

# Índice de contenidos

## Volumen I

### Parte I • El campo de la pediatría i

- Capítulo 1 • Aspectos generales de la pediatría 1  
Bonita F. Stanton y Richard E. Behrman
- Capítulo 2 • Calidad y seguridad en la asistencia sanitaria infantil 12  
Carole Lannon
- Capítulo 3 • Ética en la atención pediátrica 18  
Robert M. Nelson
- Capítulo 4 • Aspectos culturales de la práctica pediátrica 24  
Bonita F. Stanton
- Capítulo 5 • Avances en salud infantil: guías preventivas, detección selectiva y asesoramiento 27  
Joseph F. Hagan Jr. y Paula M. Duncan

### Partell • Crecimiento, desarrollo y conducta 33

- Capítulo 6 • Visión general y valoración de la variabilidad 33  
Susan Feigelman
- 6.1 • VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL FETO 38  
Susan Feigelman
- Capítulo 7 • El recién nacido 41  
John Olsson
- Capítulo 8 • El primer año 43  
Susan Feigelman
- Capítulo 9 • Segundo año 48  
Susan Feigelman
- Capítulo 10 • Edad preescolar 54  
Susan Feigelman
- Capítulo 11 • Infancia media 57  
Susan Feigelman
- Capítulo 12 • Adolescencia 60  
Arik V. Marcell
- Capítulo 13 • La conducta sexual 65
- 13.1 • DESARROLLO DE LA CONDUCTA SEXUAL 65  
Richard Dalton
- 13.2 • TRASTORNO DE LA IDENTIDAD SEXUAL 66  
Ligia Peralta
- 13.3 • HOMOSEXUALIDAD EN LA ADOLESCENCIA 68  
Gary Remafedi
- Capítulo 14 • Valoración del crecimiento 70  
Virginia Keane
- Capítulo 15 • Cribado y control del desarrollo 74  
Francés Page Glascoe
- Capítulo 16 • Servicios de cuidados infantiles 81  
Laura Stout Sosinsky y Walter S. Gilliam
- Capítulo 17 • Separación, pérdida y duelo 86  
Janet R. Serwint
- Capítulo 18 • Medicina del sueño 91  
Judith A. Owens

### Panelli • Trastornos psicológicos 101

- Capítulo 19 • Evaluación y entrevista 101  
Mary Margaret Gleason, Prashi E. Shah y Neil W. Boris
- Capítulo 20 • Tratamiento psicológico de los niños y adolescentes 105  
Richard Dalton y Neil W. Boris
- 20.1 • ENFERMEDAD Y MUERTE 105
- 20.2 • PSICOFARMACOLOGÍA 106
- 20.3 • PSICOTERAPIA 109
- 20.4 • HOSPITALIZACIÓN PSIQUIÁTRICA 109
- Capítulo 21 • Enfermedades psicosomáticas 110  
Jorge H. Daruna, Alessandra N. Kazura, Neil W. Boris y Richard Dalton
- Capítulo 22 • Trastornos vegetativos 113  
Neil W. Boris y Richard Dalton
- 22.1 • TRASTORNO DE RUMIACIÓN 113
- 22.2 • PICA 113
- 22.3 • ENURESIS 113
- 22.4 • ENCOPRESIS 114
- Capítulo 23 • Tics y trastornos de los hábitos 115  
Mary Margaret Gleason, Neil W. Boris y Richard Dalton
- Capítulo 24 • Trastornos de ansiedad 117  
Brian Stafford, Neil W. Boris y Richard Dalton
- Capítulo 25 • Trastornos del estado de ánimo 121  
Christopher M. Boriolo y Neil W. Boris
- 25.1 • DEPRESIÓN MAYOR 121
- 25.2 • TRASTORNO DISTÍMICO 122
- 25.3 • TRASTORNO BIPOLAR 122
- Capítulo 26 • Suicidio e intento de suicidio 124  
Neil W. Boris y Richard Dalton
- Capítulo 27 • Trastornos de la conducta alimentaria 127  
Amy C. Abraham y Brian Stafford
- Capítulo 28 • Trastornos por conducta perturbadora 131  
Neil W. Boris y Richard Dalton
- Capítulo 29 • Trastornos generalizados del desarrollo y psicosis infantil 133  
Prashi E. Shah, Richard Dalton y Neil W. Boris
- 29.1 • TRASTORNO AUTISTA 133
- 29.2 • TRASTORNO DE ASPERGER 136
- 29.3 • TRASTORNO DESINTEGRADOR DE LA INFANCIA 136
- 29.4 • TRASTORNO DE REH 137
- 29.5 • ESQUIZOFRENIA INFANTIL 137
- 29.6 • ALUCINACIONES FÓBICAS AGUDAS 138
- Capítulo 30 • Patrones de desarrollo y función en el niño en edad escolar 139  
Desmond P. Kelly
- Capítulo 31 • Trastorno por hiperactividad con déficit de atención 146  
Natoshia Raishevich y Peter S. Jensen

## Capítulo 32 • Discapacidades específicas para el aprendizaje y el lenguaje 150

### 32.1 • DISLEXIA 150

G.Reid Lyon, Sally E. Shaywitz y Bennet A. Shaywitz

### 32.2 • TRASTORNOS DEL DESARROLLO DEL LENGUAJE

Y DE LA COMUNICACIÓN 152

Mark D. Simms y Robert L. Schum

## Parte IV • Niños con necesidades especiales 154

### Capítulo 33 • Adopción 163

Mark D. Simms y Madelyn Freundlich

### Capítulo 34 • Acogida 164

Mark D. Simms y Madelyn Freundlich

### Capítulo 35 • Repercusión de la violencia en los niños 166

Marilyn Augustyn y Barry Zuckerman

#### 35.1 • ACOSO Y VIOLENCIA ESCOLAR 168

Douglas Vanderbilt Marilyn Augustyn

#### 35.2 • EFECTOS DE LA GUERRA SOBRE LOS NIÑOS 169

Isaiah D. Wexler y Eitan Kerem

### Capítulo 36 • Malos tratos y abandono 171

Charles F. Johnson

#### 36.1 • ABUSO SEXUAL 178

#### 36.2 • SÍNDROME DE MUNCHAUSEN POR PODERES (SMPP) 182

### Capítulo 37 • Fracaso del desarrollo 184

Howard Bauchner

### Capítulo 38 • Alteraciones del desarrollo y enfermedades crónicas 187

Paul H. Wise

#### 38.1 • ENFERMEDADES CRÓNICAS EN LA INFANCIA 188

Paul H. Wise

#### 38.2 • RETRASO MENTAL (DISCAPACIDAD INTELECTUAL) 191

Bruce K. Shapiró y Mark Batshaw

### Capítulo 39 • Trasplante de órganos 197

Laurence H. Mathers Jr. y Lorry R. Franke

### Capítulo 40 • Cuidados paliativos pediátricos. Asistencia a niños con enfermedades incurables 200

Stephen Liben

#### 40.1 • AFLICCIÓN Y DUELO 206

Robert M. Kliegman

## Parte V • Nutrición 209

### Capítulo 41 • Necesidades nutricionales 209

William C. Heird

### Capítulo 42 • La alimentación de los lactantes y los niños pequeños 214

William C. Heird

### Capítulo 43 • Inseguridad alimentaria, hambre y desnutrición 225

William C. Heird

### Capítulo 44 • Sobrepeso y obesidad 232

Joseph A. Skelton y Colin D. Rudolph

### Capítulo 45 • Deficiencia y exceso de vitamina A 242

Maija H. Zile

### Capítulo 46 • Deficiencia y exceso de vitaminas del complejo B 246

Wanda L. Chenoweth

#### 46.1 • TIAMINA (VITAMINA B<sub>1</sub>) 246

#### 46.2 • RIBOFLAVINA (VITAMINA B<sub>2</sub>) 247

#### 46.3 • NIACINA 247

#### 46.4 • VITAMINA B<sub>6</sub> (PIRIDOXINA) 249

#### 46.5 • BIOTINA 250

#### 46.6 • FOLATO 250

#### 46.7 • VITAMINA B<sub>12</sub> (COBALAMINA) 250

### Capítulo 47 • Vitamina C (ácido ascórbico) 251

Maija H. Zile y Wanda L. Chenoweth

### Capítulo 48 • Raquitismo e hipervitaminosis D 253

Larry A. Greenbaum

### Capítulo 49 • Deficiencia de vitamina E 263

Larry A. Greenbaum

### Capítulo 50 • Deficiencia de vitamina K 264

Larry A. Greenbaum

### Capítulo 51 • Deficiencias de micronutrientes minerales 265

Larry A. Greenbaum

## Parte VI • Fisiopatología de los líquidos corporales

## y tratamiento hidroelectrolítico 267

### Capítulo 52 • Trastornos electrolíticos y acidobásicos 267

Larry A. Greenbaum

#### 52.1 • COMPOSICIÓN DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES 267

#### 52.2 • REGULACIÓN DE LA OSMOLALIDAD Y EL VOLUMEN 269

#### 52.3 • SODIO 272

#### 52.4 • POTASIO 279

#### 52.5 • MAGNESIO 285

#### 52.6 • FÓSFORO 287

#### 52.7 • EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO 291

### Capítulo 53 • Terapia de mantenimiento y de reposición 309

Larry Greenbaum

### Capítulo 54 • Tratamiento del déficit 313

Larry Greenbaum

### Capítulo 55 • Tratamiento hidroelectrolítico de trastornos específicos 316

Larry Greenbaum

#### 55.1 • DIARREA AGUDA Y REHIDRATACIÓN ORAL 316

#### 55.2 • DIARREA EN NIÑOS CON MALNUTRICIÓN CRÓNICA 318

#### 55.3 • ESTENOSIS PILÓRICA 318

#### 55.4 • LÍQUIDOS PERIOPERATORIOS 319

## Parte VII • Farmacoterapia en pediatría 321

### Capítulo 56 • Farmacogenética, farmacogenómica y farmacoproteómica 321

J. Steven Leeder, Gideon Koren y Jacob V. Aranda

### Capítulo 57 • Principios de farmacoterapia 331

Peter Gal y Michael D. Reed

### Capítulo 58 • Intoxicaciones 339

George C. Rodgers, Jr., Tania Condurache, Michael D. Reed,

Michelle Bestie y Peter Gal

### Capítulo 59 • Plantas medicinales 357

Kathi J. Kemper y Paula Gardiner

## Parte VIII • El niño con un cuadro agudo 361

### Capítulo 60 • Evaluación del niño enfermo en la consulta y en la clínica 363

Paul L. McCarthy

### Capítulo 61 • Control de las lesiones 366

Frederick P. Rivara y David Grossman



|  |  |
|--|--|
| Capítulo 62 • Servicios médicos de urgencias<br>pediátricas 375                        |  |
| M. Denise Dowd y Frederick P. Rivara   |  |
| Capítulo 63 • Traslado interhospitalario de lactantes y niños<br>en estado crítico 380 |  |
| Lorry R. Frankel   |  |
| Capítulo 64 • Técnicas de monitorización de lactantes<br>y niños en estado crítico 382 |  |
| Lorry R. Frankel   |  |
| Capítulo 65 • Sistemas de puntuación y predictores de<br>mortalidad 387                |  |
| Joseph DiCarlo y Lorry R. Frankel  |  |
| Capítulo 66 • Urgencias y reanimación pediátrica 387                                   |  |
| Lawrence H. Mathers y Lorry R. Frankel   |  |
| Capítulo 67 • Urgencias y estabilización neurológica 405                               |  |
| Lorry R. Frankel   |  |
| 67.1 • MUERTE CEREBRAL 411   |  |
| Lawrence H. Mathers y Lorry R. Frankel   |  |
| Capítulo 68 • Shock 413  |  |
| Lorry R. Frankel y Saraswati Kache   |  |
| Capítulo 69 • Dificultad e insuficiencia respiratorias 421                             |  |
| Lorry R. Frankel   |  |
| Capítulo 70 • Ventilación mecánica 424   |  |
| Lorry R. Frankel y Saraswati Kache   |  |
| 70.1 • VENTILACIÓN MECÁNICA A LARGO PLAZO 429  |  |
| Lorry R. Frankel y Saraswati Kache   |  |
| Capítulo 71 • Atención urgente al niño politraumatizado 431                            |  |
| Peter S. Dayan y Bruce L. Klein  |  |
| Capítulo 72 • Estabilización nutricional 437   |  |
| Joseph V. DiCarlo  |  |
| Capítulo 73 • Ahogamiento y lesión por inmersión 438                                   |  |
| Harry J. Kallas  |  |
| Capítulo 74 • Quemaduras 450   |  |
| Alia Y. Antoon y Mary K. Donovan   |  |
| Capítulo 75 • Lesiones por frío 458  |  |
| Alia Y. Antoon y Mary K. Donovan   |  |
| Capítulo 76 • Anestesia y cuidados perioperatorios 460                                 |  |
| Randall C. Wetzel  |  |
| Capítulo 77 • Tratamiento del dolor en los niños 475                                   |  |
| Lonnie K. Zeltzer y Heather Krell  |  |

## Parte IX • Genética humana 485

|  |  |
|--|--|
| Capítulo 78 • Implicaciones genéticas en la medicina<br>pediátrica 485                       |  |
| Bruce R. Korf  |  |
| Capítulo 79 • El genoma humano 487   |  |
| Bruce R. Korf  |  |
| Capítulo 80 • Patrones de herencia genética 492  |  |
| Nathaniel H. Robin   |  |
| Capítulo 81 • Citogenética 502   |  |
| Maria Descartes y Andrew J. Carroll  |  |
| Capítulo 82 • La genética en las enfermedades comunes 517                                    |  |
| Helen N. Lyon y Bruce R. Korf  |  |
| 82.1 • PRINCIPALES ESTRATEGIAS EN EL ESTUDIO DE LOS TRASTORNOS<br>PEDIÁTRICOS HABITUALES 518 |  |
| 82.2 • SITUACIÓN ACTUAL DE LA GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES<br>COMUNES EN LA INFANCIA 520     |  |

|   |  |
|---|--|
| Capítulo 83 • Integración de la genética en la práctica<br>pediátrica 522 |  |
| Bruce R. Korf   |  |
| 83.1 • CONSEJO GENÉTICO 523   |  |
| 83.2 • TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS 525                      |  |

## Parte X • Enfermedades metabólicas 527

|  |  |
|--|--|
| Capítulo 84 • Introducción a los errores congénitos<br>del metabolismo sanguíneo 527                           |  |
| Iraj Rezvani   |  |
| Capítulo 85 • Trastornos del metabolismo<br>de los aminoácidos 529   |  |
| 85.1 • FENILALANINA 529  |  |
| Iraj Rezvani   |  |
| 85.2 • TIROSINA 532  |  |
| Grant A. Mitchell y Iraj Rezvani   |  |
| 85.3 • METIONINA 536   |  |
| Iraj Rezvani y David S. Rosenblatt   |  |
| 85.4 • CISTEÍNA/CISTINA 539  |  |
| Iraj Rezvani   |  |
| 85.5 • TRIPTÓFANO 539  |  |
| Iraj Rezvani   |  |
| 85.6 • VALINA, LEUCINA, ISOLEUCINA Y ACIDEMIAS ORGÁNICAS<br>RELACIONADAS 540                                   |  |
| Iraj Rezvani y David S. Rosenblatt   |  |
| 85.7 • GLICINA 549   |  |
| Iraj Rezvani   |  |
| 85.8 • SERINA 551  |  |
| Iraj Rezvani   |  |
| 85.9 • PROLINA 552   |  |
| Iraj Rezvani   |  |
| 85.10 • ÁCIDO GLUTÁMICO 553  |  |
| Iraj Rezvani   |  |
| 85.11 • CICLO DE LA UREA E HIPERAMONIEMIA (ARGININA, CITRULINA,<br>ORNITINA) 555                               |  |
| Iraj Rezvani   |  |
| 85.12 • HISTIDINA 561  |  |
| Iraj Rezvani   |  |
| 85.13 • USINA 561  |  |
| Iraj Rezvani   |  |
| 85.14 • ÁCIDO ASPÁRTICO (ENFERMEDAD DE CANAVAN) 563  |  |
| Reuben K. Matalón  |  |
| Capítulo 86 • Defectos del metabolismo de los lípidos 567  |  |
| 86.1 • TRASTORNOS DE LA (3-OXIDACIÓN MITOCONDRIAL DE LOS ÁCIDOS<br>GRASOS 567                                  |  |
| Charles A. Stanley y Michael J. Bennett  |  |
| 86.2 • TRASTORNOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS DE CADENA MUY LARGA 573   |  |
| Hugo W. Moser  |  |
| 86.3 • TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y EL TRANSPORTE<br>DE LAS LIPOPROTEÍNAS 580                                  |  |
| William A. Neal  |  |
| 86.4 • LIPIDOSIS 593   |  |
| Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick   |  |
| 86.5 • MUCOLIPIDOSIS 601   |  |
| Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick   |  |
| Capítulo 87 • Defectos del metabolismo de los hidratos<br>de carbono 601                                       |  |
| Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen  |  |
| 87.1 • ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO 601  |  |
| Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen  |  |
| 87.2 • TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA GALACTOSA 609  |  |
| Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen  |  |
| 87.3 • DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA 611   |  |
| Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen  |  |
| 87.4 • TRASTORNOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO DE LOS HIDRATOS<br>DE CARBONO ASOCIADOS A ACIDOSIS LÁCTICA 611 |  |
| Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen  |  |

- 87.5 • TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS PENTOSAS *m*  
Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen
- 87.6 • TRASTORNOS DE LA DEGRADACIÓN Y ESTRUCTURA  
DE LAS GLUCOPROTEÍNAS 617  
Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick

Capítulo 88 • Mucopolisacaridosis 620  
Jürgen Spranger

Capítulo 89 • Trastornos del metabolismo de purinas  
y pirimidinas 627  
James C. Harris

Capítulo 90 • Progeria 636  
W. Ted Brown

Capítulo 91 • Porfirias 637  
Karl E. Anderson, Chul Lee y Robert J. Desnick

Capítulo 92 • Hipoglucemia 655  
Mark A. Sperling

## Parte XI • Et feto y el recién nacido 671

Capítulo 93 • Visión global sobre mortalidad y morbilidad 671  
Barbara J. Stoll

- Capítulo 94 • El recién nacido 675  
Barbara J. Stoll
- 94.1 • HISTORIA CLÍNICA EN PEDIATRÍA NEONATAL 675
- 94.2 • EXPLORACIÓN FÍSICA DEL RECIÉN NACIDO 675
- 94.3 • ASISTENCIA HABITUAL EN EL PARITORIO 679
- 94.4 • CUIDADOS EN LA UNIDAD DE NEONATOS SANOS 681
- 94.5 • VÍNCULO MADRE-HIJO 681

Capítulo 95 • Embarazos de alto riesgo 683  
Barbara J. Stoll

- Capítulo 96 • El feto 687  
Barbara J. Stoll e Ira Adams-Chapman
- 96.1 • CRECIMIENTO Y MADURACIÓN FETALES 687
- 96.2 • SUFRIMIENTO FETAL 688
- 96.3 • ENFERMEDAD MATERNA Y FETO 691
- 96.4 • MEDICACIÓN MATERNA, EXPOSICIÓN A TOXINAS Y FETO 692
- 96.5 • TERATÓGENOS 692
- 96.6 • RADIACIÓN 693
- 96.7 • DIAGNÓSTICO INTRAUTERINO DE LA ENFERMEDAD FETAL 694
- 96.8 • TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES FETALES 696

- Capítulo 97 • El niño de alto riesgo 698  
Barbara J. Stoll e Ira Adams-Chapman
- 97.1 • EMBARAZOS MÚLTIPLES 699
- 97.2 • PREMATURIDAD Y CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETRASADO 701
- 97.3 • RECIÉN NACIDOS POSTÉRMINO 710
- 97.4 • GRANDES PARA LA EDAD DE GESTACIÓN 710
- 97.5 • TRANSPORTE DE LOS RECIÉN NACIDOS 710

Capítulo 98 • Manifestaciones clínicas de las enfermedades  
del período neonatal 711  
Barbara J. Stoll

- Capítulo 99 • Trastornos del sistema nervioso central 713  
Ira Adams-Chapman y Barbara J. Stoll
- 99.1 • EL CRÁNEO 714
- 99.2 • HEMORRAGIA EPIDURAL, SUBDURAL Y SUBARACNOIDEA  
TRAUMÁTICA 714
- 99.3 • HEMORRAGIA INTRACRANEAL-INTRAVENTRICULAR Y LEUCOMALACIA  
PERIVENTRICULAR 715
- 99.4 • LESIÓN CEREBRAL POR INFLAMACIÓN, INFECCIÓN Y FÁRMACOS 717
- 99.5 • HIPOXIA-ISQUEMIA 718
- 99.6 • COLUMNA VERTEBRAL Y MÉDULA ESPINAL 720
- 99.7 • LESIONES DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS 720

Capítulo 100 • Urgencias en el paritorio 723  
Barbara J. Stoll e Ira Adams-Chapman

- Capítulo 101 • Enfermedades del aparato respiratorio 728  
Golde G. Dudell y Barbara J. Stoll
- 101.1 • TRANSICIÓN A LA RESPIRACIÓN PULMONAR 728
- 101.2 • APNEA 729
- 101.3 • SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN CENTRAL CONGÉNITA (MALDICIÓN  
DE ONDINA) 730  
Gabriel G. Haddad
- 101.4 • SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA (ENFERMEDAD  
DE LA MEMBRANA HIALINA) 731
- 101.5 • TAQUIPNEA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO 741
- 101.6 • ASPIRACIÓN DE MATERIAL EXTRAÑO (SÍNDROME DE ASPIRACIÓN  
FETAL, NEUMONÍA POR ASPIRACIÓN) 741
- 101.7 • ASPIRACIÓN DE MECONIO 742
- 101.8 • HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE NEONATAL (PERSISTENCIA  
DE LA CIRCULACIÓN FETAL) 744
- 101.9 • HERNIA DIAFRAGMÁTICA 746  
Peter F. Ehrlich y Arnold G. Coran
- 101.10 • HERNIA DEL AGÜERO DE MORGAGNI 749  
Peter F. Ehrlich y Arnold G. Coran
- 101.11 • HERNIA PARAESOFÁGICA 749  
Peter F. Ehrlich y Arnold G. Coran
- 101.12 • EVENTRACIÓN 749  
Peter F. Ehrlich y Arnold G. Coran
- 101.13 • ESCAPE PULMONAR DE AIRE (NEUMOTORAX, NEUMOMEDIASTINO  
Y ENFISEMA INTERSTICIAL PULMONAR) 750
- 101.14 • HEMORRAGIA PULMONAR 752

- Capítulo 102 • Trastornos del aparato digestivo 753  
Anthony J. Piazza y Barbara J. Stoll
- 102.1 • ÍLEO MECONIAL EN LA FIBROSIS QUÍSTICA 754
- 102.2 • ENTEROCOLITIS NECROSANTE NEONATAL (ECN) 755
- 102.3 • ICTERICIA E HIPERBILIRRUBINEMIA EN EL RECIÉN NACIDO 756
- 102.4 • ENCEFALOPATÍA BILIRRUBÍNICA 761

- Capítulo 103 • Trastornos hematológicos 766  
Barbara J. Stoll
- 103.1 • ANEMIA DEL RECIÉN NACIDO 766
- 103.2 • ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO  
(ERITROBLASTOSIS FETAL) 768
- 103.3 • PLÉTORA NEONATAL (POLICITEMIA) 773
- 103.4 • HEMORRAGIAS NEONATALES 773

Capítulo 104 • Aparato genitourinario 775  
Barbara J. Stoll

Capítulo 105 • El ombligo 775  
Barbara J. Stoll

- Capítulo 106 • Alteraciones metabólicas 777  
Barbara J. Stoll
- 106.1 • SÍNDROME PRODUCIDO POR LOS INHIBIDORES SELECTIVOS  
DE RECAPTACIÓN DE LA SEROTONINA MATERNA Y SÍNDROMES  
CONDUCTUALES NEONATALES 780
- 106.2 • SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL 780

- Capítulo 107 • Sistema endocrino 782  
Barbara J. Stoll
- 107.1 • HIJOS DE MADRES DIABÉTICAS 783
- 107.2 • HIPOGLUCEMIA 785

Capítulo 108 • Dismorfología 786  
Anthony VVyshaw-Boris y Leslie G. Biesecker

- Capítulo 109 • Infecciones del recién nacido 794  
Barbara J. Stoll
- 109.1 • PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA 794
- 109.2 • VÍAS DE TRANSMISIÓN Y ETIOPATOGENIA 794
- 109.3 • INMUNIDAD 795
- 109.4 • ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES FETALES Y NEONATALES 797
- 109.5 • EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES NEONATALES DE COMIENZO  
PRECOZ Y TARDÍO 798

|  |     |
|--|-----|
| 109.6 • MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES INTRAUTERINAS<br>TRANSPLENTARIAS | 801 |
| 109.7 • DIAGNÓSTICO  | 804 |
| 109.8 • TRATAMIENTO  | 807 |
| 109.9 • COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO  | 809 |
| 109.10 • PREVENCIÓN  | 809 |

## Parte XII • Problemas de salud especiales en la adolescencia m

|  |     |
|--|-----|
| Capítulo 110 • Epidemiología de los problemas de salud en la<br>adolescencia | 813 |
| Renée R. Jenkins   |     |

|   |     |
|---|-----|
| Capítulo 111 • Atención sanitaria de los adolescentes | 816 |
| Renée R. Jenkins                                      |     |
| 111.1 • CUESTIONES LEGALES                            | 818 |
| 111.2 • MÉTODOS DE DETECCIÓN SELECTIVA                | 818 |
| 111.3 • PROMOCIÓN DE LA SALUD                         | 820 |

|  |     |
|--|-----|
| Capítulo 112 • Comportamiento violento | 820 |
| Renée R. Jenkins                       |     |

|  |     |
|--|-----|
| Capítulo 113 • Abuso de sustancias tóxicas | 824 |
| Renée R. Jenkins y Hoover Adger            |     |
| 113.1 • ALCOHOL                            | 828 |
| 113.2 • TABACO                             | 829 |
| 113.3 • MARIHUANA                          | 829 |
| 113.4 • INHALACIÓN DE SUSTANCIAS VOLÁTILES | 830 |
| 113.5 • ALUCINÓGENOS                       | 831 |
| 113.6 • COCAÍNA                            | 831 |
| 113.7 • ANFETAMINAS                        | 832 |
| 113.8 • OPIÁCEOS                           | 832 |
| 113.9 • ESTEROIDES ANABOLIZANTES           | 833 |

|                        |     |
|------------------------|-----|
| Capítulo 114 • La mama | 834 |
| Renée R. Jenkins       |     |

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| Capítulo 115 • Problemas menstruales | 836 |
| Renée R. Jenkins                     |     |
| 115.1 • AMENORREA                    | 837 |
| 115.2 • HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL   | 838 |
| 115.3 • DISMENORREA                  | 842 |
| 115.4 • SÍNDROME PREMENSTRUAL        | 843 |

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| Capítulo 116 • Anticoncepción      | 844 |
| Renée R. Jenkins                   |     |
| 116.1 • MÉTODOS DE BARRERA         | 845 |
| 116.2 • ESPERMICIDAS               | 846 |
| 116.3 • MÉTODOS COMBINADOS         | 846 |
| 116.4 • MÉTODOS HORMONALES         | 846 |
| 116.5 • ANTICONCEPCIÓN DE URGENCIA | 849 |
| 116.6 • DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS | 849 |

|   |     |
|---|-----|
| Capítulo 117 • Gestación en adolescentes                | 850 |
| Dianne Elfenbein, Marianne E. Felice y Renée R. Jenkins |     |

|  |     |
|--|-----|
| Capítulo 118 • Violación en adolescentes | 853 |
| Christine Barron y Marianne E. Felice    |     |

|  |     |
|--|-----|
| Capítulo 119 • Infecciones de transmisión sexual | 855 |
| Renée R. Jenkins                                 |     |

|   |     |
|---|-----|
| Capítulo 120 • Síndrome de fatiga crónica | 863 |
| Hal B. Jensen y James F. Jones            |     |

## Parte XIII • Inmunología 7

|   |     |
|---|-----|
| Sección 1—Evaluación del sistema inmunitario                      | 867 |
| Rebecca H. Buckley  |     |
| Capítulo 121 • Evaluación de una sospecha<br>de inmunodeficiencia | 867 |

|  |     |
|--|-----|
| Sección 2—Sistemas de linfocitos T, B y NK | 873 |
| Rebecca H. Buckley                         |     |

|   |     |
|---|-----|
| Capítulo 122 • Linfocitos T, linfocitos B<br>y linfocitos citolíticos espontáneos | 873 |
|---|-----|

|  |     |
|--|-----|
| Capítulo 123 • Defectos primarios de la producción<br>de anticuerpos | 879 |
| 123.1 • TRATAMIENTO DE LOS DEFECTOS DEL LINFOCITO B                  | 883 |

|   |     |
|---|-----|
| Capítulo 124 • Defectos primarios de la inmunidad celular | 884 |
|---|-----|

|  |     |
|--|-----|
| Capítulo 125 • Inmunodeficiencias celulares<br>y de anticuerpos combinadas primarias             | 886 |
| 125.1 • INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (IDCG)   | 886 |
| 125.2 • INMUNODEFICIENCIA COMBINADA (IDC)  | 889 |
| 125.3 • DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INNATA  | 891 |
| 125.4 • TRATAMIENTO DE LA INMUNODEFICIENCIA CELULAR<br>O COMBINADA                               | 892 |
| 125.5 • ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA CON<br>AUTOINMUNIDAD O PROLIFERACIÓN INMUNITARIA | 893 |

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| Sección 3—El sistema fagocítico | 895 |
|---------------------------------|-----|

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| Capítulo 126 • Neutrófilos | 895 |
| Laurence A. Boxer          |     |

|   |     |
|---|-----|
| Capítulo 127 • Monocitos, macrófagos y células<br>dendríticas | 899 |
| Richard B. Johnston Jr.                                       |     |

|                            |     |
|----------------------------|-----|
| Capítulo 128 • Eosinófilos | 902 |
| Laurence A. Boxer          |     |

|  |     |
|--|-----|
| Capítulo 129 • Trastornos de la función del fagocito | 904 |
| Laurence A. Boxer                                    |     |

|                           |     |
|---------------------------|-----|
| Capítulo 130 • Leucopenia | 909 |
| Laurence A. Boxer         |     |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| Capítulo 131 • Leucocitosis | 915 |
| Laurence A. Boxer           |     |

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| Sección 4—El sistema del complemento | 918 |
| Richard B. Johnston Jr.              |     |

|   |     |
|---|-----|
| Capítulo 132 • El sistema del complemento | 918 |
|---|-----|

|  |     |
|--|-----|
| Capítulo 133 • Trastornos del sistema del complemento  | 920 |
| 133.1 • EVALUACIÓN DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO   | 920 |
| 133.2 • DÉFICIT GÉNICOS DE LOS COMPONENTES DEL COMPLEMENTO   | 921 |
| 133.3 • DÉFICIT DE LAS PROTEÍNAS DE CONTROL DEL COMPLEMENTO<br>PLASMÁTICAS, MEMBRANARIAS O SEROSAS | 922 |
| 133.4 • TRASTORNOS SECUNDARIOS DEL COMPLEMENTO   | 922 |
| 133.5 • TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL COMPLEMENTO  | 923 |

|  |     |
|--|-----|
| Sección 5—Trasplante de células madre<br>hematopoyéticas | 924 |
|--|-----|

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| Andrea Velardi y Franco Locatelli |  |
|-----------------------------------|--|

|   |     |
|---|-----|
| Capítulo 134 • Principios e indicaciones clínicas | 924 |
|---|-----|

|  |     |
|--|-----|
| Capítulo 135 • TCMH de fuentes o donantes alternativos | 927 |
|--|-----|

|   |     |
|---|-----|
| Capítulo 136 • Enfermedad de injerto contra huésped (EICH)<br>y rechazo | 930 |
|---|-----|

|  |     |
|--|-----|
| Capítulo 137 • Complicaciones infecciosas del TCMH | 931 |
|--|-----|

|   |     |
|---|-----|
| Capítulo 138 • Efectos tardíos del TCMH | 932 |
|---|-----|

## Parte XIV • Enfermedades alérgicas 935

|  |     |
|--|-----|
| Capítulo 139 • La alergia y las bases inmunitarias<br>de las enfermedades atópicas | 935 |
| Donald Y. M. Leung   |     |

|  |     |
|--|-----|
| Capítulo 140 • Diagnóstico de las enfermedades alérgicas | 938 |
| Dan Atkins y Donald Y. M. Leung                          |     |

- Capítulo 141 • Principios terapéuticos de las enfermedades alérgicas 942  
Dan Atkins y Donald Y. M. Leung
- Capítulo 142 • Rinitis alérgica 949  
Henry Milgrom y Donald Y. M. Leung
- Capítulo 143 • Asma en la infancia 953  
Andrew H. Liu, Ronina A. Covar, Joseph D. Spahn y Donald Y. M. Leung
- Capítulo 144 • Dermatitis atópica (eczema atópico) 970  
Donald Y. M. Leung
- Capítulo 145 • Alergia a los insectos 975  
Scott H. Sicherer y Donald Y. M. Leung
- Capítulo 146 • Alergias oculares 978  
Mark Boguniewicz y Donald Y. M. Leung
- Capítulo 147 • Urticaria y angioedema (habones) 979  
Donald Y. M. Leung y Stephen C. Dreskin
- Capítulo 148 • Anafilaxia 983  
Hugh A. Sampson y Donald Y. M. Leung
- Capítulo 149 • Enfermedad del suero 985  
Scott H. Sicherer y Donald Y. M. Leung
- Capítulo 150 • Reacciones adversas a los alimentos 986  
Hugh A. Sampson y Donald Y. M. Leung
- Capítulo 151 • Reacciones adversas a los fármacos 990  
Mark Boguniewicz y Donald Y. M. Leung

## Parte XV • Enfermedades reumáticas de la infancia (enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades vasculares del colágeno) 995

- Capítulo 152 • Evaluación de la sospecha de enfermedades reumáticas 995  
Michael L. Miller
- Capítulo 153 • Tratamiento de las enfermedades reumáticas 997  
Daniel J. Lovell, Michael L. Miller y James T. Cassidy
- Capítulo 154 • Artritis reumatoide juvenil 1001  
Michael L. Miller y James T. Cassidy
- Capítulo 155 • Espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías 1011  
Michael L. Miller y Ross E. Petty
- Capítulo 156 • Artritis reactiva 1013  
Michael L. Miller y James T. Cassidy
- Capítulo 157 • Lupus eritematoso sistémico 1015  
Marisa S. Klein-Gitelman y Michael L. Miller  
157.1 • LUPUS NEONATAL 1019
- Capítulo 158 • Dermatomiositis juvenil 1019  
Lauren M. Pachman
- Capítulo 159 • Esclerodermia y fenómeno de Raynaud 1024  
Michael L. Miller
- Capítulo 160 • Enfermedad de Behçet 1027  
Abraham Gedalia
- Capítulo 161 • Síndrome de Sjögren 1028  
Abraham Gedalia
- Capítulo 162 • Síndromes hereditarios con fiebre periódica 1029  
Abraham Gedalia
- Capítulo 163 • Amiloidosis 1033  
Abraham Gedalia

- Capítulo 164 • Sarcoidosis 1035  
Margaret W. Leigh

- Capítulo 165 • Enfermedad de Kawasaki 1036  
Anne H. Rowley y Stanford T. Shulman

- Capítulo 166 • Síndromes vasculíticos 1042  
Michael L. Miller y Lauren M. Pachman  
166.1 • PÚRPURA DE SCHONLEIN-HENOCH 1043  
166.2 • ARTERITIS DE TAKAYASU 1045  
166.3 • POLIARTERITIS NUDOSA 1046  
166.4 • GRANULOMATOSIS DE WEGENER 1047  
166.5 • OTROS SÍNDROMES VASCULÍTICOS 1048

- Capítulo 167 • Síndromes que cursan con dolor osteomuscular 1049  
Michael L. Miller  
167.1 • FIBROMIALGIA 1050  
167.2 • SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO (DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA) 1050  
167.3 • ERITROMELALGIA 1050

- Capítulo 168 • Otros trastornos que cursan con artritis 1051  
Michael L. Miller

## Parte XVI • Enfermedades infecciosas 1053

### Sección 1—Generalidades 1053

- Capítulo 169 • Diagnóstico microbiológico 1053  
Anita K. M. Zaidi y Donald A. Goldmann

### Sección 2—Medidas preventivas 1058

- Capítulo 170 • Prácticas de vacunación 1058  
Walter A. Orenstein y Larry K. Pickering  
170.1 • VACUNACIÓN INTERNACIONAL 1069

- Capítulo 171 • Control de la infección y profilaxis 1070  
Margaret C. Fisher

- Capítulo 172 • Cuidados infantiles y enfermedades transmisibles 1074  
Linda A. Waggoner-Fountain

- Capítulo 173 • Consejos sanitarios para los niños que realizan viajes internacionales 1077  
Chandy C. John y Robert A. Salata  
173.1 • INFECCIONES EN NIÑOS ADOPTADOS VÍA INTERNACIONAL 1083  
R. M. Kliegman

- Capítulo 174 • Fiebre 1084  
Keith R. Powell

- Capítulo 175 • Fiebre sin foco 1087  
Keith R. Powell

- Capítulo 176 • Sepsis, shock séptico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica 1094  
Maria Annette Enrione y Keith R. Powell

- Capítulo 177 • Infecciones en pacientes inmunodeprimidos 1100  
Marian G. Michaels y Michael Green  
177.1 • INFECCIONES EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS 1100  
177.2 • INFECCIONES EN LAS INMUNODEFICIENCIAS ADQUIRIDAS 1102  
177.3 • PREVENCIÓN DE INFECCIONES EN LOS HUÉSPEDES INMUNOCOMPROMETIDOS 1107

- Capítulo 178 • Infecciones asociadas con dispositivos médicos 1108  
Patricia M. Flynn y Fred F. Barratt

### Sección 3—Tratamiento antibiótico 110

- Capítulo 179 • Principios del tratamiento antibacteriano 1110  
Mark R. Schleiss

### Sección 4—Infecciones por bacterias grampositivas 1123

- Capítulo 180 • *Staphylococcus* 1123  
James K. Todd  
180.1 • *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* 1123  
180.2 • SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO 1128  
180.3 • *STAPHYLOCOCCUS COAGULANS*-NEGATIVOS 1129
- Capítulo 181 • *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) 1130  
Jon S. Abramson y Gary D. Overturf
- Capítulo 182 • *Streptococcus* grupo A 1135  
Michael A. Gerber  
182.1 • FIEBRE REUMÁTICA 1140
- Capítulo 183 • *Streptococcus* grupo B 1145  
Catherine S. Lachenauer y Michael R. Wessels
- Capítulo 184 • *Streptococcus* grupo no-A no-B 1150  
Michael A. Gerber
- Capítulo 185 • *Enterococcus* 1151  
David B. Haslam
- Capítulo 186 • Difteria (*Corynebacterium diphtheriae*) 1153  
E. Stephen Buescher
- Capítulo 187 • *Listeria monocytogenes* 1157  
Robert S. Baltimore
- Capítulo 188 • *Actinomyces* 1160  
Richard F. Jacobs y Gordon E. Schutze
- Capítulo 189 • *Nocardia* 1162  
Richard F. Jacobs y Gordon E. Schutze

### Sección 5— Infecciones por bacterias gramnegativas 1164

- Capítulo 190 • *Neisseria meningitidis* (meningococo) 1164  
Charles R. Woods
- Capítulo 191 • *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) 1169  
Toni Darville
- Capítulo 192 • *Haemophilus influenzae* 1173  
Susan E. Crawford y Robert S. Daum
- Capítulo 193 • Chancroide (*Haemophilus ducreyi*) 1177  
Pan/in H. Azimi
- Capítulo 194 • Tos ferina (*Bordetella pertussis* y *Bordetella parapertussis*) 1178  
Sarah S. Long
- Capítulo 195 • *Salmonella* 1182  
Zulfikar Ahmed Bhutta  
195.1 • SALMONELOSIS NO TIFOIDEA 1183  
195.2 • FIEBRE ENTERICA (FIEBRE TIFOIDEA) 1186
- Capítulo 196 • *Shigella* 1191  
Theresa J. Ochoa y Thomas G. Cleary
- Capítulo 197 • *Escherichia coli* 1193  
Theresa J. Ochoa y Thomas G. Cleary
- Capítulo 198 • Cólera (*Vibrio cholerae*) 1196  
Jacqueline L. Deen
- Capítulo 199 • *Campylobacter* 1199  
Gloria P. Heresi, Shahida Baqar y James R. Murphy
- Capítulo 200 • *Yersinia* 1202  
James R. Murphy y Gloria P. Heresi  
200.1 • *YERSINIA ENTEROCOLITICA* 1202

- 200.2 • *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS* 1203  
200.3 • PESTE (*YERSINIA PESTIS*) 1203

- Capítulo 201 • *Aeromonas* *Plesiomonas* 1205  
Norma Pérez, Gloria P. Heresi, y James R. Murphy  
201.1 • *AEROMONAS* 1205  
201.2 • *PLESIOMONAS SHIGELLOSES* 1206

- Capítulo 202 • *Pseudomonas*, *Burkholderia* y *Stenotrophomonas* 1208  
Robert S. Baltimore  
202.1 • *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* 1208  
202.2 • *BURKHOLDERIA* 1210  
202.3 • *STENOTROPHOMONAS* 1211

- Capítulo 203 • Tularemia (*Francisella tularensis*) 1212  
Gordon E. Schutze y Richard F. Jacobs

- Capítulo 204 • *Brucella* 1214  
Gordon E. Schutze y Richard F. Jacobs

- Capítulo 205 • *Legionella* 1216  
Lucy S. Tompkins

- Capítulo 206 • *Bartonella* 1218  
Barbara W. Stechenberg  
206.1 • BARTOLENOSIS (*BARTONELLA BACILLIFORMIS*) 1218  
206.2 • ENFERMEDAD POR ARANAZO DE GATO (*BARTONELLA HENSELAE*) 1219  
206.3 • FIEBRE DE LAS TRINCHERAS (*BARTONELLA QUINTANA*) 1222  
206.4 • ANGIOMATOSIS BACILAR Y PELIOSIS HEPÁTICA BACILAR (*BARTONELLA HENSELAE* Y *BARTONELLA QUINTANA*) 1222

### Sección 6— Infecciones por bacterias anaerobias 1224

- Capítulo 207 • Botulismo (*Clostridium botulinum*) 1224  
Stephen S. Arnon
- Capítulo 208 • Tétanos (*Clostridium tetani*) 1228  
Stephen S. Arnon
- Capítulo 209 • Colitis pseudomembranosa (*Clostridium difficile*) 1230  
Margaret C. Fisher
- Capítulo 210 • Otras infecciones por anaerobios 1232  
Margaret C. Fisher

### Sección 7— Infecciones micobacterianas 1235

- Capítulo 211 • Principios del tratamiento antimicobacteriano 1235  
Stacene R. Maroushek
- Capítulo 212 • Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*) 1240  
Jeffery R. Starke y Flor y VI. Muñoz
- Capítulo 213 • Enfermedad de Hansen (*Mycobacterium leprae*) 1255  
Dwight A. Powell
- Capítulo 214 • Micobacterias no tuberculosas 1259  
Dwight A. Powell

### Sección 8— Infecciones por espiroquetas 1253

- Capítulo 215 • Sífilis (*Treponema pallidum*) 1263  
Parvin Azimi
- Capítulo 216 • Infecciones treponémicas no venéreas 1270  
Parvin Azimi  
216.1 • PIAN O FRAMBESIA (*TREPONEMA PERTENUE*) MIO 1270  
216.2 • BEJEL (SÍFILIS ENDÉMICA; *TREPONEMA PALLIDUM SUBESPECIE ENDEMICUM*) 1270  
216.3 • PINTA (*TREPONEMA CARATEUM*) 1270
- Capítulo 217 • *Leptospira* 1271  
Parvin Azimi

Capítulo 218 • Fiebre recurrente (*Borrelia*) 1273

Parvin Azimi

Capítulo 219 • Enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) 1274

Eugene D. Shapiro

Sección 9— Infecciones por micoplasmas 1278

Capítulo 220 • *Mycoplasma pneumoniae* 1278

Dwight A. Powell

Capítulo 221 • Micoplasmas genitales (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* y *Ureaplasma urealyticum*) 1281

Dwight A. Powell

Sección 10— Infecciones por clamidias 1283

Capítulo 222 • *Chlamydia pneumoniae* 1283

Margaret R. Hammerschlag

Capítulo 223 • *Chlamydia trachomatis* 1285

Margaret R. Hammerschlag

223.1 • TRACOMA 1285

223.2 • INFECCIONES DEL TRACTO GENITAL 1285

223.3 • CONJUNTIVITIS Y NEUMONÍA EN RECIÉN NACIDOS 1286

223.4 • ÚNFOGRANULOMA VENÉREO 1287

Capítulo 224 • Psitacosis (*Chlamydia psittaci*) 1288

Margaret R. Hammerschlag

Sección 11— Infecciones por rickettsias 1289

Capítulo 225 • Grupo de fiebres exantemáticas por rickettsias 1289

George K. Siberry y J. Stephen Dumler

225.1 • FIEBRE MANCHADA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

(*RICKETTSIA RICKETTSII*) 1289

225.2 • FIEBRE BOTONOSA (FIEBRE EXANTEMÁTICA MEDITERRÁNEA)

(*RICKETTSIA CONORII*) 1293

225.3 • RICKETTSIOSE PUSTULOSA (*RICKETTSIA AKARI*) 1294

Capítulo 226 • Tifus de los matorrales (*Orientia*

*tsutsugamushi*) 1295

J. Stephen Dumler y George K. Siberry

Capítulo 227 • Rickettsiosis del grupo de los tifus 1296

J. Stephen Dumler y George K. Siberry

227.1 • TIFUS MURINO (*RICKETTSIA TYPHI*) 1296

227.2 • TIFUS EPIDÉMICO (*RICKETTSIA PROWAZEKII*) 1297

Capítulo 228 • Ehrlichiosis y anaplasmosis 1298

George K. Siberry y J. Stephen Dumler

Capítulo 229 • Fiebre Q (*Coxiella burnetii*) 1301

J. Stephen Dumler y George K. Siberry

Sección 12— Infecciones micóticas 1303

Capítulo 230 • Fundamentos de terapéutica antifúngica 1303

Patricia Ferrieri

Capítulo 231 • *Candida* 1307

Martin E. Weisse y Stephen C. Aronoff

231.1 • INFECCIONES NEONATALES 1307

231.2 • INFECCIONES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES  
INMUNOCOMPETENTES 1308

231.3 • INFECCIONES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES  
INMUNOCOMPROMETIDOS 1309

231.4 • CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEAS CRÓNICAS 1310

Capítulo 232 • *Cryptococcus neoformans* 1310

Robert G. Flood y Stephen C. Aronoff

Capítulo 233 • *Malassezia* 1312

Martin E. Weisse

Capítulo 234 • *Aspergillus* 1313

Macdara Tynan y Stephen C. Aronoff

234.1 • SÍNDROMES DE HIPERSENSIBILIDAD 1313

234.2 • SÍNDROMES SAPROFÍTICOS (NO INVASORES) 1313

234.3 • ENFERMEDAD INVASORA 1314

Capítulo 235 • Histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*) 1316

Andrea C.S. McCoy y Stephen C. Aronoff

Capítulo 236 • Blastomicosis (*Blastomyces dermatitidis*) 1318

David M. Fleece y Stephen C. Aronoff

Capítulo 237 • Coccidioidomicosis (*Coccidioides*) 1319

Demosthenes Pappagianis

Capítulo 238 • *Paracoccidioides brasiliensis* 1322

Andrea C.S. McCoy y Stephen C. Aronoff

Capítulo 239 • Esporotricosis (*Sporothrix schenckii*) 1323

David M. Fleece y Stephen C. Aronoff

Capítulo 240 • Zigomicosis (mucormicosis) 1324

Macdara Tynan y Stephen C. Aronoff

Capítulo 241 • *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jirovecii*) 1325

Francis Gigliotti y Terry W. Wright

Sección 13— Infecciones virales 1327

Capítulo 242 • Principios del tratamiento antiviral 1327

Sharon F. Chen y Mark R. Schleiss

Capítulo 243 • Sarampión 1331

Wilbert H. Mason

Capítulo 244 • Rubéola 1337

Wilbert H. Mason

Capítulo 245 • Parotiditis 1341

Wilbert H. Mason

Capítulo 246 • Poliovirus 1344

Eric F. Simoes

Capítulo 247 • Enterovirus no polio 1350

Mark J. Abzug

Capítulo 248 • Parvovirus B19 1357

William C. Koch

Capítulo 249 • Virus del herpes simple 1360

Lawrence R. Stanberry

Capítulo 250 • Virus varicela-zóster 1366

Martin G. Myers, Jane F. Seward y Philip S. LaRussa

Capítulo 251 • Virus de Epstein-Barr 1372

Hal B. Jenson

Capítulo 252 • Citomegalovirus 1377

Sergio Stagno

Capítulo 253 • Roséola (virus herpes humanos 6 y 7) 1380

Charles T. Leach

Capítulo 254 • Virus herpes humano 8 1383

Charles T. Leach

Capítulo 255 • Virus influenza 1384

Peter Wright

Capítulo 256 • Virus parainfluenza 1387

Peter Wright

Capítulo 257 • Virus sincitial respiratorio 1388

Kenneth McIntosh

Capítulo 258 • Metapneumovirus humano 1391

James E. Crowe, Jr.

Capítulo 259 • Adenovirus 1393

Kenneth McIntosh

|  |      |   |      |
|--|------|---|------|
| Capítulo 260 • Rinovirus   | 1395 | Capítulo 280 • <i>Cryptosporidium</i> , <i>Isospora</i> , <i>Cyclospora</i><br>y <i>Microsporidia</i>                       | 1465 |
| Kenneth McIntosh   |      | Patricia M. Flynn   |      |
| Capítulo 261 • Coronavirus   | 1396 | Capítulo 281 • Tricomoniasis ( <i>Trichomonas vaginalis</i> )   | 1467 |
| Ari Bitnum y Stanley E. Read   |      | Chandy C. John y Robert A. Salata   |      |
| 261.1 • CORONAVIRUS ASOCIADO AL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO<br>GRAVE                             | 1397 | Capítulo 282 • Leishmaniasis ( <i>Leishmania</i> )  | 1468 |
|  |      | Peter C. Melby  |      |
| Capítulo 262 • Rotavirus, calicivirus y astrovirus   | 1399 | Capítulo 283 • Tripanosomiasis africana (enfermedad del<br>sueño; complejo de <i>Trypanosoma brucei</i> )                   | 1471 |
| Dorsey M. Bass   |      | Robert A. Bonomo y Robert A. Salata   |      |
| Capítulo 263 • Virus del papiloma humano   | 1402 | Capítulo 284 • Tripanosomiasis americana (enfermedad de<br>Chagas; <i>Trypanosoma cruzi</i> )                               | 1474 |
| Anna-Barbara Moscicki  |      | Robert A. Bonomo y Robert A. Salata   |      |
| Capítulo 264 • Encefalitis por arbovirus en<br>Norteamérica                                      | 1405 | Capítulo 285 • Malaria ( <i>Plasmodium</i> )  | 1477 |
| Scott B. Halstead  |      | Peter J. Krause   |      |
| Capítulo 265 • Encefalitis por arbovirus fuera de<br>Norteamérica                                | 1409 | Capítulo 286 • Babesiosis ( <i>Babesia</i> )  | 1475 |
| Scott B. Halstead  |      | Peter J. Krause   |      |
| 265.1 • ENCEFALITIS EQUINA DE VENEZUELA  | 1409 | Capítulo 287 • Toxoplasmosis ( <i>Toxoplasma gondii</i> )   | 1486 |
| 265.2 • ENCEFALITIS JAPONESA   | 1410 | Rima McLeod y Jack S. Remington   |      |
| 265.3 • ENCEFALITIS TRANSMITIDA POR GARRAPATAS   | 1411 | Sección 16 — Enfermedades por helmintos   | 1495 |
| Capítulo 266 • Fiebre dengue y fiebre hemorrágica<br>dengue                                      | 1412 | Capítulo 288 • Ascariasis ( <i>Ascaris lumbricoides</i> )   | 1495 |
| Scott B. Halstead  |      | Arlene E. Dent y James W. Kazura  |      |
| Capítulo 267 • Fiebre amarilla   | 1415 | Capítulo 289 • Uncinariasis ( <i>Necator americanus</i><br>y <i>Ancylostoma</i> spp.)                                       | 1496 |
| Scott B. Halstead  |      | Peter J. Hotez  |      |
| Capítulo 268 • Otras fiebres hemorrágicas víricas  | 1416 | 289.1 • LARVA MIGRANS CUTÁNEA   | 1498 |
| Scott B. Halstead  |      | Capítulo 290 • Tricuriasis ( <i>Trichuris trichuria</i> )   | 1499 |
| Capítulo 269 • Virus de la coriomeningitis linfocítica<br>(VCML)                                 | 1420 | Arlene E. Dent y James W. Kazura  |      |
| Hai B. Jensen  |      | Capítulo 291 • Enterobiasis ( <i>Enterobius vermicularis</i> )  | 1500 |
| Capítulo 270 • Síndrome pulmonar por hantavirus  | 1421 | Arlene E. Dent y James W. Kazura  |      |
| Scott B. Halstead  |      | Capítulo 292 • Estrongiloidiasis ( <i>Strongyloides</i><br><i>stercoralis</i> )   | 1501 |
| Capítulo 271 • Rabia   | 1423 | Arlene E. Dent y James W. Kazura  |      |
| Philip Toltzis   |      | Capítulo 293 • Filariasis linfática ( <i>Brugia malayi</i> , <i>Brugia</i><br><i>timori</i> y <i>Wuchereria bancrofti</i> ) | 1502 |
| Capítulo 272 • Poliomavirus (virus JC y BK)  | 1426 | Arlene E. Dent y James W. Kazura  |      |
| Hai B. Jensen  |      | Capítulo 294 • Otros nematodos tisulares  | 1503 |
| 272.1 • LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA   | 1427 | Arlene E. Dent y James W. Kazura  |      |
| Capítulo 273 • Síndrome de inmunodeficiencia adquirida<br>(virus de la inmunodeficiencia humana) | 1427 | Capítulo 295 • Toxocariasis (larva migrans ocular<br>y visceral)  | 1506 |
| Ram Yogev y Ellen Gould Chadwick   |      | Arlene E. Dent y James W. Kazura  |      |
| Capítulo 274 • Virus linfotrópicos de tipos I y II para las<br>células T humanas                 | 1443 | Capítulo 296 • Triquinosis ( <i>Trichinella spiralis</i> )  | 1508 |
| Hai B. Jensen  |      | Arlene E. Dent y James W. Kazura  |      |
| Capítulo 275 • Encefalopatías espongiformes<br>transmisibles                                     | 1444 | Capítulo 297 • Esquistosomiasis ( <i>Schistosoma</i> )  | 1508 |
| David M. Asher   |      | Charles H. King   |      |
| Sección 14—Terapia antiparasitaria   | 1448 | Capítulo 298 • Duelas (hepática, pulmonar<br>e intestinal)  | 1510 |
| Capítulo 276 • Fundamentos de tratamiento<br>antiparasitario                                     | 1448 | Charles H. King   |      |
| Sharon F. Chen   |      | Capítulo 299 • Infecciones por gusanos planos adultos   | 1512 |
| Sección 15 — Enfermedades protozoarias   | 1458 | Ronald Blanton  |      |
| Capítulo 277 • Meningoencefalitis amebiana<br>primaria   | 1458 | Capítulo 300 • Cisticercosis  | 1514 |
| Martin E. Weisse y Stephen C. Aronoff  |      | Ronald Blanton  |      |
| Capítulo 278 • Amebiasis   | 1460 | Capítulo 301 • Equinococosis ( <i>Echinococcus granulosus</i><br>y <i>Echinococcus multilocularis</i> )                     | 1516 |
| Chandy C. John y Robert A. Salata  |      | Ronald Blanton  |      |
| Capítulo 279 • Giardiasis y balantidiasis  | 1462 |   |      |
| Chandy C. John   |      |   |      |
| 279.1 • GIARDIA LAMBLIA  | 1462 |   |      |
| 279.2 • BALANTIDIASIS  | 1464 |   |      |

## Volumen II

### Parte XVII • El sistema digestivo 1521

#### Sección 1—Manifestaciones clínicas de la enfermedad digestiva 1521

Robert Wyllie

#### Capítulo 302 • Fenómenos fisiológicos del aparato digestivo 1521

#### Capítulo 303 • Signos y síntomas principales de las enfermedades del aparato digestivo 1522

#### Sección 2—La cavidad bucal 1529

Norman Tinanoff

#### Capítulo 304 • Desarrollo y alteraciones del desarrollo de los dientes 1529

#### Capítulo 305 • Trastornos de la boca asociados con otras afecciones 1531

#### Capítulo 306 • Maloclusión 1531

#### Capítulo 307 • Labio leporino y fisura palatina 1532

#### Capítulo 308 • Síndromes con manifestaciones bucales 1533

#### Capítulo 309 • Caries dental 1534

#### Capítulo 310 • Enfermedades periodontales 1536

#### Capítulo 311 • Traumatismos dentarios 1537

#### Capítulo 312 • Lesiones frecuentes de los tejidos blandos de la boca 1539

#### Capítulo 313 • Enfermedades de las glándulas salivales y los maxilares 1540

#### Capítulo 314 • Diagnóstico radiológico de los procesos dentarios 1540 ,

#### Sección 3—El esófago 1541

#### Capítulo 315 • Embriología, anatomía y función del esófago 1541 Susan Orenstein, John Peters, Seema Khan, Nader Youssef y Sunny Zaheed Hussain

315.1 • MANIFESTACIONES CLÍNICAS FRECUENTES Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS 1542

#### Capítulo 316 • Anomalías congénitas: atresia esofágica y fístula traqueo-esofágica 1543

Susan Orenstein, John Peters, Seema Khan, Nader Youssef y Sunny Zaheed Hussain

316.1 • ANOMALÍAS CONGÉNITAS: HENDIDURAS LARINGOTRAQUEOESOFÁGICAS 1544

#### Capítulo 317 • Alteraciones obstructivas y de la motilidad en el esófago 1545

Susan Orenstein, John Peters, Seema Khan, Nader Youssef y Sunny Zaheed Hussain

#### Capítulo 318 • Dismotilidad 1545

Susan Orenstein, John Peters, Seema Khan, Nader Youssef y Sunny Zaheed Hussain

#### Capítulo 319 • Hernia de hiato 1546

Susan Orenstein, John Peters, Seema Khan, Nader Youssef y Sunny Zaheed Hussain

#### Capítulo 320 • Enfermedad del reflujo gastroesofágico (ERGE) 1547

Susan Orenstein, John Peters, Seema Khan, Nader Youssef y Sunny Zaheed Hussain

320.1 • COMPLICACIONES DE LA ERGE 1549

#### Capítulo 321 • Esofagitis eosinofílica y esofagitis distintas de la ERGE 1550

Susan Orenstein, John Peters, Seema Khan, Nader Youssef y Sunny Zaheed Hussain

#### Capítulo 322 • Perforación esofágica 1551

Susan Orenstein, John Peters, Seema Khan, Nader Youssef y Sunny Zaheed Hussain

#### Capítulo 323 • Varices esofágicas 1552

Susan Orenstein

#### Capítulo 324 • Ingestiones 1552

Susan Orenstein

324.1 • CUERPOS EXTRAÑOS EN EL ESÓFAGO 1552

324.2 • INGESTIÓN DE CÁUSTICOS 1553

#### Sección 4—Estómago e intestino 1554

#### Capítulo 325 • Desarrollo normal, estructura y función 1554 Robert Wyllie

#### Capítulo 326 • Estenosis pilórica y anomalías congénitas del estómago 1555 Robert Wyllie

326.1 • ESTENOSIS HIPERTRÓFICA DEL PÍLORO 1555

326.2 • OBSTRUCCIÓN CONGÉNITA DE LA SALIDA GÁSTRICA 1557

326.3 • DUPLICACIÓN GÁSTRICA 1557

326.4 • VÓLVULO GÁSTRICO 1557

326.5 • GASTROPATÍA HIPERTRÓFICA 1557

#### Capítulo 327 • Atresia, estenosis y malrotación intestinal 1558

Robert Wyllie

327.1 • OBSTRUCCIÓN DUODENAL 1559

327.2 • ATRESIA Y OBSTRUCCIÓN YEYUNAL E ILEAL 1560

327.3 • MALROTACIÓN 1561

#### Capítulo 328 • Duplicaciones intestinales, divertículo de Meckel y otras reminiscencias del conducto onfalomesentérico 1562

Robert Wyllie

328.1 • DUPLICACIÓN INTESTINAL 1562

328.2 • DIVERTÍCULO DE MECKEL Y OTRAS REMINISCENCIAS DEL CONDUCTO ONFALOMESENTÉRICO 1562

#### Capítulo 329 • Trastornos de la motilidad y enfermedad de Hirschsprung 1564

Robert Wyllie

329.1 • SEUDO OBSTRUCCIÓN INTESTINAL CRÓNICA 1564

329.2 • ESTREÑIMIENTO FUNCIONAL 1565

329.3 • MEGACOLON AGANGLIÓNICO CONGÉNITO (ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG) 1565

329.4 • DISPLASIA NEURONAL INTESTINAL 1567

329.5 • SÍNDROME DE LA ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR (SÍNDROME DE WLLKLE, SÍNDROME DE LA ESCAYOLA, SÍNDROME DE COMPRESIÓN DUODENAL ARTERIOMESENTÉRICA) 1568

#### Capítulo 330 • Íleo, adherencias, invaginación y obstrucciones de asa cerrada 1568

Robert Wyllie

330.1 • ÍLEO 1568

330.2 • ADHERENCIAS 1568

330.3 • INVAGINACIÓN 1569

330.4 • OBSTRUCCIONES DE ASA CERRADA 1570

#### Capítulo 331 • Cuerpos extraños y bezoares 1571

Robert Wyllie

331.1 • CUERPOS EXTRAÑOS EN EL ESTÓMAGO E INTESTINO 1571

331.2 • BEZOARES 1571

#### Capítulo 332 • Enfermedad ulcerosa péptica en niños 1572

Samra S. Blanchard y Steven J. Czinn

332.1 • SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON 1574

#### Capítulo 333 • Enfermedad inflamatoria intestinal 1575

Jeffrey S. Hyams

333.1 • COLITIS ULCEROSA CRÓNICA 1577

333.2 • ENFERMEDAD DE CROHN (ENTERITIS REGIONAL, ILEÍTIS REGIONAL, COLITIS GRANULOMATOSA) 1580

333.3 • ENFERMEDAD DE BEHQET 1585



Capítulo 334 • Alergia a alimentos (hipersensibilidad a alimentos) 1585

Jeffrey S. Hyams

334.1 • GASTROENTERITIS EOSINOFÍLICA 1587

Capítulo 335 • Trastornos de malabsorción 1587

Manu R. Sood

335.1 • EVALUACIÓN DE NIÑOS CON SOSPECHA DE MALABSORCIÓN INTESTINAL 1589

335.2 • ENTEROPATÍA SENSIBLE AL GLUTEN (ENFERMEDAD CELÍACA) 1591

335.3 • OTROS SÍNDROMES MALABSORTIVOS 1593

335.4 • INFECCIONES INTESTINALES ASOCIADAS CON MALABSORCIÓN 1595

335.5 • TRASTORNOS POR INMUNODEFICIENCIA 1595

335.6 • ENFERMEDAD INMUNOPROLIFERATIVA DEL INTESTINO DELGADO 1596

335.7 • SÍNDROME DE INTESTINO CORTO 1596

335.8 • MALNUTRICIÓN CRÓNICA 1597

335.9 • DEFICIENCIAS ENZIMÁTICAS 1598

335.10 • TRASTORNOS HEPÁTICOS Y BILIARES QUE CAUSAN MALABSORCIÓN 1599

335.11 • DEFECTOS DE ABSORCIÓN O DE TRANSPORTE 1599

Capítulo 336 • Trasplante intestinal en niños 1602

Jorges D. Reyes

Capítulo 337 • Gastroenteritis aguda en niños 1605

Zulfiqar Ahmed Bhutta

337.1 • DIARREA DEL VIAJERO 1617

Zulfiqar Ahmed Bhutta

337.2 • PROBIÓTICOS EN LOS TRASTORNOS GASTROINTESTINALES 1618  
David Branski y Michael Wilschanski

Capítulo 338 • Diarrea crónica 1621

Fayez K. Ghishan

338.1 • DIARREA POR TUMORES SECRETORES DE HORMONAS 1626  
Joel Shilyansky

Capítulo 339 • Dolor abdominal recurrente en la infancia 1627

Robert Wyllie

Capítulo 340 • Apendicitis aguda 1628

John J. Aiken y Keith T. Oldham

Capítulo 341 • Afecciones quirúrgicas del ano, recto y COLON 1635

Michael D. Klein y Robert P. Thomas

341.1 • MALFORMACIONES ANORRECTALES 1635

341.2 • FISURA ANAL 1639

341.3 • ABSCESO Y FÍSTULA PERIANALES 1639

341.4 • HEMORROIDES 1640

341.5 • PROLAPSO RECTAL 1640

341.6 • SENO PILONIDAL Y ABSCESOS 1640

Capítulo 342 • Tumores del tracto digestivo 1641

Joel Shilyansky

Capítulo 343 • Hernias inguinales 1644

John J. Aiken y Keith T. Oldham

Sección 5—Páncreas exocrino 1650

Steven L. Werlin

Capítulo 344 • Embriología, anatomía y fisiología 1650

344.1 • ANOMALÍAS ANATÓMICAS 1651

344.2 • FISIOLÓGÍA 1651

Capítulo 345 • Pruebas de la función pancreática 1652

Capítulo 346 • Enfermedades del páncreas exocrino 1652

Capítulo 347 • Tratamiento de la insuficiencia pancreática 1653

Capítulo 348 • Pancreatitis 1653

348.1 • PANCREATITIS AGUDA 1653

348.2 • PANCREATITIS CRÓNICA 1655

Capítulo 349 • Seudoquistes pancreáticos 1656

Capítulo 350 • Tumores pancreáticos 1656

Sección 6—El hígado y las vías biliares 1657

Capítulo 351 • Morfogénesis del hígado y las vías biliares 16

Michael D. Bates y William F. Balistreri

Capítulo 352 • Manifestaciones clínicas

de las enfermedades hepáticas 1661

Lynell Boamah y William F. Balistreri

352.1 • EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE DISFUNCIÓN HEPÁTICA 1665

Capítulo 353 • Colestasis 1668

Hassan H. A-Kader y William F. Balistreri

353.1 • COLESTASIS NEONATAL 1668

353.2 • COLESTASIS EN NIÑOS MAYORES 1675

Capítulo 354 • Enfermedades metabólicas del hígado 1675

Rebecca G. Carey y William F. Balistreri

354.1 • DÉFICIT HEREDITARIO DE LA CONJUGACIÓN DE LA BILIRRUBINA (HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA NO HEMOLÍTICA FAMILIAR) 1676

354.2 • ENFERMEDAD DE WILSON 1677

354.3 • CIRROSIS INFANTIL INDIA 1678

354.4 • ENFERMEDAD NEONATAL POR DEPÓSITO DE HIERRO (ENDH) 1679

354.5 • OTRAS ENFERMEDADES METABÓLICAS DEL HÍGADO 1679

Capítulo 355 • Hepatitis vírica 1680

Nada Yazigi y William F. Balistreri

Capítulo 356 • Absceso hepático 1690

Stavra A. Xanthakos y William F. Balistreri

Capítulo 357 • Hepatopatía asociada con trastornos sistémicos 1692

Stavra A. Xanthakos y William F. Balistreri

Capítulo 358 • Hepatopatías mitocondriales 1696

Rebecca G. Carey y William F. Balistreri

Capítulo 359 • Hepatitis autoinmunitaria y crónica 1698

Benjamín L. Schneider y Frederick J. Suchy

Capítulo 360 • Lesión hepática inducida por fármacos y toxinas 1701

Frederick J. Suchy

Capítulo 361 • Insuficiencia hepática fulminante 1703

Frederick J. Suchy

Capítulo 362 • Enfermedades quísticas del hígado y vías biliares 1705

Frederick J. Suchy

Capítulo 363 • Enfermedades de la vesícula biliar 1707

Frederick J. Suchy

Capítulo 364 • Hipertensión portal y varices 1709

Frederick J. Suchy

Capítulo 365 • Trasplante de hígado 1712

Melissa Hurwitz y Kenneth L. Cox

Sección 7—Peritoneo 1713

Capítulo 366 • Malformaciones 1713

Jeffrey S. Hyams

Capítulo 367 • Ascitis 1714

Jeffrey S. Hyams

367.1 • ASCITIS QUILOSA 1714

Capítulo 368 • Peritonitis 1714

Elias S. Hyams y Jeffrey S. Hyams

368.1 • PERITONITIS AGUDA PRIMARIA 1715

368.2 • PERITONITIS AGUDA SECUNDARIA 1715

368.3 • PERITONITIS AGUDA SECUNDARIA LOCALIZADA (ABSCESO PERITONEAL) 1716

Capítulo 369 • Hernia epigástrica 1716

John J. Aiken y Keith T. Oldham

369.1 • HERNIA A TRAVÉS DE UNA INCISIÓN 1717

## Parte XVIII • El aparato respiratorio 1719

### Sección 1— Desarrollo y función 1719

#### Capítulo 370 • Fisiopatología y regulación respiratoria 1719 Ashok P. Sarnaik y Sabrina M. Heidemann

- 370.1 • VOLÚMENES Y CAPACIDADES PULMONARES EN ESTADO SANO Y ENFERMO 1719
- 370.2 • PARED TORÁCICA 1719
- 370.3 • MECÁNICA PULMONAR Y TRABAJO RESPIRATORIO EN ESTADO SANO Y ENFERMO 1721
- 370.4 • DINÁMICA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS EN ESTADO SANO Y ENFERMO 1722
- 370.5 • INTERPRETACIÓN DE LOS SIGNOS CLÍNICOS PARA LOCALIZAR EL LUGAR DE LA PATOLOGÍA 1723
- 370.6 • RELACIÓN VENTILACIÓN-PERFUSIÓN (V/Q) EN ESTADO SANO Y ENFERMO 1724
- 370.7 • INTERCAMBIO GASEOSO EN ESTADO SANO Y ENFERMO 1724
- 370.8 • INTERPRETACIÓN DE LA GASOMETRÍA ARTERIAL 1726
- 370.9 • VASCULARIZACIÓN PULMONAR EN ESTADO SANO Y ENFERMO 1727
- 370.10 • RESPUESTA INMUNOLÓGICA PULMONAR A LAS AGRESIONES 1727
- 370.11 • REGULACIÓN DE LA RESPIRACIÓN 1728

#### Capítulo 371 • Diagnóstico de las neumopatías 1731 Gabriel G. Haddad y Thomas P. Green

#### Capítulo 372 • Síndrome de muerte súbita del lactante 1736 Cari E. Hunt y Fern R. Hauck

### Sección 2— Trastornos del aparato respiratorio 1742

#### Capítulo 373 • Trastornos nasales congénitos 1742 Joseph Haddad, Jr.

#### Capítulo 374 • Trastornos adquiridos de la nariz 1744 Joseph Haddad, Jr.

- 374.1 • CUERPOS EXTRAÑOS 1744
- 374.2 • EPISTAXIS 1745

#### Capítulo 375 • Pólipos nasales 1746 Joseph Haddad, Jr.

#### Capítulo 376 • Resfriado común 1747 Ronald B. Turner y Gregory F. Hayden

#### Capítulo 377 • Sinusitis 1749 Diane E. Pappas y J. Owen Hendley

#### Capítulo 378 • Faringitis aguda 1752 Gregory F. Hayden y Ronald B. Turner

#### Capítulo 379 • Absceso retrofaríngeo, absceso faríngeo lateral (parafaríngeo) y celulitis/absceso periamigdalino 1754 Diane E. Pappas y J. Owen Hendley

#### Capítulo 380 • Amígdalas y adenoides 1756 Ralph F. Wetmore

#### Capítulo 381 • Síntomas respiratorios crónicos o recidivantes 1758 Thomas F. Boaty y Thomas P. Green

#### Capítulo 382 • Obstrucción inflamatoria aguda de las vías altas (crup, epiglotitis, laringitis y traqueítis bacteriana) 1762 Genie E. Roosevelt

- 382.1 • OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA ALTA DE ORIGEN INFECCIOSO 1762
- 382.2 • TRAQUEÍTIS BACTERIANA 1766

#### Capítulo 383 • Anomalías congénitas de la laringe, tráquea y bronquios 1767 Lauren D. Holinger

- 383.1 • LARINGOMALACIA 1767
- 383.2 • ESTENOSIS SUBGLÓTICA CONGÉNITA 1767
- 383.3 • PARÁLISIS DE LAS CUERDAS VOCALES 1768
- 383.4 • MEMBRANAS LARÍNGEAS CONGÉNITAS Y ATRESIA 1768
- 383.5 • HEMANGIOMAS SUBGLÓTICO CONGÉNITO 1768
- 383.6 • LARINGOCELES Y QUISTES SACULARES 1768

#### 383.7 • HENDIDURA LARÍNGEA POSTERIOR (HLP) Y HENDIDURA LARINGOTRAQUEOESOFÁGICA (HLTE) 1768

#### 383.8 • ANOMALÍAS VASCULARES Y CARDÍACAS 1768

#### 383.9 • ESTENOSIS, MEMBRANAS Y ATRESIA DE LA TRÁQUEA 1769

#### 383.10 • QUISTES DERIVADOS DEL INTESTINO SUPERIOR 1769

#### 383.11 • TRAQUEOMALACIA Y BRONCOMALACIA 1769

#### Capítulo 384 • Cuerpos extraños de la vía respiratoria 1769 Lauren D. Holinger

- 384.1 • CUERPOS EXTRAÑOS LARÍNGEOS 1770
- 384.2 • CUERPOS EXTRAÑOS TRAQUEALES 1770
- 384.3 • CUERPOS EXTRAÑOS BRONQUIALES 1770

#### Capítulo 385 • Estenosis laringotraqueal y estenosis subglótica 1770 Lauren D. Holinger

- 385.1 • ESTENOSIS SUBGLÓTICA CONGÉNITA 1770
- 385.2 • ESTENOSIS LARINGOTRAQUEAL ADQUIRIDA 1771

#### Capítulo 386 • Broncomalacia y traqueomalacia 1771 Jonathan D. Finder

#### Capítulo 387 • Neoplasias de la laringe, tráquea y bronquios 1772 Lauren D. Holinger

- 387.1 • NUDULOS LARÍNGEOS 1772
- 387.2 • PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECIDIVANTE (PRR) 1772
- 387.3 • HEMANGIOMAS SUBGLÓTICO CONGÉNITO 1772
- 387.4 • ANOMALÍAS VASCULARES 1773
- 387.5 • OTRAS NEOPLASIAS LARÍNGEAS 1773
- 387.6 • NEOPLASIAS DE LA TRÁQUEA 1773
- 387.7 • TUMORES BRONQUIALES 1773

#### Capítulo 388 • Sibilancias, bronquiolitis y bronquitis 1773

- 388.1 • SIBILANCIAS EN LOS LACTANTES: BRONQUIOLITIS 1773  
Kimberly Danieli Watts y Denise M. Goodman
- 388.2 • BRONQUITIS 1777  
Denise M. Goodman

#### Capítulo 389 • Enfisema e hiperinsuflación 1778 Steven R. Boas y Glenna B. Winnie

#### Capítulo 390 • Deficiencia de $\alpha$ 1-antitripsina y enfisema 1780 Glenna B. Winnie y Steven R. Boas

#### Capítulo 391 • Otras enfermedades de las vías respiratorias distales 1781 Steven R. Boas

- 391.1 • BRONQUIOLITIS OBLITERANTE 1781
- 391.2 • BRONQUITIS FOLICULAR 1782
- 391.3 • MICROLITIASIS ALVEOLAR PULMONAR 1782

#### Capítulo 392 • Trastornos pulmonares congénitos 1783 Jonathan D. Finder y Peter H. Michelson

- 392.1 • AGENESIA Y APLASIA PULMONAR 1783
- 392.2 • HIPOPLASIA PULMONAR 1783
- 392.3 • MALFORMACIÓN ADENOMATOIDEA QUISTICA 1784
- 392.4 • SECUESTRO PULMONAR 1784
- 392.5 • QUISTES BRONCOGÉNICOS 1785
- 392.6 • LINFANGIECTASIAS PULMONARES CONGÉNITAS 1786
- 392.7 • HERNIA PULMONAR 1786
- 392.8 • OTRAS MALFORMACIONES PULMONARES CONGÉNITAS 1786

#### Capítulo 393 • Edema de pulmón 1787 Thomas Bahk, Robert Mazor y Thomas P. Green

#### Capítulo 394 • Síndromes por aspiración 1789 John L. Colombo

#### Capítulo 395 • Aspiración crónica de repetición 1790 John L. Colombo

#### Capítulo 396 • Enfermedades parenquimatosas con hipersensibilidad prominente, infiltración eosinofílica o lesiones mediadas por toxinas 1792 Oren Lakser

- 396.1 • HIPERSENSIBILIDAD FRENTE A SUSTANCIAS INHALADAS 1792

- 396.2 • ENFERMEDAD DEL TRABAJADOR DE LOS SILOS 1793
- 396.3 • PULMÓN DEL PARACUAT 1793
- 396.4 • ENFERMEDAD PULMONAR EOSINOFÍLICA (ANTERIORMENTE DENOMINADA SÍNDROME DE LÖFFLER) 1794
- Capítulo 397 • Neumonía 1795  
Theodore C. Sectish y Charles G. Prober
- Capítulo 398 • Bronquiectasias 1800  
Oren Lakser
- Capítulo 399 • Absceso pulmonar 1801  
Oren Lakser
- Capítulo 400 • Fibrosis quística 1803  
Thomas F. Boat y James D. Acton
- Capítulo 401 • Discinesia ciliar primaria (síndrome del cilio inmóvil) 1817  
Gabriel G. Haddad y Michael Kashgarian
- Capítulo 402 • Neumopatías intersticiales 1819  
Michelle S. Howenstine
- Capítulo 403 • Proteinosis alveolar pulmonar 1821  
Aaron Hamvas, Lawrence M. Nogee, Stuart C. Sweet y F. Sessions Colé
- Capítulo 404 • Trastornos hereditarios del metabolismo de las proteínas del surfactante 1822  
Aaron Hamvas, Lawrence M. Nogee y F. Sessions Colé
- Capítulo 405 • Hemosiderosis pulmonar 1824  
Mary A. Nevin
- Capítulo 406 • Hemorragia, embolia e infarto pulmonares 1826  
Mary A. Nevin
- 406.1 • EMBOLIA E INFARTO PULMONAR 1826
- 406.2 • HEMORRAGIA PULMONAR Y HEMOPTISIS 1828
- Capítulo 407 • Atelectasias 1830  
Ranna A. Rozenfeld
- Capítulo 408 • Tumores pulmonares 1832  
Susanna A. McColley
- Capítulo 409 • Pleuritis, derrames pleurales y empiema 1832  
Glenna B. Winnie
- 409.1 • PLEURITIS SECA o PLÁSTICA 1832
- 409.2 • PLEURITIS SEROFIBRINOSA O SEROSANGUÍNEA 1833
- 409.3 • PLEURITIS PURULENTO o EMPIEMA 1834
- Capítulo 410 • Neumotorax 1835  
Glenna B. Winnie
- Capítulo 411 • Neumomediastino 1837  
Glenna B. Winnie
- Capítulo 412 • Hidrotórax 1839  
Glenna B. Winnie
- Capítulo 413 • Hemotórax 1839  
Glenna B. Winnie
- Capítulo 414 • Quilotórax 1839  
Glenna B. Winnie
- Capítulo 415 • Displasia broncopulmonar 1840  
Steven Lestrud
- Capítulo 416 • Trastornos esqueléticos que alteran la función pulmonar 1841  
Steven R. Boas
- 416.1 • PECTUS EXCAVATUM (TÓRAX EN EMBUDO) 1841
- 416.2 • PECTUS CARINATUM Y FISURAS ESTERNALES 1842
- 416.3 • DISTROFIA TORÁCICA ASFIXIANTE (DISTROFIA TORÁCICA-PÉLVICA-FALÁNGICA) 1843
- 416.4 • ACONDROPLASIA 1843
- 416.5 • CLFOESCOUOSIS: ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA DEL ADOLESCENTE Y ESCOLIOSIS CONGÉNITA 1843
- 416.6 • ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LAS COSTILLAS 1844

Capítulo 417 • Enfermedades neuromusculares asociadas a disfunción respiratoria 1844  
David Gozal y Leila Kheirandish

Capítulo 418 • Enfermedades extrapulmonares con manifestaciones pulmonares 1846  
Susanna A. McColley

Capítulo 419 • Insuficiencia respiratoria crónica grave 1847  
Zehava Noah y Cynthia Budek

## Parte XIX • El sistema cardiovascular 1851

### Sección 1—Biología del desarrollo del sistema cardiovascular 1851

Daniel Bernstein

- Capítulo 420 • El desarrollo del corazón 1851
- 420.1 • MORFOGÉNESIS CARDÍACA PRECOZ 1851
- 420.2 • EL ASA CARDÍACA 1851
- 420.3 • TABICACIÓN CARDÍACA 1851
- 420.4 • DESARROLLO DEL CAYADO AÓRTICO 1853
- 420.5 • DIFERENCIACIÓN CARDÍACA 1853
- 420.6 • CAMBIOS DE LA FUNCIÓN CARDÍACA DURANTE EL DESARROLLO 1854

Capítulo 421 • La transición de la circulación fetal a la neonatal 1855

- 421.1 • LA CIRCULACIÓN FETAL 1855
- 421.2 • LA CIRCULACIÓN TRANSICIONAL 1856
- 421.3 • LA CIRCULACIÓN NEONATAL 1856
- 421.4 • HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL NEONATO (PERSISTENCIA DE LAS VÍAS CIRCULATORIAS FETALES) 1857
- 421.5 • INFLUENCIA DE LOS FACTORES AMBIENTALES FETALES SOBRE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y METABÓLICA EN ADULTOS 1857

### Sección 2—Estudio del sistema cardiovascular 1857

Daniel Bernstein

- Capítulo 422 • Historia clínica y exploración física 1857
- Capítulo 423 • Pruebas complementarias 1864
- 423.1 • ESTUDIOS RADIOLÓGICOS 1864
- 423.2 • ELECTROCARDIOGRAFÍA 1865
- 423.3 • DATOS HEMATOLÓGICOS 1869
- 423.4 • ECDCARDIOGRAFÍA 1869
- 423.5 • PRUEBA DE ESFUERZO 1873
- 423.6 • RM, ARM, TC Y ESTUDIOS CON RADIOISÓTOPOS 1873
- 423.7 • CATETERISMO CARDÍACO DIAGNÓSTICO E INTERVENCIONISTA 1874

### Sección 3—Cardiopatías congénitas 1878

Daniel Bernstein

- Capítulo 424 • Epidemiología y bases genéticas de las cardiopatías congénitas 1878
- Capítulo 425 • Estudio del lactante o del niño con una cardiopatía congénita 1881

Capítulo 426 • Cardiopatías congénitas no cianóticas: cardiopatías con cortocircuito de izquierda a derecha 1883

- 426.1 • COMUNICACIÓN INTERAURICULAR 1883
- 426.2 • DEFECTOS TIPO OSTIUM SECUNDUM 1883
- 426.3 • COMUNICACIÓN INTERAURICULAR TIPO SENO VENOSO 1885
- 426.4 • RETORNO VENOSO PULMONAR ANÓMALO PARCIAL 1886
- 426.5 • COMUNICACIONES AURICULOVENTRICULARES (OSTIUM PRIMUM Y CONDUCTO AURICULOVENTRICULAR O DEFECTO DE LOS COJINETES ENDOCÁRDICOS) 1886
- 426.6 • COMUNICACIONES INTERVENTRICULARES 1888
- 426.7 • COMUNICACIONES INTERVENTRICULARES SUPRACRISTALES CON INSUFICIENCIA AÓRTICA 1891
- 426.8 • CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE 1891
- 426.9 • VENTANA AORTOPULMONAR 1893
- 426.10 • FÍSTULAS CORONARIAS ARTERIOVENOSAS (FÍSTULAS CORONARIO-CAVITARIAS) 1893
- 426.11 • ROTURA DE UN ANEURISMA DEL SENO DE VALSALVA 1893

**Capítulo 427 • Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones obstructivas 1894**

- 427.1 • ESTENOSIS DE LA VÁLVULA PULMONAR CON TABIQUE INTERVENTRICULAR ÍNTEGRO 1894
- 427.2 • ESTENOSIS PULMONAR INFUNDIBULAR Y VENTRÍCULO DERECHO DE DOBLE CÁMARA 1897
- 427.3 • ESTENOSIS PULMONAR COMBINADA CON CORTOCIRCUITOS INTRACARDÍACOS 1897
- 427.4 • ESTENOSIS PULMONARES PERIFÉRICAS 1897
- 427.5 • ESTENOSIS AÓRTICA 1898
- 427.6 • COARTACIÓN DE LA AORTA 1900
- 427.7 • COARTACIÓN ASOCIADA A COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR 1902
- 427.8 • COARTACIÓN ASOCIADA A OTRAS ANOMALÍAS CARDÍACAS Y A INTERRUPCIÓN DEL CAYADO AÓRTICO 1902
- 427.9 • ESTENOSIS MITRAL CONGENITA 1903
- 427.10 • HIPERTENSIÓN PULMONAR VENOSA 1903

**Capítulo 428 • Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones por regurgitación 1904**

- 428.1 • INSUFICIENCIA VALVULAR Y AUSENCIA CONGENITA DE LA VÁLVULA PULMONAR 1904
- 428.2 • INSUFICIENCIA MITRAL CONGENITA 1904
- 428.3 • PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL 1905
- 428.4 • INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA 1905

**Capítulo 429 • Cardiopatías congénitas cianóticas: evaluación del neonato en estado crítico con cianosis y dificultad respiratoria 1906**

**Capítulo 430 • Cardiopatías congénitas cianóticas: cardiopatías con disminución del flujo pulmonar 1906**

- 430.1 • TETRALOGÍA DE FALLOT 1906
- 430.2 • TETRALOGÍA DE FALLOT CON ATRESIA PULMONAR 1911
- 430.3 • ATRESIA PULMONAR CON TABIQUE INTERVENTRICULAR ÍNTEGRO 1912
- 430.4 • ATRESIA TRICUSPÍDEA 1913
- 430.5 • VENTRÍCULO DERECHO DE DOBLE SALIDA CON ESTENOSIS PULMONAR 1915
- 430.6 • TRANSPOSICIÓN DE LAS GRANDES ARTERIAS CON COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR Y ESTENOSIS PULMONAR ASOCIADAS 1915
- 430.7 • ANOMALÍA DE EBSTEIN DE LA VÁLVULA TRICÚSPIDE 1915

**Capítulo 431 • Cardiopatías congénitas cianóticas: lesiones con aumento del flujo sanguíneo pulmonar 1918**

- 431.1 • D-TRANSPOSICIÓN DE LAS GRANDES ARTERIAS 1918
- 431.2 • D-TRANSPOSICIÓN DE LAS GRANDES ARTERIAS CON TABIQUE INTERVENTRICULAR ÍNTEGRO 1919
- 431.3 • TRANSPOSICIÓN DE LAS GRANDES ARTERIAS CON COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR ASOCIADA 1920
- 431.4 • L-TRANSPOSICIÓN DE LAS GRANDES ARTERIAS (TRANSPOSICIÓN CORREGIDA) 1921
- 431.5 • VENTRÍCULO DERECHO DE DOBLE SALIDA SIN ESTENOSIS PULMONAR 1922
- 431.6 • VENTRÍCULO DERECHO DE DOBLE SALIDA CON TRANSPOSICIÓN DE LAS GRANDES ARTERIAS (ANOMALÍA DE TAUSSIG-BING) 1922
- 431.7 • RETORNO VENOSO PULMONAR ANÓMALO COMPLETO 1922
- 431.8 • TRONCO ARTERIOSO 1924
- 431.9 • VENTRÍCULO ÚNICO (VENTRÍCULO DE DOBLE ENTRADA, CORAZÓN UNIVENTRICULAR) 1925
- 431.10 • SÍNDROME DEL CORAZÓN IZQUIERDO HIPOPLÁSICO 1926
- 431.11 • POSICIONES ANÓMALAS DEL CORAZÓN Y SÍNDROMES DE HETEROTAXIA (ASPLENIA, POLIESPLENIA) 1928

**Capítulo 432 • Otras cardiopatías congénitas y malformaciones vasculares 1930**

- 432.1 • ANOMALÍAS DEL CAYADO AÓRTICO 1930
- 432.2 • ORIGEN ANÓMALO DE LAS ARTERIAS CORONARIAS 1930
- 432.3 • FÍSTULAS PULMONARES ARTERIOVENOSAS 1933
- 432.4 • ECTOPIA CORDIS 1933
- 432.5 • DIVERTÍCULO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO 1933

**Capítulo 433 • Hipertensión pulmonar 1934**

- 433.1 • HIPERTENSIÓN PULMONAR PRIMARIA 1934
- 433.2 • ENFERMEDAD VASCULAR PULMONAR (SÍNDROME DE EISENMENGER) 1936

**Capítulo 434 • Principios generales del tratamiento de las cardiopatías congénitas 1937**

- 434.1 • EL ADULTO CON CARDIOPATÍA CONGENITA 1940

Daniel Murphy

**Sección 4—Arritmias cardíacas 1942**

Anne Dubin

**Capítulo 435 • Trastornos de la frecuencia y del ritmo cardíaco 1942**

- 435.1 • FUNDAMENTOS DEL TRATAMIENTO ANTIARRÍTMICO 1942
- 435.2 • ARRITMIA SINUSAL Y EXTRASÍSTOLES 1942
- 435.3 • TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR 1945
- 435.4 • TAQUIARRITMIAS VENTRICULARES 1947
- 435.5 • SÍNDROMES DEL Q-T LARGO 1948
- 435.6 • DISFUNCIÓN DEL NODULO SINUSAL 1948
- 435.7 • BLOQUEO AV 1949

**Capítulo 436 • Muerte súbita 1950**

**Sección 5—Cardiopatías adquiridas 1953**

Daniel Bernstein

**Capítulo 437 • Endocarditis infecciosa 1953**

**Capítulo 438 • Cardiopatía reumática 1961**

**Sección 6—Enfermedades del miocardio y del pericardio 1963**

Daniel Bernstein

**Capítulo 439 • Enfermedades del miocardio 1963**

- 439.1 • MLOCARDIOPATÍA DILATADA 1964
- 439.2 • MLOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA 1967
- 439.3 • MLOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA 1969
- 439.4 • MIOCARDITIS 1970
- 439.5 • CAUSAS NO VÍRICAS DE MIOCARDITIS 1971
- 439.6 • FIBROELASTOSIS ENDOCÁRDICA 1971

**Capítulo 440 • Enfermedades del pericardio 1972**

- 440.1 • PERICARDITIS AGUDA 1972
- 440.2 • PERICARDITIS CONSTRICTIVA 1975

**Capítulo 441 • Tumores del corazón 1975**

**Sección 7—Medidas terapéuticas cardíacas 1976**

Daniel Bernstein

**Capítulo 442 • Insuficiencia cardíaca 1976**

- 442.1 • SHOCK CARDIOGÉNICO 1981

**Capítulo 443 • Trasplante cardíaco y cardiopulmonar pediátrico 1982**

- 443.1 • TRASPLANTE CARDÍACO PEDIÁTRICO 1982
- 443.2 • TRASPLANTE CARDIOPULMONAR Y DE PULMÓN 1986

**Sección 8—Enfermedades del sistema vascular periférico 1987**

Daniel Bernstein

**Capítulo 444 • Enfermedades de los vasos sanguíneos (aneurismas y fístulas) 1987**

- 444.1 • ENFERMEDAD DE KAWASAKI 1987
- 444.2 • FÍSTULAS ARTERIOVENOSAS 1987

**Capítulo 445 • Hipertensión arterial 1988**

**Parte XX • Enfermedades de la sangre 1997**

**Sección 1—El sistema hematopoyético 1997**

**Capítulo 446 • Desarrollo del sistema hematopoyético 1997**

Robin K. Ohls y Robert D. Christensen

## Capítulo 447 • Las anemias 2003

Bertil Glader

## Sección 2—Anemias por producción inadecuada 2006

Bertil Glader

## Capítulo 448 • Anemia hipoplásica congénita (anemia de Blackfan-Diamond) 2006

## Capítulo 449 • Síndrome medular-pancreático de Pearson 2007

## Capítulo 450 • Anemias eritrocitarias puras adquiridas 2007

## Capítulo 451 • Anemia de las enfermedades crónicas y de las nefropatías 2009

451.1 • ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS (AEC) 2009

451.2 • ANEMIA DE LAS NEFROPATÍAS 2009

## Capítulo 452 • Anemias diseritropoyéticas congénitas (ADC) 2010

## Capítulo 453 • Anemia fisiológica de la lactancia 2010

## Capítulo 454 • Anemias megaloblásticas 2011

454.1 • DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO 2012

454.2 • DEFICIENCIA DE VITAMINA B<sub>12</sub> (COBALAMINA) 2013

454.3 • OTRAS ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS RARAS 2011

## Capítulo 455 • Anemia ferropénica 2011

## Capítulo 456 • Otras anemias microcíticas 2017

## Sección 3—Anemias hemolíticas 2018

## Capítulo 457 • Definiciones y clasificación de las anemias hemolíticas 2018

George B. Segel

## Capítulo 458 • Esferocitosis hereditaria 2020

George B. Segel

## Capítulo 459 • Eliptocitosis hereditaria 2023

George B. Segel

## Capítulo 460 • Estomatocitosis hereditaria 2024

George B. Segel

## Capítulo 461 • Otros defectos de la membrana 2024

George B. Segel

## Capítulo 462 • Hemoglobinopatías 2025

Michael R. DeBaun y Elliott Vichinsky

462.1 • DREPANOCITOSIS 2026

462.2 • RASGO DREPANOCÍTICO (HEMOGLOBINA AS) 2031

462.3 • OTRAS HEMOGLOBINOPATÍAS 2032

462.4 • ENFERMEDADES POR HEMOGLOBINA INESTABLE 2032

462.5 • HEMOGLOBINAS ANORMALES CON AUMENTO DE LA AFINIDAD POR EL OXÍGENO CAUSANTES DE ERITROCITOSIS 2032

462.6 • HEMOGLOBINAS ANORMALES CAUSANTES DE CIANOSIS 2032

462.7 • METAHEMOGLOBINEMIA HEREDITARIA 2032

462.8 • SÍNDROMES DE PERSISTENCIA HEREDITARIA DE LA HEMOGLOBINA FETAL (PHHF) 2033

462.9 • SÍNDROMES TALÁSEMOS 2033

## Capítulo 463 • Defectos enzimáticos 2039

George B. Segel

463.1 • DEFICIENCIA DE PIRUVATO CINASA 2039

463.2 • OTRAS DEFICIENCIAS DE ENZIMAS GLUCOLÍTICAS 2040

463.3 • DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA Y DE OTRAS DEFICIENCIAS RELACIONADAS 2040

## Capítulo 464 • Anemias hemolíticas secundarias a factores extracelulares 2042

George B. Segel

## Capítulo 465 • Anemias hemolíticas secundarias a otros factores extracelulares 2044

George B. Segel

## Sección 4—Policitemia (eritrocitosis) 2045

Karen Burns y Bruce M. Camitta

## Capítulo 466 • Policitemia primaria (policitemia rubra vera) 2045

## Capítulo 467 • Policitemias secundarias 2046

## Sección 5—Las pancitopenias 2047

## Capítulo 468 • Pancitopenias constitucionales 2047

Melvin H. Freedman

## Capítulo 469 • Pancitopenias adquiridas 2053

Jeffrey D. Hord

## Sección 6—Transfusiones de componentes

sanguíneos 2055

Ronald G. Strauss

## Capítulo 470 • Transfusiones de concentrados de hematíes y tratamiento con eritropoyetina 2055

## Capítulo 471 • Transfusiones de plaquetas 2057

## Capítulo 472 • Transfusiones de neutrófilos (granulocitos) 2058

## Capítulo 473 • Transfusiones de plasma fresco congelado 2058

## Capítulo 474 • Riesgos de las transfusiones sanguíneas 2059

## Sección 7—Enfermedades hemorrágicas

y trombóticas 2060

J. Paul Scotty Robert R. Montgomery

## Capítulo 475 • Hemostasia 2060

475.1 • ESTUDIO CLÍNICO Y ANALÍTICO DE LA HEMOSTASIA 2062

## Capítulo 476 • Deficiencias hereditarias de los factores de la coagulación (enfermedades hemorrágicas) 2066

476.1 • DEFICIENCIA DE FACTOR VIII o DE FACTOR IX

(HEMOFILIA A O B) 2066

476.2 • DEFICIENCIA DE FACTOR XI (HEMOFILIA C) 2069

476.3 • DEFICIENCIAS DE FACTORES DE CONTACTO (ENFERMEDADES NO HEMORRÁGICAS) 2070

476.4 • DEFICIENCIA DE FACTOR VII 2070

476.5 • DEFICIENCIA DE FACTOR X 2070

476.6 • DEFICIENCIA DE PROTROMBINA (FACTOR II) 2070

476.7 • DEFICIENCIA DE FACTOR V 2070

476.8 • DEFICIENCIA COMBINADA DE LOS FACTORES V Y VIII 2070

476.9 • DEFICIENCIA DE FIBRINÓGENO (FACTOR I) 2070

476.10 • DEFICIENCIA DE FACTOR XIII (DÉFICIT DE FACTOR ESTABILIZADOR DE LA FIBRINA O TRANSGLUTAMINASA) 2071

476.11 • DÉFICIT DE ANTIPLASMINA O DEL INHIBIDOR DEL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO 2071

## Capítulo 477 • Enfermedad de von Willebrand 2071

## Capítulo 478 • Predisposición hereditaria a la trombosis 2074

## Capítulo 479 • Enfermedades trombóticas adquiridas 2076

479.1 • TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y TROMBOLÍTICO 2077

## Capítulo 480 • Deficiencia posnatal de vitamina K 2079

## Capítulo 481 • Enfermedad hepática 2079

## Capítulo 482 • Inhibidores de la coagulación adquiridos 2079

## Capítulo 483 • Coagulación intravascular diseminada 2080

## Capítulo 484 • Enfermedades de las plaquetas y de los vasos sanguíneos 2081

484.1 • PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA 2082

484.2 • TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR FÁRMACOS 2084

484.3 • DESTRUCCIÓN PLAQUETARIA NO INMUNITARIA 2084

484.4 • SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO 2084

484.5 • PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA 2085

484.6 • SÍNDROME DE KASABACH-MERRITT 2085

484.7 • SECUESTRO 2085

484.8 • SÍNDROMES TROMBOCITOPÉNICOS CONGÉNITOS 2085

- 484.9 • TROMBOCITOPENIA NEONATAL 2085
- 484.10 • TROMBOCITOPENIA SECUNDARIA A ENFERMEDADES ADQUIRIDAS QUE REDUCEN LA PRODUCCIÓN 2087
- 484.11 • ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA 2087
- 484.12 • TRASTORNOS ADQUIRIDOS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA 2088
- 484.13 • ALTERACIONES CONGÉNITAS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA 2088
- 484.14 • ENFERMEDADES DE LOS VASOS SANGUÍNEOS 2088

## Sección 8—El bazo 2089

Bruce M. Camitta

### Capítulo 485 • Anatomía y función del bazo 2089

### Capítulo 486 • Esplenomegalía 2091

### Capítulo 487 • Hipoesplenismo, traumatismo esplénico y esplenectomía 2091

## Sección 9—El sistema linfático 2092

Bruce M. Camitta

### Capítulo 488 • Anatomía y función del sistema linfático 2092

### Capítulo 489 • Alteraciones de los vasos linfáticos 2092

### Capítulo 490 • Linfadenopatía 2093

490.1 • ENFERMEDAD DE KIKUCHI-FUJIMOTO (LINFADENITIS NECROTIZANTE HISTIOCITARIA) 2094

490.2 • HISTIOCIITOSIS SINUSAL CON LINFADENOPATÍA MASIVA (ENFERMEDAD DE ROSAI-DORFMAN) 2094

490.3 • ENFERMEDAD DE CASTLEMAN 2094

## Parte XXI • Cáncer y tumores benignos 2097

### Capítulo 491 • Epidemiología del cáncer en niños y adolescentes 2097

Nina S. Kaddan-Lottick

### Capítulo 492 • Biología celular y molecular del cáncer 2100

Laura L. Worth

### Capítulo 493 • Principios del diagnóstico 2104

Archie Bleyer

### Capítulo 494 • Principios del tratamiento 2108

Archie Bleyer

### Capítulo 495 • Leucemias 2116

David G. Tubergen y Archie Bleyer

495.1 • LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA 2116

495.2 • LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA 2120

495.3 • SÍNDROME DE DOWN, LEUCEMIA AGUDA Y MIELOPROLIFERACIÓN 2122

495.4 • LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA 2122

495.5 • LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA JUVENIL 2122

495.6 • LEUCEMIA DE LOS LACTANTES 2122

### Capítulo 496 • Linfoma 2123

Mitchell S. Cairo y M. Brigid Bradley

496.1 • ENFERMEDAD DE HODGKIN 2123

496.2 • LINFOMA NO HODGKIN (LNH) 2126

### Capítulo 497 • Tumores cerebrales en la infancia 2128

John F. Kuttlesch, Jr. y Joann L. Ater

### Capítulo 498 • Neuroblastoma 2137

Joann L. Ater

### Capítulo 499 • Neoplasias renales 2140

Norman Jaffe y Vicki Huff

499.1 • TUMOR DE WILMS 2140

499.2 • OTROS TUMORES RENALES DE LA INFANCIA 2143

### Capítulo 500 • Sarcomas de partes blandas 2144

Carola A. S. Arndt

### Capítulo 501 • NEOPLASIAS ÓSEAS 2146

Carola A. S. Arndt

501.1 • TUMORES ÓSEOS MALIGNOS 2146

501.2 • TUMORES BENIGNOS Y LESIONES SEUDOTUMORALES ÓSEAS 2149

### Capítulo 502 • Retinoblastoma 2151

Cynthia E. Herzog

### Capítulo 503 • Neoplasias gonadales y de células germinales 2153

Cynthia E. Herzog

### Capítulo 504 • Neoplasias hepáticas 2154

Cynthia E. Herzog

### Capítulo 505 • Tumores vasculares benignos 2156

Cynthia E. Herzog

505.1 • HEMANGIOMAS 2156

505.2 • LINFANGIOMAS E HIGROMAS QUÍSTICOS 2157

### Capítulo 506 • Tumores poco frecuentes 2157

Cynthia E. Herzog

506.1 • TUMORES TIROIDEOS 2157

506.2 • MELANOMA 2158

506.3 • CARCINOMA NASOFARÍNGEO 2158

506.4 • ADENOCARCINOMA DE COLON Y RECTO 2158

506.5 • CARCINOMA DE LA CORTEZA SUPRARRENAL 2159

506.6 • TUMOR DESMOPLÁSICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS REDONDAS 2159

### Capítulo 507 • Histiocitosis de la infancia 2159

Stephan Ladisch

507.1 • HISTIOCIITOSIS DE CLASE I 2159

507.2 • HISTIOCIITOSIS DE CLASE II: LINFHISTIOCIITOSIS HEMOFAGOCÍTICA 2161

507.3 • HISTIOCIITOSIS DE CLASE III 2162

## Parte XXII • Metrología 2163

### Sección 1—Enfermedad glomerular 2163

Ira D. Davis y Ellis D. Avner

### Capítulo 508 • Introducción a las enfermedades glomerulares 2163

508.1 • ANATOMÍA DEL GLOMÉRULO 2163

508.2 • FILTRACIÓN GLOMERULAR 2163

508.3 • ENFERMEDADES GLOMERULARES 2166

### Sección 2—Enfermedades que cursan con hematuria 2168

Ira D. Davis y Ellis D. Avner

### Capítulo 509 • Evaluación clínica del niño con hematuria 2168

### Capítulo 510 • Enfermedades glomerulares que cursan con hematuria macroscópica recidivante 2170

510.1 • NEFROPATÍA IGA (NEFROPATÍA DE BERGER) 2171

510.2 • SÍNDROME DE ALPOPT (SA) 2172

510.3 • ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA BASAL GLOMERULAR ADELGAZADA 2173

### Capítulo 511 • Glomerulonefritis postinfecciosas 2173

511.1 • GLOMERULONEFRITIS POSTESTREPTOCÓCICA AGUDA 2173

511.2 • OTRAS INFECCIONES CRÓNICAS 2175

### Capítulo 512 • Glomerulopatía (glomerulonefritis) membranosa 2175

### Capítulo 513 • Glomerulonefritis membranoproliferativa (mesangiocapilar) 2176

### Capítulo 514 • Glomerulonefritis asociada con el lupus eritematoso sistémico 2177

### Capítulo 515 • Nefritis de la púrpura de Schonlein-Henoch 2178

### Capítulo 516 • Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas) 2179

### Capítulo 517 • Enfermedad de Goodpasture 2180

Capítulo 518 • Síndrome urémico-hemolítico 2181

Capítulo 519 • Hematuria originada en el tracto urinario superior 2183

519.1 • NEFRITIS INTERSTICIAL 2183

519.2 • NEFROPATÍA TÓXICA 2183

519.3 • NECROSIS CORTICAL 2183

519.4 • ~~NEFROPATÍA~~ 2183

519.5 • NEFROCALCINOSIS 2183

519.6 • ALTERACIONES VASCULARES 2183

519.7 • TROMBOSIS DE LA VENA RENAL 2183

519.8 • HLPERCALCIURIA IDIOPÁTICA 2184

Capítulo 520 • Enfermedades hematológicas productoras de hematuria 2184

520.1 • NEFROPATÍA DE CÉLULAS FALCIFORMES 2184

520.2 • COAGULOPATÍAS Y TROMBOCITOPENIA 2185

Capítulo 521 • Alteraciones anatómicas asociadas a hematuria 2185

521.1 • ANOMALÍAS CONGÉNITAS 2185

521.2 • POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA 2185

521.3 • POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE 2186

521.4 • TRAUMATISMO 2187

521.5 • TUMORES RENALES 2187

Capítulo 522 • Causas de hematuria en las vías urinarias inferiores 2187

522.1 • CISTITIS Y URETRITIS INFECCIOSAS 2187

522.2 • CISTITIS HEMORRÁGICA 2187

522.3 • EJERCICIO INTENSO 2187

522.4 • SÍNDROME DE MUNCHAUSEN 2188

Sección 3—Enfermedades que suelen cursar con proteinuria 2188

Beth A. Vogt y Ellis D. Avner

Capítulo 523 • Introducción al niño con proteinuria 2188

Capítulo 524 • Proteinuria transitoria 2188

Capítulo 525 • Proteinuria ortostática (postural) 2189

Capítulo 526 • Proteinuria permanente 2189

526.1 • PROTEINURIA GLOMERULAR 2189

526.2 • PROTEINURIA TUBULAR 2190

Capítulo 527 • Síndrome nefrótico 2190

527.1 • SÍNDROME NEFRÓTICO IDIOPÁTICO 2192

527.2 • SÍNDROME NEFRÓTICO SECUNDARIO 2194

527.3 • SÍNDROME NEFRÓTICO CONGÉNITO 2195

Sección 4—Trastornos tubulares 2196

Capítulo 528 • Función tubular 2196

Katherine MacRae Dell y Ellis D. Avner

Capítulo 529 • Acidosis tubular renal 2197

Katherine MacRae Dell y Ellis D. Avner

529.1 • ACIDOSIS TUBULAR RENAL PROXIMAL (TIPO II) 2197

529.2 • ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL (TIPO I) 2198

529.3 • NECROSIS TUBULAR RENAL HIPERPOTASÉMICA (TIPO IV) 2198

529.4 • RAQUITISMO ASOCIADO A ACIDOSIS TUBULAR RENAL 2200

Russell W. Chesney

Capítulo 530 • Diabetes insípida nefrogénica 2200

Katherine MacRae Dell y Ellis D. Avner

Capítulo 531 • Síndromes de Bartter/Gitelman y otros trastornos hereditarios del transporte tubular 2201

Katherine MacRae Dell y Ellis D. Avner

531.1 • SÍNDROME DE BARTTER 2201

531.2 • SÍNDROME DE GITELMAN 2202

531.3 • OTROS TRASTORNOS HEREDITARIOS DEL TRANSPORTE TUBULAR 2202

Capítulo 532 • Nefritis tubulointersticial 2202

Katherine MacRae Dell y Ellis D. Avner

Sección 5—Nefropatías tóxicas-insuficiencia renal 2204

Capítulo 533 • Nefropatía tóxica 2204

Beth A. Vogt y Ellis D. Avner

Capítulo 534 • Necrosis cortical 2206

Beth A. Vogt y Ellis D. Avner

Capítulo 535 • Insuficiencia renal 2206

Beth A. Vogt y Ellis D. Avner

535.1 • INSUFICIENCIA RENAL AGUDA 2206

535.2 • ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA 2210

535.3 • ENFERMEDAD RENAL TERMINAL 2213

Capítulo 536 • Trasplante renal 2214

Rodrigo E. Urizar

## Parte XXIII • Trastornos urológicos en lactantes y niños 2221

Capítulo 537 • Anomalías congénitas y disgenesias renales 2221

Jack S. Eider

Capítulo 538 • Infecciones del tracto urinario 2223

Jack S. Eider

Capítulo 539 • Reflujo vesicoureteral 2228

Jack S. Eider

Capítulo 540 • Obstrucción de las vías urinarias 2234

Jack S. Eider

Capítulo 541 • Anomalías de la vejiga 2243

Jack S. Eider

Capítulo 542 • Vejiga neurógena 2246

Jack S. Eider

Capítulo 543 • Disfunción miccional 2249

Jack S. Eider

Capítulo 544 • Anomalías del pene y la uretra 2253

Jack S. Eider

Capítulo 545 • Trastornos y anomalías del contenido escrotal 2260

Jack S. Eider

Capítulo 546 • Traumatismos del aparato genitourinario 2265

Jack S. Eider

Capítulo 547 • Litiasis urinaria 2267

Jack S. Eider

## Parte XXIV • Problemas ginecológicos de la infancia 2273

Capítulo 548 • Historia y exploración física 2273

Joseph S. Sanfilippo

Capítulo 549 • Vulvovaginitis 2274

Joseph S. Sanfilippo

Capítulo 550 • Hemorragias 2279

Joseph S. Sanfilippo

Capítulo 551 • Enfermedades de la mama 2279

Joseph S. Sanfilippo

Capítulo 552 • Hirsutismo y síndrome del ovario poliquístico 2282

Joseph S. Sanfilippo

Capítulo 553 • Tumores y actitud ante un frotis de Papanicolaou anómalo 2284

Joseph S. Sanfilippo

Capítulo 554 • Anomalías vulvovaginales y müllerianas *fosis* 2284

Joseph S. Sanfilippo

Capítulo 555 • Niñas con necesidades ginecológicas especiales 2290

Joseph S. Sanfilippo

Capítulo 556 • Técnicas de imagen en ginecología 2290  
Joseph S. Sanfilippo

Parte XXV • Sistema endocrino 2291

Sección 1—Trastornos del hipotálamo  
y de la hipófisis 2291

Capítulo 557 • Hormonas del hipotálamo y de la hipófisis 2291  
John S. Parks y Eric I. Felner

Capítulo 558 • Hipopituitarismo 2293  
John S. Parks y Eric I. Felner

Capítulo 559 • Diabetes insípida 2299  
David T. Breault y Joseph A. Majzoub  
559.1 • CAUSAS DE HIPERNATREMIA 2300

Capítulo 560 • Otras alteraciones del metabolismo y acción  
de la arginina vasopresina 2301  
David T. Breault y Joseph A. Majzoub

Capítulo 561 • Hiperpituitarismo y síndromes de talla alta  
y exceso de crecimiento 2303  
Pinchas Cohén y Melanie Shim

Capítulo 562 • Fisiología de la pubertad 2308  
Luigi Garibaldi

Capítulo 563 • Trastornos del desarrollo puberal 2309  
Luigi Garibaldi  
563.1 • PUBERTAD PRECOZ DEPENDIENTE DE GONADOTROPINAS 2309  
563.2 • PUBERTAD PRECOZ SECUNDARIA A LESIONES ORGÁNICAS  
CEREBRALES 2311  
563.3 • PUBERTAD PRECOZ TRAS RADIOTERAPIA CEREBRAL 2312  
563.4 • SÍNDROME DE PUBERTAD PRECOZ E HIPOTIROIDISMO 2312  
563.5 • TUMORES SECRETORES DE GONADOTROPINAS 2313  
563.6 • SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT (PUBERTAD PRECOZ CON  
DISPLASIA FIBROSA POLIOSTÓTICA Y PIGMENTACIÓN ANÓMALA) 2313  
563.7 • PUBERTAD PRECOZ MASCULINA FAMILIAR INDEPENDIENTE DE  
GONADOTROPINAS 2314  
563.8 • DESARROLLO PRECOZ INCOMPLETO (PARCIAL) 2314  
563.9 • PRECOCIDAD IATROGÉNICA 2315

Sección 2—Trastornos de la glándula tiroides 2316  
Stephen LaFranchi

Capítulo 564 • Desarrollo y fisiología de la glándula  
tiroides 2316  
564.1 • ESTUDIOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS 2317

Capítulo 565 • Alteraciones de la globulina transportadora  
de tiroxina 2318

Capítulo 566 • Hipotiroidismo 2319

Capítulo 567 • Tiroiditis 2327

Capítulo 568 • Bocio 2329  
568.1 • BOCIO CONGÉNITO 2329  
568.2 • BOCIO Y CRETINISMO ENDÉMICOS 2330  
568.3 • Bocio ADQUIRIDO 2331  
568.4 • BOCIO INTRATRAQUEAL 2332

Capítulo 569 • Hipertiroidismo 2332  
569.1 • ENFERMEDAD DE GRAVES 2333  
569.2 • HIPERTIROIDISMO CONGÉNITO 2336

Capítulo 570 • Carcinoma de tiroides 2337  
570.1 • NÚDULO TIROIDEO SOLITARIO 2338  
570.2 • CARCINOMA MEDULAR 2339

Sección 3—Trastornos de las glándulas  
paratiroides 2340

Daniel A. Doyle y Angelo M. DiGeorge

Capítulo 571 • Hormonas y péptidos de la homeostasis  
del calcio y del metabolismo óseo 2340

Capítulo 572 • Hipoparatiroidismo 2342

Capítulo 573 • Seudohipoparatiroidismo (osteodistrofia  
hereditaria de Albright) 2344

Capítulo 574 • Hiperparatiroidismo 2345  
574.1 • OTRAS CAUSAS DE HIPERCALCEMIA 2347

Sección 4—Trastornos de las glándulas suprarrenales 2349  
Perrin C. White

Capítulo 575 • Fisiología de la glándula suprarrenal 2349  
575.1 • HISTOLOGÍA Y EMBRIOLOGÍA 2349  
575.2 • BLOSÍNTESIS DE LOS ESTEROIDES SUPRARRENALES 2349  
575.3 • REGULACIÓN DE LA CORTEZA SUPRARRENAL 2351  
575.4 • ACCIONES DE LAS HORMONAS ESTEROIDEAS SUPRARRENALES 2351  
575.5 • MÚDULA SUPRARRENAL 2353

Capítulo 576 • Insuficiencia corticosuprarrenal 2355  
576.1 • INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA 2355  
576.2 • INSUFICIENCIA SUPRARRENAL SECUNDARIA 2359

Capítulo 577 • Hiperplasia suprarrenal congénita  
y trastornos relacionados 2360  
577.1 • HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA DEBIDA A DÉFICIT  
DE 21-HIDROXILASA 2360  
577.2 • HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA DEBIDA A DÉFICIT  
DE 11 $\beta$ -HIDROXILASA 2365  
577.3 • HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA DEBIDA A DÉFICIT  
DE 3 $\beta$ -HIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA 2365  
577.4 • HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA DEBIDA A DÉFICIT  
DE 17-HIDROXILASA 2366  
577.5 • HIPERPLASIA SUPRARRENAL LIPOIDEA 2366  
577.6 • DÉFICIT DE P450 OXIDORREDUCTASA (SÍNDROME DE ANTLEY-  
BIXLER) 2366  
577.7 • DÉFICIT DE ALDOSTERONA SINTASA 2367  
577.8 • HIPERALDOSTERONISMO SUPRIMIBLE CON GLUCOCORTICOIDES 2367

Capítulo 578 • Síndrome de Cushing 2368

Capítulo 579 • Aldosteronismo primario 2371

Capítulo 580 • Tumores suprarrenales 2371  
580.1 • TUMORES CORTICOSUPRARRENALES VIRILIZANTES 2372  
580.2 • TUMORES SUPRARRENALES FEMINIZANTES 2372

Capítulo 581 • Feocromocitoma 2372

Capítulo 582 • Masas suprarrenales 2373  
582.1 • INCIDENTALOMA SUPRARRENAL 2373  
582.2 • CALCIFICACIÓN SUPRARRENAL 2374

Sección 5—Trastornos de las gónadas 2374  
Robert Rapaport

Capítulo 583 • Desarrollo y función de las gónadas 2374

Capítulo 584 • Hipofunción testicular 2379  
584.1 • HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPO MASCULINO  
(HIPOGONADISMO PRIMARIO) 2379  
584.2 • HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPO MASCULINO  
(HIPOGONADISMO SECUNDARIO) 2382

Capítulo 585 • Seudopubertad precoz debida a tumores  
testiculares 2384

Capítulo 586 • Ginecomastia 2385

Capítulo 587 • Hipofunción ovárica 2386  
587.1 • HIPOGONADISMO HIPERGONADOTRÓPO FEMENINO  
(HIPOGONADISMO PRIMARIO) 2386  
587.2 • HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPO FEMENINO (HIPOGONADISMO  
SECUNDARIO) 2390

Capítulo 588 • Seudopubertad precoz debida a lesiones  
ováricas 2392

Capítulo 589 • Trastornos del desarrollo sexual (estados  
intersexuales) 2394  
589.1 • TDS 46,XX 2395



- 589.2 • TDS 46.XY 2396
- 589.3 • TDSOVOTESTICULARES 2402

## Sección 6—Diabetes mellitus infantil 2404

Ramin Alemzadeh y David T. Wyatt

### Capítulo 590 • Diabetes mellitus 2404

- 590.1 • INTRODUCCIÓN Y CLASIFICACIÓN 2404
- 590.2 • DIABETES MELLITUS TIPO 1 (MEDIADA POR EL SISTEMA INMUNITARIO) 2405
- 590.3 • DIABETES MELLITUS TIPO 2 2425
- 590.4 • OTROS TIPOS ESPECÍFICOS DE DIABETES 2427

## Parte XXVI • Sistema nervioso 2433

### Capítulo 591 • Evaluación neurológica 2433

Robert H. A. Haslam

### Capítulo 592 • Anomalías congénitas del sistema nervioso central 2443

Steven L. Kinsman y Michael V. Johnston

- 592.1 • DEFECTOS DEL TUBO NEURAL (DISRAFIAS) 2443
- 592.2 • ESPINA BÍFIDA OCULTA 2443
- 592.3 • MENINGOCELE 2444
- 592.4 • ~~MIELOMENINGOCELE~~ 2444
- 592.5 • ENCEFALOCELE 2447
- 592.6 • ANENCEFALIA 2447
- 592.7 • TRASTORNOS DE LA MIGRACIÓN NEURONAL 2448
- 592.8 • AGENESIA DEL CUERPO CALLOSO 2450
- 592.9 • AGENESIA DE LOS NERVIOS CRANEALES 2450
- 592.10 • MICROCEFAIA 2451
- 592.11 • HIDROCEFALIA 2452
- 592.12 • CRANEOSINOSTOSIS 2455

### Capítulo 593 • Crisis comiciales en la infancia 2457

Michael V. Johnston

- 593.1 • CRISIS FEBRILES 2457
- 593.2 • CRISIS PRIMARIAS 2458
- 593.3 • CRISIS PARCIALES 2460
- 593.4 • CRISIS GENERALIZADAS 2462
- 593.5 • MECANISMOS DE LAS CONVULSIONES 2464
- 593.6 • TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA 2465
- 593.7 • CRISIS NEONATALES 2471
- 593.8 • ESTATUS EPILEPTICO 2473

### Capítulo 594 • Procesos que simulan crisis epilépticas 2476

Michael V. Johnston

### Capítulo 595 • Cefaleas 2479

Robert H. A. Haslam

- 595.1 • MIGRAÑA 2479
- 595.2 • CEFALÉAS ORGÁNICAS 2482
- 595.3 • CEFALÉAS DE TENSIÓN O DE ESTRÉS 2482

### Capítulo 596 • Síndromes neurocutáneos 2483

Robert H. A. Haslam

- 596.1 • NEUROFIBROMATOSIS 2483
- 596.2 • ESCLEROSIS TUBEROSA 2485
- 596.3 • SÍNDROME DE STURGE-WEBER 2487
- 596.4 • ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU 2487
- 596.5 • SÍNDROME DEL NEVO LINEAL 2488
- 596.6 • SÍNDROME PHACE 2488

### Capítulo 597 • Trastornos del movimiento 2488

Michael V. Johnston

- 597.1 • ATAXIAS 2488
- 597.2 • COREA, ATETOSIS, TEMBLOR 2490
- 597.3 • ~~DISTONÍA~~ 2492
- 597.4 • Tics 2493

### Capítulo 598 • Encefalopatías 2494

Michael V. Johnston

- 598.1 • PARÁLISIS CEREBRAL 2494
- 598.2 • ENCEFALOMIOPATÍAS MITOCONDRIALES 2496
- 598.3 • OTRAS ENCEFALOPATÍAS 2498

### Capítulo 599 • Trastornos neurodegenerativos

de la infancia 2499

Michael V. Johnston

- 599.1 • ESFINGOLIPIDOSIS 2501
- 599.2 • CEROIDLIPOFUSCINOSIS NEURONALES 2503
- 599.3 • ADRENOLEUCODISTROFIA2503
- 599.4 • ~~SIALIDOSIS~~ 2504
- 599.5 • TRASTORNOS MISCELÁNEOS 2504

### Capítulo 600 • Trastornos desmielinizantes del SNC 2505

Michael V. Johnston

- 600.1 • ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM) 2505
- 600.2 • ENCEFALOMIELITIS AGUDA DISEMINADA (EMAD) 2506

### Capítulo 601 • Síndromes vasculares cerebrales

agudos 2508

Michael V. Johnston y Anne Comí

- 601.1 • TROMBOSIS/EMBOLIA ARTERIAL 2508
- 601.2 • TROMBOSIS VENOSA 2510
- 601.3 • HEMORRAGIA INTRACRANEAL 2511
- 601.4 • DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS EPISODIOS SEUDOICTALES 2511

### Capítulo 602 • Infecciones del sistema nervioso central 2512

Charles G. Prober

- 602.1 • MENINGITIS BACTERIANA AGUDA DESPUÉS DEL PERÍODO NEONATAL 2513
- 602.2 • MENINGOENCEFALITIS VÍRICA 2521
- 602.3 • MENINGITIS EOSINOFÍLICA 2523

### Capítulo 603 • Absceso cerebral 2524

Robert H. A. Haslam

### Capítulo 604 • Seudotumor cerebri 2525

Robert H. A. Haslam

### Capítulo 605 • Trastornos de la médula espinal 2526

Robert H. A. Haslam

- 605.1 • MÉDULA ANCLADA 2526
- 605.2 • DIASTEMATOMIELIA (MALFORMACIÓN POR ESCISIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL) 2527
- 605.3 • ~~SIRINGOMIELIA~~ 2527
- 605.4 • TUMORES DE LA MÉDULA ESPINAL 2528
- 605.5 • TRAUMATISMOS DE LA MÉDULA ESPINAL 2529
- 605.6 • MIELITIS TRANSVERSA 2529
- 605.7 • MALFORMACIÓN ARTERIOVENOSA 2530

## Parte XXVII ■ Trastornos neuromusculares 2531

Harvey B. Sarnat

### Capítulo 606 • Evaluación y pruebas diagnósticas 2531

### Capítulo 607 • Trastornos del desarrollo muscular 2534

- 607.1 • ~~MIOPATIA~~ MIOTU3ULAR 2534
- 607.2 • DESPROPORCIÓN CONGÉNITA DEL TIPO DE FIBRAS MUSCULARES (DCTFM) 2536
- 607.3 • MLOPATÍA NEMAÜNICA 2537
- 607.4 • MLOPATÍA DE NÚCLEOS CENTRALES Y MINORE 2538
- 607.5 • MLOPATÍA MIOFIBRILAR 2539
- 607.6 • MALFORMACIONES CEREBRALES Y DESARROLLO MUSCULAR 2539
- 607.7 • AMIOPLASIA 2539
- 607.8 • DISGENESIA MUSCULAR (SÍNDROME MIOPÁTICO DE PROTEUS) 2539
- 607.9 • HLPOTONÍA CONGÉNITA BENIGNA 2539
- 607.10 • ARTROGRIPOSIS 2539

### Capítulo 608 • Distrofias musculares 2540

- 608.1 • DISTROFIAS MUSCULARES DE DUCHENNE Y DE BECKER 2540
- 608.2 • DISTROFIA MUSCULAR DÉ EMERY-DREIFUSS 2544
- 608.3 • DISTROFIA MUSCULAR MIOTÓNICA 2544
- 608.4 • DISTROFIAS MUSCULARES DE CINTURAS 2547
- 608.5 • DISTROFIA MUSCULAR FACIOESCAPULOHUMERAL 2547
- 608.6 • DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA 2548

### Capítulo 609 • Miopatías endocrinas y tóxicas 2550

|   |      |
|---|------|
| Capítulo 610 • Miopatías metabólicas  | 2551 |
| 610.1 • PARÁLISIS PERIÓDICAS (POR ALTERACIONES DEL POTASIO)                         | 2551 |
| 610.2 • HLPERTERMIA MALIGNA   | 2552 |
| 610.3 • GLUCOGENOSIS  | 2552 |
| 610.4 • MLOPATÍAS MITOCONDRIALES  | 2553 |
| 610.5 • MLOPATÍAS LIPIÓICAS   | 2553 |
| 610.6 • MLOPATÍA POR DÉFICIT DE VITAMINA E  | 2554 |
| Capítulo 611 • Trastornos de la transmisión neuromuscular y de las neuronas motoras | 2554 |
| 611.1 • MIASTENIA GRAVE   | 2554 |
| 611.2 • ATROFIAS MUSCULARES ESPINALES   | 2557 |
| 611.3 • OTRAS ENFERMEDADES DE LA NEURONA MOTORA                                     | 2559 |
| Capítulo 612 • Neuropatías sensitivo-motoras hereditarias                           | 2559 |
| 612.1 • ATROFIA MUSCULAR PERONEAL (ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH; NSMH TIPO I)  | 2559 |
| 612.2 • ATROFIA MUSCULAR PERONEAL (TIPO AXONAL)                                     | 2560 |
| 612.3 • ENFERMEDAD DE DEJERINE-SOTTAS (NSMH TIPO III)                               | 2560 |
| 612.4 • SÍNDROME DE ROUSSY-LÉVY   | 2560 |
| 612.5 • ENFERMEDAD DE REFSUM  | 2560 |
| 612.6 • ENFERMEDAD DE FABRY   | 2561 |
| 612.7 • NEUROPATÍA AXONAL GIGANTE   | 2561 |
| 612.8 • NEUROPATÍA HIPOMIELINIZANTE CONGÉNITA                                       | 2561 |
| 612.9 • NEUROPATÍA TOMACULOSA   | 2561 |
| 612.10 • LEUCODISTROFIAS  | 2562 |
| Capítulo 613 • Neuropatías tóxicas  | 2562 |
| Capítulo 614 • Neuropatías autónomas  | 2563 |
| 614.1 • DLSAUTONOMÍA FAMILIAR   | 2563 |
| 614.2 • OTRAS NEUROPATÍAS AUTÓNOMAS   | 2564 |
| Capítulo 615 • Síndrome de Guillain-Barré   | 2565 |
| Capítulo 616 • Parálisis de Bell  | 2566 |

**Parte XXVIII • Enfermedades oculares** 2569

|   |      |
|---|------|
| Capítulo 617 • Crecimiento y desarrollo                             | 2569 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith                       |      |
| Capítulo 618 • Exploración del ojo                                  | 2569 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith                       |      |
| Capítulo 619 • Anomalías refractivas y de la acomodación            | 2572 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith                       |      |
| Capítulo 620 • Trastornos de la visión                              | 2573 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith                       |      |
| Capítulo 621 • Anomalías de la pupila y el iris                     | 2576 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith                       |      |
| Capítulo 622 • Trastornos del movimiento y el alineamiento oculares | 2578 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith                       |      |
| Capítulo 623 • Anomalías de los párpados                            | 2584 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith                       |      |
| Capítulo 624 • Enfermedades del sistema lagrimal                    | 2587 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith                       |      |
| Capítulo 625 • Enfermedades de la conjuntiva                        | 2588 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith                       |      |
| Capítulo 626 • Anomalías de la córnea                               | 2591 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith                       |      |
| Capítulo 627 • Anomalías del cristalino                             | 2593 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith                       |      |
| Capítulo 628 • Trastornos de la capa uveal                          | 2597 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith                       |      |

|  |      |
|--|------|
| Capítulo 629 • Trastornos de la retina y el vitreo | 2598 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith      |      |
| Capítulo 630 • Trastornos del nervio óptico        | 2605 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith      |      |
| Capítulo 631 • Glaucoma infantil                   | 2608 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith      |      |
| Capítulo 632 • Anomalías orbitarias                | 2610 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith      |      |
| Capítulo 633 • Infecciones de la órbita            | 2611 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith      |      |
| Capítulo 634 • Traumatismos oculares               | 2612 |
| Scott E. Olitsky, Denise Hug y Laura P. Smith      |      |

**Parte XXIX • El oído**

|  |      |
|--|------|
| Capítulo 635 • Consideraciones generales y evaluación                | 2617 |
| Joseph Haddad Jr.  |      |
| Capítulo 636 • Hipoacusia  | 2620 |
| Joseph Haddad Jr.  |      |
| Capítulo 637 • Malformaciones congénitas                             | 2628 |
| Joseph Haddad Jr.  |      |
| Capítulo 638 • Otitis externa  | 2629 |
| Joseph Haddad Jr.  |      |
| Capítulo 639 • Otitis media  | 2632 |
| Joseph E. Kerschner  |      |
| Capítulo 640 • El oído interno y las enfermedades del laberinto óseo | 2646 |
| Joseph Haddad Jr.  |      |
| Capítulo 641 • Lesiones traumáticas del oído y del hueso temporal    | 2648 |
| Joseph Haddad Jr.  |      |
| Capítulo 642 • Tumores del oído y del hueso temporal                 | 2649 |
| Joseph Haddad Jr.  |      |

**Parte XXX • La piel** 2651

|   |      |
|---|------|
| Capítulo 643 • Morfología de la piel                            | 2651 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 644 • Evaluación del paciente                          | 2652 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| 644.1 • MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS | 2653 |
| Capítulo 645 • Principios terapéuticos                          | 2659 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 646 • Enfermedades neonatales                          | 2661 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 647 • Defectos cutáneos                                | 2664 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 648 • Displasias ectodérmicas                          | 2666 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 649 • Trastornos vasculares                            | 2667 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 650 • Nevos cutáneos                                   | 2674 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 651 • Lesiones hiperpigmentadas                        | 2679 |
| Joseph G. Morelli   |      |

|   |      |
|---|------|
| Capítulo 652 • Lesiones hipopigmentadas                   | 2682 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 653 • Enfermedades vesiculoampollosas            | 2685 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 654 • Enfermedades eczematosas                   | 2693 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 655 • Fotosensibilidad                           | 2697 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 656 • Enfermedades de la epidermis               | 2702 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 657 • Trastornos de la queratinización           | 2708 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 658 • Enfermedades de la dermis                  | 2714 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 659 • Enfermedades del tejido celular subcutáneo | 2721 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 660 • Enfermedades de las glándulas sudoríparas  | 2724 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 661 • Alteraciones del pelo                      | 2726 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 662 • Trastornos de las uñas                     | 2731 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 663 • Enfermedades de las mucosas                | 2734 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 664 • Infecciones bacterianas cutáneas           | 2736 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 665 • Micosis cutáneas                           | 2745 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 666 • Infecciones cutáneas víricas               | 2751 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 667 • Picaduras de artrópodos e infestaciones    | 2754 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 668 • Acné                                       | 2759 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 669 • Tumores cutáneos                           | 2764 |
| Joseph G. Morelli   |      |
| Capítulo 670 • Dermatosis nutricionales                   | 2767 |
| Joseph G. Morelli   |      |

## Parte XXXI • Trastornos de los huesos y las articulaciones 2771

|  |      |
|--|------|
| Sección 1—Problemas ortopédicos                            | 2771 |
| Capítulo 671 • Crecimiento y desarrollo                    | 2771 |
| Harish S. Hosalkar y Lawrence Wells                        |      |
| Capítulo 672 • Evaluación del niño                         | 2773 |
| Harish S. Hosalkar y Lawrence Wells                        |      |
| Capítulo 673 • El pie y los dedos                          | 2776 |
| Harish S. Hosalkar, David A. Spiegel y Richard S. Davidson |      |
| 673.1 • METATARSO ADUCTO                                   | 2776 |
| 673.2 • CALCANEVALGO                                       | 2777 |
| 673.3 • PIE EQUINVARO (PIE ZAMBO)                          | 2777 |
| 673.4 • ASTRÁGALO VERTICAL CONGÉNITO                       | 2778 |
| 673.5 • PIE PLANO LAXO (PIE PLANO FLEXIBLE)                | 2779 |
| 673.6 • COALICIÓN TARSIANA                                 | 2780 |
| 673.7 • PIE CAVO   | 2780 |
| 673.8 • OSTEOCONDROSIS/APOFISITIS                          | 2781 |
| 673.9 • HERIDAS PUNZANTES EN EL PIE                        | 2781 |
| 673.10 • DEFORMIDADES DE LOS DEDOS                         | 2781 |

|  |      |
|--|------|
| 673.11 • PIE DOLOROSO  | 2784 |
| 673.12 • CALZADO   | 2784 |
| Capítulo 674 • Deformidades torsionales y angulares                              | 2784 |
| Harish S. Hosalkar, Purushottam A. Gholve y Lawrence Wells                       |      |
| 674.1 • DESARROLLO NORMAL DEL MIEMBRO INFERIOR                                   | 2784 |
| 674.2 • EVALUACIÓN   | 2785 |
| 674.3 • DEFORMIDADES TORSIONALES   | 2787 |
| 674.4 • DEFORMIDADES EN EL PLANO CORONAL   | 2788 |
| 674.5 • DEFORMIDADES CONGÉNITAS DE LA TIBIA Y EL PERONÉ                          | 2790 |
| Capítulo 675 • Dismetría de miembros inferiores                                  | 2791 |
| Harish S. Hosalkar, Purushottam A. Gholve y David A. Spiegel                     |      |
| Capítulo 676 • La rodilla  | 2796 |
| Harish S. Hosalkar y Lawrence Wells  |      |
| 676.1 • MENISCO LATERAL DISCOIDE   | 2796 |
| 676.2 • QUISTE POPLÍTEO  | 2797 |
| 676.3 • OSTEOCONDritis DISCANTE  | 2797 |
| 676.4 • ENFERMEDAD DE OSGOOD-SCHLATTER   | 2798 |
| 676.5 • SÍNDROME DE DOLOR ANTERIOR DE RODILLA IDIOPÁTICO DEL ADOLESCENTE         | 2799 |
| 676.6 • SUBLUXACIÓN Y LUXACIÓN ROTULIANA   | 2799 |
| Capítulo 677 • La cadera   | 2800 |
| Harish S. Hosalkar, B. David Horn, Jared E. Friedman y John P. Dormans           |      |
| 677.1 • DISPLASIA DE DESARROLLO DE LA CADERA (DDC)                               | 2800 |
| 677.2 • SINOVITIS TRANSITORIA DE CADERA (SINOVITIS REACTIVA)                     | 2805 |
| 677.3 • ENFERMEDAD DE LEGG-CALVÉ-PERTHES   | 2806 |
| 677.4 • EPIFISIOLISIS DE LA CABEZA FEMORAL                                       | 2808 |
| Capítulo 678 • La columna  | 2811 |
| David A. Spiegel, Harish S. Hosalkar y John P. Dormans                           |      |
| 678.1 • ESCOLIOSIS IDIOPÁTICA  | 2811 |
| 678.2 • ESCOLIOSIS CONGENITA   | 2813 |
| 678.3 • ESCOLIOSIS NEUROMUSCULAR, SÍNDROMES GENÉTICOS Y ESCOLIOSIS COMPENSATORIA | 2815 |
| 678.4 • CIFOSIS  | 2816 |
| 678.5 • DOLOR DE ESPALDA EN NIÑOS  | 2817 |
| 678.6 • ESPONDILÓLISIS Y ESPONDILOLISTESIS                                       | 2819 |
| 678.7 • DISCITIS   | 2820 |
| 678.8 • HERNIA DISCAL/EPIFISIOLISIS VERTEBRAL                                    | 2821 |
| 678.9 • TUMORES  | 2821 |
| Capítulo 679 • El cuello   | 2822 |
| David A. Spiegel, Harish S. Hosalkar, John P. Dormans y Denis S. Drommond        |      |
| 679.1 • TORTÍCOLIS   | 2822 |
| 679.2 • SÍNDROME DE KUPPEL-FEIL  | 2823 |
| 679.3 • ANOMALÍAS E INESTABILIDADES CERVICALES                                   | 2823 |
| Capítulo 680 • Miembro superior  | 2826 |
| Roger Cornwall   |      |
| Capítulo 681 • Artrogriposis   | 2829 |
| Harish S. Hosalkar y Denis S. Drummond   |      |
| Capítulo 682 • Fracturas frecuentes  | 2834 |
| Purushottam A. Gholve, Harish S. Hosalkar y Lawrence Wells                       |      |
| 682.1 • CARACTERÍSTICAS TÍPICAS DE LAS FRACTURAS PEDIÁTRICAS                     | 2835 |
| 682.2 • PATRONES DE FRACTURAS PEDIÁTRICAS  | 2836 |
| 682.3 • FRACTURAS DE LA EXTREMIDAD SUPERIOR                                      | 2838 |
| 682.4 • FRACTURAS DEL MIEMBRO INFERIOR   | 2839 |
| 682.5 • TRATAMIENTO QUIRÚRGICO   | 2841 |
| 682.6 • COMPLICACIONES DE LAS FRACTURAS EN NIÑOS                                 | 2841 |
| 682.7 • VALORACIÓN DE LOS RESULTADOS   | 2841 |
| Capítulo 683 • Osteomielitis   | 2841 |
| Richard M. Lampe   |      |
| Capítulo 684 • Artritis séptica  | 2845 |
| Richard M. Lampe   |      |

|  |      |
|--|------|
| <b>Sección 2—Medicina deportiva</b>  | 2848 |
| <b>Capítulo 685 • Epidemiología y prevención de lesiones</b>   | 2848 |
| Gregory L. Landry y Kelsey Logan   |      |
| <b>Capítulo 686 • Tratamiento de las lesiones musculoesqueléticas</b>  | 2851 |
| Gregory L. Landry  |      |
| 686.1 • LESIONES DEL CARTÍLAGO DE CRECIMIENTO  | 2852 |
| 686.2 • LESIONES DEL HOMBRO  | 2854 |
| 686.3 • LESIONES DEL CODO  | 2855 |
| 686.4 • LESIONES DE ESPALDA  | 2856 |
| 686.5 • LESIONES DE LA CADERA Y LA PELVIS  | 2857 |
| 686.6 • LESIONES DE LA RODILLA   | 2858 |
| 686.7 • LESIONES DE MIEMBROS INFERIORES: PERIOSTITIS TIBIAL, FRACTURAS DE ESTRÉS Y SÍNDROME COMPARTIMENTAL CRÓNICO | 2860 |
| 686.8 • LESIONES DEL TOBILLO   | 2860 |
| 686.9 • LESIONES DEL PIE   | 2862 |
| <b>Capítulo 687 • Traumatismos craneales y cervicales</b>  | 2862 |
| Gregory L. Landry  |      |
| <b>Capítulo 688 • Lesiones por calor</b>   | 2864 |
| Gregory L. Landry  |      |
| <b>Capítulo 689 • Atletas femeninas: problemas menstruales y riesgo de osteopenia</b>                              | 2865 |
| Gregory L. Landry  |      |
| <b>Capítulo 690 • Ayudas ergogénicas</b>   | 2865 |
| Gregory L. Landry  |      |
| <b>Capítulo 691 • Deportes específicos y lesiones asociadas</b>  | 2866 |
| Gregory L. Landry  |      |
| <b>Sección 3—Displasias esqueléticas</b>   | 2869 |
| <b>Capítulo 692 • Consideraciones generales</b>  | 2869 |
| William A. Horton y Jacqueline T. Hecht  |      |
| <b>Capítulo 693 • Trastornos que afectan a las proteínas de la matriz del cartílago</b>                            | 2873 |
| William A. Horton y Jacqueline T. Hecht  |      |
| <b>Capítulo 694 • Trastornos que afectan a los receptores transmembrana sanguíneos</b>                             | 2877 |
| William A. Horton y Jacqueline T. Hecht  |      |
| <b>Capítulo 695 • Trastornos que afectan al transporte de iones</b>  | 2880 |
| William A. Horton y Jacqueline T. Hecht  |      |
| <b>Capítulo 696 • Trastornos que afectan a los factores de transcripción</b>                                       | 2881 |
| William A. Horton y Jacqueline T. Hecht  |      |
| <b>Capítulo 697 • Trastornos debidos a defectos en la reabsorción ósea</b>   | 2882 |
| William A. Horton y Jacqueline T. Hecht  |      |
| <b>Capítulo 698 • Trastornos por defectos desconocidos o poco conocidos</b>  | 2883 |
| William A. Horton y Jacqueline T. Hecht  |      |
| <b>Capítulo 699 • Osteogenesis imperfecta</b>  | 2887 |
| Joan C. Marini   |      |
| <b>Capítulo 700 • Síndrome de Marfan</b>   | 2890 |
| Luther K. Robinson y Emily Fitzpatrick   |      |

|   |      |
|---|------|
| <b>Sección 4—Enfermedad ósea metabólica</b>                                   | 2893 |
| Russell W. Chesney  |      |
| <b>Capítulo 701 • Estructura, crecimiento y regulación hormonal del hueso</b> | 2893 |
| <b>Capítulo 702 • Condrodistrofia primaria (displasia metafisaria)</b>        | 2895 |
| <b>Capítulo 703 • Hipofosfatasia</b>  | 2896 |
| <b>Capítulo 704 • Hiperfosfatasia</b>   | 2896 |
| <b>Capítulo 705 • Osteoporosis</b>  | 2897 |

## Parte XXXII • Riesgos medioambientales para la salud 2899

|   |      |
|---|------|
| <b>Capítulo 706 • Efectos biológicos de la radiación en niños</b> | 2899 |
| Thomas L. Slovis  |      |
| <b>Capítulo 707 • Contaminantes químicos</b>                      | 2906 |
| Philip J. Landrigan y Joel A. Forman                              |      |
| <b>Capítulo 708 • Intoxicación por metales pesados</b>            | 2909 |
| Prashant V. Mahajan   |      |
| <b>Capítulo 709 • Intoxicación por plomo</b>                      | 2913 |
| Morri Markowitz   |      |
| <b>Capítulo 710 • Intoxicaciones alimentarias no bacterianas</b>  | 2918 |
| Denise A. Salerno y Stephen C. Aronoff                            |      |
| 710.1 • INTOXICACIÓN POR SETAS                                    | 2918 |
| 710.2 • INTOXICACIÓN POR SOLANINA                                 | 2919 |
| 710.3* INTOXICACIÓN POR PESCADO Y MARISCO                         | 2919 |
| <b>Capítulo 711 • Terrorismo biológico y químico</b>              | 2921 |
| Theodore J. Cieslak y Fred M. Henretig                            |      |
| <b>Capítulo 712 • Mordeduras animales y humanas</b>               | 2928 |
| Charles M. Ginsburg   |      |
| 712.1 • FIEBRE POR MORDEDURA DE RATA                              | 2931 |
| 712.2 • VIRUELA DE LOS SIMIOS                                     | 2931 |
| <b>Capítulo 713 • Envenenamiento</b>                              | 2932 |
| Steve Holve   |      |

## Parte XXXIII • Pruebas de laboratorio 2939

|   |      |
|---|------|
| <b>Capítulo 714 • Pruebas de laboratorio en lactantes y niños</b>           | 2939 |
| Michael A. Pesce  |      |
| <b>Capítulo 715 • Valores de referencia para las pruebas de laboratorio</b> | 2943 |
| Michael A. Pesce  |      |
| <b>Capítulo 716 • Medicamentos</b>  | 2955 |
| Peter Gal y Michael D. Reed   |      |

# Parte I • El campo de la pediatría

## Capítulo 1 ■ Aspectos generales de la pediatría Bonita F. Stanton y Richard E. Behrman

La finalidad de la pediatría es ocuparse de la salud de los lactantes, los niños y los adolescentes, englobando aspectos como su crecimiento y desarrollo, así como la posibilidad de que logren todo su potencial como adultos. Los pediatras deben preocuparse no sólo de órganos, sistemas y procesos biológicos específicos, sino también de influencias ambientales y sociales, que tienen un impacto considerable sobre la salud física, emocional y mental, así como del bienestar de los niños y sus familias.

Los pediatras también deberían actuar como defensores de todos los niños, con independencia de su cultura, religión, sexo, raza u origen étnico, o de su procedencia local, estatal o nacional. Los niños no pueden defenderse a sí mismos. Cuanto más desprotegida desde el punto de vista político, económico o social sea una población o un país, mayor será la necesidad de defender a los niños por parte de una profesión cuyo propósito global es aumentar el bienestar de los niños. Los jóvenes suelen pertenecer al grupo de personas más vulnerable o desfavorecido de la sociedad, por lo que sus necesidades requieren una atención especial. A medida que las fronteras artificiales entre los países se difuminan debido a los avances en transportes y comunicaciones, a la globalización de la economía y a los métodos modernos de guerra, y a medida que la categorización de los países en «desarrollados» o «industrializados» y «en vías de desarrollo» o «desfavorecidos» se desintegra debido a los avances desiguales en el seno de los países y entre las distintas naciones, la aparición de una perspectiva global en el campo de la pediatría se convierte en una realidad y en una necesidad.

El número de nacimientos en Estados Unidos ha experimentado un incremento desde 1976 y se espera que siga aumentando a un 1-2% anual. A pesar de este incremento del número de nacimientos, la proporción de niños respecto a la población adulta está disminuyendo, mientras que la proporción de adultos mayores en relación con los adultos jóvenes está aumentando (fig. 1-1). En la actualidad, los niños menores de 18 años constituyen alrededor del 25% de la población estadounidense.

En todo el mundo, los niños representan una mayor proporción de la población, de modo que los niños menores de 15 años suponen 1.800 millones (28%) de la población mundial (6.400 millones). En 2003, se estima que hubo unos 133 millones de nacimientos en todo el mundo, de los que 120 millones (90%) se produjeron en países en vías de desarrollo. Cuatro millones (3%) de estos nacimientos correspondieron a Estados Unidos.

### ÁMBITO E HISTORIA DE LA PEDIATRÍA Y ESTADÍSTICAS VITALES

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

Los problemas de salud de los niños y los jóvenes varían ampliamente entre las distintas poblaciones y en el seno de cada una de ellas, en función de varios factores, que suelen estar interrelacionados, como por ejemplo: 1) consideraciones económicas (desigualdades económicas),

2) consideraciones educativas, sociales y culturales, 3) la prevalencia y ecología de los agentes infecciosos y sus huéspedes, 4) el clima y la geografía, 5) los recursos y prácticas agrícolas (recursos nutricionales), 6) el nivel de industrialización y de urbanización, 7) las frecuencias génicas de algunos trastornos y 8) la infraestructura sanitaria y de asistencia social disponible en estos países. Los problemas sanitarios no se restringen a naciones individuales y no están limitados por las fronteras de los países; la interrelación de los asuntos sanitarios en todo el globo ha alcanzado un reconocimiento generalizado tras las epidemias de SRAG (síndrome respiratorio agudo grave) y del SIDA, las expansiones de la pandemia del cólera y del virus del Nilo Occidental, la guerra y el bioterrorismo, y el tsunami de 2004.

Las prioridades sanitarias infantiles deben reflejar la política, los recursos y las necesidades locales. El estado sanitario de cualquier comunidad debe definirse por la incidencia de enfermedad y por los datos procedentes de estudios que muestren los cambios que se producen a lo largo del tiempo y en respuesta a los programas de prevención, de localización de casos, de tratamiento y de vigilancia. Por consiguiente, con el tiempo, la importancia relativa de las distintas causas de morbilidad y mortalidad infantiles puede experimentar cambios considerables.

Los recursos también varían en gran medida según los países, de modo que 78 naciones tienen una renta per cápita mayor de 9.386 dólares/año, (27 países más de 20.000 dólares/año) y 61 naciones pasan apuros con ingresos per cápita menores de 765 dólares/año (20 países menos de 300 dólares/año). Asimismo, las naciones tienen diferencias en cuanto a los gastos; en Estados Unidos, se gastan más de 5.000 dólares/año por ciudadano en asistencia sanitaria, en comparación con los 3 dólares/año por persona en los 41 países más pobres del mundo, de los cuales la mayoría está en África subsahariana. Aunque existe una fuerte correlación entre la renta per cápita y los resultados sanitarios infantiles (y entre éstos y el gasto sanitario), esta relación no es absoluta. Singapur presenta la mínima tasa de mortalidad en lactantes e infantil de todo el mundo, con una renta per cápita situada en el puesto 29.º.

### HISTORIA DE LA SALUD DE LACTANTES E INFANTIL

**SALUD DE LACTANTES.** A finales del siglo XIX, en Estados Unidos, 200 de cada 1.000 niños nacidos vivos morían antes de cumplir un año por enfermedades como la disentería, la neumonía, la difteria y la tos ferina. Los esfuerzos de los pediatras, científicos y pioneros de la salud pública hicieron que se mejorara la comprensión del origen y el tratamiento de las enfermedades infantiles, de modo que en el siglo pasado la mortalidad en lactantes en Estados Unidos disminuyó de alrededor de 75/1.000 nacidos vivos en 1925 a alrededor de 6,8/1.000 en 2001. Aunque esta tasa se ha mantenido estable o ha mejorado cada año desde 1958, la cifra de 2003 fue de 6,85/1.000.

Tanto la mortalidad neonatal (menores de 1 mes) como posnatal (1-11 meses) han experimentado un descenso significativo. La mayor parte de la disminución de la mortalidad en lactantes desde 1970 es atribuible a una reducción de la mortalidad específica en los lactantes de bajo peso al nacer, lo que se debe a la asistencia intensiva neonatal, no a la prevención de los nacimientos de niños de bajo peso (v. cap. 93). La mayoría de los fallecimientos de lactantes menores de 1 año se produce en los primeros 28 días de vida y de ellos, la mayor parte en la primera semana; además, una gran proporción de las muertes de esta primera semana tiene lugar el primer día. Sin embargo, cada vez más niños que nacen con enfermedades graves y con muy bajo peso sobreviven al período neonatal, y fallecen más tarde en el período de lactancia por una enfermedad neonatal, sus secuelas o sus complicaciones (tablas 1-1, 1-2 y 1-3).

En la mortalidad de los menores de 5 años predomina la atribuible a los niños que fallecen en el primer año de vida, algo que también es aplicable a los países industrializados de forma global, donde la mortalidad en lac-

Porcentaje de población en 4 grupos de edad: Estados Unidos, 1950, 2000 y 2050

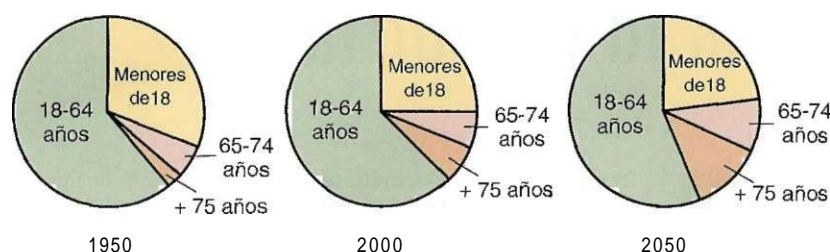


Figura 1-1. Porcentaje de población en 4 grupos de edad: Estados Unidos, 1950, 2000 y 2050. (De Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics: *Health, United States, 2004*. DHSS Publication N.º. 2004-1232.)

TABLA M. Mortalidad\* debida a todas las causas, según el sexo, raza y edad: Estados Unidos, 1960-2003+

|            | 1960    |        | 1970    |        | 1980    |        | 1990    |        | 2003    |        |
|------------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|
|            | Blancos | Negros | Blancos | Negros | Blancos | Negros | Blancos | Negros | Blancos | Negros |
| VARONES    |         |        |         |        |         |        |         |        |         |        |
| <1 año     | 2.694   | 5.307  | 2.113   | 4.299  | 1.230   | 2.587  | 896     | 2.112  | 659     | 1.410  |
| 1-4 años   | 105     | 209    | 84      | 151    | 66      | 111    | 46      | 86     | 32      | 54     |
| 5-14 años  | 53      | 75     | 48      | 67     | 35      | 47     | 26      | 41     | 18      | 27     |
| 15-24 años | 144     | 212    | 171     | 321    | 167     | 209    | 131     | 252    | 109     | 171    |
| MUJERES    |         |        |         |        |         |        |         |        |         |        |
| <1 año     | 2.008   | 4.162  | 1.615   | 3.369  | 963     | 2.124  | 690     | 1.736  | 521     | 1.132  |
| 1-4 años   | 85      | 173    | 66      | 129    | 49      | 84     | 36      | 68     | 26      | 40     |
| 5-14 años  | 35      | 54     | 30      | 44     | 23      | 31     | 18      | 28     | 13      | 19     |
| 15-24 años | 55      | 108    | 62      | 112    | 56      | 71     | 46      | 69     | 43      | 54     |

Mortalidad por 100.000 habitantes.

\*Adaptada de *Statistical Abstract of United States 1993*, 113: ed. Lanham, MD: Berman Press, 1993, tabla 119; Hoyert DL, Arias E, Smith BL, y cols.: Deaths: Final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2001;49:1-113; National Center for Health Statistics: *Health, United States 2005*, DHSS Publication N.º. 2005-1232, tabla 35.

tantes es de 5/1.000, lo que representa más del 80% de la mortalidad en menores de 5 años (6/1.000 en 2004). En los países menos desarrollados, la tasa de mortalidad de lactantes es de 98/1.000, lo que supone un 63% de la mortalidad en menores de 5 años (155/1.000). Esto indica que una proporción algo mayor de fallecimientos se produce entre los niños que han superado la etapa de lactancia en estos países de muy alto riesgo (tabla 1-4). En todo el mundo, 3,9 millones de los 10,8 millones de fallecimientos de niños menores de 5 años se producen en los primeros 28 días de vida. En las poblaciones con las mayores tasas de mortalidad infantil, sin embargo, sólo alrededor del 20% de todos los fallecimientos infantiles se produjo en el período neonatal, pero en los países con tasas de mortalidad menores de 35/1.000 nacidos vivos, más del 50% de las muertes infantiles se produjo en neonatos (fig. 1-2). En todo el mundo, existen variaciones significativas en las tasas de mortalidad de lactantes en función de cada país,

región, nivel económico y grado de desarrollo industrial, que son las categorizaciones utilizadas por el Banco Mundial y las Naciones Unidas (v. tabla. 1-4). Entre las naciones pertenecientes a la categoría de países industrializados, en 2004, la mortalidad en lactantes fue de 5/1.000, mientras que en los países en vías de desarrollo, fue de 59/1.000. La peor tasa correspondió a África subsahariana, con 102/1.000 nacidos vivos. La tasa de Estados Unidos en 2004 fue de 7/1.000, lo que supone una cifra peor a la de otros 40 países (incluidos algunos en vías de desarrollo, como Cuba, cuya tasa es de 6/1.000); Finlandia, con una tasa de 2/1.000, tuvo la mínima mortalidad en lactantes de todo el mundo.

Las causas de fallecimiento varían en función del nivel de desarrollo de la nación. En Estados Unidos, las tres causas principales de mortalidad en lactantes fueron las anomalías congénitas, los trastornos relacio-

TABLA 1-2. Mortalidad por todas las causas en niños y adultos jóvenes según el sexo, raza, origen hispano y edad: 2002

|  | MENORES DE 1 AÑO | 1-4 AÑOS | 5-14 AÑOS | 15-24 AÑOS |
|--|------------------|----------|-----------|------------|
| MUERTES POR 100.000 HABITANTES         |                  |          |           |            |
| Todas las personas                     | 695,0            | 31,2     | 17,4      | 81,4       |
| Varones                                | 761,5            | 35,2     | 20,0      | 117,3      |
| Mujeres                                | 625,3            | 27,0     | 14,7      | 43,7       |
| VARONES                                |                  |          |           |            |
| Raza blanca                            | 650,9            | 31,5     | 18,4      | 109,7      |
| Varones de raza negra (afroamericanos) | 1.351,5          | 54,4     | 28,9      | 172,6      |
| Nativos estadounidenses o de Alaska    | 896,8            | 48,3     | 22,0      | 145,1      |
| Asiáticos o de las islas del Pacífico  | 461,9            | 27,1     | 14,4      | 58,6       |
| Hispanos o latinos                     | 644,0            | 34,2     | 17,4      | 114,4      |
| Blancos no hispanos ni latinos         | 643,5            | 30,3     | 18,3      | 106,7      |
| MUJERES                                |                  |          |           |            |
| Raza blanca                            | 519,4            | 24,5     | 13,7      | 42,4       |
| Raza negra (afroamericanas)            | 1.172,0          | 39,5     | 19,9      | 54,4       |
| Nativas estadounidenses o de Alaska    | 744,1            | 42,0     | 21,2      | 61,7       |
| Asiáticas o de las islas del Pacífico  | 391,4            | 19,6     | 10,4      | 23,8       |
| Hispanas o latinas                     | 539,1            | 25,3     | 13,5      | 34,1       |
| Blancas no hispanas ni latinas         | 504,8            | 23,8     | 13,6      | 43,8       |

TABLA 1-3. Muertes en lactantes, recién nacidos y posnatales y mortalidad según la raza especificada o el origen materno: Estados Unidos, 2002

| RAZA DE LA MADRE                                 | MORTALIDAD POR 1.000 NACIDOS VIVOS |           |          |     |
|--|------------------------------------|-----------|----------|-----|
|  | NACIDOS VIVOS                      | LACTANTES | NEONATAL | POS |
| Todas las razas                                  | 4.021.726                          | 7,0       | 4,7      | 2,3 |
| Blanca   | 3.174.760                          | 5,8       | 3,9      | 1,9 |
| Negra o afroamericana                            | 593.691                            | 13,8      | 9,3      | 4,5 |
| Nativa americana o de Alaska                     | 42.368                             | 6,6       | 4,6      | 4,0 |
| Asiática o de las islas del Pacífico             | 210.907                            | 4,8       | 3,4      | 1,4 |
| China  | 33.673                             | 3,0       | 2,4      | 0,7 |
| Japonesa   | 9.264                              | 4,9       | 3,7      |     |
| Filipina   | 33.016                             | 5,7       | 4,1      | 1,7 |
| Hawaiana   | 6.772                              | 9,6       | 5,6      | 4,0 |
| Otro origen asiático o de las islas del Pacífico | 128.182                            | 4,7       | 3,3      | 1,4 |
| Hispana o latina                                 | 876.642                            | 5,6       | 3,8      | 1,8 |
| Mexicana   | 627.505                            | 5,4       | 3,6      | 1,8 |
| Puertorriqueña                                   | 57.465                             | 8,2       | 5,8      | 2,4 |
| Cubana   | 14.232                             | 3,7       | 3,2      |     |
| De Centro y Sudamérica                           | 125.981                            | 5,1       | 3,5      | 1,6 |
| Otra e hispana o latina desconocida              | 51.459                             | 7,1       | 5,1      | 2,0 |
| No hispana o latina                              |                                    |           |          |     |
| Blanca   | 2.298.156                          | 5,8       | 3,9      | 1,9 |
| Negra o afroamericana                            | 578.335                            | 13,9      | 9,3      | 4,6 |



TABLA 1-4. Indicadores sanitarios infantiles en todo el mundo, según las regiones

| AÑO                            | MORTALIDAD ANUAL POR 1.000 NACIDOS VIVOS |      |           |      | RENTA PER CÁPITA<br>(\$ EE.UU.)<br>2004 | EXPECTATIVA DE VIDA<br>AL NACER EN AÑOS<br>2004 | % DE ESCOLARIZACIÓN<br>PRIMARIA<br>1996-2004 |
|--------------------------------|--|------|-----------|------|---|---|--|
|                                | MENORES DE 5 AÑOS                        |      | LACTANTES |      |   |   |  |
|                                | 1960                                     | 2004 | 1960      | 2004 |   |   |  |
| África subsahariana            | 278                                      | 171  | 185       | 102  | 611                                     | 46  | 60   |
| Oriente Medio/África del norte | 249                                      | 56   | 157       | 44   | 2.308                                   | 68  | 79   |
| Sur de Asia                    | 244                                      | 92   | 148       | 67   | 600                                     | 63  | 74   |
| Este de Asia/Pacífico          | 208                                      | 36   | 137       | 29   | 1.686                                   | 71  | 96   |
| Latinoamérica/Caribe           | 153                                      | 31   | 102       | 26   | 3.649                                   | 72  | 93   |
| CEE/OS                         | 112                                      | 38   | 83        | 32   | 2.667                                   | 67  | 88   |
| Países industrializados        | 39                                       | 6    | 32        | 5    | 32.232                                  | 79  | 95   |
| Países en vías de desarrollo   | 224                                      | 87   | 142       | 59   | 1.524                                   | 65  | 80   |
| Países menos desarrollados     | 278                                      | 155  | 171       | 98   | 345                                     | 52  | 60   |
| Mundo                          | 198                                      | 79   | 127       | 54   | 6.298                                   | 67  | 82   |

De UNICEF: The state of the world's children 2005, tabla 1, pg. 108.

nados con la gestación y el bajo peso al nacer, así como la muerte súbita del lactante (tabla 1-5). Por el contrario, en los países en vías de desarrollo, la mayoría de los fallecimientos en lactantes se debió a las enfermedades infecciosas; incluso en el período neonatal, el 24% de las muertes se debe a infecciones graves y el 7% al tétanos. En los países en vías de desarrollo, el 29% de las muertes neonatales se debe a la asfixia del parto y el 24% a complicaciones de la prematuridad.

En la mayoría de los países, el factor predictivo más sólido de mortalidad en lactantes es un bajo nivel de educación materna. Otras características de riesgo materno, como el estado de soltera, la adolescencia y una paridad elevada se correlacionan con un mayor riesgo de mortalidad y morbilidad posneonatales y con un bajo peso al nacer.

**SALUD EN LA ETAPA POSTERIOR A LA LACTANCIA.** En el siglo xx tuvo lugar una profunda mejoría en la salud infantil, gracias a la introducción de los desinfectantes antibacterianos, los antibióticos y las vacunas. A principios del siglo XX, en las naciones industrializadas, los esfuerzos para controlar las enfermedades infecciosas se completaron con una mejor comprensión sobre la nutrición. En Estados Unidos, Canadá y algunas partes de Europa, los nuevos y continuos descubrimientos en estas áreas llevaron a que se establecieran hospitales infantiles públicos para las familias con bajos ingresos económicos. Aunque el ritmo de control de las enfermedades infecciosas fue desigual en todo el mundo, esta atención en su control se acompañó de un descenso significativo de la morbilidad y mortalidad en todos los países. El programa de erradicación de la viruela de la década de 1970 logró su erradicación global en 1977. La introducción en esa misma década del Programa Expandido de Inmunizaciones (vacunación universal contra la poliomielitis, la difteria, el sarampión, la tuberculosis, el tétanos y la tos ferina) por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)

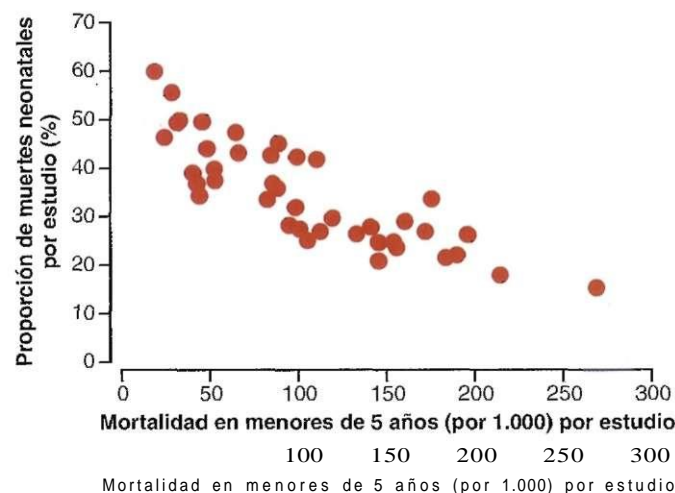


Figura 1-2. Relación entre la mortalidad en menores de 5 años y porcentaje de muertes neonatales por estudio. Fuente: Datos de la encuesta de mortalidad infantil de 1998-2003, por país y año.

TABLA 1-5. Causas principales de mortalidad y cifras de fallecimientos, según la edad: Estados Unidos, 2002

| EDAD Y CATEGORÍA | CAUSA DE MUERTE  | MUERTES |
|------------------|--|---------|
| Menores de 1 año | Todas las causas   | 28.034  |
|                  | Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas                                    | 5.623   |
|                  | Trastornos relacionados con la prematuridad y el bajo peso al nacer, no clasificadas en otras partes | 4.637   |
|                  | Síndrome de muerte súbita del lactante   | 2.295   |
|                  | Recién nacido afectado por complicaciones maternas del embarazo                                      | 1.708   |
|                  | Recién nacido afectado por complicaciones de la placenta, el cordón umbilical y las membranas        | 1.028   |
|                  | Lesiones accidentales  | 946     |
|                  | Dificultad respiratoria del recién nacido  | 943     |
|                  | Sepsis neonatal bacteriana   | 749     |
|                  | Enfermedades del sistema circulatorio  | 667     |
|                  | Hipoxia intrauterina y asfixia del parto   | 583     |
|                  | Todas las causas   | 4.858   |
|                  | Lesiones accidentales  | 1.641   |
|                  | Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas                                    | 530     |
| 4 años           | Asesinatos   | 423     |
|                  | Neoplasias malignas  | 402     |
|                  | Cardiopatías   | 165     |
|                  | Gripe y neumonía   | 110     |
|                  | Septicemia   | 79      |
|                  | Enfermedades crónicas de las vías respiratorias bajas  | 65      |
|                  | Ciertos trastornos originados en el período perinatal  | 65      |
|                  | Neoplasias in situ, neoplasias benignas y neoplasias de comportamiento incierto o desconocido        | 60      |
|                  | Todas las causas   | 7.150   |
|                  | Lesiones accidentales  | 2.718   |
|                  | Neoplasias malignas  | 1.072   |
|                  | Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas                                    | 417     |
|                  | Asesinatos   | 356     |
|                  | Suicidios  | 264     |
| 5-14 años        | Cardiopatías   | 255     |
|                  | Enfermedades crónicas de las vías respiratorias bajas  | 136     |
|                  | Septicemia   | 95      |
|                  | Enfermedades cerebrovasculares   | 91      |
|                  | Gripe y neumonía   | 91      |
|                  | Todas las causas   | 33.046  |
|                  | Lesiones accidentales  | 15.412  |
|                  | Asesinatos   | 5.219   |
|                  | Suicidios  | 4.010   |
|                  | Neoplasias malignas  | 1.730   |
|                  | Cardiopatías   | 1.022   |
|                  | Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas                                    | 492     |
|                  | Enfermedades crónicas de las vías respiratorias bajas  | 181     |
|                  | Enfermedad por VIH   | 178     |
| 15-24 años       | Diabetes mellitus  | 171     |
|                  | Enfermedades cerebrovasculares   | 171     |
|                  | Todas las causas   | 171     |

Adaptada de National Center for Health Statistics: Health, United States 2004, DHSS Publication N° 2004-1232, tabla 32, pag. 158.

ha logrado una reducción de la mortalidad estimada en 2 millones de fallecimientos anuales a nivel global. Al reconocer la relevancia de prevenir las enfermedades infecciosas para la salud infantil, varios países clasificados por el Banco Mundial como pertenecientes a las 61 naciones más pobres (renta per cápita menor de 766 dólares/año) han hecho una gran inversión en el control de las enfermedades infecciosas mediante el desarrollo de capacidades de producción interna de vacunas. Vietnam (renta per cápita de 480 dólares/año), que fue la tercera nación del mundo en producir la vacuna de la poliomielitis, es ahora autosuficiente para la producción de 2 de las vacunas utilizadas en su programa de vacunación. Dado que las enfermedades diarreicas siguieron suponiendo a mediados de la década de 1970 alrededor del 25% de las muertes en lactantes y niños en los países no industrializados (4,6 millones de muertes anuales), la atención se dirigió al desarrollo y el empleo de líquidos de reanimación por vía oral para mantener el estado de los niños durante los episodios potencialmente mortales de enfermedades diarreicas agudas. Las soluciones de rehidratación oral están muy acreditadas gracias a una reducción actual de los fallecimientos por diarrea a una cifra anual de 1,5 millones. Este tratamiento médico sencillo sirve de ejemplo destacado de la «tecnología inversa», en la que una innovación médica esencial se utilizó en primer lugar en los países en vías de desarrollo y posteriormente se introdujo en el mundo industrializado (v. cap. 55).

A finales del siglo XX, gracias al mejor control de las enfermedades infecciosas (incluida la eliminación de la poliomielitis en el mundo occidental) mediante la prevención y el tratamiento, la medicina pediátrica en las naciones industrializadas ha desplazado su atención cada vez más a un amplio espectro de enfermedades, tales como las afecciones potencialmente mortales y las enfermedades que producen discapacidad temporal o permanente; entre estos trastornos hay que destacar la leucemia, la fibrosis quística, las enfermedades neonatales, las cardiopatías congénitas, el retraso mental, los defectos genéticos, las enfermedades reumáticas, las enfermedades renales, y los trastornos metabólicos y endocrinos. Por tanto, en las naciones industrializadas, las últimas 2 décadas del siglo XX estuvieron marcadas por una comprensión acelerada de nuevas estrategias para tratar muchos trastornos como consecuencia de los avances en biología molecular, genética e inmunología.

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

Aunque las hambrunas y desastres locales, y las guerras regionales y nacionales han alterado periódicamente la tendencia general hacia una mejoría global de los índices de salud infantil, no ha sido sino hasta la aparición de la epidemia del SIDA a fines del siglo XX cuando ha tenido lugar el primer deterioro global significativo del progreso en la evolución de la salud infantil. Este empeoramiento ha dado lugar a diferencias crecientes entre los índices de salud infantil en África subsahariana en com-

paración con el resto del mundo. De 1990 a 2002, la expectativa de vida en África subsahariana disminuyó de 50 a 46 años; 13 países han experimentado una reducción de las expectativas de vida. Hasta la campaña global de la OMS «3 por 5» (tres fármacos antirretrovirales para el 20% de las víctimas globales del VIH hacia el año 2005), los fármacos antirretrovirales eran prácticamente inaccesibles para la mayoría de los países en vías de desarrollo, incluidos todos los que sufrían el peor azote de la epidemia del VIH. El aumento de las tasas de tuberculosis y los problemas continuos con pandemias como el cólera han supuesto un perjuicio adicional para muchas de estas naciones. Las cepas de paludismo farmacorresistente también suponen una preocupación principal en áreas aisladas de todo el mundo, pero el 90% de los fallecimientos por paludismo (la mayoría en niños) se produce en África subsahariana. Las enfermedades que antes estaban confinadas a nichos geográficos limitados, como el virus del Nilo Occidental, así como enfermedades previamente infrecuentes en el ser humano, como el SRAG y el virus de la gripe aviar, han motivado un incremento de la incertidumbre sanitaria en todo el mundo. Los accidentes de tráfico, que antes se consideraban un problema de las naciones industrializadas, son en la actualidad una causa principal de mortalidad también en los países en vías de desarrollo.

En todo el mundo existen enormes disparidades en la mortalidad infantil (v. tabla 1-4). Entre los 10,8 millones de fallecimientos infantiles que se producen en todo el planeta cada año, alrededor del 41% corresponde a África subsahariana, donde habita menos del 10% de la población mundial. El 50% de las muertes infantiles del mundo se produce en 6 países y el 90% de los fallecimientos infantiles tiene lugar en sólo 42 naciones de las 192 que componen el mundo. En 2004, la mortalidad infantil en menores de 5 años fue de 8/1.000 nacidos vivos. En 35 países dicha tasa era menor a la estadounidense. Singapur tenía el valor más bajo, con 3/1.000. La mortalidad infantil comparable en África subsahariana fue de 171/1.000 nacidos vivos. Sierra Leona tiene la mortalidad más alta en menores de 5 años, con 283/1.000 nacidos vivos, seguida por Angola, con 260; Afganistán, con 257; Liberia, con 235; Somalia, con 225 y Mali, con 219. En 1990, Sierra Leona y Níger tenían tasas superiores a 300/1.000 nacidos vivos; sus tasas actuales representan un progreso. De las 51 naciones con tasas de mortalidad en menores de 5 años superiores a 200 en 1990, 18 no habían mejorado en 2003, o habían empeorado, y 3 países en los que dicha tasa era menor de 100/1.000 nacidos vivos en 1990 superaban el valor de 100/1.000.

Las causas de la mortalidad en menores de 5 años difieren considerablemente entre los países desarrollados y en vías de desarrollo. En estos últimos, el 66% de todos los fallecimientos se debe a enfermedades infecciosas y parasitarias. Entre los 42 países que tienen el 90% de las muertes infantiles, la diarrea supuso el 22% de los fallecimientos, la neumonía el 2,1%, el paludismo el 9%, el SIDA el 3% y el sarampión el 1%. Las causas neonatales contribuyeron al 33%. La aportación del SIDA varía en gran medida según los países, siendo responsable de una proporción sustancial de fallecimientos en algunas naciones, mientras que es inapreciable en otras. Asimismo, existe una coexistencia sustancial de infecciones; un niño puede fallecer con VIH, paludismo, sarampión y neumonía. Las enfermedades infecciosas aún son responsables de gran parte de la mortalidad en los países en vías de desarrollo. En Estados Unidos, la neumonía (y la gripe) supusieron sólo el 2% de los fallecimientos en menores de 5 años, con una contribución tan sólo inapreciable de la diarrea y el paludismo. Las lesiones accidentales son la causa más frecuente de fallecimiento en los niños estadounidenses de 1-5 años, en los que suponen un 33% de la mortalidad, seguidos de las anomalías congénitas (11%), las neoplasias malignas (8%) y los asesinatos (7%). Otras causas supusieron menos del 5% de la mortalidad total en este grupo de edad (v. tabla 1-5). Aunque las lesiones accidentales en los países en vías de desarrollo representan una proporción menor de mortalidad que en los países desarrollados, sus tasas absolutas y su contribución a la morbilidad son sustancialmente mayores.

**MORBILIDAD ENTRE LOS NIÑOS.** Se debe estudiar la morbilidad al igual que la mortalidad. La atención adecuada a las necesidades especiales de asistencia sanitaria es esencial en todos los países, tanto para minimizar la pérdida de vidas como para maximizar el potencial de cada persona.

En Estados Unidos, alrededor del 70% de todos los días de ingreso hospitalario pediátrico son por enfermedades crónicas; el 80% del gasto sanitario pediátrico es para el 20% de los niños. En 2004, se estima que un 12,8% de los niños menores de 18 años de edad en Estados Unidos



(alrededor de 9,4 millones de niños) tenía necesidades sanitarias especiales. Un 20% de las familias estadounidenses con niños tenía 1 o más niños con necesidades sanitarias especiales (v. cap. 38). Un número significativamente mayor de niños pobres y pertenecientes a minorías tienen necesidades sanitarias especiales. Aunque existen numerosas enfermedades crónicas y su prevalencia varía en la población, 2 de ellas (la obesidad y el asma) tienen una presencia considerable y creciente en todo el mundo y se asocian a consecuencias sustanciales sobre la salud y el gasto.

En Estados Unidos, alrededor del 25% de los niños y adolescentes presenta sobrepeso, lo que supone un incremento de 2,3-3,3 veces respecto a los últimos 25 años. En Australia y muchos países de Europa se han descrito patrones similares (v. también cap. 44). La prevalencia del asma también muestra un aumento en las naciones industrializadas y en los países con un nivel de ingresos medio y bajo y que tienen una urbanización considerable. A mediados de la década de 1990, Estados Unidos publicó una prevalencia anual de sibilancias de 57,8/1.000 entre los niños de 0-4 años y de 74,4/1.000 entre los jóvenes de 5-15 años, lo que supone alrededor del doble de la prevalencia comparable de 1980. El Estudio Internacional sobre el Asma y las Alergias ha llevado a cabo una revisión sistemática de la prevalencia del asma, con evidencias convincentes de una carga global considerable del asma infantil, aunque las tasas varían sustancialmente entre los países y dentro de cada uno de ellos. Las tasas de prevalencia anual más elevadas corresponden a Reino Unido, Australia, Nueva Zelanda e Irlanda, mientras que las más bajas se encuentran en los países de Europa del Este, Indonesia, China, Taiwán, India y Etiopía. Aunque había una tendencia a que los países más pobres tuviesen menores tasas de asma, esta relación no era absoluta (v. cap. 143).

Las situaciones de morbilidad cognitiva crónica representan otro problema sustancial. Aunque se han aplicado distintos criterios diagnósticos, el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) se identifica en más del 10% de los niños de muchos países, como Estados Unidos, Nueva Zelanda, Australia, España, Italia, Colombia y Gran Bretaña. Las variaciones en la tolerancia cultural y/o las diferencias en las estrategias o herramientas de detección selectiva pueden explicar algunas de las diferencias de prevalencia del trastorno según los países, pero la genética y las interacciones genes/ambiente también pueden estar implicadas. A pesar de las variaciones de la frecuencia, la enfermedad es universal. Más allá del estrés personal y familiar que causa el trastorno, los costes para el sistema educativo son considerables. En Estados Unidos, en 1995, los sistemas educativos públicos gastaron una cifra estimada de 3.000 millones de dólares adicionales en niños con TDAH. En los países en vías de desarrollo sin recursos para educación especial, es improbable que estos niños aprovechen su potencial académico (v. cap. 31).

El retraso mental afecta a alrededor del 1-3% de los niños en Estados Unidos, de los cuales un 75% tiene una forma leve de retraso. Las tasas son varias veces mayores entre los niños con muy bajo peso al nacer, en los que el retraso aparece en el 20-40% de los nacidos a mitad de la década de 1990. En Estados Unidos, existe una variación sustancial en las tasas de retraso mental leve según el nivel socioeconómico (nueve veces mayor en el estrato más bajo, en comparación con el más elevado), pero las tasas de retraso grave son relativamente equivalentes. En otros países se encuentra una distribución similar en relación con los ingresos, incluidos algunos de los países más desfavorecidos, como Bangladesh. Las tasas globales más bajas se han descrito en algunos países, como Arabia Saudita, Suecia y China; la diferencia se encuentra sobre todo en la prevalencia del retraso leve (v. cap. 38).

La prevalencia del trastorno de estrés postraumático (TEPT) varía considerablemente alrededor del globo, pero en los niños con una exposición considerable a la violencia, las tasas pueden ser muy elevadas. Después de los ataques a las torres del World Trade Center y el Pentágono en 2001, el 33% de los niños estadounidenses experimentó uno o más síntomas de TEPT. Un 50% de los niños palestinos sufre al menos 1 trauma significativo a lo largo de su vida y más de un 33% (el 66% de los que sufren un trauma) cumple los criterios de TEPT. Los desastres naturales, como el tsunami de 2004, la guerra (como la de Afganistán, Sudán e Irak), así como la violencia urbana dejan sus marcas indelebles en las mentes de los niños. De 1990 a 2003, se produjeron 59 conflictos armados graves en todo el mundo, de los que sólo 4 fueron guerras entre naciones; la mayoría de estos conflictos internos tiene una causa étnica. Alrededor del 90% de los fallecimientos debidos a estos conflictos se produjeron entre civiles, y el 80% entre mujeres y niños. El 16% de los

20 países más pobres del mundo sufrieron una guerra civil en los últimos 15 años (v. cap. 35).

## POBLACIONES CON UN RIESGO ESPECIAL

Además de las enormes diferencias de salud en lactantes y niños entre regiones y países, en un mismo país hay variaciones sustanciales de morbilidad y mortalidad según la clase socioeconómica y la etnicidad. La mayoría de los niños con un riesgo especial necesitan un entorno de crianza, pero sus futuros se encuentran comprometidos por las acciones o políticas derivadas de sus familias, escuelas, comunidades, naciones o de la comunidad internacional. Estos problemas tienen varias causas, tanto si el resultado final son los niños sin hogar, fugitivos, en hogares de acogida o en otros grupos desfavorecidos. La estrategia preventiva más eficaz implica aliviar la pobreza, el cuidado inadecuado de los hijos, la discriminación, la violencia, las infraviviendas y la educación deficiente. La atención óptima de estos niños requiere reducir las barreras de la asistencia sanitaria con programas organizados, equipos multidisciplinarios y financiación especial.

**NIÑOS AFECTADOS POR LA POBREZA.** Los ingresos familiares son esenciales para la salud y el bienestar de los niños. Los niños que viven en familias pobres, sobre todo los que se encuentran en comunidades pobres, tienen muchas más probabilidades que los que viven en familias de clase alta o media de sufrir privaciones materiales y problemas de salud, de fallecer durante la infancia, de obtener unas puntuaciones menores en test estandarizados, de repetir curso o de abandonar la escuela, de tener hijos fuera del matrimonio, de sufrir delitos violentos, de ser pobres en la edad adulta y de padecer otras consecuencias indeseables. En 2003, el 17% de los niños estadounidenses vivía en la pobreza (definida como unos ingresos menores de 12.266 dólares para una familia de 4 miembros), una tasa de las mayores de los países desarrollados. El 7% vivía en la extrema pobreza. Las tasas de pobreza son mayores en los niños que en los adultos y mayores en lactantes y niños pequeños. Los niños en situación de pobreza tienen unas tasas superiores a la media de mortalidad y de enfermedad debidas a casi todas las causas (a excepción del suicidio y los accidentes de tráfico, que son más frecuentes en los niños de raza blanca que no están en situación de pobreza). Muchos factores asociados con la pobreza son responsables de estas enfermedades, como el hacinamiento, la escasa higiene y la mala asistencia sanitaria, una dieta inadecuada, la contaminación ambiental, la educación deficiente y el estrés.

En los países con una mortalidad muy alta en lactantes (África subsahariana) pueden existir disparidades similares relacionadas con la pobreza. En los países en vías de desarrollo con bajos ingresos, la mortalidad infantil en el quintil más pobre de la población es más del doble que la del quintil más rico (fig. 1-3).

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

Los pediatras y otros profesionales sanitarios infantiles tienen una responsabilidad tanto para mitigar los efectos de la pobreza sobre sus pacientes como para contribuir a los esfuerzos dirigidos a reducir el número de niños que viven en la pobreza. Los clínicos deberían preguntarle los progenitores sobre sus recursos económicos, los cambios adversos en su situación económica y los intentos de la familia para afrontarlos. Si se fomentan métodos concretos de afrontar los problemas, se sugieren formas de reducir las circunstancias sociales estresantes a la vez que se incrementan las redes sociales de ayuda y se remite a los pacientes y a sus fa-

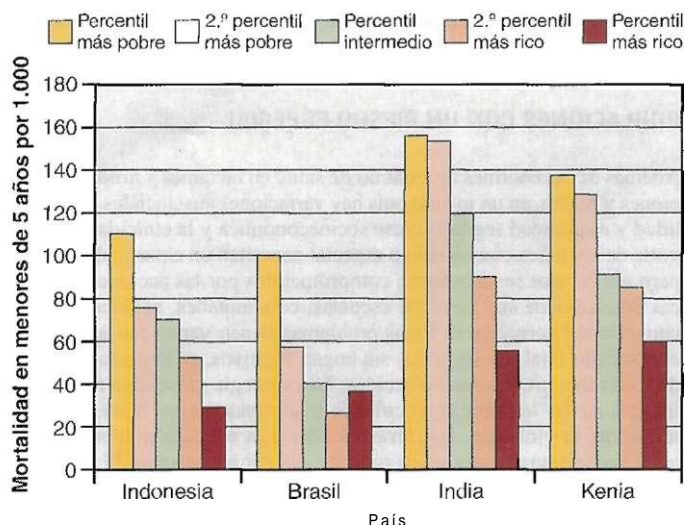


Figura 1-3. Mortalidad en menores de 5 años según el quintil socioeconómico de las familias en países seleccionados. (De Victora CG, Wagstaff A, Schellenberg JA, y cols.: Applying an equity lens to child health and mortality: More of the same is not enough. *Lancet* 2003;362:233-241.)

milias a servicios de asistencia social, formación laboral y organismos familiares adecuados, se puede mejorar de forma significativa la salud y el funcionamiento de los niños en riesgo cuando sus familias viven en la pobreza. En muchos casos, los servicios especiales, sobre todo los servicios sociales, necesitan añadirse a la asistencia médica tradicional; es preciso que existan funcionarios encargados de identificar y animar a los padres para usar los servicios sanitarios y llevar a sus hijos al sistema sanitario. Los pediatras también tienen la responsabilidad de contribuir y defender la existencia de servicios de ayuda para los niños empobrecidos tanto dentro como fuera de su propio país. Cada vez se dispone de más programas para ayudar a los niños de todo el mundo que presentan las mayores necesidades, como el Proyecto Sonrisa, CARE, el Proyecto Esperanza y Médicos sin Fronteras.

**HIJOS DE INMIGRANTES Y MINORÍAS RACIALES, INCLUIDOS LOS NATIVOS DE ESTADOS UNIDOS.** El 11 % de la población estadounidense es inmigrante; 1 de cada 5 niños vive en una familia inmigrante. Estados Unidos está experimentando una oleada de inmigración mayor que la de comienzos del siglo XX. Se ha producido un incremento de la inmigración procedente de China, India, sureste asiático, México, República Dominicana y las naciones de la antigua Unión Soviética. Hasta mediados del siglo XX, los emigrantes que llegaban a Estados Unidos eran sobre todo europeos de raza blanca. Estas personas ahora sólo representan alrededor del 10% de los inmigrantes; el resto son sobre todo de color y proceden de todo el mundo. Aunque los inmigrantes de Estados Unidos se han enfrentado a la discriminación y la opresión durante toda la historia, el potencial de esta discriminación se debe a las diferencias raciales existentes en el grupo actual de inmigrantes. En Estados Unidos, alrededor de 240.000 niños inmigran de forma legal cada año, y se estima que de forma ilegal lo hacen 50.000 niños al año. En la actualidad, los inmigrantes suponen más del 15% de la población en más de 50 países, como muchas naciones de los países de Europa occidental.

La población inmigrante constituye una proporción considerable de la mano de obra poco retribuida. Los inmigrantes representan el 14% de todos los trabajadores estadounidenses, pero son el 20% de los trabajadores con salarios bajos. Los inmigrantes tienen el doble de probabilidad de ganar menos que el salario mínimo, en comparación con los ciudadanos nacidos en Estados Unidos. La tasa de pobreza de los niños pertenecientes a familias inmigrantes es un 50% mayor que en las familias originarias de dicho país, y un 50% de los niños inmigrantes, en comparación con un 33% de los niños de familias nacidas en Estados Unidos, se encuentra por debajo del nivel de pobreza del 200%. Un factor que contribuye a la falla de acceso a los empleos mejor pagados es la falta de dominio del inglés (alrededor del 66% de los inmigrantes) y las carencias

educativas (el 40% no ha completado la escuela secundaria). Los padres inmigrantes tienen la misma probabilidad que los nacidos en Estados Unidos de tener un trabajo a tiempo completo (80%), pero es un 33-50% menos probable que reciban ayudas de la asistencia social. Esta diferencia se debe a razones culturales (muchos inmigrantes creen que es inadecuado aceptar ayuda social o temen contactar con las autoridades gubernativas), a complicaciones logísticas (que suponen un problema especial debido a las limitadas habilidades con el idioma) y a la menor elegibilidad desde la Ley de Reforma de la Asistencia Social de 1996. En la última década, alrededor de 9 millones de inmigrantes lograron el estatus de residencia permanente. Puede que haya 850.000-1.000.000 de niños inmigrantes ilegales.

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

Los niños refugiados que escapan de la guerra o de la violencia política y cuyas familias han estado expuestas a un estrés extremo representan un subgrupo de niños inmigrantes que se han enfrentado a traumas graves. Estos niños tienen una incidencia especialmente elevada de problemas mentales y conductuales (v. cap. 24).

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

Estados Unidos alberga múltiples poblaciones minoritarias, entre las que se encuentran los dos grupos más grandes: latinoamericanos y afroamericanos. Los grupos minoritarios de raza no blanca constituirán más del 50% de la población estadounidense hacia el año 2050 (v. cap. 4). Los niños de raza no blanca que viven en Estados Unidos sufren un número desproporcionado de resultados sanitarios desfavorables (v. tablas 1-1, 1-2 y 1-3). Los lactantes nacidos de madres afroamericanas presentan tasas de bajo peso al nacer y de mortalidad en lactantes que duplican a las de los niños nacidos de madres de raza blanca (v. cap. 93). Las tasas de estos dos resultados sanitarios adversos también son sustancialmente mayores entre los lactantes y niños hispanos, aunque existe una gran variación según el país de origen. Las tasas son especialmente elevadas entre los originarios de Puerto Rico (alrededor de 15 veces las tasas de los lactantes de raza blanca). En 2002, la tasa de mortalidad en lactantes de raza blanca fue de 5,8/1.000, mientras que en los de origen afroamericano fue de 12,5, en los nativos estadounidenses, de 8,1 y en los hispanos, de 5,9 (tabla 1-6). Los niños latinos, nativos estadounidenses y afroamericanos tienen una probabilidad mucho mayor de vivir en la pobreza que los de raza blanca.

Hay alrededor de 2,5 millones de nativos estadounidenses (4,1 en combinación con otras razas/orígenes étnicos) y 558 tribus reconocidas a nivel federal. La población de nativos estadounidenses, con 840.000 niños (1,4 en combinación) tiene una proporción mucho mayor de niños (34%) que el resto de la población estadounidense (26%). Alrededor del 60% de los nativos estadounidenses vive en áreas urbanas, no en sus tierras nativas ni cerca de ellas. Al igual que sus homólogos inmigrantes de otras minorías, se han enfrentado a la discriminación social y económica. Los niveles de desempleo y pobreza de los nativos estadounidenses son, respectivamente, tres y cuatro veces superiores a los de la población de raza blanca, y el número de nativos estadounidenses que se gradúan en la enseñanza secundaria o que asisten a la universidad es mucho menor. La tasa de niños con bajo peso al nacer entre este grupo étnico es mayor que la de la población de raza blanca, pero menor que la de los afroamericanos. La mortalidad neonatal y posneonatal de los nativos estadouni-

TABLA 1-6. Incidencia del bajo peso al nacer y mortalidad en lactantes entre grupos seleccionados de madres nacidas en Estados Unidos y fuera de dicho país

| Grupo                    | BAJO PESO AL NACER<br>(PORCENTAJE) |                                | MORTALIDAD EN LACTANTES<br>(TASA POR 1000 NACIMIENTOS) |                                |
|--------------------------|------------------------------------|--------------------------------|--|--------------------------------|
|                          | Madres nacidas en EE.UU.           | Madres nacidas fuera de EE.UU. | Madres nacidas en EE.UU.                               | Madres nacidas fuera de EE.UU. |
| racial/étnico/inmigrante | 4,5                                | 3,9                            | 5,8  | 4,6                            |
| Blancos                  | 11,8                               | 8,0                            | 12,9   | 10,5                           |
| Afroamericanos           | 5,4                                | 4,1                            | 6,6  | 5,3                            |
| Mexicanos                | 7,9                                | 7,5                            | 7,8  | 7,0                            |
| Puertorriqueños          | 4,7                                | 4,4                            | 5,3  | 4,7                            |
| Cubanos                  | 5,2                                | 4,8                            | 5,2  | 5,0                            |
| Centro/Sudamericanos     | 4,8                                | 3,8                            | 4,6  | 4,3                            |
| Chinos                   | 6,9                                | 6,1                            | 6,8  | 4,8                            |
| Filipinos                | 5,0                                | 5,0                            | 3,7  | 3,7                            |
| Japoneses                | 5,3                                | 5,7                            | 6,2  | 5,3                            |
| Otros asiáticos          |                                    |                                |  |                                |

De Landrie NS, Oropesa RS, Gorman BK. Immigrants and infant health: Birth outcomes of immigrant and native-born women. En Hernandez DJ (ed): *Children of Immigrants: Health, Adjustment, and Public Assistance*. Washington, DC, National Academy Press, 1999, págs. 244-285.

denses que viven en áreas urbanas es mayor que la de los estadounidenses de raza blanca. Los fallecimientos en el primer año de vida debidos al síndrome de muerte súbita del lactante, neumonía y gripe son mayores que la media estadounidense, mientras que los debidos a anomalías congénitas, síndrome de dificultad respiratoria y trastornos relacionados con la prematuridad y el bajo peso al nacer son similares.

La incidencia de los fallecimientos por lesiones accidentales entre los nativos estadounidenses es el doble que la de otras poblaciones estadounidenses, mientras que la mortalidad por neoplasias malignas es menor. Durante la adolescencia y la edad adulta joven, el suicidio y el homicidio son la 2.ª y 3.ª causas de muerte en esta población, y su tasa es alrededor del doble que las del resto de la población. Puede que la tasa de mortalidad notificada de los niños nativos estadounidenses sea mucho menor de la real.

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

La mayoría de los países tiene poblaciones indígenas que sufren discriminación, sanciones sociales y económicas y/o maltrato físico. Estos grupos presentan los peores resultados sanitarios infantiles. Se estima que 300 millones de personas indígenas viven en 70 países (el 50% en Asia) y hablan alrededor de 4.000 idiomas. Estos niños presentan menores tasas de vacunación, una menor asistencia a la escuela y mayor tasa de abandono escolar, mayores tasas de pobreza, y un menor acceso a la justicia. Los niños indígenas de Latinoamérica suponen el 66% de los fallecimientos de los niños menores de 2 años.

En Estados Unidos, los programas existentes para hacer frente a los problemas sanitarios infantiles no están disponibles para todas las familias que los necesitan, y existen diferencias entre la elegibilidad para recibir ayudas públicas y la capacidad de los progenitores para pagar los servicios. Los servicios que necesitan los inmigrantes suelen ser inexistentes o se encuentran dispersos entre los distintos programas, agencias o políticas. Los programas suelen estar mal coordinados y la recogida de datos es inadecuada.

**HIJOS DE TRABAJADORES EMIGRANTES.** Las familias que se enfrentan a dificultades económicas sociales o políticas se ven obligadas a dejar su país y sus casas en busca de mejores oportunidades; estas migraciones suelen producirse dentro de un mismo país o entre naciones próximas. Estas migraciones tienen lugar tanto en países industrializados como en vías de desarrollo.

En Estados Unidos, se estima que existen 3-5 millones de agricultores emigrantes y estacionales (sumadas sus familias). En el este, la migración procede sobre todo de Florida, mientras que en el oeste lo hace de

Texas, otros estados fronterizos y México. Muchos niños viajan con sus padres y se alojan en infraviviendas, sufren mudanzas frecuentes y están sujetos a un sistema socioeconómico controlado por un capataz que dispone los trabajos, proporciona el transporte y, a menudo, junto con los propietarios de la granja, ofrece comida, alcohol y fármacos en una «tienda de la compañía» que deja a las familias emigrantes con poco dinero o cargadas de deudas. Los niños suelen estar sin escolarizar y la asistencia médica por lo general es limitada.

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

Una de las poblaciones emigrantes más numerosa de todo el mundo es la «población flotante» procedente de China, constituida por unos 100 millones (casi el 10% de la población china) de personas que emigran de la zona rural a la urbana. El rápido crecimiento del gradiente entre los ingresos económicos urbanos y rurales, y la relajación de las restricciones a los movimientos en el país, han potenciado esta afluencia de habitantes rurales que llegan a las zonas urbanas de China sin beneficios sanitarios, educativos o laborales para ellos o sus hijos. En muchos países de Asia, África y Sudamérica se observa un patrón similar. En la mayoría de estas naciones hay pocos programas legales o sociales para ayudar a las familias o a sus hijos, que establecen asentamientos masivos con ocupación de tierras sin provisión de agua, instalaciones sanitarias, educación o necesidades sanitarias básicas. Las políticas gubernamentales son variables en todo el mundo, pero su respuesta a estas comunidades suele consistir en destruir estos asentamientos y encarcelar o deportar a sus habitantes.

**NIÑOS SIN HOGAR.** Las familias con hijos son el segmento que presenta un mayor crecimiento de la población sin hogar en Estados Unidos. Los niños constituyen alrededor del 25% de la población sin hogar, con una cifra estimada de 100.000 niños que viven en albergues una noche cualquiera y alrededor de 500.000 personas sin hogar cada año. Muchas personas sin hogar no se encuentran en albergues (viven en la calle o con familias extendidas), por lo que estas cifras son una estimación a la baja. La población de niños sin hogar se ha incrementado como consecuencia de que cada vez hay más familias con hijos que viven en la pobreza o cerca del umbral de pobreza, una menor disponibilidad de viviendas asequibles para estas familias, una reducción de los programas de ayuda pública para la población pobre no anciana y la mayor prevalencia de consumo de sustancias.

Los niños sin hogar tienen una mayor frecuencia de enfermedades, tales como infecciones intestinales, anemia, trastornos neurológicos, convulsiones, trastornos conductuales, enfermedades mentales y problemas dentales, así como una mayor frecuencia de traumatismos y de consumo de sustancias. Los niños sin hogar de Estados Unidos presentan una tasa de ingresos hospitalarios mayor que la media nacional. Tienen una mayor tasa de fracaso escolar, y la probabilidad de que sean víctimas de abusos y abandono es mucho mayor. En un estudio, el 50% de estos niños presentaba problemas psicosociales, como retrasos del desarrollo, depresión grave o trastornos del aprendizaje. La mayor frecuencia de problemas psicosociales maternos, sobre todo depresión, en las familias sin hogar tiene un impacto desfavorable significativo sobre la salud mental y física de estos niños. Dado que las familias tienen a disgregarse debido a la presión que supone la pobreza y la carencia de hogar, muchos niños sin hogar acaban en centros o familias de acogida. Si sus familias permanecen intactas, las mudanzas frecuentes dificultan en gran medida que reciban una asistencia médica continuada.

Las personas sin hogar son un problema mundial. Se estima que existen 3 millones de personas en los 15 países de la Unión Europea que no tienen un hogar permanente. En Toronto, Canadá, 6.500 personas se encontraban en albergues de emergencia una noche cualquiera a finales de 1997, lo que supone un incremento del 66% respecto al año previo. En algunas naciones de Latinoamérica, Asia y África, la distinción entre emigrantes rurales al medio urbano y las personas sin hogar es muy tenue.

Para evitar que existan personas sin hogar, es necesario proporcionar viviendas adecuadas, programas de reciclaje laboral para los progenitores y servicios de salud mental y sociales. Los médicos pueden tener un papel significativo a la hora de motivar a la sociedad para que se adopten políticas sociales que eviten la existencia de personas sin hogar, infor-

mando a los diseñadores de políticas de que estos niños sin hogar tienen un riesgo mayor de convertirse en una carga para sí mismos y para la sociedad si no se satisfacen sus necesidades sanitarias especiales.

**NIÑOS FUGITIVOS Y EXPULSADOS DEL HOGAR.** El número de niños y jóvenes fugitivos y expulsados del hogar en Estados Unidos se estima en alrededor de 500.000; varios cientos de miles de estos niños no tienen un lugar seguro donde estar. Los adolescentes constituyen la mayor parte de ambos grupos. La definición habitual de un fugitivo es la de un joven menor de 18 años que se escapa de casa al menos 1 noche sin permiso de sus progenitores. La mayoría de estos niños sólo se escapa de casa una vez, pasan la noche con los amigos y no contactan con la policía u otros organismos. Este grupo no es diferente al de sus compañeros «sanos» en cuanto a situación psicológica. Un número menor, aunque desconocido, se convierte en «escapados» permanentes y presentan diferencias significativas respecto a los que sólo se van de casa una noche.

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

En Estados Unidos, una minoría de los jóvenes fugitivos se convierten en personas sin hogar. Estos jóvenes presentan una frecuencia elevada de conductas problemáticas. Un 75% incurre en algún tipo de actividad delictiva y un 50% cae en la prostitución. La mayoría de los fugitivos permanentes tiene problemas mentales graves; más del 33% procede de familias que les sometían a abusos físicos y sexuales repetidos (v. cap. 36). Estos niños también presentan una frecuencia elevada de problemas médicos, como hepatitis, enfermedades de transmisión sexual y consumo de drogas. Aunque los fugitivos suelen desconfiar de la mayor parte de los organismos sociales, sí recurren y utilizan los servicios médicos. La asistencia médica puede convertirse en el punto de reinserción en el grupo principal de la sociedad, así como en la forma para que se recurra a los servicios que necesiten. A los progenitores estadounidenses que soliciten asesoramiento a un médico sobre un niño fugitivo se les debería preguntar sobre la historia de la huida del niño, la presencia de disfunción familiar y los aspectos personales del desarrollo del niño. Si el muchacho contacta con el médico, éste debería explorar al joven y valorar su estado de salud, así como la disposición de volver a casa. Si no es factible que el niño regrese a casa, deberían buscarse medios de acogida, un hogar de grupo, o un plan de vida independiente mediante su derivación a un trabajador social o a una agencia social. Aunque las consideraciones legales implicadas en el tratamiento de los adolescentes menores sin hogar pueden ser significativas, la mayoría de los estados, a través de las leyes denominadas «del buen samaritano» y sus definiciones de los menores emancipados, autorizan el tratamiento de los jóvenes sin hogar. Las barreras legales no deberían utilizarse como excusa para negar la asistencia médica a los jóvenes fugitivos o expulsados del hogar.

El problema de los jóvenes fugitivos es muy complejo en muchas naciones desarrolladas, donde en muchas ocasiones los jóvenes pueden quedarse huérfanos y/o huir de situaciones de relaciones sexuales forzadas o de otros tipos de abusos. En 2003, se estima que hubo 15 millones de huérfanos debido al VIH en África, lo que supone un incremento de 3,5 millones en 2 años. Se cree que esta cifra se incrementará hasta los 18 millones en 2010. En muchas partes de África subsahariana, la escolarización es menor al 50%, y los niños que quedan huérfanos tienen un 17% menos de probabilidades de acudir a la escuela. Las organizaciones humanitarias e internacionales han comenzado a prestar atención a este grupo muy vulnerable de jóvenes en todo el mundo. Las tasas suelen ser inciertas, y en muchos países estos niños ni siquiera se han reconocido como grupo de riesgo, debido al gran caos social imperante y a la enorme magnitud de las necesidades no cubiertas.

**FORTALEZA INHERENTE EN LOS NIÑOS VULNERABLES E INTERVENCIÓNES.** Hacia los 20-30 años de edad, muchos niños de Estados Unidos y de otros países desarrollados que se encontraban en una situación de

riesgo especial habrán tenido un éxito moderado en sus vidas. Las madres adolescentes y los niños que nacieron prematuramente o en la pobreza demuestran que, hacia esa edad, la mayoría ha experimentado una transición a relaciones de pareja y trabajos estables, y son aceptados por sus comunidades como ciudadanos responsables. Sin embargo, a medida que el número de factores de riesgo para una persona aumenta, las probabilidades de lograr una vida adulta con éxito disminuyen.

Algunas características biológicas se asocian con el éxito, como nacer con un temperamento tolerante. La evitación de riesgos sociales adicionales es incluso más relevante. Los lactantes prematuros o los niños preadolescentes con trastornos conductuales y escasas habilidades lectoras, que además deben enfrentarse a una familia rota, pobreza, mudanzas frecuentes y violencia familiar, tienen un riesgo mucho mayor que los niños con sólo uno de esos riesgos. Quizá lo que resulta más relevante son los elementos amortiguadores protectores que han demostrado aumentar la resiliencia de los niños, porque éstos pueden ser ayudados por un sistema sanitario y una comunidad eficaces. Los niños suelen sacar buenas notas si pueden conseguir apoyo social, bien de los miembros de la familia, o de un adulto imparcial ajeno a la familia, sobre todo un mentor o compañero mayor. Los proveedores de servicios médicos deberían desarrollar formas para «prescribir» «otras» personas de apoyo a los niños que estén en riesgo. Alentar la autoestima y la autoeficacia es un factor central en la protección contra los riesgos. Es esencial estimular la competencia en alguna área de las vidas de estos niños. La predicción de las consecuencias del riesgo nunca tiene una precisión del 100%. Sin embargo, la confianza en que, incluso sin ayuda, muchos de estos niños lograrán un buen resultado hacia los 30 años de edad no justifica el que se ignoren o se les nieguen los servicios en la primera etapa de su vida.

Es necesario recurrir a equipos de ayuda, porque es infrecuente que una sola persona sea capaz de proporcionar los múltiples servicios que necesitan los niños de alto riesgo. Los programas que tienen éxito se caracterizan por contar al menos con una persona humanitaria que pueda establecer un contacto personal con estos niños y sus familias. Los programas que tienen un mayor éxito son relativamente pequeños (o bien son programas grandes divididos en unidades pequeñas) y no burocráticos, pero son intensivos, exhaustivos y flexibles. Trabajan no sólo con la persona, sino también con la familia, la escuela, la comunidad y a niveles sociales más amplios. Por lo general, cuanto antes se inicien los programas, en términos de edad del niño implicado, mejor será la posibilidad de éxito. También es esencial que los servicios se continúen durante un período prolongado.

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

La cuestión inacabada en la búsqueda de la salud física, mental y social de la comunidad se ilustra por las disparidades en la distribución de la mortalidad por enfermedades, lesiones y violencia entre los niños de origen blanco, afroamericano e hispano en Estados Unidos, así como entre los distintos países y en el seno de cada nación. Los asesinatos son una causa destacada de mortalidad en adolescentes y su tasa ha aumentado entre los más jóvenes, en los que este incremento puede representar, en parte, la identificación más precisa del abuso infantil (v. cap. 36). Entre los adolescentes, los asesinatos pueden reflejar unas tensiones sociales no re-

suestras, consumo de sustancias (cocaína, crack), y una preocupación insana por la violencia en nuestra sociedad (v. parte III y caps. 35, 112 y 113).

## PATRONES DE ASISTENCIA SANITARIA

En 2002, los niños menores de 18 años realizaron alrededor de 232 millones de consultas médicas en Estados Unidos, tanto a consultas médicas privadas como a los servicios de consultas externas hospitalarias. Esto supone 320 consultas por cada 100 niños y año, en comparación con las 275 de 1995. Los pediatras notificaron una media de 50 consultas semanales de medicina preventiva, un 33% de ellas en lactantes. La duración media de cada consulta es de 17-20 minutos, con un tiempo más prolongado a medida que los niños pasan a ser adolescentes. Los diagnósticos más frecuentes, que suponen alrededor del 40% de estas consultas, son las consultas del niño sano (15%), las infecciones de oído medio (12%), y las lesiones (10%). Las consultas ambulatorias de los niños y jóvenes disminuyen con la edad, al contrario de lo que sucede con los adultos. Los niños de raza no blanca tienen más probabilidad de recurrir a los centros hospitalarios que los de raza blanca (incluidos los servicios de urgencia) para su atención ambulatoria; el número de consultas anuales de seguimiento del niño sano es casi un 80% superior entre los lactantes de raza blanca que entre los de raza negra. Los niños con un seguro privado de salud tienen más probabilidades de recibir asistencia en un contexto distinto al servicio de urgencias que los niños con seguros de salud públicos que, a su vez, tienen más probabilidades de lo mismo que los niños sin seguro de salud. La cobertura de un seguro sanitario incrementa el uso de las consultas externas y el recibir asistencia preventiva en una cifra de alrededor de 1 consulta por año y niño.

En 2002 hubo 80 ingresos hospitalarios por cada 1.000 niños, lo que supone un descenso respecto a 1997 (91/1.000 niños), pero un incremento comparado con la cifra de 2000 (76 por cada 1.000 niños). Los niños de raza blanca tienen menos probabilidades de ser ingresados que los de raza negra o los hispanos, pero más que los asiáticos. Los niños pobres tienen una probabilidad casi el doble de ser hospitalizados en comparación con los que no son pobres. La cobertura del seguro sanitario también parece reducir los ingresos hospitalarios que pueden tratarse en el contexto ambulatorio.

La utilización de la asistencia sanitaria varía significativamente entre las naciones. Sin embargo, en la mayoría de los países, los hospitales proporcionan tanto la asistencia infantil rutinaria como la intensiva, con servicios médicos y quirúrgicos que pueden variar desde la inmunización y el asesoramiento del desarrollo a la cirugía cardíaca abierta y el trasplante renal. En la mayoría de los países, es probable que las enfermedades clínicas y los procedimientos que requieren cuidados intensivos también se encuentren reunidos en centros concertados con universidades que actúan como recursos regionales, en caso de que tales recursos existan.

En Estados Unidos, las tasas de hospitalización de los niños (excluidos los lactantes recién nacidos) son menores que las de los adultos menores de 65 años de edad, salvo en el primer año de vida. La tasa y la duración de la hospitalización han disminuido de forma considerable en los niños y adultos en la última década. Los niños representan menos del 8% del total de altas hospitalarias agudas; en los hospitales pediátricos, alrededor del 70% de los ingresos se debe a enfermedades crónicas. El 10-12% de las hospitalizaciones pediátricas se relaciona con defectos congénitos y con enfermedades genéticas.

Los patrones de asistencia sanitaria varían ampliamente en todo el mundo, lo que refleja las diferencias en la geografía y la riqueza de cada país, la prioridad que se da a la asistencia sanitaria frente a otras necesidades e intereses rivales, la filosofía referente a la asistencia preventiva frente a la de tipo curativo y el balance entre las necesidades sanitarias de niños y adultos. Las reducciones significativas de mortalidad en lactantes y niños que han experimentado muchos de los países en vías de desarrollo en las últimas 3 décadas han tenido lugar en el contexto de la ayuda proporcionada por agencias como UNICEF, la OMS y el Banco Mundial, por donantes bilaterales (la ayuda que un país proporciona a otro) y las organizaciones no gubernamentales para desarrollar una asistencia pediátrica primaria integrada y universal, con un énfasis en estrategias preventivas primarias (vacunación) y secundarias seleccionadas (solución de rehidratación oral [SRO], tratamiento de la neumonía y el paludismo).

## PLANIFICACIÓN Y APLICACIÓN DE UN SISTEMA ASISTENCIAL

A lo largo de gran parte del siglo XX, los pediatras se centraron sobre todo en el tratamiento y la prevención de las enfermedades y los trastornos físicos. En la actualidad, los médicos que atienden a niños, sobre todo los que ejercen en países desarrollados, han sido requeridos cada vez más para aconsejar en el manejo de alteraciones conductuales de niños y adolescentes o de relaciones problemáticas entre los niños y los padres, los niños y la escuela, o los niños y la comunidad. Cada vez se ocupan más de problemas de salud mental y sociales. Los problemas médicos de los niños suelen estar íntimamente relacionados con los de salud mental y social. También existe una preocupación creciente sobre las disparidades con las que los beneficios obtenidos del conocimiento sobre la salud infantil llegan a los distintos grupos de niños. Tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, la salud de los niños está muy por detrás de lo que podría lograrse si los métodos y la determinación de aplicar los conocimientos actuales se centraran en la salud infantil. Los niños que presentan un riesgo mayor suponen un porcentaje desproporcionadamente más elevado entre los grupos étnicos minoritarios. Los pediatras tienen una responsabilidad para tratar estos problemas de un modo enérgico.

En relación con estos aspectos del amplio ámbito de los asuntos que abarca la pediatría, se encuentra el concepto de que acceder al menos a un nivel básico de servicios de calidad para fomentar la salud y tratar la enfermedad es un derecho de todas las personas. Entre los niños estadounidenses, el hecho de tener un seguro sanitario se asocia fuertemente al acceso a la atención primaria. El fracaso de los servicios y de los beneficios sanitarios a la hora de llegar a todos los niños que los necesitan ha llevado a que se reexamine el diseño de los sistemas de asistencia sanitaria en muchos países, pero en la mayoría de los sistemas sanitarios persisten problemas sin resolver, como la distribución inadecuada de médicos, la insensibilidad institucional a las necesidades percibidas de las personas, la incapacidad de los servicios médicos de ajustarse a las necesidades y la comodidad de los pacientes, y las deficiencias en la educación sanitaria. Los esfuerzos realizados para que la aplicación de la asistencia sanitaria sea más eficaz y efectiva han llevado a los pediatras más imaginativos a crear nuevas categorías de profesionales sanitarios, como la rama de enfermería pediátrica en los países industrializados y matronas en los países en vías de desarrollo, así como a participar en nuevas organizaciones para proporcionar asistencia a los niños, como en varios planes de gestión sanitaria.

Los nuevos conocimientos sobre las necesidades de los niños han remodelado el sistema sanitario infantil de otras formas. Cada vez se conoce más acerca de las necesidades que tienen los lactantes de ciertos tipos de estimulación y cuidados, lo que ha hecho que se replantee la asistencia neonatal (v. caps. 7 y 94), así como los procedimientos de adopción y de ubicación en familias de acogida (v. caps. 33 y 34). En los niños con discapacidades, las instituciones centralizadas masivas de los últimos años se están sustituyendo por planes centrados en la comunidad que ofrecen una oportunidad mejor de que estos niños logren su máximo potencial.

**SERVICIOS SANITARIOS PARA LAS POBLACIONES DE RIESGO.** Las consecuencias sanitarias desfavorables no se distribuyen de forma homogénea entre todos los niños, sino que se concentran en determinadas poblaciones de alto riesgo. Las poblaciones de riesgo requieren programas adicionales, dirigidos o especiales, diseñados para que sean eficaces en poblaciones específicas. Todas las naciones, con independencia de su nivel de riqueza e industrialización, tienen subgrupos de niños con un riesgo especial que requieren servicios adicionales.

En Estados Unidos, el grupo vulnerable más numeroso es el de los niños que viven en la pobreza, que representa alrededor del 14% de los niños estadounidenses. En otros países industrializados, una proporción considerable de niños también se encuentra en esta situación. La estrategia para responder a las necesidades de este grupo en Estados Unidos ha sido la instauración de un programa de seguro sanitario dirigido, Medicaid, que se convirtió en ley en 1965, en forma de empresa cooperativa financiada de forma conjunta entre los gobiernos federal y estatal para ayudar a los estados en la provisión de una asistencia sanitaria adecuada a las personas con necesidades que cumplieren determinados requisitos. El estatuto federal identifica más de 25 categorías distintas de requisitos para los que se dispone de financiación federal. Estas categorías estatutarias pueden clasificarse en 5 grandes grupos de cobertura; niños, mujeres embarazadas, adultos de familias con niños dependientes, personas con dis-

capacidades y personas de 65 años o mayores. La asistencia pediátrica en Estados Unidos depende en gran medida de Medicaid, aunque sólo una proporción relativamente pequeña de la financiación de Medicaid se destina en realidad a la salud infantil, y el resto corresponde a los adultos ancianos. Cada estado establece sus propios estándares de elegibilidad, siguiendo las directrices nacionales, y determina el tipo, cantidad, duración y ámbito de los servicios, establece los haremos de pago de los servicios y administra su propio programa. Aunque Medicaid ha realizado grandes progresos para cubrir a los niños de bajos ingresos, aún queda por asegurar a un número considerable de niños. De 1988 a 1998, la proporción de niños asegurados mediante Medicaid se incrementó del 15,6 al 19,8%, pero el porcentaje de niños sin seguro médico aumentó del 13,1 al 15,4%. Los niños pertenecientes a minorías suponían un porcentaje desproporcionadamente mayor entre los que carecían de seguro. La ley de Nivelación del Presupuesto de 1997 creó un nuevo programa de seguro médico infantil denominado State Children's Health Insurance Program (SCHIP), que autorizó a cada estado a ofrecer un seguro médico a los niños menores de 19 años que carecieran de dicho tipo de seguro. El programa SCHIP está administrado por cada estado, que establece sus propias directrices respecto a la elegibilidad y a los servicios. Existe una gran variación según los estados, pero en muchos de ellos, el programa SCHIP ha comenzado a reducir las desigualdades raciales en lo referente al acceso a la asistencia sanitaria infantil.

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

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

En un reconocimiento de las necesidades sanitarias de los emigrantes en Estados Unidos, el Public Health Service estadounidense inició en 1964 el Migrant Health Program para proveer financiación a grupos locales encargados de la asistencia sanitaria a las familias emigrantes. Muchos proyectos sanitarios destinados a emigrantes, que al principio se llevaron a cabo por personal que trabajaba a tiempo parcial y que sólo funcionaban una parte del año, se han transformado en centros sanitarios de la comunidad que proporcionan servicios no sólo a emigrantes, sino también a otros residentes locales. En 2001, había alrededor de 400 centros sanitarios para emigrantes que atendían a más de 650.000 emigrantes y agricultores temporeros; más del 85% eran personas de color. Los servicios sanitarios para los agricultores emigrantes suelen necesitar que se organicen por separado de los programas de atención primaria ya existentes, porque las familias son emigrantes. Los sistemas especiales de mantenimiento de las historias clínicas que vinculan la asistencia sanitaria prestada durante los meses de invierno en el sur con la asistencia prestada durante la tempora-

da de emigración en el norte son difíciles de mantener en las prácticas habituales de grupo o en las consultas médicas individuales. Se necesitan programas de acercamiento que lleven la asistencia médica a las zonas agrícolas, que a menudo suelen estar en áreas remotas, y también debería proporcionarse un programa Head Start especialmente organizado, educación primaria y programas educativos especiales. En otros países, las estrategias también se han centrado en iniciativas comerciales destinadas a las poblaciones emigrantes para permitirles superar el ciclo de dependencia económica de su estilo de vida migratorio.

Estados Unidos ha gastado más de 10.000 millones de dólares gracias a la ley McKinney de 1987 para proporcionar comida, alojamiento y asistencia sanitaria de emergencia, para financiar las ayudas a los jóvenes fugitivos, para ayudar a las personas sin hogar a volver al mercado inmobiliario y para escolarizar a los niños sin hogar. Se ha demostrado que las autocaravanas en las que va un equipo compuesto por un médico, un profesional de enfermería, un trabajador social y un asistente social, proporcionan una asistencia exhaustiva eficaz, aseguran la aplicación de las inmunizaciones, vinculan a los niños con los servicios sanitarios escolares y establecen una relación estable entre los niños y sus familias por una parte y el sistema médico convencional por otra. Se han introducido sistemas especiales de gestión de historias clínicas para potenciar la continuidad y para proporcionar un registro de la asistencia cuando la familia se muda a una localización permanente. Dado que en este grupo existe una elevada frecuencia de retraso del desarrollo, un servicio especialmente relevante es el que vincula a los niños preescolares sin hogar con los programas Head Start. La ley de Jóvenes Fugitivos, el Título III de la ley de Justicia Juvenil y de Prevención de la Delincuencia de 1974 (Ley Pública 93-414) y su versión enmendada (Ley Pública 95-509) han apoyado a los centros de acogida y ofrecen un número de asistencia telefónica gratuito que funciona las 24 horas (1-800-621-4000) para los jóvenes que deseen contactar con sus progenitores o que soliciten ayuda después de haberse escapado de casa.

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

## COSTES DE LA ASISTENCIA SANITARIA

El crecimiento de la alta tecnología, el número creciente de personas mayores de 65 años, el rediseño de las instituciones sanitarias (sobre todo en lo referente a las necesidades y usos del personal), la demanda pública de servicios médicos, el aumento de la burocracia administrativa y el modo en el que se pagan los costes de la asistencia sanitaria han llevado al gasto sanitario en Estados Unidos al punto en el que representa una proporción significativa del producto interior bruto. Aunque los niños (0-18 años) representan alrededor del 25% de la población, sólo suponen alrededor del 12% de los gastos sanitarios, o alrededor del 60% de los gastos per cápita en adultos. Los esfuerzos realizados para contener el gasto han hecho que se revise el modo en el que se paga a los médicos y hospitales por los servicios. Se han establecido límites en las tarifas de algunos servicios, han proliferado los modelos de prepago capitativo y diversos sistemas de gestión, se ha implantado un programa de reembolso (grupos relacionados de diagnóstico [GRD]) basado en el diagnóstico, en lugar de en los servicios concretos prestados a cada paciente individual, y se ha instituido una escala de valor relativo para diversos haremos de pago entre los distintos servicios médicos. Estos y otros cambios en el sistema de financiación de los servicios sanitarios han suscitado importantes asuntos de tipo ético, de calidad asistencial y profesionales que deben resolver los pediatras (v. cap. 3).

Los costes de la asistencia sanitaria se han contenido mejor en gran parte de los demás países industrializados, la mayoría de los cuales presenta unas tasas de mortalidad infantil menores a las de Estados Unidos.

## EVALUACIÓN DE LA ASISTENCIA SANITARIA

El diseño de los sistemas de asistencia sanitaria para que satisfagan las necesidades de los niños y sus familias requiere recopilar unos datos es-



tadísticos precisos y tomar decisiones difíciles a la hora de establecer prioridades. Junto con las preocupaciones cada vez mayores sobre el diseño y los costes de los sistemas sanitarios y la capacidad de distribuir los servicios de salud de un modo equitativo, ha surgido una preocupación creciente sobre la calidad de la asistencia sanitaria, así como sobre su eficacia y efectividad. Existen amplias variaciones locales y regionales entre poblaciones similares de niños en cuanto a la tasa de empleo de los procedimientos y la tecnología, así como de los ingresos hospitalarios. Estas variaciones requieren una evaluación y explicaciones continuas en términos del impacto real de los servicios médicos y quirúrgicos sobre el estado de salud y las consecuencias de la enfermedad.

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

Durante la formación de los residentes, y como parte de la formación continuada, se ha puesto una atención cada vez mayor sobre la relevancia de proporcionar a los pediatras las habilidades para comunicarse de un modo eficaz, con los padres y los pacientes. Estos esfuerzos están teniendo su influencia, y se ha evidenciado que el 66% de los niños están recibiendo una asistencia preventiva buena o excelente sin disparidades debidas a la raza o al nivel de ingresos. La mayor atención dirigida a mejorar la calidad de la práctica pediátrica se refleja en los requisitos de competencias del programa de residencia de pediatría del aprendizaje basado en la evidencia y en una práctica basada en la mejoría y en el sistema.

## ORGANIZACIÓN DE LA PROFESIÓN Y EXPANSIÓN DE LA ESPECIALIZACIÓN

El siglo XX fue testigo de la formación de sociedades profesionales de pediatría en todo el mundo. Algunas de estas sociedades, como el Comité Americano de Pediatría (ABP), se preocupan de la educación y la concesión de credenciales que certifiquen las competencias en pediatría y/o en subespecialidades pediátricas. A principios de 2004, la ABP notificó que había alrededor de 79.000 pediatras que contaban con dicha certificación. Entre los profesionales que se presentaron por primera vez a la certificación de la ABP en 2003, el 80% eran graduados médicos estadounidenses (el otro 20% eran graduados médicos internacionales) y un 63% eran mujeres. Otras sociedades están dedicadas sobre todo a organizar a los miembros de la profesión en su país o región para dedicar sus esfuerzos y recursos a los niños. En Estados Unidos, la Asociación Americana de Pediatría (AAP), formada en 1930, cuenta en la actualidad con unos 60.000 miembros que son especialistas en salud infantil con práctica tanto académica como privada. La mayoría de los pediatras generales estadounidenses se dedica a la práctica privada; alrededor del 66% ejercen en grupo, un 5% lo hace de forma individual y otro 5% trabaja en la organización del mantenimiento de la salud. La AAP proporciona diversos servicios de formación continuada a los pediatras en múltiples contextos nacionales y regionales, y realiza un seguimiento de las actividades y prácticas profesionales de sus miembros. Un grupo comparable en India, la Academia India de Pediatría, se constituyó en 1963 y cuenta ahora con más de 13.000 miembros y 16 comisiones de subespecialidades. Asimismo, la Asociación Pakistán de Pediatría cuenta con más de 35 años de antigüedad, la Asociación Malaya de Pediatría se ins-

tituyó hace unos 25 años y la Sociedad Canadiense de Pediatría se fundó en 1922. Estas sociedades representan tan sólo unas cuantas de las numerosas organizaciones profesionales pediátricas nacionales y regionales de todo el mundo.

La cantidad de información relevante para la asistencia sanitaria pediátrica se encuentra en rápida expansión, y nadie puede dominarla por completo. Los médicos dependen cada vez más unos de otros para ofrecer la máxima calidad asistencial a sus pacientes. Alrededor del 25% de los pediatras estadounidenses reclama un área de conocimientos y habilidades especiales, incluidos 15.000 que tienen una certificación en una de las 13 subespecialidades pediátricas autorizadas por la ABP. Cada año, alrededor del 10% de los 3.000 residentes que se forman en Estados Unidos se inscribe en un programa dual de residencia que les permitirá optar por una certificación tanto en pediatría como en medicina interna.

El crecimiento de la especialización en el seno de la pediatría ha adoptado numerosas formas distintas: los intereses acerca de los problemas de los grupos de edad infantiles han dado lugar a la neonatología y la medicina de los adolescentes; los intereses en los distintos órganos han creado las subespecialidades pediátricas: cardiología, neurología, desarrollo infantil, alergia, hematología, nefrología, gastroenterología, paudiopsiquiatría, neumología, endocrinología y especialización en metabolismo y genética; los intereses en el sistema sanitario han dado lugar a pediatras dedicados a la asistencia ambulatoria, la atención de urgencias y los cuidados intensivos. Por último, han aparecido subespecialidades multidisciplinarias en torno a los problemas de los niños discapacitados, a los que la pediatría, neurología, psiquiatría, psicología, enfermería, fisioterapia y terapia ocupacional, educación especial, logopedia, audiología y nutrición hacen contribuciones esenciales. Esta expansión de la especialización ha sido más notoria en los departamentos de pediatría y centros médicos infantiles afiliados a universidades.

En Estados Unidos, la mayoría de los subespecialistas ejerce en contextos académicos o en hospitales infantiles. Asimismo, el número de especialistas está aumentando en otros países industrializados y en las naciones en vías de desarrollo que están en proceso de industrialización.

## NECESIDAD DE AUTOFORMACIÓN CONTINUADA

La explosión de la información también ha creado nuevos retos para la educación continuada. En los primeros años, podía accederse con facilidad a la nueva información de cualquier campo de la medicina a través de un número relativamente pequeño de revistas, textos o monografías. En la actualidad, la información relevante se encuentra tan dispersa entre las numerosas revistas que se precisan complejos sistemas de datos electrónicos para hacerla accesible. Internet ha mejorado de forma espectacular el acceso a la información por parte de los médicos y pacientes, pero juzgar la calidad, relevancia clínica, precisión, sesgos y el uso apropiado de esta información supone un auténtico reto. En 2002, el 95% de los pediatras encuestados refería utilizar un ordenador en su consulta; el 50% refería acceder a Internet a diario, en la mayoría de las ocasiones para buscar información médica. Un 33% utilizaba una PDA, sobre todo para la citación de pacientes y para acceder a referencias farmacológicas. Sólo un 14% refería utilizar el correo electrónico para comunicarse con los pacientes, aunque alrededor del 50% aceptaría la solicitud de renovación de recetas por correo electrónico. El Comité Americano de Pediatría y la Asociación Americana de Pediatría han establecido la existencia de una estrecha relación entre la formación continuada de los pediatras y la renovación de la certificación en pediatría.

Mientras que Internet es relevante en Estados Unidos, está revolucionando el acceso al conocimiento médico en los países en vías de desarrollo y en estado de transición. Previamente, las facultades de medicina de estos ámbitos dependían en gran medida de sistemas postales lentos y a menudo impredecibles para conectarlas con los avances médicos, las nuevas direcciones en la práctica médica y los colegas médicos en general. En la actualidad, muchas de las mismas facultades tienen acceso inmediato a cientos de revistas y sus homólogos profesionales en todo el globo.

No existe una piedra de toque mediante la que los médicos puedan asegurar que el proceso de su propia formación continuada les mantendrá a la corriente de los progresos sobre los conocimientos de este campo, pero deben encontrar una forma para basar sus decisiones en la mejor eviden-

cia científica disponible si quieren cumplir con su responsabilidad hacia sus pacientes. Un elemento esencial de este proceso puede ser el que los médicos desempeñen un papel activo, como la participación en la educación de estudiantes de medicina y de residentes. Los esfuerzos en la autoformación continuada también se fomentarán si los problemas clínicos pueden convertirse en un estímulo para revisar la bibliografía estándar, de forma individual o consultando con un colega o consultor apropiado. Esta revisión continua supondrá un gran paso para identificar las incongruencias o contradicciones que indicarán, con el fin de obtener los máximos beneficios para los pacientes, que las cosas no son lo que parecen o lo que se dice que son. Los médicos aún aprenden la mayor parte de lo que saben de sus pacientes, pero esto no será así si incurrir en el fácil hábito de aceptar los problemas de los pacientes sin darles importancia o por su apariencia, porque dichos problemas parezcan ser sencillos.

Las herramientas que los médicos deben emplear para enfrentarse a los problemas de los niños y sus familias pertenecen a tres categorías principales: *cognitivas* (información actualizada basada en la evidencia sobre temas diagnósticos y terapéuticos, disponible en la memoria o que puede encontrarse fácilmente en fuentes accesibles y la capacidad de relacionar esta información con la fisiopatología de sus pacientes en el contexto de la variabilidad biológica individual), *interpersonal o manual* (la capacidad de llevar a cabo una entrevista productiva, realizar una exploración física fiable, efectuar una punción venosa hábil, o bien tratar una parada cardíaca o realizar una reanimación de un lactante recién nacido con depresión respiratoria) y *de actitud* (el compromiso desinteresado del médico con la aplicación más completa posible del conocimiento y las habilidades en nombre de los niños y sus familias en una atmósfera de sensibilidad y preocupación empáticas). Respecto a esta última categoría, es esencial que los niños participen con sus familias en la toma de decisiones informadas sobre su propia asistencia sanitaria de un modo adecuado para su estado de desarrollo y la naturaleza del problema sanitario específico.

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

Con independencia del nivel asistencial (primario, secundario, terciario) o de su posición (estudiante, profesional de enfermería pediátrica, residente de pediatría, médico pediatra o de medicina de familia, o pediatra de otras subespecialidades), los profesionales que se ocupen de los niños deben ser capaces de identificar sus funciones en cada momento y sus niveles de compromiso con los problemas de los niños. Cada uno debe determinar si su experiencia y otros recursos disponibles son adecuados para tratar con este problema y debe estar preparado para buscar ayuda adicional cuando esto no sea así. Entre los recursos necesarios, se encuentran los libros generales, las monografías más detalladas en las áreas de subespecialidad, revistas seleccionadas, el acceso a materiales de Internet, ayudas audiovisuales y, por encima de todo, los colegas con una experiencia y conocimientos excepcionales o complementarios. La intercomunicación de todos estos niveles de compromiso con los problemas médicos y sanitarios de los niños ofrece la mejor esperanza de acercarnos al objetivo de proporcionar la oportunidad de que todos los niños logren su máximo potencial.

Annie K. Casey Foundation: *African-American Children: State-Level Measures of Child Well-Being from the 2000 Census: Kids Count 2003*. Baltimore, Annie E. Casey Foundation, 2004.

Anell A, Willis M: International comparison of health care systems using resource profiles. *Bull World Health Organ* 2000;78:770-778.

Black E, Morris S, Bryce J: Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003;361:2226-2234.

Dwivedi KN, Banhattie RG: Attention deficit/hyperactivity disorder and ethnicity. *Arch Dis Child* 2005;90:10-12.

Ebbeling CB, Pawlak DB, Ludwig DS: Childhood obesity: Public-health crisis, common sense cure. *Lancet* 2002;360:473-482.

Elaskins R, Greenberg M, Fremstad S: Federal policy for immigrant children: Room for common ground? *Future Child* 2004;14:1-6.

Horton R: Indigenous peoples: Time to act now for equity and health. *Lancet* 2006;367:1705-1707.

Khamis V: Post-traumatic stress disorder among school age Palestinian children. *Child Abuse Negl* 2005;29:81-95.

Kochanek K, Smith B: Deaths: Preliminary data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2004;52:1-17.

Lancet: Getting it right for children: a review of UNICEF joint health and nutrition strategy for 2006-2015. *Lancet* 2006;368:817-818.

Laraque D, Boscarino JA, Battista A, et al: Reactions and needs of tri-state-area pediatricians after the events of September 11th: Implications for children's mental health services. *Pediatrics* 2004;113:1357-1366.

Marmot M: Social determinants of health inequalities. *Lancet* 2006;365:1099-1104.

Navarro V, Muntaner C, Borrell C, et al: Politics and health outcomes. *Lancet* 2006;368:1033-1037.

Oberg CN, Rinaldi M: Pediatric health disparities. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2006;36:245-276.

Okie S: Global health: The Gates-Buffett effect. *N Engl J Med* 2006;355:10S4-10S8.

Pearson HA, Anunziaro D, Baker JP, et al: Committee report: American pediatricians: Milestones at the millennium. *Pediatrics* 2001;107:1482-1491.

Santos Pais M, Bissell S: Overview and implementation of the UN convention on the rights of the child. *Lancet* 2006;367:689-701.

Srivastava R, Norlin C, James BC, et al: Community and hospital-based physicians' attitudes regarding pediatric hospitalist systems. *Pediatrics* 2005;115:34-38.

United Nation's Children's Fund (UNICEF): Children in jeopardy: The challenge of freeing poor nations from the shackles of debt. New York, UNICEF, 1999.

United Nation's Children's Fund (UNICEF): The state of the world's children 2005. New York, UNICEF, 2004.

US Census Bureau: Income, poverty, and health insurance coverage in the United States: 2003. Washington DC, US Census Bureau, 2004.

US Department of Health and Human Services, National Center for Health Statistics: *Health, United States, 2004. Trends in the Health of American Charhoo*. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 2004.

Woolf SH, Johnson RF, Geiger HJ: The rising prevalence of severe poverty in America—a growing threat to public health. *Am J Prev Med* 2006;31:332-341.

Zuckerman B, Stevens GD, Inkelas M, Halfon N: Prevalence and correlates of high-quality basic pediatric preventive care. *Pediatrics* 2004;114:1522-1529.

## Capítulo 2 ■ Calidad y seguridad en la asistencia sanitaria infantil Carole Lannon

### EL DESEQUILIBRIO DE LA CALIDAD

Una parte de la asistencia sanitaria, para algunos niños y en ciertas ocasiones, es excelente: se trata de la que se basa en la evidencia, es sensible a las necesidades de los niños y las familias, y da lugar a resultados magníficos. Los avances en salud pública, en el tratamiento de las enfermedades infecciosas y de otro tipo, así como en la tecnología, que han tenido lugar en el siglo pasado han mejorado en gran medida la salud de los niños y las familias. A pesar de los esfuerzos coordinados de médicos y de equipos clínicos dedicados, existe un gran abismo entre teoría y práctica. Se trata de variaciones significativas en los resultados de la asistencia entre los proveedores y las comunidades, en la utilización de la asistencia sanitaria adecuada, en las disparidades asistenciales para los niños



de distintas razas y minorías, así como en la seguridad y calidad asistencial para todos los niños:

- Un 25% de los niños pequeños no tiene sus inmunizaciones actualizadas.
- Un 33% de los progenitores de los niños pequeños no son interrogados sobre el desarrollo del habla y el lenguaje de sus hijos.
- Menos del 50% de los adolescentes habla sobre conductas saludables con su médico.
- Hasta un 75% de los adolescentes sexualmente activos no se someten a detección selectiva de clamidias.
- Un 33% de los niños con asma persistente no recibe una prescripción de medicamentos de larga duración de acción para controlar su asma.
- Entre los centros especializados en fibrosis quística, la expectativa de vida de los pacientes varía hasta en 14 años.

El Institute of Medicine (IOM) ha puesto de manifiesto este distanciamiento entre teoría y práctica. «En ningún otro momento en la historia de la medicina ha existido una expansión tan intensa del conocimiento y las tecnologías... Sin embargo, mientras que la ciencia y tecnología médicas han avanzado deprisa, el sistema sanitario se ha quedado retrasado en su capacidad de proporcionar siempre una asistencia de alta calidad a todos los estadounidenses».

## CONCEPTO DE ASISTENCIA DE CALIDAD

Avedis Donabedian propuso que «el equilibrio entre los beneficios y los perjuicios para la salud es el núcleo esencial de la definición de calidad». En un informe del IOM se define la calidad asistencial como «el grado en el que los servicios sanitarios destinados a las personas y poblaciones incrementan la probabilidad de obtener los resultados sanitarios deseados y son coherentes con el conocimiento profesional actual».

El IOM describió la calidad de un modo orientado al objetivo y estableció 6 objetivos para el sistema de asistencia sanitaria del siglo XXI: seguro, eficaz, centrado en el paciente, oportuno, eficiente y equitativo (tabla 2-1). En estas definiciones está implícita la idea de que los componentes de la calidad pueden *medirse y mejorarse*.

## MÉTODOS PARA MEDIR LA CALIDAD

Una **medida de calidad** intenta cuantificar la naturaleza de la asistencia que se está proporcionando en la actualidad y cómo sería esa asistencia si se basara en la mejor evidencia actual determinada por criterios preestablecidos ([www.ahrq.gov/qual/measurix.htm](http://www.ahrq.gov/qual/measurix.htm)). Para valorar la calidad de la asistencia sanitaria pueden emplearse tres componentes distintos: *estructura, proceso y resultado*.

La estructura se refiere a los recursos y las características organizativas que se aplican para poner en práctica la asistencia. Entre los ejemplos de las características organizativas se encuentran el tipo de asistencia proporcionada (primaria, especializada), las ayudas para proporcionar la asistencia (número de enfermeras que constituyen la plantilla de una unidad de cuidados intensivos pediátricos, porcentaje de pediatras con certificación oficial que se encuentran en un centro) y el uso de sistemas específicos para mejorar la asistencia (historia clínica electrónica o registro). La acre-

TABLA 2-1. Cruzando el abismo de la calidad

- Seguro: evitar las lesiones a los pacientes por la asistencia destinada a ayudarlos
- Eficaz: proporcionar servicios basados en el conocimiento científico a todos los que puedan beneficiarse de él y abstenerse de ofrecer servicios a quienes no sea probable que se beneficien
- Centrado en el paciente: ofrecer la asistencia que sea sensible con las preferencias, necesidades y valores individuales de los pacientes, y asegurarse de que los valores del paciente orienten todas las decisiones clínicas
- Oportuno: reducir las esperas y en ocasiones las demoras perjudiciales para los que reciban y los que presten la asistencia
- Eficiente: evitar el derroche, incluido el de equipo, suministros, ideas y energía
- Equitativo: proporcionar una asistencia que no varíe de calidad debido a las características personales, como el sexo, el origen étnico, la localización geográfica y el nivel socioeconómico

Del Institute of Medicine: Committee on Quality Health Care in America, *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC, National Academy Press, 2001. Reimpreso con la autorización de National Academies Press, Copyright 2001, National Academy of Sciences.

ditación de las organizaciones nacionales reconocidas, como la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, se basa en parte en la valoración de las características estructurales.

Las medidas de los procesos se centran en el modo en el que se prestan los servicios (valoración, evaluación, diagnóstico, tratamiento). La frecuencia de uso de una valoración estructurada para establecer un diagnóstico apropiado de un niño con trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) es una medida de *proceso*. De forma similar, la proporción de familias de niños con asma que reciben un plan terapéutico del asma por escrito es una medida de proceso. Las medidas de proceso son los objetivos habituales de las intervenciones de mejora de la calidad, al igual que modificar la práctica implica ocuparse de procesos clínicos específicos.

Las medidas de resultado describen en qué medida la asistencia aplicada afecta a la salud, el estado de salud o la función del paciente. Las visitas al servicio de urgencias o las hospitalizaciones debidas a las exacerbaciones del asma se consideran medidas de resultado. Los resultados de salud pueden ser infrecuentes y suelen verse influidos por diversos factores. Los esfuerzos por mejorar a menudo se centran en medidas estructurales o de proceso de las que se ha demostrado su asociación con resultados de salud. Las investigaciones han demostrado que el uso de un plan terapéutico para el asma (una medida de proceso) produce una disminución de las hospitalizaciones y las visitas a urgencias (medidas de resultado).

Las medidas de calidad describen un nivel *observado* de rendimiento (porcentaje de niños hospitalizados con infecciones sanguíneas relacionadas con las vías centrales) pero no se ocupan de *por qué* el resultado está a un cierto nivel o cuáles son los factores que contribuyen a él. Se ha demostrado que múltiples factores afectan a la tasa de infecciones de la vía central, como los protocolos de lavado de manos, la protección de barrera durante la inserción y la preparación antiséptica.

Las medidas de calidad pueden verse influidas por diversos factores, como la disponibilidad de los datos, su precisión y lo completos que sean, así como por las características del paciente. Aunque las medidas deben ajustarse a las características del paciente («casuística», «ajuste de gravedad»), estas diferencias pueden poner de manifiesto los factores relevantes de la variación, como las disparidades asistenciales entre las razas. Además, las características del paciente no se limitan a las consideraciones biológicas, sino que también incluyen aspectos personales, sociales y culturales. La calidad asistencial puede describirse como la mejor ciencia posible en el contexto de lo que el paciente quiere y necesita (asistencia centrada en el paciente).

## UTILIZACIÓN DE LAS MEDIDAS

La medición de la mejora constante de la calidad puede utilizarse para ayudar a que una clínica u organización comprenda sus propios procesos asistenciales, así como a que comprenda cómo su rendimiento se compara con los demás. Una clínica u organización puede usar los datos para comparar su rendimiento: 1) respecto a sí misma a lo largo del tiempo, 2) respecto a otras organizaciones que recopilen los datos del mismo modo y usando las mismas medidas y 3) con industrias punteras o con organizaciones cuyo rendimiento sea ejemplar. Esto supone establecer modelos de referencia: los pasos iniciales en los esfuerzos por mejorar suponen el uso de medidas para documentar las diferencias de rendimiento, así como para identificar y aprender de organizaciones con un funcionamiento mejor.

El IOM ha destacado los usos de las medidas de calidad que implican responsabilidad y mejora: 1) asegurar la aplicación rápida de la investigación clínica a la práctica, 2) mantener proveedores responsables de proporcionar asistencia de alta calidad, 3) establecer estándares de participación en programas patrocinados a nivel federal, como Medicare, SCHIP, Title V y centros de salud comunitarios, 4) ayudar a los progenitores y compradores a elegir, 5) establecer modelos de referencia para estimular la mejora de la calidad, y 6) llevar a cabo una vigilancia nacional continua sobre las tendencias en materia de calidad. Estas aplicaciones tienen el potencial de implicar a varios usuarios, tales como pacientes, proveedores, compradores, pagadores, asociaciones comerciales, organizaciones acreditadoras y gobiernos.

Se pueden seleccionar múltiples medidas de calidad que evalúan varios componentes de un aspecto específico de la asistencia sanitaria para ofrecer un panorama más completo del rendimiento global y aumentar la Habilidad del resultado. Una agencia estatal puede optar por utilizar varias medidas de percepción paterna, así como varias medidas de la apli-

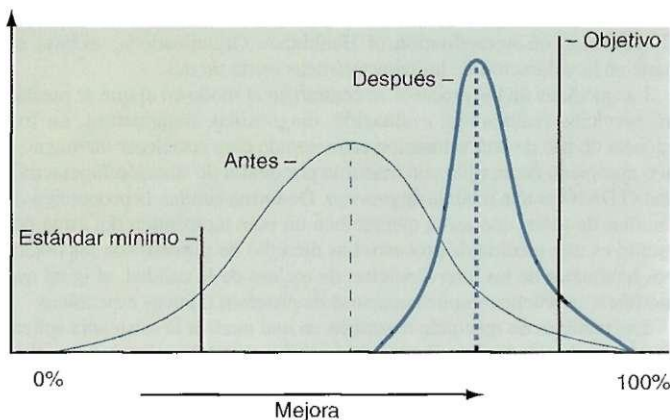


Figura 2-1. Mejora de la calidad mediante la reducción de la variación y desplazando la media. Esto se ilustra en un ejemplo del Registro de Enfermedad Renal Terminal (v. fig. 2-4),

cación de asistencia preventiva para evaluar la calidad de un plan o programa sanitario para proporcionar asistencia sanitaria a los niños incorporados a él. Mediante la identificación de las variaciones asistenciales, pueden identificarse las oportunidades de mejora y de aplicar las mejores prácticas ([www.ahrq.gov/qual/measurix.htm](http://www.ahrq.gov/qual/measurix.htm)).

Cuando se dispone de los datos suficientes, es probable que una medida de calidad tenga una curva de distribución normal (fig. 2-1). Los métodos para mejorar la calidad se dirigen a estandarizar el proceso asistencial y mejorar los resultados estrechando la distribución y desplazando la curva a la derecha.

En la tabla 2-2 se ofrece un marco para lograr los 6 objetivos del IOM para la asistencia sanitaria del siglo XXI (v. tabla 2-1).

**TABLA 2-2. La cadena de efectos en la mejora de la calidad sanitaria**

- I. Contexto ambiental
- II. Macroorganización (organizaciones sanitarias)
- III. Microsistema de la aplicación de la asistencia (consultorio)
- IV. El paciente y la comunidad

## MARCO TEÓRICO PARA MEJORAR LA CALIDAD ASISTENCIAL EN EL SISTEMA SANITARIO

Este marco reconoce que múltiples niveles del sistema sanitario influyen en la capacidad de mejorar la asistencia para los niños y su familia: la experiencia de los pacientes y las familias (paciente y comunidad), el funcionamiento de pequeñas unidades asistenciales (microsistemas), el funcionamiento de las organizaciones que albergan o que apoyan los microsistemas (macrosistemas) y el entorno (política, pagos, regulación) que perfila el comportamiento, los intereses y las oportunidades de las organizaciones. Los esfuerzos realizados en cada uno de los distintos niveles del sistema sanitario y la interacción entre ellas pueden influir en la capacidad para lograr la seguridad del paciente y la calidad de los objetivos asistenciales.

Las estrategias encaminadas a mejorar la asistencia deben dirigirse a los cuatro niveles para salvar la distancia que separa el conocimiento actual y las prácticas. No es sorprendente que múltiples estudios de las estrategias empleadas para cambiar la práctica demuestren que la provisión pasiva de información, como en la formación médica continuada didáctica tradicional, pocas veces consiga su objetivo pretendido. El conocimiento es esencial, pero no suficiente, para producir un cambio del comportamiento. Los esfuerzos que tienen éxito para mejorar la asistencia demuestran que para lograr resultados mejores deben trabajar juntos múltiples niveles del sistema asistencial. Por este motivo, puede que las intervenciones multifacéticas basadas en la evaluación de las posibles barreras existentes a todos los niveles del sistema asistencial pueden ser más eficaces que las intervenciones que sólo se centran en solucionar las barreras relacionadas con los niveles individuales de dicho sistema. La mejor forma de traducir las directrices en una práctica estándar consiste en re-

currir a un aprendizaje activo, al aprendizaje llevado a cabo de forma longitudinal o secuencial y en la provisión de métodos para facilitar su aplicación en el contexto práctico (herramientas y recursos).

Un ejemplo de un esfuerzo realizado para llevar a cabo un cambio mediante la comprensión y la resolución de desequilibrios a los cuatro niveles de asistencia sanitaria y su interacción consiste en el desarrollo de un programa polifacético de la Asociación Americana de Pediatría (AAP), denominado «From Policy to Practice: Improving care for Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (De la política a la práctica: mejora de la asistencia para los niños con trastorno por déficit de atención e hiperactividad [TDAH])», que traduce las directrices para el diagnóstico y el tratamiento del TDAH en la práctica clínica. El esfuerzo aplicado en el TDAH consiste en un programa de varios años de duración compuesto por actividades coordinadas dirigidas a los diversos niveles del sistema sanitario. Incluye esfuerzos para solventar los obstáculos financieros y organizativos, con el fin de fomentar un acceso oportuno a la asistencia en el contexto de un hogar médico (entorno). Las oportunidades educativas estructuradas constituyen un apoyo para mejorar la asistencia en las secciones de la AAP y en los programas de residencia (macrosistema). Estas oportunidades proporcionan a los clínicos herramientas prácticas, así como un programa de formación médica continuada y para mejorar la calidad basado en Internet (programa Education for Quality Improvement in Pediatric Practice, [www.equipp.org](http://www.equipp.org)) (microsistema). La AAP también ha desarrollado múltiples recursos para los niños y las familias, como un folleto educativo para los padres, un libro completo, un vídeo y materiales educativos para pacientes destinados a adolescentes (pacientes y comunidad). Un componente clave de este esfuerzo ha consistido en respaldar el desarrollo de sistemas para lograr mejoras a nivel de la sección estatal de la AAP para los clínicos, familias y escuelas. El esfuerzo de la AAP demuestra de qué modo un marco teórico puede ayudar a diseñar y aplicar esfuerzos para mejorar, tales como el uso por parte de los clínicos y en consultorios de métodos científicos para mejorar, con el fin de aplicar estrategias satisfactorias para realizar cambios a nivel del microsistema.

## ESTRATEGIAS PRÁCTICAS PARA LOGAR LA MEJORA: FUNDAMENTOS DE LA CIENCIA DE LA MEJORA

Los fundamentos de la ciencia de la mejora consisten en la interacción entre teorías de sistemas, variación, psicología y conocimiento. Un sistema se describe como «una red de componentes interdependientes que actúan en conjunto para intentar llevar a cabo el objetivo del sistema». La teoría de sistemas sugiere que el éxito de una organización dependerá de su capacidad de integrar y alinear los diversos componentes que constituyen su sistema. Las variaciones se producen en todos los sistemas. La aplicación de métodos de mejora de calidad puede disminuir la variación no pretendida. Esto es relevante, porque la estandarización de la asistencia proporciona la base necesaria en la que pueden analizarse y evaluarse más rápido las estrategias nuevas. Además, es esencial que los principales esfuerzos de mejora reconozcan que realizar cambios en los patrones establecidos es difícil. Es útil aprender técnicas para establecer provisiones, superar la resistencia y facilitar interacciones útiles entre los miembros del equipo. El método científico de poner a prueba las hipótesis se ilustra en la siguiente sección.

**MODELO PARA LA MEJORA.** Este modelo contiene tres preguntas fundamentales que forman la base de la ciencia de la mejora (fig. 2-2). El paso inicial consiste en desarrollar el objetivo, una declaración escrita que especifique qué mejoras medibles realizará el equipo y en qué marco temporal. A continuación, se seleccionan las medidas que ayudarán a los equipos a evaluar el progreso. Después de considerar qué cambios pueden llevarse a cabo para mejorar la asistencia, el clínico debe determinar después cómo aplicarlos y analizar si los cambios han producido la mejora. Esto se puede realizar utilizando un marco para una mejora de ciclo rápido denominado ciclo Planificar-Hacer-Estudiar-Actuar (PHEA), o ciclo de Shewhart (fig. 2-3). Tras reconocer que no todos los cambios dan lugar a mejoras, pero que todas las mejoras requieren cambios, el ciclo comienza con un plan y finaliza con una acción basada en el aprendizaje obtenido de dicho ciclo. Esta estrategia tiene 4 fases distintas para llevar a cabo el cambio, evaluarlo, aplicarlo y, a continuación, estudiar sus resultados. Una serie de pruebas a pequeña escala puede elaborar el conocimiento de forma secuencial y proporcionar información útil con rapidez. En los microsistemas en los que se proporciona la asistencia (unidades de recién nacidos, consultorio, unidad

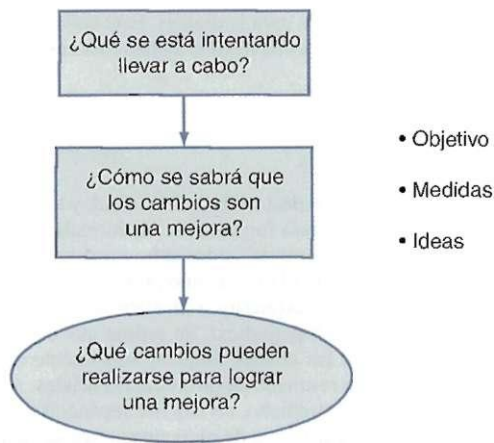


Figura 2-2. Modelo de mejora. (De Langley GJ: *The Improvement Guide: A Practical Guide to Enhancing Organizational Performance*. San Francisco, Jossey-Bass, 1996. © 1996 de Gerald J. Langley, Kevin M. Nolan, Thomas W. Nolan, L. Norman, y Lloyd P. Provost. Reimpresión con autorización de John Wiley & Sons, Inc.)

de cuidados intensivos), utilizar una serie de análisis PHEA asociada a un seguimiento sencillo de los datos para la mejora puede ser útil para determinar si un cambio ha dado lugar a dicha mejora.

La Vermont Oxford Network (VON) ha empleado el Modelo de Mejora para realizar mejoras significativas en la calidad de la asistencia neonatal. La VON es una colaboración voluntaria de profesionales sanitarios cuya misión consiste en mejorar la calidad y seguridad de la asistencia médica para los lactantes recién nacidos y sus familias. La VON mantiene una base de datos para lactantes de muy bajo peso al nacer en sus más de 500 hospitales miembros en todo Estados Unidos y en otros países. En un esfuerzo por integrar la investigación en la práctica diaria, la VON ha empleado esta base de datos para ensayos clínicos, estudios de cohortes, investigación de resultados y esfuerzos cooperativos de mejora de calidad. La red emprendió un programa para reducir las tasas de enfermedad pulmonar crónica en los lactantes de muy bajo peso al nacer. Basándose en revisiones de la evidencia, en el consenso de expertos y en la experiencia de la red, se identificaron una serie de cambios clave que implicaban el uso de surfactante en los lactantes prematuros. Los equipos

TABLA 2-3. Ejemplo de utilización del modelo de mejora

|                 |  |
|-----------------|--|
| <b>OBJETIVO</b> | Intubación y administración de surfactante a todos los lactantes menores de 29 semanas de edad gestacional en el parto en los primeros 10 minutos tras el parto.   |
| <b>MEDIDAS</b>  | Momento de administración del surfactante tras el parto  |
| <b>IDEAS</b>    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hacer que el surfactante esté disponible en el parto</li> <li>2. Eliminar la necesidad de una radiografía de tórax para confirmar la posición del tubo endotraqueal (esperar la radiografía demora la administración del surfactante)</li> <li>3. Discutir en reuniones de grupo con los otros médicos y personal de enfermería para que todo el mundo coincida en modificar la práctica.</li> </ol> |

clínicos participantes evaluaron su práctica actual utilizando datos especiales de la base de datos VON, revisaron la evidencia con expertos capacitados y después establecieron objetivos de mejora medibles. Cada equipo establece sus propios objetivos basándose en su evaluación de la evidencia y de las compensaciones implicadas en el cambio de la práctica. Los equipos recibieron formación sobre la mejora de la calidad y un apoyo continuo mediante llamadas telefónicas y correo electrónico durante un período de 12 meses. La VON logró un incremento de un 37% en la administración precoz de surfactante en los niños prematuros, lo que supone uno de los mayores efectos encontrados en la bibliografía para cambiar el comportamiento de los profesionales sanitarios y fomentar la práctica basada en la evidencia (tabla 2-3).

La medición del rendimiento, la colaboración entre los equipos clínicos y el apoyo a la mejora de la calidad son elementos comunes en los esfuerzos por mejorar que tienen éxito. La medición de la calidad y los esfuerzos de mejora, como los de la VON, se ven facilitados mediante el uso de un sistema integrado de datos, con herramientas de mejora de calidad, seminarios y ayuda técnica. El Programa de Mejora Sanitaria Infantil de Vermont (VCHIP) y el Programa Cooperativo de Asistencia de Calidad Perinatal de California (CPQCC) son ejemplos adicionales de programas organizativos que colaboran con múltiples implicados en la asistencia sanitaria para proporcionar formación sobre la mejora de la calidad y una retroalimentación de los datos que respalden las mejoras asistenciales a nivel estatal.

### CREACIÓN DE UN ENTORNO QUE REQUIERA Y RESPALDE LA MEJORA DE LA CALIDAD

Varios esfuerzos realizados en el ámbito político actúan para crear un entorno que dé lugar a una mejora de la calidad en todo el sistema sanitario.

**CERTIFICACIÓN DE LOS MÉDICOS INDIVIDUALES Y PROGRAMAS DE FORMACIÓN.** La certificación de las especialidades médicas se basaba antes sólo en el conocimiento individual (aprobar un examen) más que en el auténtico rendimiento práctico. Más allá de los requisitos estatales individuales para la formación médica continuada, no se necesitaba demostrar más evidencias de competencia. Existe una variación significativa en cuanto a la asistencia, incluso entre los médicos con certificado oficial, lo que indica que el conocimiento médico es necesario, pero no suficiente para la aplicación de una asistencia de calidad. En respuesta a la evolución de las evidencias sobre la eficacia limitada de las estrategias basadas en el conocimiento por sí solas a la hora de asegurar la calidad asistencial, el Comité Americano de Especialidades Médicas (ABMS) y sus comisiones miembros, como el Comité Americano de Pediatría (ABP), han creado un proceso más continuo de renovación de la certificación, en el que los médicos deben documentar la medición del rendimiento, la mejora de la práctica y un pensamiento sistemático como parte del Mantenimiento de la Certificación (MOC) además de aprobar periódicamente un examen teórico. Especialmente relevante es la Parte IV del MOC de la ABP, el componente de Rendimiento Práctico, que requiere la demostración de la evaluación de la calidad asistencial y la aplicación de estrategias sistemáticas de mejora.

Las acciones de la ABMS han elaborado las competencias para los programas de formación durante la residencia desarrollados por el Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME). En la actualidad, el ACGME exige unos Requisitos Programáticos Comunes que obligan a que los programas certificados de formación durante la residencia aseguren que los residentes demuestren un «aprendizaje y mejora



Figura 2-3. El Ciclo Planificar-Hacer-Estudiar-Actuar. (De Langley GJ: *The Improvement Guide: A Practical Guide to Enhancing Organizational Performance*. San Francisco, Jossey-Bass, 1996. © 1996 de Gerald J. Langley, Kevin M. Nolan, Thomas W. Nolan, L. Norman, y Lloyd P. Provost. Reimpresión con autorización de John Wiley & Sons, Inc.)



basados en la práctica» que implica la asimilación de la evidencia científica y la práctica basada en sistemas ([www.acgme.org](http://www.acgme.org)) además de otras competencias (conocimiento, cuidado de los pacientes, habilidades comunicativas y profesionalismo).

**POLÍTICA Y ESFUERZOS REGULADORES PARA INDUCIR LOS ESFUERZOS DE MEJORA.** Las organizaciones públicas y privadas han intentado influir en la calidad asistencial mediante la política. A finales de la década de 1990, los diseñadores de políticas y las organizaciones financiadoras comenzaron a desarrollar programas que premiaban la asistencia de alta calidad en un esfuerzo por mejorar la calidad en el sistema sanitario estadounidense. Los programas emplean las medidas de rendimiento del proveedor como indicadores de calidad. Estos programas se denominan pago por rendimiento. Un informe del IOM ha reclamado la aplicación de «estrategias de adquisición que estimulen la adopción de las mejores prácticas mediante la publicación de datos comparativos de calidad de dominio público y la provisión de gratificaciones económicas y de otro tipo para lograr niveles elevados de calidad». Aunque hasta la actualidad existen pocas investigaciones respecto a la eficacia de los programas de recompensa sobre la calidad, los defensores de los programas de pago por rendimiento creen que estos esfuerzos de incentivos darán lugar a mejoras significativas en la calidad asistencial.

Otras organizaciones han intentado ofrecer prácticas orientadas para la medición eficaz y la notificación de los datos de calidad. El National Quality Forum (NQF) estadounidense se creó en 1999 para intentar mejorar la asistencia sanitaria mediante la aprobación de estándares nacionales basados en el consenso para medir y notificar públicamente los datos de rendimiento sanitario que proporcionan una información significativa sobre si la asistencia cumple las seis dimensiones de calidad del IOM (v. tabla 2-1). El Informe Nacional sobre Calidad y Disparidades Sanitarias, auspiciado por el congreso de Estados Unidos, que se publica anualmente por la Agency for Healthcare Research and Quality, incluye un amplio conjunto de indicadores de rendimiento y resultados para monitorizar el progreso del país hacia una mejor calidad asistencial.

## MEJORA DE LA CALIDAD COMO MÉTODO DE SOLUCIONAR LAS DISPARIDADES ASISTENCIALES

Los avances en la calidad pueden minimizar las disparidades raciales, étnicas y socioeconómicas en los resultados sanitarios que se deben, al menos en parte, a diferentes calidades asistenciales. Como resultado, la curva de calidad no sólo se desplaza a la derecha (lo que denota una mejora), sino que también se estrecha, lo que demuestra una reducción de la variación de los resultados entre las diferentes poblaciones (v. fig. 2-1). Un ejemplo excelente de esto es la Red de Enfermedad Renal Terminal. El tratamiento de la enfermedad renal terminal ha demostrado una mejora significativa en la calidad asistencial (eficacia de la diálisis; fig. 2-4) con el uso de una base de datos nacionales y de una estrategia cooperativa que

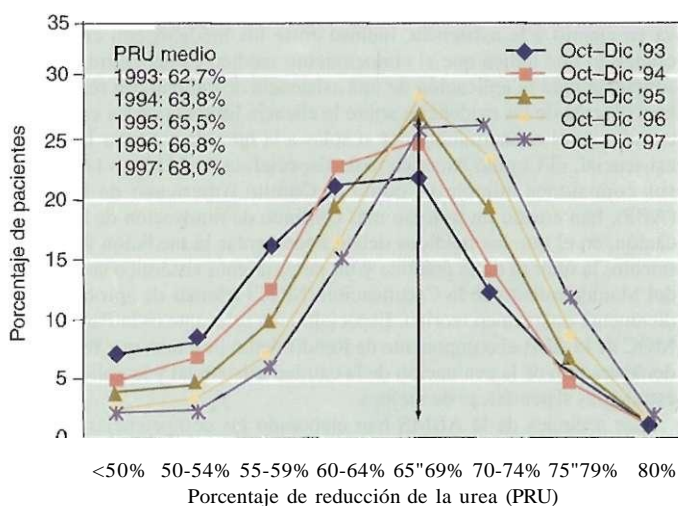


Figura 2-4. Mejora de la función renal. Un ejemplo del Registro de Enfermedad Renal Terminal.

emplea métodos estandarizados para la diálisis. Este enfoque de la atención en los sistemas asistenciales ha llevado a una reducción significativa de las disparidades raciales.

## SEGURIDAD

La seguridad es una dimensión destacada de la calidad, y los errores en la asistencia sanitaria son una causa fundamental de mortalidad y de lesiones. El 3-4% de los pacientes hospitalizados sufren perjuicios por la asistencia que se supone debería ayudarlos. Como promedio, de cada 100 pacientes hospitalizados, 7 están expuestos a un error farmacológico grave que les perjudica o les podría perjudicar. Se estima que entre 44.000 y 98.000 pacientes de todas las edades fallecen anualmente en Estados Unidos en hospitales como resultado de errores asistenciales. Aunque estas cifras se han puesto en entredicho, no hay discrepancias respecto a la relevancia del tema o a la existencia de preocupaciones sustanciales sobre la seguridad de la asistencia sanitaria. Múltiples factores contribuyen a los errores: un sistema sanitario cada vez más complejo con una responsabilidad difusa, una cultura de atribuir los errores a los individuos, que pasa por alto los sistemas problemáticos, una falta de lealtad entre los médicos y los hospitales, que quita el mérito a las prácticas centradas en el paciente, y las políticas de reembolso que suelen desalentar las medidas de seguridad. La ABMS ha afirmado que «La capacidad de valorar y mejorar sistemáticamente la seguridad de la práctica médica es una competencia esencial de todos los médicos poseedores de certificación».

**Errores médicos en la asistencia sanitaria infantil.** Se dispone de pocos datos sobre los errores de medicación en el contexto pediátrico, aunque Woods y cois, han encontrado que las tasas de acontecimientos adversos evitables en recién nacidos y lactantes es de un 0,53% y en niños menores de 12 años, del 0,22%. La posibilidad de errores médicos en niños ingresados es sustancial, lo que puede deberse en parte al hecho de que los niños tienen unas características clínicas especiales que les hacen propensos a los errores. Estos factores de riesgo o aspectos de seguridad específicos, que constituyen las «cuatro D», son los cambios del Desarrollo, la Dependencia de los adultos, la Diferente epidemiología de la enfermedad y las características Demográficas. Los cambios del desarrollo podrían referirse a la susceptibilidad especial de los recién nacidos a las infecciones o a la necesidad de administrar una posología basada en el peso con el crecimiento. La dependencia de los niños respecto de los adultos también les pone en una situación de mayor riesgo de sufrir errores médicos, porque los niños no suelen manejar sus propios tratamientos, contar con la introspección para cuestionarse su propia asistencia, o describir su propia historia clínica. La diferente epidemiología de la enfermedad se refiere a las enfermedades y necesidades médicas específicas que predisponen a los niños a sufrir fenómenos específicos de seguridad en comparación con los adultos (traumatismos del parto y detección selectiva de anomalías metabólicas, p. ej.). Los niños tienen distintas características demográficas y presentan una mayor probabilidad de vivir en la pobreza que cualquier otro segmento de la población.

Los acontecimientos adversos por fármacos (AAF) pueden producirse en los pacientes pediátricos con una tasa similar que en los pacientes adultos; la tasa potencial de AAF puede ser tres veces más elevada en niños. (Un AAF potencial es el que se intercepta antes de que provoque daños). La mayoría de AAF potenciales se produjo en la fase de recetar el fármaco e implicaron a una posología incorrecta, el uso de fármacos antibióticos y las medicaciones intravenosas. En el contexto ambulatorio, el 13% de las prescripciones pediátricas teñía errores potenciales de la medicación. Estos errores eran más frecuentes en los lactantes y los niños pequeños, los niños que recibían múltiples prescripciones al mismo tiempo, y en el caso de las prescripciones de analgésicos/opiáceos. A pesar de las dificultades y la relevancia de una posología precisa de la medicación en los niños, los programas informáticos tecnológicos no siempre abordan los aspectos específicos de los niños, como los cálculos de la posología pediátrica y los rangos normales en función de la edad. Se estima que los errores cometidos en pacientes ingresados sin relación con la medicación suponen más de 1.000 millones de dólares en costes de reconciliación cada año y se asocian a un incremento sustancial y significativo de la duración del ingreso, los gastos y la mortalidad intrahospitalaria.

**Aspectos clave en la seguridad de los pacientes.** Para conseguir que la asistencia sea más segura, es necesario identificar y controlar los elementos que podrían perjudicar a los pacientes. En las siguientes seccio-

nes se resumen varios conceptos clave respecto a la seguridad de los pacientes. También pueden consultarse en las revisiones curriculares en [www.patientsafety.gov](http://www.patientsafety.gov), [www.npsf.org](http://www.npsf.org) y [www.va.gov](http://www.va.gov).

**ESTRATEGIA DE SISTEMAS.** Uno de los cambios más significativos que se han producido debido al énfasis puesto en la seguridad del paciente es el reconocimiento de que la mayoría de los errores de la asistencia sanitaria se debe a errores intrínsecos a los procesos por los que se aplica la asistencia sanitaria, más que a errores individuales. Esta estrategia de sistemas obliga a las organizaciones a responder a los acontecimientos adversos, no culpabilizando a las personas, sino procurando mejorar las condiciones en las que trabajan dichas personas. Los errores se consideran síntomas de problemas en un proceso que ofrece una oportunidad de mejorar y la posibilidad de aplicar soluciones.

**DESARROLLO DE UNA CULTURA DE SEGURIDAD.** El mayor reto a la hora de hacer que el sistema sanitario sea más seguro es cambiar la cultura de un modelo que trata los errores como fallos personales a otro que los considere como oportunidades para mejorar el sistema. Las organizaciones necesitan fomentar una cultura de aprendizaje en el que cada persona se sienta responsable de garantizar un programa seguro y de calidad, la comunicación sea abierta y se valore el trabajo en equipo. La notificación de los errores debería valorarse, las notificaciones de los acontecimientos adversos han de manejarse de un modo confidencial y las personas que notifiquen los errores deben mantenerse en el anonimato. Además, el desarrollo de una cultura de aprendizaje implica la revelación compasiva y apropiada de los fallos del sistema y de los errores médicos a los pacientes y las familias.

**Comunicación.** Una comunicación adecuada entre el equipo sanitario es esencial para la seguridad del paciente. La asistencia sanitaria implica la transferencia segura de responsabilidad para la asistencia del paciente y la transferencia de la información de éste. Una comunicación mala o inadecuada crea la oportunidad de una transferencia incorrecta o incompleta de información vital durante la transferencia de la responsabilidad de la asistencia del paciente de un proveedor a otro, por lo que el paciente se pone en una situación de riesgo de un error médico grave. La posibilidad de sufrir un perjuicio aumenta cuando el equipo asistencial y el paciente no comparten un idioma común. Los errores en la traducción médica son frecuentes y los más habituales son las omisiones. Los intérpretes de enlace tienen mucha más probabilidad de cometer errores con consecuencias clínicas perjudiciales que los intérpretes hospitalarios.

**Trabajo en equipo y gradientes de autoridad.** Garantizar una estrategia de sistemas para la seguridad de la asistencia sanitaria implica un cambio de paradigma. La asistencia sanitaria ha tendido a ser un esfuerzo jerarquizado, con los médicos en los papeles de liderazgo que permitan una cantidad significativa de autonomía. Este gradiente de autoridad puede predisponer a fallos de comunicación: los miembros más jóvenes del equipo pueden dudar a la hora de decir lo que piensan, mientras que los miembros mayores pueden ser reacios a la retroalimentación. Un estudiante de medicina o un auxiliar de enfermería puede dudar a la hora de informar al médico de un posible error. Por el contrario, en una cultura de seguridad, los miembros del equipo con distintas posiciones de autoridad deben interactuar para facilitar una asistencia óptima al paciente; todos están autorizados a advertir de una preocupación sobre la seguridad. La composición de los equipos puede variar de un día a otro, debido a la programación de los turnos. Los líderes de más edad del equipo deben ser capaces de generar confianza con rapidez entre los miembros del equipo, aceptar que el error humano es inevitable, y estimular conductas que eviten o mitiguen los daños que puedan provenir de los errores.

**Ingeniería de factores humanos (IFH).** Se trata de una disciplina interesada en el diseño de herramientas, máquinas y sistemas que tienen en cuenta las capacidades, limitaciones y características humanas. Se basa en la ergonomía y utiliza lo que se denomina rendimiento humano e interacción del sistema. La IFH puede desempeñar un papel destacado en el diseño óptimo del equipo, el desarrollo de procesos eficaces, la monitorización de consecuencias no pretendidas, y la planificación e introducción de nuevas tecnologías. Las técnicas de IFH usadas para identificar los riesgos o las áreas para mejorar la seguridad pueden ser proactivas (tratar las áreas complejas de la asistencia sanitaria antes de aplicar una intervención) o reactivas (revisar los informes de lesiones o de intervenciones que se produjeron en el momento adecuado). Un ejemplo de una aplicación de IFH en la asistencia sanitaria es el desarrollo y la aplicación

de una orden de tratamiento médica computarizada, que ha demostrado disminuir la tasa de errores de medicación en el contexto de los pacientes pediátricos hospitalizados.

**Fiabilidad.** La fiabilidad en la asistencia sanitaria se define como la capacidad medible de un proceso, procedimiento o servicio sanitario de realizar su función prevista en el tiempo requerido bajo las condiciones habituales (es decir, proporcionar la asistencia pretendida de un modo homogéneo). La mayoría de las organizaciones de asistencia sanitaria lleva a cabo en la actualidad una **fiabilidad de Nivel 1**, lo que significa que los procesos se llevan a cabo con una tasa de éxito de sólo el 80-90%. Para lograr un **rendimiento de Nivel 2** (<5 fallos/100 oportunidades), el proceso debe *diseñarse de forma intencionada* con herramientas y conceptos basados en los principios de la ingeniería de factores humanos. El rendimiento de **Nivel 3** (<5 fallos/1.000 oportunidades) requiere un sistema bien diseñado, con poca variación y relaciones cooperativas, así como un estado de lo que se ha denominado «conciencia plena» (*mindfulness*), donde se presta atención a los procesos, estructura y su relación con los resultados. Por ejemplo, el Cincinnati Children's Hospital Medical Center empleó la ciencia de la fiabilidad y el Modelo de Mejora para instaurar un protocolo de neumonía asociada al ventilador (**NAV**) que ha llevado a una reducción del 87% de las NAV por 1.000 días de ventilador (de una media en un año fiscal de 7,5 a una media de sólo 0,95 para el año que acabó en septiembre de 2006).

**MEDIDAS ACTUALES Y FUTURAS DE SEGURIDAD.** La Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) incluye medidas de seguridad en sus requisitos y la ACGME ha instituido limitaciones horarias en la formación durante la residencia para minimizar los errores relacionados con la fatiga. Los esfuerzos futuros encaminados a que la asistencia sea más segura para los niños implicarán una atención centrada en una tecnología de la información adecuada, consistente en el desarrollo y aplicación de historias clínicas electrónicas adecuadas para el uso en pediatría (p. ej., la inclusión de cálculos de posología pediátrica, rangos normales basados en la edad, capacidad de calcular la edad en intervalos menores a un año, y aspectos de confidencialidad en adolescentes). También es necesaria una difusión eficaz de la información referente a las mejores prácticas y proporcionar formación sobre seguridad a los profesionales sanitarios. Son precisos esfuerzos continuos y significativos para asegurar un sistema sanitario seguro para los niños. Sin embargo, la seguridad debe contemplarse como un componente de un compromiso más amplio para proporcionar una asistencia sanitaria óptima para los niños.

Brilli RJ, Wells D, Shaw J: Implementation of a pediatric specific VAP bundle results in near elimination of ventilator-associated pneumonia at a tertiary pediatric ICU. *Chest*. 2006;130:138S.

Chassin MR, Galvin RW: The urgent need to improve health care quality: Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. *JAMA* 1998;280:1000-1005.

Donabedian A: Evaluating the quality of medical care. *Milbank Q* 1966;44:166-203.

Flores G, Laws MB, Mayo SJ, et al: Errors in medical interpretation and their potential clinical consequences in pediatric encounters. *Pediatrics* 2003;111:6-14.

Forrest CF, Shipman SA, Dougherty D, et al: Outcomes research in pediatric settings: Recent trends and future directions. *Pediatrics* 2003;111:171-178.

Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, et al: Collaborative quality improvement to promote evidence based surfactant for preterm infants: A cluster randomised trial. *Br Med J* 2004;329:1004.

Institute of Medicine: *Leadership by Example: Coordinating Government Roles in Improving Healthcare Quality*. Washington, DC, National Academy Press, 2002.

Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America: *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC, National Academy Press, 2001.

Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in America: *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC, National Academy Press, 1999.

Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al: Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285:2114-2120.

King, WJ, Paicc N, Rangrej J, et al: The effect of computerized physician order entry on medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics* 2003;112:506-509.

- Leape LL, Berwick DM: Five years after To Err Is Human: What have we learned? *JAMA* 2005;293:2384-2390.
- Leatherman S, McCarthy D: *Quality of Care for Children and Adolescents: A Chartbook*. Commonwealth Fund, 2004. [www.cmwf.org](http://www.cmwf.org).
- Lohr KN (ed): *Medicare: A Strategy for Quality Assurance*, vol I. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press, 1990.
- Longo DR, Hewett JE, Ge B, Schubert S: The long road to patient safety. */AM* 2005;294:2858-2865.
- Linie N: Health disparities—less talk, more action. *N Engl J Med* 2005;353:727-729.
- Marmot M: Social determinants of health inequalities. *Lancet* 2005;365:1099-1104.
- Mazmanian PE, Davis DA: Continuing medical education and the physician as a learner: Guide to the evidence. *JAMA* 2002;288:1057-1060.
- Miller MR, Flixauser A, Zhan C: Patient safety events during pediatric hospitalizations. *Pediatrics* 2003;111:1358-1366.
- Miller MR, Zhan C: Pediatric patient safety in hospitals: A national picture in 2000. *Pediatrics* 2004;113:1741-1746.
- Papadakis MA, Teherani A, Banaeh MA, et al: Disciplinary action by medical boards and prior behavior in medical school. *N Engl J Med* 2005;353:2673-2682.
- Psaty BM, Burke SP: Institute of medicine on drug safety. *N Engl J Med* 2006;355:1753-1755.
- Scott JT, Rundall TG, Vogt TM, Hsu J: Kaiser Permanente's experience of implementing an electronic medical record: A qualitative study. *Br Med J* 2005;331:1313-1316.
- Sehgal AR: Impact of quality improvement efforts on race and sex disparities in hemodialysis. *JAMA* 2003;289:996-1000.
- Simpson LA, Dougherty D: Measuring the quality of children's health care: A prerequisite to action. *Pediatrics* 2004;113:185-198.
- Trivedi AN, Zaslavsky AM, Schneider EC, et al: Trends in the quality of care and racial disparities in medicare managed care. *N Engl J Med* 2005;353:692-700.
- US Department of Health & Human Services: Highlights from the 1998 ESRD Core Indicators Project, September 1998. Available at <http://www.ems.hhs.gov/csrd/4r.pdf>.
- Woods D, Thomas E, Holl J, et al: Adverse events and preventable adverse events in children. *Pediatrics* 2005;115:151-155.
- Wright AA, Katz IT: Bar coding for patient safety. *N Engl J Med* 2005;353:329-331.

## Capítulo 3 ■ Ética en la atención pediátrica Robert M. Nelson

La toma de decisión de los padres en relación con la salud de los niños está enfocada a conseguir el mayor beneficio de los mismos e intentar progresivamente que el niño mayor y los jóvenes consigan la autonomía suficiente que les permita tomar sus propias decisiones. Además, el pediatra clínico ha de actuar de forma independiente tratando de lograr el mayor beneficio para el niño, aunque sabe que puede crear un conflicto entre el niño, sus padres y el médico. Los aspectos éticos en la práctica pediátrica deben respetar tanto la responsabilidad de los padres en relación con la vida y la salud del niño como la autonomía y la capacidad de desarrollo del mismo. Otros aspectos que complican este apartado son: las diferentes visiones de la familia desde el punto de vista cultural, social o religioso, la autoridad de los padres, los métodos adecuados de educación del niño, el momento en el que se alcanza la mayoría de edad y los procedimientos alternativos del cuidado de salud.

### CONSENTIMIENTO INFORMADO, PERMISO PATERNO Y ACEPTACIÓN DEL NIÑO

Los pacientes adultos competentes tienen el derecho para decidir si aceptan o no las intervenciones médicas que le propone el facultativo consultado. Este derecho de **autodeterminación** (o **autonomía**) basa-

do en las preferencias y valores personales se refleja en el consentimiento informado voluntario. Sin embargo, el consentimiento informado tiene una aplicación directa limitada cuando se trata con niños y adolescentes, ya que carecen de la capacidad de decisión y del poder legal para dar el consentimiento informado en relación con los cuidados médicos. Se considera que para que el consentimiento informado sea legalmente válido debe existir capacidad de comprensión, comunicación, razonamiento, deliberación y análisis de los diferentes elementos que entran en conflicto y que permitan adoptar una decisión según el sistema de referencia personal de valores. La edad a la que un paciente competente puede ejercer legalmente un consentimiento informado voluntario para los cuidados médicos varía de un estado a otro, y existen determinados factores que lo pueden limitar, por ejemplo, enfermedades de transmisión sexual, planificación familiar y drogadicción o alcoholismo.

A diferencia de las decisiones que cada persona toma sobre su salud, el derecho de los progenitores para dirigir los cuidados médicos de un hijo está más limitado. Se ve restringido tanto por el mayor beneficio del niño, como por la obligación independiente del médico por conseguir dicho beneficio para el niño, lo que choca a veces con la postura de uno de los progenitores. Esta decisión compartida por conseguir la salud del niño se refleja en el concepto de permiso paterno (más que consentimiento). De cualquier manera, puede ser difícil decidir lo que es mejor para el beneficio del niño, sobre todo por los diferentes puntos de vista que existen sobre los cuidados aceptables del niño y sobre su bienestar. A los padres se les concede (y se les debería conceder) amplia libertad para educar a los niños. Sin embargo, si el niño se encuentra en una situación de gran riesgo debería prevalecer el enfoque moral de adoptar **las actitudes que se consideran más beneficiosas para el niño** y no el derecho de decisión de los progenitores.

El respeto por los niños debe hacer referencia tanto a su vulnerabilidad como a su capacidad de desarrollo. Así se respeta el papel protector del permiso paterno y el papel del desarrollo de la **aceptación del niño** (su consentimiento afirmativo). A veces, el respeto al niño exige prescindir de su aceptación cuando se considera que una determinada actuación médica es esencial para su bienestar. En el resto de las situaciones, se debería conseguir la aceptación del niño o aceptar su negativa. Para conseguirlo, el médico se ha de esforzar en explicar al niño su enfermedad, comentarle las expectativas, valorar su grado de comprensión y si se siente presionado, y conseguir su aceptación. Los niños mayores o adolescentes pueden tener la capacidad cognitiva y emocional para participar por completo en las decisiones de los cuidados sanitarios, sobre todo si son enfermos crónicos. En tal caso, el adolescente debería recibir la misma información que se le daría a un paciente adulto. Los progenitores del adolescente mantienen su papel orientador y protector. El proceso de comunicación y negociación será más complejo si surge el desacuerdo entre el progenitor y el adolescente (v. sección posterior «Atención sanitaria en adolescentes»).

### TRATAMIENTO DE LOS NIÑOS EN ESTADO CRÍTICO

La mayoría de los niños en estado crítico se recuperan y conseguirán una calidad de vida aceptable. Sin embargo, algunos niños sólo responden de forma parcial o no responden al tratamiento médico de soporte vital (TMSV, tratamiento de sostén) y mueren en un lapso de tiempo variable de minutos a años. La mayoría de los niños que fallece en una unidad de cuidados intensivos (UCI) muere tras haberse tomado una decisión de limitar o retirar algún tipo de TMSV. Ante esta situación, surge una serie de preguntas: ¿se debería iniciar o interrumpir el TMSV?, ¿cómo se llega a esta decisión?, ¿qué tratamientos se deben considerar como paliativos?, ¿existe alguna diferencia entre iniciar o interrumpir una actuación médica?, ¿qué opinión existe sobre la reanimación cardiopulmonar o la hidratación y nutrición artificiales?, ¿se deberían tratar de manera diferente los recién nacidos y los niños mayores en relación con el TMSV?

TRANSICIÓN DE LA «CURACIÓN» A LA «ASISTENCIA». La administración del TMSV ha de estar justificada por las expectativas de recuperación o mantenimiento de una calidad de vida aceptable. Cuando se prevé un deterioro del estado del niño y se dude cada vez más de su recuperación, o si el niño no tolera el tratamiento, surge la pregunta de si

tiene sentido continuar con el TMSV. La respuesta a esta pregunta es difícil, ya que implica un rango de posibles resultados, una estimación compleja de las probabilidades, valores diferentes de cada resultado y una lucha entre la incertidumbre y la esperanza. La tecnología médica y otros tratamientos se deberían usar solamente cuando se considere que los beneficios del niño superan a los riesgos, sobre todo si se encuentran en situación terminal o su vida corre peligro.

Entre los profesionales sanitarios ha surgido el concepto de **inutilidad** a la hora de retirar de forma unilateral el TMSV cuando esta decisión choca con las opiniones de los padres y de la familia. Aunque parece claro que los médicos no deberían administrar tratamientos inútiles, la aplicación de este principio se complica cuando se emplea para justificar acciones profesionales unilaterales basadas en valores no compartidos por el paciente o su familia. El concepto de inutilidad se debería reservar para las intervenciones que de hecho no conseguirán un resultado fisiológico determinado. No se debe recurrir a la inutilidad como atajo que justifique la no adopción de tratamientos médicos desproporcionadamente laboriosos.

Una **comunicación** eficaz hace posible que los padres y los niños se impliquen en las decisiones sobre su asistencia médica. Dirigirse a los padres para iniciar una discusión sobre retirar el TMSV puede ser difícil. Un punto de partida razonable es analizar las esperanzas, miedos y expectativas de los padres sobre los posibles resultados, la laboriosidad prevista de un tratamiento aplicado para intentar lograr un resultado aceptable y el grado de incertidumbre a la hora de predecir la respuesta del niño al tratamiento. Los padres suelen preferir escuchar una información difícil de un clínico con el que están familiarizados que conozca a la familia y que pueda comunicarse de un modo sincero, claro y compasivo.

La comunicación de las «malas noticias», como un diagnóstico que pueda modificar la vida o una complicación potencialmente mortal suele comunicarse de un modo inadecuado. Los progenitores y los niños pueden percibir que el médico es poco compasivo e insensible, lo que genera malestar emocional. Una formación inadecuada, la falta de experiencia y los sentimientos de incompetencia respecto a la comunicación con los progenitores y los niños sobre la transición a cuidados paliativos y otros aspectos relacionados con el fallecimiento puede suponer un estrés para los médicos y afectar a la calidad asistencial. Los médicos que se sientan menos competentes pueden adoptar un distanciamiento emocional en situaciones estresantes. Un apoyo inadecuado a los médicos que se ocupan de niños que van a fallecer puede provocar depresión, retraimiento emocional y otros síntomas.

**¿TRATAMIENTO DE SOSTÉN O CUIDADOS PALIATIVOS?** Es difícil diferenciar de forma clara entre TMSV y cuidados paliativos en todos los casos, y con frecuencia es deseable efectuar su integración (v. cap. 40). De forma general, el TMSV se define como cualquier intervención encaminada a prolongar la vida del paciente o a modificar de forma sustancial la progresión esperada hacia la muerte. Algunos ejemplos de TMSV son: reanimación cardiopulmonar, trasplante de órganos, terapia ventilatoria, diálisis y tratamiento con medicamentos vasoactivos; o medidas más conocidas, como el uso de antibióticos, quimioterapia e hidratación y nutrición artificiales. El tratamiento paliativo persigue el alivio sintomático y la mejoría de la calidad de vida del paciente (y de su familia), con independencia del impacto que tengan sobre la evolución del proceso subyacente (v. cap. 40). Durante el TMSV se suelen considerar medidas paliativas y adecuadas aquellas dirigidas a controlar el dolor y otros síntomas, así como a mejorar los aspectos psicológicos y problemas espirituales relacionados con las enfermedades terminales o que amenazan la vida. También puede ser necesario aplicar algunas acciones de TMSV en el contexto del tratamiento paliativo administrado a los niños moribundos.

**NO APLICAR O RETIRAR EL TRATAMIENTO DE SOSTÉN.** Un plan de cuidados paliativos implica valorar las medidas diagnósticas y terapéuticas disponibles basándose en el objetivo de mejorar la calidad de vida de un niño que padezca una enfermedad terminal o que se encuentre en peligro de muerte. Algunas medidas que se estén aplicando podrían ser retiradas. Otras medidas que no se están aplicando podrían no usarse. Aunque la opinión que prevalece es que no existe diferencia ética entre no aplicar o retirar las medidas que carecen de indicaciones médicas, y dado que es impredecible la respuesta del niño ante un determinado tra-

tamiento, si éste falla, es moralmente más acertado retirarlo que no aplicarlo. Además, no aplicar un tratamiento conlleva más riesgos de infratratarse a algunos niños que en realidad responderían favorablemente al mismo, comparado con la retirada del mismo tratamiento en el futuro. Retirar el TMSV puede ser psicológicamente más estresante que no aplicarlo y puede añadir complejidad al tratamiento del niño, ya que los valores morales asociados al mismo pueden variar a lo largo del tiempo. Esta supuesta simetría entre la decisión de no aplicar o de retirar un TMSV asume que la propia tecnología es moralmente neutra y que otros cambios que pueden producirse a lo largo del tiempo carecen de relevancia moral. Ambas suposiciones pueden no ser apropiadas, sobre todo cuando se pasa a tecnologías como una traqueostomía o una sonda de gastrostomía.

Generalmente, la discusión con los padres de los niños que tienen una enfermedad terminal o un riesgo de muerte se inicia cuando se decide no intentar una **reanimación cardiopulmonar**. La obtención de la orden paterna de «no reanimar al niño» se puede convertir en el símbolo del éxito del médico a la hora de negociar los límites del TMSV con los progenitores del niño y puede eclipsar otras medidas que deberían considerarse a la hora de mejorar la situación del niño. Los médicos pueden asumir de forma inadecuada que la orden de no reanimar refleja un deseo de no continuar con otras medidas. La decisión de «no reanimación» no implica la no aplicación o retirada de otros tratamientos médicos administrados, como oxigenoterapia, aspiración, medicación analgésica y otros. El valor de las medidas específicas de reanimación puede variar según el estado clínico del paciente y la evolución prevista. Por tanto, las órdenes de no reanimar deberían contemplar por separado la aplicación de ventilación mecánica con o sin intubación endotraqueal, el uso de medicaciones cardíacas, el masaje cardíaco y la cardioversión. Además, la decisión de no reanimar no es irrevocable. Los médicos pueden asumir que la ausencia de una orden de no reanimar les obliga a realizar una reanimación prolongada. Si la inutilidad de los esfuerzos de reanimación se basa en la ausencia de respuesta fisiológica, un médico deberá adaptar los esfuerzos de reanimación a la situación clínica del niño.

**Directivas anticipadas.** Una orden de no reanimar es una forma específica de una directiva anticipada (DA) más general, que permite a los pacientes y/o sus representantes adecuados designar los tratamientos médicos deseados bajo las circunstancias aplicables. Una orden de no reanimar debería ser una parte del plan global de tratamiento que se ha de revisar de forma periódica y que se debe respetar en todos los aspectos del cuidado del niño, incluyendo la escolarización. La extensión de la orden de «no reanimar» para los niños tratados de forma ambulatoria es un aspecto destacado en el tratamiento exhaustivo. Se deberían establecer los mecanismos y las leyes necesarias para que en las escuelas y en el servicio médico de urgencias prehospitalarias se respetara la orden de «no reanimar».

La ley federal de Autodeterminación del paciente (1991) exige que las instituciones sanitarias pregunten a los adultos (mayores de 18 años) si han cumplimentado una DA y, en caso negativo, que se les informe de su derecho a hacerlo. Muchos estados han aplicado una «DA prehospitalaria» según la cual los adultos pueden indicar su deseo de no ser reanimados por el personal de urgencias. El uso de una DA en pediatría se ha visto limitado generalmente al contexto hospitalario, debido al menos a dos razones: 1) la presencia de los progenitores y 2) la falta de un proceso estandarizado para facilitar la identificación, validación e interpretación de una DA ambulatoria. Algunos centros han establecido políticas y procedimientos locales por los que una DA ambulatoria realizada de forma adecuada se puede cumplir tras el ingreso del niño en el servicio de urgencias. Los aspectos clave son un formato estandarizado, la participación del médico que trata al niño, una programación educativa y la administración por el servicio de cuidados paliativos del centro. Aunque algunos autores la defienden, la DA no se ha utilizado para aplicar reanimación en el partorio, dada la incertidumbre que existe a la hora de predecir el pronóstico posnatal de un lactante basándose en la información prenatal, excepto en circunstancias extremas. Un adolescente con una enfermedad crónica y/o potencialmente mortal debería recibir ayuda para elaborar una DA como parte de un plan exhaustivo de cuidados terminales.

**Nutrición e hidratación artificiales.** Uno de los aspectos más complejos de no aplicar o retirar el TMSV es la administración de hidratación y nutrición artificiales. Cualquier persona que tenga un grado suficiente

de dependencia de los demás moriría si no se le administrara nutrición e hidratación. Algunos autores sostienen que los métodos artificiales de nutrición e hidratación (como la sonda de gastrostomía o la hiperalimentación intravenosa) se pueden no aplicar o retirar tal y como se ha discutido en relación con el TMSV. Otro argumento es que la hidratación y la nutrición no están en consonancia con los mejores beneficios para el niño, independientemente de su forma de administración. Algunos estados requieren «evidencia clara y convincente» del deseo previo del paciente para retirar este TMSV cuando los pacientes son incapaces o permanecen en un estado vegetativo permanente. Esta «sustitución de opinión» no es válida en niños pequeños ni en pacientes que hayan perdido su competencia antes de expresar esos deseos. Aunque existen casos que legalmente permiten retirar la nutrición e hidratación artificiales basándose en el «mejor interés para el paciente», estas leyes suelen estar diseñadas para pacientes adultos y su aplicación pediátrica es incierta. La retirada de la nutrición y la hidratación, en circunstancias adecuadas, puede ser defendible desde el punto de vista ético. Tal decisión debería tomarse por los progenitores del niño tras considerar adecuadamente las implicaciones éticas y legales.

¿Provocar la muerte? La decisión de no aplicar o retirar el TMSV no implica necesariamente un intento de acelerar la muerte del niño. Una persona puede elegir cómo vivir mientras se muere, sin optar por la muerte, incluso cuando la muerte es el resultado previsto de una elección personal. La administración de una analgesia y sedación adecuadas para aliviar rápidamente los síntomas progresivos, como la disnea y el dolor, no se ha de interpretar como una aceleración de la muerte del niño. En estas circunstancias, el alivio primario del dolor y la agitación es un bien moral de tal magnitud que el efecto secundario de acelerar la muerte es una consecuencia aceptable (aunque no pretendida) (v. cap. 40). Dos características clave de esta denominada «doctrina del doble efecto (DDE) merecen destacarse: 1) el resultado no pretendido (es decir, la muerte) no debería ser el método de lograr el resultado pretendido (alivio del dolor) y 2) la intencionalidad no es un estado psicológico, sino una característica objetiva del propio acto (elección de la medicación, dosis, posología, vía de administración). La DDE proporciona un marco ético para los médicos que deseen aplicar unos cuidados terminales compasivos sin pretender o causar la muerte de sus pacientes.

Si se decide que la supervivencia no es lo mejor para el niño, algunos médicos consideran irrelevante si el fallecimiento se debió a la interrupción del TMSV o a la administración de un fármaco. En realidad, se puede preferir la administración de un fármaco letal para minimizar el sufrimiento. Sin embargo, las razones que se oponen a estas decisiones tan sólo se relacionan en parte con los intereses de los pacientes. Las objeciones se basan en parte en su rapidez e irreversibilidad de acción, sin poder retroceder en caso de que se descubra que la decisión fue errónea. Sin embargo, el mayor problema son las consecuencias «escabrosas»: la flexibilidad de las barreras para facilitar la muerte podría aplicarse a otros niños al difuminarse los límites y se podría dañar a pacientes que no tienen un claro interés en morir. Además, la amenaza de ser acusado de suicidio asistido dificulta la administración adecuada de los cuidados paliativos por miedo al procesamiento legal basado simplemente en la dosis de sedantes u opiáceos administradas.

## RECIÉN NACIDOS INCAPACITADOS Y TMSV

En 1982 se dejó morir a un recién nacido con síndrome de Down y atresia esofágica a los 6 días de vida a petición de los padres. Este caso se parecía a otros muchos que se habían producido durante la década anterior, relacionados sobre todo con los cuidados mínimos aplicados a los recién nacidos con síndrome de Down y espina bífida. Muchos de estos niños parecían tener excelentes perspectivas de tener una vida larga y feliz, lo que hace pensar que la decisión no se tomó en su beneficio. En dos grandes encuestas, la mayoría de los pediatras apoyaba el control paterno de tales decisiones. Algunos opinaban que su deber era respetar los intereses de la familia, antes que los del paciente. El problema se complicaba, ya que muchas decisiones estaban basadas en conceptos médicos equivocados, incluido un pronóstico demasiado pesimista sobre la calidad de vida.

Debido a la preocupación que surgió sobre este tema en Estados Unidos, se han promulgado normas amparadas por la Ley Federal de Protección al Menor en las que se prohíbe retirar un tratamiento médico beneficioso a los niños con discapacidades, excepto en determinadas si-

tuaciones. Estas situaciones son inconsciencia permanente, tratamiento «inútil» y tratamiento «virtualmente inútil» que suponga una carga excesiva para el niño. Esta norma parecía contradecir una de las justificaciones más frecuentes para retirar el TMSV en los niños, es decir, la posibilidad de que mantener vivo a un niño no redunde en su beneficio, ya que su incapacidad sumada a la carga del tratamiento son superiores al beneficio. Una consecuencia involuntaria de esta medida es una aparente modificación de la actitud médica desde los cuidados mínimos a un sobretratamiento generalizado, definido como la prolongación de la vida, que, en opinión del médico, no redunde en beneficio del niño. Las leyes determinan la elegibilidad de los estados para recibir financiación contra el maltrato infantil y, en ausencia de la aplicación de un lenguaje similar en las leyes estatales, no determinan el ámbito adecuado de los actos médicos. Un caso posterior que afectó a un niño con espina bífida y otras anomalías mantuvo el derecho del padre a decidir si se retiraba el TMSV a su hijo. La aplicación de estas leyes federales (y estatales), denominadas leyes «Baby Doe», a las decisiones paternas sobre la aplicación de TMSV a los recién nacidos y lactantes en estado crítico es incompatible con los cuidados terminales compasivos basados en el mayor beneficio para cada niño individual.

## CERTIFICACIÓN DE LA MUERTE Y DONACIÓN DE ÓRGANOS

La donación de órganos puede realizarse después de que un paciente sea declarado muerto basándose en la interrupción irreversible de la función neurológica del cerebro y del tronco del encéfalo («muerte cerebral») o en un período predeterminado de asistolia cardíaca («donante de órgano en parada cardíaca» o DOPC) (v. cap. 67.1). La solicitud de donación de órganos debería separarse de la discusión clínica de si existe muerte cerebral o si hay que retirar el TMSV. Aunque los progenitores y otros familiares pueden ser preguntados por los médicos, la discusión de la donación de órganos debería realizarse por otras personas con una formación específica para este fin. La separación entre la toma de decisiones clínicas y la solicitud de donación de órganos por parte de personas con formación específica mejora las tasas de donación y evita un conflicto aparente de intereses por parte de los médicos que tratan al paciente.

**MUERTE CEREBRAL.** Las directrices diagnósticas para establecer la muerte cerebral en los niños de varias edades ya están establecidas. En los lactantes y los niños pequeños se requiere un período de observación más prolongado que en los niños mayores o adolescentes (v. cap. 67.1). El período de observación puede acortarse mediante el uso de pruebas de confirmación, como un electrocardiograma (demostración del silencio eléctrico cerebral) o con un estudio de perfusión cerebral (que demuestre una ausencia de flujo sanguíneo a todo el cerebro). Dada la variabilidad documentada en la determinación clínica de la muerte cerebral (incluida la incapacidad de realizar una exploración neurológica completa), muchos centros (y algunos estados) han establecido políticas que estipulan las exploraciones, pruebas y períodos de observación requeridos. Observar cómo un médico experimentado realiza una exploración completa para determinar la «muerte cerebral», que incluya una prueba de apnea, puede ayudar a los progenitores que tienen dificultades con el uso de los criterios neurológicos para determinar la muerte de su hijo. El médico debería realizar la exploración completa con anterioridad para no verse sorprendido por hallazgos imprevistos, como la presencia de reflejos espinales vivos.

En la actualidad, dos estados (Nueva York y Nueva Jersey) permiten que las familias objeten por motivos religiosos a la declaración de muerte usando los criterios de «muerte cerebral». La determinación clínica de la interrupción de la actividad cortical y del tronco del encéfalo crea el marco idóneo para discutir si se interrumpe el TMSV, en lugar de establecer la muerte del paciente. En estas circunstancias, es razonable tomar una decisión unilateral de no iniciar nuevas medidas o de aumentar las ya existentes. Una decisión unilateral de retirar las medidas existentes puede ser inadecuada si no existe la necesidad de distribuir unos recursos escasos de la UCI pediátrica. Se deberían seguir procedimientos institucionales para la resolución de conflictos, incluida la implicación de los tribunales en caso necesario. Puede que haya que tratar con los problemas de la ausencia de leyes estatales aplicables y de un reembolso conti-



mio por terceras partes del coste de un TMSV continuado para un paciente con «muerte cerebral».

**MUERTE CARDÍACA.** Los protocolos de DOPC se han desarrollado para permitir la obtención de órganos tras la asistolia cardíaca. La obtención de órganos en DOPC puede tener lugar bajo circunstancias controladas (tras una retirada planificada del TMSV) o no controladas (tras el fracaso de la RCP). El uso sistemático de protocolos de DOPC en pediatría después de la retirada programada del TMSV puede incrementar de forma significativa el número de órganos disponibles para el trasplante. El número de donantes potenciales depende en parte de la elección de que se produzca un período de tiempo de asistolia aceptable después de retirar el TMSV y antes de la obtención del órgano (por lo general, de 1-2 horas).

Los aspectos éticos sobre el desarrollo de los protocolos de DOPC se centran en dos principios que han actuado como base para la donación de órganos: 1) la «regla del donante muerto», que limita la donación de órganos vitales a las personas en situación de muerte irreversible y 2) la ausencia de conflicto de intereses entre los cuidados clínicos y la obtención del órgano. Con los protocolos de DOPC, la irreversibilidad se limita a la reaparición espontánea de la circulación después de interrumpir la RCP, en lugar de a la incapacidad de recuperar la función neurológica pese a cualquier intervención posible. El tiempo de espera tras la asistolia cardíaca hasta que se inicia la obtención de órganos varía según los protocolos de DOPC. Algunos de ellos defienden un intervalo uniforme de 5 minutos. Se han descrito casos excepcionales de reanudación espontánea de la función cardíaca después de más de 5 minutos de asistolia, y persisten incertidumbres sobre si los criterios neurológicos generalmente aceptados de muerte se cumplen después de 5 minutos de asistolia. Partiendo de esta base, algunos autores defienden que se amplíe el intervalo temporal entre la asistolia y la obtención de órganos a 10 minutos. El hallazgo clínico de la asistolia no define la muerte del paciente en ausencia de una decisión ética previa de interrumpir la RCP. Los defensores de los protocolos de DOPC señalan que el uso de criterios neurológicos para determinar la muerte también conlleva valores éticos y religiosos.

Algunos médicos están preocupados por la aparición de un conflicto de intereses cuando se habla con las familias sobre la donación de órganos tras una decisión de retirar el TMSV. Además, el inicio de los procedimientos de conservación de órganos antes del fallecimiento puede crear un conflicto de intereses entre la continuación de los cuidados del paciente moribundo y las acciones emprendidas para conservar la viabilidad de los órganos trasplantados. Aquí surge la duda de si las familias asumirán que la recomendación de interrumpir el TMSV se ha ofrecido para obtener los órganos del niño. Para evitar esta interpretación, algunos autores establecen que cualquier discusión sobre la obtención de órganos en DOPC tras interrumpir el TMSV debería producirse sólo en respuesta a una pregunta iniciada por la familia sobre la donación de órganos. También, la localización y el proceso de interrupción del TMSV debería considerarse con cautela. Algunos centros interrumpen el TMSV en el quirófano, después de que el niño se haya preparado para la obtención de órganos. Como resultado, puede ejercerse una presión considerable sobre los médicos que tratan al niño para que aceleren la muerte, de modo que la obtención de los órganos pueda llevarse a cabo en los límites temporales predeterminados.

## COMITÉS ÉTICOS INSTITUCIONALES (HOSPITALARIOS)

La controversia de retirar el TMSV en los recién nacidos con discapacidades conllevó la creación de los «comités bioéticos del lactante», como precursores pediátricos de los comités éticos institucionales (CEI) actuales. Un CEI es un órgano al que se suele consultar de forma voluntaria y potencia la comunicación o facilita la resolución de conflictos. En la gran mayoría de las decisiones que afectan al tratamiento médico de los niños (incluyendo el mantenimiento del TMSV), los pediatras y los padres suelen coincidir con el tratamiento propuesto. Además, hay que tener en cuenta la opinión del niño, sobre todo si el tratamiento es pesado y los potenciales beneficios esperados son remotos o inciertos.

Un CEI tiene por lo menos tres funciones diferentes: 1) elaboración y revisión de la política institucional en cuestiones como órdenes de no re-

animación y retirada del TMSV; 2) educación de las familias, los pacientes y los médicos encargados de los cuidados de salud sobre los aspectos éticos del cuidado sanitario, y 3) consulta de los casos y resolución de conflictos. Aunque el proceso de la consulta de los casos es variable, lo idóneo sería que el CEI adoptara una estrategia de colaboración que considerara toda la información fácilmente disponible y relevante, teniendo en cuenta los sentimientos e intereses de los afectados y sopesando los intereses implicados, para llegar así a una recomendación basada en un análisis ético coherente. La Joint Commission on Accreditation of Hospitals requiere la existencia de estos comités o de una alternativa equivalente, que suelen desempeñar un papel consultor cuando los padres y los profesionales médicos no se ponen de acuerdo en una determinada actuación. Los CEI han adquirido una influencia considerable y han ganado un reconocimiento cada vez mayor por los tribunales como una ayuda destacada en la toma de decisiones. Los miembros, políticas y procedimientos de los CEI deberían cumplir los estándares profesionales aceptados.

## DETECCIÓN SELECTIVA Y PRUEBAS GENÉTICAS

La detección selectiva busca una enfermedad asintomática en una población predeterminada, normalmente con el objeto de tratar a los afectados y, en ocasiones, con fines de asesoramiento o investigación. Algunos programas, como la detección selectiva de los errores innatos del metabolismo (p. ej., fenilcetonuria e hipotiroidismo), forman parte de los triunfos de la pediatría contemporánea. Su éxito oculta a veces los problemas éticos graves asociados a la propuesta de detección de otros procesos, para los cuales no se han establecido con claridad los beneficios, riesgos y costes. Los avances en genética han aumentado de forma exponencial las enfermedades a las que se les puede aplicar un programa de detección, con unas posibilidades insuficientes de estudiar cada programa propuesto de análisis.

La introducción de las pruebas de detección se debe realizar con un control cuidadoso, que permitiera valorar los costes (económicos, médicos y psicológicos) y los beneficios, incluyendo la eficacia del seguimiento y los protocolos de tratamiento. Los nuevos programas deben considerarse experimentales hasta que se demuestren sus riesgos y beneficios. Estas pruebas que seleccionan a los pacientes que precisan tratamiento han de demostrar sensibilidad, especificidad y un elevado valor predictivo, así como cifras bajas de falsos positivos que pudiesen exponer a tratamientos potencialmente tóxicos o a riesgos psicosociales de forma innecesaria. A medida que se desarrollan estas pruebas, los progenitores deben tener la oportunidad de rechazarlas o autorizarlas mediante el consentimiento informado. Esta protección no siempre se ha aplicado de forma sistemática a los programas de detección selectiva, lo que ha provocado con frecuencia un daño considerable a muchos niños sin beneficios que lo compensen. Algunos ejemplos frecuentes son la monitorización fetal sistemática que contribuye a una elevación de la tasa de las cesáreas practicadas con poco beneficio para muchos niños y la detección de lactantes prematuros con acidosis a los que se les administran dosis tóxicas de bicarbonato sódico sin que sus riesgos hayan sido estudiados de forma adecuada.

Una cuestión ética constante es si las pruebas de detección deberían ser voluntarias, sistemáticas (con la posibilidad de rechazarlas) u obligatorias. Si fueran voluntarias, se precisaría el consentimiento de los padres antes de su realización. En ocasiones surgen dudas de que solicitar el consentimiento informado sea éticamente inapropiado en los casos en los que estos programas tengan un beneficio claro y su rechazo suponga una negligencia evidente, tal y como ocurre con la prueba de detección de la fenilcetonuria. La realización de pruebas de forma sistemática con la opción de no aceptarlas requiere un rechazo explícito por parte de los progenitores, que objetan ante esta intervención. La justificación ética central para que las pruebas de detección sean obligatorias es que el compromiso de la sociedad de promover el bienestar del niño mediante el diagnóstico y tratamiento precoces de enfermedades seleccionadas está por encima de cualquier derecho de los progenitores a rechazar la realización de estas intervenciones médicas simples. Obtener el consentimiento informado para las pruebas de detección en los neonatos permite un tratamiento más precoz y eficaz de los recién nacidos afectados, lo que posibilita, además, incorporar las pruebas experimentales a programas de detección ya establecidos. Aunque es necesario continuar investi-

gando, un estudio ha demostrado que se puede realizar un intento razonable de obtener el consentimiento sin un coste ni tiempo excesivos y sin efectos indebidos sobre la conformidad.

Estos dos mismos principios éticos, el del beneficio demostrado que justifique los riesgos de las pruebas de detección y el del consentimiento informado, son aplicables a las pruebas genéticas para las enfermedades de aparición tardía. El conocimiento de una situación de riesgo elevado puede conducir a cambios en el modo de vida que reducirían la morbilidad y el riesgo de mortalidad, aunque, por otra parte, puede provocar respuestas emocionales y psicológicas adversas, así como discriminación. Dado que muchos adultos prefieren no someterse a las pruebas de detección de las enfermedades de aparición tardía, no se puede asumir que un niño querría o se beneficiaría de unas pruebas similares. Las pruebas genéticas de las enfermedades de aparición tardía en los niños y adolescentes suelen ser inapropiadas, a menos que den lugar a medidas que hayan demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad cuando se inician en la infancia. De lo contrario, la realización de tales pruebas debe diferirse hasta que el niño tenga capacidad para tomar una decisión voluntaria una vez informado.

## ATENCIÓN SANITARIA EN ADOLESCENTES

**ACEPTACIÓN Y CONSENTIMIENTO EN ADOLESCENTES.** Muchos adolescentes se parecen más a los adultos que a los niños en cuanto a su competencia para otorgar su consentimiento ante los cuidados sanitarios (v. caps. 12 y III). Sin embargo, la competencia no es una cualidad global: es posible que un adolescente no pueda mantenerse desde el punto de vista económico, pero sí puede tener capacidad para aceptar o rechazar un tratamiento. Además del concepto de competencia, existen razones de salud pública que aconsejan obtener el consentimiento de los adolescentes sobre su propia asistencia sanitaria respecto a las decisiones de reproducción, como la anticoncepción, aborto y el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual. Si el requisito del consentimiento paterno se aplica de una forma muy estricta, muchos adolescentes no buscarán atención médica, lo que tiene efectos muy desfavorables para su salud y para el interés de la comunidad.

Por otro lado, los padres tienen un interés legítimo en conservar su responsabilidad y autoridad sobre sus hijos, lo que incluye la posibilidad de influir en sus actitudes y prácticas sexuales. Otra queja extendida es que el apoyo público al acceso a estos tratamientos, sobre todo a la anticoncepción y al aborto, respalda y estimula de forma implícita la actividad sexual, lo que contribuye a empeorar los problemas, en lugar de a resolverlos. El rechazo al suministro de agujas estériles a los toxicómanos para reducir el riesgo de contagio de la hepatitis o del VIH está basado en opiniones similares. Los críticos se quejan de que estos programas transmiten el mensaje de que el estado no condena el consumo de drogas ilegales mientras se realice en condiciones seguras, aunque hoy día se acepta de manera general que el acceso a las agujas estériles produce una disminución en la tasa de casos nuevos de SIDA. La misión y la conducta del pediatra en estas circunstancias dependerán de sus propias creencias morales y de su valoración de los distintos hechos y argumentos. El médico debe pensar que una posición moralista puede disuadir a los adolescentes de acudir en busca de atención médica o de asesoramiento.

**ENFERMEDAD CRÓNICA.** El proceso normal del desarrollo del adolescente implica la separación gradual de los padres, el establecimiento de la autoconianza, la afirmación de la individualidad y centrarse en relaciones entre iguales y en la capacidad de un funcionamiento independiente fuera de la familia. Bajo supervisión paterna, el adolescente debería adquirir una autonomía cada vez mayor en las decisiones de asistencia sanitaria. Este proceso puede verse acelerado en los niños que tienen experiencia en convivir con una enfermedad crónica. Un adolescente con una enfermedad crónica o en estado terminal puede que no logre alcanzar otros puntos normales del desarrollo debido a la falta de interacciones con iguales o a la aceptación por parte de éstos, y a la necesidad continua de apoyo paterno. A la vez que se valora la experiencia y la implicación de los progenitores, los médicos deberían respaldar a los adolescentes a la hora de expresar sus deseos respecto al tratamiento médico. El desarrollo de habilidades de autogestión depende de la capacidad de autodeterminación. Los adolescentes mayores de 14 años deberían tener libertad para tomar sus propias decisiones sobre la asistencia sanitaria con la orientación de sus progenitores y médicos.

**DECISIONES EN ADOLESCENTES CON ENFERMEDADES TERMINALES.** La suposición de que un adolescente mayor de 14 años tiene la capacidad de tomar decisiones médicas vinculantes debería extenderse al TMSV (y a otros aspectos relacionados con la muerte) de los adolescentes en situación terminal. La mayoría de los adolescentes quieren compartir la toma de decisiones sobre estos temas con otros familiares, lo que subraya la relevancia de una comunicación abierta y de la flexibilidad respecto a las preferencias terapéuticas con independencia de la situación legal. La elaboración de una directiva anticipada puede aclarar la perspectiva y los deseos del adolescente en situación terminal, de modo que la aplicación surja de este proceso de colaboración a medida que unos progenitores responsables (y otras personas) apoyen las opiniones, los valores y la autonomía del adolescente. Desde el momento en que se diagnostique una enfermedad potencialmente mortal, los médicos deberían incluir al niño en un proceso de comunicación apropiado según su estado de desarrollo que permita un nivel creciente de participación en las decisiones médicas que incluyan los cuidados paliativos. Esta estrategia establece una base de respeto y confianza mutuos, que minimizarán la posibilidad de conflictos futuros cuando se deteriore la enfermedad del adolescente.

## INVESTIGACIÓN

El compromiso del investigador para generar conocimientos, quizá para el beneficio de los pacientes futuros o de la sociedad, además de su responsabilidad hacia el paciente que es el sujeto humano de la investigación, es la diferencia ética esencial entre la investigación y la práctica clínica habitual. En la normativa federal, la investigación se define como «la investigación sistemática destinada a desarrollar o contribuir al conocimiento generalizado». Cuando se realice cualquier investigación, los riesgos a los que se exponga al paciente han de ser mínimos y razonables en relación con los beneficios esperados y la relevancia de los conocimientos que se obtengan. Las restricciones sobre los riesgos a los que se puede exponer a los niños durante la investigación son más estrictas, ya que generalmente los niños no pueden dar el consentimiento informado para su participación voluntaria en la investigación. Estas restricciones indican las condiciones que los padres han de cumplir para mantener la autoridad moral y legal que les permita autorizar que un niño participe en la investigación.

En la **investigación no terapéutica**, no se espera que el sujeto obtenga beneficio directo alguno; por tanto, cualquier intervención presenta una relación riesgo:beneficio desfavorable. Algunos autores afirman que los sujetos sin capacidad de consentimiento, incluidos los niños, se deben excluir de la investigación no terapéutica, ya que la persona no debe considerarse un mero objeto para la consecución de un fin. En general, se acepta la opinión de que los niños pueden ser expuestos, al menos, a riesgos mínimos, aunque se discuten los motivos de esta excepción. Para algunos, los niños tienen el deber de contribuir al bienestar social, aunque las normas federales prohíben que los adultos competentes sean usados como sujetos de experimentación sin su consentimiento. Otros defienden que la participación en los trabajos de investigación puede aportar beneficios al despertar un sentimiento de altruismo y civismo mediante la aceptación del niño. Las regulaciones federales permiten que los niños sanos participen en los trabajos de investigación con mínimos riesgos, ya que la situación es similar a la presente en la vida cotidiana en la que la autoridad paterna ha de tomar constantemente decisiones en relación con el niño. Las regulaciones también establecen que los niños con una enfermedad peculiar pueden ser expuestos a un riesgo ligeramente superior al mínimo en la investigación no terapéutica, si la experiencia del niño es similar a la de la vida cotidiana con esa enfermedad concreta y los conocimientos que se espera obtener son fundamentales para la comprensión y/o la mejoría de dicha enfermedad. Esta categoría de «pequeño incremento sobre los riesgos mínimos» es la más controvertida.

Gran parte de la controversia suscitada en relación con la investigación no terapéutica surge de las diferentes interpretaciones que se hacen del riesgo mínimo. La normativa federal define el riesgo mínimo como todo riesgo «similar al que se encuentra en la vida diaria o durante las exploraciones o las pruebas físicas y psicológicas de rutina». Algunos interpretan esta frase de forma que incluyen procedimientos similares a los que se hacen durante la consulta médica de atención primaria, mientras que otros afirman que incluye también ciertos procedimientos invasivos, como la biopsia hepática, con tal de que los riesgos, en manos de un investigador determinado, no sean empíricamente superiores a los de una consulta médica general o a los asociados a los procedimientos que forman parte de la práctica del espe-

cialista. La definición inicial de riesgo mínimo se refería a la vida de un niño sano. Las regulaciones no respetaron los límites de esta definición, ya que se dificultaba la investigación, lo que contribuye a la existencia de múltiples interpretaciones. Sin embargo, muchos abogan por recuperar el concepto de «niño sano» en la definición de riesgo mínimo, ya que si la investigación se realiza en un niño con una enfermedad determinada se debería incluir en el grupo de «pequeño incremento sobre los riesgos mínimos». Tal y como se definió originalmente, el concepto de riesgo mínimo sirve de razón moral para limitar la autoridad paterna a la hora de permitir la investigación no terapéutica en un niño sano. Esta razón moral se puede pasar por alto si se define el riesgo mínimo basándose sólo en términos estadísticos (como el producto de probabilidad y magnitud). Se han de considerar por separado los riesgos de cada intervención o procedimiento en la investigación y sopesarlos con los beneficios directos que se aporten al paciente y los conocimientos que se espera obtener.

El término **investigación terapéutica** es confuso, ya que no todas las intervenciones o procedimientos incluidos en un estudio de investigación pueden ofrecer las perspectivas de un beneficio directo al individuo. Es posible que existan aspectos no terapéuticos de la investigación, tales como una prueba extra hematológica o una radiografía de tórax. Las partes no terapéuticas de la investigación han de presentar «un incremento pequeño del mínimo riesgo» y no se pueden justificar por el beneficio esperado o por otras partes del estudio de investigación completo. Los riesgos de las intervenciones que ofrecen un beneficio directo pueden ser más que mínimos. Sin embargo, los riesgos han de estar justificados por los beneficios esperados, y el balance entre dichos beneficios y el riesgo debería ser al menos igual de favorable que el que presentan otras alternativas disponibles. Un niño no debe resultar perjudicado por ser incluido en un trabajo de investigación.

El **tratamiento innovador** se define como una intervención nueva y no probada que se hace sobre todo en beneficio del paciente, sin intención de obtener nueva información. Desde el punto de vista ético, estas innovaciones pueden ser más peligrosas y más problemáticas que la investigación, por un lado porque no se someten a la revisión de un comité experto, y por otro porque no se hace una evaluación sistemática de su toxicidad. Este tipo de tratamiento también puede ser susceptible de abuso, porque se define por sus intenciones, y éstas son siempre difíciles de rebatir por otros autores. Aunque las intervenciones médicas y quirúrgicas innovadoras no están sometidas a las regulaciones de la investigación, algunos defienden que los médicos tienen la obligación moral de someter los tratamientos innovadores a una valoración formal. Otros expresan su preocupación porque el sistema institucional de revisión de los protocolos de investigación carece de las oportunidades y experiencia necesarias para evaluar los tratamientos innovadores.

En Estados Unidos, la regulación de la protección de las personas en la investigación descansa en dos pilares: 1) consentimiento informado y voluntario y 2) revisión independiente de los riesgos de la investigación. Suele añadirse la presencia de un investigador ético y responsable como tercer pilar necesario para proteger a las personas sometidas a investigación. El estándar del consentimiento informado en una investigación es superior al de los cuidados médicos, ya que los beneficios y los riesgos generalmente están menos claros, el investigador presenta un conflicto de intereses y porque históricamente los seres humanos han sido sometidos a riesgos sin su autorización cuando no se respetaban los requisitos estrictos del consentimiento.

A veces, los adolescentes competentes consienten en ser sujetos de una investigación. También se suele aceptar que los niños deben tener la oportunidad de disentir, sobre todo en la investigación no terapéutica, en la que no se garantiza que su participación les aporte un beneficio. En Estados Unidos, las normas nacionales obligan a informar a los niños con capacidad de comprensión de que su participación no forma parte de su atención sanitaria y de que, por tanto, pueden negarse a participar. Las normativas no requieren la aceptación de los niños, sino sólo la autorización de los progenitores si la investigación ofrece al niño un beneficio directo, que de otro modo no estaría disponible. En algunas investigaciones, puede que no se precise el permiso paterno si se establece un mecanismo apropiado para proteger a los niños participantes en la investigación. Esta condición no se aplica a la investigación llevada a cabo bajo la jurisdicción de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de EE.UU.

Además de la protección que lleva consigo el consentimiento informado, casi toda la investigación que afecta a los seres humanos realizada en Estados Unidos se somete a **comités institucionales de revisión**, exigidos por la legislación federal a todas las instituciones financiadas con

fondos federales y a la investigación de fármacos regulada por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. No está claro que tal revisión sea un requisito legal si la investigación no recibe ese tipo de financiación, o si se realiza en contextos que no reciben dicha financiación, como sucede en las clínicas privadas. Los principios para la toma de decisiones éticas que han contribuido al desarrollo de los comités de ética en las decisiones clínicas apoyan la necesidad de efectuar revisiones similares siempre que la investigación afecte a los niños, con independencia de su fuente de financiación. Para la investigación que no cumple los criterios de aprobación de los comités institucionales de revisión locales, existe un proceso para la revisión federal de la investigación que «presenta una oportunidad razonable de fomentar la comprensión, prevención o alivio de un problema grave que afecte a la salud o el bienestar de los niños».

Un principio ético general es que las personas con capacidad de otorgar un consentimiento informado y voluntario son las primeras a las que se ha de ofrecer su participación en una investigación. Además, los niños no deberían incluirse en la investigación a menos que haya necesidades científicas para ello. Un problema es que la mayoría de los medicamentos presentes en el mercado no están diseñados para su administración a los niños. Entonces, los pediatras se encuentran en la difícil encrucijada de administrar medicamentos al niño fuera de las indicaciones autorizadas, lo que podría provocar un aumento de la toxicidad o disminución de la eficacia del mismo, o bien renunciar a la administración de dicha medicación impidiendo al niño el acceso a los beneficios potenciales de un importante avance terapéutico. Para solventar este problema, Estados Unidos ha ampliado 6 meses las patentes necesarias para la realización de los estudios pediátricos presentados, lo que ha contribuido a la adaptación de muchos fármacos importantes para la administración infantil. Las nuevas aplicaciones de los fármacos deben incluir estudios en los niños, a menos que se les conceda una autorización específica. Además, las subvenciones de los Institutos Nacionales de la Salud deben incluir a los niños, a menos que existan razones éticas o científicas que no lo permitan.

## BIENESTAR FETAL Y TRATAMIENTO

A medida que crece el conocimiento sobre los factores que afectan al desarrollo y al bienestar fetales, aparecen más conflictos relacionados con el balance adecuado de los intereses maternos y fetales cuando el comportamiento de una gestante afecta al bienestar de su feto. Hoy día se pueden realizar intervenciones dirigidas sobre todo a tratar una enfermedad médica o quirúrgica específica del feto, en lugar de mejorar el estado de salud general de la gestante y tratar de obtener un beneficio secundario del feto. Como consecuencia, aparecen cuestiones sobre la responsabilidad del médico cuando los intereses de la mujer embarazada y su feto entran en conflicto. Hay dos áreas especialmente controvertidas en las cuales surge esta cuestión: la aplicación de un tratamiento médico o quirúrgico al feto y el alcoholismo o la drogadicción de la mujer gestante.

El conflicto más dramático tiene lugar cuando la gestante rechaza un tratamiento convencional eficaz imprescindible para el bienestar de un feto/lactante que corre un alto riesgo de muerte o incapacidad grave. Un ejemplo es la negativa a ser sometida a una cesárea por placenta previa en un embarazo voluntario próximo al término con un feto aparentemente sano. En ocasiones, los tribunales de Estados Unidos han establecido que se puede obligar a la madre a la intervención cuando es evidente el beneficio del futuro hijo. Sin embargo, un tribunal federal decidió que no existía obligación en el caso de un feto de 26 semanas de gestación, y, por extensión, en otros casos en los que los beneficios del procedimiento sean dudosos. En general, un médico no se debería oponer al rechazo de una mujer embarazada a una intervención indicada a menos que: 1) el riesgo al que se expone la mujer embarazada sea inapreciable, 2) la intervención haya demostrado su eficacia, y 3) el daño fetal sea seguro, significativo e irreversible. Cuando se den estas tres condiciones, el médico ha de tratar de convencer a la paciente, y si no tiene éxito ha de buscar otros medios para tratar de resolver el conflicto (p. ej., a través de un comité ético institucional). De forma excepcional, y sólo como último recurso, el médico ha de solicitar autorización judicial para superar el rechazo de la paciente gestante.

También se han invocado las leyes de protección de la infancia para intentar cambiar la conducta de las mujeres que consumen alcohol o drogas ilegales durante el embarazo y que, por tanto, ponen en peligro al feto/lactante. Los pediatras que piensen en denunciar esos casos deben tener en cuenta la probabilidad de que la denuncia resulte beneficiosa, la posibilidad

de dañar tanto al niño como a la madre si se plantea una demanda penal o un problema de custodia y la posibilidad de que la denuncia aleje a las futuras madres del sistema sanitario y, sobre todo, de la atención prenatal. El Tribunal Supremo de Estados Unidos ha establecido que las pruebas de detección de drogas en la mujer embarazada realizadas sin su consentimiento violan directamente la Cuarta Enmienda, que protege a la paciente gestante de exámenes de detección de drogas injustificados.

## ACCESO A LA ATENCIÓN SANITARIA: RACIONAMIENTO (JUSTICIA DISTRIBUTIVA)

La desigualdad para acceder a la atención sanitaria es el problema ético más grave en Estados Unidos. En ningún otro país industrializado importante se raciona la atención sanitaria básica en función de la capacidad de pagar por ella. Casi un 20% de personas no aseguradas (más de 9 millones de niños y adolescentes) carece de cobertura sanitaria básica. Esta falta de una asistencia sanitaria adecuada y económicamente asequible tiene unas consecuencias en cuanto a muerte, discapacidad o sufrimiento muy graves. El principio ético fundamental que se pone en juego es la oportunidad justa de aprovechar los beneficios de la sociedad; la mortalidad y la discapacidad evitables debilitan la declaración de una sociedad con igualdad de oportunidades. La injusticia también se refleja en que el sistema actual se mantiene gracias a los que ya gozan de recursos económicos o sociales, lo que agrava todavía más las desigualdades existentes.

El racionamiento de la atención sanitaria se define como la restricción del acceso a servicios con beneficios conocidos, deseados o necesarios. Cada vez son más los que creen que ninguna sociedad es capaz de proporcionar todos los servicios a todos los ciudadanos y que, por tanto, no se puede evitar el racionamiento. La cuestión no es si hay que racionar o no los servicios sanitarios, sino cómo hacerlo de una manera equitativa. Además de la capacidad económica, otros aspectos del racionamiento podrían basarse en el análisis de rentabilidad, edad o efectos probables sobre la calidad de vida. Incluso en los sistemas sanitarios con cobertura universal se produce un racionamiento de los servicios sanitarios, ya que se pueden comprar servicios adicionales mediante recursos privados. Algunos defienden la justicia de tal sistema multiescalonado, en la medida en que los cuidados sanitarios básicos están bien definidos y suficientemente financiados.

- American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics: Institutional ethics committees. *Pediatrics* 2001;107:205-209.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics: Fetal therapy—Ethical considerations. *Pediatrics* 1999;103:1061-1063.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics: Religious objections to medical care. *Pediatrics* 1997;99:279-281.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics: Ethics and the care of critically ill infants and children. *Pediatrics* 1996;98:149-152.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics: Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. *Pediatrics* 1995;95:314-317.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Bioethics and Committee on Hospital Care: Palliative care for children. *Pediatrics* 2000;106:351-357.
- Ashcroft RE: Reforming research ethics committees. *Br Med J* 2005;331:587-588.
- Bell MD: Non-heart beating organ donation: Old procurement strategy—New ethical problems. *Med Ethics* 2003;29:176-181.
- Brown SD, Truog RD, Johnson JA, Ecker JL: Do differences in the American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists position on the ethics of maternal-fetal interventions reflect subtly divergent professional sensitivities to pregnant women and fetuses? *Pediatrics* 2006;117:1382-1387.
- Caldwell PHY, Murphy SB, Butow PN, Craig JC: Clinical trials in children. *Lancet* 2004;364:803-811.
- Casarett D, Kapo J, Caplan A: Appropriate use of artificial nutrition and hydration—Fundamental principles and recommendations. *N Engl J Med* 2005;353:2607-2612.
- Committee on Hospital Care and Section on Surgery, American Academy of Pediatrics: Pediatric Organ Donation and Transplantation: Policy statement: Organizational principles to guide and define the child health care system and/or improve the health of all children. *Pediatrics* 2002;109:982-984.
- Committee on School Health and Committee on Bioethics, American Academy of Pediatrics: Do not resuscitate orders in schools. *Pediatrics* 2000;105:878-879.

- Fallat ME, Deshpande JK, Section on Surgery, Anesthesia, and Pain Medicine, Committee on Bioethics: Do-not-resuscitate orders for pediatric patients who require anesthesia and surgery. *Pediatrics* 2004;114:1686-1692.
- Field MJ, Behrman RE (eds): *Ethical Conduct of Clinical Research Involving Children*. Washington, DC, National Academy Press, 2004.
- Freyer DR: Care of the dying adolescent: Special considerations. *Pediatrics* 2004;113:381-388.
- Hall DMB: Children, rights, and responsibilities. *Arch Dis Child* 2005;90:171-173.
- Kopelman LM: Are the 21-year-old Baby Doe rules misunderstood or mistaken? *Pediatrics* 2005;115:797-802.
- Lazar NM, Shemie S, Webster GC, et al: Bioethics for clinicians: 24. Brain death. *CMAJ* 2001;164:833-836.
- Leask K: The role of the courts in clinical decision-making. *Arch Dis Child* 2005;90:1256-1258.
- Lo B, Rubenfeld G: Palliative sedation in dying patients. *JAMA* 2005;294:1810-1816.
- Msall ME: The limits of viability and the uncertainty of neuroprotection: Challenges in optimizing outcomes in extreme prematurity. *Pediatrics* 2007;119:158-160.
- Nelson RIV, Botkin JR, Kodish ED, et al: Committee on Bioethics: Ethical issues with genetic testing in pediatrics. *Pediatrics* 2001;107:1451-1455.
- Provoost V, Mortier F, Bilsen J, et al: Medical end-of-life decisions in neonates and infants in Flanders. *Lancet* 2005;365:1315-1320.
- Solomon MZ, Sellers DE, Heller KS, et al: New and lingering controversies in pediatric end-of-life care. *Pediatrics* 2005;116:872-883.
- Tripp J, McGregor D: Withholding and withdrawing of life sustaining treatment in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F67-F71.
- Truog RD, Christ G, Browning DM, Meyer EC: Sudden traumatic death in children. *JAMA* 2006;295:2646-2654.
- Vince T, Petros A: Should children's autonomy be respected by telling them of their imminent death? *Med Ethics* 2006;32:21-23.
- Vrakking AM, van der Eleide A, Onwuteaka-Philipsen BD, et al: Medical end-of-life decisions made for neonates and infants in the Netherlands, 1995-2001. *Lancet* 2005;365:1329-1331.
- Walsh-Kelly CM, Lang KR, Chevako J, et al: Advance directives in a pediatric emergency department. *Pediatrics* 1999;103:826-830.
- Wendler D, Belsky L, Thompson KM, Emmanuel EJ: Quantifying the federal minimal risk standard. *JAMA* 2005;294:826-832.
- Woolley S: Children of Jehovah's Witnesses and adolescent Jehovah's Witnesses: What are their rights? *Arch Dis Child* 2005;90:715-719.

## Capítulo 4 ■ Aspectos culturales de la práctica pediátrica Bonita F. Stanton

Los pediatras viven y trabajan en un mundo multicultural, en el que habitan 6.000 millones de personas en más de 200 países, con más de 6.000 idiomas diferentes. En casi todas las naciones existe una mayor diversidad étnica y económica a medida que la población global aumenta su movilidad e integración; de 1970 a 2000, la población de Estados Unidos que había nacido en otros países se triplicó. Según el censo del año 2000, el 25-30% de los estadounidenses declaraba que pertenecía a un grupo minoritario étnico o racial. Desde 1990, el número de niños en las familias inmigrantes se ha incrementado siete veces más rápido que el número de niños en las familias con padres nacidos en Estados Unidos, de modo que en la actualidad 1 de cada 5 niños vive en una familia inmigrante. Mientras que en 1920 el 97% de las familias inmigrantes en Estados Unidos procedía de Europa o Canadá, en 2000 el 84% de los niños inmigrantes en dicho país eran de Latinoamérica o Asia. Se prevé que hacia el año 2030 los niños de raza no blanca superen en número a los de raza blanca en Estados Unidos. El incremento de la migración y la diversidad en el grupo de población inmigrante no se limita a Estados Unidos; los inmigrantes suponen más del 15% de la población en más de 50 naciones.

Los médicos ya no limitan su exposición profesional a un único país. El número de facultades de medicina en Estados Unidos que ofrecen asignaturas optativas en el extranjero ha aumentado varias veces en la última década, y la mayoría de las facultades muestra un interés por continuar o expandir estas oportunidades. Con el incremento de la globalización de la economía, más médicos tendrán la posibilidad de ejercer fuera de su país natal.

**LA RELEVANCIA DE LA CULTURA EN LA PRÁCTICA MÉDICA.** La cultura es el conjunto común de historia, creencias y valores de una comunidad o sociedad, en el que se engloban los marcos para aprender, comprender los fenómenos y la historia, y definir conceptos como prosperidad, éxito, conocimiento y salud. Las culturas son dinámicas e interactivas, de modo

que incluso a medida que las personas actúan en una cultura, dichas acciones ejercen cambios en esta cultura. Aunque la cultura no es sinónimo de lenguaje, raza, etnicidad, nacionalidad o nivel socioeconómico, los grupos con un trasfondo similar respecto a estas características suelen compartir normas culturales.

TABLA 4-1. Valores culturales\* relevantes para la salud y la solicitud de asistencia sanitaria

| GRUPO CULTURAL               | DESCRIPCIÓN DE LA NORMA  | NORMAS CULTURALES RELEVANTES | CONSECUENCIAS SI NO SE VALORAN  |
|------------------------------|--|------------------------------|---|
| <b>Latino</b>                | <i>Fatalismo:</i> el destino está predeterminado, lo que reduce la creencia en la relevancia de la detección selectiva y la prevención<br><i>Simpatía:</i> cortesía y amabilidad frente a la adversidad; expectativas de que el médico debería ser amable y simpático, no distante<br><i>Personalismo:</i> expectativas de desarrollar una relación cordial y personal con el médico, como un contacto físico inicial<br><i>Respeto:</i> conducta diferente según la edad, el estatus social y la posición económica, incluida la reticencia a contestar preguntas   |                              | Menos detección selectiva preventiva<br><br>No adhesión al tratamiento, incumplimiento de las consultas de control<br>Rechazo a divulgar partes relevantes de la historia clínica, insatisfacción con el tratamiento<br>Confusión de una inclinación respetuosa de la cabeza/no contestar a las preguntas para comprender; enfado por no recibir los signos debidos de respeto<br>Conflicto innecesario, incapacidad de alcanzar una decisión   |
| <b>Musulmán</b>              | <i>Familismo:</i> las necesidades de la familia extendida son superiores a las de la persona, por lo que puede que sea necesario consultar a la familia en la toma de decisiones médicas<br><i>Ayuno</i> durante el mes sagrado del Ramadán: se ayuna del amanecer al anochecer, comenzando en la adolescencia. Las mujeres están exentas de ello durante el embarazo, la lactancia y la menstruación y existen otras exenciones por enfermedad, pero se puede asociar a una sensación de fracaso personal<br><i>Pudor:</i> el cuerpo femenino, incluido el pelo, el cuerpo, los brazos y las piernas no pueden ser vistos por varones que no pertenezcan a la familia inmediata. Durante la exploración debe estar presente una acompañante femenina o el marido, y sólo debe descubrirse la parte corporal que se va a explorar<br><i>Contacto físico:</i> está prohibido tocar a personas del sexo opuesto que no pertenezcan a la familia íntima. Incluso un apretón de manos puede ser inadecuado<br><i>Después de la muerte</i> el cuerpo pertenece a Dios: la exploración postmortem no estará permitida a menos que lo requiera la ley. La familia puede desear realizar cuidados postmortem<br><i>Limpieza,</i> esencial antes de la oración: las personas deben realizar abluciones rituales antes de la oración, sobre todo orinar y defecar. Puede que se requiera la ayuda del personal de enfermería si el paciente es incapaz<br><i>Voluntad divina:</i> Dios hace que todo ocurra por una razón y sólo Dios puede provocar la curación |                              | Tratamiento inadecuado; no se tomarán las medicinas durante el día, lo que puede malinterpretarse con la falta de cumplimiento; error diagnóstico<br>Agravo personal profundo, búsqueda de cuidados alternativos<br><br>Molestias del paciente, búsqueda de asistencia sanitaria por otros medios<br>Intensificación innecesaria del duelo y la pérdida<br><br>Afronta contra las creencias religiosas<br><br>La medicina alopática se rechazará si entra en conflicto con las creencias religiosas, la familia puede no buscar asistencia sanitaria<br>La madre del niño, o incluso ambos progenitores, pueden no ser capaces de tomar decisiones sobre los cuidados del niño; las decisiones urgentes pueden requerir un tiempo adicional<br>Rechazo de la medicación, sacrilegio religioso           |
| <b>Nativo estadounidense</b> | <i>Familia patriarcal extendida:</i> el varón de más edad suele ser el cabeza de familia y ésta puede remitirse a él para la toma de decisiones<br><br><i>Alimentos y medicaciones permitidos (halal)</i> frente a prohibidos (haram): los alimentos y medicinas que contengan alcohol (algunos jarabes antitusígenos y para el resfriado) o derivados porcinos (algunos comprimidos recubiertos de gelatina) no están permitidos<br><i>La naturaleza</i> proporciona el significado espiritual, emocional, físico, social y biológico de la vida humana; si cuidan la tierra, los nativos estadounidenses tendrán las necesidades cubiertas. Una vida armoniosa es esencial<br><i>Paciencia pasiva,</i> o derecho de la persona a escoger su camino: otro miembro de la familia no puede interponerse<br><br><i>Desarrollo natural</i> de la persona: los padres potencian el desarrollo de su hijo limitando las intervenciones directas y contemplando su desarrollo natural<br><i>Formato de Círculo</i> de la conversación para la toma de decisiones: formato de aprendizaje interactivo que incluye a diversos miembros de la tribu   |                              | Los nativos estadounidenses requieren una vida espiritual; si los tratamientos no reflejan esta opinión, es probable que no se sigan<br>La madre no se interpone en la conducta del niño y/o se usan técnicas disciplinarias no coercitivas, lo que puede malinterpretarse como abandono<br>Muchas prácticas pediátricas preventivas irán en contra de esta filosofía<br>Es probable que sermonear a las personas, salvo si se trata de opiniones de los ancianos, dé lugar a consejos que no se atenderán  |
| <b>Afroamericano</b>         | Gran heterogeneidad en las creencias y cultura entre los afroamericanos<br><br>La familia extendida y las variaciones del tamaño de la familia y de la forma de cuidar a los niños son frecuentes; la toma de decisiones respecto a la asistencia sanitaria sigue un modelo matriarcal<br><br>El estilo de cuidado por parte de los padres implica cumplir unas normas de forma más estricta que en otras culturas<br><br>Desconfianza generalizada en la profesión médica basada en motivos históricos e intensa orientación hacia la medicina alternativa/complementaria con especificidades culturales<br><br>Mayor orientación hacia los demás; el papel de una persona se enfatiza según se relaciona con los demás en una red social<br><br>La espiritualidad y la religiosidad son relevantes; la asistencia a la iglesia es fundamental en la mayoría de las familias afroamericanas   |                              | Riesgo de estereotipos y/o de hacer suposiciones que no se aplican a un paciente o familia específica<br>Los consejos/instrucciones que se den sólo a los progenitores y no a otras personas implicadas en la toma de decisiones sanitarias puede que sean ineficaces<br>Los consejos referentes a la disciplina pueden no ser atendidos si son incoherentes con las normas percibidas; otros estilos de cuidado de los hijos pueden no ser eficaces<br>En el caso de incumplimiento terapéutico por parte del paciente, los médicos serán consultados como último recurso<br>El cumplimiento terapéutico puede ser difícil si se enfatizan las necesidades de una persona sobre las necesidades del grupo<br>Pérdida de oportunidad de colaborar con la iglesia como aliado en la asistencia sanitaria |

La adhesión a estas creencias o a otras variará entre los miembros de un grupo cultural en función de la nación de origen, la secta religiosa específica, el grado de aculturación, la edad del paciente, etc.

TABLA 4-2. Ejemplos de creencias o prácticas sobre la enfermedad

| GRUPO CULTURAL               | EJEMPLOS  |
|------------------------------|---|
| <b>Latino</b>                | Uso de medicinas tradicionales (cactus nopale o chumbera cocinada como sustancia hipoglucémica) junto con medicina alopática<br>Reconocimiento de trastornos no identificados en la medicina alopática occidental (como el empacho, en el que la comida se adhiere a los intestinos o el estómago), que se tratan con remedios populares, pero que también pueden hacer que se consulte con el pediatra<br>Interpretación cultural de la enfermedad (p. ej., en determinados países, calda de mollera para referirse a la fontanela deprimida) como interpretación de una deshidratación grave en los lactantes |
| <b>Musulmán</b>              | Mutilación genital femenina: se practica en algunos países musulmanes, la mayoría no la practica y no es una enseñanza directa del Corán<br>Curanderos de la fe coránica: utilizan versos del Corán, agua bendita y alimentos específicos para lograr la recuperación   |
| <b>Nativo estadounidense</b> | Los «intérpretes» o «curanderos» tradicionales interpretan los signos y las respuestas a las oraciones. Su consejo puede buscarse además o en lugar de la medicina alopática.<br>Se cree que los sueños proporcionan una orientación; se seguirán los mensajes que proporcionan los sueños  |
| <b>Afroamericano</b>         | Se puede solicitar a la congregación que rece por la salud de un niño<br>Ciertas prácticas específicas, como usar hierba gatera o cubrir la cabeza del niño para reducir el cólico pueden verse en ciertas partes de Estados Unidos<br>La fitoterapia y los remedios caseros pueden usarse solos o junto con las medicinas alopáticas   |

En las tablas 4-1 y 4-2 se muestran algunos valores culturales asociados a cuatro poblaciones minoritarias en Estados Unidos: latinos, musulmanes, nativos estadounidenses y afroamericanos, ilustrando tanto áreas de solapamiento significativo como de gran variación que son relevantes para las percepciones y la búsqueda de la salud. Los latinos pueden suscribirse a la relevancia del «personalismo», dando gran relevancia a la cortesía frente al estrés y la adversidad, por lo que esperan que su médico muestre cordialidad, con contacto físico en forma de apretón de manos, palmadas en los hombros y, en ocasiones, abrazos. Por el contrario, en la cultura musulmana, se considera muy inapropiado que una persona toque el cuerpo de alguien del sexo opuesto, incluso aunque sea en el brazo o una palmada en el hombro. Otros valores pueden compartirse entre grupos culturales distintos. Muchos grupos étnicos, como los latinos, musulmanes, sudaneses y bengalíes, comparten una creencia cultural de fatalismo, que tiene implicaciones similares para la conducta de búsqueda de asistencia sanitaria, aunque surge de distintos sistemas de creencias. A pesar de la existencia de valores compartidos en un grupo de población definido, puede haber variaciones sustanciales en los subgrupos, como cada nacionalidad latina (cubanos, mexicanos y otros), lo que genera una gran variación en las conductas específicas de búsqueda de asistencia sanitaria. Asimismo, en una cultura global («estadounidense»), las personas que carecen de capacidad de decisión por motivos económicos y/o políticos, pueden utilizar la resistencia, invirtiendo los valores del grupo socioeconómico dominante. Este tipo de reacción puede asociarse a una desconfianza de las recomendaciones referentes a la asistencia sanitaria provenientes de los miembros del grupo que se percibe como dominante o controlador. Las inmunizaciones se han contemplado con desconfianza entre la población pobre de todos los países del mundo, pues se consideraban como una forma de control de la natalidad o de esterilización y a menudo se ofrecían por parte de instituciones asociadas con «Occidente» y el gobierno poscolonial. A menudo existen diferencias generacionales significativas entre los progenitores nacidos fuera de Estados Unidos y sus hijos, sobre todo cuándo estos últimos atraviesan la adolescencia. Con cada generación, la asimilación introduce aún más al grupo en la «cultura» del nuevo país.

**GRUPOS CULTURALES RECIÉN RECONOCIDOS.** Determinados grupos, como los adolescentes, los homosexuales, las lesbianas o los jóvenes transexuales y los jóvenes sordos, que tradicionalmente no se reconocían como grupos culturales, pueden compartir una serie de valores, con implicaciones en cuanto a la salud y a la búsqueda de asistencia sanitaria. Si el pediatra no logra reconocer el idioma y el marco de referencia aceptados por estos grupos, puede incurrirse en una terminología o suposiciones ofensivas, lo que da lugar a una pérdida de credibilidad del médico o una falta de cumplimiento terapéutico del paciente.

**LA CULTURA DE LA PROFESIÓN MÉDICA.** La profesión médica también tiene una cultura diferente. Al igual que otros grupos culturales, los médicos comparten una historia común, admiran los mismos modelos a imitar, comparten los mismos cursos preparatorios que deben dominarse para ingresar en la formación que les permita aprender la profesión, y se suscriben a un significado común de «competencia» en la práctica médica. Los médicos aprenden una nueva forma de describir la salud y la enfermedad, lo que requiere un nuevo vocabulario y un patrón establecido de la historia narrativa, que no se comparte por las personas del ámbito no médico. La confianza de los médicos en la «práctica basada en la evidencia» conlleva la implicación de ser sinónimo de la verdad o del conocimiento real. Especialmente relevante en la relación con los pacientes ha sido la falta de introspección de los médicos sobre la existencia de una cultura médica y los sesgos potenciales que pueden ser inherentes a esa cultura. Aunque los médicos de todo el mundo reconocen los grandes progresos que se han realizado en la supervivencia infantil mediante el uso de la rehidratación oral para el tratamiento de las enfermedades diarreicas causantes de deshidratación, los progenitores suelen mostrar su ansiedad porque el tratamiento no interrumpa la diarrea. Los médicos pueden depender de un estilo especial de comunicación y tal vez pierdan información de pacientes que emplean estilos narrativos diferentes. Asimismo, el investigador médico plantea preguntas mediante el prisma de sus propias creencias y bibliografía, lo que reduce la probabilidad de explorar explicaciones o preguntas alternativas. Aunque grandes segmentos de la población mundial contemplan la enfermedad como un desequilibrio entre el «calor» y el «frío», este sistema de creencia no está bien representado en la investigación médica actual.

**COMPETENCIA CULTURAL.** Reconocer que los médicos y los pacientes incluyen en su interacción valores personales y profesionales procedentes de múltiples sistemas culturales, que tienen implicaciones significativas para la aplicación de la asistencia sanitaria, ha llevado a aceptar la necesidad de que el médico adquiera una «competencia cultural». Entre los marcos propuestos para lograr dicha competencia cultural, el modelo citado con más frecuencia es el de Campinha-Bacote: 1) aprender los valores y comprender otras culturas, en parte mediante el autoconocimiento de los propios valores culturales («conciencia cultural»), 2) aprender los fundamentos básicos sobre otras culturas, en especial las de los pacientes con los que interactuará el médico («conocimiento cultural»), 3) desarrollar la capacidad para aplicar el conocimiento cultural en los encuentros con los pacientes («habilidades culturales»), 4) buscar la exposición a interacciones con otras culturas («encuentros culturales») y 5) alcanzar la motivación para lograr todos los elementos previos («deseo cultural»). Este marco proporciona una orientación significativa para la formación y práctica pediátricas y, por tanto, servirá como esbozo del resto del capítulo.

**Conciencia cultural.** Reconocer la relevancia de las diferentes expectativas y explicaciones culturales es fundamental para que las interacciones del pediatra con los pacientes tengan éxito. Por ejemplo, en la cultura musulmana, el parentesco tiene una gran relevancia y la toma de decisiones puede implicar a la familia extendida. Asimismo, si el pediatra no logra advertir que una madre puede no sentirse cómoda o competente para tomar una decisión sobre la salud de su hijo, se puede dar lugar a una falta aparente de cumplimiento terapéutico por parte materna.

**Conocimiento cultural.** Los médicos y los pacientes tienen distintas definiciones de la salud y la enfermedad y diferentes conceptos de los orígenes de la enfermedad y de las respuestas terapéuticas. Comprender la perspectiva del paciente incrementará la probabilidad de lograr un diagnóstico correcto y la adhesión del paciente al tratamiento, y también reduce la posibilidad de un diagnóstico incorrecto. La creencia de que enfriarse provoca disenteria es frecuente entre las personas de la China rural, y los consejos médicos que contradigan directamente o que lleven la contraria a esta creencia pueden desatenderse. Asimismo, la diarrea en los niños de Bangladesh durante la erupción de los dientes puede considerarse normal y no se considerará como un problema sanitario. Por tanto, preguntar al progenitor si el niño ha estado enfermo puede que no revele la presencia de diarrea. En Asia, una creencia habitual entre los padres es que el hecho de frotar una moneda en la piel del niño reduce la fiebre. Si el pediatra no logra identificar esta práctica, puede incurrirse en un diagnóstico erróneo de exantema o de maltrato infantil.

**Habilidad cultural.** Describir un diagnóstico o una acción terapéutica que respete las creencias culturales, pero que a la vez sea coherente con una buena práctica médica, puede ser difícil. Entre los grupos latinos es frecuente la creencia del *empacho*, un trastorno en el que la comida que-



da «pegada» al estómago o la pared intestinal, lo que causa obstrucción. Se cree que este problema provoca náuseas, vómitos, diarrea y anorexia. Aunque la mayoría de los progenitores latinos llevarán a su hijo con *empacho* al médico para que lo trate, en el ámbito occidental, un pediatra que diagnostique el trastorno como una gastroenteritis viral puede que sólo recomiende tratamiento sintomático, lo que deja a los padres perplejos y con la única opción de buscar un tratamiento independiente de un curandero tradicional. Un pediatra con habilidades culturales podría sugerir un tratamiento conjunto con el curandero tradicional en esta situación. Asimismo, en respuesta a los padres que creen en el fatalismo y, por consiguiente, en la idea de que la medicina preventiva o la detección selectiva no es necesaria, un pediatra con habilidades podría sugerir que la detección selectiva es el mecanismo por el cual se intenta alcanzar su destino.

Un elemento fundamental de la «habilidad cultural» es el uso de un lenguaje completamente comprensible por los progenitores del niño. Este objetivo se alcanza mejor si el pediatra está familiarizado, o incluso si habla con fluidez el idioma de los progenitores, por lo que el requisito de conocer un segundo idioma es un objetivo razonable para los médicos. La familiaridad con un idioma no debería confundirse con hablarlo con fluidez o con la competencia con el mismo. Debería disponerse de intérpretes profesionales y recurrir a ellos para superar las barreras idiomáticas. El uso de personal de enlace en el lugar de trabajo que tenga una habilidad conocida en el idioma indicado y/o el uso de los servicios de un intérprete telefónico puede bastar si no se dispone de un intérprete profesional. Un miembro de la familia o un amigo auténticamente bilingüe puede ser útil, pero los aspectos de confidencialidad, alteración de los roles sociales y la traducción incierta o imprecisa de los términos médicos puede plantear problemas graves. Los errores médicos se producen con una frecuencia mucho mayor entre los pacientes de habla no inglesa cuando se emplean traductores no profesionales (p. ej., familiares) para obtener la historia clínica o para ofrecer consejos médicos.

**Encuentros culturales.** Aunque el conocimiento cultural puede adquirirse mediante formación didáctica, el desarrollo de habilidades culturales requiere una experiencia que sólo puede lograrse mediante «encuentros culturales» repetidos. Los estudios han confirmado que, tras controlar las variables relevantes, los médicos proporcionan una menor calidad asistencial a los pacientes latinos y afroamericanos, de modo que estos niños tienen menos probabilidad de recibir analgesia y/o nebulizadores para el asma. Las madres latinas han descrito que las actitudes de los médicos suponen una barrera considerable a la hora de solicitar asistencia sanitaria para sus hijos. Otro estudio realizado entre facultativos reveló que la participación en distintos contextos educativos médicos y la experiencia en clínicas comunitarias predecían la posesión de conocimiento cultural. El conocimiento cultural y la participación en diversos contextos educativos, así como las habilidades sobre etnicidad latina y bilingüismo, predecían la posesión de conciencia cultural. Sólo la conciencia cultural predecía la aplicación de acciones competentes desde el punto de vista cultural. La observación de que una formación especializada superior (p. ej., formación de subespecialidad entre los internistas en comparación con los médicos generales, médicos de familia o generalistas de medicina interna) predecía una menor conciencia cultural es coherente con las observaciones de que la competencia cultural puede no ser valorada en la cultura médica tradicional. En otro estudio realizado en niños, de los que un 66% tenía asma persistente, los pacientes que recibían asistencia sanitaria en consultorios que tenían las puntuaciones más elevadas de competencia cultural tenían menos probabilidad de infrautilizar las medicaciones preventivas del asma.

**Deseo cultural.** La competencia cultural no es algo que pueda alcanzarse y mantenerse si no se realiza un esfuerzo continuo. El reconocimiento de que la cultura es una parte esencial de la salud y la curación, así como de la enfermedad, es fundamental para el concepto de «competencia cultural». Sin embargo, la comprensión del papel de la cultura en los resultados sanitarios es un concepto naciente. Aunque se han formulado numerosas especulaciones, aún no se sabe por qué los latinos menos aculturados en Estados Unidos presentan unas tasas menores de bajo peso al nacer, depresión, tabaquismo, consumo de drogas ilegales y mayor edad de la primera relación sexual en comparación con poblaciones más aculturadas. Asimismo, la menor aculturación entre los niños asiáticos se asocia a una menor prevalencia de enfermedad crónica. Quizá el entorno influya de forma más significativa que el genotipo sobre el fenotipo de las personas aculturadas.

- Eschiti VS: Holistic approach to resolving American Indian/Alaska native health care disparities. *J Hoist Nurs* 2004;22:201-208.
- Flores G: Culture, ethnicity, and linguistic issues in pediatric care: Urgent priorities and unanswered questions. *Amhul Pediatr* 2004;4:276-282.
- Flores G: Culture and the patient-physician relationship: Achieving cultural competency in health care. *J Pediatr* 2000; 136:14.
- Hernandez DJ: Changing demographics: Past and future demands for early childhood programs. *Future Child* 1995;5:145-160.
- Kirk-Smith MD, Stretch DD: The influence of medical professionalism on scientific practice. *J Eval Clin Pract* 2003;9:417-422.
- Lawrence P, Rozmus C: Culturally sensitive care of the Muslim patient. *Transcult Nurs* 2001;t2:228-233.
- Lieu TA, Finkelstein JA, Lozano P, et al: Cultural competence policies and other predictors of asthma care quality for Medicaid-insured children. *Pediatrics* 2004;114:e102-e110.
- Pachter LM: Culture and clinical care: Folk illness beliefs and behaviors and their implications for health care delivery. *JAMA* 1994;271:690-694.
- Reimann JO, Talavera GA, Salmon M, et al: Cultural competence among physicians treating Mexican Americans who have diabetes: A structural model. *Soc Sci Med* 2004;59:2195-2205.
- Smitherman EC, Janisse J, Mathur A: The use of folk remedies among children in an urban black community: remedies for fever, colic and teething. *Pediatrics* 2005;115:297-304.
- Taylor JS: Confronting "culture" in medicine's "culture of no culture." *Acad Med* 2003;78:555-559.

## Capítulo 5 ■ Avances en salud infantil: guías preventivas, detección selectiva y asesoramiento Joseph F. Hagan Jr. y Paula M. Duncan

Las consultas de supervisión de la salud del niño sano constituyen la piedra angular de la asistencia sanitaria de lactantes, niños y adolescentes en Estados Unidos. Ningún otro sistema sanitario nacional pone tanto énfasis en la asistencia sanitaria preventiva periódica y con regularidad y, aunque los servicios preventivos también se recomiendan en los adultos, el cuadro continuamente cambiante del desarrollo infantil añade un valor adicional a estas consultas entre el niño y su familia por una parte y los pediatras por otra.

La evolución de esta estrategia de asistencia sanitaria preventiva deriva de la opinión antigua según la cual la pediatría es la ciencia de la salud y el desarrollo. Para asegurar una salud óptima de los niños en desarrollo, la asistencia pediátrica en Estados Unidos ha evolucionado para dar lugar a una serie de consultas programadas con regularidad para garantizar una nutrición adecuada, detectar e inmunizar contra enfermedades infecciosas y observar el desarrollo infantil. La inmunización, valoración nutricional y evaluación del desarrollo siguen siendo elementos esenciales de la consulta de supervisión sanitaria del niño sano, pero los cambios en la salud de la población han llevado a la adición de otros componentes al contenido de la consulta actual del niño sano.

**PERIODICIDAD.** La frecuencia y contenido de las actividades asistenciales del niño sano derivan de consensos de expertos, pertenecientes tanto a agencias federales como a organizaciones profesionales, tales como la Asociación Americana de Pediatría (AAP) y de la práctica basada en la evidencia, cuando se dispone de ella. El Programa de Periodicidad (tabla 5-1) es una recopilación de recomendaciones enumeradas según las consultas basadas en la edad (tabla 5-2). Su finalidad es orientar a los pediatras de atención primaria para realizar ciertos servicios y hacer observaciones en consultas de edades específicas.

**DIRECTRICES.** Varias organizaciones han recopilado recomendaciones o directrices sobre cómo debería llevarse a cabo la asistencia del niño sano.

TABLA 5-1. Calendario de periodicidad del programa Bright Futures

## PROGRAMA DE PERIODICIDAD EN LACTANTES

Consulta Inicial  
Recién nacido  
En la 1.ª semana

1 mes  
2 meses  
4 meses  
6 meses  
9 meses

## PROGRAMA DE PERIODICIDAD EN LA PRIMERA INFANCIA

1 año  
15 meses  
18 meses  
2 años  
3 años  
4 años

## PROGRAMA DE PERIODICIDAD EN LA INFANCIA INTERMEDIA

5 años  
6 años  
8 años  
10 años

## PROGRAMA DE PERIODICIDAD EN LA ADOLESCENCIA

11 años  
12 años  
13 años  
14 años  
15 años  
16 años  
17 años  
18 años\*  
19 años  
20 años  
21 años

DeGreen M, Pallrey JS (eds.): *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infante, Chitaren, and Adolescents*, 2.ª ed., rev. Arlington, Virginia, National Center for Education in Maternal and Child Health, 2002.

Estas guías exhaustivas se basan en el Programa de Periodicidad, pero lo detallan aún más y recomiendan el modo según el cual los médicos deberían realizar las tareas indicadas en el Programa de Periodicidad. Además de las numerosas recomendaciones desarrolladas por comunidades individuales o sistemas sanitarios locales, se han usado tres fuentes principales para elaborar las directrices: el programa *Bright Futures*, de la Oficina de Salud Maternoinfantil del Departamento de Salud y Servicios Humanos estadounidense, las *Guidelines for Health Supervision* de la AAP, y las *Guidelines for Adolescent Preventive Services (CAPS)*, de la Asociación Médica Americana. Bajo la dirección de la Oficina de Salud Maternoinfantil, estas organizaciones, la Asociación Nacional de Enfermería Pediátrica, la Academia Americana de Médicos de Familia, y otras han desarrollado la 3.ª edición de las directrices *Bright Futures*, que engloban las directrices previas y coinciden con el Programa Periódico de la AAP. Véase la tabla 5-1.

**TAREAS DE LA ATENCIÓN DEL NIÑO SANO.** La consulta del niño sano supone una serie de contribuciones únicas para fomentar el bienestar físico y emocional de niños y jóvenes. Los profesionales de la salud infantil, como pediatras, médicos de medicina de familia, personal de enfermería y auxiliares de enfermería aprovechan las ventajas de la oportunidad que proporciona la consulta del niño sano para sacar a la luz las preguntas y preocupaciones paternas, obtener la información relevante sobre la salud de la familia y el paciente, realizar una exploración física e iniciar las pruebas de detección selectiva.

Las tareas de cada consulta del niño sano consisten en:

- Detección de enfermedades.
- Prevención de enfermedades.
- Promoción de la salud.
- Guías preventivas.

Para lograr estos resultados, los profesionales sanitarios emplean técnicas encaminadas a detectar la enfermedad y el riesgo de enfermedad,

así como a proporcionar consejos sobre conductas de salud. Estas actividades llevan a la formulación de guías preventivas y consejos sanitarios adecuados.

La detección clínica de enfermedades en la consulta del niño sano se realiza mediante la vigilancia y la detección selectiva. En la atención del niño sano, la vigilancia se lleva a cabo en cada consulta de salud y se potencia por la posibilidad de repetir las consultas y las observaciones a medida que se avanza por las distintas fases de desarrollo. Se basa en la experiencia de un médico experimentado a lo largo del tiempo. La detección selectiva es un proceso más protocolizado en el que se utiliza algún tipo de herramienta que se ha validado y cuya especificidad y sensibilidad se conocen. Por ejemplo, la vigilancia de la anemia se lleva a cabo determinando la historia dietética y buscando signos de anemia en la exploración física. La detección selectiva de la anemia se efectúa mediante análisis del hematocrito o de la hemoglobina. La vigilancia del desarrollo se basa en las observaciones de los progenitores y en el ojo atento de los responsables de la asistencia sanitaria pediátrica que tienen experiencia en el desarrollo infantil. La detección selectiva del desarrollo recurre a una herramienta o estrategia de detección selectiva estructurada, que es utilizada por profesionales experimentados en su aplicación o en la puntuación y la interpretación de cuestionarios cumplimentados por los progenitores.

La segunda acción esencial de la consulta del niño sano, *la prevención de la enfermedad*, puede constar tanto de actividades de *prevención primaria* aplicadas a una población completa, como de actividades de *prevención secundaria* dirigidas a los pacientes con factores específicos de riesgo. Por ejemplo, el asesoramiento sobre la reducción de la ingesta de grasas es adecuado para todos los niños y familias. El asesoramiento se intensifica cuando existen antecedentes familiares de hiperlipidemia y sus secuelas. El profesional de la asistencia sanitaria de niños y adolescentes necesita individualizar las estrategias de prevención de enfermedades a la comunidad, así como a la familia y el paciente específicos.

Las actividades de **promoción de la salud y las guías preventivas** distinguen la consulta de supervisión de la salud del niño sano de todas las demás consultas llevadas a cabo en el sistema sanitario. La detección de enfermedades y su prevención atañen a todas las interacciones de los niños con los médicos y otros profesionales sanitarios, pero la promoción de la salud y la guía preventiva desplazan el foco de atención al bienestar y a los puntos fuertes de la familia, como lo que se está haciendo bien y cómo se puede mejorar esto. Esta estrategia constituye una oportunidad para ayudar a la familia a tratar los asuntos de la relación, a abordar los temas relevantes sobre seguridad, a acceder a los servicios comunitarios y a comprometerse con la familia extendida, la escuela, el vecindario y la iglesia.

No es posible abarcar todos los temas sugeridos por las guías exhaustivas, como las directrices *Bright Futures* en los 18 minutos que dura, como promedio, una consulta del niño sano. Los profesionales de la asistencia pediátrica necesitan priorizar los aspectos fundamentales que deben cubrirse. Debería tenerse en cuenta la discusión de:

- Los temas en los que la evidencia sugiere que el asesoramiento es eficaz para lograr un cambio conductual.
- Los temas en los que existe un fundamento claro sobre su relevancia esencial para la salud, como «acostar al lactante de espaldas» para evitar el síndrome de muerte súbita del lactante, o la actividad física.
- Un resumen de los progresos del niño en el desarrollo emocional y social, el crecimiento físico y sus puntos fuertes.
- Los aspectos que tratan las cuestiones, preocupaciones o problemas sanitarios específicos relevantes a la familia individual.
- Problemas específicos de la comunidad que podrían influir significativamente en la salud del niño, por ejemplo, carriles bici que estimulen la actividad, o la violencia del vecindario, de la que los niños necesiten protección.

Es esencial destacar que esta estrategia se dirige a todos los niños, incluidos los que tienen necesidades sanitarias especiales (v. cap. 38). Estos últimos no difieren de los demás niños en su necesidad de orientación sobre nutrición saludable, actividad física, progreso escolar, relación con los amigos, sentido saludable de autoeficacia y evitación de conductas de riesgo. La coordinación de consultas especializadas, monitorización de la medicación y valoración funcional, que debería llevarse a cabo en sus consultas periódicas, necesita sopesarse con una discusión de las formas específicas que tiene el niño para realizar las tareas emocionales, sociales y del desarrollo de la infancia y la adolescencia.



TABLA 5-2. Recomendaciones para la asistencia sanitaria pediátrica preventiva (RE9535)

COMITE SOBRE MEDICINA PRACTICA Y AMBULATORIA

Cada niño y su familia son únicos, por ello estas Recomendaciones para una sanidad pediátrica preventiva están diseñadas para la asistencia en un entorno parental competente, en niños sin problemas sanitarios graves y cuyo crecimiento y desarrollo son satisfactorios. Pueden ser necesarias consultas adicionales si las circunstancias sugieren variaciones respecto a la normalidad

Estas directrices representan un consenso del Comité sobre Medicina Práctica y Ambulatoria, tras consultar con comités y secciones nacionales de la Academia Americana de Pediatría. El Comité pone énfasis en la gran relevancia de la continuidad asistencial en la supervisión sanitaria exhaustiva y la necesidad de evitar la fragmentación de la asistencia sanitaria

|  | LACTANCIA <sup>4</sup> |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      | PRIMERA INFANCIA <sup>4</sup> |      |                |     | INF. INTERMEDIA <sup>4</sup> |     |     |      | ADOLESCENCIA <sup>4</sup> |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|--|------------------------|----------------------|--------------------|---------|-----|-----|-----|-----|------|------|-------------------------------|------|----------------|-----|------------------------------|-----|-----|------|---------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| EDAD*  | PRENATAL <sup>1</sup>  | NEONATO <sup>2</sup> | 2-4 d <sup>3</sup> | por 1 m | 2 m | 4 m | 6 m | 9 m | 12 m | 15 m | 18 m                          | 24 m | 3 a            | 4 a | 5 a                          | 6 a | 8 a | 10 a | 11 a                      | 12 a | 13 a | 14 a | 15 a | 16 a | 17 a | 18 a | 19 a | 20 a | 21 a |
| HISTORIA   |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Inicial/intervalo  | •                      | •                    | •                  | •       | •   | •   | •   | •   | •    | •    | •                             | •    | •              | •   | •                            | •   | •   | •    | •                         | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    |
| DETERMINACIONES  |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Talla y peso   | •                      | •                    | •                  | •       | •   | •   | •   | •   | •    | •    | •                             | •    | •              | •   | •                            | •   | •   | •    | •                         | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    |
| Circunferencia craneal                                   | •                      | •                    | •                  | •       | •   | •   | •   | •   | •    | •    | •                             | •    | •              | •   | •                            | •   | •   | •    | •                         | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    |
| Presión arterial   |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      | •              | •   | •                            | •   | •   | •    | •                         | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    |
| DETECCIÓN SELECTIVA SENSORIAL                            |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Visión   | S                      | S                    | S                  | S       | S   | S   | S   | S   | S    | S    | S                             | S    | 0 <sup>6</sup> | 0   | 0                            | 0   | 0   | 0    | S                         | 0    | S    | S    | 0    | S    | S    | 0    | S    | S    | S    |
| Audición   | 0 <sup>7</sup>         | S                    | S                  | S       | S   | S   | S   | S   | S    | S    | S                             | S    | S              | 0   | 0                            | 0   | 0   | 0    | S                         | 0    | S    | S    | 0    | S    | S    | 0    | S    | S    | S    |
| VALORACIÓN DEL DESARROLLO/ CONDUCTUAL <sup>4</sup>       | •                      | •                    | •                  | •       | •   | •   | •   | •   | •    | •    | •                             | •    | •              | •   | •                            | •   | •   | •    | •                         | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    |
| EXPLORACIÓN FÍSICA <sup>4</sup>                          | •                      | •                    | •                  | •       | •   | •   | •   | •   | •    | •    | •                             | •    | •              | •   | •                            | •   | •   | •    | •                         | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    |
| PROCEDIMIENTOS-GENERAL <sup>4</sup>                      |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Detección selectiva hereditaria/ metabólica <sup>4</sup> | ←→                     | •                    | →                  |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Inmunización <sup>4</sup>                                | •                      | •                    | •                  | •       | •   | •   | •   | •   | •    | •    | •                             | •    | •              | •   | •                            | •   | •   | •    | •                         | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    |
| Hematocrito o hemoglobina <sup>4</sup>                   |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Análisis de orina  |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| PROCEDIMIENTOS EN PACIENTES DE RIESGO                    |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Detección selectiva del plomo <sup>4</sup>               |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Prueba de la tuberculina <sup>4</sup>                    |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Detección selectiva del colesterol <sup>4</sup>          |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Detección selectiva de ETS <sup>4</sup>                  |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Exploración pélvica <sup>4</sup>                         |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| GUÍAS PREVENTIVAS <sup>4</sup>                           |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Prevención de lesiones <sup>4</sup>                      | •                      | •                    | •                  | •       | •   | •   | •   | •   | •    | •    | •                             | •    | •              | •   | •                            | •   | •   | •    | •                         | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    |
| Prevención de la violencia <sup>4</sup>                  | •                      | •                    | •                  | •       | •   | •   | •   | •   | •    | •    | •                             | •    | •              | •   | •                            | •   | •   | •    | •                         | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    |
| Consejos sobre la posición al dormir <sup>4</sup>        | •                      | •                    | •                  | •       | •   | •   | •   | •   | •    | •    | •                             | •    | •              | •   | •                            | •   | •   | •    | •                         | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    |
| Consejos sobre nutrición <sup>4</sup>                    | •                      | •                    | •                  | •       | •   | •   | •   | •   | •    | •    | •                             | •    | •              | •   | •                            | •   | •   | •    | •                         | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    | •    |
| DERIVACIÓN AL DENTISTA <sup>4</sup>                      |                        |                      |                    |         |     |     |     |     |      |      |                               |      |                |     |                              |     |     |      |                           |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |

- Se recomienda una consulta prenatal para los progenitores de alto riesgo, para los progenitores primerizos y para los que soliciten una reunión. La consulta prenatal debería consistir en guía preventiva, una historia clínica adecuada y una discusión de los beneficios de la lactancia materna y de un método planificado de alimentación mediante la descripción de la publicación «La consulta prenatal», de la AAP (1996).
- Todos los niños donen someterse a una evaluación neonatal. Se debe fomentar la lactancia materna y ofrecer información y ayuda. Todos los lactantes alimentados con leche materna deben evaluarse a las 48-72 horas del alta hospitalaria, incluyendo el peso, y la evaluación, recomendación e instrucciones sobre la lactancia materna, según las recomendaciones de la publicación de la AAP «Lactancia materna y el uso de la leche humana» (1997).
- En los recién nacidos dados de alta en menos de 48 horas tras el parto de acuerdo con la publicación de la AAP «Estandar hospitalaria para recién nacidos a término sanos» (1995).
- Los aspectos del desarrollo, psicosociales y de enfermedades crónicas para los niños y adolescentes pueden requerir consultas de asesoramiento y terapéuticas distintas a las consultas de asistencia preventiva.
- Si un niño solicita asistencia por primera vez en cualquier punto del programa o si cualquiera de los puntos no se han llevado a cabo a la edad sugerida, el programa debería actualizarse lo antes posible.
- Si el paciente no coopera, debe repetirse la detección selectiva en 6 meses.
- En todos los recién nacidos debería realizarse la detección selectiva de acuerdo a la publicación del Grupo de Trabajo sobre audición en recién nacidos y lactantes de la AAP, «Hipoacusia en recién nacidos y lactantes: detección e intervención» (1999).
- Según la historia y la exploración física adecuada: en caso de sospecha, según pruebas objetivas específicas del desarrollo. Deberían fomentarse las habilidades de cuidados paternos en cada consulta.

Clave: • = debe realizarse \* = en pacientes de riesgo  
S = subjetivo, según la historia O = objetivo, según prueba estándar  
— • — = rango durante el que puede aplicarse un servicio;  
el punto indica la edad preferente.

- En cada consulta, es esencial realizar una exploración física completa, con el lactante completamente desnudo y los niños mayores desvestidos y cubiertos de forma adecuada.
- Pueden modificarse, según el punto de entrada en el programa y las necesidades individuales.
- Debería realizarse una detección selectiva metabólica (p. ej., tiroideas, hemoglobinopatías, fenilcetonuria, galactosemia) según las leyes estatales.
- Programéis según el Committee on Infectious Diseases, publicado anualmente en la edición de enero Pediatrics. Cada consulta debería ser una oportunidad para actualizar y completar las inmunizaciones del niño.
- V. la publicación de la AAP Pediatric Nutrition Handbook (1998) para consultar una discusión sobre las opciones de detección selectiva universal. Debe considerarse una detección mas precoz en los lactantes de alto riesgo (p. ej., los lactantes prematuros y de bajo peso al nacer). V. también «Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States». MMWR 1998;47(RR-3):1-29.
- Todas las adolescentes con menstruación deberían someterse a detección selectiva anual.
- Se deben realizar análisis anuales de orina con tira reactiva para detectar leucocitos en los varones y mujeres adolescentes sexualmente activos.
- En los niños con riesgo de exposición al plomo, debe consultarse la publicación de la AAP «Detección selectiva de niveles sanguíneos elevados» (1998). De forma adicional, debería realizarse la detección selectiva según las leyes estatales cuando sean aplicables.
- Análisis de tuberculosis según las recomendaciones del Committee on Infectious Diseases, publicadas en la edición actual de Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases. Los análisis deberían realizarse según la identificación de factores de alto riesgo.

OBSERVACIÓN suelen realizarse análisis bioquímicos, inmunológicos y endocrinos especiales según indicaciones específicas. Fuera del período neonatal, los análisis (p. ej., errores innatos del metabolismo, drepanocitosis) se realizan según el criterio del médico. ETS, Enfermedades de transmisión sexual.

Las recomendaciones de esta exposición no indican una única forma de tratamiento ni un estándar de asistencia médica. Puede que sea apropiado establecer variaciones, que tengan en cuenta las circunstancias individuales. American Academy of Pediatrics, Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Policy Statement: Recommendations for Preventive Pediatric Health Care. Pediatrics 2000;105(3):645-646.

- Detección selectiva del colesterol en los pacientes de alto riesgo según la publicación de la AAP «Cholesterol in Childhood» (1998). Si no pueden determinarse los antecedentes familiares y existen otros factores de riesgo, la detección selectiva debería realizarse según el criterio del médico.
- Todos los pacientes sexualmente activos deben someterse a la detección selectiva de ETS.
- Todas las mujeres sexualmente activas deberían someterse a una exploración pélvica. Entre los 18 y los 21 años debería ofrecerse la realización de una exploración pélvica y un frotis sistemático de Papanicolaou como parte de un programa de mantenimiento de la salud.
- Una discusión y asesoramiento adecuados en función de la edad deberían constituir una parte integral de cada consulta asistencial, según las directrices de la AAP Guidelines of Health Supervision III (1998).
- Desde el nacimiento a los 12 años, hay que remitirse al programa de prevención de lesiones (TIPP) de la AAP, como se describe en A Guide to Safety Counseling in Office Practice (1994).
- Prevención y tratamiento de la violencia en todos los pacientes según la publicación de la AAP «The Role of the Pediatrician in Youth Violence Prevention in Clinical Practice at the Community Level» (1999).
- Los progenitores y cuidadores deben colocar a los lactantes sanos en decúbito supino cuando vayan a dormirlos. El decúbito lateral conlleva un riesgo ligeramente superior de síndrome de muerte súbita del lactante. Consultar la publicación de la AAP «Positioning and Sudden Infant Death Syndrome (SIDS): Update» (1996).
- El asesoramiento nutricional adecuado en función de la edad debería ser una parte integral de cada consulta según la publicación de la AAP Handbook of Nutrition (1998).
- Una exploración dental más precoz puede ser adecuada en algunos niños. Las exploraciones posteriores las prescribe el dentista.

**LACTANCIA Y PRIMERA INFANCIA.** La nutrición, actividad física, sueño, seguridad y el crecimiento emocional, social y físico, junto con el bienestar de los progenitores son fundamentales para todos los niños. En cada consulta del niño sano existen aspectos que son específicos de cada niño individual, según su edad, situación familiar, condición de salud crónica o una preocupación de los progenitores, como «dormir de espaldas», actividades para perder peso y vallas de protección de las piscinas. También debería centrarse la atención en el medio familiar, como la detección selectiva de la depresión materna (sobre todo la depresión posparto) y otras enfermedades mentales, violencia familiar, consumo de sustancias, nutrición inadecuada o falta de vivienda. Estos temas son esenciales para el cuidado de los niños pequeños.

Una de las prioridades fundamentales de la consulta del niño sano es contestar las preguntas de los progenitores. Fomentar la asistencia basada en la familia y el trabajo conjunto con los progenitores incrementa la capacidad de suscitar las preocupaciones de los progenitores, sobre todo respecto al desarrollo, aprendizaje y conducta de su hijo. Es esencial identificar a los niños con trastornos del desarrollo lo antes posible. La vigilancia del desarrollo en cada consulta, combinada con una detección selectiva estructurada de dicho desarrollo en algunas de las consultas es un modo de mejorar el diagnóstico, sobre todo de algunos de los retrasos del lenguaje más sutiles.

**INFANCIA INTERMEDIA Y ADOLESCENCIA.** A medida que el niño entra en la edad escolar, surgen consideraciones adicionales. Las seis conductas sanitarias que son más relevantes en la morbilidad y la mortalidad de los adolescentes y los adultos son: nutrición, actividad física, conducta sexual, consumo de tabaco, alcohol y otras drogas, conductas que contribuyan a lesiones accidentales e intencionadas, y violencia. Otros aspectos que tienen la misma relevancia son el bienestar emocional, prestando atención a las tareas del desarrollo propias de la adolescencia (competencia en la escuela y otras actividades, relaciones con los amigos y la familia, autonomía, empatía y sentido de autovalía), así como el diagnóstico y tratamiento precoces de los problemas de salud mental.

**INTERVENCIÓN EN LA CONSULTA PARA LOS PROBLEMAS CONDUCTUALES Y DE SALUD MENTAL.** El 20% de las consultas infantiles de atención primaria son por problemas conductuales o de salud mental, o son consultas por enfermedades complicadas con un problema de salud mental. Los pediatras necesitan tener más conocimientos sobre el diagnóstico, tratamiento y criterios de derivación respecto al trastorno de déficit de atención-hiperactividad (TDAH), la depresión, la ansiedad y los trastornos conductuales, así como comprender la farmacología de los medicamentos psicotrópicos prescritos con más frecuencia. Fomentar los cambios conductuales también es una responsabilidad esencial del médico. La entrevista motivacional proporciona un enfoque estructurado que se ha diseñado para ayudar a los pacientes y los progenitores a identificar la discrepancia entre su deseo de lograr la salud y sus elecciones conductuales. También permite que el médico emplee estrategias demostradas que han dado lugar a un plan iniciado por el paciente con el fin de realizar cambios.

**ESTRATEGIAS Y MARCO BASADO EN LOS PUNTOS FUERTES.** Las preguntas sobre los logros escolares o extracurriculares o las características personales de competencia deberían integrarse en el contenido de la consulta del niño sano. Esto suele establecer un contexto positivo para la consulta, profundiza el trabajo conjunto con la familia e identifica el desarrollo saludable del niño, lo que facilita discutir el desarrollo social y emocional con el niño y sus progenitores. Existe una intensa relación entre un desarrollo social y emocional adecuado (p. ej., fuerte conexión del niño con su familia, amigos sociales y tutores; competencia, empatía y autonomía adecuadas) y una menor participación en todas las conductas de riesgo de la adolescencia (relacionadas con las drogas, el sexo y la violencia). Una estrategia organizada para la identificación y fomento de los puntos fuertes del niño durante las consultas de supervisión de la salud proporciona tanto al niño como a los progenitores un modo de comprender cómo fomentar que las tareas del desarrollo de la infancia y la adolescencia se logren de forma saludable. Los niños con necesidades sanitarias especiales suelen seguir una evolución temporal diferente, pero presentan unas necesidades iguales de estimulación del desarrollo de unos lazos fuertes con su familia y con sus colegas, de competencia

en diversos aspectos, de formas de hacer cosas para los demás y de una toma de decisiones independientes adecuada.

**CAMBIO DEL SISTEMA DE CONSULTA PARA LA MEJORA DE LA CALIDAD.** Algunas de las estrategias encaminadas a mejorar los servicios preventivos aplicados a los niños y jóvenes engloban programas de detección selectiva y folletos para los padres, organigramas, registros y el uso de cuestionarios que los progenitores y los jóvenes cumplimentan antes de la consulta. Estos esfuerzos forman parte de un plan nacional más amplio que se basa en una estrategia de equipo coordinada en el ámbito de la consulta y en el empleo de un análisis continuo para mejorar.

**EVIDENCIA.** La consulta clínica con el niño sano está orientada por las directrices y las recomendaciones y requiere la integración de los objetivos clínicos, las necesidades de la familia y las realidades de la comunidad a la hora de buscar la mejor salud posible para el niño. Muy pocas actividades sanitarias del niño sano se han evaluado para determinar su eficacia, aunque dichas actividades cuentan con una elevada valoración; la falta de evidencia no es sinónimo de falta de beneficio. El fundamento de las actividades sanitarias del niño sano es un balance entre la evidencia procedente de la investigación, las directrices prácticas clínicas, las recomendaciones profesionales, opiniones de los expertos, la experiencia, hábitos, intuición y preferencias o valores. Las decisiones clínicas o de asesoramiento y las recomendaciones también pueden estar basadas en la legislación (cinturón de seguridad) o en medidas de sentido común que probablemente no se estudiarán de forma experimental (disminuir la temperatura del agua de los calentadores), o en evidencias asociativas (ver televisión se asocia a una conducta violenta en los niños pequeños). Lo que resulta más relevante, las decisiones clínicas y de asesoramiento sólidas son sensibles a las necesidades y deseos de las familias, y apoyan la «toma de decisiones centrada en el paciente».

**ATENCIÓN DE NIÑOS Y JÓVENES EN EL CONTEXTO DE LA FAMILIA Y LA COMUNIDAD.** Una práctica de asistencia sanitaria satisfactoria para los niños incorpora a las familias, está centrada en la familia y abarca el concepto de hogar médico. La AAP define un hogar médico como una asistencia primaria que es accesible, continua, exhaustiva, centrada en la familia, coordinada, compasiva y eficaz desde el punto de vista cultural. En un hogar médico, el pediatra trabaja de forma conjunta con la familia y el paciente para asegurar que todas las necesidades médicas y no médicas del niño se satisfacen. Mediante este trabajo conjunto, el profesional sanitario infantil ayuda al acceso de la familia/paciente y coordina la asistencia especializada, los servicios educativos, la atención extradomiliaria, el apoyo a la familia y otros servicios comunitarios públicos y privados que son relevantes para la salud global del niño y la familia.

De forma ideal, las actividades de promoción de la salud no sólo tienen lugar en el hogar médico, sino también de forma conjunta con los miembros de la comunidad y otros profesionales sanitarios y educativos. Esto se basa en una comprensión clara del papel fundamental que desempeña la comunidad en el apoyo de las conductas saludables entre las familias. Las comunidades en las que los niños y las familias se sienten seguros y valorados, y donde pueden acceder a actividades y relaciones positivas, proporcionan la base fundamental que los profesionales sanitarios pueden construir y utilizar como referencia para los servicios necesarios que sirven de apoyo a la salud, pero que están fuera de la esfera del sistema sanitario o de la consulta pediátrica de atención primaria. Para el hogar médico y las agencias comunitarias, es esencial identificar recursos mutuos, establecer una buena comunicación con las familias y entre sí, así como trabajar en conjunto para diseñar los sistemas de aplicación de los servicios. Esta interacción es la práctica de la pediatría comunitaria, cuya única característica es su preocupación para toda la población: los que se encuentran bien, pero necesitan servicios preventivos, los que tienen síntomas, pero no reciben una asistencia eficaz, y los que no solicitan asistencia médica ni en la consulta del médico ni en un hospital.

American Academy of Pediatrics, Committee on Community Health Services: The pediatrician's role in community pediatrics. *Pediatrics* 1999;103:1304-1307.

American Academy of Pediatrics, Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Recommendations for preventive pediatric health care. *Pediatrics* 2000;105(3):645-646.

- American Academy of Pediatrics, Division of Health Policy Research. Periodic Survey of Fellows #56: Executive Summary, *Pediatricians' Provision of Preventive Care and Use of Health Supervision Guidelines*, May 2004.
- American Medical Association: *Guidelines for Preventive Health Services (GAPS) Recommendations*. Chicago, American Medical Association, 1997.
- Bordley WC, Margolis PA, Stuart J, et al: Improving preventive service delivery through office systems. *Pediatrics* 2001;108:E41.
- Green M, Palfrey JS (eds): *Bright Futures Guidelines for Health Supervision of Infants, Children, and Adolescents*, 2nd ed. Arlington, VA, National Center for Education in Maternal Child Health, 2000.
- Haggerty RJ: Community pediatrics: Past and present. *Pediatr Ann* 1994;23:657-658, 661-663.
- Kelleher KJ, Mcfnerney TK, Gardner WP, et al: Increasing identification of psychosocial problems: 1979-1996. *Pediatrics* 2000;105:1313-1321.
- Medical Home Initiatives for Children with Special Needs Project Advisory Committee, American Academy of Pediatrics: The medical home. *Pediatrics* 2002;110:184-186.
- Moore K, Halle T: Preventing problems vs. promoting the positive: what do we want for our children? *Child Trends Research Brief* [www.childtrends.org](http://www.childtrends.org). May 2000.
- Murphey DM, Hale K, Carney J, et al: Relationships of a brief measure of youth assets to health promoting and risk behaviors. / *Adolesc Health* 2004;34:184-191.
- Resnick MD: Resilience and protective factors in the lives of adolescents. / *Adolesc Health* 2000;27(1):1-2.
- Resnicow KD, Dilorio C, Soet JE, et al: Motivational interviewing in health promotion: It sounds like something is changing. *Health Psychol* 2002;21:444-451.
- Stein MT, Wolraich MI, Cohen GJ, et al: *Guidelines for Health Supervision III*. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2002.

# Parte II ■ Crecimiento, desarrollo y conducta

## Capítulo 6 ■ Visión general y valoración de la variabilidad Susan Feigelman

### Capítulo 6 • Visión general y valoración de la variabilidad fISElramllmEni

El objetivo de la pediatría es maximizar el potencial de cada niño. Los pediatras necesitan conocer el crecimiento, el desarrollo y la conducta normales, a fin de vigilar el progreso de los niños, identificar los retrasos o anomalías y aconsejar a los padres. Además de la experiencia clínica y el conocimiento personal, el ejercicio profesional eficaz requiere familiaridad con las principales perspectivas teóricas y las estrategias basadas en pruebas, para optimizar el crecimiento y el desarrollo. Para actuar sobre los factores que aumentan o disminuyen el riesgo de anomalías, los pediatras necesitan conocer cómo interactúan las fuerzas biológicas y sociales con las relaciones padres-hijo dentro de la familia, y entre la familia y la sociedad. El crecimiento es un indicador del bienestar global, del estrés por enfermedad crónica, interpersonal y psicológico. Mediante vigilancia de los niños y las familias a lo largo del tiempo, los pediatras pueden observar las interrelaciones entre el crecimiento físico y el desarrollo cognitivo, motor y emocional. Al mismo tiempo, la observación se ve potenciada por la familiaridad con la teoría del desarrollo. La comprensión de los modelos de desarrollo ayudará a explicar los patrones normales de comportamiento y contribuirá a prevenir problemas de comportamiento.

#### MODELOS DE DESARROLLO BIOPSIICOSOCIAL

El **desarrollo**, el nivel individual de funcionamiento del cual un niño es capaz como consecuencia de la maduración del sistema nervioso y de las reacciones psicológicas, no está determinado únicamente por la genética (naturaleza) y por el medio ambiente (crianza), sino más bien una combinación de ambos. La altura es una función de la dotación genética del niño (biología), los hábitos personales de comida (psicología) y la disponibilidad de alimentos nutritivos (sociología).

El **modelo biopsicosocial** se desarrolló en respuesta a los fallos del modelo biomédico. Este modelo se basaba en una dualidad: el paciente como individuo que presenta las manifestaciones de la enfermedad y el médico centrado en las enfermedades corporales. Este modelo ignora el aspecto psicológico de una persona que vive en los contextos de la familia y la sociedad. En el modelo biopsicosocial, los médicos deben considerar los sistemas de nivel superior simultáneamente a los de nivel inferior que constituyen la persona y su medio ambiente (fig. 6-1). Los síntomas del paciente se exploran y se explican en el contexto de la existencia del paciente. Este modelo básico puede utilizarse para comprender la salud y la enfermedad aguda y crónica.

La investigación demostrativa del profundo impacto de la experiencia temprana sobre el desarrollo del encéfalo (**plasticidad neuronal**) ha iluminado la interacción entre naturaleza y crianza. El encéfalo contiene 100.000 millones de neuronas al nacer, y cada una ha desarrollado una media de 15.000 sinapsis a los 3 años de edad. El número de sinapsis permanece más o menos constante durante la primera década de vida, conforme disminuye el número de neuronas. Las sinapsis de las vías más usadas se conservan, mientras que las menos empleadas se atrofian. Así pues, la experiencia (crianza) tiene un efecto directo sobre las propiedades físicas del encéfalo (naturaleza). Los niños con diferentes talentos y temperamentos (naturaleza), también reciben diferentes estímulos desde el medio ambiente (crianza).

La experiencia temprana tiene particular importancia, ya que el aprendizaje se produce con mayor eficacia a lo largo de vías sinápticas

establecidas. La privación sensorial tiene efectos importantes. Las experiencias traumáticas también crean alteraciones perdurables en los sistemas neurotransmisor y endocrino, que median la respuesta al estrés, con efectos que se detectan en épocas posteriores de la vida. Sin embargo, las experiencias positivas o negativas rara vez determinan el resultado final global. Más bien cambian las probabilidades en uno u otro sentido, al influir sobre la capacidad del niño para responder de forma adaptativa a estímulos futuros. La plasticidad cerebral continúa hasta la adolescencia, con el desarrollo posterior de la corteza prefrontal, la cual es importante en la toma de decisiones, la planificación del futuro y el control emocional.

Aunque los factores biológicos, psicológicos y sociales se combinan para modular el desarrollo, es útil considerar cada clase de influencia por separado.

**INFLUENCIAS BIOLÓGICAS.** Las influencias biológicas sobre el desarrollo incluyen la genética, la exposición in útero a teratógenos, las enfermedades posnatales, la exposición a sustancias peligrosas y la maduración. En estudios sobre niños adoptados y gemelos, se demuestra de forma consistente que la herencia es responsable de alrededor de la mitad de la variación del cociente intelectual (CI) y de otros rasgos de la personalidad, como la sociabilidad y el deseo de novedad. Se han comenzado a identificar los genes específicos, subyacentes a esos rasgos. Se han estudiado extensamente los efectos sobre el desarrollo de la exposición prenatal a teratógenos como el mercurio y el alcohol, y de lesiones posnatales, como la meningitis y la lesión encefálica traumática. Cualquier enfermedad crónica puede afectar al crecimiento y al desarrollo, directamente o a través de cambios en la nutrición, las interacciones con los padres o con los compañeros.

La maduración física y neurológica impulsa a los niños hacia delante y establece límites más bajos para la emergencia de la mayoría de las capacidades. La edad a la que los niños caminan por sí solos es similar en todo el mundo, a pesar de las grandes variaciones en las prácticas de crianza. El logro de otros hitos, como el uso de frases complejas, está ligado menos estrechamente a una pauta de maduración. Los cambios madurativos pueden generar también dificultades de la conducta en momentos predecibles. Las disminuciones de la velocidad de crecimiento y las necesidades de sueño hacia los 2 años de edad suelen generar preocupación por la falta de apetito y la negativa a la siesta. Aunque es posible acelerar muchos hitos del desarrollo (el entrenamiento de los esfínteres a los 12 meses de edad o el aprender a leer a los 3 años) los beneficios a corto plazo de tal precocidad son cuestionables.

Además de los cambios físicos en el tamaño, las proporciones corporales y la fuerza, la maduración provoca cambios hormonales. La diferenciación sexual, tanto somática como neurológica, comienza in útero. Los efectos de la testosterona sobre la conducta pueden ser evidentes incluso en niños pequeños, y continúan manifestándose a lo largo de la vida. Las correlaciones entre testosterona y rasgos como agresividad y búsqueda de novedad no se han demostrado de forma consistente.

Una influencia biológica con especial importancia clínica es el **temperamento**. El término temperamento se refiere a las respuestas conductuales de un niño a los estímulos internos y externos. La teoría clásica de Thomas y Chess propone 9 dimensiones de temperamento (tabla 6-1). Estas características se agrupan en 3 constelaciones comunes: 1) el niño fácil, con gran capacidad de adaptación, que tiene ciclos biológicos regulares; 2) el niño difícil, que se aparta de los nuevos estímulos y se frustra fácilmente y 3) el niño «lento en calentarse», que necesita un tiempo extra para adaptarse a las nuevas circunstancias. También puede haber varias combinaciones de estos grupos. El temperamento es intrínseco al niño y relativamente resistente a su modifica-



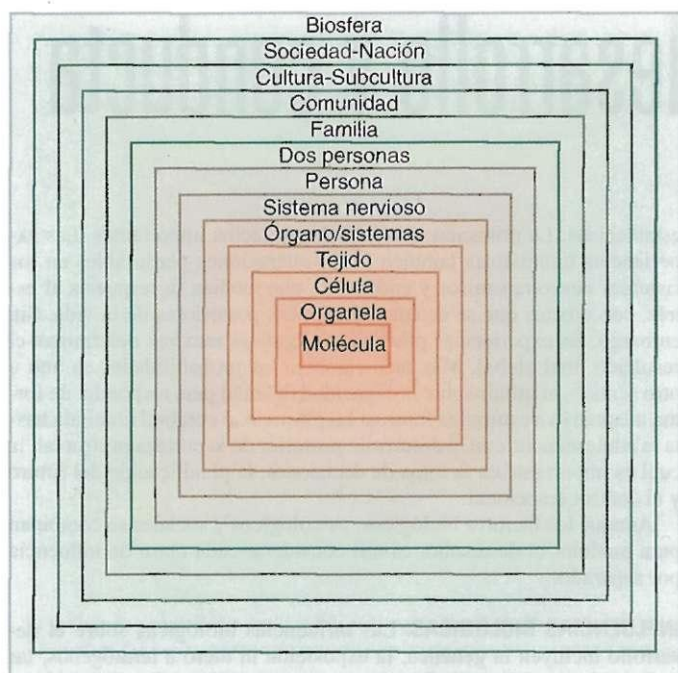


Figura 6-1. Serie continua y jerarquía de los sistemas naturales en el modelo biopsicosocial. (De Hngel GL: The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psycj* 1980;137:535-544.)

ción mediante técnicas de crianza. La estabilidad de las características del temperamento a lo largo del tiempo mejora según el niño avanza hacia la mitad de la adolescencia.

El concepto de temperamento es clínicamente útil en dos aspectos. En primer lugar, ayuda a que los padres comprendan y acepten las características de sus hijos sin sentirse responsables de haberlas causado. Los niños que tienen dificultades para ajustarse a los cambios pueden tener problemas de comportamiento cuando llega un nuevo bebé o en el momento de inicio del colegio. En segundo lugar, hacer constar el temperamento del niño permite el ajuste de los estilos de crianza. Cuando las características temperamentales de los niños y las de los padres entran en conflicto, pueden desarrollarse problemas emocionales y de conducta.

**INFLUENCIAS PSICOLÓGICAS: APEGO Y CONTINGENCIA.** La influencia del entorno de crianza del niño domina la mayoría de los modelos de desarrollo actuales. Los lactantes en los hospitales y orfanatos, sin oportunidad para el apego, tienen déficit graves de desarrollo. *Apego* refiere la tendencia, determinada biológicamente, del niño

pequeño a buscar la proximidad de los progenitores durante los momentos de estrés, así como a la relación que permite a los niños apegados con seguridad usar a sus padres para restablecer la sensación de bienestar después de una experiencia estresante. El apego inseguro puede ser predictivo de problemas de conducta y de aprendizaje posteriores.

En todas las etapas del desarrollo, los niños progresan de forma óptima cuando tienen cuidadores adultos que prestan atención a sus señales verbales y no verbales, y responden de acuerdo con ellos. En la infancia temprana, tal **respuesta contingente** (refuerzo en función del comportamiento del otro) a los signos de sobreactivación o subactivación ayuda a que el lactante se mantenga en un estado de alerta tranquila e induce la autorregulación autónoma. Las respuestas contingentes a gestos no verbales crean el fundamento para la atención compartida y la reciprocidad, críticas para el posterior desarrollo social y del lenguaje. Los niños aprenden mejor cuando las nuevas tareas son sólo ligeramente más difíciles que las ya aprendidas, un grado de dificultad designado como «zona de desarrollo próximo». Las fuerzas psicológicas, como los problemas de atención o los trastornos del estado de ánimo, tendrán efectos profundos sobre las otras actividades de los niños.

#### FACTORES SOCIALES: SISTEMAS DE FAMILIA Y EL MODELO ECOLÓGICO.

Los modelos contemporáneos de desarrollo infantil reconocen la importancia crítica de las influencias externas a la diada madre-niño. Se reconoce cada vez más que el padre desempeña un papel crucial, tanto en sus relaciones directas con los hijos, como en el soporte suministrado a la madre. Conforme la familia «nuclear» tradicional se convierte en menos dominante, cada vez parece más importante la influencia de otros miembros de la familia (abuelos, padres adoptivos, parejas del mismo sexo). Además, los niños son criados cada vez más por cuidadores no familiares mientras sus padres trabajan.

Las familias funcionan como sistemas, con fronteras internas y externas, subsistemas, funciones y reglas para la interacción. En las familias con subsistemas parentales rígidamente definidos, se puede negar a los niños cualquier intervención en las tomas de decisiones, lo que exacerba la rebeldía. En las familias con fronteras padres-hijo relativamente porosas, los hijos pueden ser exigidos con responsabilidades superiores a sus edades, o pueden reclutarse para desempeñar el papel de cónyuge.

Los individuos adoptan funciones implícitas dentro de los sistemas. Por ejemplo, un niño es el «creador de problemas», mientras que otro es el «negociador» y otro es el «tranquilo». El orden de nacimiento puede tener efectos profundos sobre el desarrollo de la personalidad, a través de su influencia sobre los papeles y los patrones de interacción de la familia. Además, las familias son dinámicas: los cambios en la conducta de una persona afectan a todos los demás miembros del sistema; los papeles varían hasta que se encuentra un nuevo equilibrio. El nacimiento de un nuevo hijo, los hitos del desarrollo como la capacidad para andar sin ayuda, el comienzo de los miedos nocturnos y la

TABLA 6-1. Características temperamentales: descripción y ejemplos

| CARACTERÍSTICA                         | DESCRIPCIÓN  | EJEMPLOS*   |
|--|--|---|
| Nivel de actividad                     | Cantidad de movimiento motor grueso  | «Se mueve constantemente». «Le gusta permanecer sentado/quieto, en vez de correr»   |
| Ritmicidad                             | Regularidad de los ciclos biológicos   | «Nunca tiene hambre a la misma hora». «Se podría poner en hora un reloj con su siesta»                                      |
| Aproximación y retraimiento            | Respuesta típica frente a estímulos nuevos   | «Al principio rechaza cualquier alimento nuevo». «Dueme, bien en cualquier sitio»   |
| Adaptabilidad                          | Tiempo que tarda en adaptarse a nuevos estímulos   | «Los cambios le trastoman». «Se acostumbra con rapidez a la gente nueva»  |
| Umbral de respuesta                    | Intensidad del estímulo necesaria para provocar una respuesta (p. ej., tacto, sonido, luz) | «Detecta todos los tropezones de su comida y protesta por ellos». «Come de todo, usa cualquier prenda, hace cualquier cosa» |
| Intensidad de la reacción              | Cantidad de energía de la respuesta  | «Grita cuando está contenta y llora cuando está triste». «Nunca llora mucho»  |
| Calidad del humor                      | Disposición usual (p. ej., agradable, triston)   | «No se ríe mucho». «Parece que siempre está feliz»  |
| Tendencia a distraerse                 | Facilidad con que se distrae de la actividad que está realizando                           | «Se distrae a la hora de comer cuando otros niños juegan». «Ni siquiera me escucha cuando está jugando»                     |
| Duración de la atención y persistencia | Tiempo durante el que un niño presta atención e intenta realizar tareas difíciles          | «Cambia de juguete cada minuto». «Trabaja con el rompecabezas hasta que consigue dominarlo»                                 |

\*Comentario típico de los padres, que refleja la intensidad de cada característica, desde poca hasta mucha

\*\*De Chess S, Thomas A: *Temperament in Clinical Practice*. Nueva York, NY, Guildford, 1986.

muerte de un abuelo son cambios que requieren negociación de los papeles dentro de la familia, y que pueden inducir adaptaciones saludables o disfunciones.

El sistema de la familia funciona a su vez dentro de sistemas más extensos de familia ampliada, subcultura, cultura y sociedad. El modelo ecológico de Bronfenbrenner muestra esas relaciones como círculos concéntricos, con la diada progenitores-hijo en el centro (con riesgos y factores protectores asociados) y la sociedad más grande en la periferia. Las variaciones en cualquier nivel se reflejan en los niveles situados por encima y por debajo. El cambio desde una economía industrial hasta otra basada en los servicios y la información proporciona un ejemplo obvio de cambio social con efectos profundos sobre las familias y los niños.

**CONCEPTOS UNIFICADORES: MODELO TRANSACCIONAL, RIESGO Y RESISTENCIA.** De acuerdo con el modelo transaccional, el estado del niño en cualquier punto del tiempo es una función de la interacción entre las influencias biológicas y las sociales. Las influencias son bidireccionales: los factores biológicos, como el temperamento y el estado de salud, afectan al entorno de crianza del niño y se ven afectados por él. Un lactante prematuro puede llorar poco y dormir durante períodos prolongados; los deprimidos padres del lactante pueden dar la bienvenida a esa conducta «buena», lo que puede poner en marcha un ciclo que conduce a nutrición deficiente y crecimiento inadecuado. Este retraso del crecimiento puede reforzar la sensación de fracaso de los padres. En una fase posterior, la impulsividad y el déficit de atención relacionados con la desnutrición prolongada temprana pueden conducir a una conducta agresiva. En este caso, las «causas» de la agresividad no son la prematuridad, la subnutrición ni la depresión materna, sino la interacción entre todos esos factores (fig. 6-2). A la inversa, el niño con factores de riesgo biológicos puede, a pesar de todo, desarrollarse bien si el entorno de crianza es favorable. Los lactantes prematuros con signos electroencefalográficos de inmadurez neurológica pueden presentar mayor riesgo de retraso cognitivo que, sin embargo, sólo se materializa si la interacción padres-niño es defectuosa. Cuando dichas interacciones son óptimas, la prematuridad conlleva escaso riesgo de incapacidad del desarrollo.

Los niños criados en la pobreza experimentan un doble perjuicio para el desarrollo, debido a que están más expuestos a factores de riesgo biológicos, como el plomo medioambiental y la subnutrición, la ausencia de estimulación en casa y tienen menor acceso a la intervención educativa y a experiencias terapéuticas. Los hijos de madres adolescentes también tienen mayor riesgo. Cuando los programas de intervención precoz proporcionan servicios a tiempo, intensivos, completos y prolongados, el desarrollo de los niños en riesgo muestra una mejoría notable y mantenida. La identificación precoz de los niños con riesgo del desarrollo, junto con la intervención precoz para proporcionar apoyo a los padres, tiene una importancia crítica.

La estimación del riesgo del desarrollo puede comenzar con un recuento de los factores de riesgo, como ingresos económicos bajos, educación patenta! limitada y exposición a violencia en la comunidad. Pue-

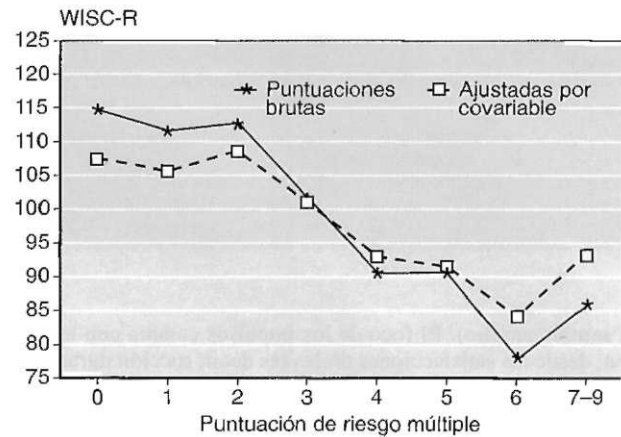


Figura 6-3. Relaciones entre las puntuaciones medias del CI a los 13 años de edad (bruta y ajustada por covariable del CI de la madre) y el número de factores de riesgo. WISC-R, Escala de inteligencia de Wechsler-Revisada. (De Sameroff AJ, Seifer R, Baldwin A, y cols.: Stability of intelligence from preschool to adolescence; the influence of social and family risk factors. *Child Develop* 1993; 64:80-97.)

de existir una relación casi lineal entre el resultado del desarrollo a los 13 años de edad y el número de factores de riesgo sociales y familiares a los 4 años de edad (fig. 6-3). También deben tenerse en cuenta los factores protectores (resistencia), que, como los de riesgo, pueden ser biológicos (persistencia temperamental, talento atlético) o sociales. La historia personal de los niños que superaron la pobreza, incluyó por lo menos un adulto de confianza (padre, abuelo, maestro) con el que el niño mantiene una relación íntima y especial de apoyo,

**DOMINIOS DEL DESARROLLO Y TEORÍAS BASADAS EN LA EMOCIÓN Y LA COGNICIÓN.** El desarrollo del niño también puede valorarse mediante el progreso del niño en dominios particulares, como el motor grueso, el motor fino, el social, el emocional, del lenguaje y de la cognición. Dentro de cada una de esas categorías, existen líneas de desarrollo o secuencias de cambios que conducen a logros particulares. En el caso del dominio motor grueso, dichas líneas, que conducen desde rodar hasta reptar y hasta la marcha independiente, son obvias, mientras que otras, como la que eleva el desarrollo de la conciencia, son más sutiles.

El concepto de línea de desarrollo implica que el niño atraviesa fases sucesivas. Las diferentes teorías psicoanalíticas se fundamentan en la idea de fases, como épocas cualitativamente diferentes en el desarrollo de la emoción y la cognición (tabla 6-2). En contraste, las teorías conductistas se basan menos en el cambio cualitativo y más en la modificación gradual de la conducta y la acumulación de competencia.

**Teorías psicoanalíticas.** El núcleo de la teoría freudiana está constituido por la idea de impulsos centrados en el cuerpo (o «sexual-

Figura 6-2. Modelo teórico de influencias mutuas de la depresión materna y el ajuste del niño. (De Elgar FJ, McGrath PJ, Waschbusch DA, y cois.: Mutual influences on maternal depression and child adjustment problems. *Clin Psychol Rev* 2004;24:441-459.)

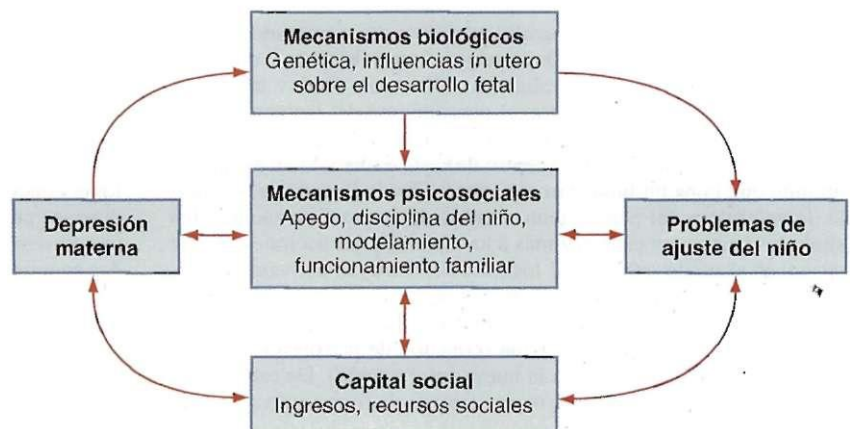


TABLA 6-2. Teorías de las fases clásicas

|                      | LACTANCIA (0-1 AÑOS)                   | NIÑEZ TEMPRANA (2-3 AÑOS)  | PREESCOLAR (3-6 AÑOS)              | ESCOLAR (6-12 AÑOS)                | ADOLESCENCIA (12-20 AÑOS)           |
|----------------------|--|--|------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Freud: psicosexual   | Oral                                   | Anal   | Fálico/edípico                     | Latencia                           | Genital                             |
| Erikson: psicosocial | Confianza frente a desconfianza básica | Autonomía frente a vergüenza y duda                              | Iniciativa frente a culpa          | Diligencia frente a inferioridad   | Identidad frente a difusión del rol |
| Piaget: cognitiva    | Sensitivomotora                        | Sensitivomotora  | Preoperativa                       | Operaciones concretas              | Operaciones formales                |
| Kohlberg: moral      | —                                      | Preconvencional: evitar castigo/obtener recompensa (fases 1 y 2) | Convencional: conformidad (fase 3) | Convencional: ley y orden (fase 4) | Posconvencional: principios morales |

les» en sentido amplio). El foco de los impulsos cambia con la maduración, desde las satisfacciones orales (es decir, succión durante el primer año de vida), hasta sensaciones anales (retención y evacuación en la niñez temprana); impulsos edípicos (posesión dirigida a uno de los padres en los años preescolares) e impulsos genitales (en la pubertad y más adelante) [v. tabla 6-2]. En cada etapa, el impulso del niño puede entrar en conflicto con las reglas de la sociedad. El lactante quizá desee succionar durante más tiempo del que su madre está dispuesta a darle el pecho; o el niño pequeño puede decidir que le gusta ensuciarse. La salud emocional tanto del niño como la del adulto depende de la resolución adecuada de esos conflictos. Freud consideró la niñez media como un período de latencia, en el que el impulso sexual es redirigido (sublimado) hacia la consecución de objetivos sociales o externos.

Las ideas freudianas han sido puestas en entredicho. Pocos autores creen que la forma como se realiza el entrenamiento del aseo conforma permanentemente la personalidad, y la niñez media ya no se considera como una fase libre de conflictos. Además, ha sido difícil demostrar de forma empírica la eficacia de la terapia psicoanalítica. A pesar de todo, el legado freudiano incluye conceptos centrales para la comprensión del desarrollo emocional: la importancia de la vida interna y la sexualidad del niño, la existencia normativa de conflicto emocional durante la niñez y la posibilidad de que los trastornos emocionales tengan raíces en la vida temprana.

La contribución principal de **Erikson** consistir en refundir las fases de Freud, en términos de la personalidad emergente (v. tabla 6-2). La sensación de confianza básica del niño se desarrolla a través de la negociación con éxito de las necesidades infantiles, correspondiente al período oral de Freud. Conforme el niño progresa a través de estas fases psicosociales, destacan temas diferentes. Así, cabe predecir que un niño pequeño estará preocupado con el establecimiento de su sentido de autonomía, mientras que al final de la adolescencia, el individuo estará más preocupado por establecer relaciones significativas y una identidad laboral. Erikson reconoce que estas fases nacen en el contexto de las expectativas de la sociedad europea occidental; en otras culturas, los temas sobresalientes pueden ser muy distintos.

Los trabajos de Erikson llaman la atención sobre los retos intrapersonales a los que se enfrenta el niño en las diferentes fases, de un modo que facilita la intervención profesional. El conocimiento de que el tema sobresaliente para los niños de edad escolar es la laboriosidad frente a la inferioridad, permite al pediatra interrogar sobre las experiencias de dominio y fracaso del niño y (si es necesario) sugerir modos para conseguir el éxito adecuado.

**Teorías cognitivas.** El desarrollo cognitivo se comprende mejor a través del trabajo de **Piaget**. Un principio central del trabajo de Piaget es que la cognición cambia de calidad, no sólo de cantidad (v. tabla 6-2). Durante la fase sensitivomotora, el pensamiento del lactante está ligado a las sensaciones inmediatas y a la capacidad para manipular objetos. El concepto de «en» (dentro de) está embebido en el acto de un niño que pone un bloque en una copa. Con la llegada del lenguaje, la naturaleza del pensamiento cambia de forma espectacular; los símbolos sustituyen cada vez más a los objetos y las acciones. Piaget describió el modo por el cual los niños construyen activamente conocimiento para ellos mismos, a través de los procesos relacionados de asimilación (adopción de nuevas experiencias de acuerdo a los esquemas existentes) y acomodación (creación de patrones nuevos de comprensión para adaptarse a la nueva información). De esta forma, los niños están continuamente reorganizando de forma activa los procesos cognitivos.

Los conceptos básicos de Piaget se han mantenido bien. Entre las dificultades se han incluido preguntas sobre la cronología de las diversas fases y la extensión en la que el contexto puede afectar a las conclusiones de la fase cognitiva. La comprensión por parte del niño de la relación entre la causa y el efecto puede estar mucho más avanzada en el contexto de las relaciones entre hermanos que en el contexto de los objetos inanimados (varias máquinas); en muchos niños, el pensamiento lógico aparece bastante antes de la pubertad, la edad postulada por Piaget. El foco de Piaget sobre la cognición como tema de estudio empírico, la universalidad de la progresión de las fases cognitivas y la imagen del niño pequeño como un intérprete activo y creativo del mundo externo son de una importancia innegable.

La obra de Piaget tiene relevancia especial para los pediatras por tres razones: 1) proporciona sentido a muchas conductas desconcertantes de la primera infancia, como la habitual exacerbación de los problemas de sueño entre los 9 y los 18 meses de edad; 2) las observaciones de Piaget pueden replicarse muchas veces con rapidez en la consulta, sin la necesidad de mucho equipo especializado, y 3) las preguntas de extremo abierto, basadas en los trabajos de Piaget, pueden proporcionar luz sobre la comprensión de la enfermedad por parte de los niños y su hospitalización.

Basado en el desarrollo cognitivo, **Kohlberg** desarrolló una teoría de desarrollo moral en 6 fases desde la infancia temprana hasta la edad adulta. El sentido del bien y el mal en los preescolares es egocéntrico, motivado por controles aplicados de forma externa. En fases posteriores, los niños perciben la igualdad, la justicia y la reciprocidad en su comprensión de las interacciones interpersonales mediante una toma de perspectiva. La mayoría de los jóvenes alcanzarán la fase 4, la moralidad convencional, hacia la mitad o la última parte de la adolescencia. La teoría básica ha sido modificada para diferenciar la moralidad de las convenciones sociales. Mientras que el pensamiento moral considera las interacciones interpersonales, la justicia y el bienestar humano, las convenciones sociales son acuerdos estándar de comportamiento propios de un grupo social o cultural. En cada fase del desarrollo, los niños son guiados por los preceptos básteos del comportamiento moral, pero también tienen en cuenta los estándares locales, como el código del vestido, el comportamiento en clase y las expectativas en una cita.

**Teoría conductista.** Esta perspectiva teórica se distingue por su falta de interés por la experiencia interna del niño. Su único foco son las conductas observables y los factores mensurables, que aumentan o disminuyen la frecuencia de esas conductas. No hay fases: los niños, los adultos y, de hecho, los animales responden todos del mismo modo. En su forma más simple, la orientación conductista afirma que las conductas reforzadas positivamente son más frecuentes, mientras que aquellas reforzadas negativamente o ignoradas ocurren con menos frecuencia.

Las ventajas de este concepto son simplicidad, posibilidad de aplicación amplia y facilidad para la verificación científica. Una metodología conductista conduce por sí misma a intervenciones para tratar diversos problemas habituales, como las rabietas y el comportamiento agresivo en un preescolar, en los que las conductas son fraccionadas en unidades diferenciadas. En los niños cognitivamente limitados y en aquellos con trastornos del espectro del autismo, se ha demostrado que las intervenciones conductistas que utilizan el análisis conductista aplicado (Applied Behavior Analysis, ABA), tienen capacidad para enseñar conductas nuevas y complejas. Sin embargo, cuando la conducta errónea representa el síntoma de un problema subyacente, emocional, perceptual o familiar, el uso exclusivo de la terapia con-

TABLA 6-3. Relación entre DE e intervalo normal, para cantidades distribuidas normalmente

| OBSERVACIONES INCLUIDAS<br>EN EL INTERVALO NORMAL |      | PROBABILIDAD DE QUE UNA MEDICIÓN<br>«NORMAL» SE DESVÍE DE LA MEDIA EN<br>ESTA CANTIDAD |      |
|---|------|--|------|
| DE  | %    | DE   | %    |
| ±1  | 68,3 | ≥1   | 16,0 |
| ±2  | 95,4 | ≥2   | 2,3  |
| ±3  | 99,7 | ≥3   | 0,13 |

DE, Desviación estándar.

ductista tiene el riesgo de dejar la causa subyacente sin tratar. Los métodos conductistas pueden ser enseñados a los padres para que los apliquen en casa.

Una expansión de la teoría conductista es la teoría de aprendizaje social de Albert Bandura y otros, en la que el refuerzo social y la imitación son fuerzas impulsoras del cambio de la conducta. El refuerzo puede ser material o emocional. Los modelos de comportamiento son inicialmente los padres. Según se desarrolla el niño, buscan modelos en el grupo de amigos y otras redes externas.

**TÉRMINOS ESTADÍSTICOS USADOS PARA LA DESCRIPCIÓN DEL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO (V. TAMBIÉN CAPS. 14 Y 15).** En el uso diario, el término *normal* es sinónimo de *sano*. En un sentido estadístico, *normal* significa que un conjunto de valores genera una distribución normal (con forma de campana o gaussiana). Así sucede con las cantidades antropométricas, como el peso y la altura, y con muchos hitos del desarrollo, como la edad a la que se consigue la postura erecta independiente. Para una **medición de distribución normal**, un histograma con la cantidad (altura, edad) en el eje x y la frecuencia (el número de niños con esa altura, o el número de niños que se mantienen de pie a esa edad) en el eje y, genera una curva con forma de campana. En una curva con forma de campana ideal, el pico corresponde a la media aritmética de la muestra, a la mediana y al modo. La **mediana** es el valor por encima y por debajo del cual se sitúa el 50% de las observaciones; el modo es el valor al que corresponde el mayor número de observaciones. Las distribuciones se denominan *sesgadas* si la media, la mediana y el modo no corresponden al mismo número.

El punto hasta el cual los valores observados se agrupan cerca de la media determina la anchura de la campana y se puede describir matemáticamente mediante la **desviación estándar (DE)**. En la curva normal ideal, un intervalo de valores que se extiende desde 1 DE por debajo de la media hasta 1 DE por encima de la media, incluye alrededor del 68% de los valores, y cada «cola» por encima y por debajo de ese intervalo contiene el 16% de ellos. Un intervalo que abarca  $\pm 2$  DE incluye el 95% de los valores (mientras que cada una de las colas superior e

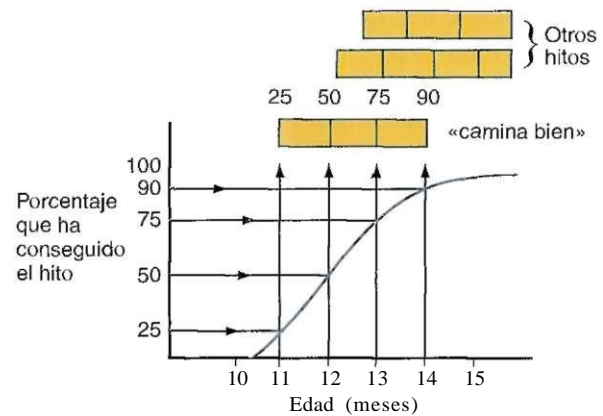


Figura 6-5. Método de presentación de los percentiles de los hitos del desarrollo.

inferior contiene aproximadamente el 2,5%) y  $\pm 3$  DE abarca el 99,7% de los valores (tabla 6-3 y fig. 6-4).

Para cualquier valor único, su distancia a la media se puede expresar en términos del número de DE (también denominado *puntuación z*). Después, se puede consultar una tabla de la distribución normal para encontrar el porcentaje de mediciones que caen dentro de esa distancia desde la media. Se dispone de programas informáticos que convierten los datos antropométricos en puntuaciones *z*, para fines epidemiológicos. Una medida que cae «fuera del intervalo normal», definido arbitrariamente como 2, o a veces 3, DE a uno u otro lado de la media, es atípico, pero no necesariamente indica enfermedad. Cuanto más se separe una medida (peso, altura, CI) de la media, mayor es la probabilidad de que no represente sólo una variación normal, sino una condición distinta, potencialmente patológica.

Otra forma de relacionar un individuo con un grupo usa los percentiles. El **percentil** es el porcentaje de individuos del grupo que han conseguido una cierta cantidad medida (una altura de 95 cm) o un hito del desarrollo. Para los datos antropométricos, los límites de percentiles pueden calcularse a partir de la media y la desviación estándar; los percentiles 5.º, 10.º y 25.º corresponden a -1,65 DE, -1,3 DE y -0,7 DE, respectivamente. La figura 6-4 muestra conceptualmente la relación entre las distribuciones de frecuencias de un determinado parámetro (altura) a diferentes edades, y las líneas de percentiles sobre la curva de crecimiento. Para los hitos del desarrollo, los percentiles con frecuencia se muestran en recuadros, calculados a partir de las gráficas que representan la edad (eje x) en función del porcentaje de sujetos que consiguen el hito concreto (eje y), según se ilustra en la figura 6-5.

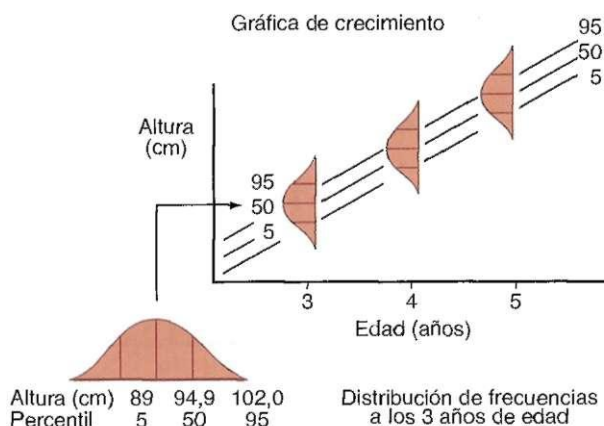


Figura 6-4. Relación entre las líneas de percentiles en la curva de crecimiento y las distribuciones de frecuencia de la talla en las diferentes edades.

- Allmond B, Tanner J: *The Family Is the Patient*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.
- Bandura A: *Social Learning Theory*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1977, pp 2-13.
- Bronfenbrenner U: *The Ecology of Human Development*. Cambridge, MA, Harvard University Press, 1979.
- Carey WB: Teaching parents about infant temperament. *Pediatrics* 1998; 102:1311.
- Evans GW: The environment of childhood poverty. *American Psychologist* 2004;59:77-92.
- Keverne EB: Understanding well-being in the evolutionary context of brain development. *Phil Trans R Soc Lond* 2004;359:1349-1358.
- Letourneau NL, Stewart MJ, Barnfather AK: Adolescent mothers: Support needs, resources, and support-education interventions. *J Adolesc Health* 2004;35:509-525.
- Rutter M: Nature, nurture and development: From evangelism through science toward policy and practice. *Child Dev* 2002;73:1-21.
- Shonkoff J, Phillips D: National Research Council and Institute of Medicine: *From Neurons to Neighborhoods: The Science of Early Childhood Development*. Washington, DC, National Academy Press, 2000.
- Werner EE: The children of Kauai: Resiliency and recovery in adolescence and adulthood. *J Adolesc Health* 1992;13:262-268.



## 6.1 • VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL FETO

Los acontecimientos más llamativos relacionados con el crecimiento y el desarrollo ocurren antes del nacimiento e implican la transformación del óvulo fecundado en embrión y feto, la elaboración del sistema nervioso y la emergencia de la conducta en el útero. También son importantes los cambios psicológicos ocurridos en los padres durante el período de gestación. Con procesos tan complejos, son muchas las posibilidades de error. El útero es permeable a las influencias sociales y medioambientales adversas, como subnutrición materna, consumo de alcohol, tabaco y fármacos (tanto legales como ilegales) y quizá al trauma psicológico. La interrelación compleja entre esas fuerzas y las transformaciones somáticas y neurológicas ocurridas en el feto influyen sobre la conducta del lactante en el nacimiento y pueden afectar a las interacciones padre-hijo durante la lactancia.

### DESARROLLO SOMÁTICO

**PERÍODO EMBRIONARIO.** Los hilos del desarrollo prenatal se presentan en la tabla 6-4. A los 6 días de edad posconcepcional, cuando comienza la implantación, el embrión consiste en una masa esférica de células con una cavidad central (el blastocisto). Hacia las 2 semanas, la implantación se ha completado y se ha iniciado la circulación uteroplacentaria; el embrión tiene dos capas distintas, endodermo y ectodermo, y ha comenzado a formarse el amnios. Hacia las 3 semanas, aparece la tercera capa germinal primaria (mesodermo), junto con el tubo neural primario y los vasos sanguíneos. El par de tubos cardíacos ha comenzado a bombear.

Durante las semanas 4-8, el plegamiento lateral de la placa embrionaria, seguido por crecimiento de los extremos craneal y caudal, y de las yemas de los brazos y las piernas, produce una forma humanoide. Aparecen los precursores del músculo esquelético y las vértebras (somitas), junto con los arcos branquiales que formarán la mandíbula, el maxilar, el paladar, el oído externo y otras estructuras del cuello y la cabeza. Aparecen las placodas de los cristalinos, que marcan el sitio de los futuros ojos; el encéfalo crece con rapidez. Hacia el final de la semana 8, cuando se cierra el período embrionario, se han desarrollado los rudimentos de todos los sistemas de órganos principales; el embrión medio de esta edad pesa 9 g y tiene una longitud vértex-cóccix de 5 cm.

**PERÍODO FETAL.** A partir de la semana 9 (período fetal) los cambios somáticos consisten en aumentos del número y tamaño de las células, y en la remodelación estructural de los diversos sistemas de órganos. Los cambios en las proporciones corporales se ilustran en la figura 6-6. Hacia las 10 semanas, la cara es reconociblemente humana. El intestino medio retorna desde el cordón umbilical hacia el abdomen, con ro-

tación en sentido antihorario para colocar el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso en sus posiciones normales. A las 12 semanas, el género de los genitales externos se convierte en claramente distinguible. El desarrollo pulmonar avanza con las yemas de los bronquios, los bronquiolos y las divisiones sucesivamente menores. Entre las semanas 20 y 24 se han formado los alveolos primitivos y ha comenzado la producción de surfactante; antes de esta etapa, la ausencia de alveolos convierte los pulmones en inútiles como órganos de intercambio gaseoso.

Durante el tercer trimestre el peso se triplica y la longitud se duplica, a medida que el cuerpo del feto almacena proteínas, grasas, hierro y calcio.

### DESARROLLO NEUROLÓGICO

Durante la tercera semana aparece una placa neural sobre la superficie ectodérmica del embrión trilaminar, cuyo repliegue produce un tubo neural, que se convertirá en el sistema nervioso central (SNC), y una cresta neural que será el sistema nervioso periférico. Las células neuroectodérmicas se diferencian en neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias, mientras que las células microgliales proceden del mesodermo. Hacia la quinta semana son evidentes las tres subdivisiones principales del prosencéfalo (cerebro anterior), mesencéfalo (cerebro medio) y rombencéfalo (cerebro posterior). Han comenzado a formarse las astas dorsal y ventral de la médula espinal, junto con los nervios periféricos motores y sensoriales. La mielinización comienza a mitad de la gestación y continúa durante los dos primeros años de vida posnatal.

Hacia el final del período embrionario (8 semanas), la estructura macroscópica del sistema nervioso se ha establecido. A un nivel celular, las neuronas migran hacia la parte externa para formar 6 capas corticales. La migración se completa en el 6.º mes, pero la diferenciación continúa. Los axones y las dendritas forman las conexiones sinápticas a paso rápido, lo que convierte al SNC en vulnerable a las influencias teratogénicas o hipóxicas durante la gestación. Las tasas de aumento de ADN (marcador del número de células), el peso global del encéfalo y el colesterol (marcador de mielinización) se muestran en la figura 6-7. Es probable que los picos prenatal y posnatal de ADN representen el crecimiento rápido de las neuronas y la glía, respectivamente. En el momento del nacimiento, la estructura cerebral está completa. Algunas sinapsis serán recortadas de forma sustancial y se formarán nuevas conexiones, principalmente como consecuencia de la experiencia.

### DESARROLLO DE LA CONDUCTA

Las contracciones musculares aparecen hacia la semana 8, seguidas pronto por movimientos de flexión lateral. A las 13-14 semanas aparecen los movimientos de respiración y deglución, y la estimulación táctil provoca movimientos naturales. El reflejo de prensión aparece a las

TABLA 6-4. Hitos del desarrollo prenatal

#### SEMANAS ACONTECIMIENTOS DEL DESARROLLO

|    |  |
|----|--|
|    | Fecundación e implantación; comienzo del período embrionario   |
|    | Aparecen el endodermo y el ectodermo (embrión bilaminar)   |
|    | Primera falta de período menstrual; aparece el mesodermo (embrión trilaminar); comienzan a formarse los somitas  |
|    | Se funden los pliegues neurales; plegamiento del embrión en una forma humanoide; aparecen las yemas de los brazos y las piernas; longitud vértex-cóccix 4-5 mm |
| 5  | Placodas de los cristalinos; boca primitiva, rayos digitales en las manos  |
| 6  | Nariz primitiva, filum, paladar primario; longitud vértex-cóccix 21-23 mm  |
| 7  | Comienzan a formarse los párpados  |
| 8  | Se distinguen los ovarios y los testículos   |
| 9  | Comienza el período fetal; longitud vértex-cóccix 5 cm; peso 9 g   |
| 10 | Se distinguen los genitales externos   |
| 20 | Límite inferior usual de viabilidad; peso 460 g; longitud 19 cm  |
| 25 | Comienza el tercer trimestre; peso 900 g; longitud 25 cm   |
| 28 | Ojos abiertos; el feto baja la cabeza; peso 1.000 g  |
| 38 | A término  |

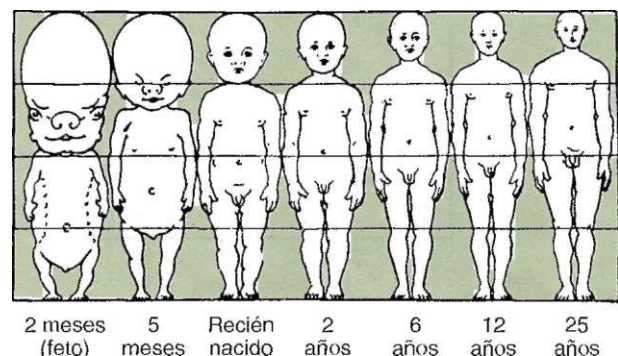


Figura 6-6. Cambio de las proporciones corporales desde el feto de 2 meses hasta el individuo adulto. (De Robbins WJ, Brody S, Hogan ÁG y cois.: *Growth*. New Haven, Yale University Press, 1928.)

## 6.1 • VALORACIÓN DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL FETO

Los acontecimientos más llamativos relacionados con el crecimiento y el desarrollo ocurren antes del nacimiento e implican la transformación del óvulo fecundado en embrión y feto, la elaboración del sistema nervioso y la emergencia de la conducta en el útero. También son importantes los cambios psicológicos ocurridos en los padres durante el período de gestación. Con procesos tan complejos, son muchas las posibilidades de error. El útero es permeable a las influencias sociales y medioambientales adversas, como subnutrición materna, consumo de alcohol, tabaco y fármacos (tanto legales como ilegales) y quizá al trauma psicológico. La interrelación compleja entre esas fuerzas y las transformaciones somáticas y neurológicas ocurridas en el feto influyen sobre la conducta del lactante en el nacimiento y pueden afectar a las interacciones padre-hijo durante la lactancia.

### DESARROLLO SOMÁTICO

**PERÍODO EMBRIONARIO.** Los hitos del desarrollo prenatal se presentan en la tabla 6-4. A los 6 días de edad posconcepcional, cuando comienza la implantación, el embrión consiste en una masa esférica de células con una cavidad central (el blastocisto). Hacia las 2 semanas, la implantación se ha completado y se ha iniciado la circulación uteroplacentaria; el embrión tiene dos capas distintas, endodermo y ectodermo, y ha comenzado a formarse el amnios. Hacia las 3 semanas, aparece la tercera capa germinal primaria (mesodermo), junto con el tubo neural primario y los vasos sanguíneos. El par de tubos cardíacos ha comenzado a bombear.

Durante las semanas 4-8, el plegamiento lateral de la placa embrionaria, seguido por crecimiento de los extremos craneal y caudal, y de las yemas de los brazos y las piernas, produce una forma humanoide. Aparecen los precursores del músculo esquelético y las vértebras (somitas), junto con los arcos branquiales que formarán la mandíbula, el maxilar, el paladar, el oído externo y otras estructuras del cuello y la cabeza. Aparecen las placodas de los cristalinos, que marcan el sitio de los futuros ojos; el encéfalo crece con rapidez. Hacia el final de la semana 8, cuando se cierra el período embrionario, se han desarrollado los rudimentos de todos los sistemas de órganos principales; el embrión medio de esta edad pesa 9 g y tiene una longitud vértex-cóccix de 5 cm.

**PERÍODO FETAL.** A partir de la semana 9 (período fetal) los cambios somáticos consisten en aumentos del número y tamaño de las células, y en la remodelación estructural de los diversos sistemas de órganos. Los cambios en las proporciones corporales se ilustran en la figura 6-6. Hacia las 10 semanas, la cara es reconociblemente humana. El intestino medio retorna desde el cordón umbilical hacia el abdomen, con ro-

tación en sentido antihorario para colocar el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso en sus posiciones normales. A las 12 semanas, el género de los genitales externos se convierte en claramente distinguible. El desarrollo pulmonar avanza con las yemas de los bronquios, los bronquiolos y las divisiones sucesivamente menores. Entre las semanas 20 y 24 se han formado los alveolos primitivos y ha comenzado la producción de surfactante; antes de esta etapa, la ausencia de alveolos convierte los pulmones en inútiles como órganos de intercambio gaseoso.

Durante el tercer trimestre el peso se triplica y la longitud se duplica, a medida que el cuerpo del feto almacena proteínas, grasas, hierro y calcio.

### DESARROLLO NEUROLÓGICO

Durante la tercera semana aparece una placa neural sobre la superficie ectodérmica del embrión trilaminar, cuyo repliegue produce un tubo neural, que se convertirá en el sistema nervioso central (SNC), y una cresta neural que será el sistema nervioso periférico. Las células neuroectodérmicas se diferencian en neuronas, astrocitos, oligodendrocitos y células ependimarias, mientras que las células microgliales proceden del mesodermo. Hacia la quinta semana son evidentes las tres subdivisiones principales del prosencéfalo (cerebro anterior), mesencéfalo (cerebro medio) y rombencéfalo (cerebro posterior). Han comenzado a formarse las astas dorsal y ventral de la médula espinal, junto con los nervios periféricos motores y sensoriales. La mielinización comienza a mitad de la gestación y continúa durante los dos primeros años de vida posnatal.

Hacia el final del período embrionario (8 semanas), la estructura macroscópica del sistema nervioso se ha establecido. A un nivel celular, las neuronas migran hacia la parte externa para formar 6 capas corticales. La migración se completa en el 6.º mes, pero la diferenciación continúa. Los axones y las dendritas forman las conexiones sinápticas a paso rápido, lo que convierte al SNC en vulnerable a las influencias teratogénicas o hipóxicas durante la gestación. Las tasas de aumento de ADN (marcador del número de células), el peso global del encéfalo y el colesterol (marcador de mielinización) se muestran en la figura 6-7. Es probable que los picos prenatal y posnatal de ADN representen el crecimiento rápido de las neuronas y la glía, respectivamente. En el momento del nacimiento, la estructura cerebral está completa. Algunas sinapsis serán recortadas de forma sustancial y se formarán nuevas conexiones, principalmente como consecuencia de la experiencia.

### DESARROLLO DE LA CONDUCTA

Las contracciones musculares aparecen hacia la semana 8, seguidas pronto por movimientos de flexión lateral. A las 13-14 semanas aparecen los movimientos de respiración y deglución, y la estimulación táctil provoca movimientos naturales. El reflejo de prensión aparece a las

TABLA 6-4. Hitos del desarrollo prenatal

| SEMANAS | ACONTECIMIENTOS DEL DESARROLLO   |
|---------|--|
| 1       | Fecundación e implantación; comienzo del período embrionario   |
| 2       | Aparecen el endodermo y el ectodermo (embrión bilaminar)   |
| 3       | Primera falta de período menstrual; aparece el mesodermo (embrión trilaminar); comienzan a formarse los somitas  |
| 4       | Se funden los pliegues neurales; plegamiento del embrión en una forma humanoide; aparecen las yemas de los brazos y las piernas; longitud vértex-cóccix 4-5 mm |
| 5       | Placodas de los cristalinos, boca primitiva, rayos digitales en las manos  |
| 6       | Nariz primitiva, filtrum, paladar primario; longitud vértex-cóccix 21-23 mm  |
| 7       | Comienzan a formarse los párpados  |
| 8       | Se distinguen los ovarios y los testículos   |
| 9       | Comienza el período fetal; longitud vértex-cóccix 5 cm; peso 9 g   |
| 10      | Se distinguen los genitales externos   |
| 20      | Límite inferior usual de viabilidad; peso 460 g; longitud 19 cm  |
| 25      | Comienza el tercer trimestre; peso 900 g; longitud 25 cm   |
| 28      | Ojos abiertos; el feto baja la cabeza; peso 1.000 g  |
| 38      | A término  |

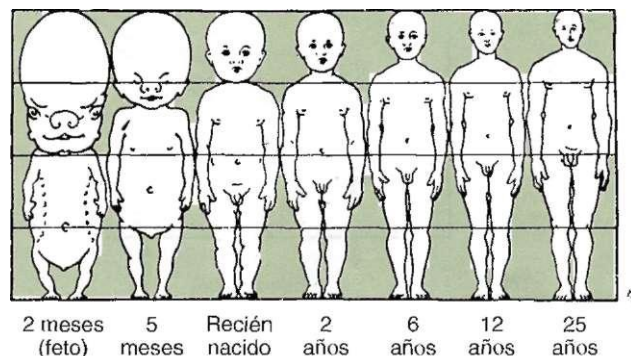


Figura 6-6. Cambio de las proporciones corporales desde el feto de 2 meses hasta el individuo adulto. (De Robbins WJ, Brody S, Hogan AG y cois.: *Growth*. New Haven, Yale University Press, 1928.)

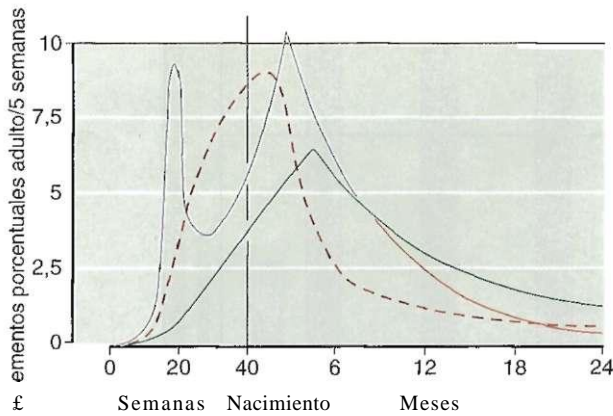


Figura 6-7. Curvas de velocidad de los diversos componentes del crecimiento del encéfalo humano. Línea continua con dos picos, ADN; línea de trazos, peso del encéfalo; línea continua con un solo pico, colesterol. (De Brasel JA, Gruen RK: En Faikner F, Tanner JM [eds.]: *Human Growth: A Comprehensive Treatise*. Nueva York, Plenum Press, 1986, págs. 78-95.)

17 semanas, y a las 27 semanas se ha desarrollado del todo. La apertura de los ojos ocurre hacia las 26 semanas. A mitad de la gestación se puede observar la gama completa de movimientos neonatales.

Durante el tercer trimestre, los fetos responden a estímulos externos con elevación de la frecuencia cardíaca y movimientos corporales (v. cap. 96). Como en los lactantes durante el período posnatal, la reactividad a los estímulos auditivos (vibroacústicos) y visuales (luz brillante) varía en función del estado de la conducta, que se puede caracterizar como sueño tranquilo, sueño activo y despierto. Las madres suelen apreciar las diferencias individuales en el nivel de actividad fetal, y se han observado en la ecografía. La conducta fetal se ve afectada por los medicamentos y la dieta de la madre, y la actividad aumenta, por ejemplo, después de la ingestión de cafeína; el comportamiento puede relacionarse con los ritmos diurnos de la madre.

El movimiento fetal aumenta en respuesta a un tono auditivo súbito, aunque disminuye después de varias repeticiones (habitución). Si el sonido cambia de tono, el movimiento aumenta otra vez, como prueba de que el feto distingue entre un sonido familiar repetido y otro nuevo. La capacidad para habituarse a los estímulos repetidos, una forma de aprendizaje, disminuye en los fetos con trastornos neurológicos o sometidos a estrés físico. Se han observado respuestas similares a estímulos visuales y táctiles.

## CAMBIOS PSICOLÓGICOS EN LOS PADRES

Los cambios psicológicos durante el embarazo se clasifican a grandes rasgos en tres fases. La fase 1 comienza cuando la mujer se entera del embarazo. Los sentimientos ambivalentes son la norma, con independencia de que el embarazo haya sido planeado o no. La alegría de tener un hijo y el deseo de ser unos padres perfectos compiten con los miedos a la inadecuación y a los cambios del estilo de vida impuestos por la maternidad. Los conflictos antiguos pueden volver a la superficie, cuando una mujer se identifica psicológicamente con su propia madre y con ella misma como una niña. El futuro padre se enfrenta con sentimientos mixtos similares, y pueden intensificarse los problemas existentes en la relación parental.

La fase 2 comienza con la percepción de los movimientos fetales, o «patadas», aproximadamente a las 20 semanas o antes mediante visualización ultrasónica. Esta demostración palpable de la existencia del feto, como un ser separado, suele intensificar los sentimientos de la mujer, tanto positivos como negativos. Los padres se preocupan por el desarrollo sano del feto y se preguntan mentalmente lo que harán si tienen un hijo con malformaciones. La tranquilidad basada en las ecografías o la amniocentesis quizá no disipe del todo esos temores. Durante la fase 3, hacia el final del embarazo, la mujer percibe los patrones de actividad y reactividad del feto, y comienza a atribuirle una personalidad individual y una capacidad para sobrevivir independientemente. La apreciación de

la vulnerabilidad psicológica de la madre y el padre expectantes y de la poderosa contribución de la conducta fetal facilita la intervención clínica de soporte.

## AMENAZAS PARA EL DESARROLLO FETAL

La mortalidad y la morbilidad son más elevadas durante el período prenatal (v. cap. 93). Alrededor del 30% de los embarazos termina en aborto espontáneo, la mayoría de las veces durante el primer trimestre, como resultado de anomalías cromosómicas o de otro tipo. Alrededor del 2% de los recién nacidos vivos presenta malformaciones congénitas importantes, que requieren intervención quirúrgica neonatal. Los teratógenos asociados a anomalías físicas y mentales macroscópicas comprenden diversos microorganismos infecciosos (toxoplasmosis, rubéola, sífilis), sustancias químicas (mercurio, talidomida, fármacos antiepilépticos, etanol), hipertermia y radiación (v. caps. 96 y 706). La mayoría de las variaciones en el peso al nacimiento dependen del ambiente in útero.

En el caso de cualquier posible teratógeno, la extensión y la naturaleza de sus efectos están determinadas por las características del huésped, así como por la dosis y la cronología de la exposición. Las diferencias hereditarias en el metabolismo del etanol pueden predisponer a ciertos individuos o grupos al síndrome de alcoholismo fetal, por ejemplo. Los sistemas de órganos son más vulnerables durante los períodos de crecimiento y diferenciación máximos, en general durante el primer trimestre (organogénesis). La figura 6-8 ilustra los períodos sensibles durante la gestación para los diversos sistemas orgánicos.

Los efectos teratogénicos pueden incluir no sólo malformación física macroscópica, sino también disminución del crecimiento y defectos cognitivos o conductuales, que sólo se hacen aparentes en épocas posteriores de la vida. La exposición prenatal al humo de cigarrillos se asocia a menor peso, longitud y circunferencia cefálica en el momento del nacimiento, así como CI disminuido y mayores tasas de incapacidades del aprendizaje. Se siguen discutiendo los efectos de la exposición prenatal a la cocaína, que pueden ser menos llamativos de lo que generalmente se cree. Los efectos pueden ser neurotóxicos directos o bien efectos mediados por la reducción del flujo sanguíneo placentario, los factores de riesgo relacionados comprenden otras exposiciones prenatales (alcohol y tabaco consumidos en grandes cantidades por muchas mujeres adictas a la cocaína), así como un medio ambiente posnatal «tóxico», con frecuencia caracterizados por inestabilidad, múltiples cuidadores, abuso y negligencia (v. cap. 36). La falta grave de alimentación de la madre conllevará un menor peso al nacer. Un nivel elevado de estrés psicológico durante el embarazo también puede tener un efecto adverso sobre el desarrollo fetal.

La amplia gama de resultados observados refleja las interacciones complejas entre factores biológicos y sociales, protectores y de riesgo.

Braseltón TB, Cramer BG: *The Earliest Relationship*. Reading, MA, Addison-Wesley, 1990.

Bnitelaar JK, Huizink AC, Mulder EJ, et al: Prenatal stress and cognitive development and temperament in infants. *Neurobiol Aging* 2003;24 (Suppl 1):S5360.

Frank DA, Augustyn M, Knight WG, et al: Growth, development, and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure: A systematic review. *JAMA* 2001;285:1613-4625.

Kiuchi M, Nagata N, Ikeno S, et al: The relationship between the response to external light stimulation and behavioral states in the human fetus: How it differs from vibroacoustic stimulation. *Early Hum Dev* 2000;58:153-165.

Krageloh-Mann I: Imaging of early brain injury and cortical plasticity. *Exp Neurol* 2004;190 (Suppl 1):S84-S90.

Moore KL: *Before We Are Born: Basic Embryology and Birth Defects*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1998.

Relier JP: Influence of maternal stress on fetal behavior and brain development. *Biol Neonate* 2001;79:168-171.

Thadani PV, Strauss JF 3rd, Dey SK, et al: National Institute on Drug Abuse Conference report on placental proteins, drug transport, and fetal development. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1858-1862.





**Figura 6-8.** Ilustración esquemática de los períodos sensibles o críticos en el desarrollo prenatal. Los cuadros oscuros indican períodos altamente sensibles; los cuadros claros indican estados menos sensibles a los teratógenos. (De Moore KL: *Before We Are Born: Basic Embryology and Birth Defects*, 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1977.)

## Capítulo 7 ■ El recién nacido John Olsson

El **período de recién nacido (neonatal)** comienza en el nacimiento y comprende el primer mes de vida. Durante este tiempo, se producen importantes transiciones fisiológicas en todos los órganos y sistemas y el lactante aprende a responder a muchos tipos de estímulos externos. Los lactantes sólo medran física y psicológicamente en el contexto de sus relaciones sociales. Por tanto, cualquier descripción del estado del desarrollo del recién nacido tiene que incluir también el papel de los padres.

### PAPEL DE LOS PADRES EN EL APEGO MATERNOINFANTIL

La crianza de un lactante recién nacido requiere dedicación, ya que las necesidades del bebé son urgentes, continuas y con frecuencia están poco claras. Los padres deben prestar atención a las señales del lactante y responder con empatía. Son muchos los factores que influyen sobre la capacidad de los padres para desempeñar este papel.

**FACTORES PRENATALES.** El embarazo es un período de preparación psicológica para las profundas demandas de la crianza. Las mujeres experimentan ambivalencia, en particular (pero no de forma exclusiva) si el embarazo no fue planeado. Si las preocupaciones económicas, la enfermedad física, los abortos previos u otras crisis interfieren en la preparación psicológica, el recién nacido puede no ser bienvenido. Para las madres adolescentes, la demanda impuesta a la agenda de su propio desarrollo, como la necesidad de una vida social activa, puede ser especialmente pesada.

La experiencia precoz de la maternidad puede establecer expectativas inconscientes sobre relaciones educativas que permitan a las madres «sintonizar» con sus lactantes. Estas expectativas están relacionadas con la calidad de las interacciones lactante-padres posteriores. Las madres cuya niñez precoz, estuvo marcada por separaciones traumáticas, abuso o descuido, pueden experimentar dificultad particular para suministrar cuidado sensible y consistente. De hecho, esas mujeres pueden reproducir sus experiencias infantiles con sus propios hijos, como si fuesen incapaces de concebir una relación madre-niño de cualquier otro tipo. El vínculo puede verse afectado de forma adversa por varios factores de riesgo durante el embarazo y en el período posparto, los cuales socavan la relación madre-hijo y puede amenazar el desarrollo cognitivo y emocional del lactante (tabla 7-1).

El **soporte social** durante la gestación, en particular el proporcionado por el padre y otros miembros próximos de la familia, también es importante. A la inversa, el conflicto con el padre o el abandono del mismo durante el embarazo puede disminuir la capacidad de la madre para establecer la unión con su hijo. La previsión de una reincorporación precoz al trabajo puede hacer que algunas mujeres sean reacias a establecer un lazo de amor con sus bebés debido a la separación anticipada. La vuelta al trabajo debería retrasarse al menos hasta después de las 6 semanas, cuando se han establecido ajustes básicos de alimentación y comportamiento.

Antes del nacimiento del niño, los padres deben tomar muchas decisiones. La más importante es cómo será alimentado. Entre los importantes beneficios de la lactancia materna está la función promotora del vínculo. La educación sobre lactancia materna de los padres en la visita prenatal al pediatra y el obstetra durante la atención prenatal puede aumentar la confianza de la madre en la lactancia materna tras el parto y reduce el estrés durante el período neonatal (v. cap. 42).

**INFLUENCIAS PERIPARTO Y POSPARTO.** En numerosos ensayos prospectivos aleatorizados se demuestra que la presencia continua durante el parto de una mujer entrenada en ofrecer soporte y ánimo de modo amigable (una «**comadre**»), conduce a un parto más corto, menor número de complicaciones obstétricas (incluidas cesáreas) y reducción de la estancia hospitalaria posparto. El contacto precoz piel con piel entre la madre y el lactante justo después del parto puede guardar relación con

TABLA 7-1. Factores de riesgo prenatales del apego

|   |
|---|
| Muerte reciente de un ser querido   |
| Pérdida previa o enfermedad grave de otro hijo  |
| Retirada previa de un hijo  |
| Antecedentes de depresión o enfermedad mental grave   |
| Antecedentes de infertilidad o abortos  |
| Relaciones problemáticas con los padres   |
| Problemas económicos o pérdida de trabajo   |
| Desavenencias matrimoniales o mala relación con el otro padre   |
| Mudanza reciente o ausencia de lazos en la comunidad  |
| Ausencia de amigos o red social   |
| Embarazo no deseado   |
| Modelo parental malo  |
| Malas experiencias de paternidad  |
| Abuso de drogas y/o alcohol   |
| Inmadurez extrema   |
| De Dixon SD, Stein MT: <i>Encounters with Children: Pediatric Behavior and Development</i> , 3. <sup>a</sup> Ed. St. Louis, Mosby, 2000, pág. 74. |

el aumento de la frecuencia y la duración de la lactancia materna. La mayoría de los nuevos padres valora un período de tiempo sin interrupciones, aunque sea breve, para conocer a sus hijos, y un mayor contacto entre la madre y el lactante durante los primeros días de vida puede mejorar las interacciones entre ambos a largo plazo. A pesar de todo, la separación precoz, aunque comprensiblemente muy estresante, no altera de forma inevitable la capacidad de la madre para establecer un lazo con su hijo. El alta precoz del hospital puede socavar el lazo, en particular si se exige que la nueva madre reasuma la responsabilidad completa de un hogar con mucho trabajo.

### PAPEL DEL LACTANTE EN EL APEGO MATERNOINFANTIL

El ambiente in útero contribuye en gran medida pero no completamente al crecimiento y desarrollo futuros del feto. Las alteraciones en la circulación placentaria maternofetal y en el metabolismo materno de la glucosa o la presencia de infección materna pueden causar un crecimiento fetal anómalo. Como consecuencia, los lactantes serán pequeños o grandes para su edad gestacional. Estos patrones anómalos de crecimiento no sólo predisponen a los lactantes a un aumento de las necesidades de intervención médica sino que también pueden afectar a su capacidad de responder al comportamiento de sus padres.

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** La exploración del recién nacido debería comprender una evaluación del crecimiento y una observación del comportamiento. El recién nacido a término suele pesar aproximadamente 3,4 kg de media; los niños pesan ligeramente más que las niñas. La longitud y el perímetro craneal medios son 50 cm y 35 cm respectivamente, en los lactantes a término. Los parámetros de crecimiento de cada recién nacido deben ser indicados en curvas de crecimiento específicos para la edad gestacional de este lactante para determinar la idoneidad del tamaño. La respuesta del lactante al ser explorado puede ser útil en la valoración de su vigor, estado de alerta y tono. También es importante observar cómo manejan los padres al lactante, su comodidad y su afecto. El orden de la exploración física debería ser de la maniobra menos molesta a la más molesta. La valoración del seguimiento visual y la respuesta al sonido y la observación de los cambios del tono con el nivel de actividad y alerta son muy útiles. Realizar esta exploración y compartir las impresiones con los padres es una oportunidad importante para facilitar el vínculo (v. cap. 94).

**CAPACIDADES DE INTERACCIÓN.** Poco después del parto, los recién nacidos se muestran alertas y preparados para interactuar y alimentarse. Este primer período de alerta-vigilia puede verse afectado por los analgésicos y anestésicos suministrados a la madre, o por la hipoxia fetal. Los recién nacidos son miopes, con una longitud focal fija de 20-30 cm, aproximadamente la distancia entre la mama y la cara de la madre, y muestran una preferencia visual innata por las caras. La audición está bien desarrollada y los lactantes giran la cabeza prefe-

rentemente hacia las voces femeninas. Estas capacidades y preferencias innatas aumentan la probabilidad de que cuando la madre mire al recién nacido, éste le devuelva la mirada. El período inicial de interacción social, que de modo habitual dura alrededor de 40 minutos, se sigue de un período de somnolencia. A partir de entonces, los períodos más breves de alerta o excitación alternan con los de sueño. Si una madre se pierde el primer período de alerta de su hijo, es posible que no experimente un período tan largo de interacción social durante varios días.

**MODULACIÓN DE LA ALERTA.** La adaptación a la vida extrauterina requiere cambios fisiológicos rápidos y profundos, que incluyen aireación de los pulmones, redirección de la circulación y activación del tracto intestinal. Los cambios conductuales necesarios no son menos profundos. Para alimentarse, evitar la hipotermia y la hipotermia, y obtener seguridad, el recién nacido debe reaccionar de forma adecuada a una gama ampliada de estímulos sensoriales. Los lactantes se tienen que despertar en respuesta a la estimulación, pero sin una alerta excesiva que conduzca a una conducta desorganizada. La alerta insuficiente dificulta la alimentación y la interacción; mientras que si es excesiva los lactantes muestran signos de **inestabilidad autónoma**, que pueden incluir piel enrojecida o moteada, palidez perioral, hipo, vómitos, movimientos incontrolados de los miembros o llanto inconsolable.

**ESTADOS CONDUCTISTAS.** La organización del comportamiento del lactante en estados discretos de la conducta puede reflejar su capacidad innata para regular la alerta. Se han descrito seis estados: sueño tranquilo, sueño activo, somnolencia, alerta, nervioso y llanto. En el **estado alerta**, el lactante fija la vista en objetos o caras y los sigue tanto horizontal como (a partir del primer mes) verticalmente; también se gira hacia un sonido nuevo, como si intentase averiguar su procedencia. En caso de estimulación excesiva, se pueden calmar desviando la mirada, bostezando o chupándose los labios o las manos, con lo que aumenta la actividad nerviosa parasimpática y disminuye la simpática. El estado de la conducta determina el tono muscular del lactante, los movimientos espontáneos, el patrón electroencefalográfico y la respuesta a los estímulos. Durante el **sueño activo**, el lactante puede mostrar cada vez menos reacción a las diversas punciones en el talón (habitación), mientras que en el **estado de somnolencia**, el mismo estímulo puede hacer que el niño se muestre nervioso o llore.

**REGULACIÓN MUTUA.** Los padres participan de forma activa en el estado de regulación del lactante, mediante estimulación y tranquilización alternativas. A su vez, su regulación se produce por las señales del lactante, la madre responde al llanto de hambre con una subida de leche (o preparando un biberón). Tales interacciones constituyen un sistema dirigido a promocional' la homeostasis fisiológica y el crecimiento físico del lactante. Al mismo tiempo, proporcionan la base para la relación psicológica emergente entre los progenitores y el hijo. Los lactantes comienzan a asociar la presencia de los progenitores con la agradable reducción de la tensión (p. ej., al darles de comer), y muestran esa preferencia calmándose con más rapidez ante la presencia de la madre que ante la de un extraño. Esa respuesta, a su vez, fortalece la sensación de eficacia de la madre y la conexión con su hijo.

## IMPLICACIONES PARA EL PEDIATRA

El pediatra puede favorecer el desarrollo sano del recién nacido de varias maneras.

**PRÁCTICAS ÓPTIMAS.** Una visita prenatal permitirá al pediatra valorar las posibles amenazas para el establecimiento del lazo con el futuro hijo (una relación tensa entre los cónyuges) y las fuentes de soporte social. Las políticas de soporte hospitalarias comprenden uso de habitaciones para partos, en vez de quirófanos y paritorios; favorecer la permanencia del padre, o de un familiar o amigo íntimo, con la madre durante el parto, o proporcionar una «comadre» profesional; la

práctica de entregar el recién nacido a la madre justo después de secarlo y realizarle una evaluación breve; instalación del recién nacido en la habitación de la madre, en vez de en una guardería central; y evitar la distribución en el hospital de fórmula para lactantes. Se ha demostrado que tales políticas (Hospital Amigo de los Niños) producen un aumento significativo de la frecuencia de la lactancia materna (v. cap. 94). Después del alta, la visita a domicilio de enfermeras y consejeros de lactancia puede reducir los problemas de alimentación e identificar los trastornos médicos en la madre o en el bebé. Aquellos que requieren transporte a otro hospital deben ver a su madre antes del traslado, si es posible. Después del alta, el padre puede proteger a la madre de visitas y llamadas telefónicas innecesarias, y encargarse de las tareas domésticas para permitir que la madre y el lactante tengan tiempo de conocerse sin distracciones. La primera consulta debería realizarse durante las 2 primeras semanas tras el alta para determinar la suavidad de la transición a la vida en casa de la madre y el lactante. Los bebés dados de alta precozmente, aquellos que reciben lactancia materna y aquellos con riesgo de ictericia deberían ser vistos de 2 a 5 días tras el alta médica.

**VALORACIÓN DE LAS INTERACCIONES PADRES-LACTANTE.** Mientras come o cuando está alerta y mira frente a frente a sus padres, es normal que parezcan absorbidos éstos y el lactante. Aquellos sobreestimulados por la voz o la actividad de la madre es posible que vuelvan la mirada o cierren los ojos, lo que conduce a una terminación prematura del encuentro. Por otra parte, el lactante puede estar preparado para interaccionar, mientras que la madre puede parecer preocupada. El preguntar a la nueva madre por su estado emocional y, de forma específica, sobre antecedentes de depresión facilita la prescripción de terapia, lo que puede proporcionar al niño beneficios a largo plazo. Los pediatras pueden detectar la **depresión posparto** mediante la escala de depresión posnatal de Edimburgo en las consultas del niño durante el primer año (tabla 7-2).

**EDUCACIÓN SOBRE COMPETENCIAS INDIVIDUALES.** La escala de evaluación del comportamiento del neonato (Newborn Behavior Assessment Scale, NBAS) proporciona una medida formal de las competencias del desarrollo neurológico del lactante, lo que incluye control del estado, reactividad autónoma, reflejos, habituación y orientación hacia estímulos auditivos y visuales. Esta exploración también puede usarse para mostrar a los padres las capacidades y vulnerabilidades del lactante. Los padres pueden aprender la necesidad de desvestir al lactante para aumentar el nivel de alerta, o de envolverlo para reducir la estimulación excesiva mediante contención de los movimientos aleatorios de los brazos. La NBAS se puede usar para apoyar el desarrollo de relaciones padre-lactante precoces positivas. Se ha demostrado que la enseñanza práctica de la NBAS a los padres durante la primera semana de vida guarda relación con una mejoría del entorno de cuidado meses más tarde.

- Brazelton TB, Nugent JK: *The Neonatal Behavioral Assessment Scale*, 3rd ed, London, MacKeith Press, 1995.
- Crockenberg S, Leerkes E: Infant social and emotional development in family context. In Zeanah CH (editor): *Handbook of Infant Mental Health*, 2nd ed. New York, Guilford Press, 2000, pp 60-91.
- Currie ML, Rademacher R: The pediatrician's role in recognizing and intervening in postpartum depression. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:785-801.
- Hodnett ED: Caregiver support for women during childbirth. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD000199.
- Kennell JH, Klaus MH: Bonding: Recent observations that alter perinatal care. *Pediatr Rev* 1998;19:4-12.
- Chaudron LH, Szilagyi PG, Kit/man HJ, et al: Detection of postpartum depressive symptoms by screening at well-child visits. *Pediatrics* 2004; 113(3):551-558.
- Philipp BL, Merewood A: The baby friendly way: the best breastfeeding start. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:761-783.
- Section on Breastfeeding, American Academy of Pediatrics: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115:496-506.



TABLA 7-2. Escala de depresión posnatal de Edimburgo

## INSTRUCCIONES PARA LOS USUARIOS

1. Se pide a la madre que subraye la respuesta que se acerca más a cómo se ha sentido en los 7 días previos.
2. Deben completarse los 10 apartados.
3. Debe tenerse cuidado para evitar la posibilidad de que la madre discuta sus respuestas con otros.
4. La madre debería completar la escala por sí misma, a menos que su conocimiento del idioma sea limitado o tenga dificultades para leer.
5. La escala de depresión posnatal de Edimburgo puede utilizarse a las 6-8 semanas para cribar a las mujeres puérperas. Una consulta pediátrica, un control posparto o una visita a domicilio pueden proporcionar una oportunidad adecuada para completarla.

Escala de depresión posnatal de Edimburgo

Nombre:

Domicilio:

Edad del bebé:

Debido a que recientemente ha tenido un bebé, nos gustaría saber cómo se siente. Por favor subraye la respuesta que se acerca más a cómo se ha sentido en los últimos 7 días, no sólo cómo se siente hoy.

A continuación se incluye un ejemplo, ya completado.

Me he sentido feliz:

Sí, todo el tiempo

Sí, la mayor parte del tiempo

No, no muy a menudo

No, en absoluto

Esto significaría «Me he sentido feliz la mayor parte del tiempo» durante la \_\_\_\_\_ a semana. Por favor, complete las otras preguntas de la misma manera.

En los últimos 7 días:

- |  |  |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. He sido capaz de reír y ver el lado divertido de las cosas<br/>Tanto como he podido<br/>Ne mucho ahora<br/>Definitivamente no mucho<br/>En absoluto</li> <li>2. He esperado las cosas con disfrute<br/>Tanto como nunca<br/>Más bien menos de lo que solía<br/>Definitivamente menos de lo que solía<br/>Prácticamente nada</li> <li>*3. Me he culpado innecesariamente cuando las cosas han ido mal<br/>Sí, la mayor parte del tiempo<br/>Sí, algunas veces<br/>No muy a menudo<br/>No, nunca</li> <li>4. He estado nerviosa o preocupada sin un buen motivo<br/>No, en absoluto<br/>Prácticamente nunca<br/>Sí, a veces<br/>Sí, con mucha frecuencia</li> <li>*5. Me he sentido asustada o ansiosa sin un buen motivo<br/>Sí, bastante<br/>Sí, a veces<br/>No, no mucho<br/>No, en absoluto</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>*6. Las cosas me han superado<br/>Sí, la mayor parte del tiempo no he sido capaz en absoluto de afrontar las cosas<br/>Sí, a veces no he afrontado las cosas tan bien como habitualmente<br/>No, la mayor parte del tiempo he afrontado las cosas bastante bien<br/>No, he afrontado las cosas tan bien como siempre</li> <li>*7. He sido tan infeliz que he tenido dificultades para dormir<br/>Sí, la mayor parte del tiempo<br/>Sí, a veces<br/>No con mucha frecuencia<br/>No, en absoluto</li> <li>*8. Me he sentido triste o miserable<br/>Sí, la mayor parte del tiempo<br/>Sí, con bastante frecuencia<br/>No con mucha frecuencia<br/>No, en absoluto</li> <li>*9. He sido tan infeliz que he estado llorando<br/>Sí, la mayor parte del tiempo<br/>Sí, con bastante frecuencia<br/>Sólo ocasionalmente<br/>No, nunca</li> <li>*10. Se me ha ocurrido hacerme daño a mí misma<br/>Sí, con bastante frecuencia<br/>A veces<br/>Prácticamente nunca<br/>Nunca</li> </ol> |
|--|--|

Las categorías de las respuestas se puntúan 0,1,2 y 3 en función de la mayor gravedad del síntoma. Los apartados marcados con un asterisco (\*) se puntúan a la inversa (es decir, 3,2,1 y 0). La puntuación total se calcula sumando las puntuaciones de cada uno de los 10 apartados. Los usuarios pueden hacer copias de la escala sin más permiso siempre que respeten los derechos de autor (que se mantienen en el *British Journal of Psychiatry*) nombrando a los autores, el título y el origen del artículo en todas las copias reproducidas.

De Cunné ML, Rademacher R: The pediatrician's role in recognizing and intervening in postpartum depression. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:785-801.

## Capítulo 8 ■ El primer año

### Susan Feigelman

El primer año de vida está marcado por el crecimiento físico, la maduración, la adquisición de competencias y la reorganización psicológica. Estos cambios modifican cualitativamente la conducta y las relaciones sociales de los niños. Estos adquieren nuevas competencias en todos los dominios de desarrollo. El concepto de líneas de desarrollo resalta el modo en que las capacidades más complejas se construyen sobre las más simples; también es importante comprender que el desarrollo en cada dominio afecta al funcionamiento en todos los otros. Los parámetros de crecimiento físico y los valores normales de peso, longitud y circunferencia cefálica se encuentran en las gráficas de crecimiento de los

Centros para el Control de Enfermedades (v. figs. 9-1 y 9-2). La tabla 8-1 resume los principales hitos por dominio, mientras que la tabla 8-2 presenta información similar organizada según la edad.

### 0-2 MESES DE EDAD

En este período, el lactante experimenta un importante crecimiento. Los cambios fisiológicos permiten establecer pautas de alimentación eficaces y un ciclo de sueño-vigilia predecible. Las interacciones sociales ocurridas mientras los padres y los lactantes realizan esas tareas proporcionan el fundamento para el desarrollo cognitivo y emocional.

**DESARROLLO FÍSICO.** El peso de un recién nacido puede disminuir un 10% del peso al nacer durante la primera semana, como resultado de la excreción del exceso de líquido extravascular y la ingesta limitada.

**TABLA 8-1.** Hitos del desarrollo durante los 2 primeros años de vida

| HITO   | EDAD MEDIA DE CONSECUCCIÓN (MESES) | IMPLICACIONES PARA EL DESARROLLO   |
|--|------------------------------------|--|
| <b>MOTOR GROSERO</b>   |                                    |  |
| Cabeza firme, sentado  | 2                                  | Permite más interacción visual   |
| Empuja para sentarse, no retraso de la cabeza                          | 3                                  | Tono muscular  |
| Junta las manos en la línea media                                      | 3                                  | Autodescubrimiento de las manos  |
| Desaparece el reflejo cervical tónico asimétrico                       | 4                                  | Puede inspeccionar las manos en la línea media   |
| Se sienta sin soporte  | 5                                  | Aumento de la exploración  |
| Rueda de prono a supino  | 6,5                                | Flexión del tronco, riesgo de caídas   |
| Camina solo  | 12                                 | Exploración, control de la proximidad a los padres   |
| Corre  | 16                                 | Mayor dificultad de la supervisión   |
| <b>MOTOR FINO</b>  |                                    |  |
| Coge el sonajero   | 3,5                                | Uso de objetos   |
| Extiende para coger objetos  | 4                                  | Coordinación visual-motora   |
| Desaparece la prensión palmar  | 4                                  | Liberación voluntaria  |
| Transfiere objetos de una mano a otra                                  | 5,5                                | Comparación de objetos   |
| Prensión pulgar-otro dedo  | 8                                  | Capaz de explorar objetos pequeños   |
| Pasa páginas de libro  | 12                                 | Aumento de la autonomía durante el tiempo con libros   |
| Garabatea  | 13                                 | Coordinación visual-motora   |
| Construye torres de dos cubos  | 15                                 | Uso de objetos en combinación  |
| Construye torres de seis cubos   | 22                                 | Requiere coordinación visual y motora gruesa y fina  |
| <b>COMUNICACIÓN Y LENGUAJE</b>   |                                    |  |
| Sonríe en respuesta a cara, voz  | 1,5                                | Participación social más activa  |
| Baluceo monosilábico   | 6                                  | Experimentación con sonido, sentido del tacto  |
| Inhibe en respuesta a «no»   | 7                                  | Respuesta al tono (no verbal)  |
| Sigue orden de un paso con gesto                                       | 7                                  | Comunicación no verbal   |
| Sigue orden de una etapa sin gesto                                     | 10                                 | Lenguaje receptivo verbal (p. ej., «dámelo»)   |
| Dice «mamá» o «papá»   | 10                                 | Lenguaje expresivo   |
| Señala objetos   | 10                                 | Comunicación interactiva   |
| Pronuncia primera palabra real   | 12                                 | Comienza a etiquetar   |
| Pronuncia 4-6 palabras   | 15                                 | Adquisición de nombres de objetos y personas   |
| Pronuncia 10-15 palabras   | 18                                 | Adquisición de nombres de objetos y personas   |
| Pronuncia frases de dos palabras (p. ej., «zapato mamá»)               | 19                                 | Comienzo de la gramatización, se corresponde con un vocabulario de más de 50 palabras                        |
| <b>COGNITIVO</b>   |                                    |  |
| Fija momentáneamente la mirada en el punto donde desapareció el objeto | 2                                  | Ausencia de la permanencia del objeto (fuera de la vista, fuera de la mente) (p. ej., caída de bola de hilo) |
| Fija la mirada en su propia mano                                       | 4                                  | Autodescubrimiento, causa y efecto   |
| Entrechoca dos cubos   | 8                                  | Comparación activa de los objetos  |
| Descubre el juguete (después de buscarlo)                              | 8                                  | Permanencia del objeto   |
| Finge juego egocéntrico (p. ej., finge que bebe de vaso)               | 12                                 | Comienzo del pensamiento simbólico   |
| Usa una varilla para alcanzar el objeto                                | 17                                 | Capaz de relacionar acciones con la resolución de problemas  |
| Finge juego con muñeca (p. ej., le da el biberón)                      | 17                                 | Pensamiento simbólico  |

La nutrición mejora conforme el calostro es sustituido por leche materna más rica en grasa, el lactante aprende a agarrar y succionar con más eficacia la mama materna y la madre domina mejor la técnica de alimentación. Los lactantes recuperan o superan el peso del nacimiento a las 2 semanas de edad y deben ganar alrededor de 30 g/día durante el primer mes de vida (v. tabla 14-1). Este es el período de crecimiento posnatal más rápido. Los movimientos de los miembros consisten sobre todo en contorsiones incontroladas, con apertura y cierre de las manos sin finalidad aparente. La sonrisa se produce de modo involuntario. La dirección de la mirada, el giro de la cabeza y la succión se controlan mejor y, por tanto, pueden usarse para demostrar la percepción y la cognición del lactante. El giro preferente del lactante hacia la voz de la madre es una prueba de memoria de reconocimiento.

Se han descrito seis estados de la conducta (v. cap. 7). Inicialmente, el sueño y la vigilia se distribuyen de modo uniforme durante las 24 horas (fig. 8-1). La maduración neurológica explica la consolidación del sueño en bloques de 5 o 6 horas por la noche, con períodos de alerta breves para su alimentación. También se produce un aprendizaje; los lactantes cuyos padres son consistentemente más interactivos y estimulantes durante el día, aprenden a concentrar su sueño durante la noche.

**DESARROLLO COGNITIVO.** Las actividades de cuidado proporcionan estímulos visuales, táctiles, olfatorios y auditivos, que favorecen el desarrollo cognitivo. Los lactantes se habitúan a los estímulos familiares y prestan más atención cuando cambia el estímulo. Los lactantes pueden diferenciar entre patrones, colores y consonantes. Pueden recono-

cer las expresiones faciales (sonrisas) como parecidas, aunque aparezcan en caras diferentes. También pueden emparejar propiedades abstractas de los estímulos, como contorno, intensidad o patrón temporal, a través de distintas modalidades sensoriales. Por ejemplo, los lactantes de 2 meses de edad pueden discriminar los patrones rítmicos del lenguaje nativo frente al no nativo. Los lactantes parecen buscar activamente los estímulos, como si satisficieran una necesidad innata de dar sentido al mundo. Estos fenómenos representan la integración de los estímulos sensoriales en el sistema nervioso central.

**DESARROLLO EMOCIONAL.** El lactante depende del medio ambiente para satisfacer sus necesidades. La disponibilidad constante de un adulto de confianza para satisfacer las necesidades urgentes del lactante crea las condiciones de una conexión segura. La confianza básica, la primera de las fases psicosociales de Erikson, se desarrolla a medida que el lactante aprende que sus necesidades urgentes son cubiertas con regularidad. La constante disponibilidad de un adulto de confianza crea las condiciones de una conexión segura. Los lactantes que están constantemente en brazos como respuesta al sufrimiento, lloran menos al año de edad, y muestran una conducta menos agresiva a los 2 años. Los estudios transculturales muestran que en las sociedades en las que los bebés son transportados cerca de la madre, los bebés lloran menos que en las sociedades en las que los bebés son sólo llevados por ella periódicamente. El llanto normalmente tiene un máximo aproximadamente a las 6 semanas de edad, cuando los lactantes lloran hasta 3 h/día, después disminuye a 1 h o menos a los 3 meses.



TABLA 8-2. Patrones de conducta emergentes durante el primer año de vida\*

PERIODO NEONATAL (1.<sup>a</sup> 4 SEMANAS)

|          |  |
|----------|--|
| Prono:   | Actitud de flexión; gira la cabeza de lado a lado; la cabeza cuelga en suspensión ventral          |
| Supino:  | Generalmente flexionado y un poco rígido   |
| Visual:  | Puede fijar la cara a la luz en línea de visión; movimiento de «ojos de muñeca» al girar el cuerpo |
| Reflejo: | Respuesta de Moro activa; reflejos de pasos y colocación; reflejo de prensión activo               |
| Social:  | Preferencia visual por caras humanas   |

## AL MES

|         |   |
|---------|---|
| Prono:  | Piernas más extendidas; mantiene mentón elevado; gira la cabeza: la eleva momentáneamente hasta el plano del cuerpo en suspensión ventral |
| Supino: | Predomina postura tónica del cuello; flexible y relajado; la cabeza se retrasa al tirar hasta la posición sentada                         |
| Visual: | Observa a la persona; sigue objetos en movimiento   |
| Social: | Movimientos corporales en cadencia con la voz de otro en contacto social; comienza a sonreír  |

## A LOS 2 MESES

|         |  |
|---------|--|
| Prono:  | Eleva la cabeza un poco más; sostiene la cabeza en el plano del cuerpo en suspensión ventral |
| Supino: | Predomina postura cervical tónica; retraso de la cabeza al tirar hasta posición sentada      |
| Visual: | Sigue objeto en movimiento 180 grados  |
| Social: | Sonríe en contacto social; escucha voz y arrullo   |

## A LOS 3 MESES

|          |   |
|----------|---|
| Prono:   | Levanta cabeza y tórax con brazos extendidos; cabeza por encima de plano del cuerpo en suspensión ventral                                   |
| Supino:  | Predomina postura tónica del cuello; intenta alcanzar, aunque no lo consigue, objetos; saluda al juguete                                    |
| Sentado: | Retraso de la cabeza compensado parcialmente al tirar hasta posición sentada; control precoz con movimiento de bamboleo; espalda redondeada |
| Reflejo: | No persiste la respuesta de Moro típica; hace movimientos defensivos o reacciones de retirada selectivas                                    |
| Social:  | Contacto social mantenido; escucha música; dice «aa, gaga»  |

## A LOS 4 MESES

|             |   |
|-------------|---|
| Prono:      | Levanta cabeza y tórax, cabeza aproximadamente en eje vertical; piernas extendidas  |
| Supino:     | Predomina postura simétrica, manos en la línea media; alcanza y agarra objetos y se los lleva a la boca                                       |
| Sentado:    | La cabeza no se retrasa al tirar hasta postura sentada; cabeza firme, inclinada hacia delante; le gusta sentarse con soporte troncal completo |
| De pie:     | Cuando se le mantiene erecto, empuja con los pies   |
| Adaptativo: | Ve bola, pero no se mueve hacia ella  |
| Social:     | Ríe fuerte; puede mostrar desagrado si se rompe el contacto social; excitación al ver comida  |

## A LOS 7 MESES

|             |   |
|-------------|---|
| Prono:      | Rueda sobre sí mismo; gira; se arrastra o gatea (Knobloch)  |
| Supino:     | Eleva la cabeza; rueda sobre sí mismo; movimientos de retorcimiento   |
| Sentado:    | Se sienta brevemente, con soporte de la pelvis; se inclina hacia delante sobre las manos; espalda redondeada          |
| De pie:     | Puede soportar la mayor parte del peso; brinca activamente  |
| Adaptativo: | Alcanza y sujeta objetos grandes; transfiere objetos de una mano a otra; usa palma para prensión; arrastra bola       |
| Lenguaje:   | Forma sonidos vocales polisilábicos   |
| Social:     | Prefiere a la madre; balbucea; le gustan los espejos; responde a cambios en el contenido emocional de contacto social |

## A LOS 10 MESES

|             |   |
|-------------|---|
| Sentado:    | Se sienta solo y permanece sentado indefinidamente sin soporte, con la espalda recta  |
| De pie:     | Empuja hacia la posición erecta; «navega» o camina apoyado en los muebles   |
| Motor:      | Se arrastra o gatea   |
| Adaptativo: | Sujeta objetos con el pulgar y el índice; hurga en las cosas con el índice; coge bola con movimiento de pinza asistida; descubre el juguete oculto; intenta recoger el objeto caído; suelta el objeto sujeto por otra persona |
| Lenguaje:   | Sonidos consonantes repetidos (ma-ma, pa-pa)  |
| Social:     | Responde al sonido de nombre; juega a ¡cucú! o a dar palmadas; dice adiós con la mano   |

## AL AÑO

|             |   |
|-------------|---|
| Motor:      | Camina cogido de la mano (48 semanas); se levanta independientemente; varios pasos (Knobloch)                               |
| Adaptativo: | Coge bola con movimiento de pinza del pulgar y el índice, sin ayuda; entrega el objeto a otra persona bajo petición o gesto |
| Lenguaje:   | Unas pocas palabras, además de «mamá, papá»   |
| Social:     | Juego simple con pelota; ajusta la postura al vestirse  |

\*Los datos proceden de Gesell (revisión de Knobloch), Shirley, Provence, Wolf, Bailey y otros.

Knobloch H, Stevens F, Malone A F: *Manual of Developmental Diagnosis*. Hagerstown, MD, Harper & Row, 1980.

El significado emocional de cualquier experiencia depende tanto del temperamento individual del niño como de las respuestas de los padres (v. tabla 6-1). Considérese el impacto de diferentes pautas de alimentación. En general, el hambre incrementa la tensión; al aumentar la urgencia, el lactante llora, el progenitor ofrece el biberón o la mama preparada y la tensión se disipa. Los lactantes alimentados «a demanda» de forma constante perciben esta relación entre sufrimiento, llegada del progenitor y alivio del hambre. La mayoría de los lactantes alimentados de acuerdo con un horario fijo adapta con rapidez su ciclo de hambre a ese horario. Los que no pueden hacerlo debido a que están temperamentamente predispuestos a ritmos biológicos irregulares, experimentan períodos de hambre no satisfecha y otros de alimentación no deseada, cuando ya están satisfechos. De modo similar, los lactantes alimentados a conveniencia de los padres, sin atender a los signos de hambre del niño ni a un horario fijo, pueden no experimentar consistentemente la alimentación como una reducción agradable de la tensión. Suelen ser más irritables y presentar inestabilidad fisiológica (regurgitación, diarrea, aumento escaso de peso), junto con problemas de conducta posteriores.

IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y LOS PEDIATRAS. El éxito o el fracaso al establecer los ciclos de alimentación y de sueño determina los sentimientos de eficacia de los padres. Cuando las cosas van bien, ceden la ansiedad y la ambivalencia de los padres, así como el agotamiento de las primeras semanas. Circunstancias del lactante (cólicos) o conflictos familiares lo impedirán. Con la recuperación física después del parto y la normalización endocrinológica, desaparece la leve depresión posparto que afecta a muchas mujeres. Si la madre continúa sintiéndose triste, incapaz de afrontar la situación y ansiosa, debe considerarse la posibilidad de que exista una depresión posparto de moderada a grave, presente en 10% de las mujeres puerperas. La depresión grave que aparece durante el embarazo o en el posparto amenaza la relación madre-hijo, y es un factor de riesgo para problemas cognitivos y conductistas posteriores. El pediatra debe ser el primer profesional que detecte la madre deprimida y debería ayudarla a buscar tratamiento (v. cap. 7).

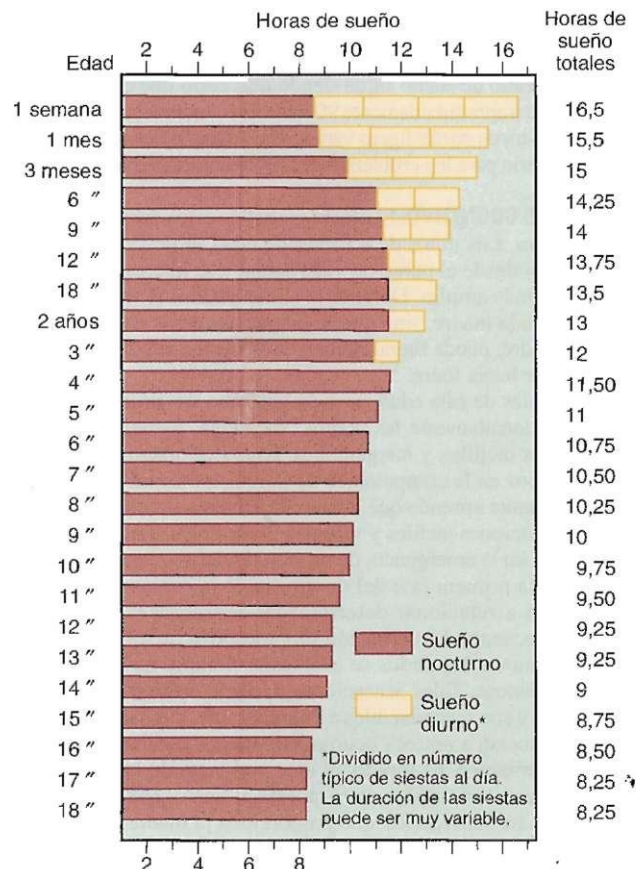


Figura 8-1. Requerimientos típicos de sueño en los niños. (De Ferber R: *Solve Your Child's Sleep Problems*. Nueva York, Simon & Schuster, 1985.)

## 26 MESES DE EDAD

Hacia los 2 meses, la aparición de sonrisas voluntarias (sociales) y el mayor contacto ocular marcan un cambio en la relación padres-hijo, que resalta la sensación de aquéllos de ser amados. Durante los meses siguientes la gama de control motor y social y la participación cognitiva del lactante aumentan de forma espectacular. La regulación mutua adopta la forma de intercambios sociales complejos, lo cual provoca un fuerte apego y disfrute mutuo. Los padres están menos cansados.

**DESARROLLO FÍSICO.** Entre los 3 y 4 meses de edad, la velocidad de crecimiento disminuye hasta alrededor de 20 g/día (v. tabla 14-1 y figs. 9-1 y 9-2). A los 4 meses se duplica el peso al nacer. Ceden los reflejos precoces que limitaban el movimiento voluntario. La desaparición del reflejo cervical tónico asimétrico permite que el lactante comience a examinar y manipular con ambas manos los objetos situados en la línea media (v. cap. 591). La desaparición del reflejo de prensión precoz permite al lactante sostener los objetos y soltarlos de forma voluntaria. Un objeto nuevo puede provocar el intento, aunque ineficaz, de alcanzarlo. También cambia la calidad de los movimientos espontáneos, desde retorcimientos amplios hasta movimientos circulares más pequeños, que se han descrito como «movimientos inquietos». La ausencia o anomalía de esos movimientos inquietos puede constituir un factor de riesgo para anomalías neurológicas posteriores.

El control progresivo de la flexión del tronco hace posible rodar intencionadamente. Una vez que el lactante es capaz de mantener estable la cabeza mientras está sentado, le será posible examinar los objetos con un movimiento horizontal de la mirada, en vez de simplemente elevar la mirada hacia ellos, y podrá comenzar a comer con cuchara. Al mismo tiempo, la maduración del sistema visual permite una mayor profundidad de la visión.

En este período, los lactantes alcanzan una regulación estable de las fases y unos ciclos regulares sueño-vigilia. El requerimiento total de sueño es de alrededor de 14-16 horas diarias, de las cuales 9-10 corresponden a la noche y 2 siestas/día. Alrededor del 70% de los lactantes duerme 6-8 horas seguidas a los 6 meses de edad (v. fig. 8-1). A los 4-6 meses, el electroencefalograma de sueño muestra un patrón maduro, con demarcación neta de la fase de movimientos oculares rápidos (REM) y 4 fases de sueño no REM. El ciclo de sueño sigue siendo más corto que en el adulto (50-60 min, frente a aproximadamente 90 min). En consecuencia, el lactante se despierta o entra en sueño ligero varias veces durante la noche, lo que prepara el escenario para los problemas conductuales de sueño (v. cap. 18).

**DESARROLLO COGNITIVO.** El efecto global de estos avances es un cambio cualitativo. Los niños de 4 meses de edad se describen como «recién nacidos» desde el punto de vista social y se interesan por un mundo cada vez más amplio. Durante la alimentación, el lactante ya no se centra sólo en la madre, sino que se distrae con otras cosas. En los brazos de su madre, puede literalmente «observar los alrededores» y quizá prefiera mirar hacia fuera.

Los lactantes de esta edad también exploran sus propios cuerpos, se miran intencionadamente las manos, vocalizan, balbucean y se tocan las orejas, las mejillas y los genitales. Esas exploraciones representan una fase precoz en la comprensión de la relación causa-efecto, a medida que el lactante aprende que los movimientos musculares voluntarios generan sensaciones táctiles y visuales predecibles. También desempeñan un papel en la emergencia de un sentido del yo, separado de la madre. Esta es la primera fase del desarrollo de la personalidad. Los lactantes llegan a relacionar determinadas sensaciones a través de la repetición frecuente. La sensación propioceptiva de mantener la mano levantada y mover los dedos se acompaña siempre de la visión de los dedos moviéndose. Tales sensaciones de «yo» están consistentemente relacionadas y son reproducibles a voluntad. En contraste, las sensaciones que se asocian a «otros» ocurren con menos regularidad y en combinaciones variables. El sonido, el olor y el tacto de la madre en ocasiones aparecen con rapidez en respuesta al llanto, aunque otras veces no aparecen. La satisfacción que proporciona la madre ti a otros adultos queridos continúa el proceso del apego.

**DESARROLLO EMOCIONAL Y COMUNICACIÓN.** El bebé exhibe interacciones cada vez más elaboradas y amplias. Las emociones primarias de

ira, alegría, interés, miedo, disgusto y sorpresa aparecen en contextos adecuados, como expresiones faciales distintas. Durante el contacto cara a cara, el lactante y el adulto de confianza emparejan las expresiones afectivas (sonrisa o sorpresa) en alrededor del 30% de las ocasiones. El inicio de los «juegos» (imitación facial, canciones, juegos de manos) aumenta el desarrollo social. Dicho comportamiento cara a cara revela la capacidad del lactante para compartir los estados emocionales, el primer caso en el desarrollo de la comunicación. Los hijos de padres con depresión muestran un patrón diferente, pasan menos tiempo en movimiento coordinado con sus padres y hacen menos esfuerzos para recuperar el contacto. En vez de ira, muestran tristeza y pérdida de energía conforme los padres siguen sin estar disponibles.

**IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y LOS PEDIATRAS.** La maduración motora y sensorial convierte a los lactantes de 3-6 meses en más interesados e interactivos. Algunos padres perciben como rechazo el giro hacia el exterior de sus hijos de 4 meses, y en su interior temen que los niños hayan dejado de amarles. Sin embargo, para la mayoría éste es un período feliz. Comunican emocionados que pueden «mantener una conversación» con sus hijos, expresada con vocalizaciones y actitudes de escucha. Los pediatras comparten su júbilo, ya que el bebé parece responder a los juegos, contacta con la mirada y se mueve de forma rítmica. Si la visita no resulta distendida y relajada, se deben descartar estrés social, disfunción familiar, enfermedad mental paterna o problemas en la relación lactante-padres. Hay que tranquilizar a los padres en el sentido de que la respuesta a las necesidades emocionales del lactante no van a provocar que se convierta en un niño «mimado». La administración de vacunas y la extracción de sangre mientras el niño está sentado en el regazo de los padres aumenta la tolerancia al dolor.

## 6-12 MESES DE EDAD

Con el logro de la sedestación aumenta la movilidad y nuevas habilidades para explorar el mundo de su alrededor, los lactantes de 6 a 12 meses muestran avances en la comprensión cognitiva y la competencia de comunicación, y aparecen nuevas tensiones alrededor de temas de conexión y separación. Los lactantes desarrollan voluntad e intenciones propias, características que la mayoría de los padres percibe con agrado, pero que a otros les resultan difíciles de aceptar.

**DESARROLLO FÍSICO.** La velocidad de crecimiento se frena (v. tabla 14-1 y figs. 9-1 y 9-2). Hacia el 1.º cumpleaños, el peso al nacer se ha triplicado, la longitud ha aumentado en un 50% y el perímetro craneal ha aumentado en 10 cm. La capacidad para sentarse sin soporte (alrededor de los 6-7 meses) y la de girar sentado (alrededor de los 9-10 meses), les proporcionan más oportunidades para manipular varios objetos al mismo tiempo y experimentar con nuevas combinaciones de ellos. Estas exploraciones se ven facilitadas por la emergencia de la prensión con el pulgar (hacia los 9 meses) y una eficaz prensión con pinza hacia los 12 meses de edad. Muchos lactantes comienzan a reptar y a empujar para incorporarse hacia los 8 meses, seguido por la deambulación con ayuda. Algunos caminan al cumplir un año. Los avances motores guardan relación con la mayor mielinización y el crecimiento cerebeloso. Las habilidades motoras groseras amplían el campo de exploración del lactante y crea nuevos peligros físicos, así como oportunidades de aprendizaje. Se produce la erupción de los dientes, que suele comenzar con los incisivos centrales inferiores (tabla 8-3). El desarrollo de los dientes también refleja la maduración esquelética y la edad ósea, aunque existe una amplia variación individual (tabla 8-4).

**DESARROLLO COGNITIVO.** El lactante de 6 meses de edad ha descubierto sus manos y pronto aprenderá a manipular objetos. Al principio, el niño se lo lleva todo a la boca. Con el paso del tiempo, coge los nuevos objetos, los inspecciona, los pasa de una mano a otra, los entretoca, los deja caer y después se los lleva a la boca. Cada acción representa una idea no verbal sobre la finalidad de las cosas (en términos de Piaget, un *esquema*). La complejidad del juego de un lactante, la forma como combina diferentes esquemas, proporciona un índice útil del desarrollo cognitivo a cada edad. El placer, la persistencia y la energía con la que el lactante se enfrenta a esos retos sugieren la existencia de un

TABLA 8-3. Cronología de la dentición humana (dientes primarios o temporales y secundarios o permanentes)

|                                  | CALCIFICACIÓN                                 |             | EDAD DE ERUPCIÓN |             | EDAD DE CAÍDA |            |
|----------------------------------|---|-------------|------------------|-------------|---------------|------------|
|                                  | Comienza a                                    | Completa a  | Superiores       | Inferiores  | Superiores    | Inferiores |
| <b>DIENTES PRIMARIOS</b>         |   |             |                  |             |               |            |
| Incisivos centrales              | 5. <sup>o</sup> mes fetal                     | 18-24 meses | 6-8 meses        | 5-7 meses   | 7-8 años      | 6-7 años   |
| Incisivos laterales              | 5. <sup>o</sup> mes fetal                     | 18-24 meses | 8-11 meses       | 7-10 meses  | 8-9 años      | 7-8 años   |
| Caninos                          | 6. <sup>o</sup> mes fetal                     | 30-36 meses | 16-20 meses      | 16-20 meses | 11-12 años    | 9-11 años  |
| Primeros molares                 | 5. <sup>o</sup> mes fetal                     | 24-30 meses | 10-16 meses      | 10-16 meses | 10-11 años    | 10-12 años |
| Segundos molares                 | 6. <sup>o</sup> mes fetal                     | 36 meses    | 20-30 meses      | 20-30 meses | 10-12 años    | 11-13 años |
| <b>DIENTES SECUNDARIOS</b>       |   |             |                  |             |               |            |
| Incisivos centrales              | 3-4 meses                                     | 9-10 años   | 7-8 años         | 6-7 años    |               |            |
| Incisivos laterales              | Sup., 10-12 meses<br>Int., 3-4 meses          | 10-11 años  | 8-9 años         | 7-8 años    |               |            |
| Caninos                          | 4-5 meses                                     | 12-15 años  | 11-12 años       | 9-11 años   |               |            |
| Primeros premolares (bicúspides) | 18-21 meses                                   | 12-13 años  | 10-11 años       | 10-12 años  |               |            |
| Segundos premolares (bicúspides) | 24-30 meses                                   | 12-14 años  | 10-12 años       | 11-13 años  |               |            |
| Primeros molares                 | Nacimiento                                    | 9-10 años   | 6-7 años         | 6-7 años    |               |            |
| Segundos molares                 | 30-36 meses                                   | 14-16 años  | 12-13 años       | 12-13 años  |               |            |
| Terceros molares                 | Superiores, 7-9 años<br>Inferiores, 8-10 años | 18-25 años  | 17-22 años       | 17-22 años  |               |            |

Adaptada del gráfico preparado por P.K. Losch. Harvard School of Dental Medicine, que proporcionó los datos para esta tabla.

impulso intrínseco o motivación de maestría. La conducta de maestría ocurre cuando el lactante se siente seguro; aquél con conexiones menos seguras experimenta menos y muestra menos competencia.

Un hito fundamental es la percepción hacia los 9 meses de la **permanencia** (constancia) **del objeto**, la comprensión de que los objetos siguen existiendo aunque no se vean. A los 4-7 meses, los lactantes buscan una bola de hilo que se ha caído, pero la olvidan rápidamente si no la ven. Una vez comprendida la constancia del objeto, el lactante persiste en la búsqueda y es capaz de encontrar objetos ocultos bajo un paño o detrás de la espalda del examinador. El juego de «¡cucú!» produce un placer ilimitado, ya que el niño recupera de forma mágica al otro jugador. Los acontecimientos parecen ocurrir como resultado de las propias actividades del niño.

**DESARROLLO EMOCIONAL.** El advenimiento de la permanencia del objeto se corresponde con cambios cualitativos en el desarrollo social y comunicativo. Los lactantes miran alternativamente a un extraño que se aproximan y a los padres, y pueden aferrarse a la persona conocida o llorar con ansiedad, «extrañando». Es frecuente que las separaciones resulten más difíciles. Los lactantes que han dormido bien por la noche durante meses, comienzan a despertarse y llorar con frecuencia, como si quisiesen convencerse de que los padres están en la habitación de al lado.

Aparece también una nueva necesidad de autonomía. La escasa ganancia de peso a esta edad con frecuencia es reflejo de una lucha entre la independencia que empieza a tener el lactante y el control parental del acto de la comida. El uso del método de alimentación de las 2 cucharas (una para el niño y otra para el padre), de comida que pueda comerse con los dedos y de una silla elevada con una bandeja puede evitar potenciales problemas. Aparecen por primera vez las rabietas, conforme los impulsos de autonomía y maestría entran en conflicto con el control parental y con las capacidades, todavía limitadas, del propio lactante.

**COMUNICACIÓN.** A los 7 meses de edad, los lactantes son expertos en la comunicación no verbal, expresan una gama de emociones y responden al tono vocal y las expresiones faciales. Alrededor de los 9 meses de edad, los lactantes se dan cuenta de que las emociones pueden compartirse entre las personas; muestran a los padres los juguetes como forma de compartir sus sentimientos de felicidad. Entre los 8 y los 10 meses de edad, el balbuceo adopta una nueva complejidad, con muchas sílabas («ba-da-ma») e inflexiones que imitan a las del lenguaje nativo. Los lactantes pierden en este momento la capacidad para distinguir entre sonidos vocales que son indiferenciados en su idioma nativo. La interacción social (adultos atentos que se turnan para vocalizar con el lactante) influye profundamente la adquisición y producción de nuevos sonidos. La primera palabra verdadera, es decir, un sonido usado de for-

ma constante para referirse a un objeto o a una persona específicos, aparece al mismo tiempo que el descubrimiento de la permanencia del objeto. Los libros de dibujos proporcionan en este momento un contexto ideal para la adquisición del lenguaje verbal. Con un libro familiar como foco de atención compartido, los padres y el niño repiten ciclos de señalar y nombrar, con elaboración y retroalimentación por parte de los padres.

**IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y LOS PEDIATRAS.** Con la reorganización del desarrollo que se produce hacia los 9 meses de edad, vuelven a aparecer los problemas de alimentación y sueño no resueltos con anterioridad. En la visita de los 6 meses, el pediatra puede preparar a los padres para que interpreten esos problemas como resultados del progreso del desarrollo y no como un signo de regresión. Se debería animar a los padres a planificar por adelantado las separaciones necesarias e inevitables (p. ej., niñera, guardería). Las rutinas de preparación pueden facilitar estas separaciones. La introducción de un «**objeto transicional**» puede permitir que el lactante se autoconsuele en ausencia de los padres.

El recelo del lactante hacia los extraños dificulta muchas veces la exploración de los 9 meses, sobre todo en los niños temperamentamente predispuestos a la reacción negativa frente a situaciones no familiares. Inicialmente, el pediatra debería evitar el contacto ocular directo con el niño. El tiempo dedicado a charlar con la madre o el padre y a ofrecer al niño un juguete pequeño, lavable, se verá recompensado con una mayor colaboración. La exploración puede continuarse en el regazo del progenitor cuando sea posible.

- Brazelton TB: *Touchpoints: The Essential Reference*. Reading, MA, Addison-Wesley, 1992.
- Hunziker UA, Barr RG: Increased carrying reduces infant crying: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 1986;77:641-648.
- Jusezyk PW: Chunking language input to find patterns. In Rakison DH, Oakes LM (editors): *Early Category and Concept Development: Making Sense of the Blooming, Buzzing Confusion*. New York, Oxford, 2003.
- Kuhl PK: Human speech and birdsong: Communication and the social brain. *Proc Natl Acad Sci* 2003;100:9645.
- McLern KT, Minkovitz CS, Strobino DM, Marks E, Hou W: The timing of maternal depressive symptoms and mothers' parenting practices with young children: implications for pediatric practice. *Pediatrics* 2006;118:e174-e182.
- Stem D: *The Interpersonal World of the Infant*. New York, Basic Books, 1985.
- Zuckerman BS, Frank DA, Augustyn M: Infancy and toddler years. In Levine MD, Carey WB, Crocker AC (editors): *Developmental-Behavioral Pediatrics*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 24-37.

TABLA 8-4. Aparición de los centros de osificación en las radiografías durante la lactancia y la niñez

| NIÑOS: EDAD DE APARICIÓN*  | HUESOS Y CENTROS EPIFISIARIOS  | NINAS: EDAD DE APARICIÓN*    |
|--|--------------------------------|------------------------------|
| <b>CABEZA DEL NÚMERO</b>   |                                |                              |
| 3 semanas  |                                | 3 semanas                    |
| <b>HUESOS DEL CARPO</b>  |                                |                              |
| 2 meses ± 2 meses  | Grande                         | 2 meses ± 2 meses            |
| 3 meses ± 2 meses  | Ganchoso                       | 2 meses ± 2 meses            |
| 30 meses ± 16 meses  | Triangular'                    | 21 meses ± 14 meses          |
| 42 meses ± 19 meses  | Semilunar'                     | 34 meses ± 13 meses          |
| 67 meses ± 19 meses  | Trapezio'                      | 47 meses ± 14 meses          |
| 69 meses ± 15 meses  | Trapezoide'                    | 49 meses ± 12 meses          |
| 66 meses ± 15 meses  | Escafoide'                     | 51 meses ± 12 meses          |
| No se dispone de norma   | Pisiforme'                     | No se dispone de norma       |
| <b>HUESOS DEL METACARPO</b>  |                                |                              |
| 18 meses ± 5 meses   |                                | 12 meses ± 3 meses           |
| 20 meses ± 5 meses   | III                            | 13 meses ± 3 meses           |
| 23 meses ± 6 meses   | IV                             | 15 meses ± 4 meses           |
| 26 meses ± 7 meses   | V                              | 16 meses ± 5 meses           |
| 32 meses ± 9 meses   | I                              | 18 meses ± 5 meses           |
| <b>DEDOS DE LAS MANOS (EPÍFISIS)</b>   |                                |                              |
| 16 meses ± 4 meses   | Falange proximal, 3.º dedo     | 10 meses ± 3 meses           |
| 16 meses ± 4 meses   | Falange proximal 2.º dedo      | 11 meses ± 3 meses           |
| 17 meses ± 5 meses   | Falange proximal 4.º dedo      | 11 meses ± 3 meses           |
| 19 meses ± 7 meses   | Falange distal 1.º dedo        | 12 meses ± 4 meses           |
| 21 meses ± 5 meses   | Falange proximal 5.º dedo      | 14 meses ± 4 meses           |
| 24 meses ± 6 meses   | Falange media 3.º dedo         | 15 meses ± 5 meses           |
| 24 meses ± 6 meses   | Falange media 4.º dedo         | 15 meses ± 5 meses           |
| 26 meses ± 6 meses   | Falange media 2.º dedo         | 16 meses ± 5 meses           |
| 28 meses ± 6 meses   | Falange distal 3.º dedo        | 18 meses ± 4 meses           |
| 28 meses ± 6 meses   | Falange distal 4.º dedo        | 18 meses ± 5 meses           |
| 32 meses ± 7 meses   | Falange proximal 1.º dedo      | 20 meses ± 5 meses           |
| 37 meses ± 9 meses   | Falange distal 5.º dedo        | 23 meses ± 6 meses           |
| 37 meses ± 8 meses   | Falange distal 2.º dedo        | 23 meses ± 6 meses           |
| 39 meses ± 10 meses  | Falange media 5.º dedo         | 22 meses ± 7 meses           |
| 152 meses:118 meses  | Sesamóide (aductor del pulgar) | 121 meses:113 meses          |
| <b>CADERA Y RODILLA</b>  |                                |                              |
| En general presente al nacer   | Fémur distal                   | En general presente al nacer |
| En general presente al nacer   | Tibia proximal                 | En general presente al nacer |
| 4 meses ± 2 meses  | Cabeza del fémur               | 4 meses ± 2 meses            |
| 46 meses ± 11 meses  | Rótula                         | 29 meses ± 7 meses           |
| <b>PIE Y TOBILLO'</b>  |                                |                              |
| Los valores representan medias + desviación estándar, cuando es aplicable.   |                                |                              |
| *Al mes más próximo.   |                                |                              |
| 'Excepto para los huesos grande y ganchoso, la variabilidad de los centros carpianos es demasiado grande como para que esos centros tengan utilidad clínica.   |                                |                              |
| 'Existen estándares para el caso del pie aunque, como hay una gran variabilidad, incluso de tipo familiar, tienen escasa utilidad clínica.   |                                |                              |
| Las normas representan un compuesto de los datos publicados por el Fels Research Institute, Yellow Springs, OH (Pyle SI, Sontag L: <i>Am J Roentgeno</i> /1943:49:102) y datos no publicados de la Brush Foundation, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, y la Harvard School of Public Health, Boston, MA. Compilado por Lieb, Buefl y Pyle. |                                |                              |

niños que empiezan a caminar tienen unas piernas relativamente cortas y un torso relativamente largo, con una lordosis lumbar exagerada y un abdomen saliente. El crecimiento cerebral, con una mielinización continua, produce un aumento en el perímetro craneal de 2 cm en este año.

La mayoría de los niños comienza a caminar de forma independiente cerca del primer cumpleaños; algunos no lo hacen hasta los 15 meses. El hecho de andar antes no se asocia con desarrollo avanzado en otras áreas. El lactante camina con una marcha de base amplia, con las rodillas dobladas y los brazos flexionados por los codos; todo el torso rota con cada paso; los dedos de los pies pueden apuntar hacia dentro o hacia fuera y los pies se apoyan planos contra el suelo. La apariencia es de genu varo (piernas en paréntesis). El perfeccionamiento subsiguiente proporciona mayor estabilidad y menor consumo de energía. Después de varios meses de práctica, el centro de gravedad se desvía hacia atrás y el torso permanece más estable, mientras que las rodillas se extienden y los brazos oscilan a los lados del cuerpo para mejorar el equilibrio. Las punteras se mantienen mejor alineadas y el niño es capaz de pararse, girar e inclinarse sin caerse (v. caps. 671 y 672).

**DESARROLLO COGNITIVO.** La exploración del medio ambiente aumenta en paralelo con una mayor destreza (alcance, sujeción y suelta) y movilidad. El aprendizaje sigue los preceptos de la fase sensitivo-motora de Piaget. Los niños que comienzan a andar manipulan los objetos de formas nuevas para crear efectos interesantes, como el apilamiento de bloques o la introducción de los mismos en la ranura del reproductor de discos del ordenador. También es probable que use determinados objetos para su finalidad pretendida (peine para el pelo, vaso para beber). La imitación de los padres y los hermanos mayores también proporciona un modo de aprendizaje importante. Los juegos de simulación (simbólicos) se centran en el propio cuerpo del niño (pretende beber de un vaso vacío) [tabla 9-1; v. tabla 8-1].

**DESARROLLO EMOCIONAL.** El lactante que se está aproximando al hito de dar los primeros pasos puede mostrarse irritable. Una vez que comienza a caminar, se produce un cambio marcado del humor predominante. Este niño parece «intoxicado» o «ido» con su nueva capacidad y el poder de controlar la distancia entre él mismo y sus padres. El niño explorador gira alrededor de los padres, se aleja y después vuelve al contacto tranquilizador y se aleja de nuevo. Un niño con un apego seguro usará al progenitor como base segura a partir de la cual explorar de forma independiente. Orgulloso de sus logros, el niño ilustra el estadio de Erikson de autonomía y separación. El niño que empieza a andar que es excesivamente controlado y se le quita la intención de la exploración activa sentirá dudas, vergüenza, ira e inseguridad. Todos los niños tendrán rabietas, lo cual refleja su incapacidad para posponer su satisfacción, suprimir o desplazar la ira o comunicar verbalmente sus estados emocionales. La calidad de la relación madre-hijo puede moderar los efectos negativos de la organización del cuidado del niño cuando los padres trabajan.

**DESARROLLO LINGÜÍSTICO.** El lenguaje receptivo precede al expresivo. Cuando el lactante pronuncia sus primeras palabras, hacia los 12 meses, ya responde de forma adecuada a varias expresiones simples, como «no», «adiós» y «dame». Hacia los 15 meses, el niño normal señala las principales partes del cuerpo y usa cuatro o seis palabras de forma espontánea y correcta, entre ellas nombres propios. Los niños pequeños también exhiben una jerga polisilábica (v. tablas 8-1 y 9-1), pero no parece importarles que nadie les entienda. La mayor parte de la comunicación de deseos e ideas continúa siendo no verbal.

**IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y PEDIATRAS.** Los padres pueden expresar preocupación sobre la escasez de la ingesta conforme se ralentiza el crecimiento. La gráfica de crecimiento debería tranquilizarlos. Los padres incapaces de recordar cualquier otro hito, sí suelen acordarse de cuándo comenzó a caminar el niño, quizá debido al significado simbólico de la marcha como un acto de independencia. Todos los niños deberían ser animados a explorar su medio ambiente; la capacidad de un niño para deambular fuera de la vista también aumenta evidentemente los riesgos de lesión y la necesidad de supervisión.

En la consulta, muchos niños que comienzan a andar se sienten cómodos examinando el cuarto de exploración, pero se cogen a los padres

## Capítulo 9 ■ Segundo año

### Susan Feigelman

Las habilidades que se adquieren en el segundo año de vida dan forma al sentido de sí mismo y de los otros. El niño tiene una independencia recientemente encontrada; la capacidad de caminar permite una separación, pero el niño todavía continúa necesitando una proximidad segura a sus padres. Aproximadamente a los 18 meses de edad, la emergencia del pensamiento simbólico y el lenguaje causa una reorganización del comportamiento, con implicaciones a través de muchas facetas del desarrollo.

### EDAD 12-18 MESES

**DESARROLLO FÍSICO.** La velocidad de crecimiento disminuye más durante el segundo año de vida (v. tabla 14-1) y se reduce el apetito. Los

TABLA 9-1. Patrones de conducta que aparecen entre los 1-5 años de edad\*

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>15 MESES</b>    |   |
| <b>Motor:</b>      | Camina solo; gatea para subir escaleras   |
| <b>Adaptativo:</b> | Construye torres de 3 cubos; pinta una línea con una tiza; mete pasas en frascos  |
| <b>Lenguaje:</b>   | Jerga; obedece órdenes simples; puede nombrar un objeto familiar (pelota)   |
| <b>Social:</b>     | Indica algunos deseos o necesidades señalando; abraza a los padres  |
| <b>18 MESES</b>    |   |
| <b>Motor:</b>      | Corre rígido; se sienta en sillas pequeñas; sube escaleras andando, sujeto por una mano; explora cajones y papeleras  |
| <b>Adaptativo:</b> | Construye una torre de cuatro cubos; imita garabateo; imita trazo vertical; saca pasas del frasco   |
| <b>Lenguaje:</b>   | 10 palabras (media); nombra figuras; identifica una o más partes del cuerpo   |
| <b>Social:</b>     | Come solo; pide ayuda en caso de necesitarla; puede quejarse cuando está mojado o sucio; besa a los padres frunciendo los labios  |
| <b>24 MESES</b>    |   |
| <b>Motor:</b>      | Corre bien; sube y baja escalones de uno en uno; abre puertas; se sube a muebles; salta   |
| <b>Adaptativo:</b> | Construye torre de 7 cubos (6 a 21 meses); garabateo circular; imita trazo horizontal; pliega papel imitando  |
| <b>Lenguaje:</b>   | Une tres palabras (sujeto, verbo, objeto)   |
| <b>Social:</b>     | Coge bien la cuchara; cuenta con frecuencia las experiencias inmediatas; ayuda a desvestirse; escucha historia con dibujos  |
| <b>30 MESES</b>    |   |
| <b>Motor:</b>      | Sube escaleras alternando los pies  |
| <b>Adaptativo:</b> | Construye torre de 9 cubos; pinta trazos verticales y horizontales, pero en general no los une para pintar una cruz; imita trazo circular para dibujar figuras cerradas                 |
| <b>Lenguaje:</b>   | Se refiere a sí mismo con el pronombre «yo»; conoce su nombre completo  |
| <b>Social:</b>     | Ayuda a recoger; finge en el juego  |
| <b>36 MESES</b>    |   |
| <b>Motor:</b>      | Monta en triciclo; se mantiene momentáneamente sobre un pie   |
| <b>Adaptativo:</b> | Construye torre de 10 cubos; imita la construcción de un «puente» de 3 cubos; copia un círculo; imita una cruz  |
| <b>Lenguaje:</b>   | Sabe su edad y su sexo; cuenta 3 objetos correctamente; repite 3 números o una frase de 6 sílabas   |
| <b>Social:</b>     | Juega a juegos sencillos (en «paralelo» con otros niños); ayuda a vestirse (desabotona las prendas y se pone los zapatos); se lava las manos  |
| <b>48 MESES</b>    |   |
| <b>Motor:</b>      | Salta a la pata coja; lanza una pelota por encima de la cabeza; utiliza tijeras para recortar figuras; sube bien  |
| <b>Adaptativo:</b> | Copia puente a partir de un modelo; imita la construcción de «puerta» de 5 cubos; copia cruz y cuadrado; dibuja un hombre con 2 a 4 partes, además de la cabeza; nombra más de 2 líneas |
| <b>Lenguaje:</b>   | Cuenta 4 monedas con exactitud; narra una historia  |
| <b>Social:</b>     | Juega con varios niños, con comienzo de interacción social e interpretación de papel; va solo al aseo.  |
| <b>60 MESES</b>    |   |
| <b>Motor:</b>      | Salta   |
| <b>Adaptativo:</b> | Copia triángulo; distingue entre dos pesos  |
| <b>Lenguaje:</b>   | Nombra 4 colores; repite frases de 10 sílabas; cuenta 10 monedas correctamente  |
| <b>Social:</b>     | Se viste y desviste; pregunta sobre el significado de palabras; juega a interpretar papeles domésticos  |

\*Datos procedentes de Gesell (revisados por Knobloch), Shirley, Provence, Wolf, Bailey y otros. Después de los 5 años, las escalas Stanford-Binet, Wechsler-Bellevue y otras, proporcionan las estimaciones más exactas del nivel de desarrollo. Para obtener su mayor valor, esas escalas deben ser utilizadas por una persona con experiencia y cualificación.

por la tensión que les provoca la exploración. Realizar la mayor parte de la exploración física en el regazo de los padres puede ayudar a disipar el miedo a la separación. Los lactantes que parecen alterarse más en los brazos de sus padres, en vez de tranquilizarse, o que evitan a sus padres en momentos de tensión pueden tener un lazo inseguro. Los niños pequeños que ante una situación de estrés buscan consuelo en extraños en vez de en sus padres, son motivo de especial preocupación. Los conflictos entre independencia y seguridad se manifiestan en las cuestiones de disciplina, rabieta temperamental, entrenamiento en el control de esfínteres y cambios en los comportamientos de la alimentación. Los padres deberían ser aconsejados sobre estas materias en el marco de un desarrollo normal.

## 18-24 MESES DE EDAD

**DESARROLLO FÍSICO.** A esta edad el desarrollo motor progresa, y mejoran el equilibrio y la agilidad, la adquisición de la carrera y la subida

de escaleras. La altura y el peso aumentan de modo uniforme durante este año, con aumento de 12,7 cm y 2,26 kg. A los 24 meses, los niños miden aproximadamente la mitad de su talla adulta final. El crecimiento de la cabeza se frena un poco (figs. 9-1 y 9-2; v. también tabla 14-1). A los 2 años de edad se ha adquirido el noventa por ciento del perímetro craneal adulto, con una ganancia de sólo 5 cm adicionales en los siguientes años.

**DESARROLLO COGNITIVO.** Alrededor de los 18 meses se producen varios cambios cognitivos, que marcan la conclusión del periodo sensitivo-motor. Estos cambios pueden observarse durante el juego autoiniciado. La permanencia del objeto está firmemente establecida; los niños que comienzan a andar anticipan dónde terminará un objeto, aunque no lo vean mientras se está moviendo. Comprenden mejor la relación causa-efecto y son flexibles en la solución de problemas (p. ej., el uso de un palo para obtener un objeto que está fuera de alcance o el intento de dar cuerda a un juguete mecánico). Las transformaciones simbólicas en el juego ya no están unidas al propio cuerpo del niño, de forma que puede intentar dar de comer a una muñeca con un plato vacío. Como la reorganización que se produce a los 9 meses, los cambios cognitivos a los 18 meses guardan relación con avances importantes en los dominios emocional y lingüístico (v. tabla 9-1).

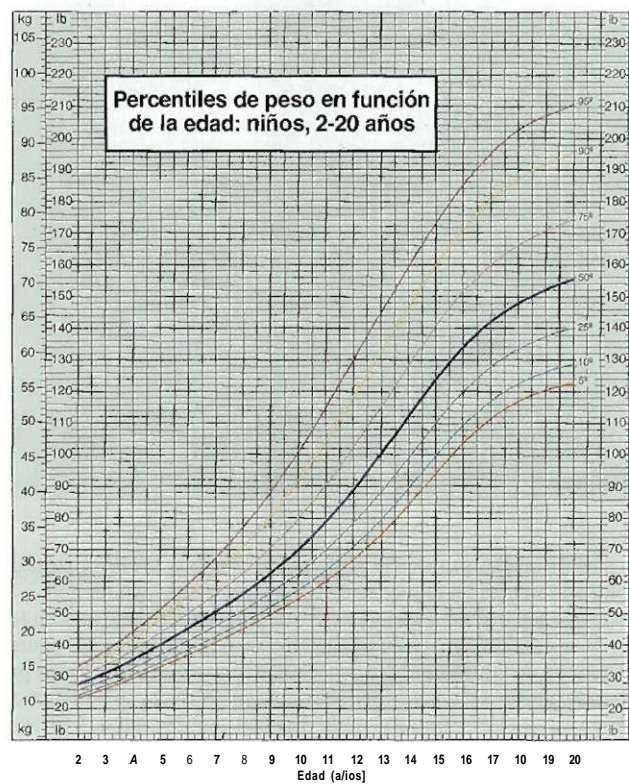
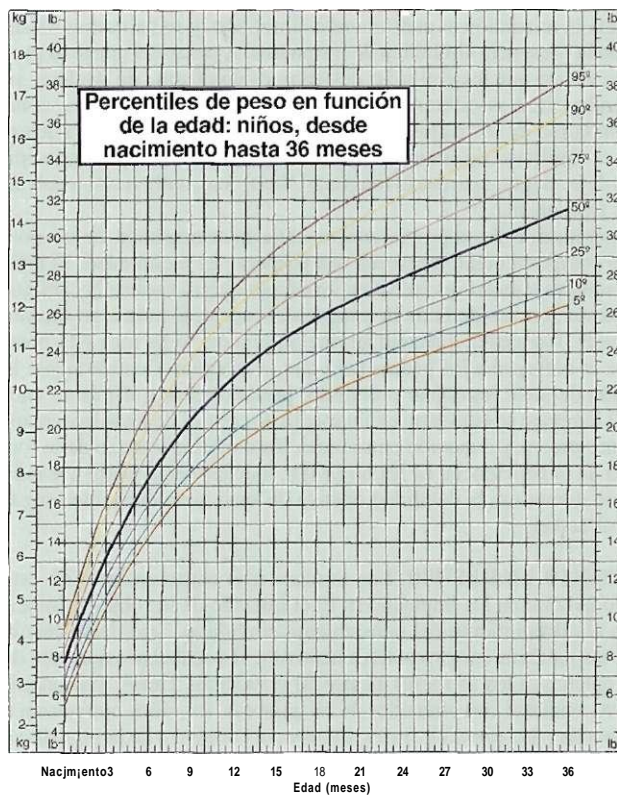
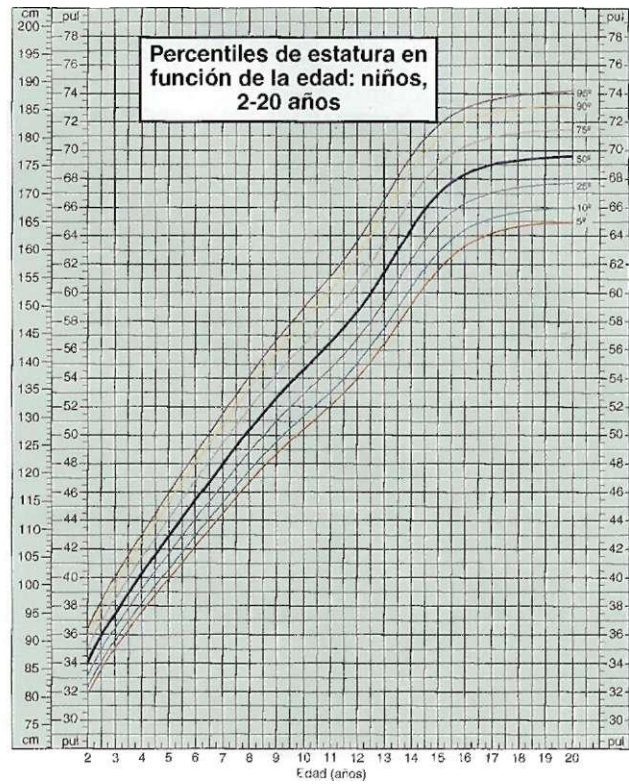
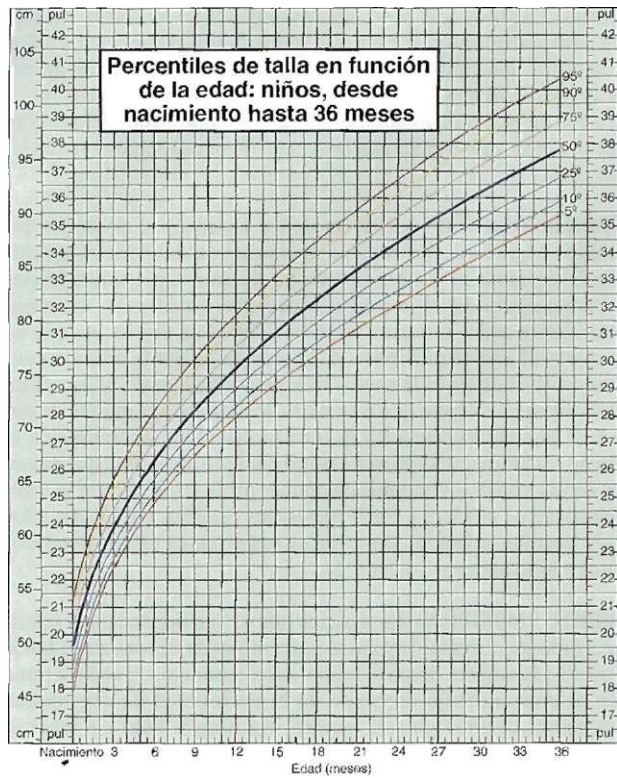
**DESARROLLO EMOCIONAL.** En muchos niños, la independencia relativa del periodo precedente da paso al aumento de la dependencia hacia los 18 meses. Esta fase, descrita como «acercamiento», puede ser una reacción al conocimiento creciente de la posibilidad de separación. Muchos padres cuentan que no pueden ir a ningún lado sin tener al niño colgado de ellos. La **ansiedad de separación** se manifestará a la hora de acostarse. Muchos niños utilizan un paño o un juguete especial como **objeto de transición**, que funciona como un símbolo del padre ausente. El objeto transicional sigue siendo importante hasta que se completa la transición al pensamiento simbólico, y se ha internalizado del todo la presencia simbólica de los padres. A pesar del apego al progenitor, el uso que hace el niño del «no» es una forma de declarar su independencia. Las diferencias individuales del temperamento, tanto del niño como de los padres, desempeñan un papel crítico para determinar el equilibrio de «conflicto frente a colaboración» en la relación padres-hijo. Según aparece el lenguaje eficaz, los conflictos se vuelven menos frecuentes.

La percepción de la propia conciencia e interiorización de las normas de comportamiento aparecen por primera vez a esta edad. El niño que comienza a andar que se ve en un espejo querrá tocarse la cara por primera vez, en vez de la de la imagen del espejo, si nota algo inusual en la nariz. Comienza a reconocer que un juguete se ha roto y es posible que lo entregue a los padres para que lo arreglen. Cuando siente la tentación de tocar un objeto prohibido, puede decirse a sí mismo «no, no». El lenguaje se convierte en un medio de control de impulsos, razonamiento precoz y conexión entre ideas. Esto es el comienzo de la formación de la conciencia. El hecho de que muchas veces acabe tocando el objeto demuestra la debilidad relativa de las inhibiciones interiorizadas a esta edad.

**DESARROLLO LINGÜÍSTICO.** Los avances más espectaculares de este periodo quizá sean los lingüísticos. El etiquetado de los objetos coincide con el advenimiento del pensamiento simbólico. Tras darse cuenta de que las palabras corresponden a las cosas, el vocabulario aumenta de 10-15 palabras a los 18 meses a entre 50 y 100 a los 2 años. Tras adquirir un vocabulario con alrededor de 50 palabras, los niños comienzan a combinarlas para construir frases simples, el comienzo de la gramática. En esta fase los niños comprenden **órdenes de dos fases**, como «Dame la pelota y después ponte los zapatos». El lenguaje también da al niño pequeño un sentido de control de lo que le rodea como al decir «buenas noches» o «adiós». La emergencia del lenguaje verbal marca el final del periodo sensitivo-motor. Conforme el niño aprende a usar símbolos para expresar ideas y resolver problemas, se desvanece la necesidad de cognición basada en la sensación directa y la manipulación motora.

**IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y LOS PEDIATRAS.** Al aumentar la movilidad del niño, los límites físicos impuestos a sus exploraciones se convierten en menos eficaces; las palabras se hacen cada vez más

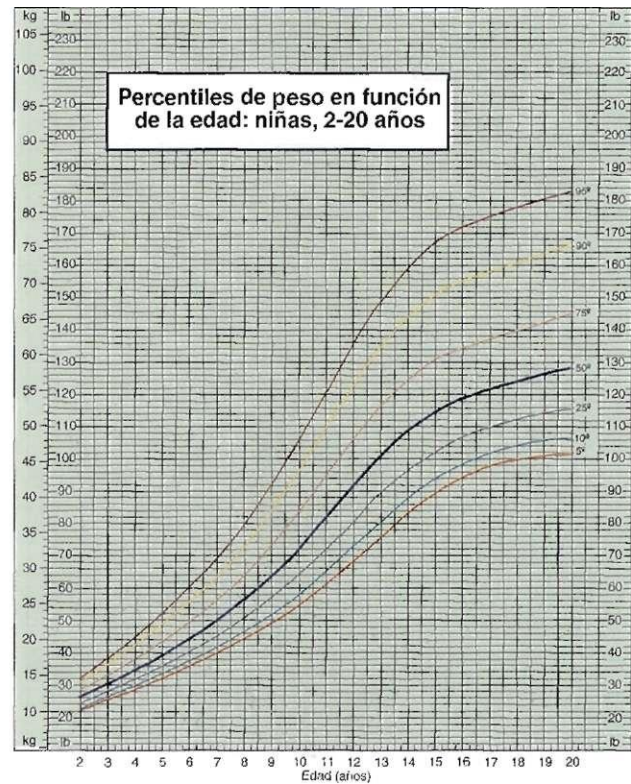
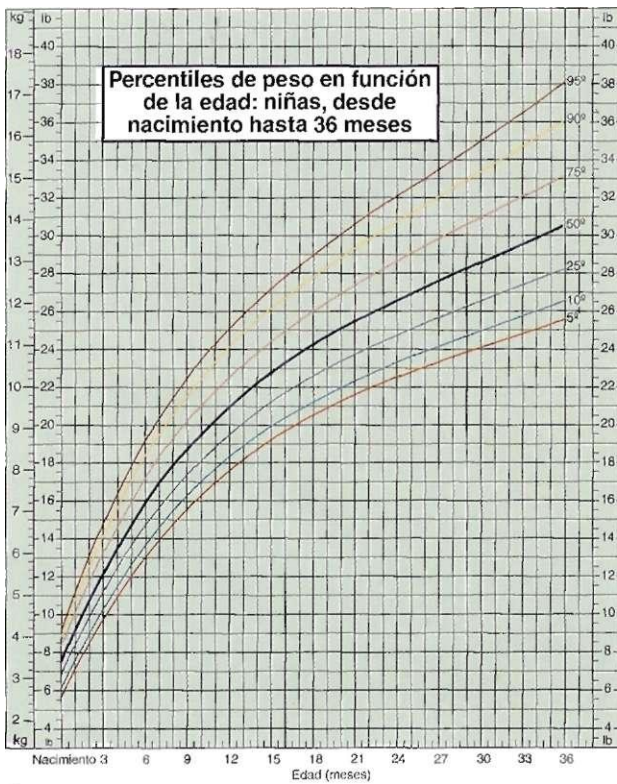
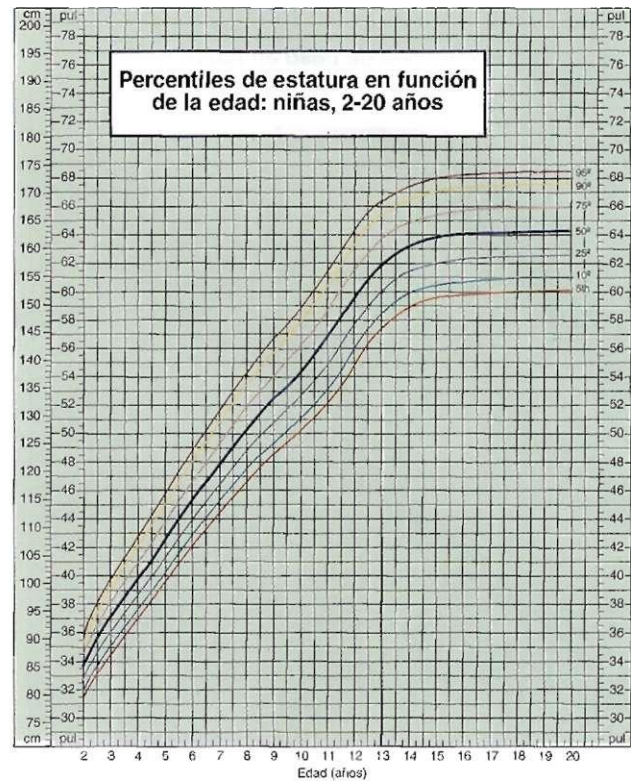
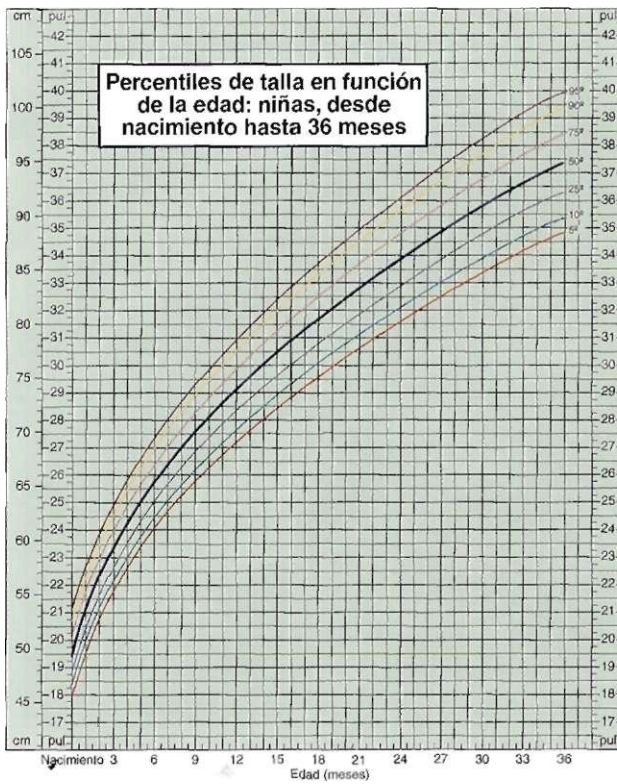




A

Figura 9-1. Curvas de percentiles para peso y talla/estatura para niños (A) y niñas (B) desde el nacimiento hasta los 20 años. (Gráficas de crecimiento oficiales de 2000, de los Centros para el Control de Enfermedades [CDC], realizadas por el National Center for Health Statistics [NCHS; v. cap. 14]. La estatura de los lactantes se mide en decúbito; la de los niños mayores se mide en bipedestación. Se dispone de información adicional e informes técnicos en [www.cdc.gov/nchs](http://www.cdc.gov/nchs).) \*

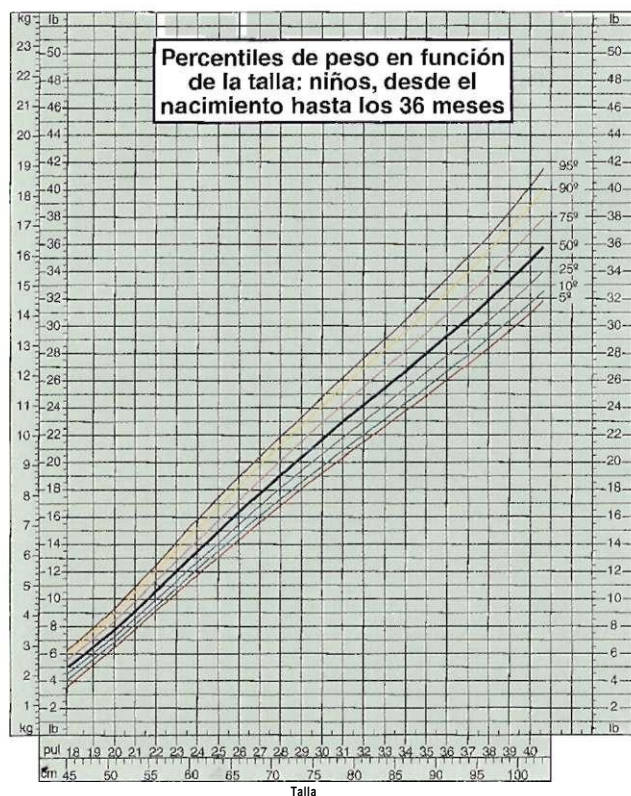




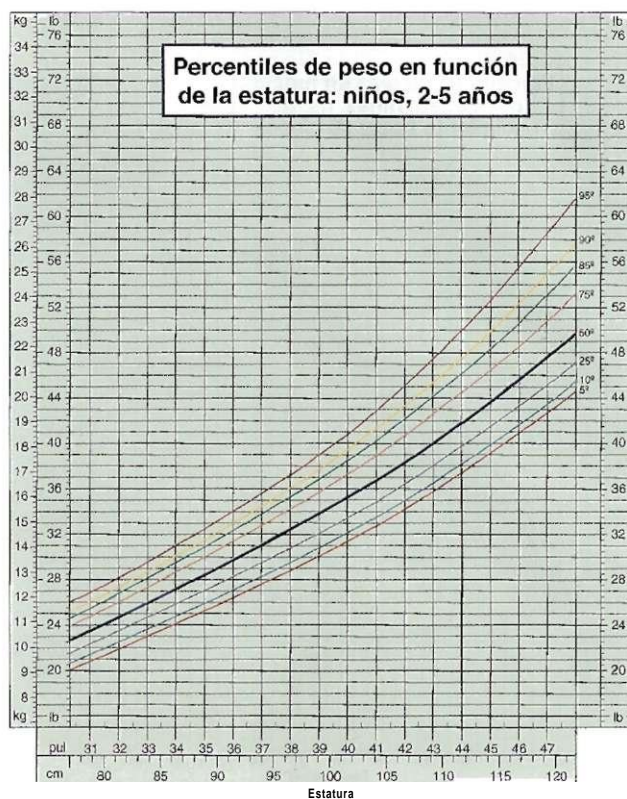
B

Figura 9-1. Cont.

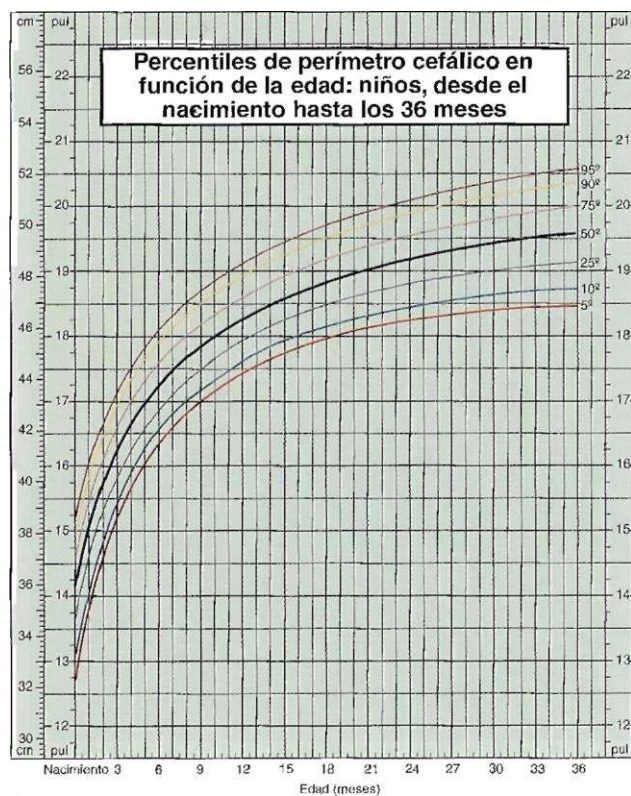




Revisado y corregido B de junio de 2000.



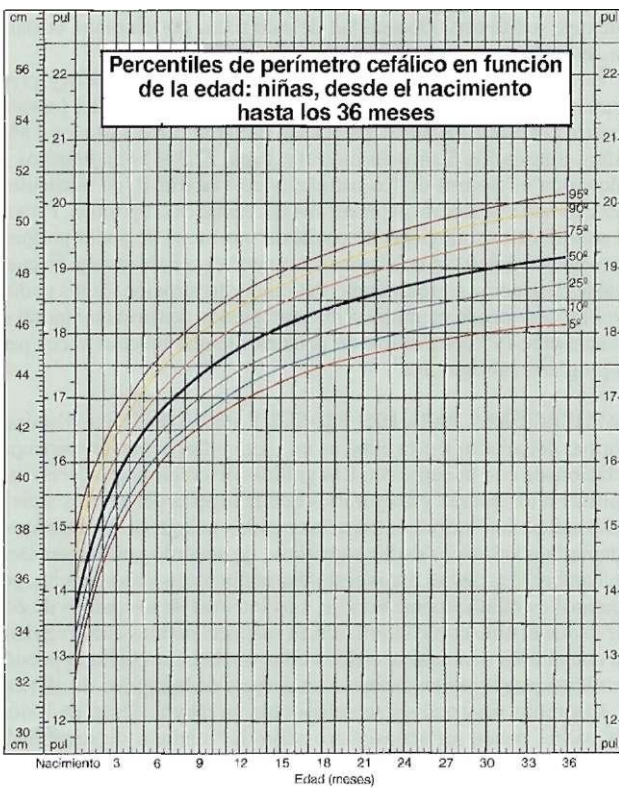
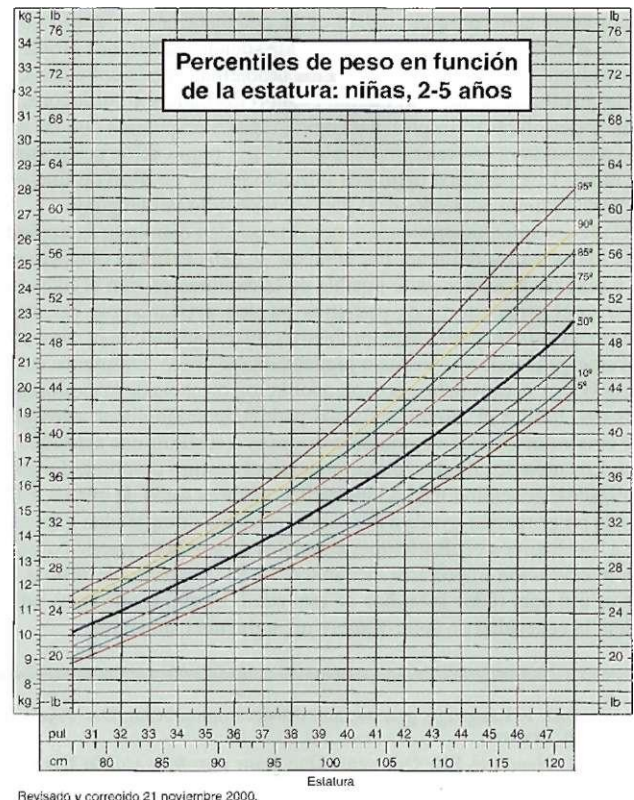
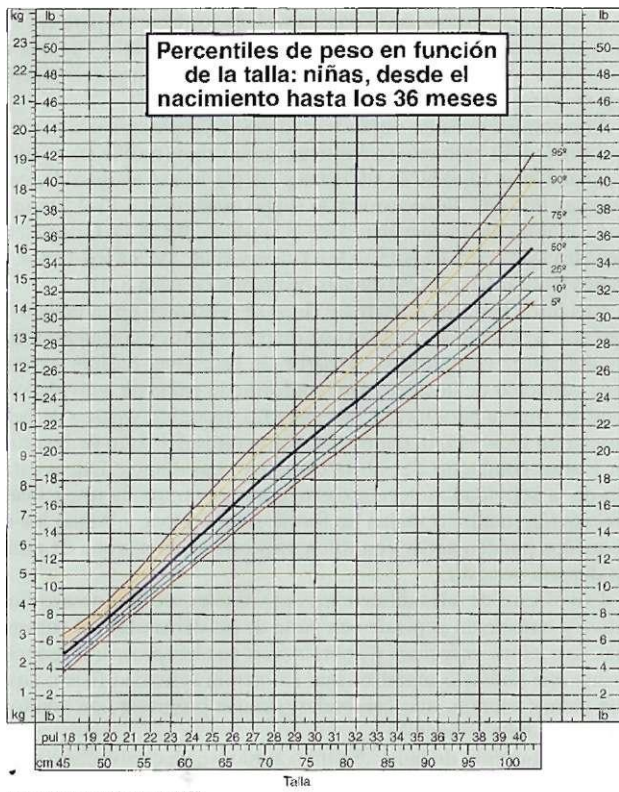
Revisado y corregido 21 de noviembre de 2000.



A

Figura 9-2. Curvas de percentiles del perímetro cefálico y estatura en función de peso para niños (A) y niñas (B). (Gráficas de crecimiento oficiales de 2000, de los Centros para el Control de Enfermedades [CDC], realizadas por el National Center for Health Statistics [NCHS; v. cap. 14]. Se dispone de información adicional e informes técnicos en [www.cdc.gov/nchs](http://www.cdc.gov/nchs).)





importantes tanto para el control de la conducta como para la cognición. Los niños con retraso en el lenguaje suelen exhibir más problemas de conducta y frustración debido a los problemas con la comunicación. El desarrollo lingüístico se facilita cuando los padres y cuidadores utilizan frases claras y simples, hacen preguntas y responden con las palabras adecuadas a las frases incompletas y la comunicación por gestos de los niños. Los períodos regulares mirando juntos un libro de imágenes proporcionan un contexto ideal para el desarrollo del lenguaje.

En la consulta, determinados métodos pueden disminuir la **ansiedad ante los extraños** del niño. Inicialmente se debe evitar el contacto ocular y realizar la mayor parte posible de la exploración con el niño en el regazo del progenitor. Los pediatras pueden ayudar a que los padres comprendan la reaparición de problemas relacionados con la separación y la emergencia de una manta o juguete amado como fenómenos del desarrollo. Los padres deben comprender la importancia de la exploración. Más que limitar el movimiento, los padres deberían situar a los niños que empiezan a andar en ambientes seguros o sustituir una actividad por otra. Los métodos de disciplina, incluido el castigo corporal, deben ser analizados; generalmente las alternativas eficaces serán de interés. El hecho de proporcionar ayuda a los padres para que comprendan y se adapten a los distintos estilos temperamentales de sus hijos puede constituir una intervención importante (v. tabla 6-1). El desarrollo de rutinas diarias es útil para todos los niños de esta edad. La rigidez de estas rutinas refleja la necesidad de control sobre un ambiente cambiante.

Bares E, Dick F: Language, gesture, and the developing brain. *Dev Psychobiol* 2002;40:293-310.

Dixon SD, Plonessy MJ: One year: One giant step forward. In Dixon SD, Stein MT (editors): *Encounters with Children: Pediatric Behavior and Development*. St. Louis, Mosby, 2000, pp 247-276.

Fraiberg S: *The Magic Years*. New York: Scribner's, 1959.

Lieberman A: *The Emotional Life of the Toddler*. New York, Free Press, 1993.

Mahler MS, Pine S, Bergman A: *The Psychological Birth of the Infant*. London, Hutchinson, 1975.

National Institute of Child Health and Human Development Early Child Care Research Network: Families matter—even for kids in child care. / *Dev Behav Pediatr* 2003;24:58-62.

## Capítulo 10 ■ Edad preescolar

### Susan Feigelman

Entre los 2 y los 5 años de edad el desarrollo está marcado por la emergencia del lenguaje y la exposición del niño a una esfera social en expansión. En las etapas iniciales de la infancia, los niños aprenden a alejarse y acercarse otra vez, a la seguridad de un adulto o progenitor. Durante la edad preescolar exploran la separación emocional, alternando entre la oposición tozuda y la obediencia alegre, entre la exploración audaz y la dependencia pegajosa. Pasan más tiempo en el colegio y el patio de recreo, lo que pone a prueba la capacidad para adaptarse a nuevas reglas y relaciones. Los preescolares saben que pueden hacer más cosas que antes, pero también perciben las restricciones impuestas por el mundo de los adultos y las limitaciones de sus propias capacidades.

## DESARROLLO FÍSICO

Hacia el final del segundo año se frena el crecimiento somático y encefálico, con las correspondientes disminuciones de las necesidades nutricionales y el apetito y la emergencia del «picoteo» (v. tabla 14-1). Es esperable una ganancia de aproximadamente 2 kg de peso y 7-8 cm de talla al año. El peso al nacer se cuadruplica hacia los 2 años y medio de edad. Un niño de 4 años de edad pesa 18 kg y mide 101 cm de media. La cabeza crecerá sólo 5 cm más entre los 3 y los 18 años de edad. Las gráficas de crecimiento actuales, con los parámetros de crecimen-

to, pueden encontrarse en la página web de los Centros para el Control de Enfermedades ([www.cdc.gov/nchs](http://www.cdc.gov/nchs)) y en el capítulo 14. Los niños con rebote adiposo (aumento en el índice de masa corporal) precoz tienen un riesgo aumentado de obesidad adulta.

El crecimiento de los órganos sexuales es proporcional al crecimiento somático. El niño preescolar tiene genu valgo (rodilla en equis) y un pie plano leve. El torso se adelgaza y las piernas se alargan. La energía física es máxima, la necesidad de sueño disminuye a 11-13 horas diarias y el niño finalmente abandona la siesta (v. fig. 8-1). La agudeza visual alcanza la cifra de 20/30 a los 3 años y la de 20/20 a los 4 años. A los 3 años han brotado los 20 dientes primarios (v. tabla 8-3).

Los hitos motores gruesos y finos se presentan en la tabla 9-1. La mayoría de los niños caminan con marcha segura y corren estables antes del tercer cumpleaños. A partir de este nivel básico, existe una gran variación de la capacidad, conforme la gama de actividades motoras se amplía para incluir lanzamiento, recogida y pateo de pelotas, montar en bicicleta, trepar por las estructuras del patio de recreo, bailar y otras conductas de patrón complejo. Las características estilísticas de la actividad motora gruesa, como el tempo, la intensidad y la precaución, también varían de forma significativa. Aunque los niños pequeños pueden andar con diferentes estilos, la marcha de puntillas no debería persistir.

Los efectos de tales diferencias individuales sobre el desarrollo cognitivo y emocional dependen en parte de las demandas del entorno social. Los niños enérgicos y coordinados pueden prosperar emocionalmente con padres o maestros que animen la actividad física; aquellos con menos energía, más cerebrales, pueden progresar con adultos que valoren el juego tranquilo.

El **predominio de lado** (diestro o zurdo) suele establecerse en el tercer año. Los intentos de cambiar la preferencia del niño pueden causar frustración. Las variaciones del desarrollo motor fino reflejan tendencias individuales y diferentes oportunidades de aprendizaje. Los niños que rara vez tienen oportunidad de usar tizas, por ejemplo, tardan más en desarrollar una prensión madura del lápiz.

El **control de esfínteres** aparece durante este período y presenta grandes variaciones individuales y culturales. Las niñas logran este control antes que los niños. Es normal mojar la cama hasta los 4 años en niñas, y hasta los 5 años en niños (v. caps. 22.3 y 54.3). Muchos niños adquieren el control de los esfínteres con facilidad, en particular una vez que son capaces de expresar sus necesidades corporales. Para otros, el control de esfínteres puede conllevar una lucha de poder prolongada. La negativa a defecar en el aseo o el orinal es relativamente frecuente y puede conducir a estreñimiento del niño y frustración de los padres. El problema se puede neutralizar interrumpiendo de forma temporal el entrenamiento (y vuelta al uso de pañales), lo que muchas veces permite el progreso subsiguiente.

**IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y PEDIATRAS.** La disminución normal del apetito a esta edad es un motivo frecuente de preocupación relacionada con la nutrición. Las gráficas de crecimiento deberían tranquilizar a los padres y asegurarles que la ingesta del niño es suficiente. En condiciones normales, los niños regulan la ingesta de alimentos para adaptarla a sus necesidades somáticas, de acuerdo con las sensaciones de hambre y saciedad. La ingesta diaria fluctúa, a veces mucho, pero la semanal es relativamente estable. Los intentos de los padres de controlar lo que el niño come interfieren en sus mecanismos autorreguladores, ya que el niño tiene que acceder a ellos o rebelarse contra la presión. El resultado puede ser un exceso o un defecto de la ingesta de alimentos.

Los niños muy activos se enfrentan a un mayor riesgo de lesiones y los padres deben ser aconsejados sobre las medidas de seguridad. Las preocupaciones de los padres sobre una posible hiperactividad pueden reflejar expectativas no realistas, intensificación de los temores o verdadera hiperactividad. Los niños temerarios, con actividad incontrolable y sin preocupación aparente por la seguridad personal deberían ser evaluados con detalle.

## LENGUAJE, COGNICIÓN Y JUEGO

Estos tres dominios conllevan función simbólica, un modo de enfrentarse al mundo que emerge durante el período preescolar.

**LENGUAJE.** El desarrollo del lenguaje ocurre con más rapidez entre los 2 y los 5 años de edad. El vocabulario aumenta desde 50-100 palabras hasta más de 2.000. La estructura de las frases avanza desde frases telegráficas («niño llora») hasta otras que incorporan todos los componentes gramaticales importantes. Como regla general, entre los 2 y los 5 años de edad, el número de palabras en una frase típica es igual a la edad del niño (2 a los 2 años, 3 a los 3 años, etc.). Entre los 21-24 meses, la mayoría de los niños utiliza posesivos («mi pelota»), progresivos («estoy jugando»), preguntas y negaciones. A los 4 años, la mayoría de los niños pueden contar hasta 4 y utilizan el tiempo pasado; a los 5 años pueden usar el tiempo futuro. Los niños no utilizan lenguaje figurado; sólo comprenden el significado literal de las palabras. Por ejemplo, referirse a un objeto como «ligero como una pluma» puede causar una mirada de interrogación en un niño.

Es importante distinguir entre *habla* (producción de sonidos inteligibles) y *lenguaje*, que se refiere al acto mental subyacente. El lenguaje comprende funciones expresivas y receptivas. Las receptivas (comprensión) tienen una velocidad de adquisición menos variables que las expresivas y, por tanto, es de mayor importancia pronóstica (v. caps. 15 y 32).

La adquisición del lenguaje depende de manera crítica de la aportación medioambiental. Los determinantes claves son la cantidad y la variedad del habla dirigida a los niños y la frecuencia con la que los adultos hacen preguntas y animan la expresión verbal. Los niños criados en ambientes de pobreza logran peores resultados en las mediciones del desarrollo del lenguaje comparado con los niños de familias aventajadas económicamente.

Aunque la experiencia influye sobre la velocidad de desarrollo del lenguaje, muchos lingüistas creen que el mecanismo básico para el aprendizaje del lenguaje está «cableado» en el encéfalo. Los niños no imitan simplemente el habla de los adultos; por el contrario, abstraen las reglas complejas de gramática desde el lenguaje del entorno y generan hipótesis implícitas. La prueba de la existencia de tales reglas implícitas procede del análisis de errores gramaticales, como el uso excesivo de la «s» para indicar el plural y de la terminación «fa» para indicar el pasado (p. ej., «había muchos ganados»).

El lenguaje está relacionado tanto con el desarrollo cognitivo como con el emocional. El retraso en el lenguaje puede ser el primer indicador de que un niño tiene retraso mental, un trastorno autista o ha sido maltratado. El lenguaje desempeña un papel crítico en la regulación de la conducta, a través de «habla privada» internalizada, en la que el niño repite prohibiciones del adulto, primero en forma audible y después mentalmente. El lenguaje también permite al niño expresar sentimientos como ira o frustración, sin interpretarlas; en consecuencia, los niños con retraso lingüístico muestran frecuencias más elevadas de rabietas y otras conductas externalizadas.

El desarrollo del lenguaje preescolar prepara el fundamento para el éxito posterior en la escuela. Alrededor del 35% de los niños de EE.UU. llega al colegio sin capacidades lingüísticas, que son requisitos previos para la adquisición literaria. Los niños procedentes de ambientes pobres tienen un mayor riesgo de problemas escolares, lo cual hace que sea importante la detección precoz y la derivación para su mejoría. Aunque por lo general los niños aprenden a leer y escribir en la escuela elemental, el fundamento crítico para la alfabetización se establece durante los años preescolares. A través de la exposición temprana repetida a palabras escritas, los niños aprenden los usos de la escritura (contar historias o enviar mensajes) y su forma (de izquierda a derecha y desde arriba hacia abajo). Los errores precoces en la escritura, como los del habla, revelan que la alfabetización es un proceso activo en el que participan la generación y la revisión de hipótesis.

Los libros con dibujos desempeñan un papel especial, no sólo para familiarizar a los niños pequeños con la palabra impresa, sino también en el desarrollo del lenguaje verbal. El vocabulario y el lenguaje receptivo del niño mejoran cuando sus padres les leen de forma constante. La lectura en voz alta con un niño es un proceso interactivo, en el que el padre centra repetidamente la atención del niño en una determinada imagen, hace preguntas y después proporciona retroalimentación al niño. Los elementos de atención compartida, participación activa, retroalimentación inmediata, repetición y dificultad graduada convierten tales rutinas en ideales para la enseñanza del

lenguaje. Los programas en los que los médicos proporcionan libros a los niños preescolares, especialmente en las poblaciones desfavorecidas, han mostrado una mejoría en las habilidades lingüísticas de los niños.

El período de adquisición rápida del lenguaje también es la época en la que suelen aparecer las **alteraciones en el desarrollo de la fluidez y la tartamudez**; éstas pueden deberse a la activación de áreas corticales motoras, sensitivas y cerebelosas. Las dificultades frecuentes comprenden pausas y repeticiones de los sonidos iniciales. La tensión o la excitación agravan esas dificultades, que en general se resuelven por sí solas. Aunque sea frecuente en los niños en edad preescolar, aproximadamente un 1% continúa experimentando tartamudeo significativo tras los 8 años de edad. Los niños con tartamudeo deben ser derivados para su estudio si éste es grave, persistente o se asocia a ansiedad o si existe preocupación de los padres. El **tratamiento** incluye el enseñar a los padres para reducir las presiones asociadas con la pronunciación.

**COGNICIÓN.** El período preescolar corresponde a la fase preoperacional (prelógica) de Piaget, caracterizada por pensamiento mágico, egocentrismo y pensamiento dominado por la percepción, no por la abstracción (v. tabla 6-2). El pensamiento mágico comprende una confusión entre coincidencia y causalidad, animismo (atribución de motivaciones a objetos inanimados o acontecimientos) y creencias no realistas sobre la potencia de los deseos. El niño puede creer que las personas provocan la lluvia si llevan paraguas, que el sol se pone debido a que está cansado o que el sentimiento de enfado hacia un hermano puede hacer que éste enferme. El egocentrismo se refiere a la incapacidad del niño para adoptar el punto de vista de otro y no necesariamente implica egoísmo. Es posible que el niño intente consolar a un adulto dándole su muñeco preferido. Después de los 2 años de edad, el niño desarrolla un concepto de sí mismo como individuo y percibe la necesidad de sentirse «completo».

Piaget demostró el dominio de la percepción sobre la lógica. En un experimento, se vierte de forma repetida agua desde un vaso fino y alto a un plato ancho y poco profundo, y viceversa, y se pregunta al niño qué recipiente contiene más agua. Invariablemente, el niño elige el recipiente que parece más grande (usualmente, el vaso alto), aunque el examinador le diga que no se añade ni se quita agua. Tal error de percepción refleja las hipótesis de desarrollo del niño sobre la naturaleza del mundo, así como su dificultad para atender de forma simultánea a varios aspectos de una situación.

**JUEGO.** Maria Montessori consideró el juego como el trabajo de la infancia; sin embargo, no creyó en la importancia de la fantasía y la imaginación (juego simbólico). El juego implica aprendizaje, actividad física, socialización con sus compañeros y la práctica de papeles adultos. El juego aumenta en complejidad e imaginación, desde simples imitaciones de experiencias habituales, como el ir de compras o acostar a un bebé (2 o 3 años de edad), hasta escenarios más amplios que comprenden acontecimientos concretos, como visitar el zoológico o salir de viaje (3 o 4 años de edad), o la creación de escenarios totalmente imaginarios, como un viaje a la luna (4 o 5 años de edad). A los 3 años de edad se observa el juego cooperativo en actividades como construir juntos una torre de cubos; más tarde, actividades de interpretación de papeles, como jugar a papas y mamas. Asimismo el juego está cada vez más gobernado por reglas, desde reglas tempranas sobre pedir (en vez de coger) y compartir (2 o 3 años de edad), hasta reglas variables de acuerdo con los deseos de los jugadores (4 y 5 años de edad), y hasta el comienzo del reconocimiento de las reglas como relativamente inmutables (5 años de edad o más).

El juego también permite la resolución de conflictos y de la ansiedad y la expresión creativa. Los niños pueden airear su enfado de forma segura (pegando a una muñeca), adoptar superpoderes (dinosaurio y superhéroe) y obtener cosas que le son negadas en la vida real (un amigo o animal de compañía imaginario). La creatividad se pone de manifiesto, sobre todo, al dibujar, pintar y practicar otras actividades artísticas. Los temas y las emociones que emergen en los dibujos de un niño reflejan muchas veces los temas emocionales con mayor importancia para el niño.

Lo que el niño ve en los medios de comunicación, en la programación o en la publicidad influye en su percepción y provoca dificultad para di-



ferenciar la fantasía de la realidad. La cuarta parte de los niños pequeños tienen un aparato de televisión en su dormitorio y ven muchas horas de televisión a la semana, mucho de lo cual es de contenido violento. Las actitudes hacia la violencia se forman precozmente, y la exposición temprana se ha asociado a problemas posteriores de comportamiento.

**IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y LOS PEDIATRAS.** Nunca se estimará demasiado la importancia del lenguaje, como un blanco de la evaluación y la intervención, debido a su papel central como un indicador del desarrollo cognitivo y emocional y como un factor clave para la regulación conductual y el éxito escolar posterior. Según aparece el lenguaje, los padres pueden favorecer el desarrollo emocional de sus hijos mediante el uso de palabras que describan los estados de sentimiento del niño («parece que estás enfadado ahora»), y animando al niño a que utilice palabras con el fin de expresar los sentimientos, en vez de representarlos. Las imaginaciones activas se pondrán de manifiesto cuando los niños ofrezcan explicaciones por su mal comportamiento. La mejor manera para que el progenitor afronte las mentiras es referirse a los hechos, no al niño, y hacer que el niño participe en arreglar las cosas.

Los padres deben dedicar un período regular cada día a la lectura o a mirar libros de dibujos con sus hijos. Los programas en los que el pediatra entrega un libro con dibujos junto con una guía adecuada, durante las visitas de atención primaria, han sido eficaces para promocionar la lectura en voz alta y, por tanto, favorecer el desarrollo del lenguaje, sobre todo en familias con ingresos económicos más bajos. La televisión y medios similares deberían limitarse a 2 horas diarias de programación de calidad, y los padres deberían ver los programas con sus hijos y comentarlos con sus hijos pequeños. Los niños de riesgo, especialmente los que viven en ambientes pobres, pueden cumplir mejor los retos escolares futuros si tienen experiencias tempranas de alta calidad, como el programa Head Start.

El pensamiento preoperacional restringe el modo como los niños comprenden las experiencias de enfermedad y tratamiento. Los niños comienzan a entender que el cuerpo tiene «interior» y «exterior». A los niños se les debe dar explicaciones sencillas, concretas sobre las técnicas médicas y cierto control sobre estas técnicas si es posible. Los niños deben ser tranquilizados de que no son culpables por recibir una vacuna o someterse a una extracción venosa. Un vendaje adhesivo ayudará a que en la mente del niño tenga el cuerpo completo otra vez.

La imaginación activa que alimenta el juego y el pensamiento mágico, animista, característico de la cognición preoperacional, también puede generar miedos intensos. Más del 80% de los padres comunica al menos un miedo en sus hijos preescolares. La negativa a bañarse o a sentarse en el aseo puede proceder del miedo a que los trague el lavabo o los aspire el desagüe, que refleja la apreciación inmadura del tamaño relativo por parte del niño. Los intentos de demostrar racionalmente que no existen monstruos en el cuarto de baño suelen fracasar, puesto que el miedo procede del pensamiento prerracional. Sin embargo, este mismo tipo de pensamiento permite a los padres adoptar poderes mágicos para echar a los monstruos con un «pulverizador contra monstruos» o una luz nocturna. Los padres deben reconocer los miedos, tranquilizar y ofrecer sentimiento de seguridad y dar al niño cierto sentido de control de la situación. El uso de la prueba «dibuja una persona», en la que se le pide al niño que dibuje la mejor persona que pueda, puede ayudar a explicar el punto de vista de un niño.

## DESARROLLO EMOCIONAL Y MORAL

Los desafíos emocionales que han de afrontar los niños en edad preescolar incluyen aceptación de los límites, al mismo tiempo que conservan una sensación de dirección propia, control de los impulsos agresivos y sexuales, e interacción con un círculo cada vez más amplio de adultos y compañeros. A los 2 años de edad, los límites del comportamiento son sobre todo externos; a los 5 años, el niño debe interiorizar esos controles para poder funcionar en una clase de colegio estándar. El logro de este objetivo se basa en el desarrollo emocional previo, en particular en la capacidad para usar imágenes interiorizadas de adultos de confianza para proporcionar un ambiente seguro en momentos de tensión. El amor que el niño siente por los adultos importantes es el principal incentivo para el desarrollo del autocontrol.

Al poner a prueba los límites los niños aprenden qué conductas son aceptables y cuánto poder esgrimen ante los adultos importantes. La dificultad de la prueba aumenta cuando provoca atención, a pesar de que ésta suele tener un efecto negativo, y cuando los límites son inconsistentes. Es frecuente que la prueba despierte ira parental o solicitud inadecuada, cuando el esfuerzo del niño para separarse da lugar a un reto correspondiente para los padres: la tentación de ceder. Los límites demasiado rígidos pueden socavar la sensación de iniciativa del niño, mientras que los demasiado holgados pueden provocar ansiedad en un niño que siente que nadie tiene el control de la situación.

El control es un tema central. Los niños pequeños no pueden controlar muchos aspectos de sus vidas, dónde van, cuánto tiempo permanecen, qué se llevan a casa desde la tienda. Están predispuestos a perder el control interno, es decir, a las crisis de ira o rabietas. El miedo, el cansancio excesivo, las expectativas poco coherentes o la incomodidad física también provocan rabietas. De modo habitual, éstas aparecen hacia el final del primer año de vida, y alcanzan una prevalencia máxima entre los 2 y los 4 años de edad. Las rabietas que duran más de 15 minutos o se repiten con regularidad más de tres veces al día pueden reflejar problemas médicos, emocionales o sociales subyacentes.

Los niños en edad preescolar suelen experimentar sentimientos complicados hacia sus padres, que pueden incluir un apego importante y una actitud posesiva hacia el progenitor de sexo opuesto, celos y resentimiento hacia el otro, y miedo a que esos sentimientos negativos puedan conducir al abandono. Estas emociones, la mayoría de las cuales están más allá de la capacidad del niño para comprenderlas o verbalizarlas, con frecuencia se expresan en forma de un humor muy variable. La resolución de esta crisis (un proceso que se prolonga durante años) conlleva la decisión no expresada de identificarse con los padres, en vez de competir con ellos. El juego y el lenguaje favorecen el desarrollo de controles emocionales, al permitir que los niños expresen emociones y desempeñen papeles.

La curiosidad sobre los genitales y los órganos sexuales adultos es normal, así como la masturbación. La masturbación excesiva que interfiere con la actividad normal, la representación de la relación sexual, el pudor extremo o la imitación de conductas seductoras de adultos, sugieren la posibilidad de abuso sexual o exposición inadecuada al sexo. El pudor aparece de modo gradual entre los 4 y los 6 años de edad, con amplias variaciones entre las culturas y las familias. Los padres deberían enseñar a los niños sobre las áreas «privadas» antes del comienzo del colegio.

El **pensamiento moral** está condicionado por el nivel cognitivo y las capacidades lingüísticas del niño, pero se desarrolla conforme el niño continúa su identidad con los padres. Comenzando antes del 2.º cumpleaños, el sentido de lo correcto e incorrecto radica en el deseo de lograr la aprobación de los padres y evitar las consecuencias negativas. Los impulsos de los niños son templados por fuerzas externas; aún no ha internalizado las reglas sociales o un sentido de justicia y equidad. Con el tiempo, conforme el niño internaliza las advertencias de los padres, las palabras son sustituidas por comportamientos agresivos. Finalmente, el niño acepta la responsabilidad personal. Las acciones son percibidas por el daño causado, no por la intención. Las respuestas empáticas a las dificultades de los otros surgen durante el 2.º año de vida, pero la capacidad para considerar el punto de vista de otro niño sigue siendo limitada a lo largo de este período. Se mantiene la incapacidad de un niño para centrarse en más de un aspecto de la situación en cada momento, la equidad se toma como un tratamiento igual, independientemente de las circunstancias. Un niño de 4 años de edad reconocerá la importancia de guardar turnos, pero se quejará si no tuvo tiempo suficiente. Las reglas tienden a ser absolutas, culpando a otros si los resultados son malos, independientemente de las intenciones,

**IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y PEDIATRAS.** La importancia del sentido de control del preescolar sobre su propio cuerpo y alrededores tiene implicaciones en la práctica clínica. Resulta tranquilizadora la preparación del paciente haciéndole saber cómo se desarrollará la visita. Se debe decir al niño lo que ocurrirá, pero no pedir permiso a menos que se esté dispuesto a obtener un «no» por respuesta.

La consulta del niño de 4 o 5 años de edad debería ser entretenida, debido a la capacidad del niño para comunicarse, así como su curiosi-

dad natural. Los médicos deberían tener en cuenta que todos los niños son difíciles en ocasiones. Las recomendaciones que destacan las expectativas apropiadas sobre el desarrollo emocional y del comportamiento y el reconocimiento de los sentimientos paternos de enfado, culpa y confusión deberían ser parte de todas las consultas en este momento. Los padres deberían ser preguntados sobre las rutinas diarias y sus expectativas sobre el comportamiento del niño. Proporcionar elecciones a los niños (siendo todas las opciones aceptables para los padres) y animando su independencia en las actividades de autocuidado (alimentación, vestido, baño) se reducirán los conflictos.

El **castigo corporal** es inadecuado en el contexto moderno en el que viven la mayoría de las familias. Los padres generalmente refieren que no les gusta dar azotes y muchos reconocen que no es muy eficaz. Cuando los niños se acostumbran a los azotes repetidos, los padres tienen que darlos cada vez más fuerte para lograr la respuesta deseada, lo cual aumenta el riesgo de lesiones graves. El castigo suficientemente duro puede inhibir comportamientos indeseados, pero con un gran coste psicológico. Los niños imitan el castigo corporal que reciben y es frecuente que los niños preescolares peguen a sus padres o a otros niños. Mientras que el azote es el uso de la fuerza, aplicada de forma externa, para producir cambios en el comportamiento, la **disciplina** es un método que permite al niño internalizar controles sobre el comportamiento. Deberían ofrecerse técnicas alternativas de disciplina, como la «cuenta atrás», el establecimiento de límites consistentes, la comunicación clara de las normas y la aprobación frecuente. La disciplina debería ser inmediata, específica para el comportamiento y limitada en el tiempo. El «descanso» de aproximadamente 1 minuto por año de edad es muy eficaz.

- Anderson LM, Shinn C, Fmlilove MT, et al: The effectiveness of early childhood development programs: A systematic review. *Am J Prev Med* 2003;24(3S):32-46.
- Brazelton TB, Christophersen ER, Frauman AC, et al: Instruction, timeliness, and medical influences affecting toilet training. *Pediatrics* 1999;103:1353-1358.
- Dietz WH: Overweight in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 2004;350:855-857.
- Dixon SD: Two years: Language emerges. In Dixon SD, Stein MT (editors): *Encounters with Children: Pediatric Behavior and Development*. St Louis, Mosby, 2000, pp 300-326.
- Faber A, Mazlish E: *How to Talk So Kids Will Listen & Listen So Kids Will Talk*, revised. New York, Avon, 1999.
- Fraiberg, S: *The Magic Years*. New York, Scribner's, 1959.
- Gordon N: Stuttering: Incidence and causes. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:278-282.
- National Institute of Child Health and Human Development Early Child Care Research Network: Duration and developmental timing of poverty and children's cognitive and social development from birth through third grade. *Child Development* 2005;76:795-810.
- Needelman R, Silverstein M: Pediatric interventions to support reading aloud: How good is the evidence? *Dev Behav Pediatr* 2004;25:352.
- Shickedanz JA: *Much More than the ABCs: The Early Stages of Reading and Writing*. Washington, DC, National Association for the Education of Young Children (NAEYC), 1999.

## Capítulo 11 ■ Infancia media

### Susan Feigelman

Durante la infancia media (6-11 años de edad), los niños se separan cada vez más de sus padres y buscan la aceptación de los maestros, otros adultos, y de los compañeros. La autoestima se convierte en un tema central, ya que los niños desarrollan la capacidad cognitiva para considerar su propia autoevaluación y la percepción de cómo les ven otras personas. Por primera vez, se ven juzgados de acuerdo con su capacidad para producir resultados valorados en la sociedad, como obte-

ner buenas notas, tocar un instrumento musical o lograr triunfos deportivos. Los niños son presionados para ajustarse al estilo y los ideales del grupo de iguales.

## DESARROLLO FÍSICO

El crecimiento medio durante el período es de 3-3,5 kg y 6-7 cm anuales (v. figs. 9-1 y 9-2), se produce de forma **discontinua**, en 3-6 picos distribuidos de forma irregular cada año, y cada uno de ellos durante una media de 8 semanas. La circunferencia de la cabeza sólo aumenta 2-3 cm durante todo el período, lo que refleja un crecimiento encefálico más lento. La mielinización se ha completado a los 7 años de edad. El hábito corporal es más erecto que antes, con piernas largas en comparación con el torso.

Las porciones media e inferior de la cara crecen de forma gradual. La pérdida de los dientes de leche es un signo muy llamativo de maduración y comienza después de la erupción de los primeros molares, hacia los 6 años de edad. La sustitución por dientes permanentes ocurre a una tasa de alrededor de 4/año, por lo que a los 9 años de edad, los niños tendrán 8 incisivos y 4 molares permanentes. Los premolares erupcionan a los 11-12 años de edad. Los tejidos linfoides se hipertrofian, lo que con frecuencia da lugar a amígdalas y adenoides impresionantes.

La fuerza muscular, la coordinación y la resistencia aumentan de forma progresiva, al igual que la capacidad para realizar movimientos complejos, como el baile o los lanzamientos en el baloncesto. Tales capacidades motoras de orden superior son un resultado tanto de la maduración como del entrenamiento; el grado de pericia refleja la gran variabilidad de la capacidad innata, el interés y la oportunidad de practicar.

Se ha producido un descenso general de la forma física entre los niños de edad escolar. Los hábitos sedentarios a esta edad se asocian a un aumento de riesgo durante la vida de obesidad y enfermedad cardiovascular. El número de niños con sobrepeso y el grado del mismo están aumentando. La mayoría de los jóvenes no participan en ninguna actividad física organizada fuera del colegio;  $\frac{1}{4}$  no realizan ninguna actividad física en su tiempo libre.

Antes de la pubertad, la sensibilidad del hipotálamo y la hipófisis cambia, lo cual produce un aumento de la síntesis de gonadotropinas. En la mayoría de los niños, los órganos sexuales permanecen físicamente inmaduros, pero el interés en las diferencias entre sexos y la conducta sexual permanecen activos en muchos niños y aumentan progresivamente hasta la pubertad. Aunque este es un período en el que los impulsos sexuales son limitados, la masturbación es frecuente, y los niños pueden mostrarse interesados en las diferencias entre los sexos.

La pubertad puede producirse a edades más precoces. Las niñas con desarrollo precoz pueden sentirse incómodas, especialmente si se espera de ellas que se comporten como niñas. Pueden preocuparse si tienen sobrepeso y muchas veces practican dietas no saludables para conseguir un ideal cultural de delgadez anormal.

**IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y LOS PEDIATRAS.** La infancia media es generalmente un momento de salud excelente. Sin embargo, los niños tienen tamaños físicos, formas y capacidades variables. Los niños de esta edad se comparan con otros, lo cual hace surgir sentimientos sobre sus atributos y sus capacidades físicas. El miedo a ser «defectuoso» puede conducir a evitar situaciones en las que podrían ponerse de manifiesto las diferencias físicas, como la clase de gimnasia o las exploraciones médicas. Es posible que los niños con incapacidades físicas reales se enfrenten a tensiones especiales. Los riesgos médicos, sociales y psicológicos tienden a agregarse en los niños.

Los niños deben ser preguntados sobre su actividad física regular. La participación en deportes organizados puede favorecer la capacidad, el trabajo en equipo y la forma física, así como un sentimiento de realización, pero la presión de la competición cuando la actividad ya no resulta agradable tiene efectos negativos. Los niños en edad prepuberal no deben practicar deportes de gran esfuerzo e impacto elevado, como levantamiento de pesas o fútbol americano, ya que la inmadurez esquelética aumenta el riesgo de lesiones.



## DESARROLLO COGNITIVO

El pensamiento de los niños de los primeros años de escuela elemental difiere cualitativamente del de los niños preescolares. En lugar de pensamiento mágico, egocéntrico y unido a la percepción, los niños escolares aplican de forma progresiva las reglas basadas en fenómenos observables, con factores en varias dimensiones y puntos de vista, e interpretan sus percepciones utilizando leyes físicas. Piaget documentó este cambio desde «preoperacional» hasta «operaciones lógicas concretas». Cuando el niño de 5 años que observa cómo se enrolla una serpiente de arcilla para formar una bola, puede insistir en que la serpiente tiene más arcilla, puesto que es más larga. Por el contrario, el niño de siete años replica típicamente que la bola y la serpiente deben pesar igual, porque no se ha añadido ni quitado arcilla, o porque la serpiente es más larga, pero también más fina. Esta reorganización cognitiva ocurre a velocidades diferentes en distintos contextos. En lo que respecta a las interacciones sociales con los hermanos, los niños pequeños suelen presentar capacidad para comprender puntos de vista alternativos, mucho antes de demostrar la capacidad de su pensamiento sobre el mundo físico. La comprensión del tiempo y el espacio se produce en la última parte de este período.

El concepto de estar «preparado para el colegio» es controvertido. No existe consenso sobre si existe un conjunto definido de habilidades para el éxito en la entrada al colegio, ni si determinadas habilidades predicen los logros posteriores. A los 5 años de edad, la mayoría de los niños tienen la capacidad de aprender en un contexto escolar, siempre que el contexto sea lo suficientemente flexible como para apoyar a los niños con una variedad de grados de desarrollo. El retraso del inicio del colegio puede no mejorar el éxito final y puede asociarse a problemas de comportamiento, especialmente en la adolescencia. La ansiedad de separación, o rechazo del colegio, es frecuente en los primeros años escolares.

El colegio impone al niño demandas cognitivas progresivas. El dominio de los temas elementales requiere el funcionamiento eficiente de un gran número de procesos perceptuales, cognitivos e idiomáticos (tabla 11-1), y se espera que los niños atiendan a muchos estímulos a la vez. Los 2 primeros años de escuela elemental se dedican a la adquisición de fundamentos: lectura, escritura y matemáticas básicas. En el tercer grado, los niños deben ser capaces de mantener la atención durante un período de 45 minutos. El objetivo de leer un párrafo ya no consiste en descodificar las palabras, sino en comprender el contenido; el objetivo de la escritura ya no es la ortografía o la caligrafía, sino la composición. Aumenta el volumen de trabajo, junto con la complejidad.

Las capacidades cognitivas interactúan con una amplia gama de factores relacionados con actitudes y emociones, para determinar el ren-

dimiento escolar. Estos factores incluyen los refuerzos externos (deseo de agradar a los adultos y la aprobación del grupo de amigos) e internos (competitividad, voluntad de trabajar por una recompensa lejana, creencia en las propias capacidades y disposición a arriesgarse cuando el éxito no está asegurado). El éxito predispone al éxito, mientras que el fracaso supone un impacto para la autoestima y reduce la autoeficacia, lo cual disminuye la capacidad del niño para aceptar riesgos en el futuro.

La actividad intelectual de los niños se extiende más allá de la clase. A partir del tercer o cuarto curso, a los niños les gustan cada vez más los juegos de estrategia y de palabras (crucigramas y palabras cruzadas), que ejercitan una pericia cognitiva y lingüística cada vez mayor. Muchos se convierten en expertos en temas elegidos por ellos mismos, como los cromos de deportes, o desarrollan aficiones, como la colección de tarjetas especiales. Otros se convierten en lectores ávidos o inician una carrera artística. Mientras que antes los juegos de mesa y de cartas eran la actividad habitual en el tiempo libre de los niños, actualmente el vídeo y los juegos de ordenador cumplen esta función.

**IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y PEDIATRAS.** Las operaciones concretas permiten a los niños comprender explicaciones simples sobre la enfermedad y el tratamiento necesario, aunque quizá reviertan al pensamiento prelógico cuando se encuentran bajo tensión. El niño con neumonía puede ser capaz de explicar que sus leucocitos están luchando con los gérmenes en los pulmones, pero en secreto quizá crea que la enfermedad constituye un castigo por haber sido desobediente.

Los problemas académicos y de conducta en la clase son áreas importantes que el pediatra debe valorar y tratar. Cuando sea necesario, se derivará al colegio o a los recursos comunitarios (médicos o psicológicos) para que sean resueltos. Las causas pueden ser una o más de las siguientes: defectos en la percepción (visión y audición); incapacidades específicas de aprendizaje; retraso cognitivo global (retraso mental), déficit de atención primario y defectos de atención secundarios a disfunción familiar, depresión, ansiedad o enfermedad crónica (v. caps. 15 y 30). Los niños cuyo estilo de aprendizaje no se ajuste a la cultura de la clase pueden tener dificultades académicas y necesitar atención antes de que se instaure el fracaso. El simple hecho de repetir curso rara vez tiene efecto beneficioso alguno y suele socavar gravemente la autoestima del niño. Además de encontrar las áreas con problemas, la valoración y el reconocimiento de las fortalezas de cada niño es importante. Las estrategias educativas que valoran una amplia gama de talentos («inteligencia múltiple»), más allá de los tradicionales de lectura, escritura y matemáticas, pueden aumentar el número de niños que consiguen el éxito.

TABLA 11-1. Procesos perceptuales, cognitivos y lingüísticos seleccionados, necesarios para el éxito en la escuela elemental

| PROCESO   | DESCRIPCIÓN   | PROBLEMAS ASOCIADOS  |
|---|---|--|
| <b>PERCEPTUAL</b>   |   |  |
| Análisis visual   | Capacidad para descomponer una figura compleja en componentes, y comprender sus relaciones espaciales   | Confusión persistente de letras (p. ej., entre b, dy g); dificultad para la lectura y la escritura básicas, y vocabulario «visual» limitado  |
| Propiocepción y control motor                             | Capacidad para obtener información sobre la posición del cuerpo por el tacto y de programar inconscientemente movimientos complejos   | Escritura manual deficiente, que requiere esfuerzo excesivo, con frecuencia con presión demasiado fuerte del lápiz; dificultad especial para las tareas cronometradas  |
| Procesamiento fonológico                                  | Capacidad para percibir diferencias entre palabras con sonido similar y de descomponer las palabras en los sonidos que las componen   | Retraso de las capacidades de lenguaje receptivo; problemas de atención y conducta secundarios a falta de comprensión de las instrucciones; adquisición retrasada de las correlaciones letra-sonido (fonética)   |
| <b>COGNITIVO</b>  |   |  |
| Memoria a largo plazo, tanto almacenamiento como recuerdo | Capacidad para adquirir habilidades «automáticas» (es decir, accesibles sin pensamiento consciente)   | Retraso del dominio del alfabeto (lectura y escritura de letras); escritura manual lenta; incapacidad para progresar más allá de las matemáticas básicas   |
| Atención selectiva  | Capacidad para atender a estímulos importantes e ignorar las distracciones  | Dificultad para seguir instrucciones de múltiples pasos, completar tareas y portarse bien; problemas en la interacción con compañeros  |
| Secuenciación   | Capacidad para recordar las cosas por orden; facilidad para los conceptos de tiempo   | Dificultad para organizar las tareas, planear, pronunciar y exponer el tiempo  |
| <b>LENGUAJE</b>   |   |  |
| Lenguaje receptivo  | Capacidad para comprender construcciones complejas, palabras de función (p. ej., si, cuándo, sólo, excepto), matices del habla y bloques largos de lenguaje (p. ej., párrafos)  | Dificultad para cumplir instrucciones; atención errante durante lecciones e historias; problemas para comprender la lectura  |
| Lenguaje expresivo  | Capacidad para recordar sin esfuerzo las palabras necesarias (hallazgo de palabras), controlar el significado variando la posición y las terminaciones de las palabras, construir párrafos significativos e historias | problemas en las relaciones con los compañeros<br>Dificultad para expresar los sentimientos y usar las palabras como autodefensa, con las consiguientes frustración resultante y actuación física; dificultades para las «actividades en grupo» y para temas relacionados con el lenguaje (p. ej., inglés) |

El cambio cognitivo permite al niño comprender las frases de «si/entonces». El aumento de las posibilidades y expectativas está acompañado de un incremento en los derechos y privilegios. Las estrategias de disciplina deberían dirigirse hacia la negociación y un entendimiento claro de las consecuencias, incluida la retirada de privilegios tras los incumplimientos.

## DESARROLLO SOCIAL, EMOCIONAL Y MORAL

**DESARROLLO SOCIAL Y EMOCIONAL** En este período, previamente denominado «*jaleña*», la energía se dirige a la creatividad y la productividad. El tema psicosocial central ericksoniano, la crisis entre la diligencia y la inferioridad, guía el desarrollo social y emocional. Se producen cambios en tres esferas: hogar, colegio y vecindario. Entre ellos, el hogar y la familia sigue siendo la más influyente. La independencia progresiva está marcada por la primera vez que pasa la noche en casa de un amigo y la primera acampada fuera de casa. Los padres deben exigir esfuerzo en las actividades del colegio y extracurriculares, celebrar los éxitos y ofrecer aceptación sin condiciones cuando se producen fracasos. Las tareas regulares con remuneración proporcionan una oportunidad para que los niños contribuyan al funcionamiento de la familia y aprendan el valor del dinero. Estas responsabilidades pueden ser una prueba para la separación psicológica, lo cual causa conflictos. Los hermanos desempeñan papeles críticos como competidores, partidarios leales y modelos de papel.

El comienzo del colegio coincide con una mayor separación del niño respecto a la familia, y la importancia progresiva de las relaciones con los maestros y los compañeros. Los grupos sociales tienden a ser del mismo sexo, con cambios frecuentes en sus miembros, lo cual contribuye a un desarrollo y una competencia social crecientes del niño. La popularidad, un ingrediente central de la autoestima, se puede obtener a través de las posesiones (tener los últimos aparatos electrónicos o las prendas de vestir adecuadas), así como a través del atractivo personal, los éxitos y las capacidades sociales reales.

Algunos niños se adaptan con facilidad a las normas del grupo y gozan de éxito social. Aquellos que adoptan estilos individualizados o presentan diferencias visibles pueden ser objeto de burlas. Tales niños pueden ser dolorosamente conscientes de su diferencia, o sentirse desconcertados por su falta de popularidad. Los niños con defectos sociales de la capacidad pueden tardar mucho en obtener la aceptación, sólo para encontrarse con el fracaso repetido. Los atributos asignados por los compañeros, como divertido, estúpido, malo o temible, pueden quedar incorporados en la autoimagen del niño y afectar a la personalidad del niño. Los padres pueden ejercer la máxima influencia a través de acciones que cambian el grupo de compañeros (cuando se trasladan a una nueva comunidad o insisten para que el niño participe en actividades estructuradas después del colegio).

En el vecindario, los peligros reales como calles apiñadas, matones y desconocidos ponen a prueba el sentido común y los recursos de los niños. Las interacciones con los compañeros sin supervisión estrecha de adultos exigen mayores capacidades para la solución de conflictos o pugilísticas. La exposición a través de los medios de comunicación al materialismo, la sexualidad y la violencia de los adultos puede asustarle y reforzar la sensación de impotencia del niño en un mundo más amplio. Las fantasías compensadoras sobre poderes imaginarios pueden alimentar la fascinación por los héroes y superhéroes. Un equilibrio entre fantasía y una capacidad adecuada para negociar las dificultades del mundo real es indicativo de un desarrollo emocional sano.

**DESARROLLO MORAL** A los 5 o 6 años de edad, el niño ha desarrollado una conciencia, lo cual significa que ha internalizado las normas de la sociedad. Puede distinguir el bien del mal, pero puede tener en cuenta el contexto y la motivación. Los niños adoptarán los valores de la familia y la comunidad, buscarán la aprobación del grupo, de los padres y otros modelos adultos. Las convenciones sociales son importantes, incluso aunque no se entienda la razón que existe detrás de algunas reglas. Inicialmente, los niños tienen un sentido rígido de la moralidad, aplicando normas claras para ellos mismos y para los demás. A los 10 años de edad, la mayoría de los niños comprenden la equidad como reciprocidad (tratar a los demás como a él le gusta ser tratado).

**IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y PEDIATRAS.** Los niños necesitan apoyo incondicional y demandas realistas cuando se aventuran en un mundo muchas veces temible. Las preguntas diarias de los padres en la mesa o a la hora de acostarse sobre las cosas buenas y malas que han ocurrido durante el día del niño pueden descubrir los problemas de forma precoz. Los padres pueden tener dificultades para permitir la independencia de los niños o pueden ejercer una presión excesiva sobre sus hijos, para que consigan éxitos académicos o deportivos. Los niños que se esfuerzan por cumplir tales expectativas pueden tener problemas de conducta o síntomas somáticos.

Muchos niños se enfrentan con factores de estrés que superan la dificultad normal de la separación y el éxito en el colegio y el vecindario. El divorcio afecta a casi el 50% de los niños. La violencia doméstica, el abuso de sustancias por parte de los padres y otros problemas de salud mental, también pueden afectar a la capacidad del niño para usar el hogar como una base segura para recargar las energías emocionales. En muchos vecindarios, la violencia aleatoria convierte en muy peligroso el desarrollo de la independencia normal. Los niños mayores pueden unirse a bandas como un medio de autoprotección, y como una forma de obtener poderío y pertenecer a un grupo coherente. Los niños que maltratan a otros, o son víctimas de maltrato, deberían ser evaluados, ya que este comportamiento se asocia a trastornos del estado de ánimo, problemas familiares y de ajuste escolar. Los padres deberían reducir la exposición a los peligros cuando sea posible. Debido al riesgo de lesiones no intencionadas por armas de fuego en los niños, los padres deben ser animados a preguntar a los padres de los compañeros de juegos si guardan una pistola en su casa y, si la tienen, cómo está asegurada. La alta prevalencia de trastornos del ajuste entre niños de edad escolar atestigua los efectos de tales factores de estrés formidables sobre el desarrollo.

Las consultas al pediatra son infrecuentes en este período; por tanto, cada visita es una oportunidad para valorar el funcionamiento de los niños en todos los contextos (hogar, colegio, vecindario). Los comportamientos desadaptativos, tanto internalizadores como externalizadores, se producen cuando la presión en cualquiera de estos ambientes supera la respuesta de afrontamiento del niño. Debido a la exposición continuada y la importante influencia de los medios de comunicación (programación y publicidad) sobre las creencias y actitudes de los niños, los padres deben permanecer alerta a la exposición a la televisión y a Internet. Un joven americano medio pasa 4-6 horas al día con diferentes medios y aproximadamente la mitad de estos niños tiene una televisión en sus dormitorios. Se debe aconsejar a los padres retirar la televisión de las habitaciones de sus hijos, limitar el tiempo de verla a 2 horas diarias y controlar qué programas ven los niños. Las pruebas de «dibujar una persona» (para las edades entre 3 y 10 años, con instrucciones de «dibuja una persona entera») y «dibuja a la familia en acción» (desde los 5 años de edad, con instrucciones de «dibuja a todos los miembros de la familia haciendo algo») son instrumentos útiles en la consulta para valorar el funcionamiento de un niño.

American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics* 2003;112:424-430.

American Academy of Pediatrics, Committee on Sports Medicine and Fitness and Committee on School Health: Organized sports for children and preadolescents. *Pediatrics* 2001;107:1459-1462.

Boyce WT, Essex MJ, Woodward HR, et al: The confluence of mental, physical, social, and academic difficulties in middle childhood: I. Exploring the head waters of early life morbidities. / *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:580-587.

Centers for Disease Control and Prevention: Physical activity levels among children aged 9-13 years—United States, 2002. *MMWR* 2003;52:785-788.

Datar A, Sturm R: Childhood overweight and elementary school outcomes. *Int J Obes (Lond)* 2006;14:[pub ahead of print].

Dake JA, Price JH, Tellinghahn SK: The nature and extent of bullying at school. *J School Health* 2003;73:173-180.

Elkind D: *The Hurried Child: Growing Up Too Fast Too Soon*, 3rd ed. Cambridge, MA: Da Capo Press, 2001.

Levine M: *A Mind at a Time*. New York: Simon & Schuster, 2002.

Rideout V, Roberts DE, Foehr UG: *Generation M: Media in the lives of 8-18 year-olds*. The Henry J. Kaiser Family Foundation, March 2005. Available at <http://www.kff.org/entmedia/7250.cfm>.

Strasburger V C: Children, adolescents, and the media. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2004;34:54-1 13.

Wells RD, Stein MT: Seven to ten years: The world of middle childhood. In Dixon SD, Stein M T (editors): *Encounters with Children: Pediatric Behavior and Development*. St Louis, Mosby, 2000, pp 402-425.

## Capítulo 12 ■ Adolescencia

Arik V. Marcell

Véanse también la parte XII y los capítulos 562 y 563.

Entre los 10 y los 20 años, los jóvenes experimentan cambios rápidos en la estructura corporal y el funcionamiento fisiológico, psicológico y social. Las hormonas establecen esta agenda del desarrollo, junto con las estructuras sociales diseñadas para favorecer la transición desde la infancia hasta la vida adulta. La adolescencia progresa a través de tres períodos distintos -precoz, medio y tardío- cada uno de ellos marcado por un conjunto de características biológicas, psicológicas y sociales sobresalientes (tabla 12-1). De forma específica, los cambios en la pubertad siguen una secuencia predecible. La variación individual es sustancial, tanto en la cronología de los cambios somáticos como en la calidad de la experiencia. El género y la cultura afectan en gran medida al curso del desarrollo, y lo mismo sucede con los factores estresantes físico» y sociales,

### ETAPAS INICIALES DE LA ADOLESCENCIA

**DESARROLLO BIOLÓGICO.** Mientras que la adolescencia se define como un período del desarrollo, la pubertad es el proceso biológico en el que un niño se convierte en un adulto. Estos cambios incluyen la aparición de las características sexuales secundarias, el aumento del tamaño hasta la talla adulta y el desarrollo de la capacidad de reproducción. La producción de andrógenos suprarrenales (sobre todo, sulfato de dehidroepiandrosterona  $\text{DHEAS}$ ) puede ocurrir ya a los 6 años de edad, con aparición de olor axilar y ligero vello genital (adrenarquia). Los niveles de

TABLA 12-2. Etapas de la maduración sexual en niñas

| ETAPA SMR | VELLO PUBICO   | MAMAS   |
|-----------|--|---|
| 1         | Prádolescente  | Prádolescente   |
| 2         | Escaso, poco pigmentado, recto, borde interno de los labios de la vagina     | Mama y papila elevadas como pequeño montículo; diámetro areolar aumentado           |
| 3         | Más oscuro, comienza a rizarse, más cantidad                                 | Aumento de la mama y la areola, no hay separación de contorno                       |
| 4         | Grueso, rizado, abundante pero menos que en adulto                           | La areola y la papila forman un montículo secundario                                |
| 5         | Triángulo femenino adulto, se extiende a la superficie interna de los muslos | Madura, se proyecta el pezón, la areola forma parte del contorno general de la mama |

De Tanner JM: *Growth at Adolescence*, 2.<sup>a</sup> ed. Oxford, Inglaterra, Blackwell Scientific Publication, 1962.

SMR, Escala de madurez sexual.

hormona luteinizante (LH) y hormona estimulante del folículo (FSH) aumentan de forma progresiva durante la infancia media, sin que tengan ningún efecto llamativo. Los cambios rápidos de la pubertad comienzan con un incremento de la sensibilidad de la hipófisis a la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la liberación pulsátil de GnRH, LH y FSH durante el sueño, y los aumentos correspondientes de andrógenos y estrógenos gonadales. Los desencadenantes de esos cambios se conocen de forma incompleta, pero pueden implicar un desarrollo neuronal progresivo a lo largo de la infancia media y la adolescencia. En EE.UU. los niños contemporáneos pueden iniciar la pubertad antes de la edad que se considera normal (aunque los informes existentes sobre pubertades especialmente precoces son discutibles), quizá debido al aumento del peso y la adiposidad (v. caps. 563 y 564). La secuencia resultante de cambios somáticos y fisiológicos da lugar a la escala de madurez sexual (SMR, del inglés Sexual Maturity Rating), o estadios de Tanner. En las figuras 12-1 y 12-2 se ilustran los cambios somáticos utilizados en la escala SMR; en las tablas 12-2 y 12-3 se describen esos cambios. La tabla 12-4 enumera las medias de edad y los intervalos normales de las fases del desarrollo del vello púbico, las mamas, y los genitales. Nótese que las fases SMR no están perfectamente sincronizadas (p. ej., el desarrollo genital SMR2 puede preceder al del vello púbico SMR2). En las figuras 12-3 y 12-4 se muestra la secuencia habitual de los cambios puberales en niños y niñas, respectivamente. Los límites

TABLA 12-1. Cuestiones principales durante la adolescencia temprana, media y tardía

| VARIABLE                                    | ADOLESCENCIA TEMPRANA   | ADOLESCENCIA MEDIA   | ADOLESCENCIA TARDÍA   |
|---|---|--|---|
| Edad (años)                                 | 10-13   | 14-16  | 17-20 y más   |
| Escala de madurez sexual <sup>a</sup>       | 1-2   | 3-5  | 5   |
| Somático                                    | Caracteres sexuales secundarios<br>Comienzo de crecimiento rápido<br>Apariencia extraña   | Pico de crecimiento en altura<br>Cambios en la forma y la composición corporal<br>Acné y olor corporal<br>Menarquia/espermarquia   | Físicamente maduro<br>Crecimiento más lento   |
| Cognitivo y moral                           | Operaciones concretas<br><br>Incapaz de percibir las consecuencias a largo plazo de las decisiones actuales<br>Moralidad convencional     | Aparición del pensamiento abstracto (operaciones formales)<br>Puede percibir las implicaciones futuras, pero puede no aplicarlas a la toma de decisiones<br>Cuestiona costumbres | Orientado al futuro con sentido de la perspectiva<br>Idealismo; absolutismo<br>Capaz de pensar las cosas detenidamente de forma independiente                   |
| Concepto de sí mismo/formación de identidad | Preocupado por los cambios corporales<br>Timidez sobre la apariencia y el atractivo<br>Orientado hacia la fantasía y el tiempo presente   | Preocupación sobre el atractivo<br>Aumento de la introspección<br>«Adolescente estereotípico»  | Imagen corporal más estable<br>El atractivo puede todavía ser una preocupación<br>Se completa la emancipación<br>Identidad más firme                            |
| Familia                                     | Aumento de la necesidad de privacidad<br>Intentos de aumentar la independencia  | Conflicto sobre el control y la independencia<br>Lucha por la aceptación de una mayor autonomía  | Separación emocional y física de la familia<br>Aumento de la autonomía  |
| Compañeros                                  | Búsqueda de afinidad con compañeros del mismo sexo para compensar la inestabilidad  | Participación intensa en el grupo de compañeros<br>Preocupación por la cultura del grupo<br>Los compañeros proporcionan ejemplo de comportamiento                                | El grupo de compañeros y sus valores disminuyen su importancia<br>Intimidación/posible compromiso cobra importancia   |
| Sexual                                      | Aumento del interés en la anatomía sexual<br>Ansiedad y preguntas sobre los cambios genitales, el tamaño<br>Cortejo e intimidad limitados | Pruebas de la capacidad para atraer a una pareja<br>Inicio de las relaciones y la actividad sexual<br>Preguntas sobre la orientación sexual                                      | Consolidación de la identidad sexual<br>Centrado en la intimidad y en la formación de relaciones estables<br>Planificación del futuro y compromiso <sup>b</sup> |
| Relación con la sociedad                    | Ajuste a la escuela media   | Evaluación de las capacidades y las oportunidades  | Decisiones sobre la profesión (p. ej., universidad, trabajo)  |

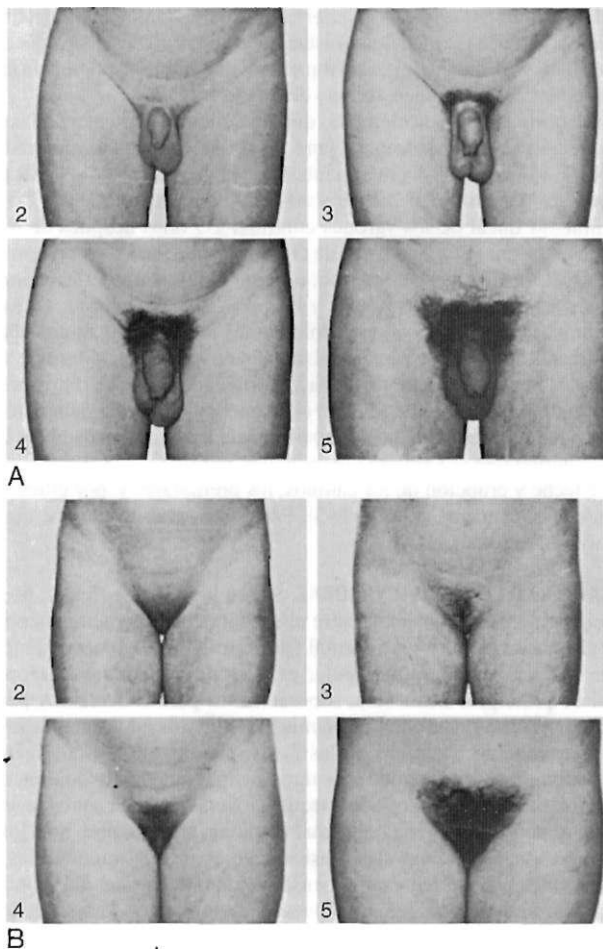


Figura 12-1. Estadios de maduración sexual (2 a 5) por los cambios del vello púbico en adolescentes chicos (A) y chicas (B) (v. tablas 12-2 y 12-3). (Por cortesía de J.M. Tanner, MD, Institute of Child Health, Department of Growth and Development, University of London, Londres, Inglaterra.)

de la normalidad del progreso a través de la maduración sexual son muy amplios.

**En niñas,** el primer signo visible de pubertad y la piedra angular del SMR2 es la aparición de los botones mamarios, a los 8-12 años de edad. La menarquía suele aparecer 2-2,5 años más tarde, durante el SMR3-4 (media de edad, 12 años; intervalo normal 9-16 años), alrededor del momento de crecimiento máximo en altura (v. fig. 12-4). Los cambios menos evidentes comprenden aumento de tamaño de ovarios, útero, labios mayores y menores, y clítoris y engrasamiento del endometrio y la mucosa vaginal.

**TABLA 12-3. Etapas de la maduración sexual en niños**

| ETAPA SMR | VELLO PÚBLICO  | PENE  | TESTÍCULOS                                  |
|-----------|--|---|---|
| 1         | Ninguno  | Preadolescente                              | Preadolescente                              |
| 2         | Escaso, largo, ligeramente pigmentado                                  | Agrandamiento ligero                        | Escroto agrandado, rosado, textura alterada |
| 3         | Más oscuro, comienza a rizarse, cantidad pequeña                       | Más largo                                   | Más grandes                                 |
| 4         | Recuerda tipo adulto pero menos cantidad; grueso, rizado               | Más grande; aumentan el glande y la anchura | Más grandes, escroto oscuro                 |
| 5         | Distribución adulta, se extiende a la superficie interna de los muslos | Tamaño adulto                               | Tamaño adulto                               |

De Tanner JM: *Growth at Adolescence*, 2ª ed. Oxford, Inglaterra, Blackwell Scientific Publications, 1982. SMR, Escala de madurez sexual.

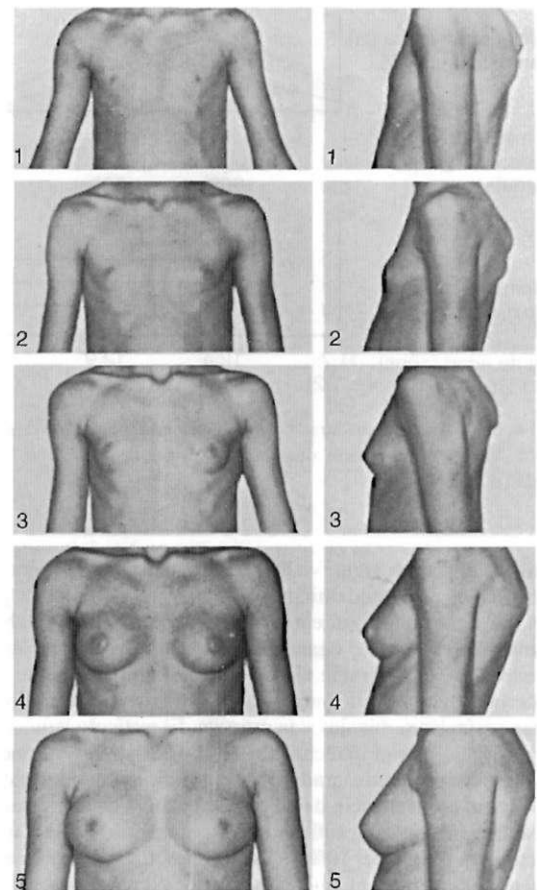


Figura 12-2. Estadios de madurez sexual (1 a 5) por los cambios mamarios en niñas adolescentes. (Por cortesía de J.M. Tanner, MD, Institute of Child Health, Department of Growth and Development, University of London, Londres, Inglaterra.)

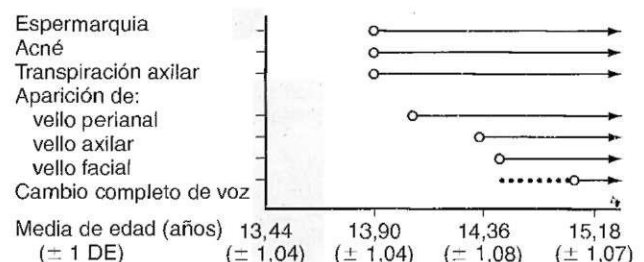
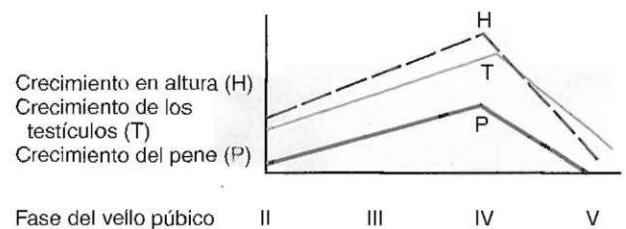


Figura 12-3. Secuencia de la maduración en varones. (Adaptada de Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child* 1970;45:13.)

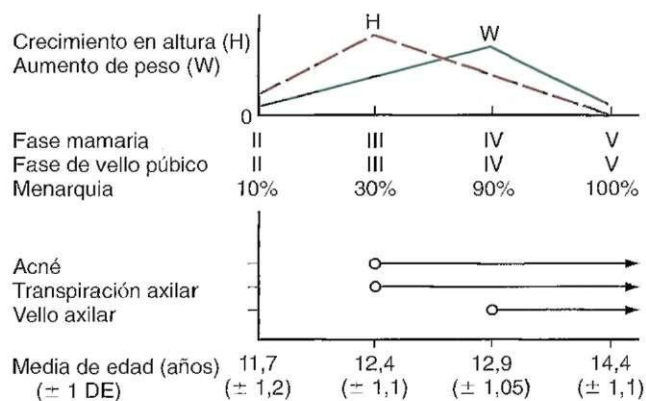


Figura 12-4. Secuencia de la maduración en mujeres. (Adaptada de Marshall WA, Tanner JM: Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1970;44:291.)

En niños, el primer signo visible de la pubertad y la piedra angular del SMR2 es el agrandamiento testicular, que comienza ya a los 9,5 años. Se sigue del crecimiento del pene durante el SMR3. El crecimiento máximo se produce cuando el volumen testicular alcanza alrededor de los 9-10 cm<sup>3</sup> durante el SMR4. Bajo la influencia de la LH y la testosterona, aumentan de tamaño los túbulos seminíferos, los epidídimos, las vesículas seminales y la próstata. El testículo izquierdo suele estar, más bajo que el derecho. En el 40-65% de los varones en el SMR2-3 se produce cierto grado de hipertrofia mamaria, típicamente bilateral, como consecuencia de un exceso relativo de estimulación estrogénica. La ginecomastia suficiente para causar turbación e invalidez social ocurre en menos del 10% de los varones. Cuando la tumefacción mamaria masculina tiene un diámetro inferior a 4 cm la probabilidad de resolución espontánea antes de 3 años es del 90%. La ginecomastia que se presenta más adelante en la pubertad, la que se produce en el período prepuberal o la que aparece en ausencia de signos de desarrollo pu-

beral puede ser patológica y requiere un estudio, que incluya una historia farmacológica (p. ej., antagonistas H<sub>2</sub>, psicotrópicos, esferoides anabolizantes) y médica (p. ej., síndrome de Klinefelter, insuficiencia testicular, enfermedad tiroidea, tumor) detallada.

En ambos sexos, la aceleración del crecimiento comienza en las etapas iniciales de la adolescencia, pero no se alcanza un máximo hasta la SMR3-4. En los niños el crecimiento comienza en un estadio SMR posterior y se suele producir 2-3 años más tarde que en niñas (fig. 12-5); el crecimiento lineal de los varones continúa 2-3 años después de haber cesado en las mujeres. Este pico de crecimiento asimétrico comienza en las estructuras distales del cuerpo, con agrandamiento de las manos y los pies, seguidas por los brazos y las piernas y, por último, el tronco y el tórax, lo cual hace que los adolescentes jóvenes tengan un aspecto desgarrado. El aumento rápido del tamaño de la laringe, la faringe y los pulmones conduce a cambios en la voz, típicamente precedidos por un período de inestabilidad en la voz (voz quebrada). El alargamiento del globo ocular suele conducir a la aparición de miopía. Los cambios dentales comprenden crecimiento mandibular, pérdida de los últimos dientes de leche y erupción de los caninos, los premolares y, por último, los molares permanentes (v. tabla 8-3). Puede ser necesario el uso de dispositivos de ortodoncia.

**DESARROLLO COGNITIVO Y MORAL.** Según la teoría de Piaget, la adolescencia marca la transición entre el pensamiento operacional concreto y el pensamiento lógico formal (pensamiento abstracto). Esto incluye la capacidad para manipular expresiones algebraicas, razonar a partir de principios conocidos, sopesar varios puntos de vista y pensar sobre el proceso mismo del pensamiento. Algunos adolescentes muestran pensamiento abstracto en las fases iniciales de la adolescencia, otros adquieren la capacidad más tarde y algunos no la adquieren nunca de forma completa. Los adolescentes jóvenes pueden ser capaces de aplicar el pensamiento lógico formal al trabajo escolar, pero no a los dilemas personales. Cuando las presiones emocionales son elevadas, los adolescentes pueden regresar al pensamiento operacional más concreto y/o al pensamiento mágico. Esto puede interferir en la cognición de orden superior y finalmente afectar a la capacidad de percibir los resultados a largo plazo de las tomas de decisiones actuales.

TABLA 12-4. Media de edad en años y DE de la maduración sexual en niñas (vello púbico y desarrollo mamario) y en niños (vello púbico y desarrollo genital) según raza

| ESTADIO            | BLANCO NO HISPANO |      | NEGRO NO HISPANO |      | MEXICANO-AMERICANO |      |
|--------------------|-------------------|------|------------------|------|--------------------|------|
|                    | Media             | DE   | Media            | DE   | Media              | DE   |
| <b>NIÑAS</b>       |                   |      |                  |      |                    |      |
| Vello púbico       |                   |      |                  |      |                    |      |
| PH2                | 10,96*            | 0,23 | 10,25*           | 0,15 | 11,17*             | 0,21 |
| PH3                | 12,41*            | 0,19 | 11,37*           | 0,23 | 12,84*             | 0,18 |
| PH4                | 15,11*            | 0,18 | 13,69*           | 0,31 | 14,61*             | 0,26 |
| PH5                | 16,53*            | 0,17 | 16,05*           | 0,14 | 16,61*             | 0,12 |
| Desarrollo mamario |                   |      |                  |      |                    |      |
| B2                 | 11,05*            | 0,18 | 10,25*           | 0,20 | 10,70              | 0,21 |
| B3                 | 12,80*            | 0,19 | 11,94*           | 0,22 | 12,61*             | 0,20 |
| B4                 | 15,16*            | 0,32 | 13,61*           | 0,34 | 14,03*             | 0,27 |
| B5                 | 16,25*            | 0,18 | 15,78*           | 0,14 | 16,21*             | 0,12 |
| <b>NIÑOS</b>       |                   |      |                  |      |                    |      |
| Vello púbico       |                   |      |                  |      |                    |      |
| PH2                | 11,81             | 0,16 | 11,48*           | 0,13 | 12,20*             | 0,24 |
| PH3                | 13,03             | 0,27 | 12,79*           | 0,19 | 13,44*             | 0,26 |
| PH4                | 14,89             | 0,18 | 15,21            | 0,26 | 15,25              | 0,16 |
| PH5                | 16,84             | 0,13 | 16,67*           | 0,08 | 17,14*             | 0,10 |
| Desarrollo genital |                   |      |                  |      |                    |      |
| G2                 | 11,08             | 0,18 | 10,79            | 0,13 | 11,09              | 0,17 |
| G3                 | 12,55             | 0,29 | 12,03*           | 0,28 | 12,97*             | 0,28 |
| G4                 | 15,29             | 0,19 | 15,07            | 0,33 | 15,38              | 0,19 |
| G5                 | 16,64             | 0,15 | 16,42*           | 0,09 | 16,85*             |      |

\*Diferencia racial significativa inter-par,  $p < 0,05$ .

Adaptada de las tablas 3 y 5 en Sun SS: National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children. *Pediatrics*, 2002;110: 1911-919.

Nota: para los tamaños muestrales, refiérase a las tablas en el artículo original.

B, del Inglés *breast*, mama; DE, Desviación estándar; PH, del Inglés *pubic hair*, vello púbico.



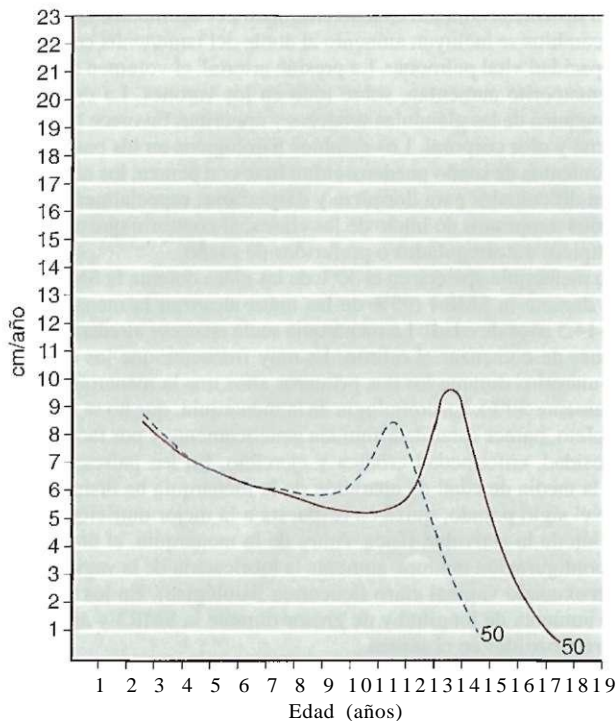


Figura 12-5. Curvas de velocidad del crecimiento en altura para niños (línea continua) y niñas (línea discontinua) americanos, mostrando el pico de velocidad máxima a la edad media (es decir, tiempo de crecimiento medio). (De Tanner JVI, Davies KSW: Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985; 107:3 17.)

Algunos teóricos argumentan que la transición desde las operaciones concretas hasta las formales sigue a los aumentos cuantitativos del conocimiento, la experiencia y la eficiencia cognitiva, en vez de a una reorganización cualitativa del pensamiento. A favor de este concepto existen datos que muestran un aumento uniforme de la velocidad del proceso cognitivo desde la infancia tardía hasta las primeras etapas de la vida adulta, asociado con una reducción del número de sinapsis («poda» de las vías menos usadas) y la mielinización continua de las neuronas. Los adolescentes también experimentan el desarrollo de la corteza prefrontal dorsolateral y el giro temporal superior, las áreas responsables de las asociaciones de alto nivel, como la capacidad de inhibir los impulsos, sopesar las consecuencias de las decisiones, la priorización y la formulación de estrategias. No está claro si los cambios hormonales de la pubertad afectan al desarrollo cognitivo de forma directa. En relación a la maduración neurocomportamental, los adolescentes pueden experimentar emociones de gran intensidad y/o una mayor inclinación a buscar experiencias que crean dichas emociones de alta intensidad. El desarrollo cognitivo también difiere según el sexo, ya que las niñas se desarrollan antes que los niños.

El desarrollo del **pensamiento moral** es más o menos paralelo al desarrollo cognitivo. Mientras que los niños pequeños contemplan las relaciones con los adultos en términos de poder y miedo al castigo, los preadolescentes comienzan a percibir lo correcto y lo erróneo como conceptos absolutos e incuestionables. Los castigos y las recompensas deben ser justos; de otro modo, el adolescente puede quejarse o enfadarse.

**CONCEPTO DE SI MISMO.** La conciencia del propio yo aumenta exponencialmente en respuesta a las transformaciones somáticas de la pubertad. En esta fase la percepción del yo se centra en características externas, en contraste con la introspección de la adolescencia tardía. Es normal que en las etapas iniciales los adolescentes estén preocupados por sus cambios corporales, escudriñen su aspecto y crean que todos los demás les están mirando (audiencia imaginaria de Elkind).

Los medios de comunicación, con su representación excesiva del sexo, la violencia y el abuso de sustancias, tienen una profunda influen-

cia sobre las normas culturales y el sentido de identidad de los adolescentes. Los adolescentes utilizan, de media, 7 horas de medios de comunicación (p. ej., televisión, Internet). La mitad de todos los estudiantes de instituto tienen una televisión en sus dormitorios, 70% viven en hogares con ordenador personal y aproximadamente 75% tienen acceso a Internet.

Esta exposición puede causar que las niñas tengan un sentido distorsionado de la feminidad y pueden tener riesgo de considerar que tienen sobrepeso, lo cual produce trastornos de la alimentación y depresión (cap. 27). De forma similar, los niños tienen dificultades con la autoimagen. Las imágenes de masculinidad pueden ser confusas, lo cual produce dudas sobre sí mismo, inseguridad y conceptos erróneos sobre el comportamiento masculino. Los adolescentes que se desarrollan antes que sus compañeros, especialmente las niñas, tienen las más elevadas de dificultades escolares, insatisfacción con su cuerpo y depresión. Estas adolescentes parecen adultos y pueden ser objeto de expectativas adultas, pero no son maduras en el aspecto cognitivo ni psicológico.

**RELACIONES CON LA FAMILIA, LOS COMPAÑEROS Y LA SOCIEDAD.** En la adolescencia temprana, los adolescentes jóvenes están menos interesados en las actividades de los padres y más interesados en el grupo de compañeros, que son típicamente del mismo sexo. Una expresión simbólica de ese cambio es el abandono de las normas familiares de vestido y aseo, a favor del «uniforme» del grupo de compañeros, como el peinado, la ropa y los adornos corporales. Tales cambios estilísticos pueden provocar conflictos, que en realidad expresan la lucha por el poder o la dificultad para aceptar la separación. Los adolescentes también buscan más privacidad, lo cual puede contribuir a la discordia familiar.

La tendencia a la separación de la familia a menudo implica la selección de adultos no familiares como modelos y el desarrollo de relaciones cercanas con determinados profesores o con los padres de otros niños. Las organizaciones, como grupos de acampada, equipos deportivos, pueden también proporcionar una sensación importante de pertenencia fuera de la familia.

Los adolescentes tempranos normalmente se socializan en grupos de compañeros del mismo sexo. Las bromas escatológicas, las burlas dirigidas al otro sexo y los rumores sobre quién le gusta a quién atestiguan el florecimiento del interés sexual. La pertenencia es lo más importante. Existen diferencias importantes entre los chicos y las chicas, por lo que se refiere a la amistad entre dos individuos. La amistad femenina se puede centrar en compartir confidencias, mientras que las relaciones entre los chicos se pueden centrar más en las actividades compartidas y la competencia.

La relación del adolescente temprano con la sociedad se centra en la escuela. En EE.UU. el cambio desde la escuela elemental a la media o el instituto conlleva perder la protección de una clase común, a cambio de la estimulación y la responsabilidad de tener un aula distinta para cada asignatura. Este cambio en la estructura del colegio refleja y refuerza los cambios implicados en la separación del adolescente de su familia.

**SEXUALIDAD.** La sexualidad incluye no sólo las conductas sexuales, sino también el interés y las fantasías, la orientación sexual, las actitudes hacia el sexo y la percepción de las funciones y costumbres definidas socialmente. La ansiedad y el interés por el sexo y la anatomía sexual aumentan en la pubertad precoz. Es normal que los adolescentes jóvenes se comparen con otros. En los niños se produce la primera eyaculación, por lo general durante la masturbación, y más tarde en forma de emisiones nocturnas, lo cual puede ser una causa de ansiedad. Los adolescentes precoces a veces se masturban con los amigos, algo que no es necesariamente un signo de homosexualidad. La conducta sexual, aparte de la masturbación, es menos habitual en la pubertad precoz, aunque se ha comunicado que un 31 % de una muestra urbana practicó el coito antes de los 14 años de edad. La relación entre los cambios hormonales y el interés y actividad sexuales es discutible; no se han encontrado relaciones consistentes entre hormonas y excitación sexual, edad del primer coito o frecuencia de los mismos.

**IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y LOS PEDIATRAS.** Los padres pueden tener preocupaciones que dudan si analizar o no. Deben ser entrevistados antes que el adolescente para evitar minar la confianza de éste. Cuando se entrevista y se explora a un adolescente, los sanitarios

deben tener en cuenta que la maduración física se correlaciona con la madurez sexual, mientras que el desarrollo psicosocial se correlaciona más estrechamente con la edad cronológica. Los adolescentes precoces suelen necesitar que se les tranquilice sobre si los cambios sexuales y somáticos que están experimentando son frecuentes y normales.

El pediatra necesita ayudar a los padres a diferenciar entre los problemas normales de la edad y las verdaderas conductas preocupantes. Los intentos de autonomía como la evitación de las actividades familiares, exigencias de privacidad y más discusiones, son normales; el retraimiento o el antagonismo extremo pueden constituir una disfunción. La perplejidad y la disforia al comenzar la escuela media son normales; la falta de adaptación continuada varias semanas o meses más tarde, sugiere un problema más serio. En la adolescencia temprana se corren riesgos de forma limitada; la escalada de comportamientos de riesgo es un problema. Los padres deben adaptar las medidas disciplinarias a las cambiantes capacidades del adolescente, que puede pensar sobre los problemas, valorar las consecuencias y resolver problemas. Por tanto, el desarrollo de negociación de las estrategias es fundamental. Los niños y los adolescentes criados por padres que utilizan la negociación como parte de la crianza tienen resultados más positivos que aquellos criados por padres que utilizan estilos más autoritarios o permisivos.

## ETAPAS INTERMEDIAS DE LA ADOLESCENCIA

**DESARROLLO BIOLÓGICO.** En la adolescencia media, el crecimiento se acelera por encima de la velocidad prepuberal de 6-7 cm anuales. En niñas, el crecimiento es máximo a los 11,5 años y alcanza una velocidad máxima de 8,3 cm anuales, para después frenarse hasta terminar hacia los 16 años (v. fig. 12-4). En el muchacho medio, el pico de crecimiento comienza más tarde, es máximo a los 13,5 años con 9,5 cm anuales y después se frena para terminar a los 18 años. El aumento de peso es paralelo al crecimiento lineal, con un retraso de varios meses, de forma que los adolescentes «primero se estiran y luego se llenan». También se incrementa la masa muscular, seguida aproximadamente 6 meses más tarde por un aumento de la fuerza; los varones muestran mayores aumentos de ambos parámetros. La masa corporal magra, aproximadamente el 80% en el niño prepuberal medio, aumenta en los varones al 90% y disminuye en las mujeres al 75%, debido a la acumulación de grasa subcutánea.

La maduración ósea está muy relacionada con la SMR, debido a que el cierre de las epífisis está controlado por los andrógenos (tabla 12-5). Por lo general, los varones con vello púbico SMR3 y genitales SMR4 están a punto de experimentar el pico de crecimiento máximo mientras que las mujeres en la misma situación suelen haberlo pasado ya (v. figs. 12-3 y 12-4). El ensanchamiento de los hombros en los chicos y de las cade-

ras en las chicas también está determinado por hormonas. Entre los demás cambios se incluyen aumento al doble del tamaño del corazón y de la capacidad vital pulmonar. La presión arterial, el volumen de sangre y el hematocrito aumentan, sobre todo en los varones. La estimulación androgénica de las glándulas sebáceas y apocrinas favorece la aparición de acné y olor corporal. Los cambios fisiológicos en los patrones y requerimientos de sueño pueden confundirse con pereza; los adolescentes tienen dificultades para dormirse y despertarse, especialmente para los horarios tempranos de inicio de las clases, al contrario que en los horarios típicos autorregulados o preferidos de sueño.

La menarquía aparece en el 30% de las niñas durante la SMR3 y en el 90% durante la SMR4 (95% de las niñas alcanzan la menarquía a los 10,5-14,5 años de edad). La menarquía suele aparecer alrededor de 1 año después de comenzar el estirón. Es muy frecuente que los ciclos sean anovulatorios durante los dos primeros años tras la menarquía (aproximadamente 50%). La cronología de la menarquía, que no se conoce por completo, parece estar determinada genéticamente y por factores como adiposidad, enfermedad crónica y ejercicio. En los países desarrollados, la media de edad de aparición de la menarquía ha disminuido durante el siglo pasado, quizá en respuesta a la mejor nutrición y a la reducción de la actividad física. Antes de la menarquía, el útero alcanza una configuración madura, aumenta la lubricación de la vagina y aparece un exudado vaginal claro (leucorrea fisiológica). En los varones, el pene aumenta de longitud y de grosor durante la SMR3 y aparecen los espermatozoides en el semen.

**DESARROLLO COGNITIVO Y MORAL.** Con la transición al pensamiento lógico formal, el adolescente medio cuestiona y analiza todo extensamente. El joven tiene ahora la capacidad cognitiva para comprender lo intrincado del mundo en el que viven, para ver más allá de sí mismos y para comenzar a comprender sus propias acciones en un contexto moral y legal. El cuestionamiento de las convicciones morales favorece el desarrollo de códigos de ética personales, que pueden ser similares o diferentes a los de sus padres. La nueva flexibilidad del pensamiento de un adolescente puede tener efectos dominantes sobre las relaciones consigo mismo y con los demás.

**CONCEPTO DE SÍ MISMO.** Los jóvenes en la fase media de la adolescencia aceptan más sus propios cambios corporales y comienzan a preocuparse con idealismo sobre la exploración de opciones futuras. La afiliación a un grupo de amigos es un paso importante en la confirmación de su identidad y autoimagen. Es normal que experimenten con personas diferentes y cambian cada mes la forma de vestir, el grupo de amigos y los intereses. En la adolescencia media es frecuente filosofar sobre el significado de la vida, y plantearse preguntas como «¿Quién soy yo?», «¿Por qué estoy aquí?». Son habituales los sentimientos intensos de agitación y sufrimiento internos. Las chicas tienden a definirse a sí mismas y a sus compañeras en función de las relaciones interpersonales («Soy una chica con amigas íntimas»), mientras que los varones se pueden centrar en las capacidades («Soy bueno para los deportes»). Los adolescentes de ambos sexos, pero especialmente los varones, que se desarrollan más tarde que sus compañeros, pueden sufrir una mala autoimagen y tener tasas más altas de dificultades escolares.

**RELACIONES CON LA FAMILIA, LOS COMPAÑEROS Y LA SOCIEDAD.** La fase media de la pubertad se considera la «adolescencia estereotípica». Las relaciones con los padres se vuelven más tensas y distantes debido a que las energías se redirigen hacia las relaciones con los compañeros y a la separación de la familia. El noviazgo se puede convertir en pararrayos de las batallas padres-hijo, en las que el tema real puede ser la separación de los padres y no las particularidades de «con quién» o «cuándo». La mayoría de los adolescentes progresan a través de este período con mínimas dificultades más que experimentando «la tormenta y el estrés» estereotípicos. La minoría de los adolescentes (aproximadamente 20-30%) que sí experimentan estrés y luchan durante este período son los que requieren apoyo. Los adolescentes con diferencias visibles también tienen riesgo de presentar problemas, como no desarrollar habilidades sociales y confianza adecuadas y tener más dificultad para establecer relaciones satisfactorias.

Como parte de la exploración de las opciones futuras del adolescente en esta fase, comienzan a pensar seriamente sobre lo que desean ser

TABLA 12-5. Intervalo de edad del inicio y finalización de la fusión de las áreas esqueléticas durante la adolescencia

| NIÑOS:<br>INTERVALO DE<br>EDAD (AÑOS) | ÁREA                                     | NIÑAS:<br>INTERVALO DE<br>EDAD (AÑOS) |
|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
| CODO                                  |  |                                       |
| 13,0-13,5                             | Comienzo en el húmero                    | 11,0-11,5                             |
| 15,0-15,5                             | Completa en el cubito                    | 12,5-13,0                             |
| PIE Y TOBILLO                         |  |                                       |
| 14,0-14,5                             | Comienzo en el dedo gordo                | 12,5-13,0                             |
| 15,5-16                               | Completa en la tibia y el peroné         | 14,0-14,5                             |
| MANO Y MUÑECA                         |  |                                       |
| 15,0-15,5                             | Comienzo en las falanges distales        | 13,0-13,5                             |
| 17,5-18,0                             | Completa en el radio                     | 16,0-16,5                             |
| RODILLA                               |  |                                       |
| 15,0-15,5                             | Comienzo en la tuberosidad tibial        | 13,5-14,0                             |
| 17,5-18,0                             | Completa en el peroné                    | 16,0-16,5                             |
| CADERA Y PELVIS                       |  |                                       |
| 15,5-16,0                             | Comienzo en el trocánter mayor           | 14,0-14,5                             |
| Después de 18,0                       | Completa en la sínfisis                  | 17,5-18,0                             |
| HOMBRO Y CLAVÍCULA                    |  |                                       |
| 15,5-16,0                             | Comienzo en el tubérculo mayor de húmero | 14,0-14,5                             |
| Después de 18,0                       | Completa en la clavícula                 | 17,5-18,0                             |

de adultos, un tema que hasta entonces había sido cómodamente hipotético. El proceso conlleva autoevaluarse y explorar las oportunidades disponibles. La presencia o ausencia de modelos realistas, en oposición a los idealizados de períodos anteriores, puede ser crucial.

**SEXUALIDAD.** El cortejo se convierte en una actividad normal conforme los adolescentes en la fase media evalúan su capacidad para atraer a otros. El grado de actividad sexual y el inicio de la misma varían mucho. A los 16 años de edad, alrededor del 33% de las niñas y el 42% de los niños afirman haber practicado sexo oral o vaginal. La mayoría de los adolescentes han besado a los 14 años de edad (71%). Los besos íntimos son más frecuentes a los 15 años de edad y las caricias son más habituales en los adolescentes varones a los 16 años de edad (75%), pero se nivelan con las chicas a los 17 años de edad (76%). La experimentación homosexual es frecuente y no necesariamente refleja la orientación sexual final del niño. Muchos adolescentes se sienten preocupados por la posibilidad de ser homosexuales y temen ser descubiertos. Los adolescentes homosexuales se enfrentan a un mayor riesgo de aislamiento y depresión. El miedo a la estigmatización puede impedirle discutir sus preocupaciones con el pediatra o con otros adultos capacitados para ayudarles (v. cap. 13).

Además de la orientación sexual, los adolescentes en estas fases medias comienzan a descubrir otros aspectos importantes de la identidad sexual, entre ellos creencias sobre el amor, la honestidad y el decoro. A esta edad las relaciones de cortejo suelen ser superficiales y destacan la atracción y la experimentación sexual, en vez de la intimidad. Los adolescentes tienden a elegir una de tres vías sexuales: celibato, monogamia o experimentación polígama. La mayoría tiene algún conocimiento de los riesgos de embarazo, de VIH y otras enfermedades de transmisión sexual, pero ello no conlleva un control constante de la conducta. Menos del 70% de los adolescentes utiliza siempre preservativos y aproximadamente 26% de las chicas no utilizan ningún método anticonceptivo en su primer coito.

**IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y LOS PEDIATRAS.** Los cambios psicológicos y biológicos tan significativos convierten a la adolescencia media en una época durante la que puede ser particularmente apreciada y útil la oportunidad de hablar con confianza con un adulto informado y sin prejuicios.

Existe mucha variación entre adolescentes en cuanto a la velocidad del progreso físico y social y la resolución de los conflictos centrales sobre autonomía y autoestima. Las preguntas sobre la familia y las relaciones con los compañeros pueden contribuir a situar al niño en el continuo del desarrollo y facilitar el consejo individualizado. Los adolescentes que maduran de forma precoz o tardía tienen riesgo de problemas psicológicos. Puede ser necesario orientar anticipadamente a los padres o tutores y derivar adecuadamente estos adolescentes a los profesionales de salud mental.

Al interrogar sobre cortejo y sexo, no se debe asumir la heterosexualidad; este abordaje aumenta la probabilidad de que afloren los problemas relacionados con la orientación sexual. La intención de tener relaciones sexuales y el hecho de que los amigos íntimos sean sexualmente activos son buenos indicadores de que un joven puede iniciar pronto su actividad sexual. La conexión de los padres y la supervisión o la vigilancia estrecha de las actividades del joven y de su grupo de amigos pueden ser protectores frente al inicio precoz de la actividad sexual y la implicación en otros comportamientos de riesgo y pueden favorecer un desarrollo positivo del joven. Los padres también deberían asumir un papel activo en la transición del adolescente a la edad adulta para asegurar que su hijo recibe los servicios adecuados de prevención sanitaria.

## ETAPAS FINALES DE LA ADOLESCENCIA

**DESARROLLO BIOLÓGICO.** En comparación con las otras etapas los cambios somáticos de este período son modestos en comparación con los períodos precedentes. Las fases finales del desarrollo de las mamas, el pene y el vello púbico ocurren entre los 17-18 años de edad en el 95% de los varones y las mujeres. Es frecuente que en los chicos los cambios menores de la distribución del vello continúen durante varios años, así como el crecimiento de vello facial y torácico y, en algunos casos, el co-

mienzo de la calvicie de patrón masculino. En la mayoría de los adolescentes se produce acné, especialmente en los varones.

**DESARROLLO PSICOSOCIAL.** Los cambios físicos más lentos permiten la aparición de una imagen corporal más estable. La cognición tiende a estar menos centrada en sí mismo, y aumenta el pensamiento sobre conceptos como justicia, patriotismo e historia. Los jóvenes en la fase final de la adolescencia están más orientados al futuro y son capaces de actuar con planes a largo plazo, retrasar la gratificación, comprometerse, fijarse límites y pensar de forma independiente. Los adolescentes mayores son con frecuencia idealistas, aunque también pueden ser absolutistas e intolerantes para las opiniones opuestas. Los grupos religiosos o políticos, que prometen respuestas a cuestiones complejas, pueden resultar muy atractivos.

Una vez concluido el proceso de emancipación, los adolescentes mayores comienzan la transición a los papeles adultos en el trabajo y sus relaciones.

También tienen más constancia en sus emociones. El grupo de compañeros y los valores del mismo ceden importancia. Las relaciones individuales, especialmente las íntimas, adquieren preponderancia, lo cual proporciona un componente importante de la identidad para muchos de los adolescentes en esta etapa. En contraste con las relaciones de noviazgo casi siempre superficiales de la adolescencia media, en esta fase conllevan un componente cada vez mayor de amor y compromiso. Las decisiones sobre la vida profesional se hacen imperiosas, puesto que el concepto de sí mismo del adolescente está cada vez más relacionado con su papel en la sociedad.

**IMPLICACIONES PARA LOS PADRES Y LOS PEDIATRAS.** Erikson identificó la tarea crucial de la adolescencia como la obtención de un sentido de identidad estable, que incluye separación emocional y física de la familia de origen, iniciación de la intimidad y planificación realista de la independencia económica. La relación cambia de un modelo padre-hijo a uno adulto-adulto. La dificultad continuada en cualquiera de esas tareas puede constituir indicación de la necesidad de remitir al adolescente al especialista para consejo. Los adolescentes que se convierten en padres pueden tener la dificultad añadida de lograr los hitos adecuados del desarrollo antes de asumir las responsabilidades del adulto.

- Dahl RE: Adolescent brain development: Vulnerabilities and opportunities. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021:1-22.
- Delemarre-van de Waal HA: Regulation of puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:1-12.
- Felice M, Maehr J: Eleven to thirteen years: Early adolescence—age of rapid changes. Fourteen to sixteen years: Mid-adolescence—dating game. In Dixon SD, Stein MT (editors): *Encounters with Children: Pediatric Behavior and Development*. St Louis, Mosby, 2000, pp 426-476.
- Ford CA, Coleman WL: Adolescent development and behavior: Implications for the primary care physician. In Levine MD, Carey WB, Crocker AC (editors): *Developmental-Behavioral Pediatrics*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 69-80.
- Joffe A, Blythe M (editors): *Handbook of Adolescent Medicine. State of the Art Reviews: Adolescent Medicine* 2003;14:231-262.
- Strasburger VC, Donnerstein E: Children, adolescents, and the media in the 21st century. *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews* 2000;11:51-68.

## Capítulo 13 ■ La conducta sexual

### Capítulo 13 m La conducta sexual 13.1 • DESARROLLO DE LA CONDUCTA SEXUAL • Richard Dalton

El conocimiento sobre la conducta sexual y sus muchas variaciones es muy importante a la hora de valorar y tratar a niños y adolescentes. Conocer lo que es un comportamiento esperado y qué conducta es un signo de una orientación diferente es fundamental para trabajar de forma

eficaz con los niños y los adolescentes. La inclusión de los datos del paciente sobre el desarrollo sexual, desarrollo del género y la conducta sexual es esencial para una evaluación clínica completa y la oportunidad para una intervención significativa.

La *identidad de género* debe diferenciarse del *rol de género*. La primera se refiere al sentido de sí mismo del individuo como varón o como mujer, mientras que el segundo se refiere a las conductas públicas (para una determinada cultura) que con frecuencia se consideran asociadas a la masculinidad o la feminidad. Los menores se identifican a sí mismos como niños o niñas a los 18 meses (establecimiento de la identidad de género). Entre los 18 y los 30 meses de edad, los niños alcanzan la **estabilidad de género**, es decir, la idea de que los niños se convierten en hombres y las niñas en mujeres. Hacia los 30 meses, la constancia de género, es decir, la inmutabilidad del propio género, queda completamente establecida y es resistente al cambio. Aunque hay numerosas teorías que indican qué factores ambientales y biológicos son más importantes para que se establezca una identidad de género firme, todavía no comprendemos, de una manera que tenga repercusiones terapéuticas, qué factores son los más importantes en un niño determinado.

Los niños sienten una curiosidad natural por sus cuerpos. Los padres deberían proporcionar información a los niños sobre el desarrollo sexual en función de su capacidad para aprender. Al niño de 2 años de edad se le debe enseñar el nombre exacto de las partes del cuerpo, incluidos los genitales. Los padres deben proporcionar respuestas fáciles y directas a las preguntas de sus hijos escolares sobre los temas sexuales. Los padres deben vigilar la conducta sexual del adolescente y proporcionar información útil sobre el amor y el sexo.

La conducta sexual razonable y esperable de los niños menores de 12 años de edad incluyen las conversaciones sobre los genitales y la reproducción, jugar «a médicos», la masturbación ocasional y el uso de palabrotas y de chistes verdes. Las conductas que deberían preocupar son el lenguaje sexual explícito, el conocimiento sexual precoz, los juegos preliminares de estimulación, el intento de descubrir los genitales de otras personas y la preocupación por la masturbación. Entre los problemas de comportamiento se incluyen los tocamientos de genitales de otras personas, las amenazas de agresión, las proposiciones sexuales explícitas, la exposición de los genitales propios, las conversaciones explícitas de temas sexuales con niños y la masturbación compulsiva. Los comportamientos que suponen un problema serio son la exposición forzada de los genitales de otras personas, la simulación del coito con amigos (sin ropa) y cualquier lesión genital no explicada por causas accidentales.

El comportamiento sexual del adolescente ha cambiado a lo largo de los años. Los comportamientos esperables y razonables comprenden la conversación y los chistes explícitos sobre sexo, la masturbación solitaria, los abrazos, los besos, darse la mano y los mimos. Los comportamientos que deben preocupar a los padres son el interés por la pornografía, la promiscuidad, la violación del espacio corporal de otros y las acciones sexualmente agresivas y obscenas. Los comportamientos claramente inadecuados comprenden las amenazas sexuales explícitas, la degradación y la humillación de sí mismo o de otros con temas sexuales, el intento de descubrir los genitales de otros y las conversaciones explícitas sobre sexo con niños significativamente más pequeños. Las conductas sexuales ilegales incluyen el abuso sexual (cualquier contacto sexual inapropiado entre un adulto y un menor o entre dos menores si uno es >3 años menor que el otro), el contacto sexual forzado, la zoofilia y las lesiones genitales a otras personas.

El número de adolescentes que han participado en un coito ha disminuido: 54% en 1991 comparado con 47% en 2003. Los patrones cambiantes del cortejo entre adolescentes y el comportamiento sexual confunden la interpretación de estos datos. Los *líos*, la práctica de sexo oral con amigos del sexo opuesto (denominados con frecuencia *amigos con derechos*), se han hecho más populares en algunos adolescentes que el noviazgo tradicional. Una página web que comenzó a funcionar en 1990 y se ha utilizado para «liarse» tenía más de 40 millones de miembros en el año 2000. En un estudio en la universidad, el 60% de los participantes dijeron que sus parejas sexuales del instituto eran amigos, no parejas sentimentales. La mayor comunicación y movilidad han proporcionado a los adolescentes de hoy un mayor número de oportunidad

de tener encuentros sexuales casuales y anónimos y han contribuido al cambio de patrones de la conducta sexual.

Además de la conducta sexual habitual, el médico debe conocer las posibles variaciones que existen. Hay que ser especialmente cauto a la hora de interpretar las posibles variantes como cuadros patológicos y la valoración no debe verse influida por la presión social acerca de la conducta sexual apropiada. Las variantes sexuales son patológicas cuando conducen a un comportamiento agresivo o autodestructivo.

El **transexualismo** es la convicción de una persona con un sexo biológico determinado de pertenecer al otro sexo. Los adolescentes transexuales se sienten incómodos con el sexo que les ha sido asignado (v. cap. 13.2). Los transexuales suelen tener problemas en su funcionamiento social y laboral. La psicopatología concomitante y la depresión son frecuentes, así como la consternación social. La evolución natural del transexualismo no se comprende bien. La mayoría de los transexuales adultos presentó trastornos de la identidad sexual en la infancia y la adolescencia (v. cap. 13.2). La feminidad extrema en los chicos es un factor predisponente. Algunos de ellos recuerdan haberse sentido confundidos en cuanto a su identidad sexual ya desde los 2 años de edad. No es posible predecir qué niños afeminados mostrarán conductas transexuales más adelante.

El tratamiento del transexualismo ha tomado dos direcciones. Muchos adultos transexuales han optado por tratamientos hormonales y quirúrgicos para conseguir los caracteres sexuales primarios y secundarios del género con el que se identifican (v. cap. 13.2). Los estudios de seguimiento han demostrado sistemáticamente que el malestar persiste después de estos tratamientos. También se han utilizado terapias psicodinámicas de larga duración y terapias conductistas. Aunque existen algunos informes anecdóticos sobre casos en los que se ha producido una reidentificación satisfactoria con el sexo biológico, sin controles estadísticos es imposible saber si obedecieron a una respuesta al tratamiento o de cambios espontáneos que se habrían producido de todos modos.

El **travestismo**, que consiste en vestirse como lo hace el otro sexo, ocurre de forma transitoria en los varones en edad preescolar que se ponen la ropa de su madre o de forma crónica en varones preescolares o en edad escolar que se sienten verdaderamente excitados cuando se visten con ropa femenina. Rara vez se identifica esta conducta problemática en las niñas. Esta conducta crónica rara vez representa un transexualismo subyacente. Generalmente indica que los roles del otro género también pueden ser poco satisfactorios para el individuo. Un hombre travestido encuentra alivio al llevar prendas femeninas; con frecuencia se excita sexualmente y puede masturbarse o iniciar otra actividad sexual.

Los médicos consultados por los padres deberían investigar otras áreas de la identificación de género y la conducta propia del género. ¿Verbaliza el niño su preferencia por pertenecer al sexo opuesto? ¿Niega o menosprecia su propia anatomía sexual o afirma que van a desarrollarse las estructuras anatómicas del sexo opuesto? A aproximadamente 3-6% de los varones escolares y 10-12% de las niñas en edad escolar con frecuencia les gusta el sexo opuesto, pero menos de 2% de los niños y 2-4% de las niñas desean en realidad ser del otro sexo.

Denizet B: Friends, friends with benefits, and benefits of the local mall. *New York Times* May 30, 2004.

Duncan P, Dixon R, Carlson J: Childhood and adolescent sexuality. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:765-780.

## 132 • TRASTORNO DE LA IDENTIDAD SEXUAL • Ligia Peralta

El trastorno de la identidad sexual (TIS) se define como un malestar importante y persistente (disforia) acerca de pertenecer a su sexo anatómico junto con la identificación persistente con el sexo opuesto. Un varón anatómico (o una mujer anatómica) cree que tiene el sexo erróneo y busca alivio de esta tensión mediante una reasignación al otro sexo, más

congruente con su personalidad. El diagnóstico se realiza cuando el niño o el adolescente tienen signos de malestar clínicamente significativos o de alteración en áreas sociales, ocupacionales u otras áreas importantes del funcionamiento psicológico. El diagnóstico del TIS no se aplica a los individuos con entidades médicas intersexuales concurrentes. Además, debería diferenciarse del comportamiento atípico para el sexo, especialmente cuando se observa en niños varones compatibles con identidad homosexual sin signos de TIS. Los pacientes que se identifican a sí mismos como transexuales son conocidos como *transexuales*, bien *masculinos* (nacidos mujeres) o *femeninos* (nacidos varones). Tras la intervención hormonal y quirúrgica, un transexual generalmente prefiere que se le llame hombre o mujer.

**EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA.** Mientras que no existen estudios epidemiológicos que proporcionen datos sobre la prevalencia del TIS en niños, algunos autores han establecido que su prevalencia en adolescentes es similar a la de los adultos. Los estudios europeos basados en varones y mujeres adultos que solicitan cirugía de reasignación han demostrado que la prevalencia del TIS es de aproximadamente 1/30.000 varones adultos y 1/100.000 mujeres adultas. La diferencia puede deberse a una menor comunicación de los casos entre las mujeres.

Los mecanismos psicosociales incluyen el refuerzo social, la preferencia sexual prenatal y las relaciones madre-hijo y padre-hijo. Estas se han explorado con más detalle en niños que en niñas, pero no se ha establecido un lazo causal. Otra hipótesis implica las alteraciones del neurodesarrollo de los núcleos hipotalámicos sexualmente dimórficos durante la vida fetal. El área del núcleo límbico es una posibilidad importante. En ausencia de tratamiento con hormonas sexuales, el cerebro de los transexuales masculino-femeninos tiene un patrón femenino.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO.** En los niños que han sido derivados por TIS, los síntomas generalmente han comenzado entre los 2 y los 4 años de edad. Aunque sólo un pequeño número de niños con intereses y actividades transexuales continúan teniendo síntomas durante la adolescencia, aquellos niños con síntomas persistentes generalmente son derivados en el momento en que entran en la escuela primaria. En los adolescentes, la presentación clínica comprende con frecuencia antecedentes de TIS durante la infancia y aproximadamente 75% de los chicos presentan orientación homosexual al final de la adolescencia. De cualquier manera, la orientación sexual (el sexo que presenta atractivo erótico) de los transexuales puede ser heterosexual, homosexual o bisexual. La proporción de esta elección no es diferente a la de los no transexuales; la mayoría son heterosexuales tras la reasignación sexual hormonal y quirúrgica.

Los criterios diagnósticos del TIS en niños y adolescentes se presentan en la tabla 13-1. Aunque esta versión es útil en la clínica, es controvertida porque se basa en criterios diagnósticos para los cuales no se ha establecido fiabilidad ni validez. Los criterios de la revisión de la 4.<sup>a</sup> edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* del TIS incluyen: 1) una identificación importante, persistente con el otro sexo (no solamente el deseo de ventajas culturales percibidas por ser del otro sexo); 2) un malestar persistente con su sexo o un sentimiento de inadecuación en el rol de género de este sexo; 3) la alteración no es concurrente con una entidad física intersexual y 4) el trastorno causa malestar clínicamente significativo o alteraciones en el área social, laboral u otras esferas importantes de funcionamiento.

La **evaluación médica** de los niños con TIS implica una anamnesis y una exploración física completas. Para los niños, existen varios instrumentos psicométricos de valoración bien validados que pueden utilizarse en la consulta y ser realizados fácilmente durante una visita. Estos instrumentos son el Cuestionario de informe parental sobre la identidad de género, la Prueba de dibujar una persona y la Entrevista de identidad de género para niños. Para los adolescentes, los indicadores clínicos comprenden los antecedentes de identificación importante y persistente con el otro sexo y un malestar persistente con su sexo. Los sentimientos y comportamientos transitorios en relación a su orientación sexual no son síntomas de TIS. Las pruebas diagnósticas adicionales, como el cariotipo y los estudios de hormonas sexuales, no son necesarias en presencia de hallazgos normales en la anamnesis y la exploración física del paciente.

TABLA 13-1. Criterios diagnósticos del trastorno de identidad sexual del DSM-IVTR\*

- A. Identificación importante y persistente con el otro sexo (no sólo un deseo de las ventajas culturalmente percibidas de pertenecer al otro sexo). En los niños, cuatro o más de las siguientes son manifestaciones de la alteración:
  1. Deseo repetido de pertenecer, o insistencia de que pertenece al otro sexo.
  2. En los varones, preferencia por el travestismo o la simulación del vestido femenino; en las mujeres, insistencia en llevar sólo ropa típicamente masculina.
  3. Preferencias importantes y persistentes por los roles del otro sexo en los juegos de simulación o fantasías persistentes sobre pertenecer al otro sexo.
  4. Deseo intenso de participar en juegos estereotípicos y pasatiempos del otro sexo.
  5. Preferencia importante por los compañeros de juegos del otro sexo.
- En adolescentes y adultos, la alteración se manifiesta mediante síntomas como un deseo establecido de pertenecer al otro sexo, hacerse pasar con frecuencia por el otro sexo, deseo de vivir o ser tratado como el otro sexo o la convicción de que tiene los sentimientos y reacciones típicos del otro sexo.
- Ej. Malestar persistente con su sexo o sentimiento de inadecuación en el rol de género de dicho sexo. En los niños, la alteración se manifiesta por cualquiera de las siguientes:
  - En los varones, afirmación de que su pene o sus testículos son desagradables o desaparecerán o (a afirmación de que sería mejor no tener un pene o aversión hacia los juegos de lucha y rechazo de los juguetes, juegos y actividades estereotípicos masculinos. En las mujeres, rechazo a orinar en sedestación, afirmación de que tiene o de que le va a crecer un pene o afirmación de que no quiere que le crezcan mamas o menstruar o aversión importante hacia la ropa femenina habitual.
  - En adolescentes y adultos, la alteración se manifiesta mediante síntomas como la preocupación de librarse de los caracteres sexuales primarios o secundarios (p. ej., solicitud de hormonas, cirugía u otros procedimientos para alterar físicamente los caracteres sexuales y simular los del otro sexo) o la creencia de que nació con el sexo erróneo.
- C. El trastorno no se acompaña de una entidad intersexual física.
- D. El trastorno causa malestar clínicamente significativo o alteración en el área social, laboral u otras áreas importantes de funcionamiento.

\*Adaptada de la American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4.<sup>a</sup> ed., texto revisado (DSM-IV TR). Washington, DC. American Psychiatric Associations, 2000.

Los trastornos asociados y coexistentes con esta entidad son el trastorno por ansiedad de separación, el trastorno por ansiedad generalizada y los síntomas de depresión, especialmente en adolescentes. Estos niños y jóvenes también se convierten en víctimas de aislamiento y ostracismo social, que pueden contribuir a la aversión escolar o al abandono del colegio. Además, pueden sufrir maltrato psicológico y sexual. La prostitución, el VIH, los intentos de suicidio y el abuso de sustancias pueden asociarse al TIS, pero muchos creen que son consecuencias de la discriminación y la culpabilidad no merecida. La mutilación genital y el suicidio son problemas adicionales.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** La identidad de género y la orientación sexual son diferentes conceptos del desarrollo. Como mecanismo protector, un niño o un joven que se autoidentifica como homosexual puede tener éxito escondiendo su orientación sexual. Sin embargo, un joven con TIS se siente atrapado en el cuerpo de su género biológico y tiene dificultades para ocultar el deseo de ser un miembro del sexo opuesto. El TIS siempre debería diferenciarse de la no conformidad con el comportamiento estereotípico del género y también del fetichismo travestido que se produce en los varones heterosexuales o bisexuales para los que la conducta del travestismo tiene como objetivo la excitación sexual. El TIS también puede producirse en los individuos con una entidad intersexual congénita coexistente, como el síndrome de insensibilidad a los andrógenos o la hiperplasia suprarrenal congénita, que experimentan malestar con su género asignado.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento del TIS implica aspectos sociales y éticos controvertidos y complejos en relación a la futura orientación sexual. Muchos clínicos destacan que el objetivo primario del tratamiento de los niños con TIS es resolver los conflictos asociados al trastorno, independientemente de la orientación sexual final del niño. El joven con TIS puede experimentar un sufrimiento considerable; muchos de ellos se preocupan por los temas de identidad de género, sufren ostracismo social y se sienten aislados y tienen otras dificultades psiquiátricas y conductuales. La mayoría de los médicos creen que el tratamiento para reducir la disforia de género reducirá el grado de ostracismo social y reducirá la comorbilidad psiquiátrica.



Para un médico que atiende a un paciente con TIS es importante comunicar a la familia que no hay estudios que demuestren que la intervención terapéutica en la infancia altere el desarrollo hacia el transexualismo o la homosexualidad y que no existen ensayos clínicos aleatorizados para orientar el tratamiento. Sin embargo, algunos médicos creen que los tratamientos psicosociales, como las terapias conductuales, las psicodinámicas, el asesoramiento a los padres y la terapia grupal son eficaces en la reducción de la disforia de género. El tratamiento individual incluye el descubrimiento de los factores que contribuyen al deseo de ser del otro sexo. El consejo a los padres en este caso se centra en ayudar al niño a sentirse más cómodo siendo un niño o una niña. Otros médicos creen que el objetivo del tratamiento médico debería ser aliviar el malestar por la disforia de género y no intentar cambiar la identidad de género del niño.

Si se propone una reasignación hormonal y quirúrgica (generalmente en la edad adulta), el transexual debería tener la oportunidad de consolidar su género elegido viviendo de forma funcional como este género en las experiencias de la vida real o mediante psicoterapia. Después de un mínimo de supervisión de un año con experiencias funcionales satisfactorias en la vida real como un miembro del género elegido y cumplimiento del tratamiento hormonal, debería comenzar a discutirse sobre las intervenciones quirúrgicas. Los transexuales masculinos pueden someterse a histerectomía, ooforectomía, mastectomía y creación de un escroto y un pene. Los transexuales femeninos requieren la resección del pene y los testículos, la creación de un clitoris y una vagina, un aumento de mamas y cirugía estética de la nariz y el cartílago cricoidoideo.

La menor edad (cu adultos), la preparación psicológica adecuada, el apoyo social (familia, amigos) favorable y la experiencia quirúrgica contribuyen todos al pronóstico de la reasignación.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed., text revision, Washington, D C, American Psychiatric Association, 2000.

Bradley SJ, Zucker KJ: Gender identity disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(7):72-80.

Cohen-Kettenis PT, Owen A, Kaijser VG, et al: Demographic characteristics, social competence, and behavior problems in children with gender identity disorder: A cross-national, cross-clinic comparative analysis. *J Abnorm Child Psychol* 2003;31(1):4J-53.

Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association's Standards of Care for Gender Identity Disorders: <http://www.hbgda.org>. Sixth version, February 2001.

Hepp U, Kraemer B, Schnyder U, et al: Psychiatric comorbidity in gender identity disorder. *J Psychosom Res* 2005;58(3):59-61.

Johnson L.L, Bradley SJ, Birkenfeld-Adams AS, et al: A parent-report gender identity questionnaire for children. *Arch Sex Behav* 2004;33(2):5-16.

Swaab DF: Sexual differentiation of the human brain: Relevance for gender identity, transsexualism and sexual orientation. *Gynecol Endocrinol* 2004;19(6):1-12.

Wyllie K: Gender related disorders. *BMJ* 2004;329:615-617.

Zucker KJ: Gender identity development and issues. *Child Adolesc Psychiatry Clin North Am* 2004;13(3):551-568.

Zucker KJ, Beaulieu N, Bradley SJ, et al: Handedness in boys with gender identity disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2001;42(6):767-776.

Zucker KJ, Bradley SJ, Lowry Sullivan CB: Traits of separation anxiety in boys with gender identity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35(6):791-798.

tes dimensiones pueden ser inconstantes, lo cual desafía la simple clasificación de los individuos en heterosexuales, homosexuales o bisexuales. La orientación sexual puede considerarse un continuo entre la heterosexualidad y la homosexualidad absolutas. La **homosexualidad** hace referencia a un patrón persistente de atracción por personas del mismo sexo, acompañado de atracción heterosexual escasa o ausente; y la **bisexualidad** se refiere a una atracción por ambos géneros. La mayoría de los homosexuales actualmente se refieren a sí mismos como hombres **gay** y mujeres **lesbianas**. En este capítulo, *homosexual* hace referencia tanto a los varones como a las mujeres, mientras que el término *gay* se aplica de forma específica a los hombres y *lesbiana* a las mujeres.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La homosexualidad ha existido en todas las sociedades y culturas y en todos los momentos. Las estimaciones de prevalencia varían en función del momento, el lugar y las definiciones utilizadas en la investigación. Una proporción considerable de jóvenes inicia la adolescencia con inseguridad sobre su orientación sexual; esta incertidumbre se resuelve generalmente al avanzar la edad y con la experiencia sexual. La atracción homosexual comunicada (4,5%) puede ir más allá de las fantasías, lo cual es más frecuente en niñas (3,1%) que en niños (2,2%). En conjunto, 1,1% de los estudiantes se describen a sí mismos como predominantemente homosexuales o bisexuales. La prevalencia de las experiencias homosexuales comunicadas se mantuvo constante en las niñas (0,9%) pero aumenta de 0,4 a 2,8% en niños con edades entre 12 y 18 años de edad. Sólo aproximadamente 1/3 de los adolescentes que comunican haber tenido experiencias o fantasías homosexuales se identificaron a sí mismos como homosexuales o bisexuales.

**ETIOLOGÍA.** Numerosas pruebas sugieren que existen diferencias biológicas fundamentales entre las personas heterosexuales y homosexuales. Desde hace tiempo se ha reconocido la agrupación de casos de homosexualidad en algunas familias. Comparados con los gemelos dicigotos, la mayor concordancia de la homosexualidad en los gemelos homocigotos apoya el papel de una constitución genética; se ha identificado un gen putativo asociado a la homosexualidad masculina. Aunque los adultos heterosexuales y homosexuales tienen niveles comparables de esteroides sexuales circulantes, se ha propuesto que las hormonas perinatales organizan y activan áreas clave del cerebro en las etapas iniciales de la vida y esto puede contribuir al desarrollo final de las diferencias funcionales neuroanatómicas y neuropsicológicas asociadas a la orientación sexual.

La forma en que la biología interactúa con el ambiente y la experiencia en el moldeamiento de la expresión de la orientación sexual es menos conocida. Estudios bien diseñados no han encontrado diferencias en los antecedentes familiares y sociales de los varones y mujeres homosexuales y heterosexuales, ni pruebas de que la homosexualidad esté asociada a una crianza anómala, abusos sexuales o a otros sucesos traumáticos. Sin embargo, el ambiente puede modular potencialmente la expresión de una predisposición biológica fundamental mediante la influencia sobre el comportamiento social y la visibilidad de las personas homosexuales.

**DESARROLLO DE LA IDENTIDAD HOMOSEXUAL** Se han reconstruido varios modelos que describen el proceso del desarrollo de la identidad homosexual a partir de los recuerdos de los adultos sobre su infancia. La mayoría de estas teorías describen fases iniciales de sensibilización y confusión sobre la orientación sexual, seguida de la comprensión y la aceptación de la homosexualidad, la revelación a otros y la integración final de la identidad sexual en un sentido completo de sí mismo. A diferencia de los adolescentes con problemas de transexualidad, la mayoría de los gays y lesbianas no son fácilmente identificables mediante el comportamiento o la conducta en público.

Inicialmente, los individuos pueden experimentar un sentimiento vago de ser diferente de sus compañeros en la infancia o la adolescencia, no necesariamente relacionado con la sexualidad. Durante las fases iniciales o intermedias de la adolescencia, puede surgir una percepción de diferencia sexual real a partir del descubrimiento de la atracción por personas del mismo sexo, la ausencia de acción por el sexo opuesto y posiblemente experiencias con personas del mismo sexo. La falta de información y el estigma puede producir una agitación y ansiedad interna significativas. La asunción de la identidad, el reconocimiento per-

## 133 • HOMOSEXUALIDAD EN LA ADOLESCENCIA •

Gary Remafedi

La **orientación sexual** es un patrón persistente de atracción física y/o emocional por personas del mismo sexo o del sexo opuesto. Acompaña a diferentes aspectos de la sexualidad, incluidas las fantasías sexuales, la atracción emocional, la conducta sexual, la autoidentificación y la afiliación cultural. La dirección heterosexual u homosexual de estas diferen-

sonal de la homosexualidad, evoluciona típicamente a partir de la interacción extensa con otras personas homosexuales. La revelación progresiva generalmente comienza con los amigos íntimos antes que a los padres, y con las madres antes que con los padres. Esto puede ocurrir de forma involuntaria o prematura, lo cual crea considerables dificultades. El proceso raramente es directo y fácil. La resolución satisfactoria, caracterizada por la aceptación personal y las relaciones íntimas sanas, depende de muchos factores, como la madurez, el acceso a la información precisa, los modelos positivos y el apoyo social.

## IMPLICACIONES PARA LA SALUD

**HOMOFOBIA.** La frecuente presentación de problemas psicosociales entre los jóvenes gays y lesbianas se comprende mejor en el contexto de la homofobia. La *homofobia* es un miedo, un odio irracional u otra percepción distorsionada de la homosexualidad que puede manifestarse como malestar personal, estereotipos, prejuicios y violencia. En un momento de la vida en el que los compañeros desempeñan una función crítica en el desarrollo personal y social saludables, el aislamiento y el estigma pueden ser altamente traumáticos. Comparados con los compañeros de clase, es más probable que los estudiantes homosexuales teman por su seguridad y sean atacados y agredidos. Con la exposición repetida, los jóvenes homosexuales pueden internalizar los estereotipos negativos y tener comportamientos autoagresivos.

**ASPECTOS SOCIALES.** El menor rendimiento académico, las faltas injustificadas y el abandono del colegio son consecuencias frecuentes del abuso y la violencia en el entorno escolar. Algunos padres no son capaces de adoptar una actitud de apoyo y un número sustancial de niños homosexuales huyen o son expulsados. Los jóvenes homosexuales están excesivamente representados en las poblaciones sin techo y fugadas en EE.UU. La vida en las calles les expone al abuso de drogas y a los abusos sexuales y promueve conductas ilegales para su supervivencia.

**ASPECTOS DE SALUD MENTAL.** Son frecuentes el abuso de sustancias, la ansiedad, la depresión, los trastornos alimentarios y los intentos de suicidio. Comparados con sus compañeros heterosexuales, los jóvenes homosexuales inician el uso del tabaco a edades más tempranas y es más probable que fumen de forma regular. En un estudio de adolescentes varones gays y bisexuales de 13 a 21 años de edad, el consumo frecuente de alcohol (>40 veces/año) fue comunicado por 24,5% de los participantes; el consumo frecuente de marihuana, por 8,4% y el consumo frecuente de cocaína o crack, por 2,4%. Más del 4% había utilizado drogas intravenosas en el año previo.

Las tasas de intento de suicidio entre los jóvenes homosexuales, especialmente en varones, son constantemente más elevadas de lo esperado en la población general de adolescentes, variando entre 20 y 42%. Los intentos de suicidio se producen frecuentemente en las proximidades de la «asunción de identidad» y pueden asociarse a conflictos familiares. Los factores de riesgo identificados comprenden la edad temprana en la primera toma de conciencia de la homosexualidad, la experiencia del rechazo por la orientación sexual, el consumo de sustancias y la no conformidad con el género percibido.

Los datos sobre trastornos alimentarios son escasos y controvertidos. Veinticinco por ciento de los jóvenes gays dicen tener una mala imagen corporal y aproximadamente 10% hacen dieta o tienen actitudes de purga con frecuencia. Comparado con los varones heterosexuales, todos los indicadores de trastornos alimentarios son más prevalentes en jóvenes gays. Por el contrario, las adolescentes lesbianas refieren una mejor imagen corporal que las mujeres heterosexuales, sin diferencias significativas en los comportamientos de trastornos alimentarios.

**AMENAZAS PARA LA SALUD.** Los adolescentes homosexuales generalmente tienen las mismas preocupaciones médicas que los jóvenes heterosexuales. Los comportamientos sexuales de riesgo, no la orientación sexual, pueden poner en peligro la salud. Las entidades más frecuentes y graves asociadas al sexo surgen tras el coito anal sin protección. Las superficies epiteliales de la frágil mucosa rectal son fácilmente dañadas durante la relación sexual, lo cual facilita la transmisión de microorganismos. Se ha demostrado que el coito rectal es la vía más

eficiente de infección por los virus de la hepatitis B, el citomegalovirus y el VIH. El contacto oral-anal o digital-anal puede transmitir microorganismos entéricos, como el virus de la hepatitis A. El sexo oral sin protección también puede producir enfermedad orofaríngea en el receptor, así como metritis gonocócica y no gonocócica en el emisor. Determinadas enfermedades transmitidas por vía sexual (ETS), especialmente las enfermedades ulcerativas, como la sífilis y la infección por el virus del herpes simple, puede facilitar la diseminación del VIH.

Aunque es posible, la transmisión sexual del VIH de mujer a mujer es poco eficiente y las mujeres que sólo practican conductas homosexuales tienen menos probabilidad que otras jóvenes de adquirir ETS en general. Las conductas sexuales de alto riesgo y la infección por VIH entre los varones jóvenes que tienen relaciones sexuales con hombres siguen siendo por desgracia frecuentes por varios motivos, como la mala información, la falta de comunicación con las parejas sobre la reducción de riesgos, asunciones potencialmente falsas sobre el estado serológico de la pareja, el consumo de sustancias y la alteración del razonamiento y el juicio.

## RECOMENDACIONES PARA LA ASISTENCIA

La Academia Americana de Pediatría reconoce la responsabilidad del médico de proporcionar una asistencia sanitaria y una orientación completas, sin hacer juicios, a los adolescentes gays y lesbianas así como a los jóvenes que presentan problemas con su orientación sexual. Como con todos los adolescentes, los objetivos de la atención son promover el desarrollo social normal del adolescente, su bienestar emocional y su salud física.

Si existen barreras personales para proporcionar una atención y una información sin prejuicios, los médicos deberían derivar a los pacientes a recursos más adecuados. Una relación mutua de confianza entre el paciente y el médico es la esencia de la comunicación eficaz. Los materiales de la sala de espera sobre la orientación sexual, la información sobre los grupos de apoyo y otros recursos de la comunidad indican que el personal está abierto a discutir sobre la homosexualidad. En una buena comunicación es importante la entrevista del adolescente con y sin sus padres presentes, asegurando de forma explícita la confidencialidad y fijando límites. Para algunos adolescentes, pueden ser necesarias múltiples visitas para completar una evaluación sensible. Debe tenerse precaución al registrar la información sensible en partes accesibles de la historia clínica.

**EVALUACIÓN.** Los profesionales sanitarios deberían tener en cuenta las diferentes amenazas a la salud física y psicosocial de los adolescentes homosexuales y realizar un cribado adecuado. Generalmente es innecesario clasificar la orientación sexual de un adolescente, pero la valoración de prácticas sexuales específicas puede ayudar a determinar los riesgos y la evaluación directa posterior. La recogida de la anamnesis sexual debe evitar presunciones heterosexuales y el clínico debe preguntar con sensibilidad sobre la dirección del interés romántico y el género de las parejas. La exploración física básica y las pruebas diagnósticas complementarias son las mismas para todos los adolescentes sexualmente activos, con trabajo adicional orientado por la valoración del riesgo sexual. Debe ofrecerse rutinariamente un consejo y un análisis voluntario de serología frente a VIH a los adolescentes que han practicado sexo sin protección.

**PREVENCIÓN, TRATAMIENTO Y DERIVACIONES.** Debe realizarse un especial énfasis en la educación y el consejo para evitar el contagio de VIH y ETS mediante un comportamiento sexual más seguro, incluida la limitación del número de las parejas sexuales, evitar el coito anal, permanecer sobrio en las prácticas sexuales y utilizar preservativos de forma constante. Para las lesbianas se recomienda el uso de barreras de protección bucal o envoltorios plásticos durante el sexo oral y el uso de preservativos de látex para los dispositivos sexuales. Dado que algunos adolescentes homosexuales pueden tener relaciones sexuales con el sexo opuesto, debe abordarse la prevención del embarazo. Para los varones homosexuales se recomienda la vacuna de la hepatitis A (v. cap. 355). Para el tratamiento de las ETS, véanse los capítulos 119, 191, 215 y 223. Las ETS complicadas y las infecciones por VIH merecen una derivación a los especialistas médicos correspondientes.

Mediante la derivación a los grupos de apoyo social, conocidos en ocasiones como alianzas gay-hetero, se pueden tratar muchos problemas psicosociales menores. En muchas localidades, las agencias de servicios sociales especializadas pueden ayudar a resolver necesidades sociales, educativas y otras no cubiertas. Los adolescentes con síntomas psiquiátricos graves, como la ideación suicida, la depresión y la dependencia de sustancias, deberían ser derivados a los especialistas de salud mental con experiencia en el tratamiento de los adolescentes homosexuales. Puede estar indicada una terapia individual o familiar en caso de dificultades de ajuste personal, familiar o ambiental. La terapia denominada «reparadora», que tiene el objetivo de cambiar la orientación sexual, no sólo no es eficaz sino que además está contraindicada debido al potencial incremento de la culpa y la ansiedad.

Los profesionales bien informados pueden ayudar a los adolescentes y a sus padres a explorar sus sentimientos y a aprender sobre los temas relacionados con la homosexualidad y su etiología, su normalidad psicológica, las implicaciones espirituales y culturales, la revelación a los más allegados, los cuidados preventivos y los recursos de la comunidad. Con un apoyo adecuado de las familias, la escuela y las comunidades, los jóvenes homosexuales tienen el mismo potencial que otros para llevar una vida feliz, sana y productiva.

- Frankowski BL and the Committee on Adolescence: Sexual orientation and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113(6): 1827-1832.
- French SA, Story M, Remafedi G, et al: Sexual orientation and prevalence of body dissatisfaction and eating disordered behaviors: A population-based study of adolescents. *Int J Eat Disord* 1996;19(2): 119-126.
- Remafedi G: Sexual orientation and youth suicide. *JAMA* 1999;282: 1291-1292.
- Remafedi G, Resnick M, Blum R, et al: Demography of sexual orientation in adolescents. *Pediatrics* 1992;89(4):714-721.
- Russell ST, Franz BT, Driscoll AK: Same-sex romantic attraction and experiences of violence in adolescence. *Am J Public Health* 2001;91:903-906.
- Stronski-Huiler SM, Remafedi G: Adolescent homosexuality. *Adv Pediatr* 1998;5:107-144.
- Valleroy LA, MacKellar DA, Karon JM, et al: HIV prevalence and associated risks in young men who have sex with men. *JAMA* 2000;284(2):198-204.
- Winters KC, Remafedi G, Chan BY: Assessing drug abuse among gay-bisexual young men. *Psychol Addict Behav* 1996;10(4):228-236.

## Capítulo 14 ■ Valoración del crecimiento

### Virginia Keane

La valoración del crecimiento es un componente esencial de la asistencia sanitaria pediátrica. Muchos problemas biofisiológicos y psicosociales pueden afectar de forma adversa al crecimiento y la alteración del crecimiento puede ser el primer signo de un problema subyacente. El instrumento más potente para esta valoración es la gráfica de crecimiento (v. figs. 9-1 y 9-2) utilizada en combinación con medidas precisas de la talla, el peso y el perímetro craneal.

### TÉCNICAS PARA UNA MEDICIÓN PRECISA

La medición precisa es un elemento clave de la valoración del crecimiento. El peso, en libras o en kilogramos, debe determinarse utilizando una escala precisa. En los lactantes se obtienen el peso, la longitud y el perímetro craneal. Este último se determina mediante una cinta flexible desde el borde supraorbitario hasta el occipucio por el lugar que produce la medición más larga. La longitud se mide con mayor precisión mediante dos exploradores (uno para colocar al niño), con el niño en decúbito supino sobre una tabla de medición. En los niños mayores, la medida es la estatura o la talla, obtenida mediante un estadiómetro. Las mediciones obtenidas de otras formas, como realizando marcas en el papel del exploración en los pies y la cabeza de un lactante en decú-

bito supino o mediante una gráfica simple de pared con un libro o una regla en la cabeza, puede causar imprecisiones que hacen inútiles las mediciones. Es fundamental comparar las mediciones con las tendencias previas del crecimiento y repetir cualquiera que no sea coherente.

### DERIVACIÓN E INTERPRETACIÓN DE LA GRÁFICA DE CRECIMIENTO

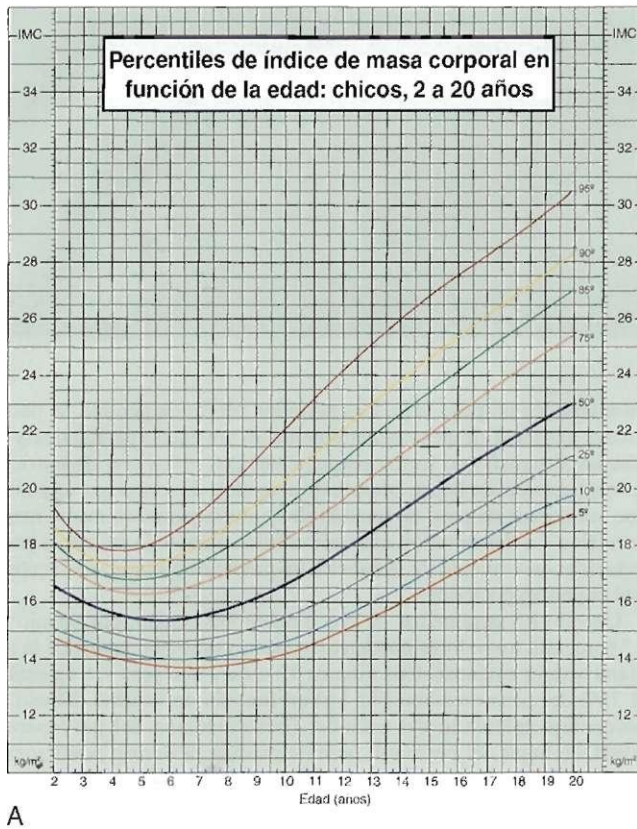
En el año 2000, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) publicaron gráficas de crecimiento revisadas. Estas gráficas contienen datos procedentes de cinco revisiones nacionales realizadas entre 1963 y 1994. Los datos son representativos de la población de EE.UU., tanto demográficamente como en términos de la prevalencia de la lactancia materna. Se excluyen de las gráficas los datos de niños nacidos con peso muy bajo y los datos más recientes de niños de hasta 6 años de edad, de forma que el aumento progresivo en la prevalencia de obesidad no eleve de forma excesiva los límites superiores de la normalidad. Se han corregido varias deficiencias de las gráficas más antiguas, como la representación excesiva de lactantes alimentados con fórmula adaptada y la dependencia de un conjunto de datos locales para crear las gráficas de lactantes. La disyunción entre longitud y altura, al pasar de las curvas de lactantes a las de niños mayores, ya no existe. El nuevo estándar proporciona las curvas del índice de masa corporal (IMC) hasta los 20 años de edad, lo que facilita la identificación de la obesidad.

Los datos se presentan en 5 gráficas estándar específicas para cada sexo: 1) peso para la edad; 2) talla (longitud y estatura) para la edad; 3) perímetro craneal para la edad; 4) peso para la talla (longitud y estatura) para los lactantes y 5) IMC para niños de más de 2 años de edad (v. figs. 9-1 y 9-2 y fig. 14-1). Se dispone de gráficas con las líneas correspondientes a los percentiles 3 y 97.

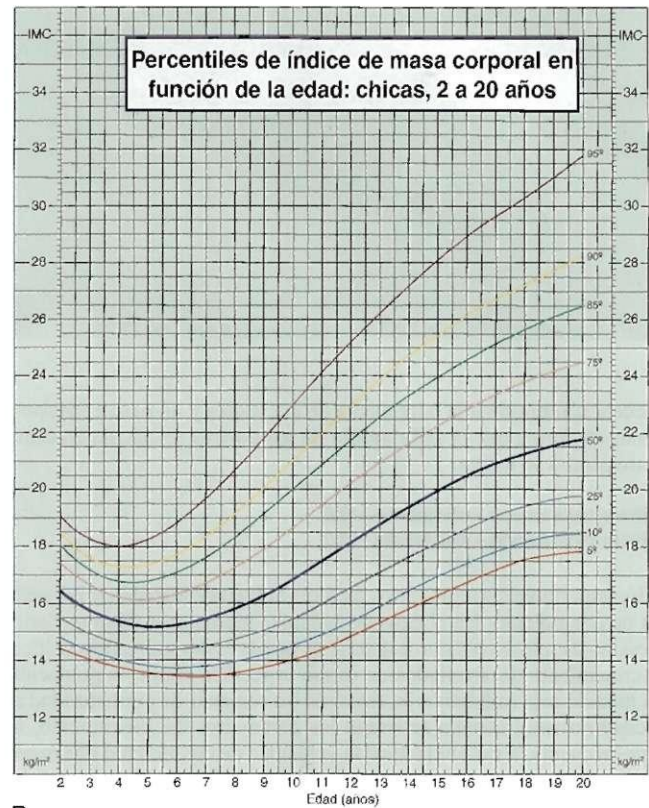
Cada gráfica está compuesta de 7 u 8 curvas de percentil, que representan la distribución del peso, la longitud, la talla o la circunferencia cefálica para cada edad. La curva de percentil indica el porcentaje de niños de una determinada edad en el eje x, cuyo valor medido desciende por debajo del valor correspondiente en el eje y. En la gráfica de peso de varones con 0-36 meses de edad (v. fig. 9-1/1), la línea de 9 meses de edad corta la curva del percentil 25." en 8,6 kg, lo que indica que el 25% de los niños de 9 meses contenidos en la muestra del National Center for Health Statistics pesaba menos de 8,6 kg (el 75% pesaba más). De modo similar, un varón de 9 meses con peso superior a 11,2 kg pesa más que el 95% de sus compañeros. La mediana o percentil 50." (v. fig. 6-5) también se conoce como *valor estándar*, en el sentido de que la longitud estándar para una niña de 7 meses es de 67 cm (v. fig. 9-1B). Las gráficas de peso en función de la altura (fig. 9-2) se construyen de forma análoga, con la longitud o la talla en vez de la edad, en el eje x. El peso mediano o estándar para una niña que mide 110 cm, es 18,6 kg.

En el caso de los lactantes es importante tener en cuenta que las gráficas revisadas representan un crecimiento observado pero no necesariamente óptimo porque aún incorporan datos de muchos lactantes que reciben lactancia artificial. Desde 1970, sólo la mitad de todos los lactantes han sido alimentados con lactancia materna, con 30% de lactantes con este tipo de alimentación durante 3 meses o más. Comparado con los estándares actuales, un niño con lactancia materna exclusiva se espera que puntúe más alto en el peso en los primeros 6 meses, pero relativamente más bajo en la segunda mitad del primer año. La consideración de esta diferencia de crecimiento debería evitar la identificación excesiva de problemas de crecimiento en los niños que reciben lactancia materna.

En un esfuerzo para fijar un estándar internacionalmente útil para el crecimiento óptimo en los niños jóvenes, la Organización Mundial de la Salud está dirigiendo el Multicenter Growth Reference Study (MGRS) para desarrollar curvas de crecimiento que pueden utilizarse para valorar el crecimiento inicial de los niños de todo el mundo. Más que la descripción del crecimiento de los niños típicos, el MGRS describe el crecimiento de los niños criados en condiciones óptimas, siguiendo las prácticas saludables recomendadas, como el ambiente que apoye la lactancia materna exclusiva, los Hospitales Amigos de los Niños y las madres que están de acuerdo con alimentar a sus hijos con lactancia materna. Seis localizaciones de los estudios representan a los



A



B

Figura 14-1. Percentiles de índice de masa corporal (IMC) para chicos (A) y chicas (B) entre 2 y 20 años de edad. (Gráficas de crecimiento oficiales de los Centros para el Control de Enfermedades [CDC], según lo descrito en este capítulo. Entre los percentiles 85.º y 95.º existe riesgo de sobrepeso; > percentil 95.º se considera sobrepeso; < percentil 5.º se considera peso insuficiente, ha información técnica y las guías para la interpretación y la gestión están disponibles en [www.cdc.gov/nchs](http://www.cdc.gov/nchs).)

5 continentes en las principales regiones del mundo: Estados Unidos, Brasil, Noruega, Ghana, Omán e India. Las referencias del MGRS servirán como estándar normal que representa el crecimiento normal inicial en condiciones óptimas. Las gráficas están disponibles en [www.vvho.inl/childgrowth/mgrs/en/](http://www.vvho.inl/childgrowth/mgrs/en/).

En los adolescentes, debe tenerse cuidado al utilizar las gráficas transversales. El crecimiento durante la adolescencia está ligado temporalmente al inicio de la pubertad, lo cual varía mucho. Utilizando los datos transversales según la edad cronológica, las gráficas combinan jóvenes que se encuentran en diferentes estadios de maduración. Las variaciones normales en la cronología del pico de crecimiento pueden conducir al diagnóstico erróneo de anomalías del crecimiento. Los datos de los varones de 12 años de edad incluyen tanto niños que han madurado precozmente que se encuentran en el máximo del estirón como otros que maduran de forma más tardía que todavía están creciendo a su ritmo prepuberal. El resultado final es la reducción artificial del pico de crecimiento, lo cual hace que parezca que los adolescentes crecen de forma más gradual y durante un período más largo que lo que en realidad ocurre. Cuando se necesita una precisión adicional, se recomiendan las gráficas de crecimiento derivadas de los datos longitudinales, como las gráficas de velocidad de la talla de Tanner y cois.

Se han desarrollado gráficas especializadas para los niños de EE.UU. con diferentes circunstancias, como el peso muy bajo al nacer y la prematuridad; síndromes de Down, Turner y Klinefelter y acondroplasia. Además, en Internet pueden encontrarse gráficas de crecimiento para los niños de diferentes grupos étnicos y nacionalidades.

El índice de masa corporal (IMC) se añade a las gráficas de crecimiento estándar de los niños de más de 2 años de edad. El IMC puede calcularse como peso en kilogramos/(talla en metros)<sup>2</sup> o peso en libras/(talla en pulgadas)<sup>2</sup> x 703, con fracciones de libras y pulgadas expresadas como decimales. Los valores pueden indicarse en las gráficas estándar de IMC; (v. fig. 14-1). Estos cálculos pueden realizarse fácilmente por métodos electrónicos mediante una variedad de instrumentos

de mesa y portátiles. El percentil del IMC varía con la edad durante la infancia: una niña de 6 años de edad con un IMC de 21 tiene sobrepeso, mientras que una niña de 16 años de edad con el mismo IMC está inmediatamente por encima del percentil 50.

## ANÁLISIS DE LOS PATRONES DE CRECIMIENTO

El crecimiento es un proceso dinámico y no una cualidad estática. Un lactante en el 5.º percentil de peso para su edad puede estar creciendo con normalidad, no crecer o estar en recuperación de una falta de crecimiento: depende de la trayectoria de la curva de crecimiento. Los lactantes pueden perder hasta 10% de su peso al nacer en la primera semana de vida y volverlo a ganar al final de la 2.ª semana. Después ganarán peso de forma estable a un ritmo de 20-30 g/día durante los primeros 3 meses. La tabla 14-1 indica el crecimiento típico y los requerimientos calóricos de los niños hasta los 6 años de edad. La tabla 14-2 ayuda a estimar el crecimiento a diferentes edades en función del peso y la longitud al nacer.

A pesar del hecho de que las tablas del National Center for Health Statistics (NCHS) representan datos transversales más que longitudinales y que los niños tienden a crecer mediante estirones, la mayoría de los niños suelen seguir un percentil, lo cual se denomina «seguir la curva». Con frecuencia se produce una excepción normal durante el primero o los dos primeros años de vida. Para los lactantes a término, el tamaño al nacer refleja la influencia del medio ambiente uterino; sin embargo, su tamaño a la edad de 2 años guarda relación con la altura paterna media, un hecho que refleja la influencia de los genes. Entre los 6 y los 18 meses, los lactantes pueden cambiar de percentil hacia arriba o hacia abajo en función de su potencial genético. A partir de este momento, la mayoría de los niños seguirán un percentil de crecimiento, con variaciones en dos bandas grandes de percentiles (un lactante pequeño puede seguir la curva entre los percentiles 5 y 25, uno de mayor tamaño entre los percentiles 75 y 95). Este seguimiento de la curva con



**TABLA 14-1.** Crecimiento y requerimientos calóricos

| EDAD       | GANANCIA DIARIA<br>APROXIMADA DE PESO (g) | GANANCIA MENSUAL<br>APROXIMADA DE PESO | CRECIMIENTO EN<br>LONGITUD (cm/mes) | CRECIMIENTO EN PERÍMETRO<br>CRANEAL (cm/mes) | INGESTA DIARIA<br>RECOMENDADA (Kcal/kg/día) |
|------------|---|--|-------------------------------------|--|---|
| 0-3 meses  | 30  | 900 g                                  | 3,5                                 | 2,00   | 115   |
| 3-6 meses  | 20  | 570 g                                  | 2,0                                 | 1,00   | 110   |
| 6-9 meses  | 15  | 450 g                                  | 1,5                                 | 0,50   | 100   |
| 9-12 meses | 12  | 370 g                                  | 1,2                                 | 0,50   | 100   |
| 1-3 años   | 8   | 230 g                                  | 1,0                                 | 0,25   | 100   |
| 4-6 años   | 6   | 170 g                                  | 3 cm/año                            | 1 cm/año                                     | 90-100                                      |

Adaptada de National Research Council. Food and Nutrition Board: *Recommended Daily Allowances*. Washington, DC, National Academy of Sciences, 1989; Frank D, Silva M, Neediman R: Failure to thrive: Myth and method. *Contemp Pediatr*.wm.

frecuencia representa la talla media de los padres y un peso correspondiente, de forma que la **talla media de los padres** se calcula en centímetros como se indica:

- Niños: (talla materna + talla paterna +131/2)
- Niñas: (talla materna + talla paterna -131/2)

Es importante corregir varios factores al trazar e interpretar las gráficas de crecimiento. En el caso de lactantes prematuros, el diagnóstico excesivo de retraso ponderoestatural se puede evitar utilizando gráficas de crecimiento desarrolladas de forma específica para esta población. Un método más rudimentario, restando las semanas de prematuridad de la edad posnatal cuando se trazan los parámetros del crecimiento, no tiene en cuenta la variabilidad en la velocidad de crecimiento que muestran los lactantes con muy bajo peso al nacer (MBPN). Mientras que los lactantes con MBPN pueden continuar mostrando crecimiento de recuperación durante las etapas iniciales de la edad escolar, la mayoría logra una recuperación del peso durante el segundo año y de la talla a los 2,5 años de edad, excepto en casos de complicaciones médicas (v. cap. 97). Para los niños con padres especialmente altos o bajos existe un riesgo de diagnóstico excesivo de trastornos del crecimiento si no se tiene en cuenta la talla de los padres o, por el contrario, de un infradiagnóstico de los trastornos del crecimiento si la talla paterna se acepta invariablemente como la explicación.

El análisis de los patrones del crecimiento y la detección de patrones aberrantes del crecimiento proporcionan información importante para la detección de entidades patológicas. El cálculo del crecimiento diario y mensual, como la ganancia de peso en gramos/día (v. tabla 14-1), permite una comparación más precisa de la tasa de crecimiento con la tasa normal. La pérdida de peso, o la incapacidad para ganarlo de forma normal, con frecuencia es el primer signo de una patología.

El diagnóstico del retraso ponderoestatural (v. cap. 37), generalmente propio de los niños menores de 3 años de edad, se considera si el peso de un niño está por debajo del percentil 5, si cae más de dos líneas mayores de percentil o si el peso para la talla es menor que el percentil 5. El peso en función de la altura inferior al 5.º percentil sigue siendo el indicador de la gráfica de crecimiento mejor conocido de desnutrición aguda. Un IMC menor que el 5.º percentil también indica que

un niño tiene un peso bajo. Los períodos breves de pérdida de peso o escasa ganancia de peso generalmente se corrigen con rapidez y no afectan al tamaño de forma permanente. Los niños con desnutrición crónica pueden ser bajos, además de delgados, de forma que es posible que sus curvas de peso en función de la altura parezcan más o menos normales. La desnutrición marcada crónica durante la lactancia puede reducir el crecimiento de la cabeza, un predictor ominoso de incapacidad cognitiva posterior.

Cuando los parámetros de crecimiento descienden por debajo del 5.º percentil, los valores pueden expresarse como porcentaje de la mediana o valor estándar. Una niña de 12 meses que pesa 7,1 kg está en el 75% del peso mediano (9,5 kg) en función de su edad. El uso del porcentaje calculado del estándar (peso/mediana del peso para la edad), en lugar del percentil, permite graduar el retraso ponderoestatural desde leve hasta grave mediante la tabla 14-3. Cuando se compara con los países en vías de desarrollo, las secuelas a largo plazo del retraso ponderoestatural en EE.UU. están menos documentadas. Otra forma de describir las designaciones se correlaciona con el riesgo de mortalidad en los países subdesarrollados; los extremos del crecimiento y el retraso ponderoestatural se expresan en términos de edad de altura (o peso), la edad a la que la altura (o el peso) estándar (mediana) es igual a la altura (o al peso) actual del niño. Un niño de 30 meses que mide (o pesa) lo mismo que un niño medio de 13 meses tiene una edad de altura de 13 meses.

Es más probable que los problemas de crecimiento lineal se deban a causas congénitas, constitucionales, familiares o endocrinas que a un déficit nutricional (v. también cap. 43). En los trastornos endocrinos, la longitud o la talla disminuye primero o al mismo tiempo que el peso; el peso en función de la altura es normal o elevado. En la deficiencia nutricional, el peso disminuye antes que la longitud, y el peso en función de la altura es bajo (a menos que haya existido retraso ponderoestatural crónico). La figura 14-2 muestra curvas de crecimiento típicas para cuatro clases de disminución del crecimiento lineal. En la estatura baja patológica congénita, el lactante nace pequeño y el crecimiento disminuye de forma gradual durante la lactancia. Entre las causas posibles se incluyen anomalías cromosómicas (síndrome de Turner, trisomía 21), infección perinatal (TORCH), teratógenos (fenitoína, alcohol) y prematuridad extrema. En el retraso constitucional del crecimiento, el peso y la altura disminuyen cer-

**TABLA 14-2.** Fórmulas para la talla y el peso medio aproximado de los lactantes y niños normales

| PESO       | KILOGRAMOS                                  |
|------------|---|
| Al nacer   | 3,25  |
| 3-12 meses | $\frac{\text{Edad (meses)} + 9}{2}$         |
| 1-6 años   | $\frac{\text{Edad (años)} \times 2 + 8}{2}$ |
| 7-12 años  | $\frac{\text{Edad (años)} \times 7 + 5}{2}$ |
| TALLA      | CENTÍMETROS                                 |
| Al nacer   | 50  |
| Al año     | 75  |
| 2-12 años  | $\text{edad (años)} \times 6 + 77$          |

**TABLA 14-3.** Intensidad de la desnutrición: retraso ponderoestatural y consunción

| GRADO DE DESNUTRICIÓN | PESO EN FUNCIÓN DE LA EDAD* (RETRASO PONDEROESTATAL) | ALTURA EN FUNCIÓN DE LA EDAD* (CONSUNCIÓN) | PESO EN FUNCIÓN DE LA ALTURA* |
|-----------------------|--|--|-------------------------------|
| 0, normal             | >90  | >95  | >90                           |
| 1, leve               | 75-90  | 90-95                                      | 81-90                         |
| 2, moderada           | 60-74  | 85-89                                      | 70-80                         |
| 3, grave              | <60  | <85  | <70                           |

Los valores representan el porcentaje de la mediana para la edad.

\*Datos de Gomez F, Galvan RR, Frank SS y cols.: Mortality in second- and third-degree malnutrition. *J Trop Pediatr* 1956;2:77.

\*Datos de Waterlow JC: Evolution of kwashiorkor and marasmus. *Lancet* 1974;2:712.

\*Datos de Waterlow JC: Classification and definition of protein-calorie malnutrition. *BMJ* 1972;3:56B.



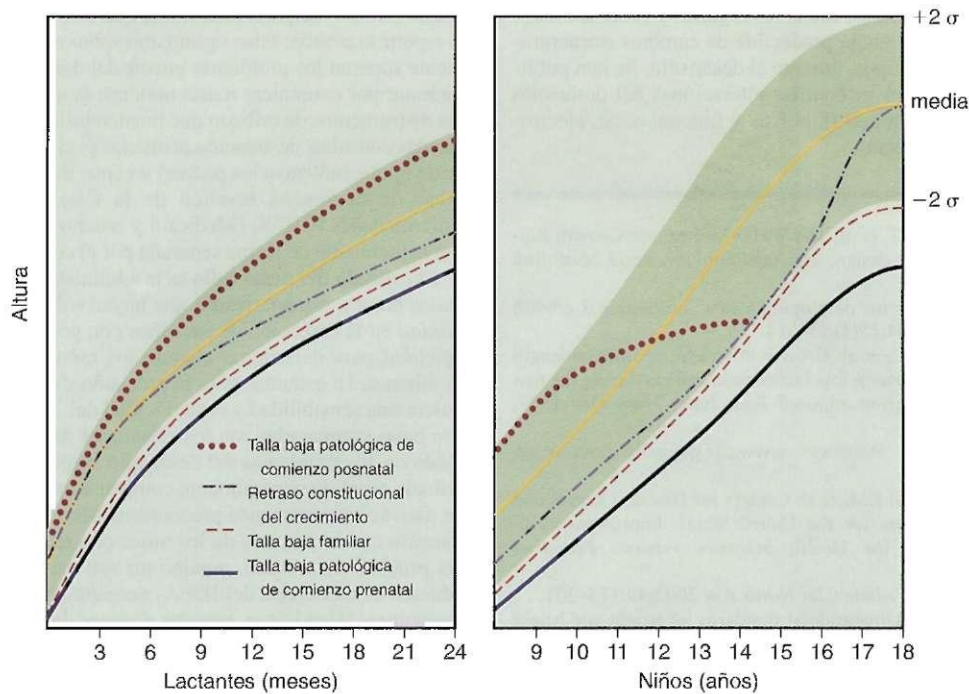


Figura 14-2. Curvas de altura en función de la edad de las cuatro causas principales de talla baja proporcionada: talla baja patológica de comienzo posnatal, retraso constitucional del crecimiento, talla baja familiar y talla baja de comienzo prenatal. (De Mahoney CP: Evaluating the child with short stature. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34:825.)

ca del final de la lactancia, se igualan con lo normal durante la infancia media y se aceleran hacia el final de la adolescencia. El tamaño adulto es normal. En la estatura baja familiar, tanto el lactante como los padres son pequeños; el crecimiento es paralelo e inmediatamente inferior a las curvas normales.

La obesidad afecta a un número importante de niños. Las gráficas de crecimiento pueden confirmar una impresión de obesidad, si el peso en función de la altura supera el 120% del peso estándar (mediana) para la altura. Según el CDC, un IMC superior al percentil 95.º indica «sobrepeso» y un IMC entre los percentiles 85.º y 95.º indica «riesgo de sobrepeso». Aunque está ampliamente aceptado como la mejor medida clínica de peso excesivo e insuficiente, el IMC no puede proporcionar un índice exacto de adiposidad, puesto que no diferencia el tejido magro y óseo de la grasa. La medición del grosor de los pliegues cutáneos tricípital, subescapular y supraíliaco puede utilizarse para estimar la adiposidad; se requiere experiencia considerable para que sea preciso. La 5.ª edición del *American Academy of Pediatrics Nutrition Handbook* cuestiona el uso de los pliegues cutáneos para estimar la grasa corporal total, teniendo en cuenta que el método no ha sido validado en niños pequeños y que los conceptos básicos del método, que la grasa subcutánea es un marcador de la grasa total y que los lugares medidos representan un promedio del grosor de la grasa subcutánea, no son ciertos. Otros métodos de medir la grasa, como la hidrodensitometría, la impedancia bioeléctrica y la medida del agua corporal total se utilizan en investigación pero no en la evaluación clínica.

## OTROS ÍNDICES DE CRECIMIENTO

**PROPORCIONES CORPORALES.** Las proporciones corporales siguen una secuencia predecible de cambios con el desarrollo (v. tabla 14-2). La cabeza y el tronco son relativamente grandes al nacer, los miembros se alargan de forma progresiva durante el desarrollo, en particular durante la pubertad. El segmento inferior del cuerpo se define como la longitud desde la sínfisis del pubis hasta el suelo, y del segmento superior del cuerpo es la altura menos el segmento inferior. La relación del segmento superior del cuerpo dividido por el inferior (relación S/I) es de aproximadamente 1,7 al nacer, 1,3 a los 3 años de

edad y 1,0 después de los 7 años. Las relaciones S/I más altas son características de enanismo con miembros cortos o de trastornos óseos, como el raquitismo.

**MADURACIÓN ESQUELÉTICA.** Los valores de referencia para la maduración ósea facilitan la estimación de la edad ósea (v. tablas 8-4 y 12-5). La edad ósea guarda relación con la fase del desarrollo puberal y puede ser útil para predecir la talla adulta en los adolescentes con maduración precoz o tardía. En la talla baja familiar, la edad ósea es normal (comparable a la edad cronológica). En el retraso constitucional del crecimiento, la talla baja endocrinológica y la desnutrición, la edad ósea está retrasada y comparable a la edad de talla. La maduración esquelética está mucho más relacionada con el estadio de maduración sexual que con la edad cronológica. Es más rápida y menos variable en niñas que en niños.

**DESARROLLO DENTAL.** El desarrollo dental incluye mineralización, erupción y exfoliación (v. tabla 8-3). La mineralización inicial comienza ya en el segundo trimestre (media de edad para los incisivos centrales, 14 semanas) y continúa hasta los 3 años de edad para los dientes primarios (de leche) y los 25 años para los dientes permanentes. La mineralización comienza en la corona y progresa hacia la raíz. La erupción comienza con los incisivos centrales y progresa en sentido lateral. La exfoliación comienza hacia los 6 años y continúa hasta los 12. La erupción de los dientes permanentes puede comenzar justo después de la exfoliación o se puede retrasar 4-5 meses. La cronología del desarrollo dental guarda poca relación con otros procesos de crecimiento y maduración. La erupción se suele considerar retrasada cuando no existen dientes aproximadamente a los 13 meses de edad (media + 3 desviaciones estándar). Las causas habituales comprenden hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, familiar e idiopática (la más frecuente). Es posible que no se produzca la salida de algún diente por bloqueo mecánico (apiñamiento, fibrosis gingival). Las causas de exfoliación precoz comprenden histiocitosis X, neutropenia cíclica, leucemia, traumatismo y factores idiopáticos. Los trastornos nutricionales y metabólicos, la enfermedad prolongada y ciertos medicamentos (tetraciclina) suelen alterar la coloración del diente o dar lugar a malformación del esmalte dental. Una pequeña línea de picado en el esmalte sugiere una agresión limitada en el tiempo.

**CRECIMIENTO ESTRUCTURAL** Casi todos los órganos y procesos fisiológicos experimentan una secuencia predecible de cambios estructurales o funcionales, o de ambos tipos, durante el desarrollo. Se han publicado valores de referencia para evaluar las alteraciones del desarrollo en una amplia variedad de sistemas (hipótesis y función renal, electroencefalograma, electrocardiograma).

De Onis M, Garza C, Victora CG, et al: The WHO Multicenter Growth Reference Study: Planning, study design, and methodology. *Food Nutr Bull* 2004;25(1):S15-S26.

Garza C, De Onis M: Rationale for developing a new international growth reference. *Food Nutr Bull* 2004;25(1):S5-S14.

Guo SS, Roche AH, Chumlea VC, et al: Growth, in weight, recumbent length and head circumference for preterm low birthweight infants during the first three years of life using gestation adjusted ages. *Early Hum Dev* 1997; 47:305-325.

National Center for Health Statistics: [www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts](http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts).

Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, et al: Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: Improvements to the 1977 National Center for Health Statistics version. *Pediatrics* 2002;109:45-60.

Strauss RS: Childhood obesity. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:175-201.

Tanner JM, Davies PSW: Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985;107:3-17.

Tanner JM, Whitehouse RH, Cameron N, et al: *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)*. London, Academic Press, 1983.

Tillman V, Thalange NK, Foster PJ, et al: The relationship between stature, growth, and short-term changes in height and weight in normal prepubertal children. *Pediatr Res* 1998;44:882-886.

World Health Organization: The WHO growth standards, [www.who.int/childgrowth/mgrs/en](http://www.who.int/childgrowth/mgrs/en).

Wright C: Growth charts for babies. *BMJ* 2005;330:1399-1400.

te dan un 90% de posibilidades de que se produzca el mismo resultado al repetir la prueba; falso optimismo sobre el pronóstico (los niños raramente superan los problemas graves del desarrollo sin intervención); el malestar por comunicar malas noticias; la ausencia de familiaridad con los instrumentos de cribado que pueden utilizarse con eficacia en las saturadas consultas de atención primaria (p. ej., mediciones precisas a partir de lo que informan los padres) y el uso ineficaz de los códigos de técnicas de la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) (Medicaid y muchos seguros privados reembolsan actualmente de forma separada por el código de cribado 96110).

El **cribado del desarrollo** es la administración de instrumentos validados breves, estandarizados que hayan sido investigados por su *sensibilidad* en la detección de los niños con posibles problemas y su *especificidad* para determinar cuándo los niños probablemente no tienen problemas. El estándar para la precisión de las pruebas de cribado requiere una sensibilidad y especificidad del 70-80%. Aunque estas cifras son bajas comparadas con los estándares de la mayoría de los cribados médicos, los problemas del desarrollo surgen a lo largo del tiempo y el cribado repetido generalmente compensa esta infradetección. El exceso de derivaciones es menos preocupante debido a que la investigación demuestra que la mayoría de los niños con resultados falsos positivos en las pruebas de cribado, aunque no son candidatos para los servicios educativos especiales del IDEA, necesitan de todas formas programas correctores (Head Start, tutorías después del colegio, escuelas de verano, preescolar o guarderías de calidad), debido a factores de riesgo psicosociales (p. ej., pobreza, educación materna limitada) y a rendimiento por debajo de la media en los predictores del éxito escolar (lenguaje, inteligencia y habilidades académicas/preacadémicas).

La tabla 15-1 enumera una variedad de instrumentos útiles para la detección precoz de los problemas del desarrollo y del comportamiento. Durante una consulta en atención primaria, los niños pueden estar reacios, enfermos, hambrientos, somnolientos o asustados; estos no son los estados ideales para demostrar los logros del desarrollo. Las visitas del niño sano son breves y hay que realizar muchas actividades, como exploración física, vacunaciones, orientación anticipada, consejos sobre seguridad y prevención de lesiones y promoción del desarrollo. Por tanto, las pruebas de cribado del desarrollo que se basan en la información proporcionada por los padres son ideales porque pueden completarse antes de las citas, por vía telemática o en las salas de espera.

Además del cribado del desarrollo repetido, se anima a los médicos a realizar un control práctico del desarrollo en cada visita del niño sano. El **control del desarrollo** proporciona un contexto para los resultados del cribado e implica el estudio del funcionamiento familiar, la observación del comportamiento y las habilidades del niño, averiguando y atendiendo las preocupaciones de los padres y utilizando el conocimiento obtenido de la historia médica del niño (fig. 15-1). La información obtenida mediante el control no debería utilizarse para ignorar un resultado positivo en una prueba de cribado, pero puede utilizarse para elevar sospechas sobre los resultados negativos de dichas pruebas. El control es fundamental para realizar juicios sobre las derivaciones, determinar las necesidades de asistencia y seleccionar métodos óptimos para ayudar a los padres a promover un desarrollo positivo (mediante materiales escritos, entrenamiento práctico de los padres o servicios sociales). La tabla 15-2 presenta un algoritmo práctico que combina cribado y control y la tabla 15-3 proporciona recursos relacionados.

Una vez que se ha detectado una discapacidad, los niños deberían ser derivados para una valoración y una intervención más completas. Un pediatra general puede iniciar la evaluación siguiendo unos parámetros prácticos (fig. 15-2) o identificando datos clave de la anamnesis, la exploración física y las pruebas complementarias (tabla 15-4). La valoración o evaluación del desarrollo también se proporciona de forma gratuita por los programas financiados por el IDEA (v. cap. 16). En los niños de hasta 3 años de edad, los programas parte C del IDEA proporcionan valoración e intervención. Para los niños mayores, las derivaciones se realizan mejor a través de la dirección escolar local, los departamentos de psicología o los programas de educación especial. Las evaluaciones privadas, multidisciplinarias, deberían reservarse para cuando se necesite una segunda opinión. La información sobre cómo hacer las derivaciones está disponible en la National Early Childhood Technical Assistance Center ([www.nectac.org](http://www.nectac.org)). No es esencial un diagnóstico médico para iniciar la intervención precoz y la mayoría de los

## Capítulo 15 ■ Cribado y control del desarrollo Frances Page Glascoe

### Capítulo 15 Cribado y control del desarrollo

La *Individuals with Disabilities Education Act* (IDEA) proporciona un sistema nacional para localizar y tratar niños, desde el nacimiento, que se consideran en riesgo de problemas del desarrollo o tienen un retraso establecido (v. cap. 16). Estas entidades, como la alteración del lenguaje, las dificultades para el aprendizaje, los trastornos autistas, el retraso mental leve o moderado y los problemas psicosociales, son frecuentes (v. caps. 28-32). Junto con el fracaso escolar y las tasas de abandono del instituto, afectan aproximadamente a 1 de cada 4-5 niños. Algunos de estos problemas son evitables y otros pueden mejorar con intervenciones, especialmente cuando se instauran antes del inicio del colegio. Estos problemas con frecuencia no son identificados antes de la entrada en la guardería, momento en el cual algunos niños han perdido oportunidades para la intervención precoz, lo cual se sabe que aumenta el éxito escolar y reduce las tasas de abandono del instituto más adelante, el embarazo en la adolescencia, la delincuencia y el desempleo.

Debido a que sólo el 30% de los niños con problemas del desarrollo y de la conducta son identificados por sus cuidadores primarios, la Academia Americana de Pediatría recomienda un cribado del desarrollo en las consultas del niño sano. Los motivos para la infradetección durante las consultas de atención primaria incluyen la dependencia de la realización no estandarizada de las pruebas de cribado estándar y las listas de comprobación informales (que no han probado su validez y carecen de criterios para tomar decisiones sobre la derivación); la confianza inadecuada en los hitos previos del desarrollo como índices predictivos del desarrollo futuro; el juicio clínico que da demasiado peso a la dismorfología y la organización, las entidades infrecuentes en la mayoría de los niños de esta edad; la pasividad de los padres; la falta de información sobre los

TABLA 15-1. Instrumentos para el cribado y el control del desarrollo\*

| CRIBADO DEL DESARROLLO BASADO EN LA INFORMACIÓN DE LOS PADRES   | INTERVALO DE EDAD  | DESCRIPCIÓN  | PUNTUACIÓN  | PRECISIÓN   | TIEMPO/COSTES   |
|---|--------------------|--|---|---|---|
| Evaluación de los padres del nivel de desarrollo (Parent's Evaluations of Developmental Status [PEDS]) [1997]. Ellsworth & Vandermeer Press, P.O.Box 68164, Nashville, TN 37206; 615-226-4460; fax: 615-227-0411; 30,00\$ <a href="http://www.pedstest.com">http://www.pedstest.com</a> en Internet en <a href="http://www.forepath.org">www.forepath.org</a>   | Nacimiento -9 años | 10 preguntas sobre las preocupaciones de los padres en inglés, español, vietnamita y otros idiomas. Escrito a un nivel de 4.-5.º curso. También sirve como instrumento de control y priorización y determina cuándo derivar, proporcionar un segundo cribado, proporcionar educación al paciente o controlar el progreso del desarrollo, conductual/emocional y académico. También disponible en Internet junto con la Lista de comprobación para el autismo en los niños pequeños (Modified Checklist of Autism in Toddlers) para las historias clínicas electrónicas.          | Identifica a los niños como de riesgo bajo, moderado o elevado para varios tipos de incapacidades y de retraso e indica la forma óptima de actuar | La sensibilidad varía entre 74 y 79% y la especificidad entre 70 y 80% a través de los niveles de edad  | Aproximadamente 2 min (si se requiere entrevista)<br>Materiales impresos -0,31\$<br>Administración -0,88\$<br>Total -1,19\$   |
| PEDS-Hitos del desarrollo (PEDS-DM [octubre 2006]) Ellsworth & Vandermeer Press, Ltd. 1013 Austin Court, Nolensville, TN 37136; Tel: 615-776-4121; fax: 615-776-4119 <a href="http://www.pedstest.com">http://www.pedstest.com</a> , en Internet en <a href="http://www.forepath.org">www.forepath.org</a>  | 0-8 años           | Lista validada de hitos que consiste en 6-8 apartados en cada nivel de edad (cubriendo el programa de la visita del niño sano). Cada apartado aborda un dominio diferente (motor fino/groso, autoayuda, académico, lenguaje expresivo/receptivo, social-emocional). Puede utilizarse para complementar al PEDS o realizarse de forma aislada. Se administra a los padres o directamente.   | Cortes según la realización por encima y por debajo del percentil 16º para cada enunciado y su dominio,   | Sensibilidad (0,75-0,87); especificidad (0,71-0,88) en cada dominio.<br>Sensibilidad (0,70-0,94); especificidad (0,77-0,93) según la edad   | Aproximadamente 3 min<br>Materiales -0,20\$<br>Administración -1\$<br>Total -1,20\$   |
| Cuestionario edades y etapas (Ages and Stages Questionnaire) (antes Infant Monitoring System) [1994]. Paul H. Brookes Publishers, P.O.; Box 10624, Baltimore, MD 21285; 1-800-638-3775; 190,00\$ <a href="http://www.pbroke.com/">http://www.pbroke.com/</a>  | 4-60 meses         | Los padres indican las habilidades del desarrollo del niño en 25-35 apartados (4-5 páginas) mediante un impreso diferente para cada visita del niño sano. El apartado del nivel de lectura varía entre los cursos 3.º a 12.º. Puede utilizarse en envíos masivos para programas de detección de casos. En inglés, español y francés.   | Puntuación única apto/no apto para el estado del desarrollo   | Sensibilidad que varía entre 70 y 90% en todas las edades excepto en el nivel de 4 meses; la especificidad varía entre 76 y 91%   | Aproximadamente 15 min (si se requiere entrevista)<br>Materiales -0,40\$<br>Administración -4,20\$<br>Total -4,60\$   |
| PRUEBAS DE CRIBADO CONDUCTUAL/EMOCIONAL BASADAS EN LA INFORMACIÓN DE LOS PADRES   |                    |  |   |   |   |
| Lista de síntomas pediátricos (Pediatric Symptom Checklist). Jellinek M S, Murphy J M, Robinson J, y cols.: Pediatric Symptom Checklist: Screening school age children for academic and psychosocial dysfunction. <i>J Pediatr</i> 1988;112:201-209 (la prueba está incluida en el artículo)<br>También puede descargarse gratuitamente en <a href="http://psc.partners.org/">http://psc.partners.org/</a> o con puntuaciones factoriales en <a href="http://www.pedstest.com">www.pedstest.com</a> | 4-16 años          | 35 enunciados cortos sobre comportamientos problemáticos, incluidos externalizados (conducta) e internalizados (depresión, ansiedad, ajuste, etc.). Puntuaciones de nunca, a veces o con frecuencia con valor de 0,1 o 2, respectivamente. Puntuaciones totales de 28 o más sugieren una derivación. Las puntuaciones por factores identifican problemas de atención, internalización y externalización. La puntuación por factores está disponible para su descarga en: <a href="http://www.pedstest.com/links/resources.html">http://www.pedstest.com/links/resources.html</a> | Puntuación única derivar/no derivar   | Todos los estudios menos uno mostraron elevada sensibilidad (80-95%) pero especificidad algo dispersa (68-100%)   | Aproximadamente 7 min (si se requiere entrevista)<br>Materiales -0,10\$<br>Administración -2,38\$<br>Total -2,48\$  |
| Cuestionarios edades y etapas: social-emocional (Ages & Stages Questionnaires: Social-Emotional [ASQ:SE]). Paul H. Brookes, Editores. P.O.; Box 10624, Baltimore, MD; 21285; 1-800-638-3775; 125,00\$ <a href="http://www.pbroke.com/">http://www.pbroke.com/</a>   | 6-60 meses         | Diseñado para complementar el ASQ, el ASQ:SE consta de impresos con 30 enunciados (4-5 páginas) para cada una de las 8 visitas entre los 6 y los 60 meses. Los enunciados se centran en la autorregulación, el cumplimiento, la comunicación, el funcionamiento adaptativo, la autonomía, el afecto y la interacción con las personas.   | Puntuación única de corte que indica cuándo se requiere derivar   | La sensibilidad varía entre 71 y 85%; la especificidad entre 90 y 98%   | 10-15 min (si se requiere entrevista)<br>Materiales -0,40\$<br>Administración -4,2<br>Total -4,40\$   |
| Evaluación breve social-emocional del lactante y el niño pequeño (Brief-Infant-Toddler Social-Emotional Assessment [BITSEA]). 19500 Bulverde Road, San Antonio, TX 78259; 1-800-211-8378; 99,00\$ <a href="http://harcourtassessment.com/">http://harcourtassessment.com/</a>   | 12-36 meses        | Medición de 42 enunciados basados en la información de los padres para identificar los problemas social-emocionales/conductuales y los retrasos en las competencias. Los enunciados fueron diseñados para la valoración del nivel, el ITSEA. Escrito con nivel de 4.-6.º curso. Disponible en español, francés, holandés y hebreo.   | Puntos de corte según la edad y el sexo del niño que muestran la presencia/ ausencia de problemas y competencia                                   | Sensibilidad (80-85%) en la detección de niños con problemas social-emocionales/de conducta; especificidad 75-80%   | 7-10 min<br>Materiales -4,00\$<br>Administración -2,38\$<br>Total -6,38\$<br>(Nota: la editorial no ha comunicado aún el precio de los protocolos sin el manual de la prueba, por lo que los costes del material pueden bajar). |
| Lista de comprobación modificada para el autismo en niños pequeños (Modified Checklist for Autism In Toddlers [M-CHAT]) [1997]. Descarga la página First Signs: <a href="http://www.firstsigns.org/downloads/m-chat">http://www.firstsigns.org/downloads/m-chat</a> . Documentos electrónicos para padres en <a href="http://www.forepath.org">www.forepath.org</a>   | 24 meses           | Cribado de segundo nivel recomendado para su uso en caso de que los niños tengan dificultades en las mediciones como el ASQ o el PEDS. Presenta a los padres 23 preguntas escritas con nivel de 4.-6.º curso. Disponible en inglés y español. Utiliza el seguimiento por teléfono para las cuestiones preocupantes. El M-CHAT tiene derechos de autor, pero sigue siendo gratis en la página web de First Signs. El texto completo del artículo apareció en el número de abril de 2001 del <i>Journal of Autism and Developmental Disorders</i> .                                | Corte basado en 2 de 3 enunciados críticos o cualesquiera 3 de la lista   | El estudio inicial muestra sensibilidad de 90%; especificidad de 99%; el exceso de derivaciones tienden a ser de niños con discapacidades importantes del lenguaje o intelectuales. | Aproximadamente 5 min<br>Materiales impresos -0,10\$<br>Administración -0,88\$<br>Total -0,98\$   |
| Inventario de comportamiento infantil de Eyberg/Inventario de comportamiento en estudiantes de Sutter-Eyberg. Psychological Assessment Resources, P.O. Box 998, Odessa, FL 33556; 1-800-331-8378; 120,00\$ <a href="http://www.par-inc.com/">http://www.par-inc.com/</a>  | 2-16 años          | 36-38 enunciados cortos de problemas frecuentes de comportamiento. Una puntuación superior a 16 sugiere una derivación para intervenciones conductuales. Una puntuación menor permite la medición de la función como una lista de problemas para planificar el consejo en la consulta y la selección de folletos. Los instrumentos son útiles para el control del progreso en la conducta.   | Puntuación única derivar/no derivar para los problemas de externalización: conducta, atención, agresión, etc.                                     | Sensibilidad 80%, especificidad 86% para los problemas importantes de comportamiento  | Aproximadamente 7 min (si se requiere entrevista)<br>Materiales -0,30\$<br>Administración -2,38\$<br>Total -2,68\$  |

TABLA 15-1. Instrumentos para el cribado y el control del desarrollo\* (cont.)

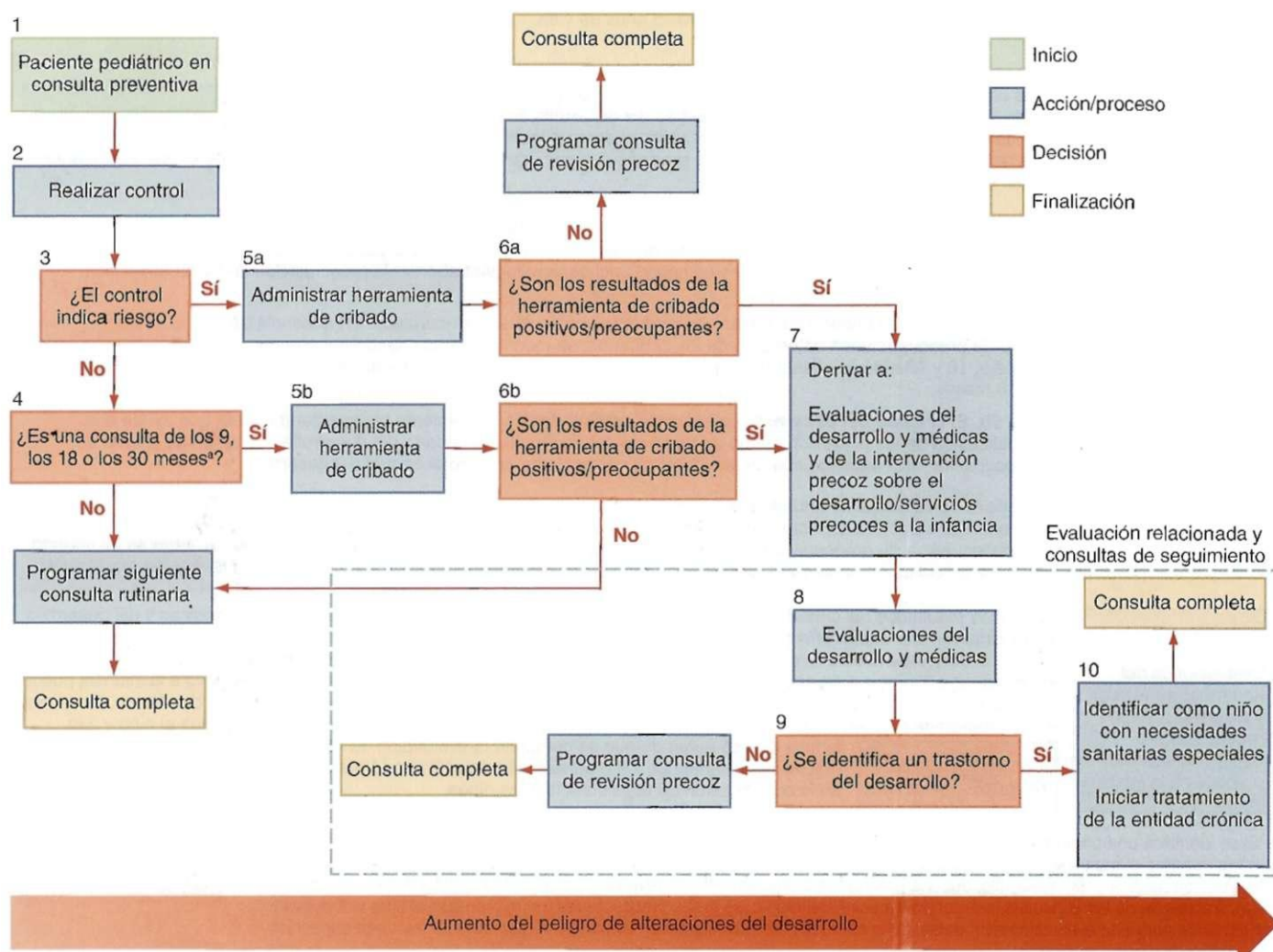
| CRIBADO DEL DESARROLLO BASADO EN LA INFORMACIÓN DE LOS PADRES  | INTERVALO DE EDAD  | DESCRIPCIÓN   | PUNTUACIÓN  | PRECISIÓN  | TIEMPO/COSTES   |
|--|--|---|---|--|---|
| <p>Escala de puntuación de Connors-revisada (Connors Rating Scale-Revised [CRS-R]). Multi-Health Systems P.O. Box 950, North Tonawanda, NY 14120-0950; 1-800-456-3003 or 1-416-492-2627; Fax 1-888-540-4484 or 1-416-492-3343; 193,00\$</p> <p><a href="http://www.mhs.com/">http://www.mhs.com/</a></p>   | 3-17 años  | <p>Se utilizan tres versiones para el diagnóstico: informe del profesor, informe de los padres y el autoinforme del joven. 7 puntuaciones por factores: problemas cognitivos/falta de atención, hiperactividad, oposición, ansiedad-timidez, perfeccionismo, problemas sociales y psicómicos. También se incluyen varias subescalas específicas del TDAH: subescalas de síntomas del DSM-IV (falta de atención, hiperactivo/impulsivo y total); índices globales [IG] (inquieto-impulsivo, labilidad emocional y total) y un índice TDAH. Los IG son útiles para el control del tratamiento. También disponible en francés.</p> | Corte ligado al percentil 93.º de cada factor   | <p>Sensibilidad 78-92%<br/>Especificidad 84-94%</p>  | <p>Aproximadamente 20 min<br/>Materiales -2,25\$<br/>Administración -20,15\$<br/>Total -22,40\$</p>                           |
| <b>CRIBADOS FAMILIARES</b>   |  |   |   |  |   |
| <p>Cribado psicosocial familiar (Family Psychosocial Screening). Kemper KJ, Kelleher KJ; Family psychosocial screening; instruments and techniques. <i>Ambulatory Child Health</i> 1996;4:325-339 (las medidas se incluyen en el artículo) También puede descargarse en <a href="http://www.pedstest.com">http://www.pedstest.com</a></p>              | Cribado a los padres y mejor utilizarlo junto con las pruebas anteriores | <p>Impreso de 2 páginas para la consulta que identifica factores de riesgo psicosocial asociados a los problemas del desarrollo, como una medición de 4 enunciados de los antecedentes paternos de maltrato físico en la infancia; 2) una medición de 6 enunciados de abuso paterno de sustancias y 3) una medición de 3 enunciados de depresión materna.</p>   | <p>Puntuaciones derivar/no derivar para cada factor de riesgo; también tiene guías para la derivación y listas de recursos</p>                                      | <p>Todos los estudios mostraron sensibilidad y especificidad en series grandes &gt;90%</p>                               | <p>Aproximadamente 15 min (si se requiere entrevista)<br/>Materiales -0,20\$<br/>Administración -4,20\$<br/>Total -4,40\$</p> |
| <b>PRUEBAS DE CRIBADO DEL DESARROLLO BASADAS EN LA OBSERVACIÓN DE LAS HABILIDADES DIRECTAMENTE DE LOS NIÑOS</b>  |  |   |   |  |   |
| <p>Pruebas de Brigance-II (Brigance Screens-II) (2005). Curriculum Associates, Inc., 153 Rangeway Road, N. Billerica, MA 01862; 1-800-225-0248; 1029,95\$</p> <p><a href="http://www.curriculumassociates.com/">http://www.curriculumassociates.com/</a></p>   | 0-90 meses   | <p>7 impresos separados, 1 para cada intervalo de 12 meses de edad. Mide, para todas las edades, el lenguaje, las habilidades motoras, la disposición, los conocimientos generales, la autoayuda y las habilidades de juego y también la lectura y las matemáticas a edades mayores.</p>  | <p>Corte, cocientes, percentiles, puntuaciones de equivalencia de edad en varios dominios y globales</p>  | <p>Sensibilidad y especificidad para superdotación y para problemas del desarrollo y académicos 70-82% según la edad</p> | <p>10-15 min<br/>Materiales -1,53\$<br/>Administración -10,15\$<br/>Total -11,68\$</p>  |
| <p>Cribado del neurodesarrollo del lactante de Bayley (Bayley Infant Neurodevelopmental Screen [BINS]) [1995]. The Psychological Corporation, 555 Academic Court, San Antonio, TX 78204; 1-800-228-0752; 299,00\$</p> <p><a href="http://www.psychcorp.com">http://www.psychcorp.com</a></p>   | 3-24 meses   | <p>Utiliza la obtención y la observación directas. Hasta las 2 años de edad puede administrarse mediante informe de las padres. Utiliza 10-13 enunciados de obtención directa por cada intervalo de edad de 3-6 meses para valorar los procesos neurológicos (reflejos y tono); las habilidades del neurodesarrollo (movimiento y simetría) y logros del desarrollo (permanencia del objeto, imitación y lenguaje).</p>   | <p>Clasifica el resultado en riesgo bajo, moderado o alto mediante puntuaciones de corte; proporciona puntuaciones de corte de los apartados para cada dominio.</p> | <p>Especificidad y sensibilidad 75-86% según la edad</p>   | <p>10-15 min<br/>Materiales -0,3\$<br/>Administración -10,15\$<br/>Total -10,45\$</p>   |
| <b>PRUEBAS DE CRIBADO DEL RENDIMIENTO ESCOLAR</b>  |  |   |   |  |   |
| <p>Inventario completo de las habilidades básicas. Cribado revisado (Comprehensive Inventory of Basic Skills-Revised Screener [CIBS-R Screener]) [1985]. Curriculum Associates, 153 Rangeway Road, N. Billerica, MA 01862; 1-800-225-0248; 224,00\$</p> <p><a href="http://www.curriculumassociates.com/">http://www.curriculumassociates.com/</a></p> | Cursos 1 6.º   | <p>Implica 1 o más de 3 apartados (comprensión lectora, cálculo matemático y escritura de frases). La medición del tiempo de realización también permite una valoración de las habilidades de procesamiento de la información, especialmente la velocidad.</p>  | <p>Técnicas de puntuación computarizadas o manuales que calculan percentiles, cocientes, cortes.</p>  | <p>70-80% de precisión en todos los niveles</p>  | <p>10-15 min<br/>Materiales -0,53\$<br/>Administración -10,15\$<br/>Total -10,68\$</p>  |
| <p>Inventario de palabras sobre seguridad y cribado de capacidad lectora (Safety Word Inventory and Literacy Screener [SWILS]). Glascoe FP, Clinical Pediatrics in press. Apartados cortesía de Curriculum Associates, Inc. El SWILS puede descargarse gratuitamente en: <a href="http://www.pedstest.com/">http://www.pedstest.com/</a></p>           | 6-14 años  | <p>Se pide a los niños que lean en voz alta 29 palabras frecuentes relacionadas con la seguridad (p. ej., alto voltaje, esperar, veneno). El número de palabras leídas correctamente se compara con una puntuación de corte. Los resultados predicen el rendimiento en matemáticas, lenguaje escrito y una variedad de habilidades de lectura. El contenido de la prueba puede servir como pie para aconsejar sobre la prevención de accidentes.</p>  | <p>Puntuación única de corte que indica la necesidad de una derivación</p>  | <p>Sensibilidad 78 y especificidad 84% a través de todos los niveles de</p>  | <p>Aproximadamente 7 min (si se requiere entrevista)<br/>Materiales -0,30\$<br/>Administración -2,38\$<br/>Total -2,68\$</p>  |

\*Esta es una lista de mediciones que identifican correctamente, a todas las edades, al menos al 70-80% de los niños con discapacidades y al menos al 70-80% de los niños sin discapacidad. Todas las mediciones enumeradas fueron estandarizadas en muestras nacionales, demostraron ser fiables y fueron validadas frente a una variedad de medidas diagnósticas y entidades diagnosticadas.

La primera columna proporciona información sobre la publicación y el coste de la compra de un equipo. La columna «Descripción» proporciona información sobre las alternativas, si las hay, de realizar las mediciones (p. ej., salas de espera). La columna «Precisión» muestra el porcentaje de pacientes con y sin problemas que son identificados correctamente. La columna «Tiempo/coste» muestra el coste de los materiales por consulta junto con el coste del tiempo del profesional (con un salario medio de 50\$/h) necesarios para realizar cada medición, pero no incluye el tiempo necesario para generar las derivaciones. En el caso de los instrumentos basados en la información de los padres, el tiempo de administración refleja no sólo la puntuación de los resultados de las pruebas, sino también la relación entre cada nivel de lectura de la prueba y el porcentaje de padres con nivel educativo inferior al instituto (que pueden o no ser capaces de completar las mediciones en las salas de espera debido a problemas de comprensión del lenguaje escrito y por tanto requieren la realización de una entrevista).

No se incluyen las mediciones, como la Denver-II, que no cumplen el estándar de precisión de 70-80%, las mediciones cuya precisión no ha sido completamente probada (p. ej., Battelle Developmental Inventory Screening Test-2, DIAL-3) o mediciones de rango estrecho de dominios únicos del desarrollo (p. ej., habilidades sólo de lenguaje o motoras).

Actualizada en 2005 de Glascoe FP. *Collaborating with Parents*. Nashville, Tennessee: Ellsworth & Vandermeer Press, Ltd, 1998. Con autorización para reproducir esta tabla DSM-IV, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4.ª ed; TDAH, trastorno por déficit de atención/hiperactividad.



\*Debido a que la consulta de 30 meses de edad todavía no es parte del sistema de asistencia preventiva y con frecuencia no es reembolsable por terceros pagadores en este momento, el cribado del desarrollo puede realizarse a los 24 meses de edad.

Figura 1.1-1. Algoritmo de control y cribado del desarrollo en una consulta pediátrica'. (De AAP Policy Statement: Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006;118:405-420.)



• 1. Las preocupaciones por el desarrollo deberían ser incluidas como uno de los diferentes temas sanitarios abordados en la consulta preventiva durante los primeros 5 años de vida, en la consulta preventiva.

2. **El control del desarrollo** es un proceso flexible, longitudinal, continuo y acumulativo en el que los profesionales sanitarios informados identifican a los niños que pueden tener problemas del desarrollo. El control del desarrollo consta de 5 elementos: obtener y atender las preocupaciones de los padres sobre el desarrollo de su hijo, documentar y mantener una historia clínica del desarrollo, realizar observaciones precisas del niño, identificar los factores de riesgo y protectores y mantener un registro preciso y documentar el proceso y los hallazgos. Realizar control

3. Las preocupaciones de los padres y de los profesionales sanitarios del niño deberían incluirse en la determinación de si el control sugiere que el niño tenga riesgo de retraso del desarrollo. Si los padres o el profesional sanitario expresan preocupación sobre el desarrollo del niño, debe realizarse un cribado del desarrollo para abordar la preocupación de forma específica. ¿El control sugiere riesgo?

4. Todos los niños deberían ser sometidos a un cribado del desarrollo mediante una prueba estandarizada. En ausencia de factores de riesgo establecidos o de preocupaciones paternas o de los sanitarios, se recomienda un cribado general del desarrollo en las consultas de los 9, 18 y 30 meses\*. Además, se recomienda un cribado específico de autismo a todos los niños en la consulta de los 18 meses. ¿Es una visita de rutina, 18 o 30 meses\*?

5a y 5b. **El cribado del desarrollo** es la administración de una herramienta breve estandarizada que ayude a la identificación de los niños con riesgo de trastorno del desarrollo. El cribado del desarrollo que se dirige al área de preocupación está indicado cuando se identifica un problema durante el control del desarrollo. Administrar la herramienta de cribado

6a y 6b. Cuando los resultados de la herramienta de cribado periódico son normales, el profesional sanitario del niño puede informar a los padres y continuar con otros aspectos de la consulta preventiva. Cuando se administra una herramienta de cribado como consecuencia de preocupaciones sobre el desarrollo, una segunda consulta de revisión precoz para proporcionar un control adicional del desarrollo incluso si los resultados no indican un riesgo de retraso. ¿Son los resultados de la herramienta de cribado?

7-8. Si los resultados del cribado son preocupantes, el niño debería ser citado para evaluaciones médicas y del desarrollo. **La evaluación del desarrollo** tiene el objetivo de identificar el trastorno o los trastornos específicos del desarrollo que afectan al niño. Además de la evaluación del desarrollo, debería realizarse una **evaluación médica diagnóstica** para identificar una etiología subyacente. **La intervención precoz sobre el desarrollo/servicios precoces** a la infancia pueden ser especialmente valiosos cuando se acaba de identificar a un niño como de alto riesgo de retraso del desarrollo, porque estos programas proporcionan con frecuencia servicios de evaluación y pueden ofrecer otros servicios al niño y a la familia incluso antes de que se complete la evaluación. El establecimiento de un compañerismo efectivo y eficiente con los profesionales de estos servicios es un elemento importante del éxito en la coordinación de la asistencia a los niños. Derivar a: Evaluaciones del desarrollo y médicas y de la intervención precoz sobre el desarrollo/servicios precoces a la infancia Evaluaciones del desarrollo y médicas

9. Si se identifica un trastorno del desarrollo, el niño debería ser identificado como niño con necesidades sanitarias especiales y debería iniciarse el tratamiento de la entidad crónica (v. n° 10 más abajo). Si no se identifica un trastorno del desarrollo mediante la evaluación médica y del desarrollo, debería programarse una consulta de revisión para un control posterior de ese niño. La mayor frecuencia de las consultas, prestando especial atención a las áreas preocupantes, permitirán que el niño sea derivado rápidamente para una evaluación más detallada si aparece cualquier signo de retraso del desarrollo o un trastorno específico. ¿Se identifica un trastorno del desarrollo?

10. Cuando se descubre que un niño tiene un trastorno del desarrollo significativo, ese niño se convierte en un niño con necesidades sanitarias especiales, incluso si no se ha identificado una etiología específica de la enfermedad. Dicho niño debería ser identificado por el hogar médico para tratamiento adecuado de la entidad crónica, control regular y entrada en el registro de niños y jóvenes con necesidades sanitarias especiales del equipo médico. Identificar como niño con necesidades sanitarias especiales Iniciar tratamiento de la entidad crónica

Figura 15-1. Cont.

TABLA 15-2. Combinación de cribado y control: algoritmo práctico

1. **REVISIÓN DE LA HISTORIA CLÍNICA EN BUSCA DE FACTORES DE RIESGO SANITARIOS.**  
Considerar potenciales exposiciones a teratógenos, como la irradiación o los fármacos, enfermedades infecciosas, fiebre, sustancias adictivas, traumatismos y resultados de los cribados en recién nacidos, como la fenilcetonuria, el hipotiroidismo y otras entidades metabólicas. La historia clínica perinatal comprende el peso al nacer, la edad gestacional, las puntuaciones de Apgar y muchas complicaciones médicas (v. cap. 94.1). Los factores médicos posnatales que en ocasiones son pasados por alto son la enfermedad respiratoria o alérgica crónicas, la otitis recurrente, el traumatismo craneoencefálico y los problemas de sueño (especialmente los signos de apnea obstructiva del sueño [cap. 18]).
2. **DETERMINAR LA PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO PSICOSOCIALES.**  
Esto incluye a los padres con nivel educativo inferior al instituto, la salud mental o los problemas de abuso de sustancias de los padres, 4 o más niños en casa, familias monoparentales, pobreza, cambios frecuentes de domicilio, apoyo social limitado, antecedentes en los padres de maltrato infantil y minorías étnicas. Cuatro o más factores de riesgo tienden a reducir el estado del desarrollo al intervalo inferior a la media y sugiere la necesidad de programas de enriquecimiento o correctores, independientemente del resultado de las pruebas. Una medición de los ingresos, como el Cribado psicosocial familiar (Family Psychosocial Screen [v. tabla 15-1]) es útil con frecuencia para detectar factores de riesgo psicosocial.
3. **AVERIGUAR LAS PREOCUPACIONES DE LOS PADRES.**  
Esto puede llevarse a cabo de manera informal, aunque es fundamental prestar una atención cuidadosa a las palabras empleadas. Las recomendaciones de Bright Futures de la Academia Americana de Pediatría (AAP) contienen preguntas útiles de inicio. Una alternativa es utilizar una medida, como la Evaluación de los padres del nivel de desarrollo (Parent's Evaluations of Developmental Status [v. tabla 15-1]), cuya redacción ha sido probada empíricamente y ofrece una forma de sopesar los tipos de preocupaciones que presentan los padres, asignan niveles de riesgo e identifican las respuestas óptimas.
4. **REALIZAR UNA EXPLORACIÓN FÍSICA.**  
Los puntos de especial importancia son los parámetros de crecimiento y la forma y el perímetro craneales, la dismorfología facial y de otras partes del cuerpo, los hallazgos oculares (p. ej., cataratas en diferentes trastornos congénitos del metabolismo), las marcas y signos vasculares de los trastornos neurocutáneos (manchas café con leche en la neurofibromatosis, máculas hipopigmentadas en la esclerosis tuberosa). Los cribados de visión y audición son esenciales.
5. **ADMINISTRAR/PUNTUAR LAS PRUEBAS DE CRIBADO DEL DESARROLLO.**  
El uso de las medidas basadas en la información de los padres, antes de la consulta o en la sala de espera o de exploración reduce el tiempo necesario para el cribado. Los resultados positivos deben ser seguidos de cribados adicionales del funcionamiento social-emocional (p. ej., Cuestionario de edades + etapas: social-emocional, lista de comprobación modificada para el autismo en los niños pequeños) para identificar las áreas de retraso y los tipos de servicios necesarios.
6. **RESPONDER A LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS POSITIVAS DE CRIBADO CON CRIBADOS MÉDICOS ADICIONALES.**  
Esto comprende los cribados del déficit de hierro y la toxicidad por plomo porque son adyuvantes frecuentes de los retrasos del desarrollo y se detectan fácilmente. Los electroencefalogramas y la neuroimagen no están indicados de forma rutinaria, pero deberían utilizarse si existe sospecha clínica de convulsiones o encefalopatías o en casos de microcefalia o perímetro craneal con crecimiento rápido. También se requiere una evaluación neurológica (v. cap. 591), junto con el cribado metabólico para trastornos del amoniaco, ácidos orgánicos y aminoácidos. Debe considerarse el virus de inmunodeficiencia humana (cap. 273) con pérdida progresiva de hitos del desarrollo, especialmente si existe retraso del crecimiento asociado.
7. **EXPLICAR LOS RESULTADOS A LOS PADRES.**  
Los resultados deberían ser presentados en persona por el responsable médico principal, con visión positiva de los servicios disponibles y la mejora del pronóstico. Es aconsejable utilizar los términos eufemísticos para el diagnóstico, ya que no se conocerá la entidad específica (p. ej., retraso del desarrollo, «por detrás de los otros niños», «tener dificultades con...»). Es útil ofrecer una reexplicación de los hallazgos a otros miembros de la familia. En este momento, es bueno preguntar a los padres si conocen otras familias que tienen niños con diferencias en su desarrollo. Esto puede ser útil para comprender cualquier reacción importante a la información presentada.
8. **DERIVAR A LOS SERVICIOS MÉDICOS ESPECIALIZADOS.**  
Si la revisión de los registros y la exploración física sugieren la necesidad de hacerlo, debería ofrecerse la derivación para una evaluación posterior (p. ej., al pediatra especializado en desarrollo-comportamiento o en neurodesarrollo, al genetista, al endocrinólogo, al neurólogo, al psiquiatra, al otólogo, a los terapeutas ocupacionales o fisioterapeutas).
9. **DERIVAR PARA LAS INTERVENCIONES NO MÉDICAS.**  
Esto debería incluir, en el caso de pruebas de cribado positivas, los programas IDEA ([www.nectac.org](http://www.nectac.org)). No cobran a las familias y generalmente proporcionan tratamientos y evaluaciones de alta calidad. Otras opciones son los programas correctores y el preescolar de alta calidad para aquellos con factores de riesgo psicosociales (o cuando la evaluación posterior revela que los resultados del cribado fueron falsos positivos). Las peticiones de interconsultas son útiles (como lo son las peticiones a los padres y a los programas IDEA de copias de sus informes de evaluación). Deben incluir sugerencias sobre los tipos de evaluaciones necesarias (p. ej., tratamiento de logopedia, terapia ocupacional y física, valoración social-emocional, inteligencia, estudios escolares). Y documentación sobre el estado auditivo y visual porque los programas IDEA requieren esta información antes de proporcionar una evaluación.
10. **PROPORCIONAR UNA PROMOCIÓN DEL DESARROLLO.**  
Es fundamental ayudar a los padres a fomentar el desarrollo del lenguaje y los avances preescolares/escolares. Esto puede lograrse mediante materiales escritos de educación al paciente, animando a los padres a visitar páginas web con información de calidad o mediante escuelas de padres, visitas en grupo o servicios sociales. En cualquier caso, es esencial un sistema bien organizado para rellenar y recuperar los materiales dirigidos a los padres. En la tabla 15-3 se incluye una lista de recursos útiles.
11. **ASEGURAR UN «HOGAR MÉDICO».**  
Los niños con problemas del desarrollo y del comportamiento o necesidad de asistencia sanitaria especial utilizan los servicios sanitarios más del doble que otros pacientes. Sus visitas son generalmente complejas debido a la necesidad de redactar interconsultas, localizar información procedente de visitas y servicios previos, fijar citas de seguimiento y coordinar con otros sanitarios. El modelo del «hogar médico» de la AAP ([www.medkalhomeinfo.org](http://www.medkalhomeinfo.org)) es una guía esencial para organizar las prácticas para asegurar la continuidad de la asistencia y atender mejor las necesidades de los niños con incapacidad y sus familias.

TABLA 15-3. Recursos para el cribado, la derivación no médica y la promoción del desarrollo

Parker S, Zuckerman B: *Behavioral and Developmental Pediatrics: A Handbook for Primary Care*, 2.ª ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Dixon SD, Stein MT: *Encounters with Children: Pediatric Behavior and Development*, 4.ª ed. St. Louis, Mosby, 2005.

Schmitt BD, Fletcher J: *Instructions for Pediatric Patients*, 2.ª ed. Filadelfia, Elsevier, 1998. Este texto consta de 1-2 folletos fotocopiables sobre una variedad de temas médicos y no médicos, incluido el comportamiento y el desarrollo.

La Sección sobre desarrollo y comportamiento pediátrico de la Academia Americana de Pediatría ([www.dbpeds.org](http://www.dbpeds.org)) tiene una página web dedicada al cribado y al control del desarrollo. Incluye tutoriales sobre la realización de las pruebas, el trabajo con el personal de la consulta, la justificación del uso de los instrumentos, la información sobre los cargos y la codificación de los servicios proporcionados, las recomendaciones para comunicar malas noticias y grupos de discusión en internet para los pediatras generales y los especialistas en desarrollo-comportamiento.

A través de las páginas de enlace para profesionales y padres en [www.pedstest.com](http://www.pedstest.com) pueden encontrarse enlaces a los servicios, como los centros de Head Start, a los programas de escuela de padres, a las guarderías de calidad y a los materiales de educación al paciente. Esta página también ofrece enlaces de las páginas web de información sobre crianza de calidad, como la Fundación Nemours y acoge varios tipos de cribado, especialmente para los adolescentes. Varios de estos instrumentos pueden descargarse de forma gratuita.

Academia Americana de Pediatría: *Bright Futures: Guidelines for Health Supervision of Infants, Toddlers and Adolescents*, 2.ª ed. Chicago, AAP, 2000. <http://www.brightfutures.org/>.

Tiende la mano y lee (*Reach Outand Read*) es una iniciativa diseñada por pediatras para animar a los padres a leer a los niños, un proceso que se sabe que promueve el desarrollo del lenguaje y forma habilidades preacadémicas. Los materiales y la información y las fechas de las clases están disponibles en <http://www.reachoutandread.org/>.

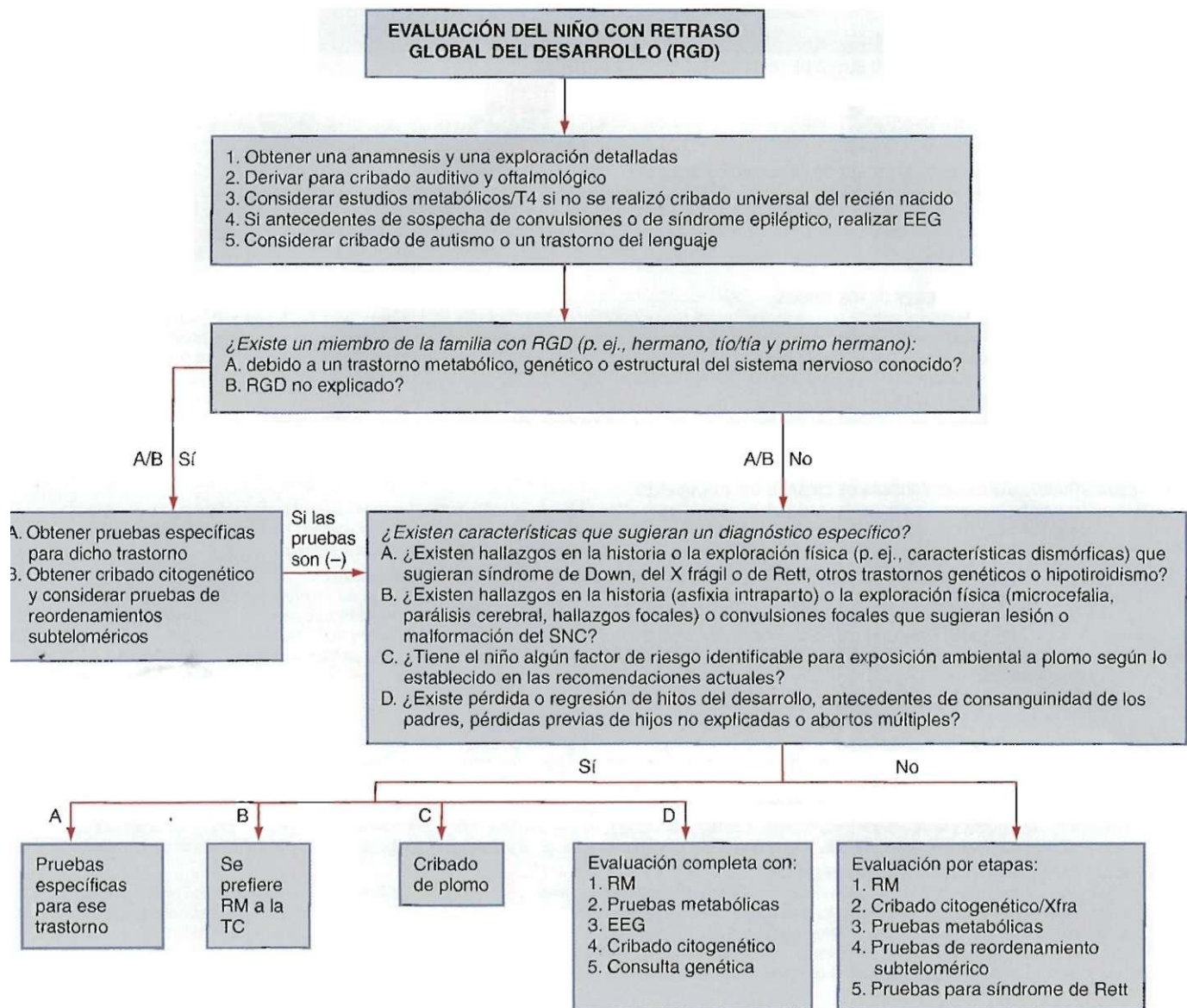


Figura I5-2. Algoritmo para la evaluación del niño con retraso del desarrollo. Se recomienda un cribado auditivo y oftalmológico en todos los niños con retraso global del desarrollo. Los estudios metabólicos generalmente consisten en obtener un cribado de ácidos orgánicos en la orina, cuantificación de los aminoácidos plasmáticos, niveles plasmáticos de lactato y amoníaco, gases arteriales o capilares y estudios de función tiroidea. EEG, Electroencefalograma; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; T<sub>4</sub>, tiroxina; TC, tomografía computarizada. (De Shevell M, Ashwal S, Donley D, y cols.; Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology* 2003;60:367-380.)

niños son atendidos mientras siguen en las listas de espera para evaluaciones más completas. Los programas del IDEA proporcionan una valoración que es lo suficientemente detallada para definir las fortalezas y debilidades, determinar el nivel actual del retraso, medir el progreso y generar un plan educativo individual. Sin embargo, a los 8 años de edad, para continuar su participación en la educación especial, se requiere que los sistemas escolares diagnostiquen el tipo general de discapacidad.

Además de las derivaciones a los servicios del IDEA, los pediatras pueden querer derivar a los pediatras especialistas en desarrollo y comportamiento, pediatras del neurodesarrollo, psicólogos del desarrollo o clínicos o centros de evaluación del desarrollo para una asistencia integral con diagnóstico, tratamiento médico, intervención sobre el niño y la familia y demás. En el caso de niños con sospecha de tener trastornos auristas, debería también derivarse a un psiquiatra o psicólogo infantil. Finalmente, los niños que no son candidatos para los servicios de educación especial son con frecuencia aquellos con riesgo continuado debido a factores psicosociales adversos (p. ej., padres con educación limitada, barreras lingüísticas, pobreza). Estos niños necesitan tanto un control cuidadoso como una derivación a Head Start, guarderías de calidad o programas correctores.

American Academy of Pediatrics: Developmental surveillance and screening of infants and young children (RE0062). *Pediatrics* 2001;108:192

American Academy of Pediatrics: Council on children with disabilities, section on developmental behavioral pediatrics, bright futures steering committee, medical home initiative for children with special needs project advisory committee, identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006;118:405-420.

Busari JO, Weggelaar NM: How to investigate and manage the child who is slow to speak. *BMJ* 2004;328:272-276.

Dworkin PE, Glascoe FP: Developmental surveillance and developmental screening: An either/or proposition? [www.dbpeds.org](http://www.dbpeds.org). *AAP SODBP Newsletter* April 2005.

Filipek PA, Accardo PJ, Ashwal S, et al: Practice parameter: Screening and diagnosis of autism. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology* 2000;55:46S-179.

Gillberg C, Soderstrom H: Learning disability. *Lancet* 2003;362:811-821.

Glascoe FP: Are over-referrals on developmental screening tests really a problem? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:54.

Glascoe FP: Early detection of developmental and behavioral problems. *Pediatr Rev* 2000;21:272-279, quiz 280.

TABLA 15-4. Estudio diagnóstico en las dificultades del aprendizaje

| VALORACIONES DE PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS   | PREGUNTAS CLÍNICAMENTE RELEVANTES Y ENTIDADES POSIBLES A LAS QUE APUNTA EL MÉTODO  |
|---|--|
| Escalas de Wechsler (WPPSI, WISC-III, WAIS-R) o de Vineland   | Nivel general, diferencias verbales-visoespaciales, máximos o mínimos específicos  |
| EXPLORACIÓN CLÍNICA   |  |
| Talla, peso, macro/microgenitales   | Aneuploidías de cromosomas sexuales, síndrome de Prader-Willi  |
| Perímetro cefálico  | Autismo, síndrome de Sotos, microcefalia, síndrome de Rett   |
| Anomalías físicas menores   | Aberraciones cromosómicas  |
| Piel (incluida la luz de Wood)  | Esclerosis tuberosa, hipomelanosis de Ito, neurofibromatosis, síndrome de Sturge-Weber   |
| Escoliosis/cifosis  | Síndrome de Rett   |
| Soplo cardíaco  | Síndrome de Williams, delección 2q11, síndrome de Down   |
| Vista (incluido fondo de ojo), audición   | Síndrome de alcoholismo fetal, infecciones intrauterinas como la toxoplasmosis, síndrome de Spielmeyer-Vogt, homocisteinuria, citomegalovirus, embriopatía por rubéola |
| Función motora manual y global, tono y alteraciones neurológicas  | Síndrome de Rett, síndrome de Prader-Willi, trastornos neuromusculares, disfunciones del lóbulo frontal, inmadurez del sistema nervioso central                        |
| CRIBADO DEL AUTISMO   | Trastornos autistas  |
| Disfunción en la interacción social, la comunicación y la flexibilidad, valorada según DSM-IV, CIE-10 o mediante el uso de una escala específica                                    |  |
| CARACTERIZACIÓN DEL COMPORTAMIENTO  |  |
| Evitación de la mirada, vuelta de la cara al saludar  | Síndrome del X frágil  |
| Exceso de ingesta, rascado compulsivo, rabietas   | Síndrome de Prader-Willi   |
| Charla social, prolijidad, ansiedad   | Síndrome de Williams   |
| Agresión  | Aneuploidías del cromosoma Y   |
| PRUEBAS COMPLEMENTARIAS BÁSICAS (TODOS LOS NUEVOS CASOS DIAGNOSTICADOS)   |  |
| Hormonas tiroideas  | Hipotiroidismo   |
| Marcadores hematológicos y electrolíticos   | Déficit de vitaminas u otros déficit nutricionales, trastornos endocrinos  |
| Cariotipo   | Todos los tipos de aneuploidias, translocaciones, delecciones, reordenamientos   |
| PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ESPECIALES (SEGÚN ESTÉ INDICADO POR EL ESTUDIO BÁSICO)  |  |
| Esteroides sexuales   | Errores congénitos del metabolismo de las hormonas sexuales  |
| Hormona paratiroidea  | Hipoparatiroidismo   |
| VIH   | SIDA o complejo asociado a SIDA, incluidos la disfunción cognitiva y la demencia   |
| Reacción en cadena de la polimerasa/pruebas de ADN  | Síndrome de X frágil, Angelman, Prader-Willi, delección 22q11, Williams  |
| RM  | Malformaciones, cicatrices, aumento del sistema ventricular, atrofia cortical, cambios en la materia blanca, alteraciones de la migración, esclerosis tuberosa         |
| Electroencefalograma  | Ondas lentas o actividad epileptiforme   |
| Respuestas auditivas en el tronco encefálico  | Sordera  |
| Cribado metabólico, sangre/orina  | Errores innatos del metabolismo, p. ej., síndrome de Sanfilippo y otras mucopolisacaridoses  |
| Punción lumbar; electroforesis de proteínas, gangliósidos, aminoácidos, metabolitos de monoaminas, proteína tau, proteína asociada al crecimiento-43, proteína ácida fibrilar glial | Hiper glucemia no cetótica, infecciones, degeneración de células nerviosas, degeneración y regeneración sinóptica  |
| De Gillberg C, Soderstrom H: Learning disability. <i>tancef</i> 2003;362:811-821.   |  |
| DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV; CIE, Clasificación internacional de enfermedades  |  |

Glascoe FP, Marias MM: Implementing the AAP's new policy on developmental and behavioral screening. *C.ontemp Pediatr* 2003;4:85.  
 Schor EL: Rethinking well-child care. *Pediatrics* 2004;114:210-216.  
 Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al: Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology* 2003;60:367-380.  
 Shevell MI, Majnemer A, Rosenbaum P, et al: Etiologic yield of subspecialists' evaluation of young children with global developmental delay. *J Pediatr* 2000;136:593-598.  
 Shonkoff JP, Phillips D (editors): *From Neurons to Neighborhoods: The Science of Early Childhood Development*. Washington, DC, National Academies Press, 2000.

nes para el bienestar del niño y la familia. El tiempo que pasa el niño en estos servicios sólo es superado por el tiempo que pasa con su familia en casa y los cuidadores de guarderías desempeñan un importante papel en la seguridad y la salud diarias y el bienestar del desarrollo de los niños pequeños. Dado el gran número de niños pequeños que acuden a estos servicios, los cuidadores son un aliado potencial importante para los padres y los pediatras. Sin embargo, la oferta de los servicios de cuidado infantil en Estados Unidos es compleja. Los pediatras necesitan comprender cómo se estructura y se utilizan estos servicios, los retos a los que los padres se enfrentan para encontrar y acceder a centros de alta calidad y los desafíos de los cuidadores para mantener un ambiente saludable en las vertientes de la salud y el desarrollo, para maximizar su eficacia en todos los ambientes en los que los niños crecen y se desarrollan.

## Capítulo 16 ■ Servicios de cuidados infantiles

Laura Stout Sosinsky  
y Walter S. Gilliam

### COMO LOS PEDIATRAS PUEDEN APOYAR A LOS NIÑOS Y A LAS FAMILIAS

Los servicios de cuidados infantiles son un importante contexto de desarrollo para millones de niños pequeños, con notables implicacio-

### LA OFERTA Y LA REGULACIÓN DEL CUIDADO INFANTIL EN ESTADOS UNIDOS

UTILIZACIÓN DE LOS SERVICIOS. Aproximadamente 10,7 millones de niños pequeños están al cuidado de otra persona que no son sus padres de forma regular, principalmente debido al gran aumento en la proporción de madres trabajadoras en los niños pequeños en las últimas décadas. Ochenta por ciento de los niños de 5 años y 75% de los niños de hasta 4 años de edad con padres trabajadores acuden a guarderías, con una media de asistencia de 40 horas semanales. El mayor aumento se ha producido en el uso de estos servicios por los lactantes y niños pequeños, con 41 % de lactantes y 53% de los niños pequeños.

**ESTRUCTURA DE LOS SERVICIOS DE CUIDADO INFANTIL.** Los servicios de cuidado infantil varían ampliamente y se clasifican en 4 grandes categorías, de menor a mayor formalidad: cuidado por familiares, cuidado a domicilio por personas no familiares (niñeras, *au pairs*), cuidado diario por familias y cuidado en centros. Los padres utilizan con más frecuencia los cuidados en casa para los lactantes y los niños pequeños, debido en parte a las preferencias, la mayor flexibilidad y disponibilidad y en ocasiones al menor coste. Casi 30% de los lactantes y los niños pequeños al cuidado de otros acuden a hogares de cuidado en familia. Los cuidadores en estos hogares suelen atender en sus casas hasta a 6 niños pequeños, con frecuencia de diferentes edades. El uso de centros reglados para el cuidado de niños en instalaciones no residenciales, generalmente para más de 13 niños, es superior entre los preescolares. Los programas de educación precoz para los preescolares (Head Start, preescolar, guarderías) no se consideran técnicamente cuidado de niños (pueden centrarse más en las actividades educativas y con frecuencia son programas a tiempo parcial), pero los aspectos de salud y seguridad implicados con la participación de los niños en programas de educación precoz son similares a los presentados por otros servicios de cuidado de niños y estos programas pueden también desempeñar un importante papel en el cuidado de los hijos pequeños de los padres que trabajan. Los centros de cuidado de niños y los programas de educación precoz son administrados por una amplia variedad de empresas y organizaciones, incluidas las compañías y cadenas con fines de lucro, las organizaciones religiosas, los colegios públicos y privados, las organizaciones comunitarias, las cooperativas y las agencias públicas.

Los **niños enfermos** generalmente son excluidos de los servicios de cuidado infantil; los centros con licencia estatal deben excluir a los niños con determinados trastornos, que se describen en la siguiente sección y en la tabla 16-1. La mayoría de las familias necesitan organizarse para mantener a los niños enfermos en casa (permaneciendo en casa en lugar de ir a trabajar). Los servicios alternativos fuera del domicilio para los niños enfermos son relativamente infrecuentes, pero comprenden la atención en el propio centro infantil, con servicios especiales diseñados para el cuidado de niños enfermos (en ocasiones llamados *modelo enfermería o guardería de enfermos*) y el cuidado en un centro que atiende sólo a niños con enfermedades o situaciones temporales de enfermedad. Aunque es importante que dichos servicios hagan énfasis en la prevención del contagio de la enfermedad, un estudio no encontró la transmisión adicional de enfermedades contagiosas en los niños que acuden a un centro de enfermos. El impacto del cuidado en grupo de niños enfermos sobre su salud posterior y sobre la salud de sus familias y la comunidad es desconocido.

**LICENCIA, REGULACIÓN Y ACREDITACIÓN DEL CUIDADO INFANTIL** La mayoría de centros de cuidado de niños pequeños y preescolares y muchos responsables de hogares de cuidado en familia están sometidos a licencias y regulaciones estatales. Los requisitos de licencia y regulación para la mayoría de ellos implican normas básicas de salud y seguridad, como las prácticas sanitarias, las vacunaciones de los niños, el acceso a un profesional sanitario y la seguridad de las instalaciones y el equipo, así como las características básicas estructurales y de los cuidadores, como la proporción de niños y personal, el tamaño de los grupos y los requisitos mínimos de educación y experiencia de los cuidadores. Las recomendaciones de salud y seguridad del cuidado infantil de la Academia Americana de Pediatría, la Asociación Americana de Salud Pública y el

Centro Nacional de Recursos para la Salud y la Seguridad en el Cuidado Infantil ofrecen recomendaciones sobre las condiciones en las que los niños enfermos deberían ser o no excluidos de los programas en grupo (tabla 16-2), incluida la fiebre, los vómitos y la diarrea, así como determinadas enfermedades parasitarias. Las leyes estatales generalmente reflejan estas recomendaciones, pero pueden ser más estrictas en algunos estados.

Muchos proveedores de estos servicios están exentos de los requerimientos de licencia (programas dirigidos por organizaciones religiosas o colegios públicos), muchos otros no los cumplen y una proporción desconocida de hogares de cuidado en familia no están regulados y son «clandestinos». Las condiciones de salud y seguridad pueden no ser satisfactorias en los lugares no regulados. Además, en la mayoría de los estados, los estándares de licencia y regulación son inadecuados para promover un desarrollo óptimo del niño, y en muchos estados, los estándares son tan bajos que ponen en peligro la salud y la seguridad del niño. Por tanto, incluso los cenúos con licencia pueden estar proporcionando un cuidado a niveles muy por debajo de las recomendaciones profesionales. Muchos estados permiten en sus leyes una proporción niño-cuidador de 5-6:1, mientras que las organizaciones profesionales como la Asociación Nacional para la Educación de Niños Pequeños (National Association for the Education of Young Children, NAEYC; [www.naeyc.org](http://www.naeyc.org)) y la Asociación Nacional para el Cuidado Infantil en Familia (National Association for Family Child Care, NAFCC; [www.nafcc.org](http://www.nafcc.org)) recomiendan proporciones de 3:1.

Una pequeña proporción de proveedores son acreditados por la NAEYC, la NAFCC u otras organizaciones porque voluntariamente cumplen los estándares recomendados por los profesionales en cuanto a la alta calidad y la adecuación para el desarrollo. El proceso de acreditación va más allá de las prácticas de salud y seguridad y las características estructurales y de los cuidadores para analizar la calidad de las interacciones niño-cuidador, que son esenciales para el desarrollo del niño, según se describe en la siguiente sección. De hecho, la investigación indica que los programas de cuidado infantil que completan voluntariamente la acreditación por la NAEYC mejoran su calidad y proporcionan un ambiente que facilita más el desarrollo global de los niños. Sin embargo, menos de 8% de los centros están acreditados; esto se debe en parte a la falta de conocimiento, recursos e incentivos para mejorar la calidad de los servicios, pero también se debe en parte a los gastos a los que se enfrentan los proveedores en el proceso y a la insuficiente capacidad de las organizaciones de acreditación.

## EL PAPEL DEL CUIDADO INFANTIL EN LA SALUD Y EL DESARROLLO INFANTILES

**CARACTERÍSTICAS DE LOS RESULTADOS DEL CUIDADO Y EL DESARROLLO DE LOS NIÑOS.** El cuidado de alta calidad se caracteriza por las interacciones cálidas, solícitas y estimulantes entre los niños y los cuidadores. En las interacciones de alta calidad, los cuidadores expresan sentimientos positivos al relacionarse con los niños, están emocionalmente implicados, comprometidos y se mantienen alerta de sus necesidades y sensibles y solícitos a sus iniciativas, hablan directamente a los niños de manera elaborada y estimulante a la vez que apropiado para la edad y hacen preguntas y animan las ideas y la verbalización de los niños. Las características estructurales de calidad de la infraestructura

TABLA 16-1. Recursos sobre cuidado infantil

| ORGANIZACIÓN   | PATROCINADOR   | PAGINAS WEB E INFORMACIÓN DE CONTACTO  |
|--|--|--|
| Child Care Aware   | National Association of Child Care Resource and Referral Agencies                                      | <a href="http://www.childcareaware.org/">http://www.childcareaware.org/</a> & Nº42A-7.2n5  |
| Healthy Child Care America   |  | <a href="http://www.healthychildcare.org">www.healthychildcare.org</a>   |
| National Association for Family Child Care                         | American Academy of Pediatrics (AAP)   | <a href="http://www.nafcc.org">www.nafcc.org</a>   |
| National Association for Sick Child Daycare (NASCD)                |  | <a href="http://www.nascd.com">www.nascd.com</a>   |
| National Association for the Education of Young Children (NAEYC)   |  | <a href="http://www.naeyc.org">www.naeyc.org</a>   |
| National Child Care Information Center                             | U.S. Department of Health and Human Services, Administration for Children & Families Child Care Bureau | <a href="http://www.nccic.org/">http://www.nccic.org/</a><br><a href="http://nrc.uchsc.edu">http://nrc.uchsc.edu</a> 800-598-KIDS (5437) |
| National Resource Center for Health and Safety in Child Care (NRC) |  |  |

Para el Informe de 2002 de la AAP, APHA y NRC, *Caring for Our Children: National Health and Safety Performance Standards: Guidelines for Out-of-Home Child Care: Second Edition*, ir a: <http://nrc.uchsc.edu/CFOC/index.html>



TABLA 16-2. Trastornos que pueden o no requerir la exclusión de los servicios de cuidado infantil en grupo

TRASTORNOS QUE REQUIEREN EXCLUSIÓN

Enfermedad que impide que el niño participe de forma cómoda en las actividades según se determine por el cuidador del niño

Enfermedad que produce una necesidad de cuidado superior a la que el personal cuidador puede proporcionarle sin comprometer la salud y la seguridad de los otros niños según se determine por el cuidador del niño

Fiebre

Síntomas y signos de enfermedad posiblemente grave, como el letargo, la tos no controlada, la irritabilidad inexplicable o el llanto persistente, la dificultad respiratoria, las sibilancias u otros signos infrecuentes en el niño

Diarrea

Sangre en las heces

Vómitos

Dolor abdominal

Úlceras bucales con babeo

Exantema con fiebre o cambios de comportamiento

Conjuntivitis purulenta

Pediculosis (piojos)

Sarna

Tuberculosis

Impétigo

Faringitis estreptococo

Varicela zóster

Tos ferina

Parotiditis

Virus de hepatitis A

Sarampión

Rubéola

Enfermedad inespecífica de las vías respiratorias

Herpes zóster

Herpes simple

TRASTORNOS QUE NO REQUIEREN EXCLUSIÓN

Presencia de bacterias o virus en la orina o en las heces en ausencia de síntomas de enfermedad, como diarrea

Conjuntivitis no purulenta

Exantema sin fiebre y sin cambios del comportamiento

Infección por CMV

Estado de portador del virus de hepatitis B

Infección por VIH

Infección por parvovirus B19

COMENTARIOS

Los proveedores de los servicios deberían especificar en sus normativas, aprobadas por el consultor sanitario del servicio, qué nivel de gravedad de la enfermedad puede tratar el centro y cuántas y qué tipo de enfermedades se asumirán.

El grado 1 de gravedad incluye a los niños cuyo estado de salud se acompaña de un elevado interés y una completa participación en las actividades asociadas con ausencia de síntomas de enfermedad (como niños que se están recuperando de una conjuntivitis infecciosa aguda, un exantema o la varicela), pero que requieren un tiempo de recuperación más largo.

El grado 2 de gravedad comprende a los niños cuyo estado de salud se acompaña de un nivel medio de actividad debido a los síntomas (como los niños con fiebre baja, niños al inicio de una enfermedad y niños en el periodo precoz de recuperación de una enfermedad).

El grado 3 de gravedad está compuesto por los niños cuyo estado de salud se acompaña de un nivel bajo de actividad debido a los síntomas, que impiden en gran medida la participación.

Acompañado de cambios de comportamiento u otros signos o síntomas de la enfermedad hasta que la evaluación médica profesional encuentra que el niño pueda ser incluido en el servicio

Hasta que la evaluación por un profesional médico encuentre que el niño pueda ser incluido en el servicio

Los niños cuyas deposiciones se mantengan de consistencia blanda pero por lo demás tengan buen estado general y cuyos coprocultivos sean negativos no necesitan ser excluidos.

Los niños con diarrea de origen infeccioso generalmente pueden volver a la guardería una vez que se resuelva la diarrea, excepto los niños con cultivos positivos para *Salmonella typhi* (se requieren 3 coprocultivos negativos para su inclusión), *Shigella* o *Escherichia coli* 0157:H7 (se requieren 2 coprocultivos negativos para su inclusión)

No explicado por cambios en la dieta, fármacos o heces de consistencia dura

2 o más episodios de vómitos en las 24 horas previas hasta que los vómitos se resuelvan o hasta que un profesional sanitario determine que la causa de los vómitos no es contagiosa y el niño no tiene riesgo de deshidratación

Persistente (durante más de 2 horas) o intermitente asociado a fiebre u otros signos o síntomas

A menos que un profesional sanitario o el departamento sanitario oficial determine que el niño no es contagioso

Hasta que un médico determine que estos síntomas no indican una enfermedad contagiosa

Definido como conjuntiva rosada o roja con secreción ocular blanquecina o amarillenta, hasta que se inicie un tratamiento

Es adecuada la exclusión al final del día

Hasta que se haya completado el tratamiento

Hasta que un profesional sanitario o un oficial sanitario afirme que el niño recibe un tratamiento adecuado y puede acudir a los servicios de guardería

Hasta 24 horas después de iniciar el tratamiento

U otra infección estreptococo hasta 24 horas tras el inicio del tratamiento antibiótico y el cese de la fiebre

Hasta que todas las lesiones se hayan secado y cubierto con costra (generalmente 6 días)

Hasta 5 días después de iniciar un tratamiento antibiótico adecuado (actualmente eritromicina, que se administra durante 14 días consecutivos)

Hasta 9 días después del inicio de la inflamación de la glándula parótida

Hasta 1 semana tras el inicio de la enfermedad, la ictericia o, según se establezca por el departamento sanitario, cuando se haya administrado una inmunopprofilaxis pasiva (actualmente, globulina plasmática inmune) a los niños y personal que esté indicado

Hasta 4 días tras el inicio del exantema

Hasta 6 días tras el inicio del exantema

COMENTARIOS

Las excepciones incluyen los niños infectados con microorganismos altamente contagiosos capaces de causar enfermedades graves

Conjuntiva rosada con una secreción ocular clara, acuosa y sin fiebre, dolor ocular o enrojecimiento palpebral

Siempre que los niños portadores crónicos del VHB no tengan factores de riesgo conductuales o médicos, como un comportamiento inusualmente agresivo (mordeduras, rascado frecuente), dermatitis generalizadas o problemas hemorrágicos

Siempre que el estado de salud, el desarrollo neurológico, el comportamiento y el estado inmunitario del niño infectado por VIH sean apropiados según se determine de forma individualizada por profesionales sanitarios cualificados, incluido el profesional sanitario responsable del niño, que son capaces de evaluar si el niño recibirá un cuidado óptimo en el servicio específico considerado y si el niño representa una potencial amenaza para los demás

En una persona con un sistema inmunitario normal

Adaptada de la Academia Americana de Pediatría, Asociación Americana de Salud Pública, Centro Nacional de Recursos para la Salud y la Seguridad en el Cuidado de los Niños. *Caring for Our Children: National Health and Safety Performance Standards: Guidelines for Out-of-Home Child Care*; Segunda edición. Elk Grove Village, IL: Academia Americana de Pediatría, Asociación Americana de Salud Pública, Centro Nacional de Recursos para la Salud y la Seguridad en el Cuidado de los Niños; 2002, pág. 124-129. <http://nrc.uchsc.edu/CFOC/index.html>

tura, incluida la proporción de niños y adultos, el tamaño del grupo y la educación y la experiencia de los cuidadores, actúan indirectamente sobre los resultados de los niños facilitando interacciones niño-cuidador de alta calidad. Sería difícil incluso para el cuidador más sensible y estimulante proporcionar interacciones de alta calidad a cada niño si fuera el único cuidador para 10 niños pequeños.

La calidad, así como la cantidad y el tipo de cuidados que experimentan los niños pequeños contribuyen al desarrollo del niño. La experiencia del niño de su cuidado fuera de casa per se no está relacionado con mejores o peores resultados para los niños comparado con la expe-

riencia de un cuidado maternal exclusivo. El cuidado de los niños fuera de casa no afecta al vínculo madre-hijo. La baja calidad, la mayor cantidad o los múltiples cambios en el cuidado fuera de casa sólo predicen una mayor probabilidad de un vínculo inseguro cuando se combina con una baja sensibilidad y respuesta maternas.

Ajustando por factores familiares (ingresos, nivel educativo, raza/etnia de los padres, estructura familiar, sensibilidad de los padres) la calidad del cuidado infantil es un factor predictivo constante y modesto de resultados en el niño en la mayoría de los aspectos del desarrollo, la cantidad de los cuidados infantiles es un factor predictivo constante y mo-

desto del comportamiento social y el tipo de centro en el que se proporciona dicho cuidado es un factor predictivo inconstante, modesto, de los resultados cognitivos y sociales. De forma específica en relación a la calidad, los niños que reciben un cuidado de mayor calidad puntúan mejor que otros niños en las pruebas de habilidades cognitivas, lingüísticas y académicas y, en algunos momentos en la primera parte de la infancia, muestran más habilidades prosociales y menos problemas de comportamiento e interacciones negativas con sus compañeros. Comparado con estos efectos, que son relativamente inconstantes y de magnitud modesta, los efectos de la calidad de la crianza por parte de los padres sobre los mismos resultados son constantes y robustos, con una fuerza dos veces superior a los efectos de la calidad del cuidado infantil.

La magnitud de los efectos de la cantidad y el tipo de cuidado infantil es menos importante y constante. La cantidad está sólo relacionada con los resultados sociales. Se ha observado que los niños que pasan más tiempo en cualquier tipo de centro para su cuidado muestran en algunos momentos del período preescolar más problemas de comportamiento, más conflictos profesor-niño y más comportamientos negativos en las interacciones con amigos. La magnitud de estos efectos de las horas en el centro de cuidados es discreta. El tipo de atención muestra asociaciones mixtas con los resultados del niño. Aunque los hallazgos varían en función de la edad, los niños que acuden más tiempo a un centro de cuidados tienen unas habilidades cognitivas, lingüísticas y de memoria superiores y presentan comportamientos más positivos en las interacciones con un amigo, pero también muestran menos habilidades prosociales y más problemas de comportamiento. Estos efectos sobre el cuidado del niño fuera de casa sobre los resultados infantiles son menos constantes y más discretos comparados con otros efectos documentados.

A pesar de la importancia del cuidado de alta calidad para el desarrollo de los niños, varios estudios han encontrado que la mayoría del cuidado a niños es de calidad «de mala a mediocre». En un estudio se encontró que sólo 14% de los centros (8% del cuidado de los lactantes fuera de casa) proporcionaban un cuidado apropiado para el desarrollo de los niños, mientras que 12% tenían una puntuación a niveles mínimos que comprometían la salud y la seguridad (40% en el caso del cuidado de los lactantes). De forma similar, en otro estudio, 58% de los hogares de cuidado en familia durante el día proporcionaba un cuidado adecuado o de custodia y sólo 8% proporcionaba un buen cuidado. Los niños con mayor riesgo familiar pueden tener mayor probabilidad de recibir un cuidado infantil de calidad inferior al estándar. Muchos niños de familias de bajo riesgo también reciben cuidados de menor calidad y a pesar de las ventajas de su domicilio, estos niños pueden no estar protegidos frente a los efectos negativos del cuidado de baja calidad.

Es difícil encontrar un cuidado infantil asequible, accesible y de alta calidad. Las familias de clase media gastan aproximadamente 6% de sus ingresos anuales en este gasto, mientras que las familias pobres gastan aproximadamente 33% (similar a los gastos de la vivienda). El cuidado de los lactantes y los niños pequeños es especialmente caro, con menor disposición de horarios. Además del estrés que supone hacer frente a este importante gasto, muchos padres se preocupan de que sus hijos se puedan sentir infelices en los grupos, sufran separación de los padres o incluso puedan ser sometidos a abandono o malos tratos. Esta preocupación es especialmente probable entre los padres con bajos ingresos y más factores de riesgo, menos recursos y menor disposición de opciones de alta calidad. Los padres son los compradores pero no los que reciben los cuidados y no están en la mejor posición como para juzgar su calidad. Muchos padres son usuarios del cuidado infantil por primera vez con escasa experiencia y necesidades muy inmediatas y seleccionan el servicio en un mercado que hace poco para proporcionarles información útil sobre las posibilidades de cuidado infantil. Para informarles sobre sus decisiones en este tema, los padres pueden dirigirse al pediatra de su hijo como el único profesional con experiencia en el desarrollo de los niños, con los que tienen un contacto regular y conveniente. Los pediatras pueden ayudar mejor a los padres en esta importante decisión si entienden perfectamente los cuidados infantiles y conocen los hallazgos clave de las investigaciones sobre su calidad y los efectos sobre el desarrollo del niño.

**CUIDADO INFANTIL Y SALUD DEL NIÑO (V. TAMBIÉN CAP. 172).** El cuidado del niño tiene implicaciones específicas para su salud. En primer lugar, un número desproporcionado de síndromes de muerte súbita del lactante (SMSL) se produce en los centros de cuidado de niños o en ho-

gares de cuidado de niños en familia (aproximadamente 20%). Los lactantes que duermen boca arriba en sus casas pero fuera de ellas duermen boca abajo tienen un mayor riesgo de SMSL. Los cuidadores y los padres deberían ser informados de la importancia de colocar a los niños boca arriba para dormir.

En segundo lugar, los niños que acuden a los servicios de cuidado infantil tienen una edad que les confiere un riesgo elevado de adquirir enfermedades infecciosas. La participación en un grupo aumenta el grado de exposición. Los niños en estos centros tienen una mayor incidencia de enfermedad, especialmente en los años preescolares (infecciones de la vía respiratoria superior, otitis medias, diarrea, infecciones por hepatitis A, problemas cutáneos y asma) que aquellos atendidos en sus domicilios. Los cuidadores que siguen adecuadamente las recomendaciones de lavado de manos, cambio de pañales, manipulación de alimentos y tratamiento de las enfermedades de los niños pueden reducir las enfermedades contagiosas.

Existe controversia sobre si la asistencia del niño a estos centros sirve como factor de riesgo o protector para el asma. Un estudio transversal encontró que los preescolares en los servicios de cuidado infantil tenían un riesgo aumentado de resfriado común y de otitis media y los niños que comienzan a acudir después de los 2 años de edad tenían un mayor riesgo de otitis media recurrente y asma. Sin embargo, un estudio longitudinal encontró que los niños que estaban expuestos a niños mayores en casa o a otros niños del centro durante los primeros 6 meses de vida tenían menos probabilidad de tener sibilancias frecuentes entre los 6 y los 13 años de edad, lo cual sugiere que la asistencia a guardería protege frente al desarrollo de asma y sibilancias frecuentes posteriormente durante la infancia. Otros factores también pueden tener relevancia en este tema (los niños en los centros pueden estar expuestos a menos tabaquismo pasivo que los niños en su casa).

**CUIDADO DE LOS NIÑOS CON NECESIDADES ESPECIALES (V. TAMBIÉN CAP. 38).** Las necesidades de los niños con discapacidades mentales, físicas o emocionales que, debido a su enfermedad crónica, requieren cuidados e instrucciones especiales pueden requerir una especial atención cuando participan en la mayoría de los servicios de cuidado infantil. Las recomendaciones de estos servicios para los niños con discapacidades apuestan por el apoyo de los niños en su ambiente natural, incluyendo el centro de cuidado infantil. Además, el Americans with Disabilities Act y la Sección 504 del Rehabilitation Act de 1973 prohíben la discriminación de los niños y adultos con discapacidades, requiriendo un acceso equitativo a los programas y servicios ofertados.

Aunque muchos cuidadores y centros infantiles no están preparados para identificar o administrar servicios para los niños con necesidades especiales, el cuidado de estos niños podría ser utilizado para proporcionar servicios de apoyo a estos niños y/o para conectar las familias con los servicios, como la intervención precoz y las derivaciones al médico. Además, los pediatras pueden contactar con los cuidadores para obtener datos importantes para evaluar el bienestar del niño, ya que estos cuidadores tienen un contacto diario intenso con el niño y pueden tener una comprensión amplia y profesional del desarrollo normal del niño. Por ejemplo, un cuidador puede ser el primero en identificar un potencial retraso del lenguaje en un niño. Los cuidadores también son compañeros necesarios y valiosos en el desarrollo y la administración de los planes de los servicios de intervención precoz.

Los niños con necesidades especiales pueden ser candidatos a los servicios incluidos en el Individuals with Disabilities Education Act (IDEA). El objetivo de esta ley es proporcionar «educación pública gratuita adecuada», independientemente de la discapacidad o la enfermedad crónica, a todos los niños elegibles de hasta 21 años de edad en un ambiente natural y/o menos restrictivo. Los niños elegibles comprenden aquellos con discapacidades mentales, físicas o emocionales que, debido a su discapacidad o enfermedad crónica, requiere una instrucción especial para aprender. Como parte de estos servicios, debe desarrollarse un plan formal de intervención por los cuidadores del centro, las familias de los niños y los profesionales sanitarios que atienden al niño. Existen fondos federales disponibles para poner en práctica un sistema de colaboración para intervención precoz de los servicios para los lactantes y niños pequeños elegibles con edades de hasta 3 años y sus familias. Estos servicios incluyen el cribado, la valoración, la coordinación del servicio y el desarrollo integrado de un **plan de servicio individualizado para la fa-**

**milia (PSIF).** El PSIF describe los servicios de intervención precoz para el lactante o el niño pequeño y la familia, incluyendo el apoyo familiar y las necesidades sanitarias, terapéuticas y educativas del niño. La comprensión de las rutinas del niño y las oportunidades y actividades de la vida diaria, como la comida, el juego, la interacción con otros y el trabajo de las habilidades del desarrollo, es crucial para potenciar la capacidad del niño de lograr los objetivos funcionales del PSIF. Por tanto, es fundamental que los cuidadores estén implicados en el desarrollo o la revisión del PSIF, con consentimiento de los padres. Los cuidadores también deberían estar familiarizados con el PSIF del niño y comprender su papel y los recursos disponibles para apoyar a la familia y a ellos mismos.

Además, el IDEA proporciona apoyo a los niños preescolares elegibles para recibir servicios a través del distrito escolar local. Estos servicios comprenden el desarrollo de un **programa individualizado de educación (PIE)**, cuya realización es responsabilidad de la agencia local de educación en un colegio público o privado. Como con los PSIF, los cuidadores deberían familiarizarse con las necesidades especiales del preescolar según se haya identificado en el PIE y pueden participar, con el consentimiento de los padres, en el desarrollo del PIE y sus reuniones de evaluación. En los casos en los que los niños pueden tener o tienen riesgo de retrasos del desarrollo, es importante un diagnóstico para obtener y coordinar servicios y una evaluación posterior. Los pediatras pueden aliarse con los cuidadores para realizar cribados y controlar el comportamiento y el desarrollo de los niños.

## LA FUNCIÓN DE LOS PEDIATRAS EN EL CUIDADO DE LOS NIÑOS

Los pediatras pueden promover las experiencias satisfactorias en el cuidado infantil para sus jóvenes pacientes de varias formas, incluida la ayuda a los padres para comprender los temas relacionados con el cuidado infantil, la ayuda a los niños con discapacidades y sus familias a tener experiencias satisfactorias en estas situaciones y la interconsulta con los cuidadores o los responsables de la intervención y la educación precoz.

**CONSEJO A LOS PADRES SOBRE LA SELECCIÓN DEL TIPO DE CUIDADO INFANTIL.** Existe escasa orientación profesional organizada para elegir el tipo de cuidado infantil, y para muchos padres los pediatras pueden ser la única fuente de información profesional sobre su hijo. Los pediatras pueden ayudar a los padres a comprender la importancia del desarrollo de su hijo en un servicio de cuidado infantil de alta calidad, describir qué aspecto tiene y proporcionar derivaciones y consejos sobre cómo encontrar y seleccionar un centro de alta calidad (v. tabla 16-1). Además, los pediatras pueden ayudar a los padres a determinar cómo ajustar los cuidados infantiles para cumplir mejor con las necesidades específicas de su hijo (p. ej., alergias, hábitos de comida y sueño). Para la mayoría de los padres, encontrar el servicio de cuidado que puedan pagar, al que puedan acceder, considerar y aceptar como un buen ambiente para su hijo es un proceso muy difícil y que a muchos padres les resulta estresante. Muchos padres también están preocupados sobre cómo se desenvolverá su hijo en un centro de cuidado infantil (p. ej., ¿Se sentirá mal en un grupo, sufrirá la separación de sus padres o incluso será sometido a abandono o malos tratos?). Estas preocupaciones son especialmente probables entre los padres con bajos ingresos con menores recursos familiares y comunitarios. Algunos padres pueden considerar el cuidado infantil sólo como un servicio de canguro y pueden no considerar las consecuencias para el desarrollo de su hijo siempre que el niño esté en un ambiente seguro y cálido. Estos padres es menos probable que seleccionen un sistema de cuidado de alta calidad, lo cual es especialmente problemático si la familia se enfrenta a retos socioeconómicos que ya les confiere un riesgo de recibir un cuidado de baja calidad para sus hijos. Para estos padres es fundamental destacar la importancia del cuidado de alta calidad para sus hijos y sus implicaciones para el desarrollo cognitivo lingüístico y del comportamiento y para la preparación para el colegio.

**CONSEJO A LOS PADRES SOBRE LOS ASPECTOS SANITARIOS DEL CUIDADO INFANTIL.** En primer lugar, los padres deberían ser aconsejados para asegurar que los cuidadores pongan a los niños a dormir boca arriba para evitar el SMSL. En segundo lugar, cuando los niños estén enfermos,

a los padres se les debería aconsejar seguir las recomendaciones para la inclusión y la exclusión de los niños (v. tabla 16-2). Los padres pueden no estar de acuerdo con el personal del centro sobre cuándo un niño cumple o no los criterios de exclusión. Sin embargo, las recomendaciones profesionales afirman que «si el motivo de la exclusión está relacionado con la capacidad del niño para participar o la capacidad del cuidador para proporcionar una asistencia a los otros niños, el cuidador tiene autoridad para tomar esta decisión y no puede ser forzado por un padre a aceptar la responsabilidad del cuidado de un niño enfermo. Si el motivo para la exclusión está relacionado con la decisión de si el niño tiene una enfermedad contagiosa que pone en riesgo a otros niños del grupo, los diferentes profesionales sanitarios de la comunidad pueden dar opiniones contradictorias. En estos casos, el departamento sanitario tiene la autoridad legal para tomar una determinación». En tercer lugar, los pediatras deberían destacar la importancia de seguir los programas de vacunación; la mayoría de los estados requieren su cumplimiento para que los niños participen en los centros de cuidado infantil con licencia.

**AYUDA A LOS NIÑOS CON NECESIDADES ESPECIALES.** Los pediatras deberían trabajar con los niños y comunicarse con otros proveedores de servicios y con el personal de intervención precoz para identificar problemas, eliminar barreras de acceso y coordinar la oferta del servicio a los niños con necesidades especiales. Deberían también fomentar la participación de los padres y los cuidadores en el desarrollo del PSIF o del PIE.

**CONSULTA Y COLABORACIÓN CON LOS CUIDADORES.** Los pediatras pueden ser consultados por los cuidadores sobre las medidas para proteger y mantener la salud y la seguridad de los niños y el personal. Esto puede incluir las prácticas adecuadas para prevenir el SMSL, evitar y reducir la diseminación de las enfermedades contagiosas, reducir la exposición a alérgenos, toxinas y parásitos, asegurar las vacunaciones de los niños y el personal, eliminar los peligros medioambientales y prevenir lesiones. La mayoría de las normativas estatales obligan a los programas con licencia a tener una relación formal con un profesional sanitario.

American Academy of Pediatrics, American Public Health Association, National Resource Center for Health and Safety in Child Care: *Caring for Our Children: National Health and Safety Performance Standards: Guidelines for Out-of-Home Child Care*, 2nd ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, American Public Health Association, and National Resource Center for Health and Safety in Child Care, 2002.

Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al: Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000;343:538-543.

Belsky J, Rovine MJ: Nonmaternal care in the first year of life and the security of infant-parent attachment. *Child Dev* 1988;59:157-167.

Dompeling E, Jobsis R, van Schayck O: Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing, [comment]. *N Engl J Med* 2000;343:1967; author reply 1968.

Farkas S, Duffet A, Johnson J: *Necessary compromises: How parents, employers, and children's advocates view child care today*. Washington, DC, Public Agenda, 2000.

Gilliam WS, Meisels SJ, Mayes LC: Screening and surveillance in early intervention systems. In: Guralnick MJ, ed. *The developmental systems approach to early intervention*. Baltimore, MD, Paul H. Brookes, 2005.

Helburn SW, ed: *Cost, quality, and child outcomes in child care centers, Public report, second edition*. Denver, CO: Department of Economics, Center for Research in Economic and Social Policy, University of Colorado; 1995.

Heiburn SW: Preface. *Ann Am Acad Pol Soc Sci* 1999;563:8-19.

Kontos S, Howes C, Shinn M, Galinsky E: *Quality in family child care and relative care*. New York, Teachers College Press, 1995.

Lombardi J: *Time to care: Redesigning child care to promote education, support families, and build communities*. Philadelphia, Temple University Press, 2003.

Nafstad P, Hagen JA, Oie L, Magnus P, Jaakkola JJ: Day care centers and respiratory health. *Pediatrics* 1999;103:753-758.

NICHHD Early Child Care Research Network: The effects of infant child care on infant-mother attachment security: Results of the NICHD study of early child care. *Child Dev* 1997;68:860-879.

NfCHD Early Child Care Research Network: *Child care and child development: Results from the NICHD Study of Early Child Care and Youth Development*. New York, The Guilford Press, 2005.

NICHD Early Child Care Research Network: Child-care effect sizes for the NICHD Study of Early Child Care and Youth Development. *Am Psychol* 2006;61:99-116.

Peisner-Feinberg ES, Burchinal MR: Relations between preschool children's child-care experiences and concurrent development: The Cost, Quality, and Outcomes Study. *Merrill-Palmer Quarterly* 1997;43:451-477.

Shonkoff JP, Phillips DA: *From Neurons to Neighborhoods: The Science of Early Childhood Development*. Washington, DC, National Academy Press, 2000.

Sosinsky ES: *Parental selection of child care quality: Income, demographic risk, and beliefs about harm of maternal employment to children* [Dissertation]. New Haven, CT, Department of Psychology, Yale University, 2005.

Whitebook M, Sakai L, Flows C: *NAEYC Accreditation as a Strategy for Improving Child Care Quality*. Washington, DC, National Center for the Early Childhood Workforce, 1999.

Young KT, Marsland KW, Zigler EF: The regulatory status of center-based infant and toddler child care. *Am J of Orthopsychiatry* 1997;67:535-544.

## Capítulo 17 ■ Separación, pérdida y duelo Janet R. Serwint

Los niños pueden experimentar la separación involuntaria de las personas queridas, piensan en la muerte y se tropiezan con ella en sus vidas personales. Con frecuencia, padres e hijos se dirigen a su pediatra y a otros profesionales sanitarios para pedirles ayuda tras diferentes tipos de pérdidas personales. Las separaciones relativamente cortas de los niños de sus padres, como en vacaciones, generalmente producen unos efectos pasajeros, mientras que una separación más prolongada y frecuente puede producir secuelas. La repercusión potencial de cada acontecimiento se debe considerar teniendo en cuenta la edad y el desarrollo del niño, la relación particular con la persona ausente y la naturaleza de la situación. Los pediatras, como un recurso familiar y de toda confianza, se encuentran en una situación especial para ofrecer información, apoyo y consejo y para ayudar a afrontar la situación.

**SEPARACIÓN Y PERDIDA.** Las separaciones pueden producirse por varios motivos. Pueden deberse a causas temporales, como vacaciones, restricciones laborales de los padres, desastres naturales o enfermedad paterna o de un hermano que requiera ingreso hospitalario. Las separaciones a más largo plazo se producen debido a divorcios, estancia en un centro de acogida o adopción, mientras que la separación permanente puede producirse por un fallecimiento. La reacción inicial de los niños pequeños ante la separación puede consistir en llanto, en forma de rabia, protesta o de un modo más calmado y triste. El comportamiento de los niños puede ser sumiso, retraído, quisquilloso, malhumorado o de resistencia a la autoridad. Los problemas específicos pueden incluir la falta de apetito, aspectos conductuales como la rebeldía frente a las peticiones de los cuidadores, la reticencia para acostarse, problemas de sueño o comportamiento regresivo como pedir un biberón u orinarse en la cama. Los niños en edad escolar pueden experimentar ciertas alteraciones cognitivas y un enlentecimiento del progreso en el aprendizaje. Mientras que algunos niños pueden preguntar repetidamente por la madre o el padre ausente y preguntar cuándo regresará, otros niños pueden no hacer ninguna alusión a la ausencia de los padres. El niño puede dirigirse a la puerta o la ventana o salir al vecindario para buscar a su progenitor ausente; unos pocos incluso se van de casa o abandonan los centros de estancia temporal en busca de sus padres.

La respuesta al **reencuentro** por parte del niño puede sorprender o alarmar a un progenitor no preparado. Un padre o madre que vuelve alegremente a casa puede ser recibido por niños recelosos o cautelosos. Después de un breve intercambio de afecto, los niños se muestran indiferentes ante el regreso del progenitor. Esta respuesta puede indicar ira por haber sido abandonado y recelo ante la posibilidad de que vuelva a repetirse o pueden sentirse causantes de la ausencia del progenitor debido al pensamiento mágico. Si la madre que dice frecuentemente «estáte quieto o tendré dolor de cabeza» es hospitalizada, el niño se puede

sentir culpable. Como resultado de estos sentimientos, los niños pueden parecer más apegados al progenitor presente que al ausente o incluso a los abuelos o al cuidador que se encarga de ellos durante la ausencia. Inmediatamente después del reencuentro o al cabo de unos días, algunos niños, en particular los más pequeños, se pueden volver más apegados y dependientes de lo que eran antes de la separación, a la vez que continúan con una conducta regresiva que había aparecido durante la separación. Esta conducta puede comprometer al progenitor más unido y ayudar a reestablecer los lazos que el niño creía rotos. Estas reacciones suelen ser transitorias; al cabo de 1-2 semanas, los niños habrán recuperado su conducta y equilibrio normales. Las separaciones frecuentes pueden traer consigo que los niños se vuelvan más recelosos y cautos ante el reestablecimiento de la relación con el progenitor repetidamente ausente, de modo que estos rasgos pueden afectar a otras relaciones personales. Los padres no deben intentar mejorar la conducta de un hijo con la amenaza de marcharse.

**DIVORCIO.** Las experiencias de pérdidas tales como un divorcio o una permanencia en hogares de acogida pueden dar lugar al mismo tipo de reacciones que ya se han descrito, pero son más intensas y posiblemente más duraderas. Actualmente, hasta el 40% de los matrimonios terminan en divorcio. El divorcio se ha asociado a un funcionamiento negativo de los padres, como depresión y sentimientos de incompetencia, comportamientos negativos de los niños como desobediencia y lloriqueos y una interacción negativa padre-hijo como disciplina inconstante, reducción de la comunicación y disminución del afecto. Un mayor malestar en la infancia se asocia a un mayor malestar de los padres. Es frecuente el conflicto continuo de los padres y la pérdida de contacto con el progenitor que no tiene la custodia, generalmente el padre. Dos de los factores más importantes que contribuyen a la morbilidad de los niños en un divorcio son la psicopatología de los padres y la interrupción del cuidado de los hijos antes de la separación. Mientras que el año posterior al divorcio es el período en el que los problemas son más evidentes, estos problemas tienden a disiparse en los siguientes 2 años. En algunos niños existe depresión 5 años después, y puede haber una disminución del rendimiento escolar o laboral 10 años después. Es difícil esclarecer todos los factores de confusión. Los niños pueden sufrir cuando se exponen al conflicto parental que puede no terminar tras el divorcio, y en algunos casos puede aumentar. El grado de conflicto entre los padres puede ser el factor más importante asociado a la morbilidad del niño. Una relación continuada con el progenitor que no tiene la custodia, siempre que exista un conflicto mínimo entre los padres, fue un factor asociado a resultados más positivos.

Los niños en edad escolar pueden responder con una depresión evidente, parecer indiferentes o estar visiblemente airados. Otros parecen negar o evitar el tema, ya sea por su comportamiento o verbalmente. La mayoría se aferra a la esperanza o la fantasía de que la acogida o la separación no son reales. El niño puede generar un sentimiento de culpabilidad creyendo que esta pérdida, separación o situación de acogida representa un rechazo y tal vez un castigo por su mal comportamiento. El niño puede proteger al progenitor por su cuenta, creyendo y afirmando que su propia maldad es la causa de que el padre o la madre se marche. La culpabilización abierta de los padres puede ser percibida por un niño como muy peligrosa; los padres que descubren que un niño alberga resentimiento pueden llegar a castigarle por estos pensamientos o sentimientos. Los niños que creen que su mal comportamiento es la causa de que sus padres se separen o divorcien, tienen la fantasía de que sus patrones de conducta triviales o recurrentes han hecho que sus padres se enfaden entre sí. Algunos manifiestan síntomas conductuales o psicósomáticos y, sin darse cuenta, adoptan un papel de «enfermos» como estrategia para reunir a sus padres.

En respuesta a la separación y divorcio de los padres, los niños mayores y los adolescentes muestran con frecuencia una ira intensa. Cinco años tras la ruptura, un tercio de los niños se encuentra «consciente e intensamente infeliz e insatisfecho con su vida familiar después del divorcio». Otro tercio muestra claros signos de una adaptación satisfactoria y el tercio restante presenta un cuadro mixto con logros adecuados en algunas áreas y vacilaciones en otras. Al cabo de 10 años, el 45% está bien, pero el 41% puede estar mal adaptado y tener problemas sociales, académicos y/o emocionales. Al llegar a la edad adulta, muchos se muestran reacios a mantener relaciones íntimas por el miedo a repe-

tir la experiencia de sus padres. El divorcio de los padres tiene una repercusión negativa moderada a largo plazo sobre el estado de salud mental de los niños que lo han experimentado, incluso tras controlar los cambios de la situación económica y los problemas anteriores al divorcio. Una buena adaptación de los niños después del divorcio se relaciona con la implicación continua de ambos padres psicológicamente sanos que minimizan el conflicto, así como con los hermanos y otros familiares como sistema de apoyo positivo. A los padres que se divorcian se les debe alentar a evitar el proceso de enfrentamiento y a utilizar un mediador con experiencia para resolver el conflicto. La custodia compartida puede reducir el conflicto con los padres, pero los niños en esta situación pueden sentirse abrumados al tener que mantener una presencia intensa en dos hogares.

El profesional de atención primaria puede proporcionar una ayuda importante para los padres en proceso de divorcio y divorciados y sus hijos. Cuando se le pregunte sobre los efectos del divorcio, los padres deben ser informados de que los diferentes niños pueden tener diferentes reacciones, pero el comportamiento de los padres y la forma en que interaccionan con el otro tendrá un efecto importante sobre el ajuste del niño. La presencia continuada de ambos padres en la vida del niño, siempre que esto no cause un conflicto interparental continuo, es lo más beneficioso para el niño.

**MUDANZA/TRASLADO DE LA FAMILIA.** Otra versión de una experiencia de separación tiene lugar cuando la familia de un niño se traslada. Una parte importante de la población de EE.UU. cambia de residencia cada año. A menudo se pasan por alto los efectos de este traslado en los niños y las familias; para los niños, el traslado es esencialmente involuntario y escapa a su control. Cuando cambios en la estructura familiar, como un divorcio o un fallecimiento, precipitan un traslado, los menores tienen que afrontar el estrés creado tanto por los acontecimientos precipitantes como por la mudanza en sí misma. La tristeza de los padres por las circunstancias que rodean el traslado puede ser transmitida a sus hijos. Los niños que se mudan pierden a sus viejos amigos, la comodidad de una habitación y una casa que les son familiares y sus lazos con el colegio y la comunidad. No solamente tienen que cortar con sus viejas relaciones, sino que también han de afrontar el desarrollo de unas nuevas en barrios y colegios diferentes. Los niños pueden incorporarse a un vecindario con valores y costumbres nuevas y distintas, de manera que, como los estándares académicos y los currículos varían entre las diferentes comunidades, niños que habían rendido bien en un colegio pueden verse apurados en otro nuevo. Los traslados frecuentes durante la edad escolar es probable que tengan consecuencias desfavorables sobre el comportamiento social y académico.

Los niños emigrantes y los niños que se desplazan desde otros países presentan circunstancias especiales. Estos niños no sólo se tienen que adaptar a una nueva casa, un nuevo colegio y una nueva comunidad, sino también a una nueva cultura y, en muchos casos, a otro idioma. Dado que los niños tienen más facilidad que los adultos para aprender un idioma, pueden actuar como traductores para los adultos en sus familias. Esta posición de poder puede llevar a una inversión de papeles y a un posible conflicto en el seno de la familia. En la evaluación de los niños emigrantes y sus familias, también es importante preguntar sobre las circunstancias de la migración, incluyendo la situación legal, la violencia o las amenazas, el conflicto de lealtades y las diferencias morales, éticas y religiosas.

Los padres deben preparar a los niños para el traslado con bastante antelación y dejarles expresar cualquier sentimiento de infelicidad o recelo. Igualmente, deben reconocer sus propios sentimientos encontrados y aceptar que extrañarán su viejo hogar a la vez que se alegran por el nuevo. Las visitas anticipadas a la nueva casa generalmente constituyen preludios útiles para la mudanza. Es posible que en los niños preescolares se aprecien períodos transitorios de conducta regresiva después de los traslados, que se deben entender y aceptar. Los padres deben ayudar a la incorporación del niño a la nueva comunidad y, siempre que sea posible, se debe fomentar el intercambio de cartas y visitas de sus antiguos amigos.

**SEPARACIÓN DEBIDO A INGRESO HOSPITALARIO.** Los potenciales desafíos para los niños hospitalizados incluyen el afrontamiento de la separación, la adaptación a un nuevo ambiente, el ajuste a múltiples cuidadores, la visión de niños muy enfermos y en ocasiones la experiencia

de la desorientación en cuidados intensivos, anestesia y cirugía. Para ayudar a aliviar potenciales problemas, es importante una visita al hospital antes del ingreso para permitir al niño conocer a las personas que le atenderán y preguntar sobre lo que ocurrirá. En el caso de los niños menores de 5-6 años, los padres deberían permanecer con ellos si es posible. Son útiles los programas creativos y de recreación o socialización activa, con libertad de horas de visita (incluidas las visitas de los hermanos) y las oportunidades de ensayar las técnicas más temidas en juegos con muñecas y maniqués. Las actitudes sensibles, empáticas y de aceptación hacia los niños y los padres por parte del personal del hospital son muy importantes. Puede existir una tensión subyacente entre los cuidadores del hospital y los padres, agudizado con frecuencia por las rutinas y los horarios del hospital. Esto puede conllevar sentimientos de culpa y de ira, lo cual complica innecesariamente una situación ya de por sí difícil.

Los aspectos psicopatológicos de la enfermedad deberían ser evaluados desde su inicio y los médicos deberían actuar como modelo para los padres y los niños mostrando interés en los sentimientos del niño y demostrando que es posible y adecuado comunicar el malestar con lenguaje verbal o simbólico. La continuidad del personal médico puede ser tranquilizadora para el niño y la familia.

**MUERTE DE UN PADRE/HERMANO.** Aproximadamente 5-8% de los niños de EE.UU. experimentarán la muerte de un progenitor; las tasas son mucho más altas en otras partes del mundo afectadas más directamente por la guerra, el SIDA y los desastres naturales. Los niños procedentes de hogares en los que uno de los padres ha fallecido pueden presentar menos comportamientos problemáticos a largo plazo que los niños de hogares en los que los padres se han divorciado. Las muertes anticipadas debidas a enfermedades crónicas pueden suponer un esfuerzo significativo para una familia, con episodios frecuentes de enfermedad, ingresos hospitalarios, interrupción de la vida familiar normal, ausencia del progenitor enfermo y quizá más responsabilidades para el niño. Las cargas adicionales incluyen los cambios en las rutinas diarias, las presiones financieras y la necesidad de afrontar opciones terapéuticas agresivas.

Los niños pueden y deberían continuar relacionándose con el padre o el hermano enfermo, pero necesitan estar preparados para lo que verán en casa o en el hospital. Las situaciones estresantes a las que un niño se enfrentará son la visualización del deterioro físico del familiar, la desesperanza y la labilidad emocional. Avisar al niño de que el familiar puede mostrar cambios físicos, como una apariencia más delgada o la pérdida de pelo, ayudará al niño a adaptarse. Estas advertencias, junto con explicaciones sencillas pero específicas de la necesidad de dispositivos como la sonda nasogástrica para la alimentación, la mascarilla de oxígeno o el ventilador mecánico, ayudarán a reducir el miedo del niño. El profesional de atención primaria puede ser de gran ayuda para abordar estos temas. Los niños deberían ser informados de forma honesta sobre lo que está ocurriendo, en un lenguaje que puedan entender, permitiéndoles elegir, pero con participación de los padres en la toma de decisiones. Deberían ser animados, pero no forzados, a ver a su familiar enfermo. Los padres que atienden a un cónyuge o un hijo moribundos pueden estar emocionalmente desbordados como para ser capaces de atender las necesidades de su hijo sano o para continuar las rutinas habituales. Los hijos de un padre moribundo pueden sufrir la pérdida de seguridad y de la visión del mundo como un lugar seguro y el padre superviviente puede inclinarse a imponer su propia necesidad de apoyo sobre el niño. Sin embargo, el padre sano y los familiares que atienden al enfermo deben tener en cuenta que los niños necesitan seguir siendo niños, con un apoyo y una atención adecuados.

**AFLICCIÓN Y DUELO.** La aflicción es un estado personal y emocional de duelo o una respuesta anticipada a la pérdida. Las reacciones frecuentes incluyen la tristeza, la ira, la culpa, el miedo y en ocasiones, el alivio. Debe destacarse la normalidad de estas reacciones. La mayoría de las familias afligidas que han sufrido una pérdida permanecen socialmente conectadas y esperan que la vida recupere una sensación de normalidad nueva, aunque diferente. Sin embargo, el dolor y el sufrimiento derivados de la pena no se deben entender automáticamente como «normales» y, por tanto, ignorarse o desatenderse. Ante reacciones de aflicción no complicadas, el interés del pediatra ayuda a estimular la sensación de bienestar de la familia. Ante reacciones más dolorosas (como las ob-



servadas en una pena de origen traumático), el pediatra puede ser un apoyo muy importante para ayudar a las familias y a los niños a afrontar su pérdida.

La participación en la asistencia de un niño con una enfermedad potencialmente mortal o terminal es una experiencia intensa. Véase en el capítulo 40 la exposición acerca de los cuidados paliativos y terminales. Los padres experimentan mucha ansiedad y preocupación durante las fases finales de la vida de su hijo. El 45% de los niños que mueren por cáncer fallecieron en la unidad de cuidados intensivos y el 89% de los padres consideran que sus hijos sufrieron «mucho» o «bastante» durante el último mes de vida. Los médicos de forma constante no consideran los síntomas del niño en comparación con lo que informan los padres. Se necesita encontrar la forma de proporcionar una mejor asistencia a los niños terminales, permitirles estar cómodos y disponerlos todo para morir en casa si este es su deseo. Sólo entonces los padres pueden ser verdaderamente apoyados y encontrar algo de paz en el momento de la muerte anticipada de un hijo.

La práctica de ocultar información a niños y padres en relación con el diagnóstico o el pronóstico de un niño se ha abandonado en general, ya que los médicos han comprobado que proteger a los padres y a los pacientes de la gravedad de la situación del hijo no alivia la preocupación y la ansiedad. Incluso los niños muy pequeños pueden tener una comprensión real de su enfermedad. Los niños que tienen enfermedades graves y son sometidos a tratamientos o pautas farmacológicas agresivas, pero sus padres les dicen que están bien, no son tranquilizados por sus padres. Estos niños comprenden que algo grave les está pasando y con frecuencia son obligados a sufrir en silencio y aislamiento porque el mensaje que les dan sus padres es no discutir y mantener un comportamiento alegre. Los niños tienen derecho a conocer su diagnóstico y deberían ser informados en las fases iniciales del tratamiento. El contenido y la profundidad de la discusión deben ser medidos en función de la personalidad del niño y el nivel de comprensión según el desarrollo. Los padres deben elegir cómo llevar a cabo la revelación. Los padres pueden querer ser los que informen al niño, pueden preferir que el pediatra lo haga o pueden hacerlo junto con él.

Un **fallecimiento**, especialmente de un **familiar**, es la pérdida más dura para un niño. Pueden producirse muchos cambios en los patrones normales de funcionamiento, incluida la pérdida del amor y el apoyo del familiar fallecido, un cambio en los ingresos familiares, la posible necesidad de cambiar de casa, menor apoyo emocional por parte de los familiares supervivientes, alteración de la rutina diaria y un posible cambio de tener hermanos a ser hijo único. Las relaciones entre los miembros de la familia pueden haber estado bajo tensión y los niños pueden culparse a sí mismos o a otros miembros de la familia por la muerte de un progenitor o un hermano. Los niños dolientes pueden mostrar muchas de las emociones analizadas previamente, además de comportamientos de introspección en su mundo, trastornos del sueño, pesadillas y síntomas como cefalea, dolor abdominal o posiblemente síntomas similares a aquellos del familiar que ha fallecido. Los niños de 3 a 5 años de edad que han experimentado un duelo familiar, comparado con los niños que no lo han experimentado, es más probable que presenten náuseas, exantemas cutáneos y enuresis nocturna. En los niños de 6 a 11 años, los síntomas incluyen dolores inespecíficos, cefalea, náuseas, problemas oculares, exantemas cutáneos, epigastralgias, vómitos y enuresis diurna, mientras que en los niños de 12 a 18 años los síntomas comprenden la agudización del asma, dolores inespecíficos, cefaleas, náuseas, exantemas cutáneos y epigastralgias. La presencia de adultos estables y seguros que atiendan las necesidades del niño y permitan hablar de la pérdida es muy importante para ayudar a que sobrelleve su pena. El pediatra debe ayudar a la familia a comprender esta presencia necesaria y fomentar la función protectora de la unidad familiar.

La muerte, separación y pérdida como consecuencia de catástrofes naturales o causadas por el hombre son cada vez más comunes en la vida de los niños. La exposición a estos desastres ocurre directa o indirectamente, cuando el suceso se experimenta a través de los medios de comunicación. Ejemplos de exposición indirecta son las escenas televisadas de huracanes, tsunamis y los ataques terroristas a EE.UU. el 11/9/01, con los posteriores reportajes sobre el ántrax y los estados de máxima alerta. Los niños que experimentan una pérdida personal en desastres tienden a ver más reportajes televisivos sobre sucesos que quie-

nes no lo han sufrido. Sin embargo, los niños sin una pérdida personal los ven como una forma de participar en el hecho y, por tanto, pueden experimentar una exposición reiterativa a escenas y sucesos traumáticos. La pérdida y devastación para un niño que vive personalmente un desastre es muy importante; el efecto de la simultaneidad de un desastre y una pérdida personal complica el proceso del duelo, ya que las reacciones al dolor se interrelacionan con síntomas de estrés postraumático (v. cap. 24). Después de un fallecimiento ocurrido tras circunstancias agresivas o traumáticas, se necesita la ayuda de personas expertas. En condiciones de amenaza y miedo, los niños buscan la proximidad de figuras estables, seguras y protectoras.

Es importante que los padres elaboren el duelo con sus hijos. Algunos padres sienten que quieren proteger a sus hijos de su pena y por tanto muestran una apariencia externa de valentía o no hablan sobre el familiar fallecido. Sin embargo, en lugar de su deseado efecto protector, el niño recibe el mensaje de que demostrar pena o hablar sobre la muerte está mal, haciendo que se sienta aislado, manifestando su pena en privado o retrasando el duelo. El niño también puede concluir que a los padres en realidad no les importaba el fallecido porque lo han olvidado muy fácilmente o no muestran emociones. Además, los esfuerzos de los padres para evitar hablar del fallecido pueden causar su propio aislamiento respecto a sus hijos en un momento en que son muy necesarios. Los niños necesitan saber que sus padres les quieren y continuarán protegiéndolos. Los niños necesitan oportunidades de hablar sobre la muerte de su familiar y los recuerdos asociados. Esto es más fácil de hacer si los padres también se sienten cómodos en estas discusiones.

Un **hermano superviviente** puede sentirse culpable simplemente porque ha sobrevivido, especialmente si la muerte se debió a un accidente en el que participaron ambos niños. El duelo por los hermanos, especialmente cuando incluye sentimientos de culpa, puede manifestarse por un comportamiento regresivo o en forma de ira. Los padres deben ser informados de esta posibilidad y animados a discutirlo con sus hijos.

**PERSPECTIVA DE DESARROLLO.** La respuesta de los niños ante la muerte refleja la cultura familiar, la herencia de su pasado y el entorno sociopolítico. La experiencia personal con una enfermedad terminal y la agonía también facilitan la comprensión de la muerte por el niño y una familiarización con el luto. Existen diferencias relacionadas con el desarrollo en los esfuerzos de un niño para dar sentido y dominar el concepto y la realidad de la muerte, que a su vez influyen profundamente en sus reacciones de pena.

Los **niños menores de 3 años** de edad tienen una escasa o nula comprensión del concepto de muerte. Puede surgir desesperación, ansiedad por la separación e indiferencia ante la desaparición de quienes les proporcionan alimento. Los niños pequeños también pueden manifestar una reacción cuando observan la angustia de otros, como un padre o un hermano que está llorando, se retrae o está enfadado. Asimismo, los niños pequeños expresan signos y síntomas de pena en sus estados emocionales, tales como irritabilidad o letargo. Si la reacción es grave pueden aparecer problemas de crecimiento.

Los **niños preescolares** se encuentran en un estado cognitivo preoperacional, en el que la comunicación tiene lugar a través del juego y la fantasía. No muestran un razonamiento causa-efecto bien establecido. Pueden sentir que la muerte es reversible, como cuando alguien se va. En un intento de dominar la finalidad y la permanencia de la muerte, los preescolares frecuentemente formulan preguntas implacables y repetidas sobre la persona que ha muerto. Esto dificulta las cosas a los padres, que pueden frustrarse porque no comprenden por qué el niño sigue preguntando y no les gusta que se les recuerde constantemente a la persona fallecida. El médico de atención primaria tiene una importante función en la ayuda a las familias a comprender la capacidad del niño para comprender la muerte. Los niños preescolares dan explicaciones mágicas a los sucesos de muerte y algunas veces se convierten en sentimientos de culpabilidad (p. ej., «Murió porque no quise jugar con él» «Murió porque fui mala con ella»). Algunos niños tienen estos pensamientos pero no los expresan verbalmente debido a la vergüenza o la culpa. Los padres y los médicos de atención primaria tienen que tener en cuenta el pensamiento mágico y deben tranquilizar a los niños preescolares diciéndoles que sus pensamientos no tuvieron nada que ver con el suceso. Los niños de esta edad con frecuencia se asustan por las expresiones

prolongadas e intensas de pena por parte de los demás. Los niños conceptualizan sucesos en el contexto de su propia realidad experimental y, por tanto, consideran la muerte en términos de sueño, separación y lesión. Los niños pequeños expresarán pena de forma intermitente y mostrarán unos marcados cambios de afecto durante breves períodos de tiempo. La regresión, junto con añoranza, tristeza y rabia, pueden acompañar a la pena.

Los **niños escolares pequeños** piensan con mayor concreción, reconocen que la muerte es irreversible pero sienten que no les ocurrirá o les afectará a ellos y empiezan a entender el proceso biológico del cuerpo humano («Te morirás si tu cuerpo deja de funcionar»). La información recogida a partir de los medios de comunicación, la observación y los padres les hacen concebir impresiones de durabilidad. Por consiguiente, pueden hacer preguntas francas sobre la muerte a las que los adultos tendrán dificultades para responder (p. ej., «Debe de haber volado en trochos, ¿no?»).

Los **niños de 9 años o más** entienden que la muerte es irreversible y que puede afectarles a ellos o a sus familias. Estos niños tienden a experimentar más ansiedad, más síntomas evidentes de depresión y más dolencias somáticas que los niños pequeños. Los escolares permanecen generalmente con la rabia enfocada en la persona amada, en los que no pudieron salvar al fallecido o en los presuntos responsables de la muerte. El contacto con el pediatra puede proporcionar una gran seguridad, especialmente en los niños con síntomas somáticos y, en particular, cuando la muerte acontece después de una enfermedad. Pueden surgir problemas en el colegio y de aprendizaje, y estas reacciones a menudo van unidas a dificultades de concentración o preocupación por la muerte. Una colaboración estrecha con el colegio del niño aporta una información importante para el diagnóstico y ofrece oportunidades para proceder a una intervención o apoyo.

A los **12-14 años** de edad, los niños empiezan a utilizar sistemáticamente ideas simbólicas, a razonar en abstracto y a analizar argumentos hipotéticos o escenarios «¿qué ocurriría si...?». La muerte y el final de la vida se convierten en conceptos en lugar de sucesos. Los adolescentes con frecuencia sienten ambivalencia sobre la dependencia y la independencia y pueden presentar retraimiento emocional respecto a los familiares supervivientes, sólo para manifestar la pena de forma aislada. Los adolescentes empiezan a comprender los complejos sistemas fisiológicos en relación con la muerte. Debido a que con frecuencia son egocéntricos, pueden estar más preocupados sobre el impacto de la muerte sobre sí mismos que sobre el fallecido u otros miembros de la familia. Algunas veces aparece una fascinación por la muerte dramática, espectacular o romántica y puede encontrar expresión en una conducta imitadora (suicidios en grupo), así como una conducta competitiva para forjar lazos emocionales con la persona fallecida («Era mi mejor amigo»). La expresión somática de la pena puede girar alrededor de síndromes sumamente complejos (trastornos de la alimentación o reacciones de conversión), así como cursar con síntomas limitados a percepciones más inmediatas, como es el caso de los niños más pequeños (dolores abdominales). La calidad de vida cobra sentido y el adolescente desarrolla una perspectiva de futuro. La depresión, el resentimiento, los cambios de humor, la rabia y las conductas arriesgadas pueden emerger a medida que el adolescente busca respuestas a cuestiones relacionadas con valores, seguridad, maldad y justicia. Alternativamente, el adolescente puede buscar explicaciones filosóficas o espirituales («estar en paz») para facilitar su sentimiento de pérdida. La muerte de un compañero puede ser especialmente traumática.

Las familias con frecuencia luchan sobre cómo informar a sus hijos de la muerte de un familiar. La respuesta depende del nivel de desarrollo del niño. Es mejor evitar los eufemismos y las metáforas. Un niño al que se le dice que el familiar que murió «se ha dormido» puede tener miedo de irse a dormir, lo cual causa trastornos del sueño o pesadillas. Se les puede decir que la persona «ya no vive» o «ya no se mueve o ya no siente». El uso de ejemplos de las mascotas que hayan muerto en ocasiones puede ayudar a los niños a hacerse una idea más realista del significado de la muerte. Los padres que tienen creencias religiosas pueden consolar a sus hijos con explicaciones como «el alma de tu hermana está en el cielo» o «el abuelo ahora está con Dios», siempre que estas creencias sean honestas. Si estas creencias religiosas no son compartidas por los padres, los niños percibirán la

falta de sinceridad y experimentarán ansiedad más que la tranquilidad que esperaban. Los libros para niños sobre la muerte pueden proporcionar una importante fuente de información y cuando se leen junto con los padres, estos libros pueden ayudar a éstos a encontrar las palabras exactas, mientras que se abordan las necesidades de los niños.

**EL PAPEL DEL PEDIATRA EN LA PENA.** El pediatra tiene un importante papel en la ayuda a las familias dolientes, porque la muerte se ha convertido en una experiencia infrecuente en nuestra sociedad. Mientras que antiguamente los padres podían dirigirse a otros familiares o amigos que hubieran tenido una experiencia similar, los padres en proceso de duelo actualmente es más probable que se dirijan a su médico, al personal hospitalario o al de la residencia para buscar apoyo. El pediatra que ha mantenido una relación longitudinal con la familia será una importante fuente de apoyo en la comunicación de malas noticias y en la toma de decisiones importantes, tanto durante el proceso de muerte como en el período de duelo.

La participación del profesional sanitario puede incluir su presencia en el hospital en el momento de la muerte, su disponibilidad telefónica para la familia durante el período de duelo, el envío de una tarjeta de condolencias, la asistencia al funeral y/o la programación de una visita de seguimiento. La asistencia al funeral tiene el importante significado de que la familia y el niño son importantes y también puede ayudar al pediatra a elaborar el duelo y realizar el cierre personal del episodio del fallecimiento. Puede ser útil una reunión familiar 1-3 meses después, ya que los padres pueden no ser capaces de formular sus preguntas en el momento de la muerte. Esta reunión permite a la familia tener tiempo para realizar preguntas, compartir preocupaciones y revisar los hallazgos de la autopsia (si se realizó) y permite al profesional sanitario determinar cómo se ajustan los padres y la familia a la muerte.

En lugar de dejar a la familia sintiéndose abandonada por un sistema sanitario con el que contaban, esta visita les permite tener un apoyo continuado. Esto es incluso más importante cuando el pediatra seguirá atendiendo a los hermanos supervivientes. La visita puede utilizarse para determinar cómo está progresando el proceso del duelo, detectar signos de dificultades matrimoniales y evaluar cómo se están enfrentando a la situación los hermanos supervivientes. También es una oportunidad para evaluar si pueden ser beneficiosas las derivaciones a grupos de apoyo o a centros de salud mental. Es importante continuar recordando al niño que ha muerto. Las familias aprecian mucho recibir una tarjeta el día del cumpleaños o el aniversario de la muerte de su hijo.

El profesional sanitario debe ser un educador sobre la enfermedad, la muerte y el duelo. El pediatra puede ofrecer a la familia un entorno seguro para hablar sobre emociones dolorosas, expresar miedos y compartir recuerdos. El pediatra desmitifica la muerte al permitir a las familias hablar y les aporta pautas para abordar las preocupaciones de los niños. Los padres generalmente piden ayuda práctica. El profesional sanitario puede ofrecer a las familias recursos, como bibliografía (tanto de ficción como de no ficción), derivaciones a servicios terapéuticos y herramientas para aprender sobre enfermedad, pérdida y pena. De esta forma, el médico refuerza el sentimiento de que otras personas comprenden lo que están pasando y ayuda a normalizar sus emociones angustiosas. El pediatra también puede facilitar y desmitificar el proceso de pena compartiendo principios básicos del tratamiento de la pena. No hay una forma única, correcta o equivocada, de afligirse. Cada uno se siente afligido de una forma diferente, las madres pueden hacerlo de forma diferente a los padres y los niños no sienten el duelo como los adultos. Es importante ayudar a los miembros de la familia a respetar estas diferencias y a apoyarse unos a otros. La pena no es algo para «superar», sino un proceso de adaptación, reajuste y de reconexión con las relaciones que dura toda la vida.

Los padres pueden necesitar ayuda para conocer lo que constituye el duelo normal. Escuchar, ver o sentir la presencia de su hijo puede ser una respuesta normal. Pueden producirse recuerdos o sueños vividos. El pediatra puede ayudar a los padres a comprender que, aunque su dolor y su tristeza puedan parecer intolerables, otros padres han sobrevivido a experiencias similares y que su dolor disminuirá con el tiempo. El apoyo del pediatra, del personal de la residencia, de los

grupos de apoyo o de los asesores individuales puede ser necesario durante este tiempo.

Con frecuencia se les pregunta a los pediatras sobre si los niños deberían asistir al funeral de un padre o un hermano. Estos rituales permiten a la familia comenzar su proceso de duelo. Los niños de más de 4 años de edad deberían poder elegir. Si el niño elige asistir, debería tener un adulto designado de confianza, que no sea parte de la familia directa, para permanecer con el niño, ofrecer consuelo y estar dispuesto a marcharse con el niño si la experiencia se vuelve abrumadora. Si el niño elige no acudir, se le ofrecerán oportunidades adicionales para compartir un ritual, ir al cementerio para ver la tumba, contar historias sobre el fallecido u obtener un objeto de recuerdo del familiar fallecido.

En la era actual de la medicina de atención terciaria es frecuente que el médico de atención primaria y el personal de la residencia no estén informados cuando uno de sus pacientes fallezca en el hospital. Aun así, esta comunicación tiene una importancia crítica. Dada su relación longitudinal con la familia, el médico de atención primaria puede ofrecer mucho apoyo. Existen temas prácticos, como la necesidad de cancelar citas previamente concertadas y la necesidad de avisar al personal de la consulta y de enfermería de que estén preparados si la familia vuelve a una visita de seguimiento o para la asistencia sanitaria continuada de los hermanos supervivientes. Además, incluso las enfermedades leves de los hermanos supervivientes pueden asustar a los niños. Los padres pueden contribuir a esta ansiedad debido a su incapacidad para proteger al niño que ha fallecido y que les ha dejado con un sentimiento de culpa o desesperanza. Pueden solicitar atención médica más precozmente o pueden mostrarse excesivamente vigilantes en la atención a los hermanos, debido a la culpa por la muerte del otro hijo, la preocupación sobre la opinión de los demás o la necesidad de ser tranquilizados de forma continua. Una visita al pediatra puede hacer mucho para aliviar sus preocupaciones.

Los médicos deben permanecer vigilantes ante los factores de riesgo de cada miembro de la familia y de la unidad familiar como un conjunto. Los profesionales de atención primaria, que atienden a las familias a lo largo del tiempo, conocen el funcionamiento premórbido de sus pacientes y pueden identificar a los que en el presente o en un futuro presentan riesgo de morbilidad física y psiquiátrica. Los profesionales se deben centrar en los síntomas que interfieren en las actividades normales de un paciente y comprometerse con los logros del niño en su desarrollo. La duración, intensidad y gravedad de los síntomas, en el contexto de la cultura familiar, ayudan a identificar reacciones complicadas de pena que necesiten atención terapéutica. Términos descriptivos como «implacable», «intenso», «entrometido» o «prolongado» deben ser motivo de preocupación. La ausencia total de muestras de duelo, específicamente una incapacidad para hablar de la pérdida o expresar tristeza, también sugiere la existencia de posibles problemas.

Ningún signo, síntoma o grupo de comportamientos específicos identifican al niño o familia que precisa ayuda. Sin embargo, está indicada una valoración posterior en los siguientes casos: 1) dolencias persistentes somáticas o psicosomáticas de origen desconocido (cefalea, dolor abdominal, trastornos de la alimentación y el sueño, síntomas de conversión, síntomas relacionados con la enfermedad del fallecido, hipocondría); 2) circunstancias inusuales de muerte o pérdida (muerte repentina, violenta o traumática; muerte inexplicable, increíble o particularmente sin sentido; enfermedad prolongada y complicada; separación inesperada); 3) dificultades en el colegio/estudios/trabajo (peores notas y disminución del rendimiento escolar, retraimiento social, agresión); 4) cambios en el hogar/funcionamiento de la familia (estrés familiar múltiple, falta de apoyo social, ausencia de disponibilidad o funcionamiento ineficaz de los cuidadores, múltiples alteraciones de la rutina, falta de seguridad); 5) factores psicológicos preocupantes (culpabilidad persistente, deseo de morir o hablar de suicidio, angustia grave por separación, alucinaciones inquietantes, autolesiones, conducta arriesgada, síntomas de traumas como hiperalerta o flashbacks graves, pena por muertes previas o múltiples).

**TRATAMIENTO.** La recomendación de intervenciones fuera de la red de apoyo natural de la familia y amigos a menudo resulta de utilidad para las familias afligidas. Debe ofrecerse orientación sobre el proceso de

duelo si se necesita o se solicita por la familia. Las intervenciones que mejoran o fomentan el cariño y la seguridad y que proporcionan a la familia medios de expresión y comprensión de la muerte ayudan a reducir la probabilidad de trastornos futuros o prolongados, especialmente en los niños. La colaboración entre el pediatra y los profesionales de salud mental ayuda a determinar el momento y la idoneidad de los servicios.

Las intervenciones en niños y familias de la comunidad que luchan por superar una pérdida incluyen enviar una tarjeta u ofrecer comida a los familiares del fallecido puede enseñar a los niños las normas de comportamiento y rituales sobre el duelo y el apoyo mutuo. A menudo, puede ser útil prestar servicios a la comunidad o hacerse miembro de organizaciones caritativas, como recaudar fondos en memoria del fallecido. Tras un desastre, los padres y hermanos mayores pueden donar sangre u ofrecerse como voluntarios para los trabajos de búsqueda y recuperación. Cuando una pérdida no supone una muerte (divorcio de los padres o reubicación geográfica), puede ser de ayuda autorizar al niño a unirse o fundar un «club de niños divorciados» en el colegio o celebrar una fiesta para «los niños nuevos de la ciudad». La participación en actividades constructivas contribuye a que la familia se aleje de la sensación de impotencia y desesperanza y les ayuda a encontrar el significado de su pérdida.

Los **servicios psicoterapéuticos** pueden beneficiar a toda la familia o a miembros individuales. Muchos grupos de apoyo o de autoayuda se centran en tipos de pérdidas concretos (síndrome de muerte súbita del lactante, suicidio, viudedad o SIDA) y dan la oportunidad de hablar con otras personas que han experimentado el mismo tipo de pérdida. La terapia de familia, de pareja o individual puede ser útil dependiendo de la naturaleza de los temas a tratar. El tratamiento combinado funcionará bien en los niños o padres con necesidades cambiantes. Un niño puede participar en terapia familiar para tratar la pérdida de un hermano y utilizar un tratamiento individual para abordar cuestiones de ambivalencia personal y culpabilidad relacionados con la muerte.

En la consulta del pediatra a menudo se plantea la cuestión de la intervención **farmacológica** para las reacciones de pena. Puede ser de ayuda explicar que la medicación no cura la pena y generalmente no reduce la intensidad de algunos síntomas (ansiedad por la separación). Aunque la medicación puede mitigar las reacciones, se debe continuar con el tratamiento psicológico de la pena. El pediatra debe considerar la vulnerabilidad psiquiátrica premórbida del paciente, el nivel actual de funcionamiento, otras ayudas disponibles y el uso de intervenciones terapéuticas adicionales. La medicación, como una primera línea de defensa, raramente se muestra útil en reacciones de pena normales o sin complicaciones. En ciertas situaciones (interrupción grave del sueño, ansiedad incapacitante o hiperalerta intensa) resulta útil el uso de ansiolíticos o antidepresivos para aliviar los síntomas y proporcionar al paciente la energía emocional para sobrellevar el duelo. Se obtienen resultados óptimos al emplear medicación junto con algunas formas de psicoterapia y tras consultar a un psicofarmacólogo. (v. cap. 20).

**ASPECTOS ESPIRITUALES.** Responder a las creencias espirituales de los pacientes y las familias puede ayudarles a consolarlos durante las desgracias familiares. El ofrecimiento de llamar a miembros de los equipos pastorales o su propio líder espiritual puede ser un gran apoyo para ellos y ayudar en la toma de decisiones. Las familias encuentran importante que se reconozcan sus creencias y su necesidad de esperanza en la atención de procesos terminales. La mayoría de los pacientes acoge positivamente las discusiones sobre espiritualidad. Esta puede ayudar a los pacientes individuales a afrontar el proceso de enfermar, la enfermedad en sí, y la muerte. Al abordar la espiritualidad, los médicos deben explorar cómo afecta a su toma de decisiones, reconociendo los límites de su propia experiencia y su función en la espiritualidad y manteniendo su propia integridad sin decir o hacer nada que viole sus propias creencias espirituales o religiosas. Los profesionales sanitarios no deberían imponer sus propias creencias religiosas o antirreligiosas a los pacientes, sino más bien deberían escucharlos con respeto. Al responder a sus necesidades espirituales, los médicos pueden ayudar mejor a sus pacientes y a las familias en la atención a la enfermedad terminal y al duelo y a asumir el papel de sanadores.

**AUTOCUIDADO DEL PROFESIONAL SANITARIO.** Así como la muerte de un niño es muy estresante para la familia, también lo es para los profesionales sanitarios. Debido a que la muerte de un niño es contraria a lo que procura un pediatra, la muerte de un paciente puede causar una reacción de duelo en los médicos que es comparable a la de la muerte de un ser querido, causando tristeza, ira, culpabilidad y ocasionalmente, alivio. Se debe crear una cultura médica en la que los profesionales sanitarios reconozcan su propia aflicción y seleccionen vías para abordarla para evitar el agotamiento. También es importante practicar un autocuidado de forma regular. Las posibilidades incluyen acudir a la ceremonia de recuerdo o al funeral, la participación en sesiones de desahogo con compañeros del hospital o de la residencia y la creación de oportunidades tanto para apenarse por la muerte como para celebrar la vida del paciente. Realizar ejercicio físico, mantener una buena alimentación, dormir adecuadamente, meditar, pasar tiempo con la familia y los amigos, participar en aficiones y tomar vacaciones son todos ejemplos de autocuidado. Los profesionales sanitarios tienen un trabajo difícil pero reconfortante. Necesitan mantener su fuerza y resistencia internas para ser eficaces en su profesión. La forma en que un profesional sanitario integra la muerte de un niño puede cambiar esta experiencia de una muy trágica y estresante que produzca agotamiento, a una experiencia reconfortante y memorable, en la que actúe como un auténtico sanador para la familia.

**CONSIDERACIONES FUTURAS.** El campo de la intervención sobre el duelo se ha enfrentado a nuevos retos para los que existe una investigación y experiencia escasas como orientación. Este tipo de área implica ayudar a que los niños y las familias afronten las consecuencias de muertes y pérdidas horribles e inexplicables, como los ataques terroristas a la población civil. Se desconocen los efectos de una exposición crónica a la muerte y la destrucción masiva, la falta de una «zona geográfica segura» en la que sentirse a salvo y la identificación y el abordaje de reacciones traumáticas y duraderas de pena en los niños ante tales ataques. Otra medida poco estudiada es la que supone ayudar a los niños y las familias para sobrellevar la pena con medios no tradicionales. Los profesionales sanitarios deben desarrollar una mayor sensibilidad y una mayor conciencia cultural acerca de las actitudes sobre la muerte y los rituales que rodean a las familias en duelo de diferentes etnias y creencias religiosas.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2001): How to Help Children after a Disaster. From [www.aacp.org/publications/facts-famv-disaster/htm](http://www.aacp.org/publications/facts-famv-disaster/htm).

American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health: How pediatricians can respond to the psychosocial implications of disasters. *Pediatrics* 1999;103:521-523.

Birenbaum LK: Assessing children's and teenagers' bereavement when a sibling dies from cancer: A secondary analysis. *Child Care Health Dev* 2000;26(5):381-400.

Cerel J, Fristad MA, Verducci J, Weller RA, Weller EB: Childhood bereavement: psychopathology in the 2 years post parental death. / *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:681-690.

Christ GFI, Siegel K, Christ AE: Adolescent grief: "It never really hit me . . . until it actually happened." *JAMA* 2002; 288(1):1269-1278.

Field MJ, Behrman RE (editors): *When Children Die: Improving Palliative and End-of-Life Care for Children and Their Families*. Washington, DC, National Academies Press, 2003.

Lo B, Ruston D, Kates LW, et al: For the Working Group on Religious and Spiritual Issues at the End of Life. *JAMA* 2002;287(6):749-754.

Monroe-Blum H, Boyle M, Offord D, et al: Immigrant children: Psychiatric disorder, school performance and service utilization. *Am J Orthopsychiatry* 1989;59:510.

Radziewicz RM: Self-care for the caregiver. *Nurs Clin North Am* 2001;36(4):855-869.

Saldinger A, Cain A, Porterfield K: Managing traumatic stress in children anticipating parental death. *Psychiatry* 2003;66(2):168-181.

Seecharan GA, Andresen EM, Norris K, et al: Parents' assessment of quality of care and grief following a child's death. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:515-520.

Serwint JR, Nellis ME: Deaths of pediatric patients: Relevance to their medical home, an urban primary care clinic. *Pediatrics* 2005;115(1):57-63.

Tennant C: Parental loss in childhood: Its effect in adult life. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1045-1050.

Wallerstein JS: The long-term effects of divorce on children: A review. / *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:349.

Wolfe J, Grier HE, Klar N, et al: Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N Engl J Med* 2000;342:326-333.

Wood K, Chase E, Aggleton P: 'Telling the truth is the best thing': teenage orphans' experience of parental AIDS: related illness and bereavement in Zimbabwe. *Soc Sci Med* 2006; epub ahead of print.

## Capítulo 18 ■ Medicina del sueño

### Judith A. Owens

## Capítulo 18 si Medicina del sueño

### CONSIDERACIONES GENERALES

Para evaluar los problemas del sueño es importante en primer lugar comprender lo que constituye el sueño «normal» en niños y adolescentes. Las alteraciones del sueño, así como muchas características del sueño en sí mismo, tienen características diferenciadas en los niños respecto al sueño y sus alteraciones en los adultos. La arquitectura del sueño y los patrones y conductas del sueño varían de forma significativa a lo largo del espectro de edad desde la lactancia a la edad preescolar y la adolescencia. Según maduran los niños asumen patrones de sueño más adultos (duración más corta del sueño, ciclos de sueño más largos, menos sueño durante el día); existe una disminución importante en el sueño durante el día (siestas programadas) entre los 18 meses y los 5 años y una reducción continua menos destacada y más gradual de la cantidad del sueño nocturno hacia el final de la adolescencia. Los patrones de sueño-vigilia también se hacen cada vez más irregulares, con discrepancias más importantes entre el sueño nocturno y las horas diurnas de vigilia en los días de colegio y en los días sin colegio desde la etapa media de la infancia hasta la adolescencia; existe un desplazamiento gradual de la hora de acostarse y un inicio más tardío del sueño que comienza hacia la mitad de la infancia y se acelera en la fase inicial o intermedia de la adolescencia. Finalmente, existen cambios significativos en la arquitectura del sueño, incluida una reducción dramática en la proporción del sueño de movimiento ocular rápido (REM) desde el nacimiento (50% del sueño) a lo largo de la primera infancia y hasta la edad adulta (25-30%). Además, el predominio inicial del sueño de ondas lentas (SOL), que tiene un máximo en la primera infancia, disminuye bruscamente tras la pubertad y después se va reduciendo a lo largo de la vida. En la tabla 18-1 se incluye un resumen de algunos de los cambios normales del desarrollo más importantes en el sueño infantil.

Aunque los patrones de sueño y los tipos de trastornos del sueño que se encuentran con mayor frecuencia en adolescentes comparten características con los de los niños más pequeños y los adultos, los cambios fisiológicos que se producen durante la pubertad y los desafíos del desarrollo de la adolescencia contribuyen en varias de las características exclusivas del sueño del adolescente. Para apreciar el impacto de estos cambios fisiológicos y psicológicos es importante considerarlos primero en el contexto de la regulación del sueño humano y algunos de los principios básicos que gobiernan el sueño y la vigilia. El primer principio se relaciona con aquellos mecanismos que determinan el nivel relativo de somnolencia o alerta que se producen a lo largo de un período determinado de 24 horas; estos comprenden tanto el ritmo circadiano intrínseco de sueño-vigilia («reloj circadiano») y el estímulo homeostático del sueño (dependiente del tiempo despierto desde que el último período de sueño así como de la duración y la calidad del sueño previo). Existen 2 períodos dependientes del reloj de somnolencia máxima («valles circadianos») y de alerta máxima que se producen a lo largo de 24 horas. El grado de somnolencia experimentada durante un período circadiano determinado también está influido por la necesidad relativa de sueño **4 u e** exista en ese momento (está aumentado en el individuo con privación del sueño). Los ritmos circadianos intrínsecos, que gobiernan muchos procesos fisiológicos además de los ritmos sueño-vigilia, están a su vez afectados hasta cierto punto por señales temporales externas (horario de las comidas, relojes despertadores) pero tienen una gran sensibilidad a las

TABLA 18-1. Cambios normales del desarrollo en el sueño de los niños

| CATEGORÍA DE EDAD          | DURACIÓN MEDIA DEL SUEÑO (24 h)  | PATRONES DE SUEÑO   | VARIABLES ADICIONALES QUE INFLUYEN EN EL SUEÑO   | TRASTORNOS DEL SUEÑO   |
|----------------------------|--|---|--|--|
| Recién nacido (0-3 meses)  | 16-20 horas  | Periodos de sueño de 1-4 horas seguidos de periodos de alerta de 1-2 horas<br>Cantidad de sueño diurno = cantidad de sueño nocturno   | Prematuridad: escasas diferencias en el desarrollo del sueño<br>Traumatismos en el parto asociados a interrupciones del sueño<br>Lactancia materna: periodos de sueño más cortos   | Cólicos<br>Apnea del lactante  |
| Lactante (3-12 meses)      | 14-15 horas en total a los 4 meses; 13-14 horas en total a los 6 meses (11 horas/noche; 3 horas en 2 siestas/día)<br>Siesta durante 2-4 horas/día a los 9-12 meses | Periodos de sueño de 3-4 horas en los primeros 3 meses; periodos de 6-8 horas a los 4-6 meses; la diferenciación día/noche se desarrolla a las 6 semanas-3 meses<br>70-80% «se estabilizan» (duermen toda la noche) a los 9 meses | Las habilidades de auto-tranquilizarse se comienzan a desarrollar a los 3 meses; pueden «avisar» a los padres de los despertares nocturnos (mediante el llanto)<br>Estabilización y despertares nocturnos influidos por las prácticas de crianza y alimentación<br>Colecho frecuente | Trastorno asociado al inicio t sueño/despertares nocturnos<br>Trastornos por movimientos rítmicos (balanceo de cabeza, automecimiento)                     |
| Niño pequeño (1-3 años)    | 12-14 horas en total<br>Siesta de 1,5-3,5 horas (1 siesta al día)  | Con frecuencia vuelven los despertares nocturnos  | Se desarrollan los miedos nocturnos; importancia de los objetos de transición y de las rutinas a la hora de acostarse  | Trastorno asociado al inicio del sueño<br>Trastorno del sueño por límites mal establecidos/resistencia a acostarse   |
| Preescolar (3-6 años)      | 11-12 horas<br>Disminución progresiva de las siestas; la mayoría se interrumpen hacia los 5 años de edad   | Despertares nocturnos en aproximadamente 20%  | Patrones de siesta influidos por las prácticas de los padres y en la escuela<br>Los problemas de sueño pueden cronificarse   | Trastorno del sueño por límites mal establecidos<br>Sonambulismo<br>Terrores nocturnos<br>Apnea obstructiva del sueño<br>Pesadillas                        |
| Infancia media (6-12 años) | 10 horas   | Niveles bajos de somnolencia diurna<br>Aumento de la discrepancia entre la cantidad de sueño las noches de los días de colegio frente a las de los días sin colegio   | Los problemas escolares y de comportamiento pueden estar relacionados con los problemas del sueño<br>Los episodios estresantes afectan al sueño; la mala calidad del sueño afecta las habilidades para enfrentarse a ellos   | Retraso del inicio del sueño asociado a ansiedad<br>Sueño Insuficiente   |
| Adolescencia (>12 años)    | 9 horas lo ideal; en realidad 7 horas  | Con frecuencia irregular; influencia del estilo de vida; horarios con horas más tardías para acostarse/más tempranas para levantarse  | Retraso de fase en la pubertad; la alerta diurna disminuye en la pubertad media  | Sueño insuficiente<br>Retraso de la fase de sueño<br>Narcolepsia<br>Síndrome de piernas inquietas/trastorno por movimientos periódicos de las extremidades |

señales de luz-oscuridad, las cuales aumentan (luz) o disminuyen (oscuridad) la producción de la hormona melatonina en la glándula pineal.

Un segundo principio importante de la regulación del sueño está relacionado con las consecuencias de no cumplir las necesidades básicas de sueño. Las necesidades individuales de sueño dependen de varios factores, incluyendo la edad y la cantidad de sueño obtenido en el período precedente. El sueño inadecuado de forma crónica produce lo que se denomina *déficit de sueño*. Si el déficit de sueño es lo suficientemente importante y no es compensado de forma voluntaria, el cuerpo puede responder anulando el control voluntario de la vigilia, lo cual causa períodos de disminución de la alerta, la caída en sueños ligeros y en pequeñas siestas. Además, el individuo con privación del sueño puede experimentar microsueños diurnos repetidos muy breves (varios segundos) de los cuales puede no ser en absoluto consciente, pero lo cual de todas formas puede causar pérdidas significativas de la atención y la vigilancia. Esto es especialmente problemático en los adolescentes, que pueden conducir vehículos a motor («conducción somnolienta»).

Las necesidades de sueño del adolescente no son notablemente diferentes de las de los préadolescentes, aproximadamente 9 horas por noche. La mayoría de los adolescentes logran aproximadamente 7-7½ horas de sueño por noche, lo cual produce con el tiempo un considerable déficit de sueño. Parte de los motivos de este sueño insuficiente está relacionado con las influencias de la pubertad sobre la melatonina y los ciclos circadianos de sueño-vigilia, lo cual causa un retraso relativo de fase (retraso de la hora de dormir y de despertarse). Es menos probable que los adolescentes se duerman temprano y la hora de comienzo de la mayoría de los institutos impide un mayor retraso de la hora de despertarse. Muchos adolescentes tienen patrones de sueño-vigilia muy irregulares entre los días de diario y los fines de semana; al asociarse a una tendencia fisiológica hacia la reducción de la vigilia diurna en las etapas intermedia y tardía de la adolescencia, el resultado es un aumento considerable en los niveles de somnolencia y una consiguiente alteración en el estado de ánimo, la atención, la memoria, el control del comportamiento y el rendimiento académico. Los adolescentes también pueden sufrir varios trastornos del sueño. Los estudios han sugerido que la prevalencia de problemas significativos del sueño en adolescentes es elevada (al menos 20%) y los grupos particulares de adolescentes, como los

que tienen problemas médicos o psiquiátricos crónicos, pueden tener un mayor riesgo.

Finalmente, al igual que en los adultos, tanto la cantidad insuficiente como la mala calidad del sueño en los niños y adolescentes generalmente produce una somnolencia diurna excesiva y una reducción del nivel de alerta diurna. La somnolencia, sobre todo en los niños pequeños, puede no reconocerse de forma inmediata como la tendencia al sueño, bostezos y el resto de manifestaciones «clásicas» de la somnolencia que se producen en los adultos. En su lugar, con frecuencia toma la forma de trastornos del estado de ánimo, problemas de comportamiento como hiperactividad y mal control de los impulsos y disfunción neurocognitiva, como la falta de atención, la alteración de la vigilancia y compromiso de las habilidades cognitivas «ejecutivas» de nivel superior. Con el tiempo, estos déficit pueden causar finalmente problemas sociales, escolares y de aprendizaje.

## TRASTORNOS FRECUENTES DEL SUEÑO

La mayoría de los trastornos de sueño en los niños pueden conceptualizarse de forma amplia como el resultado de una duración del sueño inadecuada para la edad y las necesidades de sueño (**cantidad insuficiente de sueño**) o una alteración y fragmentación del sueño (**mala calidad del sueño**). El sueño insuficiente generalmente es la consecuencia de la dificultad para iniciarlo (**retraso del inicio del sueño**) y/o mantenerlo (**despertares nocturnos prolongados**), mientras que la fragmentación del sueño con más frecuencia es el resultado de despertares breves, frecuentes, repetitivos durante el sueño. La duración inadecuada del sueño, especialmente en los niños mayores y los adolescentes, también puede representar una decisión consciente sobre su estilo de vida para sacrificar sueño a favor de prioridades que compiten con él, como las tareas escolares y las actividades sociales. Las causas subyacentes del retraso del inicio del sueño y de los despertares nocturnos prolongados o la fragmentación del sueño pueden a su vez estar relacionados con factores conductuales primarios (resistencia a irse a la cama que causa un acortamiento de la duración del sueño) y/o con causas médicas (apnea obstructiva del sueño que produce despertares frecuentes y breves). En la tabla 18-2 se incluye una lista de trastornos reconocibles del sueño.



TABLA 18-2. Trastornos del sueño en los niños

## TRASTORNO DEL SUEÑO (NOMBRE ALTERNATIVO U OTRO UTILIZADO CON FRECUENCIA)

## INSOMNIO: PROBLEMAS PARA DORMIRSE Y MANTENERSE DORMIDO

Insomnio psicofisiológico (insomnio condicionado)  
 Trastorno por ajuste del sueño (insomnio transitorio)  
 Higiene del sueño inadecuada  
 Insomnio idiopático (Insomnio de inicio en la infancia)  
 Insomnio infantil de origen conductual (subtipos: asociado al inicio del sueño y por límites mal establecidos)  
 Insomnio debido a otra entidad conocida  
 Insomnio debido a abuso de sustancias  
 Insomnio debido a efectos adversos de fármacos  
 Insomnio debido a entidad psiquiátrica/conductual o médica

## TRASTORNO RESPIRATORIO DEL SUEÑO: SDE Y/O SUEÑO INQUIETO

Apnea del sueño central primaria  
 Apnea del sueño infantil primaria (apnea del sueño infantil)  
 Apnea del sueño obstructiva, pediátrica  
 Trastorno respiratorio del sueño debido a enfermedad cardiovascular  
 Síndrome de hipoventilación alveolar central congénita

## HIPERSOMNIA NO DEBIDA A TRASTORNO RESPIRATORIO DEL SUEÑO: SDE

Narcolepsia con cataplejía  
 Narcolepsia sin cataplejía  
 Hipersomnia recurrente (síndrome de Kleine-Levin)  
 Hipersomnia idiopática con tiempo de sueño largo  
 Hipersomnia idiopática sin tiempo de sueño largo  
 Síndrome de sueño insuficiente inducido por la conducta  
 Otras hipersomnias debidas a abuso de sustancias  
 Otras hipersomnias debidas a efectos adversos de un fármaco  
 Hipersomnia debida entidad psiquiátrica/conductual o médica

## TRASTORNO DEL RITMO CIRCADIANO DEL SUEÑO: SDE Y/O PROBLEMAS PARA DORMIRSE Y MANTENERSE DORMIDO

Primario  
 Tipo fase de sueño retrasada (síndrome de la fase de sueño retrasada)  
 Tipo fase de sueño adelantada (síndrome de la fase de sueño adelantada)  
 Tipo sueño-vigilia irregular  
 Tipo no ajustado  
 Otros trastornos primarios del ritmo circadiano del sueño debidos a una entidad fisiológica conocida  
 Causa conductual  
 Tipo jet-lag  
 Tipo trabajo a turnos  
 Trastornos del ritmo circadiano debido a abuso de sustancias  
 Trastornos del ritmo circadiano del sueño debido a efecto adverso de un fármaco

## PARASOMNIAS: ANTECEDENTES DE CONDUCTA ANÓMALA ASOCIADA AL SUEÑO

Despertares confusionales  
 Sonambulismo  
 Terrores nocturnos  
 Trastorno de la conducta del sueño REM, incluido el trastorno de solapamiento de parasomnias  
 Parálisis del sueño recurrente aislada  
 Trastorno por pesadillas  
 Enuresis relacionada con el sueño  
 Parasomnia debida a abuso de sustancias  
 Parasomnia debida a trastornos psiquiátricos

## TRASTORNO DEL MOVIMIENTO ASOCIADO AL SUEÑO: PROBLEMAS PARA INICIAR O MANTENER EL SUEÑO, MOVIMIENTOS EXCESIVOS DURANTE EL SUEÑO O SDE

Síndrome de piernas inquietas  
 Trastorno por movimiento periódico de extremidades  
 Calambres en las piernas asociados al sueño  
 Bruxismo asociado al sueño  
 Trastorno por movimiento rítmico asociado al sueño (automecimiento, balanceo de la cabeza)

## SÍNTOMAS AISLADOS, VARIANTES APARENTEMENTE NORMALES Y TEMAS NO RESUELTOS

Patrón de sueño largo  
 Patrón de sueño corto  
 Ronquidos  
 Somnolencia  
 Sobresaltos del sueño, sacudidas hipnagógicas  
 Mioclonia benigna del sueño del lactante  
 Modificada de Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH: *Principles and Practices of Pediatric Sleep Medicine*. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2005, págs. 18-19.  
 REM, Movimientos oculares rápidos (del inglés, *rapid eye movement*); SDE, somnolencia diurna excesiva.

Determinadas poblaciones pediátricas son relativamente más vulnerables a los problemas agudos o crónicos del sueño. Estas comprenden los niños con problemas médicos, como enfermedades crónicas, por ejemplo la fibrosis quística, el asma y la artritis reumatoide y enfermedades agudas, como la otitis media; los niños que toman fármacos con efectos estimulantes (metilfenidato), que interrumpen el sueño (algunos tratamientos para el asma) o sedantes diurnos (algunos anticonvulsivos, agonistas  $\alpha$ ); niños hospitalizados y niños con variedad de trastornos psiquiátricos, incluido el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH) (cap. 31), la depresión, el trastorno bipolar (cap. 25) y los trastornos por ansiedad (cap. 24). Los niños con trastornos neurológicos pueden tener más tendencia a las convulsiones nocturnas, así como otras interrupciones del sueño y los niños con ceguera, retraso mental grave, algunos síndromes cromosómicos (Smith-Magenis, X frágil) y trastornos autistas tienen un riesgo aumentado de dificultad para el inicio del sueño y despertares nocturnos graves, así como de alteraciones del ciclo circadiano.

## TRASTORNOS DEL SUEÑO DE ORIGEN CONDUCTUAL

INSOMNIO CONDUCTUAL DE LA INFANCIA. Los problemas del sueño, como muchos aspectos del comportamiento de los niños, con frecuencia son definidos más bien por la preocupación de los padres más que por criterios objetivos. Muchos de los trastornos del sueño de origen conductual son la consecuencia de la interacción entre los cambios normales del sueño que acompañan al desarrollo, como se ha destacado previamente, y la respuesta de los padres a estos cambios. Uno de los trastornos del sueño más frecuentes encontrados en los lactantes y los niños pequeños es el **trastorno asociado al inicio del sueño**. En este trastorno, el niño aprende a quedarse dormido sólo bajo determinadas circunstancias o asociaciones, como ser acunado o alimentado, y no desarrolla la capacidad de tranquilizarse por sí mismo. Durante la noche, cuando el niño experimenta el tipo de despertar breve que normalmente se produce al final de un ciclo de sueño (cada 60-90 min en los lactantes) o se despierta por otros motivos, no es capaz de volverse a dormir sin que estén presentes aquellas mismas circunstancias. El lactante entonces «avisa» a los padres mediante el llanto (o yendo a la habitación de los padres, si no está ya en una cuna) hasta que se proporcionan las asociaciones necesarias. Por tanto, el problema es el despertar nocturno prolongado que causa un sueño insuficiente (tanto para el niño como para los padres).

El **tratamiento** del trastorno asociado al inicio del sueño implica típicamente un programa de retirada rápida (extinción) o retirada más gradual (extinción gradual) de la asistencia de los padres al inicio del sueño y durante la noche. La extinción gradual implica retirar al niño la dependencia de la presencia de los padres con «comprobaciones» periódicas de los padres a intervalos sucesivamente más largos durante la transición de sueño-vigilia. En los lactantes de mayor edad, con frecuencia es beneficiosa la introducción de asociaciones al sueño más adecuadas que estén fácilmente disponibles para el niño durante la noche (objetos de transición, como una manta o un juguete), además del refuerzo positivo (pegatinas si permanece en la cama). El objetivo es permitir al lactante o niño desarrollar habilidades para autotranquilizarse durante la noche, así como a la hora de acostarse. Otras estrategias de tratamiento conductual que tienen apoyo empírico son la fusión de la hora de acostarse (se ajusta temporalmente la hora de acostarse acercándola a la hora real de inicio del sueño y después gradualmente se adelanta la hora de acostarse a la hora objetivo) y las rutinas positivas a la hora de acostarse. Si el niño se ha acostumbrado a despertarse para tomas nocturnas («hambre aprendida»), entonces estas tomas deberían ser eliminadas lentamente. Los padres deben ser constantes al aplicar los programas conductuales para evitar el refuerzo inadvertido, intermitente, de los despertares nocturnos; también deberían ser preavisados de que el llanto con frecuencia aumenta de forma temporal al inicio del tratamiento («explosión postextinción»).

Por el contrario, el **trastorno de sueño por límites mal establecidos**, un trastorno más frecuente en niños en edad preescolar y de mayor edad, se caracteriza por la dificultad para dormirse y resistencia a la hora de acostarse («llamadas a escena») más que por los despertares nocturnos. El retraso prolongado del inicio del sueño causa una duración inadecuada de la duración del sueño. Con mayor frecuencia, este trastorno está causado por la incapacidad o desgana de uno de los padres para fijar nor-

TABLA 18-3. Principios básicos de la higiene del sueño para niños

1. Tener una hora para acostarse y una rutina previa fijas para el niño.
2. La hora de acostarse y la de levantarse deberían ser aproximadamente las mismas las noches de los días de colegio y las de los días sin colegio. No debería haber más de una hora de diferencia entre unos días y otros.
3. Hacer de la hora antes de acostarse un tiempo tranquilo compartido. Evitar las actividades enérgicas, como los juegos movidos y las actividades estimulantes, como ver la televisión o jugar a juegos de ordenador, justo antes de ir a la cama.
4. No acostar al niño con hambre. Un tentempié *ligero* (como leche y galletas) antes de ir a la cama es una buena idea. Sin embargo, las comidas pesadas una o dos horas antes de ir a la cama pueden interferir con el sueño.
5. Evitar productos que contengan cafeína durante al menos varias horas antes de acostarse. Estas incluyen las sodas con cafeína, el café, el té y el chocolate.
6. Asegurar que el niño pasa un tiempo al aire libre cada día siempre que sea posible y que realice un ejercicio regular.
7. Mantener la habitación del niño tranquila y oscura. Es aceptable una luz nocturna de baja intensidad para los niños que se asustan ante una habitación completamente oscura.
8. Mantener la habitación del niño a una temperatura confortable durante la noche (<24 °C).
9. No utilizar la habitación del niño para los minutos fuera o para castigos.
10. Mantener el aparato de televisión fuera de la habitación del niño. Los niños pueden desarrollar fácilmente el mal hábito de «necesitar» la televisión para dormirse. También es mucho más difícil controlar lo que ve el niño si el aparato está en su habitación.

mas constantes a la hora de acostarse y para reforzar un horario regular y a menudo está agudizado por el comportamiento de oposición del niño. En algunos casos, sin embargo, la resistencia del niño a la hora de dormir se debe a un problema subyacente a quedarse dormido que está causado por otros factores (circunstancias médicas, como el asma o el uso de fármacos; un trastorno del sueño, como el síndrome de piernas inquietas o la ansiedad) o un desajuste entre el ritmo circadiano intrínseco del niño («lechuza») y las expectativas de los padres.

El **tratamiento** del trastorno del sueño por límites mal establecidos generalmente implica una combinación de educación de los padres en relación al establecimiento de límites adecuados, la disminución de la atención de los padres al comportamiento de retraso de la hora de acostarse, el establecimiento de rutinas a la hora de acostarse y el refuerzo positivo (tablas de pegatinas) por el comportamiento apropiado a la hora de acostarse. Puede ser beneficioso enseñar a los niños mayores técnicas de relajación para ayudarse a sí mismos a dormirse más fácilmente. Es fundamental seguir los principios de la higiene del sueño infantil (tabla 18-3).

**INSOMNIO PSICOFISIOLÓGICO.** Este trastorno del sueño aparece sobre todo en los adolescentes y es infrecuente en los niños más pequeños. En este trastorno, el individuo presenta una ansiedad condicionada por la dificultad para dormirse o mantenerse dormido, lo cual produce una alerta fisiológica aumentada y compromete aún más la capacidad para dormir. El tratamiento generalmente implica educar al adolescente sobre los principios de la higiene del sueño (tabla 18-4), instruirle para usar la cama sólo para dormir y para salir de la cama si es incapaz de dormirse (control de estímulos), restringir el tiempo en la cama al tiempo real de sueño (restricción del sueño) y enseñarle técnicas de relajación para reducir la ansiedad. Raramente se necesitan fármacos hipnóticos.

## TRASTORNOS DEL SUEÑO DE ORIGEN MÉDICO

**APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (AOS).** La AOS se caracteriza por episodios breves y repetidos de obstrucción al flujo aéreo en la nariz y la boca durante el sueño. Estos períodos de interrupción completa del flujo aéreo (apnea) o de obstrucción parcial al flujo aéreo (hipopnea) producen reducciones frecuentes y transitorias de los niveles de oxígeno (hipoxia) y aumentos de los de dióxido de carbono (hipercapnia) que se asocian a despertares parciales a lo largo de la noche. La AOS es parte del espectro de trastornos respiratorios del sueño (TRS) que también incluye los siguientes:

**RONQUIDOS PRIMARIOS.** Los ronquidos primarios no están acompañados de alteraciones ventilatorias, como la hipoxia y la hipercapnia.

Varios estudios epidemiológicos diferentes sugieren que aproximadamente 10% de los niños roncan habitualmente. Antiguamente se creía que los ronquidos aislados tanto en niños como en adultos eran relativamente benignos. Sin embargo, además de ser un factor de riesgo relativo para el desarrollo posterior de AOS, puede existir un enlace entre el ronquido, con o sin problemas respiratorios asociados y el mal rendimiento escolar.

**SÍNDROME DE RESISTENCIA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS (SRVRA).** El SRVRA hace referencia a las alteraciones ventilatorias asociadas a los cambios de la presión intratorácica durante la respiración con obstrucción parcial. Los factores de riesgo del SRVRA son similares a aquellos de la AOS (aumento de tamaño de las amígdalas y las adenoides). Los síntomas del SRVRA incluyen el ronquido, con frecuencia acompañado de respiración paradójica (movimiento paradójico de los músculos torácicos y abdominales durante la inspiración) y despertares frecuentes, lo cual causa interrupción del sueño y somnolencia diurna. El SRVRA no se detecta en una polisomnografía (PSG) estándar; para realizar el diagnóstico se requiere una monitorización de presión intraesofágica (manometría con balón). Dado que esta es una técnica relativamente invasiva, sólo está disponible en algunos laboratorios del sueño infantil.

**HIPOVENTILACIÓN OBSTRUCTIVA (HIPOPNEAS).** Las hipopneas son la forma más frecuente de TRS en niños. Las hipopneas representan una reducción del 50% en el flujo aéreo. Desde un punto de vista clínico, esto significa que las pausas apneicas francas (interrupción completa del flujo aéreo) son relativamente menos frecuentes en los niños que en los adultos. Incluso siendo menos graves, las hipopneas repetidas a lo largo de la noche tienen consecuencias (desaturación de oxígeno, interrupción del sueño) similares a las de las apneas frecuentes.

**APNEA DEL SUEÑO.** La apnea es la interrupción completa del flujo aéreo a través de la nariz y la boca durante un período de tiempo que está determinado según la edad. La apnea se divide a su vez en **apnea central del sueño**, que es la ausencia de flujo aéreo a través de la nariz y la boca *sin* esfuerzo respiratorio acompañante y la **apnea obstructiva del sueño**, que es la interrupción del flujo aéreo *a pesar del* esfuerzo y movimiento respiratorios. Las **apneas mixtas** tienen signos de componentes tanto obstructivos como centrales durante un episodio.

TABLA 18-4. Principios básicos de la higiene del sueño para adolescentes

1. **Levantarse y acostarse aproximadamente a la misma hora** cada noche. La hora de acostarse y de levantarse no debería diferir en más de una hora entre las noches de los días con colegio y las de los días sin colegio.
2. **Evitar dormir demasiado los fines de semana** para «ponerse al día» de sueño. Esto hace más probable que se tengan problemas para dormirse.
3. Si se hacen **siestas**, deberían ser **cortas** (no más de una hora) y **programadas a primera hora o a la hora intermedia de la siesta**. Sin embargo, si se tienen problemas para dormirse por la noche, **las siestas** durante el día pueden empeorarlos y deberían evitarse.
4. **Pasar tiempo al aire libre** cada día. La exposición a la luz solar directa ayuda a ajustar el reloj interno del organismo.
5. **Realizar ejercicio de forma regular.** El ejercicio físico puede ayudar a dormirse y a dormir más profundamente.
6. **Utilizar la cama sólo para dormir.** No estudiar, no leer, no escuchar música, no ver la televisión, etc., en la cama.
7. Hacer de los 30-60 minutos previos un **tiempo tranquilo o de relajación**. Las actividades relajantes, tranquilas, amenas, como leer un libro o escuchar música tranquila, ayudan al cuerpo y a la mente a bajar el ritmo lo suficiente como para irse a dormir. No estudiar, ver películas excitantes/de miedo, realizar ejercicio físico ni participar en actividades «enérgicas» inmediatamente antes de ir a la cama.
8. **Comer regularmente y no ir a la cama con hambre.** Un tentempié ligero antes de acostarse es una buena idea; tomar una comida completa la hora antes de ir a la cama no lo es.
9. **Evitar** comer o beber productos que contengan **cafeína** más tarde de la hora de la cena. Esto incluye las sodas con cafeína, el café, el té y el chocolate.
10. **No consumir alcohol.** El alcohol altera el sueño y puede causar despertares a lo largo de la noche.
11. **El tabaco altera el sueño.** No fumar al menos una hora antes de acostarse (y preferiblemente, no fumar en absoluto).
12. **No utilizar pastillas para dormir, melatonina u otros medicamentos sin receta para dormir** a menos que sean recomendadas de forma específica por el médico. Pueden ser peligrosos y los problemas de sueño con frecuencia vuelven cuando se interrumpe la toma del fármaco.

TABLA 18-5. Historia clínica del síndrome de apnea obstructiva del sueño

| SUEÑO                            | VIGILIA                           |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| Ronquidos                        | Mal rendimiento escolar           |
| Apnea presenciada                | Comportamiento agresivo           |
| Ruidos de atragantamiento        | Hiperactividad                    |
| Aumento del trabajo respiratorio | Trastorno por déficit de atención |
| Respiración paradójica           | Somnolencia diurna excesiva       |
| Enuresis                         | Cefaleas matutinas                |
| Sueño intranquilo                |                                   |
| Diáforesis                       |                                   |
| Cuello hiperextendido            |                                   |
| Despertares frecuentes           |                                   |
| Boca seca                        |                                   |

Aproximadamente 20% de los niños roncan ocasionalmente durante la noche, mientras que 10% roncan casi cada noche. La AOS se presenta en aproximadamente 1-3% de los niños en edad preescolar; más de 300.000 niños en EE.UU. presentan AOS. Desgraciadamente, existe escasa información sobre lo frecuente que es la AOS en otros grupos de edad. Existe una distribución aproximadamente equivalente entre niños y niñas prepuberales.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones clínicas de la AOS pueden dividirse en síntomas asociados al sueño y diurnos (tabla 18-5). Las manifestaciones nocturnas más frecuentes de la AOS son el ronquido alto, frecuente y que produce interrupciones, pausas respiratorias, despertares por atragantamiento o respiraciones mediante boqueadas, sueño no reparador y diáforesis nocturna. Muchos niños que roncan no tienen AOS, pero muy pocos niños con AOS no roncan. La mayoría de los niños, al igual que los adultos, tienden a tener episodios obstructivos graves más frecuentes y más graves en el sueño REM y cuando duermen en decúbito supino. Los niños con AOS pueden adoptar posiciones inusuales al dormir, hiperextendiendo el cuello, por ejemplo, para mantener la permeabilidad de la vía respiratoria. Los despertares frecuentes asociados a la obstrucción pueden causar despertares nocturnos, pero es más probable que produzcan un sueño fragmentado.

Los síntomas diurnos del AOS incluyen las cefaleas matutinas como consecuencia de la retención de CO<sub>2</sub>, sequedad de boca, respiración bucal y congestión nasal crónicas y lenguaje nasal. En los casos más graves pueden observarse un apetito escaso e incluso retraso franco del crecimiento. Los niños con AOS pueden tener enuresis secundaria, frecuentemente como consecuencia de la interrupción del patrón nocturno normal de la secreción de la hormona antidiurética. Las parasomnias con despertar parcial (sonambulismo y terrores nocturnos) pueden presentarse con mayor frecuencia en los niños con AOS, asociado a los despertares frecuentes asociados y a un aumento de la proporción de sueño delta o SOL.

Aunque se conoce menos sobre las consecuencias neuroconductuales del AOS en niños comparado con los adultos, la mayoría de los estudios pediátricos han observado un espectro similar de déficit de atención, memoria y funciones ejecutivas, sí como a un aumento en la somnolencia subjetiva y las alteraciones del estado de ánimo. Las consecuencias neuroconductuales del AOS en los niños varían desde la somnolencia diurna profunda, la dificultad para levantarse por la mañana y la aparición de siestas o cabeceos durante las actividades, hasta signos más sutiles de somnolencia, como la falta de atención, la desinhibición conductual y la labilidad en el estado de ánimo. Las manifestaciones conductuales de la AOS incluyen también un aumento de la distraibilidad, una baja tolerancia de la frustración, hiperactividad, impulsividad del comportamiento, conductas agresivas, aislamiento social, problemas de aprendizaje y compromiso del rendimiento académico. Muchos de estos síntomas se solapan con otras entidades propias de la infancia, con mayor probabilidad un TDAH. Los estudios que han observado los cambios en el comportamiento y el funcionamiento neurofisiológico en los niños tras el tratamiento (generalmente adenoamigdalectomía) para la AOS o el TRS han documentado una mejoría significativa en la somnolencia y el comportamiento diurnos y el rendimiento académico y mejorías objetivas en

TABLA 18-6. Factores anatómicos que predisponen a la apnea obstructiva del sueño y a la hipoventilación en los niños

|   |
|---|
| <b>NARIZ</b>  |
| Estenosis nasal anterior  |
| Estenosis/atresia de coanas   |
| Tabique nasal desviado  |
| Rinitis estacional o perenne  |
| Pólipos nasales, cuerpos extraños, hematoma, lesión con efecto masa                           |
| <b>NASOFARÍNGEOS Y OROFARÍNGEOS</b>   |
| Hipertrofia adenoamigdalina   |
| Macroglosia   |
| Higroma quístico  |
| Reparación con colgajo velofaríngeo   |
| Reparación del paladar hendido  |
| Lesión faríngea con efecto masa   |
| <b>CRANEOFACIALES</b>   |
| Micrognatia/retrognatia   |
| Hipoplasia de la parte media de la cara (p. ej., trisomía 21, síndrome de Crouzon y de Apert) |
| Hipoplasia mandibular (secuencia de Pierre Robin, Treacher Collins, Cornelia de Lange)        |
| Traumatismo craneofacial  |
| Enfermedades esqueléticas y por depósito  |
| Acondroplasia   |
| Glucogenosis (p. ej., síndrome de Hunter y de Hurler)   |

las medidas neurofisiológicas de la atención, el estado de alerta y el tiempo de reacción y las funciones cognitivas. Además, los estudios que han analizado la prevalencia de los signos de TRS y/o síntomas en los niños con problemas conductuales y académicos conocidos han identificado una mayor prevalencia de ronquidos en los niños con problemas de comportamiento y en los niños que son evaluados para diagnosticarlos o no de TDAH.

Los factores de riesgo de la AOS en niños están relacionados con la fisiopatología subyacente del trastorno; aumentan el componente obstructivo, producen un estrechamiento de la vía respiratoria alta y/o disminuyen la permeabilidad de las vías respiratorias mediante la reducción del tono muscular en los dilatadores de la vía respiratoria alta (tablas 18-6 y 18-7). El factor de riesgo más frecuente de la AOS infantil es la **hipertrofia adenoamigdalina**. Sin embargo, debería tenerse en cuenta que el grado de hipertrofia no se correlaciona necesariamente con el grado de obstrucción y, por tanto, la gravedad de los síntomas. Los niños con alergias estacionales y ambientales, asma y/o infecciones sinusales frecuentes pueden también tener un riesgo aumentado de AOS debido a la resistencia en las vías respiratorias altas y bajas. El reflujo gastroesofágico puede también producir una irritación de la parte posterior de la faringe, edema y obstrucción. Cualquier entidad crónica caracterizada por una hipotonía muscular relativa (distrofias musculares) o por una hipoplasia de la parte media de la cara (acondroplasia) aumenta el riesgo de AOS. Los individuos con síndrome de Down, debido a su

TABLA 18-7. Factores funcionales que predisponen a la apnea obstructiva del sueño y a la hipoventilación en los niños

|   |
|---|
| Hipotonía faríngea asociada al sueño con movimientos oculares rápidos |
| Control neural anómalo  |
| Hipotonía generalizada (p. ej., trisomía 21)                          |
| Lesión global del SNC (p. ej., asfixia neonatal, parálisis cerebral)  |
| Alteración de la función del tronco del encéfalo                      |
| Malformación de Chiari (II o I)                                       |
| Estenosis del foramen magno (p. ej., acondroplasia)                   |
| Lesiones (p. ej., anoxia, tumor, infección)                           |
| <b>Fármacos</b>   |
| Sedantes: hidrato de cloral, benzodiazepinas, fenotiacinas            |
| Anestésicos   |
| Opiáceos  |
| <b>Otros</b>  |
| Disfunción autonómica   |
| Disfagia  |
| Exceso de secreciones orales  |
| Obesidad  |
| Prematuridad  |



anatomía facial, a la hipotonía, la macroglosia y a la adiposidad central, así como al aumento de la incidencia de hipotiroidismo, tienen un riesgo especialmente elevado de AOS, con estimaciones de hasta 70% de prevalencia. Los niños afroamericanos y asiáticos también tienen un riesgo superior de AOS debido a las características anatómicas de la vía respiratoria alta. Los niños con un paladar hendido reparado (colgajo velofaríngeo) tienen una incidencia superior de obstrucción de la vía respiratoria superior. Finalmente, los niños con antecedentes familiares positivos de AOS tienen un riesgo aumentado de presentar dicha entidad.

La obesidad es el principal factor de riesgo de la AOS en adultos, y parece ser un factor de riesgo de AOS en la infancia también. Esto obviamente es preocupante, dado el alarmante aumento de la obesidad infantil a lo largo de las últimas décadas. La relación entre obesidad y AOS es con mayor probabilidad la que incluye un incremento del depósito de tejido adiposo en la vía respiratoria alta que produce un estrechamiento de la vía, aumento de la resistencia a los movimientos torácicos durante la inspiración y un control respiratorio central anómalo en algunos casos. Los niños con síndromes congénitos que tienen obesidad como característica destacada, como el síndrome de Prader-Willi (SPW), tienen un riesgo especialmente elevado. Independientemente del componente de TRS, los niños con SPW también tienen una incidencia superior de somnolencia diurna excesiva que puede reflejar una alteración fundamental de la función hipotalámica.

No existen hallazgos en la exploración física que sean patognómicos de la AOS y la mayoría de los niños sanos con AOS parecen normales; sin embargo, determinados hallazgos de la exploración física pueden sugerir AOS (tabla 18-8). Los parámetros del crecimiento pueden ser anómalos (obesidad o retraso del crecimiento) y puede haber signos de obstrucción nasal (habla hiponasal, «facies adenoidea») o respiración bucal, así como signos de enfermedad atópica. La exploración orofaríngea puede mostrar un aumento del tamaño de las amígdalas, un exceso de tejidos blandos y un espacio faríngeo posterior estrecho. Cualquier anomalía de la estructura facial, como la retrognatia y/o la micrognatia, la hipoplasia medifacial, incluso en ausencia de hipertrofia adenoamigdalina, aumentan la probabilidad de AOS y deberían tenerse en cuenta. En los casos muy graves puede haber signos de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha y cor pulmonale; la hipertensión sistémica, a diferencia de los adultos, es relativamente infrecuente.

**TABLA 18-8.** Exploración física en el síndrome de apnea obstructiva del sueño

#### GENERAL

Somnolencia  
Obesidad  
Retraso del crecimiento

#### CABEZA

Inflamación de las mucosas  
Desviación de tabique  
Facies adenoidea  
Oscurecimiento infraorbitario  
Cara alargada  
Respiración bucal  
Hipertrofia amigdalina  
Paladar ojival  
Sobremordida  
Orofaringe saturada  
Macroglosia  
Glosptosis  
Hipoplasia de la parte media de la cara  
Micrognatia/retrognatia

#### CARDIOVASCULAR

Hipertensión  
P2 alto (ruido cardíaco)

#### EXTREMIDADES

Edema  
Acropaquias (infrecuente)

De Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH: *Principles and Practices of Pediatric Sleep Medicine*. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2005, pág. 199.

**TABLA 18-9.** Tratamiento de la apnea obstructiva del sueño y la hipoventilación en la infancia

Adenoamigdalectomía  
Tratamientos médicos  
Vía respiratoria nasofaríngea  
Presión positiva continua en las vías respiratorias mediante mascarilla nasal  
Oxígeno suplementario para minimizar la hipoxemia  
Farmacológicos  
Esteroides tópicos nasales  
Antibióticos  
Descongestivos nasales (sólo a corto plazo)  
Pérdida de peso  
Otros tratamientos quirúrgicos  
Técnicas quirúrgicas craneofaciales  
Osteogénesis con tracción mandibular  
Técnicas quirúrgicas plásticas mandibulares/maxilares  
Técnicas de endoprótesis para la estenosis/atresia nasal  
Técnicas de revisión del paladar hendido  
Uvulopalatofaringoplastia  
Corrección de la desviación del tabique, polipetomía nasal  
Traqueostomía

**DIAGNÓSTICO.** Las recomendaciones prácticas de la Academia Americana de Pediatría proporcionan una información excelente para la evaluación de la AOS no complicada de la infancia. Debido a que ninguna combinación de historia clínica y hallazgos de la exploración física pueden predecir con precisión qué niños con ronquidos tienen AOS, el patrón oro para diagnosticar la AOS es una polisomnografía nocturna. La PSG nocturna es un estudio electrocardiográfico supervisado por un técnico que registra las variables fisiológicas durante el sueño, incluidas las fases del sueño (montaje limitado del electroencefalograma), el tono muscular (electromiograma del mentón y la pierna), los movimientos oculares, el flujo aéreo (lermosensor nasal/oral, transductor de presión,  $\text{CO}_2$  teleespiratorio), la saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca, con o sin  $\text{CO}_2$  y  $\text{O}_2$  transcutáneo. Los criterios de puntuación utilizados para los estudios pediátricos, que son diferentes de los utilizados para los adultos, se describen en el documento de consenso de la American Thoracic Society, aunque debería tenerse en cuenta que no existe consenso para los factores predictivos polisomnográficos de morbilidad o para los puntos de corte de la significación clínica. Las pruebas complementarias que pueden ser útiles para seleccionar los casos comprenden una radiografía cervical lateral para evaluar el tamaño de las adenoides, porque la visualización directa sólo es posible con un endoscopio; un hemograma completo para detectar policitemia sugestiva de hipoxemia crónica y la determinación de electrolitos para detectar un nivel elevado de bicarbonato que sugiere una compensación de la hipoventilación. La radiografía de tórax, el electrocardiograma y el ecocardiograma pueden mostrar signos de cor pulmonale o de hipertrofia ventricular derecha en los casos graves.

**TRATAMIENTO.** En la mayoría de los casos de AOS pediátrico, la adenoamigdalectomía es el tratamiento de primera línea (tabla 18-9). Es importante destacar que la adenoidectomía sola puede no ser curativa, porque las adenoides pueden volver a crecer como consecuencia de la hipertrofia continua del tejido adenoideo residual tras la intervención. Las tasas de curación documentadas tras la adenoamigdalectomía varían entre 75 y 100% en los niños normales sanos. Aunque las tasas de curación en los niños obesos pueden no ser tan altas, la mayoría de los niños obesos también se benefician de la adenoamigdalectomía. La edad del niño (<2 años), la presencia de factores de riesgo adicionales (obesidad, hipotonía, anomalías craneofaciales) y la gravedad de la AOS (presencia de más secuelas clínicas) pueden aumentar el riesgo de complicaciones perioperatorias y puede afectar a la programación de la cirugía y del cuidado posquirúrgico. Los pacientes de alto riesgo pueden merecer pruebas adicionales (PSG) para asegurar la resolución de los síntomas o para determinar si necesitan más tratamientos.

Las medidas de tratamiento adicional que pueden ser apropiadas son la pérdida de peso, el tratamiento posicional (lijando un objeto

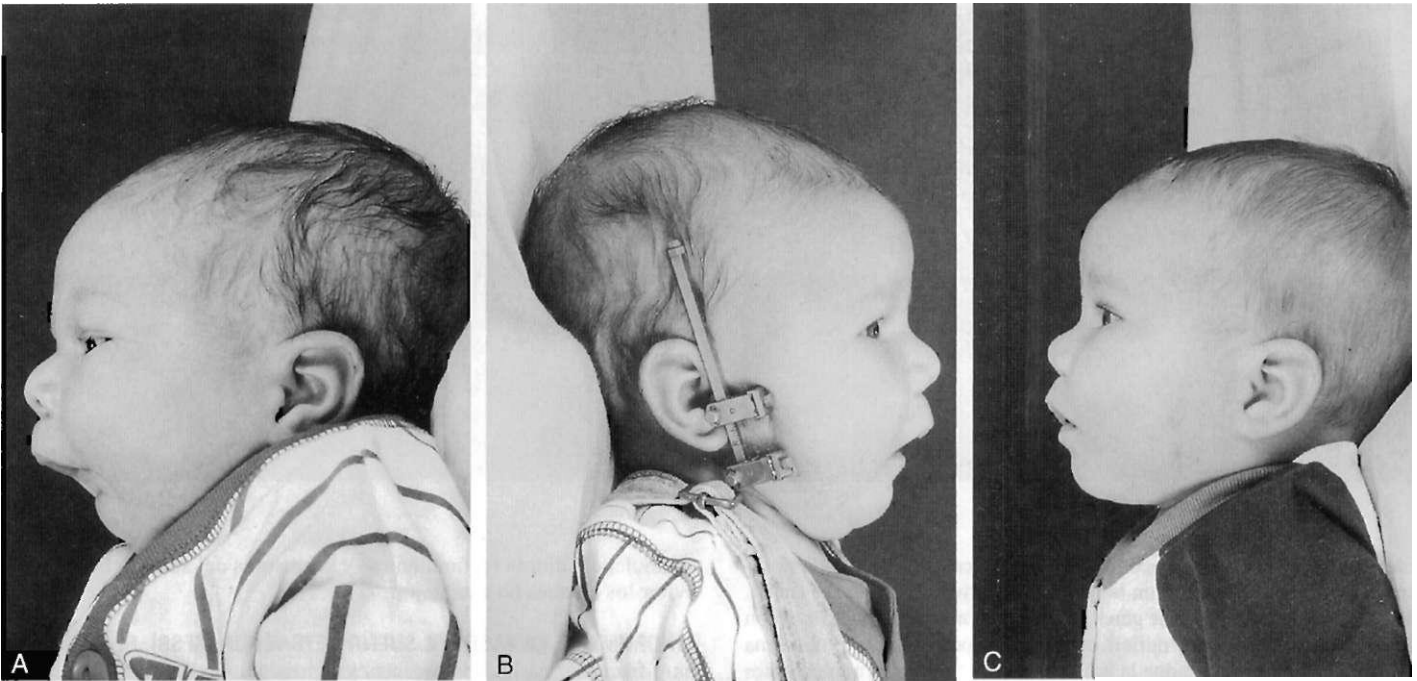


Figura 18-1. Facranrc con secuencia de Robin a los 10 días de edad (A). A los 21 días de edad, con la colocación de la tracción mandibular derecha (B). A los 3 meses de edad, 6 semanas tras la retirada de la tracción mandibular (C). (De Denny A, Kalantarian B: Mandibular distraction in neonates: A strategy to avoid tracheostomy. *Plast Reconstr Snrg* 2002;109:896-904.)

firme, como una pelota de tenis, a la espalda del pijama para evitar que el niño duerma en decúbito supino) y el tratamiento intensivo de los factores de riesgo adicionales existentes, como el asma, las alergias estacionales y el reflujo gastroesofágico. No existen estudios controlados que sugieran que los dilatadores o los esteroides nasales sean eficaces en el tratamiento de la AOS de la infancia. Los dispositivos orales y la uvulofaringoplastia (UFP) se utilizan con frecuencia en adultos, pero tienen escasos datos sobre su utilidad en niños. La presión continua o inspiratoria y espiratoria sobre la vía respiratoria (CPAP o BiPAP nasal) es el tratamiento más frecuente para la AOS en adultos y puede ser utilizado con éxito en los niños y los adolescentes. La CPAP aporta aire humidificado y caliente a través de un dispositivo intermedio (mascarilla, gafas nasales) que, bajo presión, «separa» las vías respiratorias altas de forma eficaz. La CPAP puede recomendarse si no está indicada la extracción de las adenoides y amígdalas, si existe enfermedad residual tras una adenoamigdalectomía o si existen factores de riesgo importantes que no son tratables con cirugía (obesidad, hipotonía). La cirugía también puede estar indicada para los pacientes con insuficiencia velofaríngea y aquellos con micrognatia grave. Se ha utilizado la tracción mandibular para tratar la micrognatia en los pacientes de más edad, pero también se ha utilizado para tratar a los recién nacidos con entidades como la secuencia de Robin (cap. 308) ffig. 18-11.

**PARASOMNIAS.** Las parasomnias se definen como un comportamiento episódico nocturno que con frecuencia implica desorientación cognitiva y trastornos autonómicos y de los músculos esqueléticos. Muchas de las parasomnias se asocian a inmadurez relativa del sistema nervioso central y tienden a ser más frecuentes en los niños que en los adultos; pueden ceder con la edad. Las parasomnias con despertares parciales, que incluyen el sonambulismo y los terrores nocturnos, tienen varias características en común. Debido a que se producen típicamente en la transición final de la fase 4 del sueño, o SOL, las parasomnias con despertares parciales tienen características clínicas de los estados de vigilia (deambulación, vocalizaciones) y de sueño (alto umbral para despertar, falta de respuesta al ambiente); generalmente existe amnesia de los episodios. Son más frecuentes en los niños preescolares y escolares debido al porcentaje relativamente superior del SOL en los niños pequeños. Además, cualquier factor asociado con un aumento del porcen-

taje relativo del SOL (determinados fármacos, privación previa del sueño) puede aumentar la frecuencia de episodios en un niño predispuesto. La aparición típica de las parasomnias con despertares parciales durante las primeras 2 horas de sueño está relacionada con el predominio del SOL en el primer tercio de la noche. Parece haber una predisposición genética del sonambulismo y de los terrores nocturnos.

Por el contrario, las **pesadillas**, que son mucho más frecuentes que las parasomnias con despertares parciales, pero que a menudo se confunden con ellas, se concentran en el último tercio de la noche, cuando existe más sueño REM. Las parasomnias con despertares parciales también pueden ser difíciles de diferenciar de las convulsiones nocturnas. La tabla 18-10 resume las similitudes y diferencias entre estos cuatro tipos de despertares nocturnos.

El tratamiento de las parasomnias con despertares parciales comprende la educación y la tranquilización de los padres; la evitación de los factores que las desencadenan, como la privación del sueño y especialmente en el caso del sonambulismo, la instauración de medidas de seguridad. Raramente está indicada la farmacoterapia o la psicoterapia. Las pesadillas frecuentes y persistentes en un niño merecen una investigación detallada en relación a un posible trauma, como abusos sexuales y/o la evaluación de un trastorno por ansiedad más generalizado.

Los trastornos por movimientos rítmicos, incluido el automecimiento y el balanceo de la cabeza, son parasomnias que son mucho más frecuentes en el primer año de vida y generalmente desaparecen hacia los 4 años de edad. Se presentan sobre todo durante la transición sueño-vigilia y se caracterizan por movimientos repetitivos, estereotipados que implican grandes grupos musculares. Aunque se asocian ocasionalmente a un retraso del desarrollo, la mayoría de las veces se presentan en niños normales y no causan lesiones físicas al niño. El tratamiento generalmente consiste en tranquilizar a los padres.

**SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS (SPD/TRASTORNO POR MOVIMIENTOS PERIÓDICOS DE LAS EXTREMIDADES (TMPE)).** El SPI es un trastorno neuromotor del sueño que se caracteriza por lo que se describe con frecuencia como sensaciones incómodas de «hormigueo» o «serpenteo» e inquietud motriz que se produce sobre todo en las extremidades inferiores. Estas sensaciones aumentan típicamente por la noche y durante los períodos de descanso o inactividad (inicio del sueño) y se alivian con el movimiento. En los niños más pequeños estas sensa-



**TABLA 18-10.** Diferenciación de los fenómenos episódicos nocturnos

| CARACTERÍSTICAS                         | SONAMBULISMO                                       | TERRORES NOCTURNOS                        | PESADILLAS                                 | CONVULSIONES NOCTURNAS                                  |
|---|--|---|--|---|
| Cronología en la noche                  | Primer tercio                                      | Primer tercio                             | Último tercio                              | Variable; con frecuencia en la transición sueño-vigilia |
| Fase de sueño                           | SOL  | SOL                                       | REM  | No REM > REM  |
| Descripción clínica                     |  |   |  | Infrecuente   |
| Desplazamiento desde la cama            | Habitual durante el episodio                       | Puede producirse durante el episodio      | Ocasional tras el episodio                 |   |
| Despertar/agitación autonómicos         | De bajo a moderado                                 | De alto a extremo                         | De moderado a alto                         | Variable  |
| Comportamiento estereotipado/repetitivo | Variable; comportamientos complejos                | Variable                                  | Ninguno; escaso comportamiento motor       | Frecuente   |
| Umbral para despertar                   | Alto; agitación si se le despierta                 | Alto; agitación si se le despierta        | Bajo; despierto y agitado tras el episodio | Alto; despierto y confundido tras el episodio           |
| Somnolencia diurna asociada             | Ninguna  | Ninguna                                   | Sí, si el despertar nocturno es prolongado | Probable  |
| Recuerdo del episodio                   | Ninguno o fragmentado                              | Ninguno o fragmentado                     | Frecuente, vívido                          | Ninguno   |
| Incidencia                              | Frecuente (20% al menos un episodio; 1-6% crónico) | Infrecuente (1-6%); 10% de los sonámbulos | Muy frecuente                              | Infrecuente   |
| Antecedentes familiares                 | Frecuente  | Frecuente                                 | No   | Variable  |

REM, Movimientos oculares rápidos (del inglés, *rapid eye movement*); SOL, sueño de ondas lentas.

ciones pueden manifestarse como «dolores del crecimiento». Los síntomas con frecuencia causan un retraso significativo del inicio del sueño. El SPI parece tener una base genética y los factores que lo agudizan son la ingesta de cafeína, el déficit de hierro (especialmente la ferritina baja) y el embarazo. Aunque la prevalencia del SPI en los adolescentes es desconocida, aproximadamente 10% de los adultos tienen el trastorno. El SPI puede estar relacionado con un descenso de la actividad dopaminérgica; el tratamiento farmacológico generalmente consta de precursores (carbidopa, levodopa) y agonistas (pramipexol, ropiridinol, pergolida) dopaminérgicos y ocasionalmente opiáceos, benzodiazepinas y anticonvulsivos. Aproximadamente 80% de los pacientes con API también tienen movimientos rítmicos repetitivos de las extremidades inferiores durante el sueño llamadas **movimientos periódicos de las extremidades**. La persona que duerme generalmente no es consciente de los movimientos de las piernas y de la consiguiente fragmentación del sueño. Tanto el SPI como el TMPE pueden causar **somnolencia diurna excesiva**, incluido el déficit de atención y la hiperactividad. El SPI es un diagnóstico clínico; el diagnóstico del TMPE requiere una PSG para detectar los movimientos rítmicos característicos del grupo muscular tibial anterior y los despertares frecuentes.

**NARCOLEPSIA.** La narcolepsia es un trastorno primario con **somnolencia diurna excesiva** que se estima que afecta a 0,05% de los norteamericanos. La narcolepsia con frecuencia debuta con síntomas en la adolescencia, pero generalmente pasa desapercibida y no es diagnosticada hasta la edad adulta. En aproximadamente 25% de los casos existen antecedentes familiares de narcolepsia; también puede producirse una narcolepsia secundaria tras una lesión cerebral o asociada a otras enfermedades médicas. El síntoma de presentación inicial principal y habitual de la narcolepsia es la repetición de episodios de **somnolencia profunda** que puede producirse tanto en reposo como durante períodos de actividad (hablando, comiendo). Estos **ataques de sueño** pueden ser muy breves (microsueños), lo cual causa principalmente falta de atención y alteraciones del estado de ánimo. Por tanto, los pacientes con narcolepsia pueden inicialmente ser diagnosticados de forma errónea de un trastorno psiquiátrico, como el TDAH o la depresión. Otras características que pueden presentarse en la narcolepsia son la **cataplejía** (pérdida súbita parcial o total del tono muscular corporal, generalmente en respuesta a un estímulo emocional); **alucinaciones hipnagógicas** (al inicio del sueño) y/o **hipnopómpicas** (al despertar) visuales, auditivas o táctiles y **parálisis del sueño** (pérdida temporal del control muscular voluntario) al inicio o final del sueño. El «patrón oro» del diagnóstico es una PSG nocturna seguida de una prueba de latencia de sueño múltiple. Esta prueba consiste en una serie de 4-5 oportunidades para dormir una siesta (de 20 minutos de duración) durante la cual los narcolépticos muestran una latencia del inicio del sueño acortada de forma patológica así como períodos de sueño REM que se producen inmediatamente después del inicio del sueño. El tratamiento de la narcolepsia generalmente consiste en una combinación de fármacos para combatir la

somnolencia diurna (estimulantes) y supresores del sueño REM para evitar los ataques de cataplejía.

**SÍNDROME DE LA FASE DEL SUEÑO RETRASADA (SFSR).** El SFSR es muy frecuente en los adolescentes y representa una forma más grave del retraso normal de fase sueño-vigilia de la pubertad. En este trastorno la cantidad y la calidad del sueño son generalmente normales, pero el horario del sueño es conflictivo. En los individuos con SFSR las horas preferidas para acostarse y levantarse son mucho más tardías de lo habitual (el inicio del sueño es típicamente a las 2 a.m. o más tarde) y entran en conflicto con las actividades diurnas programadas, como la asistencia al colegio. El SFSR puede tratarse con éxito mediante una combinación de avance gradual de la hora de acostarse por la noche y el uso de terapia con luz brillante por la mañana para ayudar a «reajustar» el reloj. Los adolescentes con un retraso grave de la fase del sueño (inicio del sueño >3-4 horas más tarde de la hora deseada de acostarse) pueden beneficiarse de una técnica llamada **cronoterapia**, en la que la hora del inicio del sueño y la de despertarse son retrasadas de forma sucesiva hasta que el nuevo horario de inicio del sueño coincide con la hora deseada de acostarse.

**CONTROLES DE SALUD.** Las alteraciones del sueño son un tema que surge con frecuencia por parte de los padres durante los controles de salud; se estima que hasta 25% de los niños experimentan un problema de sueño significativo en algún momento durante la infancia. Aunque muchos problemas de sueño en los lactantes y los niños son transitorios y autolimitados, determinados factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos (temperamento difícil, enfermedad aguda o crónica, depresión materna, estrés familiar) predisponen al niño a una alteración del sueño más crónica. El sueño inadecuado o de mala calidad en los niños puede tener consecuencias negativas en varios dominios funcionales, como el estado de ánimo, el comportamiento, el aprendizaje y la salud. El impacto de los problemas de sueño en la infancia se intensifica por su efecto directo sobre el sueño de los padres, lo cual produce fatiga diurna, alteraciones del estado de ánimo y una disminución del nivel de eficacia de la crianza.

Por tanto, es especialmente importante para los pediatras cribar y reconocer los trastornos de sueño en los niños y adolescentes durante las visitas del niño sano. Estas consultas son una oportunidad para educar a los padres sobre el sueño normal en los niños y para enseñar estrategias para evitar el desarrollo de los problemas de sueño (prevención primaria) o su cronificación, si los problemas ya existen (prevención secundaria). El cribado apropiado del desarrollo para los trastornos del sueño debería tener lugar en el contexto de cada visita del niño sano y debería incluir un espectro de potenciales problemas de sueño; en la Tabla 18-11 se propone un algoritmo sencillo para el cribado de los problemas de sueño («BEARS»). Debido a que los padres no siempre son conscientes de los problemas de sueño, especialmente en los niños mayores y los adolescentes, también es importante preguntar al niño directamente sobre sus preocupaciones acerca del sueño. El reconoci-

TABLA 18-11. Algoritmo de cribado del sueño

El Instrumento BEAFIS se divide en 5 principales aspectos del sueño, lo cual proporciona un cribado completo para los principales trastornos del sueño que afectan a los niños de 2 a 18 años de edad. Cada aspecto del sueño tiene un grupo de «preguntas de inicio» para su uso en la entrevista clínica.

**B** = problemas para acostarse (del inglés, *Bedtimé*)

**E** = somnolencia diurna Excesiva

**A** = despertares (del inglés, *Awakenings*) durante la noche

**R** = Regularidad y duración del sueño

**S** = Ronquidos (del inglés, *Snoring*)

EJEMPLOS DE PREGUNTAS DE INICIO ADECUADAS PARA CADA EDAD

|                                  | Niño pequeño/preescolar (2-5 años)   | Niño en edad escolar (6-12 años)  | Adolescente (13-18 años)  |
|----------------------------------|--|---|---|
| Problemas para acostarse         | ¿Tiene su hijo problemas para acostarse? ¿para dormirse?                           | ¿Tiene su hijo problemas para acostarse? (P) ¿Tienes problemas para acostarte? (N)  | ¿Tienes problemas para dormir a la hora de acostarte? (N)   |
| Somnolencia diurna excesiva      | ¿Parece excesivamente cansado o muy somnoliento durante el día? ¿aún echa siestas? | ¿Tiene su hijo dificultades para levantarse por la mañana, parece somnoliento durante el día o echa siestas? (P) ¿Te sientes muy cansado? (N) | ¿Te notas muy somnoliento durante el día? ¿en el colegio? ¿conduciendo? (N)   |
| Despertares durante la noche     | ¿Se despierta mucho su hijo por la noche?  | ¿Parece que su hijo se despierta mucho por la noche? (P) ¿Te despiertas mucho por la noche? ¿Tienes dificultades para volver a dormir? (N)    | ¿Te despiertas mucho por la noche? ¿Tienes problemas para volver a dormir? (N)  |
| Regularidad y duración del sueño | ¿Tiene su hijo una hora regular para acostarse y levantarse? ¿Cuáles son?          | ¿A qué hora se acuesta y se levanta su hijo los días de colegio? ¿los fines de semana? ¿Cree que está durmiendo lo suficiente? (P)            | ¿A qué hora te acuestas normalmente las noches de los días de colegio? ¿los fines de semana? ¿Cuánto sueles dormir? (N) |
| Ronquidos                        | ¿Su hijo ronca o tiene dificultad para respirar por la noche?                      | ¿Su hijo ronca alto o todas las noches o tiene dificultad para respirar por la noche? (P)   | ¿Su hijo adolescente ronca alto o todas las noches? (P)   |

N, niño; P, padre.

miento y la evaluación de los problemas de sueño en los niños requiere tanto una comprensión de la asociación de los trastornos del sueño con las consecuencias diurnas, como la irritabilidad, el déficit de atención y el mal control de los impulsos como una familiaridad con los diagnósticos diferenciales apropiados para el desarrollo de las quejas de sueño que se presentan con frecuencia (dificultad para iniciar y mantener el sueño, episodios nocturnos ocasionales). La valoración de los patrones de sueño y los posibles problemas de sueño debería ser parte de la evaluación inicial de todos los niños que presentan problemas de comportamiento y/o académicos, especialmente el TDAH.

Las medidas preventivas eficaces comprenden la educación de los padres de los recién nacidos sobre las cantidades y los patrones normales del sueño. La capacidad para regular el sueño o para controlar los estados internos de la vigilia al inicio del sueño a la hora de dormir y para volver a dormir durante la noche comienza a desarrollarse en las primeras 12 semanas de vida. Por tanto, es importante recomendar que los padres pongan a sus hijos de 2-4 meses en la cama «somnolientos pero despiertos» para evitar la dependencia de la presencia de los padres al inicio del sueño y para fomentar la capacidad del lactante para «autotranquilizarse». Otros temas importantes relacionados con el sueño son el análisis de la importancia de horarios regulares para irse a dormir, rutinas para acostarse y objetos transicionales para los niños pequeños y proporcionar a los padres y los niños información básica sobre una buena «higiene del sueño» (v. tablas 18-3 y 18-4) y la cantidad adecuada de sueño.

Debe tenerse en cuenta el contexto cultural y familiar en el que se presentan los problemas de sueño de los niños. El colecho de los lactantes y sus padres es una práctica frecuente y aceptada en muchos grupos étnicos, incluidos los afroamericanos, los hispanos y los procedentes del sudeste asiático. El objetivo de la «autotranquilización» independiente en los lactantes pequeños puede no ser compartido por estas familias. Por otra parte, la instauración del colecho por los padres como intento de abordar un problema del sueño subyacente, más que una elección de estilo de vida, probablemente sólo proporcionará un alivio temporal del problema y puede sentar la base de problemas de sueño más significativos.

**EVALUACIÓN DE LOS PROBLEMAS PEDIÁTRICOS DEL SUEÑO.** La evaluación clínica de un niño que presenta un problema de sueño implica la obtención de una historia médica cuidadosa para valorar las potenciales causas médicas de las alteraciones del sueño, como las alergias, los fármacos concomitantes y las entidades dolorosas agudas o crónicas. Es importante una historia del desarrollo debido a la asociación previamente mencionada de los problemas de sueño con los retrasos del desarrollo y los trastornos autistas. La valoración del nivel actual de

funcionamiento del niño (colegio, hogar) es una parte clave de la evaluación de las posibles secuelas en el estado de ánimo, el comportamiento y neurocognitivas de los problemas del sueño. Los patrones actuales de sueño, como la duración habitual del sueño y el horario de vigilia-sueño, con frecuencia se valoran mejor mediante un diario del sueño, en el que los padres registran los comportamientos diarios del sueño durante un período extenso. La revisión de los hábitos de sueño, como las rutinas para ir a acostarse, la ingesta diaria de cafeína y el ambiente del sueño (p. ej., temperatura, nivel de ruido) puede revelar factores ambientales que contribuyan a los problemas de sueño. Debe obtenerse información sobre los síntomas nocturnos que pueden indicar la presencia de un trastorno del sueño de etiología médica, como la AOS (ronquidos de alta intensidad, atragantamientos o boqueadas, sudoración) o los movimientos periódicos de las extremidades (sueño inquieto, movimientos repetitivos de patada). Raramente se requiere un estudio del sueño nocturno en la evaluación de un niño con problemas de sueño a menos que existan síntomas que sugieran AOS o movimientos periódicos de las piernas, características poco habituales de los episodios nocturnos ocasionales o la somnolencia diurna no explicada.

- AAP Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2002;9(4):704-712.
- Carskadon MA, Ed: *Adolescent Sleep Patterns: Biological, Social, and Psychological Influences*. New York, Cambridge University Press, 2002.
- Hiscock H, Wake M: Randomised controlled trial of behavioural infant sleep interventions to improve infant sleep and maternal mood. *BMJ* 2002;324:1062-1065.
- Jenni OG, O'Connor BB: Children's sleep: An interplay between culture and biology. *Pediatrics* 2005;115:204-216.
- Lipton AJ, Gozal D: Treatment of obstructive sleep apnea in children: Do we really know how? *Sleep Med Rev* 2003;7(1):61-80.
- Millman R, Kaplan D, Carskadon M, et al: Excessive sleepiness in adolescents and young adults: causes, consequences, and treatment strategies. *Pediatrics* 2005;115(6):1774-1786.
- Mindell J, Owens J: *A Clinical Guide to Pediatric Sleep: Diagnosis and Management of Sleep Problems in Children and Adolescents*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
- Owens J, Witmans M: Sleep problems. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2004;34(4):154-179.
- Owens J, Babcock D, Blumer J, et al: The use of pharmacotherapy in the treatment of pediatric insomnia in primary care: Rational approaches. A Consensus Meeting Summary. / *Clin Sleep Med* 2005;1(1):49-51.
- Pelayo R, Chen W, Monzón S, Guilleminault C: Pediatric sleep pharmacology: You want to give my kid sleeping pills? *Pediatr Clin N Am* 2004;51: 117-134.

Rosen CL: Obstructive sleep apnea syndrome in children: Controversies in diagnosis and treatment. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:153-167.

Schectet M: AAP Technical report: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2002;109(4):1-20.

Sheldon SH: Parasomnias in childhood. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:69-88.

Sheldon SH, Ferber R, Kryger MH (editors): *Principles and Practices of Pediatric Sleep Medicine*. Philadelphia, Elsevier, 2005.

Whiteford L, Fleming P, Henderson AJ: Who should have a sleep study for sleep related breathing disorders? *Arch Dis Child* 2004;89:851-855.

# Parte III ■ Trastornos psicológicos

## Capítulo 19 ■ Evaluación y entrevista

### LA ENTREVISTA CLÍNICA • Mary Margaret Gleason, Prachi Shah y Neil W. Boris

La entrevista clínica es una de las principales ayudas diagnósticas y una forma importante de implicar a los pacientes y a sus familias en el manejo activo de su atención (v. cap. 5). La mayoría de los pediatras se sienten relajados preguntando a los niños y sus padres acerca de los signos y síntomas, los antecedentes médicos y revisando los síntomas relacionados con la enfermedad física. Otros aspectos de la vida del paciente, como el funcionamiento psicosocial, reciben menos atención durante las interacciones con el mismo. Los problemas sociales y emocionales tienen un efecto importante sobre el curso de la enfermedad, el cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas y la utilización de los recursos. Los padres esperan que los pediatras pregunten acerca de aspectos psicosociales, aunque a menudo son reacios a exponerlos ellos mismos.

Los pediatras pueden utilizar las entrevistas clínicas para mejorar su relación con el paciente y la familia, evaluar el estado emocional de los pacientes y para descubrir signos de malestar o alteraciones psicosociales dentro del contexto familiar. El éxito de la entrevista clínica se ve aumentado empleando un abordaje evolutivo y algunos principios de la evaluación familiar (v. cap. 5).

#### PRINCIPIOS GENERALES DE LA ENTREVISTA CLÍNICA

Para evaluar el estado emocional de un niño o el funcionamiento familiar son necesarias habilidades específicas. Hay algunos principios generales de la entrevista y la evaluación cuya consideración resulta útil. Una comunicación eficaz precisa que la atención sea continua; el que la puerta esté cerrada y no haya interrupciones favorece la buena marcha de la entrevista. Mantener la privacidad durante la entrevista aumentará la cantidad de información compartida y esto es especialmente importante cuando se abordan aspectos psicosociales delicados. En las situaciones en las que no sea fácil mantener la privacidad (p. ej., en una sala abierta), los pediatras deben ser siempre conscientes de que el paciente (o la familia) pueden no sentirse suficientemente cómodos para compartir información relevante. Igualmente importante es la necesidad de abordar abiertamente con los pacientes y los padres aspectos acerca de la confidencialidad antes de la valoración clínica.

Es importante reservar el tiempo suficiente para la entrevista. El primer objetivo es establecer una buena relación tanto con la familia como con el niño. Este proceso a menudo se inicia desarrollando formas de interacción adaptadas al estadio evolutivo del niño. Por ejemplo, puede jugarse al cucutrás con un niño pequeño o hablar de deportes a un niño que lleve una gorra de béisbol. Tras el acercamiento al niño, resulta útil otorgar al cuidador acompañante la oportunidad de exponer sus preocupaciones. Una *entrevista centrada en la familia* hace referencia al método de guiar a los pacientes o a sus padres a través de la entrevista permitiéndoles de forma explícita que expresen sus preocupaciones más importantes. Con la práctica, no lleva más tiempo centrarse en las preocupaciones del paciente o su progenitor que «conducir» la entrevista. El diálogo centrado en la «agenda» del paciente o su familia a menudo se acompaña de menos malentendidos. Tanto los cuidadores como los pacientes (en especial los adolescentes) a menudo solicitan atención médi-

ca para discutir una **agenda oculta**. Las agendas ocultas pueden relacionarse con aspectos psicosociales que el paciente puede preferir no abordar a menos que perciba que el médico ha creado una oportunidad adecuada durante la consulta. Si se emplea un abordaje centrado en la familia se aumentan las oportunidades. Uno de los factores determinantes de las demandas por mala práctica es la comunicación médico-paciente (o médico-familia) inadecuada y, desde la perspectiva del paciente, «no ser escuchado» es el principal problema de comunicación. La entrevista centrada en la familia mejora la recogida de la información y aumenta la satisfacción del paciente, lo que en último término mejora el cumplimiento.

Prestando una atención cuidadosa a los indicios no verbales se puede reunir también una gran cantidad de datos durante la entrevista. El hecho de estar atento a los indicios no verbales y comentarlos forma parte de una entrevista eficaz. Un adolescente que está inexpresivo y desvía la mirada se encuentra claramente incómodo. Si el médico percibe esto y pregunta delicadamente acerca de lo que podría estar molestándole, está creando una oportunidad para contactar con el adolescente. Los pacientes con problemas psicosociales que no son abordados pueden regresar repetidamente o buscar asistencia en otro lugar.

Una entrevista es una interacción recíproca, y la forma en la que el médico proporciona información puede influir sobre el resultado médico. Los pacientes responden tanto a los signos verbales como a los no verbales. El lenguaje debe ser claro y si se cree que el lenguaje puede afectar a la comunicación en cualquiera de los sentidos, se debe contar con intérpretes entrenados. Aunque a menudo puede resultar tentador utilizar a un niño como intérprete, se recomienda encarecidamente no utilizar esta práctica, porque los padres pueden que no sean capaces de expresar fácilmente sus preocupaciones y los niños pueden cambiar la información que van a transmitir (v. cap. 4). Resulta útil comunicarse con los padres cuando se proporciona información para asegurar la comprensión. Los detalles como el sentarse para hablar con el padre o el paciente pueden demostrar que el pediatra valora la interacción y la relación con el paciente y su familia. Si se establece contacto ocular y se utiliza un tono de voz positivo cuando se explican las pautas de medicación aumentará la probabilidad de que el paciente o sus padres comprendan la información. El cumplimiento será mayor si se proporcionan instrucciones escritas de forma legible, una explicación clara acerca de los motivos existentes para utilizarla e instrucciones para el seguimiento.

Aunque la mayoría de los pediatras carece del tiempo o de la formación necesaria para realizar una entrevista psiquiátrica a fondo, utilizan gran parte del tiempo de consulta abordando temas sobre la conducta del niño. La familiaridad con los instrumentos de cribado disponibles y su utilización permiten al profesional consolidar las impresiones acerca de los aspectos psicosociales, al obtener datos más exhaustivos. La página web sobre salud mental: The bright futures in practice (<http://brightfutures.aap.org/web/>) proporciona cuestionarios específicos que pueden ayudar a la hora de realizar el cribado. El **cuestionario de síntomas pediátricos** es un cuestionario de 35 puntos acerca del funcionamiento psicosocial de los hijos que debe ser respondido por los padres y que puede ser un complemento útil a la entrevista clínica (fig. 19-1). Para los niños que presenten síntomas claros, el **cuestionario de control de la conducta infantil** ayuda a agrupar los síntomas. Los informes de los profesores también pueden resultar de utilidad si existen dudas de que la percepción de los padres pueda ser diferente de la actitud del niño en el colegio. Estos cuestionarios no proporcionan diagnósticos, pero pueden ayudar a determinar qué intervención o qué remisión a otro especialista podría ser más adecuada. Incluso los niños que no parecen sufrir un trastorno específico, pero que presentan dificultades en el contexto de las relaciones con los padres o con los niños de su misma edad, pueden requerir un apoyo adicional o incluso ser remitidos para recibir ayuda psicológica.



## Cuestionario de síntomas pediátricos (CSP)

En los niños la salud física y la emocional van de la mano. Como los padres suelen ser los primeros en darse cuenta de los problemas en la conducta de sus hijos, en sus emociones o en su aprendizaje, usted puede ayudar a que su hijo reciba la mejor atención posible respondiendo a estas preguntas. Indique, por favor, qué frase describe mejor a su hijo.

Por favor, realice una marca debajo del apartado que describa mejor a su hijo:

|  |    | Nunca | A veces | A menudo |
|--|----|-------|---------|----------|
| 1. Se queja de dolor   | 1  |       |         |          |
| 2. Pasa más tiempo solo                                      | 2  |       |         |          |
| 3. Se cansa fácilmente, tiene poca energía                   | 3  |       |         |          |
| 4. Está nervioso, incapaz de estarse quieto                  | 4  |       |         |          |
| 5. Tiene problemas con los profesores                        | 5  |       |         |          |
| 6. Está menos interesado en el colegio                       | 6  |       |         |          |
| 7. Actúa como dirigido por un motor                          | 7  |       |         |          |
| 8. Sueña despierto demasiado                                 | 8  |       |         |          |
| 9. Se distrae fácilmente                                     | 9  |       |         |          |
| 10. Teme las situaciones nuevas                              | 10 |       |         |          |
| 11. Se siente triste, infeliz                                | 11 |       |         |          |
| 12. Se encuentra irritable, enfadado                         | 12 |       |         |          |
| 13. Se siente desesperanzado                                 | 13 |       |         |          |
| 14. Tiene problemas de concentración                         | 14 |       |         |          |
| 15. Está menos interesado en los amigos                      | 15 |       |         |          |
| 16. Se pelea con otros niños                                 | 16 |       |         |          |
| 17. Falta al colegio   | 17 |       |         |          |
| 18. Sus calificaciones escolares están empeorando            | 18 |       |         |          |
| 19. Está deprimido   | 19 |       |         |          |
| 20. Cuando acude al médico, éste no encuentra nada anormal   | 20 |       |         |          |
| 21. Tiene alteraciones del sueño                             | 21 |       |         |          |
| 22. Se preocupa demasiado                                    | 22 |       |         |          |
| 23. Quiere estar con usted más que antes                     | 23 |       |         |          |
| 24. Cree que es malo   | 24 |       |         |          |
| 25. Asume riesgos innecesarios                               | 25 |       |         |          |
| 26. Se lesiona con frecuencia                                | 26 |       |         |          |
| 27. Parece que no se lo pasa tan bien                        | 27 |       |         |          |
| 28. Actúa como si fuera más pequeño que los niños de su edad | 28 |       |         |          |
| 29. No obedece a reglas                                      | 29 |       |         |          |
| 30. No expresa sus sentimientos                              | 30 |       |         |          |
| 31. No comprende los sentimientos de otras personas          | 31 |       |         |          |
| 32. Se burla de la gente                                     | 32 |       |         |          |
| 33. Culpa a otros de sus problemas                           | 33 |       |         |          |
| 34. Se apropia de cosas que no le pertenecen                 | 34 |       |         |          |
| 35. Se niega a compartir                                     | 35 |       |         |          |

Puntuación total \_\_\_\_\_

¿Sufre su hijo problemas emocionales o de conducta por los que necesita ayuda?

( ) No ( ) Sí

¿Existe algún tipo de ayuda que usted quisiera que su hijo recibiera respecto a estos problemas?

( ) No ( ) Sí

En caso afirmativo, ¿qué tipo de ayuda? \_\_\_\_\_



## CONSIDERACIONES PARA TODAS LA EDADES

El bienestar de la esfera emocional y conductual debe valorarse en cada revisión del niño sano, comenzando en la primera visita. Las consultas prenatales pueden resultar de utilidad para comprender las expectativas de la familia, las estrategias empleadas para afrontar las situaciones y su nivel de estrés. La explicación de las reglas básicas acerca de cuándo y cómo llamar pidiendo ayuda resulta alentador a los padres. A medida que el niño se desarrolla, los **consejos anticipadores** acerca de qué puntos generan estrés con frecuencia les resulta fundamental a los padres. El proporcionar de modo rutinario información acerca de libros o páginas web para padres es muy valorado por la mayoría de los padres.

La utilización de entrevistas centradas en la familia no significa que el pediatra deba eliminar el programa de trabajo de una visita dada. El pediatra debe descartar la existencia de depresión materna, una enfermedad que afecta de modo significativo al desarrollo emocional de los niños pequeños y al pronóstico médico. Los efectos de la depresión materna en el desarrollo pueden observarse en la 1.ª semana de vida, cuando los lactantes de madres deprimidas muestran alteraciones en las respuestas fisiológicas y cambios en la activación electroencefalográfica. La depresión materna se asocia con una respuesta materna inadecuada a su hijo y, con el paso del tiempo, con una relación de apego insegura por parte del niño. Los médicos de atención primaria se encuentran en la posición óptima para descartar la depresión puerperal, ya que las madres no vuelven a revisión con su ginecólogo hasta la 6.ª semana posparto. El despistaje posparto acerca del estado de ánimo y del funcionamiento puede realizarse con el sistema de despistaje de 2 preguntas del departamento de salud pública de EE.UU. («¿Se ha sentido abatida, deprimida o desesperanzada? y ¿Ha percibido falta de interés por hacer cosas o que no disfruta al hacerlas?»). Es importante recordar que la «**depresión puerperal**» sólo dura 10 días; por lo que los cambios de humor que se prolonguen más de 10 días deben ser estudiados. Resulta útil contar en la consulta con copias de formularios formales de despistaje, como la escala de depresión posnatal de Edimburgo o el inventario de depresión de Beck para ayudar a decidir qué padres necesitan ser remitidos para tratamiento. La mayoría de los padres deprimidos estarán dispuestos a rellenar un cuestionario de detección selectiva y la mayoría se sienten aliviados cuando pueden compartir sus dificultades. El pediatra que detecta una depresión en los padres y realiza una derivación correcta puede mejorar el curso del desarrollo del niño afectado.

La **violencia familiar** es otro problema común que se asocia con consecuencias sobre el desarrollo de los niños (v. cap. 35). No existen indicadores demográficos sencillos sobre qué familias poseen un mayor riesgo de sufrir violencia doméstica. La violencia de pareja afecta a todos los grupos socioeconómicos. Muchos médicos se sienten ansiosos al hacer preguntas acerca de violencia doméstica, pero las preguntas acerca de la situación familiar pueden conducir fácilmente a las preguntas pertinentes. Por ejemplo, afirmando primero: «En esta visita siempre pregunto acerca del modo en que los padres del niño controlan su estrés, ¿qué tal a este respecto?», el pediatra sugiere que las preocupaciones de la familia también las hace suyos. Una pregunta que se puede formular después de ésta es: «Como saben, algo que realmente afecta a los niños es que sus padres discutan y sobre todo que se peleen físicamente, ¿ha ocurrido esto alguna vez en su hogar?». Los datos indican que, cuando se pregunta, tanto las víctimas como los agresores proporcionarán detalles acerca de la violencia familiar. Como los padres suelen encontrarse más cómodos hablando de estos temas cuando el niño no está presente, el pediatra les debe ofrecer esta opción.

Cuando el pediatra tenga noticias de peleas físicas en el hogar, debe preguntar acerca de la situación actual y **evaluar** directamente la **seguridad de la familia**, incluyendo la seguridad física y emocional del niño. A los padres afectados por la violencia de pareja se les debe proporcionar información acerca de los recursos sobre violencia doméstica disponibles en la comunidad, especialmente sobre los centros de acogida locales. Las líneas telefónicas, como la línea nacional contra la violencia doméstica (1-800-799-SAFE) resultan útiles para los padres envueltos en relaciones violentas. Las mujeres que viven en una relación violenta raramente la abandonan la 1.ª vez que un profesional aborda el tema. Sin embargo, este retraso no debe ser interpretado como incumplimiento. El seguimiento estrecho de las familias tras discutir el tema de la violencia es fundamental, y se debe estimular a los padres repetidamente para que consideren su seguridad y la de su familia. Siempre

que un cuidador denuncie la existencia de violencia familiar resulta imprescindible realizar un despistaje del maltrato infantil, que con frecuencia se asocia con la violencia doméstica (v. cap. 36).

Existen muchos indicios que apuntan a que la violencia familiar en curso afecta negativamente a los niños. Sin embargo, no existe un perfil clínico definido del niño afectado. Los síntomas comunes asociados con la violencia familiar son la agresividad, las alteraciones conductuales, el fracaso escolar, la ansiedad y los cambios de humor. Los cuestionarios estructurados, como el Child Behavior Checklist, son útiles para el despistaje de los niños muy sintomáticos. Resulta importante obtener datos de más de 1 fuente (padres, profesores). La valoración del funcionamiento conductual de los niños debe considerar en primer lugar el estado del desarrollo del niño. El pediatra que observe en profundidad la interacción padre-hijo y que entreviste a los niños con destreza será capaz de identificar pronto a aquellos con problemas psicosociales. La identificación precoz de los niños con problemas psicosociales, cuando se asocia con la intervención apropiada, se acompaña de una mejoría en el desarrollo.

## LA ENTREVISTA A LOS NIÑOS EMPLEANDO UN ABORDAJE DEL DESARROLLO

**LACTANCIA Y PRIMERA INFANCIA.** Los lactantes y los niños pequeños tienen una gran capacidad para formar recuerdos, aunque no dispongan de un lenguaje para describirlos. Esto quiere decir que las visitas frecuentes al médico antes de los 3 años de edad pueden proporcionar de forma colectiva un «recuerdo positivo» para un niño concreto, que después pueda convertirse en una de las piezas con que construir una relación positiva y significativa entre el médico y el niño y su familia. Los niños en esta etapa del desarrollo aprenden a través de las experiencias sensoriales. Un tono de voz suave y el manejo cuidadoso del lactante son aspectos importantes para ganarse la confianza del mismo y que éste se encuentre cómodo con el médico. El médico que interacciona activamente con los niños pequeños, aunque sea por un corto periodo de tiempo, estará creando las piezas con las que construir una relación positiva. Además, al prestar atención directa a los niños pequeños casi siempre se consigue tranquilizar a los padres. Los lactantes y los niños pequeños son expertos en percibir la ansiedad de los padres.

Hacia el final del primer año de vida, el niño comienza a mostrar una relación de vínculo enfocada en su cuidador principal. A los 10 meses de edad, el niño explorará los ambientes poco familiares, pero cuando se sienta afligido regresará al cuidador para recibir soporte emocional. Si a los 18 meses el niño afligido duda a la hora de solicitar soporte del cuidador primario, el pediatra debe preocuparse por la calidad del vínculo entre los padres y el hijo. El médico observador puede valorar el desarrollo de la relación de vínculo porque la típica consulta médica de revisión es suficientemente estresante para el niño como para obtener información importante acerca de si busca, o no, la protección de su cuidador. El cuestionario para la valoración social y emocional de los lactantes y de los niños en la primera infancia es un instrumento de despistaje validado que resulta especialmente útil cuando el pediatra está preocupado por el desarrollo emocional o social de un niño. El cuestionario de aulismo en los niños en la primera infancia también resulta útil en aquellos niños que mantienen un contacto social verbal o no verbal limitado con sus cuidadores.

**NIÑOS EN EDAD PREESCOLAR.** Las capacidades cognitivas y verbales permiten a los niños en edad preescolar anticiparse a las visitas al médico con cierta ansiedad. A esta edad, los niños con frecuencia interpretan los procedimientos médicos, como los pinchazos de aguja, como un castigo por ser malos. Las pegatinas u otros regalos pequeños pueden ayudar a contrarrestar esta forma natural de pensar y enriquecer la relación con el paciente en edad preescolar.

La revisión del niño preescolar también debe servir para valorar aspectos de la salud y el bienestar emocional del niño. Aunque la mayoría de los niños con alteraciones de conducta leves no presenta trastornos psiquiátricos importantes, 1 de cada 10 preescolares presenta un trastorno conductual o emocional clínicamente significativo, como el trastorno por hiperactividad con déficit de atención (THDA), una depresión o un cuadro de ansiedad. La utilización de pegatinas de colores en la historia clínica cuando los padres refieren alteraciones de la alimentación, del sueño o de conducta permiten al médico preguntar en una consulta pos-

tenor si la Intervención conductual recomendada ha sido electiva. Cuando las intervenciones básicas, como la enseñanza de la técnica del «tiempo muerto» no resultan eficaces, es importante explorar los síntomas en mayor profundidad, reevaluar el diagnóstico y reconsiderar el plan, lo que posiblemente incluye la remisión a un especialista en salud mental. No se deben pasar por alto los informes sobre expulsiones totales o temporales de las guarderías o centros preescolares. La agresividad precoz (incluso antes de los 3 años de edad) es bastante estable a lo largo del tiempo y es una conducta predictiva de un trastorno evolutivo de la salud mental. Las intervenciones centradas en la familia son eficaces, aunque cuanto más duradero sea el patrón de agresividad y desafío, más difícil será su tratamiento. Otro síntoma importante es la **anhedonia**, que consiste en que el niño apenas disfruta con ninguna actividad, que a menudo se acompaña de una gran irritabilidad. La anhedonia es el factor predictivo más específico de depresión clínicamente significativa en preescolares, mientras que el **llanto excesivo** es el más sensible. Los síntomas de ansiedad persistentes, como el miedo a separarse de sus cuidadores, también requieren atención, en especial cuando la ansiedad del niño afecta al funcionamiento familiar (absentismo laboral de los padres o que el niño no acuda al centro preescolar).

**NIÑOS EN EDAD ESCOLAR.** A medida que los niños alcanzan la edad escolar es importante preguntarles (con un lenguaje adecuado para su nivel de desarrollo) directamente acerca de sus intereses al principio de cualquier interacción. La anotación de intereses o comentarios específicos en la historia clínica del paciente puede ser útil para continuar con nuestras preguntas en entrevistas posteriores. Los niños en edad escolar agradecen que el personal médico, personalizando en el pediatra que personaliza la visita, recuerde sus intereses, lo que refuerza la relación médico-paciente. Este esfuerzo se verá recompensado durante los años de la adolescencia, cuando la típica sospecha de la autoridad del adulto se ve moderada si el adolescente percibe que el médico está interesado y presta atención.

En una revisión completa se debe valorar el funcionamiento emocional del niño. En el niño en edad escolar, los trastornos psiquiátricos más frecuentes son el trastorno por hiperactividad con déficit de atención (THDA; v. cap. 31), la depresión mayor (v. cap. 25), los cuadros de ansiedad (v. cap. 24) y los trastornos del aprendizaje (v. cap. 32).

Preguntar a los niños y a sus padres acerca de los logros escolares, las relaciones con los amigos y el funcionamiento familiar es una forma adecuada de entrar en la esfera del funcionamiento emocional. Los problemas de atención, los trastornos del aprendizaje, y en ocasiones los cuadros de ansiedad, pueden identificarse en una conversación acerca de los problemas escolares. La dificultad en hacer amigos puede indicar retraso del desarrollo y/o déficit de las habilidades sociales. La creciente incidencia de **trastornos generalizados del desarrollo** requiere que el pediatra esté familiarizado con esta categoría diagnóstica (v. cap. 29). El funcionamiento familiar puede proporcionar pruebas acerca de la desunión entre los padres, las dificultades conductuales o emocionales del niño, los problemas de salud mental de los padres o el efecto de los factores que producen estrés familiar, como la pobreza, la violencia en la comunidad o la violencia doméstica. La atención cuidadosa durante la entrevista clínica del afecto del niño, de su expresión facial o sus emociones, proporcionará información acerca de su estado interior. Cuando los niños están tristes o ansiosos resulta importante preguntarles directamente acerca del motivo de su tristeza o ansiedad.

Aunque la forma hiperactiva del THDA se presenta en la edad escolar, la forma con déficit de atención es poco diagnosticada, sobre todo en las niñas. En los niños con dificultades escolares se debe realizar un cribado del THDA empleando cuestionarios de fácil disponibilidad, como la escala de valoración de THDA de Conner. Cuando los padres describen que el niño presenta irritabilidad u oposición, el pediatra debe sospechar un trastorno del humor, en especial si hay antecedentes familiares de esta patología. En la última década se ha reducido la edad a la que los niños comienzan a consumir drogas ilegales. En 2004, el 21,5% de los alumnos del segundo año de la enseñanza secundaria obligatoria declaró consumir sustancias ilícitas (v. cap. 113). Por tanto, es importante discutir el consumo de drogas con los niños en edad prepuberal.

**ADOLESCENTES.** Un momento clave del desarrollo del adolescente es cuando empieza a ganar autonomía respecto a sus padres o cuidadores (v. parte XII). El pediatra puede apoyar el aumento de autonomía es-

tructurando la interacción con el paciente de modo que se incluye tiempo a solas con él, sin la presencia de los padres. Esta práctica ofrece al adolescente una sensación de privacidad que aumenta la probabilidad de profundizar en asuntos que no se habrían comentado en presencia de los padres. La confidencialidad y sus límites son temas que deben ser abordados conjuntamente con el paciente y sus padres antes de que los padres abandonen la consulta. No todos los médicos piden a los padres que abandonen la consulta durante las revisiones periódicas, aunque los adolescentes valoran este tiempo y esta interacción mejora la calidad de la información obtenida y de la atención proporcionada. La exploración física de los adolescentes también se debe realizar cuando sus padres no estén presentes, a menos que el paciente diga lo contrario.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la adolescencia es un período «tormentoso y estresante», la mayoría de los adolescentes no experimenta más estrés en este estadio evolutivo que el que presentaron en otros. Las conductas de riesgo (consumo de alcohol, tabaco o drogas, actividad sexual) son frecuentes entre los adolescentes y la mayoría refiere sentir la presión de sus compañeros para asumir riesgos. La adolescencia también es un período en el que aumentan considerablemente las incidencias de varias enfermedades mentales importantes. La depresión mayor, el trastorno bipolar, el trastorno de angustia y la esquizofrenia son enfermedades crónicas que frecuentemente se presentan durante la adolescencia. La estabilización temprana de estos trastornos puede mejorar el pronóstico a largo plazo. Los índices de depresión en los adolescentes son equivalentes a los de los adultos, y el suicidio es la 3.ª causa más frecuente de muerte en la adolescencia. La adolescencia es un estadio durante el que suele producirse la consolidación de la orientación sexual y este proceso, especialmente en muchos de los jóvenes que se identifican como homosexuales, se asocia a un importante estrés, niveles elevados de conductas de riesgo y mayores tasas de intentos de suicidio (v. cap. 13).

En cada entrevista con un adolescente es necesario recopilar una anamnesis social. Se recomienda emplear un formato estructurado para evaluar en poco tiempo las conductas de riesgo, los factores estresantes sociales, la orientación y la identidad sexual, el consumo de drogas y el ajuste psicológico, y asegurar de este modo que se abordan todos los temas en la entrevista. Una herramienta que se utiliza con frecuencia durante la entrevista con los adolescentes es el **cuestionario HEADSS (Hogar, Salud, Educación, Trabajo, Actividades, Drogas, Depresión, Seguridad, Sexualidad)** (v. tabla 111-3). El empleo de un cuestionario para adolescentes ayuda a que el médico pregunte sobre estos temas y mejora la detección sistemática en el ámbito de la atención primaria. En la entrevista siempre debe incluirse el refuerzo positivo de las conductas saludables. Si se sospecha la existencia de una enfermedad mental, se debe incluir una revisión psiquiátrica de los síntomas. Como parte de dicha valoración, también se debe evaluar la ideación suicida (v. cap. 26). Indagar acerca del suicidio no favorece la ideación suicida. La **ideación suicida** puede ser **activa** (lo que refleja la idea de hacerse daño a uno mismo) o **pasiva** (un deseo de estar muerto sin un plan). El médico puede preguntar más fácilmente sobre este tema si cuenta con recursos para remitir al paciente y un plan de acción.

Con la práctica, una entrevista que se inicia con preguntas abiertas acerca del funcionamiento social y que termina investigando la presencia de ideación suicida se debe poder realizar con un adolescente en 15 minutos. Un buen contacto ocular, frases de transición adecuadas («ahora me gustaría preguntarte por algunos temas acerca de los que suelo preguntar a los adolescentes») y la utilización de la reflexión y la aprobación pueden ayudar a tranquilizar a la mayoría de los adolescentes. La creación de una atmósfera en la que el adolescente tenga permiso para comentar sus preocupaciones más privadas tiene una importancia crítica. Incluso cuando el adolescente niegue la ideación suicida, el consumo de drogas o la violencia de pareja, preguntar sobre estos temas muestra que el médico está dispuesto a hablar acerca de temas delicados.

Para los progenitores, cuidar de un adolescente puede suponer un reto. La comunicación abierta entre los padres y su hijo promueve que el adolescente se adapte de forma positiva. Sin embargo, es frecuente que los padres sientan que están «desconectados» de sus hijos adolescentes, en parte porque la influencia de los compañeros se vuelve cada vez más importante durante la adolescencia, lo que da lugar a un cierto aislamiento de los padres. En este estadio del desarrollo, el pediatra puede desempeñar el papel de «entrenador de padres» de una forma bastante eficaz tanto modelando (p. ej., pidiendo reunirse con el paciente a solas

para hablar de los temas que tienen que ver con la adolescencia) como sugiriendo que el progenitor haga con frecuencia lo mismo. De nuevo, tratar las preocupaciones específicas de los padres es importante y hay muchos libros y páginas web que proporcionan información de «apoyo» a un médico muy ocupado ([www.aap.org/parents.html](http://www.aap.org/parents.html)). Los padres por lo general apreciarán que se les indique a qué recursos y libros acudir.

Cuando las intervenciones básicas sobre los padres, el niño y el personal escolar no conducen a la mejora del funcionamiento, está indicada la remisión a un profesional de la salud mental. Es importante que los pediatras eviten transmitir que la derivación a un especialista en salud mental es el último recurso. La necesidad de una consulta a un especialista en salud mental debe expresarse como una necesidad conjunta de ayuda de la familia y del médico en áreas en las que otro especialista es experto, dejando claro que la colaboración del médico y la familia en el manejo de las demás necesidades de salud del niño permanece intacta. Para que sea más eficaz, la remisión debe comenzar con una llamada al especialista en salud mental tras obtener el permiso por escrito de los padres para intercambiar información médica. Los resultados de los instrumentos de detección selectiva empleados con el padre o el profesor que han sido comentados en esta sección pueden ser de utilidad para el médico al que se remite el paciente.

**CONSULTA PSIQUIÁTRICA.** Una consulta psiquiátrica puede ser una parte valiosa de la evaluación de los síntomas del niño (incluso de los síntomas «físicos») o del estrés y la discordia familiar. El médico debe informar tanto a los padres como al niño de los que se pretende evaluar en la consulta psiquiátrica. El consentimiento del niño es útil y suele ser fácil de obtener cuando se explican las razones de la derivación y cuando se facilita al niño una idea de lo que se puede esperar. Tanto los padres como los médicos tienen a su disposición información útil acerca de la evaluación psiquiátrica. La American Academy of Child and Adolescent Psychiatry ha publicado pautas estandarizadas para la evaluación psiquiátrica de lactantes, niños y adolescentes y en la página web ([www.aap.org](http://www.aap.org); v. recursos para familias) o por teléfono se pueden conseguir hojas gratuitas, imprimibles, de «información para familiares» acerca de diversos síntomas psiquiátricos. La necesidad de una consulta a un especialista en salud mental debe expresarse como una necesidad conjunta de ayuda de la familia y del médico en áreas en las que otro especialista es experto, dejando claro que la colaboración del médico y la familia en el manejo de las demás necesidades de salud del niño permanece intacta.

- Briggs-Gowan MJ, Carter AS, Irwin JR, et al: Brief infant-toddler social and emotional assessment: Screening for social-emotional problems and delays in competence. *J Pediatr Psychol* 2004;29:143-155.
- Carlat DJ: The psychiatric review of symptoms: A screening tool for family physicians. *Am Fam Physician* 1998;58:1617-1624.
- Ellingson KD, Briggs-Gowan MJ, Carter AS, et al: Parent identification of early emerging child behavior problems: Predictors of sharing parental concern with health providers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:766-772.
- Kim-Cohen J, Moffitt TE, Taylor A, et al: Maternal depression and children's antisocial behavior. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:173-181.
- McLennan JD, Kotelnick M, Cho H: Prevalence, persistence, and correlates of depressive symptoms in a national sample of mothers of toddlers. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1316-1323.
- Ozer EM, Adams SH, Lustig JL, et al: Increasing the screening and counseling of adolescents for risky healthy behaviors: A primary care intervention. *Pediatrics* 2005;115:960-968.
- Smith RC, Marshall-Dorsey AA, Osborn GG, et al: Evidence-based guidelines for teaching patient-centered interviewing. *Patient Educ Conns* 2000;39:27.
- Stein MT, Coleman WL, Epstein RM: "We've tried everything and nothing works": Family-centered pediatrics and clinical problem-solving. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22:S55-S60.
- Virshup BB, Oppenberger AA, Coleman MM: Strategic risk management: Reducing malpractice claims through more effective patient-doctor communication. *Am J Med Qual* 1999;14:153-159.
- Weissman MM, Pilowski DJ, Wickramaratne PJ, et al: Remissions in maternal depression and child psychopathology. *JAMA* 2006;295:1389-1398.
- Zuckerman B, Parker S, Kaplan-Sanoff M, et al: Healthy steps: A case study of innovation in pediatric practice. *Pediatrics* 2004;114:820-826.

## Capítulo 20 ■ Tratamiento psicológico de los niños y adolescentes

### Richard Dalton y Neil W. Boris

#### 20.1 • ENFERMEDAD Y MUERTE

Los médicos deben centrarse en el malestar de los pacientes en vez de en una clasificación de las manifestaciones clínicas determinadas orgánica o psicológicamente. Todos los fenómenos clínicos se relacionan con varios niveles organizativos: molecular, anatómico, fisiológico, intrapsíquico, interpersonal, familiar y social. Desde el principio se deben evaluar los aspectos psicológicos de la enfermedad y los médicos deben actuar como un modelo para los padres y niños mostrando interés por los sentimientos de los niños y demostrando que es posible y adecuado comunicar el malestar con palabras.

Los retos a los que los **niños hospitalizados** se deben enfrentar comprenden la separación, la adaptación a un nuevo entorno y a múltiples cuidadores, la relación con otros niños enfermos, el ser sometidos a intervenciones incómodas o que les dan miedo y, en ocasiones, la experiencia de desorientación por los cuidados intensivos, la anestesia, y la cirugía. Con el fin de ayudar a mitigar los posibles problemas, una visita previa al ingreso suele ser importante para conocer al personal que atenderá al niño y para que éste haga preguntas acerca de lo que ocurrirá. Con la mayoría de los niños, en especial con los niños menores de 5-6 años, si es factible, los padres deben estar en la misma habitación que ellos. Los programas recreativos y de socialización activos y creativos resultan de utilidad, con horarios de visita tolerantes (incluida la visita de hermanos y amigos), posibilidad de estancia de los padres y oportunidades de expresar mediante la representación con muñecos los procedimientos temidos. Son muy importantes las actitudes sensibles, comprensivas y de aceptación hacia los niños y padres por parte del personal hospitalario. A menudo existe una tensión subyacente entre los cuidadores hospitalarios y los padres. Las rutinas y los horarios del hospital suelen servir para complicar la relación entre los padres y el personal hospitalario. La culpa y el enfado pueden complicar innecesariamente una situación ya de por sí difícil.

La **atención ambulatoria** en centros o consultas en los que los pacientes reciben una asistencia discontinua por una serie de médicos, cuya intercomunicación suele ser limitada, puede crear un problema. Los padres suelen sentirse confundidos e incapaces de verbalizar sus preocupaciones acerca de sus hijos. Las recomendaciones acerca de la atención pueden ser inapropiadas o irrelevantes y el cumplimiento de los consejos o las normas descende en gran medida. Habitualmente, al final de cualquier actividad diagnóstica o terapéutica inicial, los médicos deben preguntar si hay otras cosas de las que los padres o los niños deseen hablar durante la visita. El conflicto entre las expectativas de los profesionales acerca del uso de los servicios de urgencias atestados y lo que los pacientes necesitan puede dar lugar a confusión. Cuando estas expectativas diferentes se examinan de forma crítica, se pueden encontrar formas de aprovechar de una manera más eficaz los patrones de uso de los servicios de urgencias.

En los **niños con una enfermedad crónica o mortal**, los pacientes y los padres experimentan cada síntoma como una amenaza a la integridad física o la vida del niño. Cuanto más grave sea la situación clínica, mayor será la intensidad de las emociones suscitadas. A los 9 años los niños comienzan a concebir la muerte como algo más que simplemente marcharse. Los adolescentes piensan en la muerte en términos filosóficos, parecido a los adultos, aunque con menor experiencia (v. caps. 38 y 40).

Cuando un niño padece una enfermedad crónica que acorta la vida, los padres necesitan el apoyo precoz de los médicos para desarrollar una comprensión relativamente libre de culpa de la enfermedad y de su tratamiento. Necesitan consejo para ayudarles a contestar sin problemas las preguntas de su hijo acerca de la enfermedad. Los niños pequeños toman ejemplo de sus padres. En el caso de niños mayores, especialmente en los adolescentes, los padres deben estar preparados para enfrentarse al enfado de sus hijos a causa de su destino. Los niños necesitan tanto la fuerza psicológica y los recursos de sus padres como la disponibilidad y la objetividad de su médico. Los hermanos de un niño enfermo precisan

información acerca de la enfermedad, además del apoyo y la atención de los padres en relación con sus propias necesidades.

Los médicos deben ofrecer esperanza y alivio del malestar y estar listos para ayudar a los niños y los padres a evitar minusvalías psicológicas emocionalmente invalidantes. Los padres deben ser animados a atender a sus propias necesidades, incluso cuando ello requiera la separación temporal y quizá repetida de su hijo. En ocasiones esto puede ayudar a que el niño aprenda a tolerar la frustración. Los padres de niños con enfermedades crónicas o mortales pueden darse apoyo entre sí de una forma creativa en reuniones de grupo con la supervisión profesional de médicos, psicólogos o trabajadores sociales.

En **procesos fulminantes potencialmente mortales**, la intensidad de la ansiedad, la culpa y la desesperación de los padres puede ser mayor que en enfermedades más crónicas. Con la mayoría de los niños mayores de 9 o 10 años lo más útil es hablar objetivamente de la enfermedad con el niño, en lo referente al diagnóstico y al pronóstico, pero siempre ofreciendo una esperanza realista. Los niños generalmente no preguntan al médico si se van a morir o cuándo, aunque pueden mostrar sus miedos a otro personal del hospital. Los niños pequeños principalmente quieren estar seguros de que sus padres no les van a abandonar y de que le quieren. Un abordaje con un equipo hospitalario en el que estén representadas las disciplinas de la medicina, la enfermería, la psicología y el trabajo social, entre otras, debe proporcionar apoyo. El médico de referencia debe estar implicado y cercano al niño y a la situación clínica.

Tras **la muerte de un niño**, los padres necesitan oportunidades para expresar sus sentimientos con el médico y uno de los objetivos debe consistir en ayudarles a evitar encapsular psicológicamente al hijo perdido en un estado de duelo no resuelto. A muchos padres les sirve de ayuda y consuelo estar con su hijo agonizante, poder abrazarle, así como verle y tocarle una vez fallecido. Los médicos necesitan paciencia para escuchar (tanto las cuestiones verbalizadas como las implícitas y los malentendidos), responder preguntas y ayudar a las familias con los preparativos del funeral.

## 202 • PSICOFARMACOLOGÍA

Los efectos de la farmacoterapia sobre la conducta se ven influidos por la madurez del sistema nervioso central, por factores intrapsíquicos y psicosociales, por la farmacogenética (v. cap. 56) y las interacciones medicamentosas (v. cap. 57), por la personalidad del médico que los prescribe, por el propio problema y por el medio (paciente, padres, momento del día en que se administran) [tabla 20-1]. Aunque a menudo resultan útiles, las medicaciones psiquiátricas pueden producir efectos secundarios muy graves. Aunque en la tabla 20-1 se ofrecen algunas pautas para su utilización, sólo los clínicos con una formación y una experiencia adecuadas deben prescribir antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo y antidepresivos tricíclicos. Existe una gran cantidad de información, en rápido crecimiento, acerca de las intervenciones psicofarmacológicas en los niños; pero por otro lado, faltan ensayos clínicos rigurosos y es frecuente que se utilicen fármacos en indicaciones no contempladas en la ficha técnica.

Los **antipsicóticos** se utilizan adecuadamente para las alucinaciones, los delirios, los trastornos del pensamiento y la agitación grave. Están indicados principalmente en los niños y adolescentes con trastornos esquizofrénicos, reacciones psicóticas congruentes o incongruentes con el estado de ánimo asociadas con trastornos afectivos mayores, autismo con síntomas estereotípicos, de aislamiento y de autoagresividad, y trastorno bipolar pediátrico. Aunque los **neurolepticos** son el tipo de fármaco del que existe más información acerca de su uso en niños, sus importantes efectos adversos y su rango terapéutico relativamente estrecho han dado lugar al uso cada vez más frecuente de **antipsicóticos atípicos**. En la actualidad los antipsicóticos atípicos son utilizados con mucha más frecuencia en la mayoría de las consultas, aunque se asocian con síndromes metabólicos, en particular aumento de peso e hiperprolactinemia.

Los **neurolepticos** pueden ser muy sedantes, producen numerosos efectos adversos anticolinérgicos y síntomas extrapiramidales. El efecto adverso más preocupante es la aparición de **discinesia tardía**. Este cuadro se caracteriza por los movimientos coreoatetoides del tronco, las extremidades y la musculatura facial. Estos movimientos aparecen en el 20-30% de los niños tratados con neurolepticos a largo plazo. Los **síntomas extrapiramidales** dan lugar a un síndrome parkinsoniano (acatisia, bradicinesia, tortícolis, hypersalivación y movimientos involuntarios

de las manos) que aparece en al menos el 25% de los niños tratados con neurolepticos. Este síndrome se puede tratar disminuyendo la dosis del neuroleptico o añadiendo un anticolinérgico (trihexifenidilo HCl, mesilato de bencotropina). El **síndrome maligno por neurolepticos**, un efecto secundario infrecuente de la utilización de neurolepticos, puede ser mortal. Su aparición la anuncian una fiebre alta, acidosis metabólica y una rigidez en «tubo de piorno» de las extremidades. También está notablemente elevada la concentración de creatinina fosfocinasa de los pacientes. Durante la primera parte del síndrome se precisa la suspensión inmediata del fármaco y medidas de soporte (v. caps. 76 y 174).

Los **antipsicóticos atípicos** son mejor tolerados que los neurolepticos: son menos sedantes, no se asocian estrechamente con síntomas anticolinérgicos y con mucha menos probabilidad pueden producir síntomas extrapiramidales. Los antipsicóticos atípicos se asocian con aumento de peso con el tiempo, así como con hiperprolactinemia. Se han publicado casos en los que se produjeron alteraciones en la glucemia y dislipidemia asociadas con el uso de estos fármacos. La asociación entre el uso de antipsicóticos atípicos y la diabetes mellitus tipo 11 es controvertida.

Los **fármacos estimulantes** se emplean para tratar los signos y los síntomas del trastorno por hiperactividad con déficit de atención (THDA) [v. cap. 31] y del trastorno negativista desafiante (v. cap. 28). Los estimulantes aumentan la atención del niño, mejoran su comportamiento en clase e incrementan la aceptación social de los niños afectados en diversas situaciones. Los estimulantes son fármacos de los que existe amplia experiencia y son seguros si se utilizan de la forma prescrita. Durante el uso de estos fármacos se debe controlar la presión arterial porque es frecuente que se produzcan elevaciones leves de la misma. Los estimulantes pueden disminuir el apetito y producir insomnio, aunque estos efectos secundarios generalmente pueden controlarse modificando el momento en el que se administran o la dosis. No existen pruebas de que los estimulantes que no sean genéricos sean más eficaces, mejor tolerados o más seguros que el metilfenidato o la dextroanfetamina. El uso de estos fármacos posee riesgo de abuso; algunos adolescentes los utilizan como drogas de recreo. Los niños con THDA, cuando reciben tratamiento con estimulantes, es menos probable que presenten trastornos de abuso de sustancias.

Los **inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS)**, especialmente fluoxetina, sertralina y paroxetina, son eficaces en adolescentes y adultos con síntomas depresivos leves, ansiedad y compulsiones. Como en los pocos estudios realizados en niños también se han observado efectos positivos, y como el perfil de efectos secundarios de los IRS es más favorable y su rango terapéutico es mucho menos estrecho, estos fármacos han desplazado a los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento de los trastornos depresivos y/o de ansiedad. En 2004, la agencia estadounidense del medicamento (FDA) obligó a las compañías farmacéuticas a hacer público el mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas en los niños y adolescentes con trastornos depresivos mayores que segúan tratamiento con antidepresivos. La FDA no prohibió el uso de antidepresivos en niños y adolescentes, pero recomendó que los médicos y la familia controlasen atentamente a los niños y adolescentes que segúan estas medicaciones para descartar el empeoramiento de los síntomas de la depresión o los cambios inusuales de conducta, en especial durante las fases iniciales del tratamiento. La revisión cuidadosa de estos datos sugiere que esta asociación lo más probable es que refleje la relación conocida desde hace tiempo entre depresión y suicidio, aunque, lo que está claro es que se debe controlar con atención a todos los pacientes que toman IRS. Los niños con síntomas depresivos leves o moderados a menudo pueden ser remitidos para recibir psicoterapia antes de iniciar el tratamiento farmacológico; este tratamiento únicamente es necesario cuando los síntomas empeoren o la psicoterapia se considere ineficaz.

Los **estabilizadores del estado de ánimo**, como el litio, la carbamazepina y el valproato son eficaces en el trastorno bipolar pediátrico. En la evaluación previa al tratamiento con litio se incluyen estudios tiroideos, pruebas de función renal y determinaciones electrolíticas. Mientras los pacientes tomen la medicación se deben determinar las concentraciones de litio en sangre. El uso prolongado de litio puede dar lugar a hipotiroidismo. La carbamazepina y el ácido valproico se asocian con daño hepático, por lo que antes del tratamiento está indicado realizar pruebas de función hepática, que deben repetirse regularmente (dos veces al año) durante el tratamiento. Los pacientes (y sus padres) deben ser advertidos de que el uso de estos fármacos debe interrumpirse si aparece una nueva erupción. Como el tratamiento de los trastornos bipolares



TABLA 20-1. Psicofarmacología

| TIPO DE MEDICACIÓN  | UTILIZACIÓN  | POSOLOGÍA  | EFFECTOS SECUNDARIOS/ TOXICIDAD/PRECAUCIONES   | EVALUACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO   |
|---|--|--|--|--|
| <b>ANTIPSIÓTICOS TRADICIONALES</b>                              |  |  |  |  |
|   | <b>Todos:</b> agitación grave; psicosis; manía; movimientos estereotipados; autoagresión; agresividad extrema; Gilles de la Tourette |  | <b>Todos ellos:</b> sedación, aumento de peso, efectos anticolinérgicos (xerostomía, visión borrosa, estreñimiento), reacciones de hipersensibilidad (hepática, cutánea), discrasias sanguíneas, parkinsonismo, síndrome maligno por neurolepticos, hipotensión ortostática, agranulocitosis y convulsiones (especialmente con clozapina)<br><b>Nota:</b> la tioridacina ya no se recomienda por su hepatotoxicidad<br><b>Nota:</b> la discinesia tardía es un posible efecto secundario                           | Hemograma completo con fórmula diferencial, bioquímica (incluidas las enzimas hepáticas)<br>Prueba de embarazo; medición de la talla y el peso |
| <b>Baja potencia/dosis alta</b>                                 |  |  |  |  |
| Clorpromacina   |  | Inicial: 10-30 mg/24 h en dosis única o dividida. Mantenimiento: 100-900 mg/24 h en dosis divididas  |  |  |
| <b>Mediana potencia/dosis media</b>                             |  |  |  |  |
| Mesoridacina  |  | 10-75 mg/24 h en dosis divididas   |  |  |
| <b>Alta potencia/dosis baja</b>                                 |  |  |  |  |
| Haloperidol   |  | Inicial: 0,5-1 mg/24 h en dosis única o dividida   |  |  |
| Trifluoperacina   |  |  |  |  |
| Tiotixeno   |  |  |  |  |
| <b>ANTIPSIÓTICOS NUEVOS (ATÍPICOS)</b>                          |  |  |  |  |
|   |  |  | Los mismos efectos secundarios generales que los antipsicóticos tradicionales  | <b>Todos:</b> antecedentes cardiovasculares; ECG; bioquímica general; electrolitos; prueba de embarazo; medición de la talla y el peso         |
| Clozapina   |  | Inicial: 12,5-25 mg/24 h; después se incrementa 25-50 mg/24 h; dosis de mantenimiento: 250-500 mg/24 h en dosis divididas  | Convulsiones, agranulocitosis, aumento de peso   | Antecedentes de convulsiones; hemograma con fórmula diferencial  |
| Risperidona   |  | Inicial: 0,5 mg/12 h; después se incrementa 0,5 mg cada 3-4 días hasta 2-4 mg/24 h   | Aumento de peso, SEP leves, aumento de las concentraciones de prolactina, prolongación del QTc   |  |
| Quetiapina  |  | Inicial: 25 mg/12 h; después se incrementa 50-100 mg cada 2-3 días hasta 50-500 mg/24 h  | Sedación, aumento de peso  | Exploración oftalmológica  |
| Olanzapina  |  | Inicial: 2,5-5 mg/24 h; si es necesario se incrementa 2,5 mg cada 3-4 días hasta 5-15 mg/24 h  | Sedación, aumento de peso, prolongación del QTc  |  |
| Ziprasidona   |  | 40-80 mg/24 h en dosis divididas   | Prolongación del QTc   |  |
| Aripiprazol   |  | Inicial y mantenimiento: 10-15 mg/24 h   | Ligera pérdida de peso y cefalea   |  |
| <b>ESTIMULANTES</b>   | <b>Todos los fármacos:</b> THDA (con o sin <i>acting-out</i> conductual); narcolepsia (metilfenidato, dextroanfetamina)              |  | Disminución del umbral convulsivo, insomnio, disminución del apetito, pérdida de peso, irritabilidad y llanto fácil, dolor abdominal, cefalea, elevación de la tensión arterial sistólica, desarrollo y empeoramiento de tics, posible crecimiento en altura y en peso por debajo de lo normal. Posibilidad de que precipiten una hipomanía en pacientes bipolares; Entre los posibles efectos cardiovasculares se encuentra el infarto de miocardio la pemolina ya no se recomienda a causa de su hepatotoxicidad | Antecedentes personales, frecuencia cardíaca, presión arterial, hemograma con fórmula diferencial (con el uso prolongado)                      |
| Metilfenidato   |  | Ritalin: 0,3-1 mg/kg/24 h en dosis divididas<br>Concerta: 18 mg en dosis única; si es necesario se incrementa a 36 mg;<br>Metadate ER: 10 mg; si es necesario se incrementa a 60 mg/24 h;<br>Flocalin: 1/2 dosis que de Ritalin<br>Dexedrine: 0,2-0,6 mg/kg/24 h en dosis divididas;<br>Adderall: inicial: 2,5-5 mg; se incrementa 2,5-5 mg/24 h hasta 60 mg/24 h (narcolepsia)<br>Adderall XR: Inicialmente 10-20 mg/24 h; aumentar semanalmente 0,5-1,0 mg/kg/24 h |  |  |
| Dextroanfetamina  |  |  |  |  |
| <b>Inhibidores del transporte presináptico de noradrenalina</b> |  |  |  |  |
| Atomoxetina   | Síntomas de THDA (con o sin depresión y ansiedad comórbida)  | Inicial: 18-25 mg/24 h; aumentar cada 4-7 días a 1,2-1,8 mg/kg/24 h  | Disminución del apetito y del peso; leve aumento de la presión arterial y las pulsaciones  |  |



**TABLA 20-1. Psicofarmacología (cont.)**

| TIPO DE MEDICACIÓN  | UTILIZACIÓN  | POSOLÓGIA  | EFFECTOS SECUNDARIOS/ TOXICIDAD/PRECAUCIONES  | EVALUACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO   |
|---|--|--|---|--|
| <b>ANTIDEPRESIVOS</b>   |  |  |   |  |
| <b>Tricíclicos</b>  |  |  |   |  |
| Desipramina   | Trastorno depresivo mayor en la adolescencia media o tardía; THDA (12 años o mayor); trastorno de ansiedad por separación              | Para el trastorno depresivo mayor y el trastorno de ansiedad por separación, 2-3 mg/kg/24 h en dosis divididas. (Concentraciones terapéuticas en sangre, 100-250 mg/ml)                | Es posible la muerte súbita en dosis >3,5-5 mg/kg; hipertensión, hipotensión ortostática, arritmia cardíaca, alargamiento del intervalo PR o del QRS en el ECG; la sobredosis puede ser mortal  | Antecedentes personales y familiares completos de problemas cardíológicos; ECG de 12 derivaciones, control de la presión arterial. Una vez iniciado el tratamiento, las concentraciones plasmáticas sólo están indicadas si la respuesta clínica es inadecuada |
| Imipramina  | Como en el caso anterior; enuresis   | Como desipramina, para enuresis habitualmente 25-50 mg antes de acostarse (continuo durante al menos 4-6 meses después de la remisión de los síntomas)                                 | Como en el caso anterior  | Como en el caso anterior   |
| Clomipramina  | Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)  | Dosis de inicio de 25 mg, que se aumenta lentamente (2-3 semanas) hasta 100 mg o 3 mg/kg (la menor de las dos) en dosis divididas. Después se incrementa hasta un máximo de 250-300 mg | Convulsiones, sobredosis puede ser mortal, cambios en la onda ST-T del ECG, alteraciones de la conducción, trastornos psiquiátricos como manía y confusión, aumento de peso, hipertermia, vértigo, estreñimiento  | Como en el caso anterior   |
| <b>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</b> |  |  | <b>Nota:</b> Los datos sugieren que los ISRS aumentan la ideación suicida y la conducta parasuicida en los niños y los adolescentes (pero no el suicidio)   | <b>Nota:</b> Evaluación completa de antecedentes familiares y personales de conducta suicida y de los factores de riesgo de suicidio   |
| Fluoxetina*   | Depresión leve-moderada, ansiedad, TOC   | 10-20 mg/24 h (posiblemente más para el TOC)   | La fluoxetina y su principal metabolito tienen una semivida larga (1-4 días). Pueden inhibir su propio metabolismo; por tanto, un incremento de la dosis puede aumentar de forma desproporcionada los efectos secundarios. Interacciones con compuestos metabolizados por varias isoenzimas del citocromo P 450 (especialmente terfenadina, astemizol y cisaprida), problemas digestivos (náuseas, diarrea, vómitos), efectos sobre el SNC (agitación, desinhibición, nerviosismo, cefalea, insomnio), temblor, síndrome serotoninérgico (fiebre, mioclonos, confusión, taquicardia, rigidez...) cuando se toma con inhibidores de la MAO o L-triptófano, manía, conducta autoagresiva y activación y descontrol conductuales |  |
| Paroxetina  | Como en el caso anterior   | 10-30 mg/24 h  | Como en el caso anterior sólo que con una semivida más corta (24 h); aparece síndrome de abstinencia si se suspende bruscamente   |  |
| Sertralina  | Como en el caso anterior   | 25-50 mg/24 h con las comidas  | Similar a paroxetina; metabolito bastante inactivo con una semivida más larga; presenta una relación lineal entre la dosis y los efectos secundarios.   |  |
| Fluvoxamina   | TOC  | Inicial: 25-50 mg cada noche. Se incrementa lentamente hasta no más de 300 mg/24 h en dosis divididas  | Similar a sertralina; menor interferencia con el sistema del citocromo P450   |  |
| Venlafaxina   | Depresión  | 37,5 mg/24 h a un ritmo máx. de 37,5-75 mg/24 h hasta un máximo de 225 mg/24 h en dosis divididas con alimentos  | Como en los casos anteriores, excepto por su escasa interferencia con el sistema del citocromo P450   |  |
| Citalopram  |  | Inicial: 10-20 mg/24 h; aumentar semanalmente 10-20 mg/24 h hasta un máximo de 20-60 mg/24 h en dosis repartidas   |   |  |
| <b>Aminocetonas</b>   |  |  |   |  |
| Bupropión   | Depresión, THDA  | Inicial: 300-600 mg/día que se aumenta a 600-1.200 mg/24h (concentración terapéutica en sangre: 0,6-1,2 mEq/l)   | Convulsiones, inquietud, agitación, pérdida de peso, exantemas, nicturia, manía, síntomas pseudogripales  |  |
| <b>ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO</b>                    |  |  |   |  |
| Carbonato del litio   | Variación cíclica bipolar típica de adolescentes mayores y adultos, algunos casos de enfermedad unipolar, agresividad de tipo afectivo | 600-1.200 mg/24 h (concentración terapéutica en sangre: 0,6-1,2 mEq/l)   | Alteraciones digestivas, temblor, ataxia, confusión, coma, muerte; hipotiroidismo. Una vez suspendido, el litio no suele ser tan eficaz cuando se reintroduce. La sobredosis puede ser mortal   | Aclaramiento de creatinina, pruebas de tiroides, ECG, electrolitos, calcio, fósforo, bioquímica general, prueba de embarazo, hemograma con fórmula diferencial   |
| Carbamazepina   | Variación cíclica bipolar, incluidos los ciclos rápidos; conducta agresiva en pacientes con deterioro orgánico                         | Inicial: 100-200 mg/24 h que se incrementan hasta 400-1.000 mg/24 h (concentración terapéutica en sangre: 8-12 mg/ml)  | Fiebre, odinogagia, problemas hematológicos (disminución de leucocitos), mareo, somnolencia, alteraciones neuromusculares, visión borrosa; la sobredosis puede ser mortal   | Exploración física, antecedentes personales, hemograma con fórmula diferencial, BUN, enzimas hepáticas, ECG, prueba de embarazo  |



**TABLA 20-1. Psicofarmacología (cont.)**

| TIPO DE MEDICACIÓN       | UTILIZACIÓN  | POSOLOGÍA   | EFFECTOS SECUNDARIOS/ TOXICIDAD/PRECAUCIONES   | EVALUACIÓN PREVIA AL TRATAMIENTO   |
|--------------------------|--|---|--|--|
| Ácido valproico          | Trastorno bipolar con variación cíclica rápida, agresividad  | Inicial: 125-250 mg/24 h o 10-15 mg/kg; se incrementan 5-10 mg/kg/24 h hasta 20-30 mg/kg/24 h en dosis divididas (concentración terapéutica en sangre: 50-120 µg/ml)  | Insuficiencia hepática (habitualmente en los primeros meses de tratamiento); son más vulnerables los niños más pequeños (<10 años y sobre todo <2 años), los pacientes con antecedentes de hepatopatías, los que toman múltiples anticonvulsivantes, los que tienen antecedentes de convulsiones graves más retraso mental y los que presentan errores congénitos del metabolismo. Obesidad, defectos congénitos, posibilidad de problemas de coagulación, depresión, náuseas, vómitos, indigestión (al inicio del tratamiento), exantemas; la sobredosis da lugar a coma y puede ser mortal; pancreatitis síndrome de ovario poliquístico | Exploración física, antecedentes personales, enzimas hepáticas, amilasa, bioquímica general, hemograma con fórmula diferencial, ECG, FSH/LH en las niñas |
| Lamotrigina              | Depresión bipolar, sobre todo de tipo II; manía disfórica, trastorno bipolar de tipo II con variación cíclica rápida | Inicial: 25 mg/24 h durante las primeras 2 semanas; si es necesario, se incrementan 50 mg/24 h cada semana hasta un máximo de 300-400 mg/24 h<br><b>Nota:</b> todavía no se recomienda su utilización en pacientes <18 años | Sedación, náuseas, cefalea; exantema en el 10% de los pacientes (riesgo de reacción de Stevens-Johnson); la utilización concomitante de ácido valproico duplica las concentraciones sanguíneas de lamotrigina  | Igual que con otros estabilizadores del estado de ánimo  |
| Gabapentina              | Estabilización del estado de ánimo; ansiedad e insomnio  | Inicial: 100-200 mg/12 h; mantenimiento: 1.600-2.400 mg/24 h  | Aumenta los ciclos en el 4-7% de los pacientes   | BUN, creatinina  |
| Topiramato               | Estabilización del estado de ánimo   | Inicial: 25 mg/24 h; aumentar semanalmente 25 mg/24 h hasta una dosis máxima de 50-300 mg/24 h  | Nefrolitiasis en 1-2% de los pacientes, somnolencia, fatiga, anorexia  |  |
| <b>ANTIHIPERTENSIVOS</b> |  |   |  |  |
| Clonidina                | Hiperactividad; agresividad asociada al THDA; utilización secundaria en trastorno de tics                            | Dosis inicial 0,05-0,1 mg que se aumenta a 0,1-0,25 mg/24 h sólo si no produce sedación o ↓ de la PA  | Sedación, bradicardia, hipotensión; síntomas de abstinencia; casos de muerte súbita cuando se emplean con estimulantes   | Exploración física, antecedentes personales, presión arterial, ECG   |
| Guanfacina               | Agresividad asociada a THDA; trastorno de tics   | 0,5-1 mg antes de acostarse   | Sedación, cefaleas (menor hipotensión que clonidina)   | Presión arterial   |

BUN, Nitrógeno ureico sanguíneo; ECG, electrocardiograma; FSH, hormona folículo estimulante; LH, hormona luteinizante; MAO, monoaminooxidasa; PA, presión arterial; SEP, síntomas extrapiramidales; SNC, sistema nervioso central; THDA, trastorno por hiperactividad con déficit de atención; TOC, trastorno obsesivo-compulsivo.

pediátricos a menudo es complejo, está indicado remitir al paciente a un psiquiatra pediátrico.

Algunos padres se oponen frontalmente a la utilización de psicofármacos. Cuando se usan fármacos, deberán emplearse durante el menor tiempo posible. Los médicos deben evitar la utilización de varios fármacos a la vez y no deben cambiar de una medicación a otra cuando no aparece una respuesta inmediata. Dado que los psicofármacos tienen efectos bioquímicos significativos sobre los niños en desarrollo, es importante que los médicos ofrezcan una explicación apropiada a los padres y los niños acerca del motivo por el que se utiliza la medicación. Los padres y los niños deben tener una oportunidad para comentar sus pensamientos y sentimientos acerca del uso de psicofármacos en general y del medicamento específico prescrito. Incluso en los trastornos del pensamiento, en los que la farmacoterapia tiene un lugar firmemente establecido, la medicación raramente es, si lo es en algún caso, el único tratamiento indicado. La complejidad de las enfermedades emocionales requiere un abordaje integrado que incluya diversas terapias y la utilización de recursos familiares, escolares y comunitarios. Estos factores deben ser seleccionados con conocimiento, coordinados con prudencia y aplicados con habilidad para asegurar el máximo beneficio.

## 20.3 • PSICOTERAPIA

Cuando se ha determinado que existe psicopatología en un niño o una familia y que requiere intervención, el pediatra puede diseñar y poner en marcha el plan terapéutico o remitir al paciente a un nivel de atención más especializado dentro de la comunidad. La elección del tratamiento se debe dejar al especialista, mientras el médico que efectúa la derivación debe tranquilizar a la familia y al paciente diciéndoles que se mantendrá una comunicación estrecha con el especialista. El pediatra debe continuar evaluando el progreso del niño a lo largo del proceso del tratamiento y también debe proporcionar atención médica al paciente.

Hay muchos tipos de psicoterapia individual. La mayoría supone el desarrollo de una alianza con los pacientes que ofrece una oportunidad para examinar los problemas que motivaron el tratamiento. Los niños

más pequeños suelen expresar sus preocupaciones y problemas del desarrollo en la **terapia de juego**, una modalidad específica diseñada para favorecer la expresión simbólica y metafórica del individuo. Es más probable que los niños mayores y los adolescentes participen hablando durante la terapia. La **terapia dinámica** está diseñada para comprender las motivaciones psicológicas de los problemas del niño y para desarrollar un proceso terapéutico basado en esa comprensión. La **terapia conductista** y la **terapia cognitivo-conductista** resultan especialmente útiles en el tratamiento de la ansiedad, la depresión y algunos problemas de conducta. La terapia cognitivo-conductista ha acumulado la base de pruebas más sólida de todas las intervenciones psicoterapéuticas.

Existen varios tipos de **terapia familiar**: directiva, estructural, estratégica y de relaciones con objetos. En cada una, el terapeuta trabaja principalmente con la familia para aportar información o ayudar a organizar el cambio. Un método directivo concreto, la **preparación de los padres**, es muy útil en el tratamiento de los problemas de conducta. Consiste en preparar a los padres para que reaccionen de una forma específica y coherente a las conductas del niño.

La **terapia de grupo** resulta muy útil en los niños con un desarrollo escaso de las habilidades sociales. La terapia grupal para preadolescentes tiende a hacer hincapié en actividades estructuradas, a través de las cuales tanto el terapeuta como el niño pueden descubrir cómo se relacionan entre sí y descubrir formas de cambiar. Es una táctica especialmente provechosa para enfrentarse a los problemas sociales de los adolescentes.

Las barreras que impiden la participación del médico de familia o del pediatra en actividades psicoterapéuticas con niños son una supuesta falta de tiempo y la carencia de una formación conceptual adecuada. Aunque la psicoterapia hace hincapié sobre todo en escuchar y entrevistar, dos aspectos importantes en todos los campos de la medicina, la experiencia es una ventaja importante y necesaria para el psicoterapeuta.

## 20.4 • HOSPITALIZACIÓN PSIQUIÁTRICA

La hospitalización psiquiátrica de un niño en un hospital general, pediátrico o psiquiátrico, resulta en ocasiones necesaria y puede ser útil en di-

versos aspectos. En los niños con trastornos psicosomáticos, así como en adolescentes suicidas o con problemas de drogas, la autorización médica es esencial antes de ingresar al paciente en un hospital psiquiátrico. Las indicaciones del ingreso psiquiátrico comprenden pensamientos, conductas y afecto que pudieran derivar en conductas peligrosas tanto para el propio paciente como para los que están a su alrededor. Algunos niños son ingresados para recibir tratamiento psiquiátrico si su enfermedad no responde a un tratamiento menos restrictivo. Las indicaciones para el ingreso comprenden problemas psiquiátricos complejos que precisan cuidados médicos y de enfermería especializados, interacciones familiares extremadamente alteradas que contribuyen a la conducta problemática o que interfieren en la atención que precisa el caso y conducta peligrosa que no se puede controlar de otro modo. El tratamiento en régimen de ingreso refleja una descompensación familiar tan a menudo como la del niño.

- Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L: Suicidal risk in antidepressant drug trials. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:246-248.
- Beck MH, Cataklo M, Slifer KJ, et al: Teaching children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autistic disorder (AD) how to swallow pills. *Clin Pediatr* 2005;44:515-526.
- Bosrwick JM: Do SSRIs cause suicide in children? The evidence is underwhelming. *J Clin Psychol* 2006;62:235-241.
- Davis JM: The choice of drugs for schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354:518-520.
- Emslie GJ, Mayes TL: Mood disorders in children and adolescents: Psychopharmacological treatment. *Biol Psychiatry* 2001;49:1082-1090.
- Fedorowicz VJ, Fombonne E: Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: A literature review. *J Psychopharmacol* 2005;19:533-550.
- Hall WD: How have the SSRI antidepressants affected suicide risk? *Lancet* 2006;367:1959-1962.
- Hammergren PG, Vivas FM, Geller DA: Selective serotonin reuptake inhibitors in pediatric psychopharmacology: A review of the evidence. *J Pediatr* 2006;148:158-165.
- tsbister GK, Balit CR, Kilhain HA: Antipsychotic poisoning in young children: A systematic review. *Drug Saf* 2005;28:1029-1044.
- Jureidini JN, Doecke GJ, Mansfield PR, et al: Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *KMJ* 2004;328:879-883.
- Katusic SK, Barbaresi WJ, Colligan RC, et al: Psychostimulant treatment and risk for substance abuse among young adults with a history of attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based, birth cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:764-776.
- Pappadopulos FA, Fate Guclow B, Wong C, et al: A review of the growing evidence base for pediatric psychopharmacology. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2004;13:817-855.
- Ruths S, Steiner PI: Psychopharmacologic treatment of aggression in children and adolescents. *Pediatr Ann* 2004;33:318-327.
- Weisz JR, McCarty CA, Valeri SM: Effects of psychotherapy for depression in children and adolescents: A meta-analysis. *Psychol Bull* 2006;132:132-149.
- Williams J, Klinepeter K, Palmes G, et al: Diagnosis and treatment of behavioral health disorders in pediatric practice. *Pediatrics* 2004;114:601-606.
- Wong IC, Besag FM, Santosh PJ, et al: Use of selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *Drug Saf* 2004;27:991-1000.

## Capítulo 21 ■ Enfermedades psicosomáticas

Jorge H. Daruna, Alessandra N. Kazura,  
Neil W. Boris y Richard Dalton

La idea de que la actividad mental puede producir enfermedades posee antecedentes lejanos en la medicina. El abordaje psicosomático, ilustrado por el modelo biopsicosocial de Engel, está conectado con disciplinas científicas integrativas, como la psiconeuroinmunología. Los factores psicológicos son importantes en los trastornos/hcr/ciVw y *somatomorfos*.

Los **trastornos somatomorfos** se manifiestan con síntomas somáticos y/o disfunciones que el paciente padece realmente, pero en los que los hallazgos físicos son inexistentes o insuficientes para explicar los

TABLA 21-1. Características de los trastornos somatomorfos en niños y adolescentes

|  |
|--|
| <b>TRASTORNO PSICOFISIOLÓGICO</b>  |
| El síntoma de presentación es un síntoma físico  |
| El síntoma físico está causado por un mecanismo fisiológico conocido   |
| El síntoma físico está inducido por el estrés  |
| El paciente puede reconocer una asociación entre el síntoma y el estrés  |
| Los síntomas responden a medicación, retroalimentación y reducción del estrés  |
| <b>REACCIÓN DE CONVERSIÓN</b>  |
| El síntoma de presentación es físico (pérdida funcional y/o dolor)   |
| El síntoma físico no está producido por un mecanismo fisiológico conocido  |
| El síntoma físico se relaciona con una idea inconsciente, una fantasía o un conflicto  |
| Los pacientes no reconocen una asociación entre el síntoma y el inconsciente   |
| El síntoma responde lentamente a la resolución de los factores inconscientes   |
| <b>TRASTORNO DE SOMATIZACIÓN</b>   |
| En el momento de presentación existen >13 síntomas físicos en las niñas y >11 en los niños   |
| Los síntomas físicos no están producidos por un mecanismo fisiológico o patológico conocido  |
| Los síntomas físicos se relacionan con la necesidad de mantener el papel de enfermo  |
| El paciente está convencido de que los síntomas no se relacionan con factores psicológicos   |
| Los síntomas suelen persistir o cambiar de carácter a pesar del tratamiento  |
| <b>HIPOCONDRIA</b>   |
| El síntoma de presentación es un síntoma o signo físico  |
| El síntoma o signo físico es normal  |
| El paciente interpreta que el síntoma físico indica una enfermedad   |
| La convicción de estar enfermo puede relacionarse con depresión o ansiedad   |
| El síntoma no responde a las palabras tranquilizadoras; a menudo puede ser útil la medicación dirigida a los problemas psicológicos subyacentes                                    |
| <b>SIMULACIÓN</b>  |
| El síntoma de presentación es un síntoma físico  |
| El síntoma físico obedece al control voluntario  |
| El síntoma físico se utiliza para buscar una recompensa (p. ej., dinero, evitar el servicio militar)   |
| El paciente reconoce conscientemente que el síntoma es facticio  |
| El síntoma puede no desaparecer cuando se consigue la recompensa (necesidad de mantener la recompensa)   |
| <b>TRASTORNO FACTICIO (P. EJ., SÍNDROME DE MUNCHAUSEN)</b>   |
| El síntoma de presentación es un grupo de síntomas que simula un síndrome conocido   |
| El complejo sintomático obedece al control voluntario  |
| El complejo sintomático se utiliza para conseguir tratamiento médico (incluido cirugía)  |
| El paciente reconoce conscientemente que el complejo sintomático es facticio, pero a menudo existen alteraciones psicológicas, de modo que también influyen factores inconscientes |
| El complejo sintomático a menudo resulta en múltiples diagnósticos y múltiples operaciones   |

\*De Kliegman RM, Marcantoni KJ, Jenson HB, y cols, (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 82.

síntomas (tablas 21-1 a 21-3). Dentro de estos trastornos figuran el *trastorno dismórfico corporal*, el *trastorno de conversión*, la *hipocondría*, el *trastorno de somatización* y el *trastorno por dolor somatomorfo*.

El **trastorno dismórfico corporal** se caracteriza por la extrema preocupación con percepción de alteraciones en el aspecto físico cuando la percepción no refleja las características físicas reales. La ansiedad obsesiva acerca del aspecto físico que caracteriza al trastorno dismórfico corporal se suele asociar a limitaciones sociales y disforia. La prevalencia de este trastorno en niños y adolescentes es desconocida, aunque los estudios en adultos con este diagnóstico indican que los síntomas aparecen con frecuencia en la adolescencia (v. cap. 27).

El **trastorno de conversión** consiste en la pérdida o alteración de la función física sin una enfermedad orgánica demostrable (tabla 21-4). Generalmente suele aparecer en la adolescencia o la edad adulta, aunque se han observado numerosos casos en niños. Las reacciones de conversión suelen aparecer de forma súbita, a menudo en relación con un acontecimiento ambiental precipitante y pueden terminar de forma brusca tras un corto período. Las estructuras corporales que expresan con más frecuencia las reacciones de conversión son la musculatura voluntaria y los órganos de los sentidos. Las reacciones pueden adoptar muchas formas, como ceguera, parálisis, diplopía y alteraciones de la marcha o la postura. Las pseudocrisis son una manifestación común del trastorno de conversión. Es frecuente que la exploración física no revele anomalías objetivas. La anamnesis puede poner de manifiesto una relación estrecha con alguien que presentó síntomas similares o sufrió un episodio reciente



**TABLA 21-2. Síntomas somatomorfos**

**SÍNTOMAS DOLOROSOS (LOCALIZACIÓN O FUNCIÓN)**

Cabeza  
Espalda  
Articulaciones  
Tórax  
Recto  
Abdomen  
Extremidades  
Menstruación  
Micción  
Relaciones sexuales

**SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES**

Náuseas  
Distensión  
Intolerancia a la comida  
Vómitos  
Diarrea

**SÍNTOMAS SEXUALES**

Indiferencia sexual  
Disfunción eréctil  
Vómitos del embarazo  
Menstruaciones irregulares  
Alteraciones de la eyaculación  
Hipermenorrea

**SÍNTOMAS SEUDONEUROLÓGICOS**

Dificultad para la deglución  
Pérdida de la sensación táctil o dolorosa  
Alucinaciones  
Convulsiones  
Diploía  
Ceguera  
Sordera  
Retención urinaria  
Pérdida de conocimiento  
Síntomas disociativos (p. ej., amnesia)  
Alteraciones de la coordinación o el equilibrio  
Parálisis o debilidad localizada

\*De Kliegman RM, Marcante KJ, Jenson HB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 83.

**TABLA 21-4. Criterios diagnósticos del trastorno de conversión**

- Uno o más síntomas o déficit que afectan la función sensitiva o motora voluntaria y que sugieren un trastorno neurológico o médico de otro tipo
- Los factores psicológicos se relacionan con el síntoma o déficit porque el inicio o la exacerbación del síntoma o déficit es precedido por conflictos u otros factores estresantes
- El síntoma o déficit no se produce de forma intencional o simulada (trastorno facticio o simulación)
- Tras el estudio apropiado, el síntoma o déficit no puede explicarse por completo por un trastorno médico general, por los efectos directos de una sustancia, o como una conducta o experiencia culturalmente penalizada
- El síntoma o déficit produce dificultades o alteraciones clínicas importantes en la esfera social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento o justifica valoración médica
- El síntoma o déficit no se limita al dolor o a la disfunción sexual, no se produce exclusivamente durante el curso del trastorno de somatización y no puede explicarse mejor por otro trastorno mental

**ESPECIFIQUE EL TIPO DE SÍNTOMA O DÉFICIT**

Con síntoma o déficit motor  
Con síntoma o déficit sensitivo  
Con convulsiones  
Con una presentación mixta

\*De Kliegman RM, Marcante KJ, Jenson JB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 84.

te de enfermedad aguda. A menudo se encuentran hallazgos inconsistentes con patología orgánica. Se pueden provocar reflejos tendinosos profundos en una pierna paralizada o respuestas pupilares a la luz en sujetos que dicen padecer ceguera. En la región cerebral contralateral correspondiente a los grupos musculares afectados por la parálisis disociativa puede observarse una menor activación cortical. La videoelectroencefalografía y las concentraciones séricas poscrisis de prolactina son útiles para diferenciar las pseudocrisis. La **astasia-abasia** es un trastorno de conversión que se manifiesta por la incapacidad para mantenerse de pie o caminar. La vulnerabilidad a los trastornos de conversión no está claramente relacionada con ninguna causa específica, aunque la ansiedad y los problemas familiares pueden ser factores relacionados. Los niños con trastornos de conversión son muy sugestionables, lo que a menudo ayuda al tratamiento. Los factores culturales afectan a la expresión de la enfermedad y al malestar y deben ser tenidos en consideración antes de diagnosticar un trastorno de conversión. Los estudios de seguimiento indican que aproximadamente 1/3 de los niños en los que se diagnostica un trastorno de conversión se acaba por diagnosticar una enfermedad médica que puede explicar los síntomas originales.

La **hipocondría** consiste en la preocupación con la idea atemorizante de padecer una enfermedad grave (tabla 21-5). El **trastorno de somatización** es un trastorno en el que son evidentes múltiples síntomas somáticos asociados con ansiedad generalizada. En el **trastorno por dolor somatomorfo**, el dolor es el síntoma físico principal (tabla 21-6). Estos trastornos se caracterizan por su carácter recurrente. Los estudios de pre-

**TABLA 21-3. Criterios diagnósticos de los trastornos de somatización**

Se deben cumplir cada uno de los siguientes criterios; los síntomas individuales pueden presentarse en cualquier momento de la evolución del trastorno

- Cuatro síntomas dolorosos:** Antecedentes de dolor relacionado al menos con 4 localizaciones o funciones diferentes (p. ej., cabeza, abdomen, espalda, articulaciones, extremidades, tórax, recto, durante la menstruación, durante las relaciones sexuales o durante la micción)
- Dos síntomas gastrointestinales:** Antecedentes de al menos 2 síntomas gastrointestinales distintos al dolor (p. ej., náuseas, distensión, vómitos no relacionados con el embarazo, diarrea o intolerancia a diferentes alimentos)
- Un síntoma sexual:** Antecedentes de al menos 1 síntoma sexual o del aparato reproductivo distinto al dolor (p. ej., indiferencia sexual, disfunción eréctil o eyaculatoria, menstruaciones irregulares hipermenorrea, vómitos del embarazo)
- Un síntoma pseudoneurológico:** Antecedentes de al menos 1 síntoma o déficit indicativo de un trastorno neurológico no limitado al dolor (síntomas de conversión como alteraciones del equilibrio o la coordinación, parálisis o debilidad localizada, dificultades deglutorias o sensación de tener un nudo en la garganta, afonía, retención urinaria, alucinaciones, pérdida de la sensación táctil o dolorosa, diploía, sordera, convulsiones, síntomas disociativos como amnesia, o pérdida de conciencia distinta al desvanecimiento)

Cualquiera de los siguientes (1) o (2):

- Tras el estudio apropiado, cada uno de los síntomas de los criterios anteriores no puede ser explicado completamente por un trastorno médico general conocido o por los efectos directos de una sustancia (p. ej., abuso de drogas o de fármacos)
- Cuando existe un trastorno médico general relacionado, los síntomas físicos o la afectación social o laboral son mayores de lo que cabría esperar por la historia clínica, la exploración física o los resultados de las pruebas complementarias

\*De Kliegman RM, Marcante KJ, Jenson HB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 83.

**TABLA 21-5. Criterios diagnósticos de hipocondría**

- Preocupación con miedo de tener o la idea de que se ha tenido una enfermedad grave basado en la mala interpretación de los síntomas corporales
- La preocupación persiste a pesar de una valoración médica adecuada y de ser tranquilizado por el médico
- La creencia en el criterio A no es de una intensidad delirante (como en el trastorno delirante, tipo somático) y no se limita a un punto concreto del aspecto (como en el trastorno dismórfico corporal)
- La preocupación produce dificultades o alteraciones clínicas importantes en la esfera social, laboral o en otras áreas importantes del funcionamiento
- La duración del trastorno es de al menos 6 meses
- La preocupación no puede ser explicada mejor por un trastorno de ansiedad generalizado, un trastorno obsesivo-compulsivo, un episodio de pánico, un episodio de depresión mayor, ansiedad por separación u otro trastorno somatomorfo.

**ESPECIFIQUE SI**

**Existe poco reconocimiento:** Si durante la mayor parte del tiempo que dura el episodio actual el paciente no reconoce que la preocupación por que pueda sufrir una enfermedad grave es excesiva o irrazonable

\*De Kliegman RM, Marcante KJ, Jenson HB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 85.

**TABLA 21-6. Criterios diagnósticos del trastorno por dolor**

- El síntoma predominante en la presentación clínica es el dolor en más de 1 localización anatómica, que es de suficiente gravedad como para solicitar atención médica
- El dolor produce dificultades o alteraciones clínicamente importantes en la esfera social, laboral o en otras áreas importantes del funcionamiento
- Los factores psicológicos juegan un papel importante en el inicio, la gravedad, la exacerbación o el mantenimiento del dolor
- El síntoma o déficit no es producido o fingido intencionalmente (como en el trastorno facticio o simulación)
- El dolor no puede ser explicado mejor por un trastorno psicótico, de ansiedad o del estado de ánimo y no cumple los criterios de dispareunia.

**CLASIFIQUE COMO SIGUE**

Trastorno por dolor asociado con factores psicológicos: Se cree que los factores psicológicos desempeñan un papel importante en el comienzo, la gravedad, la exacerbación o el mantenimiento del dolor. (Si existe un trastorno médico general presente, no desempeña un papel importante en el comienzo, la gravedad, la exacerbación o el mantenimiento del dolor). Este tipo de trastorno por dolor no puede diagnosticarse si también cumple los criterios del trastorno de somatización

**ESPECIFIQUE SI**

Agudo: duración < 6 meses

Crónico: duración > 6 meses

Trastorno por dolor asociado a factores psicológicos y a una enfermedad médica general: Se cree que influyen factores psicológicos y trastornos médicos en el inicio, gravedad, exacerbación o en el mantenimiento.

**ESPECIFIQUE SI**

Agudo: duración < 6 meses

Crónico: duración > 6 meses

Nota: El siguiente apartado no se considera un trastorno mental y se incluye aquí para facilitar el diagnóstico diferencial

Trastorno por dolor asociado con un trastorno médico general: Existe un trastorno médico general que desempeña un papel importante en el comienzo, la gravedad, la exacerbación o el mantenimiento del dolor. (Si existen factores psicológicos, no se les atribuye un papel importante en el inicio, la gravedad, la exacerbación o el mantenimiento del dolor). El código diagnóstico del dolor se selecciona en función de la condición médica general asociada si se ha establecido una o de la localización anatómica del dolor si la enfermedad general subyacente todavía no ha sido diagnosticada con claridad (p. ej., región lumbar, articulaciones, hueso, mamas, riñón, oído, ojo, garganta, dientes, vías urinarias)

\* De Kliegman RM, Marcandante KJ, Jenson HB, y cois, (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 85.

valencia indican que el 11% de los niños y el 15% de las niñas sufren síntomas somáticos continuos. Los dolores abdominales recurrentes explican el 2-4% de todas las consultas pediátricas y las cefaleas suponen un 1-2% adicional. La mayoría de estos niños no presenta hallazgos clínicos positivos.

Los **trastornos facticios** cursan con síntomas somáticos y/o psicológicos que son fabricados deliberadamente en ausencia de ganancias potenciales para el paciente a excepción del beneficio de asumir el papel de enfermo (tabla 21-7). Cuando existe un claro potencial de ganancia (compensación económica), se debe realizar el diagnóstico de *simulación*. El *síndrome de Munchausen* es un ejemplo de trastorno facticio crónico, que se observa típicamente en adultos que insisten en la búsqueda de tratamientos médicos, incluso intervenciones quirúrgicas, a pe-

**TABLA 21-7. Criterios diagnósticos del trastorno facticio**

- Producción intencional o fingida de signos o síntomas físicos o psicológicos
- El motivo de esta conducta es asumir el papel de enfermo
- No existen incentivos externos que justifiquen la conducta (p. ej., ganancia económica, evitar responsabilidades legales o mejorar el bienestar físico, como en la simulación)

**CLASIFICACIÓN EN FUNCIÓN DEL TIPO**

Con predominio de signos y síntomas psicológicos: Cuando en la presentación clínica predominan los signos y síntomas psicológicos

Con predominio de signos y síntomas físicos: Cuando en la presentación clínica predominan los signos y síntomas físicos

Con una combinación de signos y síntomas físicos y psicológicos: Cuando existen signos y síntomas físicos y psicológicos, pero no predomina ningún tipo en la presentación clínica

\* De Kliegman RM, Marcandante KJ, Jenson HB, y cois, (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 84.

sar de no padecer ninguna enfermedad real. El *síndrome de Munchausen por poderes* es una variante en la que los padres provocan síntomas físicos en sus hijos para asumir el papel de enfermo por poderes (v. cap. 36.2). En este caso los lactantes y los niños pequeños pueden presentar fracturas, intoxicaciones, episodios persistentes de apnea y otras lesiones infrecuentes. Se considera una forma de maltrato infantil que en ocasiones conlleva la muerte del niño y que debe ser denunciado a las autoridades competentes.

En la categoría de **factores psicológicos que afectan a las enfermedades médicas** se encuentra un amplio grupo diagnóstico que reconoce esencialmente la influencia potencial de los factores psicológicos (ansiedad, hostilidad) en el comienzo y la evolución de cualquier enfermedad. Esta categoría también abarca las características psicológicas y conductistas que dificultan el cumplimiento terapéutico o aumentan el riesgo de complicaciones, aunque estas últimas son modos de influencia que no entran tradicionalmente en el campo de los trastornos psicopatológicos. Este diagnóstico requiere el hallazgo de signos físicos de enfermedad (asma, diabetes) e indicios claros de que los factores psicológicos se relacionan temporalmente con la aparición o la exacerbación de los síntomas físicos. Sin embargo, no es de esperar que la influencia psicológica sea evidente en todos los pacientes con la enfermedad médica particular.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento pediátrico debe considerar de modo rutinario la influencia de los factores psicológicos y no únicamente cuando los hallazgos físicos no sean lo suficientemente manifiestos. En la valoración clínica se deben incluir preguntas de rutina acerca de las circunstancias sociales y las características psicológicas del paciente, así como los episodios vitales que conforman la vida del paciente. También es importante indagar si otros miembros de la familia han padecido síntomas similares, no sólo para descartar un componente genético, sino también porque el niño simplemente puede estar imitando lo que ha visto. Resulta esencial explorar si con el papel de enfermo existe posibilidad de obtener cualquier tipo de ganancia (evitar ir al colegio, conseguir una mayor atención de los padres). En los casos en los que los hallazgos físicos no sean suficientes para explicar los síntomas, lo mejor es evitar tratamientos que puedan tener efectos adversos. La respuesta a la administración de placebo no es fiable para distinguir los trastornos somatomorfos de las enfermedades con patologías físicas detectables. Las intervenciones dirigidas a tratar los factores psicológicos en el niño y en la familia mediante abordajes educativos, incluida la psicoterapia, pueden ser muy beneficiosas. Existen casos en los que es necesario tratar a los padres para asegurar un resultado favorable. En los trastornos somatomorfos el paciente realmente sufre los síntomas; incluso cuando son fabricados de modo intencional, como en los trastornos facticios, son motivados de modo inconsciente. Por tanto, la petición al paciente de que interrumpa los síntomas o el enfrentamiento con el mismo exponiendo la falta de una base física para sus síntomas no resultan productivos. Más bien se debe insistir en la rápida reanudación de las actividades normales, como la vuelta al colegio, a las actividades recreativas y a la socialización con compañeros. A los padres se les debe informar acerca de que algunos niños utilizan sus síntomas de forma inconsciente para evitar situaciones o mantener una dependencia excesiva y que está indicado insistir firmemente y con delicadeza en que el niño desarrolle la gama de actividades más amplia posible. Lo ideal sería que los padres y los niños comprendieran que los síntomas tienen un origen psicológico; sin embargo, se pueden conseguir mejoras funcionales sin que exista una introspección completa. Los fármacos psicoactivos pueden ser útiles en los casos, donde los síntomas de ansiedad o depresión sean importantes.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed, text revision. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2000.

Burgmer M, Konrad C, Jansen A, et al: Abnormal brain activation during movement observation in patients with conversion paralysis. *Neuroimage* 2006;29:1336-1343.

Campo JV, Fritsch SL: Somatization disorder in children and adolescents. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:1223.

Dyl J, Kittler J, Phillips KA, et al: Body dysmorphic disorder and other clinically significant body image concerns in adolescent psychiatric inpatients:



- prevalence and clinical characteristics. *Child Psychiatry Hum Dev* 2006;36:369-382.
- Daruna JH: *Introduction to Psychoneuroimmunology*. San Diego, CA, Elsevier/Academic Press, 2004.
- Engel G: The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry* 1980;137:535.
- Fritz GK, Fritsch SF, Flagino (:): Somatoform disorders in children and adolescents: A review of the past 10 years. / *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:1329.
- Levenson JJ. (editor): *Textbook of Psychosomatic Medicine*. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2005.
- Stickler GB, Cheung-Patron A: Astasia-abasia: A conversion reaction. *Clin Pediatr* 1989;28:12-16.
- Vencovsky J, Ptuzinga TWJ: Somatisation: A joint responsibility of a doctor and patient, *lancet* 2006;367:452.

## Capítulo 22 ■ Trastornos vegetativos

### Neil W. Boris y Richard Dalton

## Trastornos de la conducta alimentaria

### 22.1 • TRASTORNO DE RUMIACIÓN

(V. también cap. 27). Las características principales del trastorno de rumiación son la pérdida de peso o la ausencia de ganancia ponderal en el grado previsto debido a una regurgitación reiterada de alimento sin náuseas ni problemas digestivos asociados. Este trastorno poco común aparece con más frecuencia en varones y suele presentarse entre los 3 y 14 meses de edad. Es potencialmente mortal; algunos trabajos indican que hasta 7, de los niños afectados muere. Puede ser de tipo psicógeno o por autoestimulación. La rumiación psicógena ocurre en lactantes cuyo desarrollo es, por lo demás, normal, aunque con frecuencia se observa una relación progenitor-hijo alterada y el niño no crece de forma apropiada. La variedad por autostimulación suele aparecer en individuos de cualquier edad con retraso mental y a menudo se presenta aun cuando los padres son afectuosos. En el diagnóstico diferencial se incluyen las anomalías congénitas que afectan al desarrollo del tubo digestivo, la estenosis pilórica, la elevación de la presión intracraneal, el síndrome adrenogenital y los errores congénitos del metabolismo.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento conductista se orienta al refuerzo positivo de las conductas alimentarias correctas y al refuerzo negativo de la rumiación. El condicionamiento aversivo se emplea con frecuencia. En muchas ocasiones es necesario acudir al asesoramiento de los padres y a la terapia de familia para controlar los conflictos subyacentes y enseñar a los padres las actitudes adecuadas que deben adoptar ante el niño y el problema.

### 22.2 • PICA

La pica consiste en la ingestión repetida y persistente de sustancias no nutritivas tales como escayola, carbón, barro, lana, ceniza, pintura y tierra. Aunque el hecho de probar o llevarse objetos a la boca es normal en los lactantes y niños pequeños, es preciso estudiar los casos de pica que se prolonguen más allá de los 2 años. El retraso mental y la falta de afecto por parte de los padres (psicológico y nutricional) son factores predisponentes; la pica parece ser más frecuente en los niños con autismo y otros trastornos de conducta secundarios a problemas cerebrales, como el **síndrome de Kleine-Levin**. La pica persistente también se asocia a desorganización familiar, falta de supervisión y abandono afectivo. La pica parece ser más prevalente en las clases socioeconómicas bajas. Suele remitir en la infancia, pero puede persistir en la adolescencia y la edad adulta. En concreto, la **geofagia** (ingestión de tierra) se asocia al emba-

razo y no se considera como algo tan anormal en algunas culturas. Los niños con pica tienen un mayor riesgo de intoxicación por plomo (v. cap. 709), anemia ferropénica (v. cap. 455) e infecciones por parásitos (v. parte XVI, secciones 15 y 16).

**TRATAMIENTO.** Está indicado descartar una intoxicación por plomo, una anemia ferropénica y la infestación por parásitos. La ingestión de pelos (más común en niños con tricotilomanía) puede dar lugar a la formación de un bezoar, que puede precisar intervención quirúrgica.

## Trastornos de la eliminación

### 22.3 • ENURESIS

La **enuresis** se define como la emisión repetida de orina de forma voluntaria o involuntaria en la ropa o la cama una vez superada la edad a la que ya debería haberse adquirido el control de la vejiga. La mayoría de los niños con una edad mental de 5 años ha conseguido controlar la vejiga durante el día y la noche. El diagnóstico de enuresis se efectúa cuando tienen lugar emisiones de orina dos veces a la semana durante al menos tres meses consecutivos o cuando aparece malestar clínicamente significativo en áreas importantes de la vida del niño como consecuencia de la enuresis (v. también caps. 5 y 543). La prevalencia de enuresis a los 5 años es del 7% en varones y del 3% en niñas. A los 10 años, es del 3 y el 2%, respectivamente, y a los 18 años es del 1% en varones y extremadamente infrecuente en el sexo femenino. Los datos sugieren diferentes tasas de enuresis según la raza o la cultura.

**ETIOLOGÍA.** Los estudios de gemelos han descubierto un patrón familiar llamativo con tasas de concordancia documentadas del 68% en gemelos monocigotos y del 36% en dicigotos. Los estudios de ligamiento han implicado a numerosos cromosomas, especialmente al 22, con diversos patrones de transmisión. Además de los factores genéticos, la causa de la enuresis probablemente tiene que ver con una compleja red de factores fisiológicos y tal vez psicológicos. Los niños con enuresis nocturna pueden presentar una hiposecreción de arginina-vasopresina (AVP) y también pueden responder peor a la menor osmolalidad de la orina asociada a una sobrecarga hídrica. El intercambio sodio-potasio en el túbulo renal, en parte influido por la secreción de AVP, se relaciona con la enuresis nocturna. El funcionamiento del receptor de AVP en el túbulo puede ser un factor clave en la fisiopatología del trastorno. Pueden existir asociaciones entre el sueño y la enuresis. Aunque la enuresis puede aparecer en cualquier estadio del sueño, hay pruebas de que hay una relación entre la arquitectura del sueño, una disminución de la capacidad para despertar y un funcionamiento anormal de la vejiga en los pacientes diuréticos.

La relación existente entre la enuresis y el funcionamiento psicológico es compleja. Los niños enuréticos de más edad tienen una mayor incidencia de psicopatología que los no enuréticos, aunque ningún trastorno concreto explica las diferencias entre los grupos. Los niños con trastorno por hiperactividad con déficit de atención son enuréticos con más frecuencia que los niños de la misma edad con quienes se compararon. El retraso en la maduración de la función vesical puede explicar muchos casos de enuresis primaria. La enuresis secundaria se asocia a estrés vital y experiencias traumáticas, especialmente en los niños que tardaron en controlar la orina por las noches. El pediatra debe preguntar acerca de posibles acontecimientos estresantes en todos los niños que presenten enuresis secundaria.

Las diferentes prevalencias según culturas sugieren que las diferentes formas de criar a los niños también pueden desempeñar un papel etiológico.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La enuresis se puede dividir en **persistente (primaria)**, cuando el niño no ha dejado nunca de orinarse por las noches, y **regresiva (secundaria)**, cuando, tras ser continente durante 6 meses o más, comienza a mojar la cama de nuevo. La enuresis primaria representa aproximadamente el 90% de todos los casos. Otra clasificación es la de **enuresis nocturna** (emisión de orina por la noche) y **diurna** (emisión de orina mientras permanece despierto). La enuresis nocturna primaria es el subtipo más frecuente. La enuresis

diurna es más habitual en las niñas y rara vez aparece después de los 9 años. La causa más frecuente de enuresis diurna en preescolares o en escolares consiste en esperar hasta el último minuto para ir a orinar (**aplazamiento de la micción**). Además del hecho de diferir la micción, los factores a tener en cuenta en la enuresis diurna comprenden las infecciones urinarias, la uretritis química, el estreñimiento asociado, la diabetes y la incontinencia relacionada con la risa o por estrés. Los niños con enuresis nocturna y diurna, especialmente cuando hay dificultades miccionales, tienen una mayor probabilidad de presentar anomalías en el aparato urinario y está indicada una ecografía y una uroflujometría. En los demás casos, las alteraciones anatómicas rara vez se asocian a la enuresis nocturna o diurna y están contraindicados los estudios invasivos o costosos. Un análisis y un cultivo de orina descartarán tanto una causa infecciosa como la elevada osmolalidad urinaria que se asocia a la diabetes.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento del niño con enuresis debe iniciarse con terapia conductista. Las pautas generales de un abordaje de 1.ª línea son las siguientes:

1. Es importante conseguir la colaboración del niño para abordar el problema. Premiarle por haberse mantenido seco durante la noche es una medida útil. El niño o el progenitor pueden ir anotando en una gráfica las noches secas y, por cada noche sin orinarse, se le puede dar un pequeño premio. A medida que se prolongue la continencia se debe premiar con gratificaciones mayores.
2. El niño debe orinar antes de acostarse.
3. Despertar al niño de forma repetida para llevarlo al baño no suele ser útil y puede engendrar o agravar el enfado del niño o los padres. Los niños enuréticos pueden ser más difíciles de despertar que los demás niños de su edad. Sin embargo, está indicado utilizar un despertador para despertar al niño una vez a las 2-3 horas de haberse dormido.
4. Deben desaconsejarse con firmeza los castigos o las humillaciones al niño por parte de los padres o de otras personas.

El entrenamiento constante para no mojar la cama (que acabamos de describir) con refuerzo positivo tiene una tasa de éxito del 85% o más. El empleo de dispositivos de condicionamiento (una alarma que suena cuando el niño moja una sábana especial) a menudo resulta útil para entrenar al niño a mejorar la capacidad de la vejiga y evitar la enuresis. En realidad, estos aparatos ofrecen un modo constante de reentrenamiento conductista. El consentimiento del niño debe ser un requisito para la utilización de uno de estos dispositivos. Los sistemas de alarma de enuresis tienen una tasa de éxito del 75% en diferentes estudios, con unas tasas de recaída menores que las de la intervención farmacológica. Estos aparatos son sencillos y rentables.

En la enuresis secundaria que aparece en niños traumatizados puede estar indicada la psicoterapia, especialmente cuando el entrenamiento conductista ha fracasado y se identifican las experiencias traumáticas asociadas temporalmente a la aparición de la enuresis. Una vez que el niño ha aprendido con éxito a controlar la enuresis, el refuerzo del aprendizaje (bebiendo agua antes de acostarse) puede ser un tratamiento adjunto útil; el aumento de la capacidad vesical a lo largo del tiempo evita las recidivas.

La **farmacoterapia** de la enuresis es un tratamiento de 2.ª línea y debe reservarse para los pacientes en los que ha fracasado la terapia conductista. Los estudios comparativos entre los sistemas de alarma de enuresis frente a imipramina y acetato de desmopresina (DDAVP) muestran que el sistema de la alarma conlleva unas tasas de recaída más bajas, aunque las tasas de respuesta inicial eran similares. El uso de imipramina a una dosis inicial de 10-25 mg en niños >5 años y dosis máxima de 75 mg en adolescentes, administrada antes de acostarse posee una eficacia del 50%, con una tasa de recaídas del 30% o más incluso después de 6 meses de tratamiento. Este fármaco se asocia a alteraciones de la conducción cardíaca y, en caso de sobredosis, puede provocar la muerte. El DDAVP puede administrarse por vía oral o intranasal a la hora de acostarse. Su rápida acción hace que sea útil para ocasiones especiales (p. ej., cuando se pasa una noche fuera de casa) en las que se busca un control rápido de la enuresis. Por desgracia, la tasa de recaídas tras la suspensión del DDAVP es muy alta y un mes de tratamiento cuesta tanto como el sistema de alarma contra la enuresis (que puede utilizarse varios meses si es necesario). El DDAVP también se asocia a efectos secundarios raros de hiponatremia e intoxicación hídrica, que pueden dar lugar a convulsiones.

## 224 • ENCOPRESIS

El término *encopresis* alude a la evacuación de heces en lugares inadecuados después de una edad cronológica de 4 años (o nivel de desarrollo equivalente). Los subtipos engloban la encopresis con estreñimiento e incontinencia por rebosamiento (encopresis retentiva) y la encopresis sin estreñimiento ni incontinencia por rebosamiento (no retentiva). La encopresis puede persistir desde la infancia en adelante (primaria) o aparecer una vez que se han adquirido con éxito los principios básicos para ir al retrete (secundaria). Aproximadamente 2/3 de los casos de encopresis son del tipo retentivo y se asocian a estreñimiento crónico; resulta más difícil saber qué porcentaje de casos es primario o secundario (v. cap. 329). En los menores de 4 años, la proporción niños/niñas con estreñimiento crónico es de 1:1. En los niños en edad escolar, la encopresis es más frecuente en los varones.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La primera consideración en el tratamiento de la encopresis es la evaluación de (a) retención fecal. Una exploración rectal positiva es suficiente para documentar la retención fecal, pero cuando es negativa en presencia de encopresis es preciso realizar una radiografía simple abdominal. La presencia de retención de heces es una prueba de estreñimiento crónico y el tratamiento precisará un control activo del estreñimiento (v. caps. 325 y 329).

Muchos niños con encopresis presentan una fisiología anómala del esfínter anal tal como se evidencia con electromiografía o por la dificultad para defecar un globo rectal. La incapacidad de expulsar un globo rectal en el momento de presentación se asocia a una peor respuesta al tratamiento. El funcionamiento anormal del esfínter anal es un marcador de estreñimiento crónico; los niños con este trastorno no parecen presentar una mayor incidencia de trastornos psiquiátricos o conductuales que aquellos sin él. La encopresis primaria en los niños varones parece asociarse a retrasos globales del desarrollo y enuresis, mientras que la encopresis secundaria se asocia a unos niveles elevados de factores estresantes psicosociales y a trastornos de conducta. Obviamente, los problemas conductuales y psiquiátricos asociados pueden complicar el tratamiento de la encopresis, especialmente si los padres responden con represalias y medidas punitivas cuando el niño se ensucia o si los niños sienten enfado, vergüenza y son resistentes a la intervención. La asistencia y el rendimiento escolares pueden verse afectados de forma secundaria en caso de que el niño se convierta en blanco de las mofas y del escarnio de sus compañeros porque su olor es desagradable.

**TRATAMIENTO.** El abordaje terapéutico habitual de la encopresis comienza con la limpieza del material fecal impactado y la utilización de aceites minerales o de laxantes para evitar el estreñimiento posterior (v. cap. 329). También está indicada una terapia conductista concomitante, que debe centrarse en que el niño se siente regularmente en el retrete después de comer y en la adopción de una dieta rica en fibra. En algunos casos, es necesario realizar una desimpactación manual antes de que pueda comenzar el tratamiento; raramente se observa un megacolon y se requiere una derivación al gastroenterólogo. Una vez que se han retirado las heces impactadas, la combinación del tratamiento del estreñimiento y una terapia conductista sencilla tiene éxito en la mayoría de los casos, aunque suele ser necesario un periodo de varios meses hasta que el niño deja de mancharse del todo. El cumplimiento puede disminuir y el fracaso de este tratamiento estándar en ocasiones requiere intervenciones más intensivas con especial atención a la adherencia a la dieta rica en fibra y al apoyo familiar para que se produzca un cambio conductual. Se debe animar a los padres activamente para que, desde el inicio del tratamiento, premien a los niños por su cumplimiento y para que eviten enfrentamientos de poder con ellos. Es necesario guardar un registro del progreso del niño. En caso de problemas conductuales o psiquiátricos evidentes puede precisarse psicoterapia individual o de grupo.

La biorretroalimentación, utilizada para entrenar el músculo del esfínter anal, ha resultado útil en algunos casos, pero ensayos controlados no han constatado unas tasas de mejoría más elevadas que las logradas con el régimen terapéutico estándar. La utilización de laxantes durante periodos prolongados está contraindicada. Algunos niños pueden mejorar con antidepresivos tricíclicos, aunque no existen suficientes datos que apoyen la utilización habitual de estos fármacos, especialmente te-

niendo en cuenta su pequeña ventana terapéutica y las arritmias cardíacas que pueden producir. Además, los anlídepresivos tricíclicos a menudo ocasionan estreñimiento o lo empeoran y se deben evitar en los niños con encopresis retentiva. Los estudios de seguimiento a largo plazo señalan que, en la mayoría de los niños, la encopresis acaba por resolverse independientemente del tratamiento utilizado.

- Bernstein SA, Williford SL: Intranasal desmopressin-associated hyponatremia: A case report and literature review. *J Fam Pract* 1997;44:203.
- Butler RJ, Golding J, Northstone K: ALSPAC Study Team: Nocturnal enuresis at 7.5 years old. Prevalence and analysis of clinical signs. *BJU Int* 2005;96:404-410.
- Foreman DM, Thambirajah MS: Conduct disorder, enuresis and specific developmental delays in two types of encopresis: A case-note study of 63 boys. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1996;5:33.
- Glazener CM, Evans JF, Peto RF: Alarm interventions for nocturnal enuresis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002911.
- Kern L, Starosta K, Adelman BE: Reducing pica by teaching children to exchange inedible items for edibles. *Behav Modif* 2006;30:135-158.
- Mellon MW, Whiteside SP, Friedrich WN: The relevance of fecal soiling as an indicator of child sexual abuse: A preliminary analysis. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27:25-32.
- Mikkelsen EJ: Enuresis and encopresis: Ten years of progress. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1146.
- Reid H, Bahar RJ: Treatment of encopresis and chronic constipation in young children: Clinical results from interactive parent-child guidance. *Clin Pediatr* 2006;45:157-164.
- Rose FA, Porcerelli JF, Neale AV: Pica: Common but commonly missed. *J Am Board Fam Pract* 2000;13:353.

## Capítulo 23 ■ Tics y trastornos de los hábitos

Mary Margaret Gleason,  
Neil W. Boris y Richard Dalton

Los trastornos de los hábitos engloban a un grupo de conductas repetitivas, tales como chuparse el pulgar o los dedos, rechinar los dientes (bruxismo), estirarse la piel, tirarse del cabello o darse cabezazos. Los movimientos o vocalizaciones involuntarias (tics) también pueden considerarse trastornos de los hábitos. El hecho de que estos patrones de conducta se consideren trastornos o no depende del grado en que interfieren en el funcionamiento físico, emocional y social del niño.

La prevalencia de los trastornos de los hábitos se desconoce, aunque son comunes. Por los padres de preescolares se sabe que hasta el 60% de los niños presenta una o más conductas habituales. Los niños pequeños emplean estas conductas para relajarse ellos mismos. En ocasiones los hábitos pueden persistir sin que exista refuerzo de los padres y aparecer cuando se acostaba al niño o cuando se encuentra solo; estos movimientos rítmicos, como el balanceo, parecen aportar un cierto tipo de consuelo sensorial al niño. Las conductas habituales, como darse cabezazos o mordiscos, cumplen las necesidades sensoriales del niño y pueden relacionarse con la frustración. Las publicaciones sobre el tratamiento del hábito de golpearse la cabeza son escasas, pero si el niño no se daña, es razonable instruir a los padres para que eviten respuestas con gran componente emocional frente a dicha conducta y consideren encontrar métodos alternativos para centrar la conducta del niño en conductas prosociales.

Ciertos trastornos de los hábitos son más frecuentes en niños con retrasos del desarrollo, en particular con trastornos generalizados del desarrollo. Los hábitos autolesivos, como darse mordiscos o cabezazos pueden ocurrir hasta en el 25% de los niños pequeños con un desarrollo normal, pero en los niños de más de 5 años casi siempre se asocian con retrasos del desarrollo. En los niños con alteraciones del desarrollo los trastornos de los hábitos son más resistentes al tratamiento que en los ni-

ños con un desarrollo normal y a menudo está indicado remitir al niño a un pediatra especializado en el desarrollo o a un psiquiatra infantil para recibir tratamiento conductista y/o psicofarmacológico. El pediatra también debe descartar casos de desatención grave, que se asocia con balanceos o giros repetitivos, u otras conductas estereotípicas.

El rechinar de dientes o **bruxismo** es frecuente, puede aparecer en los primeros 5 años de vida y puede asociarse a la ansiedad diurna. Si no se trata, el bruxismo puede producir problemas de oclusión dental. Ayudar al niño a que encuentre formas de reducir su ansiedad puede mitigar el problema, aunque los estudios de tratamiento psicológico del bruxismo son escasos. Se puede hacer más entretenida y relajada la hora de irse a la cama leyéndole un libro o charlando con él, así como permitiéndole repasar sus miedos o enfados. En estos casos suelen resultar útiles los elogios y otras muestras de apoyo emocional. Los casos de bruxismo persistente se deben remitir a un dentista y pueden manifestarse con dolor muscular o de la articulación lemporomandibular.

La **succión del pulgar** es normal en los lactantes y en niños pequeños. En niños mayores, puede acabar afectando a la alineación de los dientes. Al igual que otros hábitos rítmicos, puede considerarse una forma de conseguir autorrelajación. Las intervenciones para reducir el hábito de succionar el pulgar no deben considerarse hasta los 4-5 años de edad y sólo si están causando alteraciones en el niño. El tratamiento conductista básico, como es alentar a los padres a que ignoren esta práctica y en su lugar proporcionar al niño elogios cuando sustituya esta conducta por otras, a menudo es efectivo. Los refuerzos simples, como dar al niño una pegatina por cada bloque de tiempo que no se haya chupado el pulgar, también pueden considerarse. Aunque algunas publicaciones sugieren que la utilización de productos aversivos (ungüentos amargos) puede ser eficaz para controlar la succión del pulgar, este abordaje raramente es necesario y se debe considerar un tratamiento de segunda línea.

Los niños con **tricotilomanía** se tiran del cabello repetitivamente, causándose a menudo áreas de alopecia con mechones de pelos rotos que son reveladores. La edad habitual de comienzo de la tricotilomanía es la prepuberal, aunque este trastorno también se ha descrito en preescolares. Los niños con tricotilomanía a menudo presentan otros patrones de conducta sensorial y pueden verse «jugueteados» con objetos como forma de aferencia sensorial. La prevalencia de la tricotilomanía en los niños no es bien conocida, pero se cree que es <1%. Aunque este trastorno a menudo desaparece espontáneamente, el tratamiento de los casos de más de 6 meses de evolución es más difícil y requiere tratamiento conductista. La eficacia de las intervenciones psicofarmacológicas no ha sido bien estudiada, aunque los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina, y los ansiolíticos han sido utilizados con cierto éxito.

Los **tics** consisten en movimientos involuntarios, repetitivos, rápidos y repentinos de grupos musculares o vocalizaciones, que representan descargas de la tensión relacionadas con señales electroquímicas del sistema nervioso central. Las partes corporales que con más frecuencia se ven afectadas son los músculos de cara, cuello, hombros, tronco y manos. Los tics simples, como el parpadeo, encogerse de hombros o las sacudidas del cuello afectan a 1 solo grupo muscular; mientras que en los tics complejos pueden participar múltiples grupos musculares y observarse movimientos más complejos. Las vocalizaciones simples comprenden los gruñidos o aclararse la garganta y entre las vocalizaciones complejas se encuentra el proferir obscenidades (coprolalia). Los tics motores o vocales transitorios son aquellos con una duración <1 año, y se consideran crónicos si duran más de 1 año.

Hay que distinguir los tics de las crisis de ausencia o de otros trastornos convulsivos no generalizados, que se caracterizan por una incapacidad transitoria para interactuar y por la amnesia del episodio. En algunos casos, para distinguir los tics de los trastornos convulsivos se precisa un electroencefalograma. Los tics se pueden distinguir de los movimientos discinéticos y de las distonías porque desaparecen durante el sueño y en virtud del control voluntario que se logra durante cortos períodos. Resulta muy difícil inhibir continua y conscientemente los tics. Los tics pueden empeorar con el estrés y pueden mejorar con la actividad mental o el ejercicio físico moderado.

La mayoría de los niños con tics motores simples no precisa tratamiento, aunque algunos presentan problemas asociados, como disfunción neuropsicológica, escaso rendimiento académico o baja autoestima. Estos problemas asociados pueden requerir una intervención psicoterápica.

La evolución de los tics sigue un patrón cíclico. Sin embargo, los factores estresantes emocionales pueden exacerbar los factores desencadenantes de los tics, que a menudo no son identificables. En algunos pacientes, los factores inmunológicos pueden desempeñar un papel en la exacerbación de los síntomas. El **trastorno neuropsiquiátrico autoinmunitario pediátrico asociado a una infección por estreptococo (PANDAS)**, es un cuadro en el que los anticuerpos contra los estreptococos del grupo A (v. cap. 182) reaccionan de forma cruzada con el tejido de los ganglios basales y precipitan los síntomas. Los siguientes datos apoyan la fisiopatología del PANDAS: 1) la capacidad de la profilaxis antibiótica para evitar las recidivas de los tics; 2) las tasas elevadas de anticuerpos con reactividad cruzada para estreptococos del grupo A y proteínas de los ganglios basales encontradas en muestras de pacientes con tics en comparación con muestras controles, y 3) el aumento de tamaño de los ganglios basales durante las exacerbaciones agudas de los síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes con PANDAS. Cinco características clínicas definen al subgrupo de pacientes con PANDAS: 1) la presencia de trastorno obsesivo compulsivo y/o tics; 2) el comienzo en la edad prepuberal; 3) el inicio repentino y la evolución cíclica con recidivas y remisiones; 4) la asociación con alteraciones neurológicas (corea, hiperactividad, tics) durante las exacerbaciones, y 5) la asociación temporal entre la exacerbación de los síntomas y la infección por estreptococos del grupo A (con título positivo de antiestreptolisina O). El **tratamiento** del PANDAS consiste en antibioterapia antiestreptocócica aguda. La profilaxis con penicilina o azitromicina puede reducir el número de episodios. El papel de la inmunoterapia es controvertido y la plasmáferesis terapéutica está indicada en los niños con afectación más grave.

El **síndrome de Tourette** se caracteriza por la presencia de tics motores y vocales (no es necesario que aparezcan simultáneamente). Presenta una prevalencia durante la vida de 0,5/1.000 individuos y aparece generalmente en la infancia, comenzando con tics motores simples, a menudo antes de los 7 años. En muchos casos los tics múltiples y los sonidos vocales complejos, como ladridos o gruñidos, aparecen con el tiempo y alcanzan su gravedad máxima a los 10-12 años. La **coprolalia** (vociferar palabras obscenas) es característica, pero sólo se presenta en el 10% de los pacientes. El síndrome de Tourette es más frecuente en familiares de 1<sup>er</sup> grado de pacientes que lo padecen que en la población general y afecta a los niños tres o cuatro veces más que a las niñas. En algunas familias se transmite con carácter autosómico dominante con una mayor penetrancia en los varones. Entre los criterios diagnósticos se encuentran:

1. Los tics motores y vocales múltiples de más de 1 año de duración, con intervalos libres de tics menores de 3 meses.
2. El inicio antes de los 18 años.
3. La ausencia de causas médicas (drogas, enfermedades del sistema nervioso central).

Los niños con este síndrome a menudo padecen problemas conductuales, emocionales y académicos. En concreto, presentan tasas más elevadas de trastorno obsesivo-compulsivo (v. cap. 24), trastorno por hiperactividad con déficit de atención (v. cap. 31) y trastorno negativista desafiante (v. cap. 28). El hecho de que el síndrome de Tourette tenga una elevada comorbilidad con estos trastornos psiquiátricos específicos indica una disfunción en regiones concretas del cerebro. Aunque la etiología del síndrome de Tourette es incierta, es probable que estén interrelacionados factores genéticos, neurobiológicos, psicológicos y ambientales. Los estudios de neuroimagen indican que existe un defecto en la asimetría normal del cuerpo estriado y una disminución del tamaño del cavum septum pellucidum. Los datos obtenidos mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único señalan la existencia de una disfunción en la unión del receptor de dopamina en los niños con afectación grave. Los estudios también han implicado a las respuestas locales y sistémicas de citocinas en el síndrome de Tourette y en la exacerbación de los síntomas. En raras ocasiones, la enfermedad de Lyme cursa con manifestaciones clínicas del síndrome de Tourette (v. cap. 219). Muchos factores ambientales constituyen factores estresantes emocionales que también pueden precipitar o aumentar los tics. Las pruebas de laboratorio no son específicas; hasta el 80% de los pacientes con síndrome de Tourette presenta hallazgos electroencefalográficos anómalos inespecíficos. Se ha comunicado la existencia de cantidades anormales de diversos metabolitos de neuro-

transmisores y puntuaciones bajas en las subescalas verbales de los test psicométricos.

El **tratamiento** del síndrome de Tourette sólo se debe administrar una vez que se hayan considerado cuidadosamente las limitaciones funcionales asociadas a los síntomas de cada niño, los síntomas asociados y los riesgos y beneficios de la farmacoterapia. En muchos casos, lo único que está indicado es un tratamiento de apoyo. Muchos niños con síndrome de Tourette precisan medicación para tratar sus síntomas obsesivo-compulsivos o sus problemas de atención y de impulsividad. En el pasado se creía que los psicoestimulantes podían desenmascarar los tics, pero los estudios no apoyan esta teoría. La recomendación es que los tics no deben considerarse una contraindicación al uso racional de los estimulantes. La farmacoterapia, dirigida directamente a los tics, está indicada cuando los tics interfieren en el desarrollo social o el rendimiento escolar. Como tratamiento de primera línea los neurolepticos son los que tienen más respaldo a partir de ensayos de seguimiento controlados. Se ha demostrado que haloperidol y pimozida, dos antagonistas dopaminérgicos, reducen la gravedad de los tics en un 65%. Dado que la utilización de los neurolepticos tradicionales puede desencadenar la aparición de efectos secundarios potencialmente graves, la mayoría de los clínicos recomienda el uso de risperidona. La risperidona es equivalente a la clonidina en su capacidad para reducir los tics. La clonidina, un agonista  $\alpha_2$ , es eficaz; sin embargo, la sedación y la disminución de la presión arterial son efectos secundarios frecuentes que requieren un control cuidadoso. La utilidad de la guanfacina, un agonista  $\alpha_2$ , menos sedante, no se ha confirmado con certeza (v. tabla 20.1). La toxina botulínica ha demostrado eficacia en los tics motores.

Se debe animar a los pacientes y a sus familias a participar de forma activa en el tratamiento del síndrome de Tourette. El apoyo de organizaciones como la Tourette Syndrome Association, que posee una página web fácil de utilizar ([www.tsa-usa.org](http://www.tsa-usa.org)), a menudo resulta muy beneficioso para las familias afectadas. En la evolución natural del síndrome de Tourette se produce una disminución significativa de los síntomas durante la adolescencia y el principio de la edad adulta en aproximadamente  $\frac{2}{3}$  de los casos. Es difícil predecir qué pacientes presentarán menos síntomas con el paso del tiempo.

Los síntomas obsesivo-compulsivos pueden persistir hasta la vida adulta.

- Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, et al: Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:65-69.
- Cheifetz AT, Osganian SK, Allred EN, et al: Prevalence of bruxism and associated correlates in children as reported by parents. *J Dent Child (Chic)* 2005;72:67-73.
- Coffey BJ, Biederman J, Geller DA, et al: The course of Tourette's disorder: A literature review. *Harv Rev Psychiatry* 2000;8:192-198.
- Foster LG: Nervous habits and stereotyped behaviors in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:711-717.
- Mahalski PA, Stanton WR: The relationship between digit sucking and behaviour problems: A longitudinal study over 10 years. *J Child Psychol Psychiatry* 1992;33:913-923.
- March JS, Leonard HL: Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:1265-1273.
- Scahill L, Chappell PB, King RA, et al: Pharmacologic treatment of tic disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin North Am* 2000;9:99-117.
- Scahill L, Sukhodolsky DG, Bearss K, et al: Randomized trial of parent management training in children with tic disorders and disruptive behavior. *J Child New* 2006;21:650-656.
- Snider LA, Lougee L, Slattery M, et al: Antibiotic prophylaxis with azithromycin or penicillin for childhood-onset neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2005;57:788-792.
- Snider LA, Swedo SE: PANDAS: Current status and directions for research. *Mol Psychiatry* 2004;9:900-907.
- Swedo SE, Leonard HL, Rapoport JL: The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (PANDAS) subgroup: Separating fact from fiction. *Pediatrics* 2004;113:907-911.
- Tourette's Syndrome Study Group: Treatment of ADF1D in children with tics: A randomized controlled trial *Neurology* 2004;58:527-536.



## Capítulo 24 ■ Trastornos de ansiedad

### Brian Stafford, Neil W. Boris y Richard Dalton

La ansiedad es un fenómeno normal que tiene un valor evolutivo. La ansiedad tiene un componente fisiológico, mediado por el sistema nervioso autónomo, y uno cognitivo y conductual, que se expresa como preocupación y cautela. Cuando la ansiedad se vuelve incapacitante e interfiere en las interacciones sociales y en el desarrollo, se debe realizar un diagnóstico e iniciar una intervención. El trastorno de ansiedad por separación (TAS), la fobia social de inicio en la infancia, el trastorno de ansiedad generalizada (TAG), el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), las fobias, el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y el trastorno de angustia se definen por la presencia de ansiedad difusa o específica, a menudo relacionada con situaciones o «indicios» predecibles. Los trastornos de ansiedad son los trastornos psiquiátricos más frecuentes en la infancia: los datos epidemiológicos indican que afectan al 5-18% de todos los niños y adolescentes. Los trastornos de ansiedad a menudo coexisten con otros problemas psiquiátricos (como un 2.º trastorno de ansiedad) y es frecuente que deterioren significativamente el funcionamiento en la vida diaria.

Dado que la ansiedad es un fenómeno normal y, cuando la activación es excesiva, también se asocia estrechamente a deterioro, el pediatra siempre deberá distinguir la ansiedad normal de la anormal según el desarrollo. La ansiedad tiene una progresión identificable relacionada con el desarrollo en la mayoría de los niños. La mayoría de los lactantes presenta ansiedad o preocupación cuando están con desconocidos a partir de los 7-9 meses. La inhibición conductual ante lo que no resulta familiar (aislamiento/miedo ante estímulos nuevos asociados a activación fisiológica) es evidente en aproximadamente el 10-15% de la población a los 12 meses y es moderadamente estable. La mayoría de los niños que presenta inhibición conductual no acaba desarrollando niveles de ansiedad discapacitantes. Sin embargo, los datos de una cohorte de lactantes con inhibición conductual seguida longitudinalmente revelaron que tanto los antecedentes familiares de trastornos de ansiedad como la implicación excesiva de la madre predecían la aparición posterior de ansiedad clínicamente significativa. Se debe realizar un seguimiento del niño excesivamente apegado y que se calma con dificultad en las visitas pediátricas para detectar la aparición de niveles de ansiedad crecientes.

Los niños en edad preescolar suelen presentar miedos específicos relacionados con la oscuridad, los animales y con situaciones imaginarias. La preocupación por el orden y las rutinas (fenómeno «todo en orden») a menudo adopta una calidad ansiosa en los niños preescolares. Para ayudar al niño a superar este período suele bastar con tranquilizar a los padres. Aunque muchos niños en edad escolar abandonan los miedos imaginarios de la primera infancia, algunos los sustituyen por otros relativos a daños corporales u otras preocupaciones (tabla 24-1). En la adolescencia, tanto la ansiedad social como la preocupación generalizada (acerca del instituto, los amigos o la familia) son frecuentes.

Los factores genéticos o temperamentales contribuyen más al desarrollo de algunos trastornos de ansiedad, mientras que los ambientales están estrechamente relacionados con el origen de otros. De forma específica, la inhibición conductual parece ser una tendencia heredable y se relaciona con la fobia social, la ansiedad generalizada y el mutismo selectivo. El TOC y otros trastornos asociados a conductas de tipo TOC, como el síndrome de Tourette y otros trastornos que cursan con tics, también tienden a presentar un riesgo genético elevado (v. cap. 597.4). Los factores ambientales, como el apego progenitor-lactante y la exposición a traumas, contribuyen más al TAS y al TEPT.

El **trastorno de ansiedad por separación** se caracteriza por preocupaciones poco realistas y persistentes acerca de posibles daños que podrían ocurrir al niño afectado o a los cuidadores principales, reticencia a ir al colegio o a dormir si no están al lado de sus progenitores, evitación persistente de quedarse solos, pesadillas acerca de temas relacionados con la separación, múltiples síntomas somáticos y quejas de malestar subjetivo. El 1.º signo clínico puede no aparecer hasta el tercer o cuarto curso de primaria, típicamente después de las vacaciones o de un período en el que el niño ha permanecido en casa por una enfermedad o cuando la estabilidad de la estructura familiar haya estado amenazada por una enfermedad, divorcio u otra desgracia. Los padres a menudo son incapaces de ser suficientemente asertivos para hacer que el niño vuelva a clase. Las

**TABLA 24-1. Criterios diagnósticos de fobias específicas**

- Miedo intenso y persistente que resulta excesivo o irrazonable, suscitado por la presencia o la anticipación de un objeto o situación específica (p. ej., volar, alturas, animales, recibir una inyección, ver sangre)
- La exposición al estímulo fóbico casi siempre provoca una respuesta de ansiedad inmediata, que puede adoptar la forma de una crisis de angustia predispuesta por la situación o unida a la situación. Nota: En los niños, la ansiedad puede expresarse por llantos, rabietas, reacciones de congelación o de no separarse de alguien
- El paciente reconoce que el miedo es excesivo o irrazonable. Nota: En los niños este rasgo puede estar ausente
- La situación fóbica es evitada o aguantada con gran ansiedad o malestar
- El evitar la situación, la anticipación ansiosa o el malestar por la situación temida interfieren de manera importante con la rutina habitual de la persona, el ámbito laboral (o escolar), las actividades o las relaciones sociales, o existe un malestar importante por sufrir la fobia
- En los niños <18 años, la duración es >6 meses
- La ansiedad, las crisis de angustia, la evitación fóbica asociadas con el objeto o situación específica no pueden explicarse mejor por otro trastorno mental, como un trastorno obsesivo compulsivo (p. ej., miedo de la suciedad de alguien con obsesión por contaminarse); trastorno de estrés postraumático (p. ej., evitación de estímulos asociados con un factor estresante importante); trastorno de ansiedad por separación (p. ej., evitar el colegio), fobia social (p. ej., evitar situaciones sociales por miedo a la vergüenza); trastorno de angustia con agorafobia, o agorafobia sin antecedentes de trastorno de angustia

#### ESPECIFIQUE EL TIPO:

En el tipo animal el miedo es provocado por animales o insectos

Tipo ambiente natural (p. ej., alturas, tormentas, agua)

En el tipo lesión/inyección/sangre el miedo se relaciona con ver sangre, lesiones

Inyecciones o someterse a un procedimiento médico invasivo

En el tipo situacional el miedo es suscitado por situaciones específicas (p. ej., aviones, ascensores, espacios cerrados)

Otros tipos (p. ej., miedo a asfixiarse, vomitar o contraer enfermedades; en los niños, miedo de ruidos fuertes o personas disfrazadas)

De Kliegman RM, Marcante KJ, Jensen HB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*; b.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 92.

madres y los niños con TAS es probable que posean antecedentes de trastorno de ansiedad. En estos casos, el pediatra debe descartar la presencia de ansiedad o depresión en los padres. A menudo, antes de que el TAS y el consiguiente rechazo a ir a la escuela puedan ser tratados con éxito, es necesario derivar a los padres a psicoterapia o terapia familiar.

Un porcentaje elevado de niños con TAS presenta sensaciones de angustia cuando se les obliga a separarse de sus padres. Los niños con TAS poseen una probabilidad 3 veces superior a la de los niños sin TAS de manifestar un trastorno de angustia en la adolescencia. Cuando un niño refiere ansiedad grave y aguda de forma recurrente, a menudo es necesario tratarlo con medicación antidepressiva o ansiolítica. Los estudios controlados con antidepressivos tricíclicos (imipramina) y benzodiazepinas (clonazepam) han revelado que estos fármacos no suelen ser eficaces. Los datos respaldan la utilización de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) [v. tabla 20-1]. La terapia cognitivo-conductista es beneficiosa para los niños con TAS, en especial cuando los padres participan en el tratamiento.

La **fobia social de inicio en la infancia** se caracteriza por una ansiedad excesiva en situaciones sociales (incluida la escuela) que da lugar a aislamiento social (tabla 24-2). Estos niños y adolescentes suelen mantener el deseo de interaccionar con su familia y amigos más cercanos. La evolución a largo plazo varía, aunque se precisan estudios longitudinales de calidad. Sin embargo, algunos niños sienten un malestar importante por su incapacidad para implicarse en relaciones significativas con sus compañeros y solicitan tratamiento. La presencia de fobia social o timidez extrema en los antecedentes familiares es frecuente. Los ISRS se consideran el tratamiento de elección (v. tabla 20-1). Existen algunos datos que sugieren que los adolescentes con fobia social tratados con ISRS mejoran, principalmente en el rendimiento académico. Los fármacos dirigidos al tratamiento de la ansiedad no son eficaces.

La fobia escolar, que afecta aproximadamente al 1-2% de los niños, se asocia con ansiedad en el 40-50% de los casos, depresión en el 50-60% de los casos y conducta negativista en el 50% de los casos. Los niños más jóvenes con ansiedad que se niegan a acudir a clase es más probable que padezcan un TAS, mientras que los niños más mayores con ansiedad suelen negarse a acudir al colegio debido a una fobia social. Los síntomas somáticos, especialmente dolor abdominal y cefalea, son habituales. Puede haber una tensión creciente en la relación paternofamiliar

**TABLA 24-2. Criterios diagnósticos de la fobia social**

- A. Miedo intenso y persistente ante una o más situaciones o actuaciones sociales en las que el paciente se expone a personas desconocidas o al posible escrutinio de otros. El paciente teme actuar de un modo (o mostrar síntomas de ansiedad) que será humillante o avergonzante. Nota: En los niños debe haber muestras de la capacidad de mantener relaciones sociales apropiadas para la edad con personas conocidas, y la ansiedad debe presentarse frente a compañeros, no sólo en las interacciones con adultos.
- B. La exposición a la situación social temida casi siempre produce ansiedad, que puede adoptar la forma de una crisis de angustia predispuesta por la situación o unida a la misma. Nota: En los niños la ansiedad puede expresarse mediante llanto, rabietas, reacciones de congelación o mostrar vergüenza antes situaciones sociales o personas desconocidas.
- C. El paciente reconoce que el miedo es excesivo o irrazonable. Nota: En los niños este rasgo puede estar ausente.
- D. Las situaciones o actuaciones sociales temidas son evitadas o se soportan con gran ansiedad y malestar.
- E. La evitación, la anticipación ansiosa, o el malestar por la situación o actuación social temida interfieren de manera importante con la rutina habitual de la persona, el funcionamiento laboral (o escolar), las actividades o las relaciones sociales, o existe un malestar importante por sufrir la fobia.
- F. En los niños <18 años, la duración es >6 meses.
- G. El miedo o la evitación no es debido a los efectos fisiológicos directos del abuso de drogas, una medicación o una enfermedad médica general y no puede ser explicado mejor por la existencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno de angustia con o sin agorafobia, trastorno de ansiedad por separación, trastorno dismórfico corporal, trastorno generalizado del desarrollo o trastorno esquizoide de la personalidad).
- H. Si el paciente presenta una enfermedad médica general u otro trastorno mental, el miedo del criterio A no se relaciona con ellos (p. ej., el miedo no es a tartamudear, al temblor de la enfermedad de Parkinson, o a mostrar conductas de alimentación anormales en la anorexia nerviosa o la bulimia nerviosa).

**ESPECIFIQUE SI:**

Generalizado: Si los miedos se relacionan con la mayoría de las situaciones sociales (p. ej., iniciar o mantener conversaciones, participar en grupos pequeños, tener una cita con alguien, hablar a superiores, acudir a fiestas). Nota: Considere también el diagnóstico adicional de trastorno de personalidad evitante.

De Kliegman RM, Marcante KJ, Jensen HB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 93.

u otros indicadores de desorganización familiar (violencia doméstica, divorcio u otros factores estresantes importantes) que contribuyan a la fobia escolar. El tratamiento de la fobia a la escuela suele requerir tratamiento de los padres o incluso terapia familiar. Siempre está indicado trabajar con el personal del colegio; los niños ansiosos suelen precisar una especial atención por parte de profesores, psicólogos o enfermeras escolares. Lo habitual es que tengan éxito los padres a quienes se enseña a enviar con calma a sus hijos a la escuela y a recompensarlos por cada día completo que pasan en ella. En casos de rechazo continuo a la escuela, está indicada la derivación a un psiquiatra infantil. Los niños pequeños con síntomas afectivos tienen buen pronóstico, mientras que

**TABLA 24-3. Criterios diagnósticos del trastorno de angustia**

- A. Tanto (1) como (2)
  1. Crisis de angustia inesperadas, recurrentes
  2. Al menos una de las crisis ha sido seguida durante  $\geq 1$  mes de  $\geq 1$  de los siguientes:
    - a. Preocupación persistente por sufrir nuevas crisis
    - b. Preocupación por las implicaciones de las crisis o sus consecuencias (p. ej., perder el control, sufrir un infarto de miocardio, «volverse loco»)
    - c. Un cambio de conducta importante relacionado con las crisis
- B. La presencia o ausencia de agorafobia
- C. Las crisis de angustia no se deben a los efectos fisiológicos directos del abuso de drogas, una medicación o una enfermedad médica general (p. ej., hipertiroidismo)
- D. Las crisis de angustia no pueden explicarse mejor por otro trastorno mental, como una fobia social (p. ej., la crisis se presenta al exponerse a una situación social temida), una fobia específica (p. ej., al exponerse a una situación fóbica específica), un trastorno obsesivo compulsivo (p. ej., la exposición a la suciedad en alguien con obsesión por contaminarse), un trastorno de estrés posttraumático (p. ej., en respuesta a estímulos asociados con un factor estresante importante) o un trastorno de ansiedad por separación (p. ej., en respuesta a estar lejos de casa o separado de familiares próximos)

De Kliegman RM, Marcante KJ, Jensen HB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 87.

**TABLA 24-4. Criterios diagnósticos de una crisis de angustia**

Un período corto de intenso miedo o malestar, en el que aparecen de forma brusca >4 de los siguientes síntomas y alcanzan su máximo en 10 minutos

- Palpitaciones, latidos cardíacos violentos o aceleración del pulso cardíaco
- Sudación
- Temblor o estremecimiento
- Sensación de falta de aire o ahogamiento
- Sensación de asfixia
- Dolor o molestias torácicas
- Náuseas o malestar abdominal
- Sensación de vértigo, inestabilidad, desvanecimiento o mareo
- Desrealización (sentimientos de irrealidad) o despersonalización (sentirse desligado de uno mismo)
- Miedo de perder el control o volverse loco
- Parestias (entumecimiento o sensación de hormigueo)
- Escalofríos o sofocos

De: Kliegman RM, Marcante KJ, Jensen HB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 87.

los adolescentes con un inicio más insidioso o con quejas somáticas significativas presentan un peor pronóstico.

El **mutismo selectivo** (clasificado anteriormente como *mutismo electivo*) se ha conceptualizado como un trastorno que se solapa con la fobia social. Los niños con mutismo selectivo hablan casi exclusivamente en casa, mientras que son reticentes a hacer lo mismo en otros lugares, como la escuela, la guardería o incluso en casa de familiares. A menudo, uno o más factores estresantes —como una clase nueva o conflictos con los padres o los hermanos— harán que un niño ya de por sí tímido se vuelva reticente a hablar. Se ha demostrado que la fluoxetina asociada a la terapia conductista resulta eficaz en los niños cuyo rendimiento escolar está gravemente limitado por sus síntomas (v. también cap. 32).

El **trastorno de angustia** es un síndrome que cursa con episodios recurrentes y aislados de miedo o malestar pronunciado en los que los individuos experimentan la aparición súbita de síntomas físicos y psicológicos (tablas 24-3 y 24-4). Entre los síntomas físicos figuran palpitaciones, sudores, temblores, falta de aire, mareo, dolor torácico y náuseas. Los niños pueden presentar dificultad respiratoria aguda, pero sin fiebre, sibilancias o estridor. Dentro de los síntomas psicológicos asociados cabe citar el miedo a morir, a una catástrofe inminente o a perder el control. El trastorno de angustia es infrecuente antes de la adolescencia, presentando una incidencia máxima entre los 15 y 19 años. La prevalencia del trastorno de angustia después de la adolescencia es del 1-2%. La predisposición a reaccionar ante la activación autónoma con ansiedad puede ser un factor de riesgo específico que da lugar al trastorno de angustia. Los estudios con gemelos sugieren que el 30-40% de las discrepancias se atribuyen a factores genéticos. Las tasas crecientes de crisis de angustia también se encuentran estrechamente relacionadas con la madurez sexual más temprana. Algunos adolescentes con trastorno de angustia también pueden

**TABLA 24-5. Criterios diagnósticos de agorafobia**

Ansiedad acerca de estar en lugares o situaciones de las cuales podría ser difícil (o embarazoso) escapar o en las cuales no sería posible recibir ayuda en caso de sufrir una crisis de angustia o síntomas similares al pánico inesperados o predispuestos por la situación

Los miedos agorafóbicos típicamente se relacionan con grupos de situaciones características que comprenden estar solo fuera de casa; estar en una multitud o en una cola; estar en un puente, y viajar en autobús, tren, avión o coche

**Nota:** Considere el diagnóstico de una fobia específica si la evitación se limita a 1 o sólo a unas pocas situaciones específicas, o de una fobia social si la evitación se limita a situaciones sociales en general

La ansiedad o la evitación fóbica no pueden explicarse mejor por otro trastorno mental, como una fobia social (p. ej., la evitación se limita a situaciones sociales por miedo a la vergüenza), una fobia específica (p. ej., la evitación se limita a una sola situación, como estar en un ascensor), un trastorno obsesivo compulsivo (p. ej., la evitación de la suciedad en alguien con obsesión por contaminarse), un trastorno de estrés posttraumático (p. ej., evitar estímulos asociados con un factor estresante importante) o un trastorno de ansiedad por separación (p. ej., evitar abandonar el hogar o separarse de familiares)

De Kliegman RM, Marcante KJ, Jensen HB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 88.



**TABLA 24-6. Criterios diagnósticos del trastorno de ansiedad generalizada**

- A. Ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva) presentándose la mayoría de los días durante  $\geq 6$  meses, acerca de numerosas situaciones o actividades (p. ej., ámbito laboral o escolar)
- B. El paciente encuentra difícil controlar la inquietud
- C. La ansiedad y la preocupación se asocian con  $\geq 3$  de los siguientes 6 síntomas (al menos algunos de los síntomas están presentes la mayoría de los días durante los 6 últimos meses)
- Nota:** En los niños es suficiente con que se presente 1 síntoma
1. Inquietud, nerviosismo o agitación
  2. Sentirse cansado con facilidad
  3. Dificultades de concentración o sensación de que la mente se queda en blanco
  4. Irritabilidad
  5. Tensión muscular
  6. Alteraciones del sueño (dificultad para quedarse o permanecer dormido o sueño agitado, insatisfactorio)
- D. El foco de la ansiedad y la preocupación no se limita a las características de un trastorno (p. ej., la ansiedad o la inquietud no es a sufrir una crisis de angustia, como en el trastorno de angustia; a sentirse avergonzado en público, como en la fobia social; a contaminarse, como en el trastorno obsesivo compulsivo; a estar lejos de casa o de familiares próximos, como en el trastorno de ansiedad por separación; a aumentar de peso, como en la anorexia nerviosa; a presentar múltiples trastornos físicos, como en el trastorno de somatización; o a sufrir una enfermedad grave, como en la hipocondría) y la ansiedad y la preocupación no ocurren exclusivamente durante el trastorno de estrés posttraumático
- E. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos producen malestar clínicamente importante o afectan al ámbito social, laboral o a otras áreas importantes del funcionamiento
- F. El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos de una droga (p. ej., abuso de drogas o medicaciones) o a una enfermedad médica general (p. ej., hipertiroidismo) y no se presenta exclusivamente durante un trastorno del estado de ánimo, un trastorno psicótico o un trastorno generalizado del desarrollo

De Kliegman RM, Marcantante KJ, Jensen HB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 89.

presentar **agorafobia**, un miedo posterior a que surja una crisis de angustia en un lugar en que no se dispone de ayuda o de escapatoria (tabla 24-5). Los ISRS han demostrado ser eficaces en el tratamiento de adolescentes (v. tabla 20-1). La tasa de recuperación es aproximadamente del 70%.

El **trastorno de ansiedad generalizada** aparece en niños que a menudo presentan preocupaciones poco realistas acerca de acontecimientos futuros o de la idoneidad de su comportamiento pasado y su propia competencia (tabla 24-6). Estos niños suelen presentar síntomas somáticos, son muy inseguros y presentan otros trastornos de ansiedad, como fobias simples y trastorno de angustia. La aparición puede ser súbita o gradual, aunque el TAG no suele manifestarse hasta la pubertad. Este trastorno afecta a ambos sexos por igual y su prevalencia en la adolescencia es del 2,4%. El TAG aparece de forma característica en niños de raza blanca y clase media y media-alta. Los niños que sufren este trastorno suelen ser buenos candidatos para la terapia cognitivo-conductista (TCC), aunque puede estar indicado un intento terapéutico con buspirona o un ISRS cuando los síntomas son especialmente limitantes (v. tabla 20-1). La tasa de recuperación es de aproximadamente el 80%.

Es importante diferenciar a los niños con TAG de los que presentan pensamientos repetitivos específicos que invaden la conciencia (**obsesiones**) o rituales repetitivos o movimientos que son impulsados por la ansiedad (**compulsiones**). Las obsesiones más frecuentes tienen que ver con impurezas y secreciones del cuerpo, con el miedo a que ocurra alguna desgracia o con la necesidad de que todo permanezca igual. Las compulsiones más habituales son el lavado de manos, la comprobación continua de cerraduras y tocar. En los momentos de estrés (a la hora de acostarse, al prepararse para ir al colegio), algunos niños tocan determinados objetos, articulan ciertas palabras o se lavan las manos repelidamente. El **trastorno obsesivo compulsivo (TOC)** se diagnostica cuando los pensamientos o los rituales producen malestar, consumen tiempo o interfieren en el funcionamiento social o laboral (tabla 24-7). La escala Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale para niños (C-YBOCS) y la Anxiety Disorders Interview Schedule for Children (ADIS-C) son métodos fiables y válidos para separar a los individuos con TOC de los que no padecen este trastorno. La C-YBOCS también es muy útil para seguir la progresión de los síntomas con el tratamiento. Los estudios de neuroimagen en individuos con TOC han detectado alteraciones en los lóbulos frontales, los ganglios basales y las vías asociadas. El TOC puede afectar a niños preescolares o puede aparecer súbitamente en el desarrollo poste-

**TABLA 24-7. Criterios diagnósticos del trastorno obsesivo compulsivo**

- A. Obsesiones o compulsiones
- Las obsesiones se definen por (1), (2), (3) y (4)**
1. Pensamientos recurrentes y persistentes, impulsos o imágenes que son experimentadas en algún momento durante el trastorno como molestas e inadecuadas y que producen un gran estrés y ansiedad
  2. Los pensamientos, los impulsos y las imágenes no son simplemente un aumento de las preocupaciones por los problemas de la vida real
  3. El paciente intenta ignorar o suprimir dichos pensamientos, impulsos o imágenes o neutralizarlos con otros pensamientos o acciones
  4. El paciente reconoce que el pensamiento, los impulsos o las ideas obsesivas son un producto de su mente (no son impuestos, como en la inserción de pensamiento)
- Las compulsiones se definen por (1) y (2)**
1. Conductas (p. ej., lavarse las manos, ordenar, comprobar las cosas) o actos mentales (p. ej., rezar, contar, repetir palabras en silencio) repetitivos que el paciente se siente empujado a realizar como respuesta a una obsesión o siguiendo unas normas que deben obedecerse estrictamente
  2. Las conductas o los actos mentales van dirigidos a evitar o reducir el malestar o a evitar algún acontecimiento o situación temida; sin embargo, estas conductas o actos mentales no están claramente relacionados de modo realista con lo que pretenden neutralizar o evitar, o son claramente excesivos
- B. En algún momento de la evolución del trastorno, el paciente ha reconocido que las obsesiones o las compulsiones son excesivas o irracionales. **Nota:** Este punto no es de aplicación en los niños
- C. Las obsesiones o compulsiones producen un gran malestar; hacen perder mucho tiempo ( $>1$  hora/día); o interfieren de modo importante con la rutina habitual del paciente, el funcionamiento laboral (o escolar) o las relaciones o actividades sociales habituales
- D. Si existe otro trastorno del eje I, el contenido de las obsesiones o las compulsiones no se limita al mismo (p. ej., preocupación con la comida en un trastorno de la alimentación, el tirarse del pelo en la tricotilomanía, la preocupación por el aspecto en el trastorno dismórfico corporal, la preocupación por las drogas en un trastorno por abuso de sustancias, la preocupación por sufrir una enfermedad grave en la hipocondría, la preocupación por impulsos o fantasías sexuales en presencia de una parafilia, o los sentimientos de culpa en presencia de un trastorno depresivo mayor)
- E. El trastorno no se debe a los efectos fisiológicos directos del abuso de drogas, una medicación o una enfermedad médica general

#### ESPECIFIQUE SI

**Existe poco reconocimiento:** Si, durante la mayor parte del tiempo del episodio actual el paciente no reconoce que las obsesiones o compulsiones son excesivas o irracionales

De Kliegman RM, Marcantante KJ, Jensen HB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 89.

rior. Tanto el tratamiento farmacológico como la TCC (terapia cognitivo-conductista) son eficaces en el TOC. El 50% de los niños que recibieron un tratamiento combinado (TCC y un ISRS) lograron la remisión del cuadro, en comparación con el 39% de los que recibieron sólo TCC y el 21% de los que fueron tratados sólo con un ISRS. La remisión del paciente con un TOC a un profesional de la salud mental siempre está indicada.

En el 10% de los niños con TOC, los síntomas están desencadenados o empeoran con infecciones por estreptococos (3-hemolíticos del grupo A (SBHGA) [v. cap. 23]. La bacteria SBHGA hace que se formen anticuerpos antineuronales que reaccionan de forma cruzada con el tejido neuronal del caudado en huéspedes susceptibles, lo que da lugar a una inflamación de esta región que resulta en obsesiones y compulsiones. Este subtipo de TOC, que se denomina **trastorno neuropsiquiátrico autoinmunitario pediátrico asociado a infección por estreptococos (PANDAS)**, se caracteriza por la aparición o el empeoramiento bruscos y espectaculares del TOC o los síntomas de tics, asociados a hallazgos neurológicos y a la presencia de una infección estreptocócica reciente. El pediatra debe saber que algunos casos de TOC o de trastorno por tics tienen una causa infecciosa y seguir las recomendaciones terapéuticas (v. cap. 23).

Los niños con **fobias** evitan objetos o situaciones específicos que desencadenan su activación fisiológica (perros o arañas) [v. tabla 24-1]. Ni las obsesiones ni las compulsiones se asocian a la respuesta de miedo, y las fobias sólo en raras ocasiones interfieren en el funcionamiento social, educativo o interpersonal. Los padres de los niños fóbicos deben mantener la calma frente a la ansiedad o la angustia del niño. Los padres ansiosos refuerzan la ansiedad de sus hijos y el pediatra puede interrumpir este ciclo señalando con tranquilidad que las fobias no son infrecuentes y que rara vez producen deterioro. La prevalencia de las fobias específicas en la infancia es del 0,5-2,0%. La desensibilización sistemática es un tipo de tratamiento conductista en el que se expone gradualmente al individuo a la situación o el objeto que le provoca miedo, enseñándole de forma sinu-



**TABLA 24-8. Criterios diagnósticos del trastorno de estrés postraumático**

- A. El paciente ha sufrido un acontecimiento traumático en el que concurrieran las siguientes circunstancias:
1. El paciente ha sufrido, ha sido testigo, o ha tenido que enfrentarse a un acontecimiento o acontecimientos que implicaban la muerte o la amenaza de muerte, una lesión grave o una amenaza a la integridad física de él mismo o de terceros
  2. La respuesta del paciente consistió en miedo intenso, impotencia u horror.  
**Nota:** En los niños puede expresarse por una conducta desorganizada o de agitación
- B. El acontecimiento traumático vuelve a experimentarse en más de una de las siguientes maneras:
1. Recuerdos angustiosos y recurrentes del acontecimiento, con imágenes, pensamientos o percepciones. **Nota:** los niños más pequeños pueden jugar a juegos repetitivos en los que expresan temas o aspectos del trauma
  2. Sueños angustiosos recurrentes sobre el acontecimiento. **Nota:** En los niños pueden presentarse pesadillas sin un contenido reconocible
  3. Acciones o sentimientos como si el acontecimiento traumático fuese recurrente (incluida la sensación de revivir la experiencia, ilusiones, alucinaciones y episodios retrospectivos disociativos, que incluyen escenas retrospectivas que aparecen al despertarse o en estado de embriaguez). **Nota:** En los niños pequeños puede volver a representarse el trauma específico
  4. Malestar psicológico intenso al exponerse a situaciones internas o externas que simbolizan o recuerdan un aspecto del acontecimiento traumático
  5. Reactividad fisiológica al exponerse a situaciones internas o externas que simbolizan o recuerdan un aspecto del acontecimiento traumático
- C. Evitación persistente de los estímulos que recuerdan el trauma y paralización del grado de reacción general (no presente antes del trauma), indicado por  $\geq 3$  de los siguientes aspectos:
1. Esfuerzos por evitar pensamientos, sentimientos o conversaciones asociadas con el trauma
  2. Esfuerzos por evitar actividades, lugares o personas que susciten recuerdos del trauma
  3. Incapacidad para recordar un aspecto importante del trauma
  4. Pérdida de interés marcada o no participación en actividades importantes
  5. Sentimiento de indiferencia o distanciamiento de otros
  6. Rango de afecto reducido (p. ej., incapacidad de tener sentimientos cariñosos)
  7. Sentimiento de futuro frustrado (p. ej., ausencia de perspectivas de tener una carrera profesional, casarse, tener hijos o una esperanza de vida normal)
- D. Síntomas persistentes de aumento de la excitación (no presentes antes del trauma), indicado por  $\geq 2$  de los siguientes:
1. Dificultad para quedarse o permanecer dormido
  2. Irritabilidad o arrebatos de ira
  3. Dificultades para la concentración
  4. Hipervigilancia
  5. Respuesta de sobresalto exagerada
- E. La duración del trastorno (síntomas de los criterios B, C y D) es  $>1$  mes
- F. El trastorno produce malestar o alteraciones clínicas importantes en la esfera social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento

**ESPECIFIQUE SI ES****Agudo:** Duración de los síntomas  $<3$  meses**Crónico:** Duración de los síntomas  $\geq 3$  meses**ESPECIFIQUE SI****Con aparición retrasada:** Si el comienzo de los síntomas se produce más de 6 meses después del factor estresanteDe Kliegman RM, Marcantoni KJ, Jenson HB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 90.

tánea técnicas de relajación para controlar la ansiedad. La exposición repetida con éxito hace que la ansiedad se extinga para ese estímulo.

El **trastorno de estrés postraumático** es un trastorno de ansiedad que aparece por los efectos a largo y corto plazo de un trauma que ocasiona secuelas conductuales y fisiológicas en niños pequeños, niños de más edad y adolescentes (tabla 24-8). A la nosología se ha añadido una nueva categoría diagnóstica, el *trastorno de estrés agudo*, para reflejar el hecho de que los acontecimientos traumáticos a menudo producen síntomas agudos que pueden resolverse o no. La exposición previa a un trauma, los antecedentes de otra psicopatología y la presencia de síntomas de TEPT en los padres predicen el inicio en la infancia de un TEPT. Se ha demostrado que muchos procesos psicopatológicos de adolescentes y adultos, como el trastorno disocial, la depresión y algunos trastornos de la personalidad, están relacionados con la existencia de un trauma previo. El TEPT también se vincula con los trastornos del estado de ánimo, la conducta perturbadora y otros diagnósticos de la infancia. Los estudios epidemiológicos han situado la prevalencia vital del TEPT a la edad de 18 años en el 6% en una muestra comunitaria. Hasta el 40% presenta síntomas, pero sin cumplir los criterios diagnósticos (v. cap. 35).

Para efectuar el diagnóstico de TEPT se precisa la existencia de acontecimientos que hayan amenazado la vida o la integridad física del niño o del cuidador y que produzcan un estrés y un miedo considerables. También es esencial que surjan tres grupos de síntomas: reexperimentación, evitación e hiperactivación. La reexperimentación persistente del factor estresante a través de recuerdos intrusos, pesadillas y representaciones en el juego son respuestas típicas en los niños. La evitación persistente de estímulos asociados al trauma y el embotamiento de la reactividad emocional, evidenciados por aislamiento, amnesia y evitación, constituyen el segundo grupo de conductas. Los síntomas de hiperactivación, como la hipervigilancia, los problemas de concentración, las respuestas de sobresalto exageradas, la agitación y los problemas de sueño, completan el cuadro sintomático del TEPT. En ocasiones, tras un acontecimiento traumático, los niños sufren regresiones en sus logros de desarrollo. Los síntomas de evitación se observan con frecuencia en niños pequeños, mientras que los niños mayores son más capaces de describir los síntomas de reexperimentación o hiperactivación. También se observan juegos repetitivos en los que aparece el acontecimiento, síntomas psicodinámicos y pesadillas.

Las intervenciones iniciales tras el trauma deben centrarse en volver a reunir al niño con su progenitor y atender sus necesidades físicas en un lugar seguro. El tratamiento intensivo del dolor disminuye la probabilidad de un TEPT y está indicado facilitar el retorno a rutinas reconfortantes, como el sueño regular. El tratamiento de larga duración comprende psicoterapia individual, de grupo, escolar o familiar, así como farmacoterapia en casos seleccionados. El tratamiento individual consiste en transformar el concepto de víctima que tiene el niño de sí mismo en el de superviviente y esto puede conseguirse mediante las modalidades de psicoterapia de juego, psicoterapia psicodinámica o TCC. Los grupos también pueden ser de utilidad para detectar los niños que precisan una asistencia más intensiva. Los objetivos de trabajar con la familia consisten en ayudar al niño a desarrollar una sensación de seguridad, en convalidar sus emociones y en anticiparse a las situaciones en que necesitará más apoyo de su familia. Clonidina y guanfacina son útiles para tratar las alteraciones del sueño, la activación persistente o las reacciones de sobresalto exageradas. La depresión coexistente y el embotamiento afectivo pueden responder a un ISRS, como sertralina, paroxetina o nefazodona (v. tabla 20-1). Los antidepresivos tricíclicos también pueden ser eficaces en los adolescentes, aunque su eficacia en los niños más pequeños es cuestionable.

Compton S, March J, Brent D, et al: Cognitive-behavioral psychotherapy for anxiety and depressive disorders in children and adolescents: An evidence-based medicine review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:930-959.

Crawford AM, Manassis K: Familial predictors of treatment outcome in childhood anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1182-1189.

Geller D, Biederman J, Stewart SE, et al: Which SSRIs? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2003;160:1919-1928.

Hayward C, Wilson KA, Lagle K, et al: Parent-reported predictors of adolescent panic attacks. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:613-620.

Heyman I, Mataix-Cols D, Fineberg NA: Obsessive-compulsive disorder. *BMJ* 2006;333:424-429.

Kanton WJ: Panic disorder. *N Engl J Med* 2006;354:2360-2367.

Kendall PC, Brady EU, Verduin TL: Comorbidity in childhood anxiety disorders and treatment outcome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:787-794.

Kennedy JA, Spence SH, Macleod AC: Screening for posttraumatic stress disorder in children after accidental injury. *Pediatrics* 2006;118:1002-1009.

King NJ, Bernstein GA: School refusal in children and adolescents: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:197-205.

Labellarte MJ, Ginsburg GS, Walkup JT, et al: The treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Biol Psychiatry* 1999;46:1567-1578.

McClure EB, Adlen A, Monk CS, et al: fMRI predictors of treatment outcome in pediatric anxiety disorders. *Psychopharmacology* 2006 (EPub ahead of print).

POTS (Pediatric OCD Study Team): Cognitive-behavioral therapy, sertraline, and their combination for children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *J Am Med Assoc* 2004;292:1-8.

Rapoport JL, Inoff-Germain G: Treatment of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:419-431.

Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB: Panic disorder. *Lancet* 2006;368:1023.

Schneier FR: Social anxiety disorder. *N Engl J Med* 2006;355:1029-1036.



- Szeszko PR, Ardckani BA, Ashrari M, et al: White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:782-790.
- Taylor CB: Panic disorder. *BMJ* 2006;332:951-955.
- Zahn-Waxler C, Klimes-Dougan B, Slattry M J: Internalizing problems of childhood and adolescence: Prospects, pitfalls, and progress in understanding the development of anxiety and depression. *Dev Psychopathol* 2000; 12:443-456.
- Zatzick D: Post-traumatic stress and its effect in health outcomes in children. *J Pediatr* 2005;146:309-310.

## Capítulo 25 ■ Trastornos del estado de ánimo

### Christopher M. Borrillo y Neil W. Boris

El trastorno depresivo mayor, el trastorno distímico y el trastorno bipolar son los 3 principales tipos de trastornos afectivos o del estado de ánimo que aparecen en niños y adolescentes.

#### 25.1 • DEPRESIÓN MAYOR

La depresión mayor se caracteriza por tristeza persistente (que en niños puede manifestarse con irritabilidad) y una pérdida evidente de interés y placer en las actividades habituales (tabla 25-1). Dentro de los síntomas diagnósticos figuran también la disminución o el aumento del consumo de alimentos (asociado en ocasiones con cambios en el peso), el insomnio o la hipersomnia, la agitación o la ralentización psicomotriz, el cansancio o la pérdida de energía la mayoría de los días, los sentimientos de inutilidad y de culpa excesiva, la disminución de la capacidad de concentración y los pensamientos recurrentes de muerte, con o sin ideación suicida.

**TABLA 25-1. Criterios diagnósticos del episodio depresivo mayor**

- A. Deben estar presentes 5 o más de los siguientes síntomas durante un período de 2 semanas, y representan un cambio respecto al funcionamiento previo; al menos 1 de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o del placer.
- Nota:** No se incluyen síntomas que son debidos claramente a una enfermedad médica general o alucinaciones o delirios incongruentes con el estado de ánimo
1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día; indicado por datos subjetivos (p. ej., sentirse triste o vacío) o por observaciones realizadas por otros (p. ej., estar lloroso). **Nota:** En los niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable
  2. Notable disminución del interés o placer por todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi todos los días (indicado por datos subjetivos o por observaciones realizadas por otros)
  3. Pérdida de peso sin estar a régimen o aumento de peso significativos (p. ej., un cambio >5% del peso corporal en 1 mes) o el aumento o disminución del apetito casi todos los días. **Nota:** En los niños considere el no lograr los aumentos de peso esperados
  4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días
  5. Agitación o ralentización psicomotriz casi todos los días (observable por otros, no simplemente sensación subjetiva de agitación o de entecimiento)
  6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días
  7. Sensación de inutilidad o de culpa excesiva o inadecuada (que puede ser delirante) casi todos los días (no meramente remordimientos o culpa por estar enfermo)
  8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o indecisión casi todos los días (ya sea subjetiva u observada por otros)
  9. Pensamientos recurrentes acerca de la muerte (no sólo el miedo a morir), ideación suicida recurrente sin un plan específico, o un intento de suicidio o un plan específico para cometer suicidio
- B. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio maníaco mixto
- C. Los síntomas producen malestar o alteraciones clínicamente significativas en el ámbito social o laboral, o en otras áreas importantes del funcionamiento
- D. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos del abuso de drogas, un medicamento o una enfermedad médica general (p. ej., hipotiroidismo)
- E. Los síntomas no pueden explicarse mejor por síntomas de duelo (p. ej., por la pérdida de un ser querido) y deben persistir >2 meses o caracterizarse por una afectación funcional notable, preocupación mórbida con sensación de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o ralentización psicomotriz

De Kliegman RM, Marcante KJ, Jensen HB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 94.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La prevalencia de depresión es variable. Los estudios en niños describen tasas del 0,4-2,5% y en adolescentes del 0,4-8,3%. Existen pruebas convincentes de que algunos niños en edad preescolar sufren depresiones. La prevalencia a lo largo de la vida de la depresión es del 15-20%, lo que subraya el hecho de que la depresión es un trastorno frecuente. La depresión es un trastorno crónico, recurrente caracterizado por episodios diferenciados de disfunción. Al menos el doble de chicas que de chicos cumplen criterios de depresión durante la adolescencia; la depresión prepuberal es igual de frecuente en ambos sexos. La depresión está infratratada en todo el espectro de edades, a pesar de que existen tratamientos eficaces que han demostrado que contrarrestan los elevados costes de la pérdida de productividad (fracaso escolar en la adolescencia) asociada a la presencia de depresión.

**ETIOLOGÍA.** Muchos factores contribuyen a la depresión. Hay datos firmes acerca de una base genética de los trastornos depresivos mayores en todos los grupos de edades. Los individuos con un riesgo genético elevado son más sensibles a los efectos de unas condiciones ambientales adversas. Los estudios en gemelos han constatado un 76% de concordancia para la depresión en gemelos monocigotos criados juntos y un 67% en monocigotos criados separados en comparación con el 19% en gemelos dicigotos criados juntos. También existe una tasa aumentada de depresión (3-6 veces mayor) en los familiares de 1º grado de los pacientes que sufren un trastorno afectivo mayor. Se cree que unas concentraciones funcionales bajas de 110-adrenalina y serotonina son marcadores genéticos importantes de depresión. Las imágenes obtenidas mediante tomografía por emisión de positrones revelan una actividad melabólica alterada en ciertas regiones cerebrales relacionadas con el estado de ánimo, el sueño y la regulación del apetito. Los datos que aporta la neuroimagen se ven reforzados por el hecho de que los antidepresivos que bloquean la recaptación presináptica de serotonina son eficaces en el tratamiento de la depresión. El desarrollo de sentimientos de desesperanza e impotencia secundarios a una pérdida real o una sensación de pérdida indican que los factores cognitivos desempeñan un papel en la aparición y el mantenimiento de la depresión. Los acontecimientos vitales adversos desempeñan un papel en el origen de la depresión.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los síntomas depresivos varían en función de la edad y el nivel de desarrollo. Los estudios observacionales de lactantes con ingresos de larga duración destacan la existencia de aislamiento, apatía, hipotonía, letargo y expresiones faciales de tristeza. A menudo lloran en silencio y, cuando se les coge, pueden aferrarse a un extraño, aunque lo habitual es que sean inconsolables. En los niños pequeños los síntomas principales son la irritabilidad, las crisis de llanto y la falta de placer o interés por las actividades. También pueden sufrir síntomas somáticos y de ansiedad por separación, como cefalea o dolor abdominal. Los niños pospuberales a menudo presentan tristeza generalizada y síntomas neurovegetativos, como alteraciones del sueño y cambios del apetito. Lo más característico de la depresión psicótica en niños es la existencia de alucinaciones; los delirios son más frecuentes en los adolescentes y adultos.

Los síntomas de un episodio depresivo mayor suelen surgir a lo largo de muchos días o semanas. La duración de cada episodio depresivo es variable, aunque sin tratamiento los síntomas persisten a menudo durante 7-9 meses; el 6-10% de los episodios son más prolongados. Los niños y los adolescentes deprimidos tienen más riesgo de manifestar episodios de depresión posteriores. A los 2 años del 1º episodio depresivo mayor, el 40% de los niños experimentó una recaída; la depresión se debe considerar una enfermedad crónica que cursa con períodos de estado de ánimo normal. El 20-40% de los adolescentes ingresados por depresión mayor presenta un episodio maníaco en los 3-4 años posteriores al alta. Tres factores que predicen la aparición posterior de manía en los adolescentes deprimidos son: 1) un conjunto de síntomas depresivos caracterizado por comienzo rápido, ralentización psicomotriz y síntomas psicóticos congruentes con el estado de ánimo, 2) antecedentes familiares de enfermedad bipolar o de otras enfermedades afectivas y 3) inducción de hipomanía por la utilización de antidepresivos. La depresión se complica más por el hecho de que con frecuencia aparece comorbilidad: el 20-50% de los niños deprimidos tieje 2 o más diagnósticos, tales como trastornos de ansiedad (30-80%), trastorno de conducta perturbadora (10-80%), trastorno distímico (30-80%) o trastornos por abuso de sustancias (20-30%).

**DIAGNOSTICO.** La entrevista clínica con el niño y con múltiples adultos que tengan contacto con él sigue siendo la prueba diagnóstica de refe-

rencia (v. tabla 25-1). El Children's Depression Inventory, la Children's Depression Scale, la Depression Self-Rating Scale y la Center for Epidemiological Studies-Depression Scale for Children han demostrado su utilidad clínica para diagnosticar una depresión en niños y adolescentes. No existen pruebas biológicas específicas para la depresión, aunque se han estudiado diversos marcadores biológicos. Durante los episodios depresivos mayores, en algunos niños se ha demostrado una hiposecreción de hormona del crecimiento en respuesta a la hipoglucemia inducida por insulina, mientras que otros presentan picos más elevados de hormona del crecimiento durante el sueño. Ninguna prueba tiene la suficiente sensibilidad o especificidad para servir de ayuda en la valoración diagnóstica.

**TRATAMIENTO.** Tanto la psicoterapia como la farmacoterapia son eficaces en el tratamiento de la depresión de niños y adolescentes. La psicoterapia es especialmente importante en los pacientes con múltiples diagnósticos o con factores precipitantes relacionados con desorganización o un conflicto familiar, aunque estos niños suelen tener una enfermedad más resistente al tratamiento. La terapia cognitivo-conductista (12-16 semanas) es eficaz en aproximadamente el 40-50% de los casos de depresión en adolescentes. El tratamiento combinado con fluoxetina y terapia cognitivo-conductista consigue una mejoría clínica significativa en el 71% de los adolescentes con depresión. Esta tasa de mejoría supera a la de otros abordajes, como el tratamiento con fluoxetina en monoterapia (61%) o el tratamiento cognitivo-conductista aislado (43%).

La ausencia de eficacia y los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos (ATC) han convertido a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en el principal tipo de antidepresivo empleado como tratamiento farmacológico (v. tabla 20-1). Sólo en 1 de 12 estudios controlados con ATC, estos fármacos han demostrado eficacia y, debido a que tienen una ventana terapéutica estrecha y efectos secundarios graves, rara vez se encuentran indicados en el tratamiento de la depresión infantil. Dado que la depresión se asocia intensamente a ideación e intentos suicidas y los ATC son mortales en sobredosis, el pediatra debe evitar su utilización en la depresión.

Los ISRS reducen los síntomas depresivos en aproximadamente el 70% de los casos. Se ha planteado la posibilidad de que los ISRS puedan asociarse con un riesgo mayor de conductas suicidas en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor. En 2004, la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) ordenó a las compañías farmacéuticas que advirtiesen acerca del mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas en los niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor tratados con cualquier tipo de antidepresivo. La FDA no prohibió la utilización de antidepresivos en niños y adolescentes, pero recomendó que los médicos y las familias controlasen estrechamente a los jóvenes en tratamiento en búsqueda de signos de empeoramiento de los síntomas depresivos o de cambios de conducta poco habituales, en especial durante las primeras etapas del tratamiento. La FDA revisó 23 ensayos clínicos que estudiaban el tratamiento con antidepresivos de niños y adolescentes con depresión. En ninguno de los estudios se produjo ningún suicidio. Además, la tasa de suicidio en los niños de 10-19 años se ha reducido de modo importante desde que los ISRS fueron introducidos por 1 vez a finales de 1980. Aunque a la hora de valorar la naturaleza compleja de la conducta suicida se deben considerar muchos factores de riesgo, ninguno de estos factores se relaciona específicamente con el uso de antidepresivos en niños y adolescentes. Los antidepresivos siguen siendo una parte importante del tratamiento integral de los trastornos mentales pediátricos. Los adultos con depresión resistente al tratamiento han sido tratados de modo experimental con estimulación cerebral profunda.

La prevención es la nueva frontera en el tratamiento de la depresión. Los trastornos del estado de ánimo (tanto la depresión como el trastorno bipolar) se asocian con el abuso de sustancias más adelante. Los pediatras deben informar a las familias acerca de la relación existente entre los trastornos del ánimo y el abuso de sustancias y se debe hacer un cribado de abuso de sustancias en cada revisión de los adolescentes que hayan sufrido 1 o más episodios de depresión (v. cap. 113). También existen datos que sugieren que las intervenciones centradas en la familia pueden evitar la aparición de depresión en los hijos de padres que padecen la enfermedad. Los pediatras deben realizar de modo rutinario un cribado para diagnosticar la depresión puerperal. Cuando el pediatra identifique una depresión en los padres o los antecedentes familiares incluyan depresión en un pariente de primer grado, está indicado el tratamiento preventivo. La

mayoría de los especialistas de salud mental que trabajan con unidades familiares realiza intervenciones cortas (generalmente de 8 sesiones) y centradas, que pueden reducir de modo importante la probabilidad de que el niño preadolescente sufra un trastorno del estado de ánimo.

## 252 • TRASTORNO DISTÍMICO

Con respecto a la depresión mayor, el trastorno distímico es un síndrome menos grave pero más prolongado en el que se aprecia un estado de ánimo deprimido durante al menos un año. Son característicos de la distimia la falta de apetito, los problemas de sueño, la disminución de la energía y la autoestima y los sentimientos de desesperanza. La disforia es menos intensa, pero más crónica, cursando únicamente con breves períodos en los que el estado de ánimo es normal.

**ETIOLOGÍA.** Aunque se ha demostrado la base genética de los trastornos afectivos mayores, los datos acerca del origen genético del trastorno distímico son menos constantes. La distimia puede ser la expresión fenotípica parcial de un trastorno genético subyacente o un síndrome distinto con algunos grupos de síntomas en común con la depresión mayor. La prevalencia en la infancia es del 0,6-1,7% y en la adolescencia del 1,6-8,0%.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Pueden aparecer todos los síntomas de la depresión mayor, a excepción de las alucinaciones y los delirios, aunque la alteración grave del sueño, la pérdida de apetito o la anhedonia indican una depresión mayor en evolución. Los niños con distimia han sufrido con frecuencia una desestructuración de relaciones importantes, a menudo desde la lactancia. A menudo hay antecedentes de enfermedad depresiva en ambos progenitores. Los niños afectados presentan un desajuste emocional y social más general. Suelen ser niños desvalidos, pasivos, con tendencia a aferrarse a sus cuidadores, dependientes y solitarios. Otros se relacionan de una forma más dura, reservada y negativista y son reacios a poner emoción o confianza en sus relaciones. Sin tratamiento, el trastorno distímico suele ser crónico y se asocia a un mayor riesgo de presentar con posterioridad una depresión mayor (70%), un trastorno bipolar (13%) o un trastorno por abuso de sustancias (15%). Es frecuente que los niños con distimia padezcan un 2.º trastorno psiquiátrico coexistente.

**TRATAMIENTO.** La farmacoterapia antidepresiva es útil en el tratamiento de los pacientes distímicos, aunque hay pocos estudios de distimia en niños que sean de calidad (v. tabla 20-1). Los antidepresivos resultan especialmente útiles en los que presentan síntomas vegetativos de depresión. Cuando los síntomas distímicos se asocian a un 2.º trastorno (anorexia, trastorno de somatización, trastorno por abuso de sustancias, enfermedad física), ambas enfermedades requieren intervención. A menudo está indicado un amplio espectro de terapias, entre las que se encuentran el establecimiento de una alianza terapéutica y la psicoterapia psicodinámica, la terapia familiar, la preparación de los progenitores, el trabajo en colaboración con el colegio del niño y la farmacoterapia.

## 253 • TRASTORNO BIPOLAR

El trastorno bipolar se caracteriza por una alternancia de depresión y manía (una presentación típica en adultos) o una variación cíclica rápida del estado de ánimo, que puede tener la apariencia de una depresión irritable y una alteración de la regulación del afecto. La variante cíclica rápida mixta es más frecuente en niños y adolescentes jóvenes. El 1% de los adultos con trastorno bipolar describe que sus síntomas aparecieron en la primera infancia; en alrededor del 10% sus síntomas se iniciaron al principio de la adolescencia. Los estudios epidemiológicos indican que la prevalencia durante la infancia y la adolescencia es del 1%, aunque distintos estándares de evaluación han dado lugar a distintas estimaciones.

**ETIOLOGÍA.** El trastorno bipolar posee cierto componente genético; unas tasas de concordancia del 65% en gemelos monocigotos y >20% en dicigotos respaldan esta hipótesis. Además, los familiares de 1.º grado de personas con trastorno bipolar tienen mucha mayor probabilidad de la

**TABLA 25-2. Síntomas de manía**

- A. Un período diferente de estado de ánimo irritable o expansivo, aumentado de modo anormal y persistente, de al menos 1 semana de duración (o de cualquier duración en caso de precisar hospitalización)
- B. Durante el período de alteración del estado de ánimo persisten >3 de los siguientes síntomas (4 si el estado de ánimo sólo es irritable) y han estado presentes con intensidad importante:
  1. Aumento de la autoestima o de la ostentación
  2. Menor necesidad de horas de sueño (p. ej., sentirse descansado después de dormir sólo 3 horas)
  3. Más hablador de lo habitual o presión para seguir hablando
  4. Fuga de ideas o sensación subjetiva de que los pensamientos se aceleran
  5. Distraibilidad (es decir, se distrae fácilmente por estímulos externos irrelevantes o sin importancia)
  6. Aumento de actividades dirigidas por objetivos (socialmente, en el ámbito laboral, escolar, sexual) o agitación psicomotora
  7. Participación excesiva en actividades placenteras que poseen un riesgo elevado de resultar en consecuencias dolorosas (p. ej., realizar compras de modo desenfrenado, indiscreciones sexuales o inversiones mercantiles imprudentes)
- C. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto
- D. La alteración del estado de ánimo es lo suficientemente grave como para producir una afectación grave en el funcionamiento laboral o en relaciones o actividades sociales habituales con otros o necesitar hospitalización para evitar autolesiones o lesiones a terceros, o existen características psicóticas
- E. Los síntomas no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., el abuso de drogas, una medicación u otro tratamiento) o una enfermedad médica general (p. ej., hipertiroidismo). Nota: Los episodios similares a la manía producidos claramente por el tratamiento antidepresivo somático (p. ej., medicación tratamiento electroconvulsivo, fototerapia) no debe contar como diagnóstico de trastorno bipolar tipo I

De Kliegman RM, Marcantante KJ, Jenson HB, y cols. (eds.): *Alison Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 96.

población general de manifestar un trastorno del estado de ánimo. Más del 20% de los adolescentes que debutan con síntomas de depresión mayor presenta episodios maníacos más adelante. El trastorno bipolar puede seguir a un episodio de estrés traumático en la infancia; como el maltrato infantil (físico o sexual).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones clínicas del trastorno bipolar son distintas en los niños prepuberales y los adolescentes jóvenes que en los adolescentes de más edad y los adultos. Los episodios definidos de depresión que alternan con euforia, pensamientos grandiosos, niveles elevados de actividad, locuacidad, distraibilidad, hipersexualidad, hiperreligiosidad, gastos excesivos y alucinaciones y delirios son característicos del trastorno bipolar clásico y representan el patrón sintomático típico que aparece en la mitad o al final de la adolescencia o en adultos (tabla 25-2). En el 70% de estos casos, una anamnesis cuidadosa revela que al menos 1 episodio de depresión precedió a los síntomas maníacos. Algunos niños y adolescentes presentan irritabilidad, grandiosidad, agresividad explosiva, hiperactividad, pensamiento acelerado y deterioro cognitivo. Estos niños, que a menudo no cumplen totalmente los actuales criterios del DSM-IV (*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4.ª edición) de la Asociación Americana de Psiquiatría para el trastorno bipolar, sufren claramente síntomas que afectan a su funcionamiento y que requieren intervención. En raras ocasiones, los síntomas son evidentes en épocas tan tempranas como el período preescolar. Dado que algunos estudios señalan que los niños con síntomas de aparición temprana es más probable que tengan familiares de 1.º grado con un trastorno del estado de ánimo, se considera que estos niños presentan un trastorno bipolar pediátrico. También pueden cumplir criterios de 1 o más trastornos con comportamiento perturbador, sobre todo trastorno de hiperactividad con déficit de atención y trastorno disocial. Existe una controversia considerable acerca de la prevalencia y las características diagnósticas de esta forma de trastorno bipolar de inicio temprano. La inestabilidad grave y temprana del estado de ánimo se asocia a cifras elevadas de fracaso escolar, malas relaciones con los compañeros y niveles elevados de conductas arriesgadas y de abuso de sustancias al comienzo de la adolescencia.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento del trastorno bipolar suele precisar la utilización de fármacos estabilizadores del estado de ánimo; a menudo está

indicado asociar un 2.º fármaco coadyuvante (v. tabla 20-1). La psicoterapia sola suele ser ineficaz en el trastorno bipolar, aunque terapias como el entrenamiento de los padres pueden ser medidas coadyuvantes muy útiles a la farmacoterapia. Excepto en circunstancias inusuales, lo mejor es dejar el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar en manos de un psiquiatra infantil. Los dos fármacos estabilizadores del estado de ánimo mejor estudiados son el carbonato de litio y el ácido valproico. El **carbonato de litio** resulta eficaz en el tratamiento del trastorno bipolar y los síntomas maníacos en más de la mitad de los casos. El litio se administra por vía oral, midiendo sus concentraciones sanguíneas. El rango terapéutico ideal para el tratamiento inicial de los síntomas agudos corresponde a una cifra en sangre de 1,0-1,2 mEq/l y las concentraciones sanguíneas recomendadas para el tratamiento de mantenimiento son de 0,5-0,8 mEq/l. El litio puede provocar un deterioro de la función renal e hipotiroidismo, por lo que resulta indispensable realizar análisis basales y de seguimiento de la función renal y tiroidea. Los efectos secundarios del litio son la principal razón por la que este fármaco no siempre es útil en el tratamiento de mantenimiento. El antiepiléptico **ácido valproico** también se emplea con frecuencia y puede ser especialmente eficaz en el trastorno bipolar con variación cíclica rápida. La mayoría de los pacientes pediátricos tolera el valproato, aunque es potencialmente tóxico para el hígado, por lo que es indispensable efectuar análisis basales y de seguimiento de la función hepática.

La **carbamazepina** es otro antiepiléptico empleado para estabilizar el estado de ánimo; al igual que con el valproato, durante su uso se debe controlar la función hepática. La carbamazepina también puede producir en raras ocasiones leucopenia e incluso agranulocitosis; también se asocia a la aparición de un síndrome de Stevens-Johnson. La **lamotrigina** es un fármaco prometedor, especialmente en el tratamiento de la depresión asociada a trastorno bipolar. Alrededor del 10% de los niños que toman lamotrigina presenta un exantema; dado que un elevado porcentaje de estos exantemas evolucionan a un síndrome de Stevens-Johnson, se debe suspender su empleo cuando se detecte el exantema por 1 vez.

Existen ensayos abiertos que sugieren que la risperidona y la olanzapina pueden resultar coadyuvantes útiles a los estabilizadores del estado de ánimo tanto en el tratamiento de la manía aguda como tratamiento de mantenimiento. La adición de un agente antipsicótico puede ser de especial utilidad en los niños de familias caóticas en las que no se puede confiar para que cumplan las complejas necesidades de administración y las frecuentes visitas para realizar análisis. El aumento de peso es frecuente con este tipo de fármacos.

La aparición temprana de los síntomas y los niveles elevados de agresividad parecen guardar relación con el fracaso del tratamiento. Existe consenso acerca de que el diagnóstico precoz del trastorno bipolar, en especial en la fase prodrómica, es fundamental para el tratamiento a largo plazo. El pediatra debe controlar detenidamente la conducta de los niños en los que 1 o los 2 progenitores padecen un trastorno bipolar. Aquellos en los que los dos progenitores padecen la enfermedad tienen altas probabilidades de presentar síntomas tempranos. Los niños con depresión prepuberal o inestabilidad temprana del estado de ánimo y antecedentes familiares de trastorno bipolar deben ser derivados para recibir tratamiento psiquiátrico. Los niños irritables, sensibles al rechazo, testarudos, con dificultades de atención o los especialmente ansiosos deben ser controlados cuidadosamente y derivados de modo temprano.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. / *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37(Suppl): 63S-83S.

Beardslee WR, Gladstone TR, Wright EJ, et al: A family-based approach to the prevention of depressive symptoms in children at risk: Evidence of parental and child change. *Pediatrics* 2003;112:e119-e131.

Bostwick JM: Do SSRIs cause suicide in children? The evidence is underwhelming. / *Clin Psychol* 2006;62:235-241.

Coyle JT, Pine DS, Charney DS, et al: Depression and Bipolar Support Alliance Consensus Development Panel: Depression and Bipolar Support Alliance Consensus Statement on the Unmet Needs in Diagnosis and Treatment of Mood Disorders in Children and Adolescents. / *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:1494-1503.

Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD: Recent developments and current controversies in depression. *Lancet* 2006;367:153-167.



- Fmslie GJ, Mayes TL: Mood disorders in children and adolescents: Psychopharmacological treatment. *Biol Psychiatry* 2001;49:1082-1090.
- Friedrich MJ: Molecular studies probe bipolar disorder. *JAMA* 2005; 293:535-536.
- Geller B, Tillman R, Craney JL, et al: Four-year prospective outcome and natural history of mania in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61: 459-467.
- Geller B, Williams M, Zimerman B, et al: Prepubertal and early adolescent bipolarity differentiate from ADHD by manic symptoms, grandiose delusions, ultra-rapid or ultradian cycling. *J Affective Disord* 1998;51: 81-91.
- Kowatch RA, Fristad M, Birmaher B, et al: Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:213-235.
- Levich GS, Post RM: Course of bipolar illness after history of childhood trauma. *lancet* 2006;367:1040-1042.
- Luby JL, Heffelfinger AK, Mrakotsky C, et al: The clinical picture of depression in preschool children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42:340-348.
- Lundahl B, Risser FJ, Lovejoy MC: A meta-analysis of parent training: Moderators' and follow-up effects. *Clin Psychol Rev* 2006;26:86-104.
- Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor MW: Pediatric bipolar disorder: A review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:846-871.
- Rappaport N, Bostie JQ, Prince JB, Jellinek M: Treating pediatric depression in primary care: coping with tire patients' blue mood and the FDA's black box. *J Pediatr* 2006;148:567-568.
- Rush AJ, Trivedi M, Wisniewski SR, et al: Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-1242.
- Ryan ND: Treatment of depression in children and adolescents. *lancet* 2005;366:933-940.
- Schlaepfer TF, Lieb K: Deep brain stimulation for treatment of refractory depression. *lancet* 2005;366:1420-1422.
- Wagner KD, Ambrosini P, Rynn M, et al: Efficacy of sertraline in the treatment of children and adolescents with major depressive disorder. *JAMA* 2003;290:1033-1041.
- Weissman MM, Wickramaratne P, Warner V, et al: Offspring of depressed parents: 20 years later. *Am J Psychiatry* 2006;163:1001-1008.
- Wilens TE, Biederman J, Kwon A, et al: Risk of substance use disorders in adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:1380-1386.

## Capítulo 26 ■ Suicidio e intento de suicidio Neil W. Boris y Richard Dalton

En el mundo se estima que 4 millones de adolescentes intentan suicidarse cada año, con un balance resultante de 100.000 muertes. El suicidio es la 3.ª causa de muerte entre los adolescentes de EE.UU., donde la tasa de suicidio consumado en varones ha aumentado notablemente en las 4 últimas décadas. La inmensa mayoría de niños y adolescentes que se suicidan tiene algún tipo de enfermedad psiquiátrica. Los pediatras y los profesionales de atención primaria deben preguntar por depresión y la ideación suicida en todas las visitas de adolescentes, así como sentirse cómodos al valorar el riesgo suicida y saber cuándo derivar a los niños y los adolescentes a los servicios de salud mental.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El suicidio es extremadamente infrecuente antes de la pubertad. Las tasas de suicidio consumado aumentan de forma constante a lo largo de la adolescencia y el principio de la edad adulta, alcanzando un máximo al inicio de la tercera década de vida. Cada año en Estados Unidos se suicidan alrededor de 2.000 jóvenes de entre 13 y 19 años, aunque se ha documentado que existe una infranotificación. Según aumenta la edad desde la prepubertad hasta el final de la adolescencia, la proporción de suicidios entre varones y mujeres pasa de 3:1 a aproximadamente 4,5:1. Se calcula que se producen entre 5 y 45 intentos de sui-

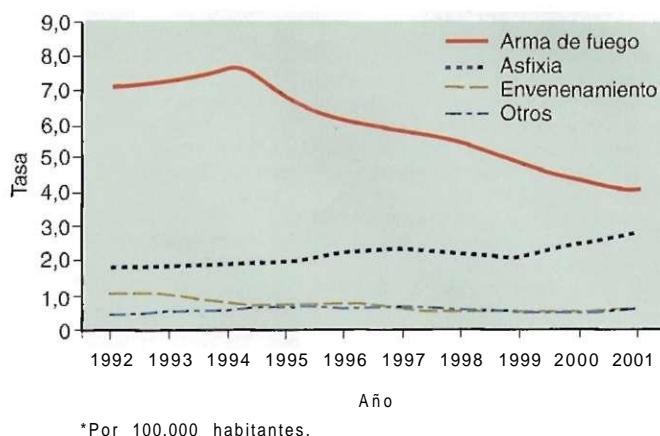


Figura 26-1. Tasas anuales de suicidio entre personas de 15-19 años, por año y por método, Estados Unidos, 1992-2001. (De los Centers for Disease Control. Methods of suicide among persons aged 10-19 years, Estados Unidos, 1992-2001. *MMWR* 2004;53:471-474.)

icidio por cada suicidio consumado y en algunas muestras hasta el 25% de todos los adolescentes reconoce tener ideación suicida. Aproximadamente, el triple de mujeres que de varones intenta suicidarse. La mayoría de los intentos de suicidio en mujeres consisten en la ingestión de sustancias o en cortes superficiales, mientras que los varones utilizan métodos más letales (p. ej., ahorcamiento, armas de fuego) [fig. 26-1]. El aumento de las tasas de suicidio ha sido mayor en los jóvenes de raza negra que en los de raza blanca, de modo que las tasas de suicidio entre los adolescentes negros se han aproximado a las de los blancos, especialmente al final de la adolescencia; entre 3 y 5 veces más varones que mujeres de raza negra consuman el suicidio.

**FACTORES DE RIESGO.** Los orígenes de la conducta suicida pueden entenderse si se considera el marco biopsicosocial. Los estudios de gemelos en los que se controlan los acontecimientos vitales que están relacionados con la conducta suicida revelan que la ideación suicida y los intentos de suicidio son significativamente más frecuentes en las parejas de gemelos monocigotos que en las de dicigotos. Los análisis genealógicos aportan datos a favor de los factores genéticos en la conducta suicida. Ciertas alteraciones heredables del sistema de la serotonina se asocian al suicidio consumado. El sistema de la serotonina es importante en la regulación de la impulsividad, la agresividad y el estado de ánimo y estos 3 factores están relacionados tanto con los diagnósticos psiquiátricos como con el sexo. Aunque las mujeres adolescentes tienen un mayor riesgo de depresión que los varones, éstos suelen ser más agresivos e impulsivos que ellas. Existe una intensa asociación entre los trastornos del estado de ánimo y los intentos de suicidio y los suicidios consumados en ambos sexos. En los varones, la presencia adicional de un trastorno disocial o de ansiedad crónica también se asocia al suicidio consumado, especialmente cuando se combina con el abuso de alcohol (que se relaciona con la impulsividad). En las mujeres, la ansiedad crónica, especialmente el trastorno de angustia, se asocia al suicidio consumado. Los niños y adolescentes con antecedentes de intentos de suicidio presentan un mayor riesgo de suicidio consumado independientemente de su situación psiquiátrica. Estos datos señalan que hay varios factores de riesgo interconectados, probablemente mediados de forma esencial por factores biológicos y genéticos, que predicen el suicidio.

Los factores psicológicos y sociales también se deben tener en cuenta para obtener una imagen más completa de la conducta suicida. De los niños o adolescentes que intentan suicidarse,<sup>3/</sup> pueden citar un acontecimiento que ha precipitado su conducta. Una historia antigua o reciente de malos tratos o violación se asocia al suicidio. Existe una asociación más general entre los conflictos familiares y los intentos de suicidio; esta asociación es más intensa en los niños y los adolescentes jóvenes. En los adolescentes de más edad, los acontecimientos vitales, como rupturas sentimentales, se relacionan con frecuencia con los intentos de suicidio. Los adolescentes que se identifican a sí mismos como homosexuales tienen un mayor riesgo de suicidio y los que sufren



disforia de género parece que también presentan un riesgo elevado. Cuando se asocia un sentimiento de desesperanza con la situación psicológica actual del adolescente, el riesgo de suicidio aumenta. En el caso de algunos inmigrantes que llevan poco tiempo en el país, los niveles elevados de estrés aculturativo, especialmente en el contexto de problemas familiares y la percepción de que las opciones son limitadas, se asocian a ideación suicida.

Uno de los principales factores que predicen la muerte por suicidio es la letalidad de los métodos empleados por el niño o el adolescente suicida. Los suicidios «violentos», que se llevan a cabo con armas de fuego o mediante ahorcamiento, explican el aumento de la tasa de suicidios entre los varones adolescentes. La intoxicación por monóxido de carbono es infrecuente entre los suicidas adolescentes, pero mortal. Las sobredosis son habituales, pero no suelen provocar la muerte. La forma de suicidio más frecuente entre los preadolescentes consiste en la precipitación desde un lugar elevado; el envenenamiento, el ahorcamiento, el apuñalamiento y el lanzamiento a los pies de un coche son menos frecuentes. Es menos probable que los episodios de autointoxicación que tienen lugar después de los 6 años sean accidentales y deben tratarse como un intento de suicidio potencial o como un caso de posibles malos tratos y abandono.

**VALORACIÓN Y TRATAMIENTO.** La valoración de la conducta suicida debe formar parte de toda visita de atención sanitaria en la adolescencia (v. cap. 111). No hay datos que evidencien que hablar acerca del suicidio con los pacientes aumente la probabilidad de que se hagan daño a sí mismos. Existen datos acerca de que las personas suicidas que solicitan ayuda médica no comentan sus pensamientos suicidas, sus síntomas de depresión o sus patrones de consumo de drogas a menos que se les pregunte específicamente. Dado que el suicidio es una de las principales causas de muerte en la adolescencia, el médico puede evitar más muertes preguntando acerca del suicidio que auscultando los pulmones.

El 1.º principio de la **valoración del suicidio** es que la ideación suicida se debe tomar en serio. Los médicos, los padres y las demás personas deben evitar escrupulosamente el sarcasmo y las bromas, así como desafiar o minusvalorar al individuo que revela pensamientos de suicidio. Cuando una amenaza de suicidio se clasifica como «manipuladora», el poder o el control se convierten en un factor fundamental de influencia sobre la conducta y el riesgo suicida puede aumentar. En el caso de un niño o adolescente que es visto tras un intento de suicidio, es necesario obtener una anamnesis concienzuda acerca de la ingestión de tóxicos y se debe iniciar un tratamiento intensivo de la intoxicación según esté indicado. La intoxicación por alcohol o drogas es frecuente y puede requerir tratamiento agudo (v. cap. 113).

El 2.º principio de la valoración del suicidio es que el niño o el adolescente debe ser comprendido dentro de su marco biopsicosocial (tabla 26-1). La situación psiquiátrica del niño o el adolescente es un asunto muy importante. Una anamnesis psiquiátrica cuidadosa y una exploración del estado mental son necesarias para valorar el riesgo de consumación del suicidio. Los médicos que no se encuentren cómodos al realizar una valoración psiquiátrica deben remitir inmediatamente al paciente a un profesional de la salud mental. Los signos y síntomas de trastornos del estado de ánimo, los problemas conductuales, la ansiedad crónica o el abuso de sustancias señalan la necesidad de una intervención e indican que existe riesgo de que se consuma el suicidio. También se deben registrar los intentos de suicidio previos. Para identificar los acontecimientos precipitantes, el médico debe explorar cuidadosa y detalladamente lo ocurrido en la vida del niño en las 48-72 horas previas a la amenaza o el intento suicida. Se debe valorar el grado de premeditación o impulsividad. En la mayoría de los casos, los niños y los adolescentes comentarán abiertamente lo dispuesto que estaba a ocasionarse daño a sí mismo, sus razones para intentar suicidarse y si sigue pensando en hacerlo. Además, el médico debe ser capaz tanto de evaluar la respuesta de la familia más cercana a un intento de suicidio como de valorar el grado de conflicto familiar presente.

Cuando un paciente suicida ha sido visto en la consulta del médico, éste debe establecer un **contrato de no suicidio** con él. Esto habrá que contárselo a los padres y se debe conseguir una cita con el psiquiatra. Dado que el 50% de los que intentan suicidarse no acude ni a 1 sesión psiquiátrica ambulatoria, el médico debe intentar conseguir una cita en 1 o 2 días. Si fuera posible, el paciente y su familia se deberían reunir con el terapeuta inmediatamente después de la entrevista con el médico. En la

**TABLA 26-1.** Lista de comprobación para valorar los intentos de suicidio en niños o adolescentes en una sala de urgencias o un centro de atención en crisis

**PACIENTES CON MAYOR RIESGO SUICIDA**

|  |
|--|
| <b>Historia de suicidio</b>  |
| Todavía tiene ideación suicida   |
| Ha realizado un intento suicida previo   |
| <b>Datos demográficos</b>  |
| Varón  |
| Vive solo  |
| <b>Estado mental</b>   |
| Deprimido, maniaco, hipomaniaco, con ansiedad grave o con una combinación de estos estados |
| Abuso de sustancias solo o asociado a un trastorno del estado de ánimo                     |
| Irritable, agitado, amenaza con violencia a otros, delirante o con alucinaciones           |
| No dar el alta a estos pacientes sin una valoración psiquiátrica                           |
| Buscar signos de depresión clínica:  |
| Estado de ánimo deprimido la mayor parte del tiempo  |
| Pérdida del interés o del placer en las actividades habituales                             |
| Disminución o aumento de peso  |
| No puede dormir o duerme demasiado   |
| Inquietud o ralentización  |
| Cansancio, pérdida de energía  |
| Se siente inútil o culpable  |
| Baja autoestima, decepcionado consigo mismo  |
| No tiene esperanza en el futuro  |
| No se puede concentrar, indeciso   |
| Pensamientos recurrentes de muerte   |
| Irritable, las cosas pequeñas le molestan  |
| Buscar signos de manía o hipomanía:  |
| Estado de ánimo deprimido la mayor parte del tiempo  |
| Estado de ánimo eufórico, expansivo o irritable  |
| Excesiva autoestima, grandiosidad  |
| Disminución de las necesidades de sueño  |
| Más comunicativo de lo habitual, presión del habla   |
| Pensamiento acelerado  |
| Al hablar cambia de temas bruscamente  |
| Se distrae con facilidad   |
| Participación excesiva en múltiples actividades  |
| Agitado o Inquieto   |
| Hipersexual, dilapida el dinero, no se inhibe al hacer comentarios                         |

Tomado de la American Foundation for Suicide Prevention: Today's suicide attempter could be tomorrow's suicide (póster). Nueva York, American Foundation for Suicide Prevention, 1999, 1-888-333-AFSP.

mayoría de los casos, los intentos de suicidio que son atendidos en urgencias deben ingresar en el hospital durante 1 día o más para que se pueda efectuar una valoración más adecuada del estado de ánimo del paciente y de las circunstancias de su familia o su entorno. Los ingresos de este tipo suelen durar 2-3 días, a menos que las necesidades médicas del paciente exijan una estancia más prolongada o se detecte un trastorno psiquiátrico grave, como una depresión o una psicosis. Cuando las valoraciones psiquiátrica y de los servicios sociales son satisfactorias y se puede establecer un seguimiento adecuado del caso, el alta se concede con bastante rapidez. El médico debe prestar mucha atención a cómo han reaccionado ante el acto del paciente su familia y sus amigos. Una familia hostil y enfadada, algo que se observa a menudo, hace necesario tomar disposiciones o resoluciones distintas a las que exige una familia comprensiva y que apoya al niño. Esta última situación favorece la decisión de enviar al paciente a su casa. Algunas familias niegan completamente la gravedad de la conducta; esto puede resultar desalentador y provocar para el paciente, cuyo acto ha sido un intento de suscitar una reacción diferente. Se debe ayudar a los miembros de la familia a examinar sus respectivos papeles en las interacciones que precedieron al intento de suicidio sin hacer que se sientan excesivamente culpables. El ingreso psiquiátrico está indicado cuando el individuo sigue manifestando ideación suicida, cuando se descubre la presencia de trastornos depresivos mayores o cuando los problemas familiares graves dificultan que se proteja de forma continua al paciente.

Una parte de las publicaciones médicas indican que el suicidio puede evitarse, y que los programas escolares son prometedores. Los pediatras que trabajan en el ámbito escolar deben animar a que se realicen más ensayos que evalúen dichas intervenciones preventivas (fig. 26-2).

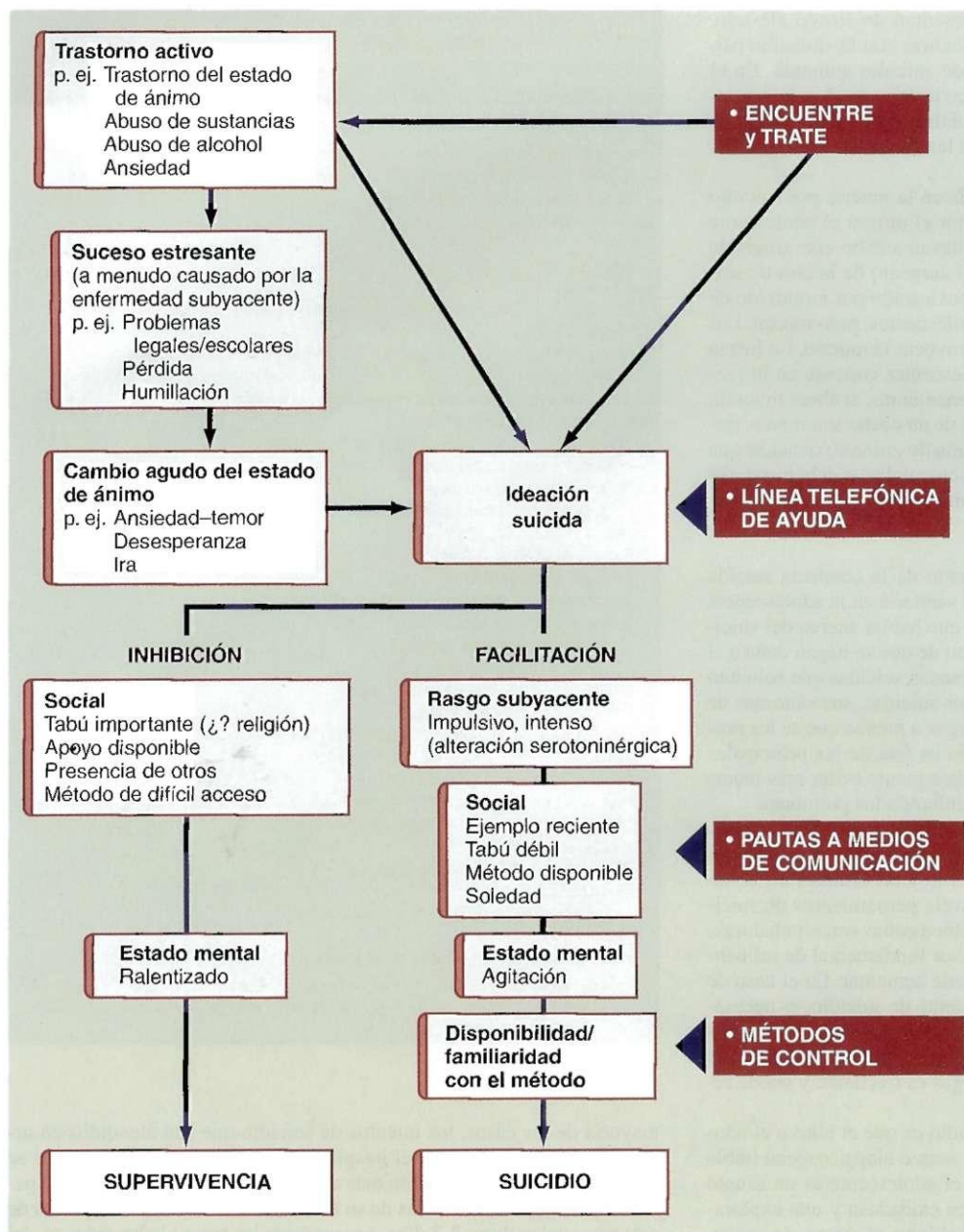


Figura 26-2. Este modelo muestra cómo se produce el suicidio y destaca los tipos de intervenciones preventivas. (De la American Academy of Child and Adolescent Psychiatry). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with suicidal behavior. / *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40[Suppl]: 24S-51S.)

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with suicidal behavior. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(Suppl):24S-51S.

Aseltine RH, DeMartino R: An outcome evaluation of the SOS Suicide Prevention Program. *Am J Public Health* 2004;94:446-451.

Bostwick JM: Do SSRIs cause suicide in children? The evidence is underwhelming. *J Clin Psychol* 2006;62:235-241.

Brent D, Baugher M, Bridge B, et al: Age- and sex-related risk factors for adolescent suicide. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:1497-1505.

Centers for Disease Control: Methods of suicide among persons aged 10-19 years, United States, 1992-2001. *MMWR* 2004;53:471-474.

Centers for Disease Control: Suicide among black youths—United States, 1980-1995. *MMWR* 1998;47:193-195.

Hammad TA, Laughren T, Racoosin: Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:332-339.

Kessler RC, Berglund P, Borges G, et al: Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the United States, 1990-1992 to 2001-2003. *JAMA* 2005;293:2487-2495.

Kim WJ, Singh T: Trends and dynamics of youth suicides in developing countries. *Lancet* 2004;363:1090.

Levine LJ, Schwarz DF, Argon J, et al: Discharge disposition of adolescents admitted to medical hospitals after attempting suicide. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:860-866.

Mann JJ, Apter A, Bertolote J, et al: Suicide prevention strategies. *JAMA* 2005;294:2064-2074.

Mann JJ, Brent DA, Arango V: The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: A focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:467-477.

Mittendorfer-Rutz E, Rasmussen F, Wasserman D: Restricted fetal growth and adverse maternal psychosocial and socioeconomic conditions as risk factors for suicidal behavior in offspring: a cohort study. *Lancet* 2004;364:1135-1140.

Russell ST, Joyner K: Adolescent sexual orientation and suicide risk: Evidence from a national study. *Am J Public Health* 2001;91:1276-1281.

Sequeira A, Gwadry FG, French-Mullen JMH, et al: Implication of SSAT by gene expression and genetic variation in suicide and major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:35-48.

Shaffer D, Scott M, Wilcox H, et al: The Columbia Suicides Screen: Validity and reliability of a screen for youth suicide and depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:71-79.

## Capítulo 27 Trastornos de la conducta alimentaria

^ ^ ^ ^ ^ ^ ^ ^ ^ ^ f f i

### ANOREXIA, BULIMIA Y TRASTORNO DE INGESTA COMPULSIVA

**DEFINICIONES.** La **anorexia nerviosa (AN)** y la **bulimia nerviosa (BN)** son trastornos psiquiátricos frecuentes en adolescentes y adultos jóvenes, y poseen las tasas más altas de morbilidad y mortalidad de todos los trastornos psicológicos. Una característica importante de ambos trastornos es el miedo intenso a estar demasiado gordo. La AN es un trastorno en el que la pérdida de peso es deliberada, suele observarse en niñas adolescentes y mujeres jóvenes, y menos frecuentemente en niños o adultos de edades inediales. La AN implica una intensa preocupación por el peso y la figura, la presencia de conductas dirigidas a la búsqueda incesante de la delgadez y las consecuencias físicas resultantes de estas conductas. La BN es más frecuente que la AN y se caracteriza por el control de la dieta por períodos prolongados interrumpidos por episodios de hiperfagia reactiva y conductas compensadoras, como el vómito, y el abuso de laxantes. A diferencia de la AN, en la que los pacientes están muy delgados, el peso de los pacientes con BN es fluctuante, generalmente dentro del rango normal. Los episodios bulímicos a menudo son planeados y la conducta para compensar los atracones a menudo es ocultada a terceras partes. El **trastorno de ingesta compulsiva (TIC)** o de «**atracones**», que supone episodios de hiperfagia importante sin las conductas compensadoras de la BN, también ha sido identificado como un trastorno de la conducta alimentaria que precisa intervención clínica, aunque su estado diagnóstico es motivo de debate. La obesidad no se considera un trastorno por el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4.<sup>a</sup> edición (DSM-IV) de la Asociación Americana de Psiquiatría, aunque el 10-20% de los pacientes con TA padece obesidad (v. cap. 44).

**EPIDEMIOLOGÍA.** La incidencia de AN y BN ha aumentado en las 2 últimas décadas. Los trastornos de la conducta alimentaria son más prevalentes en las mujeres que en los varones (aproximadamente 8:1), aunque los casos notificados de trastornos alimentarios en los varones también están aumentando. Se estima que en los EE.UU. 1 de cada 100 mujeres de 16-18 años padece AN. La enfermedad presenta una distribución bimodal, con un pico a los 14,5 años y el otro a los 18 años; el 25% pueden ser menores de 13 años. La prevalencia notificada a lo largo de la vida de AN entre las mujeres es de 0,5-3,7%. Aunque los casos notificados inicialmente afectaban sólo a grupos socioeconómicos de clase media y alta, la AN también se presenta en clases socioeconómicas bajas y en una variedad de grupos étnicos y raciales, así como en países desarrollados y en países en vías de desarrollo.

La BN es más frecuente incluso que la AN. La prevalencia notificada de BN a lo largo de la vida en las mujeres de EE.UU. oscila entre 1,1-4,2%. El trastorno presenta una distribución mundial, aunque la prevalencia varía según la localización y con el paso del tiempo. Respecto a la incidencia del TIC se estima que afecta al 2-3% de la población general en EE.UU. y al 8% de la población obesa. El TIC también es frecuente en los varones y en ciertas minorías. Muchos estudios de prevalencia no incluyen la categoría de trastorno de la conducta alimentaria sin especificar, lo que puede incrementar en aproximadamente un 50% el número de casos respecto a las estimaciones actuales sobre la prevalencia.

**ETIOLOGÍA.** Al desarrollo de la patología contribuyen el conjunto de la percepción única de sí mismo que tiene el paciente, factores genéticos y biológicos, el estado de desarrollo y factores familiares y culturales. Los trastornos de la conducta alimentaria a menudo comienzan como una conducta alimenticia inocente, no diferente de la que se observa en muchas otras niñas adolescentes; sin embargo, las niñas y mujeres con AN gradualmente progresan a la pérdida de peso grave, con un aspecto demacrado. El ponerse a régimen también puede volver vulnerable a sufrir un trastorno de la conducta alimentaria al crear un desequilibrio bioquímico de serotonina. Incluso las dietas cortas pueden alterar

la función de la serotonina, un importante neurotransmisor que participa en la regulación del estado de ánimo, el sueño y la ingesta de alimentos. Las concentraciones reducidas de serotonina se relacionan con los trastornos de conducta alimentaria. Los trastornos de la conducta alimentaria pueden ser hereditarios; tanto la AN como la BN pueden presentarse en los familiares de 1.<sup>o</sup> grado de los probandos con cualquiera de dichas enfermedades.

**Anorexia nerviosa.** Las características psiquiátricas premórbidas de los pacientes con AN pueden consistir en una dependencia excesiva, inmadurez del desarrollo y aislamiento. Sus familias se caracterizan por tener dificultades para la resolución de problemas y por ser indiscretos y sobreprotectores. Los trastornos de la conducta alimentaria se han conceptualizado como una defensa frente a la sexualidad emergente, un problema con el desarrollo de la identidad, un trastorno del estado de ánimo obsesivo o compulsivo con alteraciones asociadas de los neurotransmisores y un síndrome cultural. Todas estas teorías son parcialmente verdaderas, y se está a la espera de que se realice una síntesis sobre las mismas.

**Bulimia nerviosa.** Entre los factores de riesgo de la BN se encuentran factores familiares como la obesidad de los progenitores, abuso de alcohol y trastornos afectivos, así como el recibir críticas por parte de miembros de la familia acerca del peso corporal o de los hábitos alimenticios. La incidencia de la BN es 3,7 veces mayor en los familiares de probandos con BN que en los parientes de controles normales, lo que indica un origen familiar. Puede existir una susceptibilidad genética a la BN, aunque es difícil distinguir la predisposición biológica de las influencias ambientales, dado que los estudios con gemelos han arrojado resultados inconsistentes, que estiman el carácter hereditario de la BN en un 30-83%.

**Trastorno de ingesta compulsiva.** Los pacientes con TIC generalmente presentan patrones alimentarios desorganizados, que se diferencian de los patrones de los pacientes con BN y de los pacientes obesos que no se dan atracones. Poseen un nivel bajo de moderación alimenticia, a diferencia de los pacientes con BN, que alternan la hiperfagia con niveles altos de control alimenticio. El TIC se asocia con la obesidad, pero esta relación no es invariable, y existen pacientes no obesos que pueden cumplir los criterios de TIC. La obesidad infantil y la obesidad de los progenitores son factores de riesgo específicos del TIC, y el TIC se asocia con una causa genética rara de obesidad, relacionada con mutaciones del gen del receptor 4 de melanocortina.

#### DIAGNÓSTICO

**Anorexia nerviosa.** Los criterios diagnósticos de AN según el DSM-IV son: 1) miedo intenso a engordar que no desaparece aunque se siga perdiendo peso; 2) alteraciones en la forma de percibir la propia forma, tamaño o peso corporal (quejándose de «sentirse gordo» incluso cuando se está demacrado, o creer que 1 parte del cuerpo es «demasiado gorda», incluso cuando resulta claro que el peso es insuficiente); 3) negarse a mantener el peso corporal por encima de un peso normal mínimo para la edad y la altura (pérdida de peso que conduce al mantenimiento de un peso corporal 15% < al peso esperado; fracaso para lograr la ganancia de peso esperada durante un período de crecimiento, que conduce a un peso corporal 15% inferior al peso esperado) y 4) en mujeres, ausencia de al menos 3 menstruaciones consecutivas cuando debían de haberse presentado (amenorrea primaria o secundaria). En los pacientes mayores de 17 años, un índice de masa corporal <17,5 también es indicativo. La AN se caracteriza, además, por una actividad física excesiva a pesar de una inanición aparente; la negación del hambre, la preocupación con la preparación de la comida, que se acompaña con frecuencia por conductas alimentarias extrañas, y a menudo aplicación y éxito académico. Antes del comienzo de la enfermedad muchos eran descritos como niños modelo. Los pacientes con AN se subdividen en un subgrupo **restrictivo** y en un grupo con **BN**, en función de su método de reducción calórica. El tipo restrictivo limita de modo importante la ingesta de alimentos con grasas e hidratos de carbono, mientras que el tipo bulímico suele darse atracones y luego se purga de la comida autoinduciendo el vómito o empleando agentes laxantes.

**Bulimia nerviosa.** El DSM-IV separa a la BN de la AN como entidades diagnósticas, y define a la BN como sigue: 1) episodios recurrentes de hiperfagia (consumo rápido de una gran cantidad de comida en un período corto de tiempo, generalmente <2 h); 2) durante los atracones, miedo de no ser capaz de parar de comer; 3) inducción regular del vó-

mito, uso de laxantes, dieta estricta o ayuno para contrarrestar los efectos de los atracones; 4) una media de como mínimo 2 episodios de hiperfagia/semana durante al menos 3 meses, y 5) la autoevaluación está influida excesivamente por la forma y el peso corporal, pero el trastorno no se presenta exclusivamente durante los episodios de AN. El patrón de atracones-purgas puede presentarse en niños con un peso normal o ligeramente obesos.

**Trastorno de ingesta compulsiva.** Entre los criterios de investigación del TIC se encuentran los siguientes: 1) episodios recurrentes de hiperfagia similares a los de la BN; 2) los episodios de hiperfagia se asocian con el hecho de comer más rápido de lo normal, comer hasta sentirse incómodamente lleno, comer grandes cantidades de comida sin sentir hambre, comer sólo por sentirse avergonzado por la gran cantidad de lo que se va a comer, y/o sentirse mal consigo mismo, deprimido o muy culpable después de comer; 3) malestar importante por la hiperfagia; 4) los atracones se presentan con una media de 2 días/semana durante 6 meses, y 5) la hiperfagia no se asocia con el uso regular de conductas compensadoras inapropiadas, y no se presenta exclusivamente durante la evolución de la AN o la BN.

Los pacientes con trastornos de la conducta alimentaria con frecuencia presentan una combinación de síntomas que no cumplen los criterios para ser clasificados en un trastorno específico de la conducta alimentaria. Los pacientes que inicialmente cumplen los criterios diagnósticos de un trastorno también pueden presentar síntomas de otro. El 50% de los pacientes con AN presenta síntomas de BN. El diagnóstico de **trastorno de la conducta alimentaria sin especificar** se aplica a los numerosos pacientes que presentan un tipo de trastorno de la conducta alimentaria que no puede clasificarse como AN o BN. Muchos adolescentes pueden incluirse en esta categoría.

**CRIBADO.** Muchos pacientes con trastornos de la conducta alimentaria mantienen en secreto su conducta y no buscan la ayuda del psiquiatra o del especialista en trastornos de la alimentación. Los médicos de atención primaria o los de urgencias pueden ser los primeros profesionales sanitarios en atender a estos pacientes. Con frecuencia, los pacientes con trastornos de la conducta alimentaria refieren síntomas vagos como cansancio, ansiedad, estrés, depresión, cefalea, preocupación por la pérdida de pelo, fragilidad ungüeal o intolerancia al frío. Los pacientes también pueden presentar fracturas debidas a la osteoporosis. Para obtener una historia clínica precisa de las restricciones dietéticas y de los detalles médicos, los médicos deben preguntar a los pacientes con cuidado, y de modo compasivo y no crítico. Entre los cuestionarios que pueden emplearse para realizar un cribado de los conductas alimentarias y cogniciones alteradas se encuentran los siguientes: Eating Attitudes Test, Bulimia Test, y Eating Disorder Inventory; aunque los cuestionarios que deben ser rellenados por el mismo paciente pueden no ser fiables, dado que de modo inherente, los pacientes con trastornos de la conducta alimentaria no reconocen su trastorno y minimizan los síntomas. La puesta en práctica en los colegios de programas educativos y preventivos precoces puede ser beneficiosa para aumentar el reconocimiento de las conductas alimentarias alteradas en los niños y adolescentes.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

**Anorexia nerviosa.** La anorexia nerviosa posee la tasa de mortalidad más alta de todos los trastornos psiquiátricos (un estudio de seguimiento durante 21 años encontró una tasa de mortalidad del 15,6%), que suele deberse a alteraciones electrolíticas graves, arritmias cardíacas o insuficiencia cardíaca congestiva en la fase de recuperación. Las **complicaciones físicas** comprenden alteraciones en casi todos los órganos, la mayor parte de las cuales se cree que son debidas a la malnutrición grave o a las rápidas fluctuaciones electrolíticas durante los períodos de inanición, de ingesta compulsiva, de purga o de vuelta a ingerir alimentos. Los pacientes pueden presentar palpitaciones, debilidad, mareos, respiración difícil y dolor torácico. Entre los signos físicos se encuentran el pulso débil e irregular y la vasoconstricción periférica junto con bradicardia, hipotensión postural y otras arritmias electrocardiográficas. Las pulsaciones pueden encontrarse tan bajas como 20 latidos/minuto y es frecuente encontrar diversas alteraciones electrocardiográficas, como bajo voltaje, inversión y aplanamiento de la onda T, depresión del segmento ST, así como arritmias supraventriculares y ventriculares, algunas precedidas por una prolongación del intervalo QTc. La disminución del gasto cardíaco y el prolapso de la válvula mitral

pueden deberse a la atrofia miofibrilar. Los pacientes que han abusado de la ipecacuana pueden presentar miocarditis. La muerte por insuficiencia cardíaca congestiva es una complicación tardía y puede deberse a la rehidratación e ingesta de alimentos excesivamente rápidas. El funcionamiento vascular periférico y cardiovascular suele mejorar con el tratamiento nutricional.

Las alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico se manifiestan por la detención de la maduración psicosexual, pérdida de la libido y amenorrea asociada con patrones inmaduros de secreción de hormona luteinizante. Estos hallazgos pueden representar un defecto hipotalámico primario más que tratarse de un defecto secundario a la pérdida de peso (que también produce amenorrea); la amenorrea precede a la pérdida de peso en  $\frac{1}{3}$ - $\frac{1}{2}$  de las pacientes con AN, y una proporción similar de pacientes no recupera las menstruaciones cuando se restablece el peso normal. Un cuarto de las pacientes pueden encontrarse amenorreicas durante 10 o más años, a pesar de haber recuperado el peso corporal. Muchas pacientes presentan problemas para quedarse embarazadas y mantener el embarazo.

Otros síntomas metabólicos, como la fatiga, la lasitud y la intolerancia al frío pueden deberse a alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal. Las **pruebas de laboratorio** ponen de manifiesto el aumento de la secreción de cortisol, la pérdida de la variación diurna de su secreción y la incapacidad de la dexametasona para suprimirla. Este último hallazgo también puede observarse en los períodos de inanición; la alteración de los resultados de la prueba de supresión con dexametasona persisten tras la recuperación del peso corporal en casi la mitad de los casos. La secreción de hormona del crecimiento se encuentra anormalmente aumentada en estos pacientes, y la concentración de somatomedina C es baja. La concentración de tirotropina es normal, las concentraciones de tiroxina y triyodotironina se encuentran disminuidas y la concentración de triyodotironina inversa se encuentra aumentada, debido posiblemente a la adaptación a un ritmo metabólico basal disminuido como resultado de la malnutrición y de la falta de hidratos de carbono. Los problemas con la regulación térmica, hipotermia en especial, son frecuentes. La hipotermia también se presenta en los pacientes con BN que presentan un peso normal. En algunos pacientes, el edema periférico en ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva o hipoproteinemia ha sido atribuido a la secreción inadecuada de hormona antidiurética.

La concentración de nitrógeno ureico en sangre puede encontrarse aumentada, lo que refleja la deshidratación y la disminución de la tasa de filtración glomerular, pero bajo estas mismas condiciones es posible encontrar concentraciones normales debido a la baja ingesta de proteínas, incluso en el paciente deshidratado. La proteinuria leve, hematuria y piuria con urocultivo negativo suelen resolverse con la rehidratación adecuada, aunque puede existir edema con fovea. A menudo se encuentra pseudoproteinuria debido a que la alcalinidad de la orina produce una reacción de falso positivo a la albúmina en la tira de orina.

La **densidad ósea** puede encontrarse anormalmente baja, lo que produce dolor óseo durante el ejercicio y conlleva un riesgo asociado de fracturas de estrés, aunque la osteopenia puede mejorar al aumentar de peso. Para explicar este hallazgo se han propuesto una serie de posibles mecanismos, como la disminución de la concentración de estrógenos y calcio y la elevación de los niveles de cortisol. La hipoplasia de la médula ósea es frecuente en la AN y también puede contribuir al cansancio y a la intolerancia al frío. La leucopenia, la anemia y (raramente) la trombocitopenia pueden encontrarse asociadas a una velocidad de sedimentación globular baja, lo que quizá refleje una menor síntesis de fibrinógeno secundaria a la malnutrición. Los pacientes con AN parecen ser muy resistentes a las infecciones. El hecho de que la ingesta de proteínas sea relativamente adecuada en estos pacientes por otro lado desnutridos puede explicar este hallazgo. La lentitud del vaciado gástrico es una complicación frecuente de la AN que puede dar lugar a vómitos, dolor abdominal o estreñimiento crónico. La esofagitis es frecuente entre los que vomitan. La disminución de la motilidad del tubo digestivo puede producir perforación tras introducir una sonda nasogástrica. El aumento de la concentración de amilasa puede asociarse a la **tumefacción parpátea bilateral** o a pancreatitis. El desequilibrio electrolítico (además de la hipofosfatemia al volver a ingerir alimentos) se debe a los vómitos, a la «sobrecarga hídrica» (por la práctica de beber a escondidas grandes cantidades de agua para conseguir la ganancia de peso acordada) o al abuso de laxantes o diuréticos. La depleción de potasio, asociada con alcalosis hipoclorémica, es frecuente. Las alteraciones del metabolismo



del calcio, magnesio y fósforo pueden deberse al abuso de laxantes, ya sea secundario a malabsorción o por el uso de preparaciones que contienen fosfato. Paradójicamente, la concentración de colesterol se encuentra a menudo aumentada en la AN.

La piel de los pacientes con AN se encuentra seca y a menudo se observa lanugo. En la fase de vuelta a la ingesta de alimentos puede producirse pérdida de pelo. La cicatrización del dorso de los nudillos y las erosiones del esmalte son signos de autoinducción del vómito.

Los síntomas psicológicos que pueden observarse en los pacientes con AN son aislamiento social, depresión, ansiedad, síntomas obsesivos, rasgos perfeccionistas y estilos cognitivos rígidos. Otros síntomas psicológicos de la AN pueden ser la pérdida de libido sexual, la disminución del nivel de alerta y concentración, y la disforia. La introversión, las malas relaciones con compañeros y la baja autoestima son síntomas psicológicos premórbidos de la AN. Los pacientes generalmente reaccionan a los esfuerzos por modificar su conducta alimentaria con ira, decepción y manipulación, porque volver a una conducta alimentaria normal entra en conflicto con su patrón de conducta. En los casos crónicos, los pacientes con AN pueden verse absorbidos por su enfermedad, lo que resulta en la dependencia de su familia y los médicos, regresión, invalidez y aislamiento social.

**Bulimia nerviosa.** Entre las complicaciones físicas de la BN se encuentran la debilidad e irritabilidad como efectos adversos de la deshidratación; las molestias gastrointestinales y las alteraciones de la motilidad, como resultado de los vómitos y del abuso de laxantes; la dismenorrea y los problemas de fertilidad, las caries dentales y la tumefacción parotídea y los problemas cardíacos, como resultado del abuso de ipecacuana. Desde el punto de vista psicológico, las mujeres jóvenes con BN con frecuencia presentan síntomas obsesivos, ansiosos, depresivos, así como un sentimiento de vergüenza asociado a su conducta, que impiden que soliciten tratamiento de modo precoz. La depresión es el trastorno psicológico concurrente diagnosticado con mayor frecuencia en los pacientes con BN, y puede preceder o seguir al trastorno alimentario. Los trastornos de ansiedad, específicamente el trastorno de ansiedad generalizada y la fobia social, a menudo también coexisten con la BN. Se cree que la ansiedad es importante en la etiología y el mantenimiento de la BN, de modo que la ingesta compulsiva y las purgas sirven para disminuir la ansiedad del paciente. Otros trastornos psiquiátricos que pueden observarse son el trastorno obsesivo compulsivo, el abuso de sustancias, y en menor grado, el trastorno bipolar. Los conflictos sexuales y las dificultades para mantener una relación de proximidad física también son frecuentes en la BN. El abuso sexual infantil es también más frecuente en las mujeres que presentan trastornos de la conducta alimentaria que en las mujeres de la población general; y es más frecuente en pacientes con BN que en aquellos con AN tipo restrictivo. Los pacientes con BN presentan una serie de déficit en la regulación de impulsos, como las autolesiones, el abuso de sustancias, la tendencia suicida y la promiscuidad sexual. Los problemas interpersonales también son frecuentes en la BN, como la mala adaptación social y las malas relaciones con compañeros, la susceptibilidad a las críticas, la dependencia social excesiva, el apoyo social inadecuado y el deseo enorme de agradar a los demás. Los trastornos de personalidad también son frecuentes en la BN (específicamente el trastorno de personalidad evitante y el fronterizo), y son más comunes entre los pacientes con AN del subtipo que cursa con ingestas compulsivas y purgas que en aquellos con AN del subtipo restrictivo o con BN y peso normal. Los trastornos del estado de ánimo y el abuso de sustancias también son más frecuentes en los pacientes con BN y trastornos de personalidad que en los pacientes con alteraciones de la conducta alimentaria pero sin trastornos de personalidad.

**Trastorno de ingesta compulsivo.** Entre las complicaciones físicas del TIC se encuentran el aumento de peso y, raramente, la perforación gástrica. El TIC también se asocia con rasgos psicológicos de autoestima negativa, alteraciones del funcionamiento social y malestar. La mayoría de los estudios han documentado índices más altos de dificultades psicológicas en los pacientes con TIC que en los sujetos controles o en personas con obesidad que no presentan episodios de ingesta compulsiva, aunque estos índices son inferiores a los presentes en pacientes con BN. El trastorno depresivo mayor es el diagnóstico comórbido más frecuente, pero también son comunes los trastornos de ansiedad y el abuso de alcohol.

**TRATAMIENTO.** Antes de iniciar el tratamiento es preciso realizar una evaluación cuidadosa para valorar el nivel de atención necesario. Para

**TABLA 27-1. Indicaciones para la hospitalización médica de los pacientes con anorexia nerviosa**

|  |
|--|
| <b>FÍSICAS/PRUEBAS DE LABORATORIO</b>  |
| Ritmo cardíaco <45 latidos/min   |
| Otras alteraciones del ritmo cardíaco  |
| Presión arterial <80/50 mmHg   |
| Hipotensión postural que produce una disminución >10 mmHg o un aumento >20 latidos/min |
| Hipopotasemia  |
| Hipofosfatemia   |
| Hipoglucemia   |
| Deshidratación   |
| Temperatura corporal <36,1 °C  |
| Peso corporal <75% del normal  |
| Alteraciones renales, cardíacas o hepáticas  |
| <b>PSIQUIÁTRICAS</b>   |
| Intento o plan de suicidio   |
| Muy poca motivación para recuperarse (en la familia y el paciente)                     |
| Preocupación con pensamientos egosintónicos  |
| Trastornos psiquiátricos coexistentes  |
| <b>MISCELÁNEA</b>  |
| Necesidad de supervisión tras las comidas y cuando acude al cuarto de baño             |
| Fracaso del tratamiento en centros de día  |

que el tratamiento sea eficaz se debe contar con la valoración de un equipo multidisciplinar que integre el control fisiológico, la psicoterapia (individual y familiar), las técnicas de modificación conductuales, la rehabilitación dietética y en ocasiones, el tratamiento farmacológico.

**Anorexia nerviosa.** En muchas ocasiones está indicada la hospitalización médica. Entre las indicaciones para ingresar al paciente se encuentran los riesgos expuestos en la tabla 27-1. El tratamiento psiquiátrico en centros residenciales está indicado si el paciente se encuentra médicamente estable hasta el punto de no precisar líquidos intravenosos, alimentación por sonda nasogástrica o analíticas diarias, pero todavía precisa supervisión estructurada durante las comidas o cuando va al servicio. El tratamiento en hospitales de día está indicado si el paciente se encuentra médicamente estable, pero necesita una estructura para aumentar de peso y evitar el ejercicio compulsivo y las purgas. El tratamiento psiquiátrico ambulatorio intensivo está indicado si el paciente es autosuficiente para comer, es capaz de evitar el ejercicio compulsivo, acepta el apoyo de otras personas y está muy motivado para recuperarse. Como la AN es una enfermedad crónica, grave, compleja y potencialmente mortal, se deben emplear múltiples modalidades terapéuticas en las diferentes etapas de la enfermedad y del periodo de recuperación. El asesoramiento nutricional puede ayudar a determinar un peso sano objetivo y proporcionar a los pacientes y a sus familias con información adecuada acerca de la dieta, los niveles de ejercicio, y los riesgos a corto y largo plazo de los trastornos de la conducta alimentaria. La intervención psicoterapéutica para abordar los conflictos y defensas psicodinámicas, las distorsiones cognitivas, los papeles familiares y las obsesiones puede resultar muy útil si se integra con otros aspectos del tratamiento. La psicoterapia aislada raramente resulta eficaz en los pacientes con desnutrición grave y suele ser necesario mantenerla durante un mínimo de 1 año. Debido al carácter duradero de muchos de los elementos que contribuyen a la AN, el tratamiento suele precisar 5-6 años de apoyo y control continuos. Las medicaciones poseen un papel escaso en el tratamiento integrado de la AN. Si el paciente sufre una depresión comórbida o un trastorno obsesivo compulsivo, está indicado iniciar la administración de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS). El papel de los ISRS en la prevención de las recurrencias en los pacientes que han recuperado el peso corporal todavía no ha sido determinado.

**Bulimia nerviosa.** En la BN la hospitalización médica está indicada cuando el paciente presenta síntomas graves que no responden al tratamiento ambulatorio, problemas médicos generales (alteraciones metabólicas, hematemesis, cambios de los signos vitales, vómitos incontrolables), tendencias suicidas, alteraciones psiquiátricas independientes del trastorno alimentario que requieren hospitalización o abuso de sustancias grave concurrente. La decisión de hospitalizar a un paciente con BN en un hospital psiquiátrico o en uno general depende del estado médico general del paciente, las habilidades y la capacidad del per-

sonal para tratar al paciente y de la disponibilidad de programas adecuados parciales, ambulatorios y de asistencia tras el alta que pueden satisfacer las necesidades médicas y psiquiátricas del paciente. La mayoría de los pacientes con BN no complicada puede recibir **tratamiento psiquiátrico ambulatorio intensivo**. Los objetivos del tratamiento son el restablecimiento de un peso corporal normal, el tratamiento de las complicaciones físicas, aumentar la motivación del paciente para cambiar, educar al paciente acerca de los patrones alimentarios y la dieta saludable, modificar los pensamientos y sentimientos disfuncionales asociados con el trastorno alimentario, abordar los síntomas psicológicos concurrentes (alteración del estado de ánimo, autoestima), involucrar a la familia y proporcionar terapia familiar cuando sea adecuado, y desarrollar habilidades que prevengan las recidivas. La BN ha sido tratada con una gran variedad de abordajes psicoterapéuticos, como la terapia cognitivo-conductista (TCC), la terapia conductista, la terapia psicodinámica, la terapia de familia, la terapia experiencial y el modelo de adicciones. La **terapia psicodinámica** puede resultar eficaz una vez que se haya mejorado la conducta de ingesta compulsiva y purgas, y la terapia familiar puede considerarse en los adolescentes que todavía vivan en el domicilio familiar o en los pacientes de más edad que siguen enfrentándose a conflictos familiares. Las estrategias conductuales consisten en procedimientos de control de estímulos y exposición con prevención de respuestas. El tratamiento de la BN utilizado con mayor frecuencia y el que recibe más apoyo desde el punto de vista empírico es la TCC. La TCC también parece afectar la psicopatología general y específica asociada con la BN, como la depresión, la autoestima, el funcionamiento social y las alteraciones de la personalidad. El **tratamiento interpersonal (TIP)**, que se centra en los factores estresantes de las relaciones que contribuyen al trastorno de la conducta alimentaria, es otro tratamiento apoyado desde el punto de vista empírico para la BN, con una eficacia relativamente similar a la TCC durante el seguimiento a largo plazo. Recientemente se ha constatado que trabajar sobre la motivación del paciente para que cambie de conducta antes de iniciar otras terapias también mejora la respuesta al tratamiento. Los pacientes con síntomas concurrentes de AN o con trastornos de la personalidad pueden beneficiarse de la psicoterapia prolongada. El **asesoramiento nutricional** en la BN está justificado para reducir las conductas asociadas con el trastorno alimentario, como reducir la restricción de alimentos, aumentar la variedad de las comidas (especialmente comidas con alto contenido proteico) y estimular conductas de ejercicio saludable. El **tratamiento farmacológico**, con antidepresivos principalmente, también ha sido utilizado para corregir el déficit teórico de serotonina que puede estar relacionado con la BN. Se ha notificado que tanto los antidepresivos tricíclicos como la fluoxetina son mucho más eficaces que los placebos (v. tabla 20-1). Los tratamientos que combinan la TCC y los antidepresivos son más eficaces que cada tratamiento por separado. Los ISRS son beneficiosos para los pacientes con síntomas depresivos, ansiosos o impulsivos graves o para los pacientes con mínima respuesta a la psicoterapia. Los fármacos antidepresivos también pueden reducir las ingestas impulsivas y la conducta de purga, y pueden ayudar a evitar las recidivas. La combinación de psicoterapia y tratamiento farmacológico puede mejorar las tasas de recuperación.

**Trastorno de ingesta compulsiva.** Los dos **tratamientos psicológicos** estudiados más profundamente para el TIC son la TCC y el TIP. Para el tratamiento del TIC la TCC emplea técnicas cognitivas y conductistas similares a las utilizadas para la BN, pero resaltando la moderación en la ingesta de alimentos; la modificación de la visión estereotipada, crítica del sobrepeso; cierta aceptación del tamaño corporal y estimulando las conductas para el control del peso corporal. La TCC se ha demostrado capaz de interrumpir la ingesta compulsiva en el 50% de los pacientes después del tratamiento y en el 60% de los pacientes tras 1 año de seguimiento. La TCC también presenta efectos beneficiosos a corto y largo plazo sobre la reducción de las restricciones dietéticas, la modificación de las actitudes distorsionadas acerca del peso y la forma corporal y la mejoría de los síntomas psiquiátricos. El TIP también resulta un tratamiento efectivo para el TIC al ayudar a los pacientes a identificar y cambiar el contexto interpersonal del trastorno de la conducta alimentaria. El TIP para el TIC es similar al TIP empleado en la BN, pero también estimula al paciente a examinar el efecto que tiene su peso corporal en sus relaciones. Los resultados positivos a corto y largo plazo del TIP y la TCC son equivalentes. El **tratamiento conductista para perder peso (TCPP)** es otra modalidad terapéutica empleada en el TIC que re-

duce tanto la ingesta compulsiva como el peso. El TCPP trata de modificar el peso a través de la restricción calórica, la mejora de la nutrición (en especial la ingesta proteica) y la actividad física, y parece reducir a corto plazo tanto la ingesta compulsiva como el peso corporal. Los estudios de los abordajes terapéuticos de **autoayuda** (libros guiados y no guiados) también han notificado reducciones de la ingesta compulsiva y de la psicopatología asociada. El **tratamiento farmacológico** del TIC con antidepresivos es parecido al tratamiento médico de la BN. El tratamiento con ISRS se asocia con una reducción a corto plazo del 60-90% en la frecuencia de los episodios de ingesta compulsiva, así como con la mejoría de los síntomas depresivos. La medicación por sí sola puede no ser eficaz a largo plazo para la mayoría de los pacientes con TIC; la asociación del tratamiento farmacológico con el TCPP o las terapias psicológicas pueden reducir las tasas de recurrencias.

## PRONÓSTICO

**Anorexia nerviosa.** La mortalidad es un riesgo importante en los pacientes con AN, y se debe al suicidio o a las complicaciones físicas del trastorno crónico de la conducta alimentaria. La mortalidad ha disminuido en los últimos 25 años por la mejor identificación y el mejor tratamiento de la AN. La mayoría de los pacientes con AN se recupera de su enfermedad inicial. Aproximadamente el 25% de los pacientes con AN permanece sintomático, y una minoría considerable sufre AN de modo crónico. El proceso de recuperación suele tener lugar a los 2 años del comienzo de la enfermedad y es atípico cuando se produce 5 años después. En algunos casos la AN es el resultado de la evolución de otro trastorno de la conducta alimentaria, como la BN, que es más difícil de detectar por los familiares y los médicos. Un factor de riesgo importante para desarrollar BN es la «recuperación» de la AN.

**Bulimia nerviosa.** Los estudios sobre muestras comunitarias han notificado mejorías espontáneas modestas en cuanto a la reducción sintomática de la BN a lo largo de 1-2 años. El 50-70% de los pacientes que recibieron tratamiento psicológico o farmacológico presentaron mejoría a corto plazo. Las tasas de recidivas en los pacientes con BN en el período de 6 meses a 6 años oscila del 30 al 50%, aunque cuando los estudios de seguimiento abarcan un período de 10-15 años se observa una lenta mejoría. Los pacientes con un funcionamiento normal y síntomas más leves al comienzo del tratamiento poseen un pronóstico más favorable, al igual que los pacientes tratados de modo ambulatorio en comparación con los pacientes hospitalizados con síntomas graves. Algunos estudios han revelado que la presencia de vómitos frecuentes antes del tratamiento es predictiva de peores resultados.

**Trastorno de ingesta compulsiva.** La tasa de recuperación del TIC es elevada, incluso sin tratamiento. Parece que el TIC no presenta tendencia a evolucionar hacia otro tipo de trastorno de la conducta alimentaria.

- American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Eating Disorders, 2nd ed. Available at [www.psych.org](http://www.psych.org).
- Branson R, Potoczna N, Krai JG, et al: Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003;348:1096-1103.
- Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F, et al: Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:305-312.
- Crow SJ: Fluoxetine treatment of anorexia nervosa. *JAMA* 2006;295:2659-2660.
- Hudson JL, Lalonde JK, Berry JM, et al: Binge-eating disorder as a distinct familial phenotype in obese individuals. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:313-319.
- Latner JD, Wilson GT: Binge eating and satiety in bulimia nervosa and binge eating disorder: Effects of macronutrient intake. *Int J Eat Disord* 2004;402-415.
- Lock J, Agras WS, Bryson S, et al: A comparison of short- and long-term family therapy for adolescent anorexia nervosa. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:632-639.
- Lock J, Couturier J, Agras WS: Comparison of long-term outcomes in adolescents with anorexia nervosa treated with family therapy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:666-672.
- Mitchell JE, de Zwaan M, Roerig JL: Drug therapy for patients with eating disorders. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003;2:17-29.
- Nicholls D, Viner R: Eating disorders and weight problems. *BMJ* 2005;330:950-953.

- Russell J: Management of anorexia nervosa revisited. *BMJ* 2004;328:479-480.
- Sysko R, Walsh BT, Schebendach J, et al: Eating behavior among women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 2005;82:296-301.
- Ulger Z, Gurses D, Ozyurek AR, et al: Follow-up of cardiac abnormalities in female adolescents with anorexia nervosa after refeeding. *Acta Cardiol* 2006;61:43-49.
- Walsh BT, Kaplan AS, Attia E, et al: Fluoxetine after weight restoration in anorexia nervosa. *JAMA* 2006;295:2605-2612.
- Wilson G, Fairburn, C: The treatment of binge eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* 2000;8:351-354.
- Wilson GT, Shafraan R: Fasting disorders guidelines from NICE. *Lancet* 2005;365:79-81.
- Yager J, Anderson AE: Anorexia nervosa. *N Engl J Med* 2005;353:1481-1488.

## Capítulo 28 ■ Trastornos por conducta perturbadora

Neil W. Boris y Richard Dalton

Las conductas perturbadoras se deben considerar dentro del ámbito psicosocial y del desarrollo. Las conductas perturbadoras a los 18 meses-4 años de edad, cuando se presentan síntomas como las rabietas o contener la respiración, pueden reflejar las típicas luchas de los niños pequeños en búsqueda de autonomía e independencia. El manejo de los niños pequeños puede suponer un reto para los padres; alrededor de la mitad de los preescolares de Estados Unidos son llevados a la consulta del médico debido a conductas destructivas y desobedientes. A medida que el niño crece, puede continuar la conducta desafiante y negativa y dar lugar a que persistan los conflictos con los padres y compañeros, en casa y en el colegio. Algunos estudios indican que casi el 50% de los adolescentes presenta de forma intermitente conductas antisociales, como el robo y el absentismo escolar.

Aunque las conductas perturbadoras son frecuentes a lo largo de las etapas del desarrollo, la máxima pediátrica de observar y esperar puede ser perjudicial desde el punto de vista biopsicosocial. La **agresión persistente**, incluso entre niños preescolares, es un factor predictivo importante del desarrollo de una psicopatología. Aunque las causas y las implicaciones de la agresión son numerosas, la conducta agresiva parece ser muy estable (en especial en los niños) y es hereditaria. Las familias a menudo desarrollan estrategias coercitivas para tratar la conducta agresiva, que sólo sirven para empeorar su evolución. La intervención precoz sobre los padres y sus hijos pequeños es claramente la forma más eficaz de tratar la agresión continua; el coste para las familias y la sociedad de esperar para intervenir sobre los niños y adolescentes agresivos es exorbitante, debido en parte a que la conducta agresiva entre los adolescentes es menos susceptible de ser modificada.

**LACTANCIA Y PRIMERA INFANCIA.** El *negativismo*, las *rabietas* y los *episodios de contención de la respiración* no son raros durante los primeros años de vida y representan expresiones de frustración o ira, típicas de la edad. La respuesta de los padres y los cuidadores a estas conductas es muy importante. Los cuidadores que responden a la conducta desafiante de los niños pequeños enfadándose corren el riesgo de reforzarla. Se debe aconsejar a los padres que eviten las muestras de enfado, que den opciones al niño; una vez que el niño haya iniciado una rabieta, la única reacción eficaz es mirar para otro lado brevemente. Resulta útil recomendar a los padres que le digan a su hijo, una vez que se haya calmado, que las razones de su frustración son comprensibles, pero que su conducta negativista no es aceptable.

Un motivo frecuente de especial preocupación para los padres son los episodios de contención de la respiración. Aunque algunos niños contienen la respiración hasta perder la conciencia, lo que a veces origina convulsiones, no existe un mayor riesgo de presentar una enfermedad convulsiva en los niños que hayan sufrido convulsiones durante un episodio de contención de la respiración. Al igual que ocurre con otros tipos de rabietas, lo mejor es aconsejar a los padres que ignoren esta con-

ducta una vez que haya comenzado. Lo más habitual es que, si no existe un refuerzo suficiente, esta conducta desaparezca. En la mayoría de los niños pequeños, esta conducta no representa un acto voluntario de «desafío».

La primera clave en el tratamiento en consulta del negativismo («los terribles 2 años»), las rabietas y los episodios de contención de la respiración es ayudar a los padres para que intercedan antes de que el niño se encuentre muy angustiado. El pediatra debe aconsejar a los padres que busquen los signos precoces de la conducta negativista, y que ante la misma reaccionen con una actitud calmada, aislando al niño en su habitación durante 2-3 minutos. Cuando el hecho de contener la respiración no responde al cambio de actitud de los padres o se acompaña de golpes con la cabeza o de niveles elevados de agresividad, está indicada la derivación para realizar una valoración del desarrollo o un asesoramiento familiar.

Cuando las medidas conductuales, como el aislamiento temporal, fracasan, los médicos deben valorar cómo manejan los padres su cólera antes de hacer más recomendaciones acerca de la manera de abordar los problemas del niño. A los niños a menudo les asustan la fuerza y la intensidad de sus propios sentimientos de enojo, así como los que suscitan en sus padres. Por tanto, resulta de una importancia primordial que los padres proporcionen los modelos de control de su propia ira que les gustaría que utilizaran sus hijos. Algunos padres son incapaces de darse cuenta de que ellos mismos pierden el control; esta negación no ayuda a su hijo a interiorizar los controles. El aconsejar a los padres que proporcionen con calma alternativas sencillas ayudará a que el niño sienta que tiene más control y autonomía. Al ofrecerle varias opciones también se ayuda a reducir sus sentimientos de cólera y vergüenza. Estos sentimientos negativos interiorizados pueden tener efectos adversos sobre las relaciones interpersonales, la intimidad y el desarrollo de la personalidad.

Los niños de entre 2 y 4 años utilizan a menudo la **mentira** como un método de jugar con el lenguaje. Al observar las reacciones de los padres y los cuidadores, los preescolares aprenden que se espera que sean sinceros durante la comunicación. La mentira constituye también una forma de fantasía para los niños, que describen las cosas como desearían que fueran y no como son. Para evitar una confrontación desagradable, un niño que no ha realizado algo que un progenitor quería que hiciera puede decir que lo ha hecho. El sentido del tiempo y la razón que tiene el niño no le permite darse cuenta de que, con esta actitud, sólo consigue posponer una confrontación aún más airada.

**INFANCIA Y ADOLESCENCIA.** En los niños de edad escolar, la mentira suele constituir un esfuerzo para ocultar algo que no quiere aceptar en su comportamiento. Inventan mentiras para sentirse temporalmente bien y protegidos contra la pérdida de autoestima. Aunque la mentira es frecuente en la infancia, los niños con autoestima baja son más propensos a mentir habitualmente. En muchos casos, el hábito de mentir se ve fomentado por unos modelos parentales inadecuados. Cuando la madre y el padre se acusan mutuamente con frecuencia de mentir, el niño, inmerso en un conflicto de lealtad, es probable que se sienta angustiado y que mienta más de forma defensiva. Muchos adolescentes mientan para evitar la desaprobación de sus padres. Como ocurre con otras conductas antisociales, la mentira puede emplearse como un método de rebelión.

Independientemente de la edad o el grado de desarrollo, cuando la mentira se convierte en una forma frecuente de afrontar los conflictos y la ansiedad, está justificado intervenir. Inicialmente, los padres deben plantear el problema al niño para que sepa lo que es aceptable. Para que la intervención tenga éxito, a la vez es necesario demostrar sensibilidad y ofrecer apoyo, ya que los niños y los adolescentes pueden reaccionar ante la vergüenza o las situaciones embarazosas con negación y cólera y con determinadas acciones. Si la situación no se puede resolver (los padres deben comprender la situación del niño y éste comprender que mentir no es una alternativa razonable), está indicado que intervenga un profesional. En algunos casos, la mentira crónica aparece en combinación con otras conductas antisociales distintas y es un signo de una psicopatología o una disfunción familiar subyacente.

Casi todos los niños **hurtan** alguna cosa en algún momento de su vida. Cuando los preescolares o los niños en edad escolar actúan así más de una o dos veces, esta conducta puede ser una respuesta a una sensación de pérdida interna. Con frecuencia, estos niños se sienten abandonados y sufren, de hecho, una privación emocional. Su forfía de hurtar es impulsiva, pero la gratificación que obtienen no satisface la necesidad subyacente. En los niños y adolescentes, el hurto es a veces una expre-

sión de ira o venganza por frustraciones reales o imaginarias ocasionadas por los padres. En muchos casos, se convierte en una conducta que el niño o el adolescente utiliza para manipular e intentar controlar las interacciones con sus padres. Como en el caso de la mentira, se puede aprender a robar de los adultos. Los padres que presumen de defraudar a hacienda o de superar los límites de velocidad están afirmando implícitamente que incumplir la ley es una conducta aceptable.

Es importante que los padres ayuden al niño a deshacer su acción devolviendo los artículos robados o haciendo que el niño pague por ellos dinero o servicios que pueda prestar. Cuando el hurto forma parte de un patrón de problemas de conducta está justificada la derivación a un psiquiatra infantil. Tanto las malas influencias de sus compañeros como la falta de supervisión por parte de los padres pueden exacerbar los robos y otros problemas de conducta. Intervenciones tan sencillas como buscar al niño alguien que haga de hermano mayor han demostrado que mejoran el rendimiento escolar y disminuyen los problemas de conducta. En algunos casos se precisan intervenciones más intensivas.

Los **novillos** y las **fugas de casa** no son conductas adecuadas en ningún momento del desarrollo. Alrededor de la mitad de los niños y adolescentes que se niegan a ir a la escuela presentan problemas de conducta; la otra mitad tiene síntomas de ansiedad y del estado de ánimo. A menudo, los novillos son un síntoma de desorganización familiar o de problemas de personalidad que se están gestando o de ambos. Mientras que los niños pequeños amenazan a menudo con fugarse debido a frustraciones o a su deseo de regresar luego con sus padres, las fugas sin rumbo fijo reflejan casi siempre un problema subyacente grave. Durante la parte media de la infancia, la mayoría de las fugas se produce para escapar de los malos tratos que se reciben en el hogar o del abandono. En la adolescencia, los desacuerdos con los padres, los problemas de personalidad que se estén gestando y los malos tratos y el abandono deben tenerse en cuenta como posibles precipitantes. Las fugas en la adolescencia conllevan un riesgo elevado de abuso de sustancias, de violencia con la pareja y de otras conductas arriesgadas.

Aunque en la primera infancia a todos los niños les atrae el fuego, **hacer fuego** sin supervisión siempre es una conducta inadecuada. Los escolares más pequeños tienden a hacer fuego tanto por curiosidad como por una hostilidad latente secundaria al abandono dentro de una familia desorganizada y negligente. Estos niños suelen encender fuegos por sí solos dentro de sus casas. En la adolescencia, esta conducta es indicativa de delincuencia; de nuevo son frecuentes las experiencias traumáticas, a menudo asociadas a conflictos familiares. Los adolescentes suelen provocar incendios en pequeños grupos, buscando vengarse de las autoridades escolares y comunitarias.

Ante la conducta de hacer fuego siempre es preciso que intervengan los padres y por lo general también los profesionales de la salud mental. A menudo, una combinación de terapia familiar, terapia individual de construcción de alianzas, técnicas de preparación de los padres e integración en la comunidad es necesaria para lograr un cambio razonable. El niño que reincide y sigue haciendo fuegos es muy difícil de tratar. Muchos pirómanos adultos encendían fuegos cuando eran niños.

Aunque no existe una teoría totalmente satisfactoria sobre la naturaleza y las causas de la conducta antisocial, se han detectado factores de riesgo individuales y familiares. Los estudios de adopción y de gemelos indican claramente que tanto los factores genéticos como la forma de educar a los hijos contribuyen al desarrollo de conductas agresivas. Los niños adoptados con padres biológicos antisociales presentaron más adelante más conductas antisociales que aquellos con padres adoptivos antisociales. Los niños con mayor probabilidad de ser antisociales posteriormente fueron los que tenían padres biológicos y adoptivos antisociales. Los factores socioculturales, el temperamento, algunas enfermedades psiquiátricas y las limitaciones cognitivas también pueden predisponer a que los individuos presenten conductas antisociales.

La **agresividad** es un síntoma grave que se asocia a una morbilidad importante en la infancia. Los datos señalan que la agresividad suele ser estable a lo largo del tiempo. Es posible que a los niños no «se les pase cuando crezcan» y en casos de conducta agresiva persistente están indicadas las intervenciones precoces. Las tendencias agresivas son heredables, aunque los factores ambientales pueden desencadenar agresividad en niños predispuestos. Las situaciones de riesgo temporal o persistente que afectan a una familia pueden hacer que aumenten las conductas agresivas de los niños. Se ha comprobado que la agresividad en la infancia se correlaciona con el desempleo en la familia, los conflictos,

la criminalidad y los trastornos psiquiátricos y que también es más frecuente en los hijos de madres solteras o adolescentes. Casi todos los trabajos están de acuerdo en que los niños son más agresivos que las niñas. Se ha demostrado que el temperamento difícil se relaciona con la aparición posterior de agresividad, aunque hay datos de que estos niños pueden provocar que se les trate de forma punitiva en el entorno familiar, lo que establece un círculo creciente de agresividad. Los niños agresivos a menudo interpretan equivocadamente determinadas circunstancias sociales y reaccionan con hostilidad inadecuada hacia compañeros y padres. Aun así, los problemas de pareja y la agresividad dentro del hogar contribuyen sin duda a suscitar agresividad en los niños.

Desde el punto de vista clínico es importante identificar las causas y los motivos de la agresividad infantil. La agresividad intencional puede ser fundamentalmente instrumental, para conseguir un fin, u hostil, para infligir dolor físico o psicológico. Los niños crueles y sin empatía y que son agresivos con frecuencia requieren que intervengan los servicios de salud mental. Estos niños tienen un riesgo elevado de ser expulsados de la escuela y de presentar fracaso escolar. Los trastornos del aprendizaje son frecuentes y se deben descartar en los niños agresivos. No son infrecuentes otras formas de psicopatología; en concreto, los niños agresivos con trastorno por hiperactividad con déficit de atención con (THDA; v. cap. 31) pueden manifestar un trastorno negativista desafiante o un trastorno disocial. En cambio, algunos niños agresivos e impulsivos presentan un trastorno bipolar; en la anamnesis de estos niños pueden ser evidentes unos antecedentes familiares de trastornos del estado de ánimo, grandiosidad y alteraciones cíclicas del estado de ánimo.

La conducta agresiva en varones es relativamente estable desde la época preescolar a la adolescencia; un niño que presenta niveles elevados de conducta agresiva a los 3-6 años tiene una probabilidad elevada de mantener esta conducta hasta la adolescencia, especialmente si no se produce una intervención eficaz centrada en la familia. En las niñas, la progresión de la agresividad en relación con el desarrollo está menos estudiada. En la primera infancia, las niñas con conductas de agresividad física son claramente menores en número. La conducta coercitiva interpersonal, especialmente en las relaciones con compañeros, no es infrecuente en las chicas y parece estar relacionada con el desarrollo de más agresividad física en la adolescencia (peleas, robos).

Los niños expuestos a modelos agresivos en la televisión o los juegos muestran conductas más agresivas que los no expuestos a estos modelos (v. cap. 35). El enfado de los padres y los castigos agresivos o duros son modelos de conducta que los niños pueden imitar cuando sufren daños físicos o psicológicos. Los malos tratos por parte de los padres se pueden transmitir a la siguiente generación de varias formas: los niños imitan la agresividad de la que han sido testigos, los malos tratos pueden producir daños cerebrales (que en sí mismos predisponen al niño hacia la violencia) y, como resultado de los malos tratos, lo más habitual es que la rabia se interiorice.

El **trastorno disocial** es una entidad clínica definida que se manifiesta con varias conductas antisociales distintas: hurtos, mentiras, prender fuego, hacer novillos, destrucción de la propiedad (vandalismo), crueldad con los animales, violación, utilización de armas durante las peleas, robo a mano armada, crueldad física hacia otras personas e intentos repetidos de fugarse de casa. Cuando un patrón de estas conductas ha estado presente durante más de 6 meses se puede realizar el diagnóstico de trastorno disocial. Entre V, y la mitad de los pacientes tratados en centros psiquiátricos para adolescentes presenta síntomas de trastorno disocial. El **trastorno negativista desafiante** se define por conductas menos graves que el trastorno disocial y el niño que lo padece presenta explosiones de ira y discusiones constantes con las figuras que representan la autoridad, desafía las normas, culpa continuamente a los demás, se muestra enfadado y resentido, tiene actitudes rencorosas y vengativas y utiliza con frecuencia un lenguaje obsceno. Algunos niños manifiestan síntomas de los 3 trastornos por conducta perturbadora (THDA, trastorno negativista desafiante y trastorno disocial). Alrededor de A, de los niños y adolescentes con diagnósticos psiquiátricos que se ven en centros comunitarios se consideran negativistas y los niños con THDA tienen una probabilidad significativamente mayor de cumplir los criterios de trastorno negativista desafiante que los que presentan otros problemas. Aun así, la mayoría de los niños diagnosticados de un trastorno por conducta perturbadora cumple únicamente los criterios de ese trastorno. Los factores de riesgo (del niño, los progenitores o el entorno) asociados a la aparición del trastorno disocial son muy similares a los ya comentados



que se relacionan con conductas antisociales y agresivas específicas. Dentro de las familias, la conducta agresiva se mantiene estable a lo largo de generaciones. Las conductas educativas contradictorias y las medidas disciplinarias excesivamente punitivas, se han asociado a la presencia de trastornos de conducta en los niños. Los padres de niños con trastornos de conducta aceptan peor a sus hijos y manifiestan menos afecto y apoyo hacia ellos que los padres de niños sin trastornos. Sin embargo, sólo alrededor de 'A, de los niños con trastorno disocial acaba presentando un trastorno antisocial de la personalidad en la edad adulta. La aparición temprana de los síntomas del trastorno disocial, la presencia de numerosos episodios y de conductas antisociales diversas y la criminalidad y los conflictos de pareja en los progenitores predicen la aparición de criminalidad en la vida adulta.

En muchos niños, la conducta negativista se manifiesta con **conductas pasivo-agresivas**. Se ha constatado que tienen una prevalencia del 16-22%. Los niños que presentan una conducta pasivo-agresiva expresan la agresividad indirectamente, en forma de actitudes dilatorias, terquedad o resistencia. Los padres a menudo reconocen que estos niños no les escuchan ni dan respuesta a solicitudes que se les hacen de manera reiterada. El rendimiento académico deficiente es frecuente. Los niños pueden adoptar de manera inconsciente estrategias pasivo-agresivas por diversos motivos: para ganar en independencia al tiempo que mantienen su dependencia, para contrarrestar la baja autoestima subyacente, para mantener el control y la autonomía cuando la ansiedad los amenaza y para vengarse. Estos niños temen la expresión directa de su asertividad, agresividad y hostilidad. A menudo, los estilos de crianza de sus padres son intimidatorios, críticos o contradictorios o, por otro lado, indulgentes y permisivos.

**TRATAMIENTO.** Se han aplicado muchos abordajes distintos al tratamiento de niños y adolescentes con conducta agresiva, trastorno disocial y trastorno negativista desafiante. En ocasiones, el tratamiento individual centrado en la construcción de una alianza terapéutica y la resolución de conflictos resultan útiles para establecer la confianza mínima necesaria con que obtener resultados terapéuticos positivos. La terapia individual no siempre es eficaz para mejorar los problemas conductuales. La **terapia de grupo** se ha mostrado prometedora en el tratamiento de adolescentes con problemas de conducta y la terapia de afrontamiento de la cólera ha demostrado algunos resultados positivos en los niños más jóvenes. El entrenamiento en habilidades de resolución de problemas comprende la creación de modelos, la representación de roles y las prácticas para ayudar a los niños a desenvolverse mejor en sus relaciones interpersonales; es eficaz para modificar los estilos desadaptativos de relación y de conducta. Se han obtenido resultados eficaces con el método de preparación parental, en el que se enseña directamente a los padres a fomentar conductas de socialización en el hogar y a poner límites razonables a las conductas inadecuadas y destructivas. Por ejemplo, si el niño presenta una conducta pasivo-agresiva, se animará a los padres a establecer unos límites y unas expectativas claros, así como a llegar a un acuerdo con el niño acerca de cuáles son sus principales tareas y responsabilidades. En este marco se han de promover y recompensar que se cumplan las normas, la asertividad adecuada para la edad y la independencia. La **terapia multisistémica**, un tratamiento que se realiza en el domicilio y en el que intervienen el niño identificado como paciente, los padres, los hermanos y los compañeros, así como el colegio, los vecinos y otras fuerzas ambientales, ha demostrado ser eficaz en el caso de niños y adolescentes agresivos y con trastorno disocial. Este enfoque desde múltiples niveles parte de datos acerca de los diversos riesgos ecológicos que se relacionan con el trastorno disocial.

El **tratamiento farmacológico** de la agresividad y la conducta perturbadora y antisocial se suele utilizar como un complemento de la terapia familiar, el entrenamiento parental o la terapia multisistémica. Hay pocos datos que indiquen que la farmacoterapia aislada sea eficaz para reducir la agresividad persistente, la conducta negativista o la conducta antisocial. Los niños con una vulnerabilidad biológica subyacente (trastornos psicóticos intermitentes, trastorno por déficit de atención) pueden beneficiarse de una utilización prudente y adecuada de la medicación. No existen fármacos destinados específicamente al tratamiento de las conductas antisociales. El litio, los antipsicóticos, los anticonvulsivantes, como el valproato, y los agonistas  $\alpha_2$ , como la clonidina, pueden disminuir la aparición de conductas agresivas en determinados individuos, aunque estos fármacos pueden producir importantes efectos secundarios

(v. cap. 20.1). Algunos niños presentan problemas de conducta tan graves que es necesario ingresarlos en un centro o una unidad de hospitalización psiquiátrica para obtener resultados satisfactorios.

- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with conduct disorder. / *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36(Suppl):122S-139S.
- DiMario FJ Jr: Prospective study of children with cyanotic and pallid breath-holding spells. *Pediatrics* 2001;107:265-269.
- Henegger SW, Schoenwald SK, Pickrel SAG: *Multisystemic Treatment of Antisocial Behavior in Children and Adolescents*. New York, Guilford, 1998.
- Hicks BM, Krueger RF, Lacono WG, et al: Family transmission and heritability of externalizing disorders: A twin-family study. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:922-928.
- Kazdin AE: Treatments for aggressive and antisocial children. *Child Adolesc Clin N Am* 2000;9:841-858.
- Leiberman AF: *The Emotional Life of the Toddler*. New York, Simon and Schuster, 2000.
- McMahon RJ, Frick PJ: Evidence-based assessment of conduct problems in children and adolescents. / *Clin Child Adolesc Psychol* 2005;34:477-505.
- Renaud J, Brent DA, Birmaher B, et al: Suicide in adolescents with disruptive disorders. / *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:846-851.
- Speltz ML, McClellan J, DeKlyen M, et al: Preschool boys with oppositional defiant disorder: Clinical presentation and diagnostic change. / *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38:838-845.
- Webster-Stratton C, Hammond M: Treating children with early-onset conduct problems: A comparison of child and parent training interventions. / *Consult Clin Psychol* 1997;65:93-109.

## Capítulo 29 ■ Trastornos generalizados del desarrollo y psicosis infantil Prachi E. Shah, Richard Dalton y Neil W. Boris

### Capítulo 29 Trastornos generalizados del desarrollo y psicosis infantil

Los trastornos generalizados del desarrollo comprenden el trastorno autista, el trastorno de Asperger, el trastorno desintegrador de la infancia y el trastorno de Rett (tabla 29-1).

#### 29.1 • TRASTORNO AUTISTA

El autismo es un trastorno del neurodesarrollo de etiología desconocida, pero con una fuerte base genética. Aparece y suele diagnosticarse antes de los 36 meses de edad. Se caracteriza por un fenotipo conductista que comprende la alteración cualitativa de áreas del desarrollo del lenguaje o de las aptitudes de comunicación, las interacciones sociales, la reciprocidad y la imaginación y el juego (tabla 29-2).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El autismo es un trastorno del neurodesarrollo en el que la presentación clínica puede variar según sea la gravedad del mismo. A pesar de la variabilidad en el patrón clínico, todos los niños con autismo manifiestan cierto grado de alteración en las áreas de interacción social recíprocas, comunicación y patrones estereotipados, repetitivos y restrictivos de conducta, intereses o actividades. Aunque no existe ningún síntoma ni conducta patognomónica que se observe en todos los niños con autismo, la mayoría presenta cierta alteración en la atención conjunta o en el juego simbólico. La **atención conjunta** es la capacidad de utilizar el contacto ocular y las indicaciones con la finalidad de compartir experiencias con otros. Es una habilidad que generalmente se desarrolla a los 18 meses. Otras habilidades precursoras de la atención conjunta que a menudo están ausentes en los niños con autismo son la **comunicación protoimperativa** (señalar para obtener un objeto que se desea) y la **comunicación protodeclarativa** (señalar un ob-

**TABLA 29-1. Gama de trastornos entre el trastorno generalizado del desarrollo y el autismo**

| CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES          |  |   |  |   |
|--------------------------------------|--|---|--|---|
| AUTISMO                              | SÍNDROME DE ASPERGER   | SÍNDROME DE RETT                                    | TRASTORNO DESINTEGRADOR DE LA INFANCIA   | TRASTORNO GENERALIZADO DEL DESARROLLO SIN ESPECIFICAR   |
| Comunicación retrasada y desordenada | Similar al autismo, excepto porque las aptitudes del lenguaje se encuentran relativamente intactas | Casi siempre afecta a niñas                         | Regresión clínicamente significativa de aptitudes (lenguaje, aptitudes sociales, control de esfínter vesical e intestinal, motoras para el juego) antes de los 10 años de edad | Características de otro de los trastornos del espectro del autismo, pero insuficientes para diagnosticar autismo de modo específico |
| Interacción social atípica           |  | Regresión de aptitudes entre los 6-18 meses de edad |  |   |
| Disminución del rango de intereses   | Generalmente no existe retraso cognitivo   | Movimientos de manos repetitivos                    |  |   |
| Comienzo antes de los 3 años de edad |  |   |  |   |

De Manning-Courtney P, Brown J, Molloy CA, y cols.: Diagnosis and treatment of autism spectrum disorders. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003; 33:283-312.

jeto de interés simplemente para compartir el interés con otra persona). Los síntomas de autismo pueden variar en función de la gravedad de su presentación. Algunos niños con autismo pueden no establecer contacto ocular y parecer totalmente distantes, mientras que otros pueden mostrar cierta relación con su entorno y pueden mantener un contacto ocular desigual, sonreír o dar abrazos. Estas conductas sociales a menudo dependen de que el niño quiera mostrarlas y son difíciles de suscitar por otras personas. Los niños con autismo también pueden presentar diferentes aptitudes verbales, que pueden oscilar desde no hablar hasta tener un lenguaje avanzado, ser capaces de imitar canciones, rimas o anuncios de televisión. Lo más destacado en los niños con autismo es la calidad de su forma de hablar y su lenguaje. El lenguaje puede presentar una métrica o entonación raras y puede caracterizarse por ecolalia, inversión de los pronombres, rimas sin sentido y otras formas de lenguaje idiosincrásicas. El funcionamiento intelectual puede variar desde el retraso mental hasta un funcionamiento intelectual superior en áreas determinadas. Algunos niños con autismo presentan un desarrollo típico en ciertas habilidades y pueden incluso mostrar gran destreza en áreas específicas, como el arte, la música o hacer puzzles. Las aptitudes para el juego en los niños con autismo son típicamente aberrantes, caracterizándose por escaso juego simbólico, rigidez ritualista y preocupación por partes de los objetos. También son frecuentes los **movimientos corporales estereotipados**, una notable necesidad de **uniformidad** (que el entorno permanezca inmutable) y una gama de intereses muy estrecha. Los niños autistas suelen aislarse y pasan horas jugando solos. Prevalecen las conductas rituales, que son reflejo de su necesidad de mantener un entorno invariable y previsible. Las perturbaciones de la rutina pueden desencadenar episodios semejantes a rabietas. El contacto ocular suele ser mínimo o inexistente. El hecho de examinar visualmente los movimientos de la mano y los dedos, se lleven a la boca objetos y froten las superficies puede indicar que son más conscientes y sensibles a ciertos estímulos, mientras que sus respuestas disminuidas al dolor y la falta de reacciones de sobresalto ante ruidos fuertes y súbitos traducen una sensibilidad disminuida a otros estímulos.

denar episodios semejantes a rabietas. El contacto ocular suele ser mínimo o inexistente. El hecho de examinar visualmente los movimientos de la mano y los dedos, se lleven a la boca objetos y froten las superficies puede indicar que son más conscientes y sensibles a ciertos estímulos, mientras que sus respuestas disminuidas al dolor y la falta de reacciones de sobresalto ante ruidos fuertes y súbitos traducen una sensibilidad disminuida a otros estímulos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La tasa de prevalencia de todos los trastornos generalizados del desarrollo parece ser de 58,7 por 10.000 niños. En esta tasa de prevalencia se incluye el autismo (22/10.000), el síndrome de Asperger (11/10.000), el trastorno generalizado del desarrollo sin especificar (24,8/10.000) y el trastorno desintegrador de la infancia (0,9/10.000). Estos datos concuerdan con investigaciones previas que encontraron que la prevalencia de todos los trastornos generalizados del desarrollo es de 60/10.000. La incidencia del diagnóstico de autismo puede haber aumentado. Existen datos de que el aumento en el número de niños diagnosticados de autismo se relaciona probablemente con cambios en la definición y en los criterios diagnósticos de autismo, así como en el mejor reconocimiento del autismo a edades más tempranas. La mayor disponibilidad de servicios diagnósticos, centros terapéuticos y profesionales cualificados en los trastornos del desarrollo infantil ha aumentado enormemente la capacidad del sistema sanitario para identificar y tratar a niños con enfermedades del espectro autístico a edades más tempranas.

**ETIOLOGÍA.** La causa exacta del autismo es desconocida, pero se cree que es multifactorial, con una fuerte influencia genética. La tasa de

**TABLA 29-2. Criterios diagnósticos de autismo****TRASTORNO AUTÍSTICO\***

- A. Un total de 6 (o más) puntos de (1), (2), y (3), con al menos 2 de (1) y 1 de (2) y de (3):
  1. Alteración cualitativa en la interacción social, manifestada por al menos 2 de los siguientes:
    - a. Alteración notable en el uso de conductas no verbales múltiples, como mirar manteniendo la mirada en los ojos del otro, la expresión facial, las posturas corporales y los gestos para regular la interacción social
    - b. Fracaso en el establecimiento de relaciones con compañeros adecuadas para el nivel de desarrollo
    - c. Ausencia de la búsqueda espontánea de compartir el disfrute, los intereses o los logros con otras personas (p. ej., por no mostrar, traer o señalar objetos de interés)
    - d. Ausencia de reciprocidad emocional o social
  2. Alteraciones comunicativas cualitativas, manifestadas al menos por 1 de los siguientes puntos:
    - a. Retraso o ausencia total de desarrollo del lenguaje hablado (no acompañado de un intento compensador por medio de otros modos de comunicación alternativos, como los gestos o la mímica)
    - b. En pacientes con un habla adecuada, alteración notable en la capacidad para iniciar o mantener una conversación con otros
    - c. Uso de un lenguaje repetitivo o estereotipado o de un lenguaje idiosincrásico
    - d. Ausencia de juegos de fantasía espontáneos, variados o de juegos imitativos sociales apropiados para el nivel de desarrollo
  3. Patrones de conductas, intereses y actividades estereotipados, repetitivos y reducidos, manifestado por al menos 1 de los siguientes puntos:
    - a. Preocupación acompañante con  $\geq 1$  patrón reducido y estereotipado de interés, que es anormal en intensidad o en el objetivo
    - b. Observancia aparentemente inflexible de rutinas o rituales específicos, no funcionales
    - c. Manerismos motores repetitivos y estereotipados (p. ej., agitar o retorcer los dedos o las manos o movimientos más complejos de todo el cuerpo)
    - d. Preocupación persistente con partes de objetos
- B. Retraso o funcionamiento anormal en al menos 1 de las áreas siguientes, con aparición antes de los 3 años de edad: (1) interacción social, (2) lenguaje empleado para la comunicación social, o (3) juegos imaginativos o simbólicos
- C. Las alteraciones no pueden explicarse mejor por la presencia de un trastorno de Rett o un trastorno desintegrador de la infancia

\*El trastorno autístico es 1 de los 3 trastornos del espectro del autismo clasificado dentro de los 5 trastornos generalizados del desarrollo incluidos en el DSM-IV-TR, 2000. Los otros 2 trastornos del espectro del autismo son el síndrome de Asperger y el trastorno generalizado del desarrollo sin especificar. Los otros 2 trastornos generalizados del desarrollo son el síndrome de Rett y el trastorno desintegrador de la infancia.

De Parental report of diagnosed autism in children aged 4-17 years—United States, 2003-2004. *MMWR* 2006; 55: 491.

Asociación Americana de Psiquiatría: *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4.ª ed., texto en revisión (DSM-IV-TR, 2000). Arlington, VA. American Psychiatric Association, 2000.

concordancia es del 60-90% en gemelos monocigóticos y del 0% en dicigóticos. Para el espectro más amplio de las dificultades sociales y de comunicación la tasa de concordancia es del 92% para los gemelos monocigóticos y del 30% para los dicigóticos. El componente genético del autismo se cree que es heterogéneo, y se atribuye a 100 genes; en el autismo se han identificado alteraciones genéticas en los genes mitocondriales y en todos los cromosomas, excepto en el 14 y 20. Se cree que múltiples genes interactúan con varias causas ambientales para producir el trastorno, y que los genes causales pueden variar de una población a otra. Debido a la compleja heterogeneidad y a la variabilidad del fenotipo conductista del autismo, los estudios de ligamiento no han identificado regiones cromosómicas específicas que de modo general contengan los genes que causan el autismo. En comparación con otros trastornos de fenotipo conductista similar, se cree que ciertos genes se encuentran implicados más claramente en la heredabilidad del autismo, como el cromosoma 7q (observado en el fenotipo conductista parecido del trastorno por alteración específica del lenguaje), el cromosoma 2q y el 15q11-13 (observados en el síndrome de Prader-Willi [v. cap. 108] y en el síndrome de Angelman [v. cap. 81], que manifiestan rasgos de rigidez y conductas estereotípicas). El autismo y el síndrome de Asperger son 4 y 8 veces más prevalentes en los varones que en las mujeres, respectivamente, lo que indica un claro componente ligado al cromosoma X. El autismo también se ha relacionado con otros trastornos del neurodesarrollo, como el trastorno convulsivo, el síndrome del cromosoma X frágil (v. cap. 81) y la esclerosis tuberosa (v. cap. 596.2). Se han estudiado varios factores ambientales como posibles agentes causantes del autismo. A pesar de los conceptos previamente aceptados, el autismo no se asocia con ciertos estilos de educación familiar emocionalmente distantes («madres nevera»). Numerosos estudios epidemiológicos muy bien realizados han establecido que **no existe asociación** entre la administración de la vacuna triple vírica (sarampión-parotiditis-rubéola) y el desarrollo de autismo.

**HALLAZGOS NEUROANATÓMICOS.** Los primeros 2 años de vida resultan fundamentales para el desarrollo cerebral temprano, y este período se caracteriza por el enorme crecimiento axonal y neuronal, la formación de sinapsis y la mielinización. El análisis retrospectivo del perímetro cefálico en niños con autismo, junto a estudios mediante RM han mostrado diferencias en la estructura cerebral de los niños con autismo en comparación con los niños sin la enfermedad. La circunferencia cefálica de los niños con autismo es normal o ligeramente inferior a la normal desde el nacimiento hasta los 2 meses. Los estudios longitudinales en niños con autismo encontraron una tasa de crecimiento anormalmente rápida del perímetro cefálico de los 6 a los 14 meses, que finalizó en gran medida al final del 2.º año de vida. Los estudios mediante RM realizados a los 2-4 años de edad muestran que los niños pequeños autistas poseen un mayor volumen cerebral, caracterizado por el aumento de volumen del cerebelo, cerebro y amígdala, en comparación con los volúmenes normales. El crecimiento anómalo de los primeros 2 años es más acentuado en las regiones límbica, cerebelar, temporal y frontal del cerebro, las áreas responsables de la cognición de alto orden, el lenguaje y las funciones social y emocional, las más alteradas en el autismo. Se cree que los procesos de crecimiento anormal temprano del cerebro en los primeros 2 años de vida sustentan la aparición de las alteraciones de conducta preclínicas que se observan en el autismo. Este período de crecimiento cerebral acelerado y precoz parece detenerse al inicio de la infancia y se sigue de la detención del crecimiento o de un crecimiento anormalmente lento, que da lugar a zonas poco desarrolladas y a circuitos anómalos en partes del cerebro. Se ha planteado la hipótesis de que el crecimiento cerebral posnatal tiene lugar como respuesta a acontecimientos adversos prenatales, aunque esta asociación es especulativa.

Los estudios adicionales sobre la neuroanatomía de los niños con autismo han demostrado cambios anatómicos en la circunvolución cingulada anterior, un área cerebral asociada con el proceso de toma de decisiones y la atribución de sentimientos y pensamientos. Se han documentado déficit en el sistema activante reticular, cambios cerebrales estructurales, lesiones hipocámpales prosencefálicas y alteraciones neurorradiológicas en áreas del lóbulo temporal y prefrontal. También se han encontrado alteraciones neuroquímicas asociadas con el autismo, habiéndose implicado a las vías o las concentraciones de dopamina, catecolaminas o serotonina.

**DIAGNOSTICO.** El desarrollo de habilidades sociales aberrantes es la característica principal de los trastornos del espectro autista (TEA). Entre los déficit de las habilidades sociales tempranas pueden encontrarse el contacto ocular anormal, alteraciones a la hora de apuntar para nombrar cosas, ineficacia a la hora de usar gestos para apuntar o enseñar, ausencia de juego interactivo, capacidad de sonreír o compartir y falta de interés en otros niños. La combinación del retraso social y de lenguaje y la regresión en el lenguaje o en el desarrollo social son signos precoces que deben alertarnos sobre la posibilidad de un TEA, y deben dar lugar a una evaluación inmediata. Entre los **signos tempranos** se encuentran el uso de un lenguaje extraño o la pérdida de las habilidades relacionadas con el lenguaje, rituales no funcionales, incapacidad para adaptarse a nuevas situaciones, falta de imitación y ausencia de juegos imaginarios. El análisis retrospectivo de los videos caseros muestra que la desviación del desarrollo social y emocional, como el menor contacto ocular, el fallo a la hora de apuntar para nombrar cosas y la ausencia de atención conjunta a menudo se detectan al año de vida. La ausencia de conductas de juego, comunicación o sociales esperadas a menudo precede la aparición de conductas raras o estereotípicas o el uso de un lenguaje extraño que se observa en los años posteriores en el autismo.

Se han desarrollado diversos instrumentos de cribado para ayudar a la detección precoz de los niños con TEA. La **Checklist for Autism in Toddlers (CHAT)** es un instrumento de cribado desarrollado para ser utilizado en niños de 18 meses en el ámbito de la atención primaria. La CHAT combina las respuestas de los padres a un breve cuestionario con la observación directa en la consulta. Aunque posee un alto valor predictivo es poco sensible. La **Modified Checklist for autism in Toddlers (M-CHAT)** es un cuestionario de 23 preguntas modificado de la CHAT, que debe ser respondido por los padres. Su sensibilidad y especificidad (0,87% y 0,99%, respectivamente) le convierten en un instrumento de cribado útil. La **Pervasive Developmental Disorders Screening Test (PDDST)** es un cuestionario que debe ser respondido por los padres, dirigido a niños desde el nacimiento hasta los 3 años, que incorpora un triple abordaje: 1 para la atención primaria, 1 para la consulta del desarrollo y 1 para la consulta multidisciplinar del autismo. Los tres niveles contienen puntos que miden varios aspectos del lenguaje, las habilidades sociales, el juego simbólico, el apego, las respuestas sensoriales y los estereotipos motores.

En los niños con TEA, la inteligencia medida con test psicológicos convencionales suele estar en el intervalo del retraso mental funcional; sin embargo los déficit en lenguaje y socialización dificultan la obtención de una estimación precisa del potencial intelectual del niño autista. Algunos niños autistas obtienen buenos resultados en las pruebas no verbales y los que están adquiriendo el lenguaje pueden mostrar una capacidad intelectual adecuada. Los niños autistas también presentan déficit en la comprensión de lo que la otra persona podría estar sintiendo o pensando, lo que se denomina como falta de **teoría de la mente**. En algunas pruebas psicológicas, los niños con autismo prestan más atención a detalles específicos, pasando por alto la forma global del objeto, lo que demuestra **ausencia de coherencia central**.

La evaluación integral siempre debe incluir una exploración física exhaustiva, prestando especial atención al perímetro cefálico. El 25% de los niños con TEA puede presentar **macrocefalia**, pero el aumento del tamaño de la cabeza puede no ser aparente hasta pasado el 2.º año de vida. Si no existen rasgos dismórficos o signos neurológicos focales, no está indicado realizar más pruebas de neuroimagen para el estudio de la macrocefalia. Se debe descartar la existencia de otros signos físicos, explorando la piel con una lámpara de Wood para descubrir lesiones hipopigmentadas que pudieran corresponder a esclerosis tuberosa. Se debe prestar especial atención para identificar los rasgos dismórficos del síndrome del cromosoma X frágil (caja alargada y orejas y testículos de mayor tamaño) y del síndrome de Angelman (marcha atáxica, boca ancha). En todo niño con retraso del lenguaje debe realizarse una exploración audiológica y una evaluación completa del lenguaje y el habla. El nivel principal debe estudiarse si el niño muestra signos de pica o vive en un entorno de alto riesgo. El análisis cromosómico debe solicitarse, si el niño muestra signos de retraso mental y rasgos dismórficos, y se debe practicar un electroencefalograma en los niños con TEA que presenten síntomas de regresión del desarrollo o sospecha de crisis convulsivas.

**TRATAMIENTO.** Hay datos convincentes acerca de que la terapia conductista intensiva, iniciada antes de los 3 años y dirigida al desarrollo

del discurso y el lenguaje, mejora tanto la capacidad lingüística como el funcionamiento social posterior. Los estudios controlados de las intervenciones intensivas tempranas consistentes en 40 horas/semana de entrenamiento conductista intensivo 1:1 (**análisis conductista aplicado**) con niños pequeños durante 2 años han obtenido mejoras conductistas y cognitivas importantes. El método de entrenamiento se centra en la adquisición de conductas de cumplimiento, actividades de imitación, adquisición del lenguaje e integración con compañeros. El tratamiento tiene más éxito cuando se centra en los patrones de conducta y el funcionamiento del lenguaje específicos del individuo. Siempre están indicados la educación, la formación y el apoyo para los padres y la farmacoterapia resulta útil cuando existen ciertos síntomas.

El trabajo con la familia del niño aurista resulta vital dentro de la atención global del niño. Los niños con autismo necesitan estrategias educativas alternativas, incluso cuando su capacidad lingüística es casi normal. Estos servicios, en general, no se han desarrollado lo suficiente para proporcionar un apoyo adecuado y una continuidad de la atención. Un modelo educativo que funciona es el TEACCH (Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children). En el tratamiento se recomienda seguir los siguientes principios: utilizar valoraciones objetivas como la **Childhood Autism Rating Scale (CARS)** para valorar la conducta y el cambio conductual, estimular las habilidades y hacer que el entorno acepte los déficit relacionados con el autismo, emplear intervenciones basadas en teorías conductistas o cognitivas, utilizar estructuras visuales para una mejor educación y ofrecer una formación multidisciplinaria a todos los profesionales que trabajen con niños auristas. Los programas educativos deben iniciarse tan pronto como sea posible, preferentemente a los 2-4 años de edad.

Los niños mayores y los adolescentes con una inteligencia relativamente alta, pero con habilidades sociales escasas y con síntomas psiquiátricos (depresión, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo), pueden requerir psicoterapia, terapia conductista o terapia cognitivo-conductista y farmacoterapia. Típicamente, la modificación de la conducta constituye la mayor parte del tratamiento de los niños mayores con autismo. En este tratamiento se emplean técnicas de intensificación (recompensas cuando se hace la elección adecuada) y de reducción (extinción, aislamiento, castigos). Las preocupaciones éticas acerca de la utilización de tratamientos aversivos energéticos han dado lugar a la elaboración de pautas específicas. El entrenamiento en habilidades sociales también se utiliza actualmente como una modalidad terapéutica y parece ser eficaz, sobre todo cuando se realiza en grupo.

Desafortunadamente, hay muchas terapias de las que se afirma que son eficaces para el autismo sin que se haya demostrado así y sin que hayan sido estudiadas científicamente. Los estudios que se han realizado han desacreditado la técnica de la comunicación facilitada y han demostrado que es posible que la terapia de integración auditiva carezca de efectos positivos. La afirmación de que la secretaína, una hormona peptídica que estimula la secreción pancreática, podría ser beneficiosa no ha sido respaldada. Del mismo modo, los suplementos dietéticos de A/A/-dimetilglicina no ofrecen ventaja alguna.

Debido a que un subgrupo de niños autistas presenta síntomas psiquiátricos, a veces se emplea la farmacoterapia para mejorar ciertas conductas. Entre ellas figuran la hiperactividad, las rabietas, la agresividad física, la conducta autoagresiva, las estereotipias y los síntomas ansiosos, especialmente, las conductas obsesivo-compulsivas. Los neurolépticos antiguos tenían una utilidad limitada debido a su tendencia a producir síntomas extrapiramidales y discinesia tardía. Los ensayos abiertos con neurolépticos atípicos (risperidona, olanzapina) han demostrado su eficacia en el tratamiento de estas conductas y en algunos casos han mejorado también la interacción social (v. cap. 20.1).

En un principio se afirmó también que la naltrexona, un antagonista opiáceo, era útil, especialmente para tratar las conductas autoagresivas, pero su utilidad aún no se ha confirmado. La clomipramina, un antidepresivo tricíclico con acción inhibitoria de la reaptación de serotonina, ha demostrado utilidad en la reducción de las compulsiones y estereotipias de los niños autistas. Sin embargo, disminuye el umbral convulsivo, puede originar agranulocitosis y da lugar a cardiotoxicidad y alteraciones de la conducta en caso de intoxicación.

Otros fármacos utilizados para tratar los síntomas psiquiátricos de los niños autistas son los estimulantes, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la clonidina. En concreto, los ISRS parecen tener cierta eficacia a la hora de disminuir las conductas hiperactivas, agitadas y obsesivo-compulsivas, aunque todavía no hay suficientes estudios controlados con respecto a su utilidad (v. cap. 20.1).

**PRONÓSTICO.** Algunos niños, sobre todo los que hablan, pueden hacerse mayores y llevar una vida autosuficiente y con un empleo, aunque aislada, en la comunidad. Muchos otros siguen dependiendo de su familia para las actividades de la vida diaria o requieren el internamiento en una institución. Dado que el tratamiento precoz e intensivo puede mejorar el lenguaje y el funcionamiento social, la demora en el diagnóstico puede empeorar el pronóstico. El riesgo de padecer esquizofrenia en la vida adulta no está aumentado, pero el retraso del diagnóstico conlleva costosas consecuencias para toda la vida. El pronóstico de los niños que tienen una mayor inteligencia, un lenguaje funcional y síntomas y conductas menos extraños es más favorable. El perfil sintomático de algunos niños varía según se hacen mayores y las convulsiones y las conductas autoagresivas se tornan más frecuentes.

## 292 • TRASTORNO DE ASPERGER

Los niños que padecen el trastorno de Asperger presentan un deterioro cualitativo en el desarrollo de la interacción social recíproca, presentando a menudo conductas repetitivas e intereses restringidos, obsesivos e idiosincrásicos. Estos niños presentan déficit en los aspectos pragmáticos y no verbales de la comunicación (expresiones faciales, gestos), pero no presentan las graves alteraciones del lenguaje que caracterizan al autismo. Aunque tienen una cierta conciencia social, parecen peculiares o excéntricos a los ojos de los demás. Son niños torpes y desgarbados y presentan posturas y una marcha poco corrientes. Para cumplir los criterios diagnósticos del síndrome de Asperger, el niño debe manifestar alteraciones en las interacciones sociales y mostrar actos con otras personas, intereses o patrones de conducta repetitivos y restrictivos; estas alteraciones deben producir un trastorno importante en el funcionamiento laboral o social. A diferencia de los niños con autismo, los niños diagnosticados de síndrome de Asperger han logrado un desarrollo normal del lenguaje, pronunciando palabras sueltas a los 2 años y frases comunicativas a los 3 años. A menudo existe un rasgo parecido en miembros de la familia. Se calcula que su prevalencia es de aproximadamente 11/10.000 niños. Este trastorno puede representar una forma de autismo con un mejor funcionamiento (niños autistas sin trastornos cognitivos), aunque las diferencias entre ambos trastornos siguen siendo un tema controvertido. El entrenamiento en habilidades sociales en grupo es la parte más importante de la intervención, aunque parece que los niños con un trastorno de Asperger presentan un mayor riesgo de otros trastornos psiquiátricos, sobre todo, del trastorno negativista desafiante y trastornos del estado de ánimo. La terapia cognitivo-conductista ha sido utilizada en pacientes con ansiedad acompañante, mientras que la risperidona puede mejorar los síntomas negativos similares a los que se observan en la esquizofrenia.

## 293 • TRASTORNO DESINTEGRADOR DE LA INFANCIA

Este trastorno, también conocido como **demencia de Heller**, es una enfermedad infrecuente de causa desconocida. Se caracteriza por un desarrollo normal hasta los 2-4 años, seguido de un deterioro grave del funcionamiento mental y social y una regresión a un estado «autístico» de gran deterioro antes de los 10 años. El lenguaje, las habilidades sociales y la imaginación resultan muy afectados, se puede perder el control intestinal y vesical y a menudo aparecen estereotipias motoras y convulsiones. Aunque esta enfermedad puede deberse a una enfermedad neurológica subyacente, no se ha identificado ninguna todavía. El pronóstico siempre es desfavorable.



## 29.4 • TRASTORNO DE RETT

El trastorno de Rett es un trastorno del neurodesarrollo debido a la mutación genética del gen *MECP2*. Se trata de un trastorno dominante ligado al cromosoma X que afecta predominantemente a las niñas, y a algunos niños. Tiene una prevalencia de 1/10.000. El desarrollo es normal inicialmente, pero regresa con rapidez en la segunda mitad del primer año de vida. Los niños con síndrome de Rett presentan inicialmente un desarrollo prenatal y perinatal normal, con un perímetro cefálico y un desarrollo psicomotor normal, hasta el 5.º mes de vida. Tras este período de desarrollo normal, se aprecian todos los siguientes signos: desaceleración del crecimiento cefálico a los 5-48 meses, con aparición de microcefalia; pérdida de las habilidades manuales adquiridas a los 5-30 meses, con desarrollo posterior de movimientos estereotipados de las manos (retorcimiento de las manos), pérdida de compromiso social, marcha o movimientos del tronco mal coordinados, y desarrollo muy alterado del lenguaje expresivo y receptivo, con retraso psicomotor grave. Estas niñas se presentan con retorcimiento de las manos estereotípico en la línea media, ataxia, disfunción respiratoria; bruxismo, escoliosis y un profundo deterioro intelectual. Son típicas las conductas autistas, aunque las interacciones sociales pueden mejorar con el tiempo. La afectación de las extremidades inferiores puede avanzar, haciendo que dependan de una silla de ruedas. Los estudios postmortem han revelado una importante reducción del tamaño y el peso del cerebro, así como un menor número de sinapsis. En casi todos los niños con síndrome de Rett se detectan alteraciones electroencefalográficas.

## 29.5 • ESQUIZOFRENIA INFANTIL

Las reacciones psicóticas en los niños mayores tienden a parecerse más a las psicosis de los adultos y se aplican los mismos criterios diagnósticos (tabla 29-3). Las psicosis asociadas a un trastorno del estado de ánimo, como la enfermedad bipolar, se comentan en el capítulo 25.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En la esquizofrenia infantil, los síntomas más importantes comprenden los trastornos del pensamiento, el discurso desorganizado, los delirios y las alucinaciones. Estos 2 últimos síntomas, además de la aparición tardía, las puntuaciones más altas en los test de inteligencia y el menor número de complicaciones perinatales, diferencian la esquizofrenia del autismo. Como dan a

entender estos síntomas, los niños esquizofrénicos suelen presentar un importante deterioro. Pueden manifestar delirios paranoides, conductas agresivas, idiocia hebefrénica, aislamiento social y variaciones del estado de ánimo aparentemente no relacionadas con los estímulos ambientales.

La prevalencia de la esquizofrenia en adultos es del 1 %. La edad habitual de aparición es el final de la adolescencia o el principio de la edad adulta. La esquizofrenia de aparición precoz (prepuberal o al principio de la adolescencia) es rara. Se afirma que, en la época de lactantes, la 1/2 de los niños esquizofrénicos presentan retrasos anormales del desarrollo y una sensibilidad sensorial inusual. Los niños esquizofrénicos presentan desajustes premórbidos significativos, entre los que cabe citar el aislamiento social, las conductas perturbadoras, los retrasos del desarrollo y los problemas con el lenguaje. La presentación del trastorno suele ser insidiosa. Aparecen alucinaciones auditivas en el 80 % de los casos. Los delirios y los trastornos formales del pensamiento no suelen surgir hasta la mitad de la adolescencia. Los niños con esquizofrenia de inicio precoz presentan datos preliminares de una dilatación ventricular progresiva con disminución del volumen cerebral total y un deterioro del funcionamiento intelectual. El pronóstico es malo. Los síntomas de la infancia que mejor predicen la aparición de psicopatología psicótica en el adulto son el aplanamiento afectivo y la alteración de las relaciones interpersonales, en contraposición con los delirios y las alucinaciones. En los niños esquizofrénicos, los síntomas iniciales de presentación se agrupan alrededor de la agresividad con violencia y los problemas escolares. Los síntomas psicóticos se reconocen por primera vez a los 2-11 años, diagnosticándose la esquizofrenia 2 años después. Antes del diagnóstico, los pacientes a menudo son tratados con estimulantes, antidepresivos, neurolepticos a dosis bajas, estabilizadores del estado de ánimo y tratamientos alternativos. Los niños con esquizofrenia antes de ser diagnosticados presentan a menudo un período prodrómico caracterizado por déficit de atención, alteraciones del lenguaje y la memoria verbal, disminución de las habilidades motoras gruesas y déficit de coordinación. La mayoría de los niños recibe un diagnóstico psiquiátrico antes de desarrollar la psicosis, siendo los diagnósticos más frecuentes el de trastorno generalizado del desarrollo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad y depresión. En el período premórbido antes de diagnosticar la esquizofrenia, los niños afectados presentan tasas elevadas de aislamiento social con una afectación global mayor y poseen menos amigos.

Los individuos con otros trastornos psicóticos a menudo se diagnostican equivocadamente de esquizofrénicos. En un estudio sobre la

TABLA 29-3. Criterios diagnósticos de esquizofrenia

- A. Síntomas característicos:** > 2 de los siguientes, que deben estar presentes durante un tiempo considerable, durante un período de 1 mes (o menos, si el tratamiento ha resultado eficaz)
1. Delirios
  2. Alucinaciones
  3. Lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)
  4. Conducta catatónica o gravemente desorganizada
  5. Síntomas negativos (es decir, aplanamiento afectivo, alogia o abulia)
- Nota:** Sólo se requiere un síntoma del criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las alucinaciones consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o la conducta del paciente, o pensamientos o >2 voces que conversan entre ellas
- B. Disfunción social/laboral:** Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, >1 áreas importantes del funcionamiento, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo están claramente por debajo del nivel previo al inicio (o cuando el inicio es en la infancia o la adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperado de rendimiento interpersonal, académico o laboral)
- C. Duración:** Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas (o menos si se ha tratado con éxito) que cumplan el criterio A (es decir, síntomas de la fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por >2 síntomas de la lista del criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales)
- D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo:** El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a que (1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maniaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa o (2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual
- E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica:** El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de una droga de abuso, un medicamento o de una enfermedad médica
- F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo:** Si hay antecedentes de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes destacadas o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito)

**CLASIFICACIÓN DEL CURSO LONGITUDINAL** (puede aplicarse sólo si ha pasado >1 año desde el inicio de los síntomas de la fase activa)

Episódico con síntomas residuales interepisódicos (los episodios están definidos por la reaparición de síntomas psicóticos destacados); *especificar también si:* con síntomas negativos acusados

Episódico sin síntomas residuales interepisódicos

Continuo (existencia de síntomas psicóticos destacados a lo largo del período de observación); *especificar también si:* con síntomas negativos acusados

De Kilgman RM, Marcandante KJ, Jensen HB, y cols. (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2004, pág. 101.

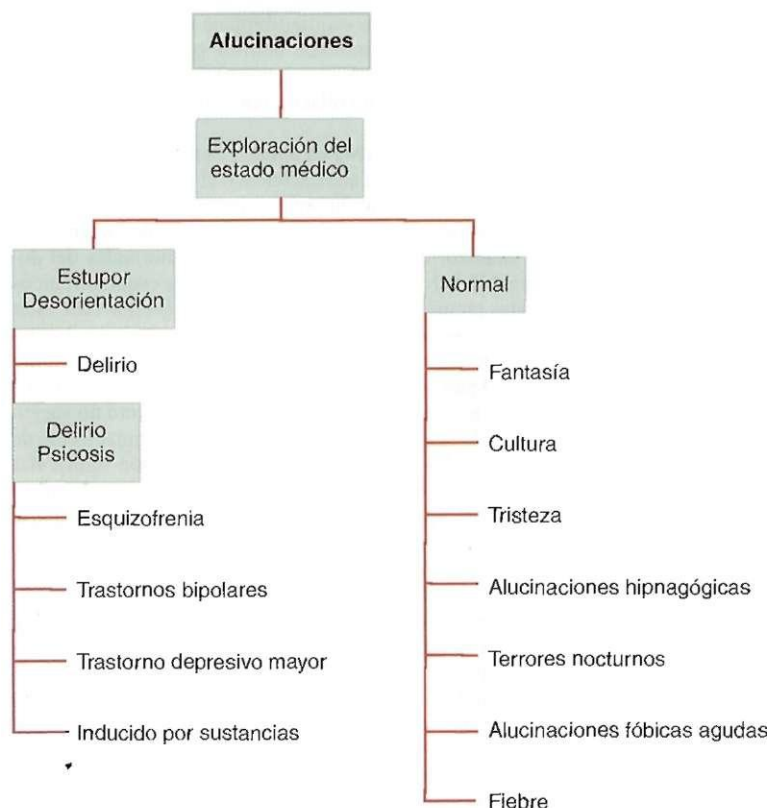


Figura 29-1. Evaluación de las alucinaciones. (De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lyle PS: *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy*, 2.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2004, pág. 601.)

esquizofrenia de inicio en la infancia realizado por el National Institute of Mental Health, se derivó a más de 1.300 niños con este diagnóstico putativo. Después de varios métodos de valoración y cribado, aproximadamente el 5% recibió el diagnóstico de esquizofrenia de inicio en la infancia y fue aceptado en el programa de investigación. La mayoría de los casos mal diagnosticados padecían en realidad un trastorno bipolar, trastorno depresivo mayor con psicosis o una psicosis no especificada.

**TRATAMIENTO.** Para tratar esta enfermedad se precisa un abordaje terapéutico multimodal. Es necesario formar a los padres para enseñarles técnicas eficaces con las que modificar la conducta de su hijo y su funcionamiento social. También es muy importante la terapia individual diseñada para construir una alianza positiva. El trabajo en colaboración del colegio y la comunidad puede establecer y mantener un programa diario para el paciente. El tratamiento neuroléptico resulta a menudo eficaz para tratar las alucinaciones y los delirios psicóticos. El haloperidol ha sido en gran medida sustituido por los nuevos antipsicóticos atípicos, como risperidona y olanzapina. Estos fármacos parecen tener un menor riesgo de provocar síntomas extrapiramidales y discinesia tardía. Sin embargo, el aumento de peso es frecuente con los neurolépticos atípicos. La clozapina parece ser el antipsicótico más eficaz en los casos refractarios, pero el riesgo de agranulocitosis y de convulsiones limita su utilización (v. cap. 20.1).

## 29.6 • ALUCINACIONES FÓBICAS AGUDAS

Las alucinaciones son inquietantes tanto para el paciente como para los padres, y a menudo constituyen un grave trastorno que requiere atención inmediata, en especial en los niños con niveles de conciencia alterados, delirios, confusión o cualquier alteración en la exploración del estado mental (fig. 29-1).

Las **alucinaciones fóbicas agudas** son benignas y frecuentes, y se presentan en niños preescolares previamente sanos. Las alucinaciones son a menudo visuales o táctiles, duran 10-60 minutos, y ocurren en cualquier momento, pero con mayor frecuencia por la noche. El niño

está muy asustado y puede referir que tiene insectos o serpientes sobre la piel e intenta librarse de ellos. La etiología es desconocida. En el **diagnóstico diferencial** se debe tener en cuenta la sobredosis de drogas o el envenenamiento, la fiebre elevada, la encefalitis y la psicosis.

El miedo del niño no se alivia aunque los padres o médicos le tranquilicen y el niño no está dispuesto a entrar en razón. Los hallazgos de la exploración física y del estado mental son normales. Los síntomas pueden persistir durante 1-3 días, remitiendo lentamente a lo largo de 1-2 semanas. El tratamiento con benzodiazepinas puede ser beneficioso.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40(Suppl): 4S-23S.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive developmental disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999;38(Suppl):32S-54S.

American Academy of Neurology: Practice parameter: Screening and diagnosis of autism. *Neurology* 2000;55:468-479.

Badawi N, Dixon G, Felix JF, et al: Autism following a history of newborn encephalopathy: More than a coincidence? *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:85-89.

Baird G, Cass H, Slonims V: Diagnosis of autism. *BMJ* 2003;327:488-493.

Baird G, Simonoff E, Pickles A, et al: Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Projects (SNAP). *Lancet* 2006;368:210-215.

Barbareis WJ, Katusic SK, Colligan RC, et al: The incidence of autism in Olmstead County, Minnesota, 1976-1997. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:37-44.

Baron-Cohen S: Two new theories of autism: Hyper-systemising and assortative mating. *Arch Dis Child* 2006;91:5-7.

Cederlund M: One hundred males with Asperger syndrome: A clinical study of background and associated factors. *Dev Med Child Neurol* 2004; 46:652-660.

Centers for Disease Control and Prevention: Parental report of diagnosed autism in children aged 4-17 years, United States, 2003-2004. *MMWR* 2006;55:481-486.

Chakrabarti S, Fombonne E: Pervasive developmental disorders in pre-school children: Confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1133-1141.

Dnsmont-Mathieu T, Fein D: Screening for autism in young children: The Modified Checklist for Autism in Toddlers (M-CF1AT) and other measures. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2005;1:253-262.

Eliez S, Reiss AH: MRI neuroimaging of childhood psychiatric disorders: A selective review. *J Child Psychol Psychiatry* 2000;41:679-694.

Foster B, King BF1: Asperger syndrome: To be or not to be? *Curr Opin Pediatr* 2003;15:491-494.

Frohna JG: Toward better evidence for parent training programs for autism spectrum disorder. *J Pediatr* 2005;147:283-284.

Goodlin-Jones BF, Tassone F, Cane JW, et al: Autistic spectrum disorder and the fragile X permutation. *J Dev Behav Pediatr* 2004;25:392-398.

Harrison MJ, O'Flare AF, Campbell FI, et al: Prevalence of autistic spectrum disorders in Lothian, Scotland: An estimate using the "capture-recapture" technique. *Arch Dis Child* 2006;91:16-19.

Honda H, Shimizu Y, Rutter M: No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: A total population study. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:572-579.

King BH, Bostic JQ: An update on pharmacologic treatments for autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006;15:161-175.

Kuehn BM: Studies probe autism anatomy, genetics. *JAMA* 2006;295:19-20.

Kurita H: Disorders of the autism spectrum. *Lancet* 2006;368:179-181.

Landa R, Carrttt-Mayer F: Development in infants with autism spectrum disorders: a prospective study. *J Child Psych Psychiatry* 2006;47:629-638.

Lawler CP, Croen LA, Greficr JK, et al: Identifying environmental contributions to autism: Provocative clues and false leads. *MMRD Res Rev* 2004;10:292-302.

Liebe/man JA, Stroup TS, McFVoy JP, et al: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-1223.

Manning-Courtney P, Brown J, Molloy CA, et al: Diagnosis and treatment of autism spectrum disorders. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003;33:277-312.

McClellan J, Breiger D, McCurry C, et al: Premorbid functioning in early-onset psychotic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003;42:666-672.

Murch S: Diet, immunity, and autistic spectrum disorders. *J Pediatr* 2005;146:582-584.

Pao M, Lohman C, Craey D, et al: Visual, tactile, and phobic hallucinations: Recognition and management in the emergency department. *Pediatr Ejnrg Care* 2004;20:30-34.

Polleux F, Lauder JM: Toward a developmental neurobiology of autism. *MMRD Res Rev* 2004;10:303-317.

Pons R, Andreu AL, Chcccarelli N, et al: Mitochondrial DNA abnormalities and autistic spectrum disorders. *J Pediatr* 2004;144:81-85.

Posserud MB, Iundervold AJ, Gillberg C: Autistic features in a total population of 7-9-year-old children assessed by the ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire). *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:167-175.

Rapport JL, Inoff-German G: Update on childhood-onset schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* 2000;2:410-415.

Rausch JL, Sirota EL, Londino DL, et al: Open-label risperidone for Asperger's disorder: Negative symptom spectrum response. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1592-1597.

Research units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network: Risperidone treatment of autistic disorder: Longer-term benefits and blinded discontinuation after 6 months. *Am J Psychiatry* 2005;162:1361-1369.

Reichenberg A, VCeiser M, Rapp MA, et al: Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1297-1304.

Rogers SJ: Interventions that facilitate socialization in children with autism. *J Autism Dev Disord* 2000;30:399-409.

Scheffer J, Ross R: Childhood onset schizophrenia: Premorbid and prodromal diagnostic and treatment histories. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:538.

Sigman M, Dijamco A, Gratiar M, et al: Early detection of core deficits in autism. *MMRD Res Rev* 2004;10:221-233.

Smeeth L, Cook C, Fombonne E, et al: MMR vaccination and pervasive developmental disorders: A case-control study. *Lancet* 2004;364:963-969.

Sofronoff K, Attwood T, Flintson S: A randomized controlled trial of a CBT intervention for anxiety in children with Asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2005;46:1152-1160.

St. Clair D, Xu M, Wang P, et al: Rates of adult schizophrenia following prenatal exposure to the Chinese famine of 1959-1961. *JAMA* 2005;294:557-562.

Technical report: The pediatrician's role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorder in children. *Pediatrics* 2001;107:1-18.

Toren P, Ratner S, Iao N, et al: Benefit-risk assessment of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and comorbid disorders in children and adolescents. *Drug Saf* 2004;27:1135-1156.

Wallace GL, Treffe DA: Head size and autism. *Lancet* 2004;363:1003-1004.

Wassink TH, Brzustowicz LM, Bartlett CVV, et al: The search for autism disease genes. *MA-IRD Res Rev* 2004;10:272-283.

Werner E, Dawson G: Validation of the phenomenon of autistic regression using home videotapes. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:889-895.

Williams JG, Higgins JPT, Brayne CEG: Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child* 2006;91:8-15.

Wong V, Stella LH, Lee WC, et al: A modified screening tool for autism (checklist for autism in toddlers [CHAT-23]) for Chinese children. *Pediatrics* 2004;114:e166-e176.

## Capítulo 30 ■ Patrones de desarrollo y función en el niño en edad escolar

Desmond P. Kelly

### Capítulo 30 Patrones de desarrollo y función en el niño en edad escolar

Una **función del desarrollo neurológico** es un proceso cerebral básico que resulta necesario para el aprendizaje y la productividad. La **variación del neurodesarrollo** hace referencia a las diferencias en los puntos fuertes y débiles del neurodesarrollo que hay entre los individuos y que pueden cambiar con el tiempo. Existen notables variaciones interindividuales y estas diferencias no representan necesariamente un trastorno o una anomalía. Las **disfunciones del desarrollo neurológico** reflejan alteraciones de la estructura neuroanatómica o de la función psicofisiológica y se asocian a un rendimiento académico deficiente, problemas conductuales y problemas de ajuste social.

**ETIOLOGÍA.** Múltiples factores justifican las disfunciones del desarrollo neurológico. Entre ellos figuran influencias genéticas, médicas, ambientales y socioculturales. Se han identificado algunos de los genes que contribuyen a estas disfunciones. Está bien comprobado que los trastornos de la lectura pueden ser tanto familiares como hereditarios; los estudios han relacionado algunas discapacidades de la lectura con locus genéticos específicos situados en los cromosomas 6 y 15. Las alteraciones cromosómicas pueden dar lugar a patrones peculiares de disfunción, como dificultades visuoespaciales en las niñas con síndrome de Turner o déficit lingüísticos en individuos con síndrome del cromosoma X frágil (v. cap. 81). Los factores de riesgo perinatales que se han asociado a problemas académicos posteriores son el muy bajo peso al nacer, el retraso grave del crecimiento intrauterino, la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal y la exposición prenatal al alcohol o a otras drogas. El aumento del riesgo de sufrir trastornos del aprendizaje y la atención se asocia con tóxicos ambientales, como el plomo (v. cap. 709); infecciones, como la meningitis o el SIDA, y lesiones cerebrales producidas por hemorragias intraventriculares o traumatismos craneoencefálicos. Ha habido trabajos contradictorios acerca de la contribución de la otitis media persistente con derrame y la hipoacusia de conducción asociada a los problemas del lenguaje posteriores. La privación ambiental y sociocultural puede originar o potenciar una disfunción del desarrollo neurológico. En el niño con trastornos del aprendizaje, existe con frecuencia una combinación de factores etiológicos, y raramente es posible determinar una única causa definida.

**PATOGENIA.** Los estudios de resonancia magnética funcional han revelado una disminución de la actividad cortical temporoparietal izquierda durante un ejercicio fonológico de rima y una disminución de la actividad extraestriada occipitoparietal en niños con un **trastorno de la lectura (dislexia)** al compararlos con otros niños con habilidades de lectura normales. Los estudios de niños con déficit de atención han constatado cambios estructurales en el sistema frontal/estriado y en las proyecciones intra e interhemisféricas de la sustancia blanca, y los estudios me-

diente espectroscopia cercana al infrarrojo de los niños con **trastorno por hiperactividad con déficit de atención** han encontrado hipometabolismo cortical prefrontal. Los electroencefalogramas cuantitativos resultan anormales en el 25-45% de los niños con trastornos del aprendizaje. La heterogeneidad de las poblaciones estudiadas impide la generalización de estos hallazgos o su aplicación clínica en estudiantes individuales.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las estimaciones de la prevalencia de trastornos del aprendizaje oscilan entre el 3 y el 10%, mientras que los déficit de atención aparecen en el 4-12% de los niños en edad escolar. Estas estimaciones están plagadas de diferencias en las definiciones y los criterios utilizados para la clasificación y el diagnóstico y dependen del método de valoración. Dentro de los sistemas de clasificación médica figuran el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4.ª edición (DSM-IV) de la Asociación Americana de Psiquiatría y la *Clasificación internacional de las enfermedades* (CIÉ) de la Organización Mundial de la Salud. El DSM-IV diferencia los trastornos del aprendizaje (trastorno de la lectura, trastorno del cálculo y trastorno de la expresión escrita) del trastorno de las habilidades motoras y los trastornos de la comunicación. Los neurólogos prefieren términos como **dislexia** (trastorno de la lectura), **discalculia** (trastorno del cálculo) o **disgrafía** (trastorno de la expresión escrita). Dentro del sistema educativo, las discapacidades específicas del aprendizaje se definen a partir de las discrepancias entre las puntuaciones obtenidas en los tests de inteligencia (aptitud) y en los de logros académicos que se emplean para determinar la elegibilidad por parte de los servicios de educación especial.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los niños en edad escolar con disfunciones del desarrollo neurológico presentan importantes variaciones en sus síntomas clínicos. Sus patrones específicos de rendimiento y comportamiento académico representan vías finales comunes, la convergencia de muchas fuerzas, incluida la interacción de los puntos fuertes cognitivos y los déficit, los factores ambientales o culturales, el temperamento, la experiencia educativa y la resistencia intrínseca. Los síntomas de los trastornos del aprendizaje varían con la edad. Los signos precoces del trastorno de la lectura pueden consistir en la dificultad para apreciar el concepto de la rima o el retraso en la capacidad para decir letras o sus sonidos asociados. Los niños con signos tempranos del trastorno del cálculo pueden presentar dificultades con los conceptos de cantidad o dificultades para sumar o restar sin usar elementos concretos, como sus dedos, pasados los 7 años de edad. Algunas disfunciones del desarrollo neurológico no se manifiestan hasta etapas más posteriores en la edad escolar, y se descubren al aumentar las exigencias académicas.

Las funciones del neurodesarrollo que resultan fundamentales para el funcionamiento escolar están incluidas en las siguientes categorías.

**Atención.** La atención engloba una serie de mecanismos de control mediados por sistemas neurales en la corteza frontal, el tronco encefálico y otras localizaciones, mediante los cuales el cerebro regula la conducta y el aprendizaje. Los niños con disfunción de la atención constituyen un grupo muy heterogéneo que presenta varios patrones de deterioro de estos controles (v. también cap. 31). Los síntomas resultantes pueden afectar al aprendizaje, la conducta o las interacciones sociales. Los componentes de la atención incluyen:

1. **La energía mental relacionada con la activación del sistema nervioso central (SNC) y la movilización y distribución del esfuerzo mental:** es más probable que los niños con una alerta y una activación disminuidas presenten signos de fatiga mental en clase. A menudo bostezan, se estiran, no dejan de moverse y sueñan despiertos. A veces se vuelven excesivamente activos en un esfuerzo por lograr un nivel de activación elevado. Quizá tengan dificultades para quedarse dormidos o despertarse a su hora. Tienden a presentar dificultades a la hora de dirigir o mantener la atención y sus esfuerzos en el trabajo son erráticos e impredecibles, con un rendimiento muy irregular.
2. **El procesamiento y la regulación de los estímulos recibidos:** estos niños presentan dificultades para distinguir entre la información importante y la que no lo es (algo que también se llama atención selectiva). Esta incapacidad para discernir lo que es importante da lugar a que en casa y en el colegio presten atención a estímulos equivocados y dificulte la capacidad para tomar apuntes, resumir información o saber cómo estudiar para un examen. Algunas formas más patentes de controles del procesamiento frágiles dan lugar a diversos tipos de distraibilidad, que pueden consistir en escuchar ruidos irrelevantes en vez de al profesor, mirar por la ventana o pensar cons-

tantemente en el futuro. A menudo estos niños presentan datos de concentración superficial y no se centran con suficiente intensidad para captar información específica. Como resultado, es posible que haya que repetir las explicaciones y las instrucciones o pueden pasar por alto detalles tales como cambios en los signos de operación matemáticos. Estos niños pueden presentar problemas de activación cognitiva, procesamiento pasivo y no ser capaces de relacionar la información con la experiencia y los conocimientos previos o confiar excesivamente en la experiencia previa. Muchos de estos niños son insaciables y tienden a ser inquietos, aburrirse con facilidad y requerir niveles constantes y elevados de estimulación o excitación.

3. **La producción o el rendimiento del trabajo, la conducta y la actividad social:** los niños con dificultades de atención tienden a actuar sin prever un resultado probable o sin pensar bien lo que están a punto de hacer. La consiguiente impulsividad puede dar lugar a errores por descuido en el trabajo escolar y a un mal comportamiento no intencionado. Pueden presentar hiperactividad y dificultades para seguir el ritmo o efectuar las tareas a la velocidad adecuada. Estos niños tienen dificultades para autocontrolarse y no saben cómo se están comportando durante e inmediatamente después de un esfuerzo académico o una conducta. Como consecuencia, se pueden meter en problemas sin darse cuenta. Estos niños suelen presentar una menor respuesta a los castigos y las recompensas.

Existe un solapamiento importante entre las capacidades de atención y las **funciones ejecutivas**. El concepto de *funciones ejecutivas* ha sido propuesto para describir los procesos cognitivos relacionados indirectamente que residen en la región prefrontal y permiten la autorregulación, la resolución de problemas y las acciones orientadas por objetivos. Se ha postulado que entre los componentes de las funciones ejecutivas se encuentran la inhibición, la flexibilidad (la capacidad de cambiar de actividad o pensamiento), el control emocional, la memoria de trabajo y la observación.

Es importante comprender que la mayoría de los niños con disfunción de la atención padece otras formas de disfunción del neurodesarrollo. El DSM-IV emplea el término *trastorno por hiperactividad con déficit de atención* (THDA) y hace una distinción entre los individuos que manifiestan problemas de forma predominante con la atención y los que presentan principalmente hiperactividad e impulsividad (v. cap. 31). Aunque el THDA no se clasifica como un trastorno específico del aprendizaje, los niños con THDA con frecuencia presentan trastornos del aprendizaje asociados (algunas estimaciones sugieren hasta un 60% de comorbilidad).

**Memoria.** Según los niños van pasando por la escuela, va incrementándose progresivamente la demanda de una utilización eficaz de la memoria. Se espera que los estudiantes sean selectivos, sistemáticos y estratégicos al introducir nuevos procedimientos o datos objetivos en la memoria. Deben llegar a dominar el uso de la memoria tanto a largo como a corto plazo para archivar y recuperar reglas, hechos, conceptos y habilidades. Al llegar a secundaria se hace hincapié de forma especial en un recuerdo rápido y preciso.

Algunos niños tienen dificultades para el registro inicial de información en la **memoria a corto plazo**. Tienen problemas para determinar con rapidez si la información nueva es importante o no y para transformarla con el fin de encajarla en la memoria a corto plazo mediante su condensación o acortamiento. En algunos casos, los niños con déficit de atención tienen problemas para ser selectivos y estar suficientemente alerta para registrar la información importante en la memoria. Otros tienen dificultades para registrar la información recientemente introducida con la profundidad necesaria para retenerla. La **debilidad de registro** puede ser muy específica. Algunos niños manifiestan dificultades para registrar datos visuoespaciales en la memoria, mientras que otros tienen déficit en el registro del lenguaje. También hay otros con problemas para almacenar en la memoria a corto plazo bloques extensos de información o secuencias de datos.

Muchos niños presentan problemas con la **memoria de trabajo activa**. Estos no consiguen mantener la información temporalmente en la memoria mientras trabajan con ella. En condiciones normales, la memoria de trabajo activa permite a un estudiante tener en mente los diferentes componentes de una tarea, como un problema de matemáticas, mientras lo está realizando. Un estudiante con disfunción de la memoria activa puede «llevarse» un número en una operación y luego olvidar lo que se supone que debe hacer con él. Durante la lectura, la memoria de trabajo activa permite a los niños recordar el principio de un párrafo cuando llegan al final del mismo. Les permite recordar lo que desean expresar por escrito mientras intentan recordar dónde colocar una coma o cómo se escribe una palabra concreta. Esta memoria también permite re-



lacionar la nueva información entrante que se conserva en la memoria a corto plazo con los conocimientos o las habilidades previas conservadas en la memoria a largo plazo.

Otros niños ven frustrados sus intentos de consolidar la información en la **memoria a largo plazo**. No pueden archivar los datos para poder acceder a ellos más adelante. Por lo general, la consolidación en la memoria a largo plazo se realiza por 1 o más de los 4 métodos siguientes: 1) emparejando 2 bits de información (p. ej., un grupo de letras y el sonido que representa); 2) almacenando procedimientos (consolidando nuevas habilidades como los pasos para resolver problemas matemáticos); 3) clasificando los datos en categorías (archivando todos los insectos juntos en la memoria), y 4) relacionando la información nueva con normas, patrones o sistemas de organización establecidos (aprendizaje basado en normas).

Algunos niños registran y consolidan hechos y procedimientos en la memoria, pero parecen tener grandes dificultades para acceder a ellos o **recuperarlos** cuando lo necesitan. Presentan dificultades para recordar la 1/2 de una pareja de elementos asociados, por ejemplo, para emparejar un nombre con una cara o un acontecimiento histórico con una fecha. Tienden a encontrar dificultades en el recuerdo simultáneo, consistente en la frecuente necesidad de recuperar varios hechos o procedimientos a la vez. Algunos estudiantes presentan una **automatización retardada**. No pueden acceder a suficiente información de la que han aprendido en el pasado de forma instantánea y sin esfuerzo. Estas habilidades, como la formación de letras, el dominio de hechos matemáticos y la descodificación de palabras, en último término deben tornarse automáticas si los estudiantes pretenden lograr un buen progreso académico.

**Lenguaje.** Todas las habilidades académicas básicas son dirigidas principalmente por el lenguaje y no resulta sorprendente que los niños con defunciones del lenguaje tengan habitualmente problemas en su vida académica. Hasta el 80% de los niños con trastorno del aprendizaje presenta problemas en el área del lenguaje.

Existen muchos tipos de trastornos del lenguaje. Algunos niños tienen problemas concretos con la fonología (v. cap. 32). No captan con claridad los sonidos del idioma y se dice que tienen dificultades de conciencia fonológica. Manifiestan problemas para discriminar los sonidos de su lengua materna y para formar asociaciones con ellos. Lo más habitual es que los sonidos del lenguaje se compongan de más de 1 señal acústica. En inglés hay consonantes oclusivas como *puh* y *kuh*. Para que el cerebro procese estos sonidos del lenguaje, debe dar cabida a la rápida transición (que dura unos 30 mseg) del sonido *k* hasta el *uh* de *kuh*. En algunos casos, los estudiantes afectados presentan problemas para procesar estas señales acústicas dentro de los sonidos del lenguaje con suficiente rapidez. Lo habitual es que un sentido fonológico débil ejerza un efecto negativo sobre la lectura. Un estudiante con dificultades para apreciar el lenguaje es probable que forme enlaces asociativos inestables entre esos sonidos y los símbolos visuales (es decir, las combinaciones de letras). Para estos estudiantes puede resultar difícil conceptualizar las palabras como combinaciones de segmentos de sonidos del lenguaje (fonemas); por tanto, está entorpecida su capacidad para dividir las palabras en sus sonidos constitutivos y volverlos a refundir en palabras pronunciables. También tienen dificultades para manejar los sonidos del lenguaje en su mente y unirlos para formar una palabra.

Los **déficit semánticos** también son frecuentes. Los niños afectados tienen problemas para aprender el significado de palabras nuevas y para utilizarlas adecuadamente. Les resulta especialmente difícil desarrollar un sentido del lenguaje suficientemente sólido acerca de cómo se relacionan los significados de unas palabras con otras. Otras deficiencias del lenguaje frecuentes son las dificultades de sintaxis (orden de las palabras), los problemas del discurso (párrafos y pasajes), un sentido no desarrollado de cómo funciona el lenguaje (metalingüística) y dificultades para extraer las inferencias adecuadas (aportar la información que falta) a partir del lenguaje. Otro defecto importante puede ser la dificultad con la aplicación social del lenguaje (pragmática). Muchos adolescentes no consiguen desarrollar las funciones superiores del lenguaje. Manifiestan problemas con el lenguaje abstracto y simbólico, el vocabulario sumamente técnico, los conceptos verbales, la densa información verbal de los libros de texto, los idiomas extranjeros y las figuras del discurso (como metáforas y comparaciones).

Es importante distinguir entre las **disfunciones del lenguaje receptivo** (que afectan a la comprensión) y las **disfunciones del lenguaje ex-**

**presivo** (que impiden la producción o la comunicación). A los niños con problemas principalmente receptivos les resulta difícil seguir instrucciones en clase, comprender explicaciones verbales e interpretar lo que han leído. Las deficiencias de expresión pueden deberse a problemas con el habla y con el lenguaje. Las dificultades del habla comprenden problemas de la motricidad oral que afectan a la articulación y la fluidez verbal. A algunos estudiantes les resulta difícil ordenar los sonidos dentro de las palabras. A otros les cuesta regular el ritmo o la prosodia de su discurso, que puede ser poco fluido, dubitativo y de un tono algo inadecuado. Los problemas para recuperar palabras también pueden desbaratar la fluidez expresiva del lenguaje. A pesar de disponer de un vocabulario adecuado, los niños afectados presentan problemas para encontrar las palabras exactas cuando las necesitan (p. ej., en una exposición en clase). Pueden presentar vacilaciones importantes y seguir sustituyendo las palabras por definiciones (circunloquio). Otros niños con defectos expresivos tienen problemas para formar frases, utilizar la gramática aceptablemente y organizar un relato oral (y posiblemente escrito). Algunos estudios han relacionado las disfunciones del lenguaje expresivo con la conducta delictiva. Esto es especialmente cierto cuando aparece un trastorno del lenguaje expresivo en un contexto de privación o confusión ambiental.

Los estudiantes que poseen una función del lenguaje sólida pueden emplear su facilidad lingüística para superar otros problemas de aprendizaje. Pueden vernalizar el estudio de las matemáticas para superar su tendencia a verse confundidos por conceptos predominantemente no verbales (proporción, ecuación, diámetro).

**Ordenación visuoespacial.** Las habilidades de procesamiento visual llevan aparejado la identificación de los atributos espaciales. La forma, la posición, el tamaño relativo, las relaciones del primer plano y del fondo y la constancia de la forma se encuentran entre los elementos constitutivos de la ordenación visuoespacial. Los niños con deficiencias visuoespaciales pueden encontrar inicialmente algunos problemas para reconocer las letras y las palabras. Deletrear puede ser problemático para estos niños porque suele resultarles difícil recordar con precisión la configuración visual de las palabras. Pueden presentar dificultades en las matemáticas a la hora de ordenar con exactitud dígitos en columnas y dominar conceptos geométricos. Es poco probable que los niños que confunden los atributos espaciales tengan problemas académicos graves o prolongados a menos que su déficit visuoespacial se complique con otras disfunciones del neurodesarrollo importantes. Las disfunciones del procesamiento visuoespacial no son una causa frecuente de discapacidades crónicas de la lectura.

Los niños con disfunciones visuoespaciales pueden tardar en distinguir entre la izquierda y la derecha. También pueden presentar signos de torpeza en la motricidad porque suelen utilizar deficientemente los datos visuoespaciales para programar sus respuestas motoras o pueden tener dificultades a la hora de dibujar y de realizar actividades manuales.

**Ordenación temporosecuencial.** Ser consciente del tiempo y de la secuencia de los hechos es una importante función del neurodesarrollo. En el colegio, los estudiantes han de ser capaces de gestionar el tiempo, de procesar y producir explicaciones y procedimientos de múltiples pasos y de desarrollar la capacidad para memorizar secuencias largas. Esto último comprende la conservación del orden secuencial en procedimientos motores, en la narrativa y en diversos algoritmos matemáticos.

Los niños con dificultades para la ordenación temporoespacial pueden tardar en aprender a decir la hora. Puede resultarles muy difícil cumplir órdenes que consten de múltiples pasos, realizar actos que requieran una secuencia de pasos en un orden determinado u organizar una narración. Los niños afectados también manifiestan problemas para organizar su tiempo. Puede resultarles frustrante no poder cumplir los horarios, no aprender el orden de las clases o no cumplir los plazos de entrega.

**Función neuromotora.** Existen 3 formas diferentes, aunque relacionadas entre sí, de habilidad neuromotora relacionadas con el funcionamiento académico: destreza motora fina, función grafomotora y coordinación motora gruesa.

Los problemas con la **función motora fina** pueden afectar a la capacidad del niño para destacar en actividades artísticas y manuales. Estos problemas también pueden interferir en el aprendizaje de un instrumento musical o el dominio del teclado del ordenador. La incoordinación ojo-mano es prominente porque el niño presenta problemas para integrar con precisión y rapidez las aferencias visuales con planes motores específicos para los movimientos de las manos. Otros niños pueden presen-

tar dificultades para recordar procedimientos motores finos, como atarse los zapatos o tocar un instrumento musical. En general, el término *dyspraxia* se refiere a la dificultad para desarrollar un plan ideomotor y activar acciones motoras coordinadas para terminar una tarea o resolver un problema motor, como montar una maqueta.

La **función grafomotora** hace referencia a los aspectos motores específicos de la escritura. Varios subtipos de disfunción grafomotora dificultan de forma significativa la escritura. Algunos estudiantes sufren debilidades de visualización durante la escritura, es decir, tienen problemas para representar la configuración de las letras y las palabras según escriben y sus escritos tienden a ser poco legibles, con espaciados desiguales entre las palabras. Otros manifiestan problemas con la memoria grafomotora, la capacidad de recordar las formas de las letras y los números con rapidez y exactitud. Se centran en las letras individuales y prefieren las letras de molde (manuscrito) a la escritura cursiva. Algunos de ellos presentan signos de agnosia digital o dificultad con la retroalimentación grafomotora; les resulta difícil localizar sus propios dedos mientras escriben, por lo que se ven obligados a mantener los ojos muy cerca del papel y tienden a aplicar una presión excesiva al lápiz. Otros luchan contra déficit de producción grafomotora. Estos estudiantes tienen dificultades para programar las secuencias motoras altamente coordinadas que se precisan para escribir y tienen dificultades para asignar papeles durante la escritura a grupos musculares específicos de las manos. Este fenómeno también se ha denominado **disgrafía dispráxica**. Es importante recalcar que un niño puede tener una destreza motora fina excelente (tal como se aprecia en los campos mecánico o artístico) pero una fluidez grafomotora muy deficiente (les cuesta mucho escribir y su letra apenas es legible).

Algunos niños presentan una **incoordinación motora grosera**. Manifiestan problemas para procesar la información «espacial externa» y guiar sus acciones motoras groseras; los niños afectados son incapaces de atrapar o lanzar un balón porque no pueden calcular con precisión las trayectorias en el espacio. Otros muestran una disminución del sentido de la posición corporal. No reciben o no interpretan con eficacia las informaciones propioceptiva y cinética de las articulaciones y los músculos periféricos. Es muy probable que presenten discapacidad cuando las actividades exigen equilibrio y un control continuo del movimiento corporal. Otros son incapaces de satisfacer las demandas de ciertas actividades motoras groseras. Les cuesta recordar o planificar secuencias motoras complejas (como las que se requieren para bailar, hacer gimnasia o nadar). Los niños con problemas en la motricidad grosera pueden encontrarse muy incómodos en las clases de educación física. Los problemas con la motricidad grosera pueden dar lugar a rechazo social y a que los niños sean retraídos y tengan sentimientos generalizados de incapacidad.

**Funciones cognitivas superiores.** Este grupo de funciones aluden a diversas habilidades de pensamiento complejo, como la formación de conceptos, el pensamiento crítico, las habilidades de resolución de problemas, la comprensión y la formulación de reglas, la aparición de ideas y la creatividad y la metacognición (la capacidad de pensar acerca del pensamiento).

Los niños difieren de forma considerable en sus capacidades para comprender las bases conceptuales de las habilidades y las áreas de contenido (**pensamiento crítico**). Según los estudiantes avanzan en su educación, los conceptos se vuelven cada vez más abstractos y complejos. Es probable que los nuevos conceptos contengan los encontrados anteriormente. Algunos de estos jóvenes captan con poca solidez los conceptos, mientras que otros sólo tienen dificultades con los conceptos de áreas muy específicas (matemáticas, estudios sociales, ciencias). Algunos estudiantes prefieren conceptualizar verbalmente, mientras que otros se sienten más cómodos formando conceptos sin acudir al lenguaje (utilizando quizá imágenes visuales). Muchos de los mejores estudiantes intentan representar sus conceptos tanto de forma lingüística como no verbal.

Las **habilidades de resolución de problemas** son una parte importante de las matemáticas y de prácticamente todas las demás materias escolares. Los niños bien capacitados en este terreno son buenos estrategas y destacan especialmente al prever o calcular las respuestas, al proponer múltiples técnicas alternativas para enfrentarse a retos, al seleccionar las mejores de ellas y al controlar lo que están haciendo para poder desarrollar estrategias alternativas en caso necesario. Por el contrario, los niños con escasa capacidad para resolver problemas tienden a ser rígidos o im-

pulsivos y no son capaces de asumir retos de un modo ordenado. Por tanto, pueden encontrarse con dificultades importantes en el curso de trabajos que requieran el despliegue de una estrategia metódica y flexibilidad a la hora de resolver problemas.

La **capacidad para crear ideas** es necesaria para desarrollar el tema de un trabajo escrito, pensar acerca de la mejor manera de emprender un proyecto y enfrentarse a otras tareas académicas con final abierto. Algunos estudiantes no pueden generar ideas originales. Prefieren que les digan exactamente lo que tienen que hacer. Se resisten a elaborar un tema, a desplegar la imaginación, a desarrollar un argumento o a pensar de forma libre e independiente.

Las **habilidades de pensamiento crítico** representan otra capacidad cognitiva superior que se adquiere durante la infancia. Los estudiantes de éxito demuestran a menudo habilidad para juzgar las afirmaciones, los productos y las personas según criterios objetivos. Son capaces de dejar a un lado sus prejuicios y de apreciar los puntos de vista de los demás.

Las **habilidades metacognitivas** consisten en la capacidad para pensar acerca del pensamiento. Los niños con una metacognición adecuada son capaces de observarse a sí mismos mientras piensan o estudian. Así desarrollan una comprensión de los procesos de pensamiento, lo que les permite mejorar sus estrategias personales de aprendizaje y convertirse en estudiantes más activos y eficientes. Los jóvenes cuya metacognición es deficiente tienden a realizar las tareas intelectuales por la vía menos eficaz y es improbable que asimilen técnicas eficaces para estudiar un examen, efectuar un trabajo escrito o cumplir otras tareas académicas complejas. La debilidad de las funciones cognitivas superiores puede manifestarse de varias formas. En ocasiones a los estudiantes cuya inteligencia global se encuentra por debajo de la media (1-2 DE por debajo de la media) se les denomina *estudiantes lentos* y se caracterizan por presentar muchas de las dificultades descritas en esta sección.

**Cognición social.** Las habilidades sociales de un estudiante se ponen intensamente a prueba durante la jornada escolar y en el vecindario después del colegio. Cada vez son más los datos que confirman que la cognición social es una función específica del neurodesarrollo. Existen múltiples subcapacidades dentro de la cognición social, como la habilidad para establecer relaciones nuevas fácilmente, la capacidad para ser oportuno y organizar con eficacia las interacciones, la sensibilidad a las señales sociales de respuesta, la capacidad para resolver conflictos sin agresividad, la utilización adaptativa del lenguaje en contextos sociales (**pragmática verbal**), la capacidad de crear relaciones verdaderamente recíprocas (**compartir**) con los demás (sobre todo con compañeros) y la inclinación a superar el egocentrismo innato para elogiar o recomendar a otros. Además de estas habilidades, los estudiantes deben ser conscientes del desarrollo de su propia imagen y tener habilidad para promocionarse ante los compañeros y los adultos. Algunos niños no tienen idea alguna de la mala impresión que causan a los demás. Los déficit de habilidades sociales pueden ejercer un efecto negativo duradero sobre el ajuste conductual, la salud mental y, en última instancia, el éxito profesional.

**EFFECTOS ACADÉMICOS.** Es probable que las disfunciones del desarrollo neurológico aparezcan agrupadas de distintas formas en cada niño. Habitualmente, las combinaciones de disfunciones ocasionan retrasos académicos, afectando con frecuencia a la adquisición de habilidades básicas y subhabilidades de la lectura, el deletreo, la escritura y las matemáticas.

**Lectura.** (V. cap. 32.) Las discapacidades de la lectura (también llamadas **dislexia**) pueden obedecer a múltiples factores del desarrollo neurológico. Lo más frecuente es que los niños con retraso apreciable en esta área tengan disfunciones del lenguaje. Inicialmente, es probable que estos niños presenten una conciencia fonológica escasa, que se observa en su dificultad para detectar y manejar los sonidos del lenguaje (v. más arriba). Estos niños manifiestan problemas para asociar en la memoria los sonidos y las combinaciones de letras. Esta dificultad ocasiona deficiencias en el descifrado de palabras individuales. Los niños afectados pueden retrasarse en la adquisición de un vocabulario inmediato (un repertorio de palabras que pueden identificar instantáneamente). Cuando se retrasa el desarrollo de las habilidades de descifrado o cuando resulta extremadamente trabajoso, la comprensión lectora se ve gravemente comprometida. A los estudiantes con disfunciones visuoespaciales tam-

bien les puede resultar difícil aprender a leer, pero ésta es una causa relativamente rara de trastornos de la lectura. Los niños con déficit en la ordenación temporosecuencial o en la memoria de trabajo activa pueden tener problemas para separar las palabras en los sonidos que las componen (fonemas) y refundirlos de nuevo en la secuencia correcta. Los trastornos de la memoria pueden dificultar el recuerdo de lo leído, la memoria asociativa de sonidos y símbolos y la adquisición de vocabulario. En algunos niños con déficit cognitivos superiores es difícil que comprendan lo que leen porque no captan muy bien los conceptos del texto.

En general, los niños con dificultades de lectura evitan leer. Por tanto, no es raro que superpongan a este problema la falta de práctica. En consecuencia, con el paso del tiempo, el retraso en alcanzar el nivel de lectura adecuado se vuelve cada vez más pronunciado. La identificación precoz de las dificultades para la lectura, así como las intervenciones correctivas adecuadas pueden minimizar los efectos a largo plazo de los problemas de lectura. Se ha demostrado que los programas de lectura basados en la fonología mejoran la lectura significativamente y producen cambios en la función de las regiones cerebrales que resultan fundamentales para leer de manera fluida,

**DELETREO.** Los problemas en la capacidad de deletrear adoptan diversas formas. A los que tienen trastornos del lenguaje les resulta difícil aplicar los conocimientos fonológicos al deletreo. Puede que abusen de su sentido visual (de configuración) de las palabras, de manera que sus intentos de deletrear sean aproximaciones de mala calidad fonética, aunque visualmente comparables a la palabra real (*cosa* por *casa*). Otros estudiantes presentan el problema contrario, es decir, les cuesta visualizar de nuevo o recordar la configuración de las palabras. Cuando sus habilidades fonológicas son adecuadas, sus esfuerzos para deletrear resultan a menudo fonéticamente correctos, pero visualmente muy distantes (p. ej., *kosa* por *cosa*). Algunos niños carecen de morfología del lenguaje, es decir, del sentido de que ciertas combinaciones de letras confieren determinados significados dentro de las palabras. Pueden ser insensibles a los sufijos, los prefijos y las raíces de las palabras. Esto puede verse reflejado en su forma de deletrear. El niño puede deletrear la palabra *comida* como *comad*.

Los niños con ciertos trastornos de memoria pueden deletrear correctamente palabras en un concurso o una lista de deletreo, pero cometer faltas en los mismos vocablos al escribir un párrafo. Estos niños parecen tener problemas de memoria que dificultan la realización de varias operaciones de forma simultánea.

Algunos estudiantes cometen errores mixtos de deletreo, muchos de los cuales son ortográficamente incorrectos (forman combinaciones de letras inexistentes). Estos niños son los que tienen peor pronóstico en cuanto a su capacidad para deletrear. En resumen, el análisis de los errores de deletreo de un niño proporciona una visión valiosa de la naturaleza de su perfil global de desarrollo neurológico.

**Escritura.** Según los niños van avanzando dentro del sistema educativo, aumentan las demandas de grandes cantidades de escritos bien organizados. Las dificultades de la escritura se han clasificado como trastornos de la expresión escrita o **disgrafía**. A muchos niños, la escritura les resulta laboriosa debido a una disfunción grafomotora subyacente. En estos casos, la habilidad grafomotora no puede seguir el ritmo de la ideación y la producción del lenguaje. También se pueden olvidar los pensamientos o desarrollarse en menor medida debido a lo agotador que resulta el esfuerzo mecánico de la escritura.

De la misma forma que los estudiantes con déficit de memoria de trabajo activa tienen dificultades para deletrear párrafos, también son propensos a tener problemas con la escritura en general. A menudo, sus textos son incoherentes en lo que se refiere a legibilidad, ideación y aplicación de reglas (de puntuación, de utilización de mayúsculas o de gramática). A los niños con problemas de ordenación secuencial les puede resultar difícil organizar eficazmente sus ideas cuando escriben y los que tienen discapacidades del lenguaje son, a menudo, incapaces de utilizarlo con eficacia sobre el papel. A los estudiantes con disfunción de la memoria de trabajo activa les cuesta hacer que las ideas expresadas en un párrafo sean coherentes porque se olvidan de lo que querían expresar. En caso de disfunción de la atención puede ser difícil activar y mantener el esfuerzo mental, el ritmo y los autocontroles que requiere la escritura. Las dificultades de la escritura son los problemas académicos que con más frecuencia se aprecian en estos niños.

**Matemáticas.** Los retrasos en la capacidad matemática, conocidos como **trastorno del cálculo** o **discalculia del desarrollo** pueden ser

especialmente difíciles de corregir. En un estudio realizado en colegios, se observó que ningún estudiante de sexto curso con un retraso >6 meses en matemáticas conseguía ponerse al día y otro estudio ha revelado que en la mitad de los preadolescentes afectados persiste un trastorno grave del cálculo. Entre los factores asociados a la persistencia de dificultades cabe citar la gravedad del trastorno y los problemas similares en los hermanos de los niños estudiados. Los problemas importantes con las matemáticas se pueden hacer prácticamente insuperables, por lo acumulativa que resulta la estructura de esta materia. Diversas formas de discapacidad para las matemáticas afectan a numerosos estudiantes.

Algunos niños fracasan en matemáticas debido a discapacidades egognitivas concretas de orden superior. No pueden captar conceptos aritméticos. A estos niños también les puede resultar difícil aplicar conceptos con eficacia o ser sistemáticos en la resolución de problemas verbales o al enfrentarse a situaciones prácticas. Los buenos matemáticos son capaces de desplegar capacidades conceptuales tanto verbales como no verbales para comprender conceptos como fracciones, porcentajes, ecuaciones y proporciones.

Hay jóvenes con discapacidades circunscritas de la memoria semántica que perjudican a sus habilidades matemáticas. Algunos tienen problemas para automatizar datos matemáticos (como las tablas de multiplicar). A otros les resulta difícil recordar las secuencias adecuadas de los procedimientos o algoritmos (como los pasos para resolver una división larga). A otros les falla la memoria de trabajo activa, de forma que, cuando se concentran en 1 parte de un problema matemático, es probable que olviden otros de sus componentes.

Algunos estudiantes con disfunciones del lenguaje tienen problemas con las matemáticas porque no pueden comprender las explicaciones verbales de sus profesores acerca de conceptos cuantitativos y operaciones. Es probable que estos niños se sientan frustrados al intentar resolver problemas verbales y al procesar la extensa red de vocabulario técnico que se emplea en esta área de conocimiento. Muchos estudiantes con deficiencias en la atención obtienen malos resultados en matemáticas porque no se concentran bien en los pequeños detalles (como los signos de las operaciones). Pueden abordar de forma impulsiva la resolución de un problema y no controlar o controlar escasamente lo que están haciendo, cometiendo con frecuencia errores por descuido. Las matemáticas requieren un grado de visualización. Los niños con dificultades para formar y recordar imágenes visuales que mejoren el aprendizaje pueden encontrarse en desventaja a la hora de adquirir habilidades matemáticas. Por ejemplo, les puede costar dibujar figuras geométricas o pensar en fracciones. Las dificultades visuoespaciales pueden dar lugar a problemas para escribir números correctamente y a la hora de ordenar y colocar el valor de las ecuaciones matemáticas.

No es raro que las personas con discapacidad para las matemáticas presenten una fobia a las matemáticas. La ansiedad que sienten por las matemáticas puede ser especialmente descorazonado™ y agravar un retraso preexistente en el desarrollo de habilidades.

**Áreas de contenido.** Los niños con disfunciones del desarrollo neurológico pueden tener dificultades en una amplia gama de áreas de conocimiento. Las materias científicas resultan especialmente problemáticas, sobre todo porque es necesario procesar el denso material verbal de los libros de texto y recordar con rapidez y de forma convergente los hechos. Los cursos de estudios sociales requieren a menudo el uso de un lenguaje elaborado, así como un buen dominio de los conceptos verbales abstractos (democracia, liberalismo y tributación sin representación). Los estudiantes con discapacidades egognitivas de orden superior pueden no captar este tipo de conceptos.

El aprendizaje de un idioma extranjero puede constituir un problema importante para los estudiantes con trastornos del lenguaje o lagunas de memoria. En especial, los que presentan problemas de conciencia fonológica, semántica o sintaxis en su lengua materna, aunque sean leves, pueden tener dificultades graves para estudiar un 2.º idioma. Algunos estudiantes deben renunciar al estudio de otros idiomas para poder graduarse en la enseñanza secundaria y entrar en la universidad. A menudo, los niños más pequeños con problemas de aprendizaje necesitan posponer el aprendizaje de un idioma extranjero hasta bien avanzados sus años de secundaria.

Algunos estudiantes sufren problemas de organización incapacitantes (déficit de las funciones ejecutivas) que afectan de forma negativa al rendimiento en distintas áreas de conocimiento. Carecen con frecuencia de

estrategias de aprendizaje y algunos son demasiado impulsivos para utilizar técnicas que faciliten el estudio y la elaboración de trabajos. Otros son incapaces de mantener un cuaderno de apuntes sistematizado, de hacer seguimiento de las tareas asignadas, de llegar a los sitios a tiempo, de cumplir los plazos, de encontrar cosas, de organizar una taquilla y de recordar qué libros se ha de llevar a casa. Muchos estudiantes desorganizados también presentan dificultades para estudiar los exámenes. No parecen saber qué estudiar ni durante cuánto tiempo. A menudo carecen de la capacidad de autoexaminarse.

**EFFECTOS EMOCIONALES Y NO ACADÉMICOS.** Con frecuencia, los efectos de las disfunciones del desarrollo neurológico se extienden mucho más allá del ámbito escolar. Algunos de estos efectos no académicos están íntimamente relacionados con las propias disfunciones, mientras que otras secuelas son consecuencia del fracaso persistente y la frustración. La impulsividad y la falta de un autocontrol eficaz en los niños pueden dar lugar a acciones inaceptables que no eran intencionadas. En algunos casos, los niños con déficit de atención tienen excesiva ansiedad por su rendimiento o depresión clínica, de las que se pueden derivar tristeza, comentarios autodespreciativos, disminución de la autoestima, cansancio crónico, pérdida de interés e incluso ideas de suicidio. Algunos niños pierden la motivación. Tienden a abandonar y muestran una indefensión aprendida, una sensación de que no controlan su propio destino, por lo que no sienten la necesidad de esforzarse. En última instancia, esta perspectiva puede hacer que aparezca depresión, pesimismo y pérdida de ambición.

**DIAGNÓSTICO (VALORACIÓN).** El pediatra de atención primaria desempeña un papel crítico en la identificación y la valoración del niño con trastornos del aprendizaje. Se debería incorporar un sistema de cribado y vigilancia al programa de consultas periódicas para favorecer la identificación precoz de las dificultades de aprendizaje. Este sistema podría incluir cuestionarios estándar para el cribado o sistemas de preguntas directas a los padres respecto a las posibles preocupaciones acerca del rendimiento escolar de su hijo. Si surgen problemas, el pediatra debe descartar causas médicas y puede participar en el proceso de valoración. El pediatra puede asesorar y ayudar a los padres a obtener las evaluaciones necesarias del colegio o de otros especialistas.

Un niño cuyo rendimiento es deficiente durante los años escolares requiere una evaluación multidisciplinar por un pediatra, un psicólogo o un psiquiatra y un especialista de psicoeducación (a veces llamado *diagnostador educativo*). Este último es un clínico (por lo general, proveniente de la educación especial o la psicología educativa) que puede realizar un análisis detallado de las habilidades y subhabilidades académicas. Según las necesidades de los casos individuales, deben participar otros profesionales como logopedas, terapeutas ocupacionales, neurólogos y trabajadores sociales.

Muchos niños son sometidos a evaluaciones en los colegios. Estas valoraciones están amparadas en Estados Unidos por la ley 101-476 (la «IDEA», Individuals with Disabilities Education Act). Además, los niños con disfunción de la atención y otros trastornos pueden acceder a plazas de educación especial de acuerdo con la sección 504 del Rehabilitation Act de 1973.

Las evaluaciones multidisciplinarias realizadas en las escuelas suelen ser de gran utilidad, pero se centran principalmente en determinar si el estudiante cumple los criterios de elegibilidad para beneficiarse de los servicios de educación especial. Las restricciones presupuestarias del centro o la falta de personal pueden afectar a la calidad de las evaluaciones y al alcance de los servicios recomendados. Debido a estas limitaciones, crece la demanda de evaluaciones independientes y de otras opiniones fuera del ámbito escolar. Muchos pediatras participan en este tipo de estudios extraescolares.

Los pediatras pueden ser de utilidad para recopilar y organizar los datos relativos a un niño con disfunciones del desarrollo neurológico. Pueden obtener dichos datos mediante la utilización de cuestionarios cumplimentados por los padres, la escuela y, si es suficientemente mayor, el niño. Los cuestionarios aportan información actualizada sobre el ajuste conductual, los patrones de rendimiento académico y los rasgos asociados a disfunciones específicas del desarrollo. Además, los cuestionarios pueden revelar datos pertinentes acerca de la historia médica del niño, del entorno familiar y de las variables demográficas de interés en los problemas infantiles del aprendizaje. Los cuestionarios estandarizados

sobre conducta, como la Child Behavior Checklist (CBCL) y el Behavior Assessment System for Children (BASC) son de utilidad en la evaluación.

La evaluación de un niño en el que se sospechan disfunciones del desarrollo neurológico debe incluir una exploración física, neurológica y sensorial completa para descartar enfermedades subyacentes o asociadas que puedan exacerbar las dificultades del aprendizaje. El médico también puede realizar una valoración neurológica y del desarrollo ampliada. Entre los instrumentos pediátricos disponibles que facilitan el estudio directo de diversas funciones del neurodesarrollo, como la atención, la memoria y el lenguaje, cabe citar la Pediatric Early Elementary Examination (PEEX II) y la Pediatric Examination of Educational Readiness at Middle Childhood (PEERAMIDII). Los exámenes de este tipo también comprenden la observación directa de la conducta y la valoración de indicadores neurológicos secundarios (a veces denominados *signos blandos*). Estos últimos incluyen diversos movimientos asociados y otros fenómenos frecuentemente asociados a disfunciones del desarrollo neurológico.

Habitualmente, las evaluaciones incluyen un test de inteligencia que proporciona un cociente de inteligencia (CI) global. Este test puede ser útil para relacionar las puntuaciones de subtest específicos con otros datos diagnósticos. Estas comparaciones pueden descubrir patrones reveladores que señalan determinadas disfunciones del neurodesarrollo.

Los test psicoeducativos ofrecen información pertinente, especialmente cuando incluyen análisis detallados que detectan con precisión las insuficiencias que aparecen en los procesos de lectura, deletreo, escritura y matemáticas. La información proveniente de múltiples fuentes puede utilizarse para formular recomendaciones específicas para profesores de enseñanza normal o de educación especial y para planear intervenciones que pueden llevarse a cabo en casa.

El especialista en salud mental puede resultar útil para detectar los problemas de origen familiar o los trastornos psiquiátricos que puedan estar complicando o agravando las disfunciones del desarrollo neurológico.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de niños con disfunciones del desarrollo neurológico a menudo debe ser multidisciplinario. La mayoría de los niños requiere varias de las siguientes intervenciones.

**Desmitificación.** Muchos niños con disfunciones del desarrollo neurológico comprenden de una forma escasa o nula el origen o la naturaleza de sus problemas de aprendizaje. Una vez que se ha realizado una valoración descriptiva adecuada, resulta importante explicar al niño la naturaleza de la disfunción a la vez que se comentan sus aptitudes más destacadas. Esta explicación debe ofrecerse con un lenguaje no técnico, transmitiendo una sensación de optimismo y el deseo de servir de apoyo y ser útil.

**Estrategias de sorteo (acomodaciones).** Numerosas técnicas pueden permitir que un niño sortee sus disfunciones del desarrollo neurológico. Estas estrategias de sorteo o acomodaciones se utilizan habitualmente en las clases normales; las formas individuales de intervención en otros ámbitos tienen como objetivo el fortalecimiento de las funciones deficientes. Algunos ejemplos de estrategias de sorteo consisten en usar una calculadora para resolver problemas matemáticos, escribir los trabajos con un procesador de textos, presentar trabajos orales en lugar de escritos, resolver menos problemas de matemáticas, sentarse cerca del profesor para reducir la distracción, presentar de modo visual problemas matemáticos resueltos correctamente y realizar las pruebas de aptitud (Scholastic Aptitude Test) sin límite de tiempo. Estas estrategias de sorteo no curan las disfunciones del desarrollo neurológico, pero minimizan sus repercusiones académicas y no académicas y pueden proporcionar la base de un aprendizaje y unos logros más exitosos.

**Intervenciones (corrección de habilidades).** En el domicilio y la escuela se pueden emplear intervenciones para fortalecer los débiles lazos del proceso de aprendizaje. Los especialistas en lectura, tutores de matemáticas y otros profesionales pueden utilizar los datos del diagnóstico para seleccionar técnicas que hagan uso de las aptitudes del desarrollo neurológico del estudiante en un esfuerzo por mejorar su capacidad para descifrar, escribir o realizar cálculos matemáticos. No es necesario que este desarrollo se centre exclusivamente en áreas académicas específicas. Muchos estudiantes precisan ayuda para adquirir habilidades de estudio, estrategias cognitivas y hábitos de organización productivos.



Esta corrección puede tener lugar en un aula didáctica o un centro de aprendizaje del colegio. Para recibir estos servicios en la escuela, debe clasificarse al niño como poseedor de una discapacidad de aprendizaje. Para recibir esta clasificación, los test deben confirmar una discrepancia considerable entre el CI del niño y sus habilidades académicas. Por desgracia, algunos niños necesitados con disfunciones significativas del desarrollo neurológico no presentan tal discrepancia. Afortunadamente, cada vez, son más las escuelas y los organismos reguladores que están abandonando estos criterios arbitrarios y proporcionan ayuda a todos los niños que presentan un retraso académico.

Entre las intervenciones que pueden ponerse en marcha en el hogar de los niños están las actividades para ayudar a la automatización de subhabilidades, como las operaciones aritméticas o la formación de letras, o la utilización de programas de lectura basados en la fonología.

**Terapias del desarrollo.** Existe controversia acerca de la eficacia de los tratamientos para mejorar las deficiencias en las funciones del desarrollo. No se ha demostrado de forma convincente que sea posible mejorar considerablemente la habilidad motora fina de un niño, así como su memoria, capacidad para resolver problemas o habilidades para la ordenación temporosecuencial. No obstante, algunas formas de terapia del desarrollo son muy aceptadas. Los logopedas suelen ofrecer intervenciones para jóvenes con diversas formas de discapacidad del lenguaje. Los terapeutas ocupacionales se esfuerzan por mejorar las habilidades motoras de ciertos estudiantes con problemas de escritura o con una motricidad grosera toipe.

**Modificaciones del programa de estudio.** Muchos niños con disfunciones del desarrollo neurológico precisan que se modifique su programa de estudio escolar para poder tener éxito, en especial a medida que los estudiantes van progresando en la enseñanza secundaria. Puede ser necesario seleccionar las materias en los estudiantes con deficiencias de la memoria, de modo que no tengan que acumular una carga excesiva de memorización en ningún semestre. El momento para aprender un idioma extranjero, la selección de los estudios matemáticos y la elección de las asignaturas de ciencias son cuestiones fundamentales para muchos de estos adolescentes con problemas.

**Refuerzo de las aptitudes.** En los niños con disfunciones hay que identificar con claridad y explotar a fondo sus afinidades, potencial y talentos. Tan importante es reforzar las aptitudes como intentar paliar las deficiencias. Las habilidades deportivas, las inclinaciones artísticas, el talento creativo y las aptitudes para la mecánica se encuentran entre los activos potenciales de algunos estudiantes que obtienen resultados académicos deficientes. Los padres y el personal escolar deben crear oportunidades para que estos niños construyan su futuro sobre estos activos y obtengan respeto y elogio por sus esfuerzos. El desarrollo adecuado de estos activos personales puede, en última instancia, tener implicaciones en la transición a la edad adulta y en la selección de una profesión o carrera universitaria.

**Asesoramiento individual y familiar.** Cuando las dificultades del aprendizaje se complican con problemas familiares o trastornos psiquiátricos identificables puede estar indicada la psicoterapia. Los psicólogos clínicos o los psiquiatras infantiles pueden ofrecer tratamientos a largo o corto plazo en los que puede participar solamente el niño o toda la familia. La terapia cognitivo-conductista es una técnica cada vez más popular. Sin embargo, resulta esencial que el terapeuta conozca a fondo la naturaleza de las disfunciones del desarrollo neurológico que afectan al niño.

**Terapias controvertidas.** Se han propuesto diversos métodos para el tratamiento de las disfunciones del neurodesarrollo que no se ha demostrado científicamente que sean eficaces. En esta lista figuran las intervenciones dietéticas (vitaminas, ácidos grasos o eliminación de aditivos alimentarios o de alérgenos potenciales), los programas neuromotrices o las medicaciones dirigidas a la disfunción vestibular, los ejercicios oculares, los filtros, las lentes tintadas, la biorretroalimentación y otros dispositivos tecnológicos. Se debe advertir a los padres de la excesiva demanda de tiempo y recursos económicos que suelen conllevar estos remedios. En muchos casos es difícil distinguir los efectos beneficiosos inespecíficos del aumento del apoyo y la atención prestada al niño de los supuestos efectos que produce la intervención.

**Medicación.** Los psicofármacos son especialmente útiles para aligerar la carga que suponen las disfunciones del neurodesarrollo (v. caps. 20, 24, 25, 28 y 31). Lo más frecuente es administrar estimulantes en el tratamiento de los niños con déficit de atención, aunque no

son la panacea porque la mayoría de estos niños tienen otras disfunciones asociadas (como trastornos del lenguaje, problemas de memoria, discapacidades motoras o habilidades sociales deficientes). De todos modos, ciertos fármacos, como metilfenidato, dexloanfetamina y atomoxetina, son tratamientos auxiliares importantes porque parecen ayudar a algunos niños a centrar su atención de forma más selectiva y a controlar su impulsividad. En el capítulo 31 se describen las indicaciones, la administración y las complicaciones de los fármacos estimulantes. Cuando la depresión o una ansiedad excesiva son componentes importantes del cuadro clínico, los antidepresivos o los ansiolíticos resultan de utilidad (v. caps. 24 y 25). Otros fármacos pueden mejorar el control conductual (v. cap. 28). Los niños que reciben medicación deben realizar visitas periódicas de seguimiento en las que se efectúa una anamnesis de los efectos secundarios, una revisión de los cuestionarios sobre conducta adecuados, una exploración física completa y las modificaciones pertinentes de la dosis del fármaco. Se recomienda establecer interrupciones periódicas del fármaco para determinar si la medicación sigue siendo necesaria.

**LA FUNCIÓN DEL PEDIATRA.** El contacto longitudinal del pediatra con el niño y la familia le permite valorar de forma crítica los antecedentes médicos, familiares y de desarrollo para identificar a los niños con más riesgo. Los pediatras se encuentran en una buena posición para valorar si las perturbaciones tempranas de la progresión del desarrollo representan variaciones normales o signos de alarma de futuros problemas de aprendizaje. El hecho de mantener contactos con regularidad durante los años de escolarización les proporciona la oportunidad de identificar y participar en la valoración de las dificultades de aprendizaje, de coordinar su tratamiento y de actuar como asesores y defensores.

El pediatra debe mantener una base adecuada de conocimientos relacionados con las manifestaciones clínicas de la disfunción del neurodesarrollo, los métodos de diagnóstico y tratamiento y los recursos disponibles dentro del sistema escolar y de otros clínicos de la región y las leyes públicas que determinan qué estudiantes tienen derecho a modificaciones, acomodaciones e intervenciones. La asistencia se debe ofrecer según la interpretación de los hallazgos de las evaluaciones realizadas por otros especialistas, asegurando una adecuada desmitificación y coordinando la atención cuando intervienen otros especialistas médicos. Los pediatras también pueden desempeñar un papel crítico cuando los niños requieren medicación como un componente del plan terapéutico.

Sirviéndose de su relación con el niño y los padres, los pediatras pueden proporcionar consejos útiles y asesorar respecto al control del estrés asociado a los retos del aprendizaje, como los enfrentamientos relacionados con las tareas para casa, y asegurar que a los estudiantes se les ofrecen las oportunidades habituales para dedicarse a sus afinidades. Los niños con disfunciones del desarrollo neurológico y trastornos del aprendizaje asociados precisan una defensa informada. Necesitan que sus derechos se defiendan en la escuela y la comunidad. Los pediatras pueden ser especialmente útiles a la hora de defender a los niños en la escuela. Por ejemplo, algunos niños quedan desolados cuando se les hace repetir curso y la posibilidad de que se beneficien de ello puede ser mínima, especialmente si el niño no recibe ayudas o intervenciones para abordar sus problemas de aprendizaje. Es posible que sea necesario que el médico represente los derechos del niño oponiéndose a que se le haga repetir curso y puede ser preciso que deba argumentar con contundencia a favor de que el niño reciba servicios en la escuela o se beneficie de modificaciones del programa de estudios. Los pediatras también pueden defender a los pacientes en sus comunidades. Por ejemplo, al colaborar con un consejo escolar, un médico puede ejercer una gran influencia en la política local y en la distribución de recursos a los niños en edad escolar con necesidades educativas especiales.

Todos los niños con trastornos del aprendizaje pueden beneficiarse del apoyo y el consejo de una persona que se encargue del caso, es decir, un profesional que pueda ofrecer asesoramiento de forma continuada y estar disponible para controlar el funcionamiento del niño a lo largo de los años. Los pediatras pueden ser los profesionales idóneos para aceptar esta responsabilidad. Con el tiempo y a medida que las disfunciones evolucionan y las expectativas académicas sufren modificaciones progresivas, inevitablemente surgen nuevas cuestiones. Ya que los niños con trastornos del aprendizaje representan un grupo extremadamente heterogéneo, no hay dos niños en los que esté indicado

el mismo plan de tratamiento, ni es posible predecir con certeza a los 7 años de edad cuáles serán las necesidades del niño a los 14 años. Por consiguiente, los niños y sus familias precisan de un seguimiento atento y de un asesoramiento objetivo e individualizado a lo largo de toda su vida académica.

American Academy of Pediatrics, Committee on Children with Disabilities: The pediatrician's role in development and implementation of an Individual Education Plan (IEP) and/or an Individual Family Service Plan (IFSP). *Pediatrics* 1999;104:124-127.

American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement and Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000;105:1158-1170.

Chabot RJ, di Michele F, Pritchard L, et al: The clinical role of computerized EEG in the evaluation and treatment of learning and attention disorders in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:171-186.

Kelly DP, Aylward CP: Identifying school performance problems in the pediatric office. *Pediatr Ann* 2005;34:288-298.

Kucian K, Loenneker T, Dietrich T, et al: Impaired neural networks for approximate calculation in dyscalculic children: a functional MRI study. *Behav Brain Punc* 2006;31(E pub ahead of print).

Levine MD: *Developmental Variation and Learning Disorders*, 2nd ed. Cambridge, MA, Educators Publishing Service, 1999.

Messer D, Dockrell JE: Children's naming and word-finding difficulties: descriptions and explanations. *J Speech Lang Hear Res* 2006;49:309-324.

Shalev RS: Developmental dyscalculia. *J Child Neurol* 2004;19:765-771.

Shaywitz BA, Shaywitz S, Blachman BA, et al: Development of left occipitotemporal systems for skilled reading in children after a phonologically based intervention. *Biol Psychiatry* 2004;55:926-933.

Temple E, Poldrack R, Salidis J, et al: Disrupted neural responses to phonological and orthographic processing in dyslexic children: An fMRI study. *Neuroreport* 2001;12:299-307.

Weber P, Lutschg J, Eहनenstich H: Cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task in children with attention-deficit hyperactivity disorder measured by near-infrared spectroscopy. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26:105-111.

Whitmore K, Hart H, Willems G (editors): *A Neurodevelopmental Approach to Specific Learning Disorders*. Cambridge, UK, MacKeith Press, 1999.

## Capítulo 31 ■ Trastorno por hiperactividad con déficit de atención

Natoshia Raishevich y Peter S. Jensen

El trastorno por hiperactividad con déficit de atención (THDA) es el trastorno neuroconductual más frecuente en la infancia, una de las enfermedades crónicas que afectan a los niños de edad escolar con mayor prevalencia y el trastorno mental más estudiado de la infancia. Según la 4.ª edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV) de la Asociación Americana de Psiquiatría, el THDA se caracteriza por: 1) inatención, que incluye una distraibilidad aumentada y dificultad para mantener la atención; 2) un control deficiente de los impulsos y una disminución de la capacidad de autoinhibición, y 3) hiperactividad e inquietud motoras (tabla 31-1). En Europa las definiciones pueden variar (tabla 31-2). Los niños con este trastorno suelen presentar bajo rendimiento académico, problemas en las relaciones interpersonales con familiares y compañeros y una baja autoestima. El THDA coexiste con frecuencia con otros trastornos emocionales, conductuales, del lenguaje y del aprendizaje (tabla 31-3). Existen diversos tratamientos farmacológicos seguros y eficaces para tratar los principales síntomas del THDA. Las investigaciones han puesto de manifiesto la importancia de ajustar cuidadosamente las medicaciones para aumentar la eficacia del tratamiento. También existen tratamientos conductistas y psicosociales que pueden ser efectivos en los niños con THDA.

**ETIOLOGÍA.** Los datos indican que no existe un único factor que determine la expresión del THDA. La aparición del THDA puede considerarse como la vía final común de una variedad de procesos complejos del desarrollo cerebral. Se han implicado múltiples factores en la etiología del THDA. En las madres de niños con THDA es más probable que se presenten complicaciones en el parto, como toxemia, parto prolongado o parto complicado. El uso materno de drogas también ha sido identificado como un factor de riesgo para el desarrollo del THDA. El tabaquismo y alcoholismo materno durante el embarazo se relacionan con frecuencia con déficit de atención asociado con el desarrollo del THDA.

En el THDA parece existir un gran componente genético, estimándose una heredabilidad tan elevada como de 0,80. Los estudios genéticos han implicado principalmente a 2 genes candidatos, el gen del transportador de la dopamina (*DAT1*) y una forma particular del gen del receptor 4 de la dopamina (*DRD4*), en la aparición del THDA. Otros genes que pueden contribuir al THDA son el *DOCK2*, asociado con la inversión pericéntrica 46N inv(3)(p14;q21) implicada en la regulación de citocinas, un gen de intercambio sodio-hidrógeno, y *DRD5*, *SLC6A3*, *DBH*, *SNAP25*, *SLC6A4* y *HTR1B*.

La exposición a toxinas, como el tabaquismo y alcoholismo materno y la exposición posnatal a plomo también se han relacionado tradicionalmente con el THDA.

Las estructuras cerebrales anómalas se han relacionado con un mayor riesgo de THDA, porque se ha notificado que en V, de los niños con lesiones cerebrales traumáticas graves aparecen posteriormente síntomas importantes de impulsividad y falta de atención. Se han observado alteraciones estructurales (funcionales) en niños con THDA sin lesiones cerebrales identificables preexistentes. Entre estas alteraciones se encuentran los trastornos de los circuitos subcorticales frontales, los pequeños volúmenes corticales en esta región; la reducción extensa de pequeño volumen por todo el cerebro, y alteraciones del cerebelo.

Los factores estresantes familiares psicosociales también pueden contribuir o exacerbar los síntomas del THDA.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los estudios de prevalencia del THDA a nivel mundial han encontrado que afecta al 5-10% de los niños en edad escolar, aunque la tasa de prevalencia varía considerablemente en cada país, quizá debido en parte a las diferentes muestras y técnicas de estudio. La tasa puede ser más elevada si se consideran los síntomas (falta de atención, impulsividad, hiperactividad) en ausencia de alteración funcional. La tasa de prevalencia en las muestras de adolescentes es del 2-6%. Aproximadamente el 2% de los adultos presenta THDA. El THDA a menudo es infradiagnosticado en los niños y adolescentes. Los jóvenes con THDA a menudo están infratratados respecto a las dosis adecuadas y necesidades de fármacos. Muchos niños con THDA también presentan enfermedades psiquiátricas asociadas, como el trastorno negativista desafiante, trastorno disocial, alteraciones del aprendizaje y trastornos de ansiedad (v. tabla 31-3).

**PATOGENIA.** El estudio mediante RM de los niños con THDA revela una pérdida de la asimetría cerebral normal, además de menores volúmenes cerebrales de estructuras específicas, como la corteza prefrontal y los ganglios basales. Los niños con THDA presentan una reducción de aproximadamente 5-10% en estas estructuras cerebrales. Los hallazgos de la RM funcional indican una disminución del flujo sanguíneo en el estriado. La corteza prefrontal y los ganglios basales son ricos en receptores de dopamina. Este conocimiento, junto a los datos acerca de los mecanismos de acción dopaminérgico del tratamiento médico del THDA ha conducido a la hipótesis de la dopamina, que postula que las alteraciones del sistema dopaminérgico pueden estar relacionadas con el comienzo del THDA. La tomografía de emisión de positrones con fluorodopa también apoya la hipótesis de la dopamina al identificar bajos niveles de actividad dopaminérgica en adultos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los criterios DSM-IV para el diagnóstico del THDA se desarrollaron en ensayos de campo realizados principalmente con niños de 5 a 12 años (v. tabla 31-1). Los criterios actuales del DSM-IV estipulan que la conducta debe ser inadecuada para el nivel de desarrollo del niño (considerablemente diferente a la de otros niños de la misma edad y nivel de desarrollo), debe comenzar antes de los 7 años, debe estar presente durante al menos 6 meses, debe estar presente en 2 o más contextos y no debe ser secundaria a otro trastorno. El DSM-IV

TABLA 31-1. Criterios del DSM-IV para el diagnóstico del trastorno por hiperactividad con déficit de atención

## A. Existen 1 o 2

1. Seis (o más) de los siguientes síntomas de inatención han persistido durante >6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:
 

*Inatención*

    - a. A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, el trabajo u otras actividades
    - b. A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades lúdicas
    - c. A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente
    - d. A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el centro de trabajo (no se debe a un comportamiento negativista o incapacidad para comprender las instrucciones)
    - e. A menudo tiene dificultades para organizar tareas y actividades
    - f. A menudo evita, le disgusta o rechaza dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajos escolares o domésticos)
    - g. A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades (p. ej. juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas)
    - h. A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes
    - i. A menudo es descuidado en las actividades diarias
  2. Seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido al menos durante 6 meses con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:
 

*Hiperactividad*

    - a. A menudo mueve en exceso manos o pies o se remueve en su asiento
    - b. A menudo abandona su asiento en clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado
    - c. A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es impropio hacerlo (en adolescentes o adultos puede limitarse a sentimientos subjetivos de inquietud)
    - d. A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio
    - e. A menudo «está en marcha» o suele actuar como si «tuviera un motor»
    - f. A menudo habla en exceso

*Impulsividad*

    - g. A menudo ofrece respuestas precipitadas antes de completar las preguntas
    - h. A menudo tiene dificultades para esperar su turno
    - i. A menudo interrumpe o se intermete en las actividades de otros (p. ej., se entromete en conversaciones o juegos)
8. Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o inatención que causan alteraciones estaban presentes antes de los 7 años de edad
9. Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en 2 o más ambientes (p. ej., en la escuela [o el trabajo] o en casa)
10. Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral
11. Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej., trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o trastorno de la personalidad)

## CÓDIGO BASADO EN EL TIPO

314.01 Trastorno por hiperactividad con déficit de atención, tipo combinado: si se satisfacen los criterios A1 y A2 durante los últimos 6 meses

314.00 Trastorno por hiperactividad con déficit de atención, tipo con predominio del déficit de atención: si se satisface el criterio A1, pero no el criterio A2, durante los últimos 6 meses

314.01 Trastorno por hiperactividad con déficit de atención, tipo con predominio hiperactivo-impulsivo: si se satisface el criterio A2, pero no el criterio A1, durante los últimos 6 meses

Reimpresión con autorización del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4.<sup>a</sup> edición, Text Revision*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000. Copyright 2000 American Psychiatric Association.DSM-IV, *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, 4.<sup>a</sup> ed.

identifica 3 subtipos de THDA. El subtipo, el *trastorno por hiperactividad con déficit de atención, tipo predominantemente con déficit de atención*, cursa a menudo con problemas cognitivos y es más frecuente en mujeres. Los otros 2 subtipos, el *trastorno por hiperactividad con déficit de atención, tipo predominantemente inatensivo-hiperactivo* y el *trastorno por hiperactividad con déficit de atención de tipo combinado* se diagnostican con mayor frecuencia en varones. Las manifestaciones clínicas del THDA pueden cambiar con la edad. Los síntomas pueden variar desde la agitación motora y las conductas agresivas y disgregadas, que son comunes en los niños en edad preescolar, a los síntomas de desorganización, distraibilidad e inatención, más típicos en adolescentes mayores y adultos. El THDA es a menudo difícil de diagnosticar en los preescolares, en los que la distraibilidad e inatención a menudo son consideradas partes del desarrollo durante este período.

TABLA 31-2. Diferencias entre los criterios europeos y estadounidenses para el diagnóstico del THDA y el THC

|                | THDA DSM-IV   | THC ICD-10  |
|----------------|---|---|
| Síntomas       | Uno o ambos de los siguientes:<br>Al menos 6 de 9 síntomas de inatención<br>Al menos 3 de 9 síntomas de impulsividad o hiperactividad | Todos los siguientes:<br>Al menos 6 de 8 síntomas de inatención<br>Al menos 3 de 5 síntomas de hiperactividad<br>Al menos 1 de 4 síntomas de impulsividad |
| Generalización | Algunas alteraciones debidas a lo síntomas están presentes en más de 1 ambiente   | Los criterios se satisfacen en más de 1 ambiente  |

De Biederman J, Faraone S: Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237-248.THDA, *trastorno por hiperactividad con déficit de atención*; DSM-IV, *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* [Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4.<sup>a</sup> ed.]; THC, *trastorno hiperactivo*; ICD-10, *clasificación internacional de enfermedades*.

TABLA 31-3. Diagnóstico diferencial del trastorno por hiperactividad con déficit de atención (incluidos los trastornos coexistentes)

| FACTORES DIMENSIONALES  | TRASTORNOS COEXISTENTES CON POSIBLE PRESENTACIÓN COMO UN TRASTORNO POR HIPERACTIVIDAD CON DÉFICIT DE ATENCIÓN |
|---|---|
| Las conductas están dentro de la normalidad   | Trastorno negativista desafiante  |
| Las conductas son problemáticas, pero no llegan a satisfacer todos los criterios diagnósticos | Trastornos de ansiedad  |
|   | Trastorno disocial  |
|   | Trastornos depresivos   |
|   | Trastornos del aprendizaje  |
|   | Trastornos del lenguaje   |
|   | DIAGNÓSTICOS CON CONDUCTAS ASOCIADAS DE TRASTORNO POR HIPERACTIVIDAD CON DÉFICIT DE ATENCIÓN                  |
| PSICOSOCIAL   | Síndrome del cromosoma X frágil   |
| Respuesta a abuso sexual o maltrato físico  | Síndrome alcohólico fetal   |
| Respuesta a prácticas familiares inadecuadas  | Trastornos generalizados del desarrollo   |
| Respuesta a psicopatologías en los padres   | Trastorno obsesivo compulsivo   |
| Respuesta a aculturación  | Síndrome de Tourette  |
| Respuesta a ambiente escolar inadecuado   | Trastorno de adhesión   |
|   | Psicosis o esquizofrenia  |
|   | Trastorno de ajuste con conducta y emociones mixtas   |
| MÉDICO  | NEUROLÓGICO   |
| Enfermedades tiroideas (incluida la resistencia general a la hormona tiroidea)                | Trastornos del procesamiento auditivo y visual  |
| Envenenamiento con metales pesados (incluido el plomo)  | Trastorno convulsivo  |
| Efectos adversos de medicaciones  | Trastorno neurodegenerativo   |
| Efectos del abuso de sustancias   | Traumatismo cefálico  |
| Déficit sensoriales (audición y visión)   | Trastorno postencefalic   |

De Reiff MI, Stein MT: Attention-deficit/hyperactivity disorder evaluation and diagnosis:

A practical approach in office practice. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:1019-1048. Adaptada de Reiff MI: Attention-deficit/hyperactivity disorders. En Bergman A 8 (editor): *20 Common Problems in Pediatrics*. Nueva York, McGraw-Hill, 2001, pag. 273.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El diagnóstico de THDA se efectúa principalmente a partir de datos clínicos después de una evaluación concienzuda, una historia clínica meticulosa, una entrevista clínica que identifique o descarte otras causas o factores contribuyentes, la práctica de escalas de valoración conductual, la exploración física y las pruebas de laboratorio indicadas. Es importante obtener y evaluar sistemáticamente información proveniente de diversas fuentes, como el niño, los padres, los profesores, los médicos y, cuando sea apropiado, de otros cuidadores.

**Entrevista e historia clínica.** La entrevista clínica permite concluir si los síntomas cumplen los criterios diagnósticos del THDA. Durante la entrevista, el médico debe obtener información relativa a la historia de los problemas actuales, la salud y el desarrollo general del niño y la historia familiar y social. La entrevista debe hacer hincapié en los factores que pueden afectar al desarrollo o la integridad del sistema nervioso central, o revelar la presencia de enfermedades crónicas, déficit sensoriales o utilización de fármacos que afectan al funcionamiento del niño. Los factores sociales disgregadores, como problemas familiares, factores estresantes situacionales, malos tratos o abandono, pueden dar lugar a conductas hiperactivas o ansiosas. Por último, los antecedentes familiares de parientes de primer grado con THDA, trastornos del estado de ánimo o de ansiedad, problemas de aprendizaje, trastorno antisocial o abuso de alcohol o sustancias pueden indicar un mayor riesgo de THDA y/u otros trastornos comórbidos.

**Escalas de valoración conductual.** Las escalas de valoración conductual son útiles para averiguar la magnitud y el grado de generalización de los síntomas, pero no son suficientes por sí solas para hacer un diagnóstico de THDA. Varias escalas de valoración conductual estandarizadas se emplean de forma generalizada y obtienen buenos resultados para diferenciar a los niños con THDA de los controles. Entre estas escalas se encuentran, entre otras, la *Conner's Rating Scale*, *ADHD Index*, *Swanson, Nolan, Pelham Checklist* (SNAP) y la *ADD-H: Comprehensive Teacher Rating Scale* (AcTERS). Otras evaluaciones de amplio espectro, como la *Achenbach Child Behavior Checklist* (CBCL), son útiles especialmente en los casos en los que el niño pueda sufrir problemas concurrentes en otras áreas (ansiedad, depresión, problemas de conducta).

**Exploración física y pruebas de laboratorio.** No existen pruebas de laboratorio disponibles para la identificación del THDA en los niños. La presencia de hipertensión arterial, ataxia o una enfermedad tiroidea debe conllevar evaluaciones diagnósticas adicionales. Los defectos en los movimientos y la coordinación motora fina y otros **signos menores** (repiqueteo de dedos, movimientos alternantes dedo-nariz, seguir un laberinto, cortar papel) son frecuentes, pero no suficientemente específicos para contribuir al diagnóstico del THDA. El clínico también debe identificar cualquier posible problema de visión o audición. El clínico debe considerar realizar pruebas para descartar la presencia de concentraciones elevadas de plomo en los niños que presenten algunos o todos los criterios diagnósticos en caso de que estos niños hayan estado expuestos a factores ambientales de riesgo (infravivienda, pintura antigua). La conducta en un laboratorio estructurado puede no reflejar la conducta habitual del niño en el domicilio o el colegio. Por tanto, confiar en la conducta observada en la consulta del médico puede dar lugar a un diagnóstico incorrecto. Las pruebas de atención computarizadas y la valoración electroencefalográfica no son necesarias para establecer el diagnóstico.

**Diagnóstico diferencial.** Las enfermedades crónicas (cefaleas migrañosas, crisis de ausencia, asma y alergias, trastornos hematológicos, diabetes, cáncer infantil) afectan hasta al 20% de los niños de EE.UU. y deterioran su atención y rendimiento escolar debido a la propia enfermedad o a los fármacos empleados para tratar o controlar el trastorno subyacente (antiasmáticos, esteroides, anticonvulsivos, antihistamínicos) [v. tabla 31-3]. En los niños mayores y los adolescentes, el **abuso de sustancias** puede originar un deterioro del rendimiento académico y una conducta inatenta.

Los **trastornos del sueño**, incluidos los secundarios a la obstrucción crónica de las vías respiratorias superiores por unas amígdalas o adenoides de gran tamaño, provocan con frecuencia síntomas conductuales y emocionales, aunque no es probable que dichos problemas sean causas importantes que contribuyan a la aparición del THDA (v. cap. 18). Los trastornos conductuales y emocionales originan patrones de sueño alterados.

La depresión y los trastornos de ansiedad (v. caps. 24 y 25) pueden causar muchos de los síntomas que aparecen en el THDA (inatención, inquietud, incapacidad de centrar la atención y de concentrarse en el trabajo, mala organización, olvidos), pero también pueden estar presentes como enfermedades comórbidas. El trastorno obsesivo-compulsivo puede remedar el THDA, especialmente cuando los pensamientos, impulsos o imágenes recurrentes y persistentes son intrusos e interfieren en las actividades diarias normales. Los trastornos adaptativos secundarios a factores estresantes vitales importantes (muerte de un familiar próximo, divorcio de los padres, violencia familiar, consumo de sustancias por parte de los padres, mudanza) o trastornos de la relación paternofilial en los que surgen conflictos acerca de la disciplina, malos tratos o abandono manifiesto del niño o sobreprotección, pueden dar lugar a síntomas similares a los del THDA.

Aunque se cree que el THDA obedece a un deterioro principal de la atención, el control de los impulsos y la actividad motora, también existe una elevada prevalencia de otros trastornos psiquiátricos (v. tabla 31-3). El National Institute of Mental Health ha notificado que el 15-25% de los niños con THDA también sufre problemas del aprendizaje; 30-35% trastornos del lenguaje; 15-20% trastornos del estado de ánimo y 20-25% trastornos de ansiedad. Los niños diagnosticados de THDA también pueden presentar trastornos del sueño, déficit de memoria y disminución de las habilidades motoras.

## TRATAMIENTO

**Intervenciones psicosociales.** Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de THDA, se debe enseñar a los padres y al niño de qué modo el THDA afecta al aprendizaje, la conducta, la autoestima, las habilidades sociales y el funcionamiento familiar. El clínico debe establecer objetivos a la familia con la intención de mejorar las relaciones interpersonales del niño, desarrollar habilidades para el estudio y disminuir las conductas disgregadoras.

**Tratamientos conductistas.** Los tratamientos basados en el entrenamiento conductual a menudo precisan 8-12 sesiones. El objetivo de este tratamiento consiste en que el clínico identifique las conductas diana específicas que alteran la vida diaria del niño (conductas disgregadoras, dificultades para terminar los deberes, saltarse las reglas de la casa o el colegio) y que el niño trabaje para mejorar progresivamente sus habilidades en estas áreas. El clínico debe guiar a los padres y a los profesores para que apliquen las normas, pongan en práctica las consecuencias y recompensas para fomentar las conductas deseadas. En los ensayos comparativos a corto plazo, la administración de estimulantes ha resultado ser más eficaz que los tratamientos conductuales empleados de modo aislado; las intervenciones conductuales presentan una eficacia modesta en la mejoría de la conducta, pero pueden ser muy útiles en los niños con comorbilidades complejas y factores estresantes familiares, cuando se asocia con tratamiento médico.

**Medicación.** Los psicoestimulantes son los fármacos más estudiados de todos los que se emplean en el tratamiento del THDA. Entre los mismos se encuentran el metilfenidato, la anfetamina y/o varias preparaciones de dextroanfetamina (tabla 31-4). Todos los principales tipos de fármacos estimulantes se comercializan en formas de duración prolongada, que se administran una vez al día, lo que facilita el cumplimiento terapéutico. El clínico debe prescribir un tratamiento estimulante, bien con metilfenidato o con anfetaminas. Si se emplea el metilfenidato a dosis diferentes, aproximadamente V, de los pacientes presentará una respuesta óptima con una dosis diaria baja (<20 mg/día), media (20-40 mg/día) o alta (>40 mg/día); otro 7, no responderá al tratamiento o presentará efectos adversos, haciendo que el tratamiento sea difícil de aceptar por la familia. El médico debe aumentar la dosis según sea la tolerancia (manteniendo los efectos adversos en un nivel mínimo o ausentes) a lo largo de las primeras 4 semanas, hasta lograr el máximo beneficio. Si esta estrategia no consigue resultados satisfactorios, o si los efectos adversos impiden nuevos ajustes de la dosis a pesar de la persistencia de los síntomas, el clínico deberá utilizar un tipo alternativo de estimulante que no haya sido empleado con anterioridad. Si el metilfenidato es ineficaz, se debe cambiar a un derivado de anfetamina. Si con el 2.º estimulante no se consiguen resultados satisfactorios, el clínico puede elegir la administración de atomoxetina, un inhibidor de la recaptación noradrenérgica que es superior al placebo en el tratamiento del THDA en niños, adolescen-



TABLA 31-4. Fármacos utilizados en el tratamiento del trastorno por hiperactividad con déficit de atención

| NOMBRE GENÉRICO                   | DURACIÓN   | EFFECTOS SECUNDARIOS   |
|-----------------------------------|------------|--|
| <b>METILFENIDATO</b>              |            |  |
| De liberación inmediata           | 3-4 horas  | Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics                                |
| De liberación prolongada          | 4-12 horas | Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics                                |
| De liberación mantenida           | 4-6 horas  | Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics                                |
| <b>DEXMETILFENIDATO</b>           |            |  |
| De acción intermedia              | 4-6 horas  | Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics                                |
| De liberación prolongada          | 6-8 horas  | Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics                                |
| <b>DEXTROANFETAMINA</b>           |            |  |
| De acción corta                   | 4-6 horas  | Supresión moderada del apetito, alteraciones leves del sueño, pérdida de peso transitoria, irritabilidad, aparición de tics                                |
| De acción prolongada              | 6-8 horas  | Igual que los de la dextroanfetamina de acción corta   |
| <b>SALES DE ANFETAMINA MIXTAS</b> |            |  |
| De acción intermedia              | 4-6 horas  | Igual que los del metilfenidato  |
| De liberación prolongada          | 8-12 horas | Igual que los del metilfenidato  |
| <b>ATOMOXETINA</b>                |            |  |
| De liberación prolongada          | 12 horas   | Nerviosismo, alteraciones del sueño, cansancio, dispepsia, mareo, sequedad de boca, en raras ocasiones puede producir hepatopatía grave o ideación suicida |
| Bupropion                         | 4-5 horas  | Dificultades para dormir, cefalea, convulsiones  |
| <b>ANTIDEPRESIVOS TRICICLOS</b>   |            |  |
| Imipramina                        | Variable   | Nerviosismo, alteraciones del sueño, cansancio, dispepsia, mareo, sequedad de boca, aceleración del ritmo cardíaco   |
| Desipramina*                      |            |  |
| Nortriptilina                     |            |  |
| <b>AGONISTAS ALFA</b>             |            |  |
|                                   | 6-12 horas | Sedación, depresión, sequedad de boca, hipertensión de rebote al interrumpir la administración, confusión  |

\* Se ha asociado con fallecimientos por problemas cardíacos. No recomendadas en niños.

tes y adultos, y que ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) para esta indicación. El tratamiento con atomoxetina debe iniciarse a dosis de 0,3 mg/kg/día y regularse a lo largo de 1-3 semanas, hasta alcanzar una dosis máxima de 1,2-1,8 mg/kg/día.

El clínico debe considerar el control meticuloso de la medicación como un componente necesario del tratamiento de los niños con THDA. Cuando los médicos prescriben medicaciones para el tratamiento del THDA, suelen utilizar dosis inferiores a las óptimas. Para que el tratamiento sea eficaz suelen necesitarse dosis algo superiores a las que suelen utilizarse en la práctica habitual. Las preparaciones de administración única también son útiles para aumentar los efectos positivos y reducir los efectos adversos. Deben ofrecerse revisiones regulares para el control de la medicación (4 o más al año) frente a las 2 revisiones anuales utilizadas a menudo en la práctica estándar comunitaria.

Se debe destacar que el tratamiento farmacológico de modo aislado no siempre resulta eficaz para tratar el THDA en los niños, en especial en aquellos casos en los que existen múltiples trastornos psiquiátricos o entornos familiares con factores estresantes. Cuando los niños no responden a la medicación, puede ser apropiado derivarlos a un especialista en salud mental. La consulta con un psiquiatra o psicólogo infantil también puede resultar beneficiosa para determinar los siguientes pasos terapéuticos, como añadir otros componentes y apoyos al programa terapéutico global. Sin embargo, los datos indican que los niños que reciben un tratamiento médico esmerado, acompañado de revisiones frecuentes para el control de la medicación, dentro del contexto de una relación de apoyo educativa con el médico de atención primaria, con frecuencia experimentan mejoras en su conducta de hasta 24 meses.

Los fármacos estimulantes empleados en el tratamiento del THDA pueden asociarse con un mayor riesgo de sufrir trastornos cardiovasculares, como muerte súbita por paro cardíaco, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en adultos, y raramente en niños. En algunos de los casos notificados, el paciente presentaba un trastorno de

base, como una miocardiopatía obstructiva hipertrófica, que empeora por el uso de fármacos simpaticomiméticos. Estas complicaciones son raras, pero aun así deben tenerse en cuenta antes de iniciar el tratamiento con fármacos estimulantes y durante su supervisión. Un comité consultivo de la FDA sobre tratamientos farmacológicos pediátricos recomendó que el prospecto de los fármacos advirtiera sobre estos riesgos en los niños con cardiopatías de base y recomendase los controles, prestando atención a la presión arterial, al ritmo y al crecimiento cardíaco.

**PRONOSTICO.** El diagnóstico de THDA en la infancia a menudo se acompaña de un THDA persistente a lo largo de toda la vida. En el 60-80% de los niños afectados con THDA, los síntomas persisten hasta la adolescencia y hasta el 40-60% de los adolescentes presentan síntomas de THDA en la edad adulta. En los niños diagnosticados de THDA la hiperactividad tiende a disminuir con el paso de los años. Sin embargo, con el paso del tiempo, otros síntomas asociados al THDA, como la inatención, la impulsividad y la desorganización pueden tornarse más prominentes, lo que supone una carga pesada al funcionamiento de los adultos jóvenes. Sin tratamiento, los niños afectados con THDA tienen riesgo de sufrir diversos trastornos en la vida adulta, tales como conductas de riesgo (actividad sexual, conductas delictivas, uso de sustancias), fracaso escolar o dificultades para conseguir un empleo o para relacionarse. Con el tratamiento adecuado los riesgos asociados con el trastorno pueden reducirse considerablemente.

American Academy of Child and Adolescent Psychiatry: Summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:1352-1355.

American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Clinical practice

- guideline: Diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2000;105:1158-1170.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Clinical practice guideline: Treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2001;108:1033-1044.
- Barkley RA, Fischer M, Smallish L, et al: Young adult outcome of hyperactive children: Adaptive functioning in major life activities. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 2006;45:192-202.
- Biederman J, Faraone SV: Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005;366:237-248.
- Biederman J, Wilens T, Mick E, et al: Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics* 1999;104:e20.
- Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, et al: A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:74-81.
- Centers for Disease Control and Prevention: Mental health in the United States: Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder—United States, 2003. *MMWR* 2005;54:842-847.
- De Silva MG, Elliott K, Dahl HH, et al: Disruption of a novel member of a sodium/hydrogen exchanger family and *DOCK5* is associated with an attention deficit hyperactivity disorder-like phenotype. *J Med Genet* 2003;40:733-740.
- Dwivedi KN, Banhatti RG: Attention deficit/hyperactivity disorder and ethnicity. *Arch Dis Child* 2005;90(Suppl):i 10-i 12.
- Jensen PS, Hinshaw SP, Swanson JM, et al: Findings from the NIMH Multimodal Treatment Study of ADHD (MTA): Implications and applications for primary care providers. *J Dev Behav Pediatr* 2001;22:1-14.
- Kratonjiv C, Fleilgenstein JH, Dittmann R, et al: Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: A prospective, randomized, open-label trial. *J Am Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:776-784.
- MTA Cooperative Group: A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:1073-1086.
- Nissen SE: ADHD drugs and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2006;354:1445-1448.
- Okie S: ADFID in adults. *N Engl J Med* 2006;354:2637-2641.
- Pliszka SR, Greenhill LL, Crismon ML, et al: The Texas Children's Medication Algorithm Project: Report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. Part I. Attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:908-919.
- Pliszka SR, Greenhill LL, Crismon ML, et al: The Texas Children's Medication Algorithm Project: Report of the Texas consensus conference panel on medication treatment of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. Part II. Tactics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:920-927.
- Sowell ER, Thompson PM, Welcome SE, et al: Cortical abnormalities in children and adolescents with attention-deficit disorder. *Lancet* 2003;362:1699-1707.
- Spencer TJ: ADHD and comorbidity in childhood. *J Clin Psychiatry* 2006;67 suppl. 8:27-31.
- Wilens TE, Prince JB, Spencer TJ, Biederman J: Stimulants and sudden death: what is a physician to do? *Pediatrics* 2006;118:1215-1219.

## Capítulo 32 ■ Discapacidades específicas para el aprendizaje y el lenguaje

### Capítulo 32 Discapacidades específicas para el aprendizaje y el lenguaje

#### 32.1 • DISLEXIA • G. Reid Lyon, Sally E. Shaywitz y Bennett A. Shaywitz

La dislexia se caracteriza por una dificultad inesperada para leer en niños y adolescentes que no presentan ninguna anomalía intelectual.

leer de una manera exacta y fluida. La dislexia es la **discapacidad del aprendizaje** más frecuente y estudiada con más profundidad y afecta al menos al 80% de los niños en los que se han detectado discapacidades del aprendizaje. Cuando se les pide que lean en voz alta, la mayoría de los niños y adultos con dislexia utiliza un método muy laborioso para descodificar y reconocer palabras sencillas, que se caracteriza por vacilaciones, pronunciaciones equivocadas e intentos repetidos de pronunciar palabras que no les resultan familiares. En contraste con las dificultades que experimentan para descodificar palabras sencillas, los individuos con dislexia generalmente tienen el vocabulario, la sintaxis y otras habilidades de orden superior que intervienen en la comprensión.

**ETIOLOGÍA.** Existen numerosas teorías que tratan de explicar la etiología de la dislexia, como las que implican al déficit en el procesamiento temporal de estímulos auditivos y visuales y las que postulan la existencia de trastornos específicos del lenguaje. La última teoría propone que en un nivel cognitivo-lingüístico, la dislexia refleja diversos déficit en un componente específico del sistema del lenguaje, el módulo fonológico, que participa en el procesamiento de los sonidos del discurso. Según predice este modelo, los individuos disléxicos tienen dificultades para desarrollar una conciencia de que las palabras, tanto habladas como escritas, se pueden dividir en unidades elementales más pequeñas de sonido (fonemas), una habilidad esencial, ya que la lectura de un lenguaje alfabético (como el inglés) requiere que el lector relacione los símbolos impresos con el sonido. Entre las habilidades lingüísticas relacionadas con aprender a leer figura la fonología, siendo el déficit de conciencia fonológica un factor predictivo sólido de padecer dislexia.

Las dislexia presenta una naturaleza familiar y hereditaria. Los antecedentes familiares son uno de los factores de riesgo más importantes; cerca de la mitad de los niños con un progenitor con dislexia, así como la mitad de los hermanos de disléxicos y la mitad de los progenitores de disléxicos padecen el trastorno. Los estudios de ligamiento replicado de la dislexia han detectado locus en los cromosomas 1, 2, 3, 6, 15 y 18 relacionados con la transmisión de déficit de conciencia fonológica y los consiguientes problemas de lectura. El gen *DCDC2*, que puede participar en la migración cortical neuronal, es un posible factor de susceptibilidad genética a la dislexia. La dislexia es más frecuente en varones.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Es posible que la dislexia sea el trastorno neuroconductual que afecta más frecuentemente a los niños, con unas tasas de prevalencia que oscilan del 5-10% en muestras clínicas y escolares hasta el 17,5% en muestras poblacionales no seleccionadas de EE.UU. y otros países. La dislexia encaja en un modelo dimensional en el que la capacidad y la discapacidad de la lectura surgen a lo largo de un espectro continuo, representando la dislexia el extremo inferior de una distribución normal de la capacidad para leer. Tanto los estudios longitudinales prospectivos como los retrospectivos señalan que la dislexia es un trastorno crónico y persistente, más que un retraso transitorio durante el desarrollo. Aunque los lectores disléxicos y deficientes mantienen sus posiciones relativas a lo largo de la distribución de la capacidad lectora, los abordajes que emplean intervenciones focalizadas, precoces e intensivas han aportado indicios de que estas tendencias pueden ser modificadas.

**PATOGENIA.** Diversas investigaciones neurobiológicas que han utilizado muestras posmortem de cerebros, morfometría cerebral y resonancia magnética con tensor de difusión indican que existen diferencias en las regiones cerebrales temporoparietoccipitales izquierdas entre los lectores disléxicos y no disléxicos. Las técnicas de neuroimagen funcional tanto en niños con dislexia como en lectores disléxicos adultos muestran el fracaso de los sistemas cerebrales posteriores del hemisferio izquierdo para funcionar adecuadamente durante la lectura, con un aumento de la activación de las regiones frontales. Estos datos indican que, en vez de dar lugar a sistemas de lectura integrados y que funcionan en coordinación como sucede en los niños sin deterioro (fig. 32-1), la alteración de los sistemas posteriores de lectura provoca que los niños disléxicos intenten compensarla utilizando otros sistemas auxiliares, por ejemplo, regiones anteriores como la circunvolución frontal inferior y áreas del hemisferio derecho. En los lectores disléxicos, la

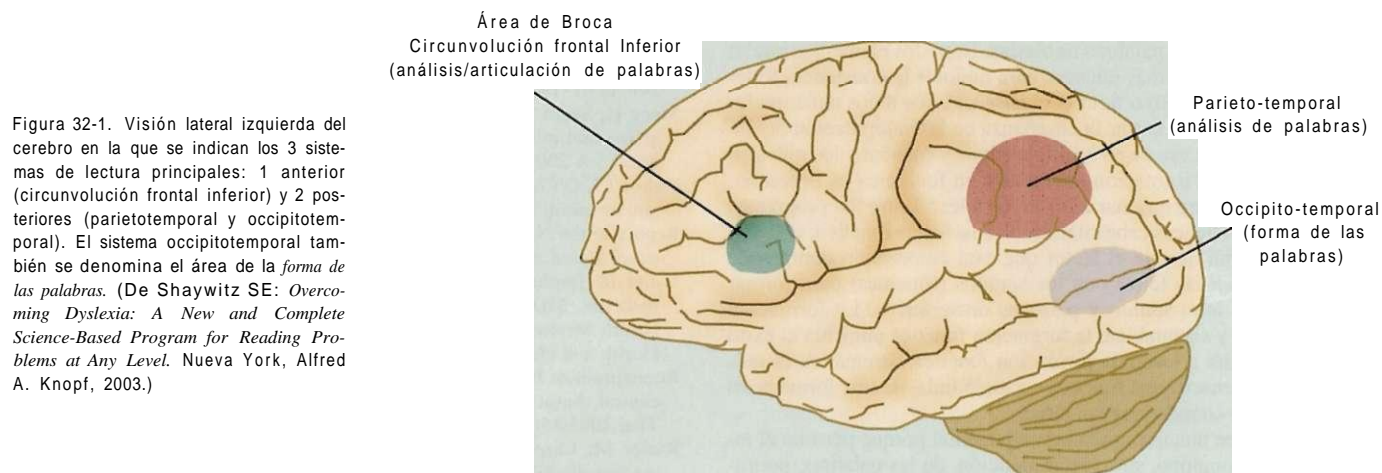


Figura 32-1. Visión lateral izquierda del cerebro en la que se indican los 3 sistemas de lectura principales: 1 anterior (circunvolución frontal inferior) y 2 posteriores (parietotemporal y occipitotemporal). El sistema occipitotemporal también se denomina el área de la forma de las palabras. (De Shaywitz SE: *Overcoming Dyslexia: A New and Complete Science-Based Program for Reading Problems at Any Level*. Nueva York, Alfred A. Knopf, 2003.)

alteración de los sistemas posteriores de lectura justifica el fracaso del desarrollo de la especialización de la lectura, mientras que la utilización de sistemas auxiliares da soporte a una lectura de palabras exacta, aunque no automática.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las dificultades para la descodificación y el reconocimiento de palabras varían dependiendo de la edad y el nivel de desarrollo. Los signos cardinales de dislexia observados en los niños en edad escolar y los adultos constituyen un planteamiento laborioso para la descodificación, el reconocimiento de palabras y la lectura de textos. La comprensión lectora suele ser buena. Los niños mayores mejoran la exactitud de la lectura a lo largo del tiempo, aunque sin presentar mejoras proporcionales en cuanto a fluidez lectora, ya que siguen siendo lectores lentos. Las dificultades a la hora de deletrear reflejan típicamente las dificultades fonológicas observadas en la lectura oral. Con frecuencia, la presencia de antecedentes en los padres ayuda a identificar dificultades del lenguaje sutiles y precoces en los niños disléxicos. Los niños con factores de riesgo presentan dificultades en los juegos de rimas y en el aprendizaje de los nombres de las letras y los números durante los años de guardería y preescolar. Las valoraciones realizadas en la guardería de estas habilidades lingüísticas son muy predictivas de las posteriores habilidades lectoras. Con frecuencia, también los padres informan de que, aunque sus hijos disfrutaban cuando se les lee, se resisten a leer en voz alta ante ellos o a hacerlo de forma independiente. La dislexia puede coexistir con un trastorno por hiperactividad con déficit de atención (v. cap. 31). Aunque esta comorbilidad se ha documentado tanto en muestras derivadas (40% de comorbilidad) como no derivadas (15% de comorbilidad), los 2 trastornos son diferentes.

**DIAGNÓSTICO.** La dislexia es un diagnóstico clínico. El clínico busca determinar a través de la anamnesis, la observación y la valoración psicométrica si hay: 1) dificultades inesperadas en la lectura (basadas en la capacidad cognitiva de la persona según su edad, inteligencia, nivel educativo o situación profesional) y 2) problemas lingüísticos asociados al nivel de procesamiento fonológico. No existe ninguna escala de puntuación que sea patognomónica de dislexia. El diagnóstico de dislexia debe reflejar una síntesis completa de todos los datos clínicos disponibles. La dislexia se distingue de otros trastornos que presentan predominantemente dificultades de lectura por la naturaleza única y circunscrita del déficit fonológico, que no afecta a otras áreas lingüísticas o cognitivas. Los antecedentes familiares, las observaciones del profesor/en el aula y los test de lenguaje (especialmente de fonología), lectura y deletreo representan una valoración esencial para el diagnóstico de la dislexia en niños; se pueden efectuar pruebas adicionales de capacidad intelectual, atención, memoria, habilidades generales del lenguaje y matemáticas como parte de una evaluación más completa del funcionamiento cognitivo, lingüístico y académico.

Para realizar un cribado informal en la consulta, el médico de atención primaria puede escuchar al niño leer en alto de su propio libro de lectura escolar. El contar en la consulta con varios libros de lectura sirve para este fin y elimina la necesidad de que el niño tenga que traer sus libros escolares. La lectura oral es un método sensible para valorar la fluidez y la corrección de la lectura. El signo más consistente y revelador de la existencia de una discapacidad en la lectura en un adulto joven es la lectura y escritura lenta y poco clara. Se debe destacar que la incapacidad para reconocer o medir la falta de fluidez en la lectura es quizá el error diagnóstico más frecuente en la dislexia en los niños mayores y en los adultos jóvenes. Las pruebas de identificación de palabras simples no detectarán la dislexia en una persona lo suficientemente dotada como para obtener matrículas de honor en la enseñanza secundaria, graduarse en el colegio universitario u obtener un título de licenciado. Las pruebas que se basan en la exactitud para identificar palabras no son adecuadas para utilizarlas de modo aislado en el diagnóstico de la dislexia en los adultos jóvenes con estudios; las pruebas de identificación de palabras ponen poco o nada de manifiesto las dificultades para la lectura. Es importante reconocer que las pruebas de lectura empleadas con mayor frecuencia en los niños en edad escolar, al valorar la exactitud de la lectura, pero no la automaticidad de la misma (velocidad), pueden proporcionar datos engañosos en adolescentes y adultos jóvenes brillantes. Las pruebas más importantes son las que controlan el tiempo; son las más sensibles para detectar un déficit fonológico en un adulto brillante. Existen unas pocas pruebas estandarizadas para lectores adultos jóvenes que se realizan en condiciones en las que se controla o no el tiempo; el *Nelson-Denny Reading Test* es una excepción. Los resultados obtenidos en las pruebas deben considerarse de modo relativo a los resultados obtenidos por compañeros del mismo grado educativo o con la misma formación profesional.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de la dislexia requiere una perspectiva que abarque todo el ciclo vital; al principio, se centra en solucionar el problema de lectura. La aplicación del conocimiento acerca de la importancia de las habilidades tempranas del lenguaje y fonológicas puede dar lugar a una mejoría significativa de la lectura de los niños, incluso en niños predispuestos. Según el niño madura y se introduce en el entorno más exigente en tiempo de la enseñanza secundaria, el énfasis se traslada al papel importante de proporcionar adaptaciones. Basándose en los trabajos del National Reading Panel, se han identificado métodos y programas de intervención en la lectura basados en evidencias. Los programas eficaces de intervención aportan una formación sistemática en 5 áreas principales: conciencia fonémica, fonética, fluidez, vocabulario y estrategias de comprensión. Estos programas también proporcionan muchas oportunidades para escribir, leer y hablar acerca de literatura. Las técnicas de imagen cerebrales proporcionan signos de reorganización tras una intervención efectiva, basada en evidencias. Al tomar cada uno de los componentes del proceso de lectura de uno en

uno, las intervenciones eficaces mejoran la **conciencia fonémica**: la capacidad para concentrarse en fonemas (sonidos del discurso) y manipularlos en las sílabas y las palabras **habladas**. Entre los elementos que se han encontrado que son más eficaces para mejorar la conciencia fonémica, la lectura y el deletreo figuran el enseñar a los niños a manipular los fonemas con letras, centrar la enseñanza en la manipulación de 1 o 2 tipos de fonemas en vez de en múltiples tipos y enseñar a los niños en grupos pequeños. La formación en conciencia fonémica es necesaria, pero no suficiente, para enseñar a los niños a leer. Entre los programas de intervenciones eficaces cabe citar los de enseñanza fonética, es decir, los que se aseguran de que el lector que está empezando comprende cómo se relacionan las letras con los sonidos (fonemas) para formar correspondencias letra-sonido y patrones ortográficos. La formación debe ser explícita y sistemática; la formación fonética aumenta el éxito del niño al aprender a leer y la formación fonética sistemática es más eficaz que la que enseña una fonética escasa o nula, de una forma poco sistemática o sólo cuando surge el tema.

La **fluidez** posee una importancia fundamental porque permite el reconocimiento automático, sin prestar atención, de las palabras, permitiendo de este modo que estos recursos de atención se centren en la comprensión. Aunque suele reconocerse que la fluidez es un componente importante de la habilidad lectora, a menudo se descuida en la clase. El método más eficaz para conseguir una lectura fluida es una técnica denominada **lectura oral repetida guiada**, en la que el profesor realiza una lectura en voz alta y el estudiante vuelve a leer repetidamente la misma lectura al profesor, a otro adulto o a un compañero, siendo corregido hasta que es capaz, de leer el texto correctamente. Los datos indican que la lectura oral guiada repetida posee un efecto positivo claro sobre el reconocimiento de palabras, la fluidez y la comprensión en diferentes niveles en todos los estudiantes buenos lectores, así como en aquellos que presentan dificultades para la lectura. Los datos son menos claros para los programas dirigidos a personas con problemas de lectura que estimulan la lectura independiente de textos largos, es decir, la lectura en voz baja sin ninguna corrección al estudiante. Por tanto, aunque la lectura independiente en voz baja pueda ser intuitivamente atractiva, en la actualidad los datos que apoyen la noción de que en los lectores con problemas mejore la fluidez de la lectura son insuficientes. A diferencia de la enseñanza de la conciencia fonémica, la fonética y la fluidez, las intervenciones de la comprensión lectora no están tan bien establecidas. Los métodos más efectivos para enseñar la comprensión lectora consisten en la enseñanza de vocabulario y estrategias que estimulen la interacción activa entre el lector y el texto.

El tratamiento de la dislexia en estudiantes de instituto y universitarios se suele basar más en ayudar que en remediar. Los universitarios con antecedentes durante la infancia de dislexia precisan un tiempo extra para las tareas de lectura y escritas, así como para los exámenes. Muchos estudiantes adolescentes y adultos han sido capaces de mejorar su exactitud de lectura, aunque sin lograr mejorías similares en la velocidad de lectura. Otras ayudas que resultan útiles son los ordenadores portátiles con correctores ortográficos, las grabadoras en clase, los libros grabados, el acceso a los apuntes de las clases, los servicios de tutoría, alternativas a los test de elección múltiple y una habitación independiente y tranquila para realizar los exámenes.

**PRONÓSTICO.** La aplicación de métodos basados en evidencias a los niños pequeños (jardín de infancia-tercero de primaria), suministrados con la intensidad y duración suficientes, puede resultar en mejorías significativas de la exactitud y fluidez de lectura. En los niños mayores y en los adultos, las intervenciones se acompañan de mejoría en la exactitud, pero no en la fluidez. En el futuro, lo anterior puede cambiar con el desarrollo de intervenciones más eficaces para los adolescentes. Para los que no se hayan beneficiado de las intervenciones tempranas eficaces, las ayudas resultan críticas para permitir que el niño disléxico demuestre sus conocimientos. Los padres deben ser informados de que, con el apoyo adecuado, en el futuro los niños disléxicos pueden triunfar en diversas profesiones.

Carroll JM, lies JE: An assessment of anxiety levels in dyslexic students in higher education. *Br J Educ Psychol* 2006;76:651-662.  
 Demonet JF, Taylor MJ, Chaix Y: Developmental dyslexia. *Lancet* 2004; 363:1451-1460.

Hartley DE, Moore DR: Auditory processing efficiency deficits in children with developmental language impairments. *J Acoust Soc Am* 2002; 112:2962-2966.  
 Lyon GR, Shaywitz SE, Shaywitz BA: A definition of dyslexia. *Ann Dyslexia* 2003;53:1-14.  
 Meng H, Smith SD, Hager K, et al: *DCDC2* is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:17053-17058.  
 Petkov CI, O'Connor KN, Benmoshe G, et al: Auditory perceptual grouping and attention in dyslexia. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005;24:343-354.  
 Report of the National Reading Panel: *Teaching Children to Read: An Evidence Based Assessment of the Scientific Research Literature on Reading and its Implications for Reading Instruction* (N1H Pub. No. 00-4754). Bethesda, MD, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Child Health and Human Development, 2000.  
 Roongpraiwan R, Ruangdaraganon N, Visudhiphan P, et al: Prevalence and clinical characteristics of dyslexia in primary school students. *J Med Assoc Thai* 2002;85(Suppl 4):S1097-S1103.  
 Rutter M, Caspi A, Fergusson D, et al: Sex differences in developmental reading disability. *JAMA* 2004;291:2007-2012.  
 Schumacher J, Anthoni H, Dahdouh F, et al: Strong genetic evidence of *DCDC2* as a susceptibility gene for dyslexia. *Am J Hum Genet* 2006; 78:52-62.  
 Shaywitz BA, Lyon GR, Shaywitz SE: The role of functional magnetic resonance imaging in understanding reading and dyslexia. *Dev Neuropsychol* 2006;30:6t 3-632.  
 Shaywitz BA, Shaywitz SE, Blachman BA, et al: Development of left occipitotemporal systems for skilled reading in children after a phonologically-based intervention. *Biol Psychiatry* 2004;55:926-933.  
 Shaywitz S: *Overcoming Dyslexia: A New and Complete Science-Based Program for Reading Problems at Any Level*. New York, Alfred A. Knopf, 2003.  
 Shaywitz S, Shaywitz B: Dyslexia (specific reading disability). *Biol Psychiatry* 2005;57:1301-1309.

## 322 • TRASTORNOS DEL DESARROLLO DEL LENGUAJE Y DE LA COMUNICACIÓN • Mark D. Simms y Robert L. Schum

Para la mayoría de los niños, aprender a comunicarse en su lengua materna es una habilidad adquirida naturalmente, cuyo potencial está presente al nacimiento. No son precisas instrucciones específicas, aunque los niños deben estar en contacto con un ambiente en el que se use el idioma. El desarrollo normal del habla y del lenguaje dependen de la capacidad del niño de oír, ver, entender y recordar. Igualmente importante es contar con las habilidades motoras suficientes para imitar los movimientos motores orales y la capacidad social para interactuar con otros.

**DESARROLLO NORMAL DEL LENGUAJE.** Para poder realizar análisis, el lenguaje se subdivide en varios componentes esenciales. La **comunicación** consiste en un amplio rango de conductas y habilidades. En lo referente a la capacidad verbal básica, la **fonología** se refiere al uso correcto de los sonidos del idioma para formar palabras, la **semántica** se refiere al uso correcto de las palabras y la **sintaxis** se refiere al uso correcto de la gramática para construir frases. En un nivel más abstracto, entre las habilidades verbales se incluyen la capacidad para relacionar pensamientos de forma coherente y mantener un tema de conversación. Entre las habilidades **pragmáticas** se cuentan las habilidades verbales y no verbales que facilitan el intercambio de ideas, la elección adecuada del lenguaje en función de la situación y las circunstancias y el uso apropiado del lenguaje corporal (postura, contacto ocular, gestos). Las habilidades sociales conductuales y pragmáticas también desempeñan un papel importante en las interacciones efectivas con los compañeros de comunicación (entablar, responder o mantener intercambios recíprocos).

Las habilidades del lenguaje suelen dividirse en **receptivas** (audición y comprensión) y **expresivas** (habla). El desarrollo del lenguaje



suele seguir un patrón bastante predecible que suele ocurrir paralelo al desarrollo intelectual general (tabla 32-1).

**Desarrollo del lenguaje receptivo.** Desde el nacimiento, los recién nacidos muestran una respuesta preferencial a la voz humana respecto a los sonidos inanimados. El lactante se alerta y se gira hacia la dirección de un adulto que hable con una voz suave de tono alto. A lo largo de los 3 primeros meses, los lactantes parecen reconocer las voces de sus progenitores, que les tranquilizarán en caso de estar llorando. Entre los 4-6 meses, los lactantes buscarán visualmente la fuente de los sonidos, mostrando de nuevo preferencia por la voz humana sobre otros sonidos ambientales. A los 5 meses, los lactantes pueden seguir pasivamente la línea de interés visual del adulto, lo que resulta en una «referencia conjunta» hacia los mismos objetos y acontecimientos del entorno. La capacidad para compartir la misma experiencia resulta crítica para el desarrollo posterior de las habilidades cognitivas, sociales y del lenguaje. A los 8 meses el lactante puede enseñar, dar y apuntar a objetos de un modo activo. La comprensión de las palabras a menudo se hace aparente a los 9 meses, cuando el lactante responde selectivamente a su nombre y parece entender la palabra *no*. Los juegos sociales como el «cucutrás», «cinco lobitos» o decir «adiós» con la mano pueden iniciarse con el simple hecho de mencionar estas palabras. A los 12 meses muchos niños pueden obedecer a una orden de una sola acción sin que medien los gestos («Dámelo»). La comprensión del lenguaje se acelera mucho entre el 1.º y 2.º año de vida. Los niños pequeños pueden señalar partes del cuerpo cuando se les pide identificar imágenes en libros cuando se les nombra y responder a preguntas sencillas (¿Dónde está tu zapato?). El niño de 2 años es ca-

paz de obedecer una orden de 2 pasos que consista en tareas no relacionadas («Quítate los zapatos y después siéntate a la mesa») y puede apuntar a objetos cuando se le describe para lo que sirven («Dame lo que usamos para beber»). A los 3 años de edad, los niños suelen entender preguntas sencillas (¿quién, qué, dónde, por qué?). A los 4 años de edad la mayoría de los niños puede seguir una conversación de adultos. Pueden atender a historias cortas y responder preguntas cortas sobre la misma. Generalmente los niños de 5 años poseen un vocabulario receptivo >2.000 palabras y pueden obedecer órdenes de 3-4 pasos.

**Desarrollo del lenguaje expresivo.** Los sonidos de arrullo se establecen a las 4-6 semanas de edad. A lo largo de los 3 primeros meses de vida, los progenitores pueden distinguir los diferentes sonidos vocales utilizados por el lactante para expresar placer, dolor, preocupación o cansancio. Muchos lactantes de 3 meses vocalizan de forma recíproca con un adulto para mantener una interacción social («tenis vocal»). A los 4 meses los lactantes comienzan a hacer sonidos bilabiales («beso») y a los 5 meses pueden distinguirse monosílabos y sonrisas. A los 6-8 meses el lactante puede emitir sonidos polisilábicos («lalala, mamama») y puede comenzar a comunicarse con gestos. A los 8-10 meses el balbuceo sufre un cambio fonológico hacia los patrones de sonido particulares de la lengua materna del niño (el niño produce más sonidos nativos que no nativos). A los 9-10 meses el balbuceo se transforma en palabras específicas («mama, papa») para sus progenitores.

A lo largo de los meses siguientes, los lactantes aprenden 1 o 2 palabras de objetos comunes y comienzan a imitar las palabras pronuncia-

**TABLA 32-1. Momentos clave del desarrollo normal del lenguaje**

#### AUDICIÓN Y COMPRENSIÓN

##### NACIMIENTO-3 MESES

Se sobresalta ante sonidos fuertes  
Se calma o sonríe cuando se le habla  
Parece reconocer la voz y le calma si lloraba  
Aumenta o disminuye la conducta de succión en respuesta a los sonidos

##### 4-6 MESES

Mueve los ojos en la dirección de los sonidos  
Responde a cambios en el tono de voz  
Reconoce los juguetes que hacen ruidos  
Presta atención a la música

##### 7 MESES-1 AÑO

Le gustan los juegos como el cucutrás y las palmitas  
Se gira y mira en dirección a los sonidos  
Escucha cuando se le habla  
Reconoce palabras de elementos comunes como *taza, zapato y zumo*  
Comienza a responder a peticiones (*Ven aquí, ¿Quieres más?*)

##### 12 AÑOS

Señala partes del cuerpo cuando se le solicita  
Obedece órdenes simples y entiende preguntas sencillas (*Tira la pelota. Besa al niño. ¿Dónde está tu zapato?*)  
Escucha historias, canciones y rimas sencillas  
Señala fotos en un libro cuando se le solicita

##### 2-3 AÑOS

Comprende diferencias en significados (p. ej., ir-parar, en-sobre, grande-pequeño, arriba-abajo)

Obedece órdenes dobles (*Coge el libro y ponlo sobre la mesa*)

##### 3-4 AÑOS

Escucha cuando se le llama desde otra habitación  
Escucha la televisión o la radio al mismo nivel de volumen que el resto de los miembros de la familia

Entiende preguntas sencillas: *quién, qué, dónde y por qué*

##### 4-5 AÑOS

Presta atención a historias cortas y responde a preguntas sencillas sobre la misma  
Escucha y entiende la mayor parte de lo que se dice en casa y en el colegio

#### HABLA

Hace sonidos placenteros (arrullos, sonidos infantiles)  
Llora de forma diferente según las diferentes necesidades  
Sonríe cuando ve a los padres

Sonidos balbuceantes que simulan el habla, con muchos sonidos diferentes, tipo *p, ¿y m*  
Vocaliza la alegría y el disgusto  
Hace sonidos de gorjeo cuando se le deja solo y cuando juega con alguien

El balbuceo posee grupos de sonidos largos y cortos, como *tata, upup, bibibi*  
Utiliza sonidos no relacionados con el lloro para llamar y mantener la atención  
Imita diferentes sonidos del lenguaje  
Usa 1 o 2 palabras (papá, mamá), aunque puede que no se entiendan claramente

Cada mes dice más palabras  
Realiza algunas preguntas de 1 o 2 palabras (¿Dónde gatito? ¿Qué es eso?)  
Une 2 palabras (*más galleta, no zumo, libro de mamá*)  
Emplea muchos sonidos de diferentes consonantes al comienzo de las palabras

Posee una palabra para casi todo  
Emplea «frases» de 2-3 palabras para hablar y pedir cosas  
La forma de hablar es entendida por los familiares la mayor parte de las ocasiones  
A menudo pide objetos o dirige la atención hacia los mismos diciendo su nombre

Habla acerca de actividades en el colegio o en casas de amigos  
Las personas ajenas a la familia suelen entenderle  
Emplea muchas frases de más de 4 palabras  
Suele hablar fácilmente sin repetir sílabas o palabras

La voz suena tan clara como la de otros niños  
Emplea frases que incluyen detalles (*me gusta leer mis libros*)  
Cuenta historias relacionadas con un tema  
Se comunica con facilidad con otros niños y adultos  
Pronuncia la mayoría de los sonidos correctamente, excepto unos pocos, como la *i, s, r, v, z, ch, y d*  
Utiliza la misma gramática que el resto de la familia

das por los adultos. Estas palabras aparecen y desaparecen del repertorio del lactante hasta que se crea un grupo estable de 10 o más palabras. A los 12 meses el ritmo de adquisición de palabras nuevas es de 1/semana, pero a los 2 años se incrementa a aproximadamente 1/día. Las primeras palabras aprendidas se utilizan principalmente para nombrar objetos (nombres) o para pedir objetos o llamar a personas (órdenes). A los 18-20 meses, los niños pequeños utilizan un mínimo de 20 palabras y emplean jergas (grupos de palabras de sonidos parecidos) con patrones de inflexión que remedan el lenguaje (patrones de habla ascendente y descendente). Esta jerga suele contener algunas palabras verdaderas. Las frases espontáneas de 2 palabras («¡Quiero zumo!, ¡quiero abajo!») son características de los niños de 2 años y reflejan la aparición de la capacidad gramatical (sintaxis). Las frases combinadas de dos palabras no suelen aparecer hasta que el niño haya adquirido un léxico de 50-100 palabras. A partir de entonces, la adquisición de nuevas palabras se acelera rápidamente. A medida que aumentan los conocimientos de gramática, se produce un aumento proporcional del uso de verbos, adjetivos y otras palabras que sirven para definir la relación entre los objetos y las personas (predicados). A los 3 años las frases poseen una mayor longitud y el niño utiliza pronombres y formas verbales en presente simple. Estas frases de 3-5 palabras suelen poseer sujeto y verbo, pero generalmente carecen de conjunciones, artículos y formas verbales complejas. La frase del personaje de *Barrio Sésamo*, el monstruo de las galletas (¡yo quiero galleta!) es un ejemplo de la naturaleza «telegráfica» de las frases de los niños de 3 años. A los 4-5 años, los niños deben ser capaces de mantener conversaciones empleando formas gramaticales del adulto y emplear frases que proporcionen detalles («Yo quiero leer mis libros»),

**VARIAACIONES DE LA NORMALIDAD.** Se ha observado que los momentos claves del desarrollo del lenguaje son muy parecidos a nivel mundial, en los diferentes idiomas y culturas, con algunas variaciones, en función de la complejidad de la estructura gramatical de cada idioma. Los lactantes italianos de 14 meses (cuyo idioma utiliza verbos que a menudo ocupan una posición destacada al comienzo o al final de las frases) utilizan una mayor proporción de verbos en comparación con los lactantes de habla inglesa. En cada idioma el patrón de desarrollo suele ser muy predecible, discurriendo paralelo al desarrollo cognitivo general. Aunque las secuencias son predecibles, el ritmo exacto de alcanzarlas no lo es. Existen diferencias notables entre los niños normales en el ritmo de desarrollo del balbuceo, la comprensión de las palabras, la producción de palabras aisladas y el uso de formas combinadas en los 2-3 primeros años de vida.

Se han identificado dos patrones básicos de aprendizaje del lenguaje: el analítico y el holístico. El patrón analítico es el más común y refleja el dominio de unidades cada vez mayores de formas de lenguaje. Como ha sido expuesto en la discusión anterior de los momentos clave del desarrollo, las habilidades analíticas del niño evolucionan desde las formas simples a las más largas y complejas. Los niños en los que el patrón de aprendizaje es holístico o «gestalt» pueden comenzar empleando una cantidad relativamente grande de palabras en contextos familiares. Pueden memorizar frases familiares o diálogos de películas o historias y repetirlas de forma repetida y generalizada. Sus frases a menudo poseen un patrón estereotipado, lo que refleja el dominio inadecuado del uso de la gramática para combinar palabras de modo flexible y espontáneo de forma apropiada en la propia expresión única del niño. Con el paso del tiempo, estos niños gradualmente descomponen el significado de las frases en sus partes componentes y aprenden a analizar las unidades lingüísticas de estas formas memorizadas. Al mismo tiempo surgen patrones de habla más originales y el niño es capaz de juntar pensamientos de una forma más flexible. Tanto el proceso de aprendizaje holístico como el analítico son necesarios para que tenga lugar un desarrollo normal del lenguaje.

## TRASTORNOS DEL DESARROLLO DEL LENGUAJE Y DE LA COMUNICACIÓN

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los trastornos del habla y el lenguaje afectan hasta al 8% de los niños en edad preescolar. Se cree que casi el 20% de los niños de 2 años presenta retraso en el comienzo del habla. A los 5 años de edad, el 19% de los niños presenta un trastorno del habla y el lenguaje

(6,4% trastorno del habla, 4,6% trastorno del habla y el lenguaje y 8% trastorno del lenguaje). El tartamudeo del desarrollo se presenta en el 4-5% de los niños de 3-5 años y en el 1% de los adolescentes. Los trastornos del habla o del lenguaje son dos veces más frecuentes en los niños que en las niñas.

**ETIOLOGÍA.** La capacidad del lenguaje normal es una función compleja distribuida extensamente en el cerebro a través de redes neurales interconectadas y sincronizadas para actividades específicas. Aunque los primeros investigadores de los trastornos del lenguaje, observando lo que parecían ser parecidos clínicos entre la afasia adquirida de los adultos y los trastornos del lenguaje en la infancia, esperaron encontrar lesiones similares en los cerebros de los niños afectados, en su mayor parte, las lesiones focales unilaterales adquiridas en las etapas iniciales de la vida no parecen producir los mismos efectos en los niños que en los adultos. En la mayor parte de los niños con trastornos del lenguaje no existen factores de riesgo de lesión neurológica. Los factores genéticos parecen desempeñar un papel importante, influyendo en la forma de aprender a hablar del niño. Los trastornos del lenguaje parecen agruparse en familias. El estudio detallado de los antecedentes familiares puede identificar trastornos del habla o el lenguaje, pasados o actuales, hasta en el 30% de los familiares de 1.<sup>o</sup> grado de los niños probando. Se puede esperar que los niños cuyos padres presentan dificultades del lenguaje estén expuestos a una estimulación pobre del lenguaje y su modelo de lenguaje sea inadecuado. Los estudios en gemelos han puesto de manifiesto la tasa de concordancia entre las bajas puntuaciones en las pruebas de lenguaje y/o antecedentes de terapias del habla en aproximadamente el 50% en dicigotos y >90% en monocigotos. Se han identificado diversos genes potenciales, pero no se han establecido marcadores genéticos consistentes. El mecanismo genético más verosímil consiste en la interrupción del ritmo de acontecimientos del neurodesarrollo prenatal que afecta a la migración de las células nerviosas desde la matriz germinal hasta la corteza cerebral.

El retraso grave del lenguaje expresivo raramente se asocia con una **duplicación** del locus del síndrome de Williams. Las **microdeleciones**, por el contrario, producen síndrome de Williams, que se acompaña de una articulación normal y un lenguaje expresivo fluido en los niños afectados.

**PATOGENIA.** Los trastornos del lenguaje se asocian con un déficit fundamental en la capacidad cerebral de procesar información compleja con rapidez. La evaluación simultánea de las palabras (semántica), frases (sintaxis), prosodia (tono de voz) e indicadores sociales pueden exigir demasiado a la capacidad del niño de comprender y responder adecuadamente en un contexto verbal. Las limitaciones en la cantidad de información que puede almacenarse en la memoria de trabajo verbal pueden limitar aún más el ritmo de procesamiento de la información relativa al lenguaje. Los estudios electrofisiológicos muestran latencias anormales en las fases iniciales del procesamiento auditivo en los niños con trastornos del lenguaje. Los estudios de neuroimagen han identificado una serie de anomalías anatómicas en las regiones del cerebro que resultan fundamentales para el procesamiento del lenguaje. En las RM de los niños con **trastorno específico del lenguaje** (TEL) pueden observarse lesiones en la materia blanca, pérdida de volumen de la materia blanca, aumento del tamaño ventricular, heterotopia focal de la materia gris en el interior de la materia blanca parietotemporal derecha e izquierda, morfología anormal de la circunvolución frontal inferior, patrones atípicos de asimetría de la corteza relacionada con el lenguaje o aumento de grosor del cuerpo calloso. Los estudios postmortem de niños con trastornos del lenguaje han encontrado signos de simetría atípica en el plano temporal y displasia cortical en la región de la cisura de Silvio. Algunos investigadores han identificado una incidencia elevada de alteraciones electroencefalográficas (EEG) paroxísticas durante el sueño en los niños con TEL. Aunque estos hallazgos pueden representar una variante leve del **síndrome de Landau-Kleffner** (agnosia verbal auditiva adquirida), probablemente representen un epifenómeno en el que la actividad paroxística se relaciona con la displasia en la arquitectura tisular. En los progenitores de los niños con TEL también se ha identificado una elevada incidencia de asimetrías perisilvianas, lo que apoya la existencia de un mecanismo genético que afecta al desarrollo cerebral.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los trastornos primarios del desarrollo del habla y el lenguaje suelen presentarse en ausencia de alteraciones motoras o cognitivas más importantes. Los trastornos de la comunicación son la alteración comórbida más frecuente en los pacientes con trastornos cognitivos generalizados (autismo o retraso mental; v. caps. 29 y 38), anomalías estructurales de los órganos del habla (insuficiencia velofaríngea por fisura palatina) y enfermedades neuromotoras que afectan a la coordinación motora oral (disartria por parálisis cerebral u otras enfermedades neuromusculares).

**Clasificación.** No existe ninguna clasificación de los trastornos de comunicación de la infancia aceptada universalmente. Cada disciplina profesional ha adoptado un sistema de clasificación diferente, basado en patrones de grupos de síntomas. Una de las clasificaciones más sencillas es la adoptada por el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV) de la Asociación Americana de Psiquiatría. Este sistema reconoce 4 tipos de trastornos de la comunicación: trastorno del lenguaje expresivo, trastorno mixto del lenguaje expresivo-receptivo, trastorno fonológico y tartamudeo (tabla 32-2). En la práctica clínica, los trastornos del habla y del lenguaje de la infancia se presentan como entidades diferentes.

**Trastorno específico del lenguaje (TEL).** También conocido como disfasia del desarrollo o trastorno del desarrollo del lenguaje, se caracteriza por la discrepancia importante entre el nivel cognitivo general del niño (mediciones de la inteligencia generalmente no verbales) y del nivel de lenguaje funcional. Estos niños presentan un patrón atípico de adquisición y uso del lenguaje. La exploración más detallada de las habilidades del niño puede revelar déficit en la comprensión y el uso del significado de palabras (semántica) y del conocimiento gramatical (sintaxis). Los niños con TEL con frecuencia presentan retrasos en el inicio

del habla y por lo general presentan dificultades para comprender el lenguaje hablado. El problema puede ser el resultado de la comprensión insuficiente de palabras aisladas o de la incapacidad para descomponer y analizar el significado de las frases. Muchos niños afectados muestran un patrón «holístico» de desarrollo del lenguaje, repiten frases memorizadas o diálogos de películas o historias (ecolalia). A diferencia de las dificultades con el lenguaje hablado, los niños con TEL parecen aprender visualmente y demuestran habilidad en las pruebas de inteligencia no verbales. Aunque presentan dificultades para relacionarse con otros compañeros que tengan más capacidad verbal, muchos niños con TEL juegan de manera adecuada con niños de mayor o menor edad. A pesar del trastorno de comunicación, participan en juegos simbólicos, poseen imaginación, comparten emociones (reciprocidad afectiva) y muestran conductas de referencia conjunta adecuadas para su edad. En estos niños la incidencia de dificultades con la coordinación motora fina es elevada. La combinación de una mayor movilidad articular y de hipotonía muscular leve a menudo resulta en torpeza motora. Aunque los niños con TEL responden a intervenciones terapéuticas y educativas y muestran tendencia a la mejoría de las habilidades de comunicación, los adultos con antecedentes de trastornos del lenguaje en la infancia siguen mostrando signos de alteraciones del lenguaje, incluso cuando las características de superficie de las dificultades de comunicación pueden haber mejorado considerablemente. Esto sugiere que en muchos casos se encuentran formas de adaptación al trastorno.

Muchos niños con TEL presentan dificultades en las interacciones sociales, en especial con compañeros de su misma edad. La interacción social depende de la comunicación oral, por lo que un niño con alteraciones de la comunicación presenta una clara desventaja social. Los niños con TEL suelen ser más dependientes de niños más mayores o de

**TABLA 32-2. Criterios del DSM-IV para el diagnóstico de los trastornos de comunicación**

#### TRASTORNO DEL LENGUAJE EXPRESIVO

- A. Las puntuaciones obtenidas de las pruebas estandarizadas realizadas de modo individual sobre el desarrollo del lenguaje expresivo se encuentran considerablemente por debajo de las obtenidas en las pruebas estandarizadas de capacidad intelectual no verbal y del desarrollo del lenguaje receptivo. El trastorno puede manifestarse clínicamente por síntomas entre los que se encuentran el contar con un vocabulario muy reducido, cometer errores en los tiempos verbales o tener dificultades para recordar palabras o pronunciar frases de longitud o complejidad apropiada para el desarrollo
- B. Las dificultades con el lenguaje expresivo interfieren con los logros escolares o laborales o con la comunicación social
- C. Los criterios no satisfacen el trastorno mixto del lenguaje expresivo-receptivo o el trastorno generalizado del desarrollo
- D. Si existe retraso mental, déficit motor o sensorial del habla o privación ambiental, las dificultades del lenguaje son superiores a las que suelen asociarse con dichos trastornos

**Nota para el código:** Si existe un déficit motor o sensorial del habla o un trastorno neurológico, clasifique el trastorno en el eje III

#### TRASTORNO MIXTO DEL LENGUAJE EXPRESIVO-RECEPTIVO

- A. Las puntuaciones obtenidas de una batería de pruebas estandarizadas realizadas de modo individual sobre el desarrollo del lenguaje expresivo y receptivo se encuentran considerablemente por debajo de las obtenidas en las pruebas estandarizadas de capacidad intelectual no verbal. Entre los síntomas se encuentran los del trastorno del lenguaje expresivo, así como la dificultad para entender palabras, frases o tipos específicos de palabras, como términos espaciales
- B. Las dificultades con el lenguaje expresivo y receptivo interfieren de modo importante con los logros escolares o laborales o con la comunicación social
- C. Los criterios no satisfacen el trastorno generalizado del desarrollo
- D. Si existe retraso mental, déficit motor o sensorial del habla o privación ambiental, las dificultades del lenguaje son superiores a las que suelen asociarse con dichos trastornos

**Nota para el código:** Si existe un déficit motor o sensorial del habla o un trastorno neurológico, clasifique el trastorno en el eje III

#### TRASTORNO FONOLÓGICO

- A. Incapacidad para utilizar sonidos esperados para el nivel del desarrollo que sean adecuados para la edad y dialecto (p. ej., errores en la producción, uso, representación u organización de sonidos, tales como, aunque no limitados a, sustituciones de 1 sonido por otro [uso de la t en vez de la d] u omisiones de sonidos, como las consonantes finales)
- B. Las dificultades en la producción de sonidos necesarios para el habla interfieren con los logros escolares o laborales o con la comunicación social
- C. Si existe retraso mental, déficit motor o sensorial del habla o privación ambiental, las dificultades del lenguaje son superiores a las que suelen asociarse con dichos trastornos

**Nota para el código:** Si existe un déficit motor o sensorial del habla o un trastorno neurológico, clasifique el trastorno en el eje III

#### TARTAMUDEO

- A. Trastorno en la fluidez y en el patrón temporal del habla (inadecuado para la edad del paciente), caracterizado por la presencia frecuente de  $\geq 1$  de los siguientes:

1. Repeticiones de sílabas y sonidos
2. Prolongaciones de sonidos
3. Interjecciones
4. Palabras entrecortadas (p. ej., pausas dentro de una palabra)
5. Bloqueos audibles o silenciosos
6. Circunloquios
7. Palabras pronunciadas con un exceso de tensión física
8. Repeticiones de palabras monosilábicas (p. ej., Yo-yo-yo-yo le veo)

- B. El trastorno en la fluidez interfiere con los logros escolares o laborales o con la comunicación social

- C. Si existe déficit motor o sensorial del habla, las dificultades del lenguaje son superiores a las que suelen asociarse en dicho trastorno

**Nota para el código:** Si existe un déficit motor o sensorial del habla o un trastorno neurológico, clasifique el trastorno en el eje III

#### TRASTORNO DE COMUNICACIÓN SIN ESPECIFICAR

En esta categoría se clasifican los trastornos de la comunicación que no satisfacen los criterios de algún trastorno específico de la comunicación, por ejemplo, un trastorno de la voz (es decir, una alteración en el tono, intensidad, calidad o resonancia de la voz)

Reimpresión con autorización del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4.<sup>a</sup> ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994, págs. 58, 60-61, 63, 65. Copyright 1994, American Psychiatric Association.



adultos, que pueden adaptar su comunicación para ajustarse al nivel de función del niño. En ocasiones, estos niños pueden intentar relacionarse con niños más pequeños, con los que se comunican a un nivel que les resulta comprensible. Por lo general, las habilidades de interacción social se encuentran más estrechamente relacionadas con el nivel de lenguaje que con el nivel cognitivo no verbal. A medida que mejora el nivel del lenguaje del niño, se observa una progresión del desarrollo de interacciones sociales cada vez más elaboradas. En este contexto, la ineptitud social no se considera necesariamente un signo de distanciamiento asocial (autismo), sino un retraso en la capacidad para abordar las interacciones sociales.

**Trastorno del lenguaje pragmático.** La capacidad para comunicarse de manera eficaz con otros depende del dominio de una serie de habilidades que van más allá de la simple comprensión de las palabras y de las reglas gramaticales. Entre las capacidades de alto orden se encuentran el conocer al compañero de la conversación, el conocimiento del contexto social en el que va a tener lugar la conversación y el conocimiento general del mundo. Los aspectos sociales y lingüísticos de la comunicación a menudo son difíciles de separar, y las personas que tienen problemas para interpretar estos aspectos de la comunicación relativamente abstractos suelen presentar dificultades para formar y mantener relaciones. Los síntomas de las dificultades pragmáticas comprenden la literalidad extrema y las interacciones sociales y verbales inadecuadas. El uso correcto y la comprensión del humor, el argot, y el sarcasmo dependen de la correcta interpretación tanto del significado y el contexto del lenguaje como de la capacidad de sacar las conclusiones correctas. La incapacidad para proporcionar una base de referencia suficiente a un compañero de conversación, para entender el punto de vista de la otra persona, resulta en la aparición de una forma de hablar o comportarse incoherente o aleatoria. El trastorno del lenguaje pragmático a menudo ocurre en el contexto de un trastorno específico del lenguaje, pero se considera un síntoma de una gran variedad de trastornos, como la lesión del hemisferio cerebral derecho, el autismo, el síndrome de Asperger, el síndrome de Williams y los trastornos del aprendizaje no verbal.

**Retraso mental** (v. cap. 38). La mayoría de los niños con retraso mental leve aprende a hablar a un ritmo más lento de lo normal, aunque sigue una secuencia de adquisición del lenguaje normal y con el tiempo domina las habilidades básicas de comunicación. Puede encontrar dificultades con conceptos y usos del lenguaje de mayor nivel. En los casos de retraso cognitivo moderado o grave puede existir mayor dificultad en la adquisición de las habilidades básicas de comunicación. Aproximadamente la mitad de las personas con un CI <50 puede comunicarse utilizando palabras sueltas o frases sencillas; el resto generalmente no habla.

**Autismo y trastornos generalizados del desarrollo** (v. cap. 29). Una de las características principales del autismo y de los trastornos genera-

lizados del desarrollo es el patrón anómalo del desarrollo del lenguaje. Las características del lenguaje de los niños con autismo son indistinguibles de las de los niños con trastornos específicos del lenguaje. Los puntos clave para distinguir entre estas alteraciones son la falta de relaciones sociales recíprocas que caracteriza a los pacientes con autismo; la menor capacidad de desarrollar juegos de simulación, simbólicos o funcionales; y la necesidad obsesiva de que todo permanezca igual y la resistencia al cambio. Alrededor del 75-80% de los niños con autismo también presenta retraso mental, lo que puede limitar su capacidad para desarrollar habilidades de comunicación funcionales. Las habilidades del lenguaje pueden variar desde estar ausentes hasta ser gramaticalmente intactas, pero con características pragmáticas reducidas y/o patrones de prosodia rara. Algunos pacientes autistas poseen habilidades «eruditas», muy especializadas, pero aisladas, como realizar cálculos de calendario e hiperlexia (la capacidad de reconocer precozmente palabras escritas inesperadas para su capacidad intelectual general). La regresión del lenguaje y de las habilidades sociales (regresión autista) ocurre en aproximadamente el 30% de los niños con autismo, generalmente antes de los 2 años de edad. No se conoce la explicación de este fenómeno. Una vez que la regresión se ha «estabilizado», la recuperación funcional no suele tener lugar (fig. 32-2). Otras causas de regresión del lenguaje son las lesiones cerebrales adquiridas, los trastornos neurodegenerativos, los trastornos desintegradores (conducta autista, déficit cognitivo de los niños más mayores) o la afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner).

**Síndrome de Asperger** (v. cap. 29.2). Los pacientes con síndrome de Asperger, aunque comparten muchas de las características del autismo (déficit en las relaciones sociales, rango reducido de intereses), generalmente presentan un desarrollo inicial del lenguaje normal (sintaxis, semántica). A medida que maduran, las alteraciones del lenguaje pragmático y de la esfera social de orden superior se vuelven prominentes. Estos niños presentan un rango excepcionalmente reducido de intereses, muy absorbentes y que interfieren con el aprendizaje de otras habilidades y de la adaptación social. Los niños pueden entablar monólogos verbosos, prolijos, acerca de sus temas de especial interés, prestando poca atención a la reacción de los demás. Su patrón de inflexión (prosodia) puede ser inadecuado para el contenido de su conversación, y puede que no ajusten la velocidad del habla o el volumen de su voz al contexto.

**Mutismo selectivo** (v. cap. 24). El *mutismo selectivo* se define como la incapacidad para hablar en situaciones sociales específicas, a pesar de hablar en otras situaciones. Suele tratarse de un síntoma de un trastorno de ansiedad subyacente. Los niños con mutismo selectivo pueden hablar normalmente en ciertas situaciones, como en su casa, o cuando están a solas con sus padres, pero no hablan en otros contextos sociales, como en el colegio, o en otros lugares que no sean su casa. Otros síntomas asociados al mutismo selectivo pueden ser la timidez excesiva, el

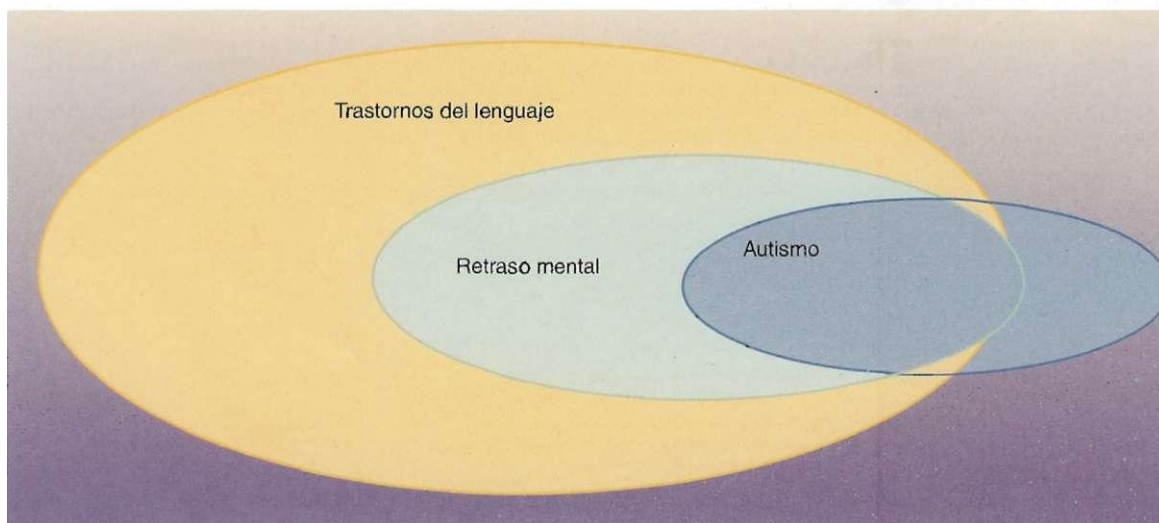


Figura 32-2. Relaciones entre el autismo, los trastornos del lenguaje y el retraso mental. (De Simms MD, Schum RL: Preschool children who have atypical patterns of development. *Pediatr Rev* 2000; 21:147-158.)



aislamiento, la dependencia de los progenitores y la conducta negativa. La mayoría de los casos de mutismo selectivo no son el resultado de un solo acontecimiento traumático, sino la manifestación de un patrón de ansiedad crónica. El mutismo no es una conducta agresiva-pasiva. Los niños con mutismo explican que quieren hablar en situaciones sociales, pero que les da miedo hacerlo. Es importante destacar que el trastorno de ansiedad subyacente es el origen probable del mutismo selectivo. A menudo, uno o ambos progenitores de un niño con mutismo selectivo poseen antecedentes de síntomas de ansiedad, como timidez en la infancia, ansiedad social o crisis de pánico. Todo ello sugiere que la ansiedad del niño representa un rasgo familiar. Por motivos desconocidos, el niño convierte la ansiedad en mutismo. El mutismo resulta muy funcional para el niño, ya que reduce su ansiedad y le protege del reto que supone la interacción social. El tratamiento del mutismo selectivo debe centrarse en la reducción de la ansiedad general y no únicamente en las conductas de mutismo. El mutismo selectivo refleja una dificultad con las interacciones sociales y no un trastorno del procesamiento del lenguaje.

**Trastorno aislado del lenguaje expresivo.** El trastorno aislado del lenguaje expresivo (**síndrome del hablador tardío**) es un diagnóstico que suele ser retrospectivo y es más frecuente en varones que en mujeres. Estos niños poseen habilidades sociales y un lenguaje receptivo adecuados para la edad. Cuando comienzan a hablar, lo hacen de modo comprensible. No poseen un riesgo mayor de sufrir trastornos del aprendizaje o del lenguaje en los años escolares. A menudo se notifican antecedentes familiares de varones con un patrón de desarrollo similar. Este patrón de desarrollo del lenguaje probablemente represente una variante de la normalidad.

#### TRASTORNOS MOTORES DEL HABLA

**Disartria.** Los trastornos motores del habla pueden deberse a alteraciones neuromotoras, como parálisis cerebral, distrofia muscular, miopatías o parálisis facial. La disartria resultante afecta al habla y a funciones no relacionadas con el habla (refrse, masticar). La falta de fuerza y control muscular se manifiesta como el arrastre de las palabras y la distorsión de las vocales. Los patrones del habla a menudo son lentos y trabajosos. La alteración de la función velofaríngea puede resultar en una resonancia nasal mixta (habla hiper o hiponasal). En numerosos casos el habla disártrica se acompaña de dificultades para la alimentación, salida de saliva, boca abierta y protrusión lingual.

**Apraxia verbal.** La dificultad para planear y coordinar los movimientos para la producción del habla puede dar lugar a un habla inconsistente, distorsionada. La misma palabra es pronunciada cada vez de un modo diferente. La inteligibilidad suele disminuir a medida que aumenta la duración y la complejidad del habla del niño. Las consonantes pueden desaparecer y los sonidos pueden transponerse. Cuando intentan hablar espontáneamente o imitar el habla de otras personas, los niños con apraxia verbal pueden titubear en búsqueda de palabras o mostrar dificultad. Los niños con apraxia verbal a menudo presentan antecedentes de dificultades precoces para la alimentación, menor producción de sonidos durante la lactancia y retraso en el comienzo del habla. Pueden señalar, gruñir, o desarrollar un sistema de comunicación gestual elaborado en un intento por superar su dificultad verbal. La apraxia puede limitarse a la función motora-oral, o puede ser más generalizada y afectar a la coordinación motora fina y/o grosera.

**Trastorno fonológico.** Los niños con trastorno fonológico del habla a menudo son ininteligibles, incluso para sus progenitores. Los errores en la articulación no son el resultado de un trastorno neuromotor, sino que parecen reflejar la incapacidad para procesar correctamente las palabras que oyen. Como resultado, son incapaces de entender cómo se deben juntar los sonidos de modo adecuado para crear palabras. A diferencia de los niños con apraxia, los niños con trastornos fonológicos hablan con fluidez, aunque de modo incomprensible, y producen un patrón consistente, muy predecible de errores de articulación. Los niños con trastorno fonológico del habla poseen un riesgo elevado de sufrir con posterioridad trastornos del aprendizaje y de la lectura.

**Trastorno de la audición.** La hipoacusia puede ser una causa importante de retraso o trastorno del desarrollo del lenguaje. Aproximadamente 16-30/1.000 niños presentan hipoacusia moderada-grave lo suficientemente importante para afectar el progreso educativo

(v. cap. 636). Además, 1/1.000 niños son sordos (hipoacusia bilateral grave). La hipoacusia puede estar presente al nacimiento o ser adquirida de modo posnatal. Los programas de cribado en el recién nacido pueden identificar muchas formas de hipoacusia congénita, pero la hipoacusia progresiva o la sordera adquirida pueden aparecer después de nacer.

Los tipos más frecuentes de hipoacusia son debidos a un déficit de conducción (oído medio) o neurosensorial. Aunque no es posible predecir con exactitud el efecto de la hipoacusia sobre el desarrollo del lenguaje del niño; el tipo y el grado de la hipoacusia, la edad de comienzo y la duración del trastorno auditivo desempeñan claramente un papel importante. Los niños con trastornos auditivos graves a menudo presentan problemas para desarrollar la facilidad para el lenguaje y con frecuencia tienen dificultades académicas relacionadas. Se supone que el trastorno del lenguaje es debido a la falta de exposición a modelos de lenguaje fluidos durante la lactancia.

Aproximadamente el 30% de los niños con trastornos de la audición sufre al menos otro trastorno que a menudo afecta al desarrollo del habla y el lenguaje (retraso mental, parálisis cerebral, alteraciones craneofaciales). Por tanto, en todo niño que presente signos de sospecha de la existencia de un trastorno del desarrollo del habla y del lenguaje, se debe realizar una valoración audiológica por un audiólogo y se debe remitir para un estudio genético como parte de una exploración completa.

**Hidrocefalia.** Algunos niños con hidrocefalia presentan el denominado «síndrome del cóctel». Aunque pueden utilizar palabras sofisticadas, su comprensión de conceptos abstractos puede ser reducida y sus habilidades de conversación pragmáticas pueden ser débiles, lo que resulta en la discusión superficial de temas o la sensación de que habla en monólogo.

**Trastorno de la fluidez (tartamudeo)\*.** Para que el habla sea fluida es necesaria la sincronización oportuna entre los grupos musculares de la fonación y la articulación. También existe una interacción importante entre las habilidades del habla y el lenguaje. El tartamudeo consiste en las repeticiones frecuentes e involuntarias, el alargamiento (prolongaciones) o la detención (bloques, pausas) de sílabas o sonidos, que empeoran cuando la sintaxis es difícil o el componente emocional es exigente. La Organización Mundial de la Salud define el *tartamudeo* como un trastorno del ritmo del habla en el que el paciente sabe con exactitud lo que quiere decir, pero a la vez presenta dificultades para decirlo debido a la repetición involuntaria, la prolongación o la detención del sonido. El tartamudeo a menudo conduce a la frustración y la evitación de situaciones en las que se debe hablar.

**EPIDEMIOLOGÍA/ETIOLOGÍA.** El tartamudeo comienza habitualmente a los 3-4 años de edad y es más frecuente en varones que en mujeres (4:1). Aproximadamente el 3-5% de los niños en edad preescolar tartamudea hasta cierto punto, mientras que entre los adultos sólo se presenta en el 0,7-1%. El tartamudeo es común en ciertas familias. Las mujeres y los pacientes con antecedentes de recuperación en la familia presentan más probabilidades de experimentar una recuperación espontánea al llegar a la adolescencia. La recuperación no se relaciona con la gravedad del tartamudeo.

El tartamudeo puede deberse a la incoordinación temporal entre las áreas cerebrales que participan en la preparación y la ejecución del lenguaje. Los adultos que tartamudean y los que poseen un lenguaje fluido activan áreas cerebrales similares. Además, en los adultos que tartamudean existe hiperactividad en partes de la corteza motora y del vermis cerebelar, muestran lateralidad derecha y no presentan activación auditiva cuando escuchan su propia voz.

**DIAGNÓSTICO.** El tartamudeo debe diferenciarse del trastorno de fluidez normal durante el desarrollo presente en niños en edad preescolar (tablas 32-3 y 32-4). Las alteraciones de la fluidez durante el desarrollo se caracterizan por períodos breves de tartamudeo que se resuelven al llegar a la edad escolar y que generalmente afectan a palabras completas, con <10 alteraciones de la fluidez/100 palabras. Los criterios diagnósticos del tartamudeo según el DSM-W se exponen en la tabla 32-2. El tartamudeo que persiste y se asocia con tics puede ser una manifestación del **síndrome de Tourette** (v. caps. 24 y 597.4).

\*R.M. Kliegman ha participado en este apartado.

TABLA 32-3. Diferencias entre el tartamudeo y las alteraciones de la fluidez durante el desarrollo

| CONDUCTA   | TARTAMUDEO                 | ALTERACIONES DE LA FLUIDEZ DEL DESARROLLO |
|--|----------------------------|---|
| Frecuencia de repetición de sílabas por palabra        | >2                         | <1  |
| Ritmo  | Más rápido de lo normal    | Normal                                    |
| Flujo de aire  | A menudo interrumpido      | Raramente interrumpido                    |
| Tensión vocal  | A menudo aparente          | Ausente                                   |
| Frecuencia de prolongaciones por 100 palabras          | >2                         | <1  |
| Duración de la prolongación                            | >2 segundos                | <1 segundo                                |
| Tensión  | A menudo presente          | Ausente                                   |
| Pausas silenciosas dentro de una palabra               | Pueden estar presentes     | Ausentes                                  |
| Pausas silenciosas al intentar hablar                  | Muy largas                 | No marcadas                               |
| Pausas silenciosas después de la alteración de fluidez | Pueden estar presentes     | Ausentes                                  |
| Posturas de articulación                               | Pueden ser inapropiadas    | Adecuadas                                 |
| Reacción al estrés                                     | Más palabras entrecortadas | No cambia la alteración de fluidez        |
| Frustración  | Puede estar presente       | Ausente                                   |
| Contacto ocular  | Puede ser vacilante        | Normal                                    |

Adaptada con autorización de Van Riper C: *The Nature of Stuttering*. Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 1971, pág. 28. De Lawrence M. Barclay DM III: Stuttering: A brief review. *Am Family Physician* 1998;57:2175-2178. <http://www.aafp.org/afp/980501> ap/Lawrence.html.

**TRATAMIENTO.** Los niños en edad preescolar con alteraciones de la fluidez durante el desarrollo (v. tabla 32-3) pueden ser tratados con medidas educativas y tranquilizadoras proporcionadas por los progenitores. Los padres no deben regañar a sus hijos o crear ansiedad indebida. Los niños en edad preescolar o mayores que tartamudeen deben ser remitidos a un especialista en trastornos del habla. El tratamiento es más eficaz si se inicia durante el período preescolar. Además de los riesgos expuestos en la tabla 32-3, las indicaciones para derivar al paciente comprenden 3 o más alteraciones de la fluidez/100 sílabas (*p-p-pew*; *ci-d-dedo*; *tu, tu, tu*), evitaciones o escapes (pausas, inclinaciones de la cabeza, parpadeo), malestar o ansiedad al hablar, y la sospecha de la existencia de un trastorno psicótico o neurológico asociado.

La mayoría de los niños en edad preescolar responde a intervenciones proporcionadas por especialistas en trastornos del habla y a la retroalimentación conductista aportada por los progenitores. Los padres no deben chillar al niño, sino apreciar tranquilamente los períodos de fluencia («Eso ha ido bien») o comentar los episodios de tartamudeo sin realizar críticas («Eso te ha costado»). Se puede involucrar al niño en la autocorrección para que responda a preguntas («¿Puedes decirlo otra vez?») realizadas con tranquilidad por un progenitor.

Los niños mayores, los adolescentes y los adultos también han sido tratados con risperidona u olanzapina con resultados variables, pero generalmente positivos, si el tratamiento conductual del habla no ha sido eficaz.

#### CAUSAS RARAS DE TRASTORNOS DEL LENGUAJE

**Hiperlexia.** La hiperlexia consiste en la lectura precoz de palabras sueltas que ocurre espontáneamente en algunos niños pequeños (2-5 años de edad) sin que se les haya enseñado específicamente. Se asocia generalmente con trastornos del desarrollo como el **trastorno generalizado**

**del desarrollo (TGD)** o el TEL. Se diferencia del *desarrollo precoz de la lectura* en niños pequeños que no sufren otros trastornos del desarrollo. Aunque la hiperlexia ha sido considerada un trastorno raro y un síntoma peculiar asociado con el autismo, se reconoce como una variante observada en niños pequeños con trastornos del lenguaje que no presentan los déficit sociales ni las conductas repetitivas o limitadas asociadas al autismo. Una manifestación típica de los niños con TEL es que pueden leer en alto palabras sueltas o pueden relacionar fotografías con palabras aisladas. Aunque los niños hiperléxicos presentan habilidades bien desarrolladas para descifrar palabras, suelen carecer de la capacidad precoz de comprender textos. La comprensión de un texto se relaciona estrechamente con la comprensión oral, y los niños que presentan dificultades para descifrar la sintaxis del lenguaje también presentan riesgo de sufrir problemas con la comprensión lectora.

**Síndrome de Landau-Kleffner (agnosia verbal auditiva).** Los niños con síndrome de Landau-Kleffner poseen antecedentes de un desarrollo normal del lenguaje hasta que sufren una regresión en la capacidad para entender el lenguaje hablado (agnosia verbal auditiva). La regresión puede ser repentina o gradual, y suele ocurrir a los 3-7 años de edad. Las habilidades del lenguaje expresivo suelen deteriorarse, y algunos niños pueden volverse mudos. A pesar de la regresión del lenguaje, estos niños suelen conservar patrones de juego adecuados y la capacidad para interaccionar de una manera socialmente correcta. En el EEG puede observarse un patrón característico de estado epiléptico durante el sueño (onda en pico continua en el sueño de onda lenta); hasta el 80% de los niños con este trastorno padecerá con el tiempo crisis convulsivas clínicas. Se han notificado diversos abordajes terapéuticos, como la medicación antiepiléptica, los corticoides y la gammaglobulina intravenosa, con resultados variables. El pronóstico para la recuperación de la capacidad normal del lenguaje es incierto, incluso tras la resolución de las alteraciones EEG, lo que puede representar un epifenómeno de una alteración cerebral subyacente.

**Trastornos neurodegenerativos y metabólicos (v. parte X).** La regresión del desarrollo del lenguaje puede acompañar a la pérdida de la función neuromotora al comienzo de diversas enfermedades metabólicas, como las enfermedades por depósito lisosomal (leucodistrofia metacromática), los trastornos peroxisómicos (leucodistrofia suprarrenal), la lipofuscinosis ceroida (enfermedad de Batten) y las mucopolisacaridosis (enfermedad de Hunter, enfermedad de Hurler). Recientemente, se ha identificado al déficit del transportador de creatinina como un trastorno ligado al cromosoma X que cursa con retraso del lenguaje en niños y trastornos leves del aprendizaje en las mujeres portadoras.

**CRIBADO.** En cada visita rutinaria de salud, la valoración del desarrollo debería incluir preguntas específicas acerca de los momentos clave del desarrollo del lenguaje y observaciones de la conducta del niño. El juicio clínico, definido al obtener y responder a las preguntas de los padres, puede detectar la mayoría de los problemas del lenguaje y el habla. Muchos clínicos emplean cuestionarios estandarizados de cribado para evaluar el desarrollo y listas de observación diseñadas para ser usadas en la clínica pediátrica (v. cap. 15). Todos los instrumentos de cribado para evaluar el desarrollo general incluyen elementos para valorar el desarrollo del lenguaje (Denver Developmental Screening Test II [DDST-II], Child Development Inventory [CDI], Ages and Stages Questionnaire [ASQ], Parent's Evaluation of Developmental Status [PDS]). También existen instrumentos de cribado específicos del desarrollo del lenguaje, como la Early Language Milestone (ELM) Scale y la Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CLAMS). Debido a la elevada prevalencia de los trastornos del habla y el lenguaje en la población general, siempre que se sospeche la existencia de un retraso de los mismos, se debe derivar al especialista en trastornos del habla y del lenguaje para una evaluación más profunda y recibir tratamiento. Los signos de alarma específicos que siempre deben dar lugar a que se derive al paciente para una evaluación del desarrollo, multidisciplinar y completa, se exponen en la tabla 32-5.

**FACTORES NO CAUSALES DE RETRASO DEL DESARROLLO.** La gemelalidad, el orden al nacimiento, la «pereza», la exposición a múltiples idiomas (bilingüismo), la anquiloglosia, y la otitis media no son explicaciones adecuadas de los retrasos del desarrollo importantes. Los gemelos normales aprenden a hablar a la misma edad, al igual que los niños normales no nacidos en partos múltiples, y los efectos del orden al

TABLA 32-4. Ejemplos de alteraciones de la fluidez normales en los preescolares

| TIPO DE ALTERACIÓN DE LA FLUIDEZ | EJEMPLOS   |
|----------------------------------|--|
| Repeticiones sonoras             | Ocasionalmente una palabra en 2 partes (le...leche)<br>Palabras monosilábicas (Yo...yo te veo)<br>Palabras multisilábicas (Pedro...Pedro va a venir)<br>Frases (Yo quiero...yo quiero jugar) |
| Interjecciones                   | Fuimos al...ee...campo   |
| Revisiones: frases incompletas   | He perdido mi... ¿Dónde va papá?   |
| Prolongaciones                   | Soy Caaaarlos García   |
| Pausas tensas                    | Labios juntos, sin pronunciar sonidos  |

De Costa D, Kroll R: Stuttering: An update for physicians. *CMAJ* 2000; 162:1849-1855.

TABLA 32-5. Signos indicativos de problemas de lenguaje

|  |
|--|
| Ausencia de balbuceo, señalar objetos o gesticulación a los 10-12 meses            |
| No entender órdenes sencillas a los 18 meses                                       |
| No utilizar ninguna palabra a los 18-21 meses                                      |
| No usar combinaciones de palabras a los 24 meses                                   |
| El habla es difícil de entender para los padres a los 24-36 meses                  |
| El habla es difícil de entender a personas ajenas a la familia a los 36-48 meses   |
| El niño evita situaciones en las que debe hablar                                   |
| Tartamudeo mayor que el usado para liberar tensión, repetición de palabras enteras |
| Toda regresión del lenguaje o de las habilidades sociales a cualquier edad         |

nacer sobre el desarrollo del lenguaje no han sido consistentes. El impulso para la comunicación y las recompensas de la interacción verbal exitosa son tan intensos, que los niños que dejan que otros hablen por ellos generalmente no pueden hablar por ellos mismos y no son «perezosos». Los niños pequeños expuestos a más de 1 idioma pueden mostrar un retraso leve en el momento de comenzar a hablar, e inicia Intente pueden mezclar elementos (vocabulario y sintaxis) de las diferentes lenguas que están aprendiendo (cambio de código). Sin embargo, aprenden a diferenciar los idiomas a los 24-30 meses y son iguales a sus coetáneos monolingües a los 3 años de edad. Un frenillo lingual muy corto (*anquilloglosia*) puede afectar a la alimentación y a la articulación del habla, pero no evitará la adquisición de las capacidades del lenguaje. Las infecciones frecuentes del oído y/o la otitis serosa media en los primeros años de la infancia no producen trastornos del lenguaje.

**EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA.** Es importante distinguir el retraso del desarrollo (ritmo anormal) del trastorno del desarrollo (patrones o secuencias anormales). El lenguaje del niño y las habilidades de la comunicación también deben interpretarse en el contexto de sus capacidades físicas y cognitivas. Resulta importante evaluar el uso que hace el niño del lenguaje para comunicarse con los demás en el sentido más amplio (intención comunicativa). Por tanto, a menudo es necesaria una evaluación multidisciplinar. Como mínimo, ésta debería consistir en una evaluación psicológica, una valoración neurológica y una exploración del habla y el lenguaje.

**Evaluación psicológica.** La evaluación psicológica de un niño pequeño con un trastorno de la comunicación debe perseguir 2 objetivos principales. La capacidad cognitiva no verbal debe valorarse para determinar si el niño padece retraso mental, y las conductas sociales del niño deben evaluarse para determinar la existencia de autismo o de una forma de TGD. Otras consideraciones diagnósticas pueden ser los trastornos emocionales, como la ansiedad, depresión, trastornos del estado de ánimo, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del aprendizaje académico y trastorno por hiperactividad con déficit de atención.

**VALORACIÓN COGNITIVA.** El *retraso mental* se define como el retraso en el desarrollo de capacidades cognitivas y conductas adaptativas. Los niños con retraso mental presentan retraso del desarrollo de las habilidades de comunicación; el retraso de la comunicación no señala necesariamente la existencia de retraso mental. Por tanto, la valoración cognitiva más amplia es un componente importante de la valoración de todo niño con retrasos del lenguaje, y debe incluir la evaluación de las habilidades verbales y no verbales. En un niño con retraso mental, las puntuaciones de las pruebas verbales y no verbales serán bajas en comparación con los valores normales (<2.º percentil). Por el contrario, en el perfil cognitivo típico de un niño con TEL se observará una diferencia significativa entre las capacidades verbales y no verbales, con un CI no verbal > CI verbal y con una puntuación en las pruebas no verbales dentro de la media.

**VALORACIÓN DE LAS CONDUCTAS SOCIALES.** Los intereses sociales marcan la diferencia entre los niños con trastorno primario del lenguaje (p. ej., TEL) y los que presentan un trastorno de comunicación secundario a autismo o TGD. Los niños con TEL poseen interés en la interacción social, pero pueden presentar dificultades en este ámbito debido a las limitaciones que presentan para la comunicación. Por el contrario, los niños autistas muestran poco interés social. La atención conjunta, la reciprocidad afectiva, el juego simbólico y la imitación directa son cuatro conductas no verbales fundamentales que a menudo se encuentran presentes en los niños con TEL, pero no en los niños autistas (sobre todo en los niños pequeños y en los preescolares).

**RELACIÓN ENTRE LA EDAD MENTAL Y EL LENGUAJE Y LAS CONDUCTAS SOCIALES.** La evaluación cognitiva proporciona la edad mental del niño, y la conducta del niño debe valorarse en ese contexto. Mientras la mayor parte de los niños de 4 años juega con niños de su misma edad a juegos interactivos, la mayoría de los niños de 2 años son juguetones, pero centran sus interacciones principalmente con sus cuidadores adultos. Un niño de 4 años con retraso mental leve o moderado y una edad mental de 2 años puede que no juegue con los niños de su misma edad; sin embargo, ello es debido a la limitación cognitiva, no a la falta de deseo de establecer interacciones sociales.

**Evaluación del lenguaje y el habla.** La evaluación del lenguaje y el habla debe ser realizada por un especialista formado en los trastornos del habla y el lenguaje. En la exploración típica deben evaluarse el lenguaje, el habla y los mecanismos físicos asociados con la producción del habla. Tanto el lenguaje expresivo como el receptivo se valoran mediante la combinación de mediciones estandarizadas, interacciones y observaciones informales. Se deben evaluar todos los componentes del lenguaje, como la sintaxis, la semántica, la pragmática y la fluidez. Del mismo modo, para la evaluación del habla se utiliza una combinación de mediciones estandarizadas y observaciones informales. La valoración de las estructuras físicas debe prestar atención a la función y las estructuras orales, la función respiratoria y la calidad vocal. El especialista en los trastornos del habla a menudo trabaja con un audiólogo, que puede realizar una evaluación auditiva completa. Si no se cuenta con un audiólogo, se debe remitir al niño a uno para esta exploración. Ningún niño es demasiado pequeño para no poder realizar una evaluación auditiva, del habla o del lenguaje. Cuando se sospecha una alteración del lenguaje está indicado remitir al paciente a un especialista.

**Evaluación médica.** La historia clínica detallada y la exploración física deben ir dirigidas a identificar posibles factores contribuyentes de las dificultades de comunicación y del lenguaje. Los antecedentes familiares de retraso en el comienzo del habla, necesidad de tratamiento para trastornos del habla y el lenguaje o dificultades académicas pueden indicar una predisposición genética de los trastornos del lenguaje. En la historia del embarazo pueden encontrarse factores de riesgo de aparición de anomalías del desarrollo prenatal, como polihidramnios o disminución del patrón de movimientos fetales. Los trastornos del habla y el lenguaje son más probables que ocurran en los niños que fueron pequeños para la edad gestacional al nacer, los que presentaron síntomas de encefalopatía neonatal o dificultades orales-motoras, tempranas y persistentes para la alimentación. Los antecedentes del desarrollo deben centrarse en las edades en las que se dominaron las diferentes habilidades del lenguaje y en las secuencias y patrones de adquisición de los momentos clave. La regresión o la pérdida de las habilidades adquiridas deben suscitar la alarma inmediata. Durante la **exploración física** se debe medir la altura (longitud), el peso y el perímetro cefálico. En la exploración cutánea debe descartarse la presencia de lesiones indicativas de facomatosis (esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, síndrome de Sturge-Weber) y otras alteraciones de la pigmentación (hipomelanosis de Ito). Las alteraciones de la cabeza y el cuello, como la presencia de un mechón blanco e hipertelorismo (síndrome de Waardenburg), malformaciones auriculares (síndrome de Goldenhar), alteraciones faciales y cardíacas (síndrome de Williams, síndrome velocardiofacial), retrognatismo de la barbilla (anomalía de Pierre-Robin), o labio leporino y/o fisura palatina, se asocian con alteraciones auditivas y del habla. En la exploración neurológica puede encontrarse hipertonía o hipotonía muscular, que pueden afectar al control neuromuscular del habla. La hipotonía muscular generalizada con un mayor rango de movimiento articular se observa con frecuencia en los niños con TEL. El motivo de esta asociación es desconocido, pero puede explicar la torpeza motora fina y grosera observada con frecuencia en estos niños. La hipotonía leve no es una explicación suficiente de los trastornos del lenguaje expresivo y receptivo.

En los trastornos aislados del lenguaje o en el TEL no están indicados estudios diagnósticos de modo rutinario. Cuando el retraso del lenguaje forma parte de un trastorno físico o cognitivo generalizado, puede estar indicado, según sea la clínica, derivar al paciente para realizar estudios genéticos, pruebas cromosómicas (que deben incluir pruebas para descartar el síndrome del cromosoma X frágil), estudios de neuroimagen y un EEG.

**TRATAMIENTO.** Las leyes federales IDEA (**Individuals with Disabilities Education Act**) requieren que los colegios proporcionen servicios

de educación especial a los niños con dificultades para el aprendizaje. En ese grupo se encuentran los niños con trastornos del habla y el lenguaje. Los servicios se prestan a niños desde después de nacer hasta los 21 años de edad. Cada estado posee diferentes métodos para facilitar estos servicios y en los niños pequeños estos pueden consistir en programas de aprendizaje tempranos, desde el nacimiento hasta los 3 años y en las etapas iniciales de la infancia. Estos programas proporcionan tratamiento del habla y el lenguaje como parte de la educación pública, junto a otros recursos educativos especiales. Los niños también pueden recibir tratamiento por parte de organizaciones sin ánimo de lucro, hospitales y centros de rehabilitación y especialistas de los trastornos del habla que trabajan en la medicina privada.

Los objetivos del tratamiento del habla-lenguaje son múltiples. En ocasiones en el tratamiento se incorporan actividades tanto del habla como del lenguaje. Los objetivos de los tratamientos del habla se centran en el desarrollo de un habla más inteligible. Los objetivos del tratamiento del lenguaje pueden orientarse al aumento del vocabulario (léxico) y la comprensión del significado de las palabras (semántica), la mejora de la sintaxis mediante el uso de formas correctas, la creación de frases a partir de palabras sueltas y el uso social del lenguaje (pragmático). El tratamiento puede realizarse mediante sesiones individuales, de grupo o mediante la integración en el ámbito escolar. Las sesiones individuales pueden consistir en la práctica de ejercicios en los niños mayores o de juegos para los niños de menor edad, centrados en objetivos específicos. Las sesiones de grupo pueden realizarse con varios niños en los que el objetivo a alcanzar sea el mismo, para ayudarles a practicar actividades comunicativas entre compañeros de edad similar en situaciones de comunicación más reales. La integración en el ámbito escolar puede incluir al equipo docente o consultas con el profesorado para facilitar el uso del lenguaje por parte del niño en situaciones académicas comunes.

Con los niños que presentan alteraciones graves del lenguaje a menudo se utilizan métodos alternativos de comunicación. Entre los mismos se encuentran el uso del lenguaje de signos por las manos o el uso de fotografías (Picture Exchange Communication System [PECS]). A menudo el objetivo final es conseguir un mejor lenguaje hablado. El uso precoz del lenguaje de signos o de fotografías puede ayudar al niño a establecer una mejor comunicación funcional y a comprender la naturaleza simbólica de las palabras que facilite el proceso del lenguaje. No existen datos que indiquen que el uso del lenguaje de signos o de fotografías interfiere con el desarrollo del lenguaje oral si el niño posee la capacidad de hablar. Además, muchos clínicos consideran que estos métodos alternativos aceleran el aprendizaje del lenguaje. También reducen la frustración de los progenitores y de los niños que no pueden comunicarse para las necesidades básicas.

Los padres pueden consultar con el terapeuta del habla y el lenguaje de su hijo acerca de las actividades que puedan realizar en casa para mejorar el desarrollo del lenguaje y ampliar las actividades terapéuticas por medio de actividades que estimulen un lenguaje correcto y la lectura recreativa. Las actividades de los progenitores relacionadas con el lenguaje deben centrarse en el estímulo de las habilidades de comunicación del repertorio del niño más que en enseñarle nuevas habilidades. El especialista de los trastornos del habla debe guiar a los padres para que creen modelos eficaces y estimulen la comunicación con sus hijos.

La lectura recreativa sirve para aumentar la comprensión del lenguaje del niño. En ocasiones, la evitación de la lectura por parte del niño es un signo de que el padre le está proporcionando lecturas demasiado complejas. El especialista del habla y el lenguaje puede asesorar a los padres en la elección de un material de lectura de nivel adecuado.

**PRONOSTICO.** Aunque la mayoría de los niños mejora sus capacidades comunicativas con el tiempo, el 50-80% de los niños en edad preescolar con retraso del desarrollo del lenguaje e inteligencia no verbal normal sigue mostrando alteraciones del lenguaje hasta 20 años después del diagnóstico inicial. Las dificultades del lenguaje en edades tempranas se relacionan estrechamente con alteraciones tardías de la lectura. Aproximadamente el 50% de los niños con trastornos tempranos del lenguaje presentará más tarde problemas de lectura y el 55% de los niños con problemas de lectura posee antecedentes de alteraciones tempranas del desarrollo del lenguaje oral. Los niños que con el tiempo manifestaron un trastorno específico de la lectura utilizaban expresiones con un menor número de palabras, frases más sencillas, y tenían más di-

ficultades de pronunciación a los 2-3 años de edad en comparación con los compañeros de edad similar que no presentaban problemas de lectura. A los 5 años de edad, la complejidad verbal de las frases posee poco valor predictivo, pero el vocabulario expresivo y la conciencia de las palabras (la capacidad para manipular los sonidos componentes de las palabras) se correlacionan estrechamente con la capacidad lectora tardía.

**Trastornos psiquiátricos comórbidos.** Los trastornos tempranos del lenguaje, en especial la dificultad para la comprensión auditiva, parecen ser un factor de riesgo específico de sufrir un trastorno emocional con posterioridad. Los niños y las niñas con trastornos del lenguaje presentan una tasa mayor a la esperada de trastornos de ansiedad (fobia social principalmente). En los niños con trastornos del lenguaje es más frecuente observar síntomas de trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastorno disocial y trastorno de personalidad antisocial que en los niños de edad similar sin alteraciones del desarrollo. Los trastornos del lenguaje son frecuentes en los niños remitidos a los servicios de psiquiatría, pero suelen estar infradiagnosticados y sus efectos sobre la conducta y el desarrollo emocional de los niños a menudo son pasados por alto.

Los niños en edad preescolar que presentan dificultades de lenguaje, con frecuencia expresan su frustración por medio de conductas agresivas, ansiosas o de aislamiento social. A medida que mejoran las capacidades comunicativas suele observarse una mejora en su conducta, lo que sugiere una relación causa-efecto entre el lenguaje y la conducta. Sin embargo, la persistencia de problemas emocionales y de conducta a lo largo del resto de la vida de los pacientes con alteraciones tempranas del lenguaje indica una relación genética o biológica estrecha entre el desarrollo del lenguaje y los trastornos emocionales posteriores.

**PAPEL DE LOS PEDIATRAS.** La evaluación del desarrollo del lenguaje de los niños debe ser una parte importante de cada revisión rutinaria de todo niño. Todos los niños en los que se sospeche un retraso del habla o del lenguaje deben ser derivados a un especialista para su estudio y tratamiento.

Los niños con síntomas de retraso mental, síndromes congénitos o alteraciones neuromotoras deben ser remitidos para un estudio multidisciplinar que identifique una etiología específica del trastorno del desarrollo. El niño que presenta trastornos del habla y el lenguaje puede sufrir problemas sociales y de conducta a la hora de relacionarse con niños de su edad. Estos problemas deben ser evaluados en el contexto del lenguaje funcional del niño y de su edad mental. Los trastornos de ansiedad pueden requerir intervenciones farmacológicas y/o conductistas. A lo largo de la vida escolar, los niños deben ser controlados para descartar la existencia de problemas con la lectura.

La mayor parte de los niños con trastornos del lenguaje puede mejorar sus capacidades de comunicación a través de un proceso de programas educativos y tratamientos del habla y el lenguaje. El médico puede ayudar a los padres a comprender que la mejoría es un proceso largo que debe ser guiado por los profesores y los terapeutas. Muchos padres preguntan si el niño conseguirá el mismo nivel que los niños de su misma edad. En ocasiones la respuesta es afirmativa, pero no siempre. Aunque en la mayoría de los niños mejora significativamente las capacidades comunicativas a medida que crecen, los trastornos del lenguaje parecen persistir a lo largo de toda la vida en la mayor parte de los casos.

- Beitchman JH, Nair B, Clegg M, et al: Prevalence of psychiatric disorders in children with speech and language disorders. / *Am Acad Child Psychiatry* 1986;25:528-535.
- Bernstein Rattner N: Clinicians deserve better: Observations on a clinical forum titled "What Child Language Research May Contribute to the Understanding and Treatment of Stuttering" (2004). *Lang Speech Hear Serv Sch* 2005;36:152-159.
- Brown S, Ingham RJ, Ingham JC, et al: Stuttered and fluent speech production: An ALE meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp* 2005;25:105-117.
- Costa D, Kroll R: Stuttering: An update for physicians. *CMAJ* 2000;162:1849-1855.
- Craig A, Hancock K, Chang E, et al: A controlled clinical trial for stuttering in persons aged 9 to 14 years. / *Speech Hear Res* 1996;39:808-826.



- De Fosse I., Hodge SM, Makris N, et al: Language-association cortex asymmetry in autism and specific language impairment. *Ann Neurol* 2004;56:757-766.
- Feldman FIM: Evaluation and management of language and speech disorders in preschool children. *Pediatr Rev* 2005;26:131-141.
- Fisher SE: On genes, speech, and language. *N Engl J Med* 2005; 353:1655-1657.
- Giddan JJ, Milling L, Campbell NB: Unrecognized language and speech deficits in preadolescent psychiatric inpatients. *Am J Orthopsychiatry* 1996;66:85-92.
- Grizzle KL, Simms MD: Early language development and language learning disabilities. *Pediatr Rev* 2005;26:274-283.
- Herbert MR, Ziegler DA, Deutsch CK, et al: Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: A nested whole-brain analysis. *Brain* 2005;128:213-226.
- Hill EL: A dyspraxic deficit in specific language impairment and developmental coordination disorder? Evidence from hand and arm movements. *Dev Med Child Neurol* 1998;40:388-395.
- Johnson CJ, Beitchman JI, Young A, et al: Fourteen-year follow-up of children with and without speech/language impairments: Speech/language stability and outcomes. *J Speech Lang Hear Res* 1999;42:744-760.
- Jones M, Onslow VI, Packman A, et al: Randomised controlled trial of the Lidcombe programme of early stuttering intervention. *BMJ* 2005;331:659.
- Lawrence M, Barclay DM 111: Stuttering: A brief review. *Am Fam Physician* 2005; <http://www.aafp.org/afp/980501ap/lawrence.html>.
- Maguire GA, Yu BP, Franklin DL, et al: Alleviating stuttering with pharmacological interventions. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:1565-1571.
- Plexico L, Manning WH, DiLollo A: A phenomenological understanding of successful stuttering management. *J Fluency Disord* 2005;30:1-22.
- Rapin I: Practitioner review: Developmental language disorders. A clinical update. *J Child Psychol Psychiatry* 1996;37:643-655.
- Rapin J, Dunn M: Update on the language disorders of individuals on the autistic spectrum. *Brain Dev* 2003;25:166-172.
- Rescorla L, Mirak J: Normal language acquisition. *Semin Pediatr Neurol* 1997;4:70-76.
- Rinaldi W: Pragmatic comprehension in secondary school-aged students with specific developmental language disorder. *Int J Lang Commun Disord* 2000;35:1-29.
- Roberts JE, Rosenfeld RM, Zeisel SA: Otitis media and speech and language: A meta-analysis of prospective studies. *Pediatrics* 2004;113:e238-e248.
- Shevell MI, Majnemer A, Webster RI, et al: Outcomes at school age of preschool children with developmental language impairment. *Pediatr Neurol* 2005;32:264-269.
- Simms MD, Schum RL: Preschool children who have atypical patterns of development. *Pediatr Rev* 2000; 21:147-158.
- Somerville A4J, Mervic CB, Young EJ, et al: Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N Engl J Med* 2005;353(16):1694-1700.
- Sommer M, Koch MA, Paulus W, et al: Disconnection of speech-relevant brain areas in persistent developmental stuttering. *Lancet* 2002;360:380-383.
- Spinath FM, Price TS, Dale PS, et al: The genetic and environmental origins of language disability and ability. *Child Dev* 2004;75:445-454.
- Toppelberg CO, Shapiro T: Language disorders: A 10-year research update review. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:143-152.
- Trauner D, Wulfeck B, Tallal P, et al: Neurological and MRI profiles of children with developmental language impairment. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:470-475.
- Venkatagiri HS: Recent advances in the treatment of stuttering: A theoretical perspective. *J Commun Disord* 2005;38:375-393.
- Webster RI, Majnemer A, Piatt RW, et al: Motor function at school age in children with a preschool diagnosis of developmental language impairment. *J Pediatr* 2005;146:80-85.
- Webster RI, Shevell MI: Neurobiology of specific language impairment. *J Child Neurol* 2004;19:471-481.
- Wilson S, Djukic A, Shinnar S, et al: Clinical characteristics of language regression in children. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:508-514.

# Parte IV ■ Niños con necesidades especiales

## Capítulo 33 ■ Adopción Mark D. Simms y Madelyn Freundlich

La adopción es un proceso social, emocional y legal que proporciona una nueva familia a los niños cuya familia biológica no puede o no está dispuesta a criarlos. En Estados Unidos cerca de un millón de niños son adoptados; el 2-4% del total de las familias estadounidenses ha adoptado niños. Alrededor de 127.000 niños se adoptan cada año. De ellos, un 40% corresponde a adopción por progenitores no biológicos o por familiares, un 40% eran adopciones de niños en régimen de acogida y el 15% eran niños de otras naciones adoptados por familias estadounidenses. Un tercio de las adopciones fueron gestionadas por organizaciones privadas o profesionales independientes, como abogados. En Gran Bretaña, el número de adopciones alcanzó su máximo en 1968, con 25.000 casos.

Durante los últimos años ha habido un aumento significativo del número de niños adoptados procedentes tanto del sistema de hogares de acogida como del número de niños de otros países adoptados por familias de Estados Unidos. Los cambios de la ley federal de 1997 requirieron que los niños en acogida que no pudiesen regresar con sus familias de forma segura en un período razonable fueran acogidos por familias adoptivas. Con la aplicación de la Adoption and Safe Families Act, el número de adopciones de niños en régimen de acogida comenzó a aumentar con respecto a las 18.000 que tenían lugar cada año. En 1997, se adoptaron unos 31.000 niños y cerca de 53.000 lo fueron en régimen de acogida en 2002. Al mismo tiempo, el número de niños en acogida que necesitan familias adoptivas ha crecido espectacularmente. En septiembre de 2002, unos 126.000 niños en acogida estaban esperando ser adoptados (v. cap. 34). Muchos de estos niños presentan «necesidades especiales» porque se encuentran en edad escolar, forman parte de un grupo de hermanos, son miembros de minorías étnicas o raciales o tienen problemas físicos, emocionales o de desarrollo (incluida la infección por el VIH/SIDA o exposición prenatal a drogas). Las subvenciones federales para la adopción, las exenciones fiscales, los intentos de reclutamiento entre las minorías, el aumento de los servicios postadopción y la aprobación de adopciones por familias «no tradicionales» (en especial, nionoparentales y parejas mayores) tienen como objetivo el incremento de las oportunidades de adopción para estos niños.

### ADOPCIONES INTERNACIONALES

La epidemia del SIDA, las guerras y las catástrofes naturales han incrementado el número de huérfanos en todo el mundo (v. cap. 1). En Asia se estima que hay 87 millones de huérfanos, cifra que es de unos 44 millones en África subsahariana (por múltiples causas). Las adopciones internacionales han aumentado de forma paralela en muchas naciones en la pasada década. En el año 2003, las familias de Estados Unidos adoptaron 21.616 niños de otros países (comparados con los 7.093 en 1990). De los =220.000 niños adoptados en Estados Unidos de otros países desde 1986, los principales orígenes son China, Rusia, Corea del Sur y Guatemala. Las familias canadienses han adoptado unos 1.800-2.200 niños de otros países al año desde mediados de la década de 1990, casi la mitad de los cuales procedían de China.

La mayoría de los niños en situación de adopción internacional tiene antecedentes de pobreza y dificultades sociales en sus naciones de origen y muchos provienen de orfanatos y otros contextos institucionales. Los niños que se adoptan internacionalmente pueden ser lactantes sanos, pero también niños mayores con «necesidades especiales», que son si-

milares a las de los menores en régimen de acogida en Estados Unidos. Según una ley federal que aplica la **Convención de La Haya sobre Adopción Internacional**, las organizaciones estadounidenses que se encargan de tramitar adopciones internacionales deben hacer esfuerzos para conseguir historias clínicas completas y precisas de los niños a los que se quiere adoptar.

### PAPEL DE LOS PEDIATRAS

**REVISIÓN DE LAS HISTORIAS MÉDICAS ANTES DE LA ADOPCIÓN.** Los pediatras pueden ayudar a los futuros padres adoptivos a evaluar la salud y la evolución del desarrollo del niño y la información disponible sobre los antecedentes de las familias biológicas con el fin de evaluar problemas actuales y potenciales o riesgos para los niños. Aunque es probable que pueda obtenerse más información sobre los antecedentes cuando se realizan adopciones en el propio país que en el extranjero, los pediatras pueden ayudar a las familias adoptivas a comprender y evaluar la información disponible sobre los antecedentes y la situación actual del niño. La naturaleza y la calidad de las historias médicas previas a la adopción de los niños que viven fuera de Estados Unidos varían ampliamente. Es frecuente encontrar una mala traducción y el uso de terminología médica con la que no están familiarizados los médicos estadounidenses. La revisión de las historias médicas del niño puede suscitar más dudas de las respuestas que proporciona. Cada diagnóstico médico debe considerarse con cautela antes de rechazarlo o aceptarlo. En concreto, el uso de curvas de crecimiento específicas de cada país debe rechazarse, pues pueden ser imprecisas o reflejar un bajo nivel general sanitario y nutricional del país de origen. Los datos seriados de crecimiento deben representarse en las curvas de crecimiento estándar estadounidenses, lo que puede revelar un patrón de crecimiento deficitario debido a malnutrición o a una enfermedad crónica. Las fotografías o grabaciones de vídeo pueden proporcionar los únicos datos objetivos sobre el estado de salud del niño. Las fotografías de todo el rostro pueden mostrar rasgos dismórficos compatibles con un síndrome alcohólico fetal o signos sugestivos de otros trastornos congénitos.

Las interpretaciones francas de la información disponible deberían compartirse con los futuros padres adoptivos. El Comité de Primera Infancia, Adopción y Cuidado de Niños Dependientes de la American Academy of Pediatrics ha indicado que: «No corresponde al pediatra juzgar la conveniencia de una adopción propuesta, pero es adecuado y necesario que los futuros padres y cualquier organismo implicado sean advertidos con claridad y honestidad de cualquier necesidad sanitaria detectada en el presente o prevista en el futuro».

**CUIDADO POSTADOPCIÓN.** Una vez que el niño está ubicado en su nuevo hogar, los pediatras deberían animar a los padres para que soliciten una valoración exhaustiva de la salud y el desarrollo del niño. Un número significativo de niños procedentes de la adopción internacional tiene problemas médicos agudos o crónicos, como déficit del crecimiento, anemia, síndrome alcohólico fetal, infección por virus de la hepatitis B y C, tuberculosis, parásitos intestinales, niveles elevados de plomo en sangre, caries dental, estrabismo, defectos congénitos, retraso del desarrollo, dificultades para la alimentación y sensoriales, así como trastornos afectivos. Todos los niños con síntomas de alguna enfermedad aguda deberían recibir asistencia médica inmediata. Se recomienda realizar la detección selectiva sistemática de enfermedades infecciosas y trastornos del crecimiento en todos los niños que hayan llegado a Estados Unidos (tabla 33-1) (cap. 173.1). Las vacunaciones suelen ser inadecuadas; al menos el 35% de los niños que llegan no tienen actualizado su calendario vacunal. A pesar de que los antecedentes vacunales pueden ser adecuados, hasta el 30-

TABLA 33-1. Pruebas de detección selectiva recomendadas en los niños recién adoptados

## DETECCIÓN SELECTIVA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Detección del antígeno de superficie, anticuerpo de superficie y anticuerpo del core de la hepatitis B

Detección del virus de la hepatitis C

ELISA del VIH (considerar también PCR si el niño es menor de 6 meses de edad)

Prueba de Mantoux

Reagína plasmática rápida (considerar también la aglutinación de partículas de

*Treponema pallidum* o la absorción de anticuerpo treponémico fluorescente)

Coprocultivo para buscar huevos, parásitos y antígeno de *Giardia*; repetir si los síntomas lo exigen más adelante

Valorar la presencia de anticuerpos para verificar la inmunidad de las vacunas administradas (si es preciso)

## OTRAS PRUEBAS DE DETECCIÓN SELECTIVA

Hemograma completo

Determinación de la concentración sanguínea de plomo

Análisis de orina

Tiroxina y TSH

Determinación de las concentraciones de AST, ALT, bilirrubina y fosfatasa alcalina

Detección selectiva de trastornos visuales y auditivos

Test de desarrollo

## OTRAS PRUEBAS DE DETECCIÓN SELECTIVA QUE DEBEN CONSIDERARSE EN FUNCIÓN DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS Y LA EDAD DEL NIÑO

Detección del anticuerpo de *Helicobacter pylori* o prueba del aliento con urea-<sup>13</sup>C

Coprocultivo para búsqueda de patógenos bacterianos

Detección selectiva neonatal según las pautas sanitarias estatales (por lo general incluye una electroforesis de la hemoglobina)

Detección de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

ELISA, Análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

De Miller LC: International adoption: Infectious diseases Issues. *Clin Infect Dis* 2005;40:286-293.

Reimpresión con autorización de la editorial de la Universidad de Chicago.

60% de los adoptados internacionales procedentes de China y Rusia y de otros países europeos pueden no tener inmunidad protectora contra el tétanos y la difteria. Las recomendaciones actuales para el control de las vacunaciones de los niños procedentes de adopción internacional (que aparecen resumidas en la página de Internet <http://www.cdc.gov/uumwr/prev/jew/mmwrhtinl/rr5102a.htm>) indican que se deben medir los niveles de anticuerpos para verificar la inmunidad, o que se debe revacunar a los pequeños. Los niños refugiados que se adoptan en áreas de conflictos internacionales pueden presentar trastornos psicológicos específicos (tabla 33-2).

Los padres adoptivos pueden requerir orientación sobre todos los aspectos del cuidado del lactante o del niño y tal vez necesiten una ayuda adicional durante el período inicial de ajuste. Los niños pequeños suelen aprender el nuevo idioma a una velocidad considerable y se adaptan a

TABLA 33-2. Resumen de síntomas habituales de presentación de trastornos psicológicos en niños refugiados

## TRASTORNO DE ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

Evitación persistente de los estímulos: miedos específicos, temor de estar solo retraimiento

Reviviscencia de algunos aspectos del trauma: pesadillas, imágenes visuales, sentimientos de temor e impotencia

Síntomas persistentes de hiperexcitación: excitación con facilidad, conducta desorganizada y agitada, falta de concentración

## OTROS SÍNTOMAS DE ANSIEDAD

Ansiedad y preocupación intensas: irritabilidad, inquietud

Otros trastornos del sueño

Síntomas somáticos, como cefaleas y dolor abdominal

## DEPRESIÓN

Disminución del estado de ánimo

PÉRDIDA DE INTERÉS O ANHEDONIA

Retraso escolar

## TRASTORNOS CONDUCTUALES

De Fazel M, Stein A: The mental health of refugee children. *Arch Dis Child* 2002;87:366-370

sus nuevos entornos sin dificultad. Los niños mayores, sin embargo, pueden encontrarse desorientados por la alteración de sus rutinas familiares, nuevas comidas, nueva cama, nuevo idioma y climatología diferente. En los primeros 6-12 meses posteriores a la adopción suele producirse una recuperación espectacular de la altura, peso y perímetro cefálico. A lo largo del tiempo, pueden aparecer retrasos del desarrollo y problemas conductuales, indicativos de la necesidad de una intervención psicológica y educativa adicional.

Se debe animar a las familias a hablar con el niño de forma abierta y repetida sobre la adopción, comenzando desde la infancia y siguiendo hasta la adolescencia. Los pediatras pueden verse obligados a dar respuesta a una serie de inquietudes y preguntas de los padres adoptivos o adolescentes adoptados cuando su salud y antecedentes genéticos sean incompletos o desconocidos.

La mayoría de los niños adoptados y las familias se adapta bien y lleva una vida sana y productiva. En un estudio realizado en Gran Bretaña, el 2% de las adopciones se habían interrumpido. Las tasas de ruptura son mayores entre los niños adoptados en régimen de acogida, lo que parece asociarse a su mayor edad en el momento de la adopción y al antecedente de múltiples familias de acogida antes de su adopción. Como resultado de un mayor conocimiento de las necesidades de las familias que adoptan niños de acogida, las instituciones están poniendo un mayor énfasis en la preparación de los padres adoptivos y en asegurar la disponibilidad de toda una serie de servicios tras la adopción, tales como servicios de salud física, mental y del desarrollo para sus hijos adoptados.

American Academy of Pediatrics, Committee on Early Childhood, Adoption and Dependent Care: Families and adoption: The pediatrician's role in supporting communication. *AAP News*, February 1992.

—. Initial medical evaluation of an adopted child. *Pediatrics* 1991; 88:642-644.

Aronson J: Medical evaluation and infectious considerations on arrival. *Pediatr Ann* 2000;29:218-223.

Bledsoe JM, Johnston BD: Preparing families for international adoption. *Pediatr Rev* 2004;25:242-250.

Fazel M, Stein A: The mental health of refugee children. *Arch Dis Child* 2002; 87:366-370.

Holloway JS: Outcome in placements for adoption or long-term fostering. *Arch Dis Child* 1997;76:227-230.

Howard JA, Smith SL: *After Adoption: The Needs of Adopted Youth*. Washington, DC, C W L A Press, 2003.

Juffer F, van Ijzendoorn MH: Behavior problems and mental health referrals of international adoptees. *JAMA* 2005;293:2501-2515.

Kim WJ: Benefits and risks of intercountry adoption. *Lancet* 2002; 360:423-425.

Landgren M, Gronlund MA, Elfstrand PO, et al: Health before and after adoption from Eastern Europe. *Acta Paediatrica* 2006;95:720-725.

Miller LC: International adoption: Infectious diseases issues. *Clin Infect Dis* 2005;40:286-293.

—. Initial assessment of growth, development, and the effects of institutionalization in internationally adopted children. *Ann Pediatr* 2000; 29:224-232.

—. Caring for internationally adopted children. *N Engl J Med* 1999; 341:1539-1540.

Saiman L, Aronson J, Zhou J, et al: Prevalence of infectious diseases among internationally adopted children. *Pediatrics* 2001;108:608-612.

## Capítulo 34 ■ Acogida Mark D. Simms y Madelyn Freundlich

El año 2002 había en Estados Unidos unos 532.000 niños en régimen de acogida con apoyo estatal en comparación con 262.000 en 1982. Durante las dos últimas décadas, los esfuerzos para reducir el número de niños en acogida han sido en gran medida infructuosos, aunque en los últimos 6 años se ha producido una ligera disminución anual en la población de niños que se encuentran en esta situación.

Desarrollado como una medida temporal para ayudar a las familias en crisis, el sistema de acogida se vio desbordado en las décadas de 1960 y 1970, ya que el número de niños objeto de maltrato o abandono y con necesidad de ser acogidos aumentó espectacularmente. A finales de la década de 1970 resultaba patente que había demasiados niños en régimen de acogida durante períodos prolongados sin planes claros sobre su futuro. En 1980, la ley estadounidense Adoption Assistance and Child Welfare Act (P.L. 96-272) cambió los objetivos de las políticas sociales, requiriendo a los estados que hicieran «esfuerzos razonables» para evitar que los niños tuvieran que entrar en el régimen de acogida y para reunir con sus familias a los que ya estuvieran en dicho régimen. La ley presentó el plan de permanencia como un proceso para evitar que los niños permanecieran en acogida durante períodos indefinidos. Disponía que los niños en acogida tuvieran claramente definidos los objetivos de permanencia (vuelta a su hogar, convivencia con familiares, adopción) en un plazo no mayor de 18 meses desde su entrada en acogida y que se realizaran revisiones judiciales periódicas de los lugares de acogida y de los progresos llevados a cabo para alcanzar los objetivos de permanencia. Aunque se realizaron algunos avances a mediados de la década de 1980, la epidemia del consumo de drogas (cocaína) que se inició a finales de esta década propició un nuevo flujo de niños al régimen de acogida. En la década posterior, la población de niños en acogida se ha mantenido por encima del medio millón de niños. En 1997 se promulgó la ley Adoption and Safe Families Act (P.L. 105-89) en un intento de impulsar planes de permanencia más ajustados a un período de tiempo para los niños en situación de acogida. Según la nueva ley, para un niño en acogida se debe elaborar un plan de permanencia no superior a 12 meses desde el comienzo de la acogida y se debe solicitar el fin de los derechos de paternidad para dejar al niño en libertad de ser adoptado cuando éste haya permanecido en acogida durante 15 de los últimos 22 meses (con algunas excepciones). Hoy en día, la adopción (v. cap. 33) se contempla como una opción destacada para los niños en acogida.

En 2002 hubo 2,6 millones de denuncias de maltrato y abandono de niños, de las que 790.400 se confirmaron como tales (v. cap. 36). La inmensa mayoría de niños en acogida tienen antecedentes de malos tratos o abandono. Muy pocos se encuentran en acogida a causa de sus propios problemas de salud mental o física o porque sus padres los entregan voluntariamente en acogida como resultado de una situación de urgencia personal o familiar. Aunque el régimen de acogida familiar se ha limitado para que la mayoría de los niños y sus familias puedan tener acceso a ayuda sólo si el niño es objeto de maltrato o de abandono significativo, se han desarrollado nuevos programas de asistencia familiar antes de que se produzcan crisis que supongan maltrato o abandono graves. El programa estadounidense de promoción de familias seguras y estables (título IV-B de la ley de Seguridad Social) en concreto, aporta fondos para una serie de programas de ayuda y protección a la familia. Aunque las ayudas para el cuidado de los niños según el título IV-E de la ley de Seguridad Social van más allá de las previstas para los programas de servicios para el niño y la familia según el título IV-B, se están haciendo mayores esfuerzos para abordar los temas asociados al maltrato y abandono y la necesidad de que los niños sean situados en régimen de acogida: abuso de drogas por los padres, violencia doméstica, vivienda inapropiada y falta de hogar, incapacidad para ser padres, desempleo y subempleo, problemas de salud física y mental de los padres y encarcelamiento de los mismos.

La proporción de niños pequeños que pasan al régimen de acogida familiar es elevada. El 40% de los que entraron en este régimen en 2002 tenía menos de 5 años. La mayoría (46%) era de raza blanca, pero los de raza negra (28%) y origen latino (17%) constituyen un porcentaje significativo. Los menores siguen permaneciendo en acogida durante períodos considerables, con una media de 18 meses en septiembre de 2002. Aún más importante, cerca del 44% de los niños en acogida ha estado en este régimen durante 2 o más años.

Los menores que pasan al régimen de acogida tienen unas tasas elevadas de problemas médicos, de desarrollo y de salud mental (tabla 34-1). La mayoría presenta problemas conductuales y de adaptación. Cerca del 60% de los preescolares en situación de acogida tiene retraso del desarrollo y más de la mitad de los niños en edad escolar se quedan rezagados respecto a sus compañeros de estudios. Un número desproporcionado de niños en acogida padecen afecciones médicas crónicas (35%), retraso del crecimiento (25%) y anomalías con-

**TABLA 34-1.** Problemas sanitarios de los niños que se encuentran en régimen de acogida

#### CRECIMIENTO

Retraso del crecimiento  
Talla baja

#### PERINATALES

Exposición intrauterina a drogas  
VIH adquirido durante el período perinatal  
Secuelas de la prematuridad  
Anomalías congénitas  
Parálisis cerebral

#### ADOLESCENTES CON CONDUCTAS DE RIESGO

Consumo de drogas  
Precocidad sexual  
VIH asociado a prácticas sexuales o al consumo de drogas i.v.

#### SALUD MENTAL/DEL DESARROLLO

Manifestaciones del maltrato y abandono  
Fracaso escolar  
Trastornos del aprendizaje  
Trastornos conductuales  
Trastorno por déficit de atención/hiperactividad  
Conducta agresiva  
Depresión

#### PROBLEMAS DE SALUD CRÓNICOS

Problemas de visión o audición  
Asma  
Caries dental  
Retraso de las vacunas  
Carencia de hogar médico

génitas (15%). Muchos son niños con necesidades especiales de asistencia sanitaria (v. cap. 38). Los menores en acogida presentan unas tasas elevadas de utilización de todo tipo de asistencia (especialmente hospitalización y servicios de salud mental extrahospitalarios) y, como grupo, ocasionan unos costes sanitarios elevados. Tanto la oportunidad de entrar en régimen de acogida como la probabilidad de estancias más prolongadas en el mismo se han asociado a la presencia de problemas de salud mental, discapacidad física y retrasos del desarrollo. Sin embargo, cuando los niños reciben los servicios necesarios experimentan mejoras significativas de su estado de salud general, estabilización de sus procesos crónicos y mejoría del crecimiento y desarrollo.

En 1988, la Child Welfare League of America, en colaboración con la American Academy of Pediatrics, publicó los *Standards for Health Care of Children in Out-of-Home Care* con el fin de servir como modelo para un reparto efectivo de los servicios a los niños en régimen de acogida. Estos estándares, en general, no se han aplicado. Es más, a pesar de disponer de servicios de diagnóstico y tratamiento completos según el programa de Medicaid, conocido como EPSDT (Early Periodic Screening, Diagnosis and Treatment), que es obligatorio en todos los estados, la mayoría de los niños en acogida no recibe estos servicios.

Diversos factores actúan como barreras para la atención sanitaria de los niños en acogida. La mayoría de las instituciones privadas o públicas de la protección a la infancia carece de políticas formales o planes para proporcionar asistencia sanitaria y, en su lugar, depende de médicos locales o clínicas financiadas por Medicaid. Generalmente es difícil conseguir información completa de los antecedentes médicos de los niños que entran en el régimen de acogida porque suelen tener contactos erráticos con varios proveedores de asistencia sanitaria antes de pasar al sistema de acogida y los trabajadores sociales no siempre pueden obtener información detallada de los padres biológicos cuando los niños se incorporan a este régimen. Una vez en situación de acogida, suele producirse una difusión de la responsabilidad en cuanto a la obtención de servicios de asistencia sanitaria para los niños. Habitualmente, los padres de acogida reciben muy poca información sobre las necesidades de asistencia sanitaria de los niños a su cargo, aunque se espera que decidan cuándo y dónde recibirán estos servicios. En algunos casos, los trabajadores sociales supervisan la asistencia sanitaria de estos niños, pero falta coordinación con los servicios de salud. La incertidumbre sobre quién toma-



ra las decisiones acerca del tratamiento sanitario de los niños puede retrasar una futura prestación o dar como resultado la denegación de la asistencia sanitaria.

La mayoría de los niños en acogida durante períodos relativamente cortos ha pasado sólo por una o dos familias (el 84,3% de los niños en acogida durante menos de 12 meses). Sin embargo, en los niños que permanecen durante períodos más prolongados, un porcentaje mucho menor sólo ha pasado por una o dos familias. En muchos estados, por ejemplo, más de la mitad de los niños en régimen de acogida durante 4 años o más ha estado en 3 o más familias. Los cambios en los cuidadores y las residencias van asociados a unos resultados peores en cuanto al estado psicológico y de desarrollo de los niños y generalmente suponen variaciones en los proveedores de asistencia sanitaria. Asimismo, independientemente de que cambien las familias de acogida de los niños, los trabajadores sociales que se ocupan de ellos se sustituyen a menudo (sobre todo por la elevada tasa de renovación del personal) y, como resultado, los aspectos clave de la planificación y coordinación de la asistencia sanitaria se pueden ver alterados.

La asistencia sanitaria de los niños pobres en general y de los niños en acogida en particular sigue siendo un asunto político clave. La tradicional «red de seguridad» previamente prestada por los programas federales y estatales para familias con dificultades económicas (representada en el pasado por los programas Aid to Families with Dependent Children [AFDC], Supplemental Security Income [SSI] y los cupones canjeables por alimentos) ha sido desmantelada considerablemente o reemplazada por nuevos programas con plazos y beneficios limitados. El programa AFDC se reemplazó por el Temporary Assistance for Needy Families (TANF) y la elegibilidad de los niños con discapacidades según el programa SSI se vio muy restringida. El efecto acumulativo de estos cambios de política y programas puede dar como resultado que entren más niños en el sistema de acogida a menos que se preste una cuidadosa atención para satisfacer el abanico de necesidades de los niños y las familias vulnerables.

- American Academy of Pediatrics, Committee on Early Childhood, Adoption and Dependent Care: Developmental issues for young children in foster care. *Pediatrics* 2000; 106:1145-1150.
- Chamberlain P, Price JM, Reid JB, et al: Who disrupts from placement in foster and kinship care? *Child Abuse and Neglect* 2006;30:409-424.
- Child Welfare League of America: *Standards for Pleath Care Sendees for Children in Out-of-Home Care*. Washington, DC, Child Welfare League of America, 1988.
- Diaz A, Edwards S, Neal WP, et al: Foster children with special needs: The Children's Aid Society experience. *Mt Sinai J Med* 2004; 71:166-169.
- Hansen RL, Mawjee FL, Barton K, et al: Comparing the health status of low-income children in and out of foster care. *Child Welfare* 2004;83:367-380.
- Florwitz SM, Balestracci KMB, Simms MD: Foster care placement improves children's functioning. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:1255-1260.
- Horwitz SM, Owens PM, Simms MD: Specialized assessment for children in foster care. *Pediatrics* 2000; 106:59-66.
- (•Cendall-Tackct KA (editor): *Health Consequences of Abuse in the family: A Clinical Guide for Evidence-Based Practice*. Washington, DC, American Psychological Association, 2004.
- Leslie LK, Hurlburt MS, Landsverk J, et al: Outpatient mental health services for children in foster care: A national perspective. *Child Abuse Negl* 2004; 28:699-714.
- Leslie LK, Hurlburt MS, Landsverk J, et al: Comprehensive assessments for children entering foster care: A national perspective. *Pediatrics* 2003; 112:134-142.
- Rubin DM, Alessandrini EA, Feudtner C, et al: Placement changes and emergency department visits in the first year of foster care. *Pediatrics* 2004; 114:e354-e360.
- Simms MD, Dubowitz H, Szilagyi M: Health care needs of children in the foster care system. *Pediatrics* 2000;106:909-918.
- Wyatt DT, Simms MD, Horwitz SM: Widespread growth retardation and variable growth recovery in foster children in the first year after initial placement. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:813-816.

## Capítulo 35 ■ Repercusión de la violencia en los niños Marilyn Augustyn y Barry Zuckerman

### Capítulo 35 Repercusión de la violencia

La violencia es un problema fundamental de salud pública en todo el mundo, que afecta a las víctimas, los testigos y los propios autores (v. cap. 1). La atención pediátrica no se debe limitar a la tradicional asistencia de la lesión originada por violencia. La exposición a la violencia interrumpe el desarrollo sano de los niños y los pediatras deben estar al tanto de esta amenaza. Los profesionales de la pediatría también tienen una amplia responsabilidad como defensores de unos niveles locales, estatales, nacionales e internacionales de un ambiente más seguro en el que todos los niños puedan crecer y desarrollarse.

La **contemplación de violencia** es perjudicial para los niños. Dado que sus secuelas como testigos son emocionales en lugar de físicas, puede que el pediatra no aprecie por completo su angustia y de ese modo pierda una oportunidad para aplicar las intervenciones necesarias. En los niños que no viven en zonas de guerra, la fuente de la primera exposición a la violencia suele ser la **violencia doméstica**. La Organización Mundial de la Salud (OMS) indica que, en todas las naciones estudiadas, el 10-50% de las mujeres describe haber sufrido maltrato físico por una pareja íntima a lo largo de su vida. En Estados Unidos, hasta 324.000 mujeres embarazadas sufren violencia por parte de su pareja; el embarazo es uno de los momentos de mayor riesgo de violencia para una mujer. Algo más de la mitad de las víctimas femeninas de violencia íntima viven en domicilios con niños menores de 12 años de edad. La violencia familiar la ejercen con más frecuencia sujetos de 18-30 años, «los años de crianza de los hijos», por lo que la mayoría de los niños de estos hogares han sido testigos de violencia; algunas estimaciones indican que hasta 3 millones de niños son testigos de violencia doméstica cada año. En un estudio internacional, el 50% de los hombres que agredían con frecuencia a sus esposas también lo hacía frecuentemente con sus hijos. La mayoría de los niños fueron heridos cuando intervinieron para proteger a su madre de su pareja (v. cap. 36).

Otra forma de ser testigo de violencia consiste en la **violencia comunitaria**. Más de un 33% de los niños en edad escolar de Nueva Orleans ha presenciado fuertes escenas de violencia y el 40% ha visto un cadáver. En las zonas pobres del centro de Boston, el 10% de los niños menores de 6 años había visto apuñalamientos o disparos. En el condado de Los Angeles, la oficina del sheriff estima que los niños presencian el 20% de todos los asesinatos. Los niños pequeños que viven en áreas de alta criminalidad y violencia son testigos de muertes con mayor frecuencia y a edades más tempranas que los que crecen en ambientes más seguros.

El origen más habitual de exposición de los niños a la violencia en Estados Unidos es la **televisión**. Un niño típico de 2-5 años ve la televisión durante 20-30 horas a la semana, horas en las que cada vez hay más escenas de violencia. Más de 3.500 estudios han examinado la asociación entre la violencia en los medios de comunicación y la conducta violenta; todos menos 18 mostraron una relación positiva. Tal vez el suceso más significativo que llevó a los hogares el poder y la importancia de la exposición de los niños a los medios de comunicación fue el 11 de septiembre de 2001. Los niños vieron la cobertura por televisión de los ataques durante una media de 3 horas esta fecha; sólo el 34% de los padres informaron que habían restringido la televisión a sus hijos. Aunque la exposición a la violencia en los medios de comunicación no se puede igualar a la de la «vida real», muchos estudios confirman que la violencia en los medios desensibiliza a los niños acerca de la repercusión y el significado de la conducta violenta. En el caso del 11 de septiembre, en los niños cuyos padres no restringieron la televisión, hubo una asociación entre el número de horas transcurridas delante del televisor y el de síntomas de estrés notificados. No todos los niños se ven afectados de igual modo por la violencia televisiva. Los que corren más riesgo son los que también están expuestos regularmente a la violencia en la vida real en sus casas y comunidades. Las intervenciones para reducir la exposición a la violencia en los medios de comunicación se recogen en la tabla 35-1.

TABLA 35-1. Recomendaciones de salud pública para reducir los efectos de la violencia que aparece en los medios de comunicación sobre los niños y adolescentes

Obligaciones de los padres:

- Ser conscientes de los riesgos asociados a la contemplación de imágenes violentas por parte de los niños, pues fomenta actitudes agresivas, conducta antisocial, miedo y desensibilización
- Revisar la naturaleza, grado y contexto de la violencia en los medios al alcance de sus hijos antes de que éstos la vean
- Ayudar a los niños a comprender las imágenes violentas adecuadas a su nivel de desarrollo

Obligaciones de los profesionales:

- Ofrecer ayuda y consejos a los padres que permiten a sus niños un acceso sin supervisión a imágenes de extrema violencia, pues esto puede considerarse una forma de maltrato y abandono emocional
- Educar a todos los niños pequeños en una evaluación crítica de las películas, en términos de realismo, justificación y consecuencias
- Ejercer un mayor control sobre el acceso a los medios de entretenimiento cargados de una violencia inapropiada por parte de personas jóvenes en instituciones para delincuentes
- Utilizar material de películas violentas en programas de control de la ira bajo supervisión

Obligaciones de los productores de los medios de comunicación:

- Reducir el contenido violento y fomentar temas y campañas de publicidad en contra de la violencia
- Asegurar que cuando se presenta la violencia sea en su contexto y asociada a remordimiento, crítica y castigo
- Asegurar que la acción violenta no está justificada o que sus consecuencias no se subestiman

Obligaciones de los políticos:

- Vigilar la naturaleza, grado y contexto de la violencia en todas las formas de medios de comunicación y aplicar las directrices, estándares y multas apropiados
- Asegurar que la concienciación sobre los medios de comunicación es una prioridad y una parte del programa de estudios de las escuelas

De Browne KD, Hamilton-Giachritsis C: The influence of violent media on children and adolescents: A public-health approach. *Lancet* 2005;365:702-710.

## REPERCUSIÓN DE LA VIOLENCIA

La violencia que los niños experimentan o de la que son testigos también tiene una profunda repercusión sobre la salud y el desarrollo. En un análisis transversal de una cohorte de edad preescolar del programa Head Start, el hecho de sufrir maltrato, de estar expuesto a la violencia doméstica y de que la madre consumiera sustancias se asociaba a un mayor número de problemas sanitarios. Más allá de las heridas, la violencia afecta psicológicamente a los niños y en sus conductas; influye en cómo ven el mundo y su sitio en él. Los niños llegan a considerar el mundo un lugar peligroso e impredecible. Este miedo puede frustrar su exploración del entorno, esencial para su aprendizaje durante la infancia. Los niños pueden experimentar un terror abrumador, impotencia y miedo incluso aunque no estén en peligro inminente. Los preescolares son los más vulnerables a las amenazas contra la seguridad (o seguridad percibida) de sus cuidadores. Además, la alta exposición a la violencia en los niños mayores se correlaciona con bajos rendimientos en la escuela, síntomas de ansiedad y depresión y menor autoestima. La violencia, en particular la doméstica, también enseña a los niños unas lecciones tempranas, especialmente importantes, sobre el papel de la violencia en las relaciones humanas. La violencia puede cambiar el modo en el que los niños ven su futuro, creer que pueden morir a una edad temprana y, por tanto, asumir más riesgos como consumir alcohol y drogas, no utilizar los cinturones de seguridad y no tomar la medicación prescrita.

Algunos niños expuestos a violencia grave o crónica pueden sufrir trastornos por estrés postraumático (TEPT), muestran emociones restringidas, dificultad de concentración, trastornos neurovegetativos y vivencias de repetición del trauma a través del juego o la acción (v. caps. 1 y 24). Aunque los niños pequeños puede que no cumplan por completo estos criterios, algunos cambios conductuales suelen asociarse a la exposición a traumas, como los trastornos del sueño, conductas agresivas, nuevos miedos y mayor ansiedad por la separación (apegamiento). Un reto particular en el tratamiento y diagnóstico del TEPT pediátrico es que el cuidador del niño expuesto al mismo trauma también puede estar sufriendo dicho trauma.

DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO. El modo más simple de reconocer si la violencia se ha convertido en un problema en una familia es preguntar sistemáticamente tanto a los niños (a partir de los 8 años de edad, según

cada caso) como a sus padres. Esto resulta especialmente importante durante el embarazo y el período posparto inmediato, cuando las mujeres están en el momento de mayor riesgo de sufrir maltratos. Es esencial asegurar a las familias que no se les está eligiendo únicamente a ellas, sino que a todas se les pregunta sobre su exposición a la violencia. En algunas familias resulta útil una aproximación directa: por ejemplo, «La violencia es un problema destacado en nuestro mundo actual y nos influye a todos en nuestra sociedad. Por tanto, he empezado a preguntar a todos mis pacientes y familias por la violencia que han experimentado en sus vidas...». En otros casos puede ser útil empezar con preguntas generales y a continuación pasar a otras más específicas. Por ejemplo, «¿Cree Ud. que está seguro en su casa y en el vecindario? ¿Alguien le ha hecho daño alguna vez a Ud. o a su hijo?». Cuando la violencia ha afectado al niño, se deben reunir detalles sobre sus síntomas y conductas.

Muchos padres y niños expuestos a violencia pueden ser aconsejados eficazmente por el pediatra. Con independencia del tipo de violencia al que haya estado expuesto el niño, los siguientes aspectos forman parte de la orientación: revisión cuidadosa de los hechos y detalles del suceso, conseguir acceso a los servicios de apoyo, proporcionar información acerca de los síntomas y conductas comunes en los niños expuestos a la violencia, ayudar a recuperar una sensación de estabilidad a la familia para potenciar la sensación de seguridad del niño y ayudar a los padres a hablar con sus hijos sobre el hecho. Cuando los síntomas son crónicos (más de 6 meses) o no hay mejoría, si el hecho violento trae consigo la muerte o partida de un progenitor, si los cuidadores no son capaces de empatizar con el niño o si existe una preocupación por la seguridad futura del niño, es esencial que la familia sea remitida a profesionales de salud mental para un tratamiento adicional.

American Academy of Pediatrics, Committee on Public Education: Media violence. *Pediatrics* 2001;108:1222-1226.

Augustyn M, Groves B, et al: If we don't ask they aren't going to tell: Screening for domestic violence. *Contemp Pediatr* 2005;22:43-52.

Bickham DS, Rich M: Is television viewing associated with social isolation? Roles of exposure time, viewing context, and violent content. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(4):387-392.

Browne KD, Hamilton-Giachritsis C: The influence of violent media on children and adolescents: A public-health approach. *Lancet* 2005;365:702-710.

Buka SL, Stichick TL, Birdthistle I, et al: Youth exposure to violence: Prevalence, risks, and consequences. *Am J Orthopsychiatry* 2001;71:298-310.

Davies P, Lee L, Fox A, et al: Could nursery rhymes cause violent behaviour? A comparison with television viewing. *Arch Dis Child* 2004;89:1103-1105.

Eisenstat SA, Bancroft L: Domestic violence. *N Engl J Med* 1999;341:886-892.

Gazmararian JA, Petersen R, Spitz AM, et al: Violence and reproductive health: current knowledge and future research directions. *Matern Child Health J* 2000;4:79-84.

Graham-Bermann SA, Seng J: Violence exposure and traumatic stress symptoms as additional predictors of health problems in high-risk children. *J Pediatr* 2005;146:309-310.

Groves B: Witness to violence. In Parker S, Zuckerman B, Augustyn M (editors): *Handbook of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 2nd ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 370-372.

Hurt H, Malmud E, Brodsky NL, et al: Exposure to violence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:1351-1356.

Martin SL, Mackie L, Kupper LL, et al: Physical abuse of women before, during, and after pregnancy. *JAMA* 2001;285:1581-1584.

Nansel TR, Overpeck M, Pilla RS, et al: Bullying behaviors among US youth: Prevalence and association with psychosocial adjustment. *JAMA* 2001;285:2094-2100.

Roy E, Haley N, Leelere P, et al: Mortality in a cohort of street youth in Montreal. *JAMA* 2004;292:569-574.

Schuster MA, Stein BD, Jaycox LH, et al: A national survey of stress reactions after the September 11, 2001 terrorist attacks. *N Engl J Med* 2001;345:1507-1512.

Stringham P: Violent youth. In Parker S, Zuckerman B, Augustyn M (editors): *Handbook of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 2nd ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 361-365.

U.S. Department of Justice: Violence by Intimates: Analysis of Data on Crimes by Current or Former Spouses, Boyfriends, and Girlfriends, March 1998.

World Health Organizations: Violence against women. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets>.

## 35.1 • ACOSO Y VIOLENCIA ESCOLAR •

Douglas Vanderbilt y Marilyn Augustyn

## ACOSO ESCOLAR

**DEFINICIÓN.** El acoso escolar afecta a un gran número de niños y abona el terreno para la aparición posterior de depresión, suicidio, problemas conductuales y trastornos psicosomáticos en los niños. Esta forma de acoso consiste en ejercer poder mediante agresiones en las que el acosador ataca de forma repetida e intencionada a una víctima más débil mediante métodos sociales, emocionales o físicos. Los niños pueden pasar de ser acosador, víctima, acosador-víctima (ambos papeles en momentos diferentes), o testigo. El acoso escolar puede ser **directo**, que implica agresiones físicas, como golpes, robos y amenazas con un arma o agresión verbal como el uso de insultos, humillación pública e intimidación, o bien puede ser **indirecto**, consistente en agresión relacional, como difusión de rumores, rechazo social, exclusión del grupo de compañeros e ignorancia de la víctima. El acoso se produce sobre todo en la escuela, cuando existe una supervisión mínima durante los recreos, cambios de clase y hora de comer en los patios de colegios, pasillos, y en el camino de ida y vuelta a la escuela. Internet es otro lugar en el que se realiza esta conducta, que se lleva a cabo mediante correos electrónicos masivos, salas de chat y foros de mensajes.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El acoso escolar es frecuente en los niños de edad escolar. Se produce en todos los países y afecta al 9-54% de los jóvenes. En Estados Unidos, el 30% de los estudiantes de enseñanza media y superior refiere haberse visto implicado en casos moderados o frecuentes de acoso escolar como víctima, acosador o víctima-acosador. En los estudios nacionales se ha encontrado que un 7% de niños de 12-18 años refieren por sí mismos haber sufrido acoso en la escuela, cifras que son mayores en los centros rurales y públicos, y en los primeros cursos. Los niños mayores son menos propensos a hablar de su victimización y sólo un 50% de ellos confía en alguien. Los niños tienen el doble de probabilidades que las niñas de ser acosadores, más del triple de ser acosadores-víctimas y el doble de ser víctimas.

**ESTADO DE SALUD.** La implicación en el acoso escolar se asocia a un peor ajuste psicosocial; los acosadores, víctimas y acosadores-víctimas refieren más problemas de salud y un peor ajuste social. Las víctimas tienden a presentar debilidad física y vulnerabilidad emocional, o bien a ser provocativos, con problemas de atención o conductuales. De forma global, **ambos** grupos de víctimas presentan ansiedad, inseguridad, soledad y carecen de habilidades sociales; sus características externas no les apartan de los demás necesariamente. Las víctimas pueden pertenecer a un nivel social más bajo y sufrir más marginación y aislamiento social. Suelen presentar un mayor grado de depresión, síntomas psicosomáticos y tendencias suicidas. Las consecuencias a largo plazo de sufrir acoso escolar en la infancia son depresión, escasa autoestima y relaciones abusivas.

Los acosadores tienen mayores tasas tanto de trastornos conductuales como de estatus social. Tienen las menores tasas de problemas de ajuste debido a su mayor estatus social, pero sus compañeros les evitan. Dichos acosadores tienen mayores tasas de depresión y de angustia psicológica en comparación con quienes niegan su conducta de acosador. Desarrollan actitudes más negativas hacia la escuela y un mayor consumo de drogas. Los niños acosadores tienen cuatro veces más conductas delictivas entre los 20 y los 30 años y más riesgo de abandono escolar. El acosador-víctima tiene problemas con las relaciones con sus compañeros y unas tasas más elevadas de depresión, soledad, alcoholismo y de llevar armas.

## VIOLENCIA ESCOLAR

**EPIDEMIOLOGÍA.** El acoso puede ser un precursor significativo de un grado más grave de violencia escolar; no es un aspecto normativo del desarrollo. La violencia escolar y el hecho de llevar armas se producen por todo Estados Unidos y otros países de todo el mundo. En Gran Bretaña,

alrededor del 30% de los varones de 11-15 años y el 10% de las mujeres refiere haber llevado un arma a la escuela al menos una vez; el 3% de los noruegos de 12-14 años que respondieron a un estudio referían haber participado en una pelea utilizando un arma al menos una vez durante el año previo y el 11% de los adolescentes suizos ha llevado un arma a la escuela durante su vida. Mientras que en las escuelas urbanas se producen más episodios de violencia, las masacres de violencia con armas de fuego en las escuelas rurales y suburbanas demuestran que ninguna región es inmune a la violencia mortal.

**FACTORES DE RIESGO.** La violencia no letal, el acoso escolar grave, llevar armas de fuego ilegales, los problemas de salud mental, los ataques de estudiantes a profesores y los efectos de los cambios económicos rápidos en las comunidades pueden provocar violencia escolar. Otros factores de riesgo adicionales de desarrollo de violencia son la paternidad precoz, un bajo nivel de inteligencia, un bajo rendimiento escolar, sufrir agresiones a una edad precoz, la victimización infantil, unos lazos familiares débiles, el consumo de sustancias, la pobreza y el racismo. En un estudio, los homicidas implicados en muertes violentas asociadas a la escuela tenían el doble de probabilidades de haber sufrido acoso escolar, en comparación con las víctimas de homicidio.

La violencia escolar es más frecuente en áreas donde el índice de criminalidad es mayor y donde existen más bandas callejeras, con una escasa mejoría por las medidas de seguridad adicionales. Estos riesgos anulan la capacidad de los estudiantes para aprender en un entorno seguro y dejan a muchos niños con estrés traumático y reacciones de duelo.

## TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DEL ACOSO Y LA VIOLENCIA ESCOLAR

Los pediatras disfrutan de una posición única para observar, tratar y abogar por una reducción de la repercusión de la violencia escolar mediante el tratamiento de los afectados y tratando de evitar nuevos casos. Los **signos** de un niño que sufre acoso escolar consisten en síntomas físicos como insomnio, gastralgias, cefaleas y enuresis de nueva aparición. Pueden aparecer **síntomas psicológicos**, como depresión, soledad, ansiedad e ideación suicida. Los **cambios conductuales**, como irritabilidad, escasa concentración y consumo de sustancias son frecuentes. También puede haber **problemas en la escuela**, como fracaso escolar, problemas sociales y falta de amigos. Se debe establecer una vigilancia especial para aquellos niños con enfermedades médicas crónicas, obesidad o deformidades físicas y los estudiantes de educación especial que pueden ser objetivos potenciales. Puede ser más difícil identificar al acosador, por el deseo de éste de ocultar su conducta. Los niños que son agresivos, excesivamente confiados, con carencia de empatía y con problemas conductuales pueden requerir una vigilancia cuidadosa. Los síntomas físicos, conductuales, psicológicos y escolares de este tipo de acoso pueden solaparse con otros trastornos, como enfermedades médicas, problemas de aprendizaje y trastornos psicológicos.

El **tratamiento del acoso escolar** consiste en intervenciones con los padres, las víctimas, los acosadores y la escuela. Entre estas intervenciones, debería incluirse el apoyo a las familias, las víctimas y los acosadores. Hay que remitir a los niños que lo necesitan a los servicios de salud mental. Hay que esperar que se produzcan un cambio conductual en el acosador y modificaciones sociales en el entorno escolar. El clínico debería escuchar con empatía al niño para ayudarlo a asumir responsabilidades y tranquilizarlo. No se debería culpar al niño ni trivializar sus preocupaciones. Entre las sugerencias, debería indicarse que el niño solicitase el apoyo social de los profesores y amigos, así como que se evitasen las situaciones en las que puede producirse el acoso. La escenificación de un encuentro puede ser útil para el niño. Se pueden utilizar las actividades extracurriculares, como los clubes de teatro y los deportes para ayudar a potenciar la autoestima del niño. El clínico debería identificar los aspectos sobre seguridad, como la ideación y los planes suicidas, el consumo de sustancias y otras conductas de alto riesgo.

Una vez que se identifica un acosador escolar y que se completa la detección adecuada de los factores de riesgo, el clínico debería educar a los padres y al niño sobre la gravedad de la conducta y sus posibles conse-

cuencias. También debe calificar la conducta como problemática y ayudar a la familia y al niño a reconocer que dicha conducta es perjudicial. Por ejemplo: «¿Te sientes mal cuando otros niños hieren tus sentimientos?» «El acoso hiere los sentimientos de otros niños». La escuela y los padres deberían asegurar que el niño adquiriese responsabilidad de su conducta posterior.

Los **programas de prevención de la violencia escolar** se centran en muchos enfoques de la conducta agresiva. Un grupo de programas se dirige a la solución de problemas, la adquisición de habilidades interpersonales básicas y la resolución no violenta de conflictos. Diversos estudios a corto plazo han demostrado que estos programas son eficaces. Las estrategias más exhaustivas, que implican a los padres y a las organizaciones comunitarias junto con la escuela, pueden reducir la violencia premiando los logros académicos. Centrarse en aspectos como el control del acceso a las armas de fuego, la sensibilidad de la frágil autoestima de los jóvenes, y en las diferencias entre los jóvenes y los adultos, son elementos esenciales para crear un clima escolar seguro.

American Medical Association's Council on Scientific Affairs (CSA): CSA: Report II of the Council on Scientific Affairs (1-99) Full Text: School Violence, available at <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/13596.html>, accessed 4/20/05.

American Medical Association's Council on Scientific Affairs (CSA): Featured CSA Report: Bullying Behaviors Among Children and Adolescents (A-02) Full Text, available at <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/14312.html>, accessed 4/20/05.

Department of Health and Human Services: Take a stand! Lend a hand! Stop bullying now! available at <http://stopbullyingnow.hrsa.gov/index.asp>, accessed.

Fekkes M, Pijpers FI, Verloove-Vanhorick SP: Effects of antibullying school program on bullying and health complaints. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160(6):638-644.

Kuntsche EN, Klingemann HK: Weapon-carrying at Swiss schools? A gender-specific typology in context of victim and offender related violence. *J Adolesc* 2004;27:381-393.

Moore M, Petrie C, Braga A, McLaughlin B (editors): *Deadly Lessons: Understanding Lethal School Violence*. National Research Council 2003, available at <http://www.nap.edu/books/0309084121/html/L.html>, accessed 4/20/05.

Nansel TR, Craig W, Overpeck MD, et al: Cross-national consistency in the relationship between bullying behaviors and psychosocial adjustment. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:730-736.

National Center for Education Statistics: Indicators of School Crime and Safety: 2004, available at [http://nces.ed.gov/pubs2005/crime\\_safe04/index.asp](http://nces.ed.gov/pubs2005/crime_safe04/index.asp), accessed 4/20/05.

Juvonen J, Graham S, Schuster M: Bullying among young adolescents: The strong, the weak, and the troubled. *Pediatrics* 2003;112:1231-1237.

Nansel TR, Overpeck M, Pilla RS, et al: Bullying behaviors among US youth: Prevalence and association with psychosocial adjustment. *JAMA* 2001;285:2094-2100.

Vanderbilt D: Bullying. In Parker S, Zuckerman B, Augustyn M (editors): *Behavioral and Developmental Pediatrics: A Handbook for Primary Care*. Lippincott Williams & Wilkins 2004, pp 141-144.

## 35.2 • EFECTOS DE LA GUERRA SOBRE LOS NIÑOS •

### Isaiah D. Wexler y Eitan Kerem

El impacto de la guerra es devastador y sus efectos pueden durar décadas después del cese de las hostilidades. Según las estadísticas más recientes elaboradas por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), de los 3,6 millones de personas muertas como resultado de conflictos militares entre 1990 y 2003, un 90% eran civiles y un 50% eran niños. Durante la guerra civil de Ruanda, fallecieron 300.000 niños en un período de 90 días.

La mortalidad y la morbilidad relacionadas con los efectos a largo plazo de la guerra y los conflictos civiles suelen ser mayores que los que se producen durante los verdaderos combates. Sin embargo, las regiones con los niveles más elevados de mortalidad, sobre todo entre los niños menores de 5 años de edad, son las mismas que se encuentran inmersas

**TABLA 35-2. Impacto de la guerra en los niños**

#### FÍSICO

Fallecimiento  
Violación  
Lesiones  
Amputaciones y fracturas  
Traumatismo craneal  
Lesiones por proyectiles  
Lesiones por estallido  
Quemaduras  
Lesiones por armas químicas y biológicas  
Malnutrición e inanición  
Enfermedades infecciosas  
Desplazamiento

#### PSICOSOCIALES

Pérdida de los cuidadores y familiares  
Separación de la comunidad  
Falta de educación  
Socialización inadecuada  
Reacción de estrés aguda  
Trastorno de estrés postraumático  
Depresión  
Conducta maladaptativa

#### EXPLOTACIÓN

Reclutamiento como soldados  
Implicación forzada en actividades terroristas  
Prostitución  
Esclavitud  
Adopción forzada

en conflictos militares. Las naciones, sobre todo las menos desarrolladas, dedican una gran parte de sus presupuestos a gastos militares, a expensas de la infraestructura sanitaria.

La morbilidad de los niños expuestos a conflictos es significativa (tabla 35-2). El número de niños que sufren lesiones físicas es mucho mayor que el de los que fallecen. Se estima que seis millones de niños han sufrido lesiones graves la última década; alrededor de 20 millones de niños se han desplazado de sus hogares debido a la guerra y a las violaciones asociadas de los derechos humanos. Los niños soportan las cicatrices psicológicas de la guerra, secundarias a la exposición a acontecimientos violentos, a la pérdida de sus cuidadores principales y a tener que dejar a la fuerza sus hogares. Durante los períodos bélicos, los niños son más susceptibles de sufrir explotación, en forma de reclutamiento forzado como soldados, explotación sexual y esclavitud. En la actualidad, alrededor de 300.000 menores de 18 años participan en conflictos militares en todo el mundo. La falta de la educación y socialización adecuadas hace que estos niños suelen perder el norte de su orientación moral. No son capaces de comprender los orígenes del conflicto ni por qué se han visto afectados por el mismo. Sus procesos de pensamiento son más concretos; para ellos resulta más fácil deshumanizar a sus adversarios. Los niños, que ven cómo ellos mismos se exponen a la violencia y la crueldad, suelen cometer las peores atrocidades.

Después del cese de las hostilidades, los niños aún presentan un riesgo de sufrir lesiones potencialmente mortales por minas terrestres y por munición que no ha explotado. La Campaña Internacional Para la Prohibición de Minas Terrestres estima que se producen hasta 20.000 bajas anuales por minas terrestres y munición no explotada. De ellas, una proporción significativa corresponde a niños. Los Centers for Disease Control and Prevention estadounidenses han informado que en el período de 5 años que culminó en 2002, la proporción de niños lesionados por minas terrestres y por munición no explotada fue 2,3 veces superior que la de adultos en Afganistán.

## SUSCEPTIBILIDAD DE LOS NIÑOS EN PERÍODOS DE GUERRA ,

Los niños no tienen las capacidades físicas o intelectuales para defenderse a sí mismos. Es más fácil para los adultos victimizar a niños que a otros adultos. La curiosidad, de los niños mayores, el deseo de aventura y la valoración incorrecta del riesgo suele llevarles a participar en conductas de riesgo. Los niños más pequeños, debido a su pequeño tamaño



y a su inmadurez fisiológica, son más susceptibles de sufrir enfermedades e inanición, además de tener más probabilidades de sufrir lesiones mortales por proyectiles balísticos y artefactos explosivos como minas.

Durante las épocas de guerra, se produce una rotura de las inhibiciones sociales y las normas culturales. Las conductas aberrantes, como la violación, la tortura y el pillaje, que serían casi inconcebibles en tiempos de paz, son frecuentes durante la guerra. Los niños pueden sufrir ataques o usarse como escudos humanos. Los instintos, como el deseo parental de proteger a los hijos, suelen anularse.

La naturaleza cambiante de la guerra afecta de forma negativa a los niños. La guerra convencional, en la que ejércitos de soldados profesionales que representan a distintos países combaten entre sí ha pasado a ser menos frecuente. Los conflictos en el seno de las naciones en forma de guerra civil son más habituales. De los 190 conflictos armados producidos después de la segunda guerra mundial, el 75% tuvo lugar en el seno de los países. Estos conflictos suelen tener sus raíces en diferencias étnicas o religiosas y los participantes suelen ser soldados no regulares y no profesionales que carecen de la disciplina y la responsabilidad de sus mandos superiores. Con bastante frecuencia, los recursos militares de los enemigos son desproporcionados, lo que obliga al bando más débil a desarrollar tácticas compensadoras que pueden consistir en acciones de guerrilla y actividades terroristas. Los conflictos de baja intensidad se han convertido en más comunes. Estos tipos de conflictos suelen caracterizarse por actividades militares dirigidas contra poblaciones civiles, con el objetivo de alterar las rutinas normales y de generar publicidad a quien los comete. Los niños suelen ser víctimas, pues ello sirve para maximizar el impacto de la actividad terrorista. Un ejemplo especialmente trágico fue el asalto de una escuela pública en Beslan, Rusia, en 2004; más de 800 niños, junto con sus profesores y padres, fueron tomados como rehenes y muchos de ellos fueron asesinados con posterioridad.

El terrorismo está diseñado para coaccionar y/o intimidar tanto a personas individuales como a sociedades enteras. La destrucción de las torres del World Trade Center en Nueva York en 2001 y los casi 3.000 fallecidos mostraron que unos terroristas altamente organizados y motivados tienen pocas inhibiciones y que pueden golpear en cualquier sitio. El terrorismo biológico y químico también se ha puesto de manifiesto, con los ataques perpetrados con gas nervioso en el metro de Japón y con la liberación de esporas de carbunco en Estados Unidos. Los niños son el grupo más susceptible a las toxinas químicas y biológicas, debido a su elevada frecuencia respiratoria, a la mayor permeabilidad cutánea y a otros elementos vulnerables debido a su grado de desarrollo. Los gases más densos que el aire, como el sarín y el cloro, se sitúan cerca del suelo y tienen más probabilidades de ser inhalados por los niños, que tienen una altura relativamente pequeña (v. también cap. 712).

Los medios de comunicación tienen un papel significativo a la hora de exacerbar los efectos de la guerra sobre los niños. La cobertura informativa de la guerra y los actos terroristas es amplia y gráfica. Los niños, que son más impresionables que los adultos, suelen visualizar este material de forma incontrolada (v. tabla 35-1). Las imágenes no censuradas de víctimas, de violencia desenfrenada, de gente en estado de shock, o de familiares buscando a sus allegados entre ruinas pueden traumatizar a los niños o provocar conductas inapropiadas. La difusión franca de propaganda glorificando la guerra y la violencia puede influir en los niños para participar en actividades militaristas o antisociales.

## REPERCUSIÓN PSICOLÓGICA DE LA GUERRA

La exposición a la guerra y la violencia puede tener una repercusión significativa sobre el desarrollo psicosocial infantil. El desplazamiento, la pérdida de los cuidadores, el sufrimiento físico y la falta de una socialización adecuada contribuyen a que el desarrollo infantil sea anómalo (v. tabla 35-2). A menudo las reacciones dependen de la edad del niño (tabla 35-3). Los preescolares pueden experimentar un incremento de síntomas somáticos y de trastornos del sueño, así como tener una conducta teatral como rabietas, o una conducta excesivamente apegada. Los niños de edad preescolar mostrarán un comportamiento regresivo, con enuresis y chuparse el pulgar. También presentan un incremento de síntomas somáticos. Suele haber un impacto negativo sobre el rendimiento escolar. En los adolescentes, es frecuente la aparición de retraimiento psicológico y depresión. En este grupo de edad suele haber

**TABLA 35-3. Manifestaciones de las reacciones de estrés en los niños y adolescentes expuestos a la guerra y el terrorismo**

|   |
|---|
| <b>NIÑOS DE HASTA 5 AÑOS</b>              |
| Miedo excesivo ante la separación         |
| Conducta de apegamiento                   |
| Llanto o gritos incontrolables            |
| Congelación (inmovilidad persistente)     |
| Trastornos del sueño                      |
| Afecto aterrado                           |
| Conducta regresiva                        |
| <b>NIÑOS DE 6-11 AÑOS</b>                 |
| Disminución del rendimiento escolar       |
| Ausencias no autorizadas                  |
| Trastornos del sueño                      |
| Somatización                              |
| Afecto depresivo                          |
| Conducta anormalmente agresiva o violenta |
| Miedos irracionales                       |
| Conducta regresiva e infantilizada        |
| <b>ADOLESCENTES DE 12-17 AÑOS</b>         |
| Disminución del rendimiento escolar       |
| Trastornos del sueño                      |
| Imágenes retrospectivas                   |
| Adormecimiento emocional                  |
| Conducta antisocial                       |
| Consumo de sustancias                     |
| Fantasías de venganza                     |
| Ideación suicida                          |
| Retraimiento                              |

una conducta teatral estimulada por los traumas. Motivados por el deseo de venganza, pueden apresurarse a participar en la violencia y contribuir a la continuación del conflicto.

Existe una mayor incidencia de reacciones de estrés agudo y de TEPT (v. cap. 24). La verdadera incidencia es difícil de valorar, debido a la naturaleza heterogénea de la guerra, al grado de exposición a la violencia y a las dificultades metodológicas. La incidencia de TEPT aumentó del 2 al 10,5% en los niños de edad escolar del área metropolitana de Nueva York tras la destrucción del World Trade Center. Los factores de riesgo de sufrir una respuesta psicológica más grave a un acontecimiento violento son la gravedad del incidente, la implicación personal (lesión física, proximidad, pérdida de un familiar), la historia previa de exposición a acontecimientos traumáticos, el sexo femenino y una respuesta parental disfuncional al mismo acontecimiento.

Las manifestaciones de TEPT en los niños difieren de las de los adultos y consisten en ansiedad, conducta desorganizada y agitada (hipervigilancia, hiperactividad), hipersensibilidad neurovegetativa, somatización, depresión y trastornos del sueño. El inicio de la sintomatología del TEPT puede ser diferida; no es infrecuente que los niños desarrollen el TEPT muchos años después del acontecimiento traumático. No es necesario que los niños se vean expuestos directamente a la actividad violenta y basta con la cobertura que los medios de comunicación hacen de los sucesos terroristas para desencadenar el TEPT.

## ESFUERZOS PARA PROTEGER A LOS NIÑOS DE LOS EFECTOS DE LA GUERRA

**CONVENCIONES INTERNACIONALES.** La guerra y el terror violan los derechos humanos infantiles, como el derecho a la vida, el derecho a ser criados y protegidos, el derecho a desarrollarse de forma adecuada, el derecho a estar con la familia y la comunidad y el derecho a tener una existencia sana. Se han ratificado varios tratados y convenciones internacionales, comenzando con la 4.ª Convención de Ginebra (1949), que estableció las directrices futuras sobre el tratamiento adecuado de los niños en épocas de guerra. La Convención de las Naciones Unidas sobre los Derechos de los Niños (1990) delinearon los derechos humanos específicos inherentes a todos los niños (definidos como cualquier persona menor de 18 años). El Estatuto de Roma del Tribunal Penal Internacional que se promulgó en 2002 declaró que el reclutamiento o alistamiento de los niños menores de 15 años es un delito de guerra perseguible.

Aunque estos tratados y convenciones definen el grado de protección que se proporciona a los niños, los métodos de aplicación de los que dispone la comunidad internacional son limitados. Es probable que las personas, motivadas por el fervor religioso, el entusiasmo nacionalista o la xenofobia étnica, limiten sus actividades por el miedo de ser perseguidas. Estos tratados son más eficaces para despertar la concienciación sobre la situación protegida de los niños en tiempo de guerra, y quizá disuadan a los altos dirigentes, que temen ser imputados por su responsabilidad en los delitos de guerra.

**ESFUERZOS HUMANITARIOS.** Varias organizaciones, tanto no gubernamentales como las que actúan bajo el auspicio de las Naciones Unidas, participan en mitigar los efectos de la guerra sobre los niños. Estas organizaciones, entre las que se encuentran la Cruz Roja Internacional, UNICEF, la Agencia de las Naciones Unidas para los Refugiados (ACNUR), la Organización Mundial para la Salud y Médicos Sin Fronteras tienen una repercusión significativa a la hora de reducir las bajas relacionadas con la violencia en regiones desgarradas por la guerra. La aportación de ayuda humanitaria en los países en vías de desarrollo suele mejorar la mortalidad y morbilidad globales al incrementar el nivel de servicios sociales y médicos disponibles para la población general. Otras organizaciones, como Amnistía Internacional, el Instituto Internacional de Estocolmo para la Investigación sobre la Paz, y Médicos para los Derechos Humanos vigilan activamente los abusos de los derechos humanos que implican a niños y a otros grupos civiles. En 2005, el Consejo de Seguridad de las Naciones Unidas aprobó el establecimiento de un sistema de monitorización y notificación diseñado para proteger a los niños expuestos a la guerra. Los grupos de trabajo dirigidos por las Naciones Unidas realizarán una vigilancia activa en regiones de conflictos y monitorizarán los asesinatos o lesiones de niños, el reclutamiento de niños soldados, los ataques dirigidos contra escuelas u hospitales, la violencia sexual contra niños, el secuestro infantil y la negación de ayuda humanitaria a los niños.

## PAPEL DE LOS PEDIATRAS Y DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS RELACIONADOS

La guerra es un fenómeno crónico y los profesionales sanitarios deben estar preparados para tratar las bajas infantiles debidas a la actividad militar o terrorista, así como para cuidar de niños que sufren las consecuencias de la guerra o de la violencia relacionada. Los pediatras de atención primaria y hospitalarios deben participar en la planificación de catástrofes de la comunidad. Muy a menudo, la planificación general de catástrofes ignora las necesidades y requerimientos específicos de los niños; al planificar un posible ataque químico, deben almacenarse los equipos de reanimación apropiados y adaptados a los niños. Los signos de infección biológica o de intoxicación química son distintos en los niños y los pediatras y el personal de urgencias deben ser conscientes de estas diferencias (v. cap. 71 1). Las organizaciones profesionales, como la Asociación Americana de Pediatría (AAP) y los CDC han editado publicaciones sobre su postura; en el *Libro Rojo* de la AAP existe una sección especial que presenta las directrices para el tratamiento de patógenos específicos con probabilidad de ser usados en la guerra biológica. En las regiones donde es probable que se produzca actividad terrorista violenta, los pediatras, enfermeras y el personal de rescate deberían considerar obtener una certificación en los programas de la Cruz Roja sobre soporte vital básico y avanzado en traumatismos.

Los pediatras deben ser conscientes de los efectos que la guerra y el terror pueden tener sobre los padres y los niños. Los padres, que también se encuentran sometidos a una tensión enorme, pueden no ser sensibles a los efectos que los mismos factores estresantes tienen sobre sus hijos. Los pediatras deberían hacer que tanto los padres y los niños salgan de sí mismos y animarles a hablar con libertad sobre sus sentimientos. Los profesionales sanitarios pueden contribuir de forma decisiva en la educación de los padres para que sean más conscientes de las respuestas inapropiadas de sus hijos sobre la guerra y la violencia. Cuando sea necesario, los pediatras pueden ayudar a las familias a remitirlas a los servicios de ayuda apropiados.

En las interacciones cotidianas con los pacientes, lo más probable es que el pediatra se enfrente a situaciones relacionadas a reacciones de es-

trés, como el TEPT. El reconocimiento del TEPT es esencial, de modo que se pueda iniciar un tratamiento precoz. Los indicios de la presencia de un TEPT consisten en cambios conductuales, del rendimiento escolar, la afectividad y los patrones de sueño, así como un incremento de los síntomas somáticos. El hecho de que el acontecimiento desencadenante no tenga una proximidad ni temporal ni física no debería disuadir al pediatra de hacer una derivación adecuada a los profesionales de salud mental expertos en los trastornos de estrés infantiles. Existen varios instrumentos psicológicos breves y fáciles de aplicar basados en los criterios de la 4.ª Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), como la Lista de comprobación de los síntomas de traumas para niños y la Escala del Impacto del Trauma-8 ítems para niños (IES-8). Muchos pueden consultarse en la página de Internet <http://www.ncptsd.va.gov>.

No es de esperar que los profesionales sanitarios permanezcan neutrales en tiempos de guerra. Los pediatras, de forma similar a otras personas, se ven motivados por el patriotismo, el orgullo nacionalista, las ideologías políticas y el fervor religioso. A menudo actúan como médicos militares y pueden participar de forma activa en campañas militares. Sin embargo, los estándares de la profesión médica requieren que todos los médicos traten por igual a todos los pacientes, con independencia de su origen. Tanto las leyes internacionales como las sociedades médicas profesionales prohíben a los médicos que participen de forma activa en torturas o en otras actividades que infrinjan los derechos humanos, incluidos los de los niños. Es difícil consentir cualquier situación en la que un profesional sanitario, incluso aunque actúe en representación de su país, pueda lesionar directa o indirectamente a un menor.

- Barenbaum J, Ruchkin V, Schwab-Stone M: The psychosocial aspects of children exposed to war: Practice and policy initiatives. / *Child Psychol Psychiatry* 2004;45:41-62.
- Bellamy C: *The State of the World's Children* 2005. New York, United Nations Children's Fund, 2004.
- Fremont WP: Childhood reactions to terrorism-induced trauma: A review of the past 10 years. / *Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2004;43:381-392.
- Hagan JF Jr; American Academy of Pediatrics Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Task Force on Terrorism: Psychosocial implications of disaster or terrorism on children: A guide for the pediatrician. *Pediatrics* 2005;116:787-795.
- Joshi PT, O'Donnell DA: Consequences of child exposure to war and terrorism. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2003;6:275-292.
- Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, et al (editors): *World Report on Violence and Health*. Geneva, World Health Organization, 2002.
- [no authors listed]: Chemical-biological terrorism and its impact on children: A subject review. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health and Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics* 2000;105:662-670.
- Pfefferbaum B, Seale TW, Brandt EN Jr, et al: Media exposure in children one hundred miles from a terrorist bombing. *Ann Clin Psychiatry* 2003;15:1-8.
- Seaman J, Maguire S: The special needs of children and women. *Br Med J* 2005;331:34-36.
- Wexler ID, Branski D, Kerem L: Treatment of sick children during low-intensity conflict. *Lancet* 2005;365:1278-1279.
- Wiesel E: Without conscience. *N Engl J Med* 2005;352:1511-1513.

## Capítulo 36 ■ Malos tratos y abandono

### Charles F. Johnson

Los **malos tratos infantiles** comprenden un espectro de acciones ahurridas, o actos de **comisión**, y falta de acción, o actos de **omisión**, que dan como resultado morbilidad o muerte (fig. 36-1). Los actos de omisión y comisión antes del nacimiento, como el consumo de drogas por parte de la madre o no llevar un seguimiento sanitario adecuado durante el embarazo, también ejercen efectos adversos en el niño. Los **malos tratos físicos** se definen de forma simple como lesiones hiten-

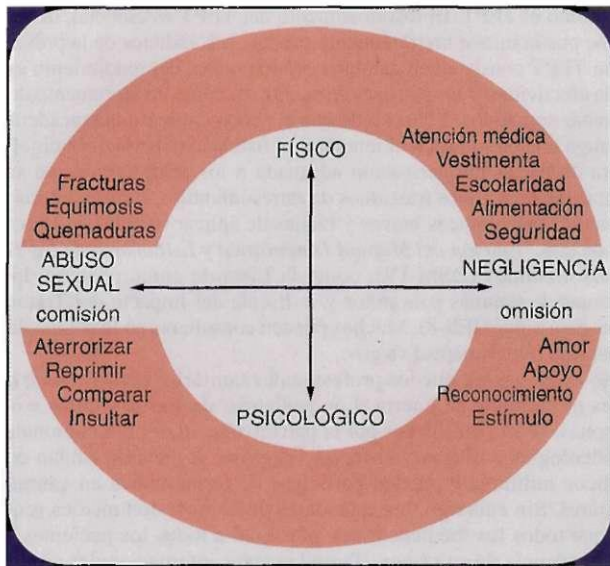


Figura 36-1. Espectro de los malos tratos infantiles. Comprende actos de comisión, o abuso, y actos de omisión, o abandono, por parte de un cuidador, que afectan negativamente al niño. El acto puede ser físico o psicológico. Los límites entre estas áreas son indistinguibles y psicológicos; los malos tratos físicos y el abandono se solapan y existen al mismo tiempo o durante etapas diferentes de la vida del niño. El abuso sexual puede considerarse un tipo específico de malos tratos físicos con un componente emocional importante. Invariably, los malos tratos físicos y el abandono tienen consecuencias psicológicas a corto y largo plazo. Las consecuencias psicológicas pueden persistir mucho tiempo después de la curación de las heridas físicas.

cionadas provocadas a un niño por un cuidador que originan equimosis, quemaduras, fracturas, laceraciones, pinchazos o lesión de órganos. Una definición más amplia incluye las consecuencias emocionales a corto y largo plazo, que pueden ser más debilitantes y duraderas que los efectos físicos. El **abandono físico** y otros actos de omisión originan retraso del crecimiento, del desarrollo y del aprendizaje, así como propensión a las infecciones. La causa más frecuente de bajo peso en la lactancia es el **abandono nutricional** y justifica más de la mitad de los casos de retraso del crecimiento (v. cap. 37). Los facultativos son quienes con mayor frecuencia identifican el abandono médico que tiene lugar cuando los padres no proporcionan los cuidados médicos adecuados, mientras que la falta de cobijo, escolarización, ropa adecuada y protección de los peligros medioambientales suele ser detectada por los vecinos, familiares, profesores, personal de enfermería domiciliar y trabajadores sociales. El **abandono médico** de un niño con una enfermedad aguda o crónica puede empeorar la evolución y producir la muerte.

Los padres se niegan en ocasiones a permitir que sus hijos reciban el tratamiento médico recomendado debido a sus creencias religiosas o personales. La determinación de si esto constituye un acto de abandono es una decisión difícil, así como la acción adecuada que se debe tomar por parte del médico (v. cap. 4). El abandono por parte del cuidador de las precauciones adecuadas en cuanto a la seguridad del niño también es un tema complicado a la hora de tomar decisiones. Un niño puede lesionarse a pesar de ser objeto de diversas acciones protectoras de padres bien intencionados. Las prácticas parentales respecto al castigo físico varían ampliamente según las distintas creencias religiosas y culturales. Los manotazos (con la mano abierta) es una de las formas disciplinarias más utilizadas, y el 90% de las familias estadounidenses refiere utilizarlos en algún momento para castigar a sus hijos.

Los **malos tratos psicológicos** comprenden actos y omisiones verbales o conductuales intencionados que originan consecuencias emocionales o físicas negativas. Un cuidador puede dejar de realizar intencionalmente acciones verbales o conductuales educativas necesarias para el correcto desarrollo del niño. Los malos tratos psicológicos consisten en desprecio, explotación/corrupción, falta de sensibilidad emocional, aislamiento o actos atemorizadores. Los malos tratos psicológicos son difíciles de documentar cuando las consecuencias psiquiátricas, físicas o

emocionales son diferidas. El término **abuso sexual** hace referencia a cualquier acto intencionado relacionado con un niño para obtener satisfacción sexual por parte de un adulto. Puede ser perpetrado por miembros de la familia (incesto), conocidos o, con menos frecuencia, extraños (v. también cap. 118).

Se pueden administrar fármacos, tóxicos y otras sustancias para intoxicar intencionadamente a un niño. Cuando se lleva a cabo esta u otra acción engañosa con el fin de simular una enfermedad, se trata de un **síndrome de Munchausen por poderes**. Los síntomas y signos inducidos pueden dar lugar a la realización de pruebas médicas, ingresos hospitalarios o tratamientos innecesarios; en hasta el 10% de los casos se produce la muerte del niño.

Las definiciones legales de lo que constituye malos tratos y abandono varían de un estado a otro de Estados Unidos y entre las distintas naciones. En los 50 estados de EE.UU. la ley obliga a que los médicos y otros cuidadores del niño denuncien la **sospecha** de malos tratos o abandono. Estas leyes proporcionan protección judicial a los denunciantes obligados que actúan de buena fe; también permiten la realización de evaluaciones clínicas y de laboratorio y la obtención de documentación fotográfica sin el permiso de los progenitores ni del tutor. La falta de denuncia de un caso sospechoso de malos tratos puede ser sancionada. También puede dar lugar a una demanda por mala praxis por los daños ocasionados como resultado de la ausencia de denuncia y la consiguiente falta de protección de futuras lesiones. Al menos siete países (Austria, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Islandia, Noruega y Suecia) tienen leyes que prohíben de forma específica el castigo físico infantil.

## EPIDEMIOLOGÍA

**ESTADÍSTICAS DE ESTADOS UNIDOS.** Desde que en la década de 1960 comenzó en Estados Unidos la denuncia obligatoria de los malos tratos, ha aumentado constantemente el número de denuncias a los servicios de protección de menores (SPM) y a las organizaciones encargadas del cumplimiento de las leyes de la región en la que se produce el supuesto maltrato o abandono. En 1976, hubo 669.000 denuncias de malos tratos a menores. En 1995, alcanzaron los 3 millones (1 de cada 25 niños). El incremento inicial de las denuncias se ha atribuido a un mejor reconocimiento y notificación de los casos. De 1993 a 1999, las tasas de victimización por 1.000 niños disminuyeron de forma gradual de 15,3 a 11,8, tras lo que se incrementaron paulatinamente hasta 12,3/1.000 en 2002. El informe Maltrato Infantil 2000 indicó que el número estimado de víctimas en 2002 sería de 896.000. De ellas, un 60% sufre abandono, un 10% abusos sexuales y un 7% maltrato psicológico. La tasa más elevada de victimización (16/1.000) se encuentra entre los niños de 0-3 años de edad. Las cifras más altas corresponden a nativos estadounidenses o nativos de Alaska (21,7/1.000) y afroamericanos (20,2/1.000), en comparación con los niños de raza blanca (10,7/1.000).

El National Child Abuse and Neglect Data System (NCANDS) indicó que el abandono, el maltrato físico, el abuso sexual y el maltrato psicológico constitúan un 60, 20, 10 y 7%, respectivamente, de los casos confirmados. La tasa de malos tratos descendió al avanzar la edad. El 80% de los maltratadores eran los progenitores y el 58% eran mujeres. Los varones fueron los que con más frecuencia cometieron abusos sexuales. De los 2,6 millones de derivaciones a los SPM correspondientes a 4,5 millones de niños, el 65% (unos 1,8 millones) se aceptaron para su investigación. De las denuncias, un 30% se confirmaron como malos tratos, de los que el 59% recibieron servicios. Se estima que 1.400 niños (1,98/100.000) fallecieron por malos tratos en 2002. Los niños menores de 1 año de edad constituyeron el 41% de los fallecimientos; el 76% eran menores de 4 años de edad. El abandono fue la causa más frecuente de muerte (38,2%), seguido del maltrato (30%) y de los malos tratos múltiples (29%). Con la creación de los equipos de revisión de mortalidad infantil, se espera que se determine la causa de un mayor número de fallecimientos de niños maltratados. Los estudios realizados en Colorado y Carolina del Norte indican que el 50-60% de los fallecimientos de niños maltratados no se documenta.

La prevalencia del maltrato se desconoce. Un estudio realizado en familias con niños de 3-18 años de edad indicó que 140/1.000 (14%) recibieron patadas, mordiscos, pinchazos, golpes con objetos, palizas o amenazas con un cuchillo o un arma de fuego anualmente. Una encuesta

ta telefónica del instituto Gallupde 1995 indicó que 49 de cada 1.000 niños (5%) pueden haber sufrido maltrato físico. El espectro de victimización infantil es muy amplio y los servicios son fragmentados. Un estudio realizado con progenitores y niños entre diciembre de 2002 y febrero de 2003 sobre las experiencias de 2.030 niños de 2-17 años de edad indicó que más del 50% de los niños había sufrido una agresión en ese período y un 10% había sufrido lesiones. De los agresores, un 54% eran familiares, incluidos los hermanos. Uno de cada 12 había sido víctima de abusos sexuales. El maltrato infantil afectaba a 1 de cada 7 niños. En un estudio de experiencias infantiles adversas, la prevalencia de abuso sexual, maltrato físico y de observación de palizas maternas durante la infancia fue del 22, 21 y 14%, respectivamente. Alrededor del 10% de las lesiones a niños menores de 5 años que se atienden en servicios de urgencia corresponde a malos tratos; el 15% de los niños ingresados por quemaduras y el 50% de los menores de 1 año con fracturas han sido víctimas de malos tratos.

**ESTADÍSTICAS GLOBALES.** En su 5.ª edición del Informe Innocenti, una serie de análisis sobre la salud y el bienestar infantiles en las 30 naciones de la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo que producen el 66% de los servicios y bienes para los niños, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) estima que fallecen 3.500 niños al año por malos tratos infantiles en los países desarrollados. La mortalidad debida a esta causa oscila de 0,1/100.000 en España a 2,4/100.000 en Estados Unidos y México (tabla 36.1). Cuando se incluyen los fallecimientos por «tentativa indeterminada», las tasas permanecen iguales en España, pero se incrementan en varias naciones, como Estados Unidos, México y Portugal, donde las tasas ajustadas son de 2,4, 3 y 3,7 fallecimientos por 100.000 niños, respectivamente. Entre las 23 naciones en las que se dispone de datos longitudinales, en 14 ha habido una disminución de la mortalidad de la década de 1970 a la de 1990, mientras que en 4 no ha variado y en 5 ha aumentado. Los países con la menor mortalidad por maltrato infantil también tienen las menores tasas de homicidios en adultos y aquellas con la mayor mortalidad por dicha causa tienen la mayor tasa de homicidios en adultos. Pese a que se reconoce que los datos de muchas zonas del mundo son inciertos, la UNICEF estima que, de forma global, 40 millones de niños menores de 15 años sufren malos tratos y abandono. Se calcula que unos 2 millones de niños participan en por-

nografía o prostitución y que 300.000 actúan como soldados en conflictos armados.

**MALOS TRATOS FÍSICOS.** Aunque la variabilidad de las definiciones y los requisitos para denunciar impiden comparaciones detalladas, se han descrito casos de malos tratos perpetrados por los padres en la mayoría de los grupos étnicos, geográficos, religiosos, educativos, ocupacionales y socioeconómicos. Los grupos que viven en la pobreza tienen una mayor tasa de denuncias por malos tratos físicos, debido al mayor número de crisis en sus vidas (desempleo o hacinamiento), al acceso limitado a recursos económicos o sociales para obtener ayuda en momentos de estrés, a la mayor violencia en las comunidades donde viven, a la asociación de pobreza con otros factores de riesgo (como paternidad adolescente y monoparental, y consumo de sustancias), y a la posibilidad de una mayor vigilancia por parte de los organismos comunitarios y de los vecinos. Asimismo, en las bases militares se ha observado una mayor incidencia de malos tratos físicos. Esto puede deberse a una mayor vigilancia, así como al incremento de los factores de riesgo. La presencia de maltrato de la pareja incrementa la probabilidad del maltrato infantil (v. cap. 35). Las drogodependencias son frecuentes en las familias con niños maltratados. Alrededor del 10-40% de los padres maltratadores sufrieron el mismo problema de pequeños.

Es más probable que se produzcan malos tratos físicos cuando un progenitor de alto riesgo responsable del cuidado de un niño de alto riesgo sufre estrés y reacciona al mismo con violencia. Más del 90% de los progenitores maltratadores no tienen personalidades psicóticas ni delictivas. Suele tratarse de padres/madres solteros infelices, solitarios, malhumorados y jóvenes que no han planificado sus embarazos (separados por períodos breves), tienen un conocimiento escaso o nulo del desarrollo y la salud del niño o presentan expectativas poco realistas en cuanto al comportamiento del niño. Los niños con retraso mental tienen más riesgo de sufrir malos tratos o abandono. Los padres pueden lesionarles durante el enfado provocado por lo que consideran un comportamiento inadecuado, que en realidad tiene que ver con su minusvalía. La presencia de problemas neuromusculares asociados puede incrementar la probabilidad de un traumatismo no accidental. Otros niños de alto riesgo son los lactantes prematuros, los lactantes con problemas médicos crónicos, los bebés que sufren cólicos frecuentes y los niños con problemas de aprendizaje y conductuales. El niño puede ser normal, pero es percibido como difícil, inusual o anormal por un padre inexperto. Comportamientos normales, como llorar, gimotear, ensuciar y derramar líquidos, pueden hacer que el progenitor pierda el control y lesione al niño. La ocasión que precipita los malos tratos puede asociarse a una crisis familiar, como la pérdida del puesto de trabajo o del hogar, una disputa conyugal, la muerte de un hermano, el cansancio físico o el desarrollo de una enfermedad física o mental aguda o crónica tanto en el padre como en el hijo. La detección de factores de riesgo de malos tratos y abandono debe iniciarse durante el embarazo y continuarse a lo largo de la infancia como parte de la atención rutinaria al niño sano y en todos los casos de lesiones a menores. La presencia de factores de riesgo en los progenitores o el niño debe aumentar el índice de sospecha de malos tratos. Incluso cuando tales malos tratos no pueden documentarse, la existencia de factores de riesgo significativos puede hacer necesaria la derivación a los SPM para obtener ayuda, educación, tratamiento y prevención.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Se sospechan malos tratos cuando una lesión no se explica o es inexplicable o poco plausible. Cuando una lesión resulta incompatible con la historia descrita o con el desarrollo del niño, debe denunciarse una sospecha de malos tratos. No se requiere una certeza diagnóstica de los malos tratos para poner la denuncia. La determinación final del maltrato (sustanciación) la realiza el SPM y el sistema legal. Lo esperable cuando un niño se lesiona es que los padres acudan inmediatamente a un servicio médico para su exploración. El retraso en la búsqueda de ayuda médica debe hacer sospechar malos tratos o abandono. El retraso también puede deberse a una falta de medios de transporte o a la ignorancia del significado de la enfermedad o lesión. Antes de denunciar una sospecha de abandono, el médico debe determinar si los padres tienen o no conocimiento de las enfermedades y si disponen de los recursos intelectuales, emocionales, económicos y físicos necesarios para el cuidado de sus niños. La denuncia de un caso sospechoso tiene como objetivo la intervención de los servicios necesarios.

TABLA 36-1. Mortalidad debida a malos tratos infantiles según las naciones

| País               | Fallecimientos por 100.000 niños* |
|--------------------|-----------------------------------|
| España             | 0,1                               |
| Grecia             | 0,2                               |
| Italia             | 0,2                               |
| Irlanda            | 0,3                               |
| Noruega            | 0,3                               |
| Holanda            | 0,6                               |
| Suecia             | 0,6                               |
| Corea              | 0,8                               |
| Australia          | 0,8                               |
| Alemania           | 0,8                               |
| Dinamarca          | 0,8                               |
| Finlandia          | 0,8                               |
| Polonia            | 0,9                               |
| Reino Unido        | 0,9                               |
| Suiza              | 0,9                               |
| Canadá             | 1,0                               |
| Austria            | 1,0                               |
| Japón              | 1,0                               |
| República Eslovaca | 1,0                               |
| Bélgica            | 1,1                               |
| República Checa    | 1,2                               |
| Nueva Zelanda      | 1,3                               |
| Hungría            | 1,3                               |
| Francia            | 1,4                               |
| Estados Unidos     | 2,4                               |
| México             | 3,0                               |
| Portugal           | 3,7                               |

\*Entre los fallecimientos se engloban los malos tratos evidentes y las tentativas frustradas.

De UNICEF: A league table of child maltreatment deaths in rich nations. *Inveenti Report CardH.* 5, septiembre 2003, UNICEF Innocenti Research Centre, Florencia. Figura 1b, página 4.



**MARCAS de INSTRUMENTOS**

Figura 36-2. Se pueden emplear varios instrumentos para infligir heridas a un niño. A menudo, la elección del instrumento depende de la comodidad. Las marcas tienden a delimitar o dibujar la silueta del instrumento. La posibilidad de un traumatismo intencionado precisa un alto grado de sospecha cuando las heridas del niño son geométricas, pareadas, imágenes en espejo, de distinto tipo y antigüedad o se encuentran en zonas relativamente protegidas del cuerpo. La identificación precoz de un traumatismo intencionado es importante para iniciar un tratamiento y prevenir la escalada a heridas más graves.

Las **equimosis** son las manifestaciones más frecuentes de los malos tratos infantiles y pueden encontrarse en cualquier parte de la superficie corporal. Las equimosis accidentales, como resultado de traumatismos directos, se localizan habitualmente en las superficies delgadas que recubren los bordes óseos, como las regiones pretibiales, los antebrazos, la barbilla y la frente. Es menos frecuente que las equimosis en las nalgas, los genitales, la espalda, las orejas y el dorso de las manos se deban a un accidente. Los niños pueden ser intoxicados, golpeados, lanzados, quemados, mordidos, lacerados o pinchados. La forma, profundidad y tipo de la lesión puede sugerir el objeto empleado. Las palas, los cinturones, las manos y otros instrumentos dejan marcas específicas (fig. 36-2). El «instrumento» que se utiliza con mas frecuencia para infligir daño es la mano abierta o el puño. Las lesiones bilaterales, simétricas o geométricas deben hacer sospechar malos tratos, sobre todo en partes blandas, la espalda, la cabeza o el cuello y en lactantes inmóviles. Aunque el color de una equimosis depende del tiempo de evolución y la profundidad de la lesión, la superficie corporal afectada y el color de la piel, la datación de las equimosis es inexacta. Una contusión reciente suele mostrar un color azul o rojo-violáceo, mientras que es más antigua si presenta un color amarillo, verde o marrón. Las equimosis de distintos colores en la misma superficie corporal por lo general no son compatibles con un único suceso. La piel oscura enmascara las equimosis.

El hecho de retorcer y tirar de una extremidad de un niño puede originar una fractura apofisaria o en «asa de cubo» de las metafisis. Es más habitual que las **fracturas provocadas** de la diáfisis sean en espiral por el retorcimiento del miembro que transversales debido a un impacto. Las fracturas femorales espiroideas que se producen después de que el niño comience a caminar suelen ser no intencionadas y se asocian con las acciones de correr y caerse. La reanimación cardiopulmonar o los impactos accidentales pocas veces causan fracturas costales o hemorragias retinianas en los niños y son muy sospechosas de maltrato físico (fig. 36-3). Los hematomas, quemaduras, cicatrices, lesiones de órganos internos y fracturas en varios estadios de curación sugieren el síndrome del niño zarandeado. La primera manifestación de consolidación de una fractura, la formación del callo, aparece a los 7-10 días. No se puede determinar la antigüedad de las fracturas craneales. La datación de las hemorragias subdurales puede ser errónea debido a la sedimentación de la sangre.

Al tirar del cabello se produce un tipo de alopecia en la que los pelos están rotos a distintas longitudes. Los lactantes que se dejan tumbados boca arriba por abandono o para evitar el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) pueden presentar un occipucio aplanado con un área suprayacente en la que falta cabello (v. cap. 372). Las lesiones frecuentes pueden deberse a un abandono de la vigilancia de la seguridad del niño.

Las **petequias** en la cara y los hombros secundarios a vómitos intensos, tos, llanto o esfuerzos para defecar pueden confundirse con malos tratos, al igual que una gran variedad de situaciones tales como manchas mongólicas, hemangiomas capilares, nevos pigmentados y otras alteraciones congénitas, alérgicas, autoinfligidas e infecciosas de la piel. Una lesión única de 1 cm y redondeada de impétigo resulta difícil de diferenciar de

una quemadura por cigarrillo infectada. Las discrasias sanguíneas, la fragilidad vascular y las coagulopatías originan petequias y equimosis de fácil aparición; sin embargo, los hematomas suelen deberse a algún tipo de traumatismo y pocas veces son «espontáneos». Pueden encontrarse fracturas antiguas y nuevas en la enfermedad de Wilson (v. cap. 354.2), la condrodysplasia metafisaria de tipo Schmid (v. cap. 693), la atresia biliar (v. cap. 353) y la osteogénesis imperfecta (01) (v. cap. 699). La OI debe sospecharse en presencia de escleras azules, osteopenia, talla baja, arqueamiento de los huesos, huesos wormianos, o antecedentes familiares positivos. Una candidiasis grave del área del pañal puede simular una quemadura por inmersión. Las lesiones metafisarias pueden ser secundarias a una versión cefálica y a una cesárea.

Aproximadamente el 10% de los casos de malos tratos físicos conlleva la existencia de **quemaduras** (v. cap. 74). La forma o el patrón de la quemadura resulta diagnóstico cuando refleja el perfil de un objeto o un mecanismo de lesión. Las quemaduras por cigarrillos producen lesiones circulares, sobreelevadas y de tamaño uniforme (fig. 36-4). Las quemaduras por inmersión surgen cuando se sumerge al niño en agua caliente de forma intencionada o no (fig. 36-5). La inmersión durante 1 segundo en agua a 63 °C puede originar una quemadura de segundo grado. La inmersión de las extremidades produce patrones de quemadura en guante o calcetín. Cuando el cuerpo del niño se sumerge en agua caliente, el nivel de demarcación de la quemadura es uniforme y distinguible. Los pliegues de flexión pueden estar respetados cuando el niño flexiona las extremidades como medida de protección. Dependiendo de cómo se sostenga al niño al sumergirle, las manos y los pies pueden estar respetados y no suelen aparecer quemaduras por salpicadura. El patrón de quemadura por inmersión es incompatible con una caída en la bañera o con la apertura del agua caliente una vez dentro de ella. Durante la investigación de las quemaduras por escaldadura es necesario determinar las habilidades adquiridas del niño durante su desarrollo, la temperatura del agua, la altura de la bañera y el tipo de grifo. Los niños menores de 24 meses no suelen ser capaces de abrir un grifo rotatorio. Las quemaduras por inmersión son más frecuentes en los lactantes. Si un niño pequeño entra en la bañera, suele hacerlo primero de lado o de cabeza. Las quemaduras intencionadas pueden asociarse a la frustración por el fracaso a la hora de entrenar al niño a hacer sus necesidades en los aseos.

La **causa más común de muerte** por malos tratos físicos es el traumatismo craneoencefálico intencionado (TCI), en forma de asfixia, aceleración-desaceleración o impacto. El 29% de las denuncias de malos tratos a niños de un hospital pediátrico registraba lesiones en la cabeza, la cara o el contenido craneal. Más del 95% de las lesiones intracraneales graves acaecidas durante el primer año de vida se deben a TCI. Cuando un lactante lesionado presenta coma, convulsiones, apnea e hipertensión intracraneal, debe considerarse la posibilidad de un traumatismo craneoencefálico. La TC puede mostrar una hemorragia intracraneal (fig. 36-6). El examen oftalmológico puede mostrar hemorragias retinianas, que aparecen en el 85% de los lactantes zarandeados. Se producen habitualmente en partos normales y se resuelven en 2-6 semanas, y son infrecuentes en las coagulopatías, las discrasias sanguíneas, meningitis, endocarditis,

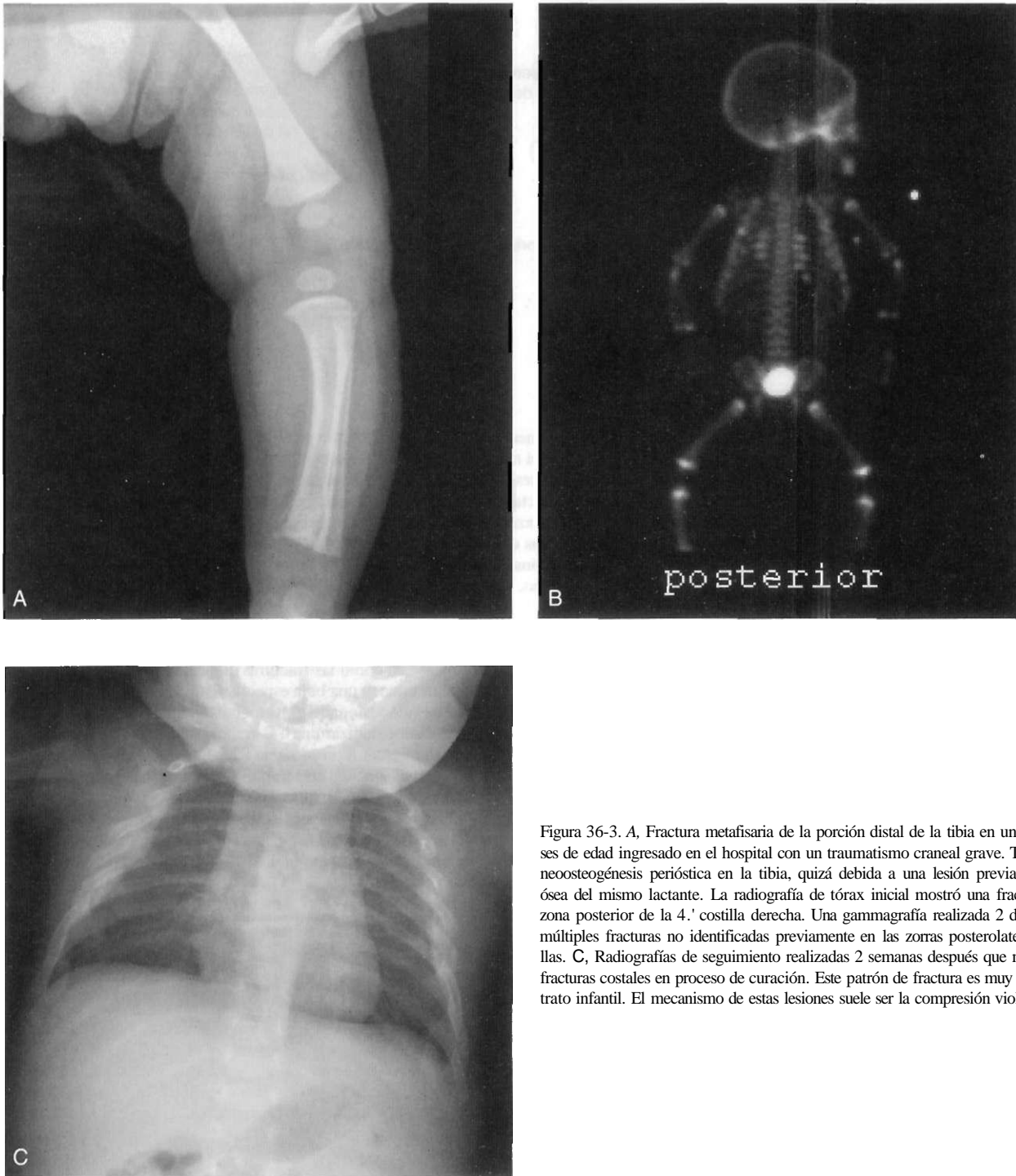


Figura 36-3. A, Fractura metafisaria de la porción distal de la tibia en un lactante de 3 meses de edad ingresado en el hospital con un traumatismo craneal grave. También se aprecia neoosteogénesis perióstica en la tibia, quizá debida a una lesión previa. B, Gammagrafía ósea del mismo lactante. La radiografía de tórax inicial mostró una fractura aislada de la zona posterior de la 4.ª costilla derecha. Una gammagrafía realizada 2 días después reveló múltiples fracturas no identificadas previamente en las zonas posterolaterales de las costillas. C, Radiografías de seguimiento realizadas 2 semanas después que muestran múltiples fracturas costales en proceso de curación. Este patrón de fractura es muy específico del maltrato infantil. El mecanismo de estas lesiones suele ser la compresión violenta del tórax.

hipertensión grave, reanimación cardiopulmonar o traumatismos por impacto (fig. 36-7). En los malos tratos, las hemorragias retinianas suelen ser bilaterales, afectan a las estructuras prerretinianas y a la mácula, y se asocian a alteraciones del nivel de conciencia y a convulsiones. Otros síntomas más sutiles de lesión del sistema nervioso central (SNC), como los vómitos, la irritabilidad o el letargo, pueden diagnosticarse incorrectamente, atribuyéndose a otras causas. Un TCI no diagnosticado puede conducir a lesiones, morbilidad y mortalidad futuras. Una punción lumbar flemática puede no ser iatrogénica, especialmente cuando hay xantocromía. Los hematomas subdurales observados en la TC o RM (v. fig. 36-6) que no se acompañan de marcas en el cuero cabelludo o de fracturas craneales pueden ser consecuencia de un golpe con la mano o de lanzar al niño contra una pared o sobre la cama. El origen de la lesión puede

identificarse en la autopsia cuando se encuentra una huella de mano subgaleal. Aunque se han descrito marcas de prensión o fracturas metafisarias y costales asociadas al zarandeo (aceleración-desaceleración) y golpes de la cabeza contra un objeto, es posible que no existan marcas externas ni fracturas. Es preferible usar el término TCI al de síndrome de zarandeo e impacto. Existe controversia sobre el hecho de que la aceleración-desaceleración provoque lesiones craneales graves. Las confesiones y los modelos biomecánicos respaldan que este tipo de maltrato provoca hemorragias subdurales y retinianas.

Las **lesiones intraabdominales** debidas a impactos son la segunda causa más frecuente de muerte en los niños maltratados. Los niños afectados pueden manifestar vómitos recurrentes, distensión abdominal, ausencia de ruidos intestinales, dolor localizado o shock. Dado que la pared

## MARCAS de QUEMADURAS

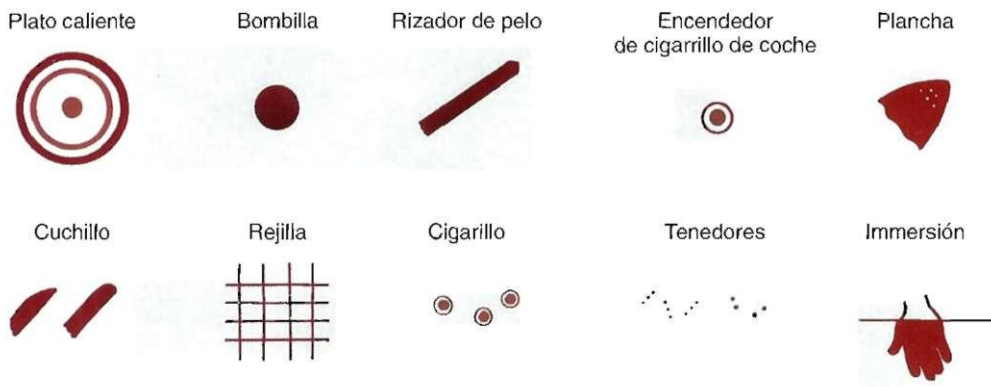


Figura 36-4. Las marcas de objetos calientes causan quemaduras con un patrón que copia el del objeto. La familiarización con los objetos calientes que se suelen usar para agredir a los niños facilita el reconocimiento de las posibles heridas intencionadas. La ubicación de las quemaduras es importante para determinar sus causas. Los niños suelen explorar zonas con la palma de la mano y raramente tocan varias veces ni durante mucho tiempo un objeto caliente.

abdominal es flexible, la piel suprayacente puede carecer de equimosis. Cuando un niño es golpeado con el puño, puede apreciarse una fila de tres a cuatro equimosis en forma de lágrima de 1 cm, formando una ligera curva en la pared abdominal. Los golpes pueden originar una rotura hepática o esplénica y una perforación (con o sin fracturas costales) o bien perforación o laceración del intestino delgado en los lugares de unión ligamentosa, como el duodeno y el yeyuno proximal. Los hematomas intramurales en estas localizaciones pueden originar una obstrucción. También se han descrito ascitis quílosa y pseudoquistes pancreáticos tras lesiones intencionadas.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Se deben realizar pruebas de detección selectiva en todos los casos de equimosis para descartar diátesis hemorrágicas. Estas pruebas consisten en el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial y el recuento de plaquetas. En algunos casos, como en la enfermedad de Von Willebrand, un hematólogo puede sugerir más pruebas (v. cap. 477). Los resultados anómalos pueden aparecer tras hemorragias intracraneales. Se debe recordar que los niños con enfermedades hematológicas también pueden sufrir malos tratos.

Cuando se sospechan malos tratos en niños menores de 2 años, debe efectuarse un estudio óseo radiológico que comprenda múltiples proyecciones del cráneo, el tórax, los huesos largos, las manos, los pies, la pelvis y la columna. Estas radiografías se repetirán a los 7-10 días para detectar fracturas en proceso de consolidación no vistas en las placas iniciales. La gammagrafía ósea resulta un complemento útil para detectar nuevas fracturas de las manos, los pies o las costillas, pero no sirve para la detección de fracturas craneales. En los niños mayores, se deben ob-

tener radiografías únicamente cuando hay dolor óseo o una limitación del rango de movilidad en la exploración física. Si las radiografías de un hueso doloroso son negativas, se deben repetir a los 7-10 días para detectar calcificaciones, hemorragias subperiósticas o epifisiólisis sin desplazamiento que no se detectaron inicialmente. En el 10-20% de los casos de niños maltratados se detectan traumatismos óseos. Las fracturas consideradas muy específicas de malos tratos físicos son las metafisarias, costales, escapulares, del extremo distal de la clavícula, vertebrales y de los dedos y el fémur en niños que aún no caminan, las fracturas con distinto tiempo de evolución, las fracturas bilaterales y las fracturas craneales complejas. Las fracturas medioclaviculares, lineales simples y diafisarias únicas, así como las fracturas craneales simples en niños que caen de una altura tienen una baja especificidad de malos tratos. Cuando un lactante haya sido lesionado gravemente, aunque no muestre anomalías del SNC, se debe realizar una TC craneal, una exploración oftalmológica y, en caso de estar indicado, una RM. Las fracturas, las quemaduras o las equimosis pueden asociarse a lesiones craneales nuevas o antiguas. Los estudios de enzimas hepáticas o pancreáticas, o una TC abdominal pueden revelar lesiones ocultas en estos dos órganos. Se deben obtener muestras de orina y de heces para buscar sangre cuando se sospeche un traumatismo abdominal.



Figura 36-5. Niño de 1 año de edad traído al hospital con el antecedente de haberse sentado sobre un radiador caliente. Las lesiones sospechosas de este tipo requieren una investigación médica y social exhaustiva, que incluya un estudio esquelético para buscar lesiones óseas ocultas, así como una evaluación del bienestar del niño.

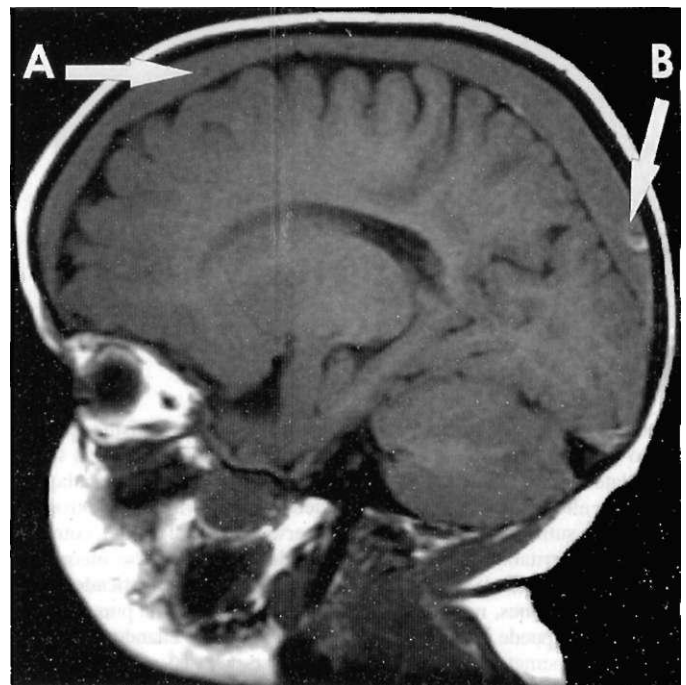


Figura 36-6. TC en la que se aprecia una hemorragia intracraneal. A, Sangre antigua. B, Sangre reciente.



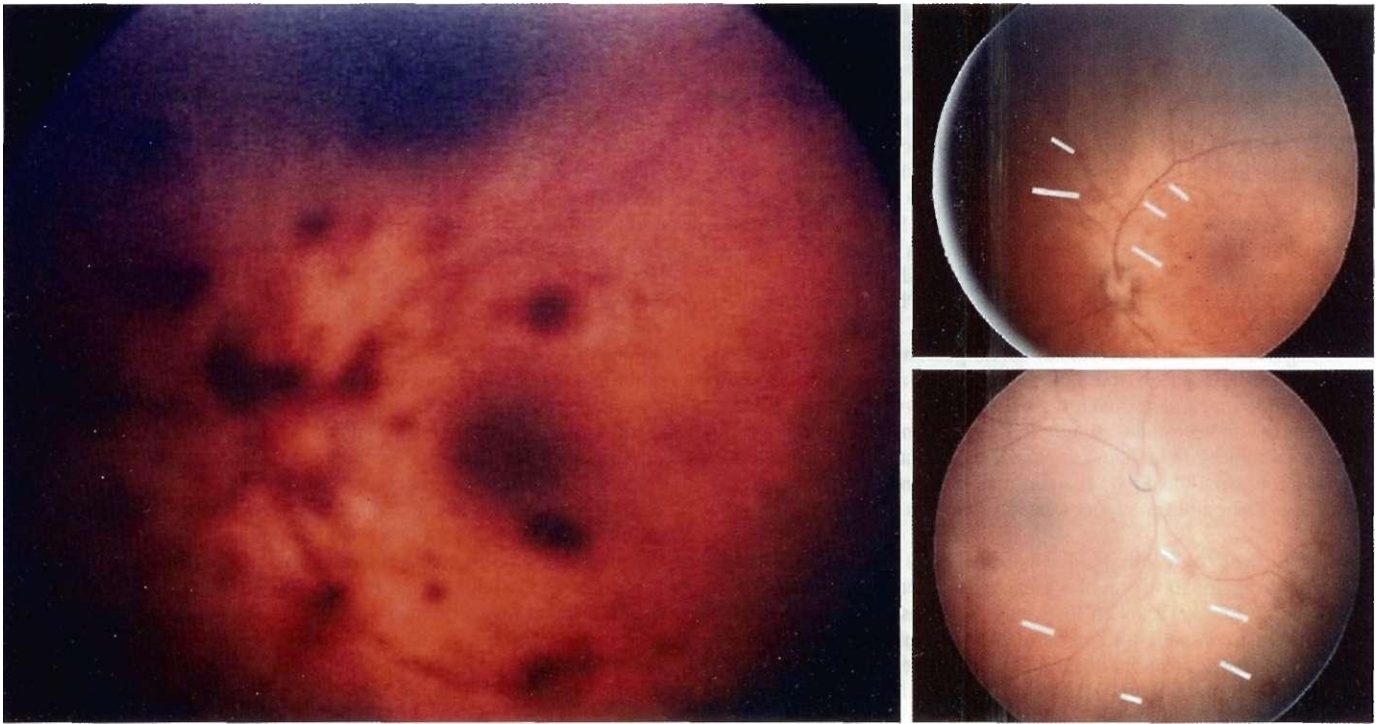


Figura 36-7. Hemorragias retinianas. Las líneas indican hemorragias de varios tamaños.

**DIAGNÓSTICO.** La sospecha de malos tratos físicos o abandono se suele basar en una historia detallada cuya secuencia temporal no concuerda con los hallazgos físicos o con el estadio de desarrollo del menor. Toda la información debe quedar registrada de forma legible, idealmente mecanografiada o escrita en un formulario estandarizado que incluya todos los datos necesarios. Todas las lesiones visibles deben fotografiarse con una cámara analógica o digital de calidad. En la imagen se incluirán trazos en color, la identificación del paciente y escalas de medida. Resulta básico un análisis de las circunstancias de la lesión. Por ejemplo, las consecuencias de una caída dependen de **variables del niño**, como la edad, el tamaño, la destreza motora, el tono motor, la ropa, las enfermedades médicas previas y el momento y de **variables ambientales**, como la distancia y las cualidades físicas de la superficie de contacto (suave, blanda, acolchada, afilada, roma). Los datos de estudios de caídas presenciadas desde camas de hospitales, literas, ventanas y equipamiento de patio escolar se han empleado para estimar la fuerza requerida para causar daño cerebral y fracturas. Una caída desde 1 metro pocas veces origina fracturas lineales simples del cráneo o la clavícula. Las caídas desde 2 metros en ocasiones producen equimosis, hemorragias subdurales o laceraciones. No hay casos descritos de muerte o daño cerebral grave por caídas presenciadas desde menos de 3 metros. Las caídas por las escaleras no han demostrado ser mortales.

Una vez, separado de sus cuidadores, un niño mayor de 3 años puede ser capaz de contar a un entrevistador hábil y delicado que un adulto concreto le hace daño. Los niños no ofrecen una historia de agresión intencionada si están preocupados por el castigo del agresor o por la separación del hogar, el colegio, sus hermanos, sus amigos o el progenitor no agresor.

El diagnóstico diferencial depende de las lesiones concretas. Por ejemplo, las radiografías óseas en el escorbuto (v. cap. 47) y la sífilis (v. cap. 215) y de las diálisis de los huesos sanos en crecimiento de los lactantes pueden simular un traumatismo óseo no accidental. Las alteraciones óseas en estas afecciones suelen ser simétricas. Los niños con osteogenesis imperfecta, osteomalacia grave o defectos sensitivos (p. ej., mielomeningocele o paraplejía) tienen una mayor incidencia de fracturas patológicas, pero pocas veces de las metáfisis. Los análisis bioquímicos y genéticos pueden facilitar el diagnóstico de osteogenesis imperfecta (v. cap. 699). Las densitometrías óseas, a día de hoy, no pueden predecir una facilidad para sufrir fracturas. La supuesta anomalía consistente en una fragilidad ósea transitoria no se ha demostrado.

El ingreso hospitalario está indicado en los niños cuya situación médica o quirúrgica precise tratamiento hospitalario, en quienes el diagnóstico no esté claro y cuando no se disponga de inmediato de un lugar alternativo para la custodia del menor. Si la seguridad del niño está en peligro, el médico, el departamento y el juzgado deben inclinarse a favor de proteger al menor. Si los padres rechazan la hospitalización o el tratamiento, se debe obtener una orden judicial de urgencia. Hay que intentar evitar que el niño sea llevado del hospital en contra de la opinión médica. El médico debe informar a los padres de por qué se sospecha una lesión provocada, que el médico está legalmente obligado a denunciarlo, que se está tramitando la derivación para proteger al menor, que la familia contará con apoyo por parte de los servicios sociales y que en la investigación intervendrán un trabajador social del SPM y un representante legal. Los hermanos y los demás niños cuidados por un presunto maltratador deben ser explorados en menos de 24 horas desde la detección del caso de malos tratos. Alrededor del 20% de ellos presentará signos de malos tratos físicos. Se deben practicar exploraciones óseas en los niños menores de 2 años, que deben repetirse en 2 semanas.

Los profesionales pueden sufrir la ira y amenazas de los padres que maltratan o abandonan a sus hijos; sin embargo, expresar cólera en respuesta al comportamiento de los padres afecta a la relación con ellos, aumenta la actitud defensiva y los hace menos colaboradores. Los interrogatorios repetidos, las confrontaciones y las acusaciones pueden evitarse al incorporar un trabajador del SPM y un representante legal al equipo durante la investigación. Si el menor es hospitalizado, se animará a los padres a visitar a su hijo, **bajo supervisión**, y se debe indicar al personal hospitalario que sea correcto, colaborador y observador. El médico principal debe mantenerse en contacto con los padres. Se debe obtener una valoración por parte de los servicios sociales y religiosos del hospital para determinar los problemas, necesidades, apoyos y capacidades existentes en la familia. Un trabajador social y, en los casos donde sea necesario investigar el domicilio, un policía deben visitar el hogar del menor. Puede estar indicada una valoración psiquiátrica de los padres y los hermanos.

**TRATAMIENTO.** Se debe iniciar precozmente el tratamiento médico, quirúrgico y psiquiátrico adecuado. La ley requiere que el caso de un niño con sospecha de malos tratos o abandono sea notificado inmediatamente al SPM. Los niños con sospecha de malos tratos no deben ser



dados de alta sin consultar previamente con el SPM local. El trabajador social se debe poner en contacto con el médico para determinar si el menor estará seguro si se va con uno de los padres o si debe ser trasladado a un organismo oficial con una escolta segura. El trabajador social debería acudir al hospital o la consulta para evaluar la situación y determinar la seguridad futura del niño y la necesidad de recurrir a los servicios de crisis. Los menores y hermanos con riesgo de malos tratos deben ser trasladados a las casas de familiares adecuados o a hogares de acogida para situaciones de urgencia. Los trabajadores del SPM desarrollan una planificación del caso, que describe los servicios orientados a que el menor regrese al hogar, si el plan se sigue adecuadamente y si se realizan los cambios deseados. La investigación del SPM debe comenzar en 24 horas y se completará en un período razonable. El papel de las fuerzas de seguridad consiste en realizar investigaciones forenses de la escena de los hechos, entrevistar a los sospechosos, a los maltratadores y a los testigos y, si se ha producido un acto delictivo, informar al fiscal. En la mayoría de los estados, se requiere un informe detallado y por escrito a las 48 horas de la denuncia inicial realizada por un denunciante obligado. La forma ideal para realizarlo es mediante un formulario estandarizado disponible en algunos estados o en los programas de malos tratos.

La mayoría de los hospitales que asisten a estos niños dispone de un equipo de profesionales formados y capacitados en el reconocimiento, la denuncia y los servicios en los casos de malos tratos. Este equipo debe constar de un pediatra con formación y experiencia en maltrato infantil, un trabajador social hospitalario, una enfermera pediátrica, un psicólogo o psiquiatra y un coordinador. Las funciones de cada miembro del equipo, así como de las organizaciones públicas involucradas, deben formalizarse en un plan comunitario y en un protocolo clínico. Debe disponerse de especialistas legales y médicos a los que poder consultar, y deben contar con experiencia en este tema. Cuando se completan las evaluaciones, el equipo debe reunirse con el médico de atención primaria del menor, la enfermera, el representante del SPM y, si se considera adecuado, con un representante legal, un fiscal o cualquier otro miembro de las organizaciones comunitarias relacionadas con la familia para compartir la información, esclarecer los hallazgos médicos y sociales y planificar los objetivos y tratamientos inmediatos y a largo plazo.

Es importante que el pediatra coordine la asistencia sanitaria del menor maltratado. Los niños que han sufrido malos tratos o abandono requieren una vigilancia más estrecha y más revisiones que los demás niños. El principal factor de riesgo de un nuevo maltrato es haber sufrido malos tratos previamente. La colocación en régimen de acogida puede interrumpir los cuidados preventivos y el tratamiento de enfermedades agudas y crónicas. Debido a las numerosas dificultades experimentadas por las familias maltratadoras, ninguna institución o departamento aislado puede proporcionar todos los servicios requeridos. Tales servicios comprenden ayuda económica, asesoramiento de los padres, personas que se encargan de las labores domésticas, grupos de Padres Anónimos, líneas de apoyo telefónico, terapia de crisis ambiental, tratamiento de las drogodependencias, organizaciones de hermanos mayores y de abuelos «adoptivos», tratamiento de la agresividad y asesoramiento sobre la crianza y el desarrollo de un niño. La psicoterapia tradicional, especialmente de forma aislada, resulta ineficaz.

**PREVENCIÓN.** El papel del pediatra en la prevención primaria del maltrato engloba la identificación de los padres y los niños de alto riesgo. Los padres de alto riesgo pueden ser incapaces de aceptar, querer y disciplinar y cuidar adecuadamente de sus hijos. La historia obtenida de todos los padres debe incluir información sobre la planificación del embarazo, el embarazo, la salud emocional y física, la violencia doméstica y actitudes en cuanto al niño, sobre el conocimiento de la salud y desarrollo infantiles, así como las experiencias y técnicas de crianza de los niños. Los factores de riesgo relacionados con los padres comprenden los antecedentes de violencia familiar o de malos tratos infantiles, adicción a drogas, depresión, falta de apoyo, problemas socioeconómicos, enfermedades psiquiátricas graves o retraso mental, edad joven, embarazos poco espaciados en el tiempo, madres solteras, comentarios negativos sobre el recién nacido, falta de signos de apego materno, visitas escasas a su hijo recién nacido cuyo alta se demora por prematuridad o enfermedad, ira o azotes in-

propriados a un lactante menor de 18 meses o a un niño minusválido y descuido de la higiene de su hijo.

El empleo de un instrumento para causar una lesión en cualquier parte del cuerpo, una contusión como resultado de un castigo físico o el golpeo de cualquier parte del cuerpo que no sean las manos o las nalgas deben considerarse inadecuados y denunciabiles. Los niños con riesgo son los minusválidos físicos o psíquicos, los enfermos crónicos, los prematuros, los gemelos y aquellos con problemas de conducta o de aprendizaje. Los malos tratos y el abandono graves pueden prevenirse cuando las familias de riesgo reciben tratamiento y apoyo intensivos durante el embarazo y tras el parto. La prevención debe incluir el contacto temprano y frecuente de la madre con su bebé en la sala de partos, dejar al bebé con la madre durante su estancia en el hospital, aumentar el contacto de los padres con sus hijos prematuros, ayuda adicional para calmar a un bebé llorón o «difícil», visitas médicas más frecuentes a los lactantes con riesgo, asesoramiento continuo sobre disciplina y empleo de respuestas no físicas a las conductas no deseadas, visitas a domicilio de la enfermera de salud pública o de visitantes domiciliarios experimentados, clases a los padres, clases sobre el control del estrés o la ira, seguimiento estrecho de las enfermedades crónicas o agudas, líneas de apoyo telefónico, ayudas para el cuidado del niño en casa o en guardería, descansos para los padres estresados y asistencia en la planificación familiar. Incluso cuando se reconoce que azotar a los niños es frecuente y algunas culturas y religiones lo apoyan, la Asociación Americana de Pediatría recomienda que se anime a los progenitores a encontrar métodos distintos de los azotes para disciplinar a los niños porque: 1) para ser eficaz, la intensidad de los azotes debe incrementarse con el tiempo, 2) los azotes repetidos pueden provocar una conducta agresiva y agitada en el niño, 3) los azotes modelan una conducta agresiva como solución de los conflictos y 4) los azotes se han asociado a tasas más elevadas de agresión física, consumo de drogas, así como de delincuencia y violencia.

**PRONOSTICO.** Los estudios iniciales con niños maltratados que eran devueltos a sus padres sin intervención alguna indicaron que cerca del 5% eran asesinados y que el 25% eran lesionados gravemente de nuevo. Con el tratamiento intensivo y global de las familias, el 80-90% de las familias implicadas en casos de malos tratos puede rehabilitarse y proporcionar un cuidado adecuado a sus hijos. El 10-15% de las familias maltratadoras, sobre todo aquellas con antecedentes de consumo de drogas, requerirá una continuación indefinida de los servicios de ayuda, que incluyen el control del consumo de drogas, hasta que sus hijos crezcan y puedan abandonar el hogar familiar. En el 2-3% de los casos se precisa retirar la custodia paterna o colocar al niño en acogida (v. cap. 34). Si un progenitor no es capaz de responder a un plan de tratamiento, esto debe quedar documentado tan pronto como sea posible para dar al niño la oportunidad de crecer en un hogar sano y permanente.

Los niños con lesiones en el SNC pueden presentar retraso mental, problemas de aprendizaje o conductuales, ceguera, hipoacusia, problemas motores, síndrome orgánico cerebral, convulsiones, hidrocefalia y ataxia. Sufrir violencia afecta al crecimiento cerebral y a la conducta. Los rasgos emocionales habituales de los niños maltratados consisten en miedo, agresión, hipervigilancia, negación, proyección, trastorno de estrés posttraumático (v. cap. 35), falta de confianza, baja autoestima, delincuencia juvenil, consumo de drogas e hiperactividad. El fracaso del tratamiento puede dar lugar a niños agresores escolares, delincuentes juveniles, adultos violentos y antisociales, maltratadores de la pareja y ancianos y a una nueva generación de maltratadores infantiles.

### 36.1 • ABUSO SEXUAL (V. TAMBIÉN VIOLACIÓN, CAP. 118)

El **abuso sexual** comprende cualquier actividad con un niño, antes de la edad de consentimiento legal, cuyo fin es la satisfacción sexual de un adulto o de un niño mucho mayor. Engloba el contacto oro-genital, genito-genital, genito-rectal y entre manos y genitales, recto o mamas, la exposición de la anatomía sexual, la visión forzada o alentada de la anatomía sexual y mostrar pornografía a un menor o utilizar a un niño en la producción de pornografía. Las **relaciones sexuales** consisten en

la penetración vaginal, oral o rectal. La penetración consiste en la introducción de objetos en un orificio con o sin lesión tisular. Los agresores adolescentes tienden a elegir víctimas también jóvenes, pero son más propensos a establecer relaciones con víctimas de mayor edad. Los actos sexuales perpetrados por niños pequeños son comportamientos aprendidos y se asocian a la propia experiencia de abusos sexuales o a la exposición a sexo adulto o a pornografía. Si no se detecta y se interviene, el abuso sexual puede progresar desde la contemplación de pornografía o los tocamientos al coito. El juego sexual, por otra parte, se define como la visión o la manipulación de los genitales, nalgas o pecho por niños preadolescentes separados por menos de 4 años, en el que no ha mediado fuerza, coacción ni diferencia de poder. Véase el capítulo 13 para una descripción del desarrollo de la identidad sexual y del comportamiento.

La forma más frecuente de abuso sexual son los malos tratos sexuales cometidos por miembros de la familia del menor (incesto) y por personas ajenas a la familia pero conocidas por el menor. Lo menos frecuente es que el agresor sea un extraño. El abuso sexual dentro de una familia es difícil de documentar y tratar. El niño puede ser coaccionado para no revelar el abuso o para que lo niegue. La víctima infantil debe ser protegida de nuevos abusos al mismo tiempo que se intenta mantener la unidad familiar. Los niños también pueden ser coaccionados para retractarse de acusaciones de abuso por parte de algún familiar o pueden decidir hacerlo por miedo al ridículo, a las burlas, a las represalias, a comparecer en un juicio o a perder el contacto con los familiares o amigos que quiere o necesita.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La mayor parte del incremento de las denuncias de malos tratos en Estados Unidos en 1992 se debió a un aumento de las denuncias de casos de abuso sexual. La tasa de abuso sexual, estimada por la American Association for Protecting Children, fue de 1,4/10.000 a 17/10.000 niños entre 1976 y 1984. Los estudios en mujeres adultas indican que el 12-38% sufrió abuso sexual antes de los 18 años de edad. Los resultados de un estudio indicaron que la probabilidad de denunciar un caso de abuso sexual extrafamiliar e intrafamiliar era del 8 y el 2%, respectivamente. La incidencia de abuso sexual de varones es del 3-9%, lo que supone un 20% de las denuncias. Se cree que el número de varones que sufren abuso sexual es mayor porque los pedófilos muestran predilección por los niños. Además, los niños pueden no denunciar lo que interpretan como una acción homosexual o como una consecuencia de su incapacidad para protegerse de las agresiones.

En 1997, 679 denuncias (un 71 % de todos los casos de malos tratos) de un hospital infantil correspondieron a casos de abuso sexual. De 744 pacientes remitidos a una clínica diagnóstica por sospecha de abuso sexual, 230 (31 %) se denunciaron. La incapacidad para demostrar un caso puede deberse a la corta edad del menor y a su incapacidad para ofrecer una historia detallada o a la falta de hallazgos clínicos y de laboratorio significativos. Los cuidadores pueden confundir el eritema genital, la enuresis, la masturbación o el miedo de un individuo o lugar como secundarios a abuso sexual. La sospecha aumenta durante los procesos de divorcio por la desconfianza mutua entre los progenitores y los cambios en el comportamiento del menor debidos al propio proceso. Aproximadamente un 30% de las víctimas de abuso sexual son menores de 6 años, otro 30% tiene entre 6 y 12 años y el resto entre 12 y 18 años. Los agresores son varones en el 97% de los casos demostrados. Las mujeres son las agresoras más frecuentes en el contexto de los centros de cuidados infantiles, incluido el cuidado a domicilio. El número de casos perpetrados por mujeres puede ser mayor, ya que los niños pequeños pueden confundir el abuso sexual por parte de una mujer con la higiene normal y es posible que los adolescentes varones no reconozcan la actividad sexual con una mujer mayor como una forma de abuso sexual. El abuso sexual infligido por los padrastros es casi cinco veces más frecuente que el provocado por los padres naturales. El incesto se describe en la mayoría de las culturas y se observa en todos los niveles socioeconómicos en mayor grado que los malos tratos físicos y el abandono. Las madres solteras pobres y confiadas pueden llevar a abusadores sexuales a su domicilio para que les ofrezcan apoyo económico y emocional, y los agresores pueden buscar estas situaciones.

**ETIOLOGÍA.** La forma más denunciada de incesto es el abuso cometido por padres o padrastros a sus hijas, aunque se considera que el in-

cesto hermano-hermana es el tipo más habitual. Los estudios realizados con adultos encarcelados por abuso sexual indican que el abuso comienza con la selección de víctimas vulnerables y de fácil acceso, el contacto físico inocente y la seducción mediante regalos y atenciones. La propensión de los pedófilos a mantener relaciones sexuales con niños suele manifestarse en su adolescencia. Los pedófilos reconocen que buscan posiciones y oportunidades en las que pueden entrar en contacto con sus víctimas potenciales. Los niños vulnerables que describen comprenden aquellos con minusvalías físicas o psíquicas, los no deseados o no queridos, los que ya han sido objeto de abuso sexual, los que forman parte de familias uniparentales, los hijos de drogodependientes, sus propios hijos y los niños con baja autoestima y escaso rendimiento. La pornografía puede utilizarse para iniciar la actividad sexual con el menor. Se emplean, en ocasiones, amenazas, sobornos y lesiones para atraer a los niños y evitar que denuncien la situación. Tanto a niños como a niñas se les puede decir que la culpa es suya por no protegerse y que serán castigados. Se debe ser cauto al evaluar los datos procedentes de agresores encarcelados o en tratamiento, ya que sus características pueden diferir de las de otros agresores. El deseo de satisfacción sexual de un padre y la necesidad de afecto y cuidado de una hija, así como el deseo de mantener la unidad familiar pueden conducir al incesto cuando la madre está ausente debido al trabajo o por una enfermedad física o emocional. Estos padres incestuosos se han descrito como rígidos, patriarcales y emocionalmente inmaduros. Son poco dados a mantener relaciones extramatrimoniales y presentan una elevada incidencia de alcoholismo. Las madres se han descrito como depresivas crónicas, con poca relación con sus maridos a causa del trabajo o de alguna enfermedad y, con frecuencia, han sido víctimas de abuso sexual en su infancia. La víctima infantil tiende a ser seudomadura y a haber adoptado muchos de los roles del adulto, como el cuidado de la casa. La tendencia de algunas de estas familias a ser muy cerradas y a aislarse socialmente impide la detección de casos.

La violencia no es un hecho frecuente dentro del abuso sexual; sin embargo, su incidencia aumenta con la edad y el tamaño de la víctima y con rasgos específicos del agresor. Es más probable que exista violencia cuando se trata de un incidente aislado con un extraño. En los casos de incesto violento, el padre ha sido descrito como un sociópata, extendiéndose el abuso sexual más allá del círculo familiar. Los niños que sufren abusos físicos también pueden recibir malos tratos y viceversa.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El menor puede revelar el abuso sexual en primer lugar a la madre y ésta llevarle al médico en ese momento. Si la madre no cree a su hijo, éste puede no ser llevado al médico y demorar cualquier comentario añadido. Más tarde, puede contárselo a un amigo, otro familiar, la madre de un amigo, el profesor o el trabajador social del colegio. Los niños, cuando se les brinda la oportunidad, pueden revelar el abuso sexual al médico en una entrevista privada o durante la exploración física. El abuso sexual debe considerarse la causa de síntomas físicos como: 1) dolor, secreciones, lesiones, eritema o hemorragia vaginales, penianos o rectales, 2) disuria crónica, enuresis, estreñimiento o encopresis y 3) pocas veces, pubertad prematura en una niña. Algunos comportamientos, aunque asociados a una mayor probabilidad de abuso sexual, no han demostrado ser diagnósticos. Se trata de actividades sexuales con compañeros, animales u objetos, conductas de seducción y conocimientos y curiosidades sexuales inadecuadas para la edad. Los comportamientos inespecíficos comprenden gestos suicidas, miedo a un individuo o un lugar, pesadillas, trastornos del sueño, regresión, agresión, retraimiento, TEPT, baja autoestima, depresión, bajo rendimiento escolar, abandono del hogar, automutilación, ansiedad, conductas pirómanas, personalidades múltiples, somatización, fobias, traumatismos, prostitución, consumo de drogas, trastornos alimentarios, dísmenorrea y dispareunia. Debido al secretismo, al deseo de proteger al abusador o la familia o a las amenazas por el abusador, la causa de los síntomas, los hallazgos médicos o los comportamientos del abuso puede ser negada por el menor. Cuando el agresor es el que mantiene económicamente a la familia o es violento, también el progenitor no agresor y dependiente puede negar el abuso.

La investigación de un posible caso de abuso sexual requiere la realización de una anamnesis detallada realizada con habilidad, sensibilidad y apoyo. Dadas las variaciones en el tipo de abuso, la edad de la

víctima y del agresor y el tiempo transcurrido desde el mismo, menos del 5% de los casos se acompaña de hallazgos físicos o en las pruebas complementarias. Lo ideal es realizar una única entrevista forense grabada en vídeo, empleando preguntas abiertas y no dirigidas y llevada a cabo por uno o dos entrevistadores experimentados y en presencia de fuerzas de seguridad, fiscales y de trabajadores sociales, que observan mediante un circuito cerrado de televisión. En la mayoría de los casos, esto evita la necesidad de realizar más entrevistas y posibles traumas futuros del menor. Tras una entrevista inicial, los menores que comienzan a confiar y que se encuentran a gusto pueden sentirse menos culpables y tener menos miedo a las represalias o la pérdida de cariño, así como aportar información más detallada en las siguientes entrevistas. La entrevista se adaptará al ritmo del niño y a su grado de desarrollo. Debe comenzar abordando asuntos generales y nombrando las partes del cuerpo, incluidas las partes «privadas», así como a diferenciar entre lo que se puede tocar y lo que no, y continuar describiendo los detalles de cada incidente. El nivel de sofisticación de la información obtenida del niño varía con su desarrollo y con la destreza del entrevistador. Las láminas de anatomía pueden ayudar a esclarecer los nombres de las partes del cuerpo y a describir el abuso. Los profesionales expertos pueden usar muñecas anatómicamente correctas con los niños pequeños.

**Exploración física.** Las víctimas de mayor edad, tanto varones como mujeres, pueden preferir que sea un médico del mismo sexo quien las explore; cuando esto sea posible, se deben respetar sus preferencias. Se debe efectuar una exploración física minuciosa, prestando especial atención al cuello y la boca. En la boca se buscarán eritemas, abrasiones o púrpura que pueden deberse a traumatismos recientes. Si existen mordeduras, deben medirse y se han de realizar impresiones en cera y barridos buscando saliva para contribuir a la identificación del agresor. La exploración abdominal debe valorar la posibilidad de un embarazo. El recto se examinará buscando signos de traumatismos. Una exploración meticulosa también ayudará a descartar la presencia asociada de malos tratos físicos.

Una niña pequeña que se resista a la exploración genital-rectal, pese a la preparación, puede ser explorada mientras permanece sentada en el regazo de un progenitor. En ocasiones, ella misma será capaz de separar los labios y las nalgas. Se debe explicar la exploración a la niña; la ansiedad puede reducirse desviando su atención. Se le puede pedir que sople un molinete, que cante o que cuente. La mejor forma de explorar a una niña es en decúbito supino con las piernas semiflexionadas. El fumen se expone separando los labios lateralmente o sujetando los labios mayores con los pulgares e índices enguantados y arrastrando delicada-

mente los labios hacia el examinador (fig. 36-8). Es más práctico que esta tracción labial la realice un ayudante mientras se visionan los genitales con una buena iluminación y una lupa (lo ideal es usar un colposcopio, que también permite tomar fotografías). Si se encuentran alteraciones en la exploración en decúbito supino, se debe reexplorar a la niña en decúbito prono con las rodillas pegadas al pecho. En esta posición, la gravedad permite una mejor visualización de la anatomía del himen y se confirman las anomalías sospechadas. Existen varias formas de himen normal. En la niña pequeña o prepuberal, los colgajos sobre el himen pueden ocultar la abertura. Esto se rectifica con gotas de suero salino estéril para que «floten» estos colgajos y se ponga de manifiesto la abertura. Las hormonas maternas engruesan el himen de la recién nacida de manera similar a las hormonas endógenas durante la adolescencia. Cuando desaparece este efecto hormonal, al cabo de 1 año, el himen se torna fino y en algunos casos hasta transparente con vasos visibles. A medida que el himen se engruesa en la adolescencia, se dobla sobre sí mismo (fig. 36-9). Esta ondulación lo hace más distensible y la exploración del borde del himen se torna más dificultosa. Las torundas de algodón húmedas, las torundas cubiertas con un globo de goma o, con menos frecuencia, los catéteres de Foley pueden ayudar a la exploración. La sonda de Foley se inserta por la abertura del himen y luego se infla con suero salino antes de llevarlo contra la pared interior del himen. El tamaño de apertura del himen no se considera de valor diagnóstico, aunque la anchura del borde himenal sí puede tenerlo. La exploración del himen debe incluir la inspección de los labios mayores, la horquilla posterior, el introito, el vestíbulo, la uretra, el borde del himen y el ano. Cuando la víctima es pospuberal o cuando existe una hemorragia vaginal no menstrual o un traumatismo grave de los genitales externos está indicada la exploración con espéculo de la vagina y la recogida de muestras. No se debe forzar a ninguna niña a ser explorada. Puede ser necesario emplear anestesia general o sedación cuando la exploración sea absolutamente necesaria o haya hemorragia vaginal o rectal.

Los dibujos del traumatismo se deben complementar con fotografías o grabaciones en vídeo utilizando el colposcopio o fotos con una cámara analógica o digital manual dotada de una lente de aumento. Los hallazgos diagnósticos concordantes con una historia de abuso sexual incluyen; 1) un himen con laceraciones y cortes nuevos o cicatrizados (fig. 36-10), restos o ausencia, 2) laceraciones de la horquilla posterior, 3) desgarros de la pared vaginal y 4) laceraciones perianales. Los desgarros cicatrizados pueden formar muescas superficiales o profundas. Es menos probable que estos hallazgos y la atenuación se consideren diagnósticos. La presencia de esperma, semen o de embarazo (en

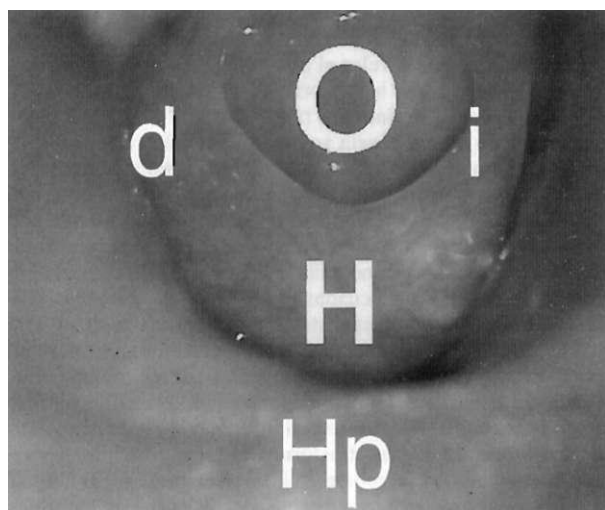


Figura 36-8. Flimen normal. Se trata del himen de una niña de 8 años. El orificio (O) del himen tiene un borde delicado y casi transparente. Hay una pared derecha (d) e izquierda (i), que puede variaren tamaño de 1 a 3 mm. La base del himen (H) oscila de 1 a 4 mm. El término atenuación se aplica a la base cuando es inferior a 1 mm de ancho. La horquilla posterior (Hp) es la unión posterior de los labios menores. Puede dañarse durante un traumatismo. El vestíbulo, o espacio anterior al himen rodeado por los labios menores, puede ser penetrado sin lesionar el himen.

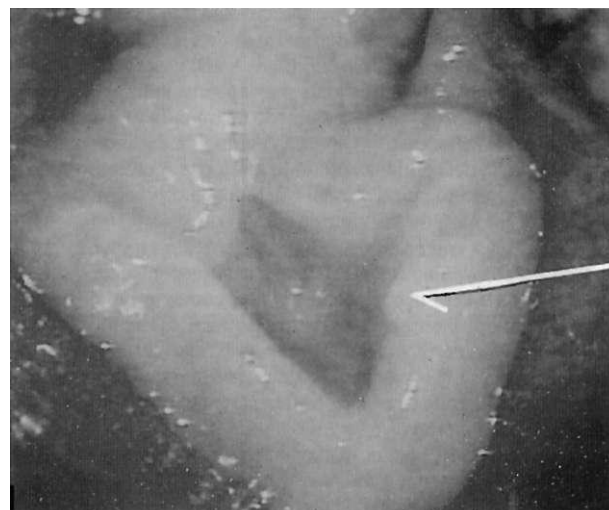


Figura 36-9. Himen con efecto estrogénico y verruga. Al comienzo de la pubertad, el himen se engruesa y se torna pálido y redundante. Esto origina pliegues que dificultan la valoración de la presencia de anomalías en el borde del himen. La flecha indica un abultamiento brillante en la pared del himen. Se trata de una verruga venérea. El aspecto de estas verrugas varía según la localización. Otras verrugas presentes en la superficie de la piel eran oscuras y con un aspecto irregular «en coliflor».

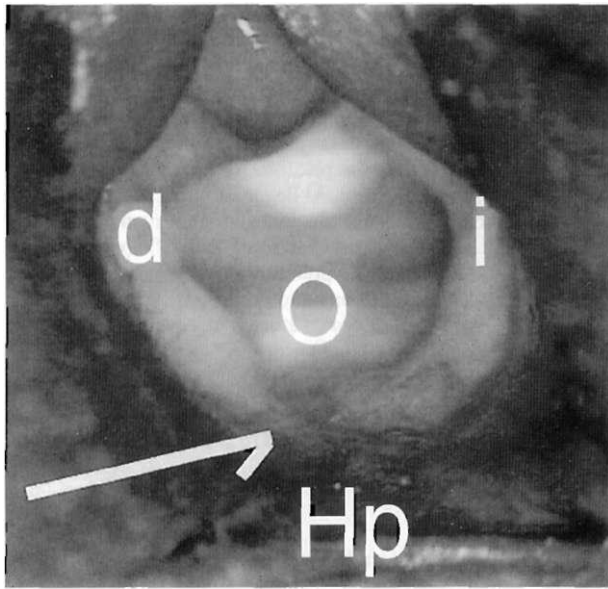


Figura 36-10. Desgarro del hímen. La base del hímen (flecha) se ha desgarrado hacia el suelo de la vagina. La lesión, debida a la inserción de un dedo en una niña de 8 años, es hemorrágica. La horquilla posterior (Hp) no se ha visto dañada. Una exploración cuidadosa puede revelar una cicatrización completa de la lesión con el transcurso del tiempo. El desgarramiento también puede cicatrizar dejando una muesca en forma de V o permanecer separado. O, apertura del hímen; d, pared derecha del hímen; i, pared izquierda del hímen.

una niña antes de la edad legal de consentimiento) también constituye un dato de abuso sexual. Otros hallazgos indicativos son las mordeduras en los genitales o la cara interna de los muslos, así como las cicatrices o desgarramientos de los labios menores. Los traumatismos a horcajadas generalmente originan lesiones de los labios mayores y el clítoris y pocas veces afectan al hímen, por su situación relativamente protegida. La penetración accidental del hímen es inusual y se asocia a la penetración de la ropa interior y posiblemente de la pared de la vagina.

Los hallazgos anales anómalos, incluso con antecedentes de penetración anal repetida, son infrecuentes. Pueden aparecer fisuras como resultado de la inserción de un objeto mayor que las heces normales del niño. El empleo de lubricantes minimiza el daño por penetración. La penetración frecuente o la inserción de objetos dilatadores pueden dar lugar a una disminución del tono anal y a cambios en el aspecto de los pliegues anales. Cuando los hallazgos anogenitales plantean dudas, es necesario que un profesional experimentado realice la exploración, con documentación fotográfica. Cuando la dilatación inmediata del ano muestra un diámetro anteroposterior mayor de 20 mm, sin heces en la ampolla rectal, se trata de un marcador de posible abuso. La formación de cicatrices es poco frecuente, incluso tras un episodio de sodomía forzada. Existen dos entidades naturales frecuentes en la línea media que pueden confundirse con tejido cicatricial en la región perianal. La primera es un área suave en forma de cuña conocida como diástasis anal. Puede encontrarse tanto anterior como posterior al ano. La segunda es una extensión del rafe perineal o medio con aspecto de etiqueta en la parte anterior del ano. Las fisuras anales, la disminución del tono anal o la interrupción de los pliegues deben interpretarse con cautela, porque pueden deberse a un estreñimiento crónico o a un trastorno subyacente, como la enfermedad de Crohn.

Las lesiones de los genitales masculinos suelen deberse a accidentes o malos tratos físicos. Puede encontrarse una marca de mordedura, que debe diferenciarse de una laceración por una cremallera. La retracción forzada del prepucio puede originar una dehiscencia de los tejidos. Las lesiones por agresiones sexuales suelen causar un enrojecimiento inespecífico y transitorio del pene. La exploración sistemática de los genitales masculinos y femeninos facilita el reconocimiento de hallazgos normales y garantiza una buena colaboración futura del menor. Los estudios de seguimientos de traumatismos anales y genitales atestiguan la curación rápida y completa de los traumatismos, sobre todo de las fisuras

anales. En un estudio de 37 casos con lesión himenal, dos secciones se curaron tras cirugía y 15 no se modificaron. Los desgarramientos parciales y las abrasiones o hematomas himenales se curaron por completo, o con alteraciones menores o inespecíficas. De 47 lesiones de la horquilla posterior, 22 se curaron por completo y de 31 casos de traumatismo anal, 29 se curaron por completo.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Las pruebas de laboratorio dependen de la anamnesis y del tiempo transcurrido desde la lesión. Cuando se explora a una víctima en las primeras 72 horas tras el abuso sexual, se debe utilizar un kit completo de violación (v. cap. 118). Se debe pasar un aplicador de algodón húmedo sobre la ropa y la piel. Algunas sustancias, como el semen y la orina, son fluorescentes bajo una lámpara de luz Wood. Además, se deben recoger muestras de la sangre y el pelo del posible agresor, así como recortes de las uñas de la víctima y sus ropas. Puede estar indicado realizar pruebas para la detección de sangre rectal. En la vagina, se pueden encontrar espermatozoides móviles y esperma durante 6 horas; hasta más de 72 horas después se pueden observar espermatozoides no móviles, que pueden ser difíciles de identificar. La fosfatasa ácida está presente durante 24 horas. También se puede obtener esperma de la boca, el recto y la ropa. El semen puede detectarse durante un tiempo indefinido en tejidos no lavados. Aunque la presencia de semen confirma que la víctima ha sufrido una penetración vaginal, la ausencia del mismo no lo descarta. Si ha habido contacto con los genitales del agresor, deben obtenerse cultivos para gonococia y clamidias en la boca, el ano y los genitales. Menos del 5% de las víctimas tiene cultivos positivos para gonococo o *Chlamydia*. En los casos en que las víctimas estén sintomáticas, tengan cultivos positivos para otras enfermedades venéreas y hayan mantenido contacto con los genitales del agresor, se deben obtener muestras para sífilis, VIH y hepatitis B. Todas las muestras deben enviarse al laboratorio forense selladas, firmadas y en sobres fechados para garantizar el cauce oficial de custodia de pruebas.

**DIAGNOSTICO.** Lo más frecuente es que el diagnóstico de sospecha de abuso sexual se base en la historia proporcionada por la víctima. Las acusaciones falsas son excepcionales, salvo en casos infrecuentes que implican a adolescentes, pacientes con trastornos emocionales o pacientes con disputas relacionadas con la custodia. El abuso puede revelarse durante una disputa por una custodia al separar al menor del agresor y permitir así que se comunique sin temor a represalias o a futuros abusos. Los genitales y el recto pueden cicatrizar completamente tras un traumatismo extenso y los traumatismos menores, como las abrasiones, pueden hacerlo en 3-4 días. Un desgarramiento puede permanecer separado, cicatrizar hasta el punto de no poder diferenciarlo del tejido himenal normal o hacerlo dejando una muesca en forma de V de profundidad variable (v. fig. 36-10). La cicatrización depende de la gravedad del traumatismo; sin embargo, incluso los más graves, que requieren reparación quirúrgica, pueden tener un aspecto normal al cabo de un año o menos. Hasta en el 95% de los menores que denuncian abusos sexuales no se observan traumatismos físicos. El ano y la vagina pueden no sufrir penetración, aunque se experimente dolor. Las lesiones superficiales, como las abrasiones o el eritema, cicatrizan en pocos días sin dejar signos visibles. Algunos tipos de abuso sexual, como la estimulación digital u oral o la penetración labial, pueden no producir daño tisular. Si se inserta un objeto menor que el tamaño de la abertura una vez expandida, no se observará lesión de los tejidos. Los datos obtenidos en la entrevista realizada por un profesional experto no deben minimizarse por el hecho de no encontrar lesiones físicas. En un estudio de 18 víctimas, cuyos agresores confirmaron la penetración vaginal, siete niñas no presentaban lesiones en la exploración genital. Se deben registrar tanto los hallazgos patológicos como los normales en la exploración física, incluso cuando no se disponga de anamnesis.

Los datos analíticos de embarazo, esperma, semen y de sífilis, gonococia, *Chlamydia*, herpes de tipo II (genital) y VIH sin relación con el embarazo o el parto son resultados de pruebas complementarias que pueden considerarse diagnósticos de abuso sexual y denunciarse. El condiloma acuminado de aparición después de los 3 años de edad y *Trichomonas vaginalis* se consideran «probablemente diagnósticos». El herpes tipo I y las verrugas no venéreas pueden autoinocularse en el área genitorrectal o transmitirse por medio de la mano o la boca del agresor.



El significado de la vaginosis bacteriana y de la infección genital por *Mycoplasma* se desconoce. Las nuevas técnicas, como la tipificación del ADN en sangre, semen, espermatozoides o tejidos pueden identificar positivamente al agresor.

**TRATAMIENTO.** El abuso sexual es un acto delictivo y es investigado por la policía. Todas las víctimas de abuso sexual necesitan apoyo psicológico. Los padres, familiares y hermanos pueden negar la acusación y castigar o reprochar al niño por haber denunciado el incidente. Las consecuencias y el tratamiento más adecuado varían según el tipo de abuso sexual, la edad y otros factores físicos y emocionales de la víctima, la frecuencia del abuso y la identidad del agresor. Las víctimas de un único episodio no violento de tocamientos o de exposición por parte de un extraño pueden requerir tranquilización y la posibilidad de expresión de los sentimientos que ha inspirado el episodio durante una o dos sesiones de terapia. Las víctimas pueden estar menos alteradas por el incidente que sus padres. Por el contrario, un único episodio de abuso sexual por parte de un familiar puede causar alteraciones emocionales graves y a largo plazo y precisar tratamiento individual y de grupo prolongado. El terapeuta puede recomendar que la víctima de incesto vuelva a casa si el agresor ha abandonado la misma o ha confesado y está siguiendo tratamiento. El menor debería colocarse en una familia de acogida si éste es su deseo, si el progenitor no agresor no protege al niño, no cree su historia o es probable que incite al menor a retractarse y si la vida familiar es caótica o si la recopilación de datos es incompleta. Se puede administrar medicación para interrumpir el embarazo a las niñas posmenárquicas en mitad de ciclo que hayan sufrido una penetración vaginal en las últimas 72 horas. El tratamiento con antibióticos (y con fármacos antirretrovirales, si está indicado) se inicia para prevenir las enfermedades de transmisión sexual cuando se sabe que el agresor está infectado, si la víctima presenta signos de infección o si la probabilidad de seguimiento posterior es baja (v. cap. 118). Todas las víctimas deben volver a visitar a sus médicos de atención primaria a las 2 semanas para garantizar que se han puesto en marcha todas las medidas recomendadas.

Los individuos que cometen incesto pueden responder al tratamiento, pero el éxito del mismo requiere una intervención coordinada, multifactorial y multidisciplinaria. El padre agresor y su pareja deben ser evaluados por un psicólogo o psiquiatra. La policía debe investigar a los agresores y se debe apoyar el procesamiento penal de los mismos. Existen pruebas de que el encarcelamiento, especialmente en los casos de pedofilia, garantiza el acceso y la eficacia del tratamiento simultáneo. El encarcelamiento del padre que mantiene económicamente a la familia puede tener consecuencias negativas graves para la misma. El comportamiento de los agresores sexuales crónicos puede ser resistente a varias terapias. Todos los agresores juveniles o prejuveniles deben recibir tratamiento para evitar las recurrencias. En un centro diagnóstico, el 17% de los agresores tenía menos de 17 años.

**PREVENCIÓN.** La prevención primaria del abuso sexual se relaciona, en parte, con el desarrollo educativo y una conducta sexual normales (v. cap. 13). El aprendizaje de los nombres correctos de todas las partes del cuerpo, incluido el nombre, la función y el significado de las «partes privadas» (pezones, genitales y recto) debe comenzar en el hogar y seguir en la consulta del pediatra y en el colegio. Los niños deben aprender a decir «no» a cualquier acción por parte de una persona que les incomoda y especialmente en el caso de acciones dirigidas hacia sus partes «privadas». Debe ofrecérseles la oportunidad de contar estas acciones a algún adulto de confianza. Se debe evaluar de forma exhaustiva a los cuidadores, incluidos los canguros y sus acompañantes y los novios de las madres solteras. Se debe obtener un permiso por escrito de cualquier cuidador para permitir a la policía investigar posibles agresiones. El tratamiento de las víctimas debe reducir el potencial de un nuevo abuso y de abusos reactivos. Las discusiones habituales, tanto familiares como en la escuela acerca de los acontecimientos incómodos en las vidas de los niños pueden revelar abusos no sospechados. Con el objetivo de mejorar la capacidad diagnóstica, los médicos deben explorar los genitales y el recto de forma sistemática, registrar los hallazgos, familiarizarse con la anatomía rectal y genital normal y con las consecuencias de los traumatismos, escuchar a los niños y tener en consideración todo lo que cuentan, así como estar preparados para denunciar y testificar cuando se sospeche un abuso sexual.

**PRONOSTICO.** Con una intervención rápida y adecuada, las víctimas pueden llevar una vida adulta normal. Sin embargo, incluso interviniendo, algunas víctimas adolescentes huyen de sus hogares (v. cap. 1) y caen en la prostitución adolescente, la violencia (v. cap. 112), la adicción a drogas (v. cap. 113) y son padres poco preparados (v. cap. 117). Otros que permanecen en sus casas pueden manifestar problemas emocionales diversos, tales como depresión, intentos suicidas, fracaso escolar y reacciones de conversión. Al llegar a la edad adulta, las víctimas pueden tener dificultades en las relaciones íntimas, mantener relaciones abusivas, presentar diversos síntomas somáticos del aparato genitourinario, digestivo y de otro tipo y precisar ayuda psiquiátrica para tratar la depresión, la ansiedad, el consumo de drogas, la disociación y los trastornos alimentarios. El riesgo de efectos indeseados es mayor en las víctimas de incesto.

### 36.2 • SÍNDROME DE MUNCHAUSEN POR PODERES (SMPP)

El término *síndrome de Munchausen* se usa para describir situaciones en las que los adultos falsean sus propios síntomas. En el SMPP, uno de los progenitores, habitualmente la madre, simula o causa una enfermedad en su hijo. El progenitor puede inventar antecedentes personales, causar síntomas exponiendo repetidamente al niño a un tóxico, un fármaco, un microorganismo o traumatismos físicos, incluida la asfixia, o alterar las muestras de laboratorio o las tomas de temperatura. Dependiendo del grado de sofisticación y de secretismo del progenitor, se puede simular o provocar una gran variedad de enfermedades exóticas, novedosas y convincentes. El progenitor puede negar cualquier implicación y, en los casos de intoxicación intencionada, asfixia o traumatismo, puede seguir ejerciendo estas acciones durante la hospitalización del menor. Algunos padres de niños hospitalizados para evaluar **episodios potencialmente mortales agudos** han sido grabados en vídeo en el acto de intentar asfixiar a sus hijos. El SMPP se inflige a niños que son incapaces o no están dispuestos a identificar la verdadera agresión ni al agresor. El cuidador que comete la agresión consigue llamar la atención a través de las relaciones establecidas con los profesionales sanitarios y con su propia familia como resultado de los problemas creados.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los síntomas del niño, su patrón o la respuesta al tratamiento pueden no ser compatibles con una enfermedad conocida. Pueden afectar a cualquier órgano y sugerir numerosos procesos patológicos. Aunque suele tratarse de niños que aún no saben hablar, se han descrito casos en niños de hasta 16 años de edad. Puede existir el antecedente de una enfermedad real en la que los síntomas persisten más allá del tiempo en que se prevé la curación. Los síntomas en los niños más pequeños siempre se asocian a la proximidad de la madre. Esta puede haber trabajado en el entorno médico, puede estar apoyada por el padre que, a su vez, puede no estar disponible, y puede presentarse como una madre modelo y dedicada que crea relaciones estrechas con los miembros del equipo sanitario. También puede tener antecedentes de síndrome de Munchausen (SM) y parecer relativamente poco preocupada acerca de la gravedad de la enfermedad de su hijo.

Dos manifestaciones frecuentes del SMPP son la **apnea** y las **convulsiones**. La observación puede falsearse o provocarse mediante asfixia parcial. También se pueden causar síntomas mediante tóxicos, fármacos, agua y sales. La identificación de un SMPP precisa familiaridad con las sustancias disponibles para las familias y el amplio abanico de consecuencias derivadas del mal uso de las mismas. El cuadro clínico difiere según el producto empleado. Incluye el consumo forzado de fármacos, como ipecacuana para causar vómitos crónicos o laxantes para originar diarrea, o la inyección de insulina, que provoca convulsiones. La piel, el órgano más accesible para el agresor, puede ser quemada, teñida, tatuada, lacerada o puncionada para simular trastornos dermatológicos agudos o crónicos. Se pueden administrar agentes infecciosos o tóxicos por cualquier orificio. Las vías venosas empleadas durante la hospitalización pueden ofrecer la oportunidad de inyectar microorganismos procedentes de heces, productos tóxicos y fármacos. Las muestras de orina o de sangre pueden contaminarse con sangre o heces de otra persona. Los

niños mayores pueden llegar a convencerse de padecer una enfermedad y pasar a depender de la mayor atención desencadenada por la situación. Esto puede dar lugar a que el niño falsee sus síntomas.

**DIAGNOSTICO.** Las pruebas complementarias deben basarse en un elevado índice de sospecha de este diagnóstico para evitar llevar a cabo procedimientos diagnósticos molestos para el niño, peligrosos o innecesarios. Las muestras, obtenidas de forma cuidadosa y documentadas mediante una cadena de custodia de pruebas, deben ser analizadas para detectar agentes potencialmente dañinos y para detectar sangre «extraña». Todos los pasos diagnósticos deben quedar bien documentados. Se deben obtener y revisar cuidadosamente las historias clínicas procedentes de otros hospitales del niño en cuestión y de sus hermanos. Los niños que queden hospitalizados deben someterse a vigilancia constante. Esto puede suponer el empleo de monitores de televisión ocultos coordinados con las fuerzas de seguridad. Es necesario que la plantilla se reúna con frecuencia con el fin de elaborar actas o archivos detallados para que toda la información se recopile y registre de una forma planificada y forense, lo que facilitará la credibilidad del diagnóstico, que ya ha pasado a ser controvertido en Inglaterra, y la protección del menor.

**TRATAMIENTO.** Una vez que se ha obtenido toda la información de las pruebas complementarias y que se ha confirmado el diagnóstico, el progenitor agresor debe confrontarse con un médico no acusador y la plantilla para ofrecer ayuda. Cualquier intento de abordar el tema puede toparse con resistencia, negación y amenazas. Todos los casos deben denunciarse con prontitud y bien documentados al SPM. Las consecuencias del SMPP comprenden la persistencia de los malos tratos, problemas emocionales, discapacidades crónicas en un 8% de los casos y muerte. El resto de hermanos puede estar o haber estado en riesgo; existe una asociación de este síndrome con muertes inexplicadas de lactantes.

## General

- American Academy of Pediatrics: Guidance for Effective Discipline. *Pediatrics* 1998;101:723-728.
- American Humane Association, Children's Division, 63 Inverness Drive East, Englewood, CO 801 12-51 17; <http://www.amerhumane.org>.
- American Professional Society Against Child Abuse, 407 South Dearborn, Suite 1300, Chicago, IL 60605; <http://www.apsac.org>.
- Block RV: Child Abuse—Controversies and imposters. *Curr Probl Pediatr* 1999;29:249-272.
- Committee on Child Abuse and Neglect, 2nd Committee on Children with Disabilities: Assessment of maltreatment of children with disabilities. *Pediatrics* 2001;108:508-511.
- Drum PD, Cummings P, Krauss MR, et al: Identified spouse abuse as a risk factor for child abuse. *Child Abuse Negl* 2000;24:1375-1381.
- Edwards VJ, Molden GW, Felitti VJ, et al: Relationship between multiple forms of childhood maltreatment and adult mental health in community respondents: Results from the Adverse Childhood Experiences Study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1453-1460.
- Finkelhor D, Ormrod R, Turner H, et al: The victimization of children and youth: A comprehensive, national survey. *Child Maltreat* 2005;10:5-25.
- Giardino A, Alexandor R (eds): *Child Maltreatment: A Clinical Guide and Reference*, 3rd edition. St Louis, CAV Medical Publishing, 2005.
- Meyers JEB, Berliner L, Bricre J, et al (editors): *The APSAC Handbook on Child Maltreatment*, 2nd ed. Thousand Oaks, CA, Sage Publications, 2002.
- National Clearinghouse on Child Abuse and Neglect, 330 C Street SW, Washington, DC 20477; (800) 394-3366; <http://nccanch.aef.hhs.gov>.
- Reece RM, Ludwig S (editors): *Child Abuse: Medical Diagnosis and Management*. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- Teicher ML, Samson JA, Polcari A, McGrenery CE: Sticks, stones, and hurtful words: relative effects of various forms of childhood maltreatment. *Am J Psychiatry* 2006;163(6):993-1000.
- UNICEF: *A League Table of Child Maltreatment Deaths in Rich Nations*. Innocenti Report Card No. 5. New York, UNICEF, September 2003.

## Malos tratos físicos

- American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect: Shaken baby syndrome: Rotational cranial injuries—technical report. *Pediatrics* 2001;108:206-210.

- Barlow J, Stewart-Brown S: Child abuse and neglect. *Lancet* 2005;365:1750-1752.
- Barnes PM, Norton CM, Dunstan FD, et al: Abdominal injury due to child abuse. *Lancet* 2005;366:234-235.
- Bechtel K, Stoessel K, Leventhal JM, et al: Characteristics that distinguish accidental from abusive injury in hospitalized young children with head trauma. *Pediatrics* 2004;114:165-168.
- Block RW, Krebs NF, Committee on Child Abuse and Neglect, and the Committee on Nutrition: Failure to thrive as a manifestation of child neglect. *Pediatrics* 2005;116:1234-1237.
- Boos SC: Constrictive asphyxia: A recognizable form of fatal child abuse. *Child Abuse Negl* 2000;24:1503-1507.
- Cabinum-Foeller E, Fraiser L: Bruising in children. *Lancet* 2005;365:1369-1370.
- Carty HM: Fractures caused by child abuse. *J Bone Joint Surg Br* 1993;75:849-857.
- Geddes JF, Plunkett J: The evidence base for shaken baby syndrome. *Br Med J* 2004;328:719-720.
- Golden MH, Samuels MP, Southall DP: How to distinguish between neglect and deprivation abuse. *Arch Dis Child* 2003;88:105-107.
- Hobbs CJ: Abdominal injury due to child abuse. *Lancet* 2005;366:187-188.
- Kemp AM, Stoodley N, Cobley C, et al: Apnoea and brain swelling in non-accidental head injury. *Arch Dis Child* 2003;88:472-476.
- Labbe J, Calette G: Recent skin injuries in normal children. *Pediatrics* 2001;108:271-276.
- Lantz PE, Sinai SH, Stanton CA, et al: Perimacular retinal folds from childhood head trauma. *Br Med J* 2004;328:754-756.
- Laskey AL, Holsti M, Runyan DK, et al: Occult head trauma in young suspected victims of physical abuse. *J Pediatr* 2004;144:719-722.
- Levene S, Bacon CJ: Sudden unexpected death and covert homicide in infancy. *Arch Dis Child* 2004;89:443-447.
- MacMillan HL, Thomas BF, Jamison E, et al: Effectiveness of home visitation by public-health nurses in prevention of the recurrence of child physical abuse and neglect: A randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365:1786-1792.
- Maguire S, Mann MK, Sibert J, Kemp A: Are there patterns of bruising in childhood which are diagnostic or suggestive of abuse? A systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:182-186.
- Maguire S, Mann MK, Sibert J, Kemp A: Can you age bruises accurately in children? A systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:187-189.
- Mandelstam SA, Cook D, Fitzgerald M, et al: Complementary use of radiological skeletal survey and bone scintigraphy in detection of bony injuries in suspected child abuse. *Arch Dis Child* 2003;88:387-390.
- Marlowe A, Pepin iVG, Byers PH: Testing for osteogenesis imperfecta in cases of suspected non-accidental injury. *J Med Genet* 2002;39:382-386.
- Mei-Zahav M, Uziel Y, Raz J, et al: Convulsions and retinal haemorrhage: Should we look further? *Arch Dis Child* 2002;86:334-335.
- Miola J: Non-accidental injury in children: Making sense of the courts. *Lancet* 2004;364:228-230.
- Nashelsky MB, Dix JD: The time interval between lethal infant shaking and onset of symptoms: A review of the shaken baby syndrome literature. *Am J Forensic Med Pathol* 1995;16:154-157.
- Raiha NK, Soma D: Victims of child abuse and neglect in the U.S. Army. *Child Abuse Negl* 1997;21:759-768.
- Reijneveld SA, van der Wal MF, Brugman E, et al: Infant crying and abuse. *Lancet* 2004;364:1340-1342.
- Southall DP, Samuels MP, Golden MH: Classification of child abuse by motive and degree rather than type of injury. *Arch Dis Child* 2003;88:101-104.
- Vinchon M, Noule N, Tchoto PJ, et al: Imaging of head injuries in infants: Temporal correlates and forensic implications for the diagnosis of child abuse. *J Neurosurg* 2004;101(1 Suppl):44-52.

## Abuso sexual

- Almroth L, Elmusharaf S, El Hadi N, et al: Primary infertility after genital mutilation in girlhood in Sudan: A case-control study. *Lancet* 2005;366:385-391.
- Bays J, Chadwick D: Medical diagnosis of the sexually abused child. *Child Abuse Negl* 1993;17:91-110.
- Berenson AB, Chacko MR, Wiemann CM, et al: A case-control study of anatomic changes resulting from sexual abuse. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:820-831.
- Christian C, Lavelle J, Dejong JL, et al: Forensic evidence findings in prepubertal victims of sexual assault. *Pediatrics* 2000;106:100-104.
- Drach KM, Wientzen J, Ricci LR: The diagnostic utility of sexual behavior problems in diagnosing sexual abuse in a forensic child abuse clinic. *Child Abuse Negl* 2001;25:489-503.

- Heger A, Emans SJ, Muram D (editors): *Evaluation of the Sexually Abused Child*. New York, Oxford University Press, 2000.
- Heppenstall-Heger A, McConnell G, Tieson L, et al: Healing patterns in anogenital injuries: A longitudinal study of injuries associated with sexual abuse, accidental injuries, or genital surgery in the preadolescent child. *Pediatrics* 2003; 112:829-837.
- Holmes WC, Slap GB: Sexual abuse of boys. *JAMA* 1998;280:1855-1862.
- Ingram DM, Iwerter V D, Ingram J1.: The relationship between the transverse hymenal orifice diameter by the separation technique and other possible markers of sex abuse. *Child Abuse Negl* 2001;25:1109-1120.
- Johnson CF: Child sexual abuse. *Lancet* 2004;364:462-470.
- Jones LM, Finkelhor D, Kopiec K: Why is sexual abuse declining? A survey of state protection administrators, 2001. *Child Abuse Negl* 2001; 25:1139-1158.
- Kellogg N, American Academy of Pediatrics Committee on Child Abuse and Neglect: The evaluation of sexual abuse in children. *Pediatrics* 2005; 116:506-512.
- Leder MR, Knight JR, Emans SJ: Sexual abuse: Management strategies and legal issues, 2001. *Contemp Pediatr* 1;5:77-92.
- McCann J, Voris J, Simon M, et al: Perianal findings in prepubertal children selected for nonabuse: A descriptive study. *Child Abuse Negl* 1989; 13:179-193.
- Swanston HY, Tebbutt JS, O'Toole BI, et al: Sexually abused children 5 years after presentation: A case controlled study. *Pediatrics* 1997;100:600-608.

### Síndrome de Münchausen por poderes

- Craft AW, Flail DiVIB: Münchausen syndrome by proxy and sudden infant death. *Br Med J* 2004;328:1309-1312.
- Foreman DM: Detecting fabricated or induced illness in children. *Br Med J* 2005;331:978-979.
- Hall DE, Eubanks L, Meyyazhagen S, et al: Evaluation of covert video surveillance in the diagnosis of Münchausen syndrome by proxy: Lessons from 41 cases. *Pediatrics* 2000;105:1305-1312.
- Rosenberg DA: Münchausen syndrome by proxy: Medical diagnostic criteria. *Child Abuse Negl* 2003;27:421-430.
- Schueier H: Münchausen by proxy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2004;34:121-148.
- Sheridan MS: The deceit continues: An updated literature review of Münchausen syndrome by-proxy. *Child Abuse Negl* 2003;27:431-451.
- Turner J, Reid S: Münchausen's syndrome. *Lancet* 2002;339:346-349.

## Capítulo 37 Fracaso del desarrollo

El fracaso del desarrollo (FD) se diagnostica en aquellos lactantes o niños con un crecimiento corporal significativamente menor que el de otros de su misma edad; a menudo se asocia a un escaso desarrollo general y de la función cognitiva. El FD suele referirse a un crecimiento por debajo del tercer o quinto percentil o a un descenso en la curva de crecimiento que en poco tiempo cruce dos líneas principales de percentiles (es decir, desde por encima del percentil 75 hasta por debajo del 25). El FD orgánico se caracteriza por la presencia de una enfermedad subyacente, mientras que el FD no orgánico o psicosocial suele presentarse en niños menores de 5 años y sin motivo médico conocido que explique el escaso crecimiento.

**EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA.** La prevalencia del FD depende de la muestra de población estudiada. Entre el 5 y el 10% de los lactantes prematuros y de los niños que viven en condiciones de pobreza puede presentar FD. La prevalencia es mucho mayor en los países en vías de desarrollo con tasas elevadas de malnutrición y/o de infección por VIH. También se asocian a este trastorno la disfunción familiar, la privación materna, otros problemas neonatales aparte del bajo peso al nacer y la depresión materna. En los países desarrollados, el FD psicosocial es mucho más frecuente que el de origen orgánico.

Las causas del FD orgánico son numerosas (tabla 37-1); todos los sistemas del organismo pueden intervenir. El FD psicosocial suele producirse en condiciones de pobreza o de escasa interacción entre el niño y

TABLA 37-1. Fracaso del desarrollo: diagnóstico diferencial por sistemas

|  |
|--|
| <b>PSICOSOCIAL/CONDUCTUAL</b>  |
| Dieta inadecuada debido a pobreza/insuficiencia de alimentos, errores en la preparación de la comida   |
| Habilidades parentales escasas (desconocimiento de una dieta suficiente)   |
| Problemas de interacción entre hijos y progenitores (conflictos de autonomía, alimentación coercitiva, depresión materna)  |
| Rechazo de la comida   |
| Rumia  |
| Problemas cognitivos o de salud mental de los progenitores   |
| Maltrato o abandono infantil; privación emocional  |
| <b>NEUROLÓGICO</b>   |
| Parálisis cerebral   |
| Tumores hipotalámicos y de otras localizaciones del SNC  |
| Trastornos neuromusculares   |
| Enfermedades neurodegenerativas  |
| <b>RENAL</b>   |
| Infección del tracto urinario  |
| Acidosis tubular renal   |
| Insuficiencia renal  |
| <b>ENDOCRINO</b>   |
| Diabetes mellitus  |
| Diabetes insípida  |
| Hipotiroidismo/hipertiroidismo   |
| Déficit de hormona de crecimiento  |
| Insuficiencia suprarrenal  |
| <b>GENÉTICO/METABÓLICO/CONGÉNITO</b>   |
| Drepanocitosis   |
| Errores congénitos del metabolismo (acidosis orgánica, hiperamonemia, enfermedades por depósito)   |
| Síndrome alcohólico fetal  |
| Displasias esqueléticas  |
| Cromosomopatías  |
| Síndromes de anomalías congénitas múltiples (VATER, CHARGE)  |
| <b>GASTROINTESTINAL</b>  |
| Estenosis pilórica   |
| Reflujo gastroesofágico  |
| Reparación de una fístula traqueoesofágica   |
| Malrotación  |
| Síndromes de malabsorción  |
| Enfermedad celíaca   |
| Intolerancia a la leche: lactosa, proteínas  |
| Síndromes de insuficiencia pancreática (fibrosis quística)   |
| Colestasis crónica   |
| Enfermedad intestinal inflamatoria   |
| Estados de diarrea congénita crónica   |
| Síndrome de intestino corto  |
| Seudoobstrucción   |
| Enfermedad de Hirschsprung   |
| Alergia alimentaria  |
| <b>CARDÍACO</b>  |
| Cardiopatías cianóticas  |
| Insuficiencia cardíaca congestiva  |
| Anillos vasculares   |
| <b>PULMONAR/RESPIRATORIO</b>   |
| Asma grave   |
| Fibrosis quística; bronquiectasias   |
| Insuficiencia respiratoria crónica   |
| Displasia broncopulmonar   |
| Hiperplasia adenoldeaf/amigdalina  |
| Apnea obstructiva del sueño  |
| <b>VARIOS</b>  |
| Colagenosis vascular   |
| Neoplasias malignas  |
| Inmunodeficiencia primaria   |
| Trasplante   |
| <b>INFECCIONES</b>   |
| Infección perinatal (TORCH)  |
| Infecciones ocultas/crónicas   |
| Infestación por parásitos  |
| Tuberculosis   |
| VIH  |
| CHARGE, Coloboma, cardiopatía, atresia de coanas, retraso del crecimiento y retraso del desarrollo o anomalías del sistema nervioso central, hipoplasia genital, y anomalías del oído y/o hipoacusia; TORCH, toxoplasma, otros, rubéola, citomegalovirus, herpes simple; VATER, defectos vertebrales, ano imperforado, fístula traqueoesofágica, y displasia radial y renal. |

**TABLA 37-2. Causas comunes de malnutrición al principio de la vida****RECÉN NACIDOS**

Fracaso de la lactancia  
Preparación inadecuada de la fórmula  
Fracaso del desarrollo por causas psicosociales  
Síndromes congénitos  
Infecciones prenatales  
Exposición a teratógenos

**LACTANTES PEQUEÑOS**

Fracaso del desarrollo por causas psicosociales  
Depresión materna  
Preparación inadecuada de la fórmula  
Cardiopatía congénita  
Fibrosis quística  
Anomalías neurológicas  
Abandono infantil  
Infecciones recurrentes

**LACTANTES MAYORES**

Enfermedad celíaca  
Intolerancia alimentaria  
Abandono infantil  
Introducción retardada de alimentos adecuados para la edad  
Infecciones recurrentes  
Alergia alimentaria

**DESPUÉS DE LA LACTANCIA**

Enfermedades crónicas adquiridas  
Niños muy distraíbles  
Entorno inadecuado a la hora de comer  
Dieta inadecuada  
Infecciones recurrentes

los padres; en ocasiones aparece ante una situación de estrés familiar grave, como el maltrato infantil o de la pareja. También pueden darse juntos los factores etiológicos orgánicos y no orgánicos, por ejemplo, en niños que son víctimas de maltrato y abandono o en bebés prematuros de temperamento difícil, así como en huérfanos de madres infectadas por el VIH, infectados a su vez por este virus.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La presentación clínica del FD comprende desde la incapacidad de alcanzar la talla y el peso adecuados a la edad, hasta la existencia de alopecia, pérdida de grasa subcutánea, reducción de la masa muscular, dermatitis, infecciones recurrentes y malnutrición (marasmo y kwashiorkor; v. cap. 43) [tabla 37-2]. En los países desarrollados la forma de presentación más corriente consiste en un escaso crecimiento detectado en la consulta ambulatoria; en los países en vías de desarrollo, lo más frecuente es observar infecciones recurrentes, marasmo y kwashiorkor.

En función de la gravedad, el lactante con FD puede presentar extremidades delgadas, una cara estrecha, costillas prominentes y emaciación de las nalgas. El abandono de la higiene puede evidenciarse por exantema del pañal, piel sin lavar, impétigo no tratado, uñas sucias y sin cortar, o ropa sucia (v. cap. 36). La presencia de un occipucio aplanado y desprovisto de pelo puede indicar que el niño ha estado tumbado de espaldas. Este aplanamiento puede deberse a que se ha dejado al niño sin atención durante períodos prolongados, o a una colocación destinada a evitar el síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL, v. cap. 372). Es frecuente encontrar retrasos del desarrollo social y del lenguaje. Otros hallazgos pueden consistir en la evitación del contacto ocular, una cara inexpresiva, hipotonía y la ausencia de una respuesta de abrazo.

El grado de FD suele medirse calculando cada parámetro de crecimiento (peso, talla y proporción peso/talla) como porcentaje del valor medio para una edad dada, en función de la oportuna gráfica de crecimiento. A menudo no se dispone de gráficas de crecimiento adecuadas para niños con problemas médicos específicos; en estos casos es fundamental hacer mediciones seriadas. En lactantes prematuros debe aplicarse una corrección según el grado de prematuridad. Para el cálculo de su percentil de crecimiento debe usarse la edad corregida en vez de la cronológica hasta que el niño tenga 1 o 2 años de edad corregida.

En cuanto al peso, el FD se considera leve, moderado o grave cuando los valores del niño son del 75-90%, 60-74% o de menos del 60% del estándar respectivamente. Para la altura, existe FD leve cuando el pacien-

**TABLA 37-3. Enfoque del fracaso del desarrollo en función de los signos y síntomas**

| ANAMNESIS/EXPLORACIÓN FÍSICA                         | CONSIDERACIÓN DIAGNÓSTICA  |
|--|--|
| El niño escupe, vomita o rechaza la comida           | Reflujo gastroesofágico, amigdalitis crónica, alergias alimentarias        |
| Diarrea, heces grasas                                | Malabsorción, parásitos intestinales, intolerancia a las proteínas lácteas |
| Ronquidos, respiración bucal, hiperplasia amigdalina | Hipertrofia adenoidea, apnea obstructiva del sueño                         |
| Sibilancias recurrentes, infecciones pulmonares      | Asma, aspiración, alergia alimentaria                                      |
| Infecciones recurrentes                              | VIH o inmunodeficiencias congénitas  |
| Viajes o procedencia de países en vías de desarrollo | Infecciones parasitarias o bacterianas del tracto gastrointestinal         |

3 de Frank D, Silva M: Failure to thrive: Myth and method. *Contemp Pediatr* 993;10:114-133.

te alcanza el 90-95% del valor estándar, FD moderado cuando llega al 85-89% y grave con menos del 85%. Y respecto a la relación talla/peso, los valores para FD leve son del 81-90%, para moderado del 70-80% y para grave de menos del 70% del estándar. En el curso del FD, el valor que primero disminuye es el porcentaje de peso para una edad dada comparado con el valor estándar, seguido de una disminución de la altura para esa edad. Los niños con malnutrición crónica suelen tener un peso normal para su estatura porque ambos están reducidos.

**DIAGNÓSTICO.** La historia, la exploración física y la observación de la relación padres-niño suelen sugerir el diagnóstico (fig. 37-1). La interacción padres-niño, sobre todo respecto a la alimentación, a menudo es fundamental para el diagnóstico de FD psicosocial.

Las causas de crecimiento insuficiente son: 1) los padres no aportan las calorías necesarias, 2) el niño no ingiere suficientes calorías y 3) el niño no retiene las calorías adecuadas. Las razones por las que los padres u otros cuidadores no proporcionan una alimentación suficiente o adecuada consisten en falta de instrucción, depresión parental, creencias dietéticas erróneas o falta de comida. La historia dietética en los lactantes con abandono nutricional puede ser inadecuada, debido a que los progenitores dan una información errónea al médico, según la cual el bebé está recibiendo las calorías adecuadas. En los lactantes pequeños es primordial realizar una historia dietética detallada, que incluya en qué consiste la dieta, la frecuencia con que come el niño y cómo responden los padres cuando el niño llora o duerme durante un tiempo prolongado. Los niños pueden tener dificultad para deglutir si presentan una disfunción motora oral, anomalías anatómicas, disfunción cardiopulmonar o hiperplasia amigdalina y adenoidea con infecciones recurrentes. Los vómitos, la diarrea y la malabsorción son causas generales de absorción calórica inadecuada. Puede ser útil orientar el diagnóstico según la edad (v. tabla 37-2) o los signos y síntomas (tabla 37-3).

La observación de la madre y del lactante puede ser útil. En el FD psicosocial, la cantidad de tiempo que la madre dedica a sostener a su hijo o a jugar y hablar con él suele ser limitado o inadecuado. Una madre enfadada o deprimida puede alimentar a su bebé con una fuerza innecesaria (lo que puede provocar un desgarramiento del frenillo y una aversión a la alimentación) o con apatía, sin establecer contacto ocular ni una interacción positiva.

Las pruebas de laboratorio muchas veces carecen de utilidad en los niños con FD, por lo que deben utilizarse con prudencia. Un hemograma completo, la concentración de plomo y un análisis de orina son unas pruebas iniciales razonables. La edad ósea suele ayudar a distinguir la talla baja familiar (edad ósea equivalente a edad cronológica) de las anomalías endocrinas o nutricionales (la edad ósea es menor que la cronológica). En los niños menores de 2 años de edad con signos de posible maltrato físico, está indicado realizar un estudio de todo el esqueleto. Si la historia o la exploración física lo aconsejan, deben realizarse otras pruebas, como un estudio de la función tiroidea, pruebas de reflujo gastroesofágico y de malabsorción, aminoácidos y ácidos orgánicos, búsqueda de VIH o de otras etiologías infecciosas o un test del sudor (fibrosis quística) (v. fig. 37-1). Los clínicos deberían tener en cuenta que la enfermedad celíaca es más prevalente de lo que antes se pensaba, y debería considerarse en los lactantes y niños con FD y/o talla baja. Además, debido a la posibilidad de enfermedades alérgicas y a la disponibilidad de una prueba de radioalergoadsorción (RAST) cuantitativa, debería considerarse la valoración de una alergia alimentaria.



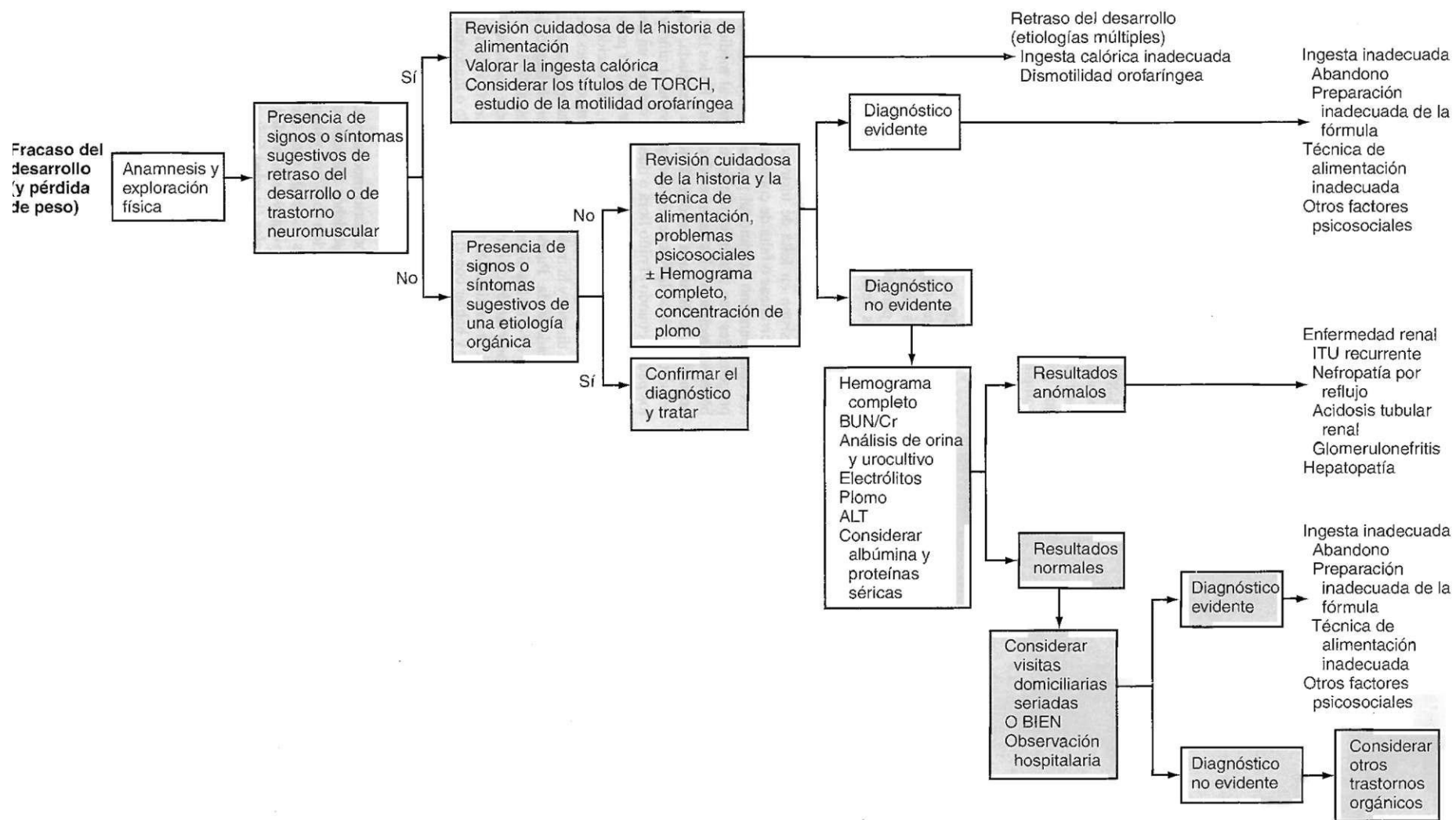


Figura 37-1. Algoritmo para la evaluación secuencial de un niño con fracaso del desarrollo (y pérdida de peso). ITU, infección del tracto urinario; TORCH, toxoplasma, otras, rubéola, citomegalovirus, herpes simple. (Modificada de Pomeranz AJ, Busey SL, Sabnis S, y cols, [eds.]: *Pediatric Decision-Making Strategies to Accompany Nelson Textbook of Pediatrics*. Filadelfia, WB Saunders, pág. 313.)

La hospitalización está indicada en caso de malnutrición grave, evaluación diagnóstica y pruebas de laboratorio adicionales, falta de recuperación del retraso del crecimiento y evaluación negativa de la interacción padre-niño durante la alimentación. Los padres de niños con FD orgánico deben sentirse seguros con el diagnóstico y el tratamiento antes de recibir el alta. Si se sospecha un FD psicosocial, los niños suelen hospitalizarse y reciben una dieta ilimitada adecuada para la edad durante alrededor de 1 semana, por lo general con cerca de 150 kcal/kg (peso ideal) cada 24 horas. Los objetivos de la hospitalización son conseguir la recuperación del crecimiento (por lo general, más de 30 g/día durante la primera semana en los lactantes pequeños) y educar a los padres sobre los alimentos adecuados y la forma de dar de comer. El plan de cuidados debería incluir la realización de un gráfico detallado de la ingesta y el peso, así como la observación del estilo que tiene la madre de alimentar al niño y sus interacciones con él. El personal debería instruir a la madre para mejorar las conductas.

Tanto en el FD orgánico como en el psicosocial, las comidas en el hospital deben imitar al tratamiento que se hará en el hogar una vez dada el alta.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento del FD requiere conocer todos los factores que contribuyen al crecimiento de un niño: el estado de salud y nutrición, la situación familiar y la interacción entre los padres y el niño. Al margen de la causa, es importante un ambiente adecuado en el hogar para la alimentación. Los niños con malnutrición grave deben ser realimentados cuidadosamente.

En los niños con FD orgánico, hay que tratar la enfermedad subyacente. El tipo de suplemento calórico debe basarse en la gravedad del FD y en la enfermedad subyacente. Por ejemplo, en niños con insuficiencia renal\* debe controlarse con cuidado la cantidad de proteínas de la dieta. La respuesta al suplemento calórico depende del diagnóstico específico, el tratamiento médico y la gravedad del FD.

En lactantes mayores y niños pequeños con FD psicosocial, el tiempo para la comida debe ser de unos 20-30 minutos, hay que dar los alimentos sólidos antes que los líquidos, reducir al mínimo las distracciones del entorno y es bueno que el niño coma con otras personas, sin obligarle a comer. Debe limitarse la ingestión de agua, zumos, bebidas carbonatadas y bebidas de bajo contenido calórico y poner énfasis en los alimentos ricos en calorías, como la mantequilla de cacahuete, la leche entera, el queso y los frutos secos. La regla de los treses es bastante útil: 3 comidas, 3 tentempiés y 3 cosas que escoja el niño. A veces son necesarios suplementos dietéticos altos en calorías, o líquidos de alto contenido calórico que contengan leche entera, o fórmulas con más de 70 calorías por cada cien gramos. El aumento de peso en respuesta a una alimentación con suficientes calorías suele confirmar el diagnóstico de FD psicosocial.

**PRONOSTICO.** El FD durante el primer año de vida resulta especialmente ominoso, al margen de la causa. El crecimiento máximo del cerebro después del nacimiento se produce durante los primeros 6 meses de vida. El cerebro crece durante el primer año de vida tanto como durante el resto de la infancia. Alrededor de un 33% de los niños con FD psicosocial tiene retraso del desarrollo y presenta problemas sociales y emocionales. El pronóstico de niños con FD orgánico es más variable, en función del diagnóstico específico y de la gravedad del FD. Una evaluación continuada y el control del desarrollo cognitivo y emocional, junto con un tratamiento adecuado, son necesarios en todos los niños con FD.

Alaimo K, Olson CM, Frongillo EA Jr: Food insufficiency and American school-aged children's cognitive, academic, and psychosocial development. *Pediatrics* 2001;108:44-53.

Fleisher DR: Comprehensive management of infants with gastroesophageal reflux and failure to thrive. *Curr Probl Pediatr* 1995;25:247-253.

Frank D, Silva M: Failure to thrive: Myth and method. *Contemp Pediatr* 1993;10:114-133.

Jolley CD: Failure to thrive. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003; 33:183-206.

Kelleher KJ, Casey PH, Bradley RH, et al: Risk factors and outcomes for failure to thrive in low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1993;91:941-948.

Maggioni A, Lifshitz F: Nutritional management of failure to thrive. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:791-810.

National Institutes for Health: Consensus Development Conference on Celiac Disease. Available at [http://consensus.nih.gov/cons/118/118cdc\\_intro.htm](http://consensus.nih.gov/cons/118/118cdc_intro.htm) Accessed June 22, 2006.

Olson AL, Dietrich AJ, Prazar G, et al: Two approaches to maternal depression screening during well child visits. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26:169-176.

Tanner EM, Finn-Stevenson M: Nutrition and brain development: Social policy implications. *Am J Orthopsychiatry* 2002;72:182-193.

Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al: Update of guidelines for the use of growth hormone in children: The Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 2003;143:415-421.

## Capítulo 38 ■ Alteraciones del desarrollo y enfermedades crónicas Paul H. Wise

Las alteraciones del desarrollo y las enfermedades crónicas representan en la actualidad una mayor proporción de morbilidad infantil que en otras épocas. Este incremento de su relevancia se debe a la espectacular reducción de las enfermedades infecciosas agudas en los niños, asociada a un aumento moderado de la prevalencia de enfermedades crónicas en las últimas décadas. Esta epidemiología cambiante pone a los clínicos que cuidan de los niños ante retos y oportunidades que redefinirán cada vez más la naturaleza y la finalidad de la práctica pediátrica y de las políticas sanitarias pediátricas.

### PERSPECTIVA

**DEFINICIONES.** Una enfermedad crónica se define por su duración, generalmente como una alteración de la salud que persiste durante más de 3 meses. También se deben considerar algunas enfermedades como crónicas en función de sus características y de su duración prevista. Algunas categorías de enfermedades como el eccema, el trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), la parálisis cerebral, la leucemia y la artritis suelen clasificarse como enfermedades crónicas tan sólo por su diagnóstico. Debido a que la naturaleza y gravedad de estas enfermedades definidas categóricamente puede variar en gran medida, también debe utilizarse alguna medida de gravedad o de impacto sobre la vida diaria a la hora de valorar las enfermedades crónicas en los niños. El impacto específico sobre la función que genera una enfermedad se denomina limitación funcional. El término discapacidad suele referirse al impacto social de una afección sobre la vida diaria del niño, y se evalúa habitualmente midiendo las limitaciones de la capacidad del niño para participar en las actividades previstas, como acudir a la escuela, los juegos y deportes apropiados según la edad o las funciones y rituales de la comunidad. El término niños con necesidades especiales de asistencia sanitaria (NNEAS) es una denominación para referirse a aquellos que tienen un riesgo o que presentan una enfermedad crónica física, del desarrollo, conductual o emocional y que también requieren servicios sanitarios y relacionados de un tipo o cantidad que exceden a los que suelen necesitar los niños.

### DESARROLLO. ENFERMEDADES CRÓNICAS Y DISCAPACIDADES DEL DESARROLLO EN LOS NIÑOS

En los niños, la naturaleza y cadencia de los cambios del desarrollo dan forma y remodelan el impacto final de las enfermedades crónicas sobre la vida diaria. En la lactancia, los trastornos crónicos pueden afectar tanto al crecimiento como al desarrollo. El fracaso del desarrollo es una manifestación habitual, pues las enfermedades crónicas pueden afectar a la alimentación y los requerimientos metabólicos (v. cap. 37). Los lactantes con enfermedades crónicas también pueden fatigarse con facilidad y es posible que sean menos sensibles a sus cuidadores y a su entorno, como los lactantes sanos. Los trastornos en este período también pueden tener efectos duraderos, pues pueden influir en los procesos de desarrollo en períodos críticos de la maduración de los sistemas, como los de la visión

y la audición. En la **primera infancia**, las enfermedades crónicas pueden alterar las progresiones normales del desarrollo, como los hitos medidos, el habla y la exploración que el niño realiza de su entorno. Los episodios frecuentes de enfermedades y hospitalizaciones también pueden alterar las relaciones normales entre los progenitores y sus hijos, haciendo que el progenitor piense de forma duradera que el niño es muy vulnerable, aunque todo el peligro real haya pasado. En la **edad preescolar**, el niño tiende a relacionar su enfermedad con las consecuencias de su propia conducta, sobre todo si han desobedecido las normas paternas: *la enfermedad como castigo* de las transgresiones conductuales. Después, durante el **período intermedio de la enseñanza primaria**, los niños comienzan a contemplar la enfermedad como resultado de agentes externos, como microorganismos, que entran en el organismo: *la enfermedad como combate*, en la que los microorganismos están inmersos en una batalla continua. Los **preadolescentes y adolescentes** desarrollan un sentido más abstracto de las causas de las enfermedades, sobre todo como interacción de la herencia, funciones orgánicas y el ambiente externo: *la enfermedad como sentirse mal*, con la confluencia de los síntomas en unos estados somáticos y emocionales más amplios. Esta progresión del desarrollo debería ayudar a guiar al clínico a la hora de tratar las preocupaciones del niño y a elaborar los materiales educativos dirigidos a los niños con trastornos crónicos específicos.

Muchos niños que tienen enfermedades crónicas adquieren unos conocimientos muy sofisticados sobre la jerga médica y las rutinas terapéuticas asociadas con su enfermedad, lo que puede ocultar una mala comprensión de las causas e implicaciones de su enfermedad y enmascarar las creencias y miedos relacionados con la salud típicos de los niños de su edad y estado de desarrollo. El nivel cognitivo del niño puede que no se traduzca en un mayor cumplimiento de las recomendaciones médicas. Los adolescentes son los que más pueden mostrar una conducta de rebeldía y el peor cumplimiento de los consejos para reducir los riesgos y de las pautas de medicación, a pesar de que poseen las capacidades cognitivas más avanzadas para comprender su enfermedad y sus consecuencias.

Los clínicos deben prestar una atención especial a las necesidades del niño y de la familia durante varias **transiciones del desarrollo** críticas. El alta del hospital suele ser un momento de necesidades cruciales, sobre todo si la hospitalización ha sido prolongada, en la primera ocasión que se establece el diagnóstico, o si se requieren cuidados domiciliarios significativos. Es esencial que los profesionales de atención primaria establezcan un seguimiento estrecho tras el alta hospitalaria, pues pueden producirse exacerbaciones agudas y las pautas médicas elaboradas por el personal hospitalario pueden encontrar obstáculos imprevistos con el paso del tiempo. Un segundo período de transición difícil tiene lugar cuando el progenitor u otro cuidador con la responsabilidad fundamental del cuidado diario del niño empieza a trabajar. Es probable que se solicite a los profesionales de atención primaria que ayuden a las familias a planificar adecuadamente la asistencia de los niños y que proporcionen la información y los consejos médicos necesarios al centro encargado de cuidar del niño. Una transición especial se produce al comenzar la etapa escolar. Los profesionales sanitarios a menudo ayudan a garantizar que el personal escolar esté sensibilizado ante las necesidades del niño y a que su personal esté preparado para posibles emergencias y que pueda administrar las medicaciones o servicios que sea necesario prestar en el ámbito escolar. Una cuarta transición tiene lugar en la adolescencia. Los trastornos crónicos pueden complicar las dificultades habituales con las que se enfrentan los adolescentes y sus familias, como la toma de riesgos, el consumo de drogas y alcohol, las relaciones con los compañeros y la sexualidad incipiente. La quinta transición, que suele ser la más difícil, es el paso de la adolescencia a la vida adulta. Además del envejecimiento de los padres, los adultos jóvenes con enfermedades crónicas suelen perder el beneficio de los programas públicos que han usado durante mucho tiempo mientras han sido niños y adolescentes, lo que puede complicar la ya compleja tarea de buscar la independencia personal y económica.

## PROGRAMAS PÚBLICOS RELEVANTES PARA LOS NIÑOS CON ENFERMEDADES Y DISCAPACIDADES CRÓNICAS

En Estados Unidos hay varios programas públicos que pueden proporcionar ayuda a las familias de los niños que tienen enfermedades crónicas. Varios de ellos ofrecen cobertura de asistencia sanitaria. Medicaid,

Título XIX de la Ley de Seguridad Social estadounidense, es el principal programa de seguro sanitario público para los niños pobres. Sus beneficiarios se eligen en función de los ingresos y patrimonio de las familias. Las normativas federales requieren que los niños menores de 6 años de edad sean beneficiarios si sus ingresos caen por debajo de la línea de pobreza federal, que en 2005 era de 19.350 dólares de ingresos anuales para una familia de 4 miembros. Para los niños mayores y adolescentes, los requisitos de ingresos suelen ser más estrictos, pero pueden variar considerablemente de un estado a otro. En todos los estados se cubre una serie de servicios, como vacunaciones, detección selectiva, servicios médicos, hospitalizaciones y la mayoría de las medicaciones. Existe una gran variación interestatal en cuanto a la cobertura de la asistencia dental, las gafas, equipamiento como sillas de ruedas o dispositivos de monitorización, así como servicios domiciliarios y otras ayudas. Existen programas, como el **SCHIP** (acrónimo de **Programa Estatal de Seguro Sanitario Infantil**), dirigidos a ayudar a las familias cuyos ingresos son demasiado elevados para beneficiarse de Medicaid, pero demasiado bajos para esperar de forma razonable que puedan permitirse la cobertura del mercado privado. El programa SCHIP proporciona a los estados una autonomía considerable a la hora de determinar los servicios que se cubren, que en la mayoría de los estados están mucho más restringidos que los abarcados por Medicaid. El programa **SSI** (acrónimo de **Ingresos de Seguridad Suplementarios**) proporciona ayuda en metálico y cobertura mediante Medicaid a las familias cuyos hijos tienen discapacidades físicas, mentales o del desarrollo graves. Los estados también administran fondos federales destinados a los servicios sanitarios maternos e infantiles del **Título V** de la ley de Seguridad Social. Estos programas proporcionan varios servicios clínicos y de coordinación para los niños que tienen enfermedades crónicas y discapacidades del desarrollo. La ley **IDEA** (ley para la Educación de Personas con Discapacidad) establece que todos los niños con discapacidades reciban una educación apropiada en el entorno menos restrictivo posible y financie varios programas de intervención precoz y de educación especial. Los programas de **Intervención Precoz** proporcionan una serie de servicios directos para los niños menores de 3 años de edad con enfermedades crónicas o necesidades de desarrollo. Estos servicios van dirigidos a potenciar los progresos de desarrollo de los niños participantes y suelen ofrecer un apoyo significativo centrado en la familia, así como servicios educativos.

## 38.1 • ENFERMEDADES CRÓNICAS EN LA INFANCIA

### • Paul H. Wise

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los patrones de las enfermedades crónicas en la infancia son complejos y dinámicos. A diferencia de los procesos crónicos en adultos, las enfermedades crónicas graves en los niños son relativamente infrecuentes y muy heterogéneas. Esto tiene implicaciones profundas para la organización de los servicios sanitarios infantiles, pues los pediatras tienen la difícil tarea de identificar y cuidar de los niños que presentan afecciones infrecuentes y variadas. Por consiguiente, los servicios de asistencia sanitaria infantil han pasado a depender mucho más de programas estandarizados de detección selectiva y de sistemas protocolizados de derivación a programas de asistencia especializada regional que los sistemas sanitarios para adultos. La pediatría se ha caracterizado por un progreso rápido en la prevención de enfermedades agudas graves y en la prolongación de la vida de niños que previamente habrían fallecido por su enfermedad en etapas precoces de su vida. Estos factores han hecho que la epidemiología infantil sea mucho más dinámica que la de los adultos.

Los datos de un estudio nacional estadounidense sugieren que alrededor del 30% de todos los niños tiene algún tipo de enfermedad crónica. Si se excluyen las alergias, el eccema, las alteraciones visuales leves y otras afecciones con poca probabilidad de provocar consecuencias graves, entre el 15 y el 20% de todos los niños tiene un trastorno crónico físico, del aprendizaje o del desarrollo. Los varones tienen tasas superiores de enfermedades crónicas que las mujeres. Existe una variación considerable en cuanto a la naturaleza y la gravedad de las enfermedades crónicas en los niños (tabla 38-1). El trastorno crónico grave más frecuente es el asma. Más del 12% de los niños ha recibido un diagnós-

TABLA 38-1. Prevalencia y limitación de la actividad por varias enfermedades crónicas seleccionadas en niños (&lt;18 años de edad, Estados Unidos, 2000-2003)

| ENFERMEDAD                             | NÚMERO (MILES) | PREVALENCIA (POR 100.000 NIÑOS) | LIMITACIÓN DE LA ACTIVIDAD <sup>1</sup> [% DE NIÑOS CON LA ENFERMEDAD] |
|--|----------------|---------------------------------|--|
| Asma                                   | 9.017          | 12.419                          | 6,9  |
| TDAH/TDA                               | 4.034          | 6.078                           | 5,5  |
| Retraso del desarrollo                 | 2.061          | 3.145                           | 16,7   |
| Cardiopatías congénitas y de otro tipo | 957            | 1.318                           | 9,76   |
| Retraso mental                         | 447            | 677                             | 27,7   |
| Parálisis cerebral                     | 273            | 375                             | 36,24  |
| Autismo                                | 234            | 322                             | 18,2   |
| Drepanocitosis                         | 151            | 209                             | 23,91  |
| Diabetes                               | 120            | 166                             | 4,8  |
| Síndrome de Down                       | 104            | 141                             | 23,9   |
| Artritis                               | 73             | 101                             | 37,11  |
| Distrofia muscular                     | 35             | 48                              | 81,3   |
| Fibrosis quística                      | 29             | 40                              | 33,9   |

<sup>1</sup>Presencia de una alteración o problema de salud que limita la capacidad de gatear, caminar, correr o jugar.

Cifras basadas en una muestra nacional ajustada por el peso y la edad. TDA, Trastorno por déficit de atención; TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Datos del National Health Interview Survey, 2000-2003, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control.

tico de asma en algún momento de su vida; la mitad de estos niños ha experimentado síntomas de asma en los 12 meses previos (v. cap. 143). En alrededor del 6% de los niños se ha descrito la presencia de un diagnóstico de TDAH (v. cap. 31). El sobrepeso no suele incluirse como una enfermedad, aunque casi el 17% de todos los niños de 6-19 años tiene un índice de masa corporal superior al percentil 95 (v. cap. 44). En la actualidad no se dispone de datos nacionales fiables sobre la depresión mayor en la infancia; algunas estimaciones sugieren una prevalencia de alrededor del 5% en niños de 9-17 años (v. cap. 25).

La gravedad y el impacto de las enfermedades crónicas pueden variar ampliamente (v. tabla 38-1). Alrededor del 8% de todos los niños tiene limitaciones de la actividad debidas a una o más enfermedades crónicas. De estos niños, alrededor del 40% tiene trastornos del desarrollo o del aprendizaje, el 35% tiene enfermedades físicas crónicas y el 25% refiere afecciones psiquiátricas crónicas. Alrededor del 2% de los niños tiene trastornos crónicos y una limitación de la actividad lo bastante grave como para cumplir los criterios que les permitan beneficiarse del programa SSL. Cerca de un 13% de todos los niños cumple con los criterios de enfermedades crónicas y de necesidades elevadas de servicios de la definición de NNEAS.

Estas cifras actuales de prevalencia representan un incremento sustancial de las enfermedades crónicas infantiles en las últimas décadas. Mientras que alrededor del 8% de los niños presentaba una enfermedad crónica que limitaba sus actividades en 2003, la cifra comparable en 1960 era sólo del 2%. Aunque el aumento de las enfermedades crónicas infantiles se debe probablemente en parte a los cambios metodológicos de los estudios, las mejoras diagnósticas y la mayor concienciación pública de los trastornos conductuales y del desarrollo, existen evidencias firmes de que la prevalencia de algunas enfermedades crónicas infantiles significativas ha aumentado. Las tasas de asma se incrementaron de menos del 4% en 1980 a alrededor del 13% en 2003. La prevalencia de TDAH y autismo también se ha elevado considerablemente. Aunque las mejoras de la supervivencia de los lactantes y niños pequeños prematuros, con anomalías congénitas y trastornos genéticos, también han contribuido a la elevación de las tasas de prevalencia, esta causa sólo supone una pequeña proporción de todas las enfermedades crónicas infantiles.

Las enfermedades crónicas suponen una porción creciente de enfermedades graves, hospitalizaciones y mortalidad entre los niños estadounidenses. Los menores con enfermedades crónicas sufren cuatro veces más hospitalizaciones y pasan siete veces más días ingresados que aquellos sin estas afecciones. Se estima que las enfermedades crónicas justifican la mayoría de las hospitalizaciones de causa no traumática en los niños, cifra que ha aumentado más del doble en las últimas 4 décadas. Los ingresos múltiples en un año concreto también han experimentado un incremento sustancial. La mayoría de los fallecimientos no relacionados con traumatismos en los niños se debe en la actualidad a trastornos crónicos. Este cambio histórico en la distribución de la hospitalización y la mortalidad pediátrica refleja no sólo el aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas infantiles, sino también las reducciones marcadas de la incidencia de los trastornos pediátricos agudos graves.

Las enfermedades crónicas también contribuyen de un modo más profundo a las **disparidades sociales** en la salud infantil. Existen datos

algo contradictorios sobre la asociación de pobreza y la prevalencia de enfermedades crónicas en los niños, aunque la mayoría de los estudios sugieren una elevación moderada entre los niños pobres. Los niños pobres y de origen afroamericano tienen mayores limitaciones de su actividad debido a enfermedades crónicas. Los niños adscritos a programas de ayuda económica de asistencia social tienen mayor probabilidad de presentar una enfermedad crónica que en los años previos. Aunque la prematuridad y los homicidios siguen siendo las principales causas de la elevada mortalidad en los niños afroamericanos en Estados Unidos, las enfermedades crónicas se han convertido en la etiología de mayor crecimiento en las últimas dos décadas.

## MAYORES NECESIDADES DE LOS NIÑOS CON ENFERMEDADES CRÓNICAS Y SUS FAMILIAS

Aunque la naturaleza y la gravedad de las enfermedades crónicas en los niños es bastante heterogénea, existen unas consideraciones clínicas significativas comunes a casi todas estas afecciones, con independencia de sus diagnósticos específicos o grupo de especialidad.

**COSTES ECONÓMICOS.** La asistencia que requieren los niños con enfermedades crónicas graves suele asociarse a unos costes económicos elevados. La mayoría de los estados dispone de algún mecanismo para facilitar la cobertura sanitaria infantil, aunque la naturaleza y el alcance de estos programas varía de forma considerable. Cada vez más planes de seguros sanitarios privados y públicos requieren deducciones y copagos, que pueden acumularse rápidamente en niños con enfermedades crónicas. Algunos planes ofrecen cobertura hasta un coste determinado, un período de hospitalización, o para un cierto número de consultas especializadas. Una vez alcanzado este cupo, una mayor proporción de todos los costes puede recaer sobre la familia. De especial relevancia para los niños con enfermedades crónicas graves es el hecho de que muchos procedimientos, pautas terapéuticas o fármacos nuevos pueden considerarse «experimentales» por parte de algunas aseguradoras, y no incluirse en la cobertura. Las políticas de cobertura sanitaria suelen generar fuertes incentivos para realizar una asistencia hospitalaria en lugar de ambulatoria, incluso cuando esta última sea la que está indicada. Las consultas médicas y hospitalizaciones frecuentes pueden interferir con el trabajo de los progenitores y deteriorar su rendimiento y seguridad laboral.

**GESTIÓN CLÍNICA COMPLEJA.** Los niños con trastornos crónicos graves suelen requerir un tratamiento clínico intenso tanto en el entorno extrahospitalario como en el hospital. La vigilancia estrecha de la progresión de la enfermedad, los síntomas y el funcionamiento, así como de los efectos adversos de la medicación requiere una comunicación y consultas frecuentes. La gestión de los ingresos hospitalarios y de los planes de alta también puede resultar compleja e implicar a varios clínicos y recursos extrahospitalarios. A medida que la presión para reducir la hospitalización se incrementa, la carga de los sistemas de asistencia ambulatoria crece en consonancia. Un enfoque descoordinado de la multitud de consultas clínicas necesarias puede suponer una carga muy elevada para



la familia y puede socavar incluso los intentos más comprometidos de la familia para cumplirlas.

**Dolor.** Muchas enfermedades crónicas se caracterizan por crisis constantes o episódicas de dolor intenso que puede alterar el estado afectivo del niño e interferir con la mayoría de las actividades cotidianas, como la escuela, las actividades sociales y los patrones de sueño (v. cap. 77). La valoración del dolor en los niños pequeños o en aquellos con trastornos del desarrollo puede ser difícil; los padres u otros cuidadores suelen tener una percepción significativa de la localización y la gravedad del dolor de sus hijos. Debido a que el dolor crónico grave es relativamente infrecuente en los niños, muchos pediatras pueden carecer de experiencia con el tratamiento analgésico y requieren la participación de especialistas o de programas regionales con experiencia en este campo. El peaje emocional que pagan los progenitores de niños con dolor crónico también puede ser muy elevado y requiere una atención estrecha por parte del personal médico.

**Aspectos conductuales y de ajuste.** Aunque las enfermedades crónicas infantiles aumentan la probabilidad de que presenten problemas psicológicos y conductuales, la mayoría de los niños con dichas enfermedades tendrán el mismo nivel de problemas de ambos tipos que el resto de los niños de su edad. Es más probable que los problemas conductuales y de ajuste se produzcan cuanto más precoz sea el inicio de la enfermedad, sobre todo si ésta aparece en la lactancia. El riesgo de problemas psicológicos y conductuales no parece estar asociado a la gravedad de la enfermedad crónica per se. Estos efectos pueden producirse con todos los diagnósticos, aunque son más profundos en los trastornos que afectan al sistema nervioso central, como la parálisis cerebral, traumatismos craneales y complicaciones relacionadas con los tratamientos que afectan al cerebro, como la quimioterapia antineoplásica. Los niños con una gran habilidad cognitiva parecen ser menos propensos a desarrollar problemas conductuales o de ajuste. Los conflictos y enfermedades mentales familiares, sobre todo la depresión materna, se han asociado a un mayor riesgo de consecuencias psicológicas y conductuales.

**Impacto sobre las familias.** Al igual que todos los niños, un niño con una enfermedad crónica supone una mezcla de dificultades y de alegría para la familia. La presencia de una enfermedad crónica puede añadir cargas adicionales, que pueden expresarse de diversas formas. En primer lugar, los requisitos diarios de cuidados nunca deberían subestimarse, sobre todo cuando el niño es incapaz de realizar tareas como bañarse, vestirse, hacer sus necesidades y alimentarse. En segundo lugar, los cuidados que necesita el niño con enfermedad crónica pueden desviar la atención requerida por los hermanos y alterar la dinámica familiar normal. En tercer lugar, la carga final que afrontan las familias de niños con enfermedades crónicas es el peaje emocional que exigen los esfuerzos diarios, el dolor y, en ocasiones, el fallecimiento precoz que puede implicar la enfermedad crónica. En cuarto lugar, entre los atributos más difíciles de la enfermedad crónica infantil se encuentra la inherente impredecibilidad de su evolución y de su impacto final. Los clínicos deberían ser sensibles a lo difícil que puede ser vivir con un niño cuya afección puede empeorar en cualquier momento y sin causa aparente. En quinto lugar, los niños con enfermedades crónicas graves y sus progenitores pueden albergar intensas esperanzas de nuevos descubrimientos o de la intervención divina. Los clínicos deberían comprender la relevancia de estas esperanzas para las familias a su cargo y deberían explorar las esperanzas relacionadas con unos logros menores y más secuenciados, como ir a la escuela, hacer deportes o participar en un viaje especial.

**Cuidados integrales y hogar médico.** Todos los niños requieren un clínico que asuma la responsabilidad de sus necesidades de asistencia sanitaria integral. Para cumplir con esta responsabilidad, se recomienda una aplicación coordinada de una serie de componentes prácticos esenciales, que en su conjunto suele denominarse hogar médico. Aunque estos elementos son esenciales para todos los niños, adquieren una relevancia especial para aquellos con trastornos crónicos y se explican a continuación.

**Servicios preventivos.** La asistencia primaria es un componente esencial de la asistencia sanitaria para los niños con enfermedades crónicas. Este requisito puede pasarse por alto con facilidad cuando se tratan las necesidades más especializadas de estos pacientes. Los niños con enfermedades crónicas suelen estar peor vacunados que sus homólogos sanos. El programa de atención del niño sano puede verse alterado por las consultas motivadas por las exacerbaciones agudas del trastorno crónico y los clínicos pueden posponer las vacunaciones debido al temor

generalmente inapropiado de que la enfermedad crónica o sus síntomas contraindican la vacunación. La confianza de la familia en los servicios especializados puede ser tan grande que se pase por alto la necesidad de la atención primaria. Se requiere un esfuerzo especial para asegurar la provisión de una asistencia primaria de alta calidad a los niños con enfermedades crónicas.

**Continuidad asistencial.** Los niños con enfermedades crónicas son especialmente dependientes de una relación estable y continua con los clínicos y con el sistema de asistencia sanitaria. La duración y complejidad de las enfermedades crónicas infantiles requieren que el clínico responsable de coordinar la asistencia del niño conozca adecuadamente su historia clínica, incluidos los patrones de exacerbación y la respuesta a las medicaciones y otras intervenciones. La continuidad asistencial también sirve de base para establecer la confianza y una comunicación eficaz entre las familias implicadas y los clínicos, que es un prerequisite para una asistencia de alta calidad. Por tanto, las estructuras prácticas deberían asegurar la identificación de un profesional clínico principal y facilitar su implicación en toda la asistencia necesaria.

**Acceso a la asistencia urgente.** Los clínicos deberían prever que los niños con enfermedades crónicas tendrán mayores requisitos de consultas urgentes, asistencia urgente y hospitalización. Es esencial disponer de mecanismos prácticos que aseguren un acceso rápido para consultar con el médico tanto por teléfono como en la propia consulta. También deberían estar establecidos los procedimientos para una derivación urgente a los centros adecuados con el fin de realizar una evaluación y hospitalización urgentes. Esto es fundamental en los sistemas de derivación restringida, que pueden requerir una derivación desde los servicios de atención primaria o una autorización para recibir asistencia en los sitios de referencia.

**Acceso a la asistencia especializada.** Los niños con enfermedades crónicas suelen requerir atención especializada. La necesidad de la derivación a especialistas es especialmente relevante en pediatría porque los trastornos graves son relativamente infrecuentes en los niños. En las últimas décadas se han establecido sistemas regionales de derivación y hospitalización especializadas en Estados Unidos, sobre todo para la atención perinatal, los traumatismos pediátricos y los niños con enfermedades crónicas graves. Estos sistemas de atención especializada «regionalizada» han demostrado reducir espectacularmente la morbilidad y mortalidad entre los niños afectados. La gran dependencia en la derivación a la asistencia especializada destaca la relevancia del hogar médico. Es esencial que exista una comunicación fluida entre la atención primaria y los programas especializados, sobre todo a la hora de comunicar las razones de derivación, la historia del paciente, la naturaleza y los hallazgos de la evaluación especializada, la evolución en el hospital, y el desarrollo cooperativo de un plan de control del seguimiento.

**Mejora de los sistemas de información.** Los niños con enfermedades crónicas suelen requerir una monitorización cuidadosa de su situación clínica y una evaluación rápida de las exacerbaciones. Los sistemas de guardia y relacionados deben contar con un acceso inmediato a la información actualizada de la historia clínica de los niños con historias y pautas terapéuticas complejas. Las historias clínicas electrónicas y los sistemas que permiten a los progenitores u otros cuidadores un acceso rutinario a la información computarizada de la historia clínica también pueden ser útiles.

**Relación con la escuela, los grupos de ayuda y los servicios comunitarios.** Los niños con enfermedades crónicas suelen tener necesidades educativas especiales y pueden requerir la participación activa de profesores y del personal sanitario escolar en los planes de asistencia médica. Deberían establecerse mecanismos especiales para asegurar una colaboración estrecha con las escuelas, que incluya la provisión de evaluaciones cooperativas de las necesidades, la monitorización del rendimiento educativo y de las interacciones sociales, así como el perfeccionamiento continuo de las pautas de tratamiento médico y educativo. Los clínicos pueden evitar el aislamiento que sienten muchas familias al ponerlas en contacto con grupos de ayuda y apoyo compuestos por otros padres con niños que tengan una alteración semejante. Estos contactos se han facilitado con el uso de Internet, que puede vincular a los niños y familias a lo largo de áreas geográficas extensas.

**Acceso logístico.** Las dificultades que las familias pueden encontrar a la hora de transportar a los niños con trastornos físicos o conductuales graves nunca deben subestimarse. Sobre todo para los niños mayores o para los que requieran sillas de ruedas u otras equipaciones, los sistemas

de transporte público urbano pueden ser muy poco prácticos. En las áreas suburbanas y rurales, el transporte puede suponer viajar grandes distancias. Los padres que tienen trabajo de día pueden requerir pasar muchas horas en el hospital. Muchas comunidades han aplicado programas innovadores de transporte para las familias que necesitan servicios sanitarios y sociales, sobre todo cuando los medios de transporte para ir a los centros médicos se consideran inseguros o si se precisan vehículos especialmente equipados o la asistencia de personal entrenado. Cada vez son más las áreas donde el uso de sistemas de comunicación especialmente diseñados mediante teléfono, radio o Internet mejoran en gran medida el acceso a la atención primaria y especializada.

Competencia cultural y lingüística (v. también cap. 4). Los clínicos deben contar con un conocimiento básico del significado de la enfermedad y de las tradiciones de curación en las comunidades donde trabajan. Aunque esta competencia cultural de cada profesional es relevante, el acceso también depende de la creación de programas clínicos que respondan a las percepciones locales e instituciones sociales. La competencia cultural no sólo reduce la probabilidad de malentendidos y errores médicos, sino que también ayuda a garantizar que los programas clínicos aprovechan al máximo los numerosos puntos fuertes que existen en cada comunidad cultural.

El elemento más básico de comunicación entre los clínicos y las familias de los niños con enfermedades crónicas es el hecho de compartir un idioma común. Los clínicos no deberían sobreestimar su propio dominio o el de los progenitores del idioma, y deben asegurarse de que se comprende bien la información proporcionada. Los niños no deberían utilizarse como intérpretes a pesar de que suelen dominar mejor el idioma que sus padres. Dados los complejos aspectos que pueden derivarse de las enfermedades crónicas, es mucho más útil integrar a intérpretes con formación en los programas de niños con enfermedades crónicas en localizaciones donde existen grupos con idiomas diferentes.

Lucha contra la discriminación en el acceso a la asistencia y toma de decisiones clínicas. Los clínicos que atienden a niños con enfermedades crónicas deben reconocer el poder de la posición social a la hora de acceder a la asistencia. Una historia de provisión inadecuada de servicios o las diferencias en los niveles de servicios según el grupo social pueden generar un resentimiento y desconfianza profundos frente al sistema médico. Muchos estudios han sugerido que incluso cuando los pacientes tienen un seguro sanitario adecuado, los pacientes pobres y pertenecientes a minorías tienen menos probabilidad de recibir recomendaciones sobre el diagnóstico y las intervenciones terapéuticas. Aunque las razones precisas de estas observaciones siguen siendo poco claras, es esencial que los prejuicios del profesional no sustituyan a una consideración cuidadosa de los verdaderos deseos y capacidades de las familias, sobre todo en asociación con nuevas intervenciones especializadas o domiciliarias. Las estrategias para hacer frente a estos aspectos consisten en la formación y contratación de profesionales sanitarios pertenecientes a minorías, programas educativos para clínicos, y la valoración activa de la toma de decisiones y de las experiencias de la familia en los centros médicos.

Strickland B, McPherson M, Weissman G, et al: Access to the medical home: Results of the National Survey of Children with Special Health Care Needs. *Pediatrics* 2004;113:1485-1492.

Wise PH: The transformation of child health in the United States. *Health Aff (Millwood)* 2004;23:9-25.

### 382 • RETRASO MENTAL (DISCAPACIDAD INTELECTUAL) • Bruce K. Shapiro Y Mark L Batshaw

El concepto de retraso mental agrupa una serie de trastornos que tienen en común deficiencias de adaptación y de la función intelectual con una edad de comienzo anterior a haber alcanzado la madurez.

**DEFINICIÓN.** La definición de retraso mental más utilizada procede de una ley educativa especial de Estados Unidos, denominada Individuáís with Disabilities Education Act (IDEA, o Ley educativa para personas con discapacidades). En ella se define el retraso mental como «un funcionamiento intelectual general muy por debajo de la media, que suele coexistir con déficit de la conducta adaptativa y que se manifiesta durante el período de desarrollo, que afecta de forma adversa al rendimiento educativo del niño» (Código 34 de Normativas Federales §300.7(c)(6)). Los criterios médicos más utilizados para el retraso mental son los de la *Cuarta Edición Revisada del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-R)*, de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA) (tabla 38-2). La clasificación del retraso mental que deriva de estas definiciones se ha criticado porque depende del test de CI, en lugar de la conducta adaptativa, sin tener en cuenta el error estándar de la medición, y sin tener valor predictivo de los resultados de cada persona. La Asociación Americana para el Retraso Mental (American Association on Mental Retardation, AAMR) ha propuesto otra clasificación: en lugar de definir grados de deficiencia (de leve a profunda), la definición de la AAMR los sustituye por niveles de apoyo requerido (intermitente, limitado, amplio, o global) en áreas de función adaptativa. La fiabilidad de este enfoque se ha puesto en entredicho y difumina la distinción entre retraso mental y otros trastornos del desarrollo (trastorno de comunicación, autismo, discapacidades específicas del aprendizaje). Las clasificaciones de la AAMR y de la APA incrementan el umbral de CI para el retraso mental de 70 a 75, para reflejar el error estándar de la medición del CI. Esta definición duplica la prevalencia de retraso mental.

El propio término **retraso mental** se ha puesto en entredicho, porque es estigmatizante, se ha utilizado para limitar los logros de la persona y no ha cumplido su objetivo inicial de proporcionar ayuda quienes lo sufren. El término **discapacidad intelectual** no se ha adoptado de forma universal, porque dicha discapacidad puede referirse a otros trastornos aparte del re-

American Academy of Pediatrics, Committee on Children with Disabilities: The role of the pediatrician in transitioning children and adolescents with developmental disabilities and chronic illnesses from school to work or college. *Pediatrics* 2000;106:854-856.

Kastner TA; American Academy of Pediatrics, Committee on Children with Disabilities: Managed care and children with special health care needs. *Pediatrics* 2004;114:1693-1698.

Medical Home Initiatives for Children with Special Needs Project Advisory Committee, American Academy of Pediatrics: The medical home. *Pediatrics* 2002;110:184-186.

Newacheck PW, Kim SF.: A national profile of health care utilization and expenditures for children with special health care needs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:10-17.

Palfrey JS, Sofis LA, Davidson EJ, et al: The pediatric alliance of coordinated care: Evaluation of a medical home model. *Pediatrics* 2004;113:1507-1516.

Perrin EC, Gerrity PS: There's a demon in your belly: Children's understanding of illness. *Pediatrics* 1981;67:841-848.

Perrin JM, Shayne MW, Bloom SR: *Home and Community Care for Chronically Ill Children*. New York, Oxford University Press, 1993.

Stein RF.K (ed): *Caring for Children with Chronic Illness*. New York, Springer, 1989.

TABLA 38-2. Criterios diagnósticos para el retraso mental

|  |   |
|--|---|
| A. Funcionamiento intelectual significativamente por debajo de la media: puntuación aproximada de CI, 70 o menos. Se obtiene al administrar de forma individual un test de inteligencia (para lactantes, un juicio clínico de funcionamiento intelectual significativamente por debajo de la media)  |   |
| B. Deficiencias o alteraciones concurrentes en el funcionamiento adaptativo actual (es decir, la eficacia de la persona para alcanzar los estándares esperados a su edad o en su grupo cultural) en, al menos, dos de las siguientes áreas: comunicación, cuidado de sí mismo, vida doméstica, habilidades sociales e interpersonales, uso de recursos comunitarios, autoorientación, capacidades académicas, trabajo, ocio, salud y seguridad |   |
| C. El comienzo es anterior a los 18 años de edad.  |   |
| Código basado en el nivel de gravedad, que refleja el grado de afectación intelectual:   |   |
| 317 Retraso mental leve:   | CI desde 50-55 hasta 70 aproximadamente   |
| 318.0 Retraso mental moderado:   | CI desde 35-40 hasta 50-55  |
| 318.1 Retraso mental grave:  | CI desde 20-25 hasta 35-40  |
| 318.2 Retraso mental profundo:   | CI por debajo de 20-25  |
| 319 Retraso mental de gravedad inespecífica:   | cualquier nivel de CI cuando hay fuerte presunción de retraso mental pero no puede medirse la inteligencia con los tests habituales |

De la Author-American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*, Text Revision. Washington, DC, Author, 2000, pág. 49, reimpressa con autorización.

Irato mental] y porque las leyes existentes y sus derechos asociados utilizan el término retraso mental. En Europa suele utilizarse el término **dis-capacidad de aprendizaje** para describir la discapacidad intelectual. El **retraso del desarrollo global** es un término utilizado para describir a los niños pequeños cuyas limitaciones no han provocado aún un diagnóstico formal de retraso mental; suele usarse de forma inadecuada más allá del punto en el que está claro que el niño tiene retraso mental.

**ETIOLOGÍA.** Parece haber dos tipos de población infantil con discapacidad intelectual que se solapan: los pacientes con retraso mental leve (CI >50), asociado sobre todo a influencias ambientales, y los que tienen retraso mental grave (CI <50), ligado más frecuentemente a causas biológicas (v. cap. 1). El retraso mental leve es cuatro veces más probable de encontrar en hijos de mujeres que no han acabado los estudios secundarios que en los de mujeres con bachillerato. Es probable que esto se deba tanto a factores genéticos (es decir, los niños pueden heredar una alteración cognitiva) como socioeconómicos (pobreza, malnutrición, etc.). Sin embargo, las causas específicas del retraso mental leve se pueden identificar en la actualidad en menos de la mitad de las personas afectadas. Las causas biológicas más habituales de retraso mental leve consisten en síndromes genéticos con múltiples anomalías congénitas menores, privación fetal, prematuridad, lesiones perinatales, exposición intrauterina a drogas y anomalías de cromosomas sexuales. También es frecuente la incidencia por grupos familiares.

En niños con retraso mental grave se detecta una causa biológica (casi siempre prenatal) en más del 75% de los casos. Las causas son los síndromes cromosómicos (síndrome de Down) y otros síndromes genéticos (síndrome del X frágil), anomalías del desarrollo cerebral (p. ej., lisencefalia) y errores congénitos del metabolismo o trastornos neurodegenerativos (p. ej., las mucopolisacaridosis) (tabla 38-3). En concordancia con que el hallazgo de que los trastornos que afectan de forma precoz a la embriogénesis son los más usuales y graves, cuanto antes aparece el problema durante el desarrollo, más graves tienden a ser sus consecuencias.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La prevalencia del retraso mental depende de la definición aplicada, del método de estudio y de la población. Según las estadísticas (basadas en la definición de la APA), el 2,5% de la población podría tener retraso mental y el 85% de dichos individuos entraría en el rango de retraso mental leve. En 2001-2002, alrededor de 592.000 niños recibieron atención por retraso mental en programas escolares apoyados por el gobierno federal en Estados Unidos. Esto representa alrededor del 1,2% de todos los niños en edad escolar. Por varios motivos, se identifican menos niños de los esperados con retraso mental leve. Dado que es más difícil diagnosticar el retraso mental leve que las formas más graves, los profesionales pueden aplazar el diagnóstico de retraso mental, otorgando al niño «el beneficio de la duda». Además, algunos instru-

mentos (p. ej., el test Stanford-Binet, cuarta edición) no detectan todos los niños pequeños con retraso mental leve.

Los niños pequeños pueden presentar limitaciones cognitivas sin un retraso significativo de la conducta adaptativa. Debido a todo ello se siguen diagnosticando nuevos casos de retraso mental leve hasta alrededor de los 9 años de edad. Los niños con retraso mental pueden estar incluidos en otros diagnósticos (p. ej., autismo, parálisis cerebral). Es posible que el número de niños con retraso mental leve esté disminuyendo en realidad gracias a los programas de salud pública. Aunque esto puede ser cierto, el número de escolares que reciben asistencia por retraso mental no ha variado de forma apreciable desde 1997.

Al contrario que en el retraso mental leve, la prevalencia de retraso mental grave no ha cambiado de forma apreciable desde 1940, y es de aproximadamente el 0,3-0,5% de la población. Muchas de las causas de retraso mental grave implican malformaciones cerebrales genéticas o congénitas que por ahora no se pueden anticipar ni tratar. Además, la disminución de la prevalencia de retraso mental grave como resultado de una mejor asistencia sanitaria, se ha contrarrestado con nuevos grupos de población que sufren deficiencias intelectuales graves. El diagnóstico prenatal se ha asociado a una disminución de la prevalencia del síndrome de Down (v. cap. 81) y también la intervención precoz ha ayudado a reducir el retraso mental causado por fenilcetonuria e hipotiroidismo congénito. Sin embargo, el aumento de los casos de exposición prenatal a drogas (v. cap. 96.4) y la mayor supervivencia de bebés prematuros de muy pequeño tamaño han elevado la prevalencia del retraso mental.

En conjunto, el retraso mental se presenta con más frecuencia en niños que en niñas, con una proporción de 2 a 1 en el retraso mental leve y de 1,5 a 1 en el grave, lo que puede deberse en parte a los numerosos trastornos ligados al cromosoma X que se asocian a retraso mental, el más importante el síndrome de X frágil.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** Las limitaciones en el conocimiento sobre la neuroanatomía patológica del retraso mental se evidencian en que el 10-20% de los cerebros de personas con retraso grave parecen totalmente normales en los estudios anatomopatológicos estándar. La mayoría de los cerebros de estas personas presenta sólo ligeros cambios inespecíficos que tienen escasa relación con el grado de discapacidad intelectual. Tales cambios consisten en microcefalia, heterotopias de la materia gris en la sustancia blanca subcortical, disposición columnar inusualmente regular del córtex y neuronas más comprimidas de lo habitual. Sólo una minoría de los cerebros muestra cambios más específicos en la organización de dendritas y sinapsis, con disgenesia de las espinas de las dendritas o de las neuronas piramidales corticales, o afectación del crecimiento de las ramificaciones dendríticas.

La programación del sistema nervioso central (SNC) conlleva un proceso de inducción; la maduración del SNC se define en términos de influencias genéticas, moleculares, autocrinas, parácrinas y endocrinas. Los receptores, moléculas de señalización y genes son fundamentales para el desarrollo cerebral. El mantenimiento de diferentes fenotipos neuronales en el cerebro adulto implica la misma transcripción genética que desempeña un papel crucial durante el desarrollo fetal y también implica la activación de mecanismos de transducción de señales intracelulares similares. Varios síndromes que antes se pensaba que implicaban complejas anomalías cromosómicas, son causados en realidad por mutaciones de un sólo gen que afectan a la inducción. Así, en el síndrome de Rubinstein-Taybi (v. cap. 81), un trastorno caracterizado en el aspecto clínico por pulgares agrandados en manos y pies, facies típica y retraso mental grave, se ha demostrado que la causa es una mutación del gen codificador de la proteína transportadora del coactivador de transcripción CREB (PTC), un factor importante en el control de la expresión genética en las fases iniciales de la embriogénesis.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El diagnóstico precoz del retraso mental facilita la intervención temprana y el planteamiento de objetivos realistas, alivia la ansiedad de los padres y permite una mayor aceptación del niño por parte del medio social. La mayoría de estos niños llegan solicitando asistencia pediátrica inicial en la lactancia por dismorfia, disfunciones asociadas o incapacidad de lograr los hitos del desarrollo apropiados según la edad. La discapacidad intelectual no presenta características físicas específicas, pero las dismorfias son los signos más precoces que hacen llevar a los niños a la asistencia pediátrica. Pueden consistir en un síndrome genético, por ejemplo el síndrome de Down, o ser

**TABLA 38-3.** Causas de retraso mental grave en niños

| CAUSA  | EJEMPLOS   | PORCENTAJE SOBRE EL TOTAL |
|--|--|---------------------------|
| Alteración cromosómica   | Trisomías 21, 18, 13, síndrome de Klinefelter            | 22                        |
| Síndrome genético  | X frágil, síndrome de Prader-Willi                       | 21                        |
| Anomalia del desarrollo cerebral                               | Hidrocefalia ± mielomeningocele, lisencefalia            | 9                         |
| Errores congénitos del metabolismo/trastorno neurodegenerativo | FCU, Tay-Sachs   | 8                         |
| Infecciones congénitas   | VIH, toxoplasmosis, rubéola, CMV, sífilis, herpes simple | 4                         |
| Retraso familiar   | Por el entorno, síndromico o genético                    | 6                         |
| Causas perinatales   | EIH, meningitis, HIV, LPV, síndrome alcohólico fetal     | 4                         |
| Causas posnatales  | Traumatismo, meningitis, hipotiroidismo                  | 5                         |
| Desconocida  | Parálisis cerebral                                       | 21                        |
| Total  |  | 100                       |

CMV, Citomegalovirus; EIH, encefalopatía isquémica hipóxica; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; FCU, fenilcetonuria; LPV, leucomalacia periventricular.  
De Stromme P, Hayberg G: Aetiology in severe and mild mental retardation: A population based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:78-86.



**TABLA 38-4.** Formas frecuentes de presentación del retraso mental según la edad

| EDAD                                  | MOTIVO DE CONSULTA  |
|---------------------------------------|---|
| Recién nacido                         | Síndromes dismórficos, microcefalia<br>Disfunción de órganos o sistemas principales<br>(p. ej., alimentación y respiración)                                   |
| Lactancia precoz (2-4 meses de edad)  | Fracaso en la interacción con el entorno<br>Preocupación sobre la afectación de la visión y la audición   |
| Lactancia tardía (6-18 meses de edad) | Retraso motor patente   |
| Miños pequeños (2-3 años de edad)     | Retraso o dificultades en el lenguaje   |
| Preescolar (3-5 años de edad)         | Retraso o dificultades en el lenguaje<br>Dificultades de conducta, incluido el juego<br>Retraso en habilidades motoras finas: cortar, colorear, dibujar, etc. |
| Edad escolar (más de 5 años)          | Bajo rendimiento escolar<br>Dificultades de conducta (atención, ansiedad, estado de ánimo, comportamiento, etc.)  |

un signo aislado como la microcefalia. Las disfunciones asociadas a las dismorfias son trastornos neurológicos (convulsiones, parálisis cerebral y el autismo) que se observan con más frecuencia en casos de retraso mental que en la población general.

La mayoría de los niños con discapacidad intelectual no evoluciona al ritmo de los demás niños y no alcanza las normas propias de su edad. En la primera infancia, las carencias más habituales afectan a la respuesta visual o auditiva, al tono muscular (hipo o hipertonia) o posturas inusuales y a los problemas con la alimentación. Entre los 6 y los 18 meses de edad, el retraso motor (es decir, incapacidad para sentarse, gatear o andar) es el problema más frecuente. El retraso del lenguaje y los problemas de conducta son preocupaciones habituales pasados los 18 meses (tabla 38-4). Es probable que la detección precoz de un desarrollo atípico suceda cuando hay alteraciones más graves, y el retraso mental suele detectarse alrededor de los 3 años de edad.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Las pruebas diagnósticas más habituales en niños con retraso mental son las de neuroimagen, los análisis de sangre de tipo metabólico, genético y cromosómico, y el electroencefalograma (EEG). Sin embargo, estas pruebas no se deben utilizar como instrumentos de detección selectiva en todos los niños con discapacidad intelectual. En algunos niños, las pruebas ofrecen un rendimiento razonable, mientras que en otros, un rendimiento menor de un 1% no respaldará su uso. La decisión sobre las pruebas diagnósticas debe basarse en el historial médico-familiar, en la exploración física, las pruebas de otras disciplinas y el deseo de la familia (fig. 38-1). En la tabla 38-5 se resumen los parámetros clínicos prácticos que se han publicado para ayudar a evaluar a los niños con retraso global del desarrollo y mental. El cariotipo, centrado especialmente en el número de cromosomas, duplicaciones, deleciones o translocaciones cromosómicas y en la región subtelomérica (un punto «caliente») está indicado en niños con múltiples anomalías o historia familiar positiva. Los análisis de genética molecular para detectar el síndrome de X frágil son adecuados en varones con retraso mental moderado, rasgos físicos inhabituales y/o antecedentes familiares de retraso mental; o bien para mujeres con deficiencias cognitivas más sutiles asociadas a una timidez muy acentuada y antecedentes familiares significativos. Un niño con un trastorno neurológico progresivo o cambios agudos de comportamiento necesitará una exploración del metabolismo (p. ej., ácidos orgánicos urinarios, aminoácidos plasmáticos, lactato en sangre, enzimas lisosómicas en linfocitos, etc.), mientras que a un niño con episodios de tipo convulsivo habrá que hacerle un EEG. Por último, los niños con crecimiento craneal anómalo o hallazgos neurológicos asimétricos y nuevos o focales deben ser sometidos a un procedimiento de neuroimagen.

Algunos niños con cuadros físicos o hallazgos neurológicos más sutiles también pueden tener una causa biológica detectable de su discapacidad intelectual. Cerca del 6% de los casos de retraso mental inexplicable puede atribuirse a microanomalías cromosómicas, que son identificables mediante técnicas de bandeado cromosómico de alta resolución, hibridación fluorescente in situ (FISH) o pinturas cromosómicas para detectar reorganizaciones subteloméricas. Además, se ha comprobado que la resonancia magnética ilustra un número significativo de

**TABLA 38-5.** Sugerencias para evaluar a los niños con retraso mental/retraso global del desarrollo

| PRUEBA   | RENDIMIENTO | COMENTARIO   |
|--|-------------|--|
| Historia exhaustiva                                  |             | Incluye fenómenos pre, peri y posnatales (como convulsiones), logros del desarrollo y árbol genealógico de 3 generaciones de antecedentes familiares   |
| Exploración física                                   |             | Atención especial a anomalías menores/sutiles; exploración neurológica en busca de focalidad y de anomalías craneales<br>Fenotipo conductual   |
| Evaluación visual/auditiva                           |             |  |
| Cariotipo  | 3,7%        |  |
| Detección selectiva del X frágil                     | 2,6%        | La preselección según el contexto clínico puede aumentar el rendimiento al 7,6%  |
| Neuroimagen  | 40-55%      | La RM es la prueba de elección. Los resultados positivos aumentan en caso de anomalías del perímetro o tamaño craneal, o de la exploración neurológica focal<br>La identificación de etiologías específicas es infrecuente. La mayoría de los trastornos encontrados no altera el plan terapéutico. Es necesario sopesar el riesgo de sedación frente al rendimiento posible |
| Tiroides (T4, TSH)                                   | ≈4%         | Cerca del 0% en contextos con programa de detección selectiva neonatal   |
| Plomo plasmático                                     | ?           | Si hay factores de riesgo identificables de una exposición ambiental excesiva al plomo   |
| Pruebas metabólicas                                  | ≈1%         | Ácidos orgánicos urinarios, aminoácidos plasmáticos, amoníaco, lactato y gasometría capilar. Análisis dirigidos en función de los hallazgos clínicos   |
| Deleción subtelomérica                               | 6,6         | Se realiza en presencia de dismorfias, pero con un cariotipo y un estudio de ADN para X frágil normales. Más alto en caso de retraso mental grave  |
| Gen <i>MECP2</i> para detección del síndrome de Rett | ¿?          | Mujeres con retraso mental grave   |
| EEG  | ≈1%         | Puede diferirse en ausencia de antecedentes de convulsiones  |
| Repetir la historia y la exploración física          |             | Puede dar tiempo a la maduración del fenotipo físico y conductual. Puede disponerse de nueva tecnología para la evaluación   |

Basada en Curry y cols., 1997; Shevell y cols., 2003; Shapiro BK, Batshaw ML: Mental retardation. En Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA: *Gelfin and Kagan's Current Pediatric Therapy*, 18.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2005, utilizada con autorización.

marcadores sutiles de disgenesia cerebral en niños con discapacidad intelectual. También se han relacionado con el retraso mental formas frustadas de trastornos de aminoácidos y ácidos orgánicos, en ausencia de las manifestaciones asociadas más habituales de cambio de conducta, letargo y coma.

La mayor o menor profundidad en la investigación de las causas de la discapacidad intelectual se basa en una serie de factores:

- 1) ¿CUÁL ES EL GRADO DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL? Es menos probable encontrar una causa biológica en un niño con retraso mental leve que en otro con discapacidad intelectual grave.
- 2) ¿HAY QUE SEGUIR UNA PAUTA DIAGNÓSTICA ESPECÍFICA? Si hay unos antecedentes médicos o familiares, o bien hallazgos físicos que apunten a un trastorno específico, es más probable que se alcance un diagnóstico. Por el contrario, en ausencia de tales indicadores es difícil seleccionar las pruebas específicas que se deben realizar.
- 3) ¿ESTÁN PLANEANDO LOS PADRES TENER MÁS HIJOS? En caso afirmativo debe investigarse más en profundidad la presencia de trastornos con posible diagnóstico prenatal o con un tratamiento precoz específico
- 4) ¿QUÉ QUIEREN LOS PADRES? Algunos tienen poco interés en buscar la causa de la discapacidad intelectual y se quieren centrar exclusivamente en el tratamiento. Otros se orientan tanto a lograr un diagnóstico que les es difícil seguir el proceso hasta que se encuentra una causa. Deben respetarse ambos extremos, pero siempre proporcionando una guía en el contexto de la educación parental.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Uno de los papeles esenciales del pediatra es la detección y diagnóstico precoces de los déficit cognitivos. La vigi-



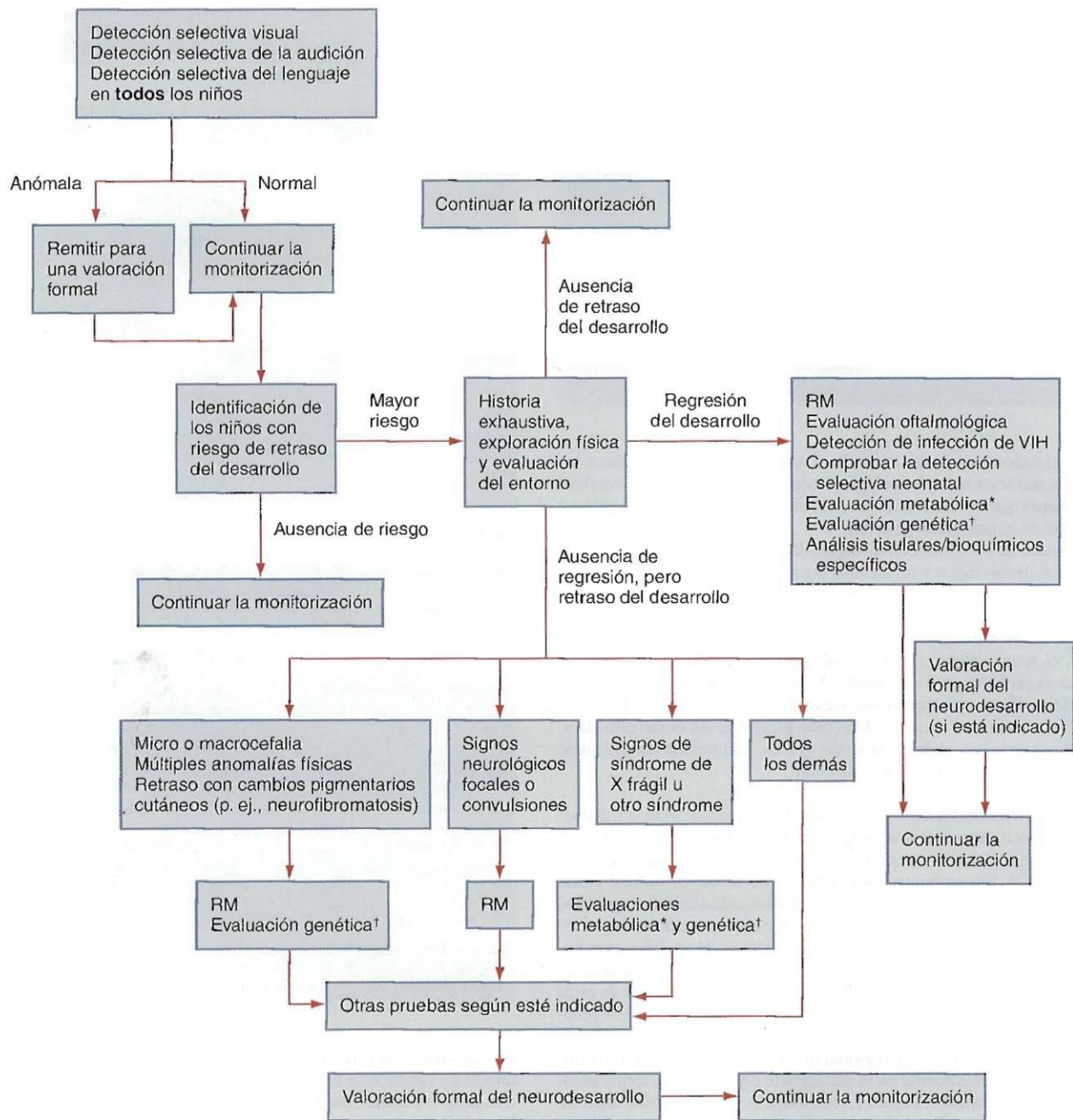


Figura 38-1. Estrategia diagnóstica para identificar y evaluar a las personas con retraso del desarrollo. La evaluación metabólica consta de los aminoácidos plasmáticos, los ácidos orgánicos, el lactato y el amoníaco plasmáticos y urinarios. La evaluación genética consta del cariotipo, estudios citogenéticos, sondas de genes específicos y una consulta con el especialista de dismorfología si está indicado. (De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy*, 2.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2004, pág. 553.)

lancia del desarrollo para conseguir un diagnóstico precoz de discapacidad intelectual debe abarcar múltiples facetas. Hay que escuchar con atención las preocupaciones y observaciones de los padres acerca del desarrollo de su hijo, ya que se ha comprobado que son tan precisas como las pruebas de detección selectiva. Se deben detectar los factores de riesgo médico, genético y ambiental. Los lactantes de alto riesgo (p. ej., con historial de prematuridad, consumo materno de drogas, lesión perinatal, etc.), deben incluirse en programas de seguimiento de recién nacidos, donde se les evalúa de forma periódica en busca de alteraciones del desarrollo durante los dos primeros años de vida. Si es necesario, hay que remitirlos a programas de intervención precoz. Es preciso anotar los hitos del desarrollo de forma rutinaria durante las consultas de seguimiento sanitario. No se ha determinado con claridad si la vigilancia del desarrollo es una técnica de detección más eficaz que la identificación del

fracaso a la hora de alcanzar los hitos adecuados en función de la edad (v. discusión previa).

Antes de establecer el diagnóstico de retraso mental, deben tenerse en cuenta otros trastornos que afectan a las capacidades cognitivas y a la conducta adaptativa, como las afecciones que se parecen al retraso mental y otros que lo incluyen como una alteración asociada. Los déficit sensoriales (hipoacusia profunda y pérdida de visión grave), los trastornos de la comunicación y los trastornos comiciales mal controlados pueden simular un retraso mental. Algunas enfermedades neurológicas progresivas pueden presentarse como retraso mental antes de que se aprecie la regresión. Más de la mitad de los niños con parálisis cerebral (v. cap. 598-1) o autismo (v. cap. 29.1) también tiene retraso mental como déficit asociado. La diferenciación entre parálisis cerebral aislada y retraso mental se basa en que las habilidades motoras tienen más dificultades que las

cognitivas y en la presencia de reflejos patológicos y alteraciones del tono. En el **autismo**, el lenguaje y las habilidades de adaptación social están más afectadas que la capacidad de razonamiento no verbal, mientras que en el retraso mental suele haber deficiencias equivalentes en las habilidades sociales, motoras, adaptativas y cognitivas.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico formal de retraso mental requiere la aplicación de tests individuales de inteligencia y funcionamiento adaptativo.

La **Escala de Bayley de Desarrollo Infantil (BSID-II)** es la escala de inteligencia infantil más utilizada y se usa para evaluar el lenguaje, la capacidad de resolución de problemas visuales, la conducta y las habilidades motoras finas y gruesas de niños de entre 1 mes y 3 años de edad. De los resultados se obtiene un índice de Desarrollo Mental (IDM) y una puntuación en el índice de Desarrollo Psicomotor (IDR una medida de la habilidad motora). Este test permite diferenciar entre niños con retraso mental grave y niños con desarrollo típico, pero es menos útil para distinguir entre los niños típicos y los que tienen retraso mental leve.

Los tests psicológicos más utilizados en niños mayores de 3 años son las **Escalas de Wechsler** (v. cap. 15). La edición revisada de la escala Wechsler Preescolar y de Educación Primaria (WPPSI-III) se aplica a niños con edad mental de 2,5 a 7,3 años. La cuarta edición de la Escala de Inteligencia Wechsler para Niños (WISC-IV) se usa para niños con funcionamiento por encima de los 6 años de edad mental. Ambas escalas tienen una serie de subtests en las áreas de habilidades verbales y de ejecución. Aunque los niños con retraso mental suelen obtener puntuaciones por debajo de la media en todas las subescalas, en ocasiones logran puntuaciones medias en una o más áreas de ejecución.

El test de conducta adaptativa más utilizado es la **Escala de Conducta Adaptativa Vineland (VABS)**, que incluye entrevistas semiestructuradas con los padres y/o cuidadores/profesores. Evalúa la conducta adaptativa en cuatro campos: comunicación, habilidades de la vida cotidiana, socialización y habilidades motoras. Otros tests de conducta adaptativa son la Escala de Conducta Independiente Woodcock-Johnson y la Escala de Conducta Adaptativa de la Asociación Americana para el Retraso Mental (ABS). Suele haber, aunque no siempre, una buena correlación entre la puntuación de las escalas de inteligencia y las de adaptación. Sin embargo, las habilidades adaptativas básicas (p. ej., alimentarse, vestirse, la higiene) responden mejor al esfuerzo terapéutico que la puntuación del CI. Las habilidades adaptativas también son más variables, lo que puede tener relación con el trastorno subyacente y las expectativas del entorno. Por ejemplo, mientras que las personas con síndrome de Prader-Willi (v. cap. 108) tienen habilidades adaptativas estables durante la vida adulta, aquellas con síndrome de X frágil (v. cap. 8 I) pueden presentar deficiencias crecientes con el paso del tiempo.

**COMPLICACIONES.** En los niños con retraso mental se observa una mayor tasa de trastornos de visión, audición, ortopédicos y emocionales/conductuales que en los niños con un desarrollo normal. Además, los otros problemas se detectan más tarde en los niños con retraso mental. Si no se tratan, las alteraciones asociadas pueden afectar de forma negativa a los logros del individuo más que el déficit intelectual en sí mismo.

Las deficiencias asociadas más comunes consisten en afectación motora, trastornos emocionales/conductuales, complicaciones médicas y trastornos comiciales. Cuanto más grave es el retraso mayor es el número y la gravedad de las alteraciones asociadas. Conocer la causa del retraso mental puede ayudar a predecir cuáles de ellas tienen más probabilidades de surgir. Por ejemplo, el síndrome de X frágil y el síndrome alcohólico fetal (v. cap. 106.2) se asocian a una elevada tasa de trastornos conductuales, mientras que el síndrome de Down tiene muchas complicaciones médicas (hipotiroidismo, enfermedad celíaca, cardiopatía congénita, subluxación atlantoaxoidea). Si hay alteraciones asociadas, pueden requerir fisioterapia continuada, terapia ocupacional, logopedia, equipo adaptativo, gafas, audífonos y medicación antiepiléptica. El fracaso en la detección y tratamiento de estas alteraciones puede impedir una habilitación fructífera y dar lugar a dificultades en el colegio, en el hogar y/o en el entorno social.

**PREVENCIÓN.** Algunos ejemplos de programas de prevención primaria son:

- 1) Aumentar la conciencia social sobre los efectos negativos del alcohol y otras drogas en el feto.
- 1) Prevenir los embarazos en adolescentes y promocionar la asistencia prenatal precoz.
- 3) Prevenir las lesiones traumáticas: fomentar el empleo de barandillas y verjas para prevenir caídas y otros accidentes evitables en el hogar, el uso de cinturones de seguridad adecuados en los coches y llevar casco de seguridad al montar en bicicleta o al patinar; educar sobre la seguridad de las armas de fuego.
- 4) Prevenir las intoxicaciones: educar a los padres sobre la necesidad de guardar bajo llave los medicamentos, y los posibles tóxicos.
- 5) Fomentar prácticas sexuales seguras para prevenir la transmisión de enfermedades.
- 6) Aplicar programas de vacunación para reducir el riesgo de discapacidad intelectual por encefalitis, meningitis e infecciones congénitas.

La detección presintomática de ciertos trastornos permite tratarlos para prevenir sus efectos adversos. Ejemplos de ello son los programas para la detección de trastornos metabólicos en recién nacidos (fenilcetonuria, hipotiroidismo), de defectos auditivos y los programas de prevención preescolar de la intoxicación por plomo. Las pruebas radiológicas de subluxación atlantoaxoidea en niños con síndrome de Down son un ejemplo de pruebas presintomáticas en un trastorno asociado con el retraso mental.

**TRATAMIENTO.** Aunque el retraso mental no es tratable, sí lo son muchas de las alteraciones asociadas, que pueden beneficiarse de una detección precoz. Si bien la mayoría de los niños con discapacidad intelectual no presenta trastornos emocionales o conductuales relacionados con él, el comportamiento desafiante (agresión, autolesiones, conducta negativista-desafiante) y las enfermedades mentales (trastorno del estado de ánimo, ansiedad) se presentan con mayor frecuencia en esta población que entre niños con inteligencia normal. Estos trastornos emocionales o conductuales son la principal causa de alejamiento del hogar familiar, de que los pacientes tengan pocas esperanzas de encontrar empleo y menores oportunidades de integración social. Algunos trastornos conductuales y emocionales son difíciles de diagnosticar en niños con retraso mental más grave por su limitada capacidad de comprensión, comunicación, interpretación y generalización. Otros trastornos quedan enmascarados por el retraso mental. Por ejemplo, puede ser difícil diagnosticar un trastorno de déficit de atención e hiperactividad (DAH) (v. cap. 31) en presencia de un retraso mental entre moderado y grave, al igual que puede serlo apreciar un trastorno del pensamiento (psicosis) en niños con autismo y retraso mental.

Aunque la enfermedad mental suele tener origen biológico y responde a medicación, los trastornos de conducta pueden deberse a una discrepancia entre las capacidades del niño y las demandas del medio, a problemas orgánicos y/o a dificultades familiares. También pueden representar intentos del niño para comunicarse, llamar la atención o evitar frustraciones. Al valorar un comportamiento desafiante, hay que considerar si es inadecuado para la *edad mental* del niño, más que si es propio de su *edad cronológica*. Cuando hace falta intervenir, un cambio en el entorno, por ejemplo una adaptación del aula escolar, puede mejorar algunos problemas de conducta. Las técnicas de tratamiento conductista también son útiles y en algunos casos pueden estar indicados los psicofármacos.

La medicación no es útil para tratar los síntomas nucleares del retraso mental; no se ha encontrado ningún medicamento que mejore la función intelectual. Sin embargo, la medicación puede ayudar a tratar trastornos conductuales y psiquiátricos asociados. La **psicofarmacología** suele dirigirse a complejos sintomáticos específicos, como el DAH (medicación estimulante), la conducta autolesiva y la agresividad (neurolepticos), así como la ansiedad y la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina). Antes de iniciar un tratamiento psicofarmacológico prolongado, debe hacerse un ensayo breve. Aun cuando la medicación demuestre buenos resultados, hay que revisar la pauta al menos una vez al año para valorar la conveniencia de continuar el tratamiento.

**CUIDADOS Y TRATAMIENTO DE APOYO.** Todo niño con retraso mental necesita asistencia médica de un pediatra accesible para la familia, que pueda responder fácilmente a sus preguntas, ayudar a coordinar la asistencia y comentar las preocupaciones. El papel del pediatra incluye la prevención, el diagnóstico precoz, la detección de deficiencias asociadas, el tratamiento interdisciplinario, la provisión de asistencia primaria y el apoyo al niño y la familia. El planteamiento terapéutico

para niños con discapacidad intelectual debe abarcar muchas facetas, con esfuerzos dirigidos a todos los aspectos de la vida del niño: salud, educación, actividades sociales y recreativas, problemas de conducta y alteraciones asociadas. También hay que proporcionar apoyo a los padres y hermanos.

**Asistencia primaria.** Para los niños con discapacidad intelectual, la asistencia primaria tiene una serie de componentes esenciales:

- 1) Provisión de la misma asistencia primaria que reciben todos los niños de la misma edad cronológica (v. cap. 5).
- 2) Guía preventiva relevante según el nivel de función del niño: alimentación, higiene, colegio, prevención de accidentes, educación sexual.
- 3) Valoración de los aspectos específicos relevantes del trastorno de ese niño: exploración de los dientes en niños con bruxismo, función tiroidea en niños con síndrome de Down, función cardíaca en niños con síndrome de Williams (v. cap. 108).

La Asociación Americana de Pediatría ha publicado una serie de guías para niños con trastornos genéticos específicos asociados a retraso mental (p. ej., síndrome de Down, X frágil y síndrome de Williams). Por otro lado, durante la consulta de atención primaria hay que planificar los objetivos y ajustar los programas a las necesidades. También habrá que tomar decisiones sobre la información adicional necesaria para planificaciones futuras o para explicar por qué el niño no está cubriendo las expectativas. Asimismo, puede necesitarse programar otras evaluaciones, como tests psicológicos o pedagógicos formales.

**Tratamiento interdisciplinario.** El pediatra tiene la responsabilidad de consultar con profesionales de otras disciplinas para establecer el diagnóstico de retraso mental y coordinar los servicios de tratamiento. Los departamentos de consulta interprofesional pueden comprender psicología, logopedia, fisioterapia, terapia ocupacional, audiología, nutrición, enfermería, trabajo social, así como especialidades médicas: discapacidades del neurodesarrollo, neurología, genética, psiquiatría y especialidades quirúrgicas. También es importante el contacto temprano con personal escolar o de intervención, para ayudar a preparar el Plan de Servicio Familiar Individual (PSFI). La familia debe ser una parte integral de la planificación y dirección de todo este proceso. Los cuidados deben centrarse en la familia y tener en cuenta las peculiaridades culturales; en niños más mayores, su participación en la planificación y toma de decisiones se debe promover en la medida de lo posible.

**Reevaluación periódica.** Las habilidades del niño y las necesidades familiares cambian a lo largo del tiempo. Conforme va creciendo el niño, hay que proporcionar nueva información a él y a los padres, volver a evaluar los objetivos y ajustar las necesidades. Una revisión periódica debe incluir información acerca del estado de salud del niño así como de su manera de funcionar en casa, en la escuela y en los demás espacios sociales. Puede ser útil otra información aportada por tests psicológicos o pedagógicos formales. La reevaluación debe hacerse a intervalos regulares (cada 6-12 meses en la primera infancia), y en cualquier momento en que el niño no cumpla las expectativas o cuando cambia de un contexto sanitario a otro. Esto es especialmente importante durante la transición a la edad adulta, cuyo comienzo se sitúa en los 14 años según lo legislado en los Individuáls with Disabilities Education Act Amendments de 2004. La transición también implica transferir la asistencia al sistema sanitario de adultos a los 21 años.

**Servicios educativos.** La educación es la disciplina más significativa por sí sola en el tratamiento de los niños con discapacidad intelectual. El programa educativo debe ser coherente con las necesidades del niño y orientarse a los puntos débiles y fuertes de cada individuo. El grado de desarrollo del niño, su necesidad de apoyo y los objetivos de independencia son la base para establecer un Programa de Educación Individualizada partí niños en edad escolar, como ordena la legislación federal de Estados Unidos.

**Actividades recreativas y de ocio.** Debe atenderse a las necesidades sociales y recreativas del niño. Aunque los niños pequeños con retraso mental suelen participar en actividades de juego con niños de desarrollo normal, los adolescentes con discapacidad intelectual con frecuencia no suelen tener la oportunidad de establecer relaciones sociales adecuadas. Debe fomentarse la participación en deportes, incluso aunque el niño no sea competitivo, ya que es muy beneficiosa para controlar el peso, desarrollar la coordinación física, mantener el estado de forma cardiovascular y mejorar la propia imagen. Las actividades sociales son también importantes, como los bailes, las excursiones, las citas u otros acontecimientos sociales y recreativos típicos.

**Asesoramiento a las familias.** Muchas familias se adaptan bien a tener un niño con retraso mental, pero algunas presentan dificultades emocionales y sociales. El riesgo de depresión parental y de que el niño sufra maltrato o abandono es más alto en este grupo infantil que en la población general. Entre los factores asociados a un correcto afrontamiento familiar y a unas habilidades parentales adecuadas se cuentan la estabilidad del matrimonio, la adecuada autoestima de los padres, un número limitado de hermanos, un nivel socioeconómico más elevado, el bajo grado de alteraciones o discapacidades asociadas, las expectativas adecuadas y la aceptación del diagnóstico por los padres, el apoyo de otros miembros más lejanos de la familia y la disponibilidad de programas sociales y servicios de ayuda. En las familias en las que la carga emocional de tener un hijo con retraso mental es grande, son partes fundamentales del tratamiento el asesoramiento a la familia, los grupos de apoyo para padres, la terapia de apoyo y los servicios sanitarios a domicilio.

**Apoyo.** El pediatra puede desempeñar una amplia gama de papeles de apoyo: mantener estrecho contacto con el departamento de salud y el distrito escolar local para solicitar los oportunos PSFI y PEÍ, estar al tanto de las ayudas económicas financiadas por el Supplemental Security Income (SSI) de la Seguridad Social, valorar el efecto de la Americans with Disabilities Act (ADA) sobre el acceso de adolescentes a empleos y actividades comunitarias, remitir a las familias a los grupos de apoyo parentales o páginas de Internet adecuados donde encontrar ayuda para su síndrome o trastorno específico, asegurar adecuados servicios de descarga para la familia; involucrarse en el medio social para ayudar a desarrollar programas educativos, recreativos y de ocio para niños con discapacidades, y abogar por la mejora de la cobertura sanitaria tanto gubernamental como privada.

**PRONOSTICO.** En los niños con retraso mental grave, el pronóstico suele ser evidente en la primera infancia. El retraso mental leve no siempre es un trastorno que dure toda la vida. Puede haber niños que cumplan los criterios diagnósticos de retraso mental en una edad temprana pero que más tarde evolucionen hacia un trastorno del desarrollo más específico (p. ej., trastorno de la comunicación, autismo, aprendizaje lento-inteligencia normal límite). Otros pacientes con retraso mental leve durante la edad escolar pueden desarrollar las suficientes habilidades conductuales adaptativas como para dejar de ajustarse al diagnóstico cuando llegan a la adolescencia, o bien por efecto de la maduración y la plasticidad el niño puede pasar de una categoría diagnóstica a otra (p. ej., de retraso moderado a leve). Por el contrario, algunos niños con un diagnóstico de discapacidad específica en el aprendizaje o trastorno de la comunicación pueden no mantener su nivel de crecimiento cognitivo y con el paso del tiempo caer en el rango de retraso mental. No obstante, en la adolescencia el diagnóstico suele estabilizarse.

El resultado a largo plazo de la evolución de los niños con retraso mental depende de la causa subyacente, del grado de deficiencia cognitiva y adaptativa, de la asociación de complicaciones médicas y del desarrollo, de las capacidades de la familia y del apoyo, los servicios y el entrenamiento proporcionados por el medio social y escolar al niño y la familia (tabla 38-6). Cuando llegan a adultos muchas personas con retraso mental leve son capaces de lograr independencia económica y social con un grado suficiente de alfabetización funcional. Sin embargo, pueden necesitar supervisión periódica, sobre todo cuando se encuentran bajo presión social o económica. La mayoría viven integrados satisfactoriamente en la comunidad, ya sea independizados o en un entorno supervisado. La esperanza de vida no se ve afectada de manera negativa por el retraso mental en sí mismo.

En las personas con retraso mental moderado, los objetivos pedagógicos son mejorar la capacidad de adaptación y las habilidades educativas y laborales de «supervivencia», de forma que estén más preparadas para vivir en el mundo de los adultos (v. tabla 38-6). El concepto de empleo apoyado ha resultado muy beneficioso para estas personas; un instructor les entrena para realizar un trabajo específico en el mismo sitio donde van a trabajar. Así se evita la necesidad de adquirir experiencia en un taller tutelado y se logra una fructífera adaptación laboral en la comunidad para muchas personas con discapacidad intelectual. Estas personas suelen vivir en su casa o en un entorno supervisado en la comunidad.

Cuando son adultas, las personas con retraso mental grave-profundo requieren por lo general apoyo intenso y amplio (v. tabla 38-6). Pueden

TABLA 38-6. Gravedad del retraso mental y funcionamiento en la edad adulta

| GRADO    | EDAD MENTAL EN LA ÉPOCA ADULTA* | ADAPTACIÓN COMO ADULTO   |
|----------|---------------------------------|--|
| Leve     | 9-11 años                       | Lectura a nivel de 4. <sup>o</sup> -5. <sup>o</sup> curso; multiplicación/división sencillas; escritura de cartas sencillas y listas; se rellenan solicitudes laborales; habilidades laborales independientes básicas (llegar a tiempo, persistir en una tarea, interactuar con los compañeros de trabajo); uso del transporte público, puede lograrse el carné de conducir; cuidado de la casa, cocina con recetas  |
| Moderado | 6-8 años                        | Lectura con pistas visuales; copia información, p. ej., direcciones de una tarjeta a una solicitud de empleo; asocia números escritos a números de objetos; reconocimiento de la hora en el reloj; comunicación; cierta independencia en el autocuidado; cuidados domésticos con supervisión o datos escritos; preparación de comidas, con posibilidad de seguir recetas de dibujos; aprendizaje de habilidades laborales con mucha repetición; uso de transporte público con cierta supervisión |
| Grave    | 3-5 años                        | Necesidad de apoyo y supervisión continuos; posibilidad de comunicar deseos y necesidades, en ocasiones con técnicas de aumento de la comunicación   |
| Profundo | <3 años                         | Limitaciones del autocuidado, continencia, comunicación y movilidad; puede requerirse una vigilancia o asistencia de enfermería completas  |

\*Clasificación Estadística Internacional de las Enfermedades y Problemas de Salud Relacionados, 10.<sup>a</sup> revisión (Organización Mundial de la Salud)  
De Dr. Robert L. Scium, Grand Rounds Presentation at Children's Hospital of Wisconsin, 2003.

presentar problemas asociados, como parálisis cerebral, trastornos de conducta, epilepsia o -afectación sensorial que limitan aún más su funcionamiento adaptativo. Pueden realizar tareas sencillas bajo supervisión y la mayoría de quienes tienen ese nivel de retraso mental puede vivir en la comunidad si recibe un apoyo adecuado.

American Academy of Pediatrics, Committee on Children with Disabilities: Pediatrician's role in the development and implementation of an Individualized Education Plan (IEP) and/or an Individual Family Service Plan (IFSP). *Pediatrics* 1999;104:124-127.

American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (DSM-IV, Text Revision)*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

Batshaw ML, Shapiro BK: Developmental delay and intellectual disability, fn Batshaw ML: *Children with Disabilities*, 6th ed. Baltimore, Brookes Publishing, in press.

Curry CJ, Stevenson RF2, Aughton D, et al: Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference. *Am J Med Genet* 1997;72:468-477.

Roeleveld N, Zielhuis GA, Gabreels F: The prevalence of mental retardation: A critical review of recent literature. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:125-132.

Shapiro BK, Batshaw ML: Mental Retardation. In Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA: *Gellis and Kagan's Current Pediatric Therapy*, 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005.

Shevell M, Ashwal S, Donley D, et al: Practice parameter: Evaluation of the child with global developmental delay. *Neurology* 2003;60:367-380.

Stromme P, Flagberg G: Aetiology in severe and mild mental retardation: A population-based study of Norwegian children. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:76-86.

Wilson-Costello, Friedman FI, Minich N, et al. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997-1003.

Yeargin-Allsopp M, Boyle C: The epidemiology of neurodevelopmental disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002;8:113-211.

## Capítulo 39 ■ Trasplante de órganos

### Lawrence H. Mathers y Lorry R. Frankel

Los trasplantes de órganos en la edad pediátrica siguen desarrollándose a medida que se dispone de más órganos y que se universaliza la experiencia para cuidar a los pacientes desde las perspectivas médica y quirúrgica. La asistencia de los pacientes trasplantados pertenece a un amplio abanico de profesionales sanitarios, como los responsables de: identificación de receptores potenciales, asistencia y apoyo de los receptores que se encuentran a la espera de trasplante, el sistema que identifica y pone a disposición los donantes de órganos apropiados, el proceso de obtención de órganos, el trasplante en sí, el cuidado postoperatorio inmediato en la unidad de cuidados intensivos y los cuidados ampliados postrasplante necesarios para asegurar el éxito del trasplante y para monitorizar las complicaciones. En la fase postrasplante de la vida del receptor, la monitorización y evaluación constantes por parte de los profesionales de asistencia ambulatoria son cruciales para identificar y luchar contra las complicaciones frente a las que es vulnerable el receptor, como el rechazo del órgano, las infecciones relacionadas con la inmunosupresión crónica y los problemas del cumplimiento del paciente a la hora de tomar las medicaciones destinadas a suprimir el rechazo. Este reto requiere los esfuerzos de pediatras (tanto en las fases pre y postrasplante), cirujanos de trasplante, especialistas en cuidados intensivos, médicos hospitalarios, subespecialistas pediátricos específicos de cada órgano y diversos consultores, como inmunólogos, especialistas en enfermedades infecciosas y psiquiatras.

En Estados Unidos se realizan alrededor de 2.000 trasplantes renales pediátricos, 275 trasplantes cardíacos y 525 hepáticos. Aunque existen muchos potenciales receptores a la espera de trasplante, muchos fallecen antes de poder disponer de un órgano. Las tasas de supervivencia han mejorado gracias a una mejor asistencia pretrasplante, la mejora de las habilidades técnicas en los centros que realizan un número significativo de trasplantes, y el perfeccionamiento de la inmunosupresión y la monitorización de las complicaciones postrasplante.

Además de los trasplantes hepático, cardíaco y hepático, se realizan de otros órganos sólidos, aunque en mucha menor cantidad, como los de pulmón, intestino delgado, páncreas y trasplantes combinados, como de hígado-intestino delgado y de corazón-pulmón. Estos procedimientos se realizan en menos centros médicos y las estadísticas sobre su eficacia son menos significativas.

Los donantes pueden ser donantes vivos (riñón, fragmento hepático) o fallecidos (corazón, corazón-pulmón, pulmón, hígado, riñón, hígado-intestino delgado). Entre los donantes vivos se engloban los que donan un tejido prescindible, como cartílago, piel o médula ósea, así como una parte o la totalidad de sus órganos vitales (riñón, fragmento hepático, pulmón). La obtención de un órgano a partir de donantes cadáver requiere que se determine la muerte cerebral (v. cap. 67.1) y que los órganos vitales se mantengan profundos y oxigenados (tabla 39-1). En Estados Unidos, alrededor del 20% de los donantes cadáver son niños. Mientras que el potencial de donaciones es mucho mayor que su número real, la cantidad de pacientes que se encuentran en la actualidad en lista de espera es 10 veces superior al número de órganos necesarios que se donan.

### TRASPLANTE RENAL

La mayoría de los trasplantes renales pediátricos se realiza en pacientes adolescentes (alrededor del 70%). Los receptores varones superan a las mujeres en una proporción 60:40. Los diagnósticos más habituales que motivan el trasplante son la uropatía obstructiva, las anomalías congénitas y diversas glomerulonefropatías que han deteriorado la función renal hasta una nefropatía terminal (NT) (v. cap. 536). A pesar de! incremento del número de trasplantes, casi el 50% de los niños a la espera de un trasplante en un año concreto no recibe un órgano, y se ve obligado a someterse a tratamiento mediante diálisis o a sobrevivir en un estado de insuficiencia renal significativa. En Estados Unidos, alrededor del 50% de los órganos trasplantados a niños



TABLA 39-1. Contraindicaciones a la donación de órganos

| ÓRGANO   | CONTRAINDICACIONES RELATIVAMENTE ABSOLUTAS  | CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAMENTE RELATIVAS   | COMENTARIOS  |
|----------|---|--|--|
| General  | Infección: VIH (incluidos los grupos de alto riesgo y los hemofílicos); hepatitis B, antígeno-positiva; infecciones no tratadas<br>Neoplasias malignas: todas excepto algunos tumores del SNC y tumores cutáneos no melanóticos<br>LES y otras colagenosis vasculares, metabolopatías congénitas, hemoglobinopatías | Hepatitis C, CMV, infección del SNC, infección tratada<br>Algunos tumores del SNC<br>Hipertensión en tratamiento, diabetes mellitus, hipotensión mantenida, dosis elevadas de inotrópicos o de vasopresores<br>Insuficiencia renal aguda-establecida | Preferiblemente análisis de la carga viral, antígeno p24; intentar que el donante y el receptor tengan la misma situación serológica respecto al CMV |
| Riñón    | Enfermedad o traumatismo renal, amiloidosis, disproteinemias  | Enfermedad cardiovascular avanzada, alcoholismo, sobredosis farmacológica, pruebas de función hepática moderadamente elevadas  | La elevación de la creatinina causada por la deshidratación no es una contraindicación   |
| Hígado   | Enfermedad o traumatismo hepático, peritonitis  | Cirugía duodenal o pancreática previa<br>Traumatismo torácico grave, parada cardíaca prolongada, límites variables de PAM, PVC, PECP, fracción de eyección, anomalías del ECG  | La sobredosis farmacológica es sólo una contraindicación relativa, incluso si se trata de paracetamol  |
| Páncreas | Diabetes mellitus, pancreatitis aguda o crónica   | Tabaquismo >20 paquetes-años, opacidades menores en la radiografía, PaO <sub>2</sub> <300 mmHg con Fio <sub>2</sub> = 1 y PEEP = 5 mmHg, cultivo de esputo positivo (incluso levaduras), secreciones purulentas                                      | Debe considerarse cada pulmón como un t independiente  |
| Corazón  | Cardiopatía: valvular, isquémica, miocardiopatía  |  |  |
| Pulmón   | Antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, tuberculosis, enfermedad pulmonar aguda grave, aspiración, traumatismo torácico grave o cirugía previa extensa   |  |  |

CMV, citomegalovirus; LES, lupus eritematoso sistémico; PAM, presión arterial media; PECP, presión de enervamiento capilar pulmonar; PEEP, presión telespiratoria positiva; PVC, presión venosa central. De Lutz-Deitinger N, de Jaeger A, Kerremans I: Care of the potential pediatric organ donor. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:715-749.

procede de donantes familiares vivos (DFV). El resto son trasplantes de cadáver (TC).

Las consideraciones más urgentes después del trasplante son la permeabilidad de las anastomosis vasculares y el soporte de la función del riñón trasplantado. La regulación estricta de la posición del paciente en la cama (para evitar el acodamiento del pedículo vascular renal) y las medidas anticoagulantes (aunque el mantenimiento de unas presiones arteriales relativamente elevadas en los receptores suele obviar la necesidad de anticoagulantes) son medidas esenciales. La ecografía es un método eficaz y sencillo de valorar el flujo sanguíneo en el riñón trasplantado. En la mayoría de los centros, el riñón trasplantado es estimulado mediante el aporte de cantidades a veces enormes de líquidos intravenoso para que produzca orina a una tasa muchas veces superior a la diuresis normal. Esto es fundamental si el riñón trasplantado proviene de un donante que es mucho más grande y/o de mayor edad que el receptor (lo que sucede cuando el donante es un padre u otro adulto).

En el pasado, casi el 50% de los fracasos de los trasplantes se debían a rechazo. En la actualidad, gracias a las mejoras de las técnicas quirúrgicas, una inmunosupresión más eficaz y una mejor monitorización, el número se aproxima al 30% y, en algunos centros, ha descendido por debajo del 10%. Además, el éxito al vencer el rechazo agudo ha mejorado a más del 65%. La realización de biopsias programadas con regularidad ayuda a detectar y confirmar el rechazo precoz, incluso en los pacientes en quienes no hay signos clínicos de dicho rechazo.

## TRASPLANTE HEPÁTICO

La indicación más habitual para el trasplante hepático pediátrico es la atresia biliar (v. cap. 365). La infección por hepatitis C y el carcinoma hepatocelular cada vez son indicaciones más frecuentes de este trasplante. Otras indicaciones son causas congénitas adicionales de cirrosis, varios errores innatos del metabolismo (tirosinemia, enfermedad de Wilson), ingestión de sustancias tóxicas (sobredosis de paracetamol, intoxicación por setas), diversas formas de hepatitis aguda y crónica, algunas neoplasias malignas hepáticas no metastásicas y traumatismos hepáticos. La insuficiencia hepática provoca varios trastornos potencialmente mortales, como acidosis, coagulopatía, hiperamonemia y coma hepático, hipoalbuminemia y anasarca, así como hipertensión portal con varices. El coma hepático hiperamonémico puede acelerar la consideración del trasplante, porque provoca pérdida del conocimiento y apnea.

El trasplante hepático conlleva la anastomosis de las arterias hepáticas, las venas hepáticas con la vena cava inferior, las venas porta y los conductos biliares del donante y el receptor. La permeabilidad de estas anastomosis es una de las preocupaciones más urgentes justo después del trasplante y se monitoriza estrechamente mediante ecografía. Los receptores de hígado reciben un tratamiento sistemático con antiagregantes plaquetarios (aspirina, dípíridamol, dextrano) y en algunos pacientes se administra heparina para reducir la formación de coágulos. Los trasplantes hepáticos cada vez se realizan más con segmentos de hígado procedentes de donantes vivos, en la mayoría de los casos familiares. Lo más frecuente es que el niño reciba el segmento lateral izquierdo del hígado del donante.

El hígado trasplantado es susceptible de varios problemas después de la intervención. El rechazo hiperagudo del trasplante es muy infrecuente, pero puede producirse en un plazo de minutos tras la revascularización del órgano trasplantado, que debe extirparse y sustituirse. El rechazo agudo puede producirse en los primeros 5-7 días después del trasplante y se manifiesta por el aumento de las concentraciones de las enzimas hepáticas, un empeoramiento de la coagulopatía y encefalopatía hepática. Puede tratarse aumentando la posología de los esteroides, ciclosporina o tacrolimus y, si esto falla, con preparados de anticuerpos antitimocito. La dehiscencia de las anastomosis vasculares produce hemorragia y requiere una reexploración quirúrgica. La formación de trombos priva al hígado de flujo sanguíneo y también requiere cirugía. Pueden producirse perforaciones intestinales, sobre todo si existe infección, y pueden detectarse por la observación de aire libre en el abdomen. Diversos abscesos y otras acumulaciones de líquidos pueden requerir una exploración quirúrgica.

En el momento del trasplante, los niños suelen recibir corticoides y ciclosporina o tacrolimus. En algunos centros también se administran dosis bajas de globulina antitimocito (ATG) o muromonab-CD<sup>3</sup> (OKT3). La fase precoz de inmunosupresión dura 2-3 semanas tras la intervención y la mayoría de los pacientes sigue tomando dosis bajas de esteroides de por vida. Debido a las preocupaciones sobre el crecimiento a largo plazo del niño, cada vez hay más interés en el uso de protocolos que limitan en gran medida (o incluso eliminan) el uso de esteroides. Los anticuerpos monoclonales contra el receptor de la interleucina 2, como el basilixumab y el daclizumab, también se están estudiando como método de controlar el rechazo con una reducción de la inmunosupresión global y de otras toxicidades a largo plazo de las pautas farmacológicas actuales. Un objetivo final es inducir tolerancia del nuevo órgano o segmento en el receptor, lo que implicará algunos procedimientos de eliminar o inactivar los clones de linfocitos T capaces de atacar el órgano trasplantado.

Con el incremento de la supervivencia a largo plazo aumenta el interés por las complicaciones a largo plazo del trasplante. La hepatitis postrasplante puede provocar una fibrosis progresiva y el fracaso del órgano. El uso prolongado de los inhibidores de la ealcineurina (ciclosporina, tacrolimus) puede ocasionar lesión renal, a menudo con hipertensión. La utilización de inmunosupresores también incrementa el riesgo de trastornos linfoproliferativos postrasplante. Suele tratarse de proliferaciones de linfocitos B, y pueden deberse a la reactivación del virus de Epstein-Barr o de citomegalovirus en estos receptores inmuno-deprimidos.

La escasez de donantes sigue siendo uno de los problemas más graves en el campo del trasplante hepático. Se siguen realizando estudios en el desarrollo de un uso mínimo de inmunosupresores, y es de esperar que la evitación incluso completa del uso de esteroides conllevará una mejora de la supervivencia y de la calidad de vida; al mismo tiempo, las complicaciones a largo plazo serán más frecuentes y requerirán más estudios y una mayor comprensión.

## TRASPLANTE HEPÁTICO E INTESTINAL

Un subgrupo de pacientes con insuficiencia hepática irreversible también presenta un síndrome de intestino corto (v. cap. 336). Se mantienen de forma casi exclusiva con nutrición parenteral. El uso continuo de nutrición parenteral puede producir disfunción hepática y requerir un trasplante doble, con la esperanza de permitir a los pacientes recibir su nutrición por vía enteral y de que el nuevo hígado recupere una función hepática normal. Estos trasplantes se realizan en menos centros que los trasplantes hepáticos aislados. A menudo, estos pacientes requieren unos cuidados pretrasplante significativos y pueden beneficiarse de un programa de rehabilitación intestinal.

## TRASPLANTE DE CORAZÓN

El trasplante cardíaco es una opción válida de tratamiento en los niños que nacen con algunas malformaciones cardíacas congénitas y en los que sufren cardiopatías cardíacas adquiridas, por lo general miocardiopatías (v. cap. 443). Esta lesión adquirida del corazón puede ser de origen viral, secundaria a un tratamiento con antineoplásicos por una neoplasia maligna previa, o ser idiopática. La decisión de realizar un trasplante depende de la gravedad de la enfermedad del paciente y de la probabilidad de que la esperanza de supervivencia del paciente no sea mayor de 2 años. Muchos niños remitidos para trasplante debido a una cardiopatía congénita ya se han sometido a una o más cirugías cardíacas complejas, lo que se añade a la dificultad técnica de implantar el corazón trasplantado.

Aunque muchos pacientes que se encuentran en lista de espera para un trasplante cardíaco están hospitalizados y gravemente enfermos, otros reciben tratamiento sin problemas de forma ambulatoria y sólo acuden al hospital para el seguimiento de rutina y el posible trasplante. Los niños en estado crítico pueden requerir un soporte amplio en la unidad de cuidados intensivos (UCI), que puede consistir en la administración de fármacos vasoactivos, ventilación mecánica y, en ocasiones, asistencia circulatoria hasta que se realiza el trasplante. A pesar de ello, el período de espera para recibir el trasplante oscila de 2 a 6 meses, y muchos receptores potenciales fallecen antes de disponer de un órgano.

Una vez que se realiza el trasplante, se emplea una combinación de fármacos inmunosupresores: inhibidores de la ealcineurina (ciclosporina, tacrolimus), esteroides y azatioprina. Cada vez se utilizan más los inhibidores monoclonales del receptor de la interleucina-2, como el daclizumab, y algunos protocolos sustituyen la azatioprina con micofenolato mofetil. La retirada de los esteroides suele comenzar a los 3-6 meses de tratamiento. Se requiere realizar biopsias frecuentes del corazón para ayudar a determinar si existe algún signo clínico de rechazo. Estas biopsias se realizan en el laboratorio de cateterismo; los catéteres se introducen por la vena femoral hasta el ventrículo derecho, donde se obtienen las biopsias. La mayoría de los receptores de trasplantes cardíacos sufre al menos un episodio de rechazo agudo en los primeros 3 años posteriores al trasplante, sobre todo en los primeros 3-6 meses. La gravedad demostrada por biopsia del rechazo y la presencia o ausencia de infiltra-

dos celulares inflamatorios determinan el tratamiento elegido. El rechazo más grave requiere la hospitalización y un tratamiento con dosis altas de esteroides intravenosos y terapias antilinfocito (OKT3, ATG o irradiación corporal total).

El trasplante cardíaco pediátrico ofrece esperanzas de una vida prolongada y activa. Las evidencias indican que el corazón trasplantado crecerá junto con el organismo del niño y las cicatrices o estenosis en los sitios de las anastomosis vasculares realizadas durante el trasplante son infrecuentes. Después de 5-10 años, las arterias coronarias pueden desarrollar una vasculitis reactiva que produce un estrechamiento de las arterias, una disminución del aporte de sustratos al miocardio y una posible lesión miocárdica. Estos pacientes pueden requerir otro trasplante cardíaco. Entre los riesgos más graves que aparecen a medida que el receptor se acerca a la pubertad y la adolescencia se encuentra la incidencia creciente de falta de cumplimiento de las pautas terapéuticas. Las evidencias demuestran que las complicaciones pueden aparecer con rapidez incluso muchos años después del trasplante si no se sigue el tratamiento. Este es un grupo especial de pacientes que requieren ajustes de medicación y, a menudo, ayuda psiquiátrica. Es de esperar que los protocolos que hacen hincapié en un mínimo uso de esteroides estimularán a los adolescentes a continuar su tratamiento postrasplante durante la vida adulta.

## TRASPLANTE DE PULMÓN

Los trasplantes pulmonares pediátricos son menos habituales que los de otros órganos; se han realizado alrededor de 1.300 hasta el momento en niños (v. cap. 443). Las indicaciones para este trasplante son: fibrosis quística, enfermedad intersticial crónica e hipertensión pulmonar irreversible. Los órganos trasplantados son especialmente escasos, y se presta una gran atención a seleccionar a receptores que vayan a cumplir el régimen terapéutico. El trasplante pulmonar aislado es frecuente en los adultos, pero pocas veces se utiliza en los niños. El trasplante bilateral está indicado en situaciones como la fibrosis quística, en la que la enfermedad persistente y la infección del pulmón nativo residual perjudicarían al único órgano trasplantado.

La cirugía mediastínica predispone a la lesión de los nervios laríngeos y frénicos, lo que puede provocar parálisis de las cuerdas vocales o del diafragma. Si el receptor del trasplante pulmonar tiene antecedentes de cirugía cardíaca previa o se ha sometido a pleurodesis, la dificultad técnica del trasplante se incrementa considerablemente. El régimen inmunosupresor postoperatorio es similar al usado en otros trasplantes de órganos sólidos. El tratamiento inmediato postrasplante suele conllevar una broncoscopia para inspeccionar el sitio de las anastomosis bronquiales. Las biopsias transbronquiales se emplean para diagnosticar las infecciones o los trastornos inflamatorios en los pulmones trasplantados.

La **bronquiolitis obliterante** supone una amenaza significativa para la supervivencia a largo plazo. Esta enfermedad conlleva una fibrosis focal progresiva y, al final, la obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre, una infiltración linfocítica y depósitos de tejido fibroso en varias zonas del pulmón. Se produce en más de la mitad de todos los receptores de trasplantes pulmonares (adultos y niños), pero es menos frecuente en los niños. No se ha desarrollado un tratamiento fiable, aunque el aumento de las dosis de inmunosupresores puede tener un cierto efecto beneficioso.

## TRASPLANTES DE CORAZÓN-PULMÓN

Se han realizado más de 400 trasplantes de corazón-pulmón en niños, con una supervivencia al año y a los 5 años del 75 y 45%, respectivamente. En un principio, uno de los principales problemas de este tipo de trasplante en los casos de enfermedad pulmonar avanzada era la alta tasa de complicaciones (estenosis, escaras) con las anastomosis de los bronquios principales. En la última década, el riesgo de esta complicación disminuyó en gran medida y el número de trasplantes pediátricos de corazón-pulmón aumentó. Otra preocupación inicial de este trasplante fue la creencia de que la hipertrofia cardíaca derecha (cor pulmonale) haría que el trasplante pulmonar fuese ineficaz, pero se ha observado que las anomalías cardíacas derechas suelen resolverse con un trasplante aislado de pulmón.

- Alonso EM: Long-term renal function in pediatric liver and heart recipients. *Pediatr Transplant* 2004;8:381-385.
- Baum M, Freier VIC, Cbinnock R: Neurodevelopmental outcome of solid organ transplantation in children. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50:1493-1503.
- Cescon M, Spada M, Colledan M, et al: Split-liver transplantation with pediatric donors: A multicenter experience. *Transplantation* 2005; 79:1148-1153.
- Feinstein S, Keich R, Becker-Cohen R, et al: Is noncompliance among adolescent renal transplant recipients inevitable? *Pediatrics* 2005;115:969-973.
- Fine R, Kelly D, Webber S: Pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:6.
- Freier MC, Babikian T, Pivonka J, et al: A longitudinal perspective on neurodevelopmental outcome after infant cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:857-864.
- Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, et al: 2003 report of the Intestine Transplant Registry: A new era has dawned. *Ann Surg* 2005;241:607-613.
- Green M, Webber S: Posttransplantation lymphoproliferative disorders. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:1471-1491.
- Harmon WE, McDonald RA, Reyes JD, et al: Pediatric transplantation, 1994-2003. *Am J Transplant* 2005;5:887-903.
- Keough WL, Michaels MG: Infectious complications in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:1451-1469.
- Kirklin JK, McGiffin DC, Pinderski LJ, et al: Selection of patients and techniques of heart transplantation. *Surg Clin North Am* 2004;84:257-287.
- Lopez MJ, Thomas S: Immunization of children after solid organ transplantation. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:1435-1449.
- Magee JC, Bucuvalas JC, Farmer DG, et al: Pediatric transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:954-971.
- Mallory GB, Spray TL: Paediatric lung transplantation. *Eur Respir J* 2004; 24:i739-845.
- Qvist E, Jalanko H, Flolmberg C: Psychosocial adaptation after solid organ transplantation in children. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:1505-1519.
- Rostaing L, Cantarovich D, Mourad G, et al: Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and daclizumab induction in renal transplantation. *Transplantation* 2005;79:807-814.
- Smith JM, Nemeth TL, McDonald RA: Current immunosuppressive agents: Efficacy, side effects, and utilization. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50:1283-1300.
- Woo MS: An overview of paediatric lung transplantation. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:249-254.

## Capítulo 40 ■ Cuidados paliativos pediátricos

### ASISTENCIA A NIÑOS CON ENFERMEDADES INCURABLES

#### • Stephen Liben

En Estados Unidos mueren todos los años unos 55.000 niños, de los que el 50% fallece en hospitales de agudos. Aunque el 30% de estos fallecimientos se debe a enfermedades crónicas de las que se sabe que comprometen la vida, la mayoría de estos niños también muere en hospitales. Entre los niños que fallecen de cáncer, alrededor del 50-60% muere en el hospital y el 50% en su domicilio; alrededor del 65% de las muertes infantiles por SIDA se produce en el hospital. Los fallecimientos pediátricos por enfermedades crónicas en Canadá y Australia suelen producirse en el hospital. En muchos países en vías de desarrollo, la mayoría de los fallecimientos pediátricos se produce en el domicilio, con o sin cuidados paliativos. Algunos países, como Gran Bretaña, recurren en mayor medida a los servicios de atención sanitaria a domicilio y los centros para pacientes terminales. Las asociaciones globales, como Children's International Project on Palliative/Hospice Services, comparten la información clínica y científica para intentar establecer estándares internacionales de cuidados paliativos.

La Organización Mundial de la Salud define los cuidados paliativos como «un enfoque que mejora la calidad de vida de los pacientes y sus familias para hacer frente a) problema asociado a una enfermedad potencialmente mortal, mediante la prevención y el alivio del sufrimiento a través de la identificación precoz y una valoración y tratamiento impecables del dolor y de otros problemas físicos, psicosociales y espirituales». Los cuidados paliativos se prestan en hospitales (algunos tienen unidades especializadas), en el hogar siempre que se desee y sea posible, y en instituciones para enfermos terminales. Estas últimas siguen un modelo estructurado para financiar, mantener y coordinar una serie de servicios de asistencia paliativa, a menudo de manera gratuita. En algunos países hay instituciones para enfermos terminales especializadas en pediatría que constituyen un puente importante entre el hospital y la asistencia domiciliaria.

El deber de los pediatras de supervisar la salud y el desarrollo físico, mental y emocional de los niños desde su nacimiento hasta su maduración incluye la práctica de la medicina paliativa para los niños a los que atienden y que tienen una notable posibilidad de morir antes de llegar a la vida adulta (tabla 40-1). Muchas subespecialidades pediátricas se responsabilizan en exclusiva de una población infantil con enfermedades potencialmente mortales o con alto riesgo de muerte. Por tanto, disponer de los conocimientos básicos, actitudes y habilidades propias de la medicina paliativa es fundamental en la formación tanto de los pediatras generales como de los subespecializados (tabla 40-2). Tal formación conlleva el beneficio añadido de mejorar la capacidad asistencial en otras áreas como la comunicación y el control de síntomas.

En comparación con la asistencia terminal a enfermos adultos de cáncer, la asistencia paliativa pediátrica presenta:

1. Menor número de niños moribundos. Esto implica que incluso los especialistas en la asistencia a niños tal vez sólo pocas veces afronten la muerte de un niño.
2. Un amplio espectro de enfermedades, muchas de ellas raras, que a menudo requieren un tratamiento multidisciplinario (v. tabla 40-1). En pediatría la amplia gama de trastornos, a veces poco conocidos, limita la posibilidad de generalizar a partir del estudio de una enfermedad específica.
3. Trayectorias imprevisibles de las enfermedades con un pronóstico incierto. A menudo es imposible prever con precisión la evolución de la enfermedad en muchos casos pediátricos donde la vida está comprometida. Esto genera estrés en el niño y la familia por la incertidumbre, ligada a la dificultad para el sosten económico de programas de cuidados paliativos que pueden requerir una amplia gama de servicios durante años. La asistencia paliativa para estos niños tiene que solaparse con la asistencia curativa crónica, y adquirir más importancia conforme el niño pasa de ser un enfermo crónico a ser terminal.

TABLA 40-1. Enfermedades en las que es adecuado aplicar cuidados paliativos pediátricos\*

|   |
|---|
| Enfermedades en las que el tratamiento curativo es posible, pero puede fracasar   |
| Cáncer avanzado o progresivo, o cáncer con mal pronóstico   |
| Cardiopatía congénita compleja y grave congénita o adquirida  |
| Enfermedades que requieren un tratamiento a largo plazo dirigido a mantener la calidad de vida                                  |
| Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana   |
| Fibrosis quística   |
| Enfermedades gastrointestinales graves o malformaciones como la gastrosquisis   |
| Epidermólisis ampollosa grave   |
| Inmunodeficiencias graves   |
| Insuficiencia renal en casos en los que no se dispone de diálisis, trasplante o ambos, o no están indicados                     |
| Insuficiencia respiratoria crónica o grave  |
| Distrofia muscular  |
| Enfermedades progresivas en las que el tratamiento es exclusivamente paliativo tras el diagnóstico                              |
| Trastornos metabólicos progresivos  |
| Algunas anomalías cromosómicas, como las trisomías 13 o 18  |
| Formas graves de osteogénesis imperfecta  |
| Enfermedades que conllevan una discapacidad grave no progresiva que causen una vulnerabilidad extrema a complicaciones de salud |
| Parálisis facial grave con infección recurrente o síntomas difíciles de controlar   |
| Prematuridad extrema  |
| Secuelas neurológicas graves o enfermedades infecciosas   |
| Lesión cerebral hipóxica o anóxica  |
| Holoprosencefalia u otras malformaciones cerebrales graves  |

\*La muerte prematura es probable o previsible en muchas de estas enfermedades.

De Himelstein BP, Hilden JM, Boldt AM, Wellsman D: Pediatric palliative care. *N Engl J Med* 2004;350:1752-1762. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

TABLA 40-2. Objetivos frecuentes y ejemplos de cuidados paliativos pediátricos

| OBJETIVO                          | EJEMPLOS DE CUIDADOS   |
|-----------------------------------|--|
| Bienestar físico                  | Empleo de medicaciones e intervenciones conductuales para prevenir o aliviar el dolor, fatiga u otros síntomas del niño  |
| Bienestar emocional               | Proporcionar fisioterapia para mejorar la función y aliviar el dolor<br>Proporcionar psicoterapia, p. ej., técnicas verbales y de juego<br>Planificar terapias de arte, música u otras formas de expresión<br>Fomentar las visitas de familiares y amigos                                    |
| Vida normal                       | Informar al niño e implicarle en las decisiones (de acuerdo con su madurez intelectual y emocional)<br>Planificar con los profesores y administradores la vuelta del niño a la escuela<br>Organizar viajes o experiencias campestres   |
| Funcionamiento familiar           | Ayudar a los padres a que pasen momentos especiales con los hermanos<br>Organizar periodos de descanso para los padres   |
| Valores culturales o espirituales | Facilitar los rituales religiosos y las costumbres tradicionales<br>Alentar la continuación o adaptación de las tradiciones de vacaciones familiares   |
| Preparación para la muerte        | Planificar la estancia de los progenitores, hermanos y otros con el niño durante y después de su muerte<br>Planificar los recuerdos o herencia de la vida del niño, como fotografías, vídeos, mechones de cabello y huellas dactilares o moldes de las manos<br>Preparativos para el funeral |

De Field MJ, Behrman RE (eds.): *When Children Die: Improving Palliative and End-of-Life Care for Children and Their Families*. Washington, DC, Institute of Medicine, 2003.

4. Mayor incertidumbre sobre si el tratamiento es de apoyo/paliativo o es de los que fundamentalmente curan o prolongan la vida. Decidir si un tratamiento específico es paliativo o prolonga la vida no siempre es posible con nuevas tecnologías como la ventilación respiratoria no invasiva.

Los avances en medicina pediátrica han hecho aumentar el número de niños que viven más tiempo, muchas veces con una dependencia notable de nuevas y costosas tecnologías. Estos niños padecen enfermedades crónicas complejas en el espectro de los trastornos congénitos y adquiridos con riesgo para la vida (v. cap. 38). Los niños con enfermedades crónicas complejas requieren una combinación de tratamientos curativos y paliativos. Son niños que pueden sobrevivir a frecuentes crisis al borde de la muerte, seguidas de la necesidad renovada de tratamiento rehabilitador y que prolongue la vida, por lo que les debe atender un sistema sanitario flexible que responda a las cambiantes necesidades. El cuidado paliativo de todos los pacientes debe basarse en una práctica específica que se centre en los aspectos físicos, psicosociales y espirituales, así como en un plan asistencial avanzado y en la realidad asistencial (v. tabla 40-2).

**PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO.** Aunque no se pueda determinar con precisión cuánto tiempo va a vivir un niño, a menudo transcurre un período entre el momento en que el médico hace un pronóstico terminal y los padres lo comprenden. Esa pérdida de tiempo puede impedir tomar una decisión informada sobre cómo va a llegar el niño al final de su vida. Dada la incertidumbre pronostica inherente de los diagnósticos de incurabilidad, el momento en que el médico se da cuenta de que el paciente puede morir es probablemente el mejor para empezar a hablar sobre la reanimación, el control de los síntomas y la planificación de los cuidados terminales. Pacientes y familiares pueden sentirse más cómodos si siguen la evolución con los médicos y demás profesionales sanitarios con los que ya han establecido una relación; en la mayoría de los casos el médico de atención primaria o especializada y su equipo pueden consultar con los especialistas de los servicios de asistencia paliativa o de los hospitales para enfermos terminales. La incomodidad del médico para hablar sobre la asistencia terminal no debe dar pie a que esta tarea se encargue a terceros o se aplase para otro momento. Son sentimientos de incomodidad lógicos por la dificultad al encarar la muerte de un niño y la atmósfera tensa que ello crea, así que los mismos médicos pueden necesitar apoyo a diversos niveles para planificar la asistencia con el niño y los padres. En las poblaciones de niños que fallecen antes de llegar a la edad adulta hay un número desproporcionado de menores que se encuentran en una fase no verbal o preverbal y que

no son capaces por su grado de desarrollo de tomar decisiones autónomas sobre su asistencia. Aunque muchos adolescentes pueden ser capaces para tomar estas decisiones, en la actualidad sólo un estado de Estados Unidos reconoce una directiva anticipada firmada por un menor. Por tanto, los padres son, desde el punto de vista legal, los principales responsables de tomar decisiones en la mayoría de las situaciones en Estados Unidos, pero los niños deberían participar de pleno derecho en las discusiones y decisiones referentes a su asistencia en función de su grado de desarrollo.

La atención domiciliar a un niño moribundo requiere la disponibilidad constante de expertos en cuidados paliativos pediátricos, un tratamiento en equipo y un coordinador que sirva de enlace entre hospitales, el entorno social y los especialistas, y que sea capaz de ordenar el ingreso hospitalario y la asistencia de descarga cuando sea oportuno. Proporcionar servicios de apoyo es fundamental para las familias con niños que sufren enfermedades crónicas complejas durante mucho tiempo. Esos servicios pueden consistir en llevar al niño una temporada con otra familia o a una institución hospitalaria especializada. Conviene planificar estas soluciones antes de que la familia del niño se sienta sobrecargada. Hay que hacer ver a la familia que tomarse ese respiro no es un fracaso por su parte. Los niños, si se les deja elegir, prefieren quedarse en casa, pero puede ser necesaria la hospitalización periódica aun cuando en el hogar se les preste suficiente apoyo.

En un hospital se puede prestar una buena asistencia terminal, pero sólo cuando la institución es lo bastante flexible como para modificar los protocolos que puedan presentar obstáculos innecesarios para la asistencia de pacientes moribundos. En los hospitales de asistencia terciaria, las unidades de cuidados intensivos (UCI) neonatales y pediátricos son los lugares donde mueren más niños. Muchos de los niños de las UCI mueren después de discusiones en las que se decidió limitar o suprimir el tratamiento (v. cap. 3). La mejora asistencial de estos niños hospitalizados y sus familias implica liberalizar la política de visitas y respetar la privacidad, así como suprimir algunos obstáculos inherentes al marco de los cuidados intensivos, como las analíticas rutinarias y la monitorización de los signos vitales. La filosofía de los cuidados paliativos puede aplicarse adecuadamente en los hospitales siempre que lo fundamental siga siendo la comodidad y la calidad de vida. Estos objetivos han de ser la referencia para realizar cualquier intervención que afecte al niño o a la familia. Es un enfoque proactivo que se basa en la pregunta «¿qué se puede hacer para mejorar la calidad de vida de este niño?» en lugar de «¿qué tratamiento se va a dejar de aplicar a este paciente?». Hay que elegir con cuidado un personal que se sienta cómodo y que respalde este planteamiento, teniendo en cuenta que los cuidados paliativos pediátricos, como otros tipos de cuidados intensivos, no son una tarea con la que todo el mundo se sienta a gusto. Por otro lado, unos cuidados paliativos globales requieren un abordaje multidisciplinario, que puede incluir a personal de enfermería, médicos, psicólogos, psiquiatras, trabajadores sociales, consejeros espirituales y voluntarios.

## ASPECTOS DE LA COMULGACIÓN Y GUÍA PREVENTIVA

**LOS PADRES.** Los padres necesitan saber que su médico no les abandonará cuando los objetivos asistenciales pasen de ser curativos a paliativos. El médico debe ser consciente de la importancia de continuar la atención al niño y a la familia cuando el objetivo fundamental del tratamiento deje de ser prolongar la vida para convertirse en mejorar su calidad. Las reuniones periódicas entre los profesionales sanitarios y la familia son esenciales para dar confianza y tratar los síntomas, explorar la influencia de la enfermedad en los miembros de la familia y proporcionar pautas de anticipación. Es importante encontrar un lugar adecuado para las reuniones, revisar los temas discutidos con anterioridad, escuchar las preocupaciones y temas que se presentan, hacer que los padres repitan lo que se les ha dicho para asegurar la claridad y aportar respuestas francas y basadas en los hechos a las cuestiones que planteen incertidumbre. Los padres pueden culparse a sí mismos de la enfermedad del hijo aun cuando la lógica les diga que no tienen nada que ver con lo que le pasa («si le hubiera llevado antes al médico»), y pueden invertir considerables recursos y energía buscando «curas milagrosas». El médico debe ser sensible a estas posibles preocupaciones de los padres, que no suelen ser fáciles de expresar. El médico puede



aportar mucho apoyo necesario en estos momentos, escuchando de forma activa las inquietudes de los padres, a la vez que evalúa el rango de preocupaciones que puedan tener. Los padres también necesitan información sobre la disponibilidad de asistencia domiciliar, terapia de apoyo, libros y material audiovisual educativos y grupos de apoyo. Es importante comentar cómo enfocan los padres la muerte de su hijo, y hablar de los mitos sobre el control del dolor y la utilidad de implicar a los hermanos.

En las entrevistas con el niño y la familia, el médico debe evitar hacer estimaciones sobre el tiempo de supervivencia, aunque se le pregunte de forma explícita sobre ello. Tales predicciones son imprecisas sin excepción, porque las estadísticas basadas en estudios de población no pueden predecir la evolución individual de cada paciente. Una forma más honesta de responder consiste en referirse a períodos de tiempo generales («de semanas a meses», «de meses a años»). Al mismo tiempo, el médico puede preguntar a los padres qué cambiarían si supieran cuánto tiempo va a vivir su hijo y luego ayudarles a pensar en las opciones para sus preocupaciones concretas (p. ej., se puede sugerir adelantar la celebración de vacaciones o acontecimientos importantes para aprovechar los períodos en que el niño se encuentre mejor). Suele ser bastante juicioso aconsejar que los familiares o amigos que deseen visitar al niño lo hagan pronto, dada la imprevisible evolución de muchas enfermedades. Tanto para el niño como para la familia, asumir las malas noticias es un proceso, no un suceso. El médico debe esperar que ni el niño ni los padres hayan resuelto del todo algunos temas ya abordados antes (p. ej., orden de no reanimar, alimentación parenteral, etc.) y que sea necesario comentarlos otra vez pasado un tiempo. Los padres de un niño que padece una enfermedad crónica pueden rechazar la realidad de una muerte inminente porque las predicciones previas pueden no haber sido precisas. Los padres de un niño que fallece por una enfermedad aguda fulminante o por un accidente pueden experimentar una gran ansiedad, culpa o desesperanza.

**EL NIÑO.** Responder de un modo acorde al desarrollo (tabla 40-3) a las preguntas del niño sobre la muerte, tales como «¿qué me está pasando?», o «¿me voy a morir?», requiere una delicada investigación sobre

lo que el niño ya sabe, lo que en realidad quiere saber (la pregunta oculta tras la pregunta) y sobre por qué plantea la cuestión en ese momento concreto y en ese lugar. La percepción que un niño tiene de la muerte depende de cómo concibe el mundo (el reconocimiento de que todas las cosas mueren sin remedio), la irreversibilidad (capacidad para comprender que las personas muertas no pueden volver a la vida), la ausencia de funciones (comprensión de que morir significa que cesan todas las funciones biológicas) y la causalidad (capacidad para comprender las causas objetivas de la muerte) (v. cap. 17). El temor del niño ante la muerte se centra en el miedo concreto a ser separado de sus padres y demás seres queridos más que en las consecuencias existenciales de una posible vida ulterior, como suele darse entre adultos. Puede responderse a este miedo a la separación de varias formas, en algunas familias con la certeza de que los seres queridos le van a esperar, en otros casos con metáforas religiosas o refiriéndose a una conexión espiritual eterna («siempre estaré junto a ti»). Muchos niños están preocupados con lo que les sucederá a sus padres en lugar de a ellos mismos.

La pregunta de un niño puede tener diversos niveles de significado. Un niño que pregunta «¿me estoy muriendo?» en realidad puede querer poner a prueba la sinceridad del interlocutor. El niño que inquiere «¿por qué me pasa esto a mí?» puede mostrar así su necesidad de tener alguien al lado que escuche con calma esas preguntas imposibles de responder. Para muchos niños es más fácil la expresión no verbal que hablar; las actividades artísticas, el juego y los cuentos pueden ayudar más que una conversación directa sobre el tema. Los padres tienen la tendencia instintiva a proteger a los hijos de sufrir daños. Al afrontar la muerte de su hijo muchos padres intentan ocultarle la proximidad de la muerte con la esperanza de que su hijo esté «protegido» de la cruel realidad. Es importante respetar el deseo de los padres de eludir el tema de la muerte ante el hijo, pero también es cierto que muchos niños pequeños ya saben lo que les pasa aunque no se haya hablado de ello a propósito. Alimentar el mito de que «todo va a ir bien» descarta la posibilidad de explorar los temores y aportar consuelo. Por ejemplo, los niños pueden culparse a sí mismos de su enfermedad y de la carga que supone para sus seres queridos. Esta culpa puede abordarse mediante una comunicación franca y sincera, que

TABLA 40-3. Desarrollo de los conceptos de muerte y la espiritualidad en los niños

| RANGO DE EDAD | CARACTERÍSTICAS   | CONCEPTOS PREDOMINANTES DE MUERTE  | DESARROLLO ESPIRITUAL   | INTERVENCIONES  |
|---------------|---|--|---|---|
| 0-2 años      | Relación sensorial y motora con el entorno<br>Habilidades lingüísticas limitadas<br>Logra la permanencia de objeto<br>Puede darse cuenta de que algo es erróneo | Ninguno  | La fe refleja confianza y esperanza en los demás<br>Necesidad de sentido de autovalía y amor  | Proporcionar el máximo bienestar físico, personas familiares y objetos transicionales (juguetes favoritos) y coherencia<br>Usar una comunicación física simple  |
| >2-6 años     | Utiliza un pensamiento mágico y animista<br>Es egocéntrico<br>Participa en juego simbólico<br>Desarrollo de habilidades lingüísticas                            | Cree que la muerte es temporal y reversible, como el sueño<br>No personaliza la muerte<br>Cree que la muerte puede provocarse por pensamientos     | La fe es mágica e imaginativa<br>La participación en rituales adquiere relevancia<br>Necesidad de ánimo   | Minimizar la separación de los padres<br>Corregir las percepciones de enfermedad como castigo<br>Evaluar el sentimiento de culpa y mitigarlo si está presente<br>Usar un lenguaje preciso (muerte, muerto)  |
| >6-12 años    | Tiene pensamientos concretos  | Desarrollo de conceptos adultos de muerte<br>Comprende que la muerte puede ser personal<br>Interesado en la fisiología y los detalles de la muerte | La fe se preocupa de lo bueno y lo malo<br>Pueden aceptarse interpretaciones externas como la verdad<br>Conexión de los rituales con la identidad personal                              | Evaluar los miedos del niño respecto al abandono<br>Ser sincero<br>Proporcionar detalles concretos si se solicitan<br>Apoyar los esfuerzos del niño para lograr el control y el dominio<br>Mantener el acceso a los compañeros<br>Permitir que el niño participe en la toma de decisiones |
| >12-18 años   | Generalidad del pensamiento<br>La realidad se vuelve objetiva<br>Capacidad de autorreflexión<br>La imagen corporal y la autoestima son fundamentales            | Exploración de explicaciones no físicas de la muerte   | Comienza a aceptar interpretaciones internas como la verdad<br>Evolución de la relación con Dios o un poder superior<br>Búsqueda de significado, propósito, esperanza y valor a la vida | Reforzar la autoestima del niño<br>Permitir que el niño exprese sentimientos intensos<br>Permitir la intimidad del niño<br>Estimular la independencia del niño<br>Fomentar el acceso a los compañeros<br>Ser sincero<br>Permitir que el niño participe en la toma de decisiones           |

tenga en cuenta la fase del desarrollo del niño y las peculiaridades de su experiencia vital.

**LOS HERMANOS.** Los hermanos y hermanas del paciente presentan un riesgo especial tanto durante la enfermedad del niño como después de su muerte. Debido a las extraordinarias demandas que plantea el hijo enfermo sobre los padres, los hermanos sanos pueden sentir que sus propias necesidades no son atendidas por éstos. Este sentimiento de abandono puede generar culpa por estar sanos y resentimiento hacia los padres y el hermano enfermo. Los hermanos más pequeños pueden reaccionar ante el estrés con una actitud de aparente inconsciencia en medio del alboroto que hay a su alrededor. Algunos hermanos más pequeños pueden sentirse culpables debido al «deseo» de que el niño enfermo muera para que sus padres puedan volver («pensamiento mágico»). Los padres deben saber que se trata de una respuesta normal y animar a los hermanos del paciente a seguir con las rutinas de su vida cotidiana. Los hermanos más ligados al enfermo suelen adaptarse mejor tanto en el momento de la muerte como en el proceso posterior. Reconocer y aceptar los sentimientos de los hermanos, ser sinceros y abiertos y hacerles participar de forma adecuada en el acontecer del hermano enfermo les proporciona una buena base para afrontar la pérdida.

**PERSONAL SANITARIO.** Los estudios indican que un apoyo inadecuado del personal encargado de los cuidados terminales puede dar lugar a depresión, retraimiento emocional y otros síntomas. El personal necesita poder hablar sobre su duelo y sus experiencias. Las reuniones de personal que sirven de apoyo y facilitan explorar estos sentimientos ayudan a los profesionales a ayudar a su vez mejor a los padres y familias en su duelo.

**TOMA DE DECISIONES.** Durante la evolución de una enfermedad infantil incurable hay que tomar una serie de decisiones difíciles respecto a decir la verdad de la situación, el lugar donde prestar la asistencia, la medicación con sus riesgos y beneficios (p. ej., esfesferoides), el principio de doble efecto para el uso beneficioso de los analgésicos opiáceos, el hecho de no utilizar o suprimir tecnologías orientadas a prolongar la vida, los tratamientos experimentales en protocolos de investigación y el empleo de terapias «alternativas» (v. cap. 3). La toma de decisiones debe centrarse en los objetivos del tratamiento más que en las limitaciones de la asistencia; por ejemplo decir, «esto es lo que podemos hacer», en lugar de «esto es lo que ya no podemos hacer». En vez de una entrevista sólo para discutir sobre la orden de no reanimar, una discusión más general centrada en los objetivos del tratamiento llevará de forma natural a considerar qué intervenciones son más oportunas en interés del niño. Es mejor sustituir la terminología poco clara del médico en las hojas de evolución, como «no aplicar medidas heroicas o extraordinarias», por referencias a medidas concretas que se anotarán en un plan de cuidados (p. ej., «aspiración de secreciones en vías respiratorias a demanda» en vez de «no hacer análisis»). Es importante apoyar a los padres en su proceso de toma de decisiones para que no se sientan solos frente a la elección de lo mejor. En vez de preguntar a los padres si quieren renunciar a la reanimación cardiopulmonar de su hijo (dejando totalmente en sus manos el peso de la decisión) es preferible comentar con ellos por qué puede ser razonable decidirse en contra de las maniobras de reanimación. Cuando ya se han acordado los objetivos del tratamiento, el médico puede redactar una carta con el plan de cuidados terminales para el niño. Esta debe ser lo más detallada posible, con la inclusión de sugerencias sobre la medicación y los números de teléfono de los cuidadores que mejor conocen al niño. Hay que dirigirla a los padres, con copias para los cuidadores e instituciones implicadas, y puede ser un instrumento útil de comunicación, sobre todo en momentos de crisis.

A la hora de tomar decisiones pueden surgir conflictos en el seno de la familia o del equipo asistencial, entre el niño y la familia o entre la familia y los profesionales sanitarios. Con niños incapaces de orientar en las decisiones debido a su nivel de desarrollo (recién nacidos, niños muy pequeños, niños con afectación neurológica) los padres y los profesionales sanitarios pueden llegar a conclusiones diferentes sobre lo más beneficioso para el niño. En algunas familias y medios culturales la autonomía y decir la verdad se valoran mucho menos que la integridad familiar (v. cap. 4). Con frecuencia surgen diferencias de opinión, pero

TABLA 40-4. Tratamiento del dolor y otros síntomas

|  |
|--|
| Establecer objetivos realistas en el tratamiento; mantener la comodidad es prioritario.  |
| Prever y planificar los síntomas antes de que aparezcan.   |
| Aplicar un sistema escalonado de tratamiento del dolor (v. fig. 77-1).   |
| Elegir la vía menos invasiva para la medicación; por vía oral siempre que sea posible.   |
| Prescribir medicamentos habituales (no a demanda) para el dolor constante.   |
| Valorar el uso de medicamentos adyuvantes:   |
| Antidepresivos y anticonvulsivos para el dolor neuropático.  |
| Neurolépticos para náuseas y agitación.  |
| Sedantes e hipnóticos para la ansiedad y los espasmos musculares.  |
| Esteroides para el dolor resistente y grave.   |
| Estimulantes para la somnolencia inducida por opiáceos.  |
| Considerar el uso de bloqueos anestésicos para el dolor regional. Usar anestésicos locales por vía tópica cuando sea posible (v. caps. 76 y 77).   |
| Incluir siempre técnicas cognitivas (imágenes guiadas, distracciones, etc.), físicas (TENS, fisioterapia, masajes, etc.) y conductuales (biorretroalimentación, modificación de conducta, etc.). |
| TENS, Electroestimulación nerviosa transcutánea.   |

por lo general se pueden dirimir entre todos los implicados cuando la comunicación sigue abierta y se coincide en los principales objetivos asistenciales: proporcionar confort y calidad de vida. La toma de decisiones con adolescentes plantea problemas específicos, al estar en la línea que separa la infancia de la vida adulta (v. caps. 12 y 111).

La **eutanasia** es la intervención activa e intencionada para poner fin a la vida. La supresión de tratamientos que suponen una mayor carga de lo que benefician no es eutanasia (v. cap. 3). Aportar analgésicos suficientes para aliviar el dolor, incluso si tiene el efecto no intencionado de acortar la vida (principio del doble efecto), no es lo mismo que poner término a propósito a una vida. La declaración de la Asociación Americana de Pediatría (AAP) sobre cuidados paliativos pediátricos recomienda de forma específica que la práctica de la eutanasia o del suicidio asistido por un médico en los niños no debería apoyarse.

**TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS (TABLA 40-4).** El control del dolor es fundamental para reducir el sufrimiento del niño, la familia y los cuidadores, pero a muchos niños moribundos no se les logra aliviar el dolor. (V. caps. 77 y 494 para el tema del tratamiento eficaz del dolor.) En 1998 la Organización Mundial de la Salud declaró: «nada tiene mayor impacto sobre la calidad de vida de los niños con cáncer que la difusión y puesta en práctica de los principios actuales de cuidados paliativos, que suponen aliviar el dolor y controlar los síntomas».

El **dolor** es una sensación compleja relacionada con el daño tisular, así como con factores coyunturales de tipo cognitivo, conductual, emocional, social y cultural, que son exclusivos para cada persona. En la asistencia terminal es importante elaborar y poner en marcha un plan de tratamiento del dolor aunque el diagnóstico no esté claro, el pronóstico sea incierto y la capacidad de comunicación del niño sea limitada. Muchos niños con enfermedades terminales son incapaces de verbalizar sus síntomas, pero expresarán su malestar de forma no verbal. El tratamiento de presunción debe iniciarse en una etapa precoz, y los planes terapéuticos se pueden modificar después según la respuesta obtenida.

TABLA 40-5. Pautas de empleo de opiáceos

|  |
|--|
| Clarificar la diferencia entre tolerancia, dependencia física y adicción   |
| Desmitificar la idea de que los medicamentos fuertes deben dejarse para el final   |
| Prever y tratar los efectos secundarios corrientes (estreñimiento, prurito, náuseas, disforia, somnolencia, etc.)  |
| Aplicar tratamiento para el estreñimiento siempre que se inicie tratamiento con opiáceos   |
| Empezar con opiáceos ligeros para el dolor leve (p. ej., codeína). Sustituir por opiáceos fuertes (p. ej., morfina) cuando no haya respuesta al dolor (v. fig. 77-1) |
| Empezar con opiáceos de acción corta a intervalos regulares y pasar a los de acción prolongada sólo cuando se haya estabilizado la dosis requerida                   |
| Valorar el cambio a otro opiáceo cuando lo aconsejen los efectos secundarios, (p. ej., mioclonía)  |
| Considerar la infusión subcutánea cuando ya no sean posibles las vías oral o rectal  |

TABLA 40-6. Medicaciones usadas para los síntomas frecuentes en cuidados paliativos pediátricos

| INDICACIÓN        | MEDICACIÓN      | PAUTA INICIAL  |
|-------------------|-----------------|--|
| Dolor o disnea    | Morfina         | 0,3 mg/kg de peso corporal v.o., si, o v.r. cada 3-4 h*  |
| Agitación         | Lorazepam       | 0,05 mg/kg v.o., s.l., o v.r. cada 4-6 h   |
|                   | Haloperidol     | 0,01-0,02 mg/kg v.o., s.l., o v.r. cada 8-12 h   |
| Prurito           | Difenhidramina  | 0,5-1,0 mg/kg v.o. cada 6-8 h  |
| Náuseas y vómitos | Proclorperazina | 0,1-0,15 mg/kg v.o. o v.r. cada 6-8 h  |
|                   | Ondansetron     | 0,15 mg/kg v.o. o i.v. cada 6-8 h  |
| Convulsiones      | Diazepam        | 0,3-0,5 mg/kg v.r. cada 2-4 h  |
| Secreciones       | Hiosciamina*    | 0,0625-0,125 mg v.o. o s.l. cada 4 h para niños de 2-12 años<br>0,125-0,25 mg v.o. o s.l. cada 4 h para niños >12 años |

Los lactantes menores de 6 meses de edad deberían recibir un 33-50% de esta dosis.

\*La pauta para lactantes aparece en Taketomo CK, Hodding JH, Kraus *DUPediatric Dosage Handbook*, 8.ª ed. Cleveland, LexiComp, 2001.

i.v., Intravenoso; s.l., sublingual; v.r., vía rectal.

De Himelstein BP, Hilden JM, Morstad Boldt A, Weissman D: Pediatric palliative care. *Af Engl J Med* 2004;350:1752-1762. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

En el niño moribundo puede ser difícil evaluar la causa del dolor, y es importante revisar con frecuencia el tratamiento e informar con franqueza a los padres de que será necesario cambiar y ajustar la medicación varias veces hasta conseguir una analgesia óptima. Las pautas para el tratamiento del dolor y el uso de opiáceos se resumen en las tablas 40-4 a 40-7.

Los niños moribundos tienen multitud de síntomas además de dolor durante largos períodos antes de morir (v. tablas 40-6 y 40-7). Los síntomas respiratorios como la disnea (sensación subjetiva de dificultad respiratoria) son corrientes porque muchos niños con enfermedades crónicas degluten con dificultad y no eliminan las secreciones de las vías respiratorias. El exceso de secreciones y de salivación por mala deglución a veces se puede tratar con glucopirrolato por vía oral (40-100  $\mu$ g/kg/dosis por v.o., 3-4 veces al día). Cuando se acerca la muerte, el acumulo de secreciones puede producir una respiración ruidosa conocida como estertor de muerte. En esta fase, el paciente suele estar inconsciente y la respiración ruidosa a menudo hace sufrir más a los demás que al niño. Puede ser útil tranquilizar a los padres diciéndoles que el niño no sufre y usar un fármaco anticolinérgico, como la hioscina. La neumonía es una complicación frecuente en los niños moribundos. La disnea (al

TABLA 40-7. Síntomas comunes que experimentan los niños con enfermedades potencialmente mortales y opciones terapéuticas

| SÍNTOMA                       | ESTRATEGIA TERAPÉUTICA  |
|-------------------------------|---|
| Dolor                         | <p>Valorar la calidad, frecuencia, duración e intensidad del dolor; reevaluar la eficacia de las intervenciones</p> <p>Prevenir el dolor cuando sea posible, limitando los procedimientos dolorosos innecesarios y administrando tratamiento profiláctico antes t ! un procedimiento (p. ej., añadiendo sacarosa para los procedimientos en recién nacidos)</p> <p>Tratar la causa subyacente si es posible, sopesando los beneficios frente a los riesgos del tratamiento</p> <p>Considerar/tratar la ansiedad y la falta de control coincidentes</p> <p>Medicaciones: opiáceos (morfina, hidromorfona, fentanilo, metadona, hidrocodona, oxycodona, codeína), analgésicos no opiáceos y AINE (paracetamol, ibuprofeno, ketorolaco, naproxeno, etc.), adyuvantes y otras medicaciones (antidepresivos tricíclicos en dosis bajas [p. ej., amitriptilina, nortriptilina], trazodona, antiepilépticos (gabapentina, carbamazepina, topiramato), anestésicos locales (lidocaína, prilocaína, bupivacaína), ketamina, baclofeno, ciclobenzaprina</p> <p>Estrategias no farmacológicas: imágenes guiadas, relajación, hipnosis, arte/mascotas/terapia de juego, acupuntura/acupresión, biorretroalimentación, masaje, calor/frío, hidroterapia, estiramientos, yoga, estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimular actividades recreativas agradables, distracción, rutina/estructura</p> |
| Disnea                        | <p>Aspiración de secreciones si existen, tratamiento postural, prendas holgadas y cómodas, ventilador para que circule el aire</p> <p>Educación/tranquilizar a la familia sobre el «estertor agónico», consistente en respiraciones desiguales, irregulares y profundas cerca del final de la vida</p> <p>Limitar el volumen de los líquidos i.v., considerar los diuréticos en caso de sobrecarga de líquidos/edema pulmonar</p> <p>Antibióticos (en caso de neumonía)</p> <p>Considerar el tratamiento de una posible anemia</p> <p>Oxígeno a través del mecanismo de administración menos o nada molesta</p> <p>Estrategias conductuales, como ejercicios de respiración, imágenes guiadas, relajación, música</p> <p>Medicaciones: opiáceos (v. antes), sedantes/ansiolíticos (benzodiazepinas), antimuscarínicos (atropina, glucopirrolato), expectorantes (guaifenesina)</p>  |
| Fatiga                        | <p>Higiene del sueño</p> <p>Medicaciones: estimulantes (dextrodina, dextroanfetamina), medicaciones de acción corta para restaurar el ciclo de sueño (Zolpidem, zaleplón)</p>   |
| Náuseas/vómitos               | <p>Limitar las medicaciones causantes si es posible</p> <p>Considerar modificaciones dietéticas (alimentos blandos y suaves, ajustar la secuencia temporal/volumen de las comidas o tomas)</p> <p>Aromaterapia: menta, lavanda</p> <p>Acupuntura/acupresión</p> <p>Medicaciones: ondansetron, granisetron, metoclopramida, escopolamina, dexametasona, prometazina, lorazepam, difenhidramina, dronabinol</p>   |
| Estreñimiento                 | <p>Incrementar la fibra en la dieta, estimular la ingesta de líquidos</p>   |
| Lesiones orales/disfagia      | <p>Higiene oral y formulaciones farmacológicas apropiadas líquidas, sólidas y orales (textura, sabor, fluidez). Tratar las infecciones y complicaciones (mucositis, faringitis, abscesos dentales, esofagitis). Estudio de motilidad orofaríngea y consulta logopédica (equipo de alimentación)</p>   |
| Síndrome de anorexia-caquexia | <p>Tratar las lesiones que puedan provocar dolor oral, disfagia y anorexia. Apoyar la ingesta calórica durante la fase de enfermedad cuando la anorexia sea reversible. Reconocer que la anorexia/caquexia son intrínsecas al proceso de muerte y que llega un momento en el que son irreversibles</p> <p>Prevención: comenzar un estimulante + laxante siempre que se inicie la administración de fármacos como los opiáceos</p> <p>Medicaciones: estreñimiento de polietilenglicol-electrolitos, docusate, sen, glicerina, bisacodilo, leche de magnesia, magnesio, citrato, aceite mineral, enema de fosfato sódico</p>  |
| Prurito                       | <p>Considerar la causa, sustituir los opiáceos si es intenso o relacionado con éstos</p> <p>Hidratación cutánea</p> <p>Cortar las uñas del niño para evitar la excoriación</p> <p>Intentar el uso de lociones especializadas antipruriginosas</p> <p>Contraestimulación, distracción, relajación</p> <p>Medicaciones: antihistamínicos sedantes y no sedantes (difenhidramina, hidroxizina, cetirizina, loratadina, fexofenadina), nalbufina si está relacionado con los opiáceos</p>   |
| Diarrea                       | <p>Evaluar/tratar si es persistente</p> <p>Valorar y tratar una posible infección</p> <p>Medicaciones: loperamida, difenoxilato y atropina, bismuto</p>   |
| Depresión                     | <p>Psicoterapia, técnicas conductuales</p> <p>Medicaciones: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram), bupropion, venlafaxina</p>   |
| Ansiedad                      | <p>Psicoterapia (individual y familiar), técnicas conductuales</p> <p>Medicaciones: ansiolíticos (clonazepam), antidepresivos (v. los enumerados para la depresión)</p>   |
| Agitación/Inquietud terminal  | <p>Evaluar las posibles causas orgánicas o farmacológicas</p> <p>Educación a la familia</p> <p>Disminuir o aumentar los sedantes en función de las necesidades del niño para controlar el síntoma</p> <p>Medicaciones: benzodiazepinas (lorazepam, midazolam, diazepam), haloperidol, fenobarbital</p>  |
| Convulsiones                  | <p>Colocar al paciente de forma segura durante los movimientos involuntarios</p> <p>Benzodiazepinas (lorazepam, diazepam), anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital, ácido valproico)</p>   |

De Sourkes B, Frankel L, Brown M, y cols.: Food, toys, and love: Pediatric palliative care. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2005;35:345-392.

revés que la laquípnea, que puede no asociarse a una sensación angustiosa) se puede aliviar con la adición de una cantidad extra a la dosis establecida de opiáceos. El oxígeno puede ser útil en ciertos casos para aliviar las cefaleas debidas a hipoxemia. Administrar oxígeno a un niño cianótico que por lo demás está tranquilo y relajado, puede servir de alivio a la incomodidad del personal sanitario, pero no tener efecto sobre el sufrimiento del paciente.

Los síntomas neurológicos consisten en **convulsiones**, que a menudo son parte de la enfermedad previa, pero que pueden aumentar en frecuencia y gravedad hacia el final de la vida. Debe administrarse anticonvulsivos y enseñar a los padres cómo utilizar diazepam por vía rectal en el hogar. Algunos trastornos neurodegenerativos se acompañan de un aumento de la irritabilidad, que puede ser muy incómoda por interrumpir el patrón normal de sueño-vigilia y por la dificultad de encontrar personal de apoyo para niños que lloran o gritan mucho. El uso prudente de sedantes durante el día (p. ej., benzodiazepinas) combinados con hipnóticos por la noche (p. ej., hidrato de cloral) puede conseguir un equilibrio que mejore mucho la calidad de vida tanto del niño como de los cuidadores.

La **alimentación y la hidratación** plantean cuestiones éticas, como el uso de sonda nasogástrica o la gastrostomía en niños que ya no pueden alimentarse por vía oral (v. también cap. 3). Estas complejas cuestiones obligan a evaluar los riesgos y beneficios de la alimentación artificial, con la consideración del grado de funcionalidad del niño y el pronóstico. A veces puede estar indicado hacer un ensayo de alimentación por sonda sabiendo que puede interrumpirse en una fase más avanzada de la enfermedad. Una creencia extendida pero sin fundamento es que la hidratación es una «medida de comodidad», lo que puede provocar intentos bienintencionados pero perjudiciales de administrar líquidos por vía intravenosa a un niño moribundo. Los estudios sobre adultos moribundos muestran que la sensación de sed puede aliviarse si se mantiene la boca limpia y húmeda con delicadeza. La hidratación forzada también puede tener efectos secundarios perjudiciales en forma de aumento de las secreciones, necesidad de orinar con frecuencia y aumento de la disnea.

Las **náuseas** requieren tratamiento inmediato una vez investigadas las causas frecuentes (efecto de los medicamentos, estreñimiento, enfermedad primaria, trastorno metabólico). Pueden usarse fármacos como la metoclopramida, las fenotiazinas, el ondansetrón y los corticoides, según la causa y los efectos secundarios deseables (p. ej., si se quiere inducir sedación puede administrarse fenotiazina). Puede haber **vómitos** con o sin náuseas cuando hay obstrucción intestinal. El **estreñimiento** es frecuente en los trastornos neurológicos, y el primer paso es medir la frecuencia y cantidad de heces. Si hay una ingestión mínima de alimentos sólidos, el niño puede estar cómodo con una sola evacuación intestinal a la semana. A los niños en tratamiento mantenido con opiáceos hay que darles ablandadores de las heces (docusate) pudiendo también necesitar algún laxante (derivados del sen, lactulosa). La **diarrea** puede ser especialmente difícil para el niño y la familia; puede tratarse con loperamida y opioides. La diarrea paradójica, como resultado de un rebosamiento por estreñimiento, también debe tenerse en cuenta.

Los **aspectos hematológicos** consisten, entre otros, en considerar la necesidad de transfusiones en caso de anemia y trombocitopenia. A la mayoría de los niños en fase de cuidados paliativos se puede tratar con transfusiones periódicas de hematíes y plaquetas para las hemorragias que interfieren con la calidad de vida. Las hemorragias graves alteran a todos y debe prepararse por anticipado un plan que incluya el empleo de sedantes de acción rápida.

El **cuidado de la piel** supone la prevención de problemas como las escaras por decúbito, que pueden prevenirse utilizando colchones de gomaespuma ondulada, y teniendo cuidado de las posturas. Puede haber prurito secundario a trastornos sistémicos o a farmacoterapia. El tratamiento consiste en evitar el uso excesivo de jabón, la aplicación de crema hidratante, cortar las uñas y vestir al paciente con ropa holgada, aparte de administrar corticoides tópicos o por vía sistémica. También pueden estar indicados los antihistamínicos orales y otros tratamientos específicos (p. ej., la colestiramina en una enfermedad de las vías biliares).

Al explicar un posible tratamiento o intervención a un paciente adolescente o a los padres de cualquier niño enfermo, es esencial tratar el tema de la medicina alternativa o complementaria, ya que se ha

comprobado que muchos pacientes recurren a ella pero se resisten a comentarlo con el médico (v. caps. 4 y 59). Aunque en su mayoría no están garantizadas, algunas terapias no son caras y proporcionan alivio a ciertos pacientes. Otros tratamientos pueden ser caros, dolorosos, intrusivos e incluso tóxicos. Al sacar el tema e invitar a comentarlo sin juicios de valor, el médico puede aconsejar sobre la seguridad de unas u otras terapias y contribuir a evitar las más caras y peligrosas.

**LA FASE TERMINAL.** Conforme se acerca la muerte, las tareas fundamentales del médico son ayudar a que el niño y la familia se preparen para los previsibles problemas y seguir implicado en los cuidados. Si el niño está en casa, hay que llamar por teléfono con frecuencia para ayudar a tratar los nuevos síntomas según se presentan (p. ej., secreciones de las vías respiratorias, convulsiones, irritabilidad, mioclonías, vómitos). Hay que prever temas legales como quién firmará el certificado de defunción; los documentos oportunos pueden dejarse en la casa, parcialmente rellenos en un sobre cerrado. Cuando el niño está hospitalizado, el plan asistencial debe estar claro para todos los profesionales involucrados en el caso, que han de tener plena comprensión de las necesidades y peticiones específicas del niño y la familia.

Puede ser apropiado plantear las opciones para el funeral, pues muchos padres prefieren dejar arreglados estos asuntos prácticos antes de que el hijo muera. Conviene comentar la conveniencia de que los hermanos acudan al funeral y animar a que lo hagan, ya que excluirles les priva de la oportunidad de cerrar en parte los hechos y puede devaluar su necesidad de duelo.

En el contexto de los cuidados intensivos, donde la tecnología puede ser una barrera entre el niño y sus padres, el médico debe interrumpir el empleo de los aparatos que ya no sean necesarios. Mientras el paciente aún está en la UCI, los padres pueden coger en brazos a su hijo incluso si tiene ventilación asistida. Los padres que quizá no han sostenido a su hijo desde que nació pueden no atreverse a pedir permiso para cogerle en brazos, así que se sentirán aliviados si les ofrece esa posibilidad cuando se pueda. La audición y la sensibilidad al tacto a menudo se conservan hasta la muerte. Hay que animar a los hermanos y miembros de la familia a que toquen y hablen al paciente, aunque en apariencia no responda. Parece que muchos niños con enfermedades prolongadas sólo mueren cuando sus padres han empezado el proceso de «dejarles ir». Algunos niños parecen esperar el «permiso para morir» y la aceptación de lo inevitable por parte de sus padres puede ser relevante para el momento de la muerte.

Para la familia, el momento de la muerte es un acontecimiento que se recuerda al detalle durante muchos años. Después de la muerte se les debe permitir que estén junto al hijo cuanto tiempo deseen. Durante este tiempo lo mejor que pueden hacer el médico y los profesionales sanitarios es no intentar hacer o decir demasiadas cosas. Sentarse en silencio con la familia y preguntar si quieren coger al niño en brazos puede ser lo adecuado en algunas culturas. Las diferentes costumbres étnicas y culturales deben respetarse y facilitarse. En algunas tradiciones, es importante para la familia llevar al niño al lugar del velatorio directamente, sin pasar por el tanatorio del hospital. Aclarar estos y otros detalles con antelación contribuirá a evitar estrés tanto a la familia como al equipo sanitario.

El médico debe plantear la opción de hacer autopsia y donación de órganos, y responder a ciertas preguntas que los padres tal vez no se atrevan a plantear (p. ej., ¿le quedará la cara deformada?). También hay que recordar a los padres que quizá más tarde se hagan preguntas que una autopsia puede responder (p. ej., «¿sufrirán también la enfermedad los hermanos y los nietos?»). También se puede ofrecer a los padres consejo genético cuando sea conveniente.

La decisión del médico de ir al funeral es personal. Asistir puede cumplir la doble función de mostrar su respeto así como ayudarle a elaborar su propio sentimiento de pérdida.

**EL PEDIATRA.** La asistencia a niños con enfermedades incurables plantea a los pediatras demandas específicas y a veces muy intensas. Notodos tienen la capacidad de ocuparse de un niño moribundo y su familia. La mayoría de los pediatras tiene poca o ninguna formación en cuidados paliativos y una experiencia clínica limitada sobre cómo atender a un niño moribundo. Sin embargo, para la mayoría de los médicos, el deber de atender a sus pacientes a lo largo de toda la evolu-



ción de la enfermedad, incluida la fase terminal, es un compromiso que alcanza el núcleo de su identidad profesional. La mayoría de los médicos ha recibido una formación que enfatiza su papel de conquistadores de la enfermedad. Esta noción, unida a una escasa formación en asistencia psicosocial, habilidades comunicativas y tratamiento del dolor, puede provocar un sentimiento de fracaso personal y profesional a la hora de encarar la muerte de un paciente. Los pediatras que se encarguen de niños moribundos y sus familias pueden necesitar la supervisión de otros profesionales con formación en explorar sus sentimientos personales, valores y actitudes ante el significado y los objetivos de su trabajo.

## 40.1 • AFLICCIÓN Y DUELO\* • Robert M. Kiiegman

\*Editado de L. Sayler Gudas y G. P. Koocher, 17.<sup>a</sup> ed.

La aflicción es un estado personal y emocional de duelo o una respuesta anticipada a la pérdida. No todos los niños y familias requieren una intervención profesional durante o después de una pérdida y la presencia de síntomas tales como tristeza y soledad son comprensibles y predecibles. La mayoría de las familias afligidas permanece socialmente conectada y espera que la vida recupere una sensación de normalidad nueva, aunque diferente.

El fallecimiento de un familiar también produce muchas pérdidas secundarias (variación de ingresos económicos, posible necesidad de traslado, menos apoyo emocional para los familiares supervivientes, alteración de las rutinas, cambio del estado de hermano al de hijo único). La presencia de adultos seguros y estables que puedan satisfacer las necesidades de los hermanos supervivientes y que permitan hablar sobre la pérdida es fundamental para ayudar en el proceso de aflicción infantil.

**PERSPECTIVA DE DESARROLLO.** Cuando se produce un fallecimiento en una familia, las respuestas de los niños reflejan la cultura familiar actual, la herencia del pasado y el entorno sociopolítico. La experiencia personal con una enfermedad terminal y la agonía también facilitan la comprensión de la muerte por el niño y una familiarización con el luto. Sin embargo, existen diferencias relacionadas con el desarrollo en los esfuerzos de un niño para dar sentido y dominar el concepto y la realidad de la muerte, que a su vez influyen profundamente en sus reacciones de pena.

Los **lactantes y niños pequeños** no comprenden todas las dimensiones de la muerte, especialmente su permanencia (v. tabla 40-3). Sin embargo, pueden surgir protestas primitivas, desesperación, ansiedad por la separación e indiferencia ante la desaparición de quienes les proporcionan alimento. Los niños muy pequeños también manifiestan una reacción cuando observan la angustia de otros. Asimismo, los niños pequeños expresan signos y síntomas de pena, tales como irritabilidad o letargo. En casos graves de pena aparecen problemas de crecimiento.

El proceso de pensamiento de la **edad preescolar** es prelógico y egocéntrico (v. tabla 40-3). Los **niños preescolares** no muestran un razonamiento causa-efecto bien establecido. Por regla general, dan explicaciones mágicas a los sucesos de muerte y algunas veces se convierten en sentimientos de culpabilidad (p. ej., «Murió porque no quise jugar con él»). Los niños conceptualizan los sucesos en el contexto de su propia realidad experiencial y, por tanto, consideran la muerte en términos de sueño, separación y lesión. En un intento de dominar la finalidad y la permanencia de la muerte, los preescolares frecuentemente formulan preguntas implacables y repetidas tales como «Después de terminar de morirse, ¿vendrá Johnny de vacaciones con nosotros?» o «¿Cuándo arreglarán el avión que se estrelló para que mamá pueda volver a casa a preparar la cena?» Los niños pequeños expresarán pena de forma intermitente y mostrarán unos marcados cambios de afecto durante breves períodos de tiempo. La regresión, junto a tristeza y rabia, pueden acompañar a la pena.

Los **niños de edad escolar** piensan con mayor concreción, reconocen la permanencia de la muerte y empiezan a entender los procesos biológicos del cuerpo humano (p. ej., «Te morirás si tu cuerpo deja de funcionar») (v. tabla. 40-3). La información recogida a partir de los medios de comunicación, los compañeros y los padres les hacen con-

cebir impresiones duraderas. Por consiguiente, pueden hacer preguntas francas sobre la muerte a las que los adultos tendrán dificultades para responder (p. ej., «Debe de haber volado en trochos, ¿no?»). Los que están en la mitad de la infancia, en los años de escuela primaria, tienden a experimentar más ansiedad, más síntomas evidentes de depresión y más síntomas somáticos que los niños pequeños. Los niños de edad escolar permanecen generalmente con la rabia enfocada en la persona amada, en los que no pudieron salvar al fallecido o en los presuntos responsables de la muerte. El contacto con el pediatra puede proporcionar una gran seguridad, especialmente en los niños con síntomas somáticos y, en particular, cuando la muerte acontece después de una enfermedad. Pueden surgir problemas en el colegio y de aprendizaje, unas reacciones a menudo unidas a dificultades de concentración o preocupación por la muerte. Una colaboración estrecha con el colegio del niño puede aportar una información importante para el diagnóstico y ofrece oportunidades para proceder a una intervención o apoyo.

Hacia los 12 años, los niños empiezan a utilizar de forma sistemática ideas simbólicas, a razonar en abstracto y a analizar argumentos hipotéticos o escenarios «¿Qué ocurriría si...?». La muerte y el final de la vida se convierten en conceptos en lugar de en sucesos. Los **adolescentes** empiezan a comprender los complejos sistemas fisiológicos en relación con la muerte. Algunas veces aparece una fascinación por la muerte dramática, espectacular o romántica y puede encontrar expresión en una conducta imitadora (p. ej., suicidios en grupo), así como una conducta competitiva para forjar lazos emocionales con la persona fallecida («Era mi mejor amigo»). La expresión somática de la pena puede girar alrededor de síndromes sumamente complejos (p. ej., trastornos de la alimentación o reacciones de conversión), así como cursar con síntomas limitados a reacciones más inmediatas, como es el caso de los niños más pequeños (p. ej., dolores abdominales). La calidad de vida cobra sentido y el adolescente desarrolla una perspectiva de futuro. La depresión, el resentimiento, los cambios de humor, la rabia y las conductas arriesgadas pueden emerger a medida que el adolescente busca respuestas a cuestiones relacionadas con valores, seguridad, maldad y justicia. Alternativamente, el adolescente puede buscar explicaciones filosóficas o espirituales (p. ej., «estar en paz») para facilitar su sentimiento de pérdida. La muerte de un compañero puede ser especialmente traumática.

**PAPEL DEL PEDIATRA EN EL DUELO.** A menudo, los niños demuestran que hablar abiertamente de sus penas les alivia y comparten fácilmente su historia con otros. Los niños de edad escolar a menudo intentan enfrentarse con frecuencia a una pérdida traumática buscando y adquiriendo información por su cuenta. Como una fuente de información adecuada y digna de confianza, el pediatra debe reservar tiempo para reunirse con el niño, los padres o la familia completa para discutir las preocupaciones y valorar el nivel de funcionamiento. El pediatra puede desempeñar varios papeles preventivos en estas reuniones.

El primer papel consiste en ser un educador sobre la enfermedad, la muerte y la pena. El pediatra debe prepararse para abordar cuestiones como «¿Me puede pasar a mí (o a alguien a quien quiero)?», «¿Ella sufrió?» Serán de una gran ayuda consideraciones verídicas presentadas en un lenguaje comprensible. Incluso en los niños muy pequeños, una explicación clara y honesta de lo que ha ocurrido ayuda a afrontar a la situación. Por ejemplo, «El corazón de papá dejó de latir para siempre porque se hizo daño en el accidente de coche. Ya no respirará, ni comerá ni se moverá más. Cuando estas cosas pasan, estás muerto. Papá no podrá volver a estar vivo». Al intentar entender su pérdida, los padres y los niños con frecuencia se enfadan con los profesionales sanitarios por «dejar» morir a la persona querida. Los escolares suelen creer firmemente en la omnipotencia de los médicos y se les puede haber dicho «El doctor hará que mamá se ponga bien». Preguntas tales como «¿Por qué tú no...?» se deben responder con sensibilidad y sin actitud defensiva. Por ejemplo, «Hicimos todo lo que pudimos por tu mamá. Algunas veces resulta muy difícil entender por qué alguien que amamos tiene que morir y dejarnos».

El pediatra también puede ofrecer un entorno seguro para hablar sobre emociones dolorosas, expresar miedos y compartir recuerdos. El pediatra desmitifica la muerte al permitir a las familias hablar y les aporta pautas para abordar las preocupaciones de los niños. Los padres generalmente piden ayuda práctica. Al proporcionarles recursos, como

literatura (tanto de ficción como de no ficción) o derivaciones a servicios terapéuticos, y ofrecer a las familias herramientas para aprender sobre enfermedad, pérdida y pena, el médico refuerza el sentimiento de que otras personas comprenden lo que están pasando y ayuda a normalizar sus emociones angustiosas. El pediatra también puede facilitar y desmitificar el proceso de pena compartiendo principios básicos del tratamiento de la pena. No hay una forma única, correcta o equivocada, de afligirse. Cada uno se siente afligido de una forma diferente y los niños no sienten el duelo como los adultos. La pena no es algo para «superar», sino un proceso de adaptación, reajuste y reconexión que dura toda la vida.

Además, el pediatra debe evaluar la salud y las habilidades para vivir de las familias afectadas por pérdidas y preparar a la familia para un sentimiento de cohesión, que conduzca gradualmente hacia la normalidad. Los padres y los niños a menudo se muestran tan abrumados por el dolor que no pueden organizar o dirigir las tareas diarias, como preparar una comida o hacer los deberes. Los niños afrontan mejor la pena en los hogares donde los cuidadores proporcionan rutinas seguras, coherentes y previsibles, así como pautas de vida.

El conocimiento y la comprensión del desarrollo del niño por el pediatra puede contribuir a planificar soluciones adecuadas a la edad y, de una forma no autoritaria, ayudar a las familias a tomar decisiones acerca de cuestiones tales como «¿Cómo se lo decimos a los niños?», «¿Sabe que se está muriendo?», «¿Tendré cáncer?», «¿Tengo que decirselo a los niños en el colegio?», «¿Verá Sarah en la tele el reportaje sobre este suceso espeluznante?», «¿Cuándo volverá todo a ser normal?», «¿Debe Johnny ir al funeral?», Por ejemplo, el pediatra puede ayudar en primer lugar a los padres a buscar el momento idóneo para asistírles en la decisión (p. ej., «¿Qué preferiría Johnny?», «¿Qué creen que deben hacer?», «¿Qué le ayudaría a sentirse más seguro y emocionalmente relacionado con los otros en este triste momento?»). En segundo lugar, puede analizarse lo que podría pasar y qué decir a Johnny en caso de ocurrir (p. ej., «Habrá mucha gente en el funeral. Algunos estarán llorando porque están tristes y echan de menos al fallecido. El cuerpo estará en una caja que se llama ataúd»). Finalmente, se podrían presentar a la familia alternativas de adaptación (p. ej., «¿Podría Johnny asistir a un funeral privado sólo con la familia?», «¿Preferiría Johnny encontrar otros medios para recordar a su hermano sin tener que asistir al funeral?»).

Los médicos deben permanecer vigilantes ante los factores de riesgo de cada miembro de la familia y de la unidad familiar como un conjunto. Los profesionales de atención primaria, que atienden a las familias a lo largo del tiempo, conocen el funcionamiento premórbido de sus pacientes y pueden identificar a los que en el presente o en el futuro presentan riesgo de morbilidad física y psiquiátrica. Los profesionales se deben centrar en los síntomas que interfieren con las actividades normales de un paciente y comprometerse con los logros del niño en su desarrollo. La duración, intensidad y gravedad de los síntomas, en el contexto de la cultura familiar, ayudan a identificar reacciones complicadas de pena que necesiten atención terapéutica. Términos descriptivos como implacable, intenso, entrometido o prolongado deben ser motivo de preocupación. La ausencia total de muestras de duelo, específicamente una incapacidad para hablar de la pérdida o expresar tristeza, también debe hacer pensar en posibles problemas.

Ningún signo, síntoma o grupo de conductas específicas identifica al niño o familia que precisa ayuda. Sin embargo, está indicada una valoración adicional en los siguientes casos: 1) síntomas persistentes somáticos o psicossomáticos de origen desconocido (p. ej., cefalea, dolor abdominal, trastornos de la alimentación y el sueño, síntomas de conversión, síntomas relacionados con la enfermedad del fallecido, hipcondría), 2) circunstancias inusuales de muerte o pérdida (p. ej., muerte repentina, violenta o traumática; muerte inexplicable, increíble o especialmente sin sentido; enfermedad prolongada y complicada; separación inesperada), 3) dificultades escolares/académicas/laborales (p. ej., peores notas y disminución del rendimiento escolar, retraimiento social, agresión), 4) cambios en el hogar/funcionamiento de la familia (p. ej., estrés familiar múltiple, falta de apoyo social, ausencia de disponibilidad o funcionamiento ineficaz de los cuidadores, múltiples alteraciones de la rutina, falta de seguridad) y 5) factores psicológicos preocupantes (p. ej., culpabilidad persistente, deseo de morir o hablar de suicidio, angustia grave por separación, alucinaciones inquietantes, autolesiones, conducta arriesgada, síntomas de traumas

como hiperexcitación o visiones retrospectivas graves, pena por muertes previas o múltiples).

**TRATAMIENTO.** La recomendación de intervenciones fuera de la red de apoyo natural de la familia y amigos a menudo resulta de utilidad para las familias afligidas. Las intervenciones que mejoran o fomentan el cariño y la seguridad y que proporcionan medios de expresión y comprensión de la muerte ayudan a reducir la probabilidad de trastornos futuros o prolongados, especialmente en los niños. La colaboración entre el pediatra y los profesionales de salud mental ayuda a determinar el momento y la idoneidad de los servicios.

Por lo general, algunas intervenciones en la comunidad que no se tienen en cuenta en niños y familias que luchan por superar una pérdida incluyen actividades positivas que permiten hablar de ello o suponen una forma activa de afrontar la pena. Por ejemplo, enviar una tarjeta u ofrecer comida a los familiares del fallecido puede ayudar a los niños a aprender las normas de comportamiento y rituales sobre el duelo y el apoyo mutuo. A menudo, resulta útil prestar servicios a la comunidad o hacerse miembro de organizaciones caritativas, como recaudar fondos en memoria del fallecido. Tras un desastre, los padres y hermanos mayores pueden donar sangre u ofrecerse como voluntarios para los trabajos de búsqueda y recuperación. Existen diversas asociaciones de apoyo al duelo. Muchos hospitales tienen sus propios grupos de ayuda y asesores. La participación en actividades constructivas contribuye a que la familia se aleje de la sensación de impotencia y desesperanza y facilita dar un significado a su pérdida.

Los servicios psicoterapéuticos pueden beneficiar a toda la familia o a miembros individuales. Muchos grupos de apoyo o de autoayuda se centran en tipos de pérdidas concretos (p. ej., síndrome de muerte súbita del lactante, suicidio, viudedad o SIDA) y dan la oportunidad de hablar con otras personas que han experimentado el mismo tipo de pérdida. La terapia de familia, de pareja o individual puede ser útil, dependiendo de la naturaleza de los temas residuales. El tratamiento combinado funcionará bien en los niños o padres con necesidades cambiantes. Por ejemplo, un niño puede participar en terapia familiar para tratar la pérdida de un hermano y utilizar un tratamiento individual para abordar cuestiones de ambivalencia personal y sentimientos de culpabilidad relacionados con la muerte.

En la consulta del pediatra a menudo se plantea la cuestión de la intervención farmacológica para las reacciones de pena. Puede ser de ayuda explicar que la medicación no cura la pena y generalmente no reduce la intensidad de algunos síntomas. Aunque la medicación puede mitigar las reacciones, se debe continuar con el tratamiento psicológico de la pena. El pediatra debe considerar la vulnerabilidad psiquiátrica premórbida del paciente, el nivel actual de funcionamiento, otras ayudas disponibles y el uso de intervenciones terapéuticas adicionales. La medicación, como una primera línea de defensa, pocas veces se muestra útil en reacciones de pena normales o sin complicaciones. En ciertas situaciones (p. ej., alteración grave del sueño, ansiedad incapacitante o hiperexcitación intensa) resulta útil el uso de ansiolíticos o antidepresivos para aliviar los síntomas y proporcionar al paciente la energía emocional para sobrellevar el duelo. Se obtienen resultados óptimos al emplear medicación junto con algunas formas de psicoterapia y tras consultar a un psicofarmacólogo.

American Academy of Pediatrics: Palliative care for children. *Pediatrics* 2000; 106:351-357.

Contro NA, Larson J, Scofield S, et al: Hospital staff and family: Perspectives regarding quality of pediatric palliative care. *Pediatrics* 2004; 114:1248-1252.

Lceleston C, Malleson P: Managing chronic pain in children and adolescents. *Br Med J* 2003;326:1408-1409.

Field MJ, Behrman RH (editors): *When Children Die: Improving Palliative and End-of-Life Care for Children and Their Families*. Washington, DC, National Academies Press, 2003.

Friedrichsdorf SJ, Menke A, Brun S, et al: Status quo of palliative care in pediatric oncology—a nationwide survey in Germany. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:156-164.

Himelstein BP, Hilden JM, Boldt AM, Weissman D: Pediatric palliative care. *N Engl J Med* 2004;350:1752-1762.

Kolarik RC, Walker G, Arnold RM: Pediatric resident education in palliative care: a needs assessment. *Pediatrics* 2006;117:1949-1954.

Murray SA, Boyd S, Sheikh: Palliative care in chronic illness. *Br Med J* 2005;330:611-612.

Sourkes B, Frankel L, Brown M, et al: Food, toys, and love: Pediatric palliative care. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2005;35:345-392.

Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM: *Pediatric Dosage Handbook*, 8th ed. Cleveland, Lexi-Comp, 2001.

Tan GH, Totaply BR, Torbati D, Wolfsdorf J: End-of-life decisions and palliative care in a children's hospital. / *Palliat Med* 2006;9:332-342.

Wolfe J, Grier HE, Klar N, et al: Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N Engl J Med* 2000;342:326-333.

Wolfe J, Klar N, Grier HE, et al: Understanding of prognosis among parents of children who died of cancer. *JAMA* 2000;284:2469-2475.

World Health Organization: *Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children*. Geneva, W H O , 1998.

# Parte V ■ Nutrición

## Capítulo 41 ■ Necesidades nutricionales

William C. Heird

### Capítulo 41 • Necesidades nutricionales

El llamativo crecimiento del niño durante su primer año de vida (p. ej., triplica su peso y aumenta su altura un 50%) y su continuidad, aunque a un ritmo menor, hasta el final de la adolescencia conllevan unas necesidades nutricionales peculiares (v. caps. 7-12). Además, estas necesidades propias del crecimiento se superponen a las de mantenimiento relativamente altas relacionadas con un metabolismo y un recambio de nutrientes mayores en comparación con las de los adultos. Aún más, debido a que el rápido ritmo de crecimiento se acompaña de cambios pronunciados en la composición y la función orgánicas, un suministro insuficiente de los nutrientes adecuados durante este período probablemente tendrá efectos adversos sobre el crecimiento y el desarrollo. La provisión de tales necesidades especiales, sobre todo durante las primeras etapas de la vida, se ve complicada por la ausencia de dentición, así como por la inmadurez del aparato digestivo y los procesos metabólicos del lactante, además de por la dependencia de los cuidadores.

Se han definido unos aportes de referencia de la mayoría de los nutrientes que parecen satisfacer los extraordinarios requerimientos nutritivos de los lactantes y niños pequeños. En las tablas 41-1 a 41-3 se resumen las últimas recomendaciones del Comité de Alimentos y Nutrición de la National Academy of Sciences para los lactantes, niños y adolescentes.

#### APORTE NECESARIO FRENTE A RECOMENDADO

El requerimiento medio estimado (RME) de un nutriente concreto es la cantidad de ese nutriente que permite alcanzar un determinado objetivo fisiológico. En los lactantes y niños, este objetivo generalmente consiste en mantener ritmos de crecimiento y desarrollo satisfactorios o prevenir determinadas carencias nutricionales. Generalmente, el RME se define de manera experimental, con frecuencia durante un período relativamente corto y en una muestra poblacional relativamente pequeña. Así, el RME, por definición, satisface las necesidades de aproximadamente la mitad de la población en que se definió, pero no las de la otra mitad. Para algunos será un valor excesivo, mientras que para otros será insuficiente.

Por otro lado, el aporte dietético recomendado (ADR) de un determinado nutriente es la cantidad de ese nutriente que se estima satisfará las necesidades de la mayoría de los sujetos sanos de una población. Si se conoce el RME de un cierto nutriente y muestra una distribución normal en la población para la que se ha definido, el ADR de ese nutriente representa el requerimiento medio (es decir, el RME) más 2 desviaciones estándar. Debido a que los requerimientos de gran cantidad de nutrientes no siguen una distribución normal, con frecuencia es necesario tener en cuenta otros factores de variabilidad en la población. Por ejemplo, si el «requerimiento» fuese adecuado para la mayor parte de la población estudiada, el ADR podría ser inferior a ese valor más 2 desviaciones estándar. Los ADR son útiles para evaluar el consumo nutricional de individuos o grupos, pero no para asegurar la idoneidad, la inadecuación o el exceso de aporte de un determinado nutriente en una persona.

Dado que no se conoce con seguridad el requerimiento medio de muchos nutrientes, a menudo resulta difícil establecer ADR válidos. Esto es especialmente cierto en la lactancia. Reconociendo la ausencia de RME válidos para la mayoría de los nutrientes, las últimas recomenda-

ciones del Comité sobre Alimentos y Nutrición de la National Academy of Sciences se han definido en forma de consumos de referencia con la dieta (CRD), que incluyen ADR de aquellos nutrientes para los que se han definido RME; por tanto, pueden establecerse ADR de forma fiable, así como otros «aportes de referencia». Estos otros aportes de referencia comprenden la ingestión adecuada (IA) y el nivel de consumo máximo tolerable (NMT).

La IA de un determinado nutriente es un aporte diario recomendado basado en el consumo aproximado u observado en un grupo de sujetos sanos. Aunque se emplea cuando no puede definirse un ADR, no es sinónimo de éste. La cantidad de cada nutriente presente en el volumen medio de leche materna consumido por un lactante alimentado al pecho, sano y de crecimiento normal se considera un consumo adecuado para los niños menores de 6 meses. Esta definición es compatible con las recomendaciones estadounidenses e internacionales de lactancia materna exclusiva en los primeros 4-6 meses de vida. En los niños de 7-12 meses, la IA de la mayoría de los nutrientes se define como la cantidad de nutriente presente en el volumen medio de leche humana sumada a la del aporte medio de alimentos complementarios consumidos por niños de 7-12 meses, sanos y de crecimiento normal. En niños de mayor edad se han establecido los RME de algunos nutrientes. Estos se determinaron de forma directa o por extrapolación a partir de datos de adultos o niños mayores. En estos casos pudieron definirse ADR. Sin embargo, esto no es posible en la mayoría de los nutrientes, por lo que, para ellos, se han fijado IA basadas en el aporte medio de niños, lactantes o ambos aparentemente «normales».

El NMT es el aporte diario máximo de un determinado nutriente que probablemente no entraña riesgos. No se trata de un nivel de consumo recomendado, sino de una ayuda para evitar aportes excesivos y sus efectos adversos.

#### CONSUMOS DE REFERENCIA EN LA DIETA PARA NUTRIENTES SELECCIONADOS

**ENERGÍA.** Como la ingesta de energía que resulta adecuada para todos o casi todos los individuos determinará un aumento de peso excesivo en aquellos que tengan un consumo bajo o medio, los consumos de referencia de energía reflejan las **necesidades energéticas estimadas (NEE)** para cada población; la ingesta de energía de la dieta que cabe esperar que mantenga el equilibrio de energía en un individuo sano de una edad, sexo, altura, peso y grado de actividad física determinados. Las NEE se basan en ecuaciones predictivas para individuos de peso normal que incluyen el consumo diario de energía medida mediante el método del agua doblemente marcada más una cantidad de energía para depósito. Dado que la CDR superará, por definición, las NEE en muchos individuos y se asociará a un incremento del peso, determinar una CDR de energía contribuiría sin duda a un rápido incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad. Del mismo modo no resulta adecuado establecer un NMT para la energía porque cualquier ingesta superior a las NEE se asociará a un aumento excesivo de peso.

Expresada por unidad de peso corporal, las NEE del lactante normal son aproximadamente dobles que en el adulto normal. Esta mayor demanda de energía es reflejo fundamentalmente del mayor metabolismo del lactante, así como de sus requerimientos especiales para su crecimiento y desarrollo. La menor eficiencia de la absorción intestinal del lactante sólo contribuye mínimamente a la mayor necesidad energética del lactante alimentado con leche materna o fórmulas lácteas modernas.

No existen pruebas acerca de cuál es mejor fuente de energía, los hidratos de carbono o la grasa. Se necesitan suficientes hidratos de carbono ( $\approx 5$  g/kg/24 h) para prevenir la cetosis y la hipoglucemia, así como



**TABLA 41-1.** Consumos de referencia en la dieta (CRD): ingestas recomendadas para individuos, macronutrientes (Comité de Alimentos y Nutrición, Institute of Medicine, National Academies)\*

| GRUPO DE EDAD    | AGUA TOTAL† (l/día) | HIDRATOS DE CARBONO (g/día) | FIBRA TOTAL (g/día) | GRASA (g/día) | ÁCIDO LINOLEICO (g/día) | ÁCIDO $\alpha$ -LINOLÉNICO (g/día) | PROTEÍNAS‡ (g/día) |
|------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------|---------------|-------------------------|------------------------------------|--------------------|
| <b>LACTANTES</b> |                     |                             |                     |               |                         |                                    |                    |
| 0-6 meses        | 0,7*                | 60*                         | ND                  | 31*           | 4,4*                    | 0,5*                               | 9,1*               |
| 7-12 meses       | 0,8*                | 95*                         | ND                  | 30*           | 4,6*                    | 0,5*                               | 11,0               |
| <b>NIÑOS</b>     |                     |                             |                     |               |                         |                                    |                    |
| 1-3 años         | 1,3*                | 130                         | 19*                 | ND            | 7*                      | 0,7*                               | 13                 |
| 4-8 años         | 1,7*                | 130                         | 25*                 | ND            | 10*                     | 0,9*                               | 19                 |
| <b>VARONES</b>   |                     |                             |                     |               |                         |                                    |                    |
| 9-13 años        | 2,4*                | 130                         | 31*                 | ND            | 12*                     | 1,2*                               | 34                 |
| 14-18 años       | 3,3*                | 130                         | 38*                 | ND            | 16*                     | 1,6*                               | 52                 |
| 19-30 años       | 3,7*                | 130                         | 38*                 | ND            | 17*                     | 1,6*                               | 56                 |
| <b>MUJERES</b>   |                     |                             |                     |               |                         |                                    |                    |
| 9-13 años        | 2,1*                | 130                         | 26*                 | ND            | 10*                     | 1,0*                               | 34                 |
| 14-18 años       | 2,3*                | 130                         | 26*                 | ND*           | 11*                     | 1,1*                               | 46                 |
| 19-30 años       | 2,7*                | 130                         | 25*                 | ND            | 12*                     | 1,1*                               | 46                 |
| <b>GESTACIÓN</b> |                     |                             |                     |               |                         |                                    |                    |
| 14-18 años       | 3,0*                | 175                         | 28*                 | ND            | 13*                     | 1,4*                               | 71                 |
| 19-30 años       | 3,0*                | 175                         | 28*                 | ND            | 13*                     | 1,4*                               | 71                 |
| <b>LACTANCIA</b> |                     |                             |                     |               |                         |                                    |                    |
| 14-18 años       | 3,8*                | 210                         | 29*                 | ND            | 13*                     | 1,3*                               | 71                 |
| 19-30 años       | 3,8*                | 210                         | 29*                 | ND            | 13*                     | 1,3*                               | 71                 |

\* Esta tabla presenta el aporte dietético recomendado (ADR) en negrita y las ingestas adecuadas (IA) en letra convencional seguida de un asterisco. Los ADR y las IA pueden ser ambos útiles como objetivos para decidir la Ingesta Individual. Los ADR se determinan de forma que se cubran las necesidades de casi todos los individuos de un grupo (97-98%). Para los lactantes sanos alimentados de forma natural la IA es la Ingesta media. La IA para todos los demás grupos es la que se cree que cubre las necesidades de todos los individuos del grupo, pero dada la falta de datos o certidumbre sobre los mismos no es posible determinar de forma fiable el porcentaje de Individuos que son satisfechos con esta Ingesta.

† El agua *total* incluye toda el agua de la comida, las bebidas y el agua que se bebe.

Basado en 0,8 g/kg de peso corporal para el peso de referencia.

ND, Ncdeterminado.

Copyright 2004 por The National Academy of Sciences. Todos los derechos reservados.

**TABLA 41-3.** Consumos de referencia en la dieta (CRD): ingestas recomendadas para individuos, elementos (Comité de Alimentos y Nutrición, Institute of Medicine, National Academies)\*

| GRUPO DE EDAD    | CALCIO (mg/día) | CROMO (ug/día) | COBRE (ug/día) | FLUOR (mg/día) | YODO (ug/día) | HIERRO (mg/día) | MAGNESIO (mg/día) |
|------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|---------------|-----------------|-------------------|
| <b>LACTANTES</b> |                 |                |                |                |               |                 |                   |
| 0-6 meses        | 210*            | 0,2*           | 200*           | 0,01*          | 110*          | 0,27*           | 30*               |
| 7-12 meses       | 270*            | 5,5*           | 220*           | 0,5*           | 130*          | 11              | 75*               |
| <b>NIÑOS</b>     |                 |                |                |                |               |                 |                   |
| 1-3 años         | 500*            | 11*            | 340            | 0,7*           | 90            | 7               |                   |
| 4-8 años         | 800*            | 15*            | 440            | 1              | 90            | 10              | 130               |
| <b>VARONES</b>   |                 |                |                |                |               |                 |                   |
| 9-13 años        | 1.300*          | 25*            | 700            | 2*             | 120           |                 | 240               |
| 14-18 años       | 1.300*          | 35*            | 890            | 3*             | 150           | 11              | 410               |
| 19-30 años       | 1.000*          | 35*            | 900            | 4*             | 150           |                 | 400               |
| <b>MUJERES</b>   |                 |                |                |                |               |                 |                   |
| 9-13 años        | 1.300*          | 21*            | 700            | 2*             | 120           | 8               | 240               |
| 14-18 años       | 1.300*          | 24*            | 890            | 3*             | 150           | 15              | 360               |
| 19-30 años       | 1.000*          | 25*            | 900            | 3*             | 150           | 18              | 310               |
| <b>GESTACIÓN</b> |                 |                |                |                |               |                 |                   |
| 14-18 años       | 1.300*          | 29*            | 1.000          | 3*             | 220           | 27              | 400               |
| 19-30 años       | 1.000*          | 30*            | 1.000          | 3*             | 220           | 27              | 350               |
| <b>LACTANCIA</b> |                 |                |                |                |               |                 |                   |
| 14-18 años       | 1.300*          | 44*            | 1.300          | 3*             | 290           | 10              | 360               |
| 19-30 años       | 1.000*          | 45*            | 1.300          | 3*             | 290           | 9               | 310               |

\* Esta tabla presenta el aporte dietético recomendado (ADR) en negrita y las ingestas adecuadas (IA) en letra convencional seguida de un asterisco. Los ADR y las IA pueden ser ambos útiles como objetivos para decidir la ingesta individual. Los ADR se determinan de forma que se cubran las necesidades de casi todos los Individuos de un grupo (97-98%). Para los lactantes sanos alimentados de forma natural la IA es la ingesta media. La IA para todos los demás grupos es la que se cree que cubre las necesidades de todos los Individuos del grupo, pero dada la falta de datos o certidumbre sobre los mismos no es posible determinar de forma fiable el porcentaje de Individuos que son satisfechos con esta Ingesta.

FUENTES: *Dietary References Intakes for Calcium, Phosphorous, Magnesium, Vitamin D and Fluoride* (1977); *Dietary References Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B<sub>6</sub>, Folate, Vitamin B<sub>12</sub>, Panthotenic Acid, Biotine and Choline* (1981); *Dietary References Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids* (2000); *Dietary References Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Manganese, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc* (2001) y *Dietary References Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride and Sulfate* (2004). Estos informes están accesibles en <http://www.nap.edu>.

Copyright 2004 por The National Academy of Sciences. Todos los derechos reservados.

TABLA 41-2. Consumos de referencia en la dieta (CRD): ingestas recomendadas para individuos, vitaminas (Comité de Alimentos y Nutrición, Institute of Medicine, National Academies)\*

| GRUPO DE EDAD    | VITAMINA A (ug/día)» | VITAMINA C (mg/día) | VITAMINA D (ug/día)» | VITAMINA E (mg/día)» | VITAMINA K (ug/día) | TIAMINA (mg/día) | RIBOFLAVINA (mg/día) | NIACINA (mg/día)¹ | VITAMINA (mg/día) | FOLATO (ug/día)¹ | VITAMINA (ug/día) | ÁCIDO PANTOTÉNICO (mg/día) | BIOTINA (IH/día) | COLINA* (mg/día) |
|------------------|----------------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------------|------------------|----------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|----------------------------|------------------|------------------|
| <b>LACTANTES</b> |                      |                     |                      |                      |                     |                  |                      |                   |                   |                  |                   |                            |                  |                  |
| 0-6 meses        | 400*                 | 40*                 | 5*                   | 4*                   | 2,0*                | 0,2*             | 0,3*                 | 2*                | 0,1*              | 65*              | 0,4*              | 1,7*                       | 5*               | 125*             |
| 7-12 meses       | 500*                 | 50*                 | 5*                   | 5*                   | 2,5*                | 0,3*             | 0,4*                 | 4*                | 0,3*              | 80*              | 0,5*              | 1,8*                       | 6*               | 150*             |
| <b>NIÑOS</b>     |                      |                     |                      |                      |                     |                  |                      |                   |                   |                  |                   |                            |                  |                  |
| 1-3 años         | 300                  | 15                  | 5*                   | 6                    | 30*                 | 0,5              | 0,5                  | 6                 | 0,5               | 150              | 0,9               | 2*                         | 8*               | 200*             |
| 4-8 años         | 400                  | 25                  | 5*                   | 7                    | 55*                 | 0,6              | 0,6                  | 8                 | 0,6               | 200              | 1,2               | 3*                         | 12*              | 250*             |
| <b>VARONES</b>   |                      |                     |                      |                      |                     |                  |                      |                   |                   |                  |                   |                            |                  |                  |
| 9-13 años        | 600                  | 45                  | 5*                   | 11                   | 60*                 | 0,9              | 0,9                  | 12                | 1,0               | 300              | 1,8               | 4*                         | 20*              | 375*             |
| 14-18 años       | 900                  | 75                  | 5*                   | 15                   | 75*                 | 1,2              | 1,3                  | 16                | 1,3               | 400              | 2,4               | 5*                         | 25*              | 550*             |
| 19-30 años       | 900                  | 90                  | 5*                   | 15                   | 120*                | 1,2              | 1,3                  | 16                | 1,3               | 400              | 2,4               | 5*                         | 30*              | 550*             |
| <b>MUJERES</b>   |                      |                     |                      |                      |                     |                  |                      |                   |                   |                  |                   |                            |                  |                  |
| 9-13 años        | 600                  | 45                  | 5*                   | 11                   | 60*                 | 0,9              | 0,9                  | 12                | 1,0               | 300              | 1,8               | 4*                         | 20*              | 375*             |
| 14-18 años       | 700                  | 65                  | 5*                   | 15                   | 75*                 | 1,0              | 1,0                  | 14                | 1,2               | 400*             | 2,4               | 5*                         | 25*              | 400*             |
| 19-30 años       | 700                  | 75                  | 5*                   | 15                   | 90*                 | 1,1              | 1,1                  | 14                | 1,3               | 400*             | 2,4               | 5*                         | 30*              | 425*             |
| <b>GESTACIÓN</b> |                      |                     |                      |                      |                     |                  |                      |                   |                   |                  |                   |                            |                  |                  |
| 14-18 años       | 750                  | 80                  | 5*                   | 15                   | 75*                 | 1,4              | 1,4                  | 18                | 1,9               | 600*             | 2,6               | 6*                         | 30*              | 450*             |
| 19-30 años       | 770                  | 85                  | 5*                   | 15                   | 90*                 | 1,4              | 1,4                  | 18                | 1,9               | 600*             | 2,6               | 6*                         | 30*              | 450*             |
| <b>LACTANCIA</b> |                      |                     |                      |                      |                     |                  |                      |                   |                   |                  |                   |                            |                  |                  |
| 14-18 años       | 1.200                | 115                 | 5*                   | 19                   | 75*                 | 1,4              | 1,6                  | 17                | 2,0               | 500              | 2,8               | 7*                         | 35*              | 550*             |
| 19-30 años       | 1.300                | 120                 | 5*                   | 19                   | 90*                 | 1,4              | 1,6                  | 17                | 2,0               | 500              | 2,8               | 7*                         | 35*              | 550*             |

\* Esta tabla presenta el aporte dietético recomendado (ADR) en negrita y las ingestas adecuadas (IA) en letra convencional seguida de un asterisco. Los ADR y las IA pueden ser ambos útiles como objetivos para decidir la ingesta individual. Los ADR se determinan de forma que se cubran las necesidades de casi todos los individuos de un grupo (97-98%). Para los lactantes sanos alimentados de forma natural la IA es la ingesta media. La IA para todos los demás grupos es la que se cree que cubre las necesidades de todos los individuos del grupo, pero dada la falta de datos o certidumbre sobre los mismos no es posible determinar de forma fiable el porcentaje de individuos que son satisfechos con esta ingesta.

¹ En equivalentes de actividad de retinol (EAR). 1 EAR = 1 ug de retinol, 12 ug de B-caroteno, 24 trg de a-caroteno o 24 ug de B-criptoxantina. Los EAR para los carotenoides provitamina A de la dieta son el doble que los equivalentes de retinol (ER), mientras que los EAR para la vitamina A preformada son iguales que para los ER.

² Como colecalciferol. 1 ug colecalciferol = 40 UI de vitamina D.

³ Sí no se produce una adecuada exposición solar.

Como a-tocoferol. a-tocoferol incluye *α*-tocoferol, la única forma de a-tocoferol presente de forma natural en los alimentos y las formas estereoisoméricas 2Rúe a-tocoferol [RRR-, RSR-, RRS- y RSS-a-tocoferol], que aparecen en los alimentos y suplementos reforzados. No incluye las formas 2S-estereoisoméricas de a-tocoferol [SRR-, SSR-, SRS- y SSS-a-tocoferol], también presentes en alimentos y suplementos reforzados.

⁴ Como equivalentes de niacina (EN). 1 mg de niacina = 60 mg de triptófano; 0-6 meses = niacina preformada (no EN).

⁵ Como equivalentes de folato en la dieta (EFD). 1 EFD = 1 ug de folato alimentario = 0,6 ug de ácido fólico de los alimentos fortificados o como suplemento consumido con el alimento = 0,5 pg de un suplemento tomado con el estómago vacío.

⁶ Aunque se han determinado las IA de colina, existen pocos datos para valorar si es preciso un aporte en la dieta de colina en todas las fases del ciclo vital y podría ser que en algunas de estas fases las necesidades de colina se cubran mediante síntesis endógena.

⁷ Dadas las pruebas que relacionan la ingesta de folatos con los defectos del tubo neural en el feto, se recomienda que todas las mujeres que puedan quedarse embarazadas consuman 400 ug de suplementos o alimentos reforzados, además de la ingesta de folato que aporta una dieta variada.

⁸ Se asume que las mujeres seguirán consumiendo 400 ug en suplementos o alimentos reforzados hasta que se confirme su embarazo y comiencen la asistencia prenatal, algo que sucede al final del período periconcepcional, el momento crítico para la formación del tubo neural.

Copyright 2004 por The National Academy of Sciences. Todos los derechos reservados.

|        | MANGANESÚ (mg/día) | MOLIBDENO (ug/día) | FÓSFORO (mg/día) | SELENIO (ug/día) | ZINC (mg/día) | POTASIO (g/día) | SODIO (g/día) | CLORO (g/día) |
|--------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|---------------|
| 0,003* |                    | 2*                 | 100*             | 15*              | 2*            | 0,4*            | 0,12*         | 0,18*         |
| 0,6*   |                    | 3*                 | 275*             | 20*              | 3             | 0,7*            | 0,37*         | 0,57*         |
| 1,2*   |                    | 17                 | 460              | 20               | 3             | 3,0*            | 1,0*          | 1,5*          |
| 1,5*   |                    | 22                 | 500              | 30               | 5             | 3,8*            | 1,2*          | 1,9*          |
| 1,9*   |                    | 34                 | 1.250            | 40               | 8             | 4,5*            | 1,5*          | 2,3*          |
| 2,2*   |                    | 43                 | 1.250            | 55               | 11            | 4,7*            | 1,5*          | 2,3*          |
| 2,3*   |                    | 45                 | 700              | 55               | 11            | 4,7*            | 1,5*          | 2,3*          |
| 1,6*   |                    | 34                 | 1.250            | 40               | 8             | 4,5*            | 1,5*          | 2,3*          |
| 1,6*   |                    | 43                 | 1.250            | 55               | 9             | 4,7*            | 1,5*          | 2,3*          |
| 1,8*   |                    | 45                 | 700              | 55               | 8             | 4,7*            | 1,5*          | 2,3*          |
| 2,0*   |                    | 50                 | 1.250            | 60               | 12            | 4,7*            | 1,5*          | 2,3*          |
| 2,0*   |                    | 50                 | 700              | 60               | 11            | 4,7*            | 1,5*          | 2,3*          |
| 2,6*   |                    | 50                 | 1.250            | 70               | 13            | 5,1*            | 1,5*          | 2,3*          |
| 2,6*   |                    | 50                 | 700              | 70               | 12            | 5,1*            | 1,5*          | 2,3*          |

suficientes grasas para satisfacer las necesidades de ácidos grasos esenciales (0,5-1 g/kg/24 h de ácido linoleico más una cantidad menor de ácido  $\alpha$ -linolénico) (v. tabla 41-1). Actualmente, cobra especial interés la posibilidad de que los lactantes requieran además ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL). Estos ácidos grasos poseen más de 18 carbonos y dos o más dobles enlaces. Los más importantes en la nutrición infantil son el ácido araquidónico (ARA; 20:4 $\omega$ 6) y el ácido docosahexaenoico (DHA; 22:6 $\omega$ 3). Por convenio, el primer número indica la longitud de la cadena de carbonos, el siguiente señala el número de dobles enlaces y  $\omega$ 6 y  $\omega$ 3 indican la posición del primer doble enlace desde el extremo no carboxílico [cu] de la molécula. Estos dos son los ácidos  $\omega$ 6 y  $\omega$ 3 con mayor prevalencia, respectivamente, en el sistema nervioso central y las membranas de los fotorreceptores retinales (donde el segundo de ellos representa el 40% del contenido de ácidos grasos). Ambos se sintetizan a través de la misma serie de reacciones de desaturación y alargamiento a partir de los ácidos linoleico (LA; 18:2 $\omega$ 6) y  $\alpha$ -linolénico (ALA; 18:3 $\omega$ 3).

Aunque los lactantes pueden convertir LA y ALA, respectivamente, en ARA y DHA, el contenido de estos últimos en plasma y lípidos eritrocíticos es más bajo en los alimentados con fórmulas artificiales que en los que reciben lactancia materna. Además, los estudios de autopsias revelan que el bajo contenido de DHA, pero no de ARA, en los lípidos eritrocíticos se acompaña de una concentración inferior en el cerebro. Se supone que estas diferencias reflejan la presencia de AGPI-CL en la leche materna frente a su ausencia en las fórmulas artificiales, lo que indica que la vía de síntesis, aunque intacta, no puede sintetizar suficientes AGPI-CL. El desarrollo visual y sobre todo cognitivo mejor de los niños alimentados al pecho frente a los alimentados con fórmulas artificiales se ha atribuido a la presencia de AGPI-CL en la leche materna y no en las fórmulas.

Dado que la leche humana contiene otros factores, además de los AGPI-CL, que podrían ser importantes en el desarrollo, el papel específico de los AGPI-CL en el desarrollo visual y cognitivo del niño no puede determinarse mediante estudios que comparen lactancia artificial y materna. Además, existen otras diferencias psicosociales y socioeconómicas importantes entre las madres que eligen uno u otro tipo de lactancia. Por eso, a lo largo de la última década se han realizado numerosos estudios con el fin de detectar diferencias en el desarrollo de la función visual o neurológica entre niños alimentados con fórmulas complementadas con AGPI-CL y otros sin suplementos. Algunos estudios han hallado ventajas de los suplementos de AGPI-CL, pero otros no; la causa de tal disparidad no está clara. En los casos en que resulta beneficiosa, la magnitud de las ventajas equivale, aproximadamente, a una línea en la tabla de Snellen. Los datos sobre el desarrollo neurológico de los lactantes que reciben una fórmula complementada frente a las no complementadas son bastante variables y algunos estudios han demostrado ventajas, pero otros no.

Aunque un documento dirigido a asesorar a la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. relativo al contenido en nutrientes de las fórmulas artificiales de alimentación para niños a término no recomendaba la inclusión de AGPI-CL, grupos de trabajo homólogos en otros países sí aconsejan tal complementación. Desde hace un tiempo, en muchas partes del mundo se dispone de fórmulas que incluyen ARA y DHA; en la actualidad, también están disponibles en EE.UU. Parecen ser fórmulas seguras y, en teoría, pueden conferir ventajas en el desarrollo.

En total, las necesidades específicas de hidratos de carbono y grasas, incluidos AGPI-CL, no superan las 30 kcal (125,5 kJ)/kg/24 h o, de otro modo, representan alrededor de un tercio de los requerimientos energéticos totales de los niños de 0-6 meses. No se sabe si el resto debería consistir preferentemente en hidratos de carbono, grasas o en ambos en proporciones equicalóricas. La leche humana, así como las fórmulas más habituales en la actualidad, contienen aproximadamente cantidades equicalóricas de ambos nutrientes. Dado que una proporción mayor de hidratos de carbono aumentaría la osmolalidad y un mayor porcentaje de grasa podría exceder la limitada capacidad de digestión y absorción del niño, parece apropiado administrar ambos nutrientes en cantidades equicalóricas.

**PROTEÍNAS.** Las necesidades proteicas por unidad de peso corporal del lactante normal también son mayores que las del adulto (v. tabla 41-1). Además, se cree que el niño necesita una mayor proporción de

aminoácidos esenciales que el adulto. Estos aminoácidos incluyen los reconocidos como esenciales (o indispensables) para el adulto (es decir, leucina, isoleucina, valina, treonina, metionina, fenilalanina, triptófano, Usina e histidina), así como cisteína, tirosina y, posiblemente, arginina. Se cree que la necesidad de cisteína es secundaria al retraso en el desarrollo de la actividad cistationasa hepática; esta enzima clave en la conversión de metionina en cisteína no alcanza concentraciones propias del adulto hasta, al menos, los 4 meses de edad. La razón de la aparente necesidad de tirosina del lactante no está clara; la actividad hepática de fenilalanina-hidroxilasa, la enzima limitante en la conversión de fenilalanina en tirosina, está al mismo o parecido nivel que en el adulto desde el inicio de la gestación. Parece, incluso, que los niños pretermito pueden convertir la fenilalanina en tirosina sin problemas.

En general, tanto las proteínas de la leche materna como las de las fórmulas habituales contienen cantidades adecuadas de todos los aminoácidos esenciales, incluidos cisteína, tirosina y arginina. Además, la suma de la estimación más alta de las necesidades de cada aminoácido es considerablemente menor que el requerimiento proteico total. Sin embargo, el aporte necesario de una proteína en concreto depende de su calidad, que se define generalmente como la aproximación de su patrón de aminoácidos al de la leche humana. La calidad global de una proteína determinada puede incrementarse mediante el suplemento de los aminoácidos esenciales responsables de su baja calidad, es decir, el aminoácido limitante. La proteína nativa de soja, por ejemplo, es deficitaria en metionina, pero cuando se enriquece con metionina su calidad se aproxima a la de la proteína de la leche de vaca.

La IA de proteínas determinada por el Comité de Alimentación y Nutrición de la National Academy of Science para los lactantes de 0-6 meses ha sido 9,3 g/24 h (aproximadamente 1,5 g/kg/24 h, asumiendo un peso medio de 6 kg) y se basa en la ingesta promedio de proteínas observada en lactantes de 0-6 meses que consumen principalmente leche materna. Las ADR de proteínas se han establecido también para lactantes de 7-12 meses y para niños de 1-3 años y 4-8 años. Estos cálculos se basan en las necesidades de mantenimiento de proteínas más la necesidad adicional de depósito de proteínas, determinadas midiendo la composición corporal de los lactantes y niños en crecimiento y asumiendo una eficiencia en el depósito de las proteínas ingeridas en la dieta del 56%. La ADR para los lactantes de 7-12 meses se ha estimado en 0,98 g/kg/24 h, para el niño de 1-3 años 0,86 g/kg/24 h y para los niños de 4-8 años en 0,76 g/kg/24 h. Dado que el coeficiente de variación calculado es 12%, las ADR son 1,24 veces el RME: 1,2 g/kg/24 h para los lactantes de 7-12 meses, 1,05 g/kg/24 h para niños de 1-3 años y 0,95 g/kg/24 h para los de 4-8 años.

La IA de aminoácidos esenciales para los lactantes de 0-6 meses se ha determinado en las cantidades de cada uno en la proteína de leche humana en función de las IA de proteínas. Entre los 7 y 12 meses, los 1-3 años y los 4-8 años la ADR de aminoácidos esenciales depende del patrón de estos aminoácidos en las proteínas corporales y la ADR de proteínas. La IA de aminoácidos esenciales entre los 0-6 meses y las ADR para los lactantes mayores y niños pequeños se recogen en la tabla 41-4.

**ELECTRÓLITOS, MINERALES Y VITAMINAS.** La ingesta de electrolitos en los lactantes alimentados de forma artificial y natural y en niños de 1-8 años de edad parece aproximarse a los CRD en cada edad (v. tablas 41-2 y 41-3).

TABLA 41-4. Consumo de referencia en la dieta de aminoácidos esenciales en lactantes y niños

| AMINOÁCIDO                          | 0-6 meses | 7-12 meses | 1-3 años | 4-8 años |
|-------------------------------------|-----------|------------|----------|----------|
| Aminoácidos aromáticos (mg/kg/24 h) | 120       | 61         | 46       | 38       |
| Isoleucina (mg/kg/24 h)             | 78        | 36         | 28       | 25       |
| Leucina (mg/kg/24 h)                | 139       | 71         | 56       | 47       |
| Usina (mg/kg/24 h)                  | 95        | 66         | 51       | 43       |
| Aminoácidos azufrados (mg/kg/24 h)  | 52        | 32         | 25       | 21       |
| Treonina (mg/kg/24 h)               | 65        | 36         | 27       | 22       |
| Triptófano (mg/kg/24 h)             | 25        | 10         | 7        | 6        |
| Valina (mg/kg/24 h)                 | 77        | 42         | 32       | 27       |

Se cree que un neonato normal posee suficientes reservas de hierro para satisfacer sus necesidades durante 4-6 meses. Las reservas férricas en el momento del nacimiento y la absorción de este metal pueden variar considerablemente. Por eso, la deficiencia de hierro es frecuente durante la lactancia (v. cap. 455). Aunque la leche humana contiene menos hierro que la mayoría de las fórmulas artificiales, la deficiencia de este elemento es menos frecuente en los alimentados al pecho. No obstante, para prevenir la ferropenia, se recomienda con frecuencia una complementación sistemática con hierro en los niños que reciben lactancia materna, así como la administración de fórmulas enriquecidas con hierro para el resto. Se cree que el uso generalizado de fórmulas enriquecidas con hierro a lo largo de los últimos años ha reducido la incidencia de ferropenia de manera notable.

Cuando el aporte proteico es adecuado, las carencias vitamínicas son raras; en caso contrario, pueden observarse deficiencias de ácido nicotínico y colina, los cuales se sintetizan, respectivamente, a partir del triptófano y la metionina. Por otro lado, si no se añaden suplementos de vitamina D a la leche de vaca o las fórmulas basadas en ella, la hipovitaminosis D puede llegar a ser endémica entre los lactantes que reciben fórmulas artificiales, especialmente en caso de una escasa exposición a la luz solar. Aunque los niños alimentados al pecho no son tan vulnerables al desarrollo de una carencia de vitamina D como los que reciben fórmulas artificiales, se recomienda en muchos casos el suplemento de vitamina D de forma sistemática. La aparición de raquitismo en niños de piel oscura o protegidos crónicamente de la luz solar, tanto si reciben lactancia materna como si son alimentados con fórmulas artificiales, ha conducido a que algunos autores aconsejen la complementación sistemática con vitamina D en todos los lactantes.

Se recomienda la administración perinatal sistemática de vitamina K como profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido (v. caps. 94, 103 y 480). A partir de entonces es rara la deficiencia de esta vitamina, excepto en lactantes con trastornos asociados a malabsorción de grasas.

**AGUA.** Las necesidades absolutas de agua de un lactante normal son, probablemente, de 75-100 ml/kg/24 h. Sin embargo, debido a las mayores pérdidas obligadas que tienen lugar a nivel renal, pulmonar y cutáneo, así como al mayor metabolismo global, los lactantes pequeños son más vulnerables a la deshidratación, especialmente por vómitos o diarrea o cuando el aporte de solutos es elevado. Este es uno de los motivos por los que se recomienda no administrar leche de vaca a menores de 1 año. El CDR de agua son 700 ml/24 h, 800 ml/24 h, 1.300 ml/24 h y 1.700 ml/24 h para los lactantes de 0-6 meses y de 7-12 meses y los niños de 1-3 años y 4-8 años, respectivamente (v. tabla 41-1). Estas recomendaciones se basan en la ingesta media de líquido de los lactantes y los niños a partir de la leche humana (87% de agua), de la leche humana más alimentos complementarios o de los alimentos habituales y de la ingesta de líquidos en los niños mayores de 1 año. Los niños que reciben lactancia materna o los que se alimentan con fórmulas artificiales ingieren tal cantidad de líquidos durante sus primeras semanas o meses de vida, por lo que **no** necesitan agua adicional. Pasado el primer año, se sigue manteniendo la leche y los niños tendrán que beber agua, además de zumos y otras bebidas de forma limitada.

## EL NIÑO MAYOR DE 1 AÑO

A partir del año de edad, el ritmo de crecimiento se ralentiza y, en consecuencia, las necesidades nutricionales del crecimiento decrecen. Sin embargo, la velocidad de crecimiento continúa siendo apreciable. Además, aumenta la actividad física. De este modo, en función del peso corporal, las necesidades nutricionales tras el primer año de vida disminuyen sólo ligeramente respecto de la etapa anterior (v. tablas 41-1 y 41-3).

Aunque el Comité sobre Alimentos y Nutrición de la National Academy of Sciences proporciona aportes de referencia para los niños de 1-3 años y 4-8 años, la principal razón fisiológica para diferenciar ambas etapas es la tasa algo mayor de incremento de la longitud que tiene lugar entre los 1 y 3 años. Por otro lado, existen muchas razones prácticas para distinguir estos dos periodos. Los niños comienzan a ir a la escuela a los 4 años, más o menos, por lo que la existencia de aportes de referencia para los niños de 4-8 años facilita a los colegios

TABLA 41-5. Raciones de los distintos grupos de alimentos generadas con Mi Pirámide para niños de 6 años con una actividad moderada

| GRUPO DE ALIMENTOS                  | CANTIDAD/DÍA                   |           |
|-------------------------------------|--------------------------------|-----------|
|                                     | NIÑOS                          | NIÑAS     |
| Calorías                            | 1.600                          | 1.400     |
| Cereales*                           | 150 g (V, cereales integrales) | 150 g*    |
| Verduras                            | 2 tazas                        | 1,5 tazas |
| Fruta                               | 1,5 tazas                      | 1,5 tazas |
| Leche                               | 3 tazas                        | 2 tazas   |
| Carne†                              | 150 g                          | 150 g     |
| Calorías a demanda (azúcar, aceite) | 130                            | 170       |

\*30 g = 1 rebanada de pan, 1 taza de cereales de desayuno, % taza de arroz/pasta cocidos.

†30 g = 30 g de carne magra, pollo o pescado; 1 cucharada de mantequilla de cacahuete; 15 g de nueces; 7,5 g de alubias secas.

el diseño de los menús. Además, permite la valoración del consumo individual. Por otra parte, en este grupo de edad existe una cantidad considerable de datos sobre los que definir los RME. Por supuesto, fijar el final de esta etapa en los 8 años (o 9) elude la consideración de los efectos que los cambios hormonales de la pubertad tienen sobre las necesidades nutricionales.

A partir de los dos años de edad, la mayoría de los niños comen lo mismo que el resto de su familia. Por tanto, desde esta edad, una dieta basada en un número adecuado de raciones de cada grupo de alimentos en que se divide la pirámide nutricional, modificada para los niños mayores de 2 años, aportará cantidades adecuadas de todos o la mayor parte de nutrientes. La tabla 41-5 recoge el número recomendado de raciones de cada grupo de alimentos, así como la cantidad de cada ración para los niños de 6 años que realizan una actividad moderada, según cálculos del plan Mi Pirámide. Todavía no se dispone de recomendaciones similares para niños de 2-6 años. Según las recomendaciones antiguas, los niños de 2 a 3 años necesitan el mismo número de raciones de cada grupo, pero la cantidad de cada ración deberá suponer únicamente dos tercios de la recomendada para los niños de 6 años.

## USO DE LOS CONSUMOS DE REFERENCIA CON LA DIETA

Los CRD son útiles para evaluar el aporte de nutrientes, tanto de individuos como de grupos. Respecto al consumo individual, puede emplearse el RME para comprobar si el aporte de un nutriente determinado es adecuado o no. Por ejemplo, un aporte inferior al RME indica una dieta inapropiada. Sin embargo, debido a que las necesidades individuales varían, tal aporte podría ser adecuado para un sujeto concreto. Paralelamente, el aporte de un nutriente superior al RME señala que éste es, probablemente, adecuado o incluso excesivo. Sin embargo, debido a la variabilidad individual, podría no serlo. Es posible emplear el RME para estimar la prevalencia de ingesta inadecuada dentro de un grupo (el porcentaje dentro del grupo cuya ingesta es inferior a la RME).

La evaluación del aporte comunicado con respecto a la IA o el ADR, si se han establecido, probablemente es más útil, sobre todo para valorar si es adecuado o no. Un aporte mayor o igual a la IA o el ADR es, posiblemente, apropiado. Sin embargo, aun siendo inferior a cualquiera de estos valores, podría ser adecuado para muchos sujetos. Por otro lado, la ingesta media del grupo en valores correspondientes a la IA implica una prevalencia baja de ingesta inadecuada.

Los aportes individuales o de media en un grupo que superan el NMT indican un riesgo de que, tanto el sujeto como el grupo, presenten efectos adversos.

Para poder realizar una planificación, tanto para un sujeto como para un grupo, el objetivo debe ser alcanzar aportes equivalentes a la IA o el ADR y evitar que superen el NMT. Esto ayuda a asegurar el aporte adecuado de cualquier nutriente con un mínimo riesgo de que aparezcan efectos adversos por un consumo excesivo. El uso de los aportes de referencia que se han descrito anteriormente requiere la valoración precisa del consumo habitual. En el caso de un sujeto concreto, lo mejor es llevar un diario de alimentación a lo largo de Varios días. Para un grupo, parece razonable emplear estimaciones estadísticas válidas del aporte medio.



- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes for Water, Potassium, Sodium, Chloride, and Sulfate*. Washington, DC, National Academy Press, 2004.
- Heird WC: Infant Nutrition. In Bowman BA, Russell RM (editors): *Present Knowledge in Nutrition*, 9th ed. Washington, DC, International Life Sciences Institute (ILSI) Press, in press.
- Heird WC, Cooper A: Nutritional requirements during infancy and childhood. In Shils ME, Shike M, Ross AC, et al. (editors): *Modern Nutrition in Health and Disease*, 10th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2006; pp 797-817.
- Heird WC, Lapillonne A: The role of essential fatty acids in development. *Annu Rev Nutr* 2005; 2005;25:549-571.
- Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids*. Washington, DC, National Academy Press, 2000.
- Panel on Macronutrients, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids*. Washington, DC, National Academy Press, 2002.
- Panel on Micronutrients, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and of Interpretation and Use of Dietary Reference Intakes, and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington, DC, National Academy Press, 2001.
- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and Its Panel on Folate, Other B Vitamins and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B<sub>6</sub>, Folate, Vitamin B<sub>12</sub>, Pantothenic Acid, Biotin and Choline*. Washington, DC, National Academy Press, 1998.
- Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine: *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D and Fluoride*. Washington, DC, National Academy Press, 1997.

## Capítulo 42 ■ La alimentación de los lactantes y los niños pequeños

William C. Heird

El establecimiento de unas pautas de alimentación cómodas y satisfactorias, tanto para la madre como para el niño, es crucial para el bienestar emocional de ambos y para asegurar un aporte de nutrientes adecuado para el niño. El estado emocional de la madre se transmite con facilidad al lactante, siendo uno de los principales factores determinantes del entorno afectivo en que tiene lugar la alimentación. Por tanto, es más probable que una madre tensa, ansiosa, irritable, alterada o emocionalmente lábil experimente dificultades durante la alimentación de su hijo. Sin embargo, la confianza de la madre puede aumentar gracias a consejos y ayuda apropiados por parte de un familiar, amigo, médico o especialista en lactancia que muestre empatía y experiencia. Así, la madre estará más relajada y será más probable que establezca unas pautas de alimentación satisfactorias, no sólo durante la lactancia, sino también en la infancia y después.

### ALIMENTACIÓN DURANTE EL PRIMER SEMESTRE DE VIDA

La alimentación debe comenzar tan pronto como sea posible tras el parto, lo que depende de la capacidad del neonato de tolerar la nutrición enteral. Esto no sólo mantiene un metabolismo normal durante la tran-

sición de la vida fetal a la extrauterina, sino que también contribuye a crear un vínculo afectivo entre la madre y el lactante. La mayoría de los niños comienza a mamar muy pronto tras el parto, casi siempre a las 1-4 h. De ahí que se deba colaborar desde la misma sala de parto con las madres que desean comenzar la lactancia materna, siempre que no existan problemas de tolerancia del lactante a la alimentación enteral. Si los hubiera, las tomas no deben iniciarse hasta que el lactante sea sometido a una valoración exhaustiva. Si se tiene que suspender la lactancia durante algún tiempo, se procederá a administrar líquidos parenterales.

El éxito de la alimentación del niño requiere una interpretación práctica de sus necesidades nutricionales concretas y de la amplia variabilidad existente entre los niños normales respecto de su apetito y comportamiento relacionado con los alimentos. Por ejemplo, el tiempo necesario para que se vacíe el estómago de un lactante oscila entre 1 y 4 h o más dentro de un mismo día. Por consiguiente, el deseo del niño de alimento varía en los diferentes momentos del día. Lo ideal es que sea el niño, gracias a su razonable «autorregulación», el que defina el horario de las tomas. Sin embargo, el establecimiento de esta «autorregulación» no es inmediato, por lo que se puede esperar una variación considerable en el intervalo entre una toma y otra, así como en la cantidad ingerida en cada toma, durante las primeras semanas de vida. La mayoría de los niños habrá establecido un horario conveniente y razonablemente regular al mes de vida.

Al final de la primera semana de vida, la mayor parte de los niños sanos ingiere 60-90 ml/toma y requiere 6-9 tomas/24 h. Algunos ingieren tanta cantidad en una toma que quedan satisfechos durante 4 h, mientras que otros necesitan ser alimentados cada 2-3 h. En general, los niños que reciben lactancia materna prefieren intervalos más cortos que los que toman fórmulas artificiales. Se considera que la alimentación progresa de forma satisfactoria si el lactante deja de perder peso al final de la primera semana de vida y lo gana hacia el final de la segunda semana. Aunque la mayor parte de los niños se despierta para realizar una toma en mitad de la noche hasta las 3-6 semanas de edad, algunos no la necesitan y otros continúan solicitándola después de este período. Entre los 4 y 8 meses de edad, la mayoría de los niños pierde interés en las tomas nocturnas y, a los 9-12 meses, se encuentran satisfechos con 3 comidas/día más algunos «tentempiés». *En embargo, no todos los niños se conforman con estas pautas generales.*

Es importante reseñar que los niños lloran por otras razones además del hambre, por lo que no deben ser alimentados cada vez que lloran. Los que se despiertan y lloran regularmente a intervalos cortos puede que no estén recibiendo una cantidad suficiente de leche o que se encuentren molestos por alguna otra razón (p. ej., demasiada ropa, cólicos, pañales sucios, mojados o incómodos, deglución de aire [«gases»], ambiente demasiado caluroso o frío, enfermedad). Algunos lloran para llamar una atención suficiente o adicional, mientras que otros son indiferentes a la falta de atención. Algunos lloran porque simplemente necesitan que se les coja. Los que dejan de llorar inmediatamente después de levantarlos o tomarlos en brazos generalmente no necesitan comer más. Los que continúan llorando después de cogerles u ofrecerles comida deben examinarse minuciosamente para descartar otras causas de malestar. No se debe adoptar la costumbre de alimentar al niño con pequeñas cantidades frecuentes, ni de cogerlo en brazos y alimentarlo para sofocar su llanto. Al mismo tiempo, alimentar al niño cuando de verdad tiene hambre es importante. Permite satisfacer las necesidades fisiológicas inmediatamente, ayuda a prevenir el llanto y el malestar prolongados con la alimentación y evita que desarrolle pautas de alimentación como tragar sin masticar o comer poca cantidad pero con demasiada frecuencia.

La mayoría de los niños establece una pauta regular de alimentación que permite a sus familias volver a la vida normal a las pocas semanas del parto. Si no sucede así, las tomas individuales o el esquema diario completo pueden adelantarse o retrasarse lo suficiente para evitar conflictos con las actividades familiares necesarias. Algunas madres no comprenden la finalidad de la «autorregulación» del lactante y otras no interpretan correctamente las indicaciones del médico o son incapaces de adaptarse al régimen del niño. Estas madres, al igual que los padres metódicos, demasiado preocupados o compulsivos, deben recibir instrucciones más precisas acerca de la alimentación de su hijo.

El período posparto es una etapa de gran ansiedad e inseguridad, especialmente para las madres primíparas, quienes a menudo se encuentran abrumadas por la responsabilidad de la maternidad. Por eso, es im-

portante que el médico esté el tiempo suficiente al lado de las madres sin experiencia o inseguras poco después del parto, para dar respuesta a sus preguntas o inquietudes. Lo ideal es que estas sesiones incluyan al padre y otros miembros del hogar. El conocimiento de la personalidad y las expectativas de ambos progenitores es de un valor incalculable para corregir los problemas físicos o psicológicos relacionados con la alimentación. Además, debido a que, con frecuencia, la confusión o la falta de conocimientos de los padres respecto de las necesidades de alimentación y la saciedad por parte del niño es la base de relaciones anormales entre padres e hijos, un consejo adecuado puede ayudar a prevenir o reducir tales problemas.

## LACTANCIA MATERNA

Una de las primeras decisiones que debe tomar una madre (lo ideal es que sea antes de que nazca el niño) es si lo amamantará o le dará fórmulas artificiales. La leche materna está adaptada, como ninguna, a las necesidades del niño y, por tanto, es la leche más adecuada para él. La lactancia materna presenta además ventajas prácticas y psicológicas. Por tanto, debe animarse a todas las madres a que consideren amamantar a sus hijos, aunque sin coaccionarlas.

**VENTAJAS DE LA LACTANCIA MATERNA.** La leche materna es el alimento natural de los recién nacidos a término durante sus primeros meses de vida. Siempre se encuentra disponible a la temperatura adecuada y no requiere tiempo para su preparación. Es fresca y carece de bacterias contaminantes, de ahí el reducido riesgo de molestias gastrointestinales. Aunque existen pocas diferencias, en caso de haber alguna, en las tasas de mortalidad de los niños bien atendidos que reciben lactancia materna o fórmulas artificiales, los electos protectores de la leche materna frente a patógenos entéricos o de otro tipo son responsables de una menor morbilidad. Estos efectos son especialmente importantes en los países en vías de desarrollo y en cualquier localidad sin suministro seguro de agua potable o métodos eficaces de tratamiento de los desechos humanos.

La lactancia materna se asocia con menos dificultades de alimentación relacionadas con alergias o intolerancia a la leche de vaca. Tales dificultades incluyen diarrea, hemorragia intestinal, melenas ocultas, regurgitación, cólicos y eccema atópico. Los niños que reciben lactancia materna parecen presentar menos enfermedades alérgicas y crónicas en las siguientes etapas de la vida que los alimentados con fórmulas artificiales.

La leche humana contiene anticuerpos frente a bacterias y virus, incluidos concentraciones relativamente elevadas de IgA secretora que evita la adherencia de los microorganismos a la mucosa intestinal. También contiene sustancias que inhiben el crecimiento de muchos de los virus más habituales. Se cree que los anticuerpos presentes en la leche materna proporcionan una inmunidad gastrointestinal local frente a los microorganismos que utilizan esta vía de entrada. Probablemente son responsables, al menos en parte, de la menor incidencia de diarrea, otitis media, neumonía, bacteriemia y meningitis en los niños alimentados exclusivamente con leche materna durante el primer año de vida frente a los que reciben fórmulas artificiales durante sus primeros 4 meses de edad.

Los macrófagos presentes en la leche humana pueden sintetizar complemento, lisozima y lactoferrina. Además, la leche materna contiene lactoferrina, una proteína sérica que se une al hierro y se encuentra normalmente saturada en un tercera parte con hierro y que posee un efecto inhibitorio sobre el crecimiento intestinal de *Escherichia coli*. Se cree que el menor pH de las deposiciones de los niños alimentados con leche materna contribuye a favorecer el crecimiento de su flora intestinal saprofita (p. ej., más *lactobacilos* y *lactobacilos*; menos *Escherichia coli*) frente a los alimentados con fórmulas artificiales, lo que ayuda a proteger frente a las infecciones causadas por algunas especies de *E. coli*. La leche materna también contiene una lipasa que se activa por la presencia de sales biliares, la cual destruye a *Giardia lamblia* y *Enlamoeba histolytica*. La transferencia de la reactividad frente a la tuberculosis a través de la leche materna indica una transmisión pasiva de inmunidad por linfocitos T.

La leche de las madres con una dieta suficiente y equilibrada aporta todos los nutrientes necesarios, excepto, quizás, flúor y vitamina D. Si el agua no está adecuadamente fluorada (<0,3 ppm), a los niños que re-

ciben lactancia materna se les deben administrar al menos 10 pg de flúor al día durante el primer semestre de vida; a partir de entonces, el aporte de flúor deberá aproximarse a la ingestión adecuada (v. tabla 41-3). La ingesta de vitamina D debe ser 200 UI/día desde los 2 meses de vida en todos los lactantes amamantados. El contenido en hierro de la leche humana es algo bajo. Sin embargo, la mayoría de los lactantes normales tienen depósitos de hierro suficientes para los primeros 4-6 meses de vida. Además, el hierro de la leche materna se absorbe bien. No obstante, en torno a los 4-6 meses de edad, la dieta de un niño amamantado debe complementarse con alimentos enriquecidos con hierro o preparados de hierro ferroso.

El contenido en vitamina K de la leche humana también es bajo y puede favorecer la enfermedad hemorrágica del recién nacido. Se recomienda la administración parenteral de 1 mg de vitamina K, en el momento del nacimiento en todos los recién nacidos, lo que es en especial importante en los que van a recibir lactancia materna.

Las ventajas psicológicas que supone la lactancia materna, tanto para la madre como para el hijo, están suficientemente reconocidas. La madre se involucra personalmente en la nutrición de su hijo, lo que crea un sentimiento de ser esencial y de realización personal, mientras que el niño experimenta una relación física cercana y confortable con su madre.

La reanudación de la menstruación no debe interferir en la lactancia materna. La gestación no precisa una interrupción inmediata de la lactancia, aunque la demanda combinada de leche por parte del lactante y de nutrientes por el feto en desarrollo es muy elevada, lo que supone una atención especial a la nutrición materna.

La transmisión del VIH a través de la leche materna está bien documentada (v. cap. 273). Por tanto, si existen alternativas seguras, se recomienda que las madres infectadas por el VIH no den el pecho a sus hijos. Sin embargo, en muchos países en vías de desarrollo la lactancia materna resulta crucial para la supervivencia del niño; si es así, el riesgo de transmisión del VIH a través de la leche materna puede ser menor que el que suponen otros métodos de alimentación. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda mantener la lactancia materna, incluso en zonas con altas tasas de infección por el VIH, a menos que se disponga con facilidad de fórmulas artificiales seguras. Este hecho refleja la creencia de que el riesgo de alimentar a un niño con fórmulas artificiales en países en vías de desarrollo es significativamente mayor que el de que se infecte por el VIH a través de la leche materna.

En la leche humana se han identificado citomegalovirus (CMV), virus linfotrópico T humano de tipo 1, virus de la rubéola, virus de la hepatitis B y virus del herpes simple. De ellos, el más problemático es el CMV. Cerca de dos tercios de los niños seronegativos que reciben lactancia materna pueden llegar a infectarse por CMV. Los niños nacidos a término parecen no presentar síntomas o secuelas, sin embargo, el riesgo de infección en niños pretérmino es considerablemente mayor. Por tanto, el uso de leche fresca de donantes para niños pretérmino está contraindicado a menos que se descarte la presencia de CMV en ella.

Son raros los datos de transmisión de otros virus a través de la leche materna. Sin embargo, se han observado vesículas en la boca de lactantes cuya leche materna contenía virus herpes simple. Por tanto, las mujeres que den el pecho y presenten lesiones activas por herpes simples deben seguir una técnica de lavado de manos escrupulosa y evitar amamantar al niño si existen lesiones activas cerca o en el pezón.

Aunque el virus de la hepatitis B se ha aislado en la leche materna, la forma principal de transmisión materno-neonatal parece ser durante el parto. La inmunización activa del niño durante las primeras 24 h de vida, asociada a la administración de títulos elevados de inmunoglobulinas específicas contra la hepatitis B y una vacunación activa de mantenimiento, minimiza el riesgo de transmisión al niño en los casos en que la madre que da el pecho está infectada por el virus de la hepatitis. Si una madre que amamanta a su hijo contrae la hepatitis B, el lactante debe someterse a un protocolo acelerado de vacunación (v. cap. 170).

**PREPARACIÓN DE LA FUTURA MADRE QUE VA A DAR EL PECHO.** La mayoría de las mujeres puede amamantar con éxito a sus hijos si se las anima y mantiene alejadas de cualquier comentario o experiencia relativos a malas experiencias al respecto. El médico interesado en

TABLA 42-1. Pasos para estimular la lactancia en el hospital: amigos de los niños UNICEF/OMS

## INICIATIVAS HOSPITALARIAS

Dar Información y asesoramiento a todas las gestantes  
 Anotar el deseo de alimentar al pecho en la historia clínica  
 Registrar el método de alimentación en la historia del lactante  
 Colocar al recién nacido y su madre piel contra piel e iniciar la lactancia materna en la primera hora tras el parto  
 Mantener el contacto piel con piel en otros momentos y estimular el ingreso en la misma habitación  
 Valorar la lactancia y seguir enseñando y animando a la mujer en cada turno

## MADRES DEBEN APRENDER

Colocación adecuada  
 Succión y deglución nutritivas  
 Producción y liberación de leche  
 Frecuencia y pistas sobre la alimentación  
 Expresión de la leche si es preciso  
 Valoración del estado de nutrición del lactante  
 Cuando deben llamar al clínico

## INSTRUCCIONES ADICIONALES

Acudir a la consulta de lactancia si aparecen preocupaciones  
 Los lactantes deberían estar al pecho al menos 8-12 veces diarias, durante el día y la noche  
 Evitar límites temporales para la lactancia; ofrecer ambos pechos en cada toma  
 No administrar agua estéril, glucosado ni fórmula salvo que estén indicados  
 Si se administran suplementos, usar una taza, un alimentador de tipo Haberman, los dedos o la jeringa  
 Evitar los chupetes en la maternidad, salvo que se realicen intervenciones dolorosas  
 Evitar fármacos que antagonicen la lactancia

ayudar a estas futuras madres deberá informarles acerca de las ventajas de la lactancia materna durante el segundo trimestre de embarazo o en cualquier momento en que la madre considere esta cuestión (v. cap. 94). Muchas madres ambivalentes respecto a la lactancia materna son capaces de llevarla a cabo con éxito si se les ofrece seguridad y apoyo. La formación del personal de la maternidad y la adopción del Baby Friendly Hospital Initiative según recomendaciones de la OMS, son intervenciones que tienen éxito para estimular la lactancia (v. cap. 94) (tabla 42-1).

Los factores que favorecen una lactancia materna satisfactoria comprenden un buen estado de salud, un equilibrio entre ejercicio y reposo, ausencia de preocupaciones, tratamiento correcto y suficiente de cualquier enfermedad concurrente y nutrición adecuada. La retracción o la inversión de los pezones son problemáticas, aunque no representan una contraindicación para la lactancia materna. Los pezones retraídos se benefician, generalmente, de la aspiración de la mama con bomba a diario durante las últimas semanas de gestación y la inversión verdadera del pezón puede corregirse mediante el uso de sacaleches a partir del tercer mes de gestación.

Si la dieta de la madre es adecuada, no necesita ganar ni perder peso durante la lactancia. La lactancia materna puede favorecer un retorno más rápido del útero a su tamaño normal, así como la recuperación del peso que la madre tenía antes del embarazo. Se debe tranquilizar a muchas mujeres con respecto a que no perderán el tono mamario mediante el empleo de sujetadores de lactancia adecuados, especialmente antes del parto y durante el período de lactancia. La lactancia materna carece de efectos negativos a nivel estético a largo plazo sobre el aspecto de las mamas.

**ESTABLECIMIENTO Y MANTENIMIENTO DEL APORTE DE LECHE.** El estímulo más satisfactorio para la secreción de leche es el vaciamiento regular y completo de las mamas. Por tanto, los esfuerzos deben dirigirse al establecimiento precoz de una lactancia normal y vigorosa, incluso durante los primeros días posparto, cuando apenas se produce leche. La lactancia materna debe comenzar desde el momento del parto, si la situación de la madre y el niño lo permiten. Los lactantes deben ser ingresados en la misma habitación que la madre y no se les debe ofrecer ningún otro tipo de leche ni suplementos de agua. Los lactantes que no puedan ser alimentados a demanda deben ser amamantados cada 3 h, aproximadamente, tanto de día como de noche. Una vez que la lactancia se ha establecido, la mayoría de las madres son capaces de producir más leche que la que necesitan sus hijos.

Debe llevarse a cabo una atención adecuada de los pezones sensibles o dolorosos antes de que aparezcan grietas o abrasiones que originen un dolor más acusado. Se recomienda exponer los pezones al aire, aplicar lanolina pura, evitar el jabón, el alcohol y la tintura de benzoína, cambiar el forro de las copas del sujetador a menudo, amamantar con mayor frecuencia, extraer manualmente la leche, amamantar en diferentes posiciones y mantener la mama seca entre las tomas. Si el dolor de los pezones es tal que crea aprensión en la madre, el reflejo de eyección de leche puede retrasarse. Esto causa frustración en el niño y una succión cada vez más vigorosa, con el consiguiente aumento de las lesiones en el pezón y la aréola mamaria. Los escudos protectores pueden ser de ayuda en estos casos.

Las primeras dos semanas tras el parto son cruciales en el establecimiento de la lactancia materna. No se debe poner demasiado énfasis en la ganancia diaria de peso del lactante, aunque sea un indicador importante del volumen de leche producido. Además, debe limitarse el uso de biberones suplementarios para lograr el aumento de peso, debido a que puede comprometer el éxito de la lactancia materna.

Aunque la diferencia entre el pezón y la tetina del biberón puede confundir al niño, generalmente no supone un problema grave. Es perfectamente satisfactorio que la madre extraiga leche de las mamas y se la dé al niño a través de biberones durante las primeras 1-2 semanas. Así, cuando se sienta relajada y menos ansiosa, puede intentar dar el pecho una o dos veces al día hasta que ella y el niño alcancen una rutina satisfactoria. La extracción adicional de leche generalmente incrementará su producción, asegurando un aporte adecuado. Incluso después de que la lactancia se haya establecido correctamente, puede ser aconsejable que la madre extraiga leche de forma adicional y la almacene (en el congelador durante un mes, como mucho, o en el frigorífico durante 24 h como máximo) para poder usarla cuando no esté presente. Esto da cierta libertad a la madre y, al mismo tiempo, permite que el padre u otros cuidadores se involucren más en la alimentación y el cuidado del niño.

En general, la lactancia todavía no está bien establecida antes de que la madre abandone el hospital y la excitación de volver a casa puede impedir el éxito de la lactancia materna durante su estancia hospitalaria. Resulta prudente prever esta posibilidad y discutirla con la madre. Proporcionar a la madre cantidades suficientes de fórmulas artificiales para unas pocas tomas puede prevenir el desánimo frente a la lactancia en el futuro.

No hay un factor tan importante para el éxito de la lactancia materna como la relajación y la felicidad. La madre puede temer que su hijo esté mal cuando llora, está amodorrado, estornuda o regurgita la leche. A menudo se preocupan ante cualquier sugerencia acerca de la deficiencia de su leche, ya sea cuantitativa o cualitativa, y pueden estar molestas por la escasez de calostro, la sensibilidad de los pezones y la plenitud de las mamas hacia el cuarto o quinto día tras el parto. Muchas madres no se sienten cómodas dando el pecho en público o con otra persona en la habitación. Muchas se preocupan también por lo que estará pasando en casa mientras ellas se encuentran en el hospital o por lo que sucederá cuando regrese. Un médico atento reconocerá y valorará adecuadamente tales inquietudes, especialmente si se trata del primer hijo, tratándolas con tacto, para informar, y dar seguridad a la madre, lo que incrementará la probabilidad del éxito de la lactancia materna. El plan de apoyo a cada madre también debe tener en cuenta, evidentemente, los factores sociales y culturales.

**HIGIENE.** Una higiene adecuada ayuda a prevenir la irritación e infección de los pezones favorecidas por las prolongadas tomas iniciales, la maceración de los pezones por la humedad o el roce de la ropa.

Las mamas deben lavarse al menos una vez al día. Si el jabón seca el pezón y la aréola, deberá sustituirse por uno más suave e hidratante, o bien interrumpir su uso temporalmente. El área del pezón debe mantenerse lo más seca posible.

Muchas madres se encuentran cómodas llevando un sujetador adecuado día y noche. Si es el caso, debe extraerse el forro plástico, y sustituirlo por un relleno absorbente o un paño limpio que permitan absorber las fugas de leche.

**LA DIETA MATERNA Y OTROS FACTORES.** La dieta de la madre que da el pecho debe contener suficientes calorías y nutrientes para compensar los que se secretan a través de la leche, además de los necesarios para

producirla. Es importante que la dieta sea suficiente para mantener el peso y generosa en líquidos, vitaminas y minerales. Deben evitarse las dietas de adelgazamiento, especialmente mientras el niño se alimente exclusivamente de leche materna. Aunque la leche es un componente importante de la dieta materna, no debe sustituir a otros alimentos esenciales. Si la madre es alérgica a la leche o sencillamente no le gusta, deberá tomar suplementos de 1 g de calcio al día. El consumo hídrico diario debe ser de unos 3 litros.

La ingestión de algunos alimentos (p. ej., bayas, tomates, cebollas, miembros de la familia de las coles, chocolate, especias y condimentos) por parte de la madre puede ser la causa de que el niño tenga molestias gástricas o deposiciones blandas. Sin embargo, no es necesario retirar ningún alimento a la madre a menos que se sepa, o se sospeche de manera fundada, que causa molestias al niño.

Las madres que amamantan a sus hijos no deben tomar fármacos, a menos que sea absolutamente necesario (v. cap. 94). Muchos son perjudiciales para el neonato y otros muchos no han sido siquiera evaluados. Está contraindicado el uso de antitiroideos, litio, antineoplásicos, isoniazida, drogas de abuso y fenindiona en las madres que dan el pecho a sus hijos. Cuando es necesario su uso, o el de radiofármacos, cloranfenicol, metronidazol, sulfamidas o laxantes derivados de la antraquinona, deberá considerarse la interrupción temporal de la lactancia materna. Las madres deben evitar comer pescado de aguas contaminadas por bifenilos policlorados u otras sustancias (mercurio). Debe desaconsejarse el consumo de tabaco y bebidas alcohólicas durante la lactancia materna. Es importante que la madre evite fatigarse. Sin embargo, debe realizar el suficiente ejercicio para sentirse físicamente bien.

**TÉCNICA DE LACTANCIA MATERNA.** A veces, la lactancia materna es imposible, simplemente porque el médico no reconoce que el problema es una cuestión de técnica. De ahí que sea importante revisar con la madre los aspectos técnicos, especialmente si no ha dado el pecho con anterioridad (v. cap. 94).

En el momento de la lactancia, el niño debe estar hambriento, seco y no tener sensación de frío ni de calor. Debe colocarse en una posición de semisedestación cómoda para evitar que vomite con el eructo. La madre también debe estar cómoda y tener libertad de movimientos. Es preferible una silla algo baja con reposabrazos, así como un reposapiés bajo para descansar las piernas y elevar la rodilla del lado ipsilateral al pecho usado en ese momento. Debe sostenerse al lactante cómodamente, sujetando su cabeza con un brazo de modo que la cara esté cerca de la mama, mientras la otra mano sostiene el pecho, haciendo el pezón accesible a la boca del niño sin obstruir su respiración nasal. Los labios del lactante deben abarcar una superficie considerable tanto de la aréola como del pezón.

El éxito de la lactancia materna depende, en gran medida, de los ajustes realizados durante los primeros días de vida. A menudo, las dificultades provienen de intentos de adaptar al niño a técnicas de amamantamiento, más que del diseño de métodos satisfactorios para él. La mayoría de los problemas pueden evitarse adaptándose al patrón espontáneo del niño. Si se le da el pecho cuando tiene hambre y se satisface su apetito, se habrán satisfecho las necesidades esenciales.

Existen varios reflejos o patrones conductuales que favorecen la lactancia materna en el momento del nacimiento. Incluyen los reflejos de hociqueo, succión, deglución y saciedad. El **reflejo de hociqueo** es el primero que entra en juego. Cuando el niño huele la leche, mueve su cabeza intentando encontrar el origen del olor. Si la mejilla toca un objeto blando (p. ej., la mama de la madre), el niño girará la cabeza abriendo la boca para atrapar el pezón (es decir, busca el pezón con la boca). El reflejo de hociqueo consigue que la boca del niño abarque toda la aréola mamaria, que entren en contacto el pezón y el paladar del lactante y que la porción posterior de la lengua desencadene la succión, mientras los cojinetes grasos de la boca favorecen que se mantenga la posición del pezón. Este reflejo de succión es más un proceso de construcción de los senos areolares que de la simple succión del pezón, como sí sucede con el biberón. Finalmente, la presencia de la leche en la boca del niño dispara el reflejo de deglución.

La succión del lactante manda impulsos aferentes al hipotálamo de la madre y, desde ahí, tanto a la porción anterior como a la posterior de la hipófisis. La liberación de prolactina desde la adenohipófisis es-

tima la secreción de leche por parte de las células cúbicas de los acinos o alveolos mamarios, mientras la secreción de oxitocina desde la neurohipófisis provoca la contracción de las células mioepiteliales que rodean los alveolos profundos, lo que «exprime» la leche hacia conductos más grandes, más fáciles de alcanzar por parte del lactante. Cuando este reflejo de eyección de leche funciona correctamente, desde la mama contralateral fluye leche en el momento en que el niño comienza a mamar. A menudo, el reflejo está ausente o es errático durante períodos de dolor, cansancio o trastornos emocionales; se considera que es una causa frecuente de retención de leche en mujeres que no pueden dar el pecho con éxito.

La madre debe saber que, si el niño no tiene hambre, no buscará el pezón ni succionará. La mayoría de los lactantes se encuentran, generalmente, adormecidos durante varios días tras el nacimiento, por lo que no suelen succionar con avidez. Alrededor del tercer día de vida, cuando se ha producido una cierta pérdida de peso, muchas madres se inquietan porque el niño no parece interesado en mamar. Les dará seguridad saber que la mayoría de los niños sanos «se despiertan» y son buenos lactantes en torno al 4.º o 5.º día de vida. Los lactantes cuyas madres fueron sedadas durante el parto suelen succionar con menor frecuencia y presión, además de que consumen menos leche que los hijos de madres no sedadas.

Algunos niños vacían un pecho en 5 minutos; otros lo hacen más despacio, a veces en 20 minutos o más. La mayor parte de la leche se obtiene al comienzo de la toma (p. ej., el 50% en los dos primeros minutos y el 80-90% en los primeros 4 minutos). A menos que la madre tenga los pezones irritados, debe dejarse que el niño mame hasta que quede satisfecho. Si el niño no se «suelta» del pecho después de un tiempo razonable, debe introducirse un dedo en una de sus comisuras bucales para soltarlo. No debe tirarse del niño.

Después de mamar, debe sostenerse al lactante en posición erguida sobre el hombro de la madre o en su regazo, frotando o dando palmaditas en la espalda, o sin hacer nada, para favorecer la salida del aire que haya deglutido. Con frecuencia, es necesario repetir esta técnica de «eructo» una o más veces a lo largo de la toma, además de 5-10 minutos después de que el niño haya vuelto a la cuna. Es una técnica esencial durante los primeros meses de vida que, sin embargo, no debe realizarse en exceso.

El lactante debe vaciar al menos un pecho en cada toma; de otro modo, no estimulará suficientemente su repleción. Deben usarse ambos pechos en cada toma durante las primeras semanas para asegurar una producción óptima de leche. Después de que el suministro de leche se haya establecido, deben alternarse los pechos en las sucesivas tomas. Generalmente, el niño queda satisfecho con la cantidad proporcionada por un solo pecho. Si la secreción de leche es demasiado grande, pueden darse ambos pechos durante una misma toma sin vaciarlos por completo, lo que reducirá la producción de leche.

**DETERMINACIÓN DEL APOORTE ADECUADO DE LECHE.** Si el niño queda satisfecho después de cada toma, duerme 2-4 h entre cada una de ellas y gana peso de manera adecuada, es porque el aporte de leche es suficiente. En general, los lactantes con «sueño ligero» necesitan más contacto con la madre durante los primeros meses de vida; de ahí que no deba suponerse automáticamente que las madres de estos niños tengan «peor» leche. Por otro lado, si el niño mama con avidez y vacía por completo ambos pechos sin que finalmente parezca satisfecho (p. ej., no se duerme después de mamar o se duerme a rachas y se despierta a las 1-2 horas) ni gana peso de forma satisfactoria, probablemente el suministro de leche sea inadecuado. La **Liga de la Leche**, que establece relaciones estrechas entre madres con lactancia materna exitosa y otras que necesitan apoyo al respecto, suele ser de ayuda en estos casos.

En general, no es necesario ni deseable pesar al niño antes y después de cada toma con el fin de juzgar si el aporte lácteo ha sido adecuado. La cantidad de leche que ingiere un lactante en cada toma oscila entre 30 y más de 100 mililitros a lo largo de un período de 24 h, de ahí que carezca de importancia respecto al aporte diario. La madre puede inquietarse si el niño gana poco peso, lo que, de forma contraproducente, puede provocar una disminución de la producción de leche. Además, puede caer en la tentación de darle el biberón para asegurarse de que está recibiendo una cantidad suficiente de leche, de



modo que los buenos resultados obtenidos con el biberón podrían desanimarla a seguir con la lactancia materna, incluso produciendo una cantidad adecuada de leche.

Deben excluirse tres posibilidades antes de suponer que una madre no es capaz de producir una cantidad suficiente de leche: 1) errores en la técnica de lactancia; 2) factores maternos remediabiles, relacionados con la dieta, el descanso o trastornos emocionales, y 3) trastornos físicos del niño que pueden interferir en la lactancia o la ganancia de peso. Con escasa frecuencia, lactantes que parecen mamar sin problemas no crecen por un aporte inadecuado de leche. En esos casos puede estar indicado amamantar al lactante con mayor frecuencia. Sin embargo, una frecuencia superior a una toma cada 2 horas puede inhibir la secreción de prolactina, lo que reducirá la producción de leche. Habitualmente no hay problemas cuando se amamanta al niño a intervalos de 2 horas. Otras medidas coadyuvantes comprenden la estimulación de la secreción de prolactina mediante pequeñas dosis de clorpromacina durante algunos días o mediante el uso de dispositivos como el LactAid, que suplementa el consumo del niño.

**EXTRACCIÓN DE LA LECHE MATERNA.** La extracción manual de la leche es útil para aliviar la congestión de las mamas. Aunque los sacaleches eléctricos o a pilas son más cómodos y eficaces que la extracción manual, su coste suele ser prohibitivo para muchas madres. El bombeo puede incrementar la producción de leche y aliviar la irritación de los pezones, ya que no causa tanta irritación como la succión del niño. La leche materna puede guardarse con total seguridad en el congelador o el frigorífico para, más adelante, poder alimentar con ella al lactante.

**TOMAS SUPLEMENTARIAS.** La mayoría de las madres que regresan a su ritmo de trabajo normal decide extraer una cantidad suficiente de leche durante su jornada laboral para poder alimentar a sus hijos mientras no están con ellos. Sin embargo, debido al estrés y las limitaciones temporales en el trabajo, esto a menudo no resulta posible. Se debe asegurar a estas madres que es aceptable alimentar al niño con fórmulas artificiales durante el día y con el pecho por la noche. La producción de leche decrecerá gradualmente para que la madre no sufra congestión o fugas de leche, aunque la mayoría producirá una cantidad suficiente de leche para dar el pecho dos o tres veces al día durante varios meses.

Cuando se va a administrar una fórmula artificial, o leche materna almacenada, después de dar el pecho, la madre debe tener preparado un biberón caliente para ofrecérselo al niño inmediatamente después de que éste haya eructado. El agujero de la tetina no debe ser tan grande como para que el niño se alimente sin esfuerzo; si esto sucede, el niño dejará de esforzarse con rapidez a la hora de succionar el pecho. Algunas empresas poseen guarderías en el lugar de trabajo, lo que permite a las madres continuar dando el pecho a sus hijos con éxito. Otras dan facilidades para extraer la leche. Tales facilidades son dignas de encomio y promoción.

## EL DESTETE

La mayor parte de los lactantes reduce gradualmente el volumen y la frecuencia de sus tomas entre los 6 y 12 meses de edad, una vez se acostumbra a los alimentos sólidos y a beber líquidos por una botella o taza (tabla 42-2). A medida que demandan menos leche, la producción de la madre disminuye de manera progresiva sin las molestias propias de la congestión mamaria. El destete puede realizarse cuando la madre y el niño lo deseen, sustituyendo la lactancia materna, primero de forma parcial y después total, por fórmulas artificiales o leche de vaca, utilizando para ello una botella o taza. Finalmente, la leche materna es sustituida por fórmulas artificiales, generalmente a lo largo de varios días, consiguiendo el destete completo. Algunos niños se acostumbran a la taza con la misma facilidad que a la botella, por lo que, en esos casos, puede omitirse el paso intermedio del pecho a la botella. Estos cambios deben ser graduales y no constituir un conflicto, sino una experiencia placentera, tanto para la madre como para el hijo. Los elogios, mimos y caricias son vitales para el éxito del destete.

Cuando se necesita interrumpir la lactancia a una edad más temprana, el uso de sujetadores ceñidos y la aplicación de bolsas de hielo pueden favorecer la reducción de la producción láctea. La restricción del

TABLA 42-2. Principios importantes para el destete

|   |
|---|
| Empezar a los ≈6 meses de vida  |
| Evitar alimentos con gran capacidad alergénica (leche de vaca, huevos, pescado, nueces, soja)   |
| En la edad adecuada, estimular el uso de una taza en lugar de biberón   |
| Introducir un alimento cada vez   |
| La densidad energética no debe superar la de la leche materna   |
| Se necesitan alimentos que contengan hierro (carne, cereales con suplementos de hierro)   |
| Se debe recomendar la ingesta de zinc en alimentos como la carne, los lácteos, el trigo y el arroz  |
| La ingesta de fitatos debe ser baja para estimular la absorción de minerales  |
| La leche materna se debería mantener hasta los 12 meses y después iniciar la leche de vaca o la fórmula. No se deben administrar más de 720 ml de leche de vaca diarios |
| Se deben evitar los líquidos distintos de la leche materna, de fórmula o el agua.   |
| No se deben administrar más de 120-180 ml de zumos de frutas. No se deben dar colas   |

aporte hídrico por parte de la madre también puede ser de ayuda. Pequeñas dosis de estrógenos durante 1-2 días pueden favorecer la disminución de la producción de leche al final de la lactancia.

**CONTRAINDICACIONES DE LA LACTANCIA MATERNA.** Siempre que la producción de leche materna sea suficiente, que su dieta resulte adecuada y no esté infectada por el VIH, no existen inconvenientes para dar el pecho a los niños a término sanos (v. cap. 94). A la leche pueden pasar alérgenos frente a los cuales el niño esté sensibilizado, pero raramente será una razón suficiente para interrumpir la lactancia materna. En su lugar, debe intentarse la identificación de tales alérgenos para retirarlos de la dieta materna.

Existen también unas pocas contraindicaciones de la lactancia materna que atañen a la madre. Los pezones con una inversión acusada pueden ser problemáticos, así como las fisuras o grietas en ellos; estas últimas, sin embargo, pueden evitarse al prevenir la congestión mamaria. Aunque la mastitis puede aliviarse también al dar el pecho afectado de una forma frecuente y continuada con el fin de evitar su congestión, a veces es necesario aplicar calor o antibióticos. La infección materna aguda puede contraindicar la lactancia materna si el niño no sufre la misma infección; de otro modo, no hay necesidad de interrumpir la lactancia a menos que la madre, su enfermedad o el niño lo necesiten. Cuando el lactante no resulta afectado, puede vaciarse el pecho de la madre si su enfermedad lo permite y darle la leche por una botella o taza. No deben dar el pecho las madres con septicemia, tuberculosis activa, fiebre tifoidea, cáncer de mama o paludismo. El consumo de drogas y las neurosis o psicosis graves también suponen contraindicaciones de la lactancia materna. Los lactantes con galactosemia tampoco deben ser alimentados al pecho y deberían recibir una fórmula que no contenga lactosa.

## ALIMENTACIÓN CON FÓRMULAS ARTIFICIALES

Los estudios nutricionales objetivos con menores de 4-6 meses en crecimiento (p. ej., velocidad de crecimiento en peso y talla, normalidad de varios componentes de la sangre, interpretación de estudios metabólicos, composición corporal) difieren mínimamente, si acaso, entre los niños alimentados con leche humana y los que reciben fórmulas artificiales modernas. Aunque tales técnicas no son capaces de detectar pequeñas, aunque importantes, variaciones o diferencias, estos estudios confirman la capacidad de las fórmulas modernas para mantener un crecimiento y un desarrollo normales. Por tanto, las madres que no pueden dar el pecho a sus hijos, o que sencillamente no quieren hacerlo, no tienen por qué sentirse menos realizadas o creer que transmiten menos cariño hacia sus hijos que el resto. Además, la calidad del afecto y espíritu maternal, así como el grado de seguridad y cariño no tienen por qué ser diferentes entre la lactancia artificial y la materna.

**TÉCNICA DE LACTANCIA ARTIFICIAL** La posición para la alimentación con fórmulas artificiales debe ser similar a la de la lactancia materna, de forma que se encuentren cómodos tanto la madre o el cuidador como el niño, sin prisas ni distracciones. El lactante debe tener hambre, estar to-

talmente despierto, caliente y seco. Debe sostenerse al bebé como si se le fuera a dar el pecho. El agujero de la tetina debe tener un tamaño que permita que la leche salga lentamente y el biberón debe sujetarse de modo que sólo la leche, y no el aire, atraviese la tetina. Debe evitarse apoyar el biberón para que se sostenga solo, incluso mediante soportes «seguros»; no sólo privaría al niño del contacto físico y la seguridad de que lo sostengan, sino que además puede resultar peligroso, especialmente con los niños pequeños, que pueden presentar aspiraciones si no se les vigila. La otitis media es más frecuente en los lactantes a los que no se les sujeta el biberón manualmente.

El biberón suele calentarse a la temperatura corporal. Puede comprobarse la temperatura vertiendo leche sobre la muñeca. Sin embargo, no se han demostrado efectos perjudiciales cuando se alimenta con fórmulas a temperatura ambiente o, incluso, a la temperatura del frigorífico.

Es importante que el niño eructe el aire deglutido durante la toma para evitar la regurgitación y las molestias abdominales, especialmente durante los primeros 6-7 meses de vida. La técnica del «eructo» debe realizarse como ya se describió en la lactancia materna. Algunos niños eructan por sí solos cuando se les devuelve a la cuna. Ocasionalmente, cualquier niño puede regurgitar o vomitar una pequeña cantidad de leche tras la toma, un hecho que la madre debe conocer. El vómito parece ocurrir con más frecuencia con las fórmulas artificiales que con la lactancia materna.

Una toma puede durar entre 5 y 25 minutos, dependiendo de la edad y la energía del niño. Dado que el apetito varía de una toma a otra, cada biberón deberá contener una cantidad superior a la media por toma. Sin embargo, en ningún caso se debe obligar al lactante a tomar más de lo que desea. La leche que sobre se debe tirar.

**COMPOSICIÓN DE LAS FÓRMULAS ARTIFICIALES INFANTILES.** El contenido en nutrientes de las fórmulas infantiles comercializadas en EE.UU. está regulado por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) mediante la Ley sobre Fórmulas Infantiles; la mayoría de los países industrializados y muchos en vías de desarrollo cuentan con una regulación similar. Todas las fórmulas deben contener cantidades mínimas de todos los nutrientes conocidos o que se cree son necesarios para el lactante y cada vez se hace más hincapié en que no excedan una cantidad máxima razonable en cada caso. Las últimas recomendaciones respecto de los contenidos máximo y mínimo de cada nutriente en las fórmulas comercializadas en EE.UU. se muestran en la tabla 42-3. Estas recomendaciones fueron desarrolladas por un comité designado por la Life Sciences Research Organization para que asesorara a la FDA. Es de destacar que la cantidad mínima recomendada de cada nutriente es superior a la que existe en la leche humana y, por tanto, mayor que los consumos de referencia en la dieta más recientes (v. tablas 41-1 y 41-3). Probablemente esto refleja la idea de que la biodisponibilidad de los nutrientes de las fórmulas frente a los de la leche humana es menor.

Los fabricantes de fórmulas infantiles son los responsables de garantizar a la FDA que cada fórmula contiene, para cada nutriente y durante el tiempo que permanece a la venta, la cantidad mínima recomendada sin superar la cantidad máxima recomendada y que, además, ha sido elaborada con seguridad e higiene. Con tal fin, cada lote es analizado de forma continua a lo largo de su vida útil. Los fabricantes también son responsables de garantizar a la FDA que cada fórmula comercializada como alimento para niños es capaz de mantener un crecimiento y un desarrollo normales durante, al menos, los primeros 4 meses de vida. Esto suele realizarse mediante estudios de crecimiento durante ese período en un número de niños suficiente para detectar diferencias de 3 g/24 h en el incremento de la masa corporal entre los lactantes alimentados con la «fórmula nueva» y los alimentos con una fórmula convencional o con leche humana. La eficacia y seguridad de la sustitución de las fuentes de nutrientes por otras alternativas también deben demostrarse mediante los estudios adecuados.

La mayor parte de las fórmulas artificiales contiene una fuente de proteínas, generalmente una mezcla de proteínas de leche de vaca, además de proteínas de soja o algunas proteínas hidrolizadas, lactosa y otros azúcares, una combinación de aceites vegetales, sales minerales y vitaminas. La composición de algunas fórmulas comercializadas en EE.UU. se muestra en la tabla 42-4. La mayoría se encuentra en forma de polvo, líquido concentrado (para diluirse 1:1 en agua) o listas para

TABLA 42-3. Recomendaciones respecto de los contenidos mínimos y máximos de varios nutrientes en fórmulas fabricadas en EE.UU.\*

|   | MÍNIMO    | MÁXIMO    |
|---|-----------|-----------|
| <b>ENERGÍA (kcal/dl)</b>                        | <b>63</b> | <b>71</b> |
| Grasa (g)                                       | 4,4       | 6,4       |
| Ácido linoleico (% de ácidos grasos)            | 8         | 35        |
| Ácido $\alpha$ -linolénico (% de ácidos grasos) | 1,75      | 4         |
| Hidratos de carbono (g)                         | 9         | 13        |
| Proteínas (g)                                   | 1,7       | 3,4       |
| <b>MINERALES Y ELECTRÓLITOS</b>                 |           |           |
| Calcio (mg)                                     | 50        | 140       |
| Fósforo (mg)                                    | 20        | 70        |
| Magnesio (mg)                                   | 4         | 17        |
| Sodio (mg)                                      | 25        | 50        |
| Cloro (mg)                                      | 50        | 160       |
| Potasio (mg)                                    | 60        | 160       |
| Hierro (mg)                                     | 0,2       | 1,65      |
| Zinc (mg)                                       | 0,4       | 1,0       |
| Cobre ( $\mu$ g)                                | 60        | 160       |
| Yodo ( $\mu$ g)                                 | 8         | 35        |
| Selenio (pg)                                    | 1,5       | 5         |
| Manganeso (pg)                                  | 1,0       | 100       |
| Flúor (pg)                                      | 0         | 60        |
| <b>VITAMINAS</b>                                |           |           |
| Vitamina A (UI)                                 | 200       | 500       |
| Vitamina D (UI)                                 | 40        | 100       |
| Vitamina E (mg $\alpha$ -TE)                    | 0,5       | 5,0       |
| Vitamina K (pg)                                 | 1         | 25        |
| Vitamina C (mg)                                 | 6         | 15        |
| Tiamina (pg)                                    | 30        | 200       |
| Riboflavina (pg)                                | 80        | 300       |
| Niacina (pg)                                    | 550       | 2.000     |
| Vitamina E <sub>2</sub> (pg)                    | 30        | 130       |
| Folato (pg)                                     | 11        | 40        |
| Vitamina B <sub>12</sub> (pg)                   | 0,08      | 0,7       |
| Biotina (pg)                                    | 1         | 15        |
| Ácido pantoténico (pg)                          | 300       | 1.200     |
| <b>OTROS INGREDIENTES</b>                       |           |           |
| Carnitina (mg)                                  | 1,2       | 2,0       |
| Taurina (mg)                                    | 0         | 12        |
| Mioinositol (mg)                                | 4         | 40        |
| Colina (mg)                                     | 7         | 30        |

\*Cantidades/100 kcal, a menos que se indique lo contrario.

consumir. El parecido con la leche de vaca, de la que proceden, es prácticamente inexistente.

**NÚMERO DE TOMAS DIARIAS.** El número necesario de lomas diarias decrece a lo largo del primer año de vida, desde ocho o más tras el nacimiento hasta sólo tres o cuatro al cumplirse el primer año de edad. El intervalo entre las tomas difiere considerablemente entre los niños, oscila en torno a 3-5 horas durante el primer año de vida, con una inedia de 4 horas. Durante los primeros 1-2 meses, las lomas se realizan durante las 24 horas del día; a partir de ahí, a medida que aumenta la cantidad de leche consumida en cada toma y el niño ajusta su demanda al horario familiar o las actividades diarias, el lactante suele dormir durante períodos nocturnos más prolongados. Conforme el niño se desarrolla psicológicamente y evoluciona la relación con sus padres, la alimentación a demanda debe sustituirse gradualmente por un régimen que se adapte tanto a las necesidades del niño como a las del resto de la familia.

**CANTIDAD DE FÓRMULA ARTIFICIAL** La cantidad de fórmula por toma no sólo varía entre los niños de la misma edad, sino también entre las tomas de un mismo lactante. Es raro que un niño tome más de 210-240 ml en una sola toma. Las ganas de comer, se trate de fórmulas o de leche materna, son algo más bajas durante la primera semana de vida que en los 5-6 meses posteriores. Después de los 6 meses de edad, es raro que las fórmulas (o la leche materna) sean la única fuente de nutrientes para el bebé. Sin embargo, continúan siendo una fuente importante de numerosos nutrientes (p. ej., calcio).

**TABLA 42-4.** Composición de las fórmulas estándar para lactantes normales\*

| Componente                      | Similac <sup>†</sup>                              | Enfamil <sup>‡</sup>   | Good Start <sup>§</sup>                                      | Isomil <sup>  </sup>                              | Prosobee <sup>¶</sup>  |
|---------------------------------|---|--|--|---|--|
| Proteínas (g)                   | 2,07 (leche de vaca, suero)                       | 2,1 (leche de vaca, suero)   | 2,4 (suero)  | 2,45 (extracto de proteína)                       | 2,5 (extracto de soja, L-metionina)                                |
| Grasa (g)                       | 5,4 (aceites de girasol alto oleico, coco y soja) | 5,3 (oleína de palma, aceites de soja alto oleico, coco y girasol) | 5,1 (oleína de palma, aceites de soja alto oleico y girasol) | 5,3 (aceites de girasol alto oleico, coco y soja) | 5,3 (oleína de palma, aceites de girasol alto oleico, coco y soja) |
| Hidratos de carbono (g)         | 10,8 (lactosa)                                    | 10,7 (lactosa)   | 11 (lactosa, maltodextrina de maíz)                          | 10,3 (jarabe de maíz, sacarosa)                   | 10,6 (sólidos, jarabe de maíz)                                     |
| <b>MINERALES Y ELECTROLITOS</b> |   |  |  |   |  |
| Calcio (mg)                     | 78  | 78   | 64   | 105   | 104  |
| Fósforo (mg)                    | 42  | 53   | 36   | 75  | 82   |
| Magnesio (mg)                   | 6,1   | 8  | 7,1  | 7,5   | 11   |
| Hierro (mg)                     | 1,8   | 1,8  | 1,5  | 1,8   | 1,8  |
| Zinc (mg)                       | 0,75  | 1  | 0,8  | 0,75  | 1,2  |
| Manganeso (µg)                  | 5   | 15   | 7,1  | 25  | 25   |
| Cobre (µg)                      | 90  | 75   | 80,5   | 75  | 75   |
| Yodo (µg)                       | 6,1   | 10   | 12   | 15  | 15   |
| Selenio (µg)                    |   |  |  |   |  |
| Sodio (mg)                      | 24  | 27   | 24   | 44  | 35   |
| Potasio (mg)                    | 105   | 107  | 101  | 108   | 120  |
| Cloro (mg)                      | 65  | 63   | 65,5   | 62  | 80   |
| <b>VITAMINAS</b>                |   |  |  |   |  |
| Vitamina A (UI)                 | 300   | 2.094  | 302  | 300   | 294  |
| Vitamina D (UI)                 | 60  | 60   | 60   | 60  | 60   |
| Vitamina E (UI)                 | 1,5   | 2  | 2  | 1,5   | 2  |
| Vitamina K (µg)                 | 8   | 8  | 8,0  | 11  | 8  |
| Triamina (µg)                   | 100   | 80   | 80   | 80  | 80   |
| Riboflavina (µg)                | 150   | 140  | 141  | 90  | 90   |
| Vitamina B <sub>6</sub> (µg)    | 60  | 60   | 75   | 60  | 60   |
| Vitamina B <sub>12</sub> (µg)   | 0,25  | 0,3  | 0,25   | 0,45  | 0,3  |
| Niacina (µg)                    | 1.050   | 1.000  | 750  | 1.350   | 1.000  |
| Ácido fólico (µg)               | 15  | 16   | 15   | 15  | 16   |
| Ácido pantoténico (µg)          | 450   | 500  | 453  | 754   | 500  |
| Biotina (µg)                    | 4,4   | 3  | 2,2  | 4,5   | 3  |
| Vitamina C (mg)                 | 9   | 12   | 9  | 9   | 12   |
| Colina (mg)                     | 16  | 12   | 12   | 8   | 8  |
| Inositol (mg)                   | 4,7   | 6  | 18   | 5   | 6  |

\*Cantidad/100 kcal.

†Ross Laboratories, Columbus, OH.

‡Mead-Johnson Nutritionals, Evansville, IN.

§Carnation Nutritional Products, Glendale, CA.

||Isomil-SF (sin sacarosa) tiene una composición similar, excepto que el jarabe de maíz y la sacarosa han sido sustituidos por polímeros de glucosa.

Raramente es necesario usar más de 960 ml de fórmula al día. Cuando el niño esté tomando tal cantidad, deberán añadirse otros alimentos a su dieta. La ingestión de un volumen superior a éste no reporta ventajas y puede desplazar el aporte de otros alimentos esenciales.

**FÓRMULAS ARTIFICIALES FRENTE A LECHE DE VACA.** Aunque las recomendaciones actuales pretenden evitar el consumo de leche de vaca, especialmente la leche desnatada, al menos antes del año de edad, los estudios indican que un porcentaje notable de niños entre 6 y 12 meses son alimentados con leche de vaca homogeneizada en lugar de con fórmulas artificiales y, de ellos, casi la mitad con leche desnatada, a menudo por consejo inadecuado de su médico.

Las consecuencias de estas prácticas no se conocen con seguridad. Sin embargo, los niños alimentados con leche de vaca ingieren, por término medio, una cantidad de proteínas tres veces mayor que la recomendada, cerca de un 50% más de sodio que el límite superior del «intervalo de seguridad» de aporte de este mineral, sólo dos tercios del aporte recomendado de hierro y sólo la mitad del aporte recomendado de ácido linoleico. La ingestión de leche de vaca también incrementa las pérdidas hemáticas intestinales y, por tanto, puede favorecer la aparición de una anemia ferropénica.

Los aportes de proteínas y sodio en lactantes alimentados con leche desnatada son incluso mayores que con leche entera, el aporte de hierro es igualmente bajo y el de ácido linoleico es muy bajo. Paradójicamente, aunque la razón más frecuente para sustituir la leche entera por desnatada es la disminución del aporte de grasa y calorías, el consumo energético total de estos niños no es necesariamente más bajo que el de los alimentados con leche entera o fórmulas artificiales. Parece que los

niños compensan la menor densidad energética de la leche desnatada tomando mayores cantidades de ésta o incrementando el aporte de otros alimentos.

No se conoce con seguridad si las ingestiones elevadas de proteínas y sodio de los niños alimentados con leche entera o desnatada son o no perjudiciales. Sí está claro que el escaso aporte de hierro es indeseable, aunque la complementación con hierro farmacológico puede compensar este déficit. El bajo consumo de ácido linoleico puede ser más problemático. Aunque parece que los síntomas o signos de deficiencias de ácidos grasos esenciales son infrecuentes tanto si el niño se alimenta con leche entera como con leche desnatada, no se han realizado estudios exhaustivos al respecto. Además, existen pruebas bioquímicas de la existencia de deficiencias de ácidos grasos esenciales sin manifestaciones clínicas, en niños tanto pequeños como mayores alimentados con fórmulas con un contenido escaso de ácido linoleico; por tanto, es probable que un estudio exhaustivo, que incluya indicadores bioquímicos, revele una incidencia razonablemente alta de déficit de ácidos grasos esenciales. Por otro lado, los niños alimentados desde temprana edad con leche materna o fórmulas ricas en ácido linoleico presentan suficientes reservas corporales para limitar las consecuencias de un bajo aporte posterior. Sin embargo, debido a que la deficiencia de ácidos grasos esenciales en animales se asocia con efectos perjudiciales sobre su desarrollo a largo plazo, no resulta prudente suponer que un déficit asintomático no vaya a tener consecuencias.

Es importante, tanto desde un punto de vista económico como de la salud, solucionar todos los problemas relacionados con el uso de leche de vaca. Dado que ésta es considerablemente más barata que las

fórmulas artificiales, muchas familias consideran ventajoso su uso, especialmente en los casos en que los ingresos económicos son más bien reducidos. Además, si los programas de ayuda alimentaria del gobierno federal de EE.UU. proporcionasen leche de vaca en lugar de fórmulas artificiales, incluso para los mayores de 6 meses, los fondos actuales permitirían extender el beneficio de su uso a un mayor número de niños necesitados (v. cap. 43).

## LA ALIMENTACIÓN DURANTE EL SEGUNDO SEMESTRE DE VIDA

Alrededor de los 4-6 meses de edad, la capacidad del niño para digerir y absorber una gran variedad de componentes de la dieta, así como para metabolizar, utilizar y excretar los productos absorbidos, es parecida a la del adulto. Además, los dientes comienzan a salir y el niño está más activo y empieza a explorar su entorno. Con la erupción de los dientes, deberá tenerse en cuenta la función de los hidratos de carbono de la dieta en el desarrollo de la caries dental. También tienen gran importancia los posibles efectos a largo plazo de un aporte insuficiente o excesivo durante la lactancia, así como el papel psicosocial de los alimentos durante el desarrollo. Estas consideraciones, más que preocupaciones, acerca del aporte adecuado de nutrientes son la base de muchas prácticas alimentarias recomendadas durante el segundo semestre de vida.

Aunque está claro que todos los requerimientos nutricionales pueden satisfacerse con cantidades razonables de las fórmulas disponibles en la actualidad, se recomienda la adición de otros alimentos a partir de los 6 meses de edad. Por otro lado, el volumen de leche producido por muchas madres puede no ser suficiente para satisfacer las necesidades de todos los nutrientes a partir de los 4-6 meses. Esto es especialmente cierto respecto al hierro. Por eso, los alimentos complementarios son una fuente importante de nutrientes para los niños alimentados con lactancia materna. También tienen un importante papel psicosocial para los lactantes alimentados de forma natural o artificial.

Los alimentos complementarios (es decir, alimentos adicionales, incluidas las fórmulas para el niño que recibe leche materna) o sustitutos (p. ej., otros alimentos, diferentes de las fórmulas, para los niños que reciben fórmulas artificiales) deben introducirse de forma escalonada, tanto en los lactantes que reciben leche materna como en los que se alimentan con fórmulas artificiales, comenzando a partir de que el niño pueda sentarse sin ayuda, habitualmente entre los 4 y 6 meses de edad (v. tabla 42-2). En general, los cereales, una buena fuente de hierro, deben ser uno de los alimentos introducidos en primer lugar. A continuación se introducen las verduras y frutas, seguidas inmediatamente por las carnes y, finalmente, los huevos. El orden de introducción de estos alimentos probablemente no es trascendental, pero sí el que sólo se introduzca un nuevo alimento cada vez y que los nuevos alimentos se espacien al menos 3-4 días para poder detectar cualquier reacción adversa frente a cada uno de ellos. Esto es especialmente importante cuando existen antecedentes familiares de alergias alimentarias o de otro tipo.

Pueden usarse alimentos complementarios o sustitutivos elaborados en casa o manufacturados. Estos últimos resultan cómodos y probablemente contienen menos sal. Muchos de estos productos contienen suplementos de nutrientes (p. ej., hierro). Además, están disponibles en diferentes consistencias para irse adaptando a la capacidad del niño de tolerar partículas cada vez más grandes, a medida que va madurando.

Son bastante populares las comidas y sopas que contienen un tipo de carne y una o más verduras. Sin embargo, el contenido proteico de estos productos no es tan alto como el de la carne. También son populares los flanes y postres, pero, aparte de su contenido en leche y huevos, son fuentes pobres en nutrientes, a excepción de energía; por consiguiente, debe limitarse el uso de estos productos. Además, en general, el consumo de productos ricos en huevo debe retrasarse, especialmente cuando hay antecedentes familiares de alergia alimentaria o de otra naturaleza hasta que el niño haya demostrado tolerancia al huevo (con yema bien cocida y hecha puré o un preparado comercial de yema de huevo),

Aparte de la asociación entre la utilización del biberón y la caries dental, una vez han salido los dientes, se sabe poco de los peligros potenciales del papel no nutricional de la dieta durante el segundo semestre de vida. Por tanto, las prácticas alimentarias durante este período varían considerablemente. Sin embargo, los últimos estudios indican que los niños alimentados según las prácticas actuales reciben cantidades adecuadas de la mayor parte de los nutrientes.

## PROBLEMAS DE AUMENTACIÓN DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA

**AUMENTACIÓN INSUFICIENTE.** Una alimentación insuficiente se manifiesta por desasosiego y llanto, además de que el niño no gana peso de manera adecuada. Puede deberse a que no sea capaz de ingerir la cantidad de comida suficiente incluso aunque se la ofrezcan. En estos casos, deben investigarse la frecuencia de alimentación, la mecánica de ésta, el tamaño de los agujeros de la tetina, si eructa adecuadamente, la posibilidad de una «vinculación» madre-hijo anómala y la posibilidad de que el lactante sufra una enfermedad sistémica.

La extensión y duración de la alimentación insuficiente determinan las manifestaciones clínicas. El estreñimiento, el insomnio, la irritabilidad y el llanto excesivo son habituales. La ganancia de peso puede ser lenta, o incluso existir una pérdida. En el segundo caso, la piel se torna seca y arrugada, el tejido subcutáneo desaparece y el niño adquiere el aspecto de un «viejo». Las carencias de vitaminas A, B, C y D, además de hierro y proteínas, justifican algunas manifestaciones clínicas características (v. caps. 45-50).

El tratamiento de la alimentación insuficiente incluye el incremento del aporte de nutrientes, la corrección de las carencias vitamínicas o de minerales e instrucciones a la madre respecto de cómo alimentar a su hijo. Si la causa es una enfermedad sistémica subyacente, abandono o maltrato o problemas psicológicos, será necesario tomar medidas específicas al respecto (v. caps. 36 y 37).

**AUMENTACIÓN EXCESIVA.** Por regla general, las molestias posprandiales derivadas de un consumo excesivo limitan la cantidad que el niño ingiere voluntariamente, aunque hay excepciones. Si sucede, los síntomas más frecuentes son la regurgitación y el vómito. Las dietas con alto contenido en grasas retrasan el vaciado gástrico, causan distensión y molestias abdominales y pueden conducir a un aumento de peso excesivo. Es probable que las dietas demasiado ricas en hidratos de carbono provoquen una fermentación indeseable en el intestino, lo que da lugar a distensión y flatulencia, así como a un aumento de peso más rápido de lo que sería deseable. Debido a que ni la leche materna ni las fórmulas artificiales contienen cantidades excesivas de grasa o hidratos de carbono, la causa de la alimentación excesiva suele ser la alimentación suplementaria. Estas prácticas suelen diluir los contenidos proteico, vitamínico y mineral de las fórmulas artificiales, por lo que deben evitarse (v. también cap. 44).

**REGURGITACIÓN Y VÓMITO.** La *regurgitación* consiste en el retorno a la cavidad oral de pequeñas cantidades de comida deglutida, ya sea durante la ingestión o inmediatamente después. El vómito, por otro lado, es un vaciado más completo del estómago y a menudo surge un tiempo después de la ingestión. Dentro de unos límites, la regurgitación es un fenómeno natural, especialmente durante los primeros meses de vida. Puede reducirse a una cantidad insignificante si el niño eructa de forma adecuada tras la ingestión, dando de comer con suavidad, evitando conflictos emocionales y colocando al niño sobre el lado derecho inmediatamente después de comer (pero no para que duerma o eche la siesta). La cabeza no debe estar más baja que el resto del cuerpo para evitar el reflujo gastroesofágico, que es frecuente durante los primeros 4-6 meses de vida.

El vómito es uno de los síntomas más frecuentes durante la lactancia y puede asociarse a una gran variedad de trastornos, algunos triviales y otros más graves. Debe investigarse siempre su etiología.

**DEPOSICIONES BLANDAS O DIARREICAS.** Las heces del niño alimentado con lactancia materna son, de forma natural, más blandas que las del que recibe fórmulas artificiales. En torno al 4.º-6.º días de



vida, las deposiciones del niño que recibe leche materna atraviesan una fase de transición, de ser blandas, verde-amarillentas y con moco a las típicas deposiciones «lechosas». A continuación, el uso de laxantes o el consumo de determinados alimentos por parte de la madre pueden ser los responsables transitorios de la consistencia blanda de las heces del lactante alimentado con lactancia materna. La ingestión excesiva de leche materna puede incrementar también la frecuencia y el contenido hídrico de las deposiciones. La diarrea por alimentación excesiva es, sin embargo, rara; por tanto, siempre debe pensarse que la diarrea es infecciosa mientras no se demuestre lo contrario.

Aunque las deposiciones de los lactantes alimentados con fórmulas artificiales tienden a ser más consistentes que las de los que reciben lactancia materna, también pueden ser blandas en algunos casos. Por ejemplo, la alimentación excesiva puede ser la causa de deposiciones blandas y frecuentes, sobre todo en torno a las 2 primeras semanas de vida. Más adelante, las fórmulas son tan concentradas o ricas en azúcares, especialmente en lactosa, que pueden producir deposiciones blandas y frecuentes. Sin embargo, como ya se ha mencionado, esto es poco probable, a menos que se haya añadido azúcar a la fórmula. Muchas diarreas en lactantes alimentados con fórmulas artificiales son consecuencia de contaminaciones que no supondrían un trastorno para niños de mayor edad. Generalmente no son tan graves como para representar un trastorno prolongado. La facilidad con la que los niños que reciben fórmulas artificiales presentan trastornos diarreicos, unida a su potencial gravedad, son firmes argumentos a favor de garantizar que las fórmulas artificiales o los alimentos carezcan de bacterias patógenas y sigan libres de las mismas hasta que el lactante las ingiere.

Las diarreas leves provocadas por la alimentación excesiva responden rápidamente a la reducción o interrupción de la dieta. En general, lo único necesario es retirar los alimentos sólidos, así como una o varias tomas, sustituyéndolas por agua hervida o una solución de electrolitos equilibrada.

**ESTREÑIMIENTO (V. CAPS. 22.4 Y 329.2).** El estreñimiento es prácticamente desconocido en los niños que reciben cantidades suficientes de leche materna y es raro en los alimentados con cantidades adecuadas de fórmulas artificiales. La consistencia de las deposiciones, no su frecuencia, es la base del diagnóstico. La mayoría de los niños defecan una o más veces al día; sin embargo, ocasionalmente algunos tienen una deposición de consistencia normal a intervalos de hasta 36-48 h.

Siempre que el estreñimiento o la obstrucción intestinal aparecen desde el nacimiento o poco después, debe realizarse un examen rectal. La causa del estreñimiento puede ser un esfínter anal rígido o espástico, lo que puede corregirse frecuentemente con el tacto rectal. La presencia de fisuras o grietas en el ano también puede ser la causa del estreñimiento. En general, si se alivia la irritación, la curación se produce rápidamente. El megacolon aganglionar puede manifestarse como estreñimiento en las primeras etapas de la lactancia; la ausencia de heces en el recto en el tacto rectal indica tal posibilidad, pero deben realizarse más pruebas diagnósticas (v. cap. 329).

El estreñimiento puede obedecer a una cantidad insuficiente de líquidos o alimentos. En algunos casos, se debe a dietas demasiado ricas en grasas o proteínas o deficientes en volumen. El simple incremento de la cantidad de líquidos o azúcar en las fórmulas artificiales puede corregir el estreñimiento durante los primeros meses de vida. A partir de entonces, los mejores resultados se obtienen añadiendo o incrementando las cantidades de cereales, verduras y frutas. El zumo de ciruela (de 15 a 30 ml) resulta útil, sin embargo, suele ser más eficaz añadir alimentos con cierto volumen. Puede administrarse leche de magnesia en dosis de 5-10 ml, pero debe reservarse para los casos de estreñimiento grave o que no responden al tratamiento.

Los enemas y supositorios deben ser soluciones sólo temporales.

**CÓLICO.** El cólico es un complejo sintomático que consta de dolor abdominal paroxístico, presumiblemente de origen intestinal, y llanto pronunciado (v. cap. 303). Suele afectar a los niños menores de 3 meses de edad. Las manifestaciones clínicas son características. Generalmente, el episodio comienza súbitamente con un llanto elevado, más o menos

continuo. Los denominados paroxismos pueden persistir durante varias horas. La cara puede estar enrojecida o existir una palidez peribucal. Habitualmente se observa un abdomen distendido y tenso. Aunque las piernas pueden estar extendidas durante períodos breves, a menudo se encuentran flexionadas sobre el abdomen. Los pies suelen estar fríos y los puños apretados. Los episodios no terminan hasta que el niño queda exhausto. A veces, sin embargo, la expulsión de heces o gases parece que produce alivio.

Algunos lactantes parecen especialmente vulnerables al cólico. Generalmente, la etiología no es evidente, pero, en algunos niños, las crisis parecen asociarse al hambre o la deglución de aire que ha alcanzado el intestino. La alimentación excesiva también puede causar incomodidad y distensión abdominal; algunos alimentos, especialmente los ricos en hidratos de carbono, son responsables de una fermentación intestinal excesiva. Sin embargo, los cambios en la dieta raramente previenen los episodios posteriores.

Los niños con alergia intestinal presentan llanto asociado a malestar intestinal, aunque el cólico no se limita a este grupo. El cólico puede simular una obstrucción intestinal o infección peritoneal. Los episodios suceden habitualmente durante las últimas horas de la tarde o la noche, lo que indica su posible relación con determinados acontecimientos en la rutina familiar. La angustia, el miedo, el enojo o la excitación pueden causar el vómito en los niños mayores o cólicos en los de más corta edad, sin que exista un único factor responsable ni un tratamiento invariablemente eficaz. Es importante realizar una exploración física minuciosa para descartar una invaginación intestinal, una hernia estrangulada u otros trastornos graves causantes de dolor abdominal.

En ocasiones, resulta de ayuda sujetar al niño en posición vertical o en decúbito prono, inclinado sobre el regazo o sobre una bolsa de agua caliente o una manta eléctrica. A veces, la expulsión de material fecal o gases de forma espontánea o mediante supositorios o enemas puede ofrecer alivio. El uso de carminativos antes de las tomas es ineficaz en la prevención de los episodios. La sedación está indicada en algunos casos de crisis prolongadas. Cuando fracasan otras medidas, puede sedarse tanto al niño como a sus padres durante un tiempo determinado. En casos extremos, resulta de ayuda hospitalizar al niño, lo que a menudo supone cambiar únicamente la rutina de la dieta y un tiempo de descanso para la madre. La prevención se realiza mejorando la técnica de alimentación, incluyendo el «eructo», proporcionando un ambiente de estabilidad emocional, identificando alimentos posiblemente alérgicos en la dieta del niño o la madre y evitando la alimentación insuficiente o excesiva. Aunque no es un problema grave, puede ser muy molesto tanto para los padres como para el niño. Por eso, una actitud comprensiva y de apoyo por parte del médico resulta útil aunque los episodios no desaparezcan inmediatamente. Es raro que el cólico persista a partir de los 3 meses de edad, lo que debe considerarse tranquilizador.

## LA ALIMENTACIÓN DURANTE EL 2º AÑO DE VIDA

Hacia el final del primer año de vida, la mayoría de los niños ha adaptado un esquema de 3 comidas diarias más uno o dos tentempiés. Aunque debe permitirse una cierta flexibilidad en la dieta de cada niño, debido a la particular idiosincrasia de los hábitos de cada familia, debe proporcionarse a la madre un esquema básico de las necesidades dietéticas diarias. También es importante que la madre sepa lo que debe esperar acerca de los hábitos alimenticios de su hijo a medida que éste vaya madurando.

**CONSUMO REDUCIDO DE ALIMENTOS.** Hacia el final del primer año de vida, el ritmo de crecimiento disminuye y el consumo, consecuentemente, se reduce o deja de aumentar tan rápidamente como sucedía durante el primer año de vida. No es raro que el niño tenga temporadas de desinterés hacia ciertos alimentos, si es que se interesa por alguno. A menudo, el hecho de no reconocer estos cambios en el comportamiento conduce a intentar una alimentación forzosa. Naturalmente, el niño se rebela y surgen los problemas. Ya que es mejor prevenir los problemas que corregirlos, deben explicarse a la madre estas modificaciones en el patrón de los hábitos alimenticios durante

el segundo año de vida antes de que aparezcan. Debe asegurarse a la madre que la talla de interés por la comida es probablemente transitoria y que los intentos de hacerle comer a la fuerza no sólo serán vanos sino que, seguramente, causarán más problemas relacionados con su alimentación.

**AUTOSELECCIÓN DE LA DIETA.** El gusto, o desagrado, del niño por determinados alimentos se hace evidente a partir del primer año de vida y, si es posible, debe ser respetado. Por ejemplo, las virtudes de algunos alimentos (p. ej., las espinacas) que no son esenciales han sido sobreestimadas; por consiguiente, no debe permitirse que existan conflictos acerca de tales alimentos. Con frecuencia, alimentos que son rechazados la primera vez que se ofrecen son aceptados pocos días o semanas más tarde. Por otro lado, si rechaza constantemente alimentos básicos, como la leche o los cereales, habrá que pensar en la posibilidad de alergias alimentarias. Si éste no es el problema, deberán ofrecerse formas alternativas de presentación de tales alimentos (p. ej., queso, yogur, panes).

Los niños tienden a elegir dietas que, a lo largo de varios días, demuestran estar bien equilibradas. Por eso, debe permitirse que el niño coma lo que quiera, de una amplia variedad de alimentos, mientras las cantidades sean adecuadas dentro de ese largo intervalo de tiempo. Normalmente, el niño decide qué cantidad va a comer de un determinado alimento o plato. En esta edad, los hábitos alimenticios, especialmente respecto al gusto o rechazo de ciertos alimentos, están muy influenciados por los de los hermanos mayores. Por tanto, dado que los patrones y hábitos alimenticios desarrollados durante los dos primeros años de vida suelen mantenerse durante varios años, debe vigilarse estrechamente tal influencia.

**AUTO ALIMENTACIÓN POR LOS LACTANTES.** Tan pronto como el niño sea físicamente capaz, debe permitírsele participar en su propia alimentación, generalmente antes del año de edad. Aproximadamente a los 6 meses, el lactante puede sujetar el biberón y, 2-3 meses más tarde, una taza. A los 7-8 meses pueden introducirse en su dieta tostadas, galletas integrales u otros alimentos que se pueden coger con la mano. Debe permitírsele coger la cuchara si es capaz de llevársela a la boca, lo que sucede a los 10-12 meses de edad. A menudo, las madres evitan este importante proceso de aprendizaje por no ensuciar, pero se trata de un aspecto importante en el desarrollo global del niño, por lo que debe ser alentado. Al final del 2º año de vida, el niño debe comer solo. Sin embargo, debido a que el riesgo de aspiración es relativamente alto hasta el 4.º año, no deben darse alimentos que puedan aspirarse con facilidad (p. ej., uvas, frutos secos, trozos de queso o carne) a niños menores de esta edad, a menos que esté presente un adulto.

**DIETA DIARIA BÁSICA.** Debe proporcionarse a los padres una dieta diaria básica para el niño, a partir de la cual podrán preparar el menú familiar. La selección diaria de cada uno de los grupos de alimentos (cereales, fruta, verduras, carnes y lácteos) proporcionará una dieta equilibrada con suficientes macro y micronutrientes. La cantidad ingerida, una vez asegurados los requerimientos básicos, puede determinar la generalmente el propio niño sano en crecimiento. La agenda de la alimentación del niño es esencial para evaluar su aporte de nutrientes; sin embargo, a menos que cumplimente el diario de una forma minuciosa durante varios días, será poco fiable. Si existe un diario, será más fácil poder corregir la dieta.

Los niños mayores deben saber cómo es una dieta básica equilibrada y cuál es su importancia en el crecimiento y la salud. Sin embargo, esta información no debe nunca presentarse como una amenaza con el objeto de crear hábitos alimenticios estrictos.

**HÁBITOS ALIMENTICIOS.** Los hábitos alimenticios que se crean durante el primer y el segundo años de vida influyen de forma desigual en los años siguientes. Las dificultades en la alimentación responden a la insistencia excesiva por parte de los padres, así como a la ansiedad de padres e hijos cuando el niño hace caso omiso a tal insistencia. Las reacciones negativas del niño se deben, a menudo, al estrés durante la comida, cuya corrección requiere una mejoría de la relación paterno-filial. Otros factores que afectan a la alimentación son

la confusión durante las comidas, el tiempo insuficiente por parte de los adultos o niños mayores, el rechazo de algunos alimentos por otros miembros de la familia o los platos poco preparados o atractivos. Las comidas deben ser felices, con conversaciones sobre temas de interés para toda la familia. Es importante disponer de sillas cómodas con reposapiés para que los niños pequeños se sienten a la mesa con facilidad.

Debe respetarse el apetito del niño; aunque en ocasiones coma menos de la media, no debe obligársele a comer más. Los adultos deben ser conscientes de que los hábitos alimenticios se aprenden mejor con ejemplos que con explicaciones formales.

**TENTEMPIÉS ENTRE COMIDAS.** Durante el 2.º año de vida y a lo largo de varios años más, se le puede dar al niño una galleta junto con un zumo de naranja o de otro tipo o una pieza de fruta entre las comidas. Sin embargo, la cantidad de comida que se administra en estos tentempiés no debería interferir con la ingesta en las comidas por su volumen. En las guarderías, los tentempiés deberán ser igual de nutritivos.

**DIETAS VEGETARIANAS.** Cualquier dieta vegetariana puede aportar todos los nutrientes necesarios, siempre que se seleccionen adecuadamente las verduras y los cereales. Las verduras tienen un alto contenido en fibra, vitaminas y minerales. Debido al elevado aporte de fibra, los vegetarianos suelen tener un tránsito gastrointestinal más rápido, un mayor volumen fecal y menores concentraciones de colesterol; en la edad adulta, la probabilidad de desarrollar diverticulitis y apendicitis es menor que en los que comen carne. Obviamente, es más probable que los vegetarianos que consumen huevos (ovovegetarianos) y leche (lactovegetarianos) tengan una dieta más equilibrada que los que no consumen ninguno de estos alimentos (veganos). Los veganos pueden manifestar un déficit de vitamina B<sub>12</sub> y, debido al mayor aporte de fibra, deficiencias de ciertos minerales. Las madres veganas que dan el pecho deben recibir suplementos de vitamina B<sub>12</sub> para prevenir la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> en los lactantes. También existe cierta preocupación acerca de que los niños vegetarianos no crezcan tan rápidamente como los omnívoros durante los primeros 2 años de vida.

## ALIMENTACIÓN DURANTE EL FINAL DE LA INFANCIA

A partir de los 2 años de edad, la dieta del niño no debe diferir de la del resto de la familia. Todos los nutrientes necesarios pueden administrarse mediante una dieta variada, de acuerdo con las recomendaciones actuales. Estas recomendaciones ponen cierto énfasis en cereales, frutas y verduras, de acuerdo con las recomendaciones del National Cholesterol Education Program (restricción de la presencia de grasa en la dieta a sólo el 30% del aporte energético diario, la de los ácidos grasos saturados a menos del 10% de la energía y la del colesterol a no más de 100 mg/1.000 kcal y los ácidos grasos poliinsaturados deben representar el 7-8% de la energía, mientras que los monoinsaturados deben suponer el 12-13%). Esta dieta, la Dieta de Primer Paso de la American Heart Association, está recomendada para reducir la cardiopatía aterosclerótica en el adulto y también es eficaz para evitar la obesidad. Existen dudas acerca de la importancia de una dieta como ésta antes de la adolescencia, excepto en los niños con antecedentes familiares de enfermedad coronaria. Sin embargo, tales dietas aseguran un crecimiento normal del niño a partir del año de edad y son más fáciles de instaurar a los dos años que durante la adolescencia.

La pirámide de alimentos incorpora las recomendaciones dietéticas actuales que se centran de forma importante en la actividad. «Mi pirámide» refleja que una sola guía alimentaria no es adecuada para todos los individuos, dado que las necesidades de nutrientes varían en función de la edad, el sexo, el peso, la talla y el grado de actividad (fig. 42-1). Cada individuo puede consultar su propia pirámide en el sitio de Internet [MyPyramid.gov](http://MyPyramid.gov). Este programa aporta las cantidades diarias apropiadas de cada grupo de alimentos para ese individuo. My Pyramid no se ha adaptado todavía para niños de 2-6 años, pero se puede usar a partir de los 6 años.

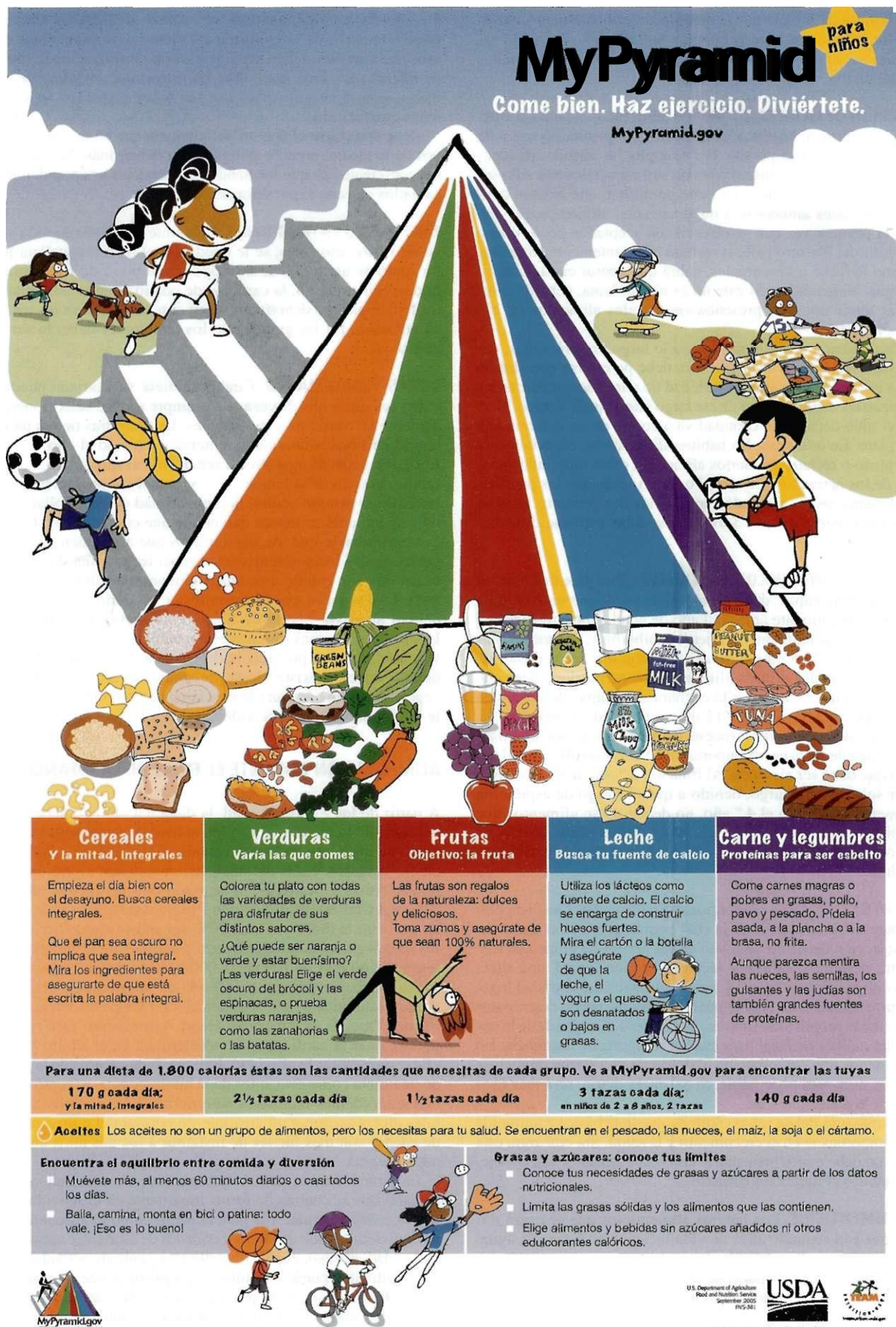
Figura 42-1. Pirámide de guía alimentaria. (De [MyPyramid.gov](http://MyPyramid.gov).)



TABLA 42-5. Ingesta diaria de cada grupo de alimentos necesaria en un varón de 6 años con una actividad escasa, moderada o intensa\*

| GRUPO DE ALIMENTOS       | INACTIVO | ACTIVIDAD MODERADA | MUY ACTIVO |
|--------------------------|----------|--------------------|------------|
| Energía (kcal/día)       | 1.400    | 1.600              | 1.800      |
| Cereales (g/día)         | 150      | 150                | 180        |
| Verduras (tazas/día)     | 1,5      | 2                  | 2,5        |
| Frutas (tazas/día)       | 1,5      | 1,5                | 1,5        |
| Leche (tazas/día)        | 2        | 3                  | 3          |
| Carne, legumbres (g/día) | 120      | 150                | 150        |

\* Obtenido de [MyPyramid.gov](http://MyPyramid.gov).

La tabla 42-5 muestra las cantidades diarias de cada grupo de alimentos que necesita un niño varón con actividad relativamente escasa (<30 minutos de actividad energética diaria), moderada (30-60 minutos diarios de actividad energética) y muy activos. Las necesidades de las niñas de 6 años con un nivel de actividad similar son unas 200 kcal diarias menos. El objetivo de estas recomendaciones es mantener una velocidad de aumento de peso normal sin excesivo depósito de grasa. La mayor parte de los niños, si no se les fuerza a comer más, ajustará su ingesta para conseguir este objetivo. También se incluyen algunas recomendaciones útiles.

A medida que el niño se hace mayor y más independiente, cada vez come más fuera de casa, a menudo en locales de «comida rápida», donde el seguimiento de una dieta saludable es difícil, si no imposible. Una solución obvia consiste en limitar tales comidas a una o, como máximo, dos por semana. Sin embargo, el niño se resiste con frecuencia. Además, con el cada vez mayor número de madres que trabajan, muchas comidas familiares se realizan en este tipo de establecimientos o se obtienen en ellos para tomarlas en casa. Quizá, lo mejor que puede esperar un pediatra o nutricionista es que los padres comprendan la importancia de una dieta equilibrada y sepan cuál es la mejor forma de conseguirla sin dificultades para ellos o sus hijos.

- American Academy of Pediatrics: Dietary recommendations for children and adolescents: A guide for practitioners. *Pediatrics* 2006;117:544-559.
- American Academy of Pediatrics Policy Statement: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115:496-506.
- American Academy of Pediatrics Policy Statement: The use and misuse of fruit juice in pediatrics. *Pediatrics* 2001;107:1210-1213.
- Bouwstra H, Boersma ER, Boehm DAJ, et al: Exclusive breastfeeding of healthy term infants for at least 6 weeks improves neurological condition. *J Nutr* 2003;133:4243-4245.
- Center for Nutrition Policy and Promotion: *Tips for Using the Food Guide Pyramid for Young Children 2 to 6 Years Old*. United States Department of Agriculture, Program Aid 1647, March 1999.
- Coutinho SB, Cabral de Lira PI, de Carvalho Lima M, et al: Comparison of the effect of two systems for the promotion of exclusive breastfeeding. *Lancet* 2005;366:1094-1100.
- Foote KD, Marriott LD: Weaning of infants. *Arch Dis Child* 2003; 88:488-492.
- Greer FR, Krebs NE, Committee on Nutrition: Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2006; 117:578-585.
- La Leche League International: *The Womanly Art of Breast Feeding*. Franklin Park, IL, La Leche League International, 1976.
- Lawrence RA, Lawrence RM: *Breast Feeding, a Guide for the Medical Profession*, 6th ed. Philadelphia, Elsevier, 2005.
- Lozoff B: Do breast-fed babies benefit from iron before 6 months? *J Pediatr* 2003;143:554-556.
- Ostrea EM Jr, Mantaring JB III, Silvestre MA: Drugs that affect the fetus and newborn infant via the placenta or breast milk. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:539-579.
- Philipp BL, Merewood A: The baby-friendly way: The best breastfeeding start. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:761-783.
- Polhamus B, Dalenjus K, Thompson D, et al: *Pediatric Nutrition Surveillance 2003 Report*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2004.
- Raiten DJ, Talbot JM, Waters JH: Assessment of nutrient requirements for infant formulas. *J Nutr* 1998;128:2059S-2293S.

## Capítulo 43 ■ Inseguridad alimentaria, hambre y desnutrición William C. Heird

### Capítulo 43 • Inseguridad alimentaria, hambre y desnutrición í | j

La inseguridad alimentaria, el hambre y la desnutrición a menudo se consideran un espectro continuo, de modo que la inseguridad alimentaria conduce al hambre y, en último término, si éste es suficientemente acusado o prolongado, a la desnutrición. De acuerdo con este punto de vista, la **inseguridad alimentaria** indica un acceso inadecuado a los alimentos por alguna razón, el **hambre** es la manifestación fisiológica inmediata de un consumo insuficiente y la **desnutrición** describe las consecuencias bioquímicas y físicas de una ingestión insuficiente a largo plazo. Esta continuidad desde la inseguridad alimentaria al hambre y, finalmente, a la desnutrición, afecta a muchos niños, especialmente en los países en vías de desarrollo; sin embargo, no todos los niños en situación de inseguridad alimentaria experimentan hambre, ni todos los desnutridos presentan esta situación antes de llegar a la desnutrición. Cada uno de estos procesos, no sólo la desnutrición, tiene consecuencias sobre el sujeto, la familia y la sociedad. Por tanto, la visión de estas situaciones como un espectro continuo inevitable distorsiona la estimación de la prevalencia, las causas y las consecuencias de cada una de ellas. Además, puede dar lugar a políticas y tratamientos inapropiados, así como a un fracaso en la detección y remedio de todo lo que no sea una desnutrición evidente. Es importante comprender la naturaleza de cada uno de estos problemas y sus relaciones entre sí.

#### INSEGURIDAD ALIMENTARIA

La definición más amplia aceptada de forma general de inseguridad alimentaria consiste en una «disponibilidad limitada o incierta de alimentos nutritivamente adecuados y seguros, en unos formatos y vías de distribución socialmente aceptables». Esta definición comprende conceptos acerca de la certidumbre de la disponibilidad a corto y largo plazo de los alimentos, el interés acerca de la suficiencia, la calidad nutricional y seguridad de los alimentos y la aceptabilidad cultural y social de los alimentos disponibles y los medios de abastecimiento.

El concepto de seguridad alimentaria difiere dependiendo de si la perspectiva es mundial, nacional, familiar o individual. Desde un punto de vista global, la seguridad alimentaria atañe a la disponibilidad total de suficientes alimentos para alimentar a la población mundial. La seguridad alimentaria desde una perspectiva nacional también se refiere a la disponibilidad de alimentos. Sin embargo, la cuestión no es si se producen suficientes alimentos a escala mundial para alimentar a toda la población del planeta, sino si se producen/importan suficientes alimentos para abastecer a la población del país. En el ámbito familiar, la seguridad alimentaria tiene que ver con la disponibilidad y el acceso a suficientes alimentos a partir de la propia producción familiar, las compras locales o una combinación de ambas. La seguridad alimentaria, desde una perspectiva individual, consiste en la cantidad y calidad de alimentos disponibles para el consumo por parte de un sujeto concreto. Se trata de una función de la disponibilidad y el acceso a los alimentos dentro del entorno familiar, así como de su distribución.

En algunos países en vías de desarrollo, la inseguridad alimentaria es consecuencia de la falta de alimentos suficientes para alimentar a toda la población del país. Con frecuencia, es el resultado de guerras, hambrunas u otros desastres, pero también puede ser consecuencia de falta de recursos que aseguren una producción, importación o distribución adecuadas. Sin embargo, las consecuencias de la inseguridad alimentaria en tales países, así como en naciones ricas en alimentos, se experimentan inicialmente en los niveles familiar e individual. En el ámbito familiar, estas consecuencias son generalmente el resultado de una labor de gestión en la que existen pocos medios de abastecimiento de alimentos, bien porque haya pocos alimentos o porque los recursos sean escasos, lo que origina ansiedad acerca del suministro de alimentos y esta ansiedad, a su vez, puede conlle-



var diversas medidas para afrontarlo (p. ej., gastar menos en comida). Si estas medidas de afrontamiento no son eficaces, el consumo termina disminuyendo y no sólo tiene consecuencias nutricionales, sino también emocionales, para toda la familia y sus miembros individuales. La ansiedad por el abastecimiento de comida generalmente conduce, primero, a que las mujeres reduzcan la ingestión o consuman alimentos menos nutritivos y, posteriormente, a una reducción de la cantidad o calidad de los alimentos de toda la familia y, con el tiempo, a la disminución de la calidad o cantidad del consumo de los niños.

La inseguridad alimentaria en los países tanto en vías de desarrollo como en los desarrollados es una forma de privación, ya sea una auténtica privación o una sensación de privación. La experiencia subjetiva de la inseguridad alimentaria a nivel individual se sitúa en el centro de su existencia. Por tanto, la valoración de la seguridad alimentaria está más relacionada con lo que percibe una familia o un sujeto que lo que deciden los investigadores o políticos; si el sujeto cree que se encuentra en situación de inseguridad alimentaria, entonces el problema existe. Además, se trata de un problema a varios niveles y con diferentes facetas, lo que debe considerarse a la hora de valorarlo y de adoptar medidas para corregirlo.

**MEDIDA DE LA INSEGURIDAD ALIMENTARIA.** La valoración de la inseguridad alimentaria a escala mundial o nacional se realiza estimando el número de personas cuyo consumo no proporciona energía suficiente para satisfacer sus necesidades calóricas básicas. A menudo equivale al número de sujetos desnutridos. Sin embargo, esta definición sólo refleja la disponibilidad de alimentos nacional, no la capacidad de una persona de acceder a los alimentos. Por tanto, mientras el número de sujetos desnutridos sea una medida directa de la inseguridad alimentaria a escala mundial o nacional, no podrá reflejar el acceso y la utilización de los alimentos por parte de cada persona. Por consiguiente, no es una medida de la inseguridad alimentaria válida en los niveles familiar o individual.

Aunque se dispone de una serie de instrumentos para medir la seguridad alimentaria, ninguno está exento de problemas. Es obvio que la inseguridad alimentaria afecta al consumo y, en consecuencia, al estado nutricional. Además, la determinación del aporte individual, bien de forma directa o indirecta a partir del número de personas desnutridas, valora algunos aspectos de la seguridad alimentaria (p. ej., suficiencia de energía). Sin embargo, no evalúa los componentes cognitivo y afectivo de la incertidumbre acerca de la seguridad alimentaria, ni tampoco la inadmisibilidad o insostenibilidad de la inseguridad alimentaria. Por ejemplo, existe inseguridad alimentaria cuando hay ansiedad relacionada con que los alimentos, aunque suficientes en el presente, puedan ser insuficientes a corto plazo. No sólo el crecimiento, en sí mismo, no valora muchos de los componentes de la seguridad alimentaria, sino que es una consecuencia indirecta del estado de salud y la asistencia, además del consumo. Por consiguiente, para valorar la inseguridad alimentaria es importante medir no sólo la disponibilidad y el acceso a los alimentos, sino también la sensación de inseguridad alimentaria (p. ej., cómo se sienten los sujetos respecto de la seguridad de su suministro de alimentos).

Se ha empleado una gran variedad de cuestionarios para evaluar la inseguridad alimentaria en los países desarrollados (the United States Food Security Survey Model [US FSSM]). Incluyen preguntas acerca de la disponibilidad de alimentos, la preocupación por dicha disponibilidad y si la falta de disponibilidad se asocia con hambre. Las puntuaciones, como es de esperar, se relacionan con la renta, lo que indica una mayor prevalencia de inseguridad alimentaria entre las familias con rentas cercanas al umbral de la pobreza. Las puntuaciones de estos cuestionarios también coinciden con los datos relativos al gasto semanal en alimentación.

**PREVALENCIA DE LA INSEGURIDAD ALIMENTARIA.** La inseguridad alimentaria es mucho más prevalente en los países en vías de desarrollo que en los desarrollados. Cerca del 18% de los sujetos en las naciones en vías de desarrollo padece desnutrición. Estos cálculos varían a lo largo del mundo, desde un 33% de toda la población en la mayor parte de África o un 17% en Asia y Oceanía, hasta valores mucho menores en la mayor parte del resto del planeta. Debido a que estas estimaciones se

basan en el número de personas desnutridas, es obvio que incluyen sólo a los sujetos cuyo consumo es tan bajo que da lugar a desnutrición. De ahí que sea probable que la prevalencia de inseguridad alimentaria, en su sentido más amplio, sea considerablemente mayor. Por otro lado, estos cálculos consideran equivalentes la inseguridad alimentaria y la desnutrición debida a una combinación de aporte de nutrientes y asistencia insuficientes.

Basándose en las respuestas al US FSSM, más del 10% de las familias de EE.UU. sufrieron inseguridad alimentaria en 2003. La prevalencia de inseguridad alimentaria sin hambre fue del 8% del total de familias, mientras que la prevalencia con hambre fue del 3,5%. Esta prevalencia de inseguridad alimentaria equivale a que más de 30 millones de personas viven en familias con inseguridad alimentaria. Esta prevalencia es mayor en el centro de las ciudades y las áreas rurales que en los suburbios. También es mucho mayor entre la población afroamericana y latinoamericana, así como en las familias llevadas por una mujer soltera. Las estimaciones de prevalencia de inseguridad alimentaria sin hambre en estas familias oscila entre un 20 y 30%.

Una familia estadounidense con inseguridad alimentaria típica no tiene necesariamente a todos sus integrantes en situación de desempleo. Antes bien, es probable que al menos uno de sus miembros trabaje, aunque con una remuneración que no alcanza para que la familia «vaya tirando». En estas familias, la alimentación se hace prescindible cuando se necesitan todos los recursos para satisfacer los gastos de alquiler o servicios públicos, transporte para ir al trabajo, atención médica u otras necesidades básicas.

**CONSECUENCIAS DE LA INSEGURIDAD ALIMENTARIA.** Las consecuencias biológicas de la inseguridad alimentaria son secundarias al consumo insuficiente. Sin embargo, las consecuencias sociales y de conducta pueden ser resultado tanto de la vivencia de la inseguridad alimentaria por parte de la familia o el sujeto como de las consecuencias biológicas. Por ejemplo, una inseguridad alimentaria en mujeres suficientemente acusada para originar un déficit nutricional y, por tanto, una desnutrición, da lugar a una alta prevalencia de niños con bajo peso al nacer y puede afectar negativamente a la producción de leche materna. Estos efectos, a su vez, influyen en el desarrollo cognitivo y neurológico de los hijos, lo que ocasiona unos menores logros educativos y, en consecuencia, una menor probabilidad de encontrar un trabajo productivo en la vida adulta. Los sujetos afectados de manera más grave presentan menores aptitudes para trabajar, lo que reduce su capacidad para asegurar su alimentación. Este círculo vicioso puede continuar de una generación a otra, perpetuándose tanto las consecuencias biológicas de la inseguridad alimentaria como las consecuencias secundarias a la respuesta conductual y psicológica a ésta.

Incluso la inseguridad alimentaria que no causa una desnutrición evidente puede asociarse a un bajo consumo de alimentos como fruta y verduras frescas y, por consiguiente, a un menor aporte de nutrientes esenciales (p. ej., vitaminas A, E, C y B<sub>12</sub>, así como magnesio, potasio, zinc o fibra). Algunos estudios indican que las mujeres de familias con inseguridad alimentaria tienen más riesgo de presentar índices de masa corporal elevados y de ser obesas (v. cap. 44). Los posibles mecanismos incluyen el menor coste y el consiguiente consumo excesivo de alimentos densos en energía; el exceso de ingesta cuando se dispone de alimentos; los cambios metabólicos que permiten un uso más eficiente de la energía; el temor a la restricción alimentaria; la preocupación por la comida; y diversos aspectos ambientales. Sin embargo, no se trata de una relación lineal; ni la incidencia de obesidad ni los índices de masa corporal de las mujeres de familias con problemas más graves (p. ej., hambre infantil) difieren de los de aquellas que pertenecen a familias con seguridad alimentaria.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LA INSEGURIDAD ALIMENTARIA.** A menos que la inseguridad alimentaria sea suficientemente grave como para causar un consumo de alimentos insuficiente y desnutrición, no se asocia con signos o síntomas evidentes. Por consiguiente, no es probable que los médicos u otro personal sanitario la reconozcan. Además, incluso aunque se sospeche, el médico puede hacer poco más que manifestar su comprensión y solidari-

dad y remitir el caso a los servicios sociales y programas correspondientes. No obstante, considerando la clara prevalencia de inseguridad alimentaria entre las familias pobres, es probable que los médicos que atienden a estas familias se encuentren con niños en tal situación. Cuando se sospecha una inseguridad alimentaria, deberán hacerse más preguntas, tanto para confirmar tal situación familiar como para valorar su gravedad. Estas valoraciones incluyen información acerca de la dieta del niño.

Una entrevista sobre la frecuencia de la alimentación, que aporta información acerca del número de raciones semanales de cada grupo principal de alimentos (v. lig. 42-1), es un punto de partida razonable. Si se evidencia una dieta desequilibrada (p. ej., consumo bajo de cualquiera de los grupos de alimentos), el paso siguiente consiste en que la madre lleve un diario completo de los alimentos a lo largo de 3-5 días. Si se realiza y analiza de manera apropiada, puede proporcionar información cuantitativa sobre la ingestión de alimentos, incluidas estimaciones del aporte de nutrientes específicos. Esto puede hacerlo tanto el médico, como un nutricionista o un dietista.

Cuando el aporte de cualquier nutriente es inferior al consumo de referencia con la dieta, deberán aconsejarse o prescribirse suplementos dietéticos adecuados (v. tablas 41-1 a 41-3). Es probable que muchos niños con inseguridad alimentaria se beneficien de un suplemento multivitamínico; sin embargo, pocos requerirán suplementos de macronutrientes. Si no se identifican carencias específicas, el asesoramiento nutricional puede resultar beneficioso para la familia, lo que incluye no sólo el número deseado de raciones de cada grupo de alimentos, sino también las fuentes más baratas de tales alimentos. El médico debe asegurarse de que la familia está al tanto de los recursos asistenciales federales, estatales o locales disponibles.

## HAMBRE

El hambre es la sensación de inquietud que aparece por la falta de alimentos. Es una consecuencia potencial, aunque no inevitable, de la inseguridad alimentaria. Sin embargo, el concepto de hambre difiere entre las personas, incluso entre sujetos con consumos semejantes. Por tanto, resulta incluso más difícil de definir y valorar que la inseguridad alimentaria.

**PREVALENCIA DE HAMBRE.** Un cuestionario desarrollado por el Community Childhood Hunger Identification Project clasifica de forma fiable a las familias en «hambrienta», «con riesgo de hambre» o «no hambrienta», basándose en la respuesta a ocho preguntas estandarizadas acerca de la experiencia de niños y familias de inseguridad o insuficiencia alimentarias atribuibles a una escasez de recursos. Utilizando esta medida de insuficiencia alimentaria como el principal indicador del hambre, este proyecto estima que el 8% de los niños estadounidenses pobres y menores de 12 años experimenta hambre de vez en cuando y que un 21% adicional se encuentra en situación de «riesgo de hambre». Sin embargo, el hambre es incluso más prevalente en los niños de las familias con rentas más bajas. En estas familias, puede existir hasta un 21% de niños hambrientos y un 50% más con «riesgo de hambre». Esto señala que casi un 75% de los niños más pobres de EE.UU. puede experimentar inseguridad o insuficiencia alimentarias. También apunta a que el hambre es un asunto de importancia para muchos de esos niños y un problema serio para algunos. Por otro lado, obviamente no todos estos niños presentan una inseguridad alimentaria de tanta gravedad como para dar lugar a desnutrición.

Los problemas psicosociales, al igual que la inseguridad alimentaria o el hambre, también son habituales en los niños de familias con pocos recursos. Las estimaciones de la prevalencia de estos problemas oscilan en torno al 10-30%; en los niños de familias con mayores ingresos son considerablemente menores. También existe una relación entre la prevalencia de problemas psicosociales y el hambre en las familias con rentas bajas. En un estudio, el 29% de los niños «hambrientos», el 15% de aquellos con «riesgo de hambre» y el 14% de los «no hambrientos» estaban recibiendo servicios de educación especial. En el mismo estudio, el 21% de los «hambrientos», el 12% de los niños con «riesgo de hambre» y tan sólo el 5% de los «no hambrientos» presentaban antecedentes de consulta de salud mental. Los niños «hambrientos» tam-

bién tienen más riesgo de sufrir un fracaso escolar, así como de mostrar mayores niveles de ansiedad, irritabilidad, agresividad y conflictividad, que otros con bajos ingresos pero «no hambrientos». Estos hallazgos son semejantes a los resultados conductuales observados en la desnutrición más grave y crónica que aparece en los países en vías de desarrollo.

Las conclusiones anteriores se basan en correlaciones que no demuestran necesariamente una relación causa-efecto. Aunque es posible que el hambre cause los tipos de problemas de comportamiento que se han documentado, también lo es que el hambre se correlacione con otra variable y no que sea la causa directa de estos problemas. Por ejemplo, los padres emocionalmente afectados por enfermedades crónicas o por la lucha constante para llegar a fin de mes probablemente son menos capaces de planificar la compra de alimentos nutritivos y económicos. En otras palabras, el hambre tiene una prevalencia mayor en estas familias, aunque los otros problemas familiares desempeñan un papel igual o más importante en el rendimiento de los niños.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DEL HAMBRE.** La naturaleza vaga del hambre dificulta su reconocimiento. Además, debido a que la percepción del hambre varía considerablemente entre las personas, incluso con la misma dieta, o en un mismo sujeto de un día para otro, no resulta útil preguntar al niño si tiene hambre o interrogar a los padres al respecto.

Si se sospecha una situación de hambre, puede ser de utilidad emplear el cuestionario parental desarrollado por el Community Childhood Hunger Identification Project u otro similar. Debe evaluarse la posibilidad de déficit de nutrientes en los niños identificados de este modo como «hambrientos» o con «riesgo de hambre». Si existen tales carencias, deberán tratarse con suplementos o con consejos sobre la dieta. Debe dirigirse a los padres al organismo adecuado que los pueda ayudar.

En algunos casos, resulta útil un cambio en el patrón de comidas sin que se produzca un incremento del consumo total. Por ejemplo, si se evitan comidas enteras para «estirar» el dinero disponible para alimentos, puede ser útil reducir la cantidad de otras comidas con el fin de que el número de comidas diarias sea adecuado.

## DESNUTRICIÓN

Durante décadas, los investigadores han buscado sin éxito una única causa o un grupo de causas específicas de desnutrición, así como estrategias de intervención adecuadas para corregir tales causas. Por ejemplo, la atención ha pasado de la insuficiencia de proteínas a la de energía y de ésta a la de micronutrientes, lo que ha ido modificando el objetivo de las intervenciones. Los problemas y las causas de desnutrición que se debaten en la actualidad incluyen crecimiento inconsistente, bajo peso al nacer, desnutrición materna, deficiencias de nutrientes específicos (p. ej., yodo, vitamina A, hierro y zinc), diarrea, infección por el VIH y otras enfermedades infecciosas, prácticas de alimentación infantil inadecuadas, restricción del tiempo de la mujer, ingresos familiares limitados, producción agrícola limitada, inseguridad alimentaria, degradación medioambiental y urbanización. También se debaten un amplio abanico de soluciones a tales problemas, que comprenden monitorización del crecimiento, promoción de una lactancia materna más óptima y alimentación complementaria, educación nutricional, programas de rehidratación oral, espaciamiento de los nacimientos, enriquecimiento de los alimentos, suplementación con nutrientes específicos o múltiples (p. ej., vitamina A, hierro o zinc), generación de ingresos, ayuda alimentaria, horticultura familiar y agricultura intensiva. En definitiva, este debate ilustra la escasa comprensión de muchos de los aspectos del principal problema de la humanidad, la desnutrición.

La desnutrición tiene múltiples facetas, por lo que su solución a escala nacional requiere una comprensión, confianza y cooperación entre los distintos organismos gubernamentales, acostumbrados a enfrentarse en solitario a cuestiones de salud, agricultura, educación o finanzas. Los frecuentes cambios en los objetivos no sólo no han permitido un abordaje coherente y comprensible de este problema sino que, además, han contribuido a crear la percepción entre muchos poli-

lieos y plmificadores de que el problema de la nutrición es «demasiado complicado». Esto, a su vez, ha retrasado la coordinación de esfuerzos entre organismos nacionales e internacionales e, igual de importante, no ha logrado un consenso en la comunidad de la nutrición acerca de los problemas prioritarios o de las acciones y estrategias necesarias para resolverlos.

En respuesta a esta situación, la United Nations Internacional Children's Emergency Fund (UNICEF) ha desarrollado y está promocionando un marco conceptual para organizar el conocimiento científico y las experiencias relativas a la desnutrición (o malnutrición), impulsando un conocimiento común y desarrollando estrategias coherentes para enfrentarse a este problema. Una de las claves de este marco es el reconocimiento de que la desnutrición, o malnutrición, es una manifestación biológica de los efectos combinados de un aporte insuficiente y de la enfermedad, las cuales están íntimamente relacionadas con el desarrollo social y económico. Por consiguiente, la malnutrición no puede considerarse algo separado de otros problemas, sino más bien, un reflejo de ellos.

Otra característica de este proyecto es que las suposiciones en las que se basan diversos abordajes de la malnutrición están enunciadas de manera explícita, de modo que pueden ser cuestionadas y debatidas. Esto contrasta con la tendencia habitual de aceptar implícitamente que la malnutrición se debe únicamente a una causa específica (p. ej., falta de alimentos, atención sanitaria inadecuada, bajo nivel educativo, lactancia materna deficiente, producción agrícola insuficiente). Otra clave del marco de UNICEF es que la importancia relativa de las causas subyacentes de la malnutrición (alimentación y atención sanitaria inadecuadas) debe identificarse tanto a nivel familiar como comunitario o nacional. Esto implica que no existen causas y soluciones universales y que las restricciones a la hora de proveer alimentos y una atención sanitaria suficientes deben evaluarse y afrontarse de manera diferente en cada situación. Se precisa un enfoque sumamente descentralizado de la valoración, el análisis y las acciones en lugar de soluciones impuestas a escala nacional o mundial.

**MEDIDAS DE DESNUTRICIÓN.** El método tradicional de evaluación nutricional mide únicamente las manifestaciones físicas del problema (p. ej., índices clínicos, antropométricos y bioquímicos) y, quizá, alguna de las causas inmediatas relacionadas con la dieta. Estos índices son adecuados para estimar la magnitud del problema, pero se necesitan métodos y estrategias adicionales para evaluar la situación nutricional de una manera más amplia. Estas estrategias incluyen la consideración no sólo del consumo, sino también de la atención sanitaria y el control de los recursos a escala familiar, comunitaria y nacional.

A pesar de la necesidad de métodos y enfoques adicionales, durante años se han empleado con éxito algunos índices antropométricos para calcular la prevalencia de la desnutrición en los niños en edad preescolar. Estos índices comprenden la altura en función de la edad, el peso en función de la edad y la relación peso-altura. El primero es un índice de los efectos acumulados de la desnutrición a lo largo de la vida del niño, el segundo refleja los efectos combinados de los niveles nutricionales a corto y largo plazo y el último muestra las experiencias nutricionales más recientes. Unos valores por debajo del 80-90% de lo esperado se consideran anormalmente bajos.

Estos índices son razonablemente sensibles a las causas inmediatas y generales subyacentes de la desnutrición, aunque no son específicos de ninguna causa en concreto. No revelan la importancia relativa de la ingestión dietética, enfermedades infecciosas, inseguridad alimentaria, servicios sanitarios/medioambientales inadecuados, bajo peso al nacer, cuidados infantiles subóptimos, renta baja o disparidad en el control de los recursos. Estos factores forman parte de la valoración de la situación nutricional global y se diferencian de los indicadores bioquímicos o antropométricos, que sólo reflejan la gravedad y la extensión del problema, su distribución en grupos geográficos y sociales y su tendencia a lo largo del tiempo.

**PREVALENCIA DE DESNUTRICIÓN.** En el año 2000, se calculó que el 26,7% de los preescolares de los países en vías de desarrollo tenía un peso insuficiente, como así reflejaba un bajo peso para su edad, y que el 32,5% no crecía adecuadamente, basándose en una talla corta para

su edad. Estas estimaciones eran un 11 % y cerca de un 15% más bajas, respectivamente, que las de 1980, lo que señalaba mejorías considerables, al menos en algunas regiones, durante estas dos décadas. Sin embargo, la población de los países en vías de desarrollo ha aumentado en este tiempo; por consiguiente, el número total de niños con peso insuficiente o que no crecen no se ha modificado de manera drástica desde 1980.

Los datos procedentes de EE.UU. y otros países desarrollados indican que la prevalencia de desnutrición, manifestada como un bajo peso o altura para la edad, es muy reducida. Los datos del estudio NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) III (1988-1994) indican que la prevalencia de bajo peso para la edad (por debajo del percentil 5) era del 4-5% entre los niños de 2 meses a 11 años de edad, aproximadamente igual a la observada en el NHANES I (1971-1974) dos décadas antes. Los datos del NHANES III también muestran que las poblaciones con una prevalencia elevada de pobreza no tienen una mayor prevalencia de desnutrición que la población general, lo que destaca la importancia no sólo de un consumo adecuado, sino también de unos cuidados adecuados, definidos en el marco de la UNICEF.

En contraste con la baja prevalencia de desnutrición entre la población general infantil de EE.UU. y otros países desarrollados, la prevalencia en los niños hospitalizados es, a menudo, tan alta como la de las naciones en vías de desarrollo.

**CONSECUENCIAS DE LA DESNUTRICIÓN.** Las pruebas acumuladas indican que la desnutrición tiene efectos generalizados sobre el estado de salud inmediato y la supervivencia, así como sobre el rendimiento posterior. No sólo incluyen efectos agudos sobre la morbilidad y mortalidad, sino también efectos a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo y social, la capacidad de trabajo físico, la productividad y el crecimiento económico. La magnitud de los efectos tanto agudos como a largo plazo es considerable. Los estudios prospectivos indican que los niños con un peso notablemente bajo (<60% del peso de referencia para su edad) tienen un riesgo de muerte ocho veces mayor que los nutridos con normalidad, que los que presentan un peso moderadamente bajo (60-69% del peso de referencia para su edad) tienen un riesgo cuatro a cinco veces mayor y que incluso los niños con un peso ligeramente bajo (70-79% del peso de referencia para su edad) presentan un riesgo dos a tres veces mayor. La alta prevalencia de mortalidad entre los niños con desnutrición leve o moderada señala que más de la mitad de las muertes infantiles pueden estar causadas directa o indirectamente por la desnutrición. Además, el 83% de esas muertes se debe a formas leves o moderadas de desnutrición. Un factor importante es la potenciación de las enfermedades infecciosas por la desnutrición.

Los supervivientes tras una desnutrición infantil manifiestan, con frecuencia, un déficit de altura y peso que persiste más allá de la adolescencia. Estos déficit a menudo se acompañan de deficiencias en la constitución física, así como en la circunferencia y fuerza musculares. Sus consecuencias en la capacidad de trabajo, tanto de hombres como de mujeres, y en la labor reproductora de la mujer, son obvias. Los que sobreviven a una desnutrición infantil también presentan defectos de la función cognitiva y del rendimiento escolar con respecto a los niños normalmente nutridos del mismo entorno. Los déficit medios en las puntuaciones de las pruebas cognitivas oscilan entre 5 y 15 puntos. El hecho de que los niños con desnutrición grave, identificada por una baja talla para su edad, tengan mayores déficit del rendimiento cognitivo que los que presentan una desnutrición leve o moderada indica que los defectos intelectuales se relacionan firmemente con la gravedad de la desnutrición.

La medida en que los déficit intelectuales pueden reducirse exclusivamente mediante una intervención dietética no está clara. Sin embargo, estos defectos pueden reducirse con una combinación de intervenciones dietéticas y sobre el comportamiento, unidas a una mejora de la calidad global del entorno familiar o escolar. Estas intervenciones parecen ser mucho más eficaces si se instauran a edades tempranas.

**PREVENCIÓN DE LA DESNUTRICIÓN.** La inseguridad alimentaria y la desnutrición son las manifestaciones conductuales o biológicas de

problemas cuyas raíces se encuentran en el tejido social, desde los niveles individual o familiar hasta los niveles comunitario, nacional o internacional. Para ello, una gran variedad de disciplinas científicas deben dirigirse a maximizar las posibilidades de alcanzar soluciones eficaces y sostenibles. Por ejemplo, una intervención tan sencilla como administrar suplementos de vitamina A a la población requiere una comprensión de los modos de conducta de la familia, las comunidades, el personal sanitario, los gestores de programas y los políticos.

La evolución del pensamiento en relación con la seguridad alimentaria y la desnutrición en los países desarrollados o en vías de desarrollo tiene importantes implicaciones políticas. La mayor de ellas es el reconocimiento de que las causas de estos problemas, aunque intensamente relacionadas con la pobreza, están muy contextualizadas y, por ende, se comprenden con dificultad. En la mayoría de los países desarrollados, por ejemplo, no todos los sujetos con inseguridad alimentaria son pobres y no todos los pobres presentan inseguridad alimentaria. De forma parecida, en las naciones en vías de desarrollo, es frecuente la malnutrición infantil secundaria a trastornos de salud o una asistencia subóptima, incluso en familias con amplios recursos alimenticios. Por tanto, la inseguridad alimentaria y la desnutrición aparecen como consecuencia de diversas situaciones sociales, económicas y ecológicas que varían con el tiempo y el lugar. Por consiguiente, las estrategias y comportamientos frente a tales problemas, tanto por parte del sujeto, como de la familia, la comunidad o el estado, responden a una variedad de factores microcontextuales. Además, tales estrategias o comportamientos se encuentran notablemente influenciados por la forma en que las personas con inseguridad alimentaria o desnutrición viven esa realidad. Por ejemplo, las estrategias y comportamientos de las familias más humildes para evitar o controlar el riesgo a menudo las disuade de adoptar nuevas variedades de cultivo o introducir cambios en su medio de subsistencia, a pesar del hecho de que tales cambios parecen deseables y racionales a los ojos de observadores externos.

Muchos planes y programas han resultado ineficaces porque no valoran adecuadamente, prevén o tienen en cuenta las estrategias de afrontamiento y las respuestas probables de la población. Se han puesto en marcha algunos programas que sí lo hacen en comunidades del mundo en vías de desarrollo y están siendo evaluados en la actualidad. Se espera que los resultados de estos esfuerzos sugieran estrategias que mejoren la situación nutricional y reduzcan la elevada prevalencia de desnutrición infantil en todo el mundo.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LA DESNUTRICIÓN.** La desnutrición oscila entre un aporte inferior al deseado respecto a uno o más nutrientes que cursa de forma asintomática o con síntomas imprecisos y una malnutrición grave (comentado más adelante). El abordaje del tratamiento de la desnutrición leve es el mismo que el propuesto para la inseguridad alimentaria cuya gravedad puede dar lugar a la reducción del aporte de nutrientes específicos. El tratamiento de las carencias de vitaminas se expone en los capítulos 45-50 y el tratamiento de la forma más grave de desnutrición se trata en la siguiente sección de este capítulo.

## DESNUTRICIÓN GRAVE EN LA INFANCIA (MALNUTRICIÓN PROTEICOCALÓRICA)

La deficiencia de un único nutriente es un ejemplo de desnutrición o malnutrición. Habitualmente, sin embargo, existe una carencia de varios nutrientes. La malnutrición proteicocalórica (MPC), por ejemplo, se manifiesta principalmente por un aporte inadecuado de proteínas y energía debido a que la ingestión de ambos nutrientes es inferior a la necesaria para un crecimiento normal o a que las necesidades del crecimiento son mayores de lo que puede satisfacer un consumo que, por otro lado, sería adecuado para el crecimiento. Sin embargo, la MPC se acompaña casi siempre por carencias de otros nutrientes. Por este motivo se prefiere el término *desnutrición grave en la infancia*, dado que refleja de forma más precisa la situación.

Los términos *malnutrición primaria* y *secundaria* se refieren, respectivamente, a una malnutrición causada por una ingestión inadecua-

da o por un incremento de las necesidades nutricionales, una reducción de la absorción de nutrientes o un aumento de la pérdida de nutrientes. Las malnutriciones primaria y secundaria se observan en países tanto en vías de desarrollo como desarrollados; los niños malnutridos suelen consultar por gastroenteritis o neumonía.

La **desnutrición grave de la infancia (DGI)**, ya sea primaria o secundaria, constituye un espectro que varía desde una desnutrición leve que conduce a una cierta reducción de la talla o el peso para la edad, hasta formas graves de desnutrición que dan lugar a déficit más acusados del peso y la talla para la edad, así como a emaciación (p. ej., un bajo peso para la altura). Históricamente, las formas más graves de DGI, **marasmo** (DGI no edematosa con adelgazamiento importante) y **kwashiorkor** (DGI edematosa), se consideraban entidades diferentes. Se creía que la DGI no edematosa era, principalmente, el resultado de un aporte calórico insuficiente, mientras que la DGI edematosa obedecía a una ingestión insuficiente de proteínas. En la actualidad, se reconoce además un tercer trastorno, llamado **kwashiorkor marasmico**, y que presenta características de ambos. Las tres enfermedades tienen características clínicas y metabólicas distintivas, aunque también diversos puntos en común. Por ejemplo, una concentración sérica reducida de albúmina, que a menudo se cree que es una manifestación de la DGI no edematosa, es habitual en los niños con clínica combinada de DGI edematosa y no edematosa. Además, las causas subyacentes de este espectro de enfermedades son bastante parecidas. Entre ellas destacan factores socioeconómicos, como la pobreza y la ignorancia, factores sociales, como tabúes alimentarios, factores biológicos, como la malnutrición materna o el aporte insuficiente de leche materna y otros alimentos, además de factores ambientales, como la superpoblación o las condiciones de vida insalubres.

En EE.UU. se ha descrito la DGI en familias que utilizan alimentos poco frecuentes e inadecuados para alimentar a lactantes cuyos padres piensan que tienen riesgo de alergias a la leche y también en familias que creen en las dietas milagrosas. Muchos casos se asocian a la dieta de leche y arroz, un producto que es muy pobre en proteínas.

Además se han descrito casos de DGI en pacientes enfermos crónicos en las unidades de cuidados intensivos neonatales o pediátricos, además de en pacientes con quemaduras, VIH, fibrosis quística, retraso del crecimiento, síndromes de diarrea crónica, tumores malignos, trasplantedos medulares y con metabolopatías congénitas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DGI.** La **DGI no edematosa (marasmo)** se caracteriza inicialmente una falta de aumento de peso e irritabilidad, seguidos por pérdida de peso y apatía hasta llegar a la emaciación. La piel pierde turgencia, se arruga y se torna flácida a medida que desaparece la grasa subcutánea. La pérdida de grasa en las mejillas puede ser tardía, por lo que la cara del niño presenta un aspecto relativamente normal en comparación con el resto del cuerpo, encogido y arrugado. Los niños suelen estar estreñidos, aunque en ocasiones sufren la diarrea del ayuno con eliminación frecuente de heces que contienen moco. El abdomen se encuentra distendido o plano, con un patrón intestinal fácilmente visible. También existen atrofia muscular e hipotonía. La temperatura está habitualmente por debajo de lo normal y el pulso es lento.

La **DGI edematosa (kwashiorkor)** cursa inicialmente con manifestaciones vagas, tales como obnubilación, apatía o irritabilidad. La forma avanzada se caracteriza por crecimiento inadecuado, falta de energía, pérdida de masa muscular, incremento de la vulnerabilidad a las infecciones, vómitos, diarrea, anorexia, flacidez del tejido subcutáneo y edema. El edema suele surgir de modo precoz y puede enmascarar la falta de ganancia de peso. El edema afecta con frecuencia a los órganos internos antes de que se reconozca en los miembros y la cara. El hígado puede aumentar de tamaño de forma precoz o tardía. Es frecuente la dermatitis, con un oscurecimiento de la piel de las áreas irritadas, pero no en las zonas expuestas a la luz solar, en contraste con la pelagra (v. cap. 46). La despigmentación aparece tras la descamación de dichas regiones o puede ser generalizada (figs. 43-1, 43-2 y 43-3). El pelo es ralo y fino y en los niños con cabello oscuro aparecen mechones rojos o grises. La textura es áspera en la enfermedad crónica. En último término, se observan estupor, coma y muerte.



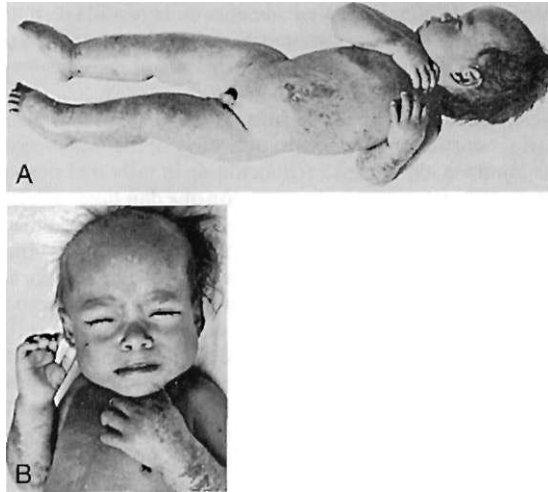


Figura 43-1. A, Kwashiorkor en un niño de 2 años. Obsérvese el edema generalizado, las típicas lesiones cutáneas y el estado de postración. B, Primer plano del mismo niño, que revela las anomalías en su cabello y las alteraciones psíquicas (apatía y sufrimiento); el edema facial y las lesiones cutáneas pueden verse con mayor nitidez. (Fotografías cedidas por el Instituto de Nutrición de América Central y Panamá, Guatemala, cortesía de Moisés Behar, MD.)

La noma es una ulceración crónica necrosante de las encías y las mejillas (fig. 43-4). Se asocia a la desnutrición y a menudo viene antecedida por enfermedades debilitantes (sarampión, paludismo, tuberculosis, diarrea, gingivitis ulcerativa) en un huésped con alteración del estado nutricional. La noma cursa con fiebre, aliento maloliente, anemia, leucocitosis y signos de desnutrición. Sin tratamiento determina un grave desfiguramiento. Los agentes incitantes pueden ser las infecciones polimicrobianas por *Fusobacterium necrophorum* y *Prevotella intermedia*. El tratamiento incluye cuidados locales de la herida, penicilina y metronidazol, además de tratamiento del proceso de base.



Figura 43-2. Descamación difusa fina de patrón reticulado en el abdomen. (De Liu T, Howard R, Mancini AJ y cols.: Kwashiorkor in the United States. *Arch Dermatol* 2001; 137: 630-636.)



Figura 43-3. Dermatitis en «pintura desconchada» de los muslos. (De Liu T, Howard RM, Mancini AJ y cols.: Kwashiorkor in the United States. *Arch Dermatol* 2001; 137:630-636.)

**FISIOPATOLOGÍA DE LA DGI.** Muchas de las manifestaciones de la DGI suponen respuestas adaptativas a los aportes insuficientes de energía o proteínas. A causa de la ingestión insuficiente, la actividad y el gasto energético disminuyen. Sin embargo, a pesar de esta respuesta de adaptación, las reservas de grasa se movilizan para satisfacer las necesidades energéticas que, aunque son más bajas, siguen existiendo. Una vez que estos depósitos se agotan, el catabolismo proteico constituye la única fuente para mantener el metabolismo basal.

Se desconoce la causa por la que algunos niños presentan una DGI edematosa y otros una DGI no edematosa. Aunque no se ha identificado ningún factor específico, se han sugerido algunos. Uno se refiere a la variabilidad entre los niños de las necesidades nutricionales y la composición corporal en el momento en que el aporte comienza a ser insuficiente. Además, se ha señalado que la administración excesiva de hidratos de carbono a un niño con DGI no edematosa corrige las respuestas adaptativas frente a una ingestión proteica insuficiente, lo que causa la movilización de las reservas proteicas del organismo. Con el tiempo, la síntesis de albúmina disminuye, lo que da lugar a una hipalbuminemia con edema. También se observa hígado graso, secundario quizá a la lipogénesis desencadenada por el exceso de hidratos de



Figura 43-4. Lesión de noma. (De Baratti-Mayer D, Pittet B, Montadon D y cols, para el Geneva Study Group on Noma [GESNOMA]: Noma: An infectious disease of unknown etiology. *Lancet infect Dis* 2003; 3: 419-431.)

**TABLA 43-1.** Pauta temporal de tratamiento de un niño con desnutrición grave\*

| ACTIVIDAD   | TRATAMIENTO INICIAL |          | REHABILITACIÓN | SEGUIMIENTO  |
|---|---------------------|----------|----------------|--------------|
|   | DÍAS 1-2            | DÍAS 3-7 | SEMANAS 2-6    | SEMANAS 7-26 |
| Tratar o prevenir   |                     |          |                |              |
| Hipoglucemia  | ----->              |          |                |              |
| Hipotermia  | ----->              |          |                |              |
| Deshidratación  | ----->              |          |                |              |
| Corregir desequilibrios de electrolitos   | ----->              |          |                |              |
| Tratar las infecciones  | ----->              |          |                |              |
| Corregir las deficiencias de micronutrientes  | ← sin hierro        |          | ← con hierro → |              |
| Iniciar la alimentación   | ----->              |          |                |              |
| Aumentar la alimentación para recuperar el peso perdido («crecimiento compensador») |                     |          | ----->         |              |
| Estimular el desarrollo emocional y sensitivo                                       |                     |          |                | ----->       |
| Preparación para el alta  |                     |          |                | ----->       |

\* Los términos *desnutrición* y *desnutrido* son sinónimos de *malnutrición* y *mal nutrido*, respectivamente. De la Organización Mundial de la Salud: *Management of Severe Malnutrition: A Manual for Physicians and Other Senior Health Care Workers*, Ginebra, OMS, 1999.

carbón. También se ha propuesto como una causa de DGI edematosa la intoxicación por atlatoxinas, la diarrea, las alteraciones de la función renal y una menor actividad de la ATPasa Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>. Por último, la lesión por radicales libres se ha propuesto como un factor importante en el desarrollo de la DGI edematosa. Este concepto está avalado por las bajas concentraciones plasmáticas de metionina, un precursor dietético de la cisteína, uno de los aminoácidos necesarios para sintetizar el principal factor antioxidante, el glutatión. Esta posibilidad también está respaldada por las menores tasas de síntesis de glutatión en la DGI edematosa con respecto a la no edematosa.

**TABLA 43-2.** Preparación de las dietas F75 y F100

| INGREDIENTE                      | CANTIDAD |          |
|----------------------------------|----------|----------|
|                                  | F75*     | F100*    |
| Leche desnatada en polvo         | 25 g     | 80 g     |
| Azúcar                           | 70 g     | 50 g     |
| Harina de cereales               | 35 g     |          |
| Aceite vegetal                   | 27 g     | 60 g     |
| Mezcla de minerales <sup>1</sup> | 20 ml    | 20 ml    |
| Mezcla de vitaminas <sup>2</sup> | 140 mg   | 140 mg   |
| Agua para reconstituir           | 1.000 ml | 1.000 ml |

\* Para preparar la dieta F75, añadir la leche desnatada en polvo, el azúcar, la harina y el aceite a una cantidad de agua y mezclarlo. Hervir durante 5-7 minutos. Dejar que se enfríe y añadir después la mezcla de minerales y vitaminas y volver a mezclarlo. Completar hasta el volumen de 1.000 ml con agua.

Se puede elaborar una fórmula comparable con 35 g de leche entera en polvo, 70 g de azúcar, 35 g de harina de cereales, 17 g de aceite, 20 ml de mezcla de minerales, 140 mg de mezcla de vitaminas y agua para completar 1.000 ml. Otra opción alternativa es usar 300 ml de leche de vaca líquida, 70 g de azúcar, 35 g de harina de cereales, 17 g de aceite, 20 ml de mezcla de minerales, 140 mg de mezcla de vitaminas y agua para completar 1.000 ml.

Se comercializan versiones isotónicas de F75 (280 mOsm/l), que contienen maltodextrinas en lugar de harina de cereales y parte del azúcar y que incluyen todos los micronutrientes precisos.

Si no se dispone de harina de cereales o no existen medios para cocinar, se puede elaborar una fórmula parecida con 25 g de leche desnatada en polvo, 100 g de azúcar, 27 g de aceite, 20 ml de mezcla de minerales, 140 mg de mezcla de vitaminas y agua hasta completar 1.000 ml. Sin embargo, la osmolaridad de esta fórmula es mayor (415 mOsm/kg) y puede que los niños no la toleren bien, sobre todo cuando sufren diarrea.

<sup>1</sup> Para preparar la dieta F100, añadir la leche desnatada en polvo, el azúcar y el aceite a una cantidad de agua hervida templada y mezclarlo. Añadir la mezcla de vitaminas y minerales y volver a mezclarlo. Añadir agua hasta completar el volumen de 1.000 ml.

Se puede elaborar una fórmula parecida con 110 g de leche entera en polvo, 50 g de azúcar, 30 g de aceite, 25 ml de mezcla de minerales, 140 mg de mezcla de vitaminas y agua para completar 1.000 ml. Otra opción alternativa es usar 880 ml de leche de vaca líquida, 75 g de azúcar, 20 g de aceite, 20 ml de mezcla de minerales, 146 mg de mezcla de vitaminas y agua para completar 1.000 ml.

<sup>2</sup> Si sólo está preparando una cantidad pequeña de alimento, no sería posible preparar la mezcla de vitaminas porque la cantidad sería pequeña. En este caso, administrar un suplemento polivitamínico adecuado. Como alternativa se puede utilizar una mezcla de vitaminas y minerales combinados que se comercializa y que se puede utilizar en estas dietas.

De la Organización Mundial de la Salud: *Management of Severe Malnutrition: A Manual for Physicians and Other Senior Health Care Workers*, Ginebra, OMS, 1999.

**TABLA 43-3.** Composición de las dietas F75 y F100

| CONSTITUYENTE                | CANTIDAD POR 100 ml |                   |
|------------------------------|---------------------|-------------------|
|                              | F75                 | F100              |
| Energía                      | 75 kcal (315 kJ)    | 100 kcal (420 kJ) |
| Proteínas                    | 0,9 g               | 2,9 g             |
| Lactosa                      | 1,3 g               | 4,2 g             |
| Potasio                      | 3,6 mmol            | 5,9 mmol          |
| Sodio                        | 0,6 mmol            | 1,9 mmol          |
| Magnesio                     | 0,43 mmol           | 0,73 mmol         |
| Zinc                         | 2,0 mg              | 2,3 mg            |
| Cobre                        | 0,25 mg             | 0,25 mg           |
| Porcentaje de la energía de: |                     |                   |
| Proteínas                    | 5%                  | 12%               |
| Grasa                        | 32%                 | 53%               |
| Osmolaridad                  | 333 mOsm/l          | 419 mOsm/l        |

De la Organización Mundial de la Salud: *Management of Severe Malnutrition: A Manual for Physicians and Other Senior Health Care Workers*, Ginebra, OMS, 1999.

**TRATAMIENTO DE LA DGI.** El abordaje habitual del tratamiento de la DGI comprende tres fases (tabla 43-1). La primera y relativamente breve (1-7 días) es una fase de estabilización. Durante esta fase, se corrige la deshidratación, si existe, y se instaura un tratamiento antibiótico para controlar las infecciones. Debido a la dificultad de calcular la hidratación, se prefiere la rehidratación oral (v. caps. 55 y 337). Cuando se precisa un tratamiento intravenoso, deberán obtenerse estimaciones de la deshidratación con frecuencia, especialmente durante las primeras 24 horas del tratamiento. La alimentación oral se inicia con una fórmula especial rica en calorías (tablas 43-2 y 43-3) propuesta por la Organización Mundial de la Salud y que se puede elaborar con ingredientes sencillos. La fase inicial del tratamiento oral se realiza con la dieta F75 (75 kcal o 315 kg/100 ml). La dieta de rehabilitación se realiza con la dieta F100 (100 kcal o 420 kg/100 ml). Las tomas se inician con una frecuencia elevada y menores volúmenes y con el tiempo se reduce la frecuencia de 12 a 8-6 tomas cada 24 horas. Se estima que la ingesta calórica inicial son 80-100 kcal/kg/día. En los países desarrollados se puede empezar la administración de fórmulas infantiles con 24-27 calorías/30 ml con el mismo objetivo calórico diario. Si la diarrea no se resuelve o empieza y se sospecha una intolerancia a la lactosa, se debería comenzar una dieta con fórmula exenta de lactosa. Si se sospecha una intolerancia a las proteínas de la leche, se puede utilizar una fórmula de hidrolizado de proteínas de la soja.

La valoración de laboratorio (tabla 43-4) y la monitorización continuada (tabla 43-5), si se cuenta con ellas, ayudan a dirigir el tratamiento y prevenir complicaciones. Los líquidos se deben vigilar de forma cuidadosa en los pacientes anémicos, que pueden necesitar una transfusión de concentrado de hemáties.

La segunda fase de la rehabilitación (semanas 2-6) consta del mantenimiento de la antibióticoterapia, con las sustituciones oportunas cuando la combinación inicial no ha sido eficaz, y la introducción de la dieta F100 (v. tablas 43-2 y 43-3), con el objetivo de aportar al menos

**TABLA 43-4.** Rasgos de laboratorio de la desnutrición grave

| VARIABLES DEL PLASMA O LA SANGRE  | INFORMACIÓN QUE APORTA  |
|---|---|
| Hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos, volumen corpuscular medio          | Grado de deshidratación y anemia, tipo de anemia (deficiencia de hierro/folato o vitamina B <sub>12</sub> , hemolisis, paludismo) |
| Glucosa   | Hipoglucemia  |
| Electrolitos y alcalinidad  |   |
| Sodio   | Hiponatremia, tipo de deshidratación  |
| Potasio   | Hipopotasemia   |
| Cloro, pH, bicarbonato  | Alcalosis o acidosis metabólica   |
| Proteínas totales, transferina, (pre)albúmina   | Grado de deficiencia de proteínas   |
| Creatinina  | Función renal   |
| Proteína C reactiva, recuento linfocitario, serología, frotis de sangre y gota gruesa | Presencia de infecciones bacterianas, virales o paludismo   |
| Análisis de las heces   | Presencia de parásitos  |

De Müller O, Krawinkel M: *Malnutrition and health in developing countries*. CM4J5;173(3):279-286. © 2005 Canadian Medical Association. Reproducida con autorización del editor.

TABLA 43-5. Elementos en el tratamiento de la malnutrición proteicoenergética grave

| PROBLEMA                         | TRATAMIENTO  |
|----------------------------------|--|
| Hipotermia                       | Calentar al paciente, mantener y controlar la temperatura corporal   |
| Hipoglucemia                     | Controlar la glucemia, aportar glucosa oral (o intravenosa)  |
| Deshidratación                   | Rehidratación cuidadosa con solución oral que contenga menos sodio y más potasio que las mezclas convencionales  |
| Micronutrientes                  | Aportar cobre, zinc, hierro, folato y multivitamínicos   |
| Infecciones                      | Administrar tratamiento antibiótico y antipalúdico, incluso en ausencia de síntomas típicos  |
| Electrolitos                     | Aportar suficiente potasio y magnesio  |
| Inicio nutrición                 | Mantener una baja carga de proteínas y volumen   |
| Nutrición para recuperar tejidos | Aportar una dieta rica densa en energía, proteínas y todos los nutrientes esenciales, que sea fácil de tragar y digerir  |
| Estimulación                     | Evitar los efectos psicosociales permanentes del ayuno mediante la estimulación psicomotora  |
| Prevención de la recaída         | Empezar de forma precoz a identificar las causas de la malnutrición proteicoenergética en cada caso e implicar a las familias y las comunidades en la prevención |

De Müller O, Krawinkel M: Malnutrition and health in developing countries CA\*U5;173(3):279-286. © 2005 Canadian Medical Association. Reproducida con autorización del editor.

100 kcal/kg/día. Esta fase suele durar 4 semanas más. Si el niño no es capaz de comer de una taza o un biberón, es preferible alimentarlo mediante una sonda nasogástrica antes que por vía parenteral. Los biberones pueden estar contaminados en determinados sitios y se desaconseja su uso salvo que se garantice la limpieza. Cuando se permite la ingesta a demanda, a menudo se consigue una ingesta de energía y proteínas notable. El tratamiento con hierro no se suele comenzar hasta esta fase del tratamiento; el hierro puede interferir con los mecanismos defensivos del huésped. También existe preocupación porque el hierro libre durante esta fase inicial del tratamiento pueda agravar el daño oxidativo, precipitando las infecciones (paludismo), el kwashiorkor clínico o marasmico en un niño con clínica de marasmo. Algunos autores recomiendan el tratamiento con antioxidantes.

Al final de la segunda fase, en general, cualquier edema existente ya ha sido movilizado, las infecciones están bajo control, el niño muestra más interés por su entorno y su apetito ha comenzado a volver a la normalidad. Es entonces cuando el niño puede pasar a la última fase de tratamiento, que consiste principalmente en alimentación para conseguir un crecimiento compensador y también en el aporte de estimulación emocional o sensitiva. El niño se debe alimentar a demanda.

En los países en vías de desarrollo, esta fase a menudo tiene lugar en casa. Esto permite abordar la educación parental, que resulta crucial para un tratamiento continuado y eficaz, así como para prevenir nuevos episodios.

El síndrome por realimentación puede complicar la rehabilitación aguda de los niños que están desnutridos por cualquier causa. La característica de este síndrome de realimentación es el desarrollo de una hipofosfatemia grave tras la captación celular de fosfato durante la primera semana de inicio de la realimentación. Las concentraciones de fosfato sérico de 0,5 mmol/l o menores pueden producir debilidad, rhabdomiólisis, disfunción de los neutrófilos, fracaso cardiorrespiratorio, arritmias, convulsiones, alteraciones del nivel de conciencia o muerte súbita. Durante la realimentación se deben vigilar las concentraciones de fosfato y, si están disminuidas, se debería administrar fosfato en este momento para tratar una hipofosfatemia grave (v. cap. 52.6).

Baqui AH, Ahmed T: Diarrhoea and malnutrition in children. *BMJ* 2006; 332:378.

Berkley J, Mwangi I, Griffiths K, et al: Assessment of severe malnutrition among hospitalized children in rural Kenya. *JAMA* 2005;294:591-597.

Carvalho NF, Kenney RD, Carrington PH, et al: Severe nutritional deficiencies in toddlers resulting from health food milk alternatives. *Pediatrics* 2001;107:e46.

Caulfield LE, de Onis M, Blossner M, et al: Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles. *Am J Clin Nutr* 2004;80:193-198.

Centers for Disease Control and Prevention: Nutritional and health status of children during a food crisis—Niger, September 17-October 14, 2005. *MMWR* 2006;55:1172-1176.

Ciliberto MA, Sandige H, Ndelcha MJ, et al: Comparison of home-based therapy with ready-to-use therapeutic food with standard therapy in the treatment of malnourished Malawian children: A controlled, clinical effectiveness trial. *Am J Clin Nutr* 2005;81:864-870.

Collins S, Dent N, Binns P, et al: Management of severe acute malnutrition in children. *Lancet* 2006;368:1992-2000.

Collins S, Sadler K: Outpatient care for severely malnourished children in emergency relief programmes: A retrospective cohort study. *Lancet* 2002;360:1824-1830.

Enwonwu CO: Noma: The ulcer of extreme poverty. *N Engl J Med* 2006; 354:221-224.

Enwonwu CO, Falker Jr. WA, Phillips RS: Noma (cancrum oris). *Lancet* 2006; 368:147-156.

Fuchs GJ: Antioxidants for children with kwashiorkor. *BMI* 2005;330: 1095-1096.

Hearing SD: Refeeding syndrome. *BMJ* 2004;328:908-909.

Katz KA, Mahlberg MH, Honig PJ, et al: Rice nightmare: Kwashiorkor in 2 Philadelphia-area infants fed Rice Dream beverage. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:S69-S72.

Lancet: Global childhood malnutrition. *Lancet* 2006;367:1459.

Liu T, Howard RM, Mancini AJ, et al: Kwashiorkor in the United States. *Arch Dermatol* 2001;137:630-636.

Müller O, Krawinkel M: Malnutrition and health in developing countries. *JAMC* 2005;173:279-286.

Nord M, Andrews M, Carlson S: *Household Food Insecurity in U.S. Households, 1995-99. Food and Rural Economics Division, Economic Research Service, U.S. Department of Agriculture, Food Assistance and Nutrition Research Report No. 35*, Washington, DC, 2003, pp 1-58.

Pelletier DL, Olson CM, Frongillo EA Jr: Food insecurity, hunger, and under-nutrition. In Bowman BA, Russell RM (editors): *Present Knowledge in Nutrition*, 8th ed. Washington, DC, ILSI Press, 2001, pp 701-713.

Penny ME, Creed-Kanashiro HM, Rober RC, et al: Effectiveness of an educational intervention delivered through the health services to improve nutrition in young children: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1863-1872.

Rivera JA, Sotres-Alvarez D, Habicht JP, et al: Impact of the Mexican program for education, health, and nutrition (Progresá) on rates of growth and anemia in infants and young children. *JAMA* 2004;291:2563-2570.

World Health Organization: *Management of Severe Malnutrition: A Manual for Physicians and Other Senior Health Care Workers*. Geneva, 1999.

r.anitln 44 Snh rpn p^ n v nhp< \irlari

Joseph A. Skelton y Colin D. Rudolph

Obesidad y sobrepeso son términos que se suelen emplear como si fueran sinónimos en niños, aunque se prefiere el segundo. Conforme aumenta la prevalencia de sobrepeso en niños y adolescentes, sus complicaciones se empiezan a encontrar en los niños. Por tanto, la prevención y el tratamiento del sobrepeso se han convertido en un reto en la población pediátrica.

EPIDEMIOLOGÍA

El NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) IV, 1999-2002 demuestra que un 16% de los niños tiene sobrepeso y un 31% tiene riesgo de desarrollarlo o ya lo tiene, lo que supone casi un 300% más de riesgo que en la década de 1960 y del 45% desde la última encuesta completa de NHANES 1989-1994. Las niñas de origen afroamericano y los varones y niñas de origen hispano tienen las máximas frecuencias de sobrepeso.

El primer predictor de sobrepeso es el alto peso al nacer, posiblemente relacionado con la obesidad o la diabetes maternas. Paradójicamente parece que el bajo peso al nacer aumenta el riesgo de desarrollo posterior de obesidad central. Los niños con sobrepeso tienen más riesgo de ser obesos en la edad adulta y este riesgo aumenta al hacerlo

la edad del niño con sobre peso. El predictor más potente de sobre peso en la infancia, igual que de obesidad adulta, es la obesidad de los padres. Este factor duplica el riesgo de obesidad en la edad adulta entre los menores de 10 años, independientemente del peso actual.

## PATOGENIA

El sobre peso se debe a una desregulación entre la ingesta calórica y el gasto de energía. Existe una compleja interacción entre las predisposiciones genéticas del individuo y el ambiente que influye sobre un sistema intrincado de control del apetito y del gasto energético. Los ancestros prehistóricos de los humanos sufrieron prolongados períodos de escasez de alimentos, de forma que la conservación y el almacenamiento de energía durante los períodos de disponibilidad de alimentos suponían una ventaja para la supervivencia. Se produjo una selección de «genotipo ahorrativo», que maximizaba el almacenamiento de energía en el tejido adiposo, aumentando la supervivencia durante las hambrunas periódicas. Incluso en la historia relativamente reciente los aportes exagerados de alimento eran poco frecuentes y la adquisición de los alimentos exigía un notable esfuerzo físico. En los países industrializados la mejora de las técnicas alimentarias ha permitido garantizar un suministro de alimentos seguro y más abundante, lo que ha determinado que el fenotipo ahorrador deje de ser beneficioso y se torne perjudicial. El exceso de ingesta calórica se deposita en el tejido adiposo, pero para la mayor parte de los individuos de estos países no se producen ya períodos prolongados de reducción de la ingesta calórica, lo que condiciona un incremento neto del depósito de tejido adiposo a lo largo del tiempo.

**CAMBIO AMBIENTALES.** El tipo y el coste de los alimentos han sufrido cambios muy importantes en las últimas décadas. La industria alimentaria de los países desarrollados financia una publicidad sofisticada que anima a las personas a ingerir alimentos cómodos, que son relativamente baratos y aportan gran cantidad de calorías, grasas, hidratos de carbono simples y sodio, pero bajas concentraciones de fibra y micronutrientes. La toma de tentempiés entre las comidas ha aumentado de forma progresiva en las dos últimas décadas y muchos de estos productos son ricos en grasas, azúcares o ambos. La comodidad de las comidas rápidas, el aumento del número de familias en que trabajan los dos progenitores y de hogares monoparentales y la frecuencia práctica de sobrecargar el horario de los niños han condicionado que estas comidas rápidas se conviertan en la base de las dietas de muchas familias de EE.UU. Un tercio de los niños norteamericanos ingiere este tipo de alimentos a diario; una comida típica puede contener ella sola unas 2.000 kcal, de las que 84 g corresponden a grasa y sólo 12 g son fibra. Muchos niños consumen calorías en exceso ya que toman muchas bebidas dulces, como refrescos, zumos y bebidas isotónicas. Se han relacionado las bebidas dulces con un peso más elevado, un mayor riesgo de obesidad y un aumento de la ingesta calórica, porque los niños que beben grandes cantidades de azúcar no comen significativamente menos a la hora de la comida. El incremento medio de peso en adultos es 0,8 kg/año, que equivale a una ingesta calórica en exceso de 20-50 calorías diarias (una lata de refresco tiene 140 cal).

Un aumento de las actividades sedentarias con falta de ejercicio también contribuye al incremento de la prevalencia de sobre peso. Las limitaciones presupuestarias han llevado a muchos sistemas escolares de EE.UU. a reducir o eliminar las clases de educación física. Los niños pueden llegar a ver 20 horas de televisión semanales reduciendo su actividad física y exponiéndose a anuncios de comida e incrementando su ingesta de calorías. Otro «tiempo de pantalla», como los videojuegos, el uso de ordenadores e Internet, el uso del teléfono y la visualización en el domicilio de películas, pueden reducir también la actividad física de los niños. Una intervención basada en el colegio que se centre exclusivamente en reducir el tiempo que se emplea en ver la televisión y películas o jugar con videojuegos puede reducir el índice de masa corporal (IMC).

**MECANISMOS ENDÓGENOS DE CONTROL DEL PESO.** El control del «combustible almacenado» y el control a corto plazo de la ingesta alimentaria (apetito y saciedad) se realizan mediante una retroalimentación neuroendocrina del tejido adiposo y el tubo digestivo en relación con el sistema nervioso central (fig. 44-1). Las hormonas digestivas,

como colecistocinina, péptido 1 parecido al glucagón y péptido YY, y los mecanismos de retroalimentación neuronales vagales estimulan la saciedad, mientras que la grelina estimula el apetito. El tejido adiposo realiza una retroalimentación hacia el cerebro acerca de los depósitos de energía mediante la liberación hormonal de leptina y adiponectina. Estas hormonas actúan sobre el núcleo arciforme en el hipotálamo y los núcleos del tracto solitario del tronco encefálico y esto activa a su vez diversas redes neuronales. Numerosos péptidos cerebrales, incluidos el neuropéptido Y, el péptido relacionado con el gen del agouti y la orexina, parecen implicados en la estimulación del apetito, mientras que melanocortina y la hormona estimuladora de la  $\alpha$ -melanocortina participan en la saciedad. El control neuroendocrino del apetito y el peso se organiza mediante un sistema de retroalimentación negativo, equilibrado entre el control a corto plazo del apetito (grelina, PYY) y el control a largo plazo de la obesidad (leptina).

La importancia de la genética se demuestra con estudios de gemelos idénticos que se educan por separado. Los pesos de los gemelos serán similares, independientemente de variaciones en el entorno o los pesos de los padres adoptivos, lo que sugiere que los factores ambientales tienen menos importancia que los genéticos. Parece que los genes determinan un «punto fijo de peso» que se puede considerar como el nivel protegido de combustible almacenado que satisface al individuo. Los defectos genéticos en este sistema de control pueden cursar con obesidad de aparición precoz; sin embargo, incluso en la obesidad de inicio precoz las alteraciones genéticas son infrecuentes (tabla 44-1). Las mutaciones del gen de la leptina con la consiguiente deficiencia de leptina pueden determinar una obesidad grave con hiperfagia asociada a hiperinsulinismo, hipotiroidismo y disfunción inmunitaria. El tratamiento con leptina recombinante subcutánea mejora todos los síntomas. La deficiencia de pro-opiomelanocortina (POMC) produce una obesidad de inicio precoz, insuficiencia suprarrenal y color rojo del pelo. Hasta el año 2004 sólo se habían descrito 173 casos de obesidad en humanos por mutaciones de un solo gen. En otro estudio, un 4% de los niños con un

TABLA 44-1. Enfermedades asociadas a la obesidad infantil\*

| SÍNDROME  | MANIFESTACIÓN  |
|---|--|
| Síndrome de Alström                                 | Hipogonadismo, degeneración retiniana, sordera, diabetes mellitus  |
| Síndrome de Bardet-Biedl                            | Degeneración retiniana, sindactilia, polidactilia, hipogonadismo, retraso mental, autosómico recesivo  |
| Síndrome de Carpenter                               | Polidactilia, sindactilia, sinostosis craneal, retraso mental  |
| Síndrome de Cohen                                   | Obesidad de inicio a mediados de la infancia, talla baja, incisivos maxilares prominentes, hipotonía, retraso mental, microcefalia, reducción de la agudeza visual   |
| Síndrome de Cushing                                 | Hiperplasia suprarrenal o tumor hipofisario  |
| Deleción 9q 34                                      | Obesidad de inicio precoz, retraso mental, braquicefalia, sinofridia, prognatismo, alteraciones de conducta y sueño  |
| Mutaciones del gen <i>ENPP1</i>                     | Resistencia a la insulina, obesidad infantil, cromosoma 6q   |
| Síndrome de Frohlich                                | Tumor hipotalámico   |
| Hiperinsulinismo                                    | Nesidioblastosis, adenoma pancreático, hipoglucemia, síndrome de Mauriac (mal control de la diabetes)  |
| Mutación del gen de la leptina o de su receptor     | Obesidad grave de inicio precoz, infertilidad (hipogonadismo hipogonadotropo); raro, la deficiencia de leptina se puede tratar con leptina recombinante  |
| Mutación del gen del receptor de la melanocortina 4 | Obesidad grave de inicio precoz, aumento del crecimiento lineal, hiperfagia, hiperinsulinemia, los homocigotos evolucionan peor que los heterocigotos; causa genética de obesidad frecuente  |
| Distrofia muscular                                  | Obesidad de inicio tardío en parte por inactividad   |
| Mielodisplasia                                      | Espina bífida debida en parte a inactividad  |
| Síndrome de Prader-Willi                            | Hipotonía neonatal, crecimiento normal nada más nacer, manos y pies pequeños, retraso mental, hipogonadismo; algunos sufren una deleción parcial del cromosoma 15 con pérdida de los genes de origen paterno; hiperfagia que causa una obesidad infantil grave; aumento paradójico de la grelina |
| Deficiencia de pro-opiomelanocortina                | Obesidad, pelo rojo, insuficiencia suprarrenal, hiperproinsulinemia  |
| Seudohipoparatiroidismo                             | Hipocalcemia variable, calcificaciones cutáneas-   |
| Síndrome de Turner                                  | Disgenesia ovárica, linfedema, cuello alado, cromosoma X0  |

\*Estas enfermedades ocasionan <5% de las obesidades infantiles.



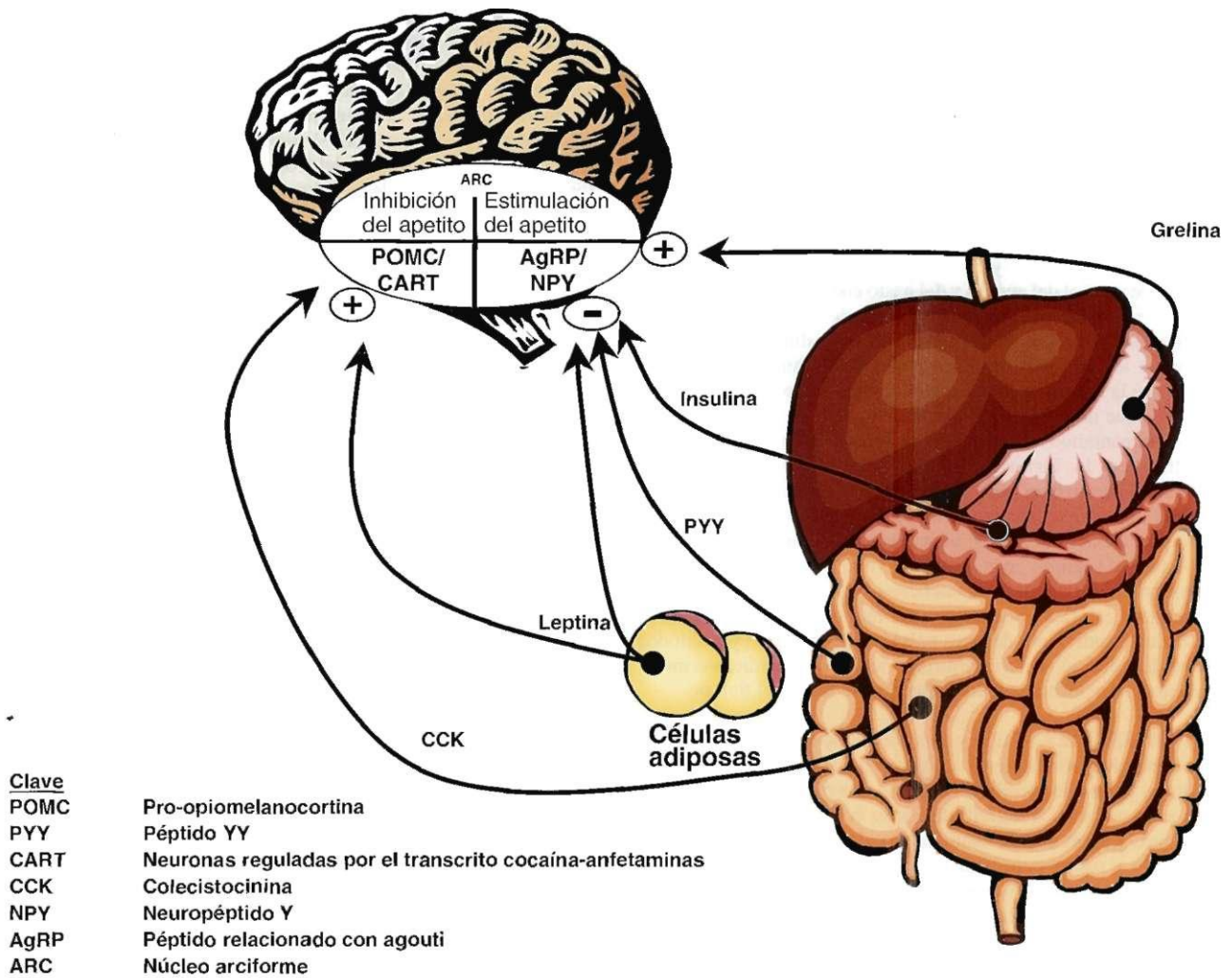


Figura 44-1. Control del apetito.

sobrepeso importante antes de los 10 años tenían un defecto del receptor de melanocortina 4. Los genes controlan también el gasto energético en reposo (GER), que depende de la etnia y es superior en niños de raza blanca que en afroamericanos. Estas diferencias se pueden deber a los diversos genotipos de las proteínas desacopladoras mitocondriales. La obesidad en humanos se ha asociado a más de 600 genes, marcadores y regiones cromosómicas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SOBREPESO

El diagnóstico de la obesidad en adultos se basa en el cálculo del IMC, que consiste en dividir el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado. El IMC calculado puede sobreestimar la cantidad de grasa en atletas entrenados o niños musculosos, pero en general se considera el método más aceptable para determinar el depósito de grasa saludable o insano. Otros métodos para medir la grasa son útiles, pero son demasiado caros para tener uso práctico en clínica. Cecografía, TC, RM, DEXA, conductividad corporal total, pletismografía por desplazamiento de aire), necesitan una formación especial (grosor del pliegue cutáneo), son poco reproducibles (cociente entre cintura y cadera) o no disponen de datos normativos amplios en niños (análisis de la resistencia bioeléctrica). Por tanto, la combinación del IMC con la valoración clínica resulta suficiente para establecer el diagnóstico. Los números absolutos del IMC determinan la obesidad en adultos (tabla 44-2). Dados los cambios en la grasa durante la infancia, se utiliza el percentil del IMC para la clasificación (tabla 44-3 y fig. 44-2). La grasa de los niños aumenta durante el primer año, alcanza un mínimo a los 5-6 años y sigue aumentando durante la infancia

TABLA 44-2. índice de masa corporal (IMC): clasificación de los adultos

| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | ESTADO DE PESO        |
|--------------------------|-----------------------|
| <18,5                    | Bajo peso             |
| 18,5-24,9                | Peso normal           |
| 25-29,9                  | Sobrepeso             |
| 30-34,9                  | Obeso                 |
| 35-39,9                  | Obesidad moderada     |
| 40-49,9                  | Obesidad mórbida      |
| >50                      | Obesidad supermórbida |

posterior. Este fenómeno se conoce como *rebote de la obesidad*. El percentil 95 del IMC para un niño de 4 años es 19, mientras que para un niño de 13 es 25. El uso constante de las tablas de crecimiento basadas en el IMC permite la identificación precoz de los niños con riesgo de obesidad posterior; un rebote precoz de la obesidad (aumento del IMC en niños menores de 5 años) coincide con la obesidad posterior.

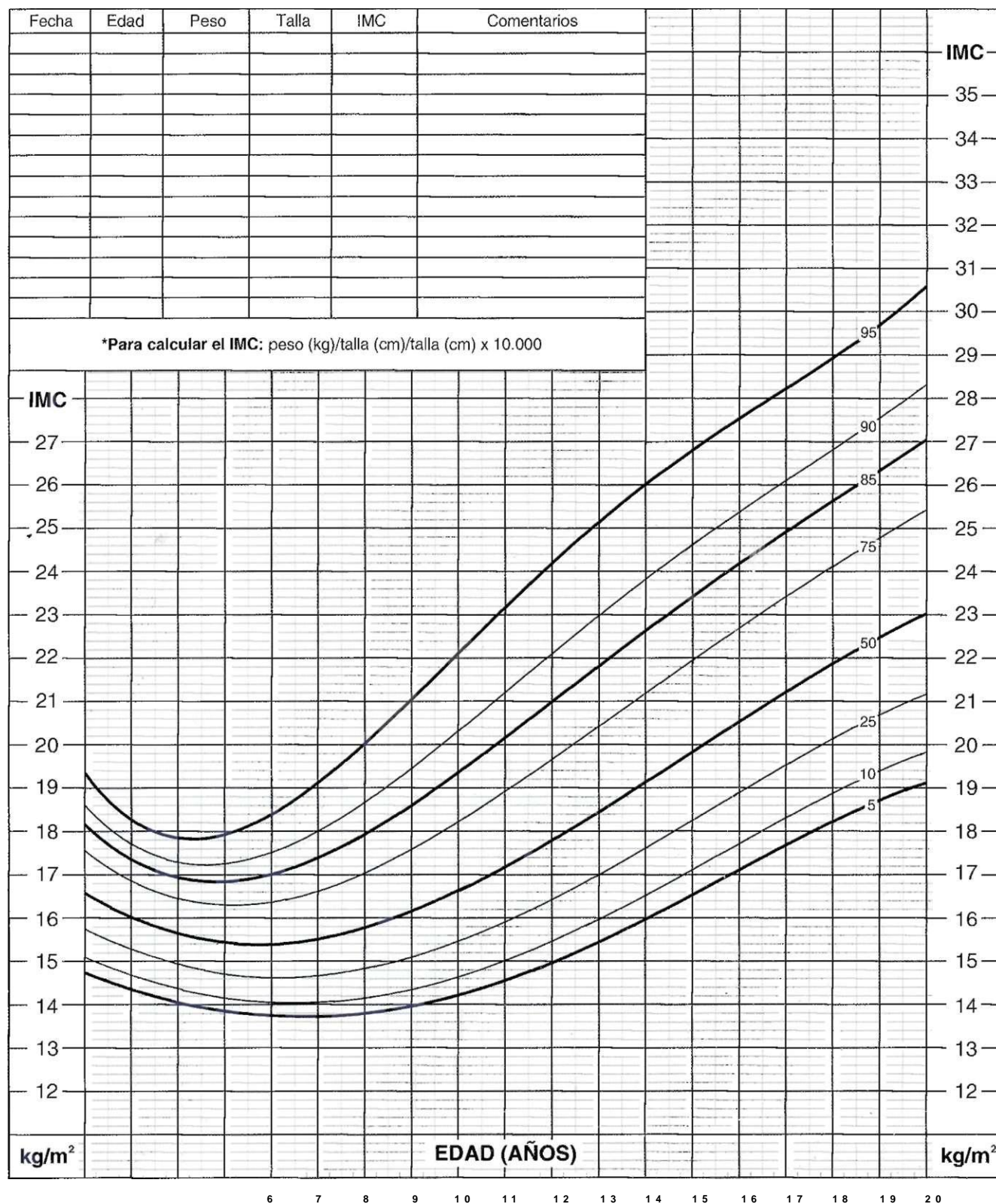
TABLA 44-3. índice de masa corporal (WC); clasificación de los niños y adolescentes,

| PERCENTIL DEL IMC PARA LA EDAD | ESTADO DE PESO      |
|--------------------------------|---------------------|
| <5 percentil                   | Bajo peso           |
| 5-84 percentil                 | Peso normal         |
| 85-94 percentil                | Riesgo de sobrepeso |
| >95 percentil                  | Sobrepeso           |

N O M B R E

## PERCENTILES DE ÍNDICE DE MASA CORPORAL PARA LA EDAD

## HISTORIA



Publicado el 30 de mayo de 2000 (modificado 16/10/00).

FUENTE: desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000)  
<http://www.cdc.gov/growthcharts>



SAFER - HEALTHIER - PEOPLE™

A

Figura 44-2. Perfiles del índice de masa corporal para los niños varones y hombres (A) y para las niñas y mujeres (B).



### Percentiles de índice de masa corporal para la edad

## HISTORIA



Figura 44-2. (Cont.) 2-20 años de edad. (Desarrollado por el National Center for Health Statistics en colaboración con el National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion [2000]. <http://www.cdc.gov/growthcharts>).

**EVALUACIÓN DEL NIÑO CON SOBREPESO.** En esta valoración hay que mostrar sensibilidad y empatía ya que la mayoría de la población percibe la idea del sobrepeso como asociada a problemas de salud, falta de inteligencia, falta de higiene y pereza. Los niños con sobrepeso muchas veces presentan baja autoestima y si sus padres tienen también sobrepeso pueden asociar problemas psicosociales similares debido al estigma de este cuadro. La obesidad es un problema médico crónico que requiere una forma de tratamiento similar a cualquier otro trastorno crónico. Explicar este concepto a la familia de forma objetiva y sin entrar a juzgarles ayuda a construir una relación de confianza que resulta clave para el éxito del tratamiento. La valoración inicial se centra en la exploración de las prácticas dietéticas, de la estructura familiar, así como de los hábitos ya que la corrección de estos factores es la base de ese éxito del tratamiento. También es fundamental determinar si existen causas secundarias al proceso o si están presentes enfermedades concurrentes secundarias al sobrepeso.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** La inmensa mayoría de los niños con sobrepeso no sufre ninguna causa secundaria susceptible de tratamiento del aumento de peso (v. tabla 44-1). La valoración de la tabla de crecimiento del niño y sus características históricas y la exploración física pueden aportar importantes pistas que permitan una valoración posterior de los trastornos endocrinos (hipotiroidismo, síndrome de Cushing) o genéticos. En los niños que aumentan excesivamente de peso o IMC durante los años de la lactancia o el gáseo se deberían valorar síndromes genéticos asociados, como el síndrome de Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alstrom, Beckwith-Wiedemann y otros causantes de hiperinsulinismo, Cohén y Lawrence-Moon-Biedl. Cada uno de estos síndromes se asocia a determinadas combinaciones de características dismórficas, retraso del desarrollo, alteraciones visuales y auditivas o retraso del crecimiento lineal. Otros trastornos genéticos específicos asociados a la deficiencia de leptina u otras alteraciones de los mecanismos de control del peso corporal se recogen en la tabla 44-1. Sólo la deficiencia de leptina se puede tratar de forma específica. El hipotiroidismo se puede asociar a la obesidad, pero en general se produce un incremento de peso modesto, porque el apetito suele estar reducido y destacan más otros problemas, como el retraso del crecimiento lineal, el retraso del desarrollo esquelético y el retraso puberal. La aparición de un aumento de peso relativamente rápido, un aumento del percentil de IMC o una obesidad central en un niño o adolescente puede indicar un síndrome de Cushing, pero en este caso suelen aparecer otros síntomas, como debilidad muscular, equimosis, osteoporosis no explicada e hipopotasemia.

El crecimiento lineal normal suele excluir el diagnóstico de enfermedades de origen endocrinológico.

Por tanto, los estudios para descartar causas secundarias de sobrepeso se consideran innecesarios, salvo que se haya producido una rápida alteración en la velocidad de incremento de peso, el niño muestre un mal crecimiento lineal o aparezcan rasgos sindrómicos. Si existen antecedentes familiares de endocrinopatía hay mayor riesgo para el niño. Los niños con sobrepeso que están por debajo del percentil 50 de talla para su edad deben ser estudiados para descartar alteraciones de origen endocrinológico. La determinación de tiroxina libre y hormona estimuladora del tiroides resulta útil para valorar el hipotiroidismo, mientras que la concentración de cortisol libre en la orina de 24 horas lo es para diagnosticar un hipercortisolismo (síndrome de Cushing). En los niños con obesidad de inicio precoz puede ser útil la valoración por un genetista, mientras que en los que no presentan un síndrome reconocible se deben valorar las concentraciones de leptina.

**PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL SOBREPESO.** Las complicaciones del sobrepeso pueden afectar a los niños, aunque la principal preocupación son las consecuencias a largo plazo. El *Harvard Growth Study* demostró una duplicación de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en varones que tenían sobrepeso en la adolescencia. El *Bogalusa Heart Study* observó que los niños con un IMC por encima del percentil 85 tienen más riesgo de sufrir hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o hipertensión que los demás niños. Las patologías asociadas durante la infancia y la adolescencia incluyen resistencia a la insulina, diabetes de tipo 2, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, hipertensión, complicaciones ortopédicas y musculoesqueléticas, asma, apnea del sueño, síndrome del ovario poliquístico y trastornos psicosociales (tabla 44-4). También se describe un aumento de la presión arterial y mayor prevalencia de hipertensión en los niños con sobrepeso, independientemente de la raza, sexo y edad. El síndrome metabólico (hipertensión, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, menores concentraciones de lipoproteínas de alta densidad, obesidad abdominal central) se asocia a un riesgo especialmente alto de enfermedad cardiovascular, con una prevalencia global de 4% en adolescentes y del 30% en adolescentes con sobrepeso. Las complicaciones ortopédicas incluyen enfermedad de Blount, que se caracteriza por un sobrecrecimiento de la vertiente medial de la metafisis proximal de la tibia, que condiciona un arqueamiento de las piernas (v. cap. 674), y el deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral, proceso en el cual la epífisis de la cabeza

TABLA 44-4. Comorbilidades de obesidad: valoración y pruebas

| COMORBILIDAD  | HALLAZGOS EN LA HISTORIA Y LA EXPLORACIÓN   | PRUEBAS COMPLEMENTARIAS  |
|---|---|--|
| Asma  | Disnea, sibilancias, tos, intolerancia al ejercicio   | Pruebas de función pulmonar, flujo máximo  |
| Resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo 2  | Acanthosis nigricans, antecedentes familiares, poliuria, polidipsia, pérdida de peso involuntaria                                       | Glucemia en ayunas, hemoglobina A <sub>1c</sub> , concentraciones de insulina, péptido C, prueba de tolerancia oral a la glucosa   |
| Dislipidemia  | Antecedentes familiares (colesterol elevado, cardiopatía de inicio precoz), xantomas  | Colesterol total en ayunas, HDL, LDL, triglicéridos  |
| Cálculos biliares   | Dolor abdominal, vómitos, ictericia   | Ecografía  |
| Hipertensión  | Aumento de la tensión arterial >95 percentil para la edad, sexo y talla   | Pruebas seriadas, análisis de orina, electrolitos, nitrógeno ureico en sangre, creatinina  |
| Problemas musculoesqueléticos (enfermedad de Blount, deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral)   | Lumbalgia, dolor articular, esguinces/luxaciones frecuentes, cojera, dolor de cadera e ingle, arqueamiento de las piernas               | Radiología   |
| Hepatopatía grasa no alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica   | Hepatomegalia, dolor abdominal, edema en zonas declive  | ALT, AST, ecografía, TC o RVI  |
| Apnea obstructiva del sueño   | Ronquidos, alteraciones del patrón del sueño, somnolencia diurna, enuresis (diaria y nocturna)  | Poli-somnografía, hipoxia, electrolitos (acidosis respiratoria con alcalosis metabólica)   |
| Síndrome del ovario poliquístico  | Dismenorrea, hirsutismo, acné, acantosis nigricans, alopecia, obesidad central, antecedentes de resistencia a la insulina, infertilidad | Ecografía pélvica, testosterona, testosterona libre, hormona luteinizante, hormona estimuladora del folículo   |
| Complicaciones conductuales   | Trastornos de la alimentación, signos de depresión, mal rendimiento escolar, aislamiento social, baja autoestima, acoso                 | Child Behavior Checklist, Children's Depression Inventory, PEDS QL, Eating Disorder Inventory 2, valoraciones subjetivas del estrés/depresión, Behavior Assessment/System for Children Pediatric Symptom |
| Seudotumor cerebral   | Cefalea, vértigo, diplopia, marcha inestable, edema de papila   | Lista de comprobación  |
| Deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral   | Dolor de cadera, cojera   | Presión de apertura del líquido cefalorraquídeo, TC, RM  |
| Enfermedad de Blount  | Dolor de rodilla, cojera, arqueamiento de las piernas   | Radiografía de cadera  |
| ALT, Alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; HDL, lipoproteína de alta densidad; LDL, lipoproteína de baja densidad; PEDS QL, Pediatric Quality of Life Inventory. |   |  |



TABLA 44-5. Normas simplificadas de laboratorio para valorar a los niños con sobrepeso

| Pruebas de laboratorio      | Valores normales |
|-----------------------------|------------------|
| Glucosa                     | <110 mg/dl       |
| Insulina                    | <15 mU/l         |
| Hemoglobina A <sub>1c</sub> | <6,0%            |
| AST 2-8 años                | <58 U/l          |
| 9-15 años                   | <46 U/l          |
| 15-18 años                  | <35 U/l          |
| ALT                         | <35 U/l          |
| Colesterol total            | <170 mg/dl       |
| LDL                         | <110 mg/dl       |
| HDL                         | >35 mg/dl        |
| Triglicéridos               |                  |
| 2-15 años                   | <100 mg/dl       |
| 15-19 años                  | <125 mg/dl       |

De MEW Kids Program™, Children's Hospital of Wisconsin, <http://www.chw.org/newkids>.

AST, Aspartato aminotransferasa; ALT, alanina aminotransferasa; LDL, lipoproteína de baja densidad; HDL, lipoproteína de alta densidad.

del fémur se desliza en sentido posterior y medial respecto de la metafisis por el aumento de peso sobre el cartílago de crecimiento de la cadera (v. cap. 677.4). Algunos estudios prospectivos sugiere una relación causal entre obesidad y asma, pero no está clara su relación en la infancia. La apnea obstructiva del sueño es más frecuente en niños con sobrepeso y puede contribuir a problemas como la hipertensión, la fatiga diurna y la hipertensión pulmonar (v. cap. 18). La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se ha descrito en 10-25% de los adolescentes con sobrepeso muy importantes (v. cap. 354.6). La EHNA se caracteriza por un ligero incremento de las transaminasas, un hígado hiperecogénico en la ecografía y datos de esteatosis y fibrosis periportal en el estudio histológico. Con el tiempo puede evolucionar a una cirrosis hepática. La proteinuria secundaria a una glomerulosclerosis focal y segmentaria se ha descrito en adolescentes de origen afroamericano con obesidad muy importante. Además de estas complicaciones, que pueden afectar a los adolescentes, la obesidad en adultos se asocia a un aumento del riesgo de tumores malignos y artrosis.

La detección selectiva de estas complicaciones del sobrepeso se realiza a partir de la anamnesis, la exploración física y el uso de algunas pruebas de laboratorio seleccionadas (tabla 44-5). El reconocimiento de estas complicaciones en el momento del diagnóstico resulta importante porque se inicia el tratamiento del trastorno concreto (que puede incluir el control del peso) y porque algunos procesos, como la hipertensión grave, el asma y los problemas ortopédicos, pueden precisar tratamiento antes de poder comenzar un programa de ejercicios como parte del tratamiento orientado a controlar el peso.

**ANAMNESIS.** Los antecedentes familiares de diabetes de tipo 2, las etnias de alto riesgo (afroamericanos, hispanos, nativos americanos) y la obesidad central aumentan el riesgo de hiperinsulinismo o diabetes de tipo 2. Los síntomas de poluria, nicturia, polidipsia o pérdida de peso inexplicable y rápida se asocian todos a una diabetes de tipo 2. Los antecedentes de diabetes u obesidad materna y el haber sido un bebé pequeño o grande para la edad gestacional aumentan también el riesgo de síndrome metabólico. Roncar, los episodios de crisis de tos nocturnas o la somnolencia diurna excesiva se pueden deber a una apnea obstructiva del sueño, que debe ser estudiada en profundidad mediante remisión a un laboratorio del sueño para realización de una polisomnografía. Los antecedentes de sibilancias, disnea o tos pueden indicar un asma. El dolor de cadera, rodilla o pierna se suele asociar a los problemas ortopédicos. El asma y los problemas ortopédicos pueden necesitar un tratamiento o la modificación de los programas de ejercicio prescritos, de forma que es importante su identificación durante la valoración inicial. Las mujeres con sobrepeso que sufren un síndrome del ovario poliquístico pueden tener irregularidades menstruales.

**HALLAZGOS DE LABORATORIO Y DETECCIÓN SELECTIVA DE LABORATORIO.** Una detección cuidadosa de la hipertensión con un manguito de presión del tamaño adecuado es importante. La acantosis nigricans sugiere resistencia a la insulina (fig. 44-3). Los estadios de Tanner son útiles para identificar los casos de adrenarquía prematura. El hirsutismo, la calvicie



Figura 44-3. Acanthosis nigricans. (De Gagagan S: Child and adolescent obesity. *Can Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2004; 34: 6-43.)

de patrón masculino y el acné grave se describen en el síndrome del ovario poliquístico. Las pruebas de detección selectiva de laboratorio recomendadas para la valoración inicial del niño con sobrepeso se recogen en la tabla 44-5. La tabla 44-4 recoge los hallazgos de la anamnesis y la exploración física y los datos de laboratorio en las patologías asociadas.

**TRATAMIENTO.** El éxito del tratamiento de la obesidad plantea dificultades y sus objetivos dependen de la edad del niño y la gravedad de las complicaciones del sobrepeso. Los niños siguen creciendo, de forma que una limitación severa de la ingesta calórica y una pérdida notable de peso pueden resultar perjudiciales. Con frecuencia es más razonable plantearse como objetivo mantener el peso más que perderlo. Conforme el niño aumenta de talla, el IMS se reducirá. Los intentos de pérdida de peso se recomiendan sólo en niños maduros a nivel esquelético o que tienen complicaciones graves derivadas de la obesidad. La pérdida de peso debería ser lenta (0,5 kg/semana o menos), dado que una pérdida más veloz exige dietas claramente restrictivas. Un objetivo inicial de reducir el 10% del peso se considera razonable porque se ha demostrado que esta magnitud de pérdida de peso mejora de forma significativa la salud global. Cuando se consigue este objetivo, se debería mantener este peso durante 6 meses antes de tratar una reducción mayor.

El éxito a largo plazo en la pérdida de peso es infrecuente en adultos, a pesar de la amplia variedad de dietas y productos comerciales. Existe una tendencia a recuperar el peso y adoptar comportamientos poco saludables por dietas fantasma repetidas. La aproximación que más éxitos consigue de cara a perder peso o mantenerlo es la que implica cambios en la forma de vida, que incluyen aumento de la actividad física y modificaciones en los estilos alimentarios. Se emplean abordajes similares para prevenir el aumento de peso en niños con riesgo de sobrepeso y para conseguir mantener el peso o perderlo en niños que lo sufren. Los tratamientos suelen combinar dietas, ejercicio, cambios de comportamiento, medicamentos y, en menos casos, cirugía. No se dispone de una opción de tratamiento clara y aceptada de forma universal, aunque existen algunos principios que se aceptan de forma general.

**TRATAMIENTO EN CONSULTA.** La prevención y tratamiento del sobrepeso infantil deben formar parte de las orientaciones anticipatorias que se realizan en las consultas de salud habituales, sobre todo en familias cuyos hijos tienen riesgo de sobrepeso (tabla 44-6). El cálculo y la representación anual del IMC identifican a los niños que sufren un aumento de peso rápido o un rebote de la obesidad precoz. Las normas anticipatorias incluyen discusión de los beneficios del aumento de actividad física o reducción del sedentarismo y la promoción de unos hábitos alimentarios saludables. La identificación de algunos estilos parentales concretos permite modificar el abordaje de los niños con sobrepeso. Un estilo de alimentación rígido y controlado puede hacer que el niño tenga menos apetencia por los alimentos más sanos. Por el contrario, los padres que tratan de evitar conflictos dejando que el niño decida sus opciones, pueden encontrarse que éstas son negativas a nivel nutricional. En el niño con sobrepeso los principios que se enuncian en la orientación anticipatoria deben ser reforzados porque son fundamentales para

TABLA 44-6. Normas anticipatorias: establecimiento de hábitos alimentarios saludables en niños

|   |
|---|
| No castigar a un niño durante las comidas en relación con la ingesta. La atmósfera emocional de las comidas es muy importante. Las interacciones durante las comidas deberían ser agradables y felices                  |
| No utilice el alimento como recompensa  |
| Los padres, hermanos y compañeros deben servir de modelos de ingesta saludable, probando alimentos nuevos y realizando una dieta equilibrada  |
| Los niños se deben exponer a una amplia gama de alimentos, sabores y texturas   |
| Se deben ofrecer los alimentos múltiples veces. La exposición repetida a alimentos que inicialmente no han gustado al niño romperá la resistencia   |
| Ofrecer al niño alimentos de baja densidad energética le ayuda a equilibrar la ingesta de energía   |
| Limitar el acceso a los alimentos aumentará el gusto del niño por este alimento en lugar de reducirlo   |
| Forzar al niño a tomar un determinado alimento condicionará que le guste menos. La reticencia del niño ante los alimentos nuevos es normal y esperable  |
| Los niños suelen ser más conscientes de la saciedad que los adultos, de forma que se debe dejar que respondan a la misma y que ellos determinen las raciones que desean. No se debe forzar al niño a «limpiar el plato» |

Adaptada de ESenton D: Role of parents in the determinaron of food preferences of children and the development of obesity. *Int J Obes relat Metab Disord* 2004;28:858-869. Copyright 2004. Repro-ducida con autorización de Macmillan Publishers Ltd.

que el niño consiga perder peso con éxito. Los cambios de conducta de toda la familia se deben centrar en reducir la actividad sedentaria, fomentar la actividad física, mejorar la nutrición, analizar las prácticas poco saludables (comida rápida, saltarse comidas) y mejorar las interacciones familiares. Medidas útiles en este proceso educativo incluyen el uso de diarios de comidas y actividades, que le permiten al médico conocer las prácticas alimentarias y los horarios de las familias muy ocupadas y le dan oportunidad de educar a la familia sobre el tamaño de las raciones y la ingesta de bebidas dulces. Mediante la identificación de los obstáculos para la asistencia se pueden sentar objetivos más dirigidos. Por ejemplo, en lugar de plantearse como objetivo «comer menos», puede ser mejor «encontrar un alimento que la familia pueda preparar junta y congelar para comerlo otro día de la semana». Reconocer la falta de recursos para conseguir alimentos sanos puede permitir la remisión de la familia para un grupo de cooperación en alimentación que puede explicar alternativas saludables a menor precio. Muchos padres carecen de conocimientos sobre la forma de elaborar los alimentos o tienen una capacidad parental inadecuada. Otros viven en comunidades inseguras, en las que el acceso a los campos de juego u otras actividades recreativas queda limitado por las preocupaciones sobre la seguridad. Recoger un listado de los recursos comunitarios que pueden superar estas barreras tiene una gran importancia para la estrategia de tratamiento global. Identificar objetivos pequeños, que sea posible conseguir, suele fomentar los buenos resultados y el cumplimiento posterior. El seguimiento regular del paciente y su familia con revaloración de los objetivos e identificación de las posibles barreras al cumplimiento del plan resultan extremadamente importantes. Por desgracia, el tratamiento en consulta no suele tener éxito porque se necesitan muchas consultas de seguimiento y no se abonan este tipo de servicios. El abordaje multidisciplinario y de base comunitaria del sobre peso puede tener más éxito para conseguir el cambio en la familia.

**ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO DE BASE COMUNITARIA.** Los programas comunitarios para informar a las familias sobre los hábitos alimentarios sanos para cada edad y la planificación del tamaño de las raciones, disminución del «tiempo de pantalla» y abordajes para mejorar la actividad física son un importante servicio para las familias con niños en riesgo de desarrollar sobre peso o que sufren ya un sobre peso leve a moderado sin patologías asociadas. Los niños y adolescentes con sobre peso importante y complicaciones derivadas de la obesidad deberían ser tratados por un equipo multidisciplinario. Los modelos de tratamiento que se emplean en la mayor parte de los centros pediátricos incluyen tratamientos conductuales de base familiar, que son los únicos con eficacia demostrada a largo plazo. En los equipos se pueden incorporar médicos, psicólogos, dietistas, especialistas en ejercicio (fisioterapeuta, fisiólogo del ejercicio, educador), enfermero y otros asesores. El tratamiento incluye asesoramiento dietético, ejercicio y terapia con-

ductual. Los psicólogos analizan la existencia de problemas de base en las familias que pudieran justificar el sobre peso del niño, problemas derivados de complicaciones de salud por el sobre peso y las barreras para la adaptación con éxito a estilos de vida más saludables. Cuando se identifican los problemas, los psicólogos y asesores emplean métodos de terapia cognitiva conductual y familiar para abordarlos. Los métodos usados incluyen refuerzo positivo, cambios en el entorno familiar y doméstico, automonitorización, determinación de objetivos, establecimiento de contratos y formación en la capacidad parental. Los trastornos patológicos asociados, como los trastornos alimentarios, la depresión y la ansiedad, pueden tratarse de un modo más eficaz en este entorno multidisciplinario. Los especialistas en ejercicio pueden ayudar a que el niño con sobre peso realice actividad física de una forma divertida y adecuada a su edad y compensar la deficiencia derivada del sobre peso, como la falta de forma física, los trastornos ortopédicos (enfermedad de Blount, deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral) o la debilidad muscular. La rehabilitación formal se necesita en algunos pacientes con sobre peso muy importante por los años de inactividad con falta de forma muscular y problemas ortopédicos asociados.

A nivel social se debe plantear el problema de la obesidad en las escuelas, en la industria y también por parte del gobierno (tabla 44-7).

**ASESORAMIENTO DIETÉTICO.** Las recomendaciones para conseguir una ingesta saludable deben ser específicas según la edad y lo bastante flexibles como para adaptarse a las preferencias étnicas y familiares de tipo alimentario (v. caps. 41 y 42). En los niños en edad de gatear limitar la ingesta de bebidas edulcoradas suele ser la estrategia inicial más útil. La AAP (Asociación Americana de Pediatría) recomienda una ingesta máxima de 120-180 ml de zumo de frutas diarios en niños de 1-6 años y 240-360 ml para niños de 7-18 años. Otras intervenciones sencillas incluyen usar leche desnatada en niños mayores de 2 años y garantizar que se consumen alimentos muy diversos, incluidos opciones con poca densidad calórica, y que se limitan los tentempiés entre las comidas. En los niños en edad preescolar se deben limitar las bebidas edulcoradas y los padres deben ser ofreciéndoles alimentos sanos. Los padres deben recibir formación sobre los abordajes para tratar el rechazo de un alimento cuando se modifica la dieta. A menudo es preciso exponer al niño más de 10 veces seguidas a un alimento nuevo antes de que lo acepte como parte de su dieta normal. Cuando el niño llega a la edad escolar, los horarios apretados y la exposición a los anuncios sobre alimentos suelen incrementar la ingesta de comida rápida. La educación sobre la planificación de las comidas y la importancia de las comidas en familia para mantener la estructura familiar puede reducir el número de veces que el niño come fuera de casa. Incorporar al niño en la elección y preparación de sus comidas le ayuda a aprender hábitos alimentarios más saludables. Los adolescentes también son víctimas de sus horarios apretados y, dada su creciente independencia, también existen más riesgos de que desarrollen hábitos alimentarios poco saludables, como saltarse comidas y seguir dietas «milagro». Animar a los niños a realizar un buen desayuno y enseñarles los principios de una nutrición equilibrada (comer alimentos de todos los grupos) son estrategias útiles para el adolescente con sobre peso.

Las restricciones dietéticas más estrictas sólo se deberían utilizar en programas supervisados. Algunos centros han descrito éxito con intervenciones dietéticas específicas, como la dieta de ayuno modificado que conserva las proteínas, que se suele emplear en el hospital con ingreso o bien de forma ambulatoria bajo una estrecha supervisión. Una dieta extremadamente baja en calorías (800 kcal/día) se aplica a niños con obesidad importante que deben perder peso con rapidez. La dieta pobre en hidratos o con contenido controlado en los mismos consigue una mayor pérdida de peso que las dietas pobres en grasa en adolescentes. Los estudios con adultos muestran que la pérdida de peso es similar con esta dieta y otras, de forma que no está claro el beneficio. Los planes de nutrición que se basan en el índice glucémico de los alimentos han resultado muy prometedores en niños con sobre peso. El índice glucémico se basa en la respuesta de la insulina frente a los hidratos de carbono, de forma que los hidratos simples tienen índices glucémicos más elevados, y por ello menos deseables, en comparación con los hidratos de carbono complejos, como las verduras distintas del almidón y los cereales integrales. Los equipos multidisciplinarios y los dietistas se suelen centrar en identificar áreas problemáticas en la dieta habitual del niño y su familia y posteriormente les enseñan alternativas alimentarias

TABLA 44-7. Sugerencias propuestas para prevenir la obesidad

|   |  |
|---|--|
| <b>GESTACIÓN</b><br>Normalizar el índice de masa corporal antes de la gestación<br>No fumar<br>Mantener un programa de ejercicios moderado, según tolerancia<br>Controlar bien la glucemia en la diabetes gestacional   |  |
| <b>POSPARTO Y LACTANCIA</b><br>Optar por la lactancia materna durante un mínimo de 3 meses<br>Retrasar la introducción de alimentos sólidos y líquidos dulces   |  |
| <b>FAMILIAS</b><br>Realizar las comidas en un lugar y a una hora fijos<br>No se salte comidas, sobre todo el desayuno<br>No ponga la televisión durante las comidas<br>Use platos pequeños y no acerque las fuentes de servir a la mesa<br>Evite los alimentos dulces o grasos innecesarios y las bebidas gaseosas<br>No ponga televisiones en los dormitorios infantiles: limite el tiempo de visualización de la televisión y de uso de videojuegos   |  |
| <b>COLEGIOS</b><br>Elimine las máquinas de caramelos y galletas<br>Revise el contenido de las máquinas expendedoras de alimentos y sustitúyalos por alimentos más saludables<br>Instale fuentes de agua<br>Eduque a los profesores, sobre todo de educación física y ciencias, sobre la nutrición básica y los beneficios de la actividad física<br>Eduque a los niños desde preescolar a bachillerato sobre las dietas y formas de vida más adecuadas<br>Exija unos mínimos de educación física, que deben incluir 30-45 minutos de ejercicio intenso 2-3 veces por semana<br>Estimule el uso del «autobús a pie», en el que un grupo de niños acude al colegio caminando bajo la vigilancia de un adulto  |  |
| <b>COMUNIDADES</b><br>Aumente los centros para practicar ejercicio en familia o con amigos y los lugares de juego para niños de todas las edades<br>Desaconseje el uso de ascensores y escaleras mecánicas<br>Aporte información para poder comprar y preparar versiones más sanas de los alimentos propios de cada cultura   |  |
| <b>PROFESIONALES SANITARIOS</b><br>Expliquen las causas biológicas y genéticas que contribuyen a la obesidad<br>Establezca expectativas adecuadas para la edad del peso en niños<br>Trabaje para que la obesidad se considere una enfermedad para estimular un reconocimiento precoz, el reembolso por la asistencia y la voluntad y capacidad de tratarla  |  |
| <b>INDUSTRIA</b><br>Exija un etiquetado sobre la composición nutricional adecuado en los productos infantiles (p. ej., alimentos ligeros verdes o rojos con tamaño de las porciones)<br>Estimule la comercialización de videojuegos interactivos en los que los niños tengan que hacer ejercicio para poder jugar<br>Use personajes famosos para realizar anuncios dirigidos a los niños sobre alimentos saludables y para fomentar el desayuno y las comidas regulares   |  |
| <b>AGENCIAS GUBERNAMENTALES Y REGULADORAS</b><br>Clasifique la obesidad como enfermedad legal<br>Encuentre nuevas formas de financiación de programas de vida saludable (p. ej., devolución de los impuestos sobre alimentos/bebidas)<br>Fomente programas financiados por el gobierno que estimulen el consumo de verduras y frutas frescas<br>Aporte incentivos económicos a la industria para que desarrollen productos más saludables y para educar al consumidor sobre el contenido de los productos<br>Aporte incentivos económicos a las escuelas para iniciar programas nuevos de actividad física y nutrición<br>Permita la deducción de impuestos por el coste de los programas de adelgazamiento y ejercicio.<br>Dote de fondos a los planificadores de las ciudades para que introduzcan circuitos de bicicleta, carreras o para caminar<br>Prohíba que se anuncien alimentos rápidos para niños preescolares y limite los anuncios dirigidos a los escolares |  |
| <b>De Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt H, y cols.: Consensus statement: Childhood obesity. <i>J Clin Endocrinol Metabol</i> 2005;90:1871-18</b>   |  |

y patrones de ingesta más saludables. Este abordaje genera un cambio mantenido para toda la vida, que resulta más útil que una dieta restrictiva, que suele conseguir resultados que no perduran y vuelve a asociarse a un nuevo aumento de peso. Un abordaje útil que se aplica en niños preescolares y preadolescentes es la *dieta del semáforo*. Los alimentos se agrupan en función de su densidad calórica y en nutrientes y el color indica la frecuencia de consumo recomendado (tabla 44-8). Se ha diseñado para tratar de limitar las calorías, pero al tiempo que se garantiza

TABLA 44-8. Plan dietético «SEMAFORO»

| COLOR              | AUMENTOS VERDES  | ALIMENTOS AMARILLOS                                       | ALIMENTOS ROJOS                           |
|--------------------|--|---|---|
| Calidad            | Bajos en calorías, ricos en fibra, pobres en grasa, densos en nutrientes | Densos en nutrientes, pero más ricos en calorías y grasas | Ricos en calorías, azúcar y grasa         |
| Tipos de alimentos | Frutas, verduras   | Carnes magras, lácteos, cereales, almidones               | Carnes grasas, azúcares, alimentos fritos |
| Cantidad           | Ilimitada  | Limitada  | Infrecuente o evitarlos                   |

un buen equilibrio de nutrientes y una adaptación sencilla a las etnias concretas y los planes de nutrición, por ejemplo las dietas pobres en hidratos de carbono o índice glucémico.

**ACTIVIDAD FÍSICA.** Reducir la actividad sedentaria es fundamental para controlar el peso. El aumento de la actividad no sólo incrementa el gasto de calorías, sino que también parece reducir el apetito. En niños menores de 2 años, la AAP recomienda evitar la televisión y los ordenadores. Los niños entre 2 y 18 años deberían ver <2 horas diarias de pantalla (televisión, juegos de vídeo, ordenador) y se deben eliminar las televisiones de las habitaciones infantiles. Reforzar este cambio de conducta resulta complicado salvo que toda la familia reduzca la actividad sedentaria y el tiempo de pantalla. Los niños utilizan ordenadores para sus deberes y este tiempo se debe tener en consideración a la hora de establecer recomendaciones. Aunque puede resultar útil prescribir un régimen de ejercicio, la consulta ambulatoria ofrece pocas opciones de realizar esta orientación. Se pueden plantear medidas sencillas, como paseos diarios. En los niños con un sobrepeso importante, los problemas de tolerancia del ejercicio pueden obligar a remitirlo a un médico experto o fisioterapeuta para conseguir un régimen gradual de ejercicios que resulte seguro. En algunas familias puede tener mucha importancia la identificación de oportunidades de mejorar la actividad física en la comunidad.

**MEDICAMENTOS.** En ocasiones está indicado el tratamiento farmacológico como complemento a la dieta y la actividad física en los adultos con sobrepeso y complicaciones derivadas de la obesidad (tabla 44-9). Los medicamentos se reservan en los niños y adolescentes con sobrepeso para casos con complicaciones médicas importantes. El uso de sibutramina, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina, no se recomienda en menores de 16 años. Orlistat, un inhibidor de

TABLA 44-9. Medicamentos que se utilizan para el adelgazamiento en adultos

| FARMACO                    | MECANISMO DE ACCIÓN   | EFFECTOS SECUNDARIOS   |
|----------------------------|---|--|
| Sibutramina <sup>a</sup>   | Supresor del apetito: inhibidor combinado de la recaptación de noradrenalina y serotonina | Modesto aumento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial<br>nerviosismo, insomnio |
| Fentermina <sup>a</sup>    | Supresor del apetito: amina simpaticomimética   | Cardiovasculares, digestivos   |
| Dietilpropión <sup>a</sup> | Supresor del apetito: amina simpaticomimética   | Palpitaciones, taquicardia, insomnio, digestivos   |
| Orlistat <sup>a</sup>      | Inhibidor de la lipasa, reduce la absorción de la grasa                                   | Diarrea, flatulencia, borborigmos dolor abdominal, dispepsia                             |
| Bupropión                  | Supresor del apetito: mecanismo desconocido   | Parestesias, insomnio, sistema nervioso central, efectos sistémicos                      |
| Fluoxetina                 | Supresor del apetito: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina                 | Agitación, nerviosismo, digestivos   |
| Sertralina                 | Supresor del apetito: inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina                 | Agitación, nerviosismo, digestivos   |
| Topiramato                 | Mecanismo desconocido   | Parestesias, cambios del gusto   |
| Zonisamida                 | Mecanismo desconocido   | Somnolencia, vértigo, náuseas  |

<sup>a</sup>Aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) para el adelgazamiento.  
<sup>b</sup>Protocolo IV de refuerzo de la administración de fármacos.  
De Snow V, Barry P, Fitterman N, y cols.: Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: A clinical practice guideline del American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005;142:525-531.

la lipasa intestinal, ha resultado eficaz en niños mayores de 12 años, pero sus efectos secundarios de tipo digestivo como diarrea y dolor abdominal son frecuentes y sus posibles efectos sobre la absorción de vitaminas liposolubles y minerales en adolescentes en crecimiento suponen una preocupación. Topiramato, un antiepiléptico, tiene notables efectos anorexígenos. Actualmente se usa mucho en los adultos para conseguir el adelgazamiento y puede tener utilidad en algunos grupos pediátricos seleccionados. La metformina se está estudiando en adultos y parece fomentar el adelgazamiento y prevenir el desarrollo del síndrome metabólico. Aunque parece que la metformina tiene cierta eficacia para conseguir adelgazamiento y cambios del estilo de vida, el octreótido ha resultado prometedor para el control del peso en niños con obesidad de origen hipotalámico. El rimonabant, un antagonista del receptor de tipo 1 de los cannabinoides, ha resultado eficaz para reducir el peso en adultos obesos y también ha reducido los parámetros metabólicos anormales. En este momento, el uso de fármacos para tratamiento de niños y adolescentes con sobrepeso tiene utilidad marginal, con riesgos poco definidos y se debería reservar para los ensayos clínicos.

Los suplementos de herbolario y dietéticos para conseguir adelgazar se comercializan mucho. Por tanto, comentar sus riesgos y beneficios debe formar parte de la educación y asesoramiento de los pacientes. Los adolescentes muestran una especial tendencia a usar fármacos de herbolario o fármacos de venta sin receta y también a realizar actividades poco seguras, como purgarse. Existen algunas pruebas de que se puede conseguir un adelgazamiento modesto con la ingesta de efedra-caféina, pero el riesgo de efectos adversos psiquiátricos, autónomos o digestivos, de convulsiones y de palpitaciones cardíacas ha llevado a retirararlo del mercado de EE.UU. Otras sustancias populares incluyen cromo., ácido linoleico, ginseng, glucomanano, té verde, ácido hidroxicitrírico, L-carnitina, psyllium, piruvato y flor de San Juan, pero no se dispone de pruebas suficientes sobre su eficacia o seguridad.

**CIRUGÍA BARIÁTRICA.** La cirugía bariátrica muestra cierto grado de eficacia en adolescentes, pero la seguridad a largo plazo no se ha valorado de forma adecuada. En EE.UU. la derivación gástrica en Y de Roux es una de las intervenciones quirúrgicas para control del peso. Esta intervención consiste en colocar grapas en el estómago para limitar el volumen de alimento que puede entrar de forma cómoda y se combina con la anastomosis entre un asa de yeyuno y el estómago, para provocar malabsorción. Se suelen conseguir pérdidas de peso que se aproximan al 60-70% del exceso de peso corporal. Se ha demostrado que esta intervención es segura y eficaz en poblaciones pediátricas seleccionadas, pero es una operación permanente y obliga a introducir cambios notables en la forma de vida y los hábitos alimentarios. Además, es obligatorio controlar posibles complicaciones nutricionales porque se han descrito deficiencias de hierro, vitamina B<sub>12</sub>, folato, tiamina, vitamina D y calcio. Se han descrito algunos casos de encefalopatía de Wernicke cuando los pacientes no han seguido las recomendaciones de suplementos dietéticos tras la intervención. También se han descrito casos de beriberi seco tras la cirugía bariátrica en niños. En las niñas adolescentes que se plantean futuros embarazos, la deficiencia de folato es un riesgo especialmente importante. Las recomendaciones de la American Pediatric Surgical Association recomiendan plantearse la cirugía exclusivamente en niños con IMC >40 y que tengan complicaciones médicas por la obesidad tras haber fracasado con un programa de control multidisciplinario del peso de 6 meses de evolución. La valoración, la intervención y la asistencia posteriores se deben realizar en un centro de atención terciaria con experiencia en el cuidado de los niños con sobrepeso y sus familias. Se dispone de intervenciones menos invasivas que la derivación gástrica en Y de Roux, como la banda gástrica ajustable, que sólo funciona mediante restricción externa gástrica. En los ensayos europeos y australianos se ha conseguido con esta técnica una pérdida de peso próxima al 40-50% del exceso. Un beneficio de esta banda es que se puede eliminar.

Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J, et al: The metabolic syndrome: A new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059-1062.

American Academy of Pediatrics: The use and misuse of fruit juice in pediatrics. *Pediatrics* 2001;107:1210-1213.

American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Prevention of pediatric overweight and obesity. *Pediatrics* 2003;112:424-430.

Centers for Disease Control and Prevention: Overweight among students in grades K-12—Arkansas, 2003-04 and 2004-05 school years. *MMWR* 2006;55:5-8.

Centers for Disease Control and Prevention National Health and Nutrition Examination Survey: [http://www.cdc.gov/nchs/about/nhanes/growthcharts/cinical\\_charts.htm](http://www.cdc.gov/nchs/about/nhanes/growthcharts/cinical_charts.htm).

Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, et al: Effect of orlistat on weight and body composition in obese adults. *JAMA* 2005;293:2873-2883.

Cook S: The metabolic syndrome: Antecedent of adult cardiovascular disease in pediatrics. *J Pediatr* 2004;145:427-430.

Cormier-Daire V, Molinari F, Rio M, et al: Cryptic terminal deletion of chromosome 9q34: A novel cause of syndromic obesity in childhood? *J Med Genet* 2003;40:300-303.

Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention: Public health strategies for preventing and controlling overweight and obesity in school and worksite settings. *MMWR* 2005;54:1-12.

Dietz WH: Physical activity recommendations: Where do we go from here? *J Pediatr* 2005;146:719-720.

Dietz WH, Robinson TN: Overweight children and adolescents. *N Engl J Med* 2005;352:2100-2109.

Ebbeling CB, Feldman HA, Osganian SK, et al: Effects of decreasing sugar-sweetened beverage consumption on body weight in adolescents: a randomized, controlled pilot study. *Pediatrics* 2006;117:673-680.

Ebbeling CB, Sinclair KB, Pereira MA, et al: Compensation for energy intake from fast food among overweight and lean adolescents. *JAMA* 2004;291:2828-2832.

Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, et al: Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003;348:1085-1094.

Gagan S: Child and adolescent obesity. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2004;34:1-48.

Graham TE, Yang Q, Blüher M, et al: Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006;354:2552-2562.

Guo SS, Wu W, Chumlea WC, et al: Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2002;76:653-658.

Hallal PC, Wells JC, Reichert FF, et al: Early determinants of physical activity in adolescence: prospective birth cohort study. *BMJ* 2006;332:1002-1005.

Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, et al: A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006;312:279-283.

Inge TH, Krebs NF, Garcia VF, et al: Bariatric surgery for severely overweight adolescents: Concerns and recommendations. *Pediatrics* 2004;114:217-223.

Lancet: Carbohydrates: how low can you go? *Lancet* 2006;367:880-881.

Lancet: Curbing the obesity epidemic. *Lancet* 2006;367:1549.

Lawson ML, Kirk S, Mitchell T, et al: One-year outcomes of Roux-en-Y gastric bypass for morbidly obese adolescents: a multicenter study from the Pediatric Bariatric Study Group. *J Pediatr Surg* 2006;41:137-143.

Lean M, Finer N: ABC of obesity. Management: part II—drugs. *BMJ* 2006;333:794-797.

McGarvey E, Keller A, Forrester M, et al: Feasibility and benefits of a parent-focused preschool child obesity intervention. *Am J Public Health* 2004;94:1490-1495.

Meyre D, Bouatia-Naji N, Tounian A, et al: Variants of *ENPP1* are associated with childhood and adult obesity and increase the risk of glucose intolerance and type 2 diabetes. *Nat Genet* 2005;37:863-867.

Miech RA, Kumanyika SK, Stettin N, et al: Trends in the association of poverty with overweight among US adolescents, 1971-2004. *JAMA* 2006;295:2385-2393.

Owen CG, Martin RM, Whincup PH, et al: Effect of infant feeding on the risk of obesity across the life course: A quantitative review of published evidence. *Pediatrics* 2005;115:1367-1377.

Pagotto U, Pasquali R: Fighting obesity and associated risk factors by antagonizing cannabinoid type 1 receptors. *Lancet* 2005;365:1363-1364.

Pereira MA, Swain J, Goldfine AB, et al: Effects of a low-glycemic load diet on resting energy expenditure and heart disease risk factors during weight loss. *JAMA* 2004;292:2482-2490.

Perusse L, Rankinen T, Zuberi A, et al: The human obesity gene map: The 2004 update. *Obesity Res* 2005;13:381-481.

Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, et al: Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. *JAMA* 2006;295:761-775.

Quattrin T, Liu E, Shaw N, et al: Obese children who are referred to the pediatric endocrinologist: Characteristics and outcome. *Pediatrics* 2005;115:348-351.

Reilly JJ: Physical activity and obesity in childhood and adolescence. *Lancet* 2005;366:268-269.



- Riley MR, Bass NM, Rosenthal P, et al: Underdiagnosis of pediatric obesity and under screening for fatty liver disease and metabolic syndrome by pediatricians and pediatric subspecialists. / *Pediatr* 2005;147:839-842.
- Snow V, Barry P, Fitterman N, et al: Pharmacologic and surgical management of obesity in primary care: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2005;142:525-531.
- Speiser PW, Rudolf MCJ, Anhalt 14, et al: Consensus statement: Childhood obesity... / *Clin Endocrinol Metabol* 2005;90:1871-1 887.
- Washington R: One way to decrease an obesogenic environment. / *Pediatr* 2005;147:417-418.
- Weiss R, DiIura J, Burgert TS, et al: Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004;350:2362-2374.
- Zeller M, Daniels S: The obesity epidemic: Family matters. / *Pediatr* 2004;145:3-4.

## Capítulo 45 ■ Deficiencia y exceso de vitamina A

Maija H. Zile

**INTRODUCCIÓN A LAS VITAMINAS.** Las vitaminas son compuestos orgánicos esenciales que se necesitan en cantidades muy pequeñas (micronutrientes) y participan en funciones esenciales para el organismo, como el crecimiento, el mantenimiento de la salud y el metabolismo. Una vitamina puede realizar varias funciones. Como nuestro organismo no puede sintetizar las vitaminas, se deben aportar en la dieta o a modo de suplementos. Las ingestas de referencia en la dieta (IRD) para los lactantes y niños se resumen en la tabla 41-2. Las vitaminas no se parecen a nivel químico. Según sus propiedades químicas, se clasifican en hidrosolubles y liposolubles y los dos grupos se manejan de forma distinta en el cuerpo. Las vitaminas hidrosolubles (salvo la vitamina C) pertenecen al complejo B. Los estados de deficiencia son raros en los países desarrollados, salvo en algunas poblaciones empobrecidas (v. cap. 43) o por errores en la preparación de los alimentos, pero son frecuentes en muchos países en vías de desarrollo y a menudo se asocian a una malnutrición global (v. cap. 43). En clínica las deficiencias de vitaminas se pueden encontrar como complicaciones en niños con diversos trastornos y enfermedades crónicas. La información obtenida en la historia clínica sobre los hábitos dietéticos puede ser importante para reconocer estos posibles problemas nutricionales. Salvo en el caso de las vitaminas A y D es raro que se produzca toxicidad por una ingesta excesiva de vitaminas. Las fuentes alimentarias, las funciones y los síntomas asociados a la deficiencia y exceso de las vitaminas se resumen en las tablas 45-1 y 48-1.

**VITAMINA A.** La vitamina A es un micronutriente esencial porque no se puede generar de novo por los animales. Se debe obtener de las plantas en forma de carotenoides pro-vitamina A: los carotenos  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ ; y de la [3-criploxantina. Estas sustancias se pueden convertir en vitamina A dentro del organismo.

El término *vitamina A* alude al retinol *todo-trans*, la forma alcohol de la vitamina. La forma de depósito de la vitamina A es retinil palmitato; la forma aldehído de la vitamina A, el retinal, interviene en la vista. El metabolito con más importancia fisiológica de la vitamina A es su derivado ácido, el ácido retinoico. El ácido retinoico actúa a nivel de los genes como un ligando para factores de transcripción nucleares específicos; por tanto, los receptores de los retinoides regulan muchos genes implicados en actividades biológicas fundamentales de las células. En el término *retinoides* se incluyen compuestos naturales y sintéticos con actividad de vitamina A y se suele usar en el contexto de la actividad de la vitamina A a nivel genético.

**Absorción, transporte, metabolismo y almacenamiento.** El cuerpo adquiere vitamina A en forma de vitamina A preformada (en general como ésteres) o como carotenoides pro-vitamina A. En EE.UU. los cereales y las verduras aportan aproximadamente un 55% de la ingesta alimentaria de esta vitamina y la carne y los lácteos aportan aproximadamente el 30%. La vitamina A y las provitaminas A son liposolubles y su absorción depende de la presencia de una cantidad de proteínas y lípidos adecuada en la comida. Las enfermedades intestinales crónicas o

los síndromes de malabsorción de lípidos pueden asociarse a una deficiencia de vitamina A. Las provitaminas A ingeridas y absorbidas se convierten en moléculas de vitamina A en el intestino delgado gracias a una enzima que degrada carotenos, la dioxigenasa; el  $\beta$ -caroteno aporta el doble de actividad de la vitamina A que otras provitaminas de este grupo. El procesamiento posterior en el enterocito implica la esterificación de la vitamina A a retinil palmitato y su incorporación a los quilomicrones, que posteriormente se liberan a la linfa y son transportados por la circulación para ser almacenados en el hígado y transportados a otros tejidos. En el momento del nacimiento el contenido hepático en esta vitamina A es bajo, pero suele aumentar 60 veces durante los 6 primeros meses de la vida. Si el niño en crecimiento realiza una dieta equilibrada y consigue esta vitamina de diversas fuentes alimentarias ricas en vitamina A o sus provitaminas (v. tabla 45-1), el riesgo de deficiencia será pequeño. Sin embargo, incluso una deficiencia subclínica de esta vitamina puede tener consecuencias graves.

La vitamina A almacenada se libera del hígado a la circulación como retinol ligado a una proteína de transporte específica, la proteína transportadora de retinol (RBP), que se une a la proteína de transporte de la hormona tiroidea, transtirelina; este complejo reparte el retinol (además de la hormona tiroidea) a los tejidos. Las concentraciones normales de retinol son 20-50  $\mu\text{g/dl}$  en lactantes y 30-225  $\text{pg/dl}$  en niños mayores y adultos. Los carotenoides de provitamina A no escindidos en el intestino se incorporan también a los quilomicrones y se transportan a diversos tejidos. La malnutrición, sobre todo la deficiencia de proteínas, puede ocasionar una deficiencia de vitamina A por las alteraciones en la síntesis de la proteína transportadora de retinol. Sin embargo, si se aporta vitamina A en la dieta, aunque no haya RBP esta se transportará a los tejidos mediante los quilomicrones y aliviará de forma casi completa los síntomas de la deficiencia de vitamina A. En los países en vías de desarrollo la deficiencia subclínica o clínica de zinc puede incrementar el riesgo de deficiencia de vitamina A. También existen pruebas de una ingesta de zinc marginal en los niños en EE.UU.

**Función y mecanismo de acción.** Se necesita la vitamina A durante todo el ciclo vital, desde la embriogénesis. Salvo por su papel en la vista, las acciones pleiotrópicas de este micronutriente incluyen muchas funciones sistémicas mediadas a nivel génico por el ácido retinoico *todo trans* (AR), que es un ligando para factores de transcripción nucleares específicos, los receptores de retinoides RAR y RXR. Cuando se activan en presencia de AR, los receptores de retinoides se ligan a genes diana con sitios de reconocimiento específicos. Por tanto, la vitamina A interviene, a través de su forma activa, el ácido retinoico, en la regulación de muchos genes implicados en actividades biológicas fundamentales de las células, como la división, la muerte y la diferenciación celular. De este modo se afectan muchos procesos fisiológicos, como la reproducción, el crecimiento, el desarrollo embrionario y fetal y el desarrollo óseo, además de las funciones respiratoria, digestiva, hematopoyética e inmunitaria. La importancia en la función inmunitaria y defensiva del huésped tiene especial importancia en los países en vías de desarrollo, donde la administración de suplementos o tratamientos con vitamina A reduce la morbilidad por diversos procesos, como el sarampión (v. cap. 122). El ácido retinoico es una de las moléculas transductoras de señales más importantes en la ontogenia en vertebrados.

La función mejor conocida de la vitamina A es su papel no genómico en la visión. La retina humana tiene dos sistemas de fotorreceptores distintos: los bastones, que contienen rodopsina y pueden detectar la luz de baja intensidad; y los conos, que contienen yodopsina y pueden detectar los distintos colores. La forma aldehído de la vitamina A, el retinal, es el grupo prostético de ambas proteínas visuales. El mecanismo de acción de la vitamina A en la vista se basa en la capacidad de su molécula de fotoisomerizarse (cambia de forma cuando se expone a la luz). Por tanto, cuando existe oscuridad con poca intensidad lumínica, se produce una isomerización del grupo prostético de la rodopsina, el *11-cis* retinal, a retinal *todo trans*, lo que genera una señal eléctrica que se transmite por el nervio óptico hasta el encéfalo y da lugar a la sensación visual.

### DEFICIENCIA DE VITAMINA A

**Manifestaciones clínicas.** Los síntomas más evidentes de deficiencia de vitamina A se relacionan con la necesidad de esta vitamina para mantener la función de los epitelios. En el intestino el epitelio

TABLA 45-1, Vitaminas A, del complejo B y C

| NOMBRES Y SINÓNIMOS  | CARACTERÍSTICAS  | ACCIÓN BIOQUÍMICA   | EFFECTOS DE LA DEFICIENCIA  | EFFECTOS DEL EXCESO   | FUENTES  |
|--|--|---|---|---|--|
| <b>VITAMINA A</b>  |  |   |   |   |  |
| Retinol (vitamina A); 1 p.g retinol = 33 UI de vitamina A = 1 EAR  | Liposoluble; estable con el calor; se destruye mediante oxidación, secado; la bilis se necesita para su absorción; se almacena en el hígado; protegido por la vitamina E                         | En la visión, como retinal, para la síntesis de los pigmentos visuales rodopsina y yodopsina; en el crecimiento, reproducción, desarrollo fetal y embrionario, crecimiento óseo, funciones inmunitarias y epiteliales a través del ácido retinoico como ligando de factores de transcripción nucleares específicos, que regulan los genes que participan en muchos procesos celulares fundamentales | Nictalopia; fotofobia, xeroftalmia, manchas de Bitot, conjuntivitis, queratomalacia que ocasiona ceguera; formación defectuosa de las epífisis óseas; defectos en el esmalte dentario; queratinización de las mucosas y la piel; crecimiento retrasado; alteraciones de la resistencia a la infección, anemia, incapacidad reproductora, malformaciones fetales | Anorexia, crecimiento lento, sequedad y agrietamiento de la piel, hepatoesplenomegalia, edema y dolor de los huesos largos, fragilidad ósea, hipertensión intracraneal, alopecia, carotenemia, malformaciones fetales | Hígado, aceites de hígado de pescado, lácteos, salvo la leche desnatada, yema de huevo, margarinas y leche desnatada enriquecidas, carotenoides de las plantas: verduras verdes, frutas y verduras amarillos |
| Provitaminas A: los pigmentos vegetales a, p y y carotenos y criptoxantina tienen una actividad de tipo retinol parcial: 12 u.g de (3-caroteno o 24 u.g de otros carotenos, o carotenoides por vitamina A = 1 [ig de retinol |  |   |   |   |  |
| <b>COMPLEJO DE LA VITAMINA B</b>   |  |   |   |   |  |
| Tiamina: vitamina B <sub>1</sub> (vitamina antiberiberi)   | Soluble en agua y alcohol; insoluble en grasas; estable en una solución ligeramente ácida, lábil al calor, álcalis y sulfitos  | Componente de la tiamina pirofosfato implicada en la descarboxilación oxidativa de los cc-cetoácidos, como el piruvato, y en las reacciones de transcetolación  | Beriberi, fatiga, irritabilidad, anorexia, estreñimiento, cefalea, insomnio, taquicardia, polineuritis, insuficiencia cardíaca, edema, aumento del ácido pirúvico en sangre   | Ninguno por la ingesta oral   | Carne, sobre todo de cerdo; cereales integrales o enriquecidos, legumbres; nueces, germen de trigo, hígado   |
| Riboflavina: vitamina B <sub>2</sub>   | Apenas soluble en agua, sensible a la luz y los álcalis; estable con el calor, los álcalis, la oxidación y los ácidos  | Componente de las enzimas de tipo flavoproteína en importantes reacciones de oxidación-reducción: metabolismo de los aminoácidos, los ácidos grasos y los hidratos de carbono y la respiración celular  | Ariboflavinosis; fotofobia; visión borrosa; picor y quemazón ocular, vascularización corneal, retraso del crecimiento, queilosis  | No es dañino  | Leche, queso; cereales integrales o estables enriquecidos; carne, pescado; huevos; verduras con hoja verde; hígado y otras carnes de órganos   |
| Niacina: nicotinamida, ácido nicotínico (vitamina antipelagra)   | Soluble en agua y alcohol; estable frente a los ácidos, álcalis, luz, calor y oxidación  | Elemento de NAD y NADP coenzimas de numerosas reacciones de oxidación y reducción   | Pelagra, síndrome por deficiencia de múltiples vitaminas del grupo B, diarrea, demencia, dermatitis   | El ácido nicotínico (no su amida) es vasodilatador, enrojecimiento y picor de la piel, hepatopatía  | Carne, pescado, aves; cereales integrales y enriquecidos; verduras verdes; cacahuetes; hígado; también por conversión de triptófano en niacina   |
| Formas activas de la vitamina B <sub>6</sub> : piridoxina, piridoxal, piridoxamina   | Hidrosoluble; se destruye por la luz ultravioleta y el calor   | Elemento de coenzimas implicadas en la descarboxilación, la transaminación, la transulfuración; metabolismo de los ácidos grasos, síntesis del hemo y metabolismo de la homocisteína  | Irritabilidad, convulsiones, anemia hipocrómica; neuritis periférica en pacientes tratados con isoniácida; oxaluria   | Neuropatía sensitiva (por dosis altas en suplementos, no alimentaria)   | Carne, pescado, aves; cereales integrales y reforzados; soja; nueces; patatas; frutas no cítricas; hígado y riñón  |
| Biotina  | Cristalizado a partir de la levadura; hidrosoluble   | Coenzimas carboxilasas; implicadas en la transferencia de CO <sub>2</sub>   | Dermatitis, seborrea; se inactiva por la avidina de la clara de huevo cruda   | Desconocido   | Ampliamente distribuida en los alimentos; productos animales, levaduras, hígado  |
| Ácido pantoténico  | Datos limitados sobre su estabilidad durante el cocinado y procesamiento de alimentos  | Componente de la coenzima A y la proteína transportadora de ácidos implicada en el metabolismo de los ácidos grasos   | Deficiencia inducida de forma experimental en humanos: irritabilidad, fatiga, molestias digestivas, parestesias, hormigueo, calambres musculares  | Desconocido   | Ampliamente distribuido en alimentos; ternera, aves, granos integrales, hígado y riñón, levadura, yema de huevo  |
| Folato: ácido fólico, folacina: un grupo de compuestos relacionados que contienen el anillo pteridina, ácido paraaminobenzoico y ácido glutámico; ácido pteroilglutámico   | Ligeramente hidrosoluble; lábil al calor, la luz y el ácido  | Implicado en la formación y metabolismo de las unidades de 1 carbono; participa en la síntesis de purinas, pirimidinas, nucleoproteínas, metabolismo de la homocisteína   | Anemia megaloblástica (lactancia, gestación): en general secundaria a una enfermedad malabsortiva, glositis, úlceras faríngeas, alteraciones inmunitarias   | Desconocido   | Verduras verdes, cereales enriquecidos, naranjas y otras frutas, legumbres, nueces, hígado, levadura   |
| Vitamina B <sub>12</sub> : cianocobalamina   | Ligeramente hidrosoluble; estable con el calor en solución neutral: lábil en soluciones ácidas o alcalinas; se destruye por la luz; el factor intrínseco gástrico es necesario para su absorción | Transferencia de unidades de 1 carbono en la purina y metabolismo del grupo metilo lábil; esencial para la maduración en la médula de los hematíes; metabolismo del tejido nervioso; metabolismo de la homocisteína; adenosilcobalamina es una coenzima para la metilmalonil coenzima A mutasa  | Escorbuto: mala cicatrización de las heridas, hemorragia gingival, petequias, equimosis, hiperqueratosis folicular, artralgias  | Desconocido   | Alimentos de origen animal: carnes musculares y de órganos; pescado; huevos; leche; queso; cereales enriquecidos, derivados de la soja fortificados  |
| <b>VITAMINA C</b>  |  |   |   |   |  |
| Ácido ascórbico, vitamina antiescorbuto  | Hidrosoluble; se oxida con facilidad, pero se acelera con el calor, la luz, los álcalis, las enzimas oxidativas, presencia de cobre o hierro   | Como antioxidante mantiene los iones Fe y Cu en estado reducido en las hidroxilasas implicadas en la síntesis de colágeno, metabolismo del colesterol y neurotransmisores; puede ser necesaria para mantener el folato en su forma reducida; facilita la absorción del Fe no hemo y la transferencia del Fe de la transferrina a la ferritina   | Anemia perniciosa por falta de absorción más que por carencia en la dieta; también secundaria a gastrectomía, enfermedad celiaca, lesiones inflamatorias del intestino delgado, tratamiento farmacológico a largo plazo (PAS, neomicina); aciduria metilmalónica; homodistinuria  | Efectos adversos en general poco graves; pueden incluir diarrea osmótica, síntomas digestivos, oxaluria   | Cítricos, tomates, bayas, cártamo, coliflor, brócoli, otras plantas del grupo de la coliflor, espinacas, patatas; la cocción la destruye   |

NAD(P), Nicotinamida adenina dinucleótido (fosfato); PAS, ácido para-aminosalicílico.

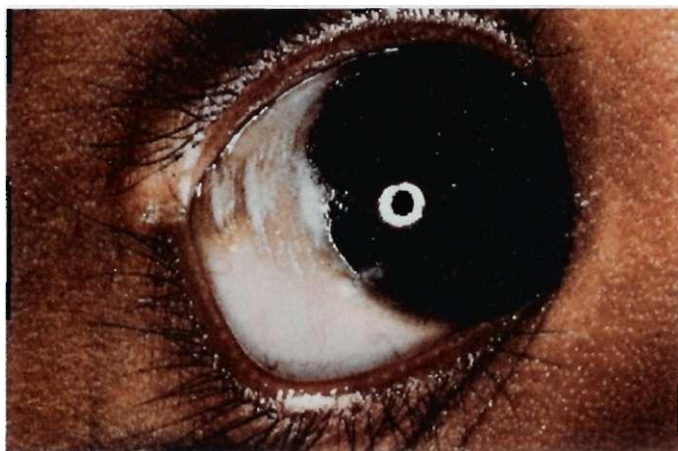


Figura 45-1. Manchas de Bitot con hiperpigmentación en un niño de 10 meses varón indonesio. (Oomen HAPC: Vitamin A deficiency, xerophthalmia and blindness. *Nutr Rev* 1974; 6: 161-166.)

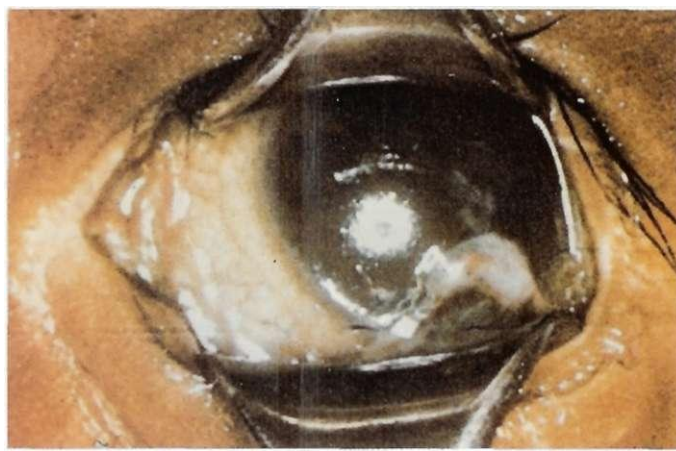


Figura 45-2. Xeroftalmia evolucionada con una córnea opaca y densa y algo de lesión en el iris en un varón de 1 año de edad. (Oomen HAPC: Vitamin A deficiency, xerophthalmia and blindness. *Nutr Rev* 1974; 6: 161-166.)

normal mucosecretor es una barrera eficaz frente al ataque por patógenos causantes de diarrea. Del mismo modo en la vía respiratoria es preciso un epitelio mucosecretor para eliminar los patógenos y sustancias tóxicas que se inhalan. Los cambios epiteliales dentro del aparato respiratorio pueden ocasionar obstrucción bronquial. Los cambios característicos secundarios a la deficiencia de vitamina A en el epitelio incluyen proliferación de células basales, hiperqueratosis y la formación de un epitelio escamoso estratificado queratinizado. La metaplasia escamosa de la pelvis renal, uréteres, epitelio vaginal y conductos pancreático y salival puede aumentar las infecciones de estas zonas. En la vejiga urinaria, la pérdida de integridad epitelial puede ser origen de piuria y hematuria. Los cambios epiteliales en la piel por deficiencia de vitamina A determinan placas descamativas secas e hiperqueratósicas, más frecuentes en los brazos, piernas, hombros y nalgas. La combinación de barreras epiteliales defectuosas frente a la infección, respuesta inmunitaria reducida y menor respuesta al estrés inflamatorio, secundarias todas a la deficiencia de vitamina A, puede ocasionar un retraso del crecimiento con graves problemas de salud en niños. Los signos más característicos y específicos de la deficiencia de vitamina A son las lesiones oculares. Las lesiones secundarias a la deficiencia de vitamina A se desarrollan de forma insidiosa y raramente se observan antes de los 2 años de edad. Un síntoma precoz es una adaptación tardía a la oscuridad; posteriormente al progresar la deficiencia de vitamina A se produce la **ceguera nocturna** por falta de retinal en el pigmento visual, la rodopsina, de la retina. La fotofobia es un síntoma frecuente. Al progresar la deficiencia de vitamina A, los tejidos epiteliales oculares sufrirán alteraciones graves.

La córnea protege al ojo del entorno y también es importante para la refracción de la luz. En la deficiencia precoz de vitamina A la córnea se queratiniza y se opacifica, siendo susceptible a la infección y aparece una capa de células secas y descamativas (**xeroftalmia**). En estadios posteriores se produce la infección, aparecen infiltrados linfocitarios y la córnea se arruga; esta degeneración irreversible (queratomalacia) conduce a la ceguera. La conjuntiva se queratiniza y aparecen placas (**manchas de Bitot** ffig. 45-1]), se deseca (**xerosis conjuntival**) y las glándulas lagrimales se queratinizan. El epitelio pigmentario, el componente estructural de la retina, también se queratiniza. Cuando degenera, los bastones y conos se quedan sin soporte, de forma que se rompen y el paciente queda ciego. La figura 45-2 muestra un caso de xeroftalmia evolucionada; la figura 45-3 muestra una xeroftalmia con lesiones oculares permanentes. Estas lesiones oculares afectan principalmente a pacientes jóvenes y son una causa fundamental de ceguera en los países en vías de desarrollo. Otros signos clínicos de deficiencia de vitamina A pueden incluir un retraso del desarrollo global, diarrea, susceptibilidad a las infecciones, ane-

mia, apatía, retraso mental e hipertensión intracraneal con amplia separación de los huesos craneales a nivel de las suturas. Pueden aparecer problemas de visión porque el sobrecrecimiento del hueso comprime el nervio óptico.

**Diagnóstico.** Las pruebas de adaptación a la oscuridad permiten valorar los primeros estadios de la deficiencia de vitamina A. Aunque las manchas de Bitot aparecen de forma temprana, las que se relacionan con una deficiencia activa de vitamina A se suelen limitar a los niños preescolares. La xeroftalmia es una lesión muy característica de la deficiencia de vitamina A. Hay que descartar con cuidado otras alteraciones oculares parecidas a las descritas con la deficiencia de vitamina A. Para detectar una situación marginal de la vitamina A se cuenta con tres indicadores útiles: citología de impresión conjuntiva, respuesta dosis relativa y respuesta dosis relativa modificada. Existe una prevalencia relativamente alta de situación marginal de la vitamina A en mujeres lactantes y gestantes. La concentración de retinol plasmático no es un indicador preciso de la situación de la vitamina A, salvo que la deficiencia sea grave y se deplecionen las reservas hepáticas.

Los valores normales de vitamina A son 20-60  $\mu\text{g/dl}$  y en la deficiencia esta concentración será  $<20 \mu\text{g/dl}$ .

**Prevención.** La cantidad diaria recomendada (CDR) de vitamina A se expresa como equivalentes de la actividad de retinol (EAR;



Figura 45-3. Recuperación de la xeroftalmia con una lesión ocular permanente. (De Bloch CE: Blindness and other diseases arising from deficient nutrition [lack of fat soluble A factor]. *Am J Dis Child* 1924; 27: 139.)

EAR = 1  $\mu$ g de retinol *lodo trans*; equivalentes de provitaminas A en el alimento = 12  $\mu$ g de (i-carotenos, 24  $\mu$ g de a-carotenos o 24  $\mu$ g de (3-criptoxantina). Los EAR para lactantes de 0-1 año de edad son 400-500  $\mu$ g, para niños de 3 años 300  $\mu$ g, para niños de 4-8 años 400  $\mu$ g, para niños de 9-13 años 600  $\mu$ g, para varones de 14-18 años y varones adultos 900  $\mu$ g y para niñas de 14-18 años y mujeres adultas 700  $\mu$ g (v. también tabla 41-2). Durante el embarazo se recomienda una CDR de 750-770  $\mu$ g, mientras que durante la lactancia aumenta hasta 1.200-1.300  $\mu$ g para garantizar un contenido suficiente de esta vitamina mientras se alimenta al pecho. Una cantidad superior tolerable de vitamina A para adultos son 3.000  $\mu$ g diarios de vitamina A preformada. Aproximadamente un 80% de la vitamina A de la dieta se absorbe siempre que la comida contenga algo de grasa (>10 g). Las dietas pobres en grasa pueden necesitar suplementos de vitamina A. En los trastornos que cursan con malabsorción de las grasas o aumento de la excreción de vitamina A se deberían administrar preparados miscibles en agua en cantidades superiores a la CDR. Los lactantes prematuros absorben mal la grasa, de forma que deberían recibir vitamina A miscible en agua y deben ser vigilados de forma estrecha.

**Epidemiología, aspectos relacionados con la salud pública.** La deficiencia de vitamina A y la xeroftalmía se producen en gran parte del mundo en vías de desarrollo y se relacionan con la malnutrición y se complican por las enfermedades. Se han descrito más de 350.000 casos de ceguera infantil cada año en relación con una deficiencia grave de vitamina A. Como el estado de vitamina A de la madre se traduce en el contenido en vitamina A de la leche materna, se están desarrollando ensayos de intervención en madres que amamantaron a sus hijos en regiones en las que la deficiencia de vitamina A es frecuente. En estos ensayos se administran dos dosis de 200.000 UI (60 mg) de vitamina A a la madre nada más parir y los lactantes reciben tres dosis de 25.000 UI (1,2 mg) de vitamina A a los 1-3 meses de vida (advertencia: 1 UI = 0,3  $\mu$ g de retinol).

**Tratamiento.** La seguridad y eficacia de los suplementos de vitamina A depende del estado de salud de cada individuo y de los regímenes de otros tratamientos. Un suplemento diario de 1.500  $\mu$ g de vitamina A es suficiente para tratar una deficiencia latente de esta vitamina. En los niños sin una deficiencia franca de esta vitamina, la morbimortalidad asociada a infecciones virales, como el sarampión, se puede reducir mediante la administración diaria de 1.500-3.000  $\mu$ g de vitamina bajo un seguimiento estrecho para evitar la toxicidad asociada al exceso de vitamina. La xeroftalmía se trata con 1.500  $\mu$ g/kg de peso corporal orales durante 5 días, seguidos de la inyección intramuscular de 7.500  $\mu$ g de vitamina A en aceite hasta la recuperación.

**HIPERVITAMINOSIS A.** La hipervitaminosis A se debe a una ingesta excesiva durante meses o años de vitamina A. La toxicidad se puede observar en adultos y niños tras ingestas crónicas diarias de 15.000 y 6.000  $\mu$ g, respectivamente. Los síntomas desaparecen con rapidez cuando se retira el aporte. Los signos de toxicidad subaguda o crónica incluyen cefalea, vómitos, anorexia, piel seca, descamativa y pruriginosa, lesiones cutáneas de tipo seborreico, aparición de fisuras en las comisuras labiales, alopecia y/o aspecto basto del cabello, alteraciones óseas, edema óseo, hipertrofia esplénica o hepática, diplopía, hipertensión intracraneal, irritabilidad, estupor, movimientos limitados y sequedad de las mucosas. Además se produce con frecuencia la descamación de palmas y plantas. Las radiografías muestran una **hiperóstitis**, que afecta a varios huesos largos, sobre todo en el tercio medio de la diáfisis (fig. 45-4). Las concentraciones séricas de vitamina A estarán aumentadas y puede encontrarse hipercalcemia, cirrosis hepática o ambos. La hipervitaminosis A es distinta de la hiperóstitis cortical (v. cap. 698).

En los niños pequeños, la toxicidad se asocia a vómitos y protrusión de las fontanelas. Un niño afectado sufre anorexia, prurito y ausencia de aumento de peso. La toxicidad por hipervitaminosis A aguda se ha descrito en lactantes de países en vías de desarrollo tras la ingesta de una gran cantidad de vitamina A al recibir una vacuna. Los síntomas incluyen náuseas, vómitos y mareos; otros menos frecuentes son diplopía, edema de papila, parálisis de pares craneales y otros síntomas que sugieren un **seudotumor cerebral**. Se han descrito importantes malformaciones congénitas en lactantes cuyas madres consumieron dosis te-

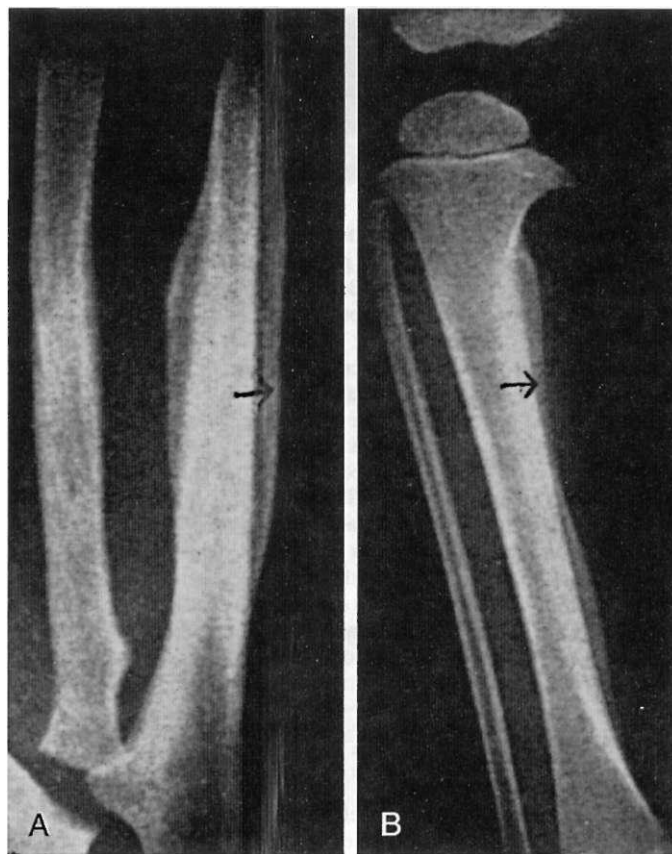


Figura 45-4. Hiperóstitis de la tibia y el cubito en un lactante de 21 meses secundaria a la intoxicación por vitamina A. A, Hiperóstitis cortical larga y ondulada del cubito (flecha). B, Hiperóstitis larga y ondulada en la cortical de la tibia derecha (flecha) con una notable ausencia de cambios metafisarios. (De Caffey J: *Pediatric X-ray Diagnosis*, 5.ª ed. Chicago, Year Book, 1967, pág. 994.)

rapéuticas de ácido retinoico 13-c<sub>13</sub> (0,5-1,5 mg/kg) orales durante el primer trimestre del embarazo por un acné o cáncer. Este tratamiento se asoció a una incidencia elevada (>20%) de abortos espontáneos y malformaciones congénitas.

Una ingesta excesiva de carotenoides no se asocia a toxicidad, aunque puede originar una decoloración amarillenta de la piel, que desaparece al reducir la ingesta; este trastorno (carotenemia) se produce con especial frecuencia en niños hepatópatas, diabéticos o hipotiroideos y en personas que carecen de las enzimas que metabolizan los carotenoides.

- Benn CS, Martins C, Rodrigues A, et al: Randomized study of effect of different doses of vitamin A on childhood morbidity and mortality. *BMJ* 2005;331:1428-1430.
- Erhardt J: Biochemical methods for the measurement of vitamin A deficiency disorders (VADD). *Sight and Life* 2003;2:5-7.
- Cropper SS, Smith JL, Groff JL (editors): *Advanced Nutrition and Human Metabolism*, 4th ed. Belmont, CA, Thomson Wadsworth, 2005.
- Labadarios D, Randal P: Presentation highlights: Vitamin A and the common agenda for micronutrients. XXII IVACG meeting, 15-17 November 2004, Urna, Peru. *Sight and Life* 2005;1:9-17.
- Sommer A, West, KP Jr: Treatment of vitamin A deficiency and xerophthalmia. In *Vitamin A Deficiency: Health Survival and Vision*. New York, Oxford University Press, 1996.
- Sporn MB, Roberts AB, Goodman DS (editors): *The Retinoids: Biology, Chemistry and Medicine*, 2nd ed. New York, Raven Press, 1994.



## Capítulo 46 ■ Deficiencia y exceso de vitaminas del complejo B

### Wanda L. Chenoweth

Todas las vitaminas hidrosolubles forman parte del complejo de la vitamina B, salvo la vitamina C. Estos nutrientes esenciales incluyen tiamina, riboflavina, niacina, vitamina B<sub>6</sub>, folato, vitamina B<sub>12</sub>, biotina y ácido pantoténico. La colina y el inositol, que también forman parte del complejo B, son importantes para las funciones normales del organismo. Sin embargo, no se han descrito síndromes específicos por deficiencia de estos factores en la dieta.

Las vitaminas del complejo B se comportan como coenzimas en muchas vías metabólicas relacionadas a nivel funcional. En consecuencia, la falta de una de las vitaminas puede interrumpir la cadena de procesos químicos, que incluye reacciones dependientes de otras vitaminas, provocando al final diversas manifestaciones clínicas.

Dado que las dietas deficientes en cualquiera de las vitaminas del complejo B son con frecuencia mal aporte de las demás, es posible observar manifestaciones de diversas deficiencias de este grupo en la misma persona. Se recomienda tratar al paciente con deficiencia de una vitamina B concreta con un complejo de todas las vitaminas del grupo.

### 46.1 • TIAMINA (VITAMINA B<sub>1</sub>)

La tiamina (vitamina B<sub>1</sub>) aporta el grupo funcional para la coenzima tiamina pirofosfato, que participa en la descarboxilación del piruvato y el α-cetoglutarato, de forma que tiene importancia para la liberación de energía a partir de los hidratos de carbono. También participa en la vía de hexosa monofosfato, que genera nicotinamida adenina dinucleótido fosfato y pentosa.

La tiamina se necesita también para la síntesis de acetilcolina y su deficiencia determina una alteración de la conducción nerviosa.

Entre las mejores fuentes de tiamina se encuentran la carne (sobre todo la de cerdo magra), las legumbres y los cereales. Salvo que se enriquezcan, los cereales refinados y las harinas tienen una concentración de tiamina mucho menor que los cereales integrales. La vitamina se destruye con facilidad por el calor, sobre todo en medios alcalinos y se pierden cantidades importantes al eliminar el agua de cocción. La leche materna de una madre bien nutrida aporta la cantidad de tiamina adecuada; los lactantes de madres con deficiencia de tiamina pueden presentar una deficiencia de este compuesto. La mayor parte de los lactantes y niños mayores consigue una ingesta adecuada de tiamina con los alimentos y no precisa suplementos.

La tiamina se absorbe de forma eficiente a nivel del aparato digestivo y puede estar reducida en personas con enfermedad digestiva o hepática. La **deficiencia (beriberi)** se ha descrito en adolescentes sometidos a cirugía de derivación gástrica. La ingesta superior a las necesidades lisulares se excreta por la orina. La fiebre, el estrés o ambos pueden aumentar las necesidades de tiamina y poner de manifiesto una suficiencia marginal de este compuesto, aunque es poco probable que estos factores causen una deficiencia. Se ha descrito la **dependencia de la tiamina** en un niño con anemia megaloblástica y un lactante con una enfermedad de la orina de jarabe de arce típica. Además, la orina de los niños con encefalomiopatía de Leigh y la de sus padres inhibe la formación de tiamina pirofosfato y la administración de altas dosis de tiamina mejora algunas de las alteraciones asociadas a esta enfermedad.

#### DEFICIENCIA DE TIAMINA

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones precoces de la deficiencia de tiamina incluyen apatía, fatiga, irritabilidad, depresión, mareo, poca capacidad de concentración mental, anorexia, náuseas y dolores abdominales (v. tabla 45-1). Conforme se agrava el cuadro, apa-

recen otras manifestaciones, como neuritis periférica con hormigueo, parestias y quemazón en los dedos de los pies y los pies, disminución de los reflejos tendinosos profundos, pérdida de la sensación de vibración, dolor y calambres en los músculos de las piernas, insuficiencia cardíaca congestiva y trastornos psíquicos. Los pacientes pueden sufrir ptosis parpebral y atrofia del nervio óptico. Otro signo característico es la ronquera y afonía por parálisis del nervio laríngeo. La atrofia muscular con hipersensibilidad de los troncos nerviosos se sigue de ataxia, pérdida de coordinación y pérdida de la sensibilidad profunda. Los signos tardíos incluyen aumento de la presión intracraneal, meningismo y coma.

Se describió una epidemia de deficiencia de tiamina con riesgo para la supervivencia en lactantes que recibieron una fórmula de soja deficiente en la que las concentraciones de tiamina eran indetectables. Las manifestaciones incluyeron vómitos, obnubilación, inquietud, oftalmoplejía, distensión abdominal, retraso del crecimiento, falla de desarrollo, acidosis láctica, nistagmo, diarrea, apnea y convulsiones. Los síntomas se precipitaron por enfermedades intercurrentes, que se parecían a la encefalopatía de Wernicke.

Una deficiencia grave de tiamina ocasiona el **beriberi**, la enfermedad por falta de este compuesto. Existen dos variantes: una húmeda y otra seca. Los niños con beriberi húmedo están infranutridos, pálidos y edematosos, sufren disnea, vómitos y taquicardia y presentan una piel cerosa. En su orina se encuentra albúmina y cilindros. El niño que sufre beriberi seco presenta un aspecto edematoso, pero está pálido, débil e inactivo con disnea, taquicardia y hepatoomegalia.

La muerte en la deficiencia de tiamina suele ser secundaria a la afectación cardíaca. Los signos iniciales son una cianosis leve con disnea, pero pueden sufrir con rapidez taquicardia, hepatoomegalia, pérdida de conciencia y convulsiones. El corazón, sobre todo el lado derecho, aparece hipertrófico. El electrocardiograma muestra un intervalo QT prolongado, ondas T invertidas y voltaje bajo. Estos cambios y la cardiomegalia se normalizan con rapidez, con el tratamiento, pero si no se aplica con rapidez se puede producir una insuficiencia cardíaca con muerte en poco tiempo. En los casos de beriberi mortales, las lesiones afectan principalmente al corazón, los nervios periféricos, el tejido subcutáneo y las cavidades serosas. El corazón se dilata y es frecuente encontrar una degeneración adiposa del miocardio. A menudo se encuentra edema generalizado o de las piernas, derrames serosos y congestión venosa. La degeneración de la mielina y los cilindros axónicos de los nervios periféricos con degeneración walleriana comienzan en las localizaciones distales y se encuentran con frecuencia, sobre todo en miembros inferiores. Las lesiones cerebrales incluyen dilatación vascular con hemorragia.

**DIAGNOSTICO.** Los síntomas precoces de la deficiencia de tiamina son inespecíficos y tienen una utilidad limitada para establecer el diagnóstico. Una actividad baja de la transcetolasa eritrocitaria es el mejor indicador de deficiencia de tiamina en los tejidos corporales. Se puede medir la excreción urinaria de tiamina o sus metabolitos, tiazol o pirimidina, tras una dosis oral de carga de tiamina para identificar una situación de deficiencia. Una concentración elevada de glioxilato en orina o sangre también sirve como orientación diagnóstica. La respuesta clínica tras la administración de tiamina es la mejor prueba para la deficiencia de este compuesto, aunque no descarta de forma necesaria otras deficiencias asociadas de vitaminas del grupo B.

**PREVENCIÓN.** La dieta materna que contenga una cantidad suficiente de tiamina evita la deficiencia de este compuesto en lactantes alimentados de forma natural y las fórmulas para lactancia que se comercializan en todos los países desarrollados garantizan un aporte adecuado. Tras un período de lactancia materna o artificial exclusiva, la ingesta de tiamina adecuada se asegura con una dieta variada, que incluya carne y cereales enriquecidos o integrales. Las necesidades de tiamina son superiores si el contenido de hidratos de carbono en la dieta es alto, aunque esto no suele suponer problemas, salvo en los pacientes que reciben nutrición parenteral con un elevado contenido en glucosa.

**TRATAMIENTO.** Si se desarrolla beriberi en un lactante materno, tanto la madre como el niño deberían recibir tratamiento con tiamina. La

dosis diaria para niños y adultos son 10 y 50 mg, respectivamente. Cuando no existen alteraciones digestivas, la administración oral resulta eficaz. Los niños en insuficiencia cardíaca deberían recibir tiamina intramuscular o intravenosa y se suele conseguir una mejoría espectacular, aunque la curación completa tarda varias semanas de tratamiento. El corazón no sufre lesiones permanentes. Los pacientes con beriberi suelen sufrir deficiencias de otras vitaminas del complejo B, por lo que se deberían administrar todas las demás vitaminas del mismo.

**TOXICIDAD.** No se han descrito efectos adversos del consumo de un exceso de tiamina en la comida o con suplementos. Se han descrito algunos casos aislados de prurito y anafilaxia en enfermos tras la administración parenteral de esta vitamina.

## 46.2 • RIBOFLAVINA (VITAMINA B<sub>2</sub>)

La riboflavina forma parte de la estructura de las coenzimas flavina adenina dinucleótido (FAD) y flavina mononucleótido, que aportan los grupos funcionales para diversas enzimas importantes en el transporte de electrones. La riboflavina resulta esencial para el crecimiento y la respiración celular y también puede intervenir en la adaptación a la luz, además de ser necesaria para la conversión de piridoxina en piridoxal fosfato. Riboflavina es estable con el calor y se destruye por la luz. En EE.UU. la población adulta recibe su aporte de riboflavina de la leche y los lácteos bebidos, seguidos de los cereales enriquecidos y fortificados y los derivados del pan. Otras fuentes de este compuesto incluyen los huevos, las legumbres, la carne, las verduras de hoja verde oscura, las carnes de órganos y la levadura de la cerveza.

### DEFICIENCIA DE RIBOFLAVINA

La deficiencia aislada de riboflavina es infrecuente, pero existen síntomas por deficiencia con frecuencia asociados a las deficiencias de otras vitaminas del complejo B (v. tabla 45-1). Una ingesta inadecuada es la causa más frecuente de deficiencia, pero una absorción defectuosa puede contribuir a ella en pacientes con alergia biliar o hepatitis y en los tratados con probenecid, fenotiazinas o anticonceptivos orales. La destrucción aumentada de riboflavina se ha descrito en lactantes con ictericia neonatal tratados con fototerapia.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Entre los signos y síntomas de la deficiencia de riboflavina destacan la queilosis, la glositis, la queratitis, la conjuntivitis, la fotofobia, el lagrimeo, el aumento de la vascularización corneal y la dermatitis seborreica. La queilosis empieza con palidez en los ángulos de los labios y evoluciona a adelgazamiento y maceración del epitelio. Las fisuras superficiales, a menudo revestidas por costras melicéricas, aparecen en los ángulos de los labios y se extienden en sentido radial a la piel en una distancia de 1-2 cm. En la glositis la lengua aparece lisa y ha perdido la estructura papilar. Existen pruebas de que una deficiencia de riboflavina interfiere con el manejo del hierro, lo que puede explicar la frecuencia de anemia en la deficiencia de riboflavina, sobre todo cuando la ingesta de hierro es baja.

**DIAGNÓSTICO.** Los signos y síntomas de la deficiencia de riboflavina son inespecíficos para establecer el diagnóstico definitivo. Se puede realizar una valoración funcional de la situación de la riboflavina midiendo la actividad de la glutatión reductasa de los eritrocitos (GRE), con o sin adición de FAD. Un coeficiente de actividad de GRE (cociente entre la actividad de GRE con adición de FAD o sin ella) superior a 1,4 se utiliza como indicador de deficiencia. Una excreción urinaria de riboflavina <30 pg/día sugiere una ingesta baja o deficitaria.

**PREVENCIÓN.** Las ingestas de referencia diarias de riboflavina en niños de hasta 8 años se recogen en la tabla 41-1. La cantidad diaria reco-

mendada (CDR) para niños de 9-13 años son 0,9 mg/día y para adolescentes de 14-18 años aumenta a 1 mg/día (mujeres) y 1,3 mg/día (varones). La deficiencia es improbable si la dieta contiene una cantidad adecuada de leche, huevos, cereales enriquecidos o reforzados, carne y verduras de hoja verde oscura.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento incluye la administración oral de 3-10 mg/día de riboflavina. Si no se consigue respuesta en pocos días, se pueden administrar inyecciones intramusculares de 2 mg de riboflavina en salino hasta 3 veces diarias. El niño debería recibir también una dieta equilibrada, que debe incluir un aporte generoso de suplementos de otras vitaminas del complejo B, al menos de forma temporal.

**TOXICIDAD.** No se han descrito efectos secundarios de una ingesta excesiva de riboflavina en alimentos o suplementos.

## 46.3 • NIACINA

El término *niacina* alude a nicotinamida (niacina), ácido nicotínico y sus derivados que comparten la actividad biológica de la nicotinamida. Nicotinamida forma parte de dos coenzimas, nicotinamida adenina dinucleótido y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, que son importantes en la transferencia de electrones y la glucólisis. El triptófano de la dieta se puede convertir en niacina, pero la cantidad es insuficiente para cubrir todas las necesidades de vitamina. Las principales fuentes de niacina en la dieta son la carne, el pescado y las aves. Los cereales integrales y enriquecidos y los derivados del pan además de los cereales fortificados y las legumbres son los principales responsables de la ingesta de niacina. La leche y los huevos contienen poca niacina, pero son buenas fuentes de triptófano, que se puede convertir en nicotinamida adenina dinucleótido (60 mg de triptófano = 1 mg de niacina).

### DEFICIENCIA DE NIACINA

La pelagra, la deficiencia secundaria a la ausencia de niacina, afecta a todos los tejidos corporales. Aparece principalmente en los países en los que la principal fuente de alimentación es el maíz, una mala fuente de triptófano (tabla 45-1).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los síntomas iniciales de la pelagra son poco concretos: anorexia, laxitud, debilidad, sensaciones urentes, parestias y vértigo. Tras una deficiencia prolongada, aparece la tríada característica: demencia, dermatitis y diarrea. Las manifestaciones en niños con trastornos crónicos o parasitosis pueden ser especialmente graves.

La dermatitis, que es la manifestación más característica de la pelagra, puede aparecer de forma insidiosa o súbita y puede desencadenarse por irritantes, como la luz solar intensa. Estas lesiones debutan como áreas simétricas de eritema en las superficies expuestas, recordando a una quemadura solar. Por tanto, en casos leves esta lesión no se reconoce. Las lesiones suelen estar bien delimitadas respecto de la piel sana que las rodea y su distribución cambia con frecuencia. Las lesiones de las manos adoptan a menudo la forma de guantes (fig. 46-1). Pueden encontrarse formas delimitadas similares en la pierna y el pie (bota de la pelagra) o alrededor del cuello (collar de Casal) (fig. 46-2). En algunos casos aparecen vesículas o bullas (tipo húmedo), mientras que en otros se produce supuración por debajo de una epidermis costrosa y descamativa. En otros casos se produce una descamación cuando desaparece el edema tras una corta evolución (fig. 46-3). Las partes de la piel que se curan sufren pigmentación. Las lesiones cutáneas pueden venir precedidas o asociarse a estomatitis, glositis, vómitos, diarrea o varios de los anteriores. El edema o enrojecimiento de la punta de la lengua o sus márgenes laterales suele seguirse de un intenso enrojecimiento de toda la lengua y sus papilas, que puede culminar con ulceraciones. Los síntomas nerviosos incluyen depresión, desorientación, insomnio y delirio.

Los síntomas clásicos de la pelagra no suelen desarrollarse bien en los lactantes y niños pequeños, pero es frecuente encontrar anorexia,



Figura 46-i. Niño con pelagra que muestra las lesiones cutáneas características en las regiones de la piel expuestas a la luz solar. (De *Nutrition Today Teaching Aid YP30. Vitamins, Minerals, and Water*, 1979. Diapositiva 13.)

irritabilidad, ansiedad y apatía. Pueden sufrir también úlceras en la lengua y los labios y la piel muestra una sequedad y descamación habituales. Puede producirse alternancia de diarrea y estreñimiento y puede aparecer una anemia secundaria moderada. Los niños con pelagra suelen tener manifestaciones de otras deficiencias nutricionales.



Figura 46-2. Pelagra con una lesión precoz en el cuello (collar de Casal).

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** A nivel histológico se encuentra edema y degeneración del colágeno dérmico superficial. Los vasos papilares aparecen congestivos y se reconoce inflamación linfocitaria perivascular. La epidermis está hiperqueratósica y posteriormente se atrofia. Los cambios descritos en la piel se identifican también en la lengua, la mucosa oral y la vagina y se pueden asociar a infecciones y ulceraciones secundarias.

Las paredes del colon están engrosadas e inflamadas, con parches de pseudomembranas y atrofia de la mucosa. Los cambios del sistema nervioso aparecen en fases relativamente tardías de la enfermedad e incluyen áreas parcheadas de desmielinización y degeneración de las células ganglionares; puede encontrarse desmielinización de las columnas posterior y lateral de la médula espinal.

**DIAGNÓSTICO.** Dada la carencia de una buena prueba funcional para valorar la situación de la niacina, el diagnóstico se suele establecer a partir de los signos físicos de glositis, síntomas digestivos y dermatitis simétrica. Una respuesta clínica rápida a la niacina es un dato de confirmación importante. La reducción de la concentración o los cambios en el porcentaje de metabolitos de la niacina N'-metil-nicotinamida y 2-piridona en orina permiten confirmar la deficiencia desde un punto de vista bioquímico y se pueden encontrar antes de que aparezcan signos francos de deficiencia.

**PREVENCIÓN.** La ingesta adecuada de niacina se satisface con facilidad consumiendo una dieta variada que incluya carne, huevos, leche y deri-



Figura 46-3. Manifestaciones clínicas de la deficiencia de niacina antes (A) y después (B) del tratamiento. (De Weinsier RL, Morgan SL: *Fundamentals of Clinical Nutrition*. St. Louis; Mosby, 1993, pág. 99.)

vados de cereales reforzados o enriquecidos. Se necesitan suplementos de niacina en lactantes alimentados al pecho por madres con pelagra o que consumen dietas muy restringidas.

**TRATAMIENTO.** Los niños suelen responder con rapidez al tratamiento. Se debe complementar una dieta liberal y variada con 50-300 mg diarios de niacina; en los casos graves o en casos de malabsorción intestinal se pueden administrar 100 mg intravenosos. La dieta se debe complementar también con otras vitaminas, sobre todo del complejo B. Se debe evitar la exposición solar durante la fase activa de la pelagra y las lesiones cutáneas se pueden cubrir con hidratantes. La anemia hipocrómica, si existe, se debería tratar con hierro. Incluso tras realizar con éxito el tratamiento, la dieta debe seguir controlándose para evitar recaídas.

**TOXICIDAD.** No se conocen efectos tóxicos de la ingesta de la niacina que aparece de forma natural en los alimentos. Sin embargo, poco después de la ingesta de dosis altas de ácido nicotínico en suplementos o como fármaco, las personas pueden sufrir una sensación urente, de hormigueo y prurito así como enrojecimiento de la cara, los brazos y el tórax. Estos efectos secundarios no se deben a la niacinamida. Las dosis elevadas de niacina pueden asociarse también a efectos digestivos inespecíficos y ocasionar ictericia colestásica o hepatotoxicidad. Las cantidades máximas tolerables en niños son el doble de las recomendadas en la dieta diaria.

#### 46.4 • VITAMINA B<sub>6</sub> (PIRIDOXINA)

Dentro del grupo de la vitamina B<sub>6</sub> se incluyen una serie de compuestos intercambiables: piridoxina, piridoxal y piridoxamina y sus derivados 5'-fosfato. Piridoxal-5'-fosfato (PLP) y en menor medida piridoxamina fosfato sirven como coenzimas para muchas enzimas implicadas en el metabolismo de los aminoácidos, incluidas las aminotransferasas, decarboxilasas, racemasas y deshidratasas. Las reacciones dependientes de PLP participan en la síntesis de muchos compuestos esenciales: neurotransmisores, como serotonina (a partir de 5-hidroxitriptófano), ácido γ-aminobutírico (a partir del glutamato) y dopamina; histamina; hemo; y porfirinas. Otros papeles de la vitamina B<sub>6</sub> incluyen su participación en el metabolismo del glucógeno, la conversión del triptófano en niacina, la síntesis de cisteína a partir de metionina, el transporte activo de aminoácidos a través de las membranas celulares, la quelación de metales y la síntesis de ácidos araquidónico y docosahexanoico a partir de los ácidos linoleico y linoléico, respectivamente. Si falta la vitamina B<sub>6</sub>, el metabolismo de la glicina puede causar oxaluria. El principal producto de excreción urinaria es el ácido 4-piridóxico.

El contenido en vitamina B<sub>6</sub> de la leche humana y las fórmulas para lactantes es adecuado. Buenas fuentes alimentarias de esta vitamina son los cereales reforzados listos para comer, la carne, el pescado, las aves, el hígado y algunas verduras. Se producen amplias pérdidas de esta vitamina durante el procesamiento a altas temperaturas de los alimentos o al moler los cereales. Las ingestas recomendadas de la vitamina B<sub>6</sub> se recogen en la tabla 41-1. Como esta vitamina es importante en el metabolismo de los aminoácidos, la elevada ingesta de proteínas puede aumentar las demandas de la misma; sin embargo, la CDR es suficiente para cubrir los niveles esperados de ingesta de proteínas en la población. El riesgo de deficiencia está aumentado en personas que reciben fármacos inhibidores de la actividad de la vitamina B<sub>6</sub> (isoniazida, penicilamina, corticosteroides, antiepilepticos), en mujeres jóvenes que reciben anticonceptivos orales con progestágenos y estrógenos y en pacientes sometidos a diálisis de mantenimiento.

#### DEFICIENCIA DE PIRIDOXINA

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Diversos tipos de **síndromes de dependencia** de la vitamina B<sub>6</sub>, posiblemente debidos a errores en la estruc-

tura o la función enzimática, responden a cantidades muy grandes de piridoxina (v. tabla 45-1). Estos síndromes incluyen las convulsiones dependientes de la vitamina B<sub>6</sub>, una anemia que responde a esta vitamina, la acidosis xanturénica, la cistationinuria y la homocistinuria (v. caps. 85, 451 y 593).

Los signos y síntomas de deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> observados en los pacientes con uno de estos síndromes dependientes de vitamina B<sub>6</sub> o en individuos con ingestas escasas en la dieta incluyen convulsiones en lactantes, neuritis periférica, dermatitis y anemia. Los lactantes que reciben una fórmula pobre en vitamina B<sub>6</sub> durante 1-6 meses muestran irritabilidad y convulsiones generalizadas. Se han descrito alteraciones en el electroencefalograma (EEG) de lactantes y adultos jóvenes en estudios de depleción controlada. También son frecuentes las molestias digestivas y una respuesta de sorpresa acentuada. La neuropatía periférica se produce durante el tratamiento de la tuberculosis con hidrazida ácido tsonicotínico. La neuropatía responde a la administración de piridoxina o la reducción de la dosis del fármaco. Las lesiones cutáneas incluyen quelosis, glositis y dermatitis seborreica alrededor de los ojos, la nariz y la boca. Puede observarse una anemia microcítica, aunque es rara en lactantes. La deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> se ha asociado también a oxaluria, cálculos de ácido oxálico en la vejiga, hiperglicinemia, linfopenia, menor formación de anticuerpos e infecciones.

**DIAGNÓSTICO.** La actividad de las transaminasas eritrocitarias glutámico oxalacético transaminasa y glutámico pirúvico transaminasa está reducida en la deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>; por eso, las pruebas para medir la actividad de estas enzimas antes y después de añadir PLP pueden ser indicadores útiles del estado de la vitamina B<sub>6</sub>. Una excreción de ácido xanturénico elevada de forma anormal tras la ingesta de triptófano también es una prueba de la deficiencia. Se están usando con mayor frecuencia las determinaciones de PLP en plasma, pero los resultados pueden verse influidos por factores distintos de la deficiencia. Todos los lactantes con convulsiones pueden sufrir una deficiencia o dependencia de la vitamina B<sub>6</sub>. Si se descartan causas más frecuentes de convulsiones en lactantes (p. ej., hipoglucemia, hipocalcemia, infecciones), se deberían inyectar 100 mg de piridoxina. Si las convulsiones se interrumpen, se debería sospechar una deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>. En los niños mayores se pueden inyectar 100 mg de piridoxina intramusculares mientras se registra el EEG y una respuesta favorable en el mismo sugiere deficiencia de este compuesto.

**PREVENCIÓN.** La deficiencia es poco probable en aquellos niños que consumen una dieta que cubre sus necesidades energéticas y que contiene diversos tipos de alimentos. Se encuentran consumos escasos en las dietas vegetarianas. La CDR de vitamina B<sub>6</sub> oscila entre 0,3 mg para los lactantes mayores y 1,2 mg y 1,3 mg para los adolescentes mujeres y varones, respectivamente. Los lactantes cuyas madres han recibido dosis altas de piridoxina durante el embarazo tienen un riesgo elevado de sufrir convulsiones por dependencia de la misma y se debe plantear administrar suplementos durante las primeras semanas de vida del bebé. Cualquier niño que reciba antagonistas de piridoxina, como isoniazida, debería ser vigilado de forma estrecha por si desarrolla complicaciones neurológicas y, si éstas aparecieran, debería recibir vitamina B<sub>6</sub> o bien reducirse la dosis del antagonista.

**TRATAMIENTO.** La administración intramuscular de 100 mg de piridoxina se usa para tratar las convulsiones secundarias a deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>. Una dosis debería resultar suficiente si se consigue después una ingesta adecuada en la dieta. En los niños dependientes de piridoxina se deben administrar dosis diarias de 2-10 mg intramusculares o 10-100 mg orales.

**TOXICIDAD.** No se han descrito efectos adversos tras la ingesta de una gran cantidad de vitamina B<sub>6</sub> de origen alimentario. Sin embargo, se han descrito casos de ataxia y neuropatía sensitiva tras la administración de dosis de tan solo 100 mg/día a adultos que han recibido suplementos de vitamina B<sub>6</sub> durante varios meses.



## 46.5 • BIOTINA

La biotina se utiliza como cofactor para enzimas implicadas en las reacciones de carboxilación. En las personas existen 5 carboxilasas dependiente de biotina, que catalizan reacciones clave en la gluconeogénesis, el metabolismo de los ácidos grasos y el catabolismo de los aminoácidos. Se dispone de información limitada acerca del contenido en biotina de los alimentos, aunque se cree que su distribución es amplia, lo que dificulta la aparición de deficiencias. La avidina de la clara de huevo cruda se comporta como un antagonista de la biotina. Los signos de deficiencia de biotina se han descrito en individuos que consumen gran cantidad de clara de huevo no cocinada durante largos períodos de tiempo. También se ha descrito deficiencia en lactantes y niños sometidos a nutrición parenteral con infusiones carentes de este compuesto. La clínica asociada a la deficiencia de biotina incluye dermatitis, conjuntivitis, alopecia y alteraciones del sistema nervioso central (v. tabla 45-1). En el capítulo 85.6 se describen trastornos que cursan con deficiencia de las enzimas holocarboxilasa sintetasa y biotinidasa que responden al tratamiento con biotina.

## 46.6 • FOLATO

El folato existe en diversas formas químicas. El ácido fólico (ácido pteroilglutámico) es la forma sintética que se utiliza en los alimentos y suplementos reforzados. Los folatos naturales del alimento (pterilpoliglutamato) no se utilizan igual que el ácido fólico. Las coenzimas del folato participan en diversas reacciones, incluidas las síntesis de ácidos desoxirribonucleicos y purinas, la interconversión de los aminoácidos y la conversión de la homocisteína en metionina. Dada su misión en la síntesis de proteína, el riesgo de deficiencia estará aumentado en los períodos de crecimiento rápido o aumento del metabolismo celular. La alteración del folato se puede asociar al tratamiento prolongado de diversas enfermedades no neoplásicas, como la administración de dosis altas de antiinflamatorios no esteroideos, de antiepilépticos como difenilhidantoína y fenobarbital y de metotrexato en la artritis reumatoide, la psoriasis, el asma o la enfermedad inflamatoria intestinal. Los efectos hematológicos de la deficiencia de folato se analizan en el capítulo 454.1.

Se sabe que la situación del ácido fólico de la madre protege al feto de los defectos del tubo neural, sobre todo de la espina bífida y la anencefalia. Para prevenir estas malformaciones congénitas se recomienda a las mujeres en edad fértil consumir 400 µg de ácido fólico en suplementos o alimentos reforzados además de la ingesta de folato propia de una dieta variada. Se ha descrito una notable reducción de la incidencia de defectos del tubo neural y una mejora del estado del ácido fólico desde que se refuerzan los cereales con ácido fólico de forma obligatoria en EE.UU. a partir de 1998.

**DEFICIENCIA.** La deficiencia de folato se puede deber a una mala ingesta o a una mala preparación del alimento (v. tabla 45-1); a una malabsorción (malabsorción hereditaria de folatos, enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, alcoholismo); enfermedades que cursan con un elevado recambio celular (anemia drepanocítica, psoriasis); errores congénitos del metabolismo del folato (deficiencias de metileno tetrahidrofolato reductasa, metionina sintasa reductasa, glutamato formiminotransferasa) fv. cap. 85J; o autoanticuerpos frente al receptor de folato cerebral en el plexo coroideo.

La **malabsorción hereditaria de folato** debuta a los 1-3 meses de vida con diarrea de repetición o crónica, retraso del crecimiento, úlceras orales, deterioro neurológico y anemia megaloblástica. La evolución neurológica es mala cuando existen manifestaciones del sistema nervioso central. Resulta imposible conseguir un cociente entre el folato en líquido cefalorraquídeo (LCR) y suero normal de 3:1 a pesar de que se normalicen las concentraciones séricas. Los niños con este trastorno suelen tener una inmunidad deprimida y son susceptibles a las infecciones oportunistas.

Es posible el **tratamiento** de la malabsorción hereditaria de folato con ácido fólico intramuscular, aunque algunos pacientes pueden responder a dosis altas de este compuesto por vía oral.

La **deficiencia cerebral de folato** aparece a los 4-6 meses de edad con irritabilidad, microcefalia, retraso del desarrollo, ataxia cerebelosa, signos de la vía piramidal, coreoatetosis, balismo y convulsiones. Posteriormente se desarrolla ceguera por atrofia del nervio óptico. Las concentraciones séricas y en los hematíes de 5-metiltetrahidrofolato son normales, pero están muy reducidas en el LCR. La causa de este trastorno puede ser un autoanticuerpo de alta afinidad que bloquea el receptor de folato unido a la membrana en el plexo coroideo.

El **tratamiento** con ácido fólico oral corrige las bajas concentraciones de folato en el LCR y mejora la clínica.

**TOXICIDAD.** No se han descrito efectos adversos del consumo de cantidades anormalmente altas de este compuesto en alimentos reforzados. Una ingesta excesiva de suplementos de folatos puede ocultar o enmascarar y retrasar el diagnóstico de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

## 46.7 • VITAMINA B<sub>12</sub> (CUBALAMINA)

La vitamina B<sub>12</sub> sirve como cofactor para una enzima que cataliza la isomerización de metilmalonil coenzima A a succinil coenzima A, una reacción esencial para el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos. La vitamina B<sub>12</sub> también resulta fundamental en el metabolismo del folato y la interacción de estas dos vitaminas resulta esencial para la conversión de homocisteína en metionina, para la síntesis de proteínas, para la síntesis de purinas y pirimidinas, para las reacciones de mediación y para mantener las concentraciones celulares de folato.

La vitamina B<sub>12</sub> de la dieta procede casi de forma exclusiva de alimentos de origen animal (carnes musculares, huevos, lácteos). Algunos alimentos fermentados, como pemphe y nori, contienen vitamina B<sub>12</sub>, pero la cantidad es variable y parte de ella puede estar en una forma que no se absorba ni utilice. Los cereales listos para comer reforzados pueden ser una fuente importante de esta vitamina en niños y adolescentes.

La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> por ingesta inadecuada en la dieta se produce sobre todo en individuos que siguen una dieta vegetariana estricta (veganos, macrobióticos). Una dieta vegana, una anemia perniciosa no diagnosticada o un síndrome de malabsorción de otro tipo en la madre determinará que la leche sea deficiente en esta vitamina. Con el aumento de la lactancia materna exclusiva en los países desarrollados, no está siendo raro encontrar casos de lactantes con deficiencias graves de vitamina B<sub>12</sub>. Las manifestaciones neurológicas y hematológicas de esta deficiencia se comentan en los capítulos 335.12 y 454.2.

**TOXICIDAD.** Las dosis altas de vitamina B<sub>12</sub> no se han asociado a efecto tóxico alguno. Sin embargo, los individuos que tienen riesgo de desarrollar una atrofia óptica de Leber y tienen deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> no deberían ser tratados con la forma cianocobalamina de esta vitamina.

Bailey LB: Folate and vitamin B12 recommended intakes and status in the United States. *Nutr Rev* 2004;62(Part 2):S14-S20.

Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention: Neurologic Impairment in Children Associated with Maternal Dietary Deficiency of Cobalamin, Georgia, 2001. *MMWR* 2003;52:61-64. Fattal-Valevski A, Kesler A, Sola BA, et al: Outbreak of life-threatening deficiency in infants in Israel caused by a defective soy-based formula. *Pediatrics* 2005;115:e233-e238.

Geller J, Kronn D, Jayabose S, et al: Hereditary folate malabsorption. *Medicine* 2002;81:51-68.

Green NS: Folic acid supplementation and prevention of birth defects. *J Nutr* 2002;132(8 Suppl):2356S-2360S.

Gropper SS, Smith JL, Groff JL (editors): *Advanced Nutrition and Human Metabolism*, 4th ed. Belmont, CA, Thomson Wadsworth, 2005.

Floffman TL, Simon EM, Ficioglu C: Biotinidase deficiency: The importance of adequate follow-up for an inconclusive newborn screening result. *Paediatr* 2005;164:298-301.

Powers FJ: Riboflavin (vitamin B-2) and health. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:1352-1360.

- Prousky JK: Pellagra may be a rare secondary complication of anorexia nervosa: A systematic review of the literature. *Altern Med Rev* 2003; 8:180-185.
- Ramackers VT, Rothenberg SP, Sequeira JM, et al: Autoantibodies to folate receptors in the cerebral folate deficiency syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1985-1990.
- Schwartz RS: Autoimmune folate deficiency and the rise and fall of "horror autotoxicus." *N Engl J Med* 2005;352:1948-1950.
- Siege-Riz AM, Savitz DA, Zeisel SH, et al: Second trimester folate status and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1851-1857.
- Stabler SP, Allen RH: Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu Rev Nutr* 2004;24:299-326.
- Stover PJ: Physiology of folate and vitamin B12 in health and disease. *Nutr Rev* 2004;62(6 ft 2):S3-S12.
- Towin A, Inge TH, Garcia VF, et al: Beriberi after gastric bypass surgery in adolescence. *J Pediatr* 2004;145:263-267.

## Capítulo 47 Vitamina C (ácido ascórbico)

Aunque la mayor parte de los animales puede sintetizar ácido ascórbico, las personas carecemos de la enzima gluconolactona oxidasa, de forma que dependemos de la aportación dietética de esta vitamina. Determinadas verduras y frutas, sobre todo los cítricos, son la mejor fuente alimentaria de vitamina C (v. tabla 45-1). La absorción de la vitamina tiene lugar en el intestino delgado mediante un proceso activo o por difusión simple cuando se ingieren grandes cantidades de la misma. La forma oxidada de la vitamina C, dehidroascorbato, se absorbe de forma pasiva o mediante un transportador para la glucosa. El dehidroascorbato se reduce con rapidez a ascorbato, que es la forma de transporte en el plasma de la vitamina C. La vitamina C no se almacena dentro del cuerpo, pero es captada por todos los tejidos y su máxima concentración se encuentra en la hipófisis y las glándulas suprarrenales. Cuando la ingesta materna de vitamina C durante el embarazo y la lactancia resulta adecuada, el recién nacido mostrará una concentración tisular adecuada de la misma y posteriormente la mantendrá gracias a la leche materna o las fórmulas comerciales que ingiere. La leche de vaca y la leche en polvo contienen poca vitamina C y se deberían administrar suplementos si estas fueran las fuentes básicas de alimentación en la dieta del lactante.

### FUNCIÓN, MECANISMO DE ACCIÓN, FISIOLÓGÍA

La vitamina C resulta esencial para la hidroxilación de la lisina y la prolina en la formación del colágeno; participa en la conversión de la dopamina en noradrenalina, del triptófano en serotonina (metabolismo de neurotransmisores) y del colesterol en esféroides, y también en la síntesis de carnitina. En estas reacciones la vitamina C mantiene los átomos de hierro y cobre, cofactores de las metaloenzimas, en estado reducido (activo) (v. tabla 45-1). La vitamina C es un importante antioxidante (donante de electrones) en el medio acuoso corporal y estimula la absorción del hierro distinto del hemo, la transferencia del hierro de la transferrina a la ferritina y la formación del ácido tetrahidrofólico, de forma que puede afectar a las funciones del sistema hematopoyético (respuesta inmunitaria, leucocitos, macrófagos, hematíes).

### NECESIDADES DIETÉTICAS

La ingesta diaria recomendada de vitamina C en lactantes y niños de hasta 8 años se recogen en la tabla 41-2. La ingesta diaria recomendada para niños de 9-13 años son 45 mg y aumenta hasta 65 mg y 75 mg para las mujeres y los varones de 14-18 años, respectivamente. Para asegurar un depósito corporal adecuado de la vitamina en el recién nacido y

la leche materna, las CDR durante el embarazo y la lactancia son 85 y 120 mg/día, respectivamente.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una ingesta muy pobre en vitamina C puede ocasionar con el tiempo una enfermedad por deficiencia llamada escorbuto. En los lactantes y niños pequeños, la edad de aparición de los síntomas de este proceso son 6-24 meses. Los síntomas precoces son bastante generales e incluyen febrícula, irritabilidad, taquipnea, molestias digestivas, anorexia e hipersensibilidad generalizada, sobre todo en las piernas, que se observa al cambiar el pañal. El dolor ocasiona una pseudoparálisis, de forma que la cadera y las rodillas quedan semiflexionadas y los pies en rotación externa (fig. 47-1). Puede encontrarse edema en las diáfisis de las piernas y en algunos casos se produce una hemorragia subperióstica en el extremo del fémur (fig. 47-2). Otros rasgos típicos son un «rosario» en la unión condrocostal y la depresión del esternón (fig. 47-3). El ángulo de las cuentas escorbúticas es más agudo que en el rosario raquítrico. Los cambios de las encías suelen resultar más notables cuando ya han salido los dientes y cursa como un edema esponjoso azulado de la mucosa, sobre todo en la región de los incisivos superiores (fig. 47-4). La anemia, que se produce sobre todo en lactantes y niños pequeños, puede deberse a una capacidad alterada de utilizar el hierro o el folato (v. caps. 454 y 455). Los enfermos pueden debutar con síndrome seco de Sjögren, que cursa con xerostomía, queratoconjuntivitis seca e hipertrofia de las glándulas salivales (v. cap. 161). Otras manifestaciones clínicas presentes en lactantes y niños mayores o adolescentes incluyen edema articular, púrpura y equimosis, mala capacidad de cicatrización de las heridas y fracturas, petequias, hemorragia perifoleiular (fig. 47-5), hiperqueratosis de los folículos pilosos, artralgias y debilidad muscular. La formación de hueso endocondral no tiene lugar porque los osteoblastos son incapaces de sintetizar el osteoide. Las trabéculas óseas que se forman son frágiles y se fracturan con facilidad. La irritabilidad y otras manifestaciones psicológicas se deben posiblemente a alteraciones del metabolismo de los neurotransmisores. La deficiencia grave de vitamina C puede asociarse a la degeneración de los músculos esqueléticos, hipertrofia cardíaca, depleción de la médula ósea y atrofia suprarrenal.

El escorbuto es poco frecuente en la actualidad en EE.UU., aunque se había descrito en lactantes alimentados de forma exclusiva con leche de vaca. Se han descrito casos ocasionales en niños y adolescentes con hábitos alimentarios restringidos autoimpuestos. Los niños en edad de gatear que son «picoteadores» pueden rechazar los alimentos que contienen vitamina C. Las necesidades de vitamina C pueden aumentar en las enfermedades febriles, sobre todo infecciones y procesos diarreicos.



Figura 47-1. El lactante con escorbuto está tumbado típicamente con las piernas flexionadas a nivel de las rodillas y las caderas parcialmente flexionadas y en rotación externa. (De *Nutrition*, 4.ª ed. Kalamazoo, MI, The Upjohn Company, 1980, pág. 42. Reproducida con autorización de Pfizer, Inc.)

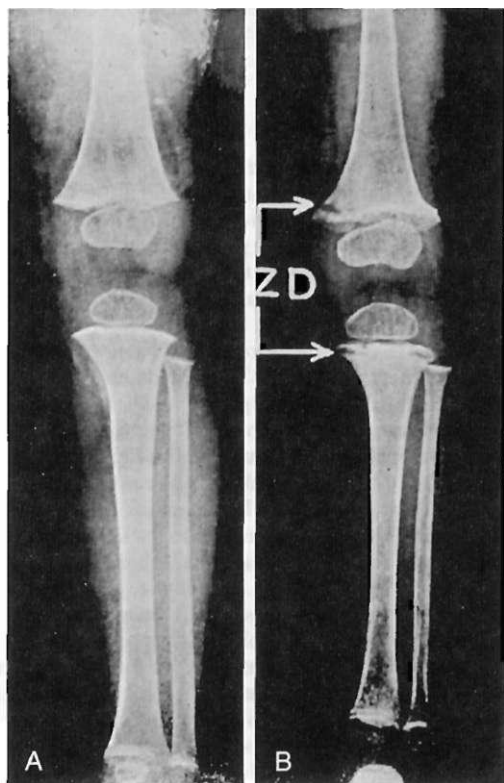


Figura 47-2. Radiografías de una pierna. A. Se puede ver una «línea blanca» en una fase precoz, del escorbuto en los extremos de las diáfisis de la tibia y el peroné; se reconocen anillos alrededor de las epífisis\* del fémur y la tibia. B. Lesiones por escorbuto más evolucionadas; son evidentes zonas de destrucción (ZD) a nivel femoral y tibial.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de deficiencia de vitamina C se suele basar en la clínica característica, el aspecto radiológico de los huesos largos y los antecedentes de escasa ingesta de vitamina C. Los cambios radiológicos típicos afectan al tercio distal de los huesos largos y son especialmente frecuentes en la rodilla. En las fases precoces de la deficiencia, el aspecto recuerda a una atrofia ósea simple. Las trabéculas de la diáfisis no se distinguen y el hueso adopta un aspecto en vidrio esmerilado. La cortical está bastante adelgazada y los extremos epifisarios del hueso están bien definidos. La línea blanca de Fraenkel, una línea blanca irregular pero engrosada en la metáfisis, se corresponde con la zona de cartilago bien calcificado. Los centros de osificación epifisarios también adoptan un aspecto en vidrio esmerilado y se rodean de un anillo blanco (v. fig. 47-2). El escorbuto no se puede diagnosticar con certeza a partir de la radiografía hasta que se vea una zona de rarefacción por debajo de la línea blanca en la metáfisis. Esta zona de rarefacción es una rotura lineal del hueso, proximal y paralela a la línea blanca. La parte lateral de la zona de rarefacción se reconoce como un defecto triangular. Puede existir un espolón lateral o prolongación de la línea blanca. Puede observarse una separación epifisaria a lo largo de la línea de destrucción, con desplazamiento lineal o compresión de la epífisis contra la diáfisis. Las hemorragias subperiósticas no se ven en la radiografía durante las fases activas del escorbuto, pero en la fase de cicatrización el periostio elevado se calcifica y el hueso afectado adopta una forma de reloj de arena.

Las concentraciones de vitamina C en plasma y suero responden a cambios en la ingesta dietética de este compuesto y permiten valorar la ingesta reciente de vitamina C, aunque son malos indicadores de las concentraciones tisulares de la misma. Una concentración de ascorbato en plasma  $<0,2$  mg/dl se suele considerar deficiente. La concentración de vitamina C en los leucocitos es un mejor indicador de las reservas corporales, pero esta medida resulta difícil a nivel téc-

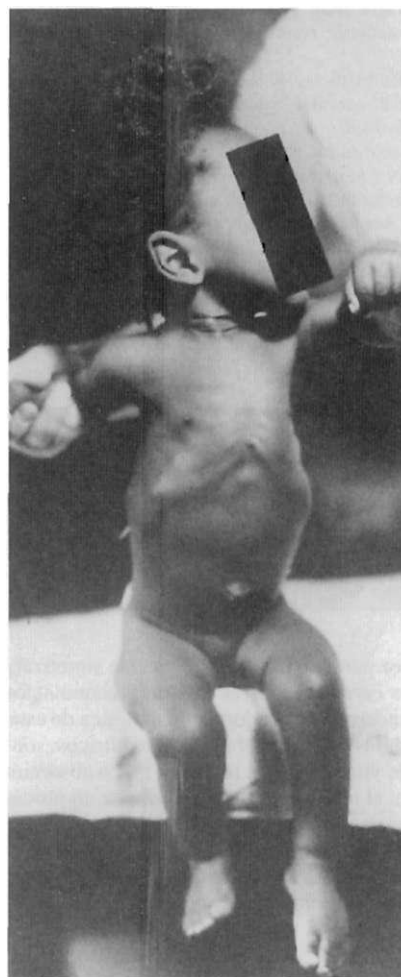


Figura 47-3. Rosario escorbútico y depresión del escorbuto.

nico. Una concentración en los leucocitos  $<10$   $\mu\text{g}/10^6$  leucocitos se considera deficiente e indicativa de escorbuto latente, aunque no existan signos clínicos de deficiencia. La saturación tisular de vitamina C se puede estimar mediante la excreción urinaria de vitamina C tras administrar una dosis de prueba de ácido ascórbico. En los niños sanos un 80% de la dosis de prueba aparece en orina a las 3-5 horas de su administración parenteral. La aminoaciduria inespecífica es frecuente en el escorbuto, pero las concentraciones plasmáticas de aminoácidos son normales.



Figura 47-4. Lesiones gingivales en un escorbuto evolucionado. (De *Nutrition*, 4.<sup>a</sup> ed. Kalamazoo, MI, The Upjohn Company, 1980, pág. 80. Reproducida con autorización de Pfizer, Inc.)





Figura 47-5. Petequias perifoliculares en un caso de escorbuto. (De Weinsier RL, Morgan S.; *Fundamentals of Clinical Nutrition*. St. Louis, Mosby, 1993, pág. 85.)

El escorbuto se suele diagnosticar mal como artritis o acrodinia. La deficiencia de cobre determina también una imagen radiológica muy similar al escorbuto. La púrpura de Schönlein-Henoch, la púrpura trombocitopénica, la leucemia, la meningitis o la nefritis son otros diagnósticos posibles.

## TRATAMIENTO

La ingesta diaria de 90-120 ml de zumo de naranja o tomate consigue que se curen los niños con escorbuto. Los suplementos de 100-200 mg de vitamina C orales o parenterales son preferibles porque aseguran una curación más rápida y completa. Con el tratamiento adecuado se consigue una rápida recuperación, incluso del crecimiento normal, aunque el edema asociado a la hemorragia subperiosteal puede persistir varios meses.

## TOXICIDAD

Las ingestas diarias de vitamina C inferiores a 2 g no suelen asociarse a efectos adversos en adultos. Dosis más altas pueden ser origen de problemas digestivos, como dolor abdominal o diarrea osmótica. En las poblaciones con riesgo de sufrir litiasis por oxalato cálcico o ácido úrico o toxicidad por hierro (hemocromatosis, talasemia, anemia sideroblástica), no resulta segura una ingesta de vitamina C >2 g. Existen datos limitados acerca de la toxicidad de la vitamina C en niños. Los siguientes valores de ingesta máxima tolerada se han extrapolado de datos de adultos en función de las diferencias de peso: niños 1-3 años, 400 mg; niños de 4-8 años, 650 mg; niños de 9-13 años, 1.200 mg; y niños de 14-18 años, 1.800 mg.

Bingham AC, Kimura Y, [mundo L: A 16-year-old boy with purpura and leg pain. / *Pediatr* 2003;142:560-563.

Food and Nutrition Board: *Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin 11, Selenium, and Carotenoids*. Washington, DC, National Academy Press, 2000.

Gropper SS, Smith JL, Groff JL (editors): *Advanced Nutrition and Human Metabolism*, 4th ed. Belmont, CA, Thomson Wadsworth, 2005.

Hamp LJ, Taylor CA, Johnston CS: Vitamin C deficiency and depletion in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. *Am J Public Health* 2004;94:870-875.

Naidu KA: Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. *Nutr J* 2003;2:7.

Tamura Y, Welch DC, Zic JA, et al: Scurvy presenting as painful gait with bruising in a young boy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:732-735.

## Capítulo 48 ■ Raquitismo e hipervitaminosis D Larry A. Greenbaum

### Capítulo 48 Raquitismo e hipervitaminosis D



#### RAQUITISMO

**General.** El hueso está constituido por una matriz proteica llamada *osteoides* y una fase mineral, principalmente compuesta de fosfato y calcio, que se encuentra principalmente en forma de hidroxipatita. La **osteomalacia** se produce cuando la mineralización del osteoide es insuficiente; afecta a niños o adultos. El **raquitismo**, una enfermedad del hueso en crecimiento, se produce exclusivamente en niños antes de la fusión de las epífisis y se debe a que existe matriz no mineralizada en las placas de crecimiento. Como los cartílagos de la placa de crecimiento y el osteoide siguen expandiéndose, pero su mineralización resulta inadecuada, se produce un engrasamiento de la placa de crecimiento. También aumenta el perímetro de la placa y la metáfisis. Esto aumenta la anchura del hueso a nivel de las placas de crecimiento, lo que provoca algunos de los síntomas clínicos clásicos, como el ensanchamiento de las muñecas y tobillos. En general se ablandan los huesos, de forma que se combaten con facilidad si se someten a fuerzas como el peso o la tracción muscular. De este modo se producen diversas deformidades óseas.

El raquitismo, que se debe principalmente a una deficiencia de vitamina D (tabla 48-1), era muy frecuente en el norte de Europa y EE.UU. durante los primeros años del siglo XX. Aunque este problema se corrigió en gran parte gracias a las medidas de salud pública que aportaban a los niños cantidades adecuadas de vitamina D, el raquitismo sigue representando un problema en los países desarrollados, en los que siguen existiendo muchos casos secundarios a una deficiencia de vitamina D en la dieta. En los países en vías de desarrollo es un problema importante y una encuesta realizada en comunidades y hospitales generales indicó que la prevalencia de este proceso en África supera el 10%. UNICEF ha estimado que hasta un 25% de los niños de China muestra cierta evidencia de raquitismo.

**Etiología.** Existen muchas causas de raquitismo (tabla 48-2), entre las que se incluyen los trastornos de la vitamina D, la deficiencia de calcio, la deficiencia de fósforo y la acidosis tubular renal distal.

**Manifestaciones clínicas.** La mayor parte de las manifestaciones del raquitismo se deben a cambios esqueléticos (tabla 48-3). La **craneotabes**, un ablandamiento de los huesos del cráneo, se puede detectar presionando sobre el occipucio o los huesos parietales. La sensación es parecida a la que se percibe al apretar una bola de pin-pong y luego soltar la presión. La craneotabes puede ser secundaria también a una osteogénesis imperfecta, hidrocefalia y sífilis. Se trata de un hallazgo normal en muchos recién nacidos, sobre todo cerca de las suturas, pero desaparece de forma típica a los pocos meses del parto. El ensanchamiento de las uniones condrocostales se traduce en el **rosario raquítico**, que se percibe como unas cuentas de rosario cuando el explorador mueve los dedos a lo largo de las uniones condrocostales de una costilla a la siguiente (fig. 48-1). El **ensanchamiento de las placas** de crecimiento también explica la hipertrofia de los tobillos y muñecas. La depresión horizontal siguiendo la parte inferior anterior del tórax denominada **hendidura de Harrison** se debe a que el diafragma tira de las costillas ablandadas durante la inspiración (fig. 48-2). El ablandamiento de las costillas altera también el movimiento del aire y predispone a los pacientes a desarrollar atelectasias. Parece que el riesgo de neumonía está aumentado en niños con raquitismo; en Etiopía puede existir una incidencia 13 veces superior de raquitismo entre los niños que sufren neumonías.

Existen algunas variaciones en la clínica del raquitismo según la causa. Los cambios de las extremidades inferiores son el rasgo predomi-



TABLA 48.1. Propiedades físicas y metabólicas y fuentes alimentarias de las vitaminas (D, E y K)

| NOMBRES Y SINÓNIMOS  | CARACTERÍSTICAS   | ACCIÓN BIOQUÍMICA  | EFFECTOS DE LA DEFICIENCIA  | EFFECTOS DEL EXCESO   | FUENTES  |
|--|---|--|---|---|--|
| <b>VITAMINA D</b><br>La vitamina D, (3-colecalciferol), que se sintetiza en la piel, y vitamina D, (derivada de plantas o levaduras) son biológicamente equivalentes; 1 $\mu\text{g}$ = 40 UI    | Liposoluble, estable frente al calor, los ácidos, los álcalis y la oxidación; la bilis es necesaria para su absorción; la hidroxilación en el hígado y el riñón es necesaria para su actividad biológica            | Necesaria para la absorción digestiva del calcio; también aumenta la absorción de fosfato; acciones directas sobre el hueso, incluida la resorción                   | Raquitismo en niños en crecimiento; osteomalacia; la hipocalcemia puede ocasionar tetania y convulsiones                | Hipercalcemia, que puede ocasionar emesis, anorexia, pancreatitis, hipertensión, arritmias, efectos sobre el sistema nervioso central, poliuria, litiasis renal e insuficiencia renal | Exposición a la luz solar (luz ultravioleta); aceites de pescado, pescados grasos, yema de huevo, fórmulas reforzadas con vitamina D, leche cereales y pan |
| <b>VITAMINA E</b><br>Grupo de compuestos relacionados de actividades biológicas parecidas: el más potente y el más frecuente es $\alpha$ -tocoferol  | Liposoluble; se oxida con facilidad por oxígeno, hierro, grasas rancias; los ácidos biliares son necesarios para su absorción   | Antioxidante; protección de las membranas celulares de la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres   | Hemólisis de hematíes en lactantes prematuros; disfunción cerebelosa y de la columna posterior; retinopatía pigmentaria | Desconocido   | Aceites vegetales, semillas, nueces, verduras de hoja verde y margarina  |
| <b>VITAMINA K</b><br>Grupo de naftoquinonas con actividades biológicas parecidas; K <sub>1</sub> (filloquinona) procede de la dieta; K <sub>2</sub> (menaquinonas) de las bacterias intestinales | Los compuestos naturales son liposolubles; estables frente al calor y los agentes reductores; lábiles a los oxidantes, ácidos fuertes, álcalis, luz; las sales biliares son necesarias para su absorción intestinal | Las proteínas dependientes de vitamina K incluyen los factores de la coagulación II, VII, IX y X; las proteínas C, S y Z; la proteína Gla de la matriz, osteocalcina | Manifestaciones hemorrágicas; salud vascular y ósea a largo plazo   | No se han establecido; los análogos (que ya no se utilizan) producían anemia hemolítica, ictericia, kernicterus y muerte  | Verduras de hoja verde, hígado y determinadas legumbres y aceites vegetales; ampliamente distribuido   |

nante en el raquitismo hipofosfatémico ligado a X, mientras que los síntomas secundarios a hipocalcemia se producen sólo en las formas de raquitismo ligadas a una hipocalcemia (tabla 48-4).

El síntoma principal de los niños con raquitismo es bastante variable. Muchos consultan por deformidades esqueléticas, mientras que otros desarrollan dificultades para deambular por la combinación de deformidad y debilidad y aun otros consultan por retraso del crecimiento o hipocalcemia sintomática (v. cap. 572).

**Radiología.** Los cambios raquíuticos se visualizan con mayor facilidad en las radiografías posteroanteriores de la muñeca, aunque se pueden ver cambios raquíuticos típicos en otras placas de crecimiento (figs. 48-3 y 48-4). La menor calcificación condiciona un engrasamiento de la lámina de crecimiento. El margen de la metafisis pierde su borde neto, lo que se describe como deshilachado. Además el margen de la metafisis cambia de una superficie convexa o plana a otra máx cóncava, lo que se denomina *forma de copa* y se reconoce con

TABLA 48-2. Causas del raquitismo

**TRASTORNOS DE LA VITAMINA D**

Deficiencia de vitamina D en la dieta

Deficiencia congénita de vitamina D

Deficiencia secundaria de vitamina D

Malabsorción

Aumento de la degradación

Reducción de la 25-hidroxilasa hepática

Raquitismo dependiente de la vitamina D de tipo 1

Raquitismo dependiente de la vitamina D de tipo 2

Insuficiencia renal crónica

**DEFICIENCIA DE CALCIO**

Baja ingesta

Dieta

Lactantes prematuros (raquitismo de los prematuros)

Malabsorción

Enfermedad primaria

Inhibidores de la absorción de calcio en la dieta

**DEFICIENCIA DE FÓSFORO**

Ingesta inadecuada

Lactantes prematuros (raquitismo de los prematuros)

Antiácidos que contienen aluminio

**PÉRDIDAS RENALES**

Raquitismo hipofosfatémico ligado a X\*

Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante\*

Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia

Hiperproducción de fosfatona

Raquitismo secundario a tumor\*

Síndrome de McCune-Albright\*

Síndrome del nevo epidérmico\*

Neurofibromatosis\*

Síndrome de Fanconi

Enfermedad de Dent

**ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL**

\*Trastornos secundarios a un exceso de fosfatona.

TABLA 48-3. Características clínicas del raquitismo

**GENERALES**

Retraso del crecimiento

Apatía

Abdomen protruyente

Debilidad muscular (sobre todo proximal)

Fracturas

**CABEZA**

Craneotabes

Abombamiento frontal

Cierre retrasado de las fontanelas

Retraso de la dentición; caries

Craneosinóstosis

**TÓRAX**

Rosario raquíutico

Hendidura de Harrison

Infecciones respiratorias y atelectasia\*

**ESPALDA**

Escoliosis

Cifosis

Lordosis

**EXTREMIDADES**

Aumento de tamaño de las muñecas y tobillos

Deformidades en varo o valgo

Deformidad «barrida por el viento» (combinación de deformidad en valgo de una pierna

con deformidad en varo de la otra)

Arqueamiento anterior de la tibia y el fémur

Coxa vara

Dolor de pierna

**SÍNTOMAS DE HIPOCALCEMIA\***

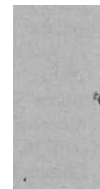
Tetania

Convulsiones

Estridor secundario al espasmo laríngeo

\*Estas características se asocian con mayor frecuencia a los trastornos por deficiencia de vitamina D.

\* Estos síntomas se desarrollan sólo en niños con trastornos que producen hipocalcemia (v. tabla 48-4).



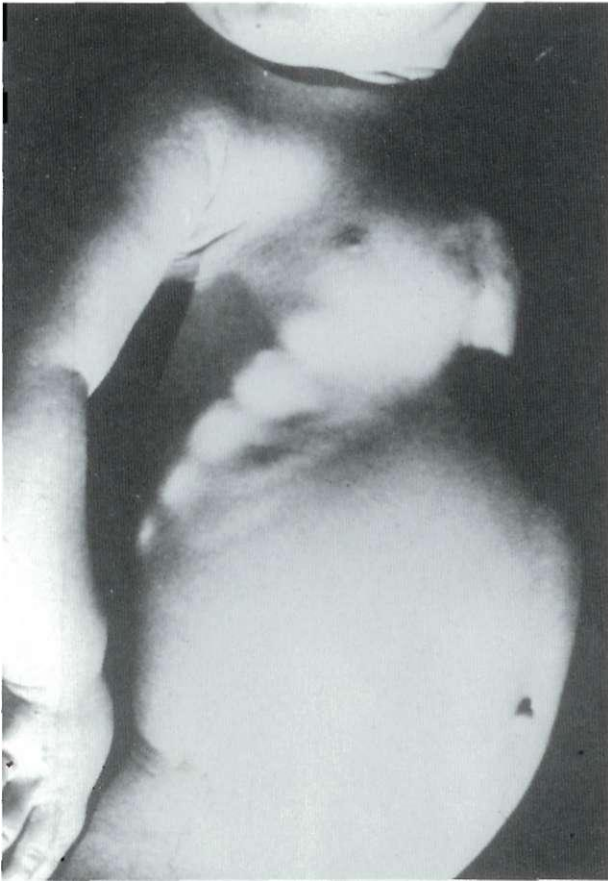


Figura 48-1. Rosario raquítico en un lactante pequeño.

mayor facilidad en los exiemos distales del cubito, el radio o el peroné. Se produce ensanchamiento del extremo distal de la metáfisis, lo que se corresponde con el engrasamiento de tobillos y muñecas observado clínicamente, además del rosario raquítico. Otros rasgos radiológicos incluyen trabeculación grosera de la diáfisis y rarefacción generalizada.

**Diagnóstico.** La mayor parte de los casos de raquitismo se diagnostica por la presencia de alteraciones radiológicas clásicas. El diagnóstico se confirma con la exploración física (v. tabla 48-3) y la anamnesis y resultados de laboratorio compatibles con una etiología específica.

**Valoración clínica.** Dado que la mayor parte de los niños que sufren raquitismo presenta una deficiencia nutricional, la valoración



Figura 48-2. Deformidades en el raquitismo, con curvatura de los miembros, abdomen en jama y hendidura de Harrison.

inicial se debe centrar en la historia dietética, con énfasis en la ingesta de vitamina D y calcio. La mayor parte de los niños de países industrializados recibe vitamina D en las fórmulas de leche artificiales, las leches reforzadas o los suplementos vitamínicos. Además de la cantidad, es importante conocer la composición exacta de la fórmula o la leche porque se han descrito casos de raquitismo en niños que han recibido productos a los que se llama *leche* (leche de soja), pero que tienen deficiencias de vitamina D, minerales o ambas sustancias.

La **síntesis cutánea** mediada por la exposición a la luz solar es una fuente importante de vitamina D. Es importante preguntar cuánto tiempo pasa el niño en la calle, si usa protección solar y el tipo de ropa, sobre todo si existen motivos culturales para tapar la piel mucho. Como la luz del sol invernal resulta ineficaz para estimular la síntesis cutánea de vitamina D, la estación es otro aspecto importante. Los niños de piel muy pigmentada tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D porque la síntesis cutánea disminuye.

La existencia de factores de **riesgo maternos** de deficiencia de vitamina D, como la dieta y la exposición al sol, es otro aspecto importante en los lactantes o neonatos con rasgos raquíticos, sobre todo cuando se alimentan al pecho. Determinar la ingesta infantil de productos lácteos, la principal fuente de calcio de la dieta, nos orienta sobre la ingesta general de calcio. Una dieta rica en fibra puede interferir con la absorción del calcio.

Los **medicamentos** que recibe el niño son importantes porque algunos, como los antiepilépticos fenobarbital y fenitoína, aumentan la degradación de la vitamina D y los antiácidos que contienen aluminio dificultan la absorción del fosfato.

Se debe sospechar una **malabsorción** de vitamina D por los antecedentes de enfermedad hepática o intestinal. Se debe sospechar una enfermedad hepática o intestinal no diagnosticada en niños con síntomas digestivos, aunque en ocasiones el síntoma de presentación

TABLA 48-4. Hallazgos de laboratorio en los trastornos que producen raquitismo

| TRASTORNO                     | Ca   | PI | PTH  | 25-OHD | 1,25-(OH) <sub>2</sub> D | FOS ALC | Ca ORINA | PI |
|-------------------------------|------|----|------|--------|--------------------------|---------|----------|----|
| Deficiencia de vitamina D     | N, 4 | 4  | T    | 4      | 4, N, T                  | T       | 4        | T  |
| RDVD, tipo 1                  | N, 4 | 4  | T    | N      | 4                        | T       | 4        | T  |
| RDVD, tipo 2                  | N, 4 | 4  | T    | N      | TT                       | T       | 4        | T  |
| Insuficiencia renal crónica   | N, 4 | T  | T    | N      | 4                        | T       | N, 4     | 4  |
| Deficiencia de PI en la dieta | N    | 4  | N, 4 | N      | T                        | T       | t        | 4  |
| HLX                           | N    | 4  | N    | N      | RD                       | T       | 4        | T  |
| RHAD                          | N    | 4  | N    | N      | RD                       | T       | 4        | t  |
| RHHH                          | N    | 4  | N, 4 | N      | RD                       | t       | T        | t  |
| Raquitismo inducido por tumor | N    | 4  | N    | N      | RD                       | f       | 4        | T  |
| Síndrome de Fanconi           | N    | 4  | N    | N      | RD o T                   | T       | 1 o T    | T  |
| Deficiencia de Ca en la dieta | N, 4 | 4  | T    | N      | t                        | t       | 4        | T  |

Ca, Calcio; FOS ALC, fosfatasa alcalina; HLX, raquitismo hipofosfatémico ligado a X; N, normal; RHAD, raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante; RHHH, raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia; PI, fósforo; PTH, hormona paratiroidea; RD, relativamente reducido (porque debería aumentar dada la hipofosfatemia asociada); RDVD, raquitismo dependiente de vitamina D; 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, 1,25-dihidroxivitamina D; 25-OHD, 25-hidroxivitamina D; 4, disminuido; t, aumentado; TT, extremadamente aumentado.

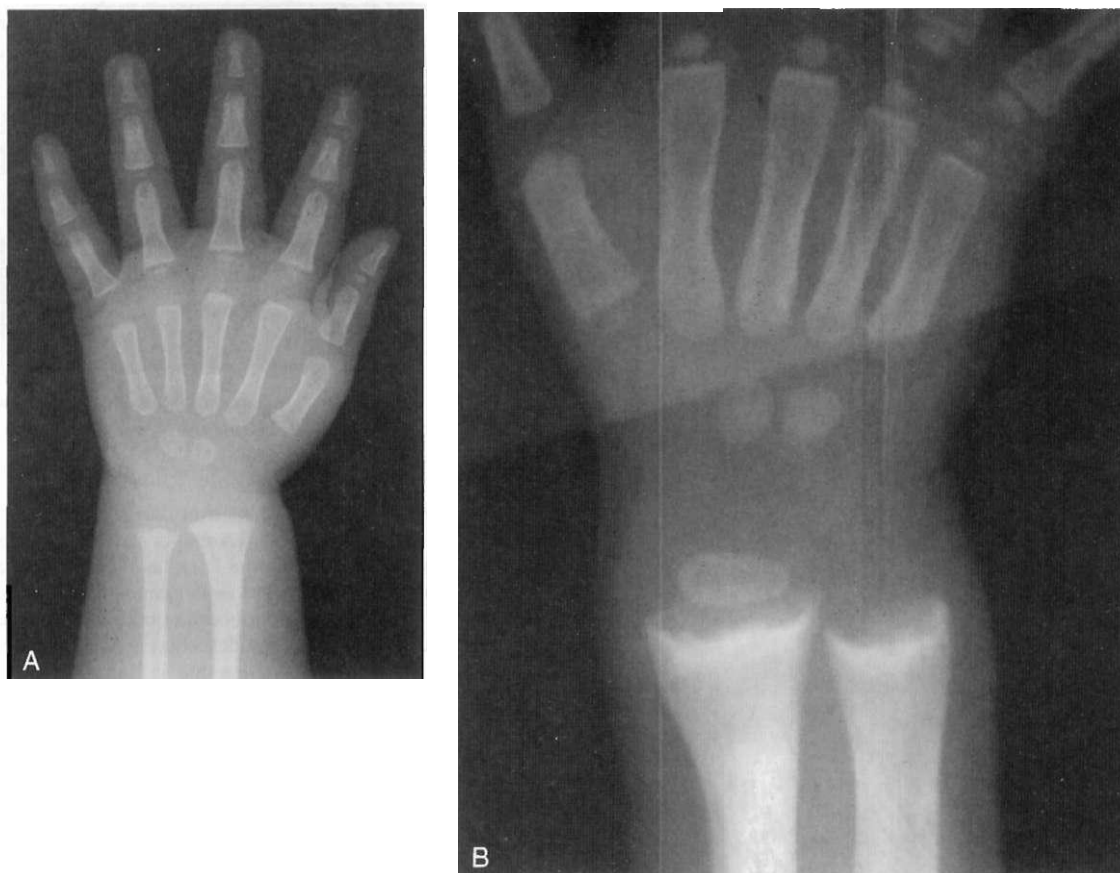


Figura 48-3. Radiografía de muñeca de un niño normal (A) y otro con raquitismo (B). El niño con raquitismo tiene una metáfisis de aspecto deshilacliado con forma de copa de la parte distal de cubito y radio.

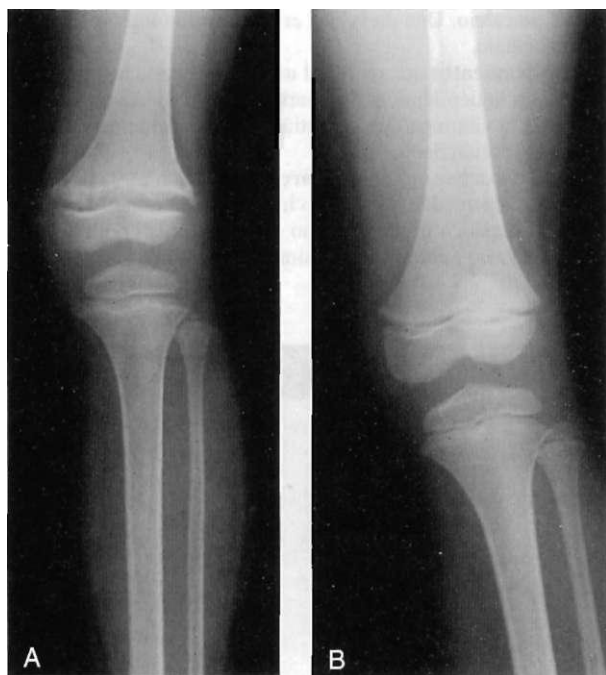


Figura 48-4. Radiografía de las rodillas de una niña de 7 años con acidosis tubular renal distal y raquitismo. A, En el momento de presentación se observa ensanchamiento de la placa de crecimiento con aspecto deshilacliado de la metáfisis. B, Mejoría drástica tras 4 meses de tratamiento con álcalis.

puede ser el raquitismo. La malabsorción de grasas se suele asociar a diarrea o heces oleosas y pueden aparecer otros signos o síntomas sugestivos de deficiencias de otras vitaminas liposolubles (A, E y K; caps. 45, 49 y 50).

Los antecedentes de **nefropatía** (proteinuria, hematuria o infecciones urinarias) son otro aspecto importante, dada la importancia de la insuficiencia renal crónica como causa de raquitismo. La poliuria puede encontrarse en niños con insuficiencia renal crónica o síndrome de Fanconi.

Los niños con raquitismo pueden tener antecedentes de caries dental, retraso del crecimiento, retraso en la capacidad de deambulación, marcha de pato, neumonía o síntomas de hipocalcemia.

Los antecedentes familiares resultan fundamentales, dado el gran número de **causas genéticas** de raquitismo, aunque la mayor parte de ellas son infrecuentes. Además de la enfermedad ósea, es importante preguntar por deformidades de las piernas, dificultades para deambular o una talla baja inexplicada porque algunos padres no son conscientes del diagnóstico. No es raro que la madre no esté diagnosticada en la hipofosfatemia ligada a X. Los antecedentes de muertes súbitas inexplicadas de hermanos durante la lactancia se recogen en los niños con cistinosis, la causa más frecuente de síndrome de Fanconi en los niños.

La exploración física se centra en la detección de las manifestaciones del raquitismo (v. tabla 48-3). Es importante observar la marcha del niño, auscultarle los pulmones para identificar atelectasias o neumonías y representar el crecimiento del enfermo. La alopecia indica un raquitismo dependiente de la vitamina D de tipo 2.

Las pruebas **iniciales de laboratorio** en los niños con raquitismo incluyen calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea (PTH), 25-hidroxivitamina D, 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>, creatinina y electrolitos séricos (v. interpretación en tabla 48-4). El análisis de orina resulta útil para detectar la glucosuria y aminoaciduria (prueba de la tira reactiva positiva para proteínas) en el síndrome de Fanconi. La

valoración de la excreción urinaria de calcio (calcio en orina de 24 h o cociente calcio-creatinina) resulta útil cuando se sospecha un raquitismo hipofosfémico hereditario con hipercalciuria o síndrome de Fanconi. La determinación directa de otras vitaminas liposolubles (A, E y K) o las medidas indirectas de su deficiencia (tiempo de protrombina para la deficiencia de vitamina K) son adecuadas si se plantea una malabsorción.

## TRASTORNOS DE LA VITAMINA D

**FISIOLOGÍA DE LA VITAMINA D.** La vitamina D se puede sintetizar en las células epiteliales de la piel y a nivel técnico no se considera una vitamina. La síntesis cutánea, que suele ser la fuente más importante de esta vitamina D, depende de la conversión de 7-dehidrocolesterol a vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) por la radiación ultravioleta B del sol. La eficiencia de este proceso se reduce por la melanina; por tanto, es necesaria una mayor exposición a la luz solar para que se sintetice vitamina D en personas de pigmentación cutánea intensa. Las medidas orientadas a reducir la exposición al sol, como taparse la piel con ropa o aplicarse pantalla solar, también disminuyen la síntesis de vitamina D. Los niños que pasan menos tiempo en la calle también tienen una menor síntesis de esta vitamina. El sol invernal alejado del ecuador no resulta eficaz para la síntesis de vitamina D.

Existen pocas fuentes naturales de vitamina D en la dieta. Los aceites de hígado de pescado son ricos en esta vitamina. Otras fuentes dietéticas son los pescados grasos y las yemas de huevo. La mayor parte de los niños de los países industrializados recibe vitamina D en los alimentos reforzados, sobre todo fórmulas y leche (ambos contienen 400 UI/l) y en algunos cereales y panes para desayuno. Los suplementos de vitamina D pueden ser en forma de vitamina D<sub>3</sub> (procedente de plantas o levaduras) o vitamina D<sub>2</sub>, que son equivalentes a nivel biológico. La leche materna es pobre en vitamina D, unos 12-60 UI/l.

La vitamina D se transporta unida a la proteína transportadora de vitamina D al hígado, en donde la 25-hidroxilasa convierte la vitamina D en 25-hidroxivitamina D (25-D), que es la forma circulante más abundante de esta vitamina. Como la regulación de este paso de hidroxilación hepática es escasa, la determinación de 25-D es la forma habitual de determinar el estado de vitamina D en un paciente. El paso final de la activación tiene lugar en el riñón, en donde la 1 $\alpha$ -hidroxilasa añade un segundo grupo hidroxilo, consiguiendo la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-D). Esta enzima 1 $\alpha$ -hidroxilasa está regulada al alza por la PTH y la hipofosfatemia, mientras que la hiperfosfatemia y 1,25-D la inhiben. La mayor parte de 1,25-D circula unida a la proteína transportadora de vitamina D.

1,25-D actúa tras unirse a su receptor intracelular y el complejo afecta a la expresión genética mediante la interacción con los elementos de respuesta a la vitamina D. En el intestino esto se traduce en un aumento marcado de la absorción de calcio, que depende en gran medida de la 1,25-D. También aumenta la absorción de fósforo, pero de forma menos significativa porque la mayor parte de la absorción del fósforo de la dieta es independiente de la vitamina D. La 1,25-D también ejerce una acción directa sobre el hueso, mediando en su reabsorción. La 1,25-D suprime de forma directa la secreción de PTH por la glándula paratiroides y completa el circuito de retroalimentación negativo. La secreción de PTH también se suprime por un aumento de la calcemia mediado por 1,25-D. Este compuesto también inhibe su propia síntesis a nivel renal, aumentando la síntesis de sus metabolitos inactivos.

**DEFICIENCIA NUTRICIONAL DE VITAMINA D.** La deficiencia de vitamina D sigue siendo la causa más frecuente de raquitismo de forma global y es prevalente, incluso en países industrializados. Como la vitamina D se puede obtener de la dieta o por síntesis cutánea, la mayor parte de los pacientes de países industrializados presenta una combinación de factores de riesgo que culminan en la deficiencia de esta vitamina.

**Etiología.** La deficiencia de vitamina D aparece principalmente durante la lactancia por una combinación de ingesta escasa y síntesis cutánea inadecuada. El transporte transplacentario de vitamina D,

sobre todo 25-D, aporta típicamente suficiente vitamina D para los dos primeros meses de vida, salvo que la madre sufra una deficiencia grave. Los lactantes que ingieren leche artificial reciben suficiente vitamina D, aunque no tengan síntesis cutánea. Los lactantes alimentados al pecho, dado el bajo contenido en vitamina D de la leche materna, dependen de la síntesis cutánea o los suplementos. La síntesis cutánea se puede limitar por la ineficacia del sol invernal para estimular la síntesis de vitamina D, porque se evite la exposición al sol ante el temor al cáncer, por la seguridad de los vecindarios o por prácticas culturales y también por una menor síntesis cutánea secundaria a una mayor pigmentación.

Los efectos de la pigmentación de la piel explican por qué la mayor parte de los casos de raquitismo de origen nutricional en EE.UU. y el norte de Europa afecta a lactantes alimentados al pecho de origen africano o de poblaciones de raza oscura. El impacto adicional del sol invernal se confirma porque estos lactantes suelen acudir a finales de invierno o primavera. En algunos grupos la práctica de tapar por completo a los lactantes o no sacarlos al exterior es importante y esto justifica que se produzca raquitismo en zonas de sol abundante, como en Oriente Medio. Como las madres de algunos de estos lactantes muestran los mismos factores de riesgo, también puede influir una baja cantidad de vitamina D en la madre, lo que reduce el contenido de la misma en la leche materna y reduce el aporte transplacentario. El raquitismo secundario a deficiencia de vitamina D puede ser secundario a prácticas alimentarias poco frecuentes, como dietas veganas que consuman leche de soja o arroz no reforzada.

**Manifestaciones clínicas.** Los rasgos clínicos son los típicos del raquitismo (v. tabla 48-3) y una minoría importante cursa con síntomas de hipocalcemia; el laringoespasma prolongado puede resultar mortal en algunos casos. Además, estos niños tienen un mayor riesgo de neumonía y debilidad muscular, con retraso del desarrollo motor.

**Hallazgos de laboratorio.** La tabla 48-4 resume los principales datos de laboratorio. La hipocalcemia es un hallazgo variable por las acciones de la PTH elevada para incrementar la calcemia. La hipofosfatemia se debe a la pérdida renal de fosfato inducida por PTH, que se combina con una menor absorción intestinal.

La amplia variación de las concentraciones de 1,25-D (bajas, normales o elevadas) es secundaria a la regulación al alza de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa renal por la hipofosfatemia e hiperparatiroidismo simultáneos. Como las concentraciones séricas de 1,25-D suelen ser muy inferiores a las de 25-D, aunque la concentración de 25-D sea baja suele existir suficiente cantidad para convertirse en precursor para la síntesis de 1,25-D en presencia de una 1 $\alpha$ -hidroxilasa regulada al alza. Las concentraciones de 1,25-D estarán bajas sólo cuando la deficiencia de vitamina D sea grave.

Algunos enfermos sufren una acidosis metabólica secundaria a la pérdida de bicarbonato inducida por PTH a nivel renal. Puede existir una aminoaciduria generalizada.

**Diagnóstico y diagnóstico diferencial.** El diagnóstico de deficiencia nutricional de vitamina D se basa en la combinación de antecedentes de mala ingesta de la misma y factores de riesgo para una menor síntesis cutánea, cuando existen cambios radiológicos compatibles con raquitismo y hallazgos de laboratorio típicos (v. tabla 48-4). Casi nunca existen concentraciones normales de PTH en la deficiencia de vitamina D y si existen se debería sospechar un trastorno primario del fosfato. La deficiencia de calcio puede asociarse o no a la deficiencia de vitamina D. Una concentración normal de 25-D y los antecedentes de escasa ingesta de calcio apoyan el diagnóstico de deficiencia aislada de calcio.

**Tratamiento.** Los niños con una deficiencia nutricional de vitamina D deberían recibir esta vitamina y un aporte nutricional adecuado de calcio y fósforo. Existen dos estrategias para la administración de vitamina D. En la primera se administran 300.000-600.000 UI de vitamina D orales o intramusculares en forma de 2-4 dosis en un día. Como se vigila la administración, esta pauta de choque resulta ideal para situaciones en las que se duda del cumplimiento terapéutico. La alternativa es la administración de dosis altas diarias de vitamina D, que oscilan entre 2.000 y 5.000 UI/día en 4-6 semanas. Ambas opciones deben seguirse de la administración de 400 UI/día de vitamina D, que se administran en forma de un complejo multivitamínico. Es importante asegurarse de que los niños reciban un aporte adecuado de calcio y fósforo en la die-



ta, algo que se consigue mediante la leche, la fórmula artificial u otros productos lácteos.

Los niños con hipocalcemia sintomática pueden necesitar calcio intravenoso de forma aguda, seguido de suplementos orales de este compuesto, que se pueden reducir a lo largo de 2-6 semanas en los niños que reciben un aporte adecuado de calcio en la dieta. El uso transitorio de 1,25-D intravenoso u oral (calcitriol) suele resultar útil para revertir la hipocalcemia en la fase aguda al aportar vitamina D activa durante el retraso mientras que la vitamina D suplementaria se convierte en vitamina D activa. Las dosis de calcitriol típicas son 0,05 pg/kg/día. El calcio intravenoso se administra como una embolada aguda para la hipocalcemia sintomática (20 mg/kg de cloruro calcico o 100 mg/kg de gluconato calcico). Algunos pacientes necesitan un goteo continuo de calcio intravenoso que se ajusta para mantener la calcemia deseada. Estos pacientes deben pasarse al calcio enteral, del que la mayor parte de los lactantes necesita unos 1.000 mg en forma de calcio elemental.

**Pronóstico.** La mayor parte de los niños responde de forma excelente al tratamiento y se produce la curación radiológica en pocos meses. Las pruebas de laboratorio se deberían normalizar con rapidez. Muchas de las malformaciones óseas mejoran de forma espectacular, pero los niños con enfermedad grave pueden desarrollar deformidades permanentes. La talla baja no se resuelve en algunos niños. En raras ocasiones los pacientes se benefician de intervenciones ortopédicas por la deformidad de la pierna, aunque en general no se realizan hasta que se cura la enfermedad metabólica ósea, existen pruebas evidentes de que la deformidad no se va a resolver por sí sola y se observan problemas funcionales secundarios a la misma.

**Prevención.** La mayor parte de casos de raquitismo de origen nutricional se puede prevenir mediante la administración universal de un multivitamínico diario que aporte 200-400 UI de vitamina D a los lactantes maternos. En otros niños se debería revisar la dieta para asegurarse del aporte de vitamina D.

**DEFICIENCIA DE VITAMINA D CONGÉNITA.** El raquitismo congénito, que es bastante raro en países industrializados, se produce por una deficiencia grave de vitamina D materna durante el embarazo. Los factores de riesgo maternos incluyen una mala ingesta de vitamina D, la falta de exposición solar y los embarazos demasiado seguidos. Estos recién nacidos pueden desarrollar una hipocalcemia sintomática, retraso del crecimiento intrauterino y una menor osificación del hueso, además de los cambios clásicos del raquitismo. Una deficiencia menos aparente de vitamina D en la madre puede influir de forma negativa sobre la densidad ósea y el peso al nacer del recién nacido, ocasionar un defecto del esmalte dental y predisponer al lactante a la tetania hipocalcémica neonatal. El tratamiento del raquitismo congénito incluye suplementos de vitamina D y una ingesta adecuada de calcio y fósforo. El uso de vitaminas prenatales que contengan vitamina D previene este proceso.

#### DEFICIENCIA SECUNDARIA DE VITAMINA D

**Etiología.** Además de por una ingesta inadecuada, la deficiencia de vitamina D se puede producir por una absorción inadecuada, por una hidroxilación hepática reducida y por una mayor degradación. Como la vitamina D es liposoluble, la absorción puede estar reducida en pacientes con diversas enfermedades hepáticas o digestivas, como hepatopatías colestásicas, defectos del metabolismo de los ácidos biliares, fibrosis quística u otras causas de disfunción pancreática, enfermedad celíaca y enfermedad de Crohn. La malabsorción de vitamina D se observa también en las linfangiectasias intestinales y tras una resección intestinal.

Las hepatopatías graves, que se suelen asociar a malabsorción, también pueden disminuir la formación de 25-D por mala actividad enzimática. Dada la gran reserva de actividad 25-hidroxilasa en el hígado, para que este efecto se produzca se debe haber perdido >90% de la función hepática. Diversos fármacos inductores del sistema p450 aumentan la degradación de la vitamina D. El raquitismo por deficiencia de vitamina D puede afectar a niños tratados con antiepilépticos, como fenobarbital y fenitoína; los antituberculosos, como isoniazida y rifampicina, también pueden influir de forma negativa sobre las concentraciones de vitamina D.

**Tratamiento.** El tratamiento de la deficiencia de vitamina D por malabsorción necesita dosis altas de la misma. Dado que se absorbe mejor, se recomienda administrar 25-D (25-50 pg/día o 5-7 pg/kg/día) mejor que vitamina D<sub>3</sub>. La dosis se ajusta en función de las concentraciones séricas de 25-D. Como alternativa los pacientes pueden ser tratados con 1,25-D, que se absorbe mejor en presencia de malabsorción de grasas o con vitamina D parenteral. Los niños con raquitismo secundario a un aumento de la degradación de la vitamina D por el sistema p450 necesitan el mismo tratamiento agudo indicado por la deficiencia nutricional (v. antes), seguido de la administración a largo plazo de dosis altas de vitamina D (p. ej., 1.000 UI/día) que se deberán ajustar en función de las concentraciones séricas de 25-D. Algunos enfermos llegan a precisar dosis de hasta 4.000 UI/día.

**RAQUITISMO DEPENDIENTE DE LA VITAMINA D, TIPO 1.** Los niños con raquitismo dependiente de la vitamina D de tipo 1, un trastorno autosómico recesivo, tienen mutaciones en el gen que codifica la 1 $\alpha$ -hidroxilasa renal, lo que impide la conversión de 25-D en 1,25-D. Estos enfermos, que suelen consultar durante los dos primeros años de vida, pueden sufrir cualquiera de los rasgos típicos de raquitismo (v. tabla 48-3), incluida la hipocalcemia sintomática. Muestran concentraciones normales de 25-D, pero bajas de 1,25-D (v. tabla 48-4). En ocasiones las concentraciones de 1,25-D pueden estar en el límite bajo de la normalidad, pero se consideran inadecuadas dado que las concentraciones de PTH son altas y las de fósforo sérico bajas, situaciones ambas que deberían incrementar la actividad de la lcc-hidroxilasa renal y aumentar las concentraciones de 1,25-D. Igual que sucede en la deficiencia nutricional de vitamina D, la disfunción tubular renal puede originar una acidosis metabólica con aminoaciduria generalizada.

**Tratamiento.** Estos pacientes responden al tratamiento a largo plazo con 1,25-D (calcitriol). Las dosis iniciales son 0,25-2 pg/día y se reducen las dosis cuando se cura el raquitismo. Durante el tratamiento inicial es importante asegurarse de que la ingesta de calcio es adecuada. La dosis de calcitriol se ajusta para mantener una concentración de calcio sérica normal o baja, un fósforo sérico normal y una PTH normal o alta. Tratar de conseguir una concentración de calcio normal o baja y una PTH normal o alta evita una dosificación excesiva de calcitriol, que podría originar hipercalcemia y nefrocalcinosis. Por eso, dentro de la monitorización del paciente se incluye la determinación periódica de la excreción urinaria de calcio, con el objetivo de que sea <4 mg/kg/día.

**RAQUITISMO DEPENDIENTE DE VITAMINA D, TIPO 2.** Los pacientes con raquitismo dependiente de vitamina D de tipo 2 tienen mutaciones en el gen que codifica el receptor de la vitamina D, lo que impide la respuesta fisiológica normal frente a 1,25-D. Las concentraciones de 1,25-D están extremadamente elevadas en este trastorno autosómico recesivo (v. tabla 48-4). La mayor parte de los pacientes acude en la lactancia, aunque los casos menos afectados pueden diagnosticarse en la edad adulta. Las formas menos graves de enfermedad se asocian a un receptor de vitamina D parcialmente funcional. Un 50-70% de los niños sufre alopecia, que se suele asociar a la forma más grave de enfermedad. Puede ir de la alopecia areata a la total. Los quistes epidérmicos son una manifestación menos frecuente del cuadro.

**Tratamiento.** Algunos pacientes, sobre todo los que no sufren alopecia, responden a dosis extremadamente elevadas de vitamina D<sub>3</sub>, 25-D o 1,25-D y esta respuesta se debe a que el receptor de vitamina D funciona de forma parcial. Todos los enfermos con este trastorno deberían recibir un tratamiento de prueba durante 3-6 meses con dosis altas de vitamina D y calcio oral. La dosis inicial de 1,25-D debería ser 2 pg/día, pero algunos enfermos necesitan dosis hasta 50-60 pg/día. Las dosis de calcio van de 1.000-3.000 mg/día. Los enfermos que no responden a las dosis altas de vitamina D pueden ser tratados con calcio intravenoso a largo plazo y después ser cambiados a suplementos orales de calcio s/i dosis altas. El tratamiento de los enfermos que no responden a la vitamina D resulta difícil.

**INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (V. CAP. 535.2).** En la insuficiencia renal crónica se reduce la actividad de la lcc-hidroxilasa en el riñón, lo que reduce la producción de 1,25-D. En este proceso, a diferencia de

lo que sucede con otras causas de deficiencia de vitamina D, los enfermos desarrollan hiperfosfatemia por una menor excreción renal (v. tabla 48-4). Además de una absorción inadecuada de calcio con hiperparatiroidismo secundario, el raquitismo se agrava por una acidosis metabólica propia de la insuficiencia renal crónica. Además, el retraso del crecimiento y desarrollo se pueden agravar por el efecto directo del fracaso renal crónico sobre el eje de la hormona de crecimiento.

**Tratamiento.** El tratamiento obliga a usar la forma de la vitamina D que no necesita la 1-hidroxilación renal (calcitriol), lo que permitirá una absorción adecuada del calcio y suprimirá de forma directa la glándula paratiroidea. Como la hiperfosfatemia es un estímulo para la secreción de PTH, la normalización del fósforo sérico, mediante una combinación de restricción del fósforo en la dieta y uso de quelantes de fosfato orales, es igual de importante que la administración de vitamina D activada. Además, se debe corregir la acidosis metabólica crónica con álcalis.

## DEFICIENCIA DE CALCIO

**Fisiopatología.** El raquitismo secundario a una ingesta de calcio inadecuada en la dieta es un problema importante en algunos países de África, aunque se describen casos en otras regiones del mundo, incluidos los países industrializados. Como la leche materna y la fórmula son excelentes aportes de calcio, esta forma de raquitismo se desarrolla cuando los niños son destetados de este tipo de alimentación y es más probable en niños que se destelan de forma precoz. El raquitismo aparece porque la dieta tiene poco calcio, típicamente <200 mg/día. Se ingieren pocos lácteos u otras fuentes de calcio. Además, la dieta que se basa en cereales o verduras de hojas verdes es rica en hiato, oxalato y fosfato, que reducen la absorción del calcio de la dieta. En los países industrializados, el raquitismo por deficiencia de calcio aparece en niños que consumen dietas poco habituales. Un ejemplo puede ser los niños con alergia a la leche que reciben poco calcio en la dieta y en niños que pasan de la leche materna o artificial a recibir bebidas de soja pobres en calcio, zumos o refrescos sin que se les aporte una fuente alternativa de calcio.

Este tipo de raquitismo se produce en niños alimentados por vía intravenosa sin aporte de calcio adecuado. Se observa una malabsorción de calcio en la enfermedad eel faca, la abetalipoproteinemia intestinal y tras la resección del intestino delgado. Puede observarse una malabsorción simultánea de vitamina D.

**Manifestaciones clínicas.** Los niños tienen signos y síntomas clásicos de raquitismo (v. tabla 48-3). La presentación puede suceder durante la lactancia o primera infancia, aunque algunos casos se diagnostican en adolescentes. Como la deficiencia de calcio aparece cuando se interrumpe la lactancia, suele aparecer más tarde que la deficiencia de vitamina D que se debe a la lactancia. En Nigeria la deficiencia nutricional de vitamina D es más frecuente a los 4-15 meses de edad, mientras que el raquitismo por deficiencia de calcio aparece a los 15-25 meses de vida típicamente.

**Diagnóstico.** Los hallazgos de laboratorio incluyen concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina, 1,25-D y PTH (v. tabla 48-4). Las concentraciones de calcio pueden ser normales o bajas, aunque es rara la hipocalcemia sintomática. Se reduce la excreción urinaria de calcio y el fósforo sérico puede ser bajo por la pérdida renal de fosfato debida al hiperparatiroidismo secundario, que puede ser causa también de aminoaciduria. En algunos niños se observa una deficiencia de vitamina D de origen nutricional asociada; las concentraciones de 25-D serían bajas en este caso.

**Tratamiento.** El tratamiento se centra en aportar calcio adecuado, típicamente en forma de suplementos para la dieta (dosis de 350-1.000 mg/día de calcio elemental resultan eficaces). Los suplementos de vitamina D son necesarios cuando existe una deficiencia asociada de esta sustancia (se ha comentado antes). Las estrategias de prevención incluyen desanimar a la interrupción precoz de la lactancia materna y aumentar la fuente dietética de calcio. En algunos países, como Kenia, en el que muchos niños siguen una dieta rica en cereales y que casi no contiene leche de vaca, los programas de leche realizados en los colegios han reducido de forma eficaz la prevalencia de raquitismo.

## DEFICIENCIA DE FÓSFORO

**INGESTA INADECUADA.** Salvo en el ayuno o la anorexia grave, es casi imposible que la dieta tenga poco fósforo, dado que este compuesto aparece en la mayor parte de los alimentos. Se produce una menor absorción de fósforo en procesos asociados a malabsorción (enfermedad celíaca, fibrosis quística, hepatopatía colestásica), pero si se desarrolla un raquitismo, el problema fundamental será la malabsorción de vitamina D, calcio o ambos.

La malabsorción aislada de fósforo se describe en pacientes que consumen antiácidos que contengan aluminio a largo plazo. Estos compuestos quelan de forma muy eficaz el fosfato del tubo digestivo, lo que reduce la absorción y determina una hipofosfatemia con osteomalacia secundaria en adultos y raquitismo en niños. Este proceso responde a la interrupción de los antiácidos y el aporte a corto plazo de suplementos de fósforo.

**FOSFATONINA.** La fosfatona es un mediador humoral que reduce la reabsorción tubular renal de fosfato y el fósforo sérico. La fosfatona también reduce la actividad de la 1-hidroxilasa renal, lo que se traduce en una reducción de la producción de 1,25-D. El factor 23 de crecimiento de los fibroblastos (FGF-23) es la fosfatona mejor caracterizada, pero existen una serie de candidatos más (se comenta más tarde). El aumento de la concentración de fosfatona produce muebos de los trastornos por pérdida de fosfato (v. tabla 48-2).

**RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO LIGADO A X.** Dentro de los trastornos genéticos que producen raquitismo por hipofosfatemia, el raquitismo hipofosfatémico ligado a X (HLX) es el más frecuente, con una prevalencia de 1/20.000. El gen defectuoso se localiza en el cromosoma X, pero las mujeres portadoras están afectadas porque se trata de un trastorno dominante ligado a X.

**Fisiopatología.** El gen defectuoso se llama *PHEX* porque se trata de un gen regulador de fosfato con homología por las endopeptidasas del cromosoma X. El producto de este gen parece tener una acción directa o indirecta sobre la inactivación de una o varias fosfatonas. FGF-23 podría ser su diana. En ausencia de *PHEX* se reduce la degradación de fosfatona. Como entre las acciones de esta sustancia se incluye la inhibición de la reabsorción de fosfato en el tabulo proximal, se observa un aumento de la excreción de fosfato. Fosfatona también inhibe la 1-hidroxilasa renal, lo que reduce la producción de 1,25-D.

**Manifestaciones clínicas.** Estos pacientes desarrollan raquitismo, pero predominan las alteraciones de los miembros inferiores y un retraso del crecimiento. El retraso de la dentición y los abscesos dentarios son también frecuentes. Algunos enfermos sufren una hipofosfatemia con talla baja sin evidencias clínicas de enfermedad ósea.

**Hallazgos de laboratorio.** Los pacientes muestran una elevada excreción renal de fosfato, hipofosfatemia y aumento de la fosfatasa alcalina; la PTH y la calcemia son normales (v. tabla 48-4). La hipofosfatemia, que normalmente regula al alza a la 1-hidroxilasa renal, debería asociarse a un aumento de 1,25-D, pero estos pacientes muestran concentraciones de este compuesto bajas o inadecuadamente normales.

**Tratamiento.** Los pacientes responden bien a la combinación de fósforo oral y 1,25-D (calcitriol). Las necesidades diarias de suplementos de fósforo son 1-3 g de fósforo elemental divididos en 4-5 dosis. La dosificación frecuente ayuda a prevenir una reducción prolongada del fósforo sérico porque se produce una disminución rápida tras cada dosis. Además, la dosificación frecuente reduce la diarrea, una complicación de las dosis altas de fósforo oral. Se administra calcitriol en dos dosis divididas hasta un total de 30-70 ng/kg/día.

Se producen complicaciones del tratamiento cuando no se consigue el equilibrio adecuado entre los suplementos de fósforo y calcitriol. El exceso de fósforo reduce la absorción enteral de calcio, lo que se traduce en un hiperparatiroidismo secundario, que empeora las lesiones óseas. Por el contrario, el exceso de calcitriol produce hipercalcemia y nefrocalcinosis, llegando incluso a la hipercalcemia. Por eso, dentro del control de laboratorio durante el tratamiento se debe incluir la calcemia, el fósforo sérico, la fosfatasa alcalina, la PTH y el calcio urinario, además de la realización de ecografías re-

nales periódicas para descartar una nefrocalcinosis. Dada la variación en las concentraciones de fósforo sérico y la importancia de evitar el exceso de dosis de fósforo, la normalización de las concentraciones de fosfatasa alcalina es un método más útil de valoración de la respuesta terapéutica que medir el fósforo sérico. Para los niños con talla baja importante, la administración de hormona de crecimiento es una opción eficaz. Los niños con deformidades graves pueden precisar osteotomías, pero sólo se deben realizar cuando el tratamiento haya resuelto la enfermedad ósea.

**Pronóstico.** La respuesta al tratamiento suele ser buena, aunque las dosificaciones frecuentes pueden causar problemas de cumplimiento. Las niñas suelen tener una forma menos grave de enfermedad que los varones, posiblemente por tratarse de una herencia ligada a X. La talla baja puede persistir a pesar de la curación del raquitismo. Los adultos suelen responder bien con un tratamiento menos agresivo y algunos sólo reciben calcitriol. Los adultos con dolor óseo u otros síntomas pueden mejorar con suplementos de fósforo y calcitriol orales.

**RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO AUTOSÓMICO DOMINANTE.** Este trastorno es mucho menos frecuente que la HLX. Su penetración es incompleta y aparece a una edad variable. Los pacientes con raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (RHAD) tienen una mutación del gen que codifica FGF-23. La mutación impide la degradación de FGF-23 por las pretensas, con el consiguiente aumento de la concentración de esta fosfatonina. Las acciones de FGF-23 incluyen una reabsorción reducida de fosfato en el túbulo proximal renal, lo que determina hipofosfatemia, e inhibición de la 1 $\alpha$ -hidroxilasa en el riñón, con la consiguiente reducción de la síntesis de 1,25-D.

En el RHAD, igual que en la HLX, las alteraciones de laboratorio incluyen hipofosfatemia, aumento de la fosfatasa alcalina y una concentración de 1,25-D baja o anormalmente normal (v. tabla 48-4). El tratamiento es similar al usado en el HLX.

**RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO HEREDITARIO CON HIPERCALCIURIA.** El raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalciuria (RHHH) es un trastorno raro, que se ha descrito sobre todo en el Oriente Medio.

**Fisiopatología.** El problema fundamental es la fuga de fosfato renal, que produce hipofosfatemia que estimula la producción de 1,25-D. Las elevadas concentraciones de 1,25-D aumentan la absorción intestinal de calcio y suprimen la PTH. Se produce una hipercalciuria por la elevada absorción de calcio y bajas concentraciones de PTH, que reducen en condiciones normales la excreción renal de calcio. Los rasgos genéticos de este trastorno no están claros. La herencia parece autosómica recesiva, pero las manifestaciones en heterocigotos son variables.

**Manifestaciones clínicas.** Los síntomas predominantes son alteraciones de tipo raquítico en las piernas (v. tabla 48-3), debilidad muscular y dolor óseo. Los pacientes pueden tener talla baja, con una reducción desproporcionada de la longitud de las extremidades inferiores. La gravedad de la enfermedad es variable y algunos miembros de la familia no presentan rasgos de raquitismo, pero sufren cálculos renales por la hipercalciuria.

**Hallazgos de laboratorio.** Los hallazgos de laboratorio incluyen hipofosfatemia, pérdida renal de fosfato, aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina sérica y también aumento de 1,25-D. Las concentraciones de PTH (v. tabla 48-4) son bajas. Las alteraciones de laboratorio son menos graves, aunque existen en pacientes con nefrolitiasis que no sufren alteraciones del raquitismo.

**Tratamiento.** El tratamiento consiste en la reposición oral de fósforo (1-2,5 g/día de fósforo elemental en 5 dosis orales divididas). El tratamiento de la hipofosfatemia reduce las concentraciones séricas de 1,25-D y corrige la hipercalciuria. La respuesta al tratamiento suele ser excelente y el dolor, la debilidad y los datos radiológicos de raquitismo se resuelven. También aumenta el crecimiento.

**HIPERPRODUCCIÓN DE FOSFATONINA.** La **osteomalacia inducida por tumores** es más frecuente en adultos que en niños. Cuando esta entidad afecta a niños, puede provocar alteraciones clásicas de raquitismo. La mayor parte de los tumores son mesenquimales y suelen

ser benignos, pequeños y localizarse en el hueso. Estos tumores secretan una serie de posibles fosfatoninas distintas (FGF-23; proteína relacionada con frizzled 4 y fosfoglicoproteína de la matriz extracelular) y distintos tumores secretan distintas fosfatoninas o combinaciones de las mismas. Estas fosfatoninas producen un fenotipo bioquímico similar a la HLX y el RHAD, que incluye pérdida urinaria de fosfato, hipofosfatemia, aumento de la fosfatasa alcalina y unas concentraciones bajas o anormalmente normales de 1,25-D (v. tabla 48-4). El tratamiento curativo consiste en la resección del tumor. Si no se consigue secar el tumor, el tratamiento será idéntico al aplicado en la HLX.

La pérdida renal de fosfato determina hipofosfatemia y raquitismo (osteomalacia en adultos), lo que supone una complicación posible del **síndrome de McCune-Albright**, una entidad que incluye la tríada de displasia fibrosa polioestótica, máculas hiperpigmentadas y poliendocrinopatía (v. cap. 563.6). Los pacientes afectados muestran concentraciones inadecuadamente bajas de 1,25-D y un aumento de la fosfatasa alcalina sérica. La pérdida de fosfato renal y la inhibición de la síntesis de 1,25-D se relacionan con la displasia fibrosa polioestótica. Los enfermos tienen concentraciones elevadas de la fosfatonina FGF-23, posiblemente producidas en el hueso displásico. El raquitismo hipofosfatémico se puede producir también en niños con displasia fibrosa polioestótica aislada. Aunque son pocos los casos en que resulta factible, la eliminación del hueso anormal puede curar este trastorno en los niños afectados por síndrome de McCune-Albright. La mayor parte de los pacientes recibe el mismo tratamiento que los niños con HLX. Además, el tratamiento con bifosfonatos reduce el dolor y el riesgo de fracturas asociados a las lesiones óseas. También disminuye las concentraciones altas de fosfatasa alcalina.

El raquitismo es una complicación rara en el **síndrome del nevo epidérmico**, que es un trastorno poco frecuente esporádico, que cursa con nevos epidérmicos congénitos asociados a alteraciones de otros sistemas orgánicos, sobre todo el esqueleto y el sistema nervioso central (v. cap. 652). Algunos pacientes cursan con alteraciones oculares, cardíacas o genitourinarias. Los enfermos sufren raquitismo hipofosfatémico por la pérdida renal de fosfato; también tienen concentraciones bajas o anormalmente normales de 1,25-D. El posible mecanismo es la producción excesiva de fosfatonina. El momento de debut del raquitismo varía entre la lactancia y los primeros años de la adolescencia. La resolución de la hipofosfatemia y el raquitismo se ha descrito tras la resección de los nevos epidérmicos en algunos casos, pero no en todos. En la mayor parte de los casos las lesiones cutáneas son demasiado generalizadas para poder extirparlas, por lo que se necesitan suplementos de fósforo y 1,25-D como tratamiento. El raquitismo secundario a la pérdida de fosfato es una complicación extremadamente infrecuente en niños con **neurofibromatosis** (v. cap. 596.1), de nuevo por la posible producción de una fosfatonina.

## SÍNDROME DE FANCONI

**Patogenia.** El síndrome de Fanconi es secundario a una disfunción generalizada del túbulo proximal renal (v. cap. 529.4). Se produce pérdida renal de fosfato, aminoácidos, bicarbonato, glucosa, uratos y otras moléculas que normalmente se reabsorben en el túbulo proximal. Algunos pacientes pueden tener una disfunción parcial con pérdidas menos generalizadas. Las consecuencias más importantes a nivel clínico son la hipofosfatemia por pérdida de fosfato y la acidosis tubular renal proximal por pérdida de bicarbonato. La presencia de aminoaciduria, glucosuria y bajas concentraciones de ácido úrico permiten establecer el diagnóstico.

El síndrome de Fanconi infantil suele ser secundario a un trastorno genético de base. La cistinosis es la causa genética más frecuente, pero también se puede asociar a enfermedad de Wilson, síndrome de Lowe o tirosinemia. El síndrome de Fanconi primario familiar es muy raro y también puede ser secundario a una exposición a metales pesados o toxicidad farmacológica (ifosfamida, valproato, aminoglucósidos).

**Manifestaciones clínicas.** A nivel clínico los pacientes desarrollan raquitismo como consecuencia de la hipofosfatemia, con exacerbación de la acidosis metabólica crónica, que determina una disolución del hueso. El retraso del crecimiento es consecuencia del raquitismo y de la acidosis tubular renal. Además, los pacientes suelen sufrir poliuria y polidipsia.

**Hallazgos de laboratorio.** Además de hipofosfatemia y acidosis metabólica, los pacientes pueden presentar hipopotasemia e hiponatremia. La mayor parte de los enfermos presenta también alteraciones de la síntesis de 1,25-D. Las concentraciones son anormalmente bajas, dada la existencia de hipofosfatemia, que suele regular al alza la la-hidroxilasa renal. En unos pocos casos los pacientes tienen una concentración elevada normal de 1,25-D, lo que incrementa la absorción de calcio y conduce a una hipercalcemia.

**Tratamiento.** En un niño con síndrome de Fanconi se debe determinar la etiología, porque condiciona parte del tratamiento. La exposición a metales pesados se debe eliminar y el tratamiento con quelantes puede resultar curativo. Los fármacos tóxicos deben ser interrumpidos si es posible. Aunque muchos trastornos genéticos disponen de tratamientos específicos (cisteamina para la cistinosis, evitar la tirosina en la tirosinemia), el síndrome de Fanconi puede persistir porque las lesiones tubulares pueden resultar irreversibles. El tratamiento incluye bicarbonato y fósforo para corregir la acidosis e hipofosfatemia, respectivamente. Además en general se necesita 1,25-D oral (calcitriol) porque el defecto de base afecta a la síntesis de este compuesto y los suplementos de fósforo pueden influir de forma negativa sobre la absorción de calcio. En los casos que cursan con aumento de las concentraciones de 1,25-D suele resultar suficiente con los suplementos de fósforo, que reducen dichas concentraciones y resuelven la hipercalcemia (situación análoga a la que se produce en el RHHH).

**ENFERMEDAD DE DENT (V. CAP. 531.3).** La enfermedad de Dent es un proceso ligado a X que se debe a mutaciones del gen que codifica un canal para el cloruro expresado a nivel renal. Los varones afectados muestran manifestaciones variables, como hematuria, nefrolitiasis, nefrocalcinosis, raquitismo e insuficiencia renal crónica. Casi todos los pacientes desarrollan una proteinuria de bajo peso molecular e hipercalcemia. Otras alteraciones menos frecuentes son aminoaciduria, glucosuria, hipofosfatemia e hipopotasemia. Aparece un raquitismo aproximadamente en un 25% de los pacientes, que responde a los suplementos orales de fósforo. Algunos pacientes pueden necesitar también 1,25-D pero se debe emplear con precaución ante el peligro de que agrave la hipercalcemia.

**RAQUITISMO DE LA PREMATURIDAD (V. CAP. 106).** El raquitismo de los lactantes de muy bajo peso se ha convertido en un problema importante al mejorar la supervivencia de este grupo de lactantes.

**Patogenia.** La transferencia de calcio y fósforo de la madre al feto se produce durante todo el embarazo, aunque un 80% tiene lugar en el tercer trimestre. El nacimiento prematuro interrumpe este proceso y el lactante prematuro desarrolla un raquitismo porque carece de un aporte suficiente de fósforo y calcio para mantener la mineralización del esqueleto en crecimiento.

La mayor parte de los casos de raquitismo de los prematuros se produce en lactantes que pesan menos de 1.000 g al nacer. Es más probable en niños de bajo peso y menor edad gestacional. El raquitismo se debe a que la leche materna no tiene suplementos y las fórmulas artificiales convencionales no tienen suficiente calcio ni fósforo para mantener las necesidades del prematuro. Otros factores de riesgo incluyen la ictericia colestásica, una evolución complicada del neonato, el uso prolongado de la nutrición parenteral, el uso de fórmulas con soja y algunos fármacos, como diuréticos o corticosteroides.

**Manifestaciones clínicas.** El raquitismo de los prematuros aparece 1-4 meses después del parto. Los lactantes pueden sufrir fracturas no ligadas a traumatismos, sobre todo de las piernas, los brazos y las costillas. La mayor parte de estas fracturas no se sospecha clínicamente. Como las fracturas y el ablandamiento de las costillas reducen la distensibilidad del tórax, algunos niños sufren una dificultad respiratoria por atelectasia y mala ventilación. Esta dificultad respiratoria asociada al raquitismo se suele producir pasadas 5 semanas de vida, lo que permite su distinción de las enfermedades respiratorias de comienzo precoz en lactantes prematuros. Estos lactantes muestran un mal crecimiento lineal y los efectos negativos a este nivel persisten pasado el primer año de vida. Un efecto adicional a largo plazo es la hipoplasia del esmalte. La mala mineralización ósea puede contribuir a la dolicocefalia. Pueden encontrarse alteraciones del ra-

quitismo clásicas, como abombamiento frontal, rosario raquítico, craneotabes y ensanchamiento de tobillos y muñecas (v. tabla 48-3). La mayor parte de los lactantes con raquitismo del prematuro no tiene manifestaciones clínicas y el diagnóstico se realiza con datos de laboratorio y radiológicos.

**Alteraciones de laboratorio.** Dada la ingesta inadecuada, el fósforo sérico será bajo o en el límite bajo de la normalidad en el raquitismo del prematuro. La respuesta renal es adecuada y la conservación del fosfato condiciona un fosfato urinario bajo con una reabsorción tubular superior al 95%. La mayor parte de los niños tiene unas concentraciones de 25-D normales, salvo que la ingesta sea inadecuada o la absorción mala (comentado antes). La hipofosfatemia estimula a la la-hidroxilasa renal, de forma que las concentraciones de 1,25-D son altas o en el límite alto de la normalidad. Este aumento puede contribuir a la desmineralización ósea porque 1,25-D estimula la reabsorción ósea. Las concentraciones séricas de calcio son bajas, normales o elevadas y es frecuente encontrar hipercalcemia. La hipercalcemia e hipercalcemia son secundarias a una mayor absorción intestinal con disolución ósea por la elevación de 1,25-D y la incapacidad de depositar calcio en el hueso por el aporte inadecuado de fósforo. La hipercalcemia indica que el fósforo es el nutriente limitante de la mineralización ósea, aunque un mero aporte mayor de fósforo no suele ser capaz de resolver el defecto de mineralización y es preciso aumentar también el calcio. Por tanto, existe un aporte inadecuado de calcio y fósforo, pero la deficiencia de fósforo es más importante.

La fosfatasa alcalina suele estar elevada, pero algunos lactantes tienen concentraciones normales. En algunos casos estas concentraciones normales se deben a la resolución de la desmineralización ósea por un aporte adecuado de minerales a pesar de la existencia mantenida de cambios radiológicos, que tardan más en resolverse. Sin embargo, las concentraciones de fosfatasa alcalina pueden ser normales incluso en la enfermedad activa. No existe una prueba en sangre con una sensibilidad del 100% para el diagnóstico de raquitismo y se debe sospechar el diagnóstico en lactantes con una fosfatasa alcalina más de 5-6 veces por encima del límite superior de la normalidad para adultos (salvo que exista una hepatopatía asociada) o una concentración de fósforo <5,6 mg/dl. El diagnóstico se confirma ante la evidencia radiológica de raquitismo, que se reconoce mejor en las radiografías de las muñecas y tobillos. Las radiografías de brazos y piernas pueden mostrar fracturas. La radiografía de tórax puede mostrar el rosario raquítico. Por desgracia, la radiografía no permite detectar una desmineralización precoz del hueso porque los cambios no son evidentes hasta que se ha reducido >20-30% el contenido mineral óseo.

**Diagnóstico.** Como muchos lactantes prematuros no tienen clínica franca de raquitismo, se recomiendan pruebas de detección selectiva, que deben incluir determinaciones semanales de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. La determinación periódica de la concentración de bicarbonato sérico también es importante porque la acidosis metabólica condiciona la disolución del hueso. Al menos se debe realizar una radiografía de detección selectiva para descartar un raquitismo en los lactantes de 6-8 semanas con alto riesgo de enfermedad; pueden estar indicados estudios radiológicos adicionales en pacientes con riesgo especialmente elevado.

**Prevención.** La provisión de cantidades adecuadas de calcio, fósforo y vitamina D reduce de forma significativa el riesgo de raquitismo del prematuro. La nutrición parenteral suele ser necesaria de forma inicial en lactantes muy prematuros. Antes era difícil administrar cantidades adecuadas de calcio y fósforo parenteral porque la insolubilidad de estos iones cuando se aumenta su concentración era una limitación. Los actuales preparados de aminoácidos permiten administrar concentraciones más elevadas de calcio y fosfato, lo que reduce el riesgo de raquitismo. La transición precoz a la alimentación enteral también resulta útil. Estos lactantes deberían recibir leche materna reforzada con calcio o fórmula para lactantes prematuros o rica en fósforo, que cuanta con unas concentraciones más elevadas de fósforo y calcio que la fórmula convencional. Se deberían evitar los compuestos de soja porque reduce la biodisponibilidad de calcio y fósforo. Se deberían mantener unas ingestas ricas en minerales hasta que el lactante llegue a los 3-3,5 kg de peso. Deben administrarse 400 UI/día de vitamina D en la fórmula o los suplementos vitamínicos.



**Tratamiento.** El tratamiento del raquitismo de la prematuridad se basa en asegurar un aporte adecuado de calcio, fósforo y vitamina D. Si el aporte es adecuado, pero no se encuentran signos de curación, es importante descartar la deficiencia de vitamina D mediante la determinación del 25-D sérico. En algunos casos puede ser útil determinar PTH, 1,25-D y calcio y fósforo urinarios.

## ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL (V. CAP. 529)

La acidosis tubular renal distal suele asociarse a un retraso del crecimiento. Los pacientes desarrollan acidosis metabólica con incapacidad de acidificar la orina de forma correcta. Existen típicamente hipercalcemia y nefrocalcinosis. Existen muchas posibles causas, como las formas autosómica recesiva y autosómica dominante. El raquitismo es variable y responde al tratamiento con álcalis (v. fig. 48-4).

## HIPERVITAMINOSIS D

**Etiología.** La hipervitaminosis D es secundaria a una ingesta excesiva de vitamina D. Puede observarse tras una ingesta importante a largo plazo o con una ingesta aguda importante (v. tabla 48-1). La mayor parte de los casos son secundarios a un mal uso de suplementos de vitamina D prescritos o de venta sin receta, pero otros casos se deben a un refuerzo accidental excesivo de la leche, contaminación del azúcar de mesa y uso inadvertido de suplementos de vitamina D como aceite para cocinar. La cantidad máxima recomendada de vitamina D para consumo a largo plazo son 1.000 UI para niños menores de 1 año y 2.000 UI para los niños mayores y adultos. La hipervitaminosis D se puede deber también a una ingesta excesiva de análogos sintéticos de la vitamina D (25-D, 1,25-D). La intoxicación por vitamina D nunca es secundaria a una exposición excesiva a la luz solar, posiblemente porque la radiación ultravioleta puede transformar la vitamina D, y sus precursores en metabolitos inactivos.

**Patogenia.** Aunque la vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio, el mecanismo fundamental de la hipercalcemia es una reabsorción ósea excesiva.

**Manifestaciones clínicas.** Los signos y síntomas de la intoxicación por vitamina D se deben a la hipercalcemia. Las manifestaciones digestivas incluyen náuseas, vómitos, mala ingesta, estreñimiento, dolor abdominal y pancreatitis. A nivel cardíaco se pueden encontrar arritmias, hipertensión y acortamiento del intervalo Q-T. Los efectos a nivel del sistema nervioso central de la hipercalcemia incluyen obnubilación, hipotonía, confusión, desorientación, depresión, psicosis, alucinaciones y coma. La hipercalcemia altera los mecanismos de concentración renales, lo que se asocia a poliuria, deshidratación e hipernatremia. La hipercalcemia puede ocasionar una insuficiencia renal aguda, nefrolitiasis y nefrocalcinosis, que se asocian a insuficiencia renal crónica. Las muertes se deben a arritmias o deshidratación.

**Alteraciones de laboratorio.** Los hallazgos clásicos en la intoxicación por vitamina D incluyen hipercalcemia y concentraciones extremadamente altas de 25-D (>150 ng/ml). También es frecuente encontrar hiperfosfatemia. Las concentraciones de PTH están reducidas de forma adecuada por la hipercalcemia. La hipercalcemia es un hallazgo universal y puede ser causa de nefrocalcinosis, que se ve en la ecografía renal. La hipercalcemia y la nefrocalcinosis pueden ser causa de insuficiencia renal, por lo que resulta esencial monitorizar la función renal.

Es sorprendente que las concentraciones de 1,25-D sean en general normales. Esto se puede explicar por una regulación a la baja de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa, por la combinación de baja PTH, hiperfosfatemia y el efecto directo de 1,25-D. Existen datos sugestivos de que las concentraciones de 1,25-D libres pueden estar elevadas por desplazamiento de las proteínas transportadoras de esta vitamina por la 25-D. La ecografía y la TC muestran la nefrocalcinosis. En ocasiones se produce una anemia, cuyo mecanismo se ignora.

**Diagnóstico y diagnóstico diferencial.** El diagnóstico se basa en la presencia de hipercalcemia con una concentración de 25-D sérica elevada, aunque los niños que toman una cantidad excesiva de 1,25-D u

otros preparados sintéticos de vitamina D tienen unas concentraciones normales de 25-D. Una anamnesis detallada muestra antecedentes de una ingesta excesiva de vitamina D, aunque en algunos casos (refuerzo excesivo de la leche en la fábrica) puede que ni el paciente ni su familia sean conscientes de ella.

El **diagnóstico diferencial** de la intoxicación por vitamina D se centra en otras causas de hipercalcemia. El **hiperparatiroidismo** produce hipofosfatemia, mientras que la intoxicación por vitamina D se asocia en general a hiperfosfatemia. Se debe sospechar un **síndrome de Williams** por los rasgos fenotípicos y las alteraciones cardíacas asociadas. La **necrosis de la grasa subcutánea** es otra causa frecuente de hipercalcemia en lactantes pequeños, pero suelen identificarse las alteraciones de la piel. La hipercalcemia de la **hipercalcemia familiar benigna hipocalciúrica** suele ser leve y asintomática y se asocia a hipocalciuria. La hipercalcemia asociada a los **tumores malignos** es otra causa importante. Una ingesta elevada de calcio, sobre todo en presencia de insuficiencia renal, es otra causa de hipercalcemia. Se debería interrogar a los pacientes con hipercalcemia sobre su ingesta de calcio. En ocasiones los pacientes toman de forma intencionada dosis altas de calcio y vitamina D.

**Tratamiento.** El tratamiento de la intoxicación por vitamina D se centra en controlar la hipercalcemia. Muchos enfermos con este trastorno están deshidratados como consecuencia de la poliuria ligada a la diabetes insípida nefrogénica, una baja ingesta oral y los vómitos. La rehidratación reduce por dilución la calcemia y corrige la azoemia prerrenal. El aumento consiguiente de la diuresis aumenta la excreción urinaria de calcio. Esta excreción urinaria de calcio también aumenta al hacerlo la excreción urinaria de sodio. La base fundamental del tratamiento inicial es el uso agresivo de salino normal, a menudo combinado con un diurético de asa para aumentar todavía más la excreción de calcio.

El salino normal, asociado o no a un diurético de asa, suele resultar adecuado para el tratamiento de una hipercalcemia leve a moderada. Una hipercalcemia más grave suele exigir otros tratamientos. Los glucocorticosteroides reducen la absorción intestinal de calcio al bloquear la acción de 1,25-D. También disminuyen las concentraciones de 25-D y 1,25-D. La dosis habitual de prednisona son 1-2 mg/kg/día.

Calcitonina, que reduce las concentraciones de calcio al inhibir la reabsorción del hueso, es un complemento útil, aunque su efecto no suele ser espectacular. Se consigue una respuesta excelente con bifosfonatos orales o intravenosos en la intoxicación por vitamina D. Los bifosfonatos inhiben la reabsorción ósea por su acción sobre los osteoclastos. La hemodiálisis usando un dializado pobre o exento de calcio permite reducir con rapidez la calcemia en pacientes con hipercalcemias graves que no responden a otras medidas.

Además de controlar la hipercalcemia, es obligado eliminar el motivo del exceso de vitamina D. Se deberían eliminar o reducir los aportes adicionales de vitamina D, como polivitamínicos o alimentos reforzados. Evitar la exposición al sol, por ejemplo usando pantallas solares, resulta prudente. El paciente debería limitar su ingesta de calcio.

**Pronóstico.** La mayor parte de los niños se recupera por completo, pero la hipervitaminosis D puede resultar mortal o ser origen de una insuficiencia renal crónica. Como la vitamina D se almacena en la grasa, su concentración puede seguir elevada durante meses, lo que obliga a monitorizar de forma regular 25-D, calcio sérico y calcio urinario.

- Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, et al: Acute vitamin D intoxication in a child. *Pediatrics* 2005;116:e453-e456.
- Bereket A, Erdogan T: Oral bisphosphonate therapy for vitamin D intoxication of the infant. *Pediatrics* 2003;111:899-901.
- Bishop N: Don't ignore vitamin D. *Arch Dis Child* 2006;91:549-550.
- Dawodu A, Agarwal M, Sankarankutty M, et al: Higher prevalence of vitamin D deficiency in mothers of rachitic than nonrachitic children. *J Pediatr* 2005;147:109-111.
- Ezgu FS, Buyan N, Gunduz M, et al: Vitamin D intoxication and hypercalcemia in an infant treated with pamidronate infusions. *Eur J Pediatr* 2004;163:163-165.
- Gartner LM, Greer FR, Section on Breastfeeding, Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics: Prevention of rickets and vitamin D deficiency: New guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics* 2003;111:908-910.

- Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, et al: Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. / *Nutr* 2005;135:218-222.
- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al: Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and x-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003;348:1656-1663.
- Ladhani S, Srinivasa L, Buchanan C, et al: Presentation of vitamin D deficiency. *Arch Dis Child* 2004;89:781-784.
- Lanon AJ: Bone health in children. *BMJ* 2006;333:763-764.
- Mylott RM, Kump T, Bolton ML, et al: Rickets in the dairy state. *WJ* 2004;103:84-87.
- Oginni LiVi, Sharp CA, Badru OS, et al: Radiological and biochemical resolution of nutritional rickets with calcium. *Arch Dis Child* 2003;88:812-817.
- Pettifor JM: Nutritional rickets: Deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1725S-1729S.
- Rajakumar K, Thomas SB: Reemerging nutritional rickets. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:335-341.
- Robinson PD, Flögl W, Craig MF, et al: The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006;91:564-568.
- Tenenhouse FLS, Murer FJ: Disorders of renal tubular phosphate transport. / *Am Soc Nephrol* 2003;14:240-248.
- Yamamoto T, Imanishi Y, Kinoshita E, et al: The role of fibroblast growth factor 23 for hypophosphatemia and abnormal regulation of vitamin D metabolism in patients with McCune-Albright syndrome. / *Bone Miner Metab* 2005;23:231-237.

## Capítulo 49 • Deficiencia de vitamina E

La vitamina E se comporta como un antioxidante, pero se desconocen sus funciones bioquímicas. La deficiencia de vitamina E, que puede ser causa de hemólisis o manifestaciones neurológicas, se encuentra en lactantes prematuros, en pacientes con malabsorción y en trastornos autosómicos recesivos que afectan al transporte de vitamina E. Como se comporta como antioxidante, se ha investigado mucho sobre la posible utilidad de administrar suplementos de vitamina E en las enfermedades crónicas.

**PATOGENIA.** El término *vitamina E* alude a un grupo de 8 compuestos de estructura y actividad antioxidante similar. El miembro más potente de este grupo es  $\alpha$ -tocoferol, que también es la forma fundamental en las personas. La mejor fuente dietética de vitamina E son los aceites vegetales, las semillas, las nueces, las verduras de hoja verde y la margarina (tabla 48-1).

La mayor parte de la vitamina E se localiza dentro de las membranas celulares, donde impide la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres. Otros antioxidantes, como el ácido ascórbico, potencian la actividad antioxidante de la vitamina E. La importancia de otras funciones de la vitamina E se sigue definiendo todavía.

Los lactantes prematuros muestran una especial susceptibilidad a la deficiencia de vitamina E porque se produce una transferencia importante de esta vitamina en el último trimestre de la gestación. La deficiencia de vitamina E en lactantes prematuros produce trombocitosis, edema y hemólisis, que puede asociarse a anemia. El riesgo de deficiencia sintomática de vitamina E aumenta cuando se utilizan fórmulas para lactantes prematuros con alto contenido en ácidos grasos poliinsaturados, lo que condiciona un aumento de la concentración de estos ácidos grasos en las membranas de los eritrocitos y los hace susceptibles de sufrir estrés oxidativo, algo que podría reducirse por la vitamina E. El estrés oxidativo aumenta al usar de forma agresiva suplementos de hierro, dado que el hierro aumenta la producción de radicales libres del oxígeno. La incidencia de hemólisis por deficiencia de vitamina E en lactantes prematuros se redujo usando fórmulas con menos contenido en ácidos grasos poliinsaturados, administrando hierro de forma menos agresiva y aportando una cantidad de vitamina E adecuada.

Como la vitamina E es abundante en los alimentos habituales, es raro que se produzca una deficiencia salvo en lactantes prematuros y casos de malnutrición generalizada grave. Se produce deficiencia de vitamina E en niños con malabsorción de las grasas dada la necesidad de ácidos biliares para su absorción. Aunque la enfermedad sintomática es más frecuente en niños con hepatopatía colestásica, se puede encontrar también en la fibrosis quística, la enfermedad celíaca, el síndrome del intestino corto o enfermedad de Crohn. La enfermedad autosómica recesiva llamada **abetalipoproteinemia** (v. cap. 86) determina una malabsorción de las grasas con deficiencia de vitamina E como complicación frecuente.

En la **ataxia con deficiencia aislada de vitamina E (ADVE)**, un trastorno autosómico recesivo poco frecuente, se producen mutaciones en el gen de la proteína transportadora del  $\alpha$ -tocoferol. Estos pacientes no consiguen incorporar la vitamina E a las lipoproteínas antes de liberarlas del hígado, de forma que tienen concentraciones bajas en suero de esta vitamina. No se observa una malabsorción de las grasas y la absorción intestinal de vitamina E se produce con normalidad.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Se produce un trastorno neurológico grave y progresivo en los pacientes con una deficiencia de vitamina E prolongada. La clínica no aparece hasta el primer año de edad, incluso en niños con colestasis desde el nacimiento. Los pacientes pueden desarrollar una enfermedad cerebelosa, disfunción de las columnas posteriores y enfermedad retiniana. La pérdida de reflejos tendinosos profundos es el dato inicial más frecuente, pero posteriormente se desarrolla ataxia de los miembros (temblor intencional, disidiococinesia), ataxia del tronco (marcha de base de sustentación amplia e inestable), disartria, oftalmoplejía (limitación de la mirada hacia arriba), nistagmo, menor propiocepción (prueba de Romberg positiva), disminución de la sensibilidad vibratoria y disartria. Algunos enfermos presentan una retinopatía pigmentaria. La limitación del campo visual evoluciona a la ceguera. Pueden apreciarse alteraciones cognitivas y de la conducta. Otras alteraciones menos frecuentes son la miopatía y las arritmias cardíacas.

En los lactantes prematuros, la hemólisis por deficiencia de vitamina E se produce típicamente durante el segundo mes de vida. Puede aparecer también edema.

**HALLAZGOS DE LABORATORIO.** Las concentraciones séricas de vitamina E aumentan cuando los lípidos séricos están aumentados, incluso en presencia de una deficiencia de la vitamina. Por eso, la situación de la vitamina E se determina mejor midiendo el cociente entre la vitamina E y los lípidos séricos y se considera patológico un cociente  $<0,8$  mg/g. Los lactantes prematuros con hemólisis por deficiencia de vitamina E suelen tener aumentadas las plaquetas.

La afectación neurológica puede asociarse a alteraciones de los potenciales evocados somatosensitivos y las pruebas de conducción nerviosa. Las alteraciones de la electroretinografía pueden anteceder a las alteraciones físicas en pacientes con afectación de la retina.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Los lactantes prematuros que sufren una anemia hemolítica no explicada después del primer mes de vida, sobre todo si muestran trombocitosis, deberían recibir tratamiento empírico con vitamina E o someterse a una determinación de las concentraciones séricas de vitamina E y lípidos. Los niños con alteraciones neurológicas y un cuadro de malabsorción de grasas deberían someterse a la valoración de vitamina E.

Como los niños con ADVE no tienen síntomas de malabsorción, el diagnóstico exige un elevado índice de sospecha. Algunos enfermos se diagnostican por error de **ataxia de Friedreich** (cap. 597.1). Los niños con una ataxia no explicada deberían ser estudiados para descartar una deficiencia de vitamina E.

**TRATAMIENTO.** Para corregir la deficiencia en los neonatos, la dosis (le vitamina E es 25-50 unidades/día durante 1 semana, seguidas de una ingesta adecuada en la dieta. Succinato de polietilenglicol  $\alpha$ -tocoferol (TPGS) es un compuesto de vitamina E hidrosoluble que se absorbe en ausencia de sales binarias. A diferencia de los compuestos liposolubles convencionales de vitamina E, TPGS resulta eficaz en niños con deficiencia de vitamina E secundaria a una malabsorción grave. Las dosis

típicas son 20-25 unidades/kg/día y se deben ajustar en función del cociente entre vitamina E y lípidos. TPGS estimula la absorción de las demás vitaminas liposolubles (A, K y D) y de diversos fármacos. Los niños con malabsorción más leve deberían recibir compuestos de vitamina E convencionales. Los niños con ADVE consiguen normalizar sus concentraciones de vitamina E sérica mediante la administración de dosis altas de esta vitamina, pero no es preciso administrarles TPGS porque no tienen defectos en la absorción digestiva.

**PRONÓSTICO.** La anemia hemolítica de los lactantes se resuelve con la corrección de la deficiencia de vitamina E. Algunas manifestaciones neurológicas de la deficiencia de vitamina E pueden ser reversibles con el tratamiento precoz, pero algunas no mejoran o lo hacen poco, aunque su tratamiento previene la progresión.

**PREVENCIÓN.** Los lactantes prematuros deberían recibir cantidades suficientes de vitamina E y fórmulas ricas en ácidos grasos poliinsaturados. Los niños con riesgo de sufrir una deficiencia de vitamina E por malabsorción deberían ser estudiados para descartarla y recibir los suplementos adecuados de esta vitamina. Se comercializan preparados vitamínicos ricos en todas las vitaminas liposolubles.

- Brion LP, Bell EF, Raghuveer TS: Variability in the dose of intravenous vitamin E given to very low birth weight infants. *J Perinatol* 2005;25:139-142.
- Chow CK: Biological functions and metabolic fate of vitamin E revisited. *J Biomed Sci* 2004;1:295-302.
- Gabsi S, Gouider-Khouja N, Belal S, et al: Effect of vitamin E supplementation in patients with ataxia with vitamin E deficiency. *Eur J Neurol* 2001;8:477-481.
- Horwitt MK: Critique of the requirement for vitamin E. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1003-1005.
- Kayden HJ: The genetic basis of vitamin E deficiency in humans. *Nutrition* 2001;17:797-798.
- Owen AJ, Batterham MJ, Probst YC, et al: Low plasma vitamin E levels in major depression: Diet or disease? *Eur J Clin Nutr* 2005;59:304-306.
- Traber MG: Vitamin E: Too much or not enough? *Am J Clin Nutr* 2001;73:997-998.

## Capítulo 50 ■ Deficiencia de vitamina K

### Larry A. Greenbaum

## Capítulo 50 Deficiencia de vitamina K

La deficiencia de vitamina K, que es necesaria para la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, puede condicionar una hemorragia con repercusión clínica. Afecta de forma característica a los lactantes, que sufren una deficiencia transitoria en relación con una ingesta inadecuada, o a pacientes de cualquier edad, que tienen una reducción de la absorción de esta vitamina K. La deficiencia leve de vitamina K puede afectar a largo plazo a la salud ósea y vascular (v. caps. 103.4 y 480).

**PATOGENIA.** La vitamina K es un grupo de compuestos que comparten una estructura de anillo de naftoquinona. La filoquinona, llamada *vitamina K<sub>1</sub>*, aparece en diversas fuentes dietéticas, detacando las verduras de hoja verde, el hígado, algunas legumbres y los aceites vegetales por su máximo contenido. La vitamina K<sub>1</sub> es la forma que se emplea para reforzar los alimentos y como medicamento en EE.UU. La vitamina K<sub>2</sub> es un grupo de compuestos, llamados *menaquinonas*, que se producen por las bacterias intestinales. No se sabe la importancia relativa de la vitamina K<sub>2</sub> producida a nivel intestinal. Las menaquinonas también aparecen en las carnes, sobre todo el hígado, y el queso. Una menaquinona se emplea como fármaco en algunos países.

La vitamina K es un cofactor de  $\gamma$ -glutamyl carboxilasa, una enzima que realiza la carboxilación tras la traducción, convirtiendo los residuos de glutamato de las proteínas de  $\gamma$ -carboxyglutamato (Gla). Los resi-

duos de Gla, que facilitan la unión del calcio, son necesarios en la función de las proteínas.

Las clásicas proteínas que contienen Gla e implicadas en la coagulación de la sangre y que están disminuidas en la deficiencia de vitamina K son los factores II (protrombina), VII, IX y X. Además, la deficiencia de vitamina K se asocia a una reducción de las proteínas C y S, que inhiben la coagulación de la sangre, y de la proteína Z, que influye también en la coagulación. Todas estas proteínas se sintetizan de forma exclusiva en el hígado, salvo la proteína S, que se elabora en diversos tejidos.

Las proteínas que contienen Gla participan también en la biología del hueso (p. ej., osteocalcina y proteína S) y de los vasos (Gla de la matriz, proteína S). Dada la existencia de concentraciones reducidas de Gla, parece que estas proteínas son más sensibles a la deficiencia de vitamina K sutil que las proteínas de la coagulación. Existen pruebas de que una deficiencia leve de vitamina K pudiera tener efectos negativos sobre la resistencia del hueso y la salud vascular a largo plazo.

Como la vitamina K es liposoluble, necesita de la presencia de sales biliares para su absorción. A diferencia de otras vitaminas liposolubles, las reservas corporales de vitamina K son limitadas. Además, sufre un importante recambio y los factores de la coagulación dependientes de vitamina K tienen una semivida corta. Por eso, se puede desarrollar una deficiencia sintomática de vitamina K en semanas cuando el aporte es inadecuado por baja ingesta o malabsorción.

Existen tres variantes de **hemorragia asociada a la deficiencia de vitamina K (HDVK)** en el recién nacido (v. cap. 103.4). La HDVK precoz, que antes se llamaba *enfermedad hemorrágica clásica del recién nacido*, se produce a los 1-14 días de edad. La HDVK precoz se debe a las escasas reservas de vitamina K en el momento del nacimiento por la escasa cantidad de esta vitamina que atraviesa la placenta y la ingesta inadecuada durante los primeros días de vida. Además no se produce síntesis intestinal de vitamina K, porque el intestino del neonato es estéril. La HDVK precoz se produce sobre todo en lactantes alimentados al pecho dado el escaso contenido en vitamina K de la leche materna (la fórmula está reforzada). El retraso en la ingesta es otro factor de riesgo.

La HDVK tardía suele aparecer a las 2-12 semanas de edad, aunque se describen casos hasta los 6 meses de vida. Casi todos los casos afectan a lactantes alimentados al pecho por el bajo contenido en vitamina K de la leche materna. Otro factor de riesgo es una malabsorción oculta de vitamina K en niños con fibrosis quística o hepatopatía colestásica (p. ej., atresia biliar, deficiencia de  $\alpha_1$ -antitripsina) no diagnosticadas. Si no se administra la profilaxis de vitamina K, la incidencia será 4-10/100.000 recién nacidos.

La tercera forma de HDVK en neonatos se produce al nacer o poco después. Es secundaria a que la madre ha recibido medicamentos (warfarina, fenobarbital, fenitoína) que atraviesan la placenta e interfieren con la función de la vitamina K.

La hemorragia por deficiencia de vitamina K secundaria a la malabsorción de la grasa puede aparecer en niños de cualquier edad. Las causas fundamentales son la hepatopatía colestásica, la enfermedad pancreática y los trastornos intestinales (esprúe celíaco, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino corto). Una diarrea prolongada, sobre todo en lactantes alimentados al pecho, puede originar una deficiencia de vitamina K. Los niños con fibrosis quística son los que más riesgo presentan de sufrir una deficiencia de vitamina K en presencia de insuficiencia pancreática y hepatopatía.

Después de la lactancia, una baja ingesta en la dieta nunca causa de forma aislada una deficiencia de vitamina K. Sin embargo, la combinación de mala ingesta y uso de antibióticos de amplio espectro que eliminan a las bacterias intestinales productoras de vitamina K<sub>2</sub> puede producir deficiencia de vitamina K, algo especialmente frecuente en las unidades de cuidados intensivos. La deficiencia de esta vitamina puede aparecer también en pacientes sometidos a nutrición parenteral total sin suplementos de vitamina K.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En la HDVK precoz los orígenes más frecuentes del sangrado son el aparato digestivo, la piel y las mucosas, el muñón umbilical y el lecho de la circuncisión; las hemorragias intracraneales son menos frecuentes. Las pérdidas digestivas de sangre pueden ser tan graves que necesiten una transfusión. Por el contrario, las

hemorragias más frecuentes en la HDVK tardía es intracraneal, aunque pueden manifestarse inicialmente como un sangrado cutáneo y digestivo. La hemorragia intracraneal puede ser origen de convulsiones, secuelas neurológicas permanentes o la muerte. En algunos casos de HDVK tardía se puede sospechar un trastorno de base asociado por la ictericia o el retraso del crecimiento. Los niños mayores con deficiencia de vitamina K pueden presentar hematomas, hemorragias mucocutáneas o hemorragias de mayor gravedad.

**HALLAZGOS DE LABORATORIO.** En los pacientes con sangrado por deficiencia de vitamina K, el tiempo de protrombina (TP) está prolongado. Este TP se debe interpretar en función de la edad del paciente porque está prolongado en los neonatos normales (v. cap. 475.2). El tiempo de tromboplastina parcial (TTP) suele estar prolongado, pero puede ser normal en las deficiencias precoces porque el factor VII tiene la semivida más corta de todos los factores de la coagulación (la deficiencia aislada de este factor no afecta al TTP). El recuento de plaquetas y el fibrinógeno son normales.

Cuando existe una deficiencia leve de vitamina K, el TP es normal, pero existen concentraciones elevadas de las formas infracarboxiladas de las proteínas que se carboxilan en condiciones normales en presencia de la vitamina K. Estas proteínas infracarboxiladas se llaman *proteínas inducidas por la ausencia de vitamina K* (PIVKA). Es posible emplear la determinación del factor II infracarboxilado (PIVKA-II) para detectar una deficiencia leve de vitamina K. La medición de las concentraciones sanguíneas de vitamina K es menos útil porque pueden existir variaciones notables según la ingesta dietética reciente; las concentraciones no siempre reflejan las reservas en tejido.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El diagnóstico se establece por la presencia de un TP prolongado, que se corrige con rapidez tras administrar vitamina K. Esta medida detiene también las hemorragias activas. Otras causas posibles de hemorragia y prolongación del TP incluyen la coagulación intravascular diseminada (CID), la insuficiencia hepática y las deficiencias hereditarias de los factores de la coagulación poco frecuentes. La CID, que suele ser secundaria a una sepsis, se asocia a trombocitopenia, baja concentración de fibrinógeno y elevación de los dímeros D. Además, la mayor parte de los pacientes presenta inestabilidad hemodinámica que no se corrige al recuperar la volemia. La hepatopatía grave se traduce en una menor producción de factores de la coagulación; el TP no se corrige del todo tras administrar vitamina K. Los niños con un trastorno hereditario muestran una deficiencia específica de un factor de la coagulación (I, II, V, VII, X).

Los derivados de la cumarina inhiben la acción de la vitamina K al impedir que se recicle a su forma -activa tras actuar como cofactor para la  $\gamma$ -glutamyl carboxilasa. La hemorragia se puede producir tras una sobredosis del anticoagulante de uso habitual warfarina o al ingerir raticidas, que contienen derivados de la cumarina. Las dosis altas de salicilatos también inhiben la regeneración de la vitamina K, lo que puede prolongar el TP y causar hemorragias clínicas.

**TRATAMIENTO.** Los lactantes con HDVK deberían recibir 1 mg de vitamina K parenteral. El TP debería reducirse en 6 horas y normalizarse en 24 h. Para conseguir una corrección rápida en adolescentes, la dosis parenteral debería ser 2,5-10 mg. Además de vitamina K, en los pacientes con hemorragias graves con riesgo vital se debería administrar una infusión de plasma fresco congelado, que corrige con rapidez la coagulopatía. Los niños con deficiencia de vitamina K secundaria a una malabsorción necesitan de la administración crónica de dosis altas orales de vitamina K (2,5 mg dos veces por semana: 5 mg/día). La vitamina K parenteral puede ser necesaria si la oral no resulta eficaz.

**PREVENCIÓN.** La administración de vitamina K oral o parenteral nada más nacer previene la HDVK precoz del recién nacido. Por el contrario, una dosis única de vitamina K oral no previene un número importante de casos de HDVK tardía. Sin embargo, una inyección intramuscular única de vitamina K (1 mg), que es la práctica habitual en EE.UU., previene de forma casi universal este cuadro, salvo en niños

con malabsorción muy grave. Este aumento de la eficacia de la forma intramuscular se considera debido a su efecto depot. Las preocupaciones por la posible asociación entre la administración al nacer de vitamina K parenteral y posterior desarrollo de tumores malignos no tienen fundamento.

Suspender los fármacos responsables antes del parto puede prevenir la HDVK secundaria al consumo de medicamentos materno. Si no se puede, se debería administrar vitamina K a la madre. Además, el neonato debería recibir vitamina K parenteral nada más nacer. Si no se corrige la coagulopatía con rapidez, el niño debería recibir plasma fresco congelado.

Los niños con riesgo alto de malabsorción de vitamina K deberían recibir suplementos de esta vitamina y someterse a mediciones periódicas del TP.

- American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: Controversies concerning vitamin K and the newborn. *Pediatrics* 2003;112:191-192.
- Conway SP, Wolfe SP, Brownlee KG, et al: Vitamin K status among children with cystic fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover. *Pediatrics* 2005;115:1325-1331.
- Hey E: Vitamin K: What, why, and when. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F80-F83.
- Puckett RM, Offringa M: Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002776.
- Sutor AH: New aspects of vitamin K prophylaxis. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:373-376.

## Capítulo 51 ■ Deficiencias de micronutrientes minerales

Larry A. Greenbaum

### Capítulo 51 • Deficiencias de micronutrientes minerales

Los micronutrientes incluyen vitaminas (v. caps. 45-50) y los oligoelementos. Por definición, un oligoelemento representa <0,01% del peso corporal. Los oligoelementos realizan diversas funciones esenciales (tabla 51-1). Salvo la deficiencia de hierro, la deficiencia de los demás oligoelementos es infrecuente en los países desarrollados (v. tabla 51-1), aunque algunas de ellas tienen importancia como problemas de salud pública en algunos países en vías de desarrollo (yodo, zinc, selenio). Dadas las escasas demandas y el elevado aporte, las deficiencias de algunos oligoelementos son extremadamente infrecuentes en las personas y sólo se describen en caso raros, típicamente de pacientes que ingieren dietas poco frecuentes o sometidos a nutrición parenteral total con escaso aporte de un oligoelemento específico. Una ingesta excesiva de estos oligoelementos (v. tabla 51-1) también es rara, aunque se puede encontrar por exposición ambiental o consumo excesivo de suplementos.

Por una serie de motivos, los niños resultan especialmente susceptibles a estas deficiencias. En primer lugar, el crecimiento aumenta las necesidades de la mayor parte de los oligoelementos. En segundo lugar, algunos órganos tienen más riesgo de sufrir lesiones permanentes por estas deficiencias durante la infancia. El encéfalo en desarrollo tiene un riesgo especial de sufrir daños por determinadas deficiencias (hierro, yodo). También resulta esencial aportar flúor a los niños para el desarrollo dental sano. En tercer lugar, los niños, sobre todo de los países en desarrollo, tienen más tendencia a sufrir trastornos digestivos que produzcan deficiencias de oligoelementos secundarias a la malabsorción.

Una dieta normal aporta una cantidad suficiente de la mayor parte de estos oligoelementos. Sin embargo, la ingesta de algunos varía de forma notable en distintas zonas geográficas. Los alimentos ricos en yodo abundan en la dieta de los países con acceso a la sal yodada, pero son escasos en las zonas montañosas de los países en desarrollo, donde la sal no se yodifica.



TABLA 51-1. Oligoelementos

| ELEMENTO  | FISIOLOGÍA   | EFFECTOS DE LA DEFICIENCIA  | EFFECTOS DEL EXCESO  | FUENTES DE LA DIETA   |
|-----------|--|---|--|---|
| Cobre     | Se absorbe mediante un transportador intestinal específico; circula ligado a la ceruloplasmina; cofactor de enzimas (superóxido dismutasa, citocromo oxidasa y enzimas implicadas en el metabolismo del hierro y la formación del tejido conjuntivo) | Anemia microcítica, osteoporosis, neutropenia, síntomas neurológicos, depigmentación de pelo y piel   | Aguda: náuseas, vómitos, dolor abdominal, coma y necrosis hepática. Toxicidad crónica (lesiones cerebrales y hepáticas) se encuentra en la enfermedad de Wilson y otro trastorno genético (v. caps. 354.2 y 354.3) y también secundaria a una ingesta excesiva (v. cap. 354.4) | Ostras, nueces, hígado, margarina, legumbres y aceite de maíz                               |
| Cromo     | Potencia la acción de la insulina  | Alteraciones de la tolerancia a la glucosa, neuropatía periférica y encefalopatía   | Desconocido  | Carne, levadura de cerveza  |
| Flúor     | Se incorpora al hueso  | Caries dental (v. cap. 309)   | Crónica: fluorosis dental por agua (v. cap. 304)   | Pasta de dientes, agua fluorada   |
| Hierro    | Componente de la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos y otras enzimas  | Anemia (v. cap. 455), reducción del nivel de alerta, alteraciones del aprendizaje   | Agudo (v. cap. 58): náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal e hipotensión; el exceso crónico se suele deber a trastornos hereditarios (v. caps. 462.9 y 354.5); determina disfunción orgánica   | La deficiencia se puede deber a una pérdida de sangre (infestación por gusanos, menorragia) |
| Manganeso | Cofactor de enzimas  | Hipercolesterolemia, pérdida de peso, reducción de las proteínas de la coagulación*   | Manifestaciones neurológicas, ictericia colestásica  | Nueces, cereales con grano, té  |
| Molibdeno | Cofactor de enzimas (xantina oxidasa y otras)  | Taquicardia, taquipnea, ceguera nocturna, irritabilidad, coma*  | Hiperuricemia y aumento del riesgo de gota   | Legumbres, granos, hígado   |
| Selenio   | Cofactor de enzimas (impide los daños oxidativos)  | Miocardopatía (enfermedad de Keshan), miopatía  | Náuseas, diarrea, manifestaciones neurológicas, cambios en las uñas y el cabello, olor a ajo   | Carne, marisco, cereales integrales, ajo  |
| Yodo      | Componente de la hormona tiroidea (v. cap. 565)  | Hipotiroidismo (v. caps. 567 y 569.2)   | Hipotiroidismo y bocio (v. caps. 566 y 568); el exceso en la madre puede ser origen de hipotiroidismo congénito y bocio (v. cap. 569.4)  | Pescado de mar, sal yodada  |
| Zinc      | Cofactor de enzimas; el elemento que forma parte de las proteínas del dedo de zinc, que regulan la transcripción de los genes  | Retraso del crecimiento, dermatitis de las extremidades y periorificial, alteraciones inmunitarias, mala cicatrización de las heridas, hipogonadismo, diarrea; los suplementos resultan beneficiosos para la diarrea y pueden mejorar la evolución en términos del desarrollo neurológico | Dolor abdominal, diarrea, vómitos; puede empeorar la deficiencia de cobre  | Carne, marisco, cereales integrales, legumbres, queso                                       |

\*Estas situaciones de deficiencia sólo se han descrito en casos clínicos de nutrición parenteral o cuando se consumen dietas muy raras.

no supone un problema en EE.UU. por el uso masivo de sal yodada, pero la deficiencia sintomática de yodo (bocio e hipotiroidismo) es frecuente en muchos países en vías de desarrollo. El contenido en selenio de la tierra y de los alimentos varía mucho. La deficiencia de selenio en la dieta (que se asocia a miocardopatía) está descrita en algunas zonas, como ciertas partes de China.

Las consecuencias de una deficiencia grave aislada de algunos oligoelementos minerales se ilustran en determinados trastornos genéticos. Las manifestaciones de la **enfermedad de Menkes** (v. cap. 600) se deben a mutaciones en el gen que codifica una proteína que facilita la absorción intestinal del cobre y se asocia a una deficiencia grave de cobre; el tratamiento eficaz es cobre subcutáneo. El trastorno recesivo llamado **acrodermatitis enteropática** (v. cap. 670) es secundario a la mala absorción de zinc y los enfermos responden de forma espectacular a la administración de esta sustancia.

Los niños pueden sufrir deficiencias en apariencia asintomáticas de algunos oligoelementos, pero se benefician de la administración de suplementos. Esto se pone de relieve de forma muy evidente en la administración de zinc para tratamiento de los niños antes y durante las diarreas en los países en vías de desarrollo.

La deficiencia de zinc es bastante frecuente en el mundo en desarrollo y se asocia en general a malnutrición y deficiencias de otros micronutrientes (hierro). La deficiencia crónica de zinc se asocia a enanismo, hipogonadismo, dermatitis e inmunodeficiencia de linfocitos T. Las dietas ricas en fitatos quelan el zinc, alterando su absorción. La administración de suplementos de zinc a los niños de riesgo reduce la incidencia y gravedad de la diarrea, la neumonía y posiblemente el paludismo. Los niños que sufren diarrea en los países en desarrollo se han tratado con zinc (20 mg/día orales durante 14 días), consiguiendo que mejore la morbimortalidad.

- Angermayr L, Clar C: Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD003819.
- Baqui A H, Black RE, Arifeen SE, et al: Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: Community randomized trial. *BMJ* 2002;325:1059-1062.
- Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka L, et al: Selenium deficiency associated with cardiomyopathy: A complication of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2003;44:618-620.
- Brooks WA, Santosham M, Roy SK, et al: Efficacy of zinc in young infants with acute watery diarrhea. *Am J Clin Nutr* 2005;82:605-610.
- Darlow BA, Austin NC: Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003312.
- Fok TF, Chui KK, Cheung R, et al: Manganese intake and cholestatic jaundice in neonates receiving parenteral nutrition: A randomized controlled study. *Acta Paediatr* 2001;90:1009-1015.
- Prasad AS: Zinc deficiency. *BMJ* 2003;326:409-410.
- Robberstad B, Strand T, Black RE, et al: Cost-effectiveness of zinc as adjunct therapy for acute childhood diarrhoea in developing countries. *Bull World Health Organ* 2004;82:523-531.
- Ryan GJ, Wanko NS, Redman AR, et al: Chromium as adjunctive treatment for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2003;37:876-885.
- Shrimpton R, Gross R, Darnton-Hill I, Young M: Zinc deficiency: What are the most appropriate interventions? *BMJ* 2005;330:347-350.
- Taneja S, Bhandari N, Bahl R, et al: Impact of zinc supplementation on mental and psychomotor scores of children aged 12 to 18 months: A randomized, double-blind trial. *J Pediatr* 2005;146:506-511.
- Tomkins A: Improving iron status in children in poor environments. *BMJ* 2002;325:1125.
- Zlotkin S: Another small step in the path to controlling micronutrient deficiencies . . . but we still have a long way to go. *J Pediatr* 2004;145:4-6.

# Parte VI ■ Fisiopatología de los líquidos corporales y tratamiento hidroelectrolítico

## Capítulo 52 ■ Trastornos electrolíticos y acidobásicos Larry A. Greenbaum

### 52.1 • COMPOSICIÓN DE LOS LÍQUIDOS CORPORALES

**AGUA CORPORAL TOTAL.** El agua es el constituyente más abundante del cuerpo humano. El agua corporal total (ACT) como porcentaje del peso corporal varía en función de la edad (fig. 52-1). El feto tiene un ACT muy elevada, que disminuye de manera gradual hasta aproximadamente el 75% del peso en el momento del nacimiento a término de un bebé. Los niños prematuros tienen un contenido de ACT mayor que el de los nacidos a término. Durante el primer año de vida, el ACT disminuye hasta el 60% del peso corporal y en general se mantiene a ese nivel hasta la pubertad. En ese momento, el contenido en grasa de las chicas aumenta más que el de los chicos, quienes adquieren mayor masa muscular. Como la grasa tiene un contenido en agua muy bajo y el músculo muy alto, al final de la pubertad el ACT en los niños se mantiene en el 60%, pero en las niñas disminuye hasta el 50% del peso corporal. El alto contenido en grasa de los niños con sobrepeso da lugar a un descenso del ACT como porcentaje del peso corporal. Durante la deshidratación el ACT disminuye y supone, por tanto, un menor porcentaje del peso corporal.

**COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS.** El ACT se distribuye en 2 compartimentos principales: el líquido intracelular (LIC) y el líquido extracelular (LEC). En el feto y el recién nacido, el volumen del LEC es mayor que el del LIC (v. fig. 52-1). La diuresis posnatal da lugar a un descenso inmediato del volumen del LEC. Ello va seguido de una expansión continua del volumen del LIC, que es resultado del crecimiento celular. Hacia el año de vida, el cociente entre el volumen del LIC y el del LEC se aproxima a los niveles del adulto. El volumen del LEC es aproximadamente el 20-25% del peso corporal y el del LIC es alrededor del 30-40% del peso corporal, cerca del doble del volumen del LEC (fig. 52-2). Con la pubertad, el aumento de la masa muscular en los chicos hace que éstos tengan un volumen de LIC mayor que el de las chicas. No hay diferencia significativa en el volumen del LEC entre chicas y chicos tras la pubertad.

El LEC se divide, a su vez, en el agua del plasma y el líquido intersticial (v. fig. 52-2). El agua plasmática supone aproximadamente el 5% del peso corporal. El volumen sanguíneo, para un hematocrito del 40%, supone alrededor del 8% del peso corporal, aunque es más alto en recién nacidos y lactantes pequeños. En los recién nacidos prematuros constituye aproximadamente el 10% del peso corporal. El volumen del agua plasmática puede verse alterado en una serie de situaciones patológicas, como deshidratación, anemia, policitemia, insuficiencia cardíaca, osmolaridad plasmática anormal e hipoalbuminemia. El líquido intersticial, normalmente alrededor del 15% del peso corporal, puede aumentar de forma espectacular en enfermedades asociadas con edema, como insuficiencia cardíaca, enteropatía con pérdida de proteínas, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico y sepsis. Cuando los pacientes presentan ascitis o derrames pleurales tiene lugar un aumento del líquido intersticial.

En general existe un equilibrio muy delicado entre los líquidos intravascular e intersticial. El balance entre las fuerzas hidrostáticas y

oncóticas regula el volumen intravascular, el cual resulta crítico para una adecuada perfusión tisular. El líquido intravascular tiene una mayor concentración de albúmina que el intersticial, y la fuerza oncótica resultante atrae agua hacia el espacio intravascular. El mantenimiento de este gradiente depende de la limitada permeabilidad de la albúmina a través de los capilares. Por el contrario, la presión hidrostática del espacio intravascular, que es debida a la acción de bombeo del corazón, arrastra líquido fuera del espacio intravascular. Estas fuerzas favorecen el movimiento hacia el espacio intersticial en el extremo arterial de los capilares. El descenso de las fuerzas hidrostáticas y el aumento de las fuerzas oncóticas, que resulta del aumento dilucional de la concentración de albúmina, desplaza el líquido hacia el interior de los capilares en la porción venosa de los mismos. De forma global, suele haber un movimiento neto de líquido fuera del espacio intravascular, pero este líquido retorna a la circulación a través de los **vasos linfáticos**. Un desequilibrio de estas fuerzas puede causar expansión del volumen intersticial a expensas del volumen intravascular. En niños con hipoalbuminemia, el descenso de la presión oncótica del líquido intravascular contribuye a la aparición de **edema**. La pérdida de líquido del espacio intravascular puede comprometer el volumen intravascular, y esto puede suponer para el niño el peligro de sufrir un flujo inadecuado de sangre a sus órganos vitales. Esto es especialmente probable en enfermedades en las que existe una fuga capilar, porque la pérdida de albúmina del espacio intravascular se asocia con un aumento en la concentración de albúmina en el espacio intersticial, comprometiendo aún más las fuerzas oncóticas que suelen mantener el volumen intravascular. Por el contrario, en la **insuficiencia cardíaca** hay un aumento de la presión hidrostática venosa debido a la expansión del volumen intravascular, originada por un fallo de bomba del corazón, y el aumento de la presión venosa permite el paso de líquido del espacio intravascular al intersticial. La expansión del volumen intravascular y el aumento de la presión intravascular también causan el edema que aparece en la glomerulonefritis aguda.

**COMPOSICIÓN ELECTROLÍTICA.** La composición de los solutos del LIC y LEC es muy diferente (fig. 52-3). El sodio y el cloruro son los cationes y aniones predominantes, respectivamente, en el LEC. Las concentraciones de sodio y cloruro en el LIC son mucho más bajas. El potasio es el catión más abundante en el LIC y su concentración intracelular es aproximadamente 30 veces mayor que en el LEC. Las proteínas, los aniones orgánicos y los fosfatos son los aniones más abundantes del LIC. Esta disparidad entre los aniones del LIC y el LEC está determinada en gran parte por la presencia de moléculas intracelulares que no atraviesan la membrana celular, la barrera que separa el LEC del LIC. Por el contrario, la diferencia en la distribución de los cationes -sodio y potasio- se debe a la actividad de la bomba  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa, que utiliza energía de la célula para extraer sodio de las células e introducir potasio en las mismas. El gradiente químico entre la concentración de potasio intracelular y la extracelular crea un gradiente eléctrico a través de la membrana celular. La salida de potasio de la célula dependiente de concentración hace que el espacio intracelular sea eléctricamente negativo en relación con el espacio extracelular.

La diferencia en las composiciones electrolíticas del LEC y del LIC tiene importantes implicaciones al evaluar y tratar los trastornos electrolíticos. La concentración sérica de un electrólito, medida clí-

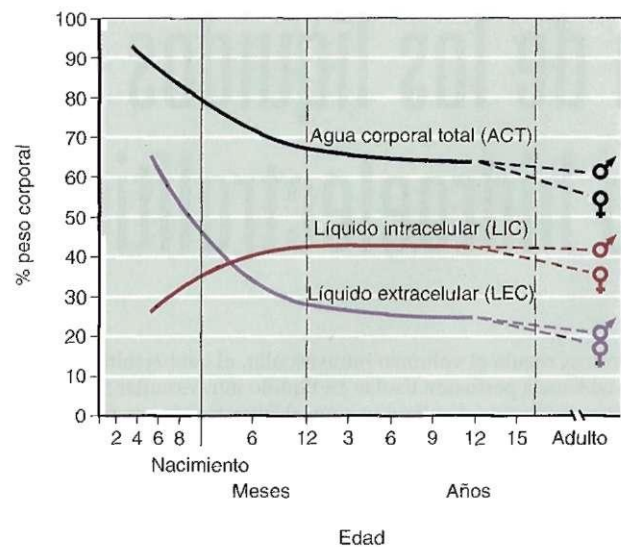


Figura 52-1. Agua corporal total, líquido intracelular y líquido extracelular expresados en porcentaje del peso corporal y en función de la edad. (De Winters RW: Water and electrolyte regulation. En Winters RW [editor]: *The Body Fluids in Pediatrics*. Boston, Little, Brown & Company, 1973.)

rucamente, no siempre refleja el contenido corporal. Ello se debe al mayor volumen del LIC comparado con el LEC y a la variación de las concentraciones de electrólitos entre ambos compartimentos. Por ejemplo, la concentración intracelular de potasio es mucho mayor que la concentración sérica. Un desplazamiento de potasio desde el espacio intracelular puede mantener una concentración normal o incluso elevada de potasio sérico, a pesar de las pérdidas masivas de potasio del espacio intracelular. Esto se ve de forma llamativa en la cetoacidosis diabética, en la que a menudo se enmascara una situación de depleción significativa de potasio debido a un desplazamiento transmembrana de éste del LIC al LEC. Para el potasio y el fósforo, electrólitos con una alta concentración intracelular, el nivel sérico puede no reflejar el contenido corporal total. De forma similar, la

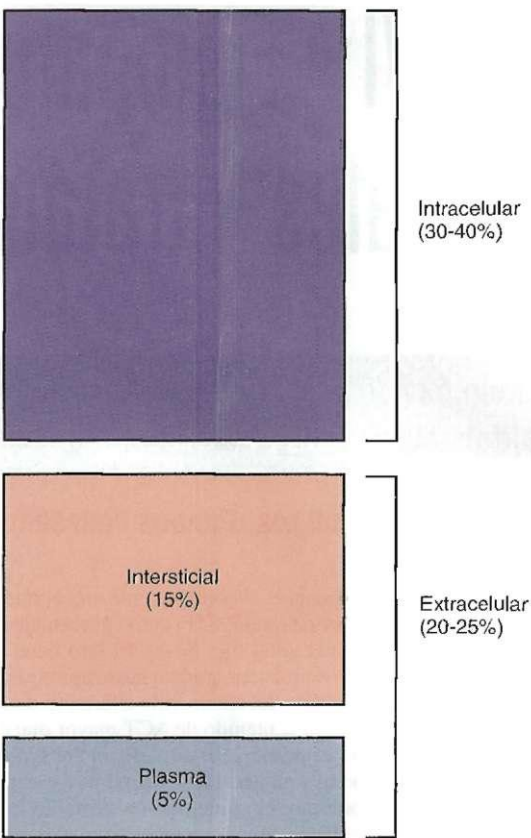


Figura 52-2. Compartimentos del agua corporal total, expresados en forma de porcentaje del peso corporal total, en un niño mayor o un adulto.

concentración sérica de calcio no predice el contenido corporal de éste, que se encuentra fundamentalmente en el hueso.

**OSMOLALIDAD.** El LIC y el LEC están en equilibrio osmótico porque la membrana celular es permeable al agua. Si la osmolalidad d

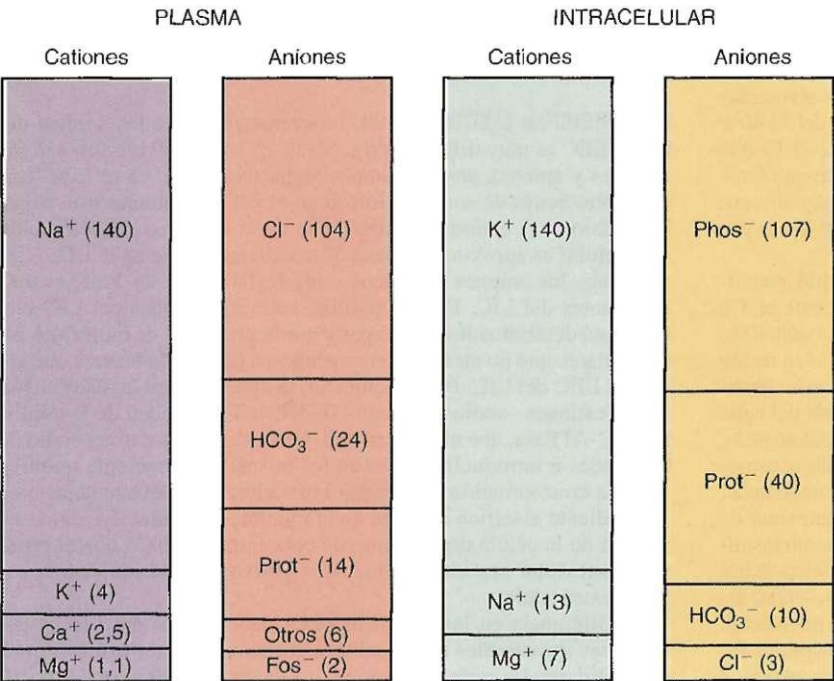


Figura 52-3. Concentraciones de los principales cationes y aniones del espacio intracelular y del plasma, expresadas en mEq/l.

uno de los compartimentos cambia, el movimiento del agua igualará rápidamente la osmolalidad. Esto puede dar lugar a movimientos significativos de agua entre el espacio intracelular y el extracelular. Clínicamente, el proceso primario suele ser un cambio en la osmolalidad del LEC, con un movimiento resultante de agua hacia el LIC si disminuye la osmolalidad del LEC o fuera del LIC si la osmolalidad del LEC aumenta. La osmolalidad del LEC puede calcularse y suele ser igual a la del LIC. La osmolalidad normal del plasma es de 285-295 mOsm/kg, y se mide a través del grado de depresión del punto de congelación. La osmolalidad del plasma también puede calcularse según a la siguiente ecuación:

$$\text{Osmolalidad} = 2 \times [\text{Na}] + [\text{Glucosa}]/18 + [\text{BUN}]/2,8$$

La glucosa y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) se miden en mg/dl. La división entre 18 y 2,8 convierte estas unidades en mmol/l. La multiplicación del sodio por 2 obedece a sus aniones acompañantes, sobre todo cloruro y bicarbonato. La osmolalidad calculada suele ser ligeramente inferior a la osmolalidad medida.

La glucosa y la urea contribuyen poco a la osmolalidad plasmática; la multiplicación por 2 del sodio proporciona una aproximación de la osmolalidad. La urea no está confinada al espacio extracelular, porque atraviesa con facilidad las membranas celulares y su concentración intracelular iguala aproximadamente a su concentración extracelular. Mientras que una elevada concentración de sodio causa desplazamiento de agua desde el espacio intracelular, con la uremia no hay gradiente osmolar entre los dos compartimentos y en consecuencia no hay movimiento de agua. La única excepción se produce durante la **hemodiálisis**, cuando el descenso de la urea extracelular es tan rápido que la urea intracelular no tiene tiempo para equilibrar. Esto puede dar lugar al **síndrome de desequilibrio**, en el cual el agua se desplaza al interior de las neuronas, y puede causar síntomas graves. El etanol, al cruzar libremente las membranas celulares, es otro osmol inefectivo. La osmolalidad efectiva puede calcularse de la siguiente manera:

$$\text{Osmolalidad efectiva} = 2 \times [\text{Na}] + [\text{Glucosa}]/18$$

La osmolalidad efectiva (también llamada *tonicidad*) determina la fuerza osmótica que media los desplazamientos de agua entre el LEC y el LIC.

La **hiperglucemia** incrementa la osmolalidad plasmática porque la glucosa no está en equilibrio con el espacio intracelular. Durante la hiperglucemia se produce un desplazamiento de agua desde el espacio intracelular al extracelular. Esto es clínicamente relevante en niños con hiperglucemia durante la cetoacidosis diabética. El desplazamiento del agua causa dilución del sodio en el espacio extracelular y da lugar a hiponatremia a pesar de una elevada osmolalidad plasmática. La magnitud de este efecto se calcula de la siguiente forma:

$$[\text{Na}]_{\text{correctada}} = [\text{Na}]_{\text{medida}} + 1,6 \times ([\text{Glucosa}] - 100 \text{ mg/dl})/T00$$

donde el  $[\text{Na}]_{\text{correctada}}$  es igual a la concentración de sodio medida por el laboratorio clínico y el  $[\text{Na}]_{\text{medida}}$ , es igual a la concentración de sodio corregida (la concentración de sodio si la concentración de glucosa fuese normal y si el agua acompañante regresara al interior de la célula). La  $[\text{Na}]_{\text{correctada}}$  es el indicador más fiable del índice verdadero del sodio corporal total del paciente en relación con el ACT, el determinante normal de la concentración de sodio.

En general, la osmolalidad medida y la osmolalidad calculada difieren en unos 10 mOsm/kg. Sin embargo, hay algunas situaciones clínicas en las que esto no ocurre. La presencia de «osmoles no medidos» hace que la osmolalidad medida esté significativamente elevada cuando se compara con la osmolalidad calculada. Esa diferencia es el **hiato osmolal**, que está presente cuando la osmolalidad medida supera en más de 10 mOsm/kg a la osmolalidad calculada. Algunos ejemplos de osmoles no medidos son el etanol, el etilenglicol, el metanol y el manitol. Estas sustancias aumentan la osmolalidad medida, pero no forman parte de la ecuación de la osmolalidad calculada. La presencia de un hiato osmolal es una pista clínica de la presencia de osmoles no medidos y puede ser útil desde el punto de

vista diagnóstico cuando hay sospecha clínica de intoxicación con metanol o etilenglicol.

La **seudohiponatremia** es la segunda situación en la cual existe discordancia entre la osmolalidad medida y la calculada. Los lípidos y las proteínas son los sólidos del suero. En pacientes con elevación de los lípidos o las proteínas séricas, el contenido en agua del suero disminuye porque el agua se ve desplazada por el aumento de la cantidad de sólidos. Algunos laboratorios clínicos miden la concentración de sodio determinando la cantidad de sodio por litro de suero, incluyendo el componente sólido. Cuando éste aumenta, se produce un descenso en la concentración de sodio por litro de suero, a pesar de la concentración normal de sodio en base a la cantidad de sodio por litro de agua sérica. Es la concentración de sodio en el agua sérica la que tiene relevancia fisiológica. En esas situaciones, la osmolalidad plasmática es normal a pesar de la presencia de pseudohiponatremia debido a que el método para medir la osmolalidad no se ve influido de forma apreciable por el porcentaje de suero que está compuesto por lípidos y proteínas. La pseudohiponatremia se diagnostica encontrando una osmolalidad plasmática medida normal a pesar de la hiponatremia. Este artefacto de laboratorio no ocurre si la concentración de sodio en agua se mide de manera directa con un electrodo específico de iones, técnica que se está utilizando cada vez más en los laboratorios clínicos,

Cuando no hay osmoles no medidos y la pseudohiponatremia no es una preocupación, la osmolalidad calculada proporciona una estimación precisa de la osmolalidad del plasma. La medición de la osmolalidad plasmática es útil para detectar o monitorizar osmoles no medidos y confirmar la presencia de hiponatremia verdadera. Mientras muchos niños con una osmolalidad plasmática alta están deshidratados -como se ve en la deshidratación hipernatémica o en la cetoacidosis diabética-, la osmolalidad plasmática alta no siempre equivale a deshidratación. Por ejemplo, un niño con **intoxicación por sal o uremia** tiene una osmolalidad plasmática elevada, pero puede estar sobrecargado de volumen. En muchas ocasiones es mejor centrarse en los componentes de la osmolalidad plasmática y analizarlos de manera individual para sacar una conclusión clínica correcta.

- Olhager E, Flínke E, Hannerstad U, et al: Studies on human body composition during the first 4 months of life using magnetic resonance imaging and isotope dilution. *Pediatr Res* 2003;54:906-912.
- Steinberger BA, Ford SM, Coleman TA: Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia. *Am J Hematol* 2003;73:97-100.
- Turchin A, Seifter JL, Seely EW: Clinical problem-solving: Mind the gap. *N Engl J Med* 2003;349:1465-1469.

## 522 • REGULACIÓN DE LA OSMOLALIDAD Y EL VOLUMEN

La regulación de la osmolalidad plasmática y del volumen intravascular está controlada por sistemas independientes para el balance del agua, lo que determina la osmolalidad, y para el balance del sodio, lo que determina el estado de volumen. El mantenimiento de una osmolalidad normal depende del control del balance de agua. El control del estado de volumen depende de la regulación del balance del sodio. Cuando hay depleción de volumen, ésta tiene preferencia sobre la regulación de la osmolalidad, y la retención de agua contribuye al mantenimiento del volumen intravascular.

**REGULACIÓN DE LA OSMOLALIDAD.** La osmolalidad plasmática se controla de manera estrecha para mantenerla entre 285 y 295 mOsm/kg. La modificación de la ingesta y excreción de agua mantienen una osmolalidad plasmática normal. En estado estacionario, la combinación de la ingesta de agua y del agua producida por el cuerpo en la oxidación equilibran las pérdidas de agua por la piel, los pulmones, la orina y el



tracto gastrointestinal. Sólo la ingesta de agua y las pérdidas urinarias pueden regularse.

Los osmorreceptores del hipotálamo detectan la osmolalidad plasmática (v. cap. 559). Una osmolalidad electiva elevada estimula la secreción de hormona antidiurética (ADH) por las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular en el hipotálamo. Los axones de estas neuronas terminan en la hipófisis posterior. La ADH circulante se une a sus receptores V<sub>2</sub> en las células del tubo colector del riñón y, a través de la producción de adenosinmonofosfato cíclico (AMPC), da lugar a la inserción de canales de agua (acuaporina-2) en los tubos colectores del riñón. Esto produce un aumento de la permeabilidad al agua, que permite la reabsorción de ésta hacia la médula renal hipertónica. El resultado final es que la concentración de la orina aumenta y la excreción de agua disminuye. Las pérdidas urinarias de agua no pueden eliminarse del todo, porque hay una excreción obligada de solutos con la orina, como la urea y el sodio. La regulación de la secreción de ADH está muy unida a la osmolalidad plasmática y se registran respuestas con variaciones de la osmolalidad del 1%. La secreción de ADH desaparece casi por completo cuando la osmolalidad plasmática es baja, y ello permite excreción de orina con máxima dilución. La consiguiente pérdida de **agua libre** (agua sin sodio) corrige la osmolalidad plasmática. La secreción de ADH no es una respuesta de «todo o nada»; hay un ajuste gradual a medida que la osmolalidad cambia.

La producción de orina concentrada bajo el control de la ADH requiere una médula renal hipertónica. Los multiplicadores contracorrente, producidos por el asa de Henle y los vasos rectos, generan esta hipertoncicidad. La ADH estimula el transporte de sodio en el asa de Henle y ayuda a mantener este gradiente cuando se necesita retener necesariamente.

La ingesta de agua está controlada por osmorreceptores hipotalámicos, aunque éstos son diferentes de los osmorreceptores que determinan la secreción de ADH. Estos osmorreceptores, a través de conexiones con la corteza cerebral, estimulan la sed cuando la osmolalidad sérica aumenta. Esto ocurre incluso con un pequeño aumento de la osmolalidad sérica.

El control de la osmolalidad está subordinado al mantenimiento de un volumen intravascular adecuado. Cuando hay depleción de volumen se estimulan tanto la secreción de ADH como la sed, independientemente de la osmolalidad del plasma. La sensación de sed requiere una depleción de volumen moderada, pero sólo un cambio del 1-2% en la osmolalidad del plasma. Aunque no todos estos mecanismos están claros, se sabe que la angiotensina II, que está aumentada en la depleción de volumen, estimula la sed. Los barorreceptores, cuando detectan la depleción de volumen, también pueden estimular la sed.

Existe una serie de trastornos que pueden limitar la capacidad del riñón para excretar agua de forma correcta con el fin de corregir la osmolalidad plasmática baja. En el **síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)**, la ADH continúa siendo producida a pesar de la baja osmolalidad plasmática. En presencia de esta hormona, la dilución de la orina no ocurre y no se excreta la suficiente cantidad de agua (v. caps. 52.3 y 560).

El filtrado glomerular (FG) afecta a la capacidad del riñón para eliminar agua. Cuando disminuye el FG llega menos agua al tubo colector, con lo que se limita la cantidad de agua que puede ser excretada. El deterioro del FG debe ser bastante significativo para que se vea limitada la capacidad del riñón de responder a un exceso de agua.

La **mínima osmolalidad de la orina** es de unos 30-50 mOsm/kg. Esto establece un límite superior de la capacidad del riñón para excretar agua; debe haber suficiente cantidad de soluto presente para permitir la pérdida de agua. La intoxicación masiva por agua puede exceder este límite, mientras que es necesaria una menor cantidad de agua en el niño con una dieta con muy poca cantidad de soluto. Esto se ve ocasionalmente y puede producir hiponatremia grave en niños que reciben poca sal y tienen poca producción de urea como resultado de una inadecuada ingesta de proteínas. La depleción de volumen es una causa extremadamente importante de disminución de la pérdida de agua por el riñón a pesar de una osmolalidad plasmática baja. Esta secreción «apropiada» de ADH ocurre debido a que la depleción de volumen se prioriza sobre la osmolalidad en la regulación de la ADH.

La respuesta normal a una elevación de la osmolalidad plasmática es la conservación de agua por el riñón. En la **diabetes insípida central** esto no ocurre por ausencia de secreción de la ADH (v. cap. 559.1). Los pacientes con **diabetes insípida nefrogénica** son incapaces de responder a la ADH y producen orina diluida (v. caps. 52.3, 530 y 559).

La **máxima osmolalidad de la orina** es de unos 1.200 mOsm/kg. La pérdida obligatoria de solutos establece el volumen mínimo de orina que debe producirse, incluso con la máxima concentración. Las pérdidas obligatorias de agua aumentan en pacientes con alta ingesta de sal o con altas pérdidas de urea, como puede ocurrir tras la resolución de una obstrucción urinaria o en la fase de recuperación de una necrosis tubular aguda. Un aumento en los solutos de la orina, y en consecuencia en las pérdidas de agua, ocurre con la **diuresis osmótica**, clásicamente observada en la diabetes mellitus debido a glucosuria, y de forma iatrogénica tras la administración de manitol. Se producen cambios durante el desarrollo en la capacidad del riñón para concentrar la orina. La máxima osmolalidad urinaria en un recién nacido, y en especial en un prematuro, es menor que la de un lactante de más edad o de un niño. Esto limita la capacidad de conservar el agua y hace que estos pacientes se vuelvan más vulnerables a la deshidratación hipernatrémica. Una gran ingesta de líquidos, como la que se ve en la **polidipsia psicógena**, puede diluir la alta osmolalidad en la médula renal, la cual es necesaria para conseguir una concentración máxima de la orina. Si se restringe la ingesta de líquidos en estos pacientes, puede haber un cierto deterioro de la capacidad del riñón para concentrar la orina, aunque este defecto se corrige tras unos pocos días sin polidipsia. Esto puede ocurrir también durante el tratamiento inicial de la diabetes insípida central con acetato de desmopresina; la médula renal necesita tiempo para alcanzar su osmolalidad máxima normal. Los diuréticos de asa, como la **furosemina**, al inhibir la reabsorción de sodio en la porción ascendente del asa de Henle, disminuyen la hipertoncicidad de la médula, lo cual impide la excreción de orina con concentración máxima.

**REGULACIÓN DEL VOLUMEN.** Un volumen intravascular adecuado es crítico para la supervivencia; tanto la depleción como la sobrecarga de volumen pueden causar una morbilidad y mortalidad significativas. Debido a que el sodio es el principal catión extracelular y que está restringido al LEC, es necesario un sodio corporal adecuado para el mantenimiento del volumen intravascular. El principal anión extracelular, el cloruro, es también necesario, pero para simplificar, el balance del sodio se considera el principal regulador del estado de volumen porque el contenido corporal de sodio y cloruro suele cambiar de forma proporcional, debido a la necesidad de un número igual de aniones que de cationes. En algunas situaciones, la depleción de cloruro se considera el principal trastorno causante de la depleción de volumen (p. ej., la alcalosis metabólica con depleción de volumen). En otras situaciones, como la depleción de volumen con acidosis metabólica, la depleción de sodio puede exceder a la de cloruro.

El riñón determina el balance de sodio porque hay poco control homeostático de la ingesta de sodio, aunque la avidez por la sal ocurre de forma ocasional, por lo general en niños con pérdidas crónicas de sal por el riñón. Este regula el balance del sodio modificando el porcentaje de sodio filtrado que se reabsorbe a lo largo de la nefrona. Normalmente, el riñón excreta menos del 1% del sodio filtrado en el glomérulo. En ausencia de enfermedad, las pérdidas extrarrenales y urinarias igualan a la ingesta y el riñón tiene la capacidad de adaptarse a grandes variaciones en la ingesta de sodio. Cuando es necesario, la excreción urinaria de sodio puede reducirse hasta niveles casi indetectables o aumentar de forma espectacular.

La excreción urinaria de sodio está regulada por mecanismos intra y extrarrenales. El determinante principal de la excreción renal de sodio es el estado de volumen del niño. Más concretamente, es el volumen intravascular *efectivo* el que influye en la excreción urinaria de sodio. El volumen intravascular efectivo es el estado de volumen percibido por los mecanismos reguladores del cuerpo. Por ejemplo, la insuficiencia cardíaca congestiva es un estado de sobrecarga de volumen, pero el volumen intravascular efectivo es bajo porque la mala función cardíaca evita la adecuada perfusión del riñón y de otros órganos. Esto explica la ávida retención de sodio por el riñón que presentan a menudo estos pacientes.

La reabsorción de sodio ocurre a lo largo de toda la nefrona (v. cap. 528). Mientras que la mayor parte del sodio filtrado se reabsorbe en el túbulo próximo a y en el asa de Henle, el túbulo distal y el tubo colector son las zonas principales para una precisa regulación del balance del sodio. Aproximadamente el 65% del sodio filtrado es captado en el túbulo proximal, que es el lugar principal de reabsorción de bicarbonato, glucosa, fosfato, aminoácidos y otras sustancias filtradas por el glomérulo. El transporte de todas estas sustancias está ligado a la reabsorción de sodio por cotransportadores o por un intercambiador sodio-hidrogenión en el caso del bicarbonato. Esto tiene relevancia clínica para el bicarbonato y el fosfato porque su reabsorción va en paralelo a la reabsorción de sodio. Por ejemplo, en pacientes con alcalosis metabólica y depleción de volumen, la corrección de la alcalosis metabólica requiere una pérdida de bicarbonato por orina, pero la depleción de volumen estimula la retención de sodio y bicarbonato, impidiendo la corrección de la alcalosis. De forma similar, la expansión de volumen causa un aumento de las pérdidas urinarias de fosfato, incluso cuando hay depleción de fosfato. Además, la reabsorción de ácido úrico y urea ocurre en el túbulo proximal y aumenta cuando la retención de sodio se incrementa. Esto explica la elevación de los niveles de ácido úrico y BUN que habitualmente acompaña a la deshidratación, la cual es un estímulo para la retención de sodio en el túbulo proximal. Las células de este túbulo son permeables al agua y por ello la reabsorción de agua en este segmento acompaña a la reabsorción de sodio.

El asa de Henle es, en términos de cantidad absoluta, el segundo sitio en importancia en la reabsorción de sodio a lo largo de la nefrona. El cotransportador de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{1C}$ ,  $\text{2CT}$  en el lado luminal de la membrana retiene sodio filtrado y cloruro, mientras que la mayor parte del potasio es excretada de nuevo a la luz. Este es el transportador inhibido por la furosemida y otros diuréticos de asa, que son muy eficaces aumentando la excreción de sodio. La porción ascendente del asa de Henle no es permeable al agua y permite la retención de sodio sin agua. La ADH estimula la retención de sodio en este segmento; esto ayuda a crear una médula más hipertónica, lo que maximiza la conservación de agua cuando la ADH actúa en el tubo colector medular. Como los diuréticos de asa inhiben la retención de sodio en este segmento, su uso da lugar a una médula menos hipertónica y ello impide la excreción de orina con una concentración máxima en presencia de la ADH.

La retención de sodio en el túbulo distal está mediada por el cotransportador de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  sensible a tiazidas. Este segmento de la nefrona es relativamente impermeable al agua y, además de ser importante para la retención de sodio y cloruro, el túbulo distal resulta fundamental en el aporte de líquido con un bajo contenido de sodio al tubo colector. Esto permite la excreción de agua sin sodio en pacientes que dejan de secretar ADH debido a una baja osmolalidad plasmática. Los diuréticos tiazídicos, al inhibir la retención de sodio y cloruro en este segmento, impiden la excreción de agua sin electrolitos. Ésta es una explicación parcial de la hiponatremia grave que aparece de manera ocasional en pacientes que reciben tratamiento crónico con diuréticos tiazídicos.

El tubo colector, que es el segmento distal de la nefrona, es importante para la regulación de la excreción de agua, potasio, ácido y sodio. Aunque la cantidad de sodio reabsorbida en este segmento es menor que en cualquiera de las otras porciones, éste es el sitio crítico para la regulación del balance del sodio. Su reabsorción tiene lugar a través de un canal de sodio regulado por la aldosterona. Cuando estos canales están abiertos por influencia de la aldosterona, casi todo el sodio puede reabsorberse. La captación de sodio crea una carga negativa en la luz del tubo colector, lo que facilita la secreción de potasio e hidrogeniones. Los diuréticos ahorradores de potasio amilorida y triamtireno bloquean estos canales de sodio, y la inhibición de la captación de sodio disminuye la excreción de potasio. El diurético ahorrador de potasio espironolactona bloquea la unión de la aldosterona a su receptor, y así indirectamente disminuye la actividad de los canales de sodio. El tubo colector es importante para la regulación del balance del agua porque responde a la ADH mediante la inserción de canales de agua que aumentan la permeabilidad al agua, y la hipertonicidad de la médula renal permite la máxima concentración de la orina.

Varios sistemas participan en la regulación de la excreción renal de sodio. La cantidad de este ion filtrada en el glomérulo es directamente proporcional al filtrado glomerular (FG). Si la reabsorción de sodio en la nefrona fuera constante, ello llevaría a una reabsorción completa de sodio con pequeños descensos del FG y a una pérdida renal significativa de sodio con pequeños aumentos de aquella. Esto no ocurre, sin embargo, porque la reabsorción de sodio en la nefrona es proporcional a su aporte, un principio llamado **equilibrio glomerular tubular**.

El **sistema renina-angiotensina** es un regulador importante de la excreción renal de sodio. El aparato yuxtaglomerular produce renina en respuesta a un descenso del volumen intravascular efectivo. Los estímulos específicos para la liberación de la renina son una disminución de la presión de perfusión en la arteriola aferente, un descenso del aporte de sodio a la nefrona distal y los agonistas  $\beta_1$ -adrenérgicos, que aumentan en respuesta la depleción del volumen intravascular. La renina, una enzima proteolítica, fragmenta el angiotensinógeno dando lugar a angiotensina I. La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) convierte la angiotensina I en angiotensina II. Los efectos de la angiotensina II son la estimulación directa del túbulo proximal para aumentar la reabsorción de sodio y la estimulación de la glándula suprarrenal para aumentar la secreción de aldosterona. A través de estas acciones en la nefrona distal, específicamente en la última porción del túbulo contorneado distal y en el tubo colector, la aldosterona aumenta la reabsorción de sodio. También estimula la excreción de potasio, dando lugar a un aumento de las pérdidas urinarias. Además de producir una disminución de la pérdida urinaria de sodio, la angiotensina II es un vasoconstrictor que ayuda a mantener una adecuada presión arterial en presencia de depleción de volumen.

La expansión de volumen estimula la síntesis del péptido natriurético auricular (PNA), que se produce por las aurículas en respuesta a la distensión de su pared. Además de aumentar el FG, el PNA inhibe la reabsorción de sodio en la porción medular del tubo colector, facilitando un aumento de la excreción urinaria de sodio.

La sobrecarga de volumen ocurre cuando la ingesta de sodio excede las pérdidas. Los niños con insuficiencia renal tienen disminuida su capacidad de excretar sodio. Esto tiende a ser proporcional al descenso del FG, aunque en algunas enfermedades renales, como la displasia renal o la nefronoptosis juvenil, el daño tubular causa una pérdida significativa de sodio hasta que el FG es bastante bajo. En general, a medida que el FG descende, la restricción de la ingesta de sodio se vuelve cada vez más necesaria. El FG es bajo al nacer, lo que limita la capacidad del recién nacido de excretar una carga de sodio. En otras situaciones hay una pérdida de la regulación adecuada de la excreción renal de sodio. Esto ocurre en pacientes con exceso de aldosterona, como se ve en el hiperaldosteronismo primario o en la estenosis de la arteria renal, donde la excesiva producción de renina conduce a unos niveles altos de aldosterona. En la glomerulonefritis aguda, incluso sin una reducción significativa del FG, los mecanismos intrarrenales normales que regulan la excreción de sodio funcionan de manera defectuosa, causando una excesiva retención renal de sodio y sobrecarga de volumen.

La retención renal de sodio ocurre durante la depleción de volumen, pero esta respuesta apropiada da lugar a la excesiva cantidad de sodio corporal total que aparece en la insuficiencia cardíaca congestiva, la insuficiencia hepática, el síndrome nefrótico y otras causas de hipoalbuminemia. En estas enfermedades, el volumen intravascular efectivo está disminuido, lo que desencadena la respuesta del riñón y de otros sistemas reguladores. Esto produce retención renal de sodio y formación de edema.

La depleción de volumen suele producirse cuando las pérdidas de sodio exceden a los aportes. La causa más habitual en los niños es la gastroenteritis. Las pérdidas excesivas de sodio pueden provenir también de la piel en niños con quemaduras, del sudor en pacientes con fibrosis quística, o tras un ejercicio vigoroso. El aporte inadecuado de sodio es poco común, excepto en casos de abandono, hambre o elección inadecuada de una dieta líquida en un niño que no puede tomar sólidos. Las excesivas pérdidas de sodio en la orina pueden ocurrir en diversas enfermedades renales, desde la displasia renal hasta las tubulopatías, como el síndrome de Bartter. El recién nacido, en especial si es prematuro, tiene ligeramente disminuida la capacidad de re-

tener sodio. La pérdida iatrogénica excesiva de sodio por el riñón tiene lugar durante el tratamiento con diuréticos. La pérdida renal de sodio ocurre como resultado del trastorno de los sistemas normales de regulación. La ausencia de aldosterona, que aparece con más frecuencia en niños con **hiperplasia suprarrenal congénita** debido a déficit de 21-hidroxilasa, da lugar a pérdidas excesivas de sodio (cap. 577). En la **pérdida cerebral de sal** puede haber un péptido natriurético cerebral que produzca depleción de volumen secundaria a la pérdida renal de sodio.

Los trastornos aislados del balance del agua pueden afectar al estado de volumen y al balance del sodio. Como la membrana celular es permeable al agua, los cambios en el ACT influyen tanto en el volumen extracelular como en el intracelular. En las pérdidas aisladas de agua, como ocurre en la diabetes insípida, el impacto es mayor en el espacio intracelular debido a que su volumen es más grande que el del espacio extracelular, por lo que, en comparación con otros tipos de deshidratación, la deshidratación hipernatrémica tiene menor impacto sobre el volumen plasmático; la mayor parte de la pérdida de líquido proviene del espacio intracelular. Sin embargo, una pérdida significativa de agua puede afectar finalmente al volumen intravascular y estimular la retención renal de sodio, incluso aunque el contenido corporal total de sodio sea normal. De forma similar, en la intoxicación aguda de agua o SIADH hay un exceso de ACT, pero la mayor parte se encuentra en el espacio intracelular. Sin embargo, existe cierto impacto sobre el volumen intravascular, y ello da lugar a la excreción renal de sodio. Los niños con SIADH o intoxicación por agua tienen una alta concentración urinaria de sodio a pesar de la hiponatremia. Esto refuerza el concepto de que hay sistemas de control independientes para el agua y el sodio, aunque los dos sistemas interactúan cuando los procesos fisiopatológicos lo requieren, y el control del volumen intravascular efectivo siempre tiene preferencia sobre el control de la osmolalidad.

Ishikawa SE, Schrier RW: Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:1-17.

Schafer JA: Renal water reabsorption: A physiologic retrospective in a molecular era. *Kidney Int Suppl* 2004:S20-S27.

## 52.3 • SODIO

### METABOLISMO DEL SODIO

**CONTENIDO CORPORAL Y FUNCIÓN FISIOLÓGICA.** El sodio es el catión dominante del LEC (v. fig. 52-3) y el principal determinante de la osmolalidad extracelular. Por tanto, es necesario para el mantenimiento del volumen intravascular. ¡Menos del 3% se encuentra en el espacio intracelular. Más del 40% del sodio corporal total está en el hueso; el restante se ubica en los espacios intersticial e intravascular. La baja concentración intracelular de sodio, alrededor de 10 mEq/l, se mantiene por la  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasa, que intercambia sodio intracelular por potasio extracelular.

**APORTE.** La dieta de un niño determina la cantidad de sodio ingerida, una determinación predominantemente cultural en niños más mayores. De forma ocasional un niño puede presentar avidez por la sal debido a una enfermedad subyacente renal o endocrina con pérdida de sal. En Estados Unidos los niños tienden a tener aportes de sodio muy altos porque sus dietas incluyen una gran cantidad de «comida basura» o «comida rápida». Los lactantes reciben sodio de la leche materna (unos 7 mEq/l) y de leches artificiales (7-13 mEq/l para fórmulas de 1 cal/g).

El sodio se absorbe con facilidad a lo largo del tracto gastrointestinal. Los mineralocorticoides aumentan el transporte de sodio al organismo, aunque esto tiene escasa significación clínica. La presencia de glu-

cosa mejora la absorción de sodio debido a la presencia de un sistema de cotransporte. Esta es la razón de incluir sodio y glucosa en las soluciones de rehidratación oral (cap. 55.1).

**EXCRECIÓN.** La excreción de sodio tiene lugar a través de las heces y el sudor, pero el riñón regula el balance del sodio y es el principal lugar de excreción de sodio. Hay una ligera pérdida de sodio en las heces, pero es mínima a menos que haya diarrea. Normalmente, el sudor contiene 5-40 mEq/l de sodio. Se produce un aumento en la concentración de sodio en el sudor de los niños con fibrosis quística, deficiencia de aldosterona o pseudohipoaldosteronismo. Las mayores pérdidas por el sudor en estas afecciones pueden dar lugar o contribuir a la depleción de sodio.

El sodio es único entre los electrolitos porque es el balance del agua, y no el balance del sodio, el que suele determinar su concentración. Cuando la concentración de sodio aumenta, el incremento resultante de la osmolalidad del plasma da lugar a la aparición de sed y a un aumento en la secreción de ADH, lo que lleva a la conservación de agua por el riñón. Ambos mecanismos aumentan el contenido corporal de agua y la concentración de sodio vuelve a la normalidad. Durante la hiponatremia, el descenso en la osmolalidad plasmática detiene la secreción de ADH, y la consiguiente excreción renal de agua lleva a un aumento de la concentración de sodio. Aunque por lo común el balance del agua está regulado por la osmolalidad, la depleción de volumen estimula la sed, la secreción de ADH y la conservación renal de agua. De hecho, la depleción de volumen tiene preferencia sobre la osmolalidad; dicha depleción estimula la secreción de ADH aunque el paciente tenga hiponatremia.

La excreción renal de sodio *no* está regulada por la osmolalidad plasmática. El volumen plasmático efectivo del paciente determina la cantidad de sodio en la orina. Esto está mediado por varios sistemas de control, incluido el renina-angiotensina-aldosterona y mecanismos intrarrenales. En la hiponatremia o en la hipernatremia es la fisiopatología subyacente, no la concentración sérica de sodio, la que determina la cantidad de éste en orina.

### HIPERNATREMIA

La hipernatremia es una concentración de sodio mayor de 145 mEq/l, aunque a veces se define como mayor de 150 mEq/l. La hipernatremia leve es bastante común en niños, en especial entre los lactantes con gastroenteritis. En pacientes hospitalizados puede ser iatrogénica, causada por una inadecuada administración de agua o, en menos casos, por una excesiva administración de sodio. La hipernatremia grave o moderada tiene una morbilidad significativa, que resulta de la enfermedad de base, de los efectos de la hipernatremia sobre el cerebro y de los riesgos de una corrección excesivamente rápida.

**ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.** Hay tres mecanismos básicos de hipernatremia (tabla 52-1). La intoxicación por sodio es con frecuencia iatrogénica en el ámbito hospitalario como resultado de la corrección de acidosis metabólica con bicarbonato sódico. El bicarbonato de soda, un supuesto remedio casero para la dispepsia, es otra fuente de bicarbonato sódico. La hipernatremia se acompaña de una intensa alcalosis metabólica. En el hiperaldosteronismo hay una excesiva retención renal de sodio, con la consiguiente hipertensión; la hipernatremia suele ser moderada.

Las causas clásicas de hipernatremia debida a déficit de agua son la **diabetes insípida, nefrogénica y central** (v. caps. 530 y 559). La hipernatremia de la diabetes insípida aparece sólo cuando el paciente no tiene acceso al agua o no puede beber de manera adecuada por inmadurez, daño neurológico, vómitos o anorexia. Los lactantes presentan un gran riesgo debido a su incapacidad para controlar su propia ingesta de agua. La diabetes insípida central y las formas genéticas de la diabetes insípida nefrogénica causan de forma típica pérdidas urinarias masivas de agua y una orina muy diluida. En contraste, las pérdidas de agua son menos marcadas y la orina tiene a menudo la misma osmolalidad que el plasma cuando la diabetes insípida nefrogénica es secundaria a enfermedades como la uropatía obstructiva, la displasia renal o la drepanocitosis.

**TABLA 52-1. Causas de hipernatremia****EXCESO DE SODIO**

Fórmula mal |

Exceso de bicarbonato sódico

Ingesta de agua de mar o cloruro sódico

Intoxicación intencionada por sal (malos tratos o síndrome de Münchausen por poderes)

Suero salino hipertónico intravenoso

Hiperaldosteronismo

**DÉFICIT DE AGUA**

Diabetes insípida nefrogénica

Adquirida

Ligada al cromosoma X (MIM 304800)

Autosómica recesiva (MIM 222000)

Autosómica dominante (MIM 125800)

Diabetes insípida central

Adquirida

Autosómica recesiva (MIM 125700)

Autosómica dominante (MIM 125700)

Síndrome de Wolfram (MIM 222300)

Aumento de pérdidas insensibles

Lactantes prematuros

Lámparas de calor radiante

Fototerapia

Aporte inadecuado

Lactancia materna ineficaz

Abandono o malos tratos infantiles

Adipsia (falta de sed)

**DÉFICIT DE AGUA Y SODIO**

Pérdidas gastrointestinales

Diarrea

Vómitos/succión nasogástrica

Catárticos osmóticos (p. ej., lactulosa)

Pérdidas cutáneas

Quemaduras

Sudoración excesiva

Pérdidas renales

Diuréticos osmóticos (p. ej., manitol)

Diabetes mellitus

Enfermedad renal crónica (p. ej., displasia y uropatía obstructiva)

Fase poliúrica de la necrosis tubular aguda

Diuresis postobstructiva

MIM hace referencia al número de la base de datos de la herencia mendeliana en el ser humano (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>).

Las otras causas de déficit de agua son también secundarias a un desequilibrio entre las pérdidas y la ingesta. Los recién nacidos, en especial los prematuros, tienen elevadas pérdidas insensibles de agua. Las pérdidas aumentan aún más bajo el efecto de una lámpara de calor radiante o si se emplea fototerapia por hiperbilirrubinemia. Los mecanismos renales de concentración no son óptimos al nacimiento y dan lugar a una fuente adicional de pérdida de agua. Un amamantamiento ineficaz, con frecuencia en primíparas, puede causar una deshidratación hipernatémica grave. La adipsia, ausencia de sed, suele ser secundaria a una lesión hipotalámica por traumatismo, tumor, hidrocefalia o histiocitosis. La adipsia primaria es infrecuente.

Cuando la hipernatremia ocurre en situaciones en las que hay déficit de sodio y agua, el déficit de agua excede al de sodio. Esto sólo ocurre si el paciente no puede ingerir una cantidad adecuada de agua. La diarrea tiene como consecuencia una depleción de agua y sodio. Como la diarrea es hipotónica -la concentración típica de sodio es de 35-65 mEq/l- las pérdidas de agua exceden a las de sodio y pueden causar hipernatremia. La mayoría de los niños con gastroenteritis no desarrollan hipernatremia porque beben suficiente cantidad de líquido hipotónico para compensar las pérdidas de agua por las heces (v. cap. 337). Los líquidos como el agua, los zumos y las fórmulas lácteas son más hipotónicos que las pérdidas en heces, lo que permite la corrección del déficit de agua y pueden causar incluso hiponatremia. La hipernatremia es más probable en niños con diarrea y que tienen un aporte inadecuado, ya sea por vómitos, falta de acceso al agua o anorexia,

Los agentes osmóticos, como el manitol o la glucosa en la diabetes mellitus, producen excesivas pérdidas renales de agua y sodio. Como la orina es hipotónica durante la diuresis osmótica -la concentración de sodio es de alrededor de 50 mEq/l-, las pérdidas de agua exceden a las de sodio y puede aparecer hipernatremia si la ingesta de agua es inadecuada. Algunas enfermedades renales crónicas, como la displasia renal y la uropatía obstructiva, se asocian a disfunción tubular y provocan pérdidas excesivas de agua y sodio. Muchos de los niños que las padecen tienen una pérdida desproporcionada de agua y presentan riesgo de deshidratación hipernatémica, en especial si les sobreviene una gastroenteritis. Mecanismos similares ocurren durante la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda y durante la mejoría siguiente a la obstrucción urinaria (diuresis postobstructiva). Estos pacientes pueden tener diuresis osmótica debido a las pérdidas urinarias de urea e incapacidad para conservar el agua debido a la disfunción tubular.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La mayoría de los niños con hipernatremia sufre deshidratación y tiene los típicos signos y síntomas de esta situación (v. cap. 54). Los niños con deshidratación hipernatémica tienden a preservar mejor el volumen intravascular debido al paso de agua desde el espacio intracelular hasta el espacio extracelular. Esto mantiene la presión arterial y la producción de orina y permite a los lactantes hipernatémicos estar menos sintomáticos al inicio y deshidratarse más antes de buscar atención médica. Los lactantes alimentados con leche materna y que presentan hipernatremia están a menudo bastante deshidratados, con retraso del crecimiento. Probablemente debido a la pérdida de agua intracelular, el pellizco de la piel del abdomen de un lactante deshidratado e hipernatémico presenta una consistencia pastosa.

La hipernatremia, incluso sin deshidratación, da lugar a síntomas del sistema nervioso central, que tienden a ir en paralelo al grado de elevación del sodio y a la rapidez del aumento. Los pacientes se muestran irritables, inquietos, débiles y letárgicos. Algunos lactantes tienen un llanto agudo e hiperpnea. Los pacientes conscientes están muy sedientos, aun cuando presentan náuseas. La hipernatremia puede dar lugar a fiebre, aunque muchos pacientes pueden tener un proceso subyacente que contribuye a ella. La hipernatremia se asocia con hiperglucemia e hipocalcemia leve; los mecanismos son desconocidos. Más allá de las secuelas de la deshidratación, no hay un efecto claro directo de la hipernatremia sobre otros órganos o tejidos excepto el cerebro.

La **hemorragia cerebral** es la consecuencia más devastadora de la hipernatremia. A medida que aumenta la osmolalidad extracelular, el agua sale de las neuronas, dando lugar a una disminución del volumen cerebral. Ello puede provocar desgarros de venas intracerebrales y tracción de vasos sanguíneos a medida que el cerebro se separa del cráneo y de las meninges. Los pacientes pueden tener hemorragia subdural, subaracnoidea y parenquimatosa. Las convulsiones y el coma son posibles secuelas de la hemorragia, aunque las convulsiones son más comunes durante la corrección de la hipernatremia. El contenido proteico del líquido cefalorraquídeo está a menudo elevado en lactantes con hipernatremia significativa, probablemente debido a pérdidas de los vasos sanguíneos dañados. Los recién nacidos, en especial los prematuros, son muy vulnerables a la hipernatremia y al excesivo aporte de sodio. Existe una relación entre la administración de bicarbonato sódico de forma rápida o hiperosmolar y el desarrollo de hemorragias intraventriculares en recién nacidos. Aunque la mielínolisis pontina central (MPC) se ha asociado clásicamente a una corrección demasiado rápida de una hiponatremia, tanto la MPC como la mielínolisis extrapontina pueden ocurrir en niños con hipernatremia. Las complicaciones trombóticas aparecen en la deshidratación hipernatémica grave y consisten en ictus, trombosis del seno dural, trombosis periférica y trombosis de la vena renal. Ello es secundario a la deshidratación y posiblemente a la hipercoagulabilidad asociada a hipernatremia.

**DIAGNÓSTICO.** La etiología de la hipernatremia se deduce en general de la historia clínica. La hipernatremia debida a pérdida de agua sólo ocurre si el paciente no tiene acceso al agua o no puede beber. En ausencia de deshidratación, es importante preguntar por la ingesta de sodio.



Los niños con una excesiva ingesta de sodio no presentan signos de deshidratación, a no ser que otro proceso esté presente. La intoxicación grave por sodio causa signos de sobrecarga de volumen, como edema pulmonar y ganancia de peso. La **intoxicación por sal** se asocia a una elevación de la excreción fraccionada de sodio, mientras que la deshidratación hipernatrémica provoca una disminución de la excreción fraccionada de sodio. En el hiperaldosteronismo, la hipernatremia suele ser leve o está ausente y se asocia a edema, hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica.

Cuando hay pérdida aislada de agua, los signos de depleción de volumen suelen ser menos graves al principio, porque gran parte de la pérdida es del espacio intracelular. Cuando la pérdida de agua pura causa signos de deshidratación, la hipernatremia y el déficit de agua son en general graves. En el niño con pérdida renal de agua, ya sea por diabetes insípida central o nefrogénica, la orina no está bien diluida y el volumen de orina no es bajo. La orina está concentrada al máximo y su volumen es bajo si las pérdidas son extrarrenales o debidas a una ingesta inadecuada. Con pérdidas extrarrenales de agua, la osmolalidad de la orina debería ser superior a 1.000 mOsm/kg. Cuando se sospeche diabetes insípida, la valoración debe incluir medición de la ADH y una prueba de privación de agua, incluida una prueba con acetato de desmopresina (análogo sintético de la ADH) para diferenciar la diabetes insípida nefrogénica de la central (v. cap. 559.1). La prueba de privación de agua no es necesaria si el paciente tiene documentadas de forma simultánea hipernatremia y orina poco concentrada (osmolalidad menor a la del plasma). En niños con diabetes insípida central, la administración de acetato de desmopresina aumenta la osmolalidad de la orina por encima de la del plasma, aunque la osmolalidad máxima no tenga lugar de forma inmediata debido a la osmolalidad disminuida de la médula renal por el déficit crónico de ADH. En niños con diabetes insípida central, la orina se concentra al dar acetato de desmopresina, pero en niños con diabetes insípida nefrogénica no existe esa respuesta.

En los casos de déficit combinado de agua y sodio, el análisis de la orina permite diferenciar las causas renales de las extrarrenales. Cuando las pérdidas son extrarrenales, el riñón responde a la depleción de volumen con un volumen urinario bajo, una orina concentrada y retención de sodio (sodio urinario menor de 20 mEq/l, excreción fraccionada de sodio menor del 1-2%). En las causas renales, el volumen de orina no es apropiadamente bajo, la orina no está concentrada al máximo y el sodio urinario puede estar inapropiadamente alto.

**TRATAMIENTO.** A medida que aparece la hipernatremia, el cerebro produce **idiosmoles** para incrementar la osmolalidad intracelular y evitar la pérdida de agua cerebral. Este mecanismo no es instantáneo y es más prominente cuando la hipernatremia se ha desarrollado de forma gradual. Si la concentración sérica de sodio desciende con rapidez, hay movimiento de agua desde el suero al interior de las neuronas para igualar la osmolalidad en los dos compartimentos (fig. 52-4). La hinchazón resultante del cerebro se manifiesta en forma de convulsiones o coma.

Debido a los peligros asociados, la hipernatremia no debe corregirse con rapidez. El objetivo es disminuir el sodio sérico en menos de 12 mEq/l cada 24 horas, a razón de 0,5 mEq/l/hora. El aspecto fundamental en la corrección de la hipernatremia moderada o grave es la monitorización frecuente del sodio sérico para que la fluidoterapia pueda ser ajustada con el fin de conseguir una corrección adecuada, ni demasiado lenta ni demasiado rápida. Si un niño desarrolla convulsiones por edema cerebral secundario a una corrección demasiado rápida, la administración de líquido hipotónico debe interrumpirse y la infusión de suero salino al 3% puede aumentar de forma aguda el sodio sérico, revertiendo el edema cerebral.

En el niño con deshidratación hipernatrémica, como en cualquier niño con deshidratación, la **prioridad es restaurar el volumen intravascular** con líquidos isotónicos (v. cap. 54). Se prefiere el suero salino fisiológico a la solución Ringer lactato porque la menor concentración de sodio de esta solución puede hacer descender el sodio sérico demasiado rápido, en especial si se administran múltiples bolos. Pueden requerirse bolos repetidos de suero salino fisiológico (10-20 ml/kg) para tratar la hipotensión, la taquicardia y los signos de hipoperfusión (pulsos periféricos, tiempo de relleno capilar) [v. caps. 54 y 68].

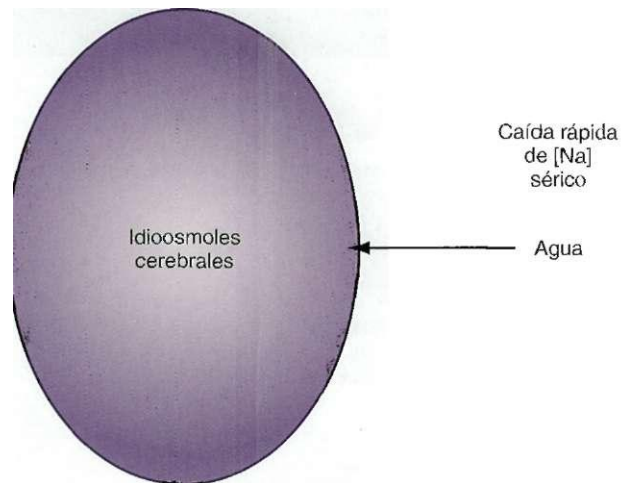


Figura S2-4 Mecanismo del edema cerebral durante la corrección de la hipernatremia. Un descenso rápido en la concentración sérica durante el tratamiento de la hipernatremia da lugar a movimiento del agua hacia el interior de las neuronas, lo que produce edema cerebral. La presencia de idiosmoles en las neuronas es responsable del gradiente osmótico.

La concentración de sodio del líquido de reposición, la velocidad de la administración de éste y la presencia de pérdidas continuas de agua determinan el ritmo de descenso de la concentración de sodio. La siguiente fórmula se cita con frecuencia para calcular el déficit de agua:

$$\text{Déficit de agua} = \text{Peso corporal} \times 0,6 (1-145/[\text{sodio actual}])$$

Esto equivale a entre 3 y 4 ml de agua por kg por cada 1 mEq en que el sodio actual supere los 145 mEq. La utilidad de estas fórmulas nunca ha sido probada en la práctica clínica. La mayoría de los pacientes con deshidratación hipernatrémica evolucionan bien con concentraciones de sodio en los líquidos de V, SSF, pero con una velocidad de infusión que es sólo un 20-30% superior a la de mantenimiento. Esto evita un excesivo aporte de agua libre y un descenso demasiado rápido de la concentración de sodio. Los pacientes con pérdida de agua pura pueden requerir un líquido más hipotónico (7, suero salino fisiológico). Puede ser necesario también reponer las pérdidas excesivas de sodio y agua. Si aparecen signos o síntomas de depleción de volumen, el paciente debe recibir bolos adicionales de salino isotónico. La monitorización del ritmo de descenso de la concentración sérica de sodio permite el ajuste del ritmo de infusión y de la concentración de sodio de los fluidos que recibe el paciente, evitando una corrección demasiado rápida de la hipernatremia. Muchos pacientes con una deshidratación hipernatrémica leve o moderada pueden tratarse con rehidratación oral (v. cap. 55).

La hipernatremia aguda grave, por lo general secundaria a administración de sodio, puede ser corregida con mayor rapidez porque los idiosmoles no han tenido tiempo de acumularse. Esto equilibra la alta morbilidad y mortalidad por la hipernatremia con los peligros de la corrección demasiado rápida. Cuando la hipernatremia se debe a intoxicación por sodio y es grave, puede ser imposible administrar la cantidad de agua suficiente para corregir con rapidez la hipernatremia sin empeorar la sobrecarga de volumen. En esta situación, la diálisis peritoneal permite retirar el exceso de sodio. Esto requiere líquido de diálisis con una alta concentración de glucosa y una baja concentración de sodio. En casos menos graves, la asociación de un diurético de asa aumenta la eliminación del exceso de sodio y agua, disminuyendo el riesgo de sobrecarga de volumen. En la sobrecarga de sodio, la hipernatremia se corrige con líquidos intravenosos sin sodio (p. ej., glucosado al 5%).

La hiperglucemia resultante de la hipernatremia no suele tratarse con insulina porque el descenso agudo de la glucosa, al disminuir la osmolalidad del plasma, puede precipitar edema cerebral. En su lugar, la concentración de glucosa de los líquidos intravenosos debería reducir-

se (p. ej., cambiar de glucosado al 5% a glucosado al 2,5%). La hipocalcemia secundaria se trata si es necesario.

Es importante, si es posible, establecer la causa subyacente de la hipernatremia. El niño con diabetes insípida central debería recibir acetato de desmopresina. Como ésta reduce la excreción renal de agua, se debe evitar en consecuencia una ingesta excesiva de agua para impedir una corrección demasiado rápida de la hipernatremia o la aparición de hiponatremia. Un descenso a largo plazo de la ingesta de sodio y algunos fármacos pueden de algún modo disminuir las pérdidas de agua en la diabetes insípida nefrogénica (v. cap. 530). La ingesta diaria de agua de un niño con nutrición enteral puede tener que aumentarse para compensar las altas pérdidas. Los pacientes con pérdidas significativas continuadas, como ocurre en la diarrea, pueden necesitar suplementos de electrolitos y agua (v. cap. 53). La ingesta de sodio debe reducirse si ésta contribuyó a la hipernatremia.

## HIPONATREMIA

La hiponatremia, una alteración electrolítica muy común en pacientes hospitalizados, se define por un nivel de sodio sérico por debajo de 135 mEq/l. El sodio corporal total y el ACT determinan la concentración sérica de sodio. La hiponatremia aparece cuando la proporción entre agua y sodio está aumentada a favor de la primera. Esto puede ocurrir con niveles de sodio corporal bajos, normales o altos. De forma similar, el agua corporal puede ser baja, normal o alta.

**ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.** Las causas de la hiponatremia se citan en la tabla 52-2. La pseudohiponatremia es un artefacto de laboratorio que está presente cuando el plasma contiene concentraciones muy altas de proteínas (mieloma múltiple, infusión intravenosa de inmunoglobulina) o de lípidos (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia). Esto no ocurre si la concentración de sodio se determina con un electrodo directo con selectividad iónica, una técnica que se usa de forma creciente en los laboratorios clínicos. En la hiponatremia verdadera, la osmolalidad medida es baja, mientras que en la pseudohiponatremia es normal. La hiperosmolalidad debida al manitol o la glucosa da lugar a una concentración sérica de sodio baja porque el agua se mueve siguiendo el gradiente osmótico del espacio intracelular al extracelular, diluyendo la concentración de sodio. Sin embargo, como las manifestaciones de la hiponatremia se deben a la baja osmolalidad plasmática, los pacientes con hiponatremia causada por hiperosmolalidad no presentan síntomas de hiponatremia. Cuando la causa de la hiperosmolalidad se resuelve, como la hiperglucemia en la diabetes mellitus, el agua regresa al interior de las células y la concentración de sodio aumenta a su valor «verdadero».

La clasificación de la hiponatremia se basa en el estado de volumen del paciente. En la hiponatremia hipovolémica, el niño ha perdido sodio corporal. El balance de agua puede ser positivo o negativo, pero ha habido una pérdida de sodio mayor que la de agua. La patogenia de la hiponatremia se debe en general a una combinación de pérdida de sodio y retención de agua para compensar la depleción de volumen. El paciente presenta un aumento patológico de la pérdida de líquidos, y este líquido contiene sodio. Sin embargo, la mayoría del líquido que se pierde tiene una concentración de sodio menor que la del plasma. Por ejemplo, la diarrea vírica tiene, en promedio, una concentración de sodio de 50 mEq/l. Al reponer el líquido diarreico, que tiene una concentración de sodio de 50 mEq/l, con fórmula, que tiene sólo unos 10 mEq/l de sodio, hay una reducción de la concentración de sodio. La depleción del volumen intravascular interfiere con la excreción renal de agua, que es el mecanismo habitual del cuerpo para prevenir la hiponatremia. La depleción de volumen estimula la síntesis de la ADH, dando lugar a la retención de agua en el tubo colector. Además, la depleción de volumen disminuye el FG y aumenta la reabsorción de agua en el túbulo proximal, lo que reduce el aporte de agua al tubo colector.

La diarrea debida a gastroenteritis es la causa más común de hiponatremia hipovolémica infantil. Los vómitos causan hiponatremia si el paciente toma líquidos hipotónicos, ya sea por vía intravenosa o enteral, a pesar de los vómitos. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con vómitos tiene una concentración de sodio normal o hiperna-

**TABLA 52-2. Causas de hiponatremia**

### SEUDOHIPONATREMIA

#### HIPEROSMOLALIDAD

Hiperglucemia  
Manitol

#### HIPONATREMIA HIPOVOLÉMICA

##### Pérdidas extrarrenales

Gastrointestinales (vómitos, diarrea)  
Piel (sudor o quemaduras)  
Pérdidas por tercer espacio

##### Pérdidas renales

Diuréticos tiazídicos o de asa  
Diuresis osmótica  
Diuresis postobstruiva  
Fase poliúrica de la necrosis tubular aguda  
Nefronoptosis juvenil (MIM 256100/606966/602088/604387)  
Enfermedad poliquística renal autosómica recesiva (MIM 263200)  
Nefritis tubulointersticial  
Uropatía obstruiva  
Pérdida cerebral de sal  
ATR proximal (tipo II) (MIM 604278)  
Falta de efecto de la aldosterona (potasio sérico alto)  
Ausencia de aldosterona (p. ej., déficit de 21-hidroxilasa [MIM 201910])  
Seudohipoaldosteronismo tipo I (MIM 264350 y 177735)  
Obstrucción y/o infección del tracto urinario

#### HIPONATREMIA ISOVOLÉMICA

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética  
Síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada (MIM 304800)  
Acetato de desmopresina  
Déficit de glucocorticoides  
Hipotiroidismo  
Intoxicación por agua  
Iatrogénica (p. ej., exceso de líquidos intravenosos hipotónicos)  
Alimentación de los lactantes con productos acuosos excesivos  
Clases de natación  
Enemas con agua del grifo  
Maltrato infantil  
Polidipsia psicógena  
Fórmulas diluidas  
Ingesta excesiva de agua durante carreras de maratón  
Potomanía de cerveza

#### HIPONATREMIA HIPERVOLÉMICA

Insuficiencia cardíaca congestiva  
Cirrosis  
Síndrome nefrótico  
Insuficiencia renal  
Pérdidas capilares por sepsis  
Hipoalbuminemia por enfermedades gastrointestinales (enteropatía con pérdida de proteínas)

MIM hace referencia al número de la base de datos de la herencia mendeliana en el ser humano (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>)

\*La mayoría de los casos de acidosis tubular renal no se debe a este trastorno genético primario. La ATR proximal suele formar parte del síndrome de Fanconi, que tiene múltiples causas.

tremía. Las quemaduras pueden ocasionar pérdidas masivas de líquido isotónico y depleción de volumen subsiguiente. La hiponatremia aparece si el paciente recibe líquidos hipotónicos. Las pérdidas de sodio por el sudor son especialmente altas en niños con fibrosis quística, déficit de aldosterona o pseudohipoaldosteronismo, aunque las pérdidas altas pueden ocurrir simplemente por un clima caluroso. Las pérdidas en un tercer espacio son isotónicas y pueden causar una hipovolemia significativa, dando lugar a la producción de ADH y retención de agua, lo que causa hiponatremia si el paciente recibe líquidos hipotónicos. En enfermedades con depleción de volumen debida a pérdidas extrarrenales de sodio, el sodio urinario debe ser bajo (<10 mEq/l) como parte de la respuesta renal para mantener el volumen intravascular. La única excepción la constituyen las enfermedades con pérdidas de sodio tanto extrarrenales como renales: insuficiencia suprarrenal y pseudohipoaldosteronismo.

La pérdida renal de sodio puede ocurrir en varias situaciones. En algunos casos, la concentración urinaria de sodio es mayor de 140 mEq/l, y por ello la hiponatremia puede aparecer sin ingesta de ningún líquido. Con frecuencia el sodio en orina es menor que la concentración sérica, y por eso la ingesta de líquidos hipotónicos es necesaria para la aparición de la hiponatremia. En enfermedades con pérdida urinaria de sodio, su concentración en orina es mayor de 20 mEq/l a pesar de la depleción de volumen. Esto puede no ser cierto si la pérdida de sodio en orina no continúa, como ocurre a menudo cuando se dejan de tomar los diuréticos. Como los diuréticos de asa evitan la generación de una médula renal con hipertonicidad máxima, los pacientes no pueden ni concentrar ni diluir la orina al máximo. La incapacidad de retener agua al máximo proporciona cierta protección frente a la hiponatremia grave. Los pacientes que reciben diuréticos tiazídicos pueden concentrar la orina y tienen mayor riesgo de sufrir hiponatremia grave. Los diuréticos osmóticos, como la glucosa durante la cetoacidosis diabética, causan pérdida de agua y sodio. La urea se acumula en la insuficiencia renal y entonces actúa como un diurético osmótico tras la resolución de la obstrucción urinaria o en la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda. El daño tubular transitorio en estas afecciones deteriora aún más la conservación de sodio. La concentración sérica de sodio en estas enfermedades depende de la concentración de sodio en el líquido usado para reemplazar las pérdidas. La hiponatremia aparece cuando el líquido es hipotónico respecto de las pérdidas urinarias.

La pérdida renal de sal ocurre en enfermedades renales hereditarias, como la nefronoptosis juvenil y la enfermedad poliquística renal autosómica recesiva. La uropatía obstructiva, comúnmente una consecuencia desvolvidas uretrales posteriores, produce pérdida de sal, pero estos pacientes también pueden desarrollar hipernatremia debido a la alteración de la capacidad de concentrar la orina y a una mayor pérdida de agua. La nefritis tubulointersticial adquirida, por lo general secundaria a fármacos o infecciones, puede dar lugar a pérdida de sal, junto con otra evidencia de disfunción tubular. El daño del sistema nervioso central puede producir pérdida cerebral de sal, que parece estar mediada por la producción de un péptido natriurético que causa pérdida renal de sal. En la acidosis tubular renal tipo II (ATR), habitualmente asociada al síndrome de Fanconi (v. cap. 529), hay una excreción urinaria de sodio y bicarbonato aumentada. Los pacientes con síndrome de Fanconi presentan también glucosuria, aminoaciduria e hipofosfatemia debida a pérdida renal de fosfato.

La aldosterona es necesaria para la retención renal de sodio y para la excreción de potasio y ácido. En la hiperplasia suprarrenal congénita debida a déficit de 21-hidroxilasa, la ausencia de aldosterona produce hiponatremia, hipocipotasemia y acidosis metabólica. En el pseudohipoaldosteronismo, los niveles de aldosterona están elevados, pero no hay respuesta ya sea por un canal de sodio defectuoso o por falta de receptores de aldosterona. La respuesta tubular a la aldosterona puede faltar en niños con obstrucción del tracto urinario, en especial durante una infección aguda de dicho tracto.

En la **hiponatremia hipervolémica** hay un exceso de ACT y sodio, aunque el incremento del agua es mayor que el aumento del sodio. En la mayoría de las afecciones que causan hiponatremia hipervolémica hay un descenso del volumen sanguíneo efectivo, debido a la existencia de un tercer espacio de líquido o a un bajo gasto cardíaco. Los sistemas reguladores del cuerpo detectan este descenso e intentan retener agua y sodio para corregir el problema. La ADH da lugar a retención de agua por el riñón y éste, por influencia de la aldosterona y otros mecanismos intrarrenales, retiene sodio. La concentración de sodio del paciente disminuye porque la ingesta de agua excede a la de sodio y la ADH evita la pérdida normal del exceso de agua.

En estos trastornos hay una concentración urinaria de sodio baja (<10 mEq/l) y un exceso tanto de agua corporal total como de sodio. La única excepción la constituye el paciente con insuficiencia renal e hiponatremia. Estos pacientes tienen un volumen intravascular aumentado, y la hiponatremia puede por tanto suprimir de manera adecuada la producción de ADH. El agua no puede ser excretada porque la producción de orina es muy escasa. El sodio sérico se diluye al ingerir agua. Debido a la disfunción renal, la concentración urinaria de sodio puede estar elevada, pero el volumen de orina es tan bajo que la excreción urinaria de sodio no se equipara con su ingesta, por lo que

existe una sobrecarga del mismo. La concentración urinaria de sodio en la insuficiencia renal varía; en las glomerulonefritis agudas, al no afectar a los túbulos, el sodio en orina es habitualmente bajo, mientras que en pacientes con necrosis tubular aguda, está elevado debido a la disfunción tubular.

Los pacientes con hiponatremia y sin evidencia de sobrecarga o depleción de volumen presentan **hiponatremia euvolémica**. Estos pacientes tienen de forma característica un exceso de ACT y un ligero descenso del sodio corporal total. Algunos aumentan de peso, lo que implica que tienen una sobrecarga de volumen. Sin embargo, desde un punto de vista clínico, en general tienen una apariencia normal o sólo signos sutiles de sobrecarga de líquidos.

En el SIADH, la secreción de ADH no se inhibe ni por la baja osmolalidad sérica ni por el volumen intravascular expandido (v. cap. 560). El resultado es que el niño con SIADH es incapaz de excretar agua. Esto da lugar a dilución del sodio sérico e hiponatremia. Además, la expansión del volumen extracelular debido al agua retenida causa un ligero aumento del volumen intravascular. El riñón aumenta la excreción de sodio en un esfuerzo por disminuir el volumen intravascular hasta su valor normal y, por ello, estos pacientes tienen un ligero descenso del sodio corporal. El SIADH ocurre con más frecuencia en trastornos del sistema nervioso central, pero las enfermedades pulmonares y los tumores son otras causas potenciales. Además, varios medicamentos pueden causar SIADH. El consumo de 3,4-metilenedioximetilamfetamina (MDMA o «éxtasis») puede causar SIADH y una hiponatremia potencialmente mortal. El diagnóstico de este síndrome es de exclusión, porque deben descartarse otras causas de hiponatremia (tabla 52-3). Como el SIADH implica una expansión del volumen intravascular, los niveles séricos bajos de ácido úrico y BUN apoyan este diagnóstico.

Una mutación infrecuente con ganancia de función del receptor renal de ADH causa un **síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada**. Los pacientes con este trastorno autosómico recesivo parecen tener un SIADH, pero sus niveles de ADH son indetectables.

La hiponatremia en pacientes hospitalizados ocurre con frecuencia por una producción inapropiada de ADH y la administración de líquidos intravenosos hipotónicos. Las causas de producción inapropiada de ADH son el estrés, fármacos como los opiáceos y los anestésicos, las náuseas y las enfermedades respiratorias. El análogo sintético de la ADH, el acetato de desmopresina, causa retención de agua y puede dar lugar a hiponatremia si no se limita de forma apropiada la ingesta de líquido. El acetato de desmopresina se utiliza fundamentalmente en niños para el tratamiento de la diabetes insípida central y de la enuresis nocturna.

La ingestión de exceso de agua puede producir hiponatremia. En estos casos, la concentración de sodio disminuye como resultado de la dilución. Esto suprime la secreción de ADH y hay una marcada diuresis acuosa por el riñón. La hiponatremia sólo aparece porque la ingesta de agua supera la capacidad del riñón de eliminarla. Esto es más probable que ocurra en lactantes debido a que su menor FG limita su capacidad para excretar agua. En algunas situaciones, la intoxicación por agua da lugar a hiponatremia aguda debido a una sobrecarga masiva de agua. Esto ocurre, por ejemplo, en las lecciones de natación en lactantes, cuando se administran de forma inapropiada líquidos intravenosos hipotónicos, en enemas de agua y por la ingesta forzada de agua como una forma de maltrato infantil. La hiponatremia crónica ocurre en niños que reciben agua, pero sodio y proteínas de forma limitada. La osmolalidad urinaria mínima es aproximadamente de

**TABLA 52-3.** Criterios diagnósticos del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

|  |
|--|
| Ausencia de:   |
| Insuficiencia renal, suprarrenal o tiroidea                      |
| Insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico o cirrosis |
| Toma de diuréticos   |
| Deshidratación   |
| Osmolalidad urinaria >100 (generalmente > plasma)                |
| Osmolalidad sérica <280 y sodio sérico <135                      |
| Sodio en orina >25   |

50 mOsm/kg, por lo que el riñón sólo puede excretar 1 litro de agua si hay soluto suficiente ingerido para producir 50 mOsm para la excreción urinaria. Como el sodio y la urea -un producto de degradación de las proteínas- son los principales solutos de la orina, la falta de ingesta de proteínas o de sodio impiden una excreción adecuada de agua. Esto ocurre con fórmulas diluidas u otras dietas inapropiadas. Subsistir a base de cerveza, una fuente pobre de sodio y proteínas, causa hiponatremia como resultado de la incapacidad para excretar la alta carga de agua («potomanía de la cerveza»).

La patogenia de la hiponatremia en el déficit de glucocorticoides o en el hipotiroidismo no está completamente aclarada. Se produce una retención impropia de agua por el riñón, pero los mecanismos no han sido dilucidados de manera precisa.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La hiponatremia produce un descenso de la osmolalidad del espacio extracelular. Como el espacio intracelular tiene entonces una mayor osmolalidad, el agua se mueve inevitablemente del espacio extracelular al intracelular para mantener el equilibrio osmótico. El aumento del agua intracelular hace que las células se hinchen. La hinchazón de las células no es problemática en la mayor parte de los tejidos del cuerpo. Sin embargo es potencialmente peligrosa en el cerebro, ya que éste está contenido en una cubierta rígida, el cráneo. A medida que las células cerebrales se hinchan, se produce un aumento de la presión intracraneal. La hiponatremia aguda grave puede causar una herniación del tronco del encéfalo y apnea; con frecuencia es necesario soporte respiratorio. La hinchazón de las células cerebrales es responsable de la mayoría de los síntomas de la hiponatremia. Los síntomas neurológicos de este trastorno son anorexia, náuseas, vómitos, malestar general, letargo, confusión, agitación, cefalea, convulsiones, coma e hiporreflexia. Los pacientes pueden presentar hipotermia y respiración de Cheyne-Stokes. La hiponatremia puede causar también calambres musculares y debilidad.

La mayor parte de estos síntomas se debe al descenso de la osmolalidad extracelular y al movimiento resultante de agua siguiendo el gradiente osmótico hacia el espacio intracelular. Sin embargo, la hinchazón cerebral puede ser obviada de forma significativa si la hiponatremia se instaura de manera gradual, porque el cerebro se adapta al descenso de la osmolalidad extracelular disminuyendo su osmolalidad interna. Al principio esto se lleva a cabo fundamentalmente a través de pérdidas de sodio, potasio y cloruro. De forma más crónica se produce pérdida de osmoles intracelulares, como aminoácidos. Esto explica por qué el grado de síntomas de la hiponatremia se relaciona con el nivel sérico de sodio y su ritmo de descenso. Un paciente con hiponatremia crónica puede estar asintomático con una natremia de 110 mEq/l, pero otro paciente puede tener convulsiones debido a un descenso agudo de 140 a 125 mEq/l.

Los pacientes con deshidratación hiponatrémica presentan más manifestaciones de depleción del volumen intravascular que los que tienen una pérdida de agua equivalente pero concentraciones de sodio normales o elevadas. Durante la hiponatremia hay entrada de agua en las células, lo que causa una depleción del agua del espacio extracelular, incluido el volumen plasmático.

**DIAGNÓSTICO.** La historia clínica suele orientar hacia una probable etiología de la hiponatremia. La mayoría de los pacientes con este trastorno tiene un antecedente de depleción de volumen. La diarrea y el uso de diuréticos son causas muy comunes de hiponatremia en niños. Una historia clínica de poliuria, quizá con enuresis y/o avidez por la sal, es común en niños con enfermedades primarias del riñón o ausencia de efecto de la aldosterona. Los niños pueden tener signos o síntomas que apoyen el diagnóstico de hipotiroidismo o insuficiencia suprarrenal (v. caps. 566 y 577). El daño cerebral aumenta la probabilidad de un SIADH o de pérdida cerebral de sal. La enfermedad hepática, el síndrome nefrótico, la insuficiencia renal o la insuficiencia cardíaca congestiva pueden ser trastornos agudos o crónicos. La historia clínica debe incluir una revisión de la ingesta del paciente, tanto intravenosa como enteral, con especial atención a la cantidad de agua, sodio y proteínas.

El primer paso tradicional en el proceso diagnóstico es la determinación de la osmolalidad plasmática. Esto se hace porque algunos pacien-

tes con un sodio sérico bajo no tienen una osmolalidad baja. Los efectos clínicos de la hiponatremia son secundarios a la baja osmolalidad asociada. Sin una osmolalidad baja, no hay movimiento de agua al espacio intracelular.

Un paciente con hiponatremia puede tener osmolalidad baja, normal o alta. En la pseudohiponatremia, la osmolalidad es normal y hay hiponatremia. Los niños con una elevada concentración de glucosa en suero o de otro osmol efectivo (manitol) presentan alta osmolalidad plasmática e hiponatremia. La presencia de baja osmolalidad indica una «verdadera» hiponatremia. Estos pacientes tienen riesgo de presentar síntomas neurológicos y requieren una evaluación ulterior para determinar la etiología de su hiponatremia.

En algunas situaciones se produce una verdadera hiponatremia a pesar de una osmolalidad plasmática normal o elevada. La presencia de un osmol inefectivo, en general la urea, aumenta la osmolalidad del plasma, pero, como tiene la misma concentración en el espacio intracelular, no da lugar a movimiento de líquido al espacio extracelular. No hay dilución del sodio sérico por el agua y la concentración de sodio permanece inalterada si el osmol inefectivo es eliminado. Y lo que es más relevante, el osmol inefectivo no protege al cerebro del edema como resultado de la hiponatremia. Por ello, un paciente puede desarrollar síntomas de hiponatremia a pesar de una osmolalidad normal o aumentada causada por la uremia.

En pacientes con hiponatremia verdadera, el siguiente paso en el proceso diagnóstico es evaluar clínicamente la situación de volumen del paciente. Las personas que presentan hiponatremia pueden estar hipovolémicas, hipervolémicas o euvolémicas. El diagnóstico de la depleción de volumen se basa en los signos habituales de deshidratación (v. cap. 54). Los niños con hipervolemia están **edematosos** en la exploración física. Pueden tener ascitis, edema pulmonar, derrame pleural o hipertensión.

La hiponatremia hipovolémica puede ser tanto de causa renal como extrarrenal. La concentración urinaria de sodio es muy útil para diferenciar entre ambas causas. Cuando las pérdidas son extrarrenales y los riñones funcionan de manera adecuada, hay retención renal de sodio, una respuesta homeostática normal a la depleción de volumen. Por ello, la concentración de sodio en orina es baja, típicamente menor de 10 mEq/l, aunque la conservación de sodio en recién nacidos es menos marcada. Por el contrario, cuando el riñón es el responsable de la pérdida de sodio, la orina tendrá una concentración de sodio mayor de 20 mEq/l, mostrando el defecto en la retención renal de sodio. La interpretación de la concentración urinaria de sodio en pacientes bajo tratamiento diurético es difícil, porque es alta mientras se usan diuréticos pero baja una vez que el efecto del diurético ha desaparecido. Esto supone un problema sólo cuando el uso de diuréticos es subrepticio. El sodio en orina no es útil si hay alcalosis metabólica y hay que usar el cloruro urinario en su lugar (v. cap. 52.7).

La diferenciación entre causas renales y extrarrenales de hiponatremia hipovolémica suele facilitarse al conocer la historia clínica. Las causas renales son más difíciles de distinguir, aunque el valor del potasio sérico elevado se asocia con trastornos en los que la pérdida de sodio se debe a la ausencia o ineficacia de la aldosterona.

En el paciente con hiponatremia hipervolémica, la concentración urinaria de sodio constituye un parámetro útil. Normalmente es <10 mEq/l, excepto en la insuficiencia renal. Una elevada concentración de sodio en orina es un indicador útil de que el niño puede tener una necrosis tubular aguda superpuesta a una de las otras causas de hiponatremia hipervolémica.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de la hiponatremia se basa en la fisiopatología de la causa específica. Además, el manejo de todas las causas requiere que la monitorización se realice de manera juiciosa y que se evite una normalización demasiado rápida de la concentración de sodio sérico. Sin embargo, un paciente con síntomas graves (shock o convulsiones), con independencia de la causa, debería recibir un bolo de suero salino hipertónico para producir un pequeño pero rápido aumento del sodio sérico.

En todas las causas de hiponatremia se debe evitar una corrección «demasiado rápida» de la hiponatremia, ya que esto puede causar **mielinólisis pontina central** (MPC). Este síndrome produce síntomas neurológicos, como confusión, agitación, tetraparesia flácida o espástica e



incluso la muerte. Suele haber cambios patológicos y radiológicos característicos en el encéfalo, en especial en la protuberancia.

La MPC es más frecuente en pacientes tratados por hiponatremia crónica que por hiponatremia aguda. Se supone que ello se debe a la adaptación de las células cerebrales a la hiponatremia. La disminución de la osmolalidad intracelular, que es un mecanismo adaptativo a la hiponatremia crónica, hace que el cerebro se vuelva susceptible a la deshidratación durante la corrección rápida de la hiponatremia, y éste puede ser el mecanismo de la MPC. Aunque la MPC es infrecuente en pacientes pediátricos, se recomienda evitar corregir el sodio sérico en más de 12 mEq/l cada día. Esta guía no se aplica a la hiponatremia aguda, como puede ocurrir en la intoxicación por agua, porque la hiponatremia es más a menudo sintomática y no ha habido tiempo para el descenso adaptativo de la osmolalidad cerebral. Las consecuencias del edema cerebral en la hiponatremia aguda exceden el bajo riesgo de la MPC.

Los pacientes con hiponatremia pueden presentar síntomas neurológicos graves, como convulsiones y coma. Las convulsiones de la hiponatremia suelen responder mal a los anticonvulsivos. El niño con hiponatremia y síntomas graves necesita recibir un tratamiento que reduzca con rapidez el edema cerebral. Esto se consigue mejor aumentando la osmolalidad extracelular para que el agua se mueva siguiendo el gradiente osmolar del espacio intracelular al extracelular.

El suero salino hipertónico intravenoso aumenta con rapidez el sodio sérico, y el efecto sobre la osmolalidad sérica disminuye el edema cerebral. Cada mililitro/kg de cloruro sódico al 3% aumenta el sodio sérico en aproximadamente 1 mEq/l. Un niño con síntomas agudos a menudo mejora tras recibir 4-6 ml/kg de cloruro sódico al 3%.

El niño con **hiponatremia hipovolémica** tiene déficit de sodio y quizá también déficit de agua. La piedra angular del tratamiento consiste en reponer el déficit de sodio y cualquier déficit de agua presente. El primer paso terapéutico en cualquier paciente deshidratado es restaurar el volumen intravascular con suero salino isotónico. Esto se necesita con frecuencia en la deshidratación hiponatrémica porque la baja osmolalidad sérica hace que el agua se mueva hacia el espacio intracelular, provocando mayor depleción del volumen intravascular. Finalmente, la reposición completa del volumen intravascular suprime la producción de ADH, lo que permite la excreción del exceso de agua. En el capítulo 54 se discuten los detalles del tratamiento de la deshidratación hiponatrémica.

El tratamiento de la **hiponatremia hipervolémica** es difícil. Estos pacientes presentan un exceso de agua y de sodio. La administración de sodio empeora la sobrecarga de volumen y el edema. Además, estas personas retienen agua y sodio debido al volumen intravascular ineficaz o a insuficiencia renal. La piedra angular del tratamiento es la restricción de sodio y agua porque estos pacientes presentan una sobrecarga de volumen. Los diuréticos pueden ser útiles al producir excreción de sodio y agua. Los pacientes con una albúmina baja debido a un síndrome nefrótico tienen mejor respuesta a los diuréticos tras la infusión de albúmina; la concentración de sodio suele normalizarse debido a la expansión del volumen intravascular. Un niño con insuficiencia cardíaca congestiva puede tener un aumento de la excreción renal de agua y sodio si mejora el gasto cardíaco. Esto «apagará» las hormonas reguladoras que causan retención de agua (ADH) y sodio (aldosterona). El paciente con insuficiencia renal puede no responder a ninguno de estos tratamientos, excepto a la restricción de líquidos. Las pérdidas insensibles de líquidos pueden dar lugar al final a un aumento de la concentración de sodio siempre que las pérdidas insensibles y urinarias sean mayores que los aportes. Un enfoque más definitivo en niños con insuficiencia renal es la realización de diálisis, que eliminará agua y sodio.

En la **hiponatremia euvolémica** suele producirse un exceso de agua y un ligero déficit de sodio. El tratamiento va dirigido a eliminar el exceso de agua. El niño con una excesiva ingesta de agua la pierde a través de la orina porque la producción de ADH está suprimida como resultado de la osmolalidad plasmática baja. Lleva tiempo eliminar el exceso de agua, y limitar su ingesta permite que este proceso tenga lugar de forma más rápida. En la hiponatremia aguda sintomática debida a intoxicación por agua, el suero salino hipertónico puede ser necesario para revertir el edema cerebral. En la hiponatremia crónica debida a un escaso aporte de soluto, el niño necesita

recibir una fórmula adecuada, y el exceso de aporte de agua debe ser eliminado. Los lactantes cuyas familias les aportan cantidades excesivas de agua comercial para bebés tienen una hiponatremia euvolémica inducida. A pesar de mostrar una sintomatología muy llamativa, estos lactantes pueden corregir su hiponatremia de forma espontánea en 3-6 horas.

Los niños con hiponatremia iatrogénica debida a la administración de líquidos intravenosos isotónicos deberían recibir suero salino al 3% si presentan síntomas. El tratamiento subsiguiente está determinado por el estado de volumen del paciente. Los niños con hipovolemia deberían recibir líquidos intravenosos isotónicos. Los pequeños con estímulos no fisiológicos para la producción de ADH deberían someterse a restricción de líquidos. La prevención de esta complicación iatrogénica requiere un uso sensato de los líquidos intravenosos (v. cap. 53).

El reemplazo hormonal específico es la piedra angular del tratamiento en la hiponatremia del hipotiroidismo o por déficit de cortisol. La corrección del defecto subyacente permite la eliminación apropiada del exceso de agua. El SIADH implica una situación de exceso de agua con una capacidad limitada del riñón para excretarla. El punto fundamental del tratamiento consiste en la restricción de líquidos. La concentración de sodio subirá mientras la ingesta de agua sea menor que las pérdidas insensibles. La restricción de líquido obviamente requiere tiempo, y por ello existe la tentación de tratar a estos pacientes con suero salino fisiológico o hipertónico. Sin embargo, el uso de suero fisiológico puede provocar problemas en el niño con SIADH. Las infusiones de suero fisiológico elevan de manera temporal la concentración de sodio, pero aumentan la presión arterial del niño y eso hace que el riñón elimine casi todo el sodio, con lo cual se pierden los beneficios terapéuticos. Además, el agua contenida en el suero salino se retiene y por ello la hiponatremia puede realmente empeorar.

La furosemida tiene más éxito en pacientes con SIADH e hiponatremia grave. Incluso en pacientes con SIADH, la furosemida aumenta la excreción de agua y sodio. La pérdida de este último es de alguna manera contraproducente, pero este sodio puede ser restituido con suero salino hipertónico. Como el paciente tiene una pérdida neta de agua y las pérdidas urinarias de sodio han sido restituidas, se produce un aumento de la concentración de sodio, pero no un incremento significativo de la presión arterial.

El tratamiento crónico del SIADH es muy complejo. La restricción de líquidos en niños es difícil por razones nutricionales y conductuales. El fundamento de la terapia en adultos, la demeclociclina y el litio, que anulan el efecto de la ADH, es problemático en niños por su potencial toxicidad. Otra opción es el tratamiento crónico con furosemida y suplementos de sodio.

El conivaptán, un antagonista de los receptores V<sub>2</sub>, disminuye la permeabilidad del tubo colector al agua, lo que causa acuaresis. Está aprobado para el tratamiento a corto plazo de los pacientes euvolémicos con hiponatremia (por lo general, debido a SIADH). La sed es una complicación de esta medida. Entre los usos futuros se encuentra el tratamiento de los pacientes con hiponatremia hipervolémica (insuficiencia cardíaca, cirrosis).

- Alani NH, Yunns M, Faruque ASG, et al: Symptomatic hyponatremia during treatment of dehydrating diarrheal disease with reduced osmolality oral rehydration solution. *JAMA* 2006;296:567-573.
- Budisavljevic MN, Stewart L, Sahn SA, et al: Hyponatremia associated with 3,4-methylenedioxymethylamphetamine ("ecstasy") abuse. *Am J Med Sci* 2003;326:89-93.
- Coulthard MG, Haycock GB: Distinguishing between salt poisoning and hypernatraemic dehydration in children. *BMJ* 2003;326:157-160.
- Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, et al: Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005;352:1884-1890.
- Gross P: Treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int* 2001;60:2417-2422.
- Halberthal M, Halperin ML, Bohn D: Acute hyponatremia in children admitted to hospital: Retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ* 2001;322:780-782.
- Hanna S, Tibby SM, Durward A, et al: Incidence of hyponatraemia and hyponatraemic seizures in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Acta Paediatr* 2003;92:430-434.

- Haycock GB: Hyponatremia: diagnosis and management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2006;91:ep8-ep13.
- Haycock GB: Hyponatraemia: diagnosis and management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2006;91:ep37-ep41.
- Hoorn EJ, Geary D, Robb M, et al: Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: An observational study. *Pediatrics* 2004;113:1279-1284.
- Laing IA, Wong CM: Hyponatraemia in the first few days: Is the incidence rising? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F158-F162.
- Manganaro R, Mami C, Marrone T, et al: Incidence of dehydration and Hyponatremia in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 2001;139:673-675.
- The Medical fether: Conivaptan (Vaprisol) for hyponatremia. *Med Lett* 2006;48:51-52.
- Moritz ML, Ayus JC: Hospital-acquired hyponatremia: Why are there still deaths? *Pediatrics* 2004;113:1395-1396.
- Moritz ML, Ayus JC: Disorders of water metabolism in children: Hyponatremia and hyponatremia. *Pediatr Rev* 2002;23:371-380.
- Neville 1<A, Verge CK, Rosenberg AR, et al: Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomized study. *Arch Dis Child* 2006;91:226-232.
- Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR: Disorders of sodium imbalance. *BMJ* 2006;332:702-705.
- Schwaderer AL, Schwartz GJ: Treating hyponatremic dehydration. *Pediatr Rev* 2005;26:148-150.
- Singh S, Bohn D, Carlotti AP, et al: Cerebral salt wasting: Truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med* 2002;30:2575-2579.

## 524 • POTASIO

### METABOLISMO DEL POTASIO

**CONTENIDO CORPORAL Y FUNCIÓN FISIOLÓGICA.** La concentración intracelular de potasio, aproximadamente 150 mEq/l, es mucho mayor que la concentración plasmática (v. fig. 52-3). La mayor parte del potasio corporal está contenido en los músculos. A medida que aumenta la masa corporal, hay un incremento del potasio corporal. Por ello durante la pubertad se produce un aumento del potasio corporal, el cual es más significativo en los varones. La mayor parte del potasio extracelular está en el hueso, y menos del 1% del potasio corporal se encuentra en el plasma.

Debido a que la mayor parte del potasio es intracelular, la concentración plasmática no siempre refleja el contenido corporal de potasio. Una serie de trastornos alteran la distribución del potasio entre el compartimento intracelular y el extracelular. La  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa mantiene la alta concentración intracelular de potasio bombeando sodio fuera de la célula y potasio al interior. Esto equilibra la salida normal de potasio fuera de la célula a través de los canales de potasio, motivada por el gradiente químico favorable. La insulina aumenta la entrada de potasio en la célula al activar la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa. Como la hiperpotasemia estimula la secreción de insulina, ello puede tener un efecto protector durante la hiperpotasemia. El estado acidobásico afecta a la distribución de potasio, probablemente a través de los canales de potasio y la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa. Un descenso del pH lleva a una salida de potasio al espacio extracelular; un aumento del pH tiene el efecto contrario. Los agonistas  $\alpha$ -adrenérgicos estimulan la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa, aumentando la captación celular de potasio. Esto también puede tener un efecto protector en la hiperpotasemia que estimula la liberación suprarrenal de catecolaminas. Los agonistas  $\beta$ -adrenérgicos y el ejercicio provocan un movimiento neto de potasio hacia fuera del espacio intracelular. Un aumento de la osmolalidad plasmática, como en la infusión de manitol, produce movimiento de agua fuera de las células y el potasio le sigue como resultado del arrastre del solvente. La concentración sérica de potasio aumenta aproximadamente en 0,6 mEq/l por cada 10 mOsm de aumento de la osmolalidad del plasma. Esto ocurre en la cetoacidosis diabética como resultado del aumento de la osmolalidad por la hiperglucemia. La hiperglucemia en pacientes sin déficit de insulina no aumenta la concentración

plasmática de potasio porque la producción secundaria de insulina da lugar al movimiento intracelular de potasio.

La alta concentración intracelular de potasio, el principal catión intracelular, se mantiene a través de la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa. El gradiente químico resultante se usa para producir el potencial de membrana de reposo de las células. El potasio es necesario para la respuesta eléctrica de las células nerviosas y musculares, así como para la contractilidad del músculo cardíaco, esquelético y liso. Los cambios en la polarización de la membrana que ocurren durante la contracción muscular o la conducción nerviosa hacen que estas células se vuelvan susceptibles a los cambios en los niveles séricos de potasio. El cociente entre el potasio intracelular y extracelular determina el umbral para que una célula genere un potencial de acción y el ritmo de repolarización celular. La concentración intracelular de potasio afecta a las enzimas celulares y al pH intracelular. El potasio intracelular bajo eleva el pH, mientras que un potasio intracelular alto lo hace disminuir. Estos cambios acidobásicos modifican las funciones celulares. El potasio es necesario para el mantenimiento del volumen celular debido a su importante contribución a la osmolalidad intracelular.

**APORTE.** El potasio es abundante en muchos alimentos. Su consumo en la dieta varía de manera considerable, aunque la cantidad recomendada es de 1-2 mEq/kg. El intestino absorbe por lo general el 90% del potasio ingerido. La mayor parte de esta absorción tiene lugar en el intestino delgado, mientras que el colon intercambia potasio corporal por sodio de la luz intestinal. La regulación de las pérdidas intestinales suele tener un papel mínimo en el mantenimiento de la homeostasis del potasio, aunque la insuficiencia renal, la aldosterona y los glucocorticoides aumentan la secreción de potasio en el colon. El aumento de las pérdidas intestinales en el seno de la insuficiencia renal y la hiperpotasemia, que estimula la producción de aldosterona, es clínicamente significativo y sirve como ayuda contra la hiperpotasemia. La secreción en el colon es importante tras una sobrecarga aguda de potasio. Los pacientes con insuficiencia renal que presentan estreñimiento o reciben un inhibidor de la ECA (un inhibidor indirecto de la producción de aldosterona) pueden tener menor secreción por el colon, y por tanto, desarrollar hiperpotasemia. Sin embargo, la secreción en el colon no representa más que una pequeña parte de la excreción total de potasio.

**EXCRECIÓN.** Se produce una ligera pérdida de potasio en el sudor, pero en general es mínima. El colon tiene la capacidad de eliminar algo de potasio. Además, tras una sobrecarga aguda de potasio, gran parte de éste, más del 40%, pasa al interior de la célula, a través de los efectos de la adrenalina y la insulina, que se producen en respuesta a la hiperpotasemia. Esto da lugar a una protección transitoria frente a la hiperpotasemia, pero la mayor parte del potasio ingerido se acaba excretando a través de la orina. Los riñones son el principal regulador del balance crónico del potasio y alteran su excreción en respuesta a una variedad de señales. El potasio se filtra libremente en el glomérulo, pero el 90% es reabsorbido antes del túbulo distal y del tubo colector, los principales sitios de la regulación del potasio. El túbulo distal y el tubo colector tienen la capacidad de absorber y secretar potasio. Es la cantidad de secreción tubular la que regula la cantidad de potasio que aparece en la orina. La concentración plasmática de potasio influye de manera directa en la secreción en la nefrona distal. A medida que aumenta la concentración de potasio, también se incrementa la secreción.

La principal hormona reguladora de la secreción de potasio es la aldosterona, que se libera por la corteza suprarrenal en respuesta al aumento del potasio plasmático. Su principal sitio de acción es el tubo colector cortical, donde la aldosterona estimula el movimiento de sodio desde el túbulo al interior de las células. Esto crea una carga negativa en la luz tubular, que facilita la excreción de potasio. Además, el aumento del sodio intracelular estimula la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPasa basolateral, causando un mayor movimiento de potasio dentro de las células que revisten el tubo colector cortical. La excreción urinaria de potasio también aumenta por los glucocorticoides, la ADH, el alto flujo urinario y por el alto aporte de sodio a la nefrona distal. Por el contrario, la excreción de potasio disminuye con la insulina, las catecolaminas y el amoníaco urinario. Los diuréticos de asa y tiazídicos aumentan la secreción de potasio

al incrementar el aporte de sodio a la nefrona distal y la tasa de flujo de orina en la nefrona distal. A pesar de que la ADH aumenta la secreción de potasio, también produce reabsorción de agua, disminuyendo el flujo de orina. El efecto neto es que la ADH tiene un efecto escaso en el balance del potasio. La alcalosis hace que el potasio entre en las células, incluidas las que revisten el tubo colector. Esto aumenta la secreción de potasio, y como la acidosis tiene el efecto opuesto, disminuye su secreción.

El riñón puede variar de manera muy significativa la excreción de potasio en respuesta a cambios en la ingesta. Normalmente, un 10-15% de la carga filtrada se excreta. En un adulto, la excreción de potasio puede variar entre 5 y 1.000 mEq al día.

## HIPERPOTASEMIA

La hiperpotasemia es una de las alteraciones electrolíticas más preocupantes, debido a su capacidad de inducir arritmias mortales.

**ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.** Existen tres mecanismos básicos que causan hiperpotasemia (tabla 52-4). En un paciente concreto, la etiología es a veces multifactorial.

La hiperpotasemia ficticia es muy común en niños debido a la dificultad para obtener muestras de sangre. Se debe generalmente a la hemólisis durante la punción en el talón o la flebotomía, pero puede ser resultado de la aplicación de un torniquete prolongado o de la compresión firme del puño, lo que da lugar a liberación local de potasio por el músculo.

El nivel de potasio sérico suele ser 0,4 mEq/l más alto que el del valor plasmático, de forma secundaria a la liberación desde las células durante la formación del coágulo. Este fenómeno se exagera por la trombocitosis debido a la liberación de potasio desde las plaquetas. Por cada aumento de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, el potasio sérico se incrementa aproximadamente en 0,15 mEq/l. Esto también ocurre con los aumentos significativos de los leucocitos, como se ve en la leucemia. El incremento de los leucocitos, en general superior a 200.000/mm<sup>3</sup>, puede producir una llamativa elevación de la concentración de potasio sérico. El análisis de una muestra de plasma suele dar un resultado preciso. Es esencial analizar la muestra con rapidez para evitar la liberación de potasio por las células. Esto ocurre si la muestra se almacena en la nevera, mientras que su conservación a temperatura ambiente puede dar lugar a captación de potasio por las células y a falsa hipopotasemia.

Debido a la capacidad del riñón para excretar potasio, no es habitual que la mera ingesta excesiva de potasio cause hiperpotasemia. Esto puede ocurrir en un paciente que recibe grandes cantidades de potasio oral o intravenoso debido a pérdidas excesivas que ya no están presentes. Las transfusiones rápidas o frecuentes de sangre pueden aumentar de forma aguda el nivel de potasio debido al contenido en potasio de la sangre, el cual está elevado de manera variable. Un aumento de la ingesta puede precipitar la hiperpotasemia si hay un defecto subyacente en la excreción de potasio.

El espacio intracelular tiene una concentración de potasio muy alta, por lo que el movimiento de potasio desde el espacio intracelular al extracelular puede tener un impacto significativo sobre el potasio plasmático. Esto ocurre en la acidosis metabólica, pero el efecto es mínimo con un ácido orgánico (p. ej., la acidosis láctica o la cetoacidosis). La acidosis respiratoria tiene menos impacto que la metabólica. La destrucción celular, como la que se ve en la rabdomiólisis, en el síndrome de lisis tumoral, en la necrosis tisular o en la hemólisis, libera potasio al espacio extracelular. El potasio de los glóbulos rojos en las hemorragias internas, como los hematomas, se reabsorbe y entra en el espacio extracelular.

Las dosis normales de suxametonio, los (3-bloqueantes, el fluoruro o la intoxicación digitalica son causas de movimiento del potasio fuera del compartimento intracelular. El suxametonio no debería usarse durante la anestesia en pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia. Los (3-bloqueantes evitan la captación celular normal de potasio mediada por la unión de los (3-agonistas a los receptores p<sub>2</sub>-adrenérgicos. La liberación de potasio de las células musculares ocurre durante el ejercicio, y los niveles pueden aumentar en 1-2 mEq/l con la actividad inten-

**TABLA 52-4. Causas de hiperpotasemia**

### VALORES DE LABORATORIO FALSOS

Hemólisis  
Isquemia tisular durante la toma de sangre  
Trombocitosis  
Leucocitosis

### AUMENTO DEL APORTE

Intravenoso u oral  
Transfusiones de sangre

### DESPLAZAMIENTO TRANSCELULAR

Acidosis  
Rabdomiólisis  
Síndrome de lisis tumoral  
Necrosis tisular  
Hemólisis/hematomas/hemorragia digestiva  
Suxametonio  
Intoxicación digitalica  
Intoxicación por flúor  
Bloqueantes betaadrenérgicos  
Ejercicio  
Hiperosmolalidad  
Déficit de Insulina  
Hipertermia maligna (MIM 145600)  
Parálisis periódica hiperpotasémica (MIM 170500)

### EXCRECIÓN DISMINUIDA

Insuficiencia renal  
Trastorno suprarrenal primario  
Enfermedad de Addison adquirida  
Déficit de 21-hidroxilasa (MIM 201910)  
Déficit de 3(5-hidroxiesteroide deshidrogenasa (MIM 201810)  
Hiperplasia suprarrenal congénita lipóidea (MIM 201710)  
Hipoplasia suprarrenal congénita (MIM 300200)  
Déficit de aldosterona sintasa (MIM 203400)  
Adrenoleucodistrofia (MIM 300100)  
Hipoaldosteronismo hiporreninémico  
Obstrucción del tracto urinario  
Drepanocitosis (MIM 603903)  
Trasplante renal  
Nefritis lúpica  
Tubulopatía renal  
Seudohipoaldosteronismo tipo I (MIM 264350 y 177735)  
Seudohipoaldosteronismo tipo II (MIM 145260)  
Obstrucción del tracto urinario  
Drepanocitosis  
Trasplante renal

### Fármacos

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina  
Antagonistas de la angiotensina II  
Diuréticos ahorradores de potasio  
Inhibidores de la calcineurina  
Antiinflamatorios no esteroideos  
Trimetoprima  
Heparina  
Síndrome del canal de potasio inducido por fármacos

MIM hace referencia al número de la base de datos de la herencia mendeliana en el ser humano (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OmimA>)

sa. Con una osmolalidad plasmática aumentada, el agua se mueve desde el espacio intracelular y el potasio le sigue. Esto ocurre en la hiper glucemia, aunque en pacientes no diabéticos el aumento resultante de la insulina da lugar a movimiento intracelular de potasio. En la cetoacidosis diabética, la ausencia de insulina hace que el potasio abandone el espacio intracelular, y ello es agravado por la hiperosmolalidad. El efecto de esta última causa un movimiento transcelular de potasio hacia el espacio extracelular tras la infusión de manitol o de suero salino hipertónico. La hipertermia maligna, desencadenada por algunos anestésicos inhalatorios, da lugar a liberación de potasio por el músculo (v. cap. 610.2). La parálisis periódica hiperpotasémica es un trastorno autosómico dominante causado por una mutación en un canal de sodio y produce liberación episódica de potasio desde las células, así como ataques de parálisis (v. cap. 610.1).

El riñón excrea la mayor parte de la ingesta diaria de potasio, por lo que una disminución en la función renal puede causar hiperpotasemia. El descenso de la excreción de potasio y el riesgo de hiperpotasemia son proporcionales al grado de insuficiencia renal. Los recién nacidos en general, y en especial los prematuros, tienen la función renal disminuida al nacer y por ello presentan un riesgo de desarrollar hiperpotasemia, a pesar de la ausencia de una enfermedad renal intrínseca.

Una amplia variedad de **trastornos primarios de la glándula suprarrenal**, tanto hereditarios como adquiridos, pueden disminuir la producción de aldosterona, con hiperpotasemia secundaria (v. caps. 577 y 578). Estos pacientes tienen típicamente acidosis metabólica y pérdida de sal con hiponatremia. Los niños con insuficiencia suprarrenal más sutil pueden presentar problemas electrolíticos sólo durante enfermedades agudas. Con insuficiencia suprarrenal menos grave, la hiponatremia puede ser la única anomalía electrolítica. Las causas de disfunción suprarrenal adquirida son las hemorragias (p. ej., el síndrome de Waterhouse-Friderichsen en la meningococemia), la tuberculosis y las enfermedades autoinmunitarias. La forma más común de **hiperplasia suprarrenal congénita**, el déficit de 21-hidroxilasa, se presenta por lo general en lactantes varones con hiperpotasemia, acidosis metabólica, hiponatremia y depleción de volumen. Las niñas con este trastorno son diagnosticadas habitualmente al nacer por sus genitales ambiguos; el tratamiento evita la aparición de problemas electrolíticos.

La renina, a través de la angiotensina II, estimula la producción de aldosterona. Un déficit de renina, resultado de un daño renal, puede conducir a un descenso de la producción de aldosterona. La hiporreninemia ocurre en muchas enfermedades renales; algunas de las causas pediátricas más comunes se enumeran en la tabla 52-4. Estos pacientes presentan de forma característica hiperpotasemia y acidosis metabólica, sin hiponatremia. Algunos tienen insuficiencia renal, que es responsable en parte de la hiperpotasemia, pero la alteración en la excreción de potasio resulta más extrema de lo esperado por el grado de insuficiencia renal.

Una serie de **trastornos tubulares renales** empeoran la excreción renal de potasio. Los niños con **seudohipoaldosteronismo tipo 1** presentan hiperpotasemia, acidosis metabólica y pérdida de sal que causa hiponatremia y depleción de volumen; los niveles de aldosterona están elevados. En la variante autosómica recesiva, existe un defecto en el canal renal de sodio que es activado normalmente por la aldosterona. Estos pacientes tienen síntomas graves ya desde la lactancia. En la forma autosómica dominante, los pacientes presentan un defecto en el receptor de la aldosterona y la enfermedad es más leve, y los síntomas a menudo remiten en la edad adulta. El **seudohipoaldosteronismo tipo 2**, también llamado **síndrome de Gordon**, es un trastorno autosómico dominante caracterizado por hipertensión debido a retención de sal y deterioro de la excreción de potasio y ácido, que da lugar a hiperpotasemia y acidosis metabólica. El síndrome de Gordon se produce por mutaciones activadoras de las serina-treonina cinasas, WNK1 o WNK4, localizadas en la nefrona distal.

La disfunción tubular renal adquirida, con una alteración de la capacidad de excretar potasio, ocurre en una serie de trastornos, caracterizados por enfermedad tubulointersticial, y que se asocian a menudo con alteración en la secreción de ácido y una acidosis metabólica secundaria. En algunos niños, la acidosis metabólica es la característica predominante, aunque una alta ingesta de potasio puede desenmascarar el defecto en el control del potasio. La disfunción tubular puede producir pérdida renal de sal y, en algunos casos, hiponatremia. En ciertos niños ocurre también un defecto en el manejo del agua, secundario a diabetes insípida nefrogénica. Esto predispone a la deshidratación y puede conducir a la hipernatremia. Entre los trastornos que aparecen en la tabla 52-4, los niños con uropatía obstructiva, sobre todo los que tienen válvulas uretrales posteriores, presentan riesgo de desarrollar la disfunción tubular más significativa. Debido al daño tubulointersticial, estas situaciones pueden causar también hiperpotasemia como resultado del hipoaldosteronismo hiporreninémico.

El riesgo de hiperpotasemia secundario a fármacos es máximo en pacientes con insuficiencia renal subyacente. El mecanismo predominante de la hiperpotasemia inducida por fármacos es el deterioro de la

excreción renal, aunque los inhibidores de la ECA pueden empeorar la hiperpotasemia en pacientes con anidra, probablemente al inhibir las pérdidas gastrointestinales de potasio, que suelen estar aumentadas en la insuficiencia renal. La hiperpotasemia producida por la trimetoprima suele ocurrir con las altas dosis utilizadas para tratar la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con SIDA. Los diuréticos ahorradores de potasio pueden causar hiperpotasemia con facilidad, en especial porque se utilizan con frecuencia en pacientes que reciben suplementos orales de potasio. Se han descrito casos de hiperpotasemia en pacientes críticos que reciben fármacos capaces de abrir un canal de potasio. Este efecto se revierte por la gliburida, un inhibidor del canal de potasio.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los efectos más destacados de la hiperpotasemia se deben al papel del potasio en la polarización de la membrana. El sistema de conducción cardíaco es habitualmente el más afectado. Los cambios electrocardiográficos (ECG) comienzan con la aparición de ondas T picudas. A medida que los niveles de potasio aumentan, esto se sigue de un incremento del intervalo PR, un aplanamiento de la onda P y un ensanchamiento del complejo QRS. Ello puede progresar al final a fibrilación ventricular. También puede producirse asistolia. Algunos pacientes tienen parestesias, debilidad y hormigueo, pero la toxicidad cardíaca suele preceder a estos síntomas clínicos, enfatizando el peligro de asumir que la falta de síntomas implica la ausencia de peligro.

**DIAGNOSTICO.** La etiología de la hiperpotasemia suele ser aparente con claridad. La falsa hiperpotasemia es muy común en los niños, por lo que suele ser apropiado repetir el nivel de potasio. Si existe una elevación significativa de leucocitos o plaquetas, se debe realizar nuevamente la muestra con plasma que sea valorado con rapidez. Al comienzo, la historia clínica debe focalizarse en la ingesta de potasio, los factores de riesgo de los movimientos transcelulares de potasio, los fármacos que producen hiperpotasemia y la presencia de signos de insuficiencia renal, como oliguria o anomalías en el análisis de orina. La **evaluación inicial de laboratorio** debería constar de creatinina, BUN y valoración del estado acidobásico. Muchas causas de hiperpotasemia dan lugar a acidosis metabólica, y ésta empeora la hiperpotasemia debido al movimiento transcelular de potasio fuera de las células. La insuficiencia renal es una causa común de la combinación de acidosis metabólica e hiperpotasemia. Esta asociación se ve también en enfermedades asociadas a déficit de aldosterona o resistencia a esta hormona. Los niños con ausencia de aldosterona o aldosterona ineficaz presentan a menudo hiponatremia y depleción de volumen debido a la pérdida de sal. Las enfermedades genéticas como la hiperplasia suprarrenal congénita y el pseudohipoaldosteronismo aparecen en general durante la lactancia y deben ser consideradas en el lactante con hiperpotasemia y acidosis metabólica, en especial si existe hiponatremia. Es esencial considerar las diversas etiologías del movimiento transcelular del potasio. En algunos de estos trastornos, el potasio continúa aumentando aunque se elimine todo el aporte de potasio, sobre todo cuando hay insuficiencia renal concurrente. Esto se puede ver en el síndrome de lisis tumoral, hemólisis, rabdomiólisis y otras causas de muerte celular. Todas estas entidades pueden producir hiperfosfatemia e hiperuricemia concomitantes. La rabdomiólisis produce una elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK) e hipocalcemia, mientras que los niños con hemólisis presentan hemoglobinuria y un descenso del hematocrito. En el niño con diabetes, la hiperglucemia sugiere un movimiento transcelular de potasio.

Cuando no existe una clara etiología de la hiperpotasemia, la aproximación diagnóstica debe centrarse en diferenciar la excreción de potasio disminuida de otras causas. La medición del potasio en orina establece la excreción renal de potasio. El gradiente transtubular de potasio (GTTK) es un método útil para valorar la respuesta renal a la hiperpotasemia:

$$\text{GTTK} = \frac{[\text{K}]_{\text{orina}}/[\text{K}]_{\text{plasma}}}{\text{x (osmolalidad plasmática/osmolalidad urinaria)}}$$

donde  $[\text{K}]_{\text{orina}}$  es la concentración de potasio en orina y  $[\text{K}]_{\text{plasma}}$  es la concentración plasmática de potasio. Para que el resultado sea válido,



la osmolalidad en orina debe ser mayor que la osmolalidad del suero. El GTTK normalmente varía mucho, desde 5 hasta 15. El GTTK debe ser mayor de 10 en el contexto de la hiperpotasemia, asumiendo una excreción renal normal de potasio. Un GTTK menor de 8 durante la hiperpotasemia sugiere un déficit de la excreción renal de potasio, que suele deberse a falta de aldosterona o la incapacidad de responder a esta hormona. La medición de la aldosterona es útil para diferenciar estos posibles mecanismos. Los pacientes con déficit de esta hormona responden a la fludrocortisona, un mineralcorticoide oral, aumentando el potasio en orina y disminuyendo el potasio sérico. Un GTTK apropiado con una función renal normal es un argumento a favor de una causa no renal de la hiperpotasemia.

**TRATAMIENTO.** El nivel plasmático de potasio, el ECG y el riesgo de empeoramiento del problema determinan la intensidad del enfoque terapéutico. Una alta concentración sérica de potasio y la presencia de cambios en el ECG requieren un tratamiento más vigoroso. Una situación adicional de consideración es el paciente que presenta potasio en plasma creciente a pesar de contar con un aporte mínimo. Esto puede ocurrir si hay liberación celular de potasio (p. ej., síndrome de lisis tumoral), sobre todo en el contexto de una excreción disminuida (p. ej., insuficiencia renal).

La primera actuación en un niño con elevación de potasio en plasma es detener cualquier fuente adicional de potasio (oral o intravenoso) (v. cap. 535). Se pueden usar hemafíes lavados en pacientes que requieran transfusiones de sangre. Si el nivel de potasio es mayor de 6-6,5 mEq/l, se debe obtener un ECG para ayudar a establecer la urgencia de la situación. El tratamiento de la hiperpotasemia tiene dos objetivos básicos: 1) estabilizar el corazón para prevenir arritmias potencialmente mortales, y 2) eliminar potasio del organismo. Los tratamientos que previenen las arritmias de forma aguda tienen la ventaja de actuar rápido (en minutos), pero no eliminan potasio del cuerpo. El calcio estabiliza la membrana de las células cardíacas, evitando las arritmias. Se administra de forma intravenosa durante algunos minutos y su efecto es casi inmediato. El calcio debe administrarse en un período superior a los 30 minutos en pacientes que reciben digitálicos porque podría causar arritmias. El bicarbonato hace que el potasio entre en el interior de la célula, disminuyendo el potasio plasmático. Es especialmente eficaz en pacientes con acidosis metabólica. La insulina hace que el potasio se mueva hacia el interior de la célula, pero debe ser administrada con glucosa para evitar hipoglucemias. La combinación de glucosa e insulina ejerce su efecto en 30 minutos. El salbutamol nebulizado, al estimular los receptores (3), produce un desplazamiento rápido de potasio al interior de la célula. Esto tiene la ventaja de no requerir la vía de administración intravenosa, por lo que puede administrarse junto con otra serie de medidas.

Es fundamental comenzar las medidas que eliminan potasio del organismo. Como ninguna de ellas tiene efecto rápido, es preciso comenzarlas lo antes posible. En pacientes que no presentan anuria, un diurético de asa aumenta la excreción renal de potasio. Pueden requerirse altas dosis en un paciente con insuficiencia renal significativa. El sulfonato poliestireno sódico es una resina de intercambio que se administra por vía rectal u oral. El sodio de la resina se intercambia por potasio corporal y el potasio contenido en la resina se excreta entonces fuera del organismo. Algunos pacientes requieren diálisis para la eliminación aguda de potasio, medida que es a menudo necesaria si existe insuficiencia renal grave o si hay una tasa especialmente alta de liberación endógena de potasio, como en el síndrome de lisis tumoral o en la rhabdomiólisis. La hemodiálisis baja con rapidez los niveles plasmáticos de potasio. La diálisis peritoneal no es tan rápida ni fiable, aunque en general es adecuada mientras el problema agudo pueda controlarse con fármacos y la liberación endógena de potasio no sea demasiado alta.

El tratamiento crónico de la hiperpotasemia consiste en la reducción de la ingesta a través de cambios en la dieta y la eliminación o reducción de los fármacos que causan hiperpotasemia (v. cap. 535). Algunos pacientes requieren fármacos para aumentar la excreción renal de potasio, como el sulfonato poliestireno sódico y diuréticos de asa o tiazídicos. Algunos lactantes con insuficiencia renal crónica pueden necesitar diálisis para permitir un aporte calórico adecuado sin hiperpotasemia. Es poco frecuente que un niño más mayor requiera diálisis para el control de la hiperpotasemia crónica. Los trastornos debidos a

deficiencia de aldosterona responden al tratamiento sustitutivo con fludrocortisona.

## HIPOPOTASEMIA

La hipopotasemia es común en niños y la mayoría de los casos están relacionados con gastroenteritis.

**ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.** Hay cuatro mecanismos básicos de hipopotasemia (tabla 52-5). La falsa hipopotasemia ocurre en pacientes con leucemia y elevación muy significativa de los leucocitos si el plas-

**TABLA 52-5. Causas de hipopotasemia**

|   |
|---|
| <b>FALSAS</b>   |
| Leucocitosis  |
| <b>DESPLAZAMIENTOS TRANSCELULARES</b>                                   |
| Alcalemia   |
| Insulina  |
| Agonistas fj-adrenérgicos   |
| Fármacos/tóxicos (teofilina, bario, tolueno, cloruro de cesio)          |
| Parálisis periódica hipopotasémica (MIM 170400)                         |
| Parálisis periódica tirotóxica  |
| <b>DISMINUCIÓN DEL APORTE</b>   |
| Anorexia nerviosa   |
| <b>PÉRDIDAS EXTRARRENALES</b>   |
| Diarrea   |
| Abuso de laxantes   |
| Sudoración  |
| Sulfonato de poliestireno sódico o ingestión de arcilla                 |
| <b>PÉRDIDAS RENALES</b>   |
| Con acidosis metabólica   |
| Acidosis tubular renal distal (ATR) (MIM 179800/602722/267300)          |
| ATR proximal (MIM 604278)*  |
| Ureterosigmoidostomía   |
| Cetoacidosis diabética  |
| Sin trastorno acidobásico específico                                    |
| Toxinas tubulares: anfotericina, cisplatino, aminoglucósidos            |
| Nefritis intersticial   |
| Fase diurética de la necrosis tubular aguda                             |
| Diuresis postobstructiva  |
| Hipomagnesemia  |
| Aniones en alta concentración en orina (p. ej., penicilina o derivados) |
| Con alcalosis metabólica  |
| Bajo cloruro en orina   |
| Vómitos, aspiración nasogástrica  |
| Diarrea con pérdida de cloruro (MIM 214700)                             |
| Fibrosis quística (MIM 219700)  |
| Fórmula con bajo contenido en cloruro                                   |
| Poshipercapnia  |
| Uso anterior de diuréticos de asa o tiazídicos                          |
| Con alto cloruro en orina y presión arterial normal                     |
| Síndrome de Gitelman (MIM 263800)                                       |
| Síndrome de Bartter (MIM 602023/607364/602522/241200/601678)            |
| Hipoparatiroidismo autosómico dominante (MIM 146200)                    |
| Diuréticos de asa y tiazídicos  |
| Con alto cloruro en orina y presión arterial alta                       |
| Hiperplasia o adenoma suprarrenal                                       |
| Aldosteronismo remediable con glucocorticoides (MIM 103900)             |
| Enfermedad vascularrenal  |
| Tumor secretor de renina  |
| Déficit de 17cx-hidroxilasa (MIM 202110)                                |
| Déficit de 11 (3-hidroxilasa (MIM 202010)                               |
| Síndrome de Cushing   |
| Déficit de 11R-hidroxisteroide deshidrogenasa (MIM 218030)              |
| Ingesta de regaliz  |
| Síndrome de Liddle (MIM 177200)   |

MIM hace referencia al número de la base de datos de la herencia mendeliana en el ser humano (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>).

\*La mayoría de los casos de acidosis tubular renal no se debe a este trastorno genético primario. La ATR proximal suele formar parte del síndrome de Fanconi, que tiene múltiples causas.

ma para analizar se deja a temperatura ambiente, lo que permite el paso de potasio al interior de los leucocitos desde el plasma. Unos leucocitos elevados pueden causar falsa hiperpotasemia si se analiza una muestra del suero o se almacena la muestra de plasma en el frigorífico. Con un desplazamiento transcelular no hay cambio en el potasio corporal total, aunque puede haber depleción concomitante de potasio debido a otros factores. La baja ingesta, las pérdidas renales y extrarrenales se asocian a depleción del potasio corporal total.

Como la concentración intracelular de potasio es mucho más alta que su nivel plasmático, se puede desplazar una cantidad significativa de potasio hacia el interior de la célula sin que cambie mucho la concentración de potasio intracelular. La alcalosis es una de las causas más comunes de movimiento transcelular. El efecto es mucho mayor con una alcalosis metabólica que con una alcalosis respiratoria. El impacto de la insulina exógena en el movimiento de potasio hacia el interior de la célula es sustancial en pacientes con cetoacidosis diabética. La causa puede ser la propia insulina endógena cuando a un paciente se le da un bolo de glucosa. Tanto los agonistas (3-adrenérgicos endógenos (adrenalina en el estrés) como los exógenos (p. ej., el salbutamol) estimulan la captación celular de potasio. La sobredosis de teofilina, la intoxicación por bario, por cloruro de cesio (un remedio homeopático contra el cáncer) o por tolueno al inhalar pegamento o pintura dan lugar a una hipopotasemia por movimiento transcelular, a menudo con manifestaciones clínicas graves. Los niños con **parálisis periódica hipopotasémica**, un raro trastorno autosómico dominante, tienen captación celular aguda de potasio, que da lugar a la aparición de sintomatología (v. cap. 610). La **parálisis periódica hipopotasémica**, que es más frecuente en personas de procedencia asiática, es una manifestación inicial poco habitual del hipertiroidismo. Los pacientes presentan una hipopotasemia espectacular debida a un desplazamiento transcelular de potasio.

La ingesta inadecuada de potasio ocurre en la **anorexia nerviosa**; la bulimia acompañante y el abuso de laxantes o diuréticos exacerban el déficit de potasio. Las pérdidas de potasio en el sudor pueden ser significativas durante el ejercicio vigoroso en un clima cálido. La depleción de volumen asociada y el hiperaldosteronismo aumentan las pérdidas renales de potasio (v. texto más adelante). La diarrea tiene una alta concentración de potasio y la hipopotasemia resultante se asocia habitualmente con acidosis metabólica como consecuencia de las pérdidas fecales del bicarbonato. Por el contrario, con el abuso de laxantes se ve un equilibrio acidobásico normal o una alcalosis metabólica ligera. La ingesta de sulfonato de poliestireno sódico o de arcilla debido a la pica aumenta las pérdidas fecales de potasio.

La **pérdida urinaria de potasio** puede ir acompañada de acidosis metabólica (acidosis tubular renal proximal o distal [ATR]). En la cetoacidosis diabética, aunque se asocia a menudo con potasio plasmático normal debido a desplazamientos transcelulares, hay una depleción significativa del potasio corporal total debido a pérdidas urinarias por la diuresis osmótica, y el nivel de potasio puede descender de forma marcada por la terapia con insulina (v. cap. 590). Tanto la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda como la diuresis postobstructiva causan pérdidas transitorias y altamente variables de potasio y pueden asociarse con acidosis metabólica. El daño tubular, ya sea directamente por fármacos o secundario a nefritis intersticial, se acompaña a menudo de otras pérdidas tubulares, como de magnesio, sodio y agua. Ese daño tubular puede causar una ATR secundaria con acidosis metabólica. El déficit aislado de magnesio da lugar a pérdida renal de potasio. La penicilina es un anión que se excreta en la orina y que produce un aumento de la excreción de potasio porque el anión penicilina debe ir acompañado de un catión. La hipopotasemia debida sólo a penicilina ocurre únicamente con la sal sódica de la penicilina, no con la sal potásica.

La pérdida urinaria de potasio se acompaña a menudo de alcalosis metabólica. Esto se asocia en general con aumento de aldosterona, lo que incrementa el potasio urinario y las pérdidas de ácido y contribuye a la hipopotasemia y a la alcalosis metabólica. Otros mecanismos favorecen a menudo tanto las pérdidas de potasio como la alcalosis metabólica. Con los vómitos o la aspiración nasogástrica hay pérdida gástrica de potasio, pero ésta es mínima debido al bajo contenido en potasio del líquido gástrico ( $\approx 10$  mEq/l). Más importante es la pérdida gástrica de HCl, que causa una alcalosis metabólica y un estado de depleción de volumen. El riñón compensa la alcalosis

metabólica excretando bicarbonato en la orina, pero con el bicarbonato se produce una pérdida obligada de potasio y sodio. La depleción de volumen aumenta los niveles de aldosterona, lo que evita la corrección de la alcalosis metabólica y de la hipopotasemia hasta que se corrija la depleción de volumen. El cloruro urinario es bajo en respuesta a la depleción de volumen. Como esta última es secundaria a la pérdida de cloruro, éste es un estado de déficit de cloruro. Hubo casos de deficiencia de cloruro debido a una fórmula para lactantes deficiente en cloruro, que causó una alcalosis metabólica con hipopotasemia y cloruro bajo en orina. La fórmula actual de los lactantes no es deficitaria en cloruro. Un mecanismo similar ocurre en la fibrosis quística debido a pérdida de cloruro en el sudor. En la diarrea congénita perdedora de cloruro, un trastorno autosómico recesivo, se produce una pérdida fecal elevada de cloruro que conduce a alcalosis metabólica, que es una secuela inusual de la diarrea. Debido a las pérdidas fecales de potasio, el déficit de cloruro y la alcalosis metabólica, estos pacientes presentan hipopotasemia. Durante la acidosis respiratoria, hay compensación renal con retención de bicarbonato y excreción de cloruro. Una vez corregida la acidosis respiratoria, los pacientes tienen déficit de cloruro y alcalosis poshipercápnica con hipopotasemia secundaria. Los pacientes con déficit de cloruro, alcalosis metabólica e hipopotasemia presentan una concentración urinaria de cloruro menor de 10 mEq/l. Los diuréticos de asa y tiazídicos causan hipopotasemia, alcalosis metabólica y déficit de cloruro. Durante el tratamiento, estos pacientes tienen un cloruro en orina alto debido al efecto del diurético. Sin embargo, cuando los diuréticos se suspenden hay un déficit residual de cloruro, el cloruro en orina es apropiadamente bajo y ni la hipopotasemia ni la alcalosis se resuelven hasta que se corrija el déficit de cloruro.

La combinación de alcalosis metabólica, hipopotasemia, cloruro en orina alto y presión arterial normal es característica de los **síndromes de Bartter y de Gitelman**, así como del **uso de diuréticos**. Estos pacientes tienen pérdidas urinarias altas de potasio y de cloruro a pesar de una situación de depleción relativa de volumen con hiperaldosteronismo secundario. Los síndromes de Bartter y Gitelman son trastornos autosómicos recesivos debidos a defectos en los transportadores tubulares (v. cap. 531). El síndrome de Bartter se asocia habitualmente a hipercalcemia, a menudo con nefrocalcinosis, mientras que el síndrome de Gitelman presenta pérdidas bajas de calcio en orina, pero tiene hipomagnesemia debido a pérdidas urinarias de magnesio. Algunos pacientes con hipoparatiroidismo e hipocalcemia debido a una mutación activadora del receptor sensor de calcio (hipoparatiroidismo autosómico dominante) tienen hipopotasemia, hipomagnesemia y alcalosis metabólica, porque la activación del receptor sensor de calcio en el asa de Henle altera la reabsorción tubular de sodio y cloruro, lo que causa una depleción de volumen y un hiperaldosteronismo secundario.

En presencia de niveles altos de aldosterona, hay pérdida de potasio en la orina, hipopotasemia, alcalosis metabólica y una elevada concentración urinaria de cloruro. Hay también retención renal de sodio, lo que produce hipertensión. El hiperaldosteronismo primario por un adenoma o hiperplasia es mucho menos común en niños que en adultos (v. cap. 579). El aldosteronismo remediable con glucocorticoides, un trastorno autosómico dominante que causa una elevación de los niveles de aldosterona, a menudo se diagnostica en la infancia.

El incremento en la aldosterona puede ser secundario a una producción de renina aumentada. La estenosis de la arteria renal produce hipertensión debido al aumento de renina y al hiperaldosteronismo secundario. El aumento de aldosterona puede producir hipopotasemia y alcalosis metabólica, aunque la mayoría de los pacientes tiene electrolitos normales. Los tumores productores de renina, que son extremadamente infrecuentes, pueden dar lugar a hipopotasemia.

Hay una variedad de trastornos que causan hipertensión e hipopotasemia sin aumento de la aldosterona. Algunos se deben al aumento de niveles de mineralocorticoides diferentes de la aldosterona. Esto ocurre en dos formas de la **hiperplasia suprarrenal congénita** (v. cap. 577). En el déficit de 11 $\beta$ -hidroxilasa, que se asocia con virilización, la 11-desoxicorticosterona (DOC) está elevada, lo que origina hipertensión variable e hipopotasemia. Un mecanismo similar, con aumento de este metabolito, ocurre en el déficit de 17 $\alpha$ -hidroxilasa, pero estos pacientes son hipertensos e hipopotasémicos de ma-

ñera más uniforme y tienen defectos en la producción de hormonas sexuales. El síndrome de Cushing, en general asociado con hipertensión, causa con menos frecuencia alcalosis metabólica e hipopotasemia. Ello es secundario a la actividad mineralcorticoide del *Cortisol*. En el déficit de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, un trastorno autosómico recesivo, el defecto enzimático evita la conversión del *Cortisol* en cortisona en el riñón. Como el *Cortisol* se une al receptor de aldosterona y lo activa, estos niños presentan todas las características del exceso de mineralcorticoides, como hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica. Los pacientes con este trastorno, también llamado *exceso aparente de mineralcorticoides*, responden al tratamiento con espironolactona, que bloquea el receptor mineralcorticoide. Una forma adquirida del déficit de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa se produce por la ingesta de sustancias que inhiben esta enzima. Un ejemplo clásico es el ácido glicirrético, que se encuentra en el regaliz natural. El **síndrome de Liddle** es un trastorno autosómico dominante secundario a una mutación activadora del canal de sodio de la nefrona distal que es generalmente estimulado por la aldosterona. Los pacientes presentan las características del hiperaldosteronismo (hipertensión, hipopotasemia y alcalosis) pero bajos niveles séricos de aldosterona. Estos pacientes responden a los diuréticos ahorradores de potasio (triamtereno y amilorida) que inhiben este canal de sodio (cap. 531.3),

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El corazón y el músculo esquelético son especialmente vulnerables a la hipopotasemia. Los cambios del ECG consisten en un aplanamiento de las ondas T, depresión del segmento ST y aparición de onda U que se localiza entre la onda T, si es que esguín visible, y la onda P. Pueden producirse fibrilación ventricular y torsades de pointes, aunque en general sólo en el contexto de cardiopatía subyacente. La hipopotasemia hace que el corazón sea especialmente susceptible a las arritmias inducidas por digital, tales como taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular y bloqueo cardíaco (v. cap. 435).

Las consecuencias clínicas en el músculo esquelético son debilidad y calambres. La parálisis es una posible complicación, en general sólo con niveles inferiores a 2,5 mEq/l. Suele comenzar en l a s piernas y seguir en los brazos. La parálisis respiratoria requiere en ocasiones ventilación mecánica. Algunos pacientes desarrollan rabdomiólisis; el riesgo aumenta con el ejercicio. La hipopotasemia enlentece la motilidad gastrointestinal, que se manifiesta como estreñimiento o como íleo cuando los niveles son inferiores a 2,5 mEq/l. La hipopotasemia altera la función de la vejiga y puede ocasionar retención urinaria.

La hipopotasemia causa **poliuria** y **polidipsia** por dos mecanismos: polidipsia primaria y alteración en la capacidad de concentración de la orina, lo que produce diabetes insípida nefrogénica. La hipopotasemia estimula la producción renal de amoníaco, que es clínicamente significativa si hay insuficiencia hepática porque el hígado no puede metabolizar el amoníaco. Por tanto, la hipopotasemia puede empeorar la encefalopatía hepática.

La hipopotasemia crónica puede causar daño renal, incluidos nefritis intersticial y quistes renales. En niños, la hipopotasemia crónica, como en el síndrome de Bartter, causa un menor crecimiento en longitud.

**DIAGNÓSTICO.** La mayoría de las causas se infiere con facilidad a partir de la historia clínica. Se debe revisar la dieta del niño, las pérdidas gastrointestinales y los fármacos. Tanto los vómitos como el uso de diuréticos pueden ser subrepticios. La presencia de hipertensión sugiere exceso de mineralcorticoides. Las anomalías electrolíticas concomitantes constituyen pistas útiles. La combinación de hipopotasemia y acidosis metabólica es característica de la diarrea y de la ATR distal o proximal. La alcalosis metabólica concurrente es característica de los vómitos o pérdidas nasogástricas, exceso de aldosterona, uso de diuréticos y de los síndromes de Bartter y Gitelman.

Si no hay una etiología clara aparente, la determinación de potasio en orina distingue entre las pérdidas renales y las extrarrenales. Los riñones deberían conservar potasio en presencia de pérdidas extrarrenales. Las pérdidas de potasio en orina pueden determinarse en una muestra de orina de 24 horas, en la proporción potasio/creatinina en una

muestra puntual, en una excreción fraccionada de potasio, o mediante el cálculo del GTTK, que es el método más usado en niños:

$$\text{GTTK} = \frac{[\text{K}]_{\text{orina}}}{[\text{K}]_{\text{plasma}}} \times \frac{\text{osmolalidad del plasma}}{\text{osmolalidad de la orina}}$$

donde  $[\text{K}]_{\text{orina}}$  es la concentración de potasio en la orina y  $[\text{K}]_{\text{plasma}}$  es la concentración de potasio en plasma.

La osmolalidad de la orina debe ser superior a la del suero para que el resultado sea válido. Un GTTK mayor de 4 en presencia de hipopotasemia sugiere pérdidas urinarias excesivas de potasio. La excreción urinaria de potasio puede ser engañosa si el estímulo de las pérdidas renales, como el diurético, no continúa presente.

**TRATAMIENTO.** Los factores que influyen en el tratamiento de la hipopotasemia son el nivel de potasio, los síntomas clínicos, la función renal, la presencia de desplazamientos transcelulares de potasio, pérdidas continuadas y la capacidad del paciente para tolerar el potasio oral. La hipopotasemia grave sintomática requiere un tratamiento más agresivo. La corrección mediante suplementos debe ser más cauta si la función renal está disminuida por la capacidad limitada del riñón para excretar el exceso de potasio. El nivel de éste en plasma no siempre da una idea precisa del déficit de potasio corporal total. Esto se debe a que puede haber desplazamientos de potasio desde el espacio intracelular hasta el plasma. En los contextos clínicos, esto ocurre con más asiduidad en la acidosis metabólica y en el déficit de insulina de la cetoacidosis diabética; el potasio plasmático subestima el grado de depleción corporal total de potasio. Cuando estos problemas son corregidos, el potasio se mueve hacia el espacio intracelular, por lo que estos pacientes requieren más aporte de potasio para corregir su hipopotasemia. Asimismo, la presencia de desplazamiento de potasio transcelular al interior de las células indica que la depleción de potasio corporal total es menos grave. En un desplazamiento transcelular aislado, como sucede en la parálisis periódica hipopotasémica, los suplementos de potasio deben usarse con cautela, debido al riesgo de hiperpotasemia cuando se resuelve el desplazamiento transcelular. Esto es especialmente cierto en la parálisis periódica tirotóxica, que responde de forma espectacular al propranolol, con corrección de la debilidad y la hipopotasemia. Los pacientes que sufren pérdidas continuas de potasio necesitan corregir su déficit y reemplazar las pérdidas persistentes.

Debido al riesgo de hiperpotasemia, el potasio intravenoso debe usarse con gran precaución. El potasio oral es más seguro, aunque no tan rápido en situaciones urgentes. La dosis de potasio intravenoso es de 0,5-1 mEq/kg, y se administra habitualmente en más de 1 hora. La dosis máxima en adultos es de 40 mEq. En general se prefieren dosis conservadoras. El cloruro potásico suele ser la elección habitual para la corrección, aunque la presencia de otras anomalías electrolíticas puede dictar opciones diferentes. Los pacientes con acidosis e hipopotasemia pueden recibir acetato potásico o citrato potásico. Si hay hipofosfate-mia, entonces parte del déficit de potasio puede reemplazarse con fosfato potásico. A veces es posible disminuir las pérdidas continuadas de potasio. Los diuréticos ahorradores de potasio son eficaces para los pacientes con excesivas pérdidas urinarias, pero deben usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Si hay hipopotasemia, alcalosis metabólica y depleción de volumen (p. ej., en pérdidas gástricas), entonces la restauración del volumen intravascular con el cloruro sódico necesario disminuirá las pérdidas de potasio por la orina. Un tratamiento específico para la enfermedad es eficaz en muchos de los trastornos tubulares genéticos.

- Kim GH, Han JS: Therapeutic approach to hypokalemia. *Nephron* 2002; 92(Suppl 1):28-32.  
 Loke YK: The potassium-channel syndrome: Does it exist? *Lancet* 2005; 365:1834-1836.  
 Palmer BF: Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351:585-592.  
 Rastegar A, Soleimani M: Hypokalemia and hyperkalemia. *Postgrad Med J* 2001;77:759-764.

- Schoen FJ, Bharia S, Ray GT, et al: Transient pseudohypoaldosteronism with hyponatremia-hyperkalemia in infant urinary tract infection. *J Urol* 2002; 167:680-682.
- Singer M, Coluzzi F, O'Brien A, et al: Reversal of life-threatening, drug-related potassium-channel syndrome by glibenclamide. *Lancet* 2005;365: 1873-1875.
- Welfare W, Sasi P: Challenges in managing profound hypokalemia. *BMJ* 2002; 324:269-270.
- Wilson FH, Disse-Nicodeme S, Choate KA, et al: Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001;293:1107-1112.
- Zelikovitch I: Hypokalemic salt-losing tubulopathies: An evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1696-1700.

## 525 • MAGNESIO

### METABOLISMO DEL MAGNESIO

**CONTENIDO CORPORAL Y FUNCIÓN FISIOLÓGICA.** El magnesio es el cuarto catión más común del cuerpo y el tercer catión intracelular más frecuente (v. (ig. 52-3). El 50-60% del magnesio corporal se encuentra en el hueso, donde sirve como reserva porque un 30% es intercambiable, permitiendo el movimiento al espacio extracelular. La mayor parte del magnesio intracelular está unido a proteínas; sólo un 25% es intercambiable. Debido a que las células con mayor tasa metabólica tienen concentraciones de magnesio más altas, la mayor parte del magnesio intracelular se encuentra en el músculo y en el hígado.

La concentración plasmática normal de magnesio es de 1,5-2,3 mg/dl (1,2-1,9 mEq/l; 0,62-0,94 mmol/l), con algunas variaciones entre los laboratorios clínicos. En Estados Unidos, el magnesio sérico se expresa en mg/dl (tabla 52-6). Los lactantes tienen concentraciones plasmáticas de magnesio ligeramente superiores a las de los niños más mayores y los adultos. Sólo el 1% del magnesio corporal es extracelular (60% ionizado, 15% formando complejos, 25% unido a proteínas).

El magnesio es un colador necesario para cientos de enzimas. Es importante para la estabilización de la membrana y la conducción nerviosa. El ATP y la guanosina trifosfato (GTP) necesitan magnesio asociado cuando son usados por las ATPasas, ciclasas y cinasas.

**APORTE.** El 30-50% del magnesio de la dieta se absorbe. Buenas fuentes de magnesio en la dieta son las verduras, los cereales, las nueces, las carnes, y el agua dura, aunque muchos alimentos contienen magnesio. La leche humana contiene alrededor de 35 mg/l de magnesio; la fórmula, 40-70 mg/l. El intestino delgado es el principal lugar de absorción del magnesio, aunque la regulación de su absorción no se conoce muy bien. Hay absorción pasiva, lo que permite una alta absorción en presencia de ingesta excesiva. Esto se debe probablemente a través de un mecanismo paracelular. La absorción está disminuida en presencia de sustancias que forman complejos con el magnesio (p. ej., ácidos grasos libres, ñora, lítilo, fosfato y oxalato); el aumento de la motilidad intestinal y el calcio también disminuyen la absorción de magnesio. La vita-

mina D y la hormona paratiroidea (PTH) pueden incrementar la absorción, aunque este efecto es limitado. La absorción intestinal aumenta cuando la ingesta disminuye, posiblemente a través de un sistema de transporte activo saturable. Sin embargo, si no hay aporte oral de magnesio, las pérdidas secretoras obligatorias impiden la eliminación completa de las pérdidas intestinales.

**EXCRECIÓN.** La excreción renal es el principal regulador del balance del magnesio. No hay ningún sistema hormonal regulador definido, aunque la PTH puede aumentar la reabsorción tubular. Aproximadamente el 15% de la reabsorción se produce en el túbulo proximal y el 70% en la rama ascendente gruesa (RAG) del asa de Henle. La reabsorción proximal puede ser mayor en recién nacidos. El magnesio sérico elevado inhibe la reabsorción en la RAG, sugiriendo la participación de un sistema activo de transporte. Cerca del 5-10% del magnesio filtrado se reabsorbe en el túbulo distal. La hipomagnesemia aumenta la absorción en la RAG y el túbulo distal.

### HIPOMAGNESEMIA

La hipomagnesemia es relativamente frecuente en pacientes hospitalizados, aunque la mayoría de los casos son asintomáticos. La deleción requiere un alto grado de sospecha, ya que el magnesio no se mide en la mayoría de los análisis básicos.

**ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.** Las principales causas de hipomagnesemia son las pérdidas gastrointestinales o renales (tabla 52-7). La diarrea

**TABLA 52-7. Causas de hipomagnesemia**

#### TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Diarrea  
Vómitos o aspiración nasogástrica  
Enfermedad inflamatoria intestinal  
Enfermedad celíaca  
Fibrosis quística  
Linfangiectasia intestinal  
Resección o derivación de intestino delgado  
Pancreatitis  
Malnutrición proteico-calórica

Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (MIM 602014)\*

#### TRASTORNOS RENALES

Fármacos: anfotericina, cisplatino, ciclosporina, diuréticos de asa, manitol, pentamidina, aminoglucósidos, diuréticos tiazídicos  
Diabetes  
Necrosis tubular aguda (fase de recuperación)  
Nefropatía postobstruiva  
Enfermedades renales crónicas: nefritis intersticial, glomerulonefritis, postrasplante renal  
Hipercalcemia  
Líquidos intravenosos  
Aldosteronismo primario  
Enfermedades genéticas

Síndrome de Gitelman (MIM 263800)  
Síndrome de Bartlett (MIM 602023/607384/602522/241200/601678)  
Hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis (MIM 248250)  
Pérdida renal de magnesio autosómica recesiva (MIM 248250)  
Pérdida renal de magnesio autosómica dominante (MIM 154020)  
Hipoparatiroidismo autosómico dominante (MIM 146200)  
Trastornos mitocondriales (MIM 500005)

#### VARIOS

Escaso aporte  
Síndrome del hueso hambriento  
Administración de insulina  
Pancreatitis  
Crecimiento intrauterino retardado  
Lactantes hijos de madres diabéticas  
Exanguinotransfusión

MIM hace referencia al número de la base de datos de la herencia mendeliana en el ser humano (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>).

\*Este trastorno también se asocia con pérdida renal de magnesio.

**TABLA 52-6. Factores de conversión para calcio, magnesio y fósforo**

|          | UNIDAD | FACTOR DE CONVERSIÓN | UNIDAD |
|----------|--------|----------------------|--------|
| Calcio   | mg/dl  | 0,25                 | mmol/l |
|          | mEq/l  | 0,5                  | mmol/l |
|          | mg/dl  | 0,5                  | mEq/l  |
| Magnesio | mg/dl  | 0,411                | mmol/l |
|          | mEq/l  | 0,5                  | mmol/l |
|          | mg/dl  | 0,822                | mEq/l  |
| Fósforo  | mg/dl  | 0,32                 | mmol/l |

Nota: Los valores en la columna de la izquierda son transformados en los de la columna derecha multiplicando por un factor de conversión (p. ej., un calcio de 10 mg/dl multiplicado por 0,25 es igual a 2,5 mmol/l). La división de los valores de la columna de la derecha por el factor de conversión transforma dichas unidades en las de la columna izquierda.



tiene hasta 200 mg/l de magnesio; los contenidos gástricos tienen sólo alrededor de 15 mg/l, pero pérdidas elevadas pueden producir depleción. La esteatorrea causa pérdida de magnesio como resultado de la formación de sales de magnesio-lípidos; la restricción de grasa en la dieta puede disminuir las pérdidas.

La **hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria**, un trastorno autosómico recesivo infrecuente, se debe a malabsorción intestinal de magnesio y a pérdida renal del mismo. Los pacientes tienen mutaciones de un gen (*TRPM6*), que se expresa en el intestino y el riñón. Este gen codifica un canal catiónico de potencial receptor transitorio. Presentan convulsiones, tetania, temblor o agitación a las 2-8 semanas de vida debido a hipomagnesemia grave (0,2-0,8 mg/dl) e hipocalcemia secundaria.

Las pérdidas renales pueden ocurrir por fármacos que son tóxicos directos para los albulos. La anfotericina con frecuencia causa pérdida significativa de magnesio y se suele asociar a otros defectos tubulares (en especial pérdida de potasio). El cisplatino produce pérdidas renales llamativas de magnesio. Los diuréticos afectan al control tubular del magnesio. Mientras que los de asa producen un ligero aumento de la excreción de magnesio, los diuréticos tiazídicos tienen aún menor efecto. Los diuréticos ahorradores de potasio disminuyen las pérdidas de magnesio. Los agentes osmóticos, como el manitol, la glucosa en la diabetes mellitus o la urea en la fase de recuperación de una necrosis tubular aguda, incrementan las pérdidas urinarias de magnesio. Los líquidos intravenosos, al expandir el volumen intravascular, disminuyen la reabsorción renal de sodio y agua, lo que aminora la reabsorción de magnesio. La hipercalcemia inhibe la reabsorción de magnesio en el asa de Henle, aunque esto no ocurre en la hipercalcemia debida a hipercalcemia hipocalciúrica familiar o al litio.

Hay una serie de enfermedades genéticas raras que causan pérdida renal de magnesio. Los **síndromes de Gitelman y de Bartter**, trastornos autosómicos recesivos, son las entidades más comunes (v. cap. 531). El síndrome de Gitelman, que se debe a un defecto en el cotransportador Na-Cl sensible a tiazidas del túbulo distal, suele asociarse con hipomagnesemia. En el síndrome de Bartter, que puede ser causado por mutaciones en al menos 4 genes diferentes, la hipomagnesemia es infrecuente; cuando ocurre, suele asociarse con un defecto en el canal de cloruro basolateral. En ambos trastornos existe alcalosis metabólica litopotasémica, pero en el síndrome de Gitelman hay hipocalciuria y los pacientes con síndrome de Bartter presentan con frecuencia hipercalcemia y nefrocalcinosis secundaria. En ambos trastornos, por lo general, la hipomagnesemia no es grave y suele ser asintomática, aunque en ocasiones puede desarrollarse tetania debida a hipomagnesemia.

La **hipomagnesemia familiar con hipercalcemia y nefrocalcinosis (síndrome de Michelis-Castrillo)** es un trastorno autosómico recesivo producido por mutaciones en el gen de la paracelina-1, que está localizado en las uniones estrechas de la rama gruesa ascendente del asa de Henle. Los pacientes tienen pérdidas renales graves de magnesio y calcio con hipomagnesemia secundaria y nefrocalcinosis; los niveles séricos de calcio son normales. La insuficiencia renal crónica ocurre con frecuencia durante la infancia. Otras características son cálculos renales, infecciones del tracto urinario, hematuria, aumento de los niveles de PTH, tetania, convulsiones, acidosis tubular renal distal incompleta, hiperuricemia, alteraciones oculares, poliuria y polidipsia. La pérdida renal de magnesio autosómica recesiva sin hipercalcemia se describe con menos frecuencia y su base genética se desconoce.

La **pérdida renal de magnesio autosómica dominante** suele deberse a una mutación negativa-dominante del gen que codifica la subunidad gamma de la Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa y se asocia con hipomagnesemia, aumento de las pérdidas urinarias de magnesio, hipocalciuria y normocalcemia. Hay familias sin ligamiento genético con este locus. Los pacientes pueden presentar convulsiones; la mayoría están asintomáticos a pesar de niveles de magnesio de 0,8-1,5 mg/dl. El **hipoparatiroidismo autosómico dominante** se debe a una mutación activadora en el receptor sensor de calcio, que también detecta los niveles de magnesio en el riñón (cap. 572). El receptor mutado percibe inapropiadamente que los niveles de calcio y magnesio están elevados, dando lugar a pérdidas urinarias de ambos cationes. En caso de existir hipomagnesemia, suele ser leve. Una mutación de un ARN

de transferencia codificado en el ADN mitocondrial se asocia a hipomagnesemia, hipertensión e hipercolesterolemia. La hipomagnesemia aparece de forma ocasional en niños con otros trastornos mitocondriales.

El aporte escaso es una causa infrecuente de hipomagnesemia, aunque se puede ver en niños hospitalizados que sólo reciben líquidos intravenosos sin magnesio. En el **síndrome del hueso hambriento**, que surge con mayor frecuencia tras paratiroidectomía en pacientes con hiperparatiroidismo, el magnesio se introduce en el hueso como resultado de una formación ósea acelerada. Estos pacientes suelen presentar hipocalcemia e hipofosfatemia por el mismo mecanismo. Un mecanismo similar puede producirse durante la **fase de reintroducción de alimentos en la desnutrición proteico-calórica** en niños con una alta utilización de magnesio durante el crecimiento celular, que causa una depleción de las limitadas reservas del paciente. La insulino-terapia estimula la captación de magnesio por las células y en la cetoacidosis diabética, en la que el magnesio corporal total está disminuido debido a las pérdidas osmóticas, ocurre con frecuencia hipomagnesemia. En la **pancreatitis** existe una saponificación del magnesio y del calcio en la grasa necrótica que causa tanto hipomagnesemia como hipocalcemia.

La **hipomagnesemia transitoria en los recién nacidos**, que es a veces idiopática, se ve más comúnmente en lactantes de madres diabéticas, presumiblemente debido a depleción materna por pérdidas osmóticas. Otras enfermedades maternas que causan pérdidas de magnesio predisponen a los lactantes a la hipomagnesemia. Este trastorno es más común en lactantes con crecimiento intrauterino retardado. La hipomagnesemia puede desarrollarse en lactantes recién nacidos que precisan exanguinotransfusiones debido a la captación del magnesio por el citrato de la sangre almacenada (v. cap. 106).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La hipomagnesemia causa secundariamente hipocalcemia debido a la disminución de la liberación de PTH por las glándulas paratiroides y a la disminución de la respuesta tisular a la PTH. Por tanto, este trastorno forma parte del diagnóstico diferencial de hipocalcemia (v. cap. 572). Esto suele ocurrir sólo con niveles de magnesio inferiores a 0,7 mg/dl. Las principales manifestaciones de la hipomagnesemia se deben a la hipocalcemia: tetania, signos de Chvostek y Trousseau positivos y convulsiones. Sin embargo, con hipomagnesemia grave estos mismos signos y síntomas pueden estar presentes a pesar de que haya normocalcemia. La hipocalcemia persistente secundaria a hipomagnesemia es una causa infrecuente de raquitismo.

Muchas causas de hipomagnesemia también producen hipopotasemia. Sin embargo, la hipomagnesemia puede producir pérdida renal de potasio e hipopotasemia que sólo se corrige con aporte de magnesio. Los cambios del ECG con la hipomagnesemia consisten en aplanamiento de las ondas T y prolongación del intervalo ST. Pueden aparecer arritmias casi siempre en el seno de una cardiopatía subyacente.

**DIAGNÓSTICO.** La etiología de la hipomagnesemia se intuye a menudo a partir de la situación clínica. Se deben buscar en los niños enfermedades gastrointestinales, aporte adecuado y enfermedades renales, con especial atención a fármacos que puedan causar pérdidas renales de magnesio. Cuando el diagnóstico es incierto, la evaluación de las pérdidas urinarias de magnesio distingue entre causas renales y extrarrenales. La excreción fraccionada de magnesio se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$EF_{Mg} = (U_{Mg} \times P_{Cr}) / ([0,7 \times P_{Mg}] \times U_{Cr}) \times 100$$

donde  $EF_{Mg}$  = excreción fraccionada de magnesio,  $U_{Mg}$  = concentración urinaria de magnesio,  $P_{Cr}$  = concentración plasmática de creatinina,  $P_{Mg}$  = concentración plasmática de magnesio y  $U_{Cr}$  = concentración de creatinina en orina. La concentración de magnesio en plasma se multiplica por 0,7 porque aproximadamente el 30% está unido a la albúmina y no se filtra en el glomérulo.

La excreción fraccionada de magnesio no se modifica con la edad, pero cambia en función de la concentración sérica de magnesio. La excreción fraccionada de magnesio varía entre el 1 y el 8% en niños con niveles normales de magnesio. En presencia de hipomagnesemia

producida por causas extrarrenales, debe ser baja debido al ahorro por parte del riñón, que suele ser menor del 2%. La fracción de excreción de magnesio está inapropiadamente elevada en el seno de pérdidas renales del ion; los valores son casi siempre mayores del 4% y con frecuencia superiores al 10%. La medición no debería realizarse durante la infusión de magnesio debido a que el aumento brusco del magnesio sérico produce un incremento del magnesio urinario. Otros enfoques para valorar la pérdida de magnesio en la orina son el cálculo de las pérdidas urinarias de magnesio de 24 horas y el cociente entre magnesio urinario y creatinina en orina, siendo ambos variables con la edad.

Las causas genéticas de pérdida renal de magnesio se distinguen en función de la medición de otros electrolitos en suero y en orina. Los niños con síndromes de Gitelman y de Bartter presentan hipopotasemia y alcalosis metabólica.

**TRATAMIENTO.** La hipomagnesemia grave se trata con magnesio parenteral. El sulfato de magnesio se administra a dosis de 25-50 mg/kg (0,05-0,1 ml/kg de una solución al 50%; 2,5-5 mg/kg de magnesio elemento). Se administra en infusión intravenosa lenta, aunque en los recién nacidos se suele administrar por vía intramuscular. La velocidad de administración intravenosa debe reducirse si los pacientes presentan diaforesis, rubefacción o sensación de calor. La dosis se repite a menudo cada 6 horas (cada 8-12 h en recién nacidos) con un total de 2-3 dosis antes de volver a medir la concentración de magnesio en plasma. En niños con insuficiencia renal se emplean dosis más bajas.

El tratamiento a largo plazo se administra habitualmente por vía oral. Los preparados son gluconato de magnesio (5,4 mg de magnesio elemental/100 mg), óxido de magnesio (60 mg de magnesio elemental/100 mg) y sulfato de magnesio (10 mg de magnesio elemental/100 mg). Además, existen preparados de liberación sostenida. Las dosis orales de magnesio deben fraccionarse para evitarlos efectos catárticos colaterales. Las alternativas al magnesio oral son las inyecciones intramusculares y las infusiones nasogástricas nocturnas, ambas diseñadas para minimizar la diarrea. Los suplementos de magnesio se deben usar con precaución en el contexto de insuficiencia renal.

## HIPERMAGNESEMIA

La hipermagnesemia clínicamente significativa es casi siempre secundaria a un aporte excesivo. Es infrecuente, excepto en recién nacidos de madres que reciben aporte intravenoso de magnesio por preeclampsia o eclampsia (v. cap. 106).

**ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.** No existe mecanismo de retroalimentación para prevenir la absorción gastrointestinal de magnesio. Éste se encuentra en grandes cantidades en algunos laxantes, enemas, catárticos empicados para tratar sobredosis y antiácidos. También está presente de forma habitual en nutrición parenteral total, y los recién nacidos pueden recibir altas cantidades a través de la placenta si los niveles maternos son elevados. En general los riñones excretan el exceso de magnesio, pero esta capacidad está disminuida en pacientes con insuficiencia renal crónica. Además, los recién nacidos y lactantes pequeños son vulnerables a la excesiva ingesta de magnesio por su reducido FG. La mayoría de los casos pediátricos no relacionados con la hipermagnesemia materna se produce en lactantes por el uso excesivo de antiácidos o laxantes. La hipermagnesemia leve puede aparecer en la insuficiencia renal crónica, en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar, en la cetoacidosis diabética, en la ingesta de litio, en el síndrome de leche y alcalinos y en el síndrome de lisis tumoral. La hipermagnesemia en la cetoacidosis diabética ocurre a pesar de la intensa depleción intracelular de magnesio debido a pérdidas urinarias; la hipomagnesemia se presenta a menudo tras insulino-terapia.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los síntomas no aparecen habitualmente hasta que el magnesio en plasma es mayor de 4,5 mg/dl. La hipermagnesemia inhibe la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular produciendo hipotonía, hiporreflexia y debilidad; la parálisis

ocurre con altas concentraciones. Los efectos neuromusculares pueden exacerbarse por los antibióticos aminoglucósidos. La depresión directa del sistema nervioso central causa letargo y somnolencia; los lactantes presentan una succión débil. El magnesio elevado se asocia a hipotensión por vasodilatación, que también causa enrojecimiento. La hipotensión puede ser profunda a concentraciones superiores, debido a un efecto directo sobre la función cardíaca. Los cambios en el ECG consisten en prolongación de los intervalos PR, QRS y QT. La hipermagnesemia grave (> 15 mg/dl) causa bloqueo cardíaco completo y parada cardíaca. Otras manifestaciones de la hipermagnesemia son náuseas, vómitos e hipocalcemia.

**DIAGNÓSTICO.** Excepto en el caso de los recién nacidos con exposición a través de la placenta, se necesita un alto índice de sospecha y una buena historia clínica para hacer el diagnóstico. La prevención es esencial; los compuestos que contengan magnesio deben ser utilizados juiciosamente en niños con insuficiencia renal.

**TRATAMIENTO.** La mayoría de los pacientes con función renal normal elimina rápidamente el exceso de magnesio. La hidratación intravenosa y los diuréticos de asa pueden acelerar este proceso. En casos graves, especialmente con insuficiencia renal de base, puede ser necesaria la diálisis. La hemodiálisis actúa con mayor rapidez que la diálisis peritoneal. La exanguinotransfusión es otra alternativa en recién nacidos. Las medidas de soporte consisten en monitorización cardiorrespiratoria, aporte de líquidos y, si es necesario, drogas vasopresoras para la hipotensión y monitorización de los electrolitos. En emergencias agudas, sobre todo en el contexto de manifestaciones neurológicas o cardíacas graves, el uso de 100 mg/kg de gluconato calcico intravenoso tiene una eficacia transitoria.

- Ali A, Walen tik C, Mantych G J, et al: Iatrogenic acute hypermagnesemia after total parenteral nutrition infusion mimicking septic shock syndrome: Two case reports. *Pediatrics* 2003;112:e70-e72.
- Schlingmann KP, Konrad M, Seyberth HW: Genetics of hereditary disorders of magnesium homeostasis. *Pediatr Nephrol* 2004;19:13-25.
- Walder RY, Landau D, Meyer P, et al: Mutation of *rrpm6* causes familial hypomagnesemia with secondary hypocalcemia. *Nat Genet* 2002;31:171-174.
- Wilson FH, Hariri A, Farhi A, et al: A cluster of metabolic defects caused by mutation in a mitochondrial rRNA. *Science* 2004;306:1190-1194.

## 526 • FÓSFORO

Alrededor del 65% del fósforo plasmático forma parte de los fosfolípidos, pero estos compuestos son insolubles en ácidos y no se pueden medir en laboratorios clínicos. Lo que se determina es el contenido en fósforo del fosfato plasmático. El resultado se expresa tanto en forma de fosfato como de fósforo, aunque cuando se usa el término *iAv/o/o* es realmente la concentración de fósforo la que se mide y se informa. El resultado final es que *fosfato* y *fósforo* son términos a menudo intercambiables. Se prefiere el término *ái/wro* en referencia a la concentración plasmática. La conversión desde las unidades utilizadas en Estados Unidos (mg/dl) a mmol/l es sencilla (v. tabla 52-6).

### METABOLISMO DEL FÓSFORO

**CONTENIDO CORPORAL Y FUNCIÓN FISIOLÓGICA.** La mayor parte del fósforo se encuentra en el hueso o es intracelular, y menos del 1% se encuentra en el plasma. En un pH fisiológico existen formas monovalentes y divalentes de fosfato porque el pK de estas formas es 6,8. Aproximadamente el 80% es divalente y el resto monovalente a un pH de 7,4. Un pequeño porcentaje del fosfato plasmático, alrededor de un 15%, se halla unido a proteínas. El resto puede filtrarse por el glomérulo, la mayor parte en forma de fosfato libre y un pequeño porcentaje formando

TABLA 52-8j. Fósforo sérico durante la infancia

| EDAD       | FÓSFORO       |
|------------|---------------|
| 0-5 días   | 4,8-8,2 mg/dl |
| 1-3 años   | 3,8-6,5 mg/dl |
| 4-11 años  | 3,7-5,6 mg/dl |
| 12-15 años | 2,9-5,4 mg/dl |
| 16-19 años | 2,7-4,7 mg/dl |

complejos con calcio, magnesio o sodio. El fosfato es el anión intracelular más abundante, aunque la mayoría forma parte de un compuesto más grande (p. ej., ATP).

La concentración de fósforo varía con la edad más que la de otros electrolitos (tabla 52-8). La explicación teleológica para las altas concentraciones durante la infancia es la necesidad de fósforo para favorecer el crecimiento. Existen variaciones diurnas en la concentración plasmática de fósforo, con un pico durante el sueño.

El fósforo, como componente del ATP y otros trinucleótidos, resulta fundamental para el metabolismo energético de la célula. Es necesario para la síntesis de ácidos nucleicos y constituye un componente de membranas celulares y otras estructuras. Junto con el calcio, el fósforo es un componente esencial del hueso, y es necesario para la mineralización del esqueleto. Hay una importante necesidad de un balance neto positivo de fósforo durante el crecimiento, y el esqueleto en crecimiento es especialmente vulnerable al déficit.

**APORTE.** El fósforo se encuentra fácilmente en los alimentos. La leche y los productos lácteos son las mejores fuentes de fósforo, pero en la carne y el pescado se encuentra también en concentraciones altas. Las verduras tienen más fósforo que las frutas y los cereales. La absorción gastrointestinal es bastante proporcional a la ingesta; se absorbe aproximadamente el 65% del fósforo ingerido, incluida una pequeña cantidad que es secretada. La absorción, que tiene lugar casi exclusivamente en el intestino delgado, ocurre a través de un proceso de difusión paracelular y una vía transcelular regulada por la vitamina D. Sin embargo, el impacto sobre el cambio en la absorción de fósforo causado por esta vitamina es relativamente pequeño comparado con el efecto de las variaciones de la ingesta de fósforo.

**EXCRECIÓN.** A pesar de la amplia variación de la absorción de fósforo en función del aporte oral, la excreción iguala a la ingesta, a excepción de las necesidades para el crecimiento. El riñón regula el equilibrio del fósforo, el cual viene determinado por mecanismos intrarrenales y acciones hormonales sobre la nefrona.

Cerca del 90% del fosfato plasmático se filtra en el glomérulo, aunque existe cierta variación en función de las concentraciones plasmáticas de calcio y fosfato. No hay secreción significativa de fosfato a lo largo de la nefrona. La reabsorción de fosfato ocurre sobre todo en el túbulo proximal, aunque una pequeña cantidad puede ser reabsorbida en el túbulo distal. En general, cerca del 85% de la carga filtrada es reabsorbida. El transporte de fosfato desde la luz tubular hasta las células del túbulo proximal está acoplado al transporte de sodio siguiendo su gradiente químico. Un cotransportador sodio-fosfato media la captación de fosfato por las células del túbulo proximal.

El fósforo de la dieta determina la cantidad de fosfato reabsorbido en las células de la nefrona. Hay cambios agudos y crónicos en la reabsorción de fosfato en función de la ingesta. Muchos de estos cambios parecen estar mediados por mecanismos intrarrenales que son independientes de hormonas reguladoras. La PTH, segregada en respuesta a un calcio plasmático bajo, disminuye la reabsorción de fosfato, aumentando el fosfato urinario. Esto parece tener un efecto mínimo durante la variación fisiológica normal de los niveles de PTH; sin embargo, sí influye en el contexto de cambios patológicos en la síntesis de esta hormona.

El fósforo plasmático bajo estimula la 1- $\alpha$  hidroxilasa en el riñón que convierte la 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol). El calcitriol aumenta la absorción intestinal de fósforo y es necesario para la reabsorción máxima de fosfato en el riñón. El efecto

de un cambio en el calcitriol sobre el fosfato urinario sólo es significativo cuando el nivel de calcitriol es inicialmente bajo, lo que va en contra de un papel del calcitriol en situaciones no patológicas.

Un mediador humoral llamado *fosfatona* inhibe la reabsorción renal de fósforo, dando lugar a fosfatemia e hipofosfatemia en una serie de situaciones patológicas. La fosfatona también inhibe la síntesis de calcitriol en el riñón al reducir la actividad 1- $\alpha$  hidroxilasa. En el raquitismo hipofosfémico autosómico dominante, el factor de crecimiento fibroblástico tipo 23 ha sido identificado como la fosfatona causante de la enfermedad. Otras supuestas fosfatoninas son la proteína 4 relacionada con el receptor/rizz/ec/ y la fosfoglicoproteína de la matriz extracelular. El papel que desempeñan las fosfatoninas en la fisiología normal no está claro.

HIPOFOSFATEMIA

Debido a la amplia variación de las concentraciones fisiológicas de fosforo plasmático, la definición de hipofosfatemia depende de la edad (v. tabla 52-8). El intervalo reflejado en un informe de laboratorio puede estar basado en valores normales para el adulto y, por tanto, ser engañoso en los niños. Por ejemplo, un fósforo sérico de 3 mg/dl, un valor normal en el adulto, es una hipofosfatemia clínicamente significativa en un lactante.

El fósforo plasmático no siempre refleja la reserva corporal total, ya que sólo el 1% del fósforo es extracelular. Por ello, un niño puede presentar un déficit significativo de fósforo a pesar de tener una concentración de fósforo en plasma normal. Esto es especialmente frecuente en afecciones en las que se produce desplazamiento de fósforo desde el espacio intracelular.

**ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.** Varios mecanismos pueden causar hipofosfatemia (tabla 52-9). Un desplazamiento transcelular de fósforo hacia el interior de las células ocurre en procesos que estimulan la utilización celular de fósforo (p. ej., la glucólisis). En general, esto sólo produce un descenso leve y transitorio del fósforo en plasma, pero si existe déficit de fósforo intracelular, el fósforo plasmático puede disminuir de manera significativa dando lugar a síntomas de hipofosfatemia aguda. La infusión de glucosa estimula la liberación de insulina, lo que lleva a la entrada de glucosa y fósforo al interior de las células. El fósforo se utiliza entonces durante la glucólisis y otros procesos metabólicos. Un fenómeno similar puede ocurrir durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética, y estos pacientes suelen tener una depleción de fósforo debido a pérdidas urinarias de éste. La **reintroducción de alimentos** en pacientes con malnutrición proteico-calórica da lugar a anabolismo, lo que ocasiona una demanda celular significativa de fósforo. El aumento de la captación de fósforo para ser incorporado a los nuevos compuestos sintetizados que lo contienen causa hipofosfatemia, que puede ser grave y sintomática. La hipofosfatemia tras la reintroducción de alimentos ocurre con frecuencia durante el tratamiento de la anorexia nerviosa. Puede producirse durante el tratamiento de niños con malnutrición por cualquier causa, como la fibrosis quística, la enfermedad de Crohn, quemaduras, abandono, infección crónica o inanición. La hipofosfatemia suele tener lugar durante los primeros 5 días posteriores a la reanudación de la alimentación y se previene mediante un aumento gradual de la nutrición con suplementos adecuados (v. cap. 43). La nutrición parenteral total sin el fósforo adecuado puede dar lugar a hipofosfatemia.

El fósforo se desplaza hacia el espacio intracelular durante la alcalosis respiratoria y durante la recuperación de una acidosis respiratoria. Un descenso agudo de la concentración de dióxido de carbono, al aumentar el pH intracelular, estimula la glucólisis, dando lugar a la utilización intracelular de fósforo e hipofosfatemia. Como la alcalosis metabólica tiene menos efecto sobre el pH intracelular (el dióxido de carbono difunde a través de las membranas celulares mucho más rápido que el bicarbonato), hay un mínimo desplazamiento transcelular del fósforo con la alcalosis metabólica.

Los **tumores** que crecen con rapidez, como las leucemias y los linfomas, pueden dar lugar a una significativa utilización de fósforo y a hipofosfatemia. Un fenómeno similar puede ocurrir durante la reconstitución hematopoyética que sigue a un trasplante de médula

**TABLA 52-9. Causas de hipofosfatemia****DESPLAZAMIENTOS TRANSCELULARES**

Infusión de glucosa  
Insulina  
Realimentación  
Nutrición parenteral total  
Alcalosis respiratoria  
Crecimiento tumoral  
Trasplante de médula ósea  
Síndrome de hueso hambriento

**DISMINUCIÓN DEL APORTE**

Nutricional  
Lactantes prematuros  
Fórmula con bajo contenido en fósforo  
Antiácidos y otros quelantes de fósforo

**PÉRDIDAS RENALES**

Hiperparatiroidismo  
Péptido relacionado con la hormona paratiroidea  
Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (MIM 307800)  
Osteomalacia inducida por tumor  
Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (MIM 193100)  
Síndrome de Fanconi  
Enfermedad de Dent (MIM 300009)  
Raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia (MIM 241530)  
Hipofosfatemia debida a mutaciones del cotransportador de sodio-fosfato (MIM 182309)  
Expansión de volumen y líquidos intravenosos  
Acidosis metabólica  
Diuréticos  
Glucosuria  
Glucocorticoides  
Trasplante renal

**MULTIFACTORIAL**

Déficit de vitamina D  
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 1 (MIM 264700)  
Raquitismo dependiente de vitamina D tipo 2 (MIM 277440)  
Alcoholismo  
Sepsis  
Diálisis

MIM hace referencia al número de la base de datos de la herencia mendeliana en el ser humano  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>)

ósea. En el **síndrome del hueso hambriento** el hueso capta con avidez fósforo, junto con calcio y magnesio, lo que puede producir déficit plasmático de los tres iones. Este síndrome es más frecuente tras paratiroidectomía por hiperparatiroidismo debido a que el estímulo para la disolución de hueso es eliminado de forma aguda, pero la síntesis de hueso continúa.

La deficiencia nutricional de fósforo es poco frecuente, ya que la mayoría de los alimentos lo contiene. Sin embargo, los lactantes son especialmente susceptibles debido a su alta demanda de fósforo necesaria para el crecimiento, sobre todo del esqueleto. Los lactantes de muy bajo peso al nacer tienen un crecimiento del esqueleto especialmente rápido y pueden desarrollar déficit de fósforo y raquitismo si son alimentados con leche materna o con fórmula para lactantes a término. Hay también un déficit relativo de calcio. Un aporte adicional de calcio y fósforo, utilizando complementos con la leche materna o una fórmula especial para prematuros, evita esta complicación. El déficit de fósforo, en ocasiones concomitante con déficit de calcio y vitamina D, ocurre en lactantes a los que no se les da suficiente leche o que reciben un sustituto de la leche nutricionalmente inadecuado.

Los **antiácidos** que contienen hidróxido de aluminio se unen al fósforo de la dieta y al fósforo secretado y evitan su absorción. Ello puede causar déficit de fósforo y raquitismo en niños en plena etapa de desarrollo. Un mecanismo similar causa hipofosfatemia en pacientes tratados en exceso por hiperfosfatemia con quelantes del fósforo. En niños con insuficiencia renal, que en general tienen hiperfosfatemia, la adición de la diálisis a los quelantes del fósforo aumenta el riesgo de hipofosfatemia iatrogénica. Esta complicación, más común en lactantes, puede empeorar la osteodistrofia renal.

Las pérdidas renales excesivas de fósforo ocurren en varios trastornos, tanto adquiridos como hereditarios. Debido a que la PTH inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal, el **hiperparatiroidismo** produce hipofosfatemia (v. cap. 574). Sin embargo, la manifestación clínica predominante es la hipercalcemia, y la hipofosfatemia suele ser asintomática. El nivel de fósforo en el hiperparatiroidismo no es excesivamente bajo y no existe una pérdida continua de fósforo, porque se alcanza un nuevo equilibrio estacionario con el nuevo nivel plasmático más bajo de fósforo. La excreción renal, por tanto, no excede de forma crónica a la ingesta. Algunas enfermedades malignas producen en ocasiones un péptido relacionado con la PTH, que provoca los mismos efectos que esta hormona y causa hipofosfatemia e hipercalcemia.

En el **raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X** hay pérdida urinaria de fósforo e hipofosfatemia (v. cap. 48). La **osteomalacia inducida por tumores** es un raro trastorno que remeda clínicamente al raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, excepto en que no es hereditario. La resección del tumor es curativa. Este trastorno ha sido visto en ocasiones en pacientes con síndrome de nevus epidérmico, neurofibromatosis y displasia fibrosa. El **raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante** se produce por una mutación que evita la degradación del factor de crecimiento fibroblástico tipo 23. Los altos niveles de esta fosfatona provocan pérdida renal de fósforo, hipofosfatemia, niveles inapropiadamente normales de 1,25-dihidroxivitamina D y raquitismo.

El **síndrome de Fanconi** es un defecto generalizado del túbulo proximal que provoca una pérdida urinaria de bicarbonato, fósforo, aminoácidos, ácido úrico y glucosa (v. cap. 529). Las secuelas clínicas se deben a la acidosis metabólica y a la hipofosfatemia. En niños, una enfermedad genética subyacente, en general la cistinosis, causa a menudo síndrome de Fanconi, pero puede ser secundario a varios tóxicos y enfermedades adquiridas. Algunos pacientes presentan un síndrome de Fanconi incompleto, y la pérdida de fósforo puede ser una de sus manifestaciones. La hipofosfatemia de este síndrome se asocia generalmente a raquitismo y no suele causar hipofosfatemia aguda sintomática.

La **enfermedad de Dent**, un trastorno ligado al cromosoma X debido a un canal de cloruro defectuoso, puede producir pérdida renal de fósforo e hipofosfatemia, aunque esto no suele estar presente en la mayoría de los casos. Otras posibles manifestaciones de esta enfermedad son proteinuria tubular, hipercalcemia, nefrolitiasis, raquitismo e insuficiencia renal crónica. El **raquitismo hipofosfatémico con hipercalcemia** es un trastorno raro, descrito sobre todo en personas emparentadas de Oriente Medio. Las mutaciones del cotransportador de sodio-fosfato causan hipofosfatemia, y puede haber complicaciones como nefrolitiasis y osteoporosis; el trastorno es autosómico dominante.

La acidosis metabólica inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal; además, produce un desplazamiento transcelular de fósforo fuera de las células debido al catabolismo intracelular. Este fósforo liberado se pierde después en la orina, dando lugar a una depleción de fósforo significativa, incluso aunque el fósforo plasmático sea normal. Esto suele ocurrir en la cetoacidosis diabética, en la que la pérdida renal de fósforo se ve aumentada por la diuresis osmótica. Con la corrección de la acidosis metabólica y la administración de insulina, que dan lugar a un desplazamiento transcelular de fósforo al interior de las células, se produce un descenso marcado del fósforo plasmático.

La expansión de volumen de cualquier etiología, como el hiperaldosteronismo o el SIADH, inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal. Esto ocurre también con la administración de líquidos intravenosos a alto flujo. Los diuréticos tiazídicos y de asa pueden aumentar la excreción renal de fósforo, pero esto rara vez es clínicamente significativo. La glucosuria y los glucocorticoides inhiben la conservación renal de fósforo. La hipofosfatemia es frecuente tras el trasplante renal debido a pérdidas urinarias de fósforo. Las posibles explicaciones son la preexistencia de hiperparatiroidismo secundario\* por la insuficiencia renal crónica, tratamiento con glucocorticoides y estimulación de fosfatonas antes del trasplante. La hipofosfatemia se resuelve generalmente en pocos meses.

Tanto las causas adquiridas como las congénitas de **deficit de vitamina D** se asocian con hipofosfatemia (v. cap. 48). La patogenia es



multifactorial. El déficit de vitamina D, que disminuye la absorción intestinal de calcio, causa hiperparatiroidismo secundario que conduce a un aumento de la pérdida urinaria de fósforo. La ausencia de vitamina D disminuye la absorción intestinal de fósforo y reduce de forma directa la reabsorción renal de fósforo. La manifestación clínica dominante es el raquitismo, aunque algunos pacientes presentan una debilidad muscular que puede estar relacionada con la deficiencia de fósforo.

El alcoholismo es la causa más común de hipofosfatemia grave en los adultos. Afortunadamente, muchos de los factores de riesgo que predisponen a los alcohólicos adultos a la hipofosfatemia no suelen estar presentes en los adolescentes (p. ej., malnutrición, abuso de antiácidos, episodios recurrentes de cetoacidosis diabética). La hipofosfatemia ocurre a menudo en la sepsis, aunque el mecanismo no está claro. La hemodiálisis agresiva y prolongada, como la utilizada para el tratamiento de la ingesta de metanol o etilenglicol, puede producir hipofosfatemia.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Existen manifestaciones agudas y crónicas de hipofosfatemia. El raquitismo se produce en niños con déficit prolongado de fósforo. Las características clínicas del raquitismo se describen en el capítulo 48.

La hipofosfatemia grave, típicamente inferior a 1-1,5 mg/dl, puede afectar a cualquier órgano corporal porque el fósforo tiene un papel crítico en el mantenimiento de la energía celular adecuada. El fósforo es un componente del ATP y es necesario para la glucólisis. Con un fósforo inadecuado, los niveles de 2,3-difosfoglicerato de los eritrocitos disminuyen, alterando la liberación de oxígeno a los tejidos. La hipofosfatemia grave puede producir hemólisis y disfunción de los leucocitos. La hipofosfatemia crónica causa debilidad muscular proximal y atrofia. En la unidad de cuidados intensivos, el déficit de fósforo puede retardar la retirada del respirador o causar insuficiencia respiratoria aguda. La **rabdomiólisis** es la complicación más común de la hipofosfatemia aguda, generalmente en el contexto de un desplazamiento transcelular agudo de fósforo al interior de las células en un niño con depleción crónica de fósforo (p. ej., anorexia nerviosa). La rabdomiólisis es en cierto modo protectora en tanto existe liberación celular de fósforo. Otras manifestaciones de la hipofosfatemia grave son disfunción cardíaca y síntomas neurológicos, como temblor, parestesias, ataxia, convulsiones, delirio y coma.

**DIAGNOSTICO.** La historia clínica y los datos básicos de laboratorio sugieren a menudo la etiología de la hipofosfatemia. La historia clínica debe investigar la nutrición, los fármacos y los trastornos familiares. La hipofosfatemia y el raquitismo en niños pequeños por lo demás sanos sugieren un defecto genético de la conservación renal de fósforo, síndrome de Fanconi, uso inapropiado de antiácidos, mala nutrición, déficit de vitamina D o un defecto genético en el metabolismo de esta vitamina. En el síndrome de Fanconi suele haber acidosis metabólica, glucosuria, aminoaciduria y bajo ácido úrico en plasma. La medición de la 25-hidroxivitamina D y la 1,25-dihidroxivitamina D del calcio y la PTH diferencia los diversos trastornos que cursan con déficit de vitamina D del raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X. El hiperparatiroidismo se distingue con facilidad por la presencia de PTH y de niveles de calcio en plasma elevados.

**TRATAMIENTO.** El nivel plasmático de fósforo, la presencia de síntomas, la probabilidad de depleción crónica y la presencia de pérdidas continuas marcan el enfoque terapéutico. La hipofosfatemia leve no requiere tratamiento, a menos que la situación clínica sugiera la presencia de depleción crónica de fósforo o que haya pérdidas persistentes. El fósforo oral puede producir diarrea, por lo que las dosis deben fraccionarse. El tratamiento intravenoso es eficaz en pacientes que tienen déficit grave o que no toleran la medicación oral. El fósforo intravenoso se encuentra disponible como fosfato sódico o fosfato potásico; la elección se basa habitualmente en el nivel plasmático de potasio del paciente. Las dosis iniciales son de 0,08-0,16 mmol/kg a pasar en 6 horas. Los preparados orales de fósforo están disponibles con cantidades variables de sodio y potasio. Esta es una consideración importante, porque algunos pacientes pueden no tolerar la carga de potasio, mientras que el suplemento de éste puede ser útil en enfermedades como el síndrome de

Fanconi o la malnutrición. Las dosis orales de mantenimiento son de 2-3 mmol/kg, fraccionadas.

La única intervención necesaria en lactantes con aporte inadecuado es el aumento de fósforo en la dieta. También otros pacientes pueden beneficiarse de este aumento de fósforo, que se adquiere con facilidad en productos lácteos. Se deben suprimir los antiácidos quelantes de fósforo en pacientes con hipofosfatemia. Algunas enfermedades requieren tratamiento específico. Por ejemplo, los suplementos de vitamina D, y no de fósforo, constituyen el tratamiento fundamental en el déficit nutricional de vitamina D. El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X se suele tratar mediante una combinación de 1,25-dihidroxivitamina D y fósforo oral.

## HIPERFOSFATEMIA

**ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.** La insuficiencia renal es la causa más común de hiperfosfatemia y su gravedad es proporcional al grado de deterioro de la función renal (v. cap. 535). Esto ocurre porque la absorción gastrointestinal de la amplia ingesta de fósforo en la dieta no está regulada y los riñones en general excretan este fósforo. A medida que se deteriora la función renal, el descenso de la reabsorción de fósforo, parcialmente mediado por el aumento de los niveles de PTH, puede verse compensado. Cuando la función renal es inferior a un 30% de la normal, suele aparecer hiperfosfatemia, aunque la ingesta de fósforo en la dieta tiene un efecto de modulación significativo. Muchas de las otras causas de hiperfosfatemia tienen más posibilidad de aparecer en el contexto de insuficiencia renal (tabla 52-10).

El contenido celular de fósforo es alto en relación con el fósforo plasmático, y la lisis celular puede liberar cantidades sustanciales de fósforo. Esta es la causa de la hiperfosfatemia en el **síndrome de lisis tumoral**, la **rabdomiólisis** y la **hemólisis aguda**. Estos trastornos provocan además una liberación concomitante de potasio y un riesgo de hiperpotasemia. La hiperuricemia y la hipocalcemia son características adicionales de la lisis tumoral y de la rabdomiólisis, mientras que la hiperbilirrubinemia indirecta y los niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) están a menudo presentes en la hemólisis. Un aumento de la creatinina fosfoquinasa (CPK) es sugerente de rabdomiólisis. Durante la acidosis láctica o la cetoacidosis diabética, se produce una disminución de la utilización del fósforo por parte de las células y el fósforo se desplaza al espacio extracelular. Esto se resuelve al corregir el problema subyacente y, sobre todo en la cetoacidosis diabética, en que los pacientes pueden sufrir hipofosfatemia como resultado de la pérdida renal previa de fósforo.

La excesiva ingesta de fósforo es especialmente peligrosa en niños con insuficiencia renal. Los recién nacidos tienen mayor riesgo porque su función renal en general se encuentra disminuida durante los primeros meses de vida. Además, se les pueden administrar de forma

TABLA 52-10. Causas de hiperfosfatemia

### DESPLAZAMIENTOS TRANSCELULARES

Síndrome de lisis tumoral  
Rabdomiólisis  
Hemólisis aguda  
Cetoacidosis diabética y acidosis láctica

### AUMENTO DEL APORTE

Enemas y laxantes  
Leche de vaca en lactantes  
Tratamiento de la hipofosfatemia  
Intoxicación por vitamina D

### EXCRECIÓN DISMINUIDA

Insuficiencia renal  
Hipoparatiroidismo o pseudohipoparatiroidismo (MIM 146200/603233/103580/241410/203330)  
Acromegalia  
Hipertiroidismo  
Calciocosis tumoral con hiperfosfatemia (MIM 211900)

MIM hace referencia al número de la base de datos de la herencia mendeliana en el ser humano (<http://iawmncbl.mim.nir.gov/Omim/>).

errónea dosis de fósforo indicadas para niños más grandes o adultos. Los lactantes alimentados con leche de vaca, que tiene un mayor contenido en fósforo que la leche materna o la fórmula, pueden desarrollar hiperfosfatemia. Algunos **enemas rápidos** tienen un alto contenido en fósforo que puede ser absorbido, sobre todo en caso de fleo. Los lactantes y niños con enfermedad de Hirschsprung son especialmente vulnerables. Suele haber hipernatremia asociada debido a la absorción de sodio y a la pérdida de agua por diarrea. Los laxantes de fósforo sódico pueden producir hiperfosfatemia si la dosis es excesiva o si hay insuficiencia renal. La hiperfosfatemia puede ocurrir en niños que reciben un tratamiento demasiado agresivo para la hipofosfatemia. La intoxicación por vitamina D produce una excesiva absorción gastrointestinal tanto de calcio como de fósforo, y la supresión de la PTH por la hipercalcemia disminuye la excreción renal de fósforo.

La ausencia de PTH en el **hipoparatiroidismo** o la falta de respuesta a esta hormona en el **seudoparatiroidismo** producen hiperfosfatemia debido a un aumento en la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal del riñón (v. caps. 573 y 574). La hipocalcemia asociada es responsable de los síntomas clínicos. La hiperfosfatemia en el hipertiroidismo o en la acromegalia suele ser leve. Es secundaria a un aumento de la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal debido a los efectos de la tiroxina o la hormona del crecimiento. El exceso de tiroxina puede producir también reabsorción asea, que puede contribuir a la hiperfosfatemia y causar hipercalcemia. Los pacientes con **calcinosis tumoral familiar** (un raro trastorno autosómico recesivo) tienen hiperfosfatemia por una disminución renal de la excreción de fosfato y calcificaciones heterotópicas. La enfermedad puede ser secundaria a mutaciones en los genes de una glucosiltransferasa o de la fosfatona factor 23 de crecimiento fibroblástico.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las principales consecuencias clínicas de la hiperfosfatemia son la hipocalcemia y las calcificaciones sistémicas. Es probable que la hipocalcemia se deba al depósito tisular de sales de calcio-fósforo, a la inhibición de la producción de 1,25-dihidroxitamina D y a la disminución de la reabsorción ósea. La hipocalcemia sintomática ocurrirá con mayor probabilidad cuando el fósforo aumente rápidamente o cuando estén presentes trastornos que predispongan a la hipocalcemia (p. ej., insuficiencia renal crónica, rabdomiólisis). La calcificación sistémica se produce porque se sobrepasa la solubilidad del calcio y del fósforo en el plasma. Se piensa que esto ocurre cuando el producto calcio plasmático x fósforo plasmático, medidos ambos en mg/dl, es superior a 70. Desde el punto de vista clínico, esto suele ser aparente en la conjuntiva, donde se manifiesta como sensación de cuerpo extraño, eritema e inyección conjuntival. La hipoxia por la calcificación pulmonar y la insuficiencia renal por la nefrocalcinosis constituyen manifestaciones más graves.

**DIAGNOSTICO.** Es necesario determinar la creatinina plasmática y el BUN en cualquier paciente con hiperfosfatemia. La historia clínica se debe centrar en la ingesta de fósforo y en la presencia de enfermedades crónicas que puedan causar hiperfosfatemia. Puede estar indicada la determinación del potasio, ácido úrico, calcio, LDH, bilirrubina y CPK en caso de sospecha de rabdomiólisis, lisis tumoral o hemólisis. Con hiperfosfatemia leve e hipocalcemia significativa, la determinación del nivel sérico de PTH sirve para distinguir entre hipoparatiroidismo y pseudoparatiroidismo.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de la hiperfosfatemia aguda depende de su gravedad y de la causa. La hiperfosfatemia leve en un paciente con una función renal razonable se resuelve sola, aunque también puede acelerarse el proceso restringiendo el fósforo en la dieta. Si la función del riñón no está deteriorada, los líquidos intravenosos pueden mejorar la excreción renal de fósforo. En casos de hiperfosfatemia más significativa o en una situación como la lisis tumoral o la rabdomiólisis, en la que la generación endógena de fósforo es probable que continúe, la asociación de algún quelante oral de fósforo evita la absorción del fósforo de la dieta y puede eliminar fósforo del organismo uniéndose al que es normalmente secretado y absorbido en el tracto gastrointestinal. Los quelantes del fósforo son más eficaces cuando

se administran con la comida. Los que contienen hidróxido de aluminio son especialmente eficaces, pero el carbonato cálcico es una buena alternativa y puede preferirse si hay que tratar una hipocalcemia concomitante. La preservación de la función renal, por ejemplo con diuresis elevada en la rabdomiólisis o en la lisis tumoral, es una ayuda significativa, porque permite la excreción continua de fósforo. Si la hiperfosfatemia no responde al tratamiento conservador, en especial si se desarrolla insuficiencia renal, puede ser necesaria la diálisis para aumentar la eliminación de fósforo.

La restricción de fósforo en la dieta es necesaria para aquellas enfermedades que ocasionan hiperfosfatemia crónica. Sin embargo, dichas dietas suelen ser difíciles de seguir debido a la abundancia de fósforo en diversos alimentos. La restricción en la dieta es a menudo suficiente en enfermedades como el hipoparatiroidismo o la insuficiencia renal leve. Para la hiperfosfatemia más problemática, como en casos de insuficiencia renal moderada y nefropatía terminal, los quelantes del fósforo suelen ser necesarios. Éstos incluyen el carbonato cálcico, el acetato de calcio y el hidrocloreto de sevelamer. Los quelantes del fósforo que contienen aluminio ya no se usan en la insuficiencia renal crónica debido al riesgo de toxicidad por aluminio. Este riesgo es especialmente alto si el paciente toma también citrato oral, que aumenta la absorción gastrointestinal de aluminio. La diálisis elimina directamente fósforo de la sangre en la nefropatía terminal, pero es sólo un tratamiento añadido a la restricción de la dieta y a los quelantes de fósforo, ya que la eliminación de éste por la diálisis no es lo suficientemente eficaz como para mantener una ingesta normal con la dieta.

- Bener-Pages A, Orlik P, Strom T M, et al: An fgf23 missense mutation causes familial tumoral calcinosis with hyperphosphatemia. *Hum Mol Genet* 2005;14:385-390.
- Blumsohn A: What have we learnt about the regulation of phosphate metabolism? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:397-401.
- Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, et al: fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and x-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003;348:1656-1663.
- Ornstein RM, Golden NH, Jacobson MS, et al: Hypophosphatemia during nutritional rehabilitation in anorexia nervosa: Implications for refeeding and monitoring. *J Adolesc Health* 2003;32:83-88.
- Schiavi SC, Kumar R: The phosphatonin pathway: New insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004;65:1-14.
- Tenckhoff HS, Murer H: Disorders of renal tubular phosphate transport. *Am Soc Nephrol* 2003;14:240-248.
- Topaz O, Shurman DL, Bergman R, et al: Mutations in GALNT3, encoding a protein involved in O-linked glycosylation, cause familial tumoral calcinosis. *Nat Genet* 2004;36:579-581.
- Uckan D, Cetin M, Dida A, et al: Hypophosphatemia and hypouricemia in pediatric allogeneic bone marrow transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2003;7:98-101.

## 52.7 • EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO

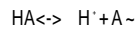
### FISIOLOGÍA ACIDOBÁSICA

**INTRODUCCIÓN Y TERMINOLOGÍA.** Las enzimas celulares y otros procesos metabólicos funcionan de manera óptima a un pH normal, por lo que es necesario un estrecho control del mismo. Los trastornos crónicos leves del estado acidobásico pueden interferir con el crecimiento y desarrollo normal, mientras que los cambios agudos graves del pH pueden ser mortales. El control del equilibrio acidobásico depende de los riñones, los pulmones y de los tampones intra y extracelulares.

Un pH normal oscila entre 7,35 y 7,45. Existe una relación inversa entre el pH y la concentración de iones hidrógeno. Cuando esta última desciende, el pH aumenta, y cuando la concentración aumenta, el pH

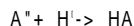
desciende. A un pH de 7,40, la concentración de iones hidrógeno es de 40 nanomoles/l. En «miraste, una concentración de sodio sérica normal, 140 mEq/l, es más de 1 millón de veces mayor. El mantenimiento de un pH normal es necesario porque los iones hidrógeno son muy reactivos y tienen una tendencia especial a combinarse con proteínas, alterando su función.

Un **ácido** es una sustancia que libera («dona») un ion hidrógeno ( $H^+$ ). Una base es una sustancia que acepta un ion hidrógeno. Un ácido (HA) puede disociarse en un ion hidrógeno y una base conjugada ( $A^-$ ):

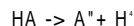


Un ácido fuerte está altamente disociado; así, en esta reacción hay poca cantidad de HA. Un ácido débil se encuentra poco disociado; no todos los iones hidrógeno son liberados de un HA.  $A^-$  actúa como una base cuando la reacción química de arriba se desplaza hacia la izquierda. Estas reacciones están en equilibrio. Cuando se añade HA al sistema, hay disociación de parte de HA hasta que las concentraciones de  $H^+$  y  $A^-$  aumenten lo suficiente como para alcanzar un nuevo equilibrio. La adición de iones hidrógeno da lugar a un descenso de  $A^-$  y a un aumento de HA. La adición de  $A^-$  produce una disminución de iones hidrógeno y un aumento de HA.

Los **tampones** o **amortiguadores** son sustancias que atenúan el cambio en el pH que ocurre cuando se añaden ácidos o bases al organismo. Dada la extremadamente baja concentración de iones hidrógeno en el cuerpo a un pH fisiológico, sin tampones una pequeña cantidad de iones hidrógeno podría causar un descenso muy marcado del pH. Los tampones evitan el descenso del pH uniéndose a los iones hidrógeno añadidos:



El aumento en la concentración de iones hidrógeno desplaza esta reacción a la derecha. De forma similar, cuando se añaden bases al organismo, los tampones evitan el aumento del pH liberando iones hidrógeno:



Los mejores tampones son ácidos y bases débiles. Ello se debe a que un tampón actúa mejor cuando está disociado al 50% (p. ej., la mitad HA y la mitad  $A^-$ ). El pH al cual el tampón está disociado al 50% es el pK de un tampón. Los mejores tampones fisiológicos tienen un pK cercano a 7,40. La concentración de un tampón y su pK determinan su eficacia (capacidad de tamponamiento). Cuando el pH es menor que el pK de un tampón, hay más HA que  $A^-$ . A un pH mayor que el pK, hay más  $A^-$  que HA.

**TAMPONES FISIOLÓGICOS.** Los tampones bicarbonato y no bicarbonato protegen al organismo frente a cambios intensos de pH. El **sistema tampón de bicarbonato** se monitoriza clínicamente de manera rutinaria. Este sistema se basa en la relación existente entre el dióxido de carbono ( $CO_2$ ) y el bicarbonato (HCCV):



El dióxido de carbono actúa como un ácido, el cual, tras combinarse con el agua, libera un ion hidrógeno; el bicarbonato actúa como su base conjugada, aceptando un ion hidrógeno. El pK de esta reacción es 6,1. La ecuación de Henderson-Hasselbalch expresa la relación entre pH, pK y las concentraciones de un ácido y su base conjugada. Esta relación es válida para cualquier tampón. La ecuación de Henderson-Hasselbalch para el bicarbonato y el dióxido de carbono es:

$$pH = 6,1 + \log [HCO_3^- / [CO_2]]$$

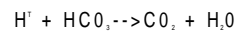
La ecuación de Henderson-Hasselbalch para el sistema tampón del bicarbonato tiene tres variables: pH,  $[HCCV]$  y  $[CO_2]$ . Por ello, si se conocen dos de estas tres variables se puede calcular la tercera. Al usar la ecuación de Henderson-Hasselbalch es importante que el dióxido de carbono y el bicarbonato se presenten en las mismas unidades. El dióxido de carbono se expresa clínicamente en mmHg y debe multiplicar-

se por su constante de solubilidad, 0,03 mmol/l/mmHg, antes de usar la ecuación de Henderson-Hasselbalch. La manipulación matemática de esta ecuación da lugar a la siguiente relación:

$$[H^+] = 24 \times PCO_2 / [HCO_3^-]$$

A una concentración normal de iones hidrógeno de 40 nanomoles (pH 7,40), la  $PCO_2$ , que se expresa en mmHg en esta ecuación, es 40 cuando la concentración de bicarbonato es 24 mEq/l. Esta ecuación pone de manifiesto que la concentración de iones hidrógeno, y por tanto el pH, pueden determinarse a partir del cociente entre la  $PCO_2$  y la concentración de bicarbonato.

El sistema tampón del bicarbonato es muy eficaz debido a la alta concentración de bicarbonato en el cuerpo (24 mEq/l) y al hecho de que éste es un sistema abierto. El resto de los tampones corporales se encuentran en un sistema cerrado. El sistema tampón del bicarbonato es abierto porque los pulmones aumentan la excreción de dióxido de carbono cuando se incrementa la concentración sanguínea de dióxido de carbono. Cuando se añade ácido al organismo tiene lugar la siguiente reacción:



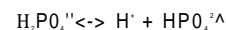
En un sistema cerrado el  $CO_2$  aumentaría. La mayor concentración de  $CO_2$  conduciría a un aumento en la reacción inversa:



Esto incrementaría la concentración de iones hidrógeno, limitando la capacidad de tamponamiento del bicarbonato. Sin embargo, como los pulmones eliminan el exceso de dióxido de carbono, la reacción inversa no aumenta; ello mejora la capacidad de tamponamiento del bicarbonato. El mismo principio rige la adición de bases porque el pulmón disminuye la eliminación de dióxido de carbono evitando la disminución del nivel de éste. La ausencia de cambio en la concentración de  $CO_2$  aumenta de forma considerable la capacidad de tamponamiento del sistema del bicarbonato.

Los **tampones no bicarbonato** son las proteínas, el fosfato y el hueso. Los tampones proteicos son proteínas extracelulares, en su mayoría albúmina, y proteínas intracelulares, como la hemoglobina. Las proteínas son tampones eficaces en gran parte debido a la presencia del aminoácido histidina, que tiene una cadena lateral que puede unir o liberar iones hidrógeno. El pK de la histidina varía un poco dependiendo de su posición en la molécula proteica, pero su pK medio es de aproximadamente 6,5, bastante parecido a un pH normal (7,4) para hacer que la histidina sea un tampón eficaz. La hemoglobina y la albúmina tienen 34 y 16 moléculas de histidina, respectivamente.

El fosfato puede unir hasta 3 moléculas de hidrógeno, de manera que puede existir en forma de  $PO_4^{3-}$ ,  $HPCvH_2PO_4^{2-}$ ,  $H_2PO_4^-$ . Sin embargo, a un pH fisiológico, la mayor parte del fosfato existe en forma de  $HP0_4^{2-}$  o  $H_2PCV^-$ . El  $H_2PO_4^-$  es un ácido y el  $HP0_4^{2-}$  es su base conjugada:



El pK de esta reacción es 6,8, por lo que el fosfato es un tampón eficaz. La concentración de fosfato en el espacio extracelular es relativamente baja, lo que limita la capacidad global de tampón del fosfato; es menos importante que la albúmina. Sin embargo, el fosfato se encuentra a una concentración más alta en la orina, donde constituye un tampón significativo. En el espacio intracelular, la mayor parte del fosfato está unida covalentemente a moléculas orgánicas (p. ej., ATP), pero todavía actúa como un tampón eficaz.

El hueso es un tampón importante; actúa como base -está compuesto por sustancias como el bicarbonato sódico y el carbonato cálcico- y por ello su disolución da lugar a liberación de bases. Ello puede tamponar una carga de ácido, aunque a expensas de la densidad ósea si tiene lugar durante un período prolongado. Por el contrario, la formación de hueso, al consumir bases, ayuda a tamponar un exceso de bases.

Clínicamente se mide el pH extracelular, pero es el pH intracelular el que afecta a la función de la célula. Es innecesario medir el pH intrace-

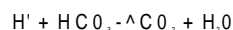
lular porque sus cambios van en paralelo a las variaciones del pH extracelular. Sin embargo, el cambio del pH intracelular tiende a ser menor que el producido en el extracelular, debido a la mayor capacidad de tamponamiento del espacio intracelular.

## EQUILIBRIO ACIDOBÁSICO NORMAL

Los pulmones y los riñones mantienen un equilibrio acidobásico normal. El dióxido de carbono generado durante el metabolismo normal es un ácido débil. Los pulmones evitan un aumento de la presión parcial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{Pco}_2$ ) en la sangre al eliminar el  $\text{CO}_2$  que produce el organismo. La producción de  $\text{CO}_2$  varía en función de las necesidades metabólicas del organismo y aumenta, por ejemplo, con la actividad física. La rápida respuesta pulmonar a los cambios de la concentración de  $\text{CO}_2$  ocurre a través de una detección central de la  $\text{PCO}_2$  y el consiguiente aumento o disminución de la ventilación para mantener una  $\text{Pco}_2$  normal (35-45 mmHg). Un aumento de la ventilación disminuye la  $\text{Pco}_2$  y una disminución de la ventilación la aumenta.

Los riñones excretan ácidos endógenos. Un adulto produce normalmente 1-2 mEq/kg/24 horas de iones hidrógeno. Los niños producen en general 2-3 mEq/kg/24 horas de iones hidrógeno. Las tres fuentes principales de iones hidrógeno son el metabolismo de las proteínas de la dieta, el metabolismo incompleto de los carbohidratos y la grasa y las pérdidas de bicarbonato en las heces. Como el metabolismo de las proteínas genera iones hidrógeno, la producción endógena de ácido varía con la ingesta proteica. La oxidación completa de los carbohidratos y la grasa a dióxido de carbono y agua no genera iones hidrógeno; los pulmones eliminan el dióxido de carbono. Sin embargo, el metabolismo incompleto de los hidratos de carbono y las grasas produce iones hidrógeno. Por ejemplo, el metabolismo incompleto de la glucosa puede generar ácido láctico y el metabolismo incompleto de los triglicéridos puede producir cetoácidos como el ácido  $\beta$ -hidroxibutírico o el ácido acetoacético. Siempre existe cierto metabolismo basal incompleto que contribuye a la producción endógena de ácido. Esto aumenta en situaciones patológicas, como la acidosis láctica o la cetoacidosis diabética. La pérdida de bicarbonato en las heces es la tercera fuente en importancia de producción endógena de ácido. El estómago secreta iones hidrógeno, pero la mayor parte del tracto gastrointestinal restante secreta bicarbonato y el efecto neto es una pérdida corporal de éste. Para secretar bicarbonato, las células del intestino producen iones hidrógeno que son liberados al torrente sanguíneo. Por cada molécula de bicarbonato que se pierde por las heces el cuerpo gana un ion hidrógeno. Esta fuente de producción endógena de ácido suele ser mínima, pero puede aumentar de forma significativa en un paciente con diarrea.

Los iones hidrógeno que provienen de la producción endógena de ácido son neutralizados por el bicarbonato y pueden producir un descenso de la concentración de  $\text{HCO}_3^-$ . Los riñones regeneran este bicarbonato secretando iones hidrógeno. Los pulmones no pueden regenerar el HCCV aunque la pérdida de dióxido de carbono disminuye la concentración de iones hidrógeno:



Un descenso de la concentración de dióxido de carbono hace que la reacción se desplace hacia la derecha, lo que disminuye la concentración de iones hidrógeno, pero también reduce la concentración de bicarbonato. Durante una acidosis metabólica, la hiperventilación puede disminuir la concentración de dióxido de carbono y de iones hidrógeno y, por tanto, aumentar el pH. Sin embargo, la acidosis metabólica subyacente sigue presente. De forma similar, los riñones no pueden corregir una concentración de dióxido de carbono anormalmente alta:



Un aumento de la concentración de bicarbonato también provoca que la reacción se desplace hacia la derecha, lo que aumenta la concentración de dióxido de carbono mientras disminuye de forma simultánea la concentración de iones hidrógeno. Durante una acidosis respiratoria,

el aumento de la producción renal de bicarbonato puede disminuir la concentración de iones hidrógeno y aumentar el pH, pero no puede solucionar la acidosis respiratoria. Tanto los pulmones como los riñones pueden afectar a la concentración de iones hidrógeno y en consecuencia también al pH. Sin embargo, sólo los pulmones pueden regular la concentración de dióxido de carbono y sólo los riñones pueden regular la concentración de bicarbonato.

**MECANISMOS RENALES.** Los riñones regulan la concentración de bicarbonato sérico modificando la excreción de ácido en la orina. Esto requiere un proceso en dos etapas. En primer lugar, los túbidos renales reabsorben el bicarbonato que se filtra en los glomérulos. En segundo lugar, hay secreción tubular de iones hidrógeno. La excreción urinaria de iones hidrógeno genera bicarbonato que neutraliza la producción endógena de ácido. Las acciones tubulares necesarias para la excreción renal de ácido ocurren a lo largo de la nefrona (fig. 52-5).

La reabsorción del bicarbonato filtrado es un primer paso necesario en la regulación renal del equilibrio acidobásico. Un adulto normal tiene un FG de aproximadamente 180 l/24 horas. Este líquido entra en el espacio de Bowman con una concentración de bicarbonato que es esencialmente idéntica a la concentración plasmática, en general 24 mEq/l. Al multiplicar 180 l por 24 mEq/l se observa que más de 4.000 mEq de bicarbonato penetran todos los días en el espacio de Bowman. Este bicarbonato, si no fuera recuperado a lo largo de la nefrona, se perdería por la orina y provocaría una profunda acidosis metabólica.

El túbulo proximal recupera aproximadamente el 85% del bicarbonato filtrado. El 15% restante se recupera en zonas distales al túbulo proximal, la mayor parte en la rama ascendente del asa de Henle (fig. 52-6). Las moléculas de bicarbonato no son transportadas desde el líquido tubular al interior de las células del túbulo proximal, sino que se secretan iones hidrógeno al líquido tubular dando lugar a la transformación del bicarbonato filtrado en dióxido de carbono y agua. La secreción de iones hidrógeno por las células del túbulo proximal lleva emparejada la generación de bicarbonato intracelular, que es transportado a través de la membrana basolateral de la célula del túbulo proximal y penetra en los capilares. El bicarbonato producido en la célula reemplaza al bicarbonato filtrado en el glomérulo.

El aumento de la reabsorción de bicarbonato por las células del túbulo proximal -resultado de un aumento de la secreción de iones hidrógeno- ocurre en una serie de situaciones clínicas. La depleción de volumen aumenta la reabsorción de bicarbonato. Ello está mediado parcialmente por la activación del sistema renina-angiotensina; la angiotensina II aumenta la reabsorción de bicarbonato. El aumento de la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal es uno de los mecanismos que intervienen en la alcalosis metabólica, que puede ocurrir en algunos pacientes con depleción de volumen. Otros estímulos que aumentan la reabsorción de bicarbonato son la hipopotasemia y un aumento de la  $\text{Pco}_2$ . Ello explica en parte las observaciones de que la hipopotasemia causa alcalosis metabólica y que la acidosis respiratoria conduce a un aumento compensador de la concentración sérica de bicarbonato.

Los estímulos que disminuyen la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal pueden producir un descenso en la concentración sérica de  $\text{HCO}_3^-$ . Un descenso de la  $\text{Pco}_2$  (alcalosis respiratoria) disminuye la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, mediando en parte el descenso de la concentración sérica de  $\text{HCO}_3^-$  que compensa la alcalosis respiratoria. La hormona paratiroidea disminuye la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal; el hiperparatiroidismo puede causar una acidosis metabólica leve. Una serie de fármacos y enfermedades causan acidosis metabólica alterando la reabsorción de  $\text{HCO}_3^-$  en el túbulo proximal. Un ejemplo es el fármaco acetazolamida, que inhibe directamente la anhidrasa carbónica, y muchos trastornos que causan una ATR proximal (v. cap. 529).

Una vez recuperado el bicarbonato filtrado, los riñones llevan a cabo un segundo paso en la regulación renal del equilibrio acidobásico: la excreción de la producción endógena de ácido. La excreción de ácido ocurre fundamentalmente en el tubo colector; el túbulo distal desempeña un papel menor.

Junto con la secreción de iones hidrógeno por parte de las células tubulares que revisten el tubo colector, la excreción adecuada de ácido en-



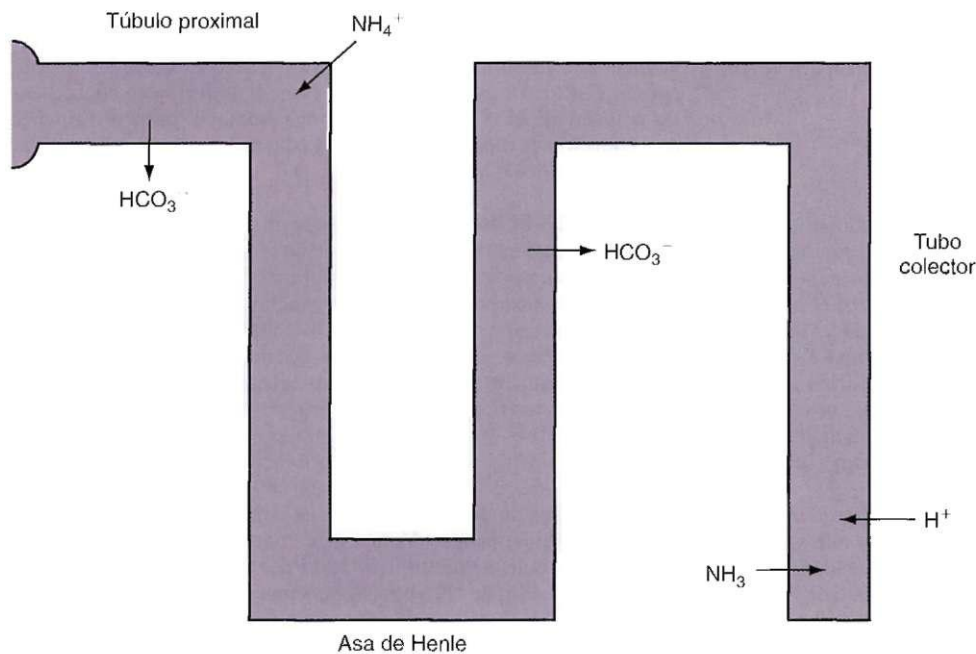
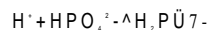


Figura 52-5. Lugares de los túbulos implicados en el equilibrio acidobásico. El túbulo proximal es el sitio donde se recupera la mayor parte del bicarbonato filtrado, aunque otros lugares a lo largo de la neurona, en especial la rama gruesa ascendente del asa de Henle, reabsorben parte del bicarbonato filtrado. El tubo colector es el sitio principal de secreción de iones hidrógeno que acidifican la orina. El túbulo proximal genera amoníaco, que actúa como un tampón urinario en el tubo colector.

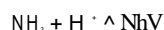
dógeno requiere la presencia de tampones en la orina. Las bombas de hidrogeniones en el tubo colector no pueden disminuir el pH urinario por debajo de 4,5. La concentración de iones hidrógeno a un pH de 4,5 es menor de 0,04 mEq/l; se requerirían más de 25 l de agua con un pH de 4,5 para excretar 1 mEq de iones hidrógeno. Un niño de 10 kg, con una producción endógena de ácido de 20 mEq de iones hidrógeno por día, necesitaría tener una diuresis diaria de más de 500 l en ausencia de (ampones urinarios). Al igual que ocurre en la sangre, los tampones de la orina atenúan el descenso del pH que se produce con la incorporación de iones hidrógeno. Los dos principales tampones en la orina son el fosfato y el amoníaco.

El fosfato en la orina es proporcional al aportado en la dieta. Aunque la mayor parte del fosfato filtrado en el glomérulo es reabsorbido en el lóbulo proximal, la concentración urinaria de fosfato suele ser mucho mayor que su concentración sérica. Esto permite que esta molécula sirva como tampón eficaz a través de la siguiente reacción:

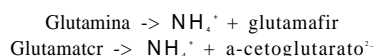


El pK de esta reacción es 6,8, lo que hace que el fosfato sea un tampón eficaz cuando el pH de la orina desciende de 7 a 5 en el tubo colector. Mientras que el fosfato es un tampón eficaz, su capacidad de tamponamiento está limitada por su concentración; no hay ningún mecanismo para aumentar la excreción urinaria de fosfato en respuesta a cambios del estado acidobásico.

En contraste, la producción de amoníaco puede modificarse, permitiendo el control de la excreción de ácido. La capacidad de tamponamiento del amoníaco se basa en su reacción con los iones hidrógeno para formar amonio:



Las células del túbulo proximal son la fuente del amoníaco excretado, la mayor parte mediante el metabolismo de la glutamina, a través de las siguientes reacciones:



El metabolismo de la glutamina genera dos iones amonio. Además, el metabolismo del  $\alpha$ -cetoglutarato genera dos moléculas de bicarbonato. Los iones amonio son secretados a la luz del túbulo proximal mientras que las moléculas de bicarbonato salen de las células del túbulo proximal a través del cotransportador basolateral  $\text{Na}^+$ ,  $3\text{HCCV}$  (v. fig. 52-6). Esto parece conseguir el objetivo de excretar iones hidrógeno (en forma de  $\text{NH}_4^+$ ) y regenerar moléculas de bicarbonato. Sin embargo, los iones amonio secretados en el túbulo proximal no permanecen en la luz del túbulo. Las células de la rama gruesa ascendente del asa de Henle reabsorben los iones amonio. El resultado final es que hay una alta concentración intersticial medular de amonio, pero el líquido tubular que entra en el tubo colector no tiene cantidades significativas de iones amonio. Es más, los iones hidrógeno que fueron secretados con el amoníaco, como iones amonio, entran al torrente sanguíneo en el túbulo proximal, anulando el efecto del bicarbonato generado en el túbulo proximal. La excreción de iones amonio, y por consiguiente de iones hidrógeno, depende de las células del tubo colector.

Estas células secretan iones hidrógeno y regeneran bicarbonato, que retoma al torrente sanguíneo (fig. 52-7). El bicarbonato neutraliza la producción endógena de ácido. El fosfato y el amoníaco tamponan los iones hidrógeno secretados en el tubo colector. El amoníaco es un tampón eficaz debido a sus altas concentraciones en el intersticio medular y a que las células del tubo colector son permeables a él, pero no son permeables al amonio. A medida que el amoníaco penetra en la luz del tubo colector, el bajo pH urinario hace que casi todo el amoníaco se convierta en amonio. Ello mantiene una baja concentración luminal de amoníaco. Como el pH de la luz es más bajo que el del intersticio medular, hay una mayor concentración de amoníaco en el intersticio medular que en la luz tubular, lo que favorece el movimiento del amoníaco hacia dicha luz. Aunque la concentración de amonio en la luz tubular es mayor que en el intersticio, las células del tubo colector son impermeables al amonio; de esta manera se evita la difusión del amonio de forma retrógrada fuera de la luz tubular. Esto permite que el amoníaco sea un tampón eficaz.

Los riñones ajustan la excreción de iones hidrógeno en función de las necesidades fisiológicas. Hay variación en la producción endógena de ácido, en gran parte debido a la dieta y situaciones de estrés fisiopatológico, como las pérdidas de bicarbonato por la diarrea, que aumentan la necesidad de excreción de ácido. La excreción de hidrógeno aumenta por el incremento de la secreción de iones hidrógeno en el tubo colector. Esto hace que el pH de la orina disminuya. Esta respuesta es bastante rápida y tiene lugar dentro de las primeras horas tras una carga de ácido, pero está limitada por la capacidad de tamponamiento de la orina; las bombas de hidrógeno del tubo colector no pueden disminuir el pH por debajo de 4,5. Un aumento más significativo en la excreción de ácido requiere un incremento de la

producción de amoníaco por parte del lóbulo proximal para que haya más amoníaco disponible que sirva de tampón en la luz tubular del tubo colector. Esta respuesta a un pH sérico bajo alcanza su máximo en 5-6 días; la excreción de amoníaco puede aumentar aproximadamente 10 veces sobre su valor basal.

La excreción de ácido por el tubo colector aumenta en una serie de situaciones clínicas diferentes. El pH extracelular es el regulador principal de la excreción renal de ácido. Un descenso del pH extracelular, ya sea por una acidosis respiratoria o metabólica, da lugar a un aumento de la excreción renal de ácido. La aldosterona estimula la excreción de iones hidrógeno en el tubo colector, dando lugar a un aumento de la concentración sérica de bicarbonato. Esto explica la alcalosis metabólica que ocurre en el hiperaldosteronismo primario o secundario debido a depleción de volumen. La hipopotasemia aumenta la secreción de ácido, estimulando la producción de amoníaco en el túbulo proximal y aumentando la secreción de iones hidrógeno en el tubo colector. La hipopotasemia, por tanto, tiende a producir alcalosis metabólica. La hiperpotasemia causa los efectos contrarios, lo que puede conducir a una acidosis metabólica.

En pacientes con un pH aumentado, el riñón tiene dos mecanismos principales para corregir el problema. En primer lugar, se reabsorbe me-

nos bicarbonato en el túbulo proximal, dando lugar a un aumento de las pérdidas de bicarbonato en la orina. En segundo lugar, en un número limitado de células especializadas, el proceso de secreción de iones hidrógeno por parte del tubo colector (v. fig. 52-7) puede invertirse, produciendo una secreción de bicarbonato a la luz tubular y de iones hidrógeno al líquido peritubular, de donde pasan al torrente sanguíneo.

### VALORACIÓN CLÍNICA DE LOS TRASTORNOS ACIDOBÁSICOS

La siguiente ecuación, una modificación de la ecuación de Henderson-Hasselbalch, hace hincapié en la relación entre la  $P_{CO_2}$ , la concentración de bicarbonato y la concentración de iones hidrógeno:

$$[H^+] = 24 \times PCO_2 / [HCO_3^-]$$

Un aumento de la  $P_{CO_2}$  o un descenso de la concentración de bicarbonato incrementan la concentración de iones hidrógeno; el pH desciende. Un descenso de la  $P_{CO_2}$  o un aumento de la concentración de bicarbonato disminuyen la concentración de iones hidrógeno; el pH aumenta.

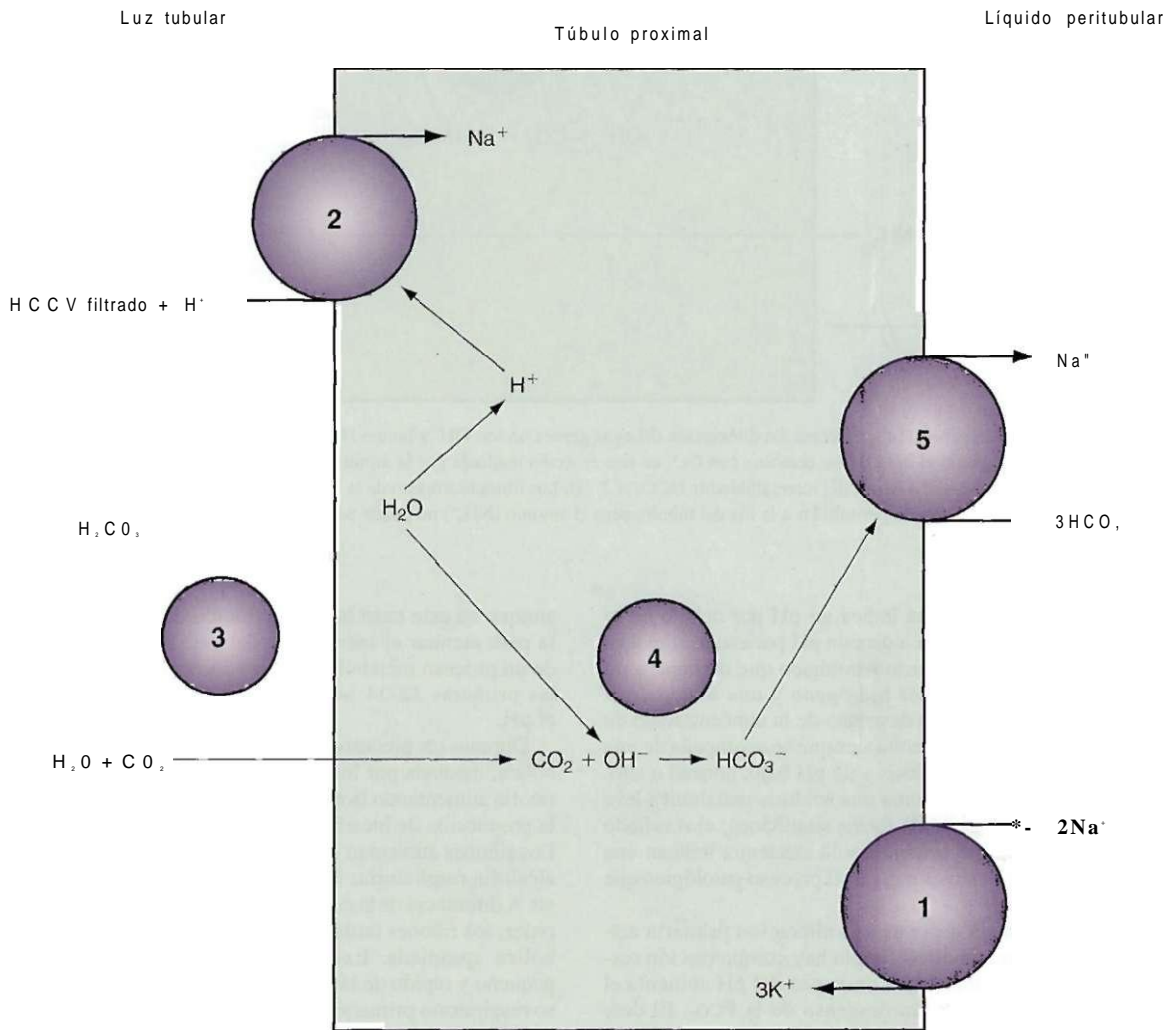


Figura S2-6. Reabsorción del bicarbonato filtrado en el túbulo proximal. La  $Na^+$ ,  $K^+$ -ATPasa (1) excreta sodio a través de la membrana basolateral de la célula, manteniendo una baja concentración intracelular de sodio. Esta baja concentración aporta la energía para el antiportador  $Na^+$ ,  $H^+$  (2), que intercambia sodio desde la luz tubular por hidrogeniones intracelulares. Los iones hidrógeno que son secretados a la luz del túbulo se combinan entonces con el bicarbonato filtrado para generar ácido carbónico. El dióxido de carbono y el agua se producen a partir del ácido carbónico ( $H_2CO_3$ ). Esta reacción está catalizada por la anhidrasa carbónica de la luz del túbulo (3). El dióxido de carbono penetra al interior de las células y se combina con los iones  $OH^-$  para generar bicarbonato. Esta reacción está catalizada por una anhidrasa carbónica intracelular (4). La disociación del agua genera un ion  $OH^-$  y un ion  $H^+$ . El antiportador  $Na^+$ ,  $H^+$  (2) secreta iones hidrógeno. Los iones bicarbonato atraviesan la membrana basolateral y entran a la sangre a través del cotransportador  $3HCO_3^-/Na^+$  (5). La energía para el cotransportador  $3HCO_3^-/Na^+$  proviene del interior de la célula cargado negativamente, lo que hace eléctricamente favorable el transporte de una carga neta negativa (p. ej., tres bicarbonatos y sólo un sodio) fuera de la célula.

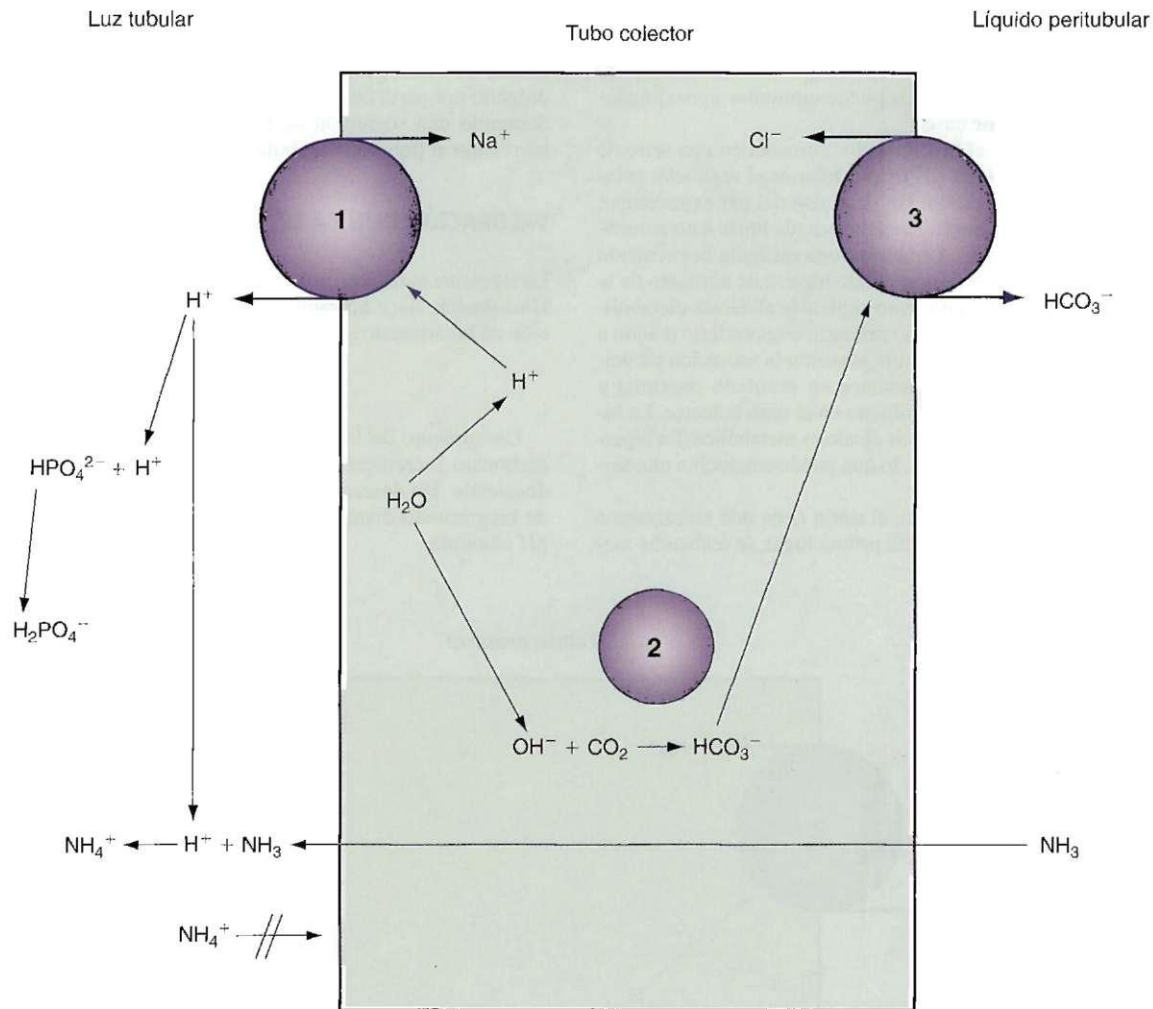


Figura 52-7. Secreción de iones hidrógeno al tubo colector. La disociación del agua genera un ion  $OH^-$  y un ion  $H^+$ . La  $H^+$ -ATPasa (1) secreta iones hidrógeno a la luz del túbulo. El bicarbonato se forma cuando el ion  $OH^-$  se combina con  $CO_2$  en una reacción mediada por la anhidrasa carbónica (2). Los iones bicarbonato atraviesan la membrana basolateral y entran a la sangre a través del intercambiador  $HCO_3^-/Cl^-$  (3). Los iones hidrógeno de la luz tubular son tamponados por el fosfato y el amoníaco ( $NH_3$ ). Este puede difundir desde el líquido peritubular a la luz del túbulo, pero el amonio ( $NH_4^+$ ) no puede pasar a través de las células del tubo colector.

**TERMINOLOGÍA.** El término **acidemia** indica un pH por debajo de lo normal ( $<7,35$ ) y el término **alcalemia** indica un pH por encima del normal ( $>7,45$ ). Una **acidosis** es un proceso patológico que da lugar a un aumento de la concentración de iones hidrógeno y una **alcalosis** es un proceso patológico que origina un descenso de la concentración de iones hidrógeno. Mientras que la acidemia siempre se acompaña de una acidosis, un paciente puede tener acidosis y un pH bajo, normal o alto. Por ejemplo, una persona puede presentar una acidosis metabólica leve pero una alcalosis respiratoria grave de forma simultánea; el resultado neto puede ser una alcalemia. La acidemia y la alcalemia indican una alteración del pH; acidosis y alcalosis indican el proceso patológico que tiene lugar.

Un trastorno acidobásico simple es una alteración primaria aislada. Durante un trastorno metabólico simple hay compensación respiratoria. Con la acidosis metabólica, el descenso del pH aumenta el estímulo respiratorio, produciendo un descenso de la  $PCO_2$ . El descenso de la concentración de dióxido de carbono aumenta el pH. Se espera esta compensación respiratoria apropiada en la acidosis metabólica primaria. A pesar del descenso de la concentración de dióxido de carbono, la compensación respiratoria apropiada no es una alcalosis respiratoria, aunque en ocasiones se denomina de forma errónea *alcalosis respiratoria compensadora*. Una  $PCO_2$  baja puede deberse a una alcalosis respiratoria primaria o a una compensación respiratoria apropiada de una acidosis metabólica. Con la alcalosis metabólica primaria también tiene lugar una compensación respiratoria apropiada,

aunque en este caso la concentración de dióxido de carbono aumenta para atenuar el incremento del pH. La compensación respiratoria de un proceso metabólico ocurre con rapidez y es completa dentro de las primeras 12-24 horas; no puede sobrecompensar o normalizar el pH.

Durante un proceso respiratorio primario hay compensación metabólica, mediada por los riñones. Estos responden a una acidosis respiratoria aumentando la excreción de iones hidrógeno, incrementando así la producción de bicarbonato y la concentración de bicarbonato sérico. Los riñones aumentan la excreción de bicarbonato para compensar una alcalosis respiratoria; la concentración sérica de bicarbonato disminuye. A diferencia de la compensación respiratoria, que se produce con rapidez, los riñones tardan 3-4 días en completar la compensación metabólica apropiada. Existe, sin embargo, un cambio compensatorio pequeño y rápido de la concentración de bicarbonato durante un proceso respiratorio primario. La compensación metabólica apropiada que se espera ante un trastorno respiratorio depende de si el proceso es agudo o crónico.

Un trastorno acidobásico mixto está presente cuando hay algo más que una alteración acidobásica primaria. Por ejemplo, un lactante con displasia broncopulmonar puede tener acidosis respiratoria por la enfermedad pulmonar crónica y alcalosis metabólica debida al uso de furosemda para tratar la enfermedad pulmonar crónica. De forma más llamativa, un niño con neumonía y sepsis puede presentar acidemia grave como consecuencia de la combinación de acidosis

TABLA 52-11. Compensación apropiada durante los trastornos acidobásicos

| TRASTORNO              | COMPENSACIÓN ESPERADA   |
|------------------------|---|
| Acidosis metabólica    | $PCO_2 = 1,5 \times [HCO_3^-] + 8 \pm 2$  |
| Alcalosis metabólica   | $PCO_2$ aumenta 7 unidades mmHg por cada 10 mEq/l de aumento de la $[HCO_3^-]$ sérica |
| Acidosis respiratoria  |   |
| Aguda                  | $[HCO_3^-]$ aumenta 1 unidad por cada 10 mmHg de incremento de la $PCO_2$             |
| Crónica                | $[HCO_3^-]$ aumenta 3,5 unidades por cada 10 mmHg de incremento de la $PCO_2$         |
| Alcalosis respiratoria |   |
| Aguda                  | $[HCO_3^-]$ disminuye 2 unidades por cada 10 mmHg de descenso de la $PCO_2$           |
| Crónica                | $[HCO_3^-]$ disminuye 4 unidades por cada 10 mmHg de descenso de la $PCO_2$           |

metabólica debida a ácido láctico y acidosis respiratoria por la insuficiencia ventilatoria.

Existen fórmulas para calcular la compensación metabólica o respiratoria apropiada para los seis trastornos simples acidobásicos primarios (tabla 52-11). En un trastorno simple se espera que haya una compensación apropiada; no es opcional. Si un paciente no tiene la compensación apropiada es que se trata de un trastorno acidobásico mixto. Por ejemplo, un paciente presenta una acidosis metabólica primaria con una concentración sérica de bicarbonato de 10 mEq/l. La compensación respiratoria esperada es una concentración de dióxido de carbono de  $23 \text{ mmHg} + 2 (1,5 \times 10 + 8 \pm 2 = 23 \pm 2)$ ; v. tabla 52-11). Si la concentración de dióxido de carbono del paciente es superior a 25 mmHg, es que hay una acidosis respiratoria concomitante; la concentración de dióxido de carbono es superior a la esperada. Un paciente puede tener una acidosis respiratoria a pesar de presentar un nivel de dióxido de carbono por debajo del nivel «normal» de 35-45 mmHg. En

TABLA 52-12. Valores normales de una gasometría arterial

|             |             |
|-------------|-------------|
| pH          | 7,35-7,45   |
| $[HCO_3^-]$ | 20-28 mEq/l |
| $PCO_2$     | 35-45 mmHg  |

este ejemplo, una concentración de dióxido de carbono por debajo de 21 mmHg indica una alcalosis respiratoria concurrente; la concentración de dióxido de carbono es inferior a la esperada.

**DIAGNOSTICO.** La realización sistemática de una gasometría arterial, junto con la historia clínica, permiten explicar por lo general el trastorno acidobásico del paciente. La valoración de la gasometría arterial requiere conocer los valores normales (tabla 52-12). En la mayoría de los casos, esto se consigue siguiendo un procedimiento en tres pasos (fig. 52-8):

- Determinar si hay acidemia o alcalemia.
- Determinar la causa de la acidemia o la alcalemia.
- Determinar si hay un trastorno mixto.

La mayoría de los pacientes con un trastorno acidobásico tiene un pH anómalo, aunque existen dos excepciones. La primera ocurre en el paciente con un trastorno mixto, en donde los dos procesos tienen efectos opuestos sobre el pH (p. ej., acidosis metabólica y alcalosis respiratoria) y causan cambios en la concentración de iones hidrógeno comparables en magnitud, aunque contrarios. La segunda excepción se da en el paciente con alcalosis respiratoria crónica simple; la compensación metabólica apropiada es, en algunas ocasiones, suficiente para normalizar el pH. En cada una de estas dos situaciones, la presencia de un trastorno acidobásico se deduce por los niveles anómalos de dióxido de carbono y/o bicarbonato. Para determinar el trastorno acidobásico en

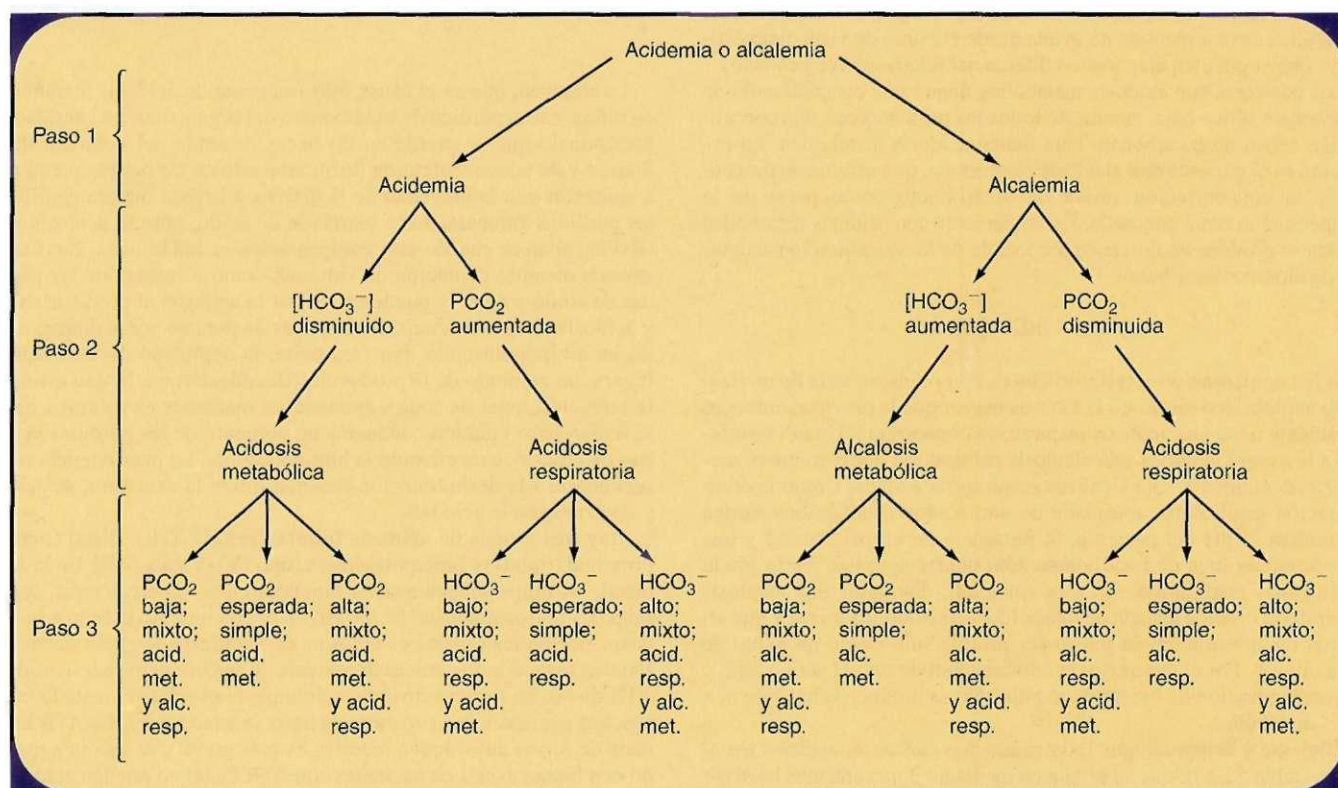


Figura 52-8. Proceso en tres pasos para interpretar los trastornos acidobásicos. En el primer paso, determinar si el pH está bajo (acidemia) o alto (alcalemia). En el segundo paso, establecer una explicación para la acidemia o la alcalemia. En el tercer paso, calcular la compensación esperada (v. tabla 52-11) y determinar si existe un trastorno mixto. Acid. met., Acidosis metabólica; acid. resp., acidosis respiratoria; ale. met., alcalosis metabólica; ale. resp., alcalosis respiratoria.



estas situaciones se requiere pasar al tercer nivel de este proceso (v. texto más adelante).

El segundo paso requiere estudiar la concentración sérica de bicarbonato y la de dióxido de carbono para establecer la causa del pH anómalo (v. fig. 52-8). En la mayoría de los casos existe sólo una explicación obvia de la anomalía del pH. En algunos trastornos mixtos, sin embargo, puede haber dos posibilidades (p. ej., una  $P_{CO_2}$  alta y una [HCCV] baja en un paciente con acidemia). En esos casos el paciente tiene dos causas de su pH anómalo (una acidosis metabólica y una acidosis respiratoria en este ejemplo), y no es necesario proceder al siguiente paso.

El tercer paso requiere determinar si la compensación del paciente es apropiada. Se asume que el paciente tiene diagnosticado el trastorno primario en el segundo paso y que se ha calculado ya la compensación esperada (v. tabla 52-1). Si la compensación es apropiada, hay un trastorno acidobásico simple. Si no es adecuada, se trata de un trastorno mixto. La identidad del trastorno secundario se establece al decidir si la compensación es demasiado pequeña o demasiado grande respecto de la esperada (v. fig. 52-8).

La historia clínica siempre es útil a la hora de valorar y diagnosticar pacientes con trastornos acidobásicos. Esto es especialmente cierto en los trastornos respiratorios. La compensación metabólica esperada para un proceso respiratorio varía en función de si el proceso es agudo o crónico. Esto sólo puede deducirse a partir de la historia clínica. Por ejemplo, la compensación metabólica para un paciente con una acidosis respiratoria aguda es menor que la compensación para una acidosis respiratoria crónica. En un paciente con una acidosis respiratoria, un pequeño aumento de la concentración de bicarbonato puede ser compatible con una acidosis respiratoria aguda simple o con un trastorno mixto (una acidosis respiratoria crónica y una acidosis metabólica). Sólo la historia clínica permite diferenciar entre estas posibilidades. Conocer la duración del proceso respiratorio y la presencia o ausencia de un factor de riesgo para acidosis metabólica (p. ej., diarrea) permite llegar a la conclusión correcta.

**ACIDOSIS METABÓLICA.** La acidosis metabólica ocurre con frecuencia en niños hospitalizados; la diarrea es la causa más común. En un paciente con un problema médico desconocido, la presencia de acidosis metabólica sirve a menudo de ayuda desde el punto de vista diagnóstico, ya que sugiere un diagnóstico diferencial relativamente pequeño.

Los pacientes con acidosis metabólica tienen una concentración de bicarbonato sérico baja, aunque no todos los pacientes con una concentración sérica de bicarbonato baja tienen acidosis metabólica. La excepción es el paciente con alcalosis respiratoria, que origina un descenso de la concentración sérica de bicarbonato como parte de la compensación renal adecuada. En un paciente con acidosis metabólica aislada se produce un descenso predecible de la concentración sanguínea de dióxido de carbono:

$$PCO_2 = 1,5x[HCO_3] + 8 + 2$$

Si la compensación respiratoria no es apropiada, se trata de un trastorno acidobásico mixto. Si la  $P_{CO_2}$  es mayor que la prevista, entonces el paciente tiene una acidosis respiratoria concurrente. Una  $PCO_2$  inferior a la esperada indica una alcalosis respiratoria concurrente o, menos frecuentemente, una alcalosis respiratoria aislada. Como la compensación respiratoria apropiada de una acidosis metabólica nunca normaliza el pH del paciente, la presencia de un pH normal y una concentración baja de bicarbonato sólo ocurre si existe cierto grado de alcalosis respiratoria. En esta situación, distinguir una alcalosis respiratoria crónica aislada de una acidosis metabólica mixta y una alcalosis respiratoria aguda puede ser posible sólo desde un punto de vista clínico. Por el contrario, la combinación de un pH sérico bajo y una concentración de bicarbonato baja sólo se produce si hay una acidosis metabólica.

**Etiología y fisiopatología.** Existen muchas causas de acidosis metabólica (tabla 52-13), que se producen mediante 3 mecanismos básicos:

- Pérdida de bicarbonato corporal.
- Alteración de la capacidad del riñón para excretar ácido.
- Aporte de ácido al organismo (exógeno o endógeno).

**TABLA 52-13. Causas de acidosis metabólica**

CON HIATO ANIONICO NORMAL

Diarrea

Acidosis tubular renal (ATR)

ATR distal (tipo I) (MIM 179800/602722/267300)\*

ATR proximal (tipo II) (MIM 604278)\*

ATR hiperpotasémica (tipo IV) (MIM 201910/264350/177735/145260)\*\*

Derivaciones del tracto urinario

Poshipocapnia

Ingesta de cloruro de amonio

CON HIATO ANIONICO AUMENTADO

Acidosis láctica

Hipoxia tisular (hipoperfusión, hipoxemia, anemia grave)

Insuficiencia hepática

Neoplasia maligna

Sobrecrecimiento de bacterias intestinales

Errores innatos del metabolismo

Fármacos (p. ej., análogos de los nucleósidos, metformina)

Cetoacidosis

Diabética

Por inanición

Alcohólica

Insuficiencia renal

Intoxicación

Etilenglicol

Metanol

Salicatos

Tolueno

Paraldehído

Errores innatos del metabolismo

MIM hace referencia al número de la base de datos de la herencia mendeliana en el hombre

\*<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OmimA>

\*Junto con estos trastornos genéticos, la ATR distal puede ser secundaria a enfermedad renal o a fármacos.

\*La mayoría de los casos de ATR proximal no se debe a este trastorno genético primario. La ATR proximal suele formar parte del síndrome de Fanconi, que tiene múltiples etiologías.

\*La ATR hiperpotasémica puede ser secundaria a un trastorno genético (se enumeran algunos de los más frecuentes) o a otras etiologías.

La diarrea, que es la causa más frecuente de acidosis metabólica en niños, causa pérdida de bicarbonato del organismo. La cantidad de bicarbonato que se pierde en las heces depende del volumen de la diarrea y de la concentración de bicarbonato en las heces, que tiende a aumentar con la gravedad de la diarrea. El riñón intenta equilibrar las pérdidas aumentando la secreción de ácido, pero la acidosis metabólica aparece cuando esta compensación es inadecuada. La diarrea causa a menudo depleción de volumen como resultado de las pérdidas de sodio y agua, y puede exacerbar la acidosis al producir shock y acidosis láctica. Además, las pérdidas de potasio por la diarrea conducen a una hipopotasemia. Por otra parte, la depleción de volumen da lugar a un aumento de la producción de aldosterona, lo que estimula la retención renal de sodio, ayudando a mantener el volumen intravascular, pero también conduce a un aumento de las pérdidas urinarias de potasio, exacerbando la hipopotasemia. La insuficiencia renal secundaria a la deshidratación también limita la excreción de ácidos y contribuye a la acidosis.

Hay tres formas de acidosis tubular renal (ATR): distal (tipo I), proximal (tipo II) e hiperpotasémica (tipo IV) [v. cap. 529j]. En la ATR distal, los niños pueden asociar hipopotasemia, hipercalcitúria, nefrolitiasis y nefrocalcinosis. El retraso en el crecimiento debido a la acidosis metabólica crónica es la forma de manifestación más frecuente. Existen formas autosómicas dominantes y autosómicas recesivas de la ATR distal. La forma autosómica dominante es relativamente leve; en muchos pacientes no se manifiesta hasta la edad adulta. La ATR heredada de forma autosómica recesiva es más grave y se asocia a sordera con hipoacusia. Los pacientes con ATR distal no pueden acidificar su orina, por lo que tienen un pH urinario >5,5 a pesar de la acidosis metabólica.

La ATR proximal se presenta pocas veces de forma aislada. En la mayoría de los pacientes forma parte del síndrome de Fanconi, una dis-

función generalizada del túbulo proximal. Ello conduce a glucosuria, aminoaciduria y pérdidas urinarias excesivas de fosfato y ácido úrico. La presencia de un nivel sérico de ácido úrico bajo, glucosuria y aminoaciduria es útil de cara al diagnóstico. La hipofosfatemia crónica conduce al raquitismo en niños (v. cap. 48). Este último trastorno o el retraso del crecimiento pueden ser la forma de presentación. La capacidad de acidificar la orina se mantiene intacta en la ATR proximal; por ello, los pacientes no tratados presentan un pH urinario  $<5.5$ . Sin embargo, el tratamiento con bicarbonato aumenta las pérdidas de éste en orina y el pH urinario aumenta.

En la ATR hiperpotasémica la excreción renal de ácido y de potasio están alteradas. La ATR hiperpotasémica se debe a la ausencia de aldosterona o a la incapacidad del riñón de responder a esta hormona. En el déficit grave de aldosterona, como ocurre con la hiperplasia suprarrenal congénita debida a déficit de  $21\alpha$ -hidroxilasa, la hiperpotasemia y la acidosis metabólica se acompañan de hiponatremia y depleción de volumen por la pérdida renal de sal. El déficit incompleto de aldosterona causa alteraciones electrolíticas menos graves; los niños pueden tener ATR hiperpotasémica aislada, hiperpotasemia sin acidosis o hiponatremia aislada. Los pacientes pueden presentar déficit de aldosterona debido a una disminución de la producción de renina por el riñón; la renina normalmente estimula la síntesis de aldosterona. Los niños con hipoaldosteronismo hiporreninémico suelen tener hiperpotasemia aislada o ATR hiperpotasémica. Las manifestaciones de la resistencia a la aldosterona dependen de la gravedad de la resistencia. En la forma autosómica recesiva del pseudohipoaldosteronismo tipo 1, que se debe a la ausencia del canal de sodio que suele responder a la aldosterona, existen a menudo pérdidas graves de sal e hiponatremia. Por el contrario, la resistencia a la aldosterona en pacientes trasplantados de riñón suele producir hiperpotasemia aislada o ATR hiperpotasémica; la hiponatremia es poco habitual. De forma similar, los fármacos que causan ATR hiperpotasémica no provocan hiponatremia. El pseudohipoaldosteronismo tipo 11, un trastorno autosómico recesivo llamado **síndrome de Gordon**, es una causa única de ATR hiperpotasémica, porque el defecto genético produce expansión de volumen e hipertensión.

Los niños con **anomalías del tracto urinario**, generalmente secundarias a malformaciones congénitas, pueden requerir derivación de la orina a través de segmentos intestinales. La ureterosigmoidostomía, que es la anastomosis de un uréter al colon sigmoide, produce casi siempre acidosis metabólica e hipopotasemia. Por ello, los conductos ileales son el procedimiento más utilizado en la actualidad, aunque existe todavía riesgo de acidosis metabólica.

La **compensación metabólica adecuada de una alcalosis respiratoria crónica** es una disminución de la excreción renal de ácido. El descenso resultante de la concentración sérica de bicarbonato disminuye la alcalemia causada por la alcalosis respiratoria. Si ésta se resuelve rápidamente, el paciente sigue teniendo una concentración sérica de bicarbonato disminuida, lo que ocasiona acidemia debida a acidosis metabólica. Esto se resuelve en 1-2 días a través de un aumento de la excreción renal de ácido.

La **acidosis láctica** ocurre con mayor frecuencia cuando el aporte inadecuado de oxígeno a los tejidos da lugar a un metabolismo anaerobio y exceso de producción de ácido láctico. Puede ser secundaria a shock, anemia grave o hipoxemia. Cuando mejora la causa subyacente de la acidosis láctica, el hígado puede metabolizar el lactato acumulado y transformarlo en bicarbonato, corrigiendo la acidosis metabólica. Por lo general hay cierta producción tisular de lactato que se metaboliza por el hígado. En niños con disfunción hepática grave, la alteración del metabolismo del lactato puede producir acidosis láctica. Pocas veces una tumoración maligna metabólicamente activa crece tan rápido que su aporte sanguíneo es inadecuado, con el metabolismo anaeróbico y aparición de acidosis láctica consiguientes. Los pacientes con intestino corto debido a resección de intestino delgado pueden tener sobrecrecimiento bacteriano. En estos pacientes el excesivo metabolismo bacteriano de la glucosa en ácido D-láctico puede producir acidosis láctica. La acidosis láctica ocurre en una serie de errores innatos del metabolismo, sobre todo en aquellos que afectan a la oxidación mitocondrial (v. cap. 87.4). Por último, hay fármacos que pueden causar acidosis láctica. Los inhibidores de la transcriptasa inversa que se usan para tratar la infección por VIH inhiben la replicación mitocondrial; la acidosis

láctica es una complicación infrecuente, aunque resulta bastante común una elevación del lactato sérico sin acidosis. La metformina, usada comúnmente en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, puede causar acidosis láctica con mayor probabilidad en pacientes que padecen insuficiencia renal.

En la **diabetes mellitus insulino dependiente** el aporte inadecuado de insulina causa hiperglucemia y cetoacidosis diabética (v. cap. 590). La producción de ácido acetoacético y ácido p-hidroxibutírico produce acidosis metabólica. La administración de insulina corrige el problema metabólico subyacente y permite la transformación de acetoacetato y (3-hidroxibutirato en bicarbonato, lo que ayuda a corregir la acidosis metabólica. Sin embargo, en algunos pacientes las pérdidas urinarias de acetoacetato y p-hidroxibutirato pueden ser sustanciales e impedir la rápida regeneración de bicarbonato. En estos pacientes, la corrección completa de la acidosis metabólica requiere la regeneración renal de bicarbonato, que es un proceso más lento. El característico olor del aliento en la cetoacidosis diabética se debe a la conversión de parte del ácido acetoacético en acetona, una cetona volátil que se elimina de la sangre a través de los pulmones. La hiperglucemia da lugar a diuresis osmótica y produce habitualmente depleción de volumen, junto con pérdidas sustanciales de potasio, sodio y fosfato. A pesar de la depleción de potasio corporal total, el nivel de potasio sérico suele ser normal al principio como resultado del desplazamiento del potasio desde el espacio intrae celular al extracelular debido a la falta de insulina y a la acidosis metabólica. En el tratamiento con insulina aparece hipopotasemia, a menos que el paciente reciba una cantidad adecuada de potasio.

En la **cetoacidosis secundaria a inanición**, la falta de glucosa da lugar a la producción de cetoácido. Ello puede producir acidosis metabólica, aunque suele ser leve debido al aumento de la secreción de ácido por el riñón. En la cetoacidosis alcohólica, mucho menos frecuente en niños que en adultos, la acidosis suele seguir a una combinación de intoxicación etílica con vómitos y escasa ingesta de alimentos. La acidosis es potencialmente más grave que en la inanición aislada y el nivel de glucosa en sangre puede estar bajo, normal o alto. La hipoglucemia y la acidosis también sugieren un error innato del metabolismo.

La **insuficiencia renal** causa acidosis metabólica debido a la necesidad de que los riñones excretan el ácido producido por el metabolismo normal. En la insuficiencia renal ligera o moderada, las nefronas restantes suelen ser capaces de compensar aumentando la excreción de ácido. Cuando el FG es menor del 20-30% de lo normal, la compensación es inadecuada y aparece la acidosis metabólica. En algunos niños, especialmente en aquellos con insuficiencia renal crónica debida a daño tubular, la acidosis aparece con un FG más alto debido a un defecto concurrente en la secreción de ácido por el túbulo distal (una ATR distal).

Varias **intoxicaciones** producen acidosis metabólica (v. cap. 710). La intoxicación por salicilatos es mucho menos común desde que la aspirina no se recomienda para el control de la fiebre en los niños. La intoxicación aguda por salicilatos ocurre tras una gran sobredosis. La intoxicación crónica es posible con un aumento gradual del fármaco. Especialmente en los adultos, la alcalosis respiratoria puede ser el trastorno acidobásico predominante. En niños, la acidosis metabólica suele ser el hallazgo más significativo. Otros síntomas de la intoxicación por salicilatos son fiebre, convulsiones, letargo y coma. La hiperventilación puede ser especialmente marcada. El tinnitus, el vértigo y los trastornos de audición son más probables en la intoxicación crónica por salicilatos.

El etilenglicol, un componente de los anticongelantes, se transforma en el hígado en ácido glioxílico y oxálico, dando lugar a una acidosis metabólica grave. La excesiva excreción de oxalato provoca la aparición de cristales de oxalato calcico en la orina y la precipitación de estos cristales de oxalato calcico en los túbulos renales puede producir insuficiencia renal. La toxicidad de la ingestión de metanol también depende del metabolismo hepático; el ácido fórmico es el producto tóxico final que causa acidosis metabólica y otras secuelas, entre las que se incluyen el daño del nervio óptico y del sistema nervioso central. Los síntomas consisten en náuseas, vómitos, trastornos de la visión y alteración del nivel de conciencia. La inhalación de tolueno y la ingestión de paraldehído son otras posibles causas de acidosis metabólica.

Muchos **errores innatos del metabolismo** producen acidosis metabólica (v. caps. 84-87). La acidosis metabólica puede deberse a una excesiva producción de cetoácidos, ácido láctico y/o de otros aniones orgánicos. Algunos pacientes tienen hiperglucemia o hiperamonemia acompañantes. En la mayoría de las personas, la acidosis sólo ocurre de forma episódica durante las descompensaciones agudas, que pueden precipitarse por la ingesta de sustratos específicos con la dieta, el estrés de una enfermedad leve o por el mal cumplimiento de la dieta o el tratamiento médico. En unos pocos errores innatos del metabolismo los pacientes tienen acidosis metabólica crónica.

**Manifestaciones clínicas.** El trastorno subyacente es el que suele producir la mayoría de los signos y síntomas en niños con acidosis metabólica leve o moderada. Las manifestaciones clínicas de la acidosis se relacionan con el grado de acidemia; los pacientes con una adecuada compensación respiratoria y acidemia menos grave tienen menos manifestaciones que los que presentan una acidosis respiratoria concomitante. A un pH sérico inferior a 7,20 puede haber un deterioro de la contractilidad cardíaca y aumento del riesgo de arritmias, en especial si hay una enfermedad cardíaca subyacente u otras alteraciones electrolíticas predisponentes. Con la acidemia puede producirse un descenso de la respuesta cardiovascular a las catecolaminas y se puede exacerbar la hipotensión en niños con depleción de volumen o shock. La acidemia produce vasoconstricción de los vasos pulmonares, lo que resulta especialmente problemático en recién nacidos con hipertensión pulmonar persistente (v. cap. 101.8).

La respuesta respiratoria normal a la acidosis metabólica -hiperventilación compensadora- puede ser sutil en la acidosis metabólica leve, pero causa un apreciable aumento del esfuerzo respiratorio con el empeoramiento de la acidemia. Los efectos metabólicos agudos de la acidemia incluyen resistencia a la insulina, aumento de la degradación de las proteínas y disminución de la síntesis de ATP. La acidosis metabólica crónica produce retraso del crecimiento en los niños. La acidemia hace que el potasio se desplace del espacio intracelular al extracelular, aumentando la concentración sérica de potasio. Este efecto es mayor en la acidosis no orgánica que en la orgánica (p. ej., acidosis láctica o cetoacidosis) o en la acidosis respiratoria. La acidemia grave altera el metabolismo cerebral y puede llegar a producir letargo y coma.

**Diagnóstico.** La etiología de la acidosis metabólica es a menudo evidente a partir de la historia clínica y la exploración física. Cuando se produce de forma aguda, la diarrea y el shock son causas comunes de acidosis metabólica. El shock, que causa acidosis láctica, suele ser evidente en la exploración física y puede ser secundario a deshidratación, hemorragia aguda, sepsis o cardiopatía. El retraso del crecimiento sugiere una acidosis metabólica crónica, como ocurre en la insuficiencia renal o la ATR. La poliuria de reciente comienzo se produce en niños con diabetes mellitus no diagnosticada y cetoacidosis diabética. La acidosis metabólica con convulsiones y/o disminución del nivel de conciencia, especialmente en un lactante, debe orientar hacia un error innato del metabolismo. Sin embargo, la meningitis y la sepsis con acidosis láctica son una explicación más frecuente para la acidosis metabólica con signos y síntomas neurológicos. La identificación de ingestión de tóxicos, como el etilenglicol o el metanol, resulta de especial importancia, ya que con un tratamiento específico se puede obtener una respuesta excelente. Varios medicamentos pueden causar acidosis metabólica, tanto si fueron prescritos como ingeridos de forma accidental. La hepatomegalia y la acidosis metabólica pueden aparecer en niños con sepsis, cardiopatías congénitas o adquiridas, insuficiencia hepática o errores innatos del metabolismo.

Las pruebas de laboratorio básicas en un niño con acidosis metabólica deberían incluir BUN, creatinina, glucosa sérica, análisis de orina y electrolitos. Un BUN y una creatinina elevados están presentes en la insuficiencia renal, mientras que un cociente BUN/creatinina alto ( $>20;1$ ) apoya el diagnóstico de azoemia prerrenal y la posibilidad de hipoperfusión con acidosis láctica. La acidosis metabólica, la hiperglucemia, la glucosuria y la cetonuria apoyan el diagnóstico de cetoacidosis diabética. La inanición causa cetosis, pero la acidosis metabólica, en caso de estar presente, es leve ( $\text{HCO}_3^- \sim 18$ ). La mayoría de los niños con cetosis debida a escasa ingesta tiene un trastorno concomitante, como gastroenteritis con diarrea, como ex-

plicación de la acidosis metabólica. De forma alternativa, la acidosis metabólica con o sin cetosis aparece en los errores innatos del metabolismo; estos pacientes pueden tener hiperglucemia, normoglucemia o hipoglucemia. La insuficiencia suprarrenal puede producir acidosis metabólica e hipoglucemia. La acidosis metabólica con hipoglucemia tiene lugar también en la insuficiencia hepática. La acidosis metabólica con normoglucemia y glucosuria se da en niños con ATR tipo 11 como parte del síndrome de Fanconi; el defecto de la reabsorción de la glucosa por el túbulo proximal del riñón causa glucosuria.

El nivel de potasio sérico suele ser anómalo en niños con acidosis metabólica. Aunque la acidosis metabólica produce un desplazamiento del potasio desde el espacio intracelular al extracelular, muchos pacientes con acidosis metabólica tienen un nivel de potasio sérico bajo debido a pérdidas excesivas de potasio del organismo. En la diarrea se producen pérdidas altas de potasio con las heces y a menudo pérdidas renales secundarias de potasio, mientras que en la ATR tipo I o II hay un aumento de las pérdidas urinarias de potasio. En la cetoacidosis diabética, las pérdidas de potasio en orina son altas, pero el desplazamiento del potasio fuera de las células debido a la falta de insulina y a la acidosis metabólica es especialmente significativo. En consecuencia, el potasio sérico inicial puede ser bajo, normal o alto, aunque el potasio corporal total se encuentra casi siempre disminuido. El potasio sérico está a menudo elevado en pacientes con acidosis debida a insuficiencia renal; la excreción de potasio en orina se ve alterada. La combinación de acidosis metabólica, hiperpotasemia e hiponatremia ocurre en pacientes con déficit grave de aldosterona (síndrome adrenogenital) o resistencia a esta hormona. Los pacientes con ATR tipo IV menos grave tienen a menudo sólo hiperpotasemia y acidosis metabólica. Los niños muy enfermos con acidosis metabólica pueden presentar un nivel de potasio sérico elevado como resultado de la combinación de insuficiencia renal, daño tisular y desplazamiento de potasio del espacio intracelular al extracelular de forma secundaria a la acidosis metabólica.

El **hiato amónico plasmático** es útil para valorar a pacientes con acidosis metabólica. Divide a los pacientes en dos grupos diagnósticos: los que presentan hiato aniónico normal y los que tienen hiato aniónico elevado. La siguiente fórmula calcula el hiato aniónico:

$$\text{Hiato aniónico} = [\text{Na}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-]$$

Un hiato aniónico normal oscila entre 4 y 11. El número de aniones séricos debe igualar al número de cationes séricos para mantener la neutralidad eléctrica (fig. 52-9). El hiato aniónico es la diferencia entre los cationes medidos (sodio) y los aniones medidos (cloruro + bicarbonato). El hiato aniónico también es la diferencia entre los cationes no medidos (p. ej., potasio, magnesio, calcio) y los aniones no medidos (p. ej., albúmina, fosfato, urato, sulfato). Existe un incremento del hiato aniónico cuando aumentan los aniones no medidos. Por ejemplo, con la acidosis láctica hay una producción endógena de ácido láctico, que se compone de iones hidrógeno cargados positivamente y de aniones lactato cargados negativamente. Los iones hidrógeno son tamponados en gran medida por el bicarbonato sérico, dando lugar a una disminución de la concentración de bicarbonato. Los iones hidrógeno que no son tamponados por el bicarbonato hacen que el pH descienda. Los aniones lactato permanecen, y ello hace que aumente el hiato aniónico.

Hay un aumento de los aniones no medidos, junto con la generación de iones hidrógeno, en todas las causas de acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado (v. tabla 52-13). En la cetoacidosis diabética, los cetoácidos (3-hidroxibutirato y acetoacetato) son los aniones no medidos. En la insuficiencia renal, hay retención de aniones no medidos, como el fosfato, urato y sulfato. Sin embargo, el aumento en aniones no medidos en la insuficiencia renal suele ser menor que el descenso de la concentración de bicarbonato. La insuficiencia renal es, por tanto, una mezcla de acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado o normal. La acidosis metabólica con hiato aniónico normal es especialmente prominente en niños con insuficiencia renal debida a daño tubular, como ocurre con la displasia renal o la uropatía obstructiva, debido a que estos pacientes tienen realmente ATR concurrente. Los aniones no medidos en la ingesta de tóxicos son variables: formatos en

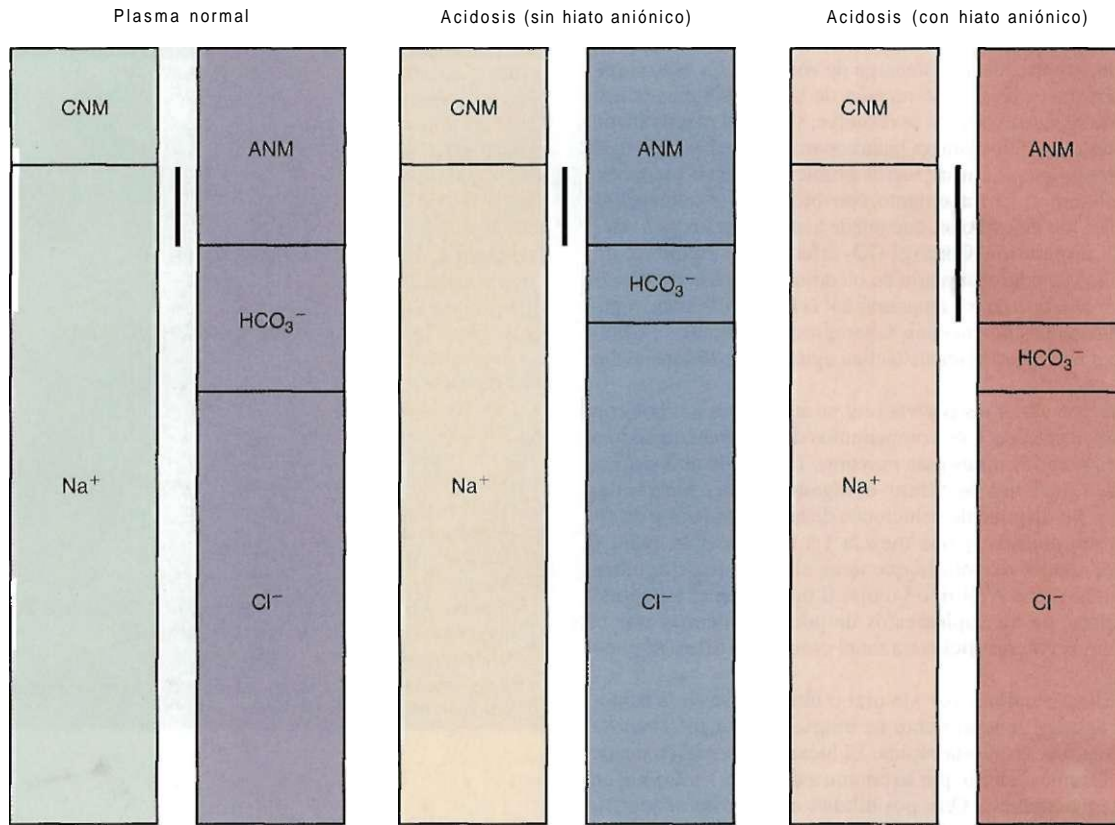


Figura 52-9. El hiato aniónico es la diferencia entre la concentración de sodio y la suma de las concentraciones de cloruro y bicarbonato (línea vertical). En la acidosis metabólica con y sin hiato aniónico se produce un descenso de la concentración de bicarbonato. Hay un aumento de los aniones no medidos (ANM) en pacientes que presentan acidosis metabólica con hiato aniónico. En la acidosis metabólica sin hiato aniónico existe un aumento de la concentración sérica de cloruro. CNM, Cationes no medidos.

la intoxicación por metanol, glicolato en la intoxicación por etilenglicol, y lactato y cetoácidos en la intoxicación por salicilatos. En los errores innatos del metabolismo, los aniones no medidos dependen de la etiología específica y pueden incluir cetoácidos, lactato y otros aniones orgánicos. En unos pocos errores innatos del metabolismo, la acidosis ocurre sin generar aniones no medidos y, por tanto, el hiato aniónico es normal.

La acidosis metabólica con **hiato aniónico normal** se produce cuando hay un descenso de la concentración de bicarbonato, sin un aumento de los aniones no medidos. Por ejemplo, con la diarrea hay pérdida de bicarbonato en las heces, lo que da lugar a una disminución del pH sérico y de la concentración de bicarbonato; la concentración sérica de cloruro aumenta para mantener la neutralidad eléctrica (fig. 52-9). Acidosis metabólica hiperclorémica es un término alternativo al de acidosis metabólica con hiato aniónico normal. El cálculo del hiato aniónico es más preciso que utilizar la concentración de cloruro para diferenciar una acidosis metabólica con hiato aniónico normal de otra con hiato aniónico alto en la que el hiato aniónico determina directamente la presencia de aniones no medidos. La neutralidad eléctrica establece que la concentración de cloruro aumenta o disminuye en función de la concentración sérica de sodio. Esto hace de la concentración de cloruro un factor predictivo menos fiable de aniones no medidos que la medida más directa, el hiato aniónico.

Aproximadamente 11 mEq del hiato aniónico suelen ser secundarios a la albúmina. Un descenso de la concentración de albúmina de 1g/dl disminuye el hiato aniónico en unos 2,5 mEq/l. De forma similar un aumento de los cationes no medidos, como el calcio, potasio o magnesio, disminuye el hiato aniónico. Por el contrario, un descenso de los cationes no medidos es una causa muy poco común de aumento del hiato aniónico. Debido a estas variables y al amplio rango del hiato aniónico normal, así como a otros factores, la presencia de un

hiato aniónico normal o aumentado no siempre es fiable a la hora de diferenciar las causas de la acidosis metabólica, en especial cuando la acidosis metabólica es leve. Es más, algunos pacientes tienen más de una explicación para su acidosis metabólica, como ocurre en el niño con diarrea y acidosis láctica debida a hipoperfusión. El hiato aniónico no debe interpretarse de forma aislada y dogmática; considerar otras alteraciones analíticas y de la historia clínica mejora su utilidad diagnóstica.

**Tratamiento.** El enfoque terapéutico más eficaz en pacientes con acidosis metabólica es curar el trastorno subyacente, siempre que sea posible. Por ejemplo, la administración de insulina en la cetoacidosis diabética y restaurar una adecuada perfusión en la acidosis láctica pueden dar lugar a la normalización del equilibrio acidobásico. En otros trastornos, el tratamiento con bicarbonato está indicado, porque la enfermedad subyacente es irreparable. Los niños con acidosis metabólica debida a ATR o a insuficiencia renal crónica requieren un tratamiento alcalinizante a largo plazo. Los pacientes con insuficiencia renal aguda y acidosis metabólica necesitan terapia alcalinizante hasta que se normalice la capacidad de su riñón para excretar iones hidrógeno. En otras enfermedades, la causa de la acidosis metabólica finalmente se resuelve, pero es necesaria una terapia alcalinizante durante la fase aguda de la enfermedad. En la intoxicación por salicilatos, por ejemplo, la administración de sustancias alcalinas aumenta el aclaramiento renal del salicilato y disminuye la cantidad de salicilato en las células cerebrales. La terapia alcalinizante a corto plazo es necesaria a menudo en otras intoxicaciones (p. ej., etilenglicol o metanol) y errores innatos del metabolismo (p. ej., déficit de piruvato decarboxilasa o acidemia propiónica). Algunos errores innatos del metabolismo requieren terapia alcalinizante de forma crónica.

El uso de terapia alcalinizante en la cetoacidosis diabética y en la acidosis láctica es controvertido, con escasa evidencia de que mejore el



pronóstico del paciente y con una serie de posibles efectos secundarios. Los riesgos de administrar bicarbonato sódico incluyen la posibilidad de causar hipernatremia y sobrecarga de volumen. Es más, el paciente puede sufrir una excesiva corrección de la acidosis metabólica una vez que el trastorno subyacente se resuelve, ya que el metabolismo del lactato o de los cetoácidos genera bicarbonato. El cambio rápido de acidemia a alcalemia puede causar varios problemas, como hipopotasemia e hipofosfatemia. El tratamiento con bicarbonato aumenta la producción de dióxido de carbono, que puede acumularse en pacientes con insuficiencia respiratoria. Como el  $\text{CO}_2$  difunde con rapidez al interior de las células, la administración de bicarbonato puede disminuir el pH intracelular alcalinizante y empeorar así la función celular. A pesar de las complicaciones potenciales, la terapia alcalinizante se administra a menudo a niños con acidosis láctica aguda y cetoacidosis diabética graves.

El tratamiento con alcalinos por vía oral se administra a niños con acidosis metabólica crónica. Los comprimidos de bicarbonato sódico están disponibles para los niños más mayores. Los niños más pequeños suelen tomar soluciones de citrato; el hígado produce bicarbonato a partir de éste. Se dispone de soluciones de citrato en forma de citrato sódico, citrato potásico y una mezcla 1:1 de citrato de sodio y potasio. Las necesidades de potasio que tiene el paciente determinan la elección. Los niños con ATR tipo I o tipo II pueden tener hipopotasemia y beneficiarse de los suplementos de potasio, mientras que la mayoría de los niños con insuficiencia renal crónica no tolera el potasio adicional.

Se pueden utilizar alcalinos por vía oral o intravenosa en la acidosis metabólica aguda; generalmente se emplea la vía intravenosa cuanank) se necesita una respuesta rápida. El bicarbonato sódico puede administrarse en forma de bolo, por lo común a dosis de 1 mEq/kg, en una situación de emergencia. Otra posibilidad consiste en añadir bicarbonato sódico o acetato de sodio a los líquidos intravenosos del paciente; es preciso eliminar una cantidad equivalente de cloruro sódico de la solución para evitar la administración de una carga excesiva de sodio. Una monitorización cuidadosa resulta fundamental para ajustar adecuadamente la dosis de álcali. La hemodiálisis es otra opción para corregir la acidosis metabólica, y resulta apropiada en pacientes con insuficiencia renal, especialmente si hay uremia o hiperpotasemia significativas. La hemodiálisis aporta ventajas para corregir la acidosis metabólica debida a intoxicación por metanol o etilenglicol, porque elimina el tóxico. Además, estos pacientes tienen a menudo una acidosis metabólica grave que no responde fácilmente al tratamiento con bicarbonato intravenoso. La diálisis peritoneal es otra opción para corregir la acidosis metabólica debida a insuficiencia renal, aunque, como depende del lactato como fuente de bases, puede no corregir la acidosis metabólica en pacientes con insuficiencia renal y acidosis láctica concomitantes.

Muchas causas de acidosis metabólica requieren un tratamiento específico. En pacientes con insuficiencia suprarrenal es necesario administrar un glucocorticoide y un mineralcorticoide. Los pacientes con cetoacidosis diabética requieren tratamiento con insulina, mientras que los que tienen acidosis láctica responden a las medidas que alivian la hipoxia tisular. Junto con la corrección de la acidosis, los pacientes con intoxicación por metanol o etilenglicol deberían recibir un agente que evite la degradación de éstos en sus metabolitos tóxicos. Ello se ha llevado a cabo tradicionalmente con infusión de etanol, pero el fomepizol es una alternativa eficaz con menos efectos secundarios. Ambos agentes actúan inhibiendo la alcohol deshidrogenasa, la enzima que lleva a cabo el primer paso en el metabolismo del etilenglicol o del metanol. Existe una serie de tratamientos específicos frente a determinadas enfermedades para pacientes con acidosis metabólica debida a errores innatos del metabolismo.

**ALCALOSIS METABÓLICA.** La alcalosis metabólica en niños suele ser secundaria a vómitos o al uso de diuréticos. En la alcalosis metabólica la concentración de bicarbonato sérico está aumentada, aunque una acidosis respiratoria también conduce a un incremento compensatorio de la concentración sérica de bicarbonato. En la alcalosis metabólica simple, sin embargo, el pH está elevado; hay alcalemia. Los pacientes con acidosis respiratoria están acidémicos. Una alcalosis metabólica, al disminuir la ventilación, da lugar a una adecuada

**TABLA 52-14.** Causas de alcalosis metabólica

|  |
|--|
| SENSIBLE AL CLORURO (CLORURO EN ORINA <15 mEq/l)             |
| Pérdidas gástricas (vómitos o succión nasogástrica)          |
| Diuréticos (de asa o tiazídicos)                             |
| Diarrea perdedora de cloruro (MIM 214700)                    |
| Fórmula deficiente en cloruro                                |
| Fibrosis quística (MIM 219700)                               |
| Poshipercapnia   |
| RESISTENTE AL CLORURO (CLORURO EN ORINA >20 mEq/l)           |
| Presión arterial alta  |
| Hiperplasia o adenoma suprarrenal                            |
| Aldosteronismo remediable con glucocorticoides (MIM 103900)  |
| Enfermedad vascularrenal                                     |
| Tumor secretor de renina                                     |
| Déficit de 17cc-hidroxi-lasa (MIM 202110)                    |
| Déficit de 11 p-hidroxi-lasa (MIM 202010)                    |
| Síndrome de Cushing  |
| Déficit de 11 p-hidroxiesteroide deshidrogenasa (MIM 218030) |
| Ingesta de regaliz   |
| Síndrome de Liddle (MIM 177200)                              |
| Presión arterial normal                                      |
| Síndrome de Gitelman (MIM 263800)                            |
| Síndrome de Bartter (MIM 602023/607364/602522/241200/601678) |
| Hipoparatiroidismo autosómico dominante (MIM 146200)         |
| Administración de álcalis                                    |

MIM hace referencia al número de la base de datos de la herencia mendeliana en el ser humano (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>).

compensación respiratoria. La  $\text{Pco}_2$  aumenta en 7 mmHg por cada 10 mEq/l de incremento en la concentración sérica de bicarbonato. Una compensación respiratoria adecuada nunca excede los 55-60 mmHg de  $\text{Pco}_2$ . El paciente tiene una alcalosis respiratoria concurrente si la  $\text{Pco}_2$  es menor que la esperada por la compensación. Una  $\text{Pco}_2$  mayor de la esperada tiene lugar cuando hay acidosis respiratoria concurrente.

**Etiología y fisiopatología.** Los riñones responden normalmente con rapidez a una alcalosis metabólica aumentando la excreción de bases. Por tanto, suele haber dos procesos presentes para producir una alcalosis metabólica. El primero es la generación de alcalosis metabólica y requiere la adición de álcali al organismo. El segundo es el mantenimiento de la alcalosis metabólica y requiere una alteración en la capacidad del riñón para excretar bases.

Las causas de la alcalosis metabólica se dividen en dos categorías en función de la concentración urinaria de cloruro (tabla 52-14). La alcalosis en pacientes con **cloruro urinario bajo** se mantiene por **depleción de volumen** y, por tanto, es necesaria una reposición de volumen para la corrección de la alcalosis. La depleción de volumen en estos pacientes se debe a pérdidas de sodio y potasio, pero la pérdida de cloruro suele ser mayor que la de sodio y potasio combinados. Como las pérdidas de cloruro son la causa predominante de la depleción de volumen, estos pacientes requieren cloruro para corregir su depleción de volumen y su alcalosis metabólica; se denominan **sensibles al cloruro**. En contraste, los pacientes con un cloruro en orina alto no responden a la reposición de volumen; son denominados **resistentes al cloruro**.

Los vómitos o la aspiración nasogástrica dan lugar a **pérdida de líquido gástrico** que tiene un alto contenido de HCl. La producción de iones hidrógeno por la mucosa gástrica produce de forma simultánea liberación de bicarbonato al torrente sanguíneo. En general los iones hidrógeno del líquido gástrico se recuperan en el intestino delgado (al neutralizar el bicarbonato secretado); por tanto, no hay pérdida neta de ácido. Con la pérdida de jugo gástrico esto no ocurre y el paciente desarrolla una alcalosis metabólica. Ésta es la fase de generación de la **alcalosis metabólica**.

La fase de mantenimiento de la alcalosis metabólica por pérdidas gástricas se debe a depleción de volumen («depleción de cloruro» por pérdidas gástricas de HCl). La depleción de volumen interfiere con la pérdida urinaria de bicarbonato, la respuesta renal normal a una alca-

losis metabólica. Durante la depleción de volumen hay una serie de mecanismos que impiden la pérdida renal de bicarbonato. En primer lugar, hay una reducción del FG, por lo que se filtra menos bicarbonato. En segundo lugar, la depleción de volumen aumenta la reabsorción de sodio y bicarbonato en el túbulo proximal, limitando la cantidad de bicarbonato que puede ser excretada en la orina. Este efecto está mediado por la angiotensina **II** y la estimulación adrenérgica del riñón, las cuales aparecen aumentadas en respuesta a la depleción de volumen. En tercer lugar, el aumento de la aldosterona durante la depleción de volumen incrementa la reabsorción de bicarbonato y la secreción de iones hidrógeno en el tubo colector.

Además de la depleción de volumen, las pérdidas gástricas suelen estar asociadas con hipopotasemia como resultado tanto de las pérdidas gástricas de potasio como, de manera más importante, del aumento de las pérdidas urinarias de potasio. Este aumento está mediado por la aldosterona, debido a depleción de volumen, y por el incremento del potasio intracelular secundario a la alcalosis metabólica, lo que hace que el potasio se mueva al interior de las células del riñón dando lugar a un aumento de la excreción de potasio. La hipopotasemia contribuye al mantenimiento de la alcalosis metabólica al disminuir la pérdida de bicarbonato; de manera más específica, aumenta la secreción de iones hidrógeno en la nefrona distal y estimula la producción de amoníaco en el túbulo proximal. La producción de amoníaco, por su parte, incrementa la excreción renal de iones hidrógeno.

Los pacientes que reciben **diuréticos de asa o tiazídicos** pueden desarrollar alcalosis metabólica. El uso de diuréticos conduce a depleción de volumen, lo que aumenta la angiotensina **II**, la aldosterona y la estimulación adrenérgica del riñón. Los diuréticos incrementan el aporte de sodio a la nefrona distal aumentando aún más la excreción de ácido. Es más, los diuréticos producen hipopotasemia, la cual incrementa la excreción de ácido por el riñón. Este último aumento produce alcalosis metabólica, que se mantiene por la disminución de la pérdida de bicarbonato. Además, los pacientes en tratamiento diurético tienen una «alcalosis de contracción». El uso de diuréticos produce pérdida de líquidos sin bicarbonato y por tanto el bicarbonato corporal restante queda contenido en un compartimento de líquido corporal total menor. La concentración de bicarbonato aumenta ayudando a producir alcalosis metabólica.

Los diuréticos se usan a menudo en pacientes con edema, como aquellos que tienen síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca o insuficiencia hepática. En muchos de estos pacientes, la alcalosis metabólica que resulta del uso de diuréticos aparece a pesar de la presencia continuada de edema. Esto se debe a que el volumen intravascular efectivo está bajo, y es el volumen intravascular efectivo el que estimula los mecanismos compensatorios que causan y mantienen una alcalosis metabólica. Muchos de estos pacientes tienen un volumen intravascular efectivo disminuido antes de empezar el tratamiento diurético, lo que aumenta la probabilidad de alcalosis metabólica inducida por diuréticos.

El uso de diuréticos incrementa la excreción urinaria de cloruro. En consecuencia, mientras un paciente está recibiendo diuréticos, el cloruro en orina suele ser alto (>20 mEq/l). Una vez que ha cesado el efecto del diurético, el cloruro en orina es bajo (<15 mEq/l) debido a una retención renal de cloruro apropiada en respuesta a una depleción de volumen. Por tanto, la clasificación de los diuréticos basada en el cloruro urinario depende del momento en que se efectúe la medición. Sin embargo, la alcalosis metabólica debida al uso de diuréticos responde claramente al cloruro; sólo se corrige tras una reposición adecuada de volumen. Ésta es la razón para incluirla entre las causas de alcalosis metabólica sensibles al cloruro.

La mayoría de los pacientes con diarrea desarrolla acidosis metabólica debido a pérdidas de bicarbonato en las heces. En la **diarrea con pérdida de cloruro**, un trastorno autosómico recesivo, hay un defecto en el intercambio intestinal normal de bicarbonato por cloruro, lo que da lugar a pérdidas excesivas de cloruro en las heces (v. cap. 335). Además, las pérdidas fecales de iones hidrógeno y de potasio producen alcalosis metabólica e hipopotasemia, exacerbándose las dos por el aumento de las pérdidas renales de hidrógeno y potasio debido a la depleción de volumen. El tratamiento consiste en suplementos orales de potasio y cloruro sódico. La utilización de un inhibidor de la bomba de protones gástrica, al disminuir la producción gástrica de HCl,

disminuye el volumen de la diarrea y la necesidad de suplementos electrolíticos.

Una fórmula para lactantes con un contenido extremadamente bajo de cloruro ha dado lugar a déficit de cloruro y depleción de volumen. Los lactantes alimentados con esta fórmula, que ya no está disponible, desarrollaron alcalosis metabólica e hipopotasemia. La **fibrosis quística** puede producir alcalosis metabólica, hipopotasemia e hiponatremia debido a pérdidas excesivas de cloruro sódico por el sudor (v. cap. 400). La depleción de volumen causa alcalosis metabólica e hipopotasemia debido al aumento de las pérdidas urinarias, mientras que la hiponatremia, un hallazgo menos frecuente, es secundaria a pérdida de sodio combinada con conservación renal de agua en un intento por proteger el volumen intravascular (producción «apropiada» de ADH).

La **alcalosis metabólica poshipercápnica** ocurre tras la corrección de una acidosis respiratoria crónica. Esto se suele ver en pacientes con enfermedad pulmonar crónica que están sometidos a ventilación mecánica. Durante la acidosis respiratoria crónica, la compensación renal adecuada aumenta la concentración sérica de bicarbonato. La elevada concentración de bicarbonato, como sigue presente tras la corrección aguda de la acidosis respiratoria, produce alcalosis metabólica. Esta persiste porque el paciente con una acidosis respiratoria crónica tiene depleción del volumen intravascular debido a la pérdida de cloruro que ocurrió durante la compensación metabólica inicial de la acidosis respiratoria primaria. Además, muchos niños con acidosis respiratoria crónica reciben diuréticos, lo que disminuye aún más el volumen intravascular. La alcalosis metabólica responde a la corrección del déficit de volumen intravascular.

Las causas de alcalosis metabólica **resistente al cloruro** pueden subdividirse en función de la presión arterial. Los pacientes con **hipertensión** tienen un aumento de la aldosterona o se comportan como si lo tuvieran. Los niveles de esta hormona están elevados en niños con adenomas o hiperplasia suprarrenales. La aldosterona produce retención renal de sodio, con hipertensión como resultado. La alcalosis metabólica y la hipopotasemia resultan de la excreción renal de iones hidrógeno y de potasio mediadas por esta hormona. El cloruro en orina no está bajo, ya que estos pacientes presentan sobrecarga de volumen y no depleción. La expansión de volumen y la hipertensión permiten una excreción normal de sodio y cloruro a pesar de la presencia de aldosterona. Esto se conoce como el *fenómeno de escape mineralcorticoide*.

En el **aldosteronismo remediable con glucocorticoides**, un trastorno autosómico dominante, hay una producción excesiva de aldosterona debido a la presencia de un gen de la aldosterona sintasa que es regulado por la ACTH (v. cap. 577.7). Los glucocorticoides tratan eficazmente este trastorno al inhibir la producción de ACTH por la hipófisis disminuyendo la producción inadecuada de aldosterona. La enfermedad vascularrenal y los tumores secretores de renina dan lugar a una producción excesiva de renina, que conduce a un aumento de la aldosterona, aunque la alcalosis metabólica y la hipopotasemia son hallazgos menos comunes que la hipertensión. En dos formas de la **hiperplasia suprarrenal congenita**, el déficit de 11 (3-hidroxilasa y el déficit de 17 $\alpha$ -hidroxilasa, hay una producción excesiva del mineralcorticoide 11-desoxicorticosterona (v. cap. 577.2 y 577.4). La hipertensión, la hipopotasemia y la alcalosis metabólica son más probables en el déficit de 17 $\alpha$ -hidroxilasa que en el déficit de 11 (3-hidroxilasa. Estos pacientes responden a los glucocorticoides porque la producción excesiva de 11-desoxicorticosterona está bajo el control de la ACTH.

El **síndrome de Cushing** causa frecuentemente hipertensión. El **Cortisol** tiene cierta actividad mineralcorticoide y los niveles altos pueden producir hipopotasemia y alcalosis metabólica en pacientes con este síndrome.

El **Cortisol** se puede unir a los receptores mineralcorticoide en el riñón y funcionar como un mineralcorticoide. Normalmente esto no ocurre porque la 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa del riñón transforma el **Cortisol** en cortisona, la cual no se une al receptor mineralcorticoide. En el déficit de 11 (3-hidroxiesteroide deshidrogenasa, también denominado **exceso aparente de mineralcorticoide**, el **Cortisol** no es transformado en cortisona en el riñón, por lo que está disponible para unirse al receptor mineralcorticoide en el riñón y actuar como un mineralcorti-

coide. Estos pacientes, a pesar de presentar niveles bajos de aldosterona, están hipertensos e hipopotasémicos y tienen alcalosis metabólica. El mismo fenómeno puede ocurrir con una ingesta excesiva de regalaz natural debido a un componente del mismo, el ácido glicirrónico, que inhibe la 11 (3-hidroxiesteroide deshidrogenasa. El trastorno autosómico dominante **síndrome de Liddle** es secundario a una mutación activadora del canal de sodio en la nefrona distal (v. cap. 531.3). El incremento de este canal de sodio es uno de los principales efectos de la aldosterona. Como este canal está continuamente abierto, estos niños presentan las características del hiperaldosteronismo, como hipertensión, hipopotasemia y alcalosis metabólica, pero con niveles séricos de aldosterona bajos.

Los **síndromes de Bartter** y de **Gitelman** son trastornos autosómicos recesivos con **presión arterial normal**, cloruro en orina alto, alcalosis metabólica e hipopotasemia (v. cap. 531). En el síndrome de Bartter, los pacientes tienen un defecto de la reabsorción de sodio y cloruro en el asa de Henle. Esto causa pérdidas urinarias excesivas de cloruro y sodio y, como ocurre en pacientes tratados con diuréticos de asa, hay depleción de volumen e hiperaldosteronismo secundario, lo que origina hipopotasemia y alcalosis metabólica. El síndrome de Gitelman suele ser más leve que el de Bartter. Los pacientes tienen pérdida renal de sodio y cloruro con depleción de volumen debido a la ausencia del transportador sodio-cloruro sensible a tiazidas en el túbulo distal. Al igual que los pacientes en tratamiento con diuréticos tiazídicos, desarrollan depleción de volumen e hiperaldosteronismo secundario con hipopotasemia y alcalosis metabólica. Los niños con síndrome de Gitelman tienen hipoealciuria e hipomagnesemia. Algunos pacientes con hipoparatiroidismo autosómico dominante tienen hipopotasemia y alcalosis metabólica debido a una alteración de la reabsorción de sodio y cloruro en el asa de Henle.

Una **ingesta excesiva de bases** puede producir alcalosis metabólica. Estos pacientes no tienen cloruro en orina bajo, a menos que haya una depleción de volumen asociada. En ausencia de depleción de volumen, el exceso de bases se corrige rápidamente a través de la excreción renal de bicarbonato. Es raro que la ingesta masiva de bases produzca alcalosis metabólica al sobrepasar la capacidad renal de excretar bicarbonato. Esto puede ocurrir en lactantes a los que se da bicarbonato de soda como un remedio casero para los cólicos o la dispepsia. Cada cucharada de té de bicarbonato contiene 42 mEq de bicarbonato sódico. Los lactantes son más vulnerables debido a su menor FG, lo que limita la velocidad de excreción renal compensadora de bicarbonato. También puede ocurrir alcalosis metabólica en pacientes que reciben gran cantidad de bicarbonato sódico durante la reanimación cardiopulmonar. Los hemoderivados se anticoagulan con citrato, el cual es transformado en bicarbonato por el hígado. Los pacientes que reciben grandes cantidades de hemoderivados pueden desarrollar alcalosis metabólica. Puede aparecer alcalosis metabólica iatrogénica como consecuencia del acetato en la nutrición parenteral total. El uso agresivo de bicarbonato en un niño con acidosis láctica o cetoacidosis diabética puede producir alcalosis metabólica. Esto es especialmente probable en un paciente en el que la causa subyacente de la acidosis láctica ha sido corregida con éxito (p. ej., restauración del volumen intravascular en un paciente con deshidratación grave). Una vez que se resuelve la causa de la acidosis láctica, el lactato puede ser transformado en bicarbonato por el hígado, y si a ello se une la infusión de bicarbonato intravenoso, puede producirse alcalosis metabólica. Un fenómeno similar puede ocurrir en un niño con cetoacidosis diabética debido a que la administración de insulina permite que los cetoácidos sean metabolizados generando bicarbonato. Sin embargo, esto pocas veces ocurre debido al uso sensato del bicarbonato en la cetoacidosis diabética y porque suele haber pérdidas significativas de cetoácidos por la orina antes de empezar el tratamiento, lo que impide la regeneración masiva de bicarbonato. Es más probable que la administración de álcalis produzca alcalosis metabólica en pacientes con una capacidad alterada de excretar bicarbonato en la orina. Esto ocurre en pacientes con depleción de volumen o insuficiencia renal concurrentes.

**Manifestaciones clínicas.** Los síntomas en pacientes con alcalosis metabólica están a menudo relacionados con la enfermedad subyacente y con los trastornos electrolíticos asociados. Los niños con causas de alcalosis metabólica sensibles al cloruro tienen a menudo síntomas relacionados con la depleción de volumen, como sed y letargo. En contras-

te, los niños con causas que no responden al cloruro pueden tener síntomas relacionados con la hipertensión.

La **alcalemia** hace que el potasio se desplace hacia el espacio intracelular produciendo un descenso de la concentración extracelular de potasio. Es más, la **alcalemia** lleva a un aumento de las pérdidas urinarias de potasio. Finalmente, el aumento de las pérdidas de potasio está presente en muchos de los trastornos que causan alcalosis metabólica. Por tanto, la mayoría de los pacientes con alcalosis metabólica tienen hipopotasemia y los síntomas pueden estar relacionados con ésta (v. cap. 52.4).

Los síntomas de una alcalosis metabólica se deben a la **alcalemia** asociada. La magnitud de la **alcalemia** se relaciona con la gravedad de la alcalosis metabólica y con la presencia de trastornos acidobásicos respiratorios concurrentes. Durante la **alcalemia**, la concentración de calcio iónico disminuye como resultado de un aumento de la unión del calcio a la albúmina. El descenso de la concentración de calcio iónico puede producir síntomas de **tetania** (p. ej., espasmo carpopedal).

Las arritmias son una complicación potencial de la alcalosis metabólica y este riesgo aumenta si hay hipopotasemia concomitante. La **alcalemia** aumenta el riesgo de toxicidad digital y los fármacos antiarrítmicos son menos eficaces en presencia de **alcalemia**. Además, la **alcalemia** puede disminuir el gasto cardíaco. La alcalosis metabólica causa un aumento compensatorio de la  $P_{CO_2}$  al disminuir la ventilación. En pacientes con enfermedad pulmonar subyacente, el descenso del estímulo ventilatorio puede producir hipoxia. La hipoventilación en pacientes con alcalosis metabólica grave puede dar lugar a hipoxia en pacientes con pulmones normales.

**Diagnóstico.** La medición de la concentración urinaria de cloruro es la prueba más útil a la hora de diferenciar entre las causas de una alcalosis metabólica. El cloruro en orina está bajo en pacientes con alcalosis metabólica debida a una depleción de volumen, a no ser que exista un defecto en el control renal del cloruro. El cloruro en orina es superior al sodio en orina a la hora de valorar el estado de volumen en pacientes con alcalosis metabólica, porque la respuesta normal del riñón a una alcalosis metabólica es excretar bicarbonato. Como el bicarbonato está cargado negativamente, sólo puede excretarse con un catión, en general sodio o potasio. Por tanto, un paciente con alcalosis metabólica puede excretar sodio en la orina a pesar de la presencia de depleción de volumen, lo que normalmente origina una retención ávida de sodio. El cloruro en orina suele ser un buen indicador del estado de volumen y sirve para diferenciar entre las causas de alcalosis metabólica resistentes o sensibles al cloruro.

Los diuréticos y las pérdidas gástricas son las causas más comunes de alcalosis metabólica y suelen deducirse con facilidad con la historia clínica del paciente. En ocasiones la alcalosis metabólica, generalmente con hipopotasemia, puede ser una pista que oriente a la presencia de bulimia o al uso subrepticio de diuréticos (v. cap. 27). Los pacientes con bulimia tienen un cloruro urinario bajo, que indica una depleción de volumen de causa extrarrenal, pero no hay otra explicación alternativa para su depleción de volumen. El uso subrepticio de diuréticos puede diagnosticarse mediante un estudio toxicológico en orina en busca de su presencia. El cloruro en orina aparece aumentado mientras se utilizan diuréticos, pero es bajo cuando el paciente deja de tomarlos. Es infrecuente que niños con síndrome de Bartter leve o síndrome de Gitelman sean mal diagnosticados de bulimia o de abuso de diuréticos. El cloruro urinario siempre está alto en ambos síndromes y el estudio toxicológico de la orina en busca de diuréticos es negativo. La alcalosis metabólica y la hipopotasemia son en ocasiones la manifestación inicial de la fibrosis quística. El hallazgo de un cloruro alto en el sudor es diagnóstico.

Los pacientes con alcalosis metabólica y un cloruro urinario alto se dividen a su vez en función de la presión arterial. Los niños con una presión arterial normal pueden presentar un síndrome de Bartter o de Gitelman. La administración excesiva de bases es otra posibilidad diagnóstica, pero suele deducirse con facilidad a partir de la historia clínica. En pacientes con ingesta de bicarbonato sódico (bicarbonato doméstico), que puede no ser comunicada por el progenitor, la alcalosis metabólica suele ocurrir con una hipernatremia significativa. Además, a menos que haya una depleción de volumen sobreañadida, la alcalosis metabólica que deriva de la ingestión de álcalis se resuelve espontáneamente una vez que se elimina la fuente de éstas.

La medición de las concentraciones séricas de renina y aldosterona sirve para diferenciar a niños con alcalosis metabólica, una alta concentración elevada de cloruro en orina e hipertensión arterial. Tanto la renina como la aldosterona se encuentran elevadas en niños con enfermedad vascularrenal o tumor secretor de renina. La aldosterona está alta y la renina baja en pacientes con adenomas suprarrenales o hiperplasia suprarrenal y en el aldosteronismo remediable con glucocorticoides. La renina y la aldosterona están bajas en niños con síndrome de Cushing, síndrome de Liddle, ingesta de regaliz, déficit de 17 $\alpha$ -hidroxilasa, déficit de 11 $\beta$ -hidroxilasa y déficit de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Un nivel de cortisol en orina de 24 horas elevado es diagnóstico de síndrome de Cushing, que debe sospecharse en presencia de otras características típicas de esta enfermedad (v. cap. 578). Los niveles de 11-desoxicorticosterona están elevados en el déficit de 17 $\alpha$ -hidroxilasa y 11 $\beta$ -hidroxilasa.

**Tratamiento.** El enfoque terapéutico de la alcalosis metabólica depende de la gravedad de la alcalosis y de la causa subyacente. En niños con una alcalosis metabólica leve ( $\text{HCCV1} < 32$ ) no suele ser necesario el tratamiento, aunque depende de las circunstancias específicas. En un niño con cardiopatía congénita que recibe dosis estables de un diurético de asa, una alcalosis leve no requiere tratamiento. En contraste, puede estar indicado tratar a un niño con una alcalosis metabólica leve que va empeorando debido a aspiración nasogástrica. La presencia de un trastorno respiratorio acidobásico concurrente también influye a la hora de tomar una decisión terapéutica. Un paciente con una acidosis respiratoria concurrente debería tener cierto aumento del bicarbonato por la compensación metabólica, y por ello es más importante la gravedad del aumento del pH que la concentración de bicarbonato. Por el contrario, un paciente con alcalosis respiratoria y alcalosis metabólica tiene riesgo de sufrir una alcalemia grave; el tratamiento puede estar indicado, aunque el aumento del bicarbonato sea solamente leve.

El tratamiento suele ser necesario en niños con alcalosis metabólica moderada o grave. El planteamiento más eficaz es dirigirse siempre a la causa subyacente. En algunos niños la aspiración nasogástrica puede disminuirse o suspenderse. De forma alternativa, añadir un inhibidor de la bomba gástrica de protones reduce la secreción gástrica y las pérdidas de HCl. Los diuréticos son una causa significativa de alcalosis metabólica y, si se tolera, sería conveniente suprimirlos o reducir la dosis. También es útil añadir un suplemento adecuado de potasio o un diurético ahorrador de potasio en un niño con alcalosis metabólica producida por diuréticos. Los diuréticos ahorradores de potasio no sólo disminuyen las pérdidas renales de potasio, sino que, al bloquear la acción de la aldosterona, disminuyen la secreción de iones hidrógeno en la nefrona distal, aumentando la excreción de bicarbonato en orina. Muchos niños pueden no tolerar la supresión del tratamiento diurético, por lo que los suplementos de potasio y los diuréticos ahorradores del mismo son el principal método terapéutico. El hidrocloreto de arginina también puede usarse para tratar la acidosis metabólica sensible a cloruro si no es adecuado emplear sales sódicas o potásicas. Esta sustancia puede elevar la concentración sérica de potasio durante su administración. En pocas ocasiones, la acetazolamida puede ser una opción en casos de alcalosis metabólica grave. La acetazolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, disminuye la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal, produciendo una pérdida significativa de bicarbonato por la orina. El paciente debe ser monitorizado de forma estrecha porque la acetazolamida produce pérdidas significativas de potasio por la orina y aumenta las pérdidas de líquidos, pudiendo precisar la reducción de la dosis de otros diuréticos.

La mayoría de los niños con alcalosis metabólica tiene una de las causas que responden al cloruro. En estas situaciones, para corregir la alcalosis metabólica es necesario administrar suficiente cloruro sódico y cloruro potásico para corregir el déficit de volumen y de potasio. Esta opción puede no ser válida en un niño que tenga depleción de volumen secundaria a diuréticos, porque la reposición de volumen puede estar contraindicada. La adecuada reposición de las pérdidas gástricas de sodio y potasio en un niño con sonda nasogástrica puede minimizar o evitar el desarrollo de alcalosis metabólica. Con un adecuado volumen intravascular y una concentración sérica de potasio normal, el riñón es capaz de excretar el exceso de bicarbonato en un par de días.

En niños con causas de alcalosis metabólica resistentes al cloruro que se asocian a hipertensión, la repleción de volumen está contraindicada, porque exacerba la hipertensión y no corrige la alcalosis metabólica. Idealmente, el tratamiento va enfocado a eliminar el efecto del exceso de aldosterona. Los adenomas suprarrenales pueden researse, la ingesta de regaliz puede suprimirse y la enfermedad vascularrenal puede repararse. El aldosteronismo remediable con glucocorticoides, el déficit de 17 $\alpha$ -hidroxilasa y el déficit de 11 $\beta$ -hidroxilasa responden a la administración de glucocorticoides. El efecto mineralcorticoide del cortisol en el déficit de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa puede ser disminuido utilizando espironolactona, que bloquea el receptor mineralcorticoide. En contraste, los niños con síndrome de Liddle no responden a la espironolactona; sin embargo, tanto el triamtereno como la amilorida son un tratamiento eficaz porque bloquean el canal de sodio que está constitutivamente activo en el síndrome de Liddle.

En niños con síndrome de Bartter o de Gitelman, el tratamiento consta de suplementos orales de potasio y diuréticos ahorradores del mismo. Los niños con síndrome de Gitelman requieren a menudo suplementos de magnesio, mientras que los que tienen síndrome de Bartter grave se benefician a menudo de la indometacina.

**ACIDOSIS RESPIRATORIA.** La acidosis respiratoria es un aumento inapropiado de dióxido de carbono en sangre ( $\text{Pco}_2$ ). El dióxido de carbono es un subproducto del metabolismo y se elimina del organismo a través de los pulmones. Durante una acidosis respiratoria, hay un descenso de la eficacia pulmonar para eliminar el dióxido de carbono. Una acidosis respiratoria es secundaria a enfermedades pulmonares, como la bronquiolitis grave, o no pulmonares, como la sobredosis de opiáceos. Aunque la producción de dióxido de carbono por el organismo puede variar, los pulmones normales pueden hacer frente a esta variación; la excesiva producción de dióxido de carbono nunca es una causa aislada de acidosis respiratoria. Con una ventilación alveolar alterada, el ritmo de producción de dióxido de carbono por el organismo puede afectar a la gravedad de la acidosis respiratoria, pero éste no suele ser un factor significativo.

Una acidosis respiratoria produce un descenso del pH sanguíneo, pero suele haber una respuesta metabólica que compensa parcialmente, minimizando la gravedad de la acidemia. La respuesta metabólica aguda a una acidosis respiratoria tiene lugar en minutos. La compensación metabólica de una acidosis respiratoria aguda es secundaria a la titulación de ácido por los tampones no-bicarbonato. Este tamponamiento de los iones hidrógeno da lugar a un aumento predecible de la concentración de bicarbonato sérico: el bicarbonato plasmático aumenta en 1 unidad por cada 10 mmHg de aumento de la  $\text{Pco}_2$  (compensación aguda).

En la acidosis respiratoria crónica hay una compensación metabólica más significativa y, por tanto, una acidemia menos grave que en una acidosis respiratoria aguda con el mismo aumento de la  $\text{Pco}_2$ . Durante una acidosis respiratoria crónica, los riñones aumentan la excreción de ácido. Esta respuesta tiene lugar a los 3-4 días y da lugar a un incremento predecible de la concentración de bicarbonato sérico: el bicarbonato plasmático aumenta en 3,5 unidades por cada 10 mmHg de aumento de la  $\text{Pco}_2$  (compensación crónica).

El incremento del bicarbonato sérico durante la acidosis respiratoria crónica se asocia a un descenso del cloruro corporal. Tras la corrección aguda de una acidosis respiratoria crónica, el bicarbonato plasmático continúa aumentando y el paciente tiene una alcalosis metabólica. Debido al déficit de cloruro, es una alcalosis metabólica sensible al cloruro; se corrige cuando se repone el déficit de cloruro del paciente.

Si la compensación metabólica es inadecuada, se trata de un trastorno mixto. Un bicarbonato más alto de lo esperado aparece en el contexto de una alcalosis metabólica concurrente y un bicarbonato menor de lo esperado ocurre en el seno de una acidosis metabólica concurrente. Para valorar si la compensación durante una acidosis respiratoria es adecuada, se requiere un conocimiento clínico de la rapidez de instauración del proceso, porque la compensación esperada difiere en función de si el proceso es agudo o crónico.

La  $\text{Pco}_2$  no puede interpretarse de forma aislada para determinar si un paciente tiene acidosis respiratoria. Si un paciente tiene acidemia y una  $\text{Pco}_2$  elevada siempre habrá acidosis respiratoria. Sin embargo, una



$P_{CO_2}$  alta también aparece como compensación respiratoria adecuada de una alcalosis metabólica simple. Si el paciente se encuentra alcalémico no se trata de una acidosis respiratoria. En un trastorno mixto, un paciente puede presentar una acidosis respiratoria y una  $P_{CO_2}$  normal o incluso baja. Esto puede ocurrir en un paciente con acidosis metabólica; hay acidosis respiratoria si el paciente no tiene la compensación respiratoria adecuada (p. ej., la  $P_{CO_2}$  es más alta que la esperada en función de la gravedad de la acidosis metabólica).

**Etiología y fisiopatología.** Las causas de acidosis respiratoria son tanto pulmonares como no pulmonares (tabla 52-15). Los trastornos del sistema nervioso central pueden disminuir la actividad del centro respiratorio, disminuyendo el impulso ventilatorio. Además, una serie de fármacos y drogas ilegales suprimen el centro respiratorio. Las señales de este centro necesitan ser transmitidas a los músculos respiratorios a través del sistema nervioso. Un fallo de la musculatura respiratoria puede ser secundario a una alteración de la señal proveniente del sistema nervioso central en la médula espinal, el nervio frénico o la unión neuromuscular. Los trastornos que afectan directamente a los músculos de la respiración pueden impedir una adecuada ventilación y dar lugar a acidosis respiratoria.

Una enfermedad pulmonar leve o moderada produce a menudo alcalosis respiratoria como resultado de la hiperventilación secundaria a la hipoxia o por estimulación de los mecanorreceptores o los quimiorreceptores pulmonares. Sólo las enfermedades pulmonares más graves producen acidosis respiratoria. Los trastornos de las vías respiratorias superiores, al dificultar la entrada de aire a los pulmones, pueden disminuir la ventilación, produciendo acidosis respiratoria.

El aumento de la producción de dióxido de carbono no es nunca la causa única de acidosis respiratoria, pero puede aumentar la gravedad de la enfermedad en un paciente con disminución de la ventilación del dióxido de carbono. El aumento de la producción de dióxido de carbono se produce en pacientes con fiebre, hipertiroidismo, una excesiva ingesta calórica y en aquellos que realizan una actividad física intensa. El aumento del trabajo de la musculatura respiratoria también incrementa la producción de dióxido de carbono.

**Manifestaciones clínicas.** Los pacientes con acidosis respiratoria están a menudo taquipneicos debido al intento de corregir una ventilación inadecuada. Las excepciones incluyen a aquellos pacientes con una acidosis respiratoria secundaria a una depresión del sistema nervioso central y a pacientes que están al borde de una insuficiencia respiratoria completa por fatiga de los músculos respiratorios.

Los síntomas de la acidosis respiratoria se relacionan con la gravedad de la hipercapnia. La acidosis respiratoria aguda suele ser más sintomática que la crónica. Los síntomas pueden verse aumentados por la hipoxia concurrente o la acidosis metabólica. En un paciente que respira aire ambiental, la hipoxia está siempre presente si hay acidosis respiratoria. Las posibles manifestaciones sobre el sistema nervioso central de la acidosis respiratoria consisten en ansiedad, mareo, cefalea, confusión, asterixis, sacudidas mioclónicas, alucinaciones, psicosis, coma y convulsiones.

La acidemia, independientemente de su etiología, afecta al sistema cardiovascular. Un pH arterial inferior a 7,2 deteriora la contractilidad cardíaca y la respuesta normal a las catecolaminas, tanto a nivel cardíaco como en los vasos periféricos. La hipercapnia produce vasodilatación, más llamativa en los vasos cerebrales, pero también vasoconstricción en la circulación pulmonar. La acidosis respiratoria aumenta el riesgo de arritmias cardíacas, sobre todo en niños con cardiopatía subyacente.

**Diagnóstico.** La historia clínica y la exploración física apuntan a menudo a una causa clara. En el paciente obnubilado con un escaso esfuerzo respiratorio, suele estar indicada una valoración del sistema nervioso central. Ello puede incluir estudios de imagen (p. ej., TC o RM) y en ocasiones una punción lumbar. También puede ser adecuado un estudio toxicológico en busca de drogas de uso ilícito. Una respuesta a la naloxona es tanto diagnóstica como terapéutica. En muchas de las enfermedades que afectan a la musculatura respiratoria, hay evidencia de debilidad en otros músculos. El estridor es una pista que puede orientar a enfermedades de las vías respiratorias superiores en el niño. Junto con la exploración física, una radiografía de tórax a menudo resulta útil en el diagnóstico de enfermedad pulmonar.

**TABLA 52-15.** Causas de acidosis respiratoria

**DEPRESIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Encefalitis  
Traumatismo craneal  
Tumor cerebral  
Apnea del sueño central  
Hipoventilación pulmonar primaria (mal de Ondina)  
Letus  
Daño cerebral hipóxico  
Obesidad-hipoventilación (síndrome de Pickwick)  
Hipertensión intracraneal  
Fármacos  
Opiáceos  
Barbitúricos  
Anestesia  
Benzodiazepinas  
Propofol  
Alcoholes

**TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL, NERVIOS PERIFÉRICOS O DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR**

Parálisis diafragmática  
Síndrome de Guillain-Barré  
Poliomielitis  
Atrofia muscular espinal  
Parálisis por garrapatas  
Botulismo  
Miastenia  
Esclerosis múltiple  
Lesión de la médula espinal  
Fármacos  
Vecuronio  
Aminoglucósidos  
Organofosforados (pesticidas)

**DEBILIDAD DE LA MUSCULATURA RESPIRATORIA**

Distrofia muscular  
Hipotiroidismo  
Malnutrición  
Hipopotasemia  
Hipopofatemia  
Fármacos  
Suxametonio  
Corticoides

**ENFERMEDAD PULMONAR**

Neumonía  
Neumotorax  
Asma  
Bronquiolitis  
Edema pulmonar  
Hemorragia pulmonar  
Síndrome de dificultad respiratoria del adulto  
Síndrome de dificultad respiratoria neonatal  
Fibrosis quística  
Displasia broncopulmonar  
Hipoplasia pulmonar  
Aspiración de meconio  
Tromboembolia pulmonar  
Fibrosis intersticial

**ENFERMEDAD DE LAS VÍAS AÉREAS SUPERIORES**

Aspiración  
Laringoespasma  
Angioedema  
Apnea obstructiva del sueño  
Hipertrofia amigdalar  
Parálisis de cuerda vocal  
Tumor extrínseco

Hemangioma extrínseco o intrínseco

**VARIOS**

Tórax inestable  
Parada cardíaca  
Cifoescoliosis  
Disminución del movimiento del diafragma debido a ascitis o diálisis peritoneal

En muchos pacientes, la acidosis respiratoria puede ser multifactorial. Por ejemplo, un niño con displasia broncopulmonar, una afección intrínseca del pulmón, puede empeorar debido a disfunción de la musculatura respiratoria por hipopotasemia grave secundaria al tratamiento crónico con diuréticos. Por el contrario, un niño con distrofia muscular, una miopalmía, puede empeorar por una neumonía aspirativa.

En un paciente con acidosis respiratoria, el cálculo del gradiente entre la concentración alveolar de oxígeno y la concentración arterial del mismo (gradiente A-a) es útil para distinguir entre un escaso esfuerzo respiratorio y una enfermedad intrínseca del pulmón. El gradiente A-a aparece aumentado si la hipoxemia se debe a una enfermedad pulmonar intrínseca (v. cap. 370).

**Tratamiento.** La mejor manera de tratar la acidosis respiratoria es abordar la causa subyacente. En algunos casos, la respuesta es muy rápida, como después de la administración de naloxona a un paciente con sobredosis de opiáceos. En contraste, los niños con neumonía pueden requerir varios días de tratamiento antibiótico antes de que mejore la situación respiratoria. En muchos niños con acidosis respiratoria crónica no hay tratamiento curativo, aunque una enfermedad respiratoria aguda superpuesta a su situación respiratoria crónica es a menudo reversible.

Todos los pacientes con una acidosis respiratoria aguda presentan hipoxia y por tanto necesitan recibir oxígeno suplementario. En algunos niños con acidosis respiratoria se requiere ventilación mecánica. Los niños con una acidosis respiratoria significativa debida a una enfermedad del sistema nervioso central requieren en general ventilación mecánica porque es poco probable que estos trastornos respondan al tratamiento con rapidez. Además, la hipercapnia produce vasodilatación cerebral, y el aumento de la presión intracraneal puede ser peligroso en un niño con una enfermedad subyacente del sistema nervioso central. La depresión del sistema nervioso central fácilmente reversible, como la de la sobredosis de opiáceos, puede no requerir ventilación mecánica. La decisión sobre la ventilación mecánica en otros pacientes depende de una serie de factores. Los pacientes con hipercapnia grave ( $\text{PCO}_2 > 75$ ) suelen requerir ventilación mecánica (v. caps. 69, 70 y 371). El umbral para la intubación es menor si hay acidosis metabólica concomitante, una enfermedad subyacente que responda lentamente, hipoxia que responda mal al oxígeno o si el paciente parece estar agotándose y la parada respiratoria resulta probable.

En pacientes con una acidosis respiratoria crónica, el estímulo respiratorio es a menudo menos sensible a la hipercapnia y más a la hipoxia. Por ello, en la acidosis respiratoria crónica, el uso excesivo de oxígeno puede atenuar el estímulo respiratorio y, por tanto, aumentar la  $\text{Pco}_2$ . En estos pacientes, el oxígeno debe utilizarse con precaución.

En la medida de lo posible debe evitarse la ventilación mecánica en un paciente con acidosis respiratoria crónica, porque la extubación es a menudo difícil. Sin embargo, una enfermedad aguda puede requerir ventilación mecánica en un niño con acidosis respiratoria crónica. Si la intubación es necesaria, la  $\text{Pco}_2$  debe descenderse sólo hasta los valores basales normales del paciente, y de manera gradual. Estos pacientes suelen tener un nivel de bicarbonato sérico elevado como resultado de la compensación metabólica de su acidosis respiratoria. Un descenso rápido de la  $\text{Pco}_2$  puede producir una alcalosis metabólica grave, que puede dar lugar a complicaciones, como arritmias cardíacas, disminución del gasto cardíaco y reducción del flujo sanguíneo cerebral. Además, la ventilación mecánica prolongada con una  $\text{Pco}_2$  normal hace que la compensación metabólica desaparezca. Cuando el paciente es extubado, no se beneficiará de la compensación metabólica, dando lugar a una acidemia más grave debida a la acidosis respiratoria.

**ALCALOSIS RESPIRATORIA.** La alcalosis respiratoria es una reducción inapropiada de la concentración sanguínea de dióxido de carbono. Suele ser secundaria a hiperventilación, provocando en un principio una eliminación de dióxido de carbono que supera la producción de éste. Al final se alcanza un nuevo equilibrio estacionario, de tal manera que la eliminación iguala a la producción, aunque a una presión de dióxido de carbono ( $\text{Pco}_2$ ) más baja. Una alcalosis respiratoria no debida a hiperventilación puede aparecer en niños que reciben

oxigenación por membrana extracorpórea o hemodiálisis, con pérdida de dióxido de carbono directamente desde la sangre al circuito extracorpóreo.

En una alcalosis respiratoria simple, el pH aumenta pero hay una respuesta metabólica normal que atenúa parte del cambio del pH sanguíneo. La respuesta metabólica a una alcalosis respiratoria aguda tiene lugar en cuestión de minutos, mediada por la liberación de iones hidrógeno desde tampones no bicarbonato. La respuesta metabólica a una alcalosis respiratoria aguda es predecible: el bicarbonato plasmático disminuye 2 unidades por cada 10 mmHg de descenso en la  $\text{Pco}_2$  (compensación aguda).

Una alcalosis respiratoria crónica conduce a una compensación metabólica más significativa debido a la acción de los riñones, que disminuyen la secreción de ácido, produciendo una disminución de la concentración de bicarbonato sérico. Tanto el túbulo proximal como el distal disminuyen la secreción de ácido. La compensación metabólica de una alcalosis respiratoria se desarrolla gradualmente y producir el efecto completo lleva 2-3 días: el bicarbonato plasmático cae 4 unidades por cada 10 mmHg de descenso de la  $\text{Pco}_2$  (compensación crónica).

La alcalosis respiratoria crónica es el único trastorno acidobásico en el que una apropiada compensación puede normalizar el pH, aunque por encima de 7,4.

Si la compensación metabólica es inadecuada es que hay un trastorno mixto. Un bicarbonato más alto de lo esperado ocurre en el seno de una alcalosis metabólica concurrente y un bicarbonato menor de lo previsto tiene lugar en el contexto de una acidosis metabólica concurrente. Para valorar si la compensación es apropiada en una alcalosis respiratoria se requiere un conocimiento clínico sobre lo agudo del proceso, porque la compensación esperada difiere en función de si el proceso es agudo o crónico.

Una  $\text{Pco}_2$  baja no siempre indica una alcalosis respiratoria. La  $\text{Pco}_2$  también disminuye como parte de la compensación respiratoria apropiada de una acidosis metabólica; eso no es una alcalosis respiratoria. La acidosis metabólica es el trastorno acidobásico dominante en un paciente con acidemia y una  $\text{Pco}_2$  baja, aunque podría haber una alcalosis respiratoria concurrente. En contraste, una alcalosis respiratoria siempre está presente en un paciente con alcalemia y una  $\text{Pco}_2$  baja. Incluso una  $\text{Pco}_2$  normal puede ser compatible con alcalosis respiratoria en un paciente con alcalosis metabólica porque se espera una  $\text{PCO}_2$  elevada como parte de la compensación respiratoria apropiada de la alcalosis metabólica.

**Etiología y fisiopatología.** Diversos estímulos pueden aumentar el impulso ventilatorio y producir alcalosis respiratoria (tabla 52-16). La hipoxemia arterial o la hipoxia tisular estimulan los quimiorreceptores periféricos para indicar al centro respiratorio del bulbo raquídeo que incremente la ventilación. El aumento resultante del esfuerzo respiratorio incrementa el contenido de oxígeno de la sangre, pero disminuye la  $\text{Pco}_2$ . El efecto de la hipoxemia sobre la ventilación comienza cuando la saturación de oxígeno disminuye a cerca del 90% ( $\text{Po}_2 = 60$  mmHg) y la hiperventilación aumenta a medida que empeora la hipoxemia. La hipoxia aguda es un estímulo más potente para la hiperventilación que la hipoxia crónica y por ello la hipoxia crónica, como la que ocurre en las cardiopatías cianóticas, da lugar a una alcalosis respiratoria mucho menos grave que el grado equivalente de hipoxia aguda. Hay muchas causas de hipoxemia o de hipoxia tisular, como las enfermedades pulmonares primarias, la anemia grave y la intoxicación por monóxido de carbono.

Los pulmones contienen quimiorreceptores y mecanorreceptores que responden a irritantes y a la distensión, y mandan señales al centro respiratorio para aumentar la ventilación. Por ejemplo, la aspiración o la neumonía pueden estimular los quimiorreceptores, mientras que el edema pulmonar puede estimular los mecanorreceptores. La mayoría de las enfermedades que activan estos receptores pueden causar también hipoxemia y conducir a la hiperventilación potencialmente por estos dos mecanismos. Mientras que los pacientes con una enfermedad pulmonar primaria pueden tener al principio una alcalosis respiratoria, el empeoramiento de la enfermedad, combinado con la fatiga de la musculatura respiratoria, da lugar a menudo a insuficiencia respiratoria y aparición de acidosis respiratoria.

**La hiperventilación en ausencia de enfermedad pulmonar** se produce con la estimulación directa del centro respiratorio. Esto

**TABLA 52-16. Causas de alcalosis respiratoria****HIPOXEMIA O HIPOXIA TISULAR**

Neumonía  
Edema pulmonar  
Cardiopatía cianótica  
Insuficiencia cardíaca congestiva  
Asma  
Anemia grave  
Altitud  
Laringoespasma  
Aspiración  
Intoxicación por monóxido de carbono  
Embolia pulmonar  
Enfermedad pulmonar intersticial  
Hipotensión

**ESTIMULACIÓN DE LOS RECEPTORES PULMONARES**

Neumonía  
Edema de pulmón  
Asma  
Embolia pulmonar  
Hemotórax  
Neumotorax  
Síndrome de dificultad respiratoria (adulto o infantil)

**ESTIMULACIÓN CENTRAL**

Enfermedad del sistema nervioso central  
Hemorragia subaracnoidea  
Encefalitis o meningitis  
Traumatismo  
Tumor cerebral  
Ictus  
Fiebre  
Dolor  
Ansiedad (ataque de pánico)  
Hiperventilación psicógena o ansiedad  
Insuficiencia hepática  
Sepsis  
Embarazo  
Fármacos  
Intoxicación por salicilatos  
Teofilina  
Progesterona  
Catecolaminas exógenas  
Cafeína  
Ventilación mecánica  
Hipervolemia  
Oxigenación por membrana extracorpórea o hemodiálisis

ocurre en enfermedades del sistema nervioso central, como la meningitis, la hemorragia y los traumatismos. La hiperventilación central debida a lesiones, como infartos o tumores cerca del centro respiratorio central en el mesencéfalo, aumentan la frecuencia y profundidad del esfuerzo respiratorio. Este patrón respiratorio conlleva un mal pronóstico porque estas lesiones del mesencéfalo suelen ser mortales. Algunos procesos sistémicos pueden causar hiperventilación mediada por el sistema nervioso central. Aunque los mecanismos exactos no están claros, las enfermedades hepáticas producen alcalosis respiratoria que suele ser proporcional al grado de insuficiencia hepática. El embarazo produce una alcalosis respiratoria crónica, probablemente mediada por el efecto de la progesterona sobre los centros respiratorios. Los salicilatos, aunque causan a menudo una acidosis metabólica concurrente, estimulan directamente el centro respiratorio y producen una alcalosis respiratoria. Durante la sepsis, dicha alcalosis se debe probablemente a la liberación de citocinas.

La hiperventilación puede ser secundaria a una enfermedad subyacente que cause dolor, estrés o ansiedad. En la hiperventilación psicógena no hay ninguna enfermedad que explique la hiperventilación. Esto puede ocurrir en un niño que ha tenido una experiencia emocional estresante. De forma alternativa, puede formar parte de un trastorno de

pánico, sobre todo si hay episodios repetidos de hiperventilación. En estos pacientes, los síntomas de la alcalemia aguda aumentan la ansiedad y pueden llegar a perpetuar la hiperventilación.

La alcalosis respiratoria es bastante común en niños sometidos a ventilación mecánica porque el centro respiratorio no controla la ventilación. Además, estos niños pueden tener una menor tasa metabólica y por ello una menor producción de dióxido de carbono debido a la medicación sedante y relajante. En general, el descenso de la producción de dióxido de carbono y la hipocapnia resultante disminuyen la ventilación, pero esta respuesta fisiológica no puede darse en un niño que no es capaz de disminuir su esfuerzo ventilatorio.

**Manifestaciones clínicas.** La enfermedad que causa la alcalosis respiratoria suele ser más preocupante que las manifestaciones clínicas de la propia alcalosis. La alcalosis respiratoria crónica es generalmente asintomática porque la compensación metabólica disminuye la magnitud de la alcalemia.

La alcalosis respiratoria aguda puede producir opresión torácica, palpitaciones, mareo, entumecimiento perioral y parestesias en las extremidades. Entre las manifestaciones menos comunes aparecen tetania, convulsiones, calambres musculares y síncope. El mareo y el síncope probablemente se deban a una disminución del flujo sanguíneo cerebral por la hipocapnia. La reducción de este flujo justifica el uso de la hiperventilación en el tratamiento de niños con aumento de la presión intracraneal. Las parestesias, la tetania y las convulsiones pueden estar parcialmente relacionadas con la reducción del calcio iónico que se produce porque la alcalemia da lugar a una mayor unión del calcio a la albúmina. La alcalosis respiratoria también genera una ligera disminución del nivel sérico del potasio. Los pacientes con hiperventilación psicógena tienden a estar más sintomáticos por su alcalosis respiratoria lo que, junto a su sensación de dificultad para respirar, exacerba la hiperventilación.

**Diagnóstico.** En muchas personas, la hiperventilación que produce alcalosis respiratoria no es detectable clínicamente, incluso con una estrecha observación del esfuerzo respiratorio del paciente. La compensación metabólica de la alcalosis respiratoria produce una baja concentración sérica de bicarbonato. Cuando no se aprecia la hiperventilación y sólo se valoran los electrolitos en suero, suele haber un diagnóstico de presunción de acidosis metabólica. Si se sospecha una alcalosis respiratoria, sólo la realización de una gasometría sanguínea permite establecer el diagnóstico.

La hiperventilación no siempre indica un trastorno respiratorio primario; en algunos pacientes, es una compensación respiratoria apropiada de una acidosis metabólica. Con una acidosis metabólica primaria, hay acidemia y el bicarbonato sérico suele estar bastante bajo si existe una hiperventilación detectable desde el punto de vista clínico. En contraste, el bicarbonato sérico nunca desciende de 17 mEq/l en la compensación metabólica de una alcalosis respiratoria aguda, y la alcalosis respiratoria aguda simple produce alcalemia.

La causa de la alcalosis respiratoria suele ser evidente a partir de la historia clínica y la exploración física, como en el caso de enfermedad pulmonar, enfermedad neurológica o cardiopatía cianótica. La hipoxemia es una causa común de hiperventilación, y se debe diagnosticar porque sugiere una enfermedad subyacente significativa que requiere un tratamiento rápido. La hipoxemia puede detectarse en la exploración física (cianosis) o por la pulsioximetría. Sin embargo, una pulsioximetría normal no descarta por completo la hipoxemia como causa de la hiperventilación. Hay dos razones por las que la pulsioximetría no es adecuada para eliminar la hipoxemia como causa de alcalosis respiratoria. La primera es que la pulsioximetría no es muy sensible para detectar una  $pO_2$  ligeramente baja. La segunda es que la hiperventilación durante una alcalosis respiratoria hace que la  $pO_2$  suba, probablemente hasta un nivel que no es identificado como anómalo por el pulsioxímetro. Sólo una gasometría arterial puede descartar por completo la hipoxia como explicación de la alcalosis respiratoria. Junto con la hipoxemia, se deben considerar los procesos que producen hipoxia tisular sin causar necesariamente hipoxemia. La intoxicación por monóxido de carbono, la anemia grave y la insuficiencia cardíaca congestiva constituyen algunos ejemplos.

La enfermedad pulmonar sin hipoxemia puede producir hiperventilación. Aunque suele ser evidente a partir de la historia clínica y la exploración física, la radiografía de tórax es capaz de detectar una enfer-

medad más sutil. Los pacientes con embolia pulmonar pueden tener una radiografía de tórax sin alteraciones,  $pO_2$  normal y alcalosis respiratoria aislada, aunque al final puede aparecer hipoxia. El diagnóstico de una embolia pulmonar requiere un alto índice de sospecha y debe ser considerado en niños sin otra explicación para la alcalosis respiratoria, en especial si existen factores de riesgo, como encamamiento prolongado o estados de hipercoagulabilidad (p. ej., síndrome nefrótico o anticoagulante lúpico).

**Tratamiento.** No es habitual que haya necesidad de tratamiento específico para la alcalosis respiratoria. En su lugar, el tratamiento se centra en la enfermedad subyacente. Los parámetros de la ventilación mecánica se ajustan para corregir la alcalosis respiratoria iatrogénica, a menos que la hiperventilación tenga un propósito terapéutico (p. ej., tratamiento de la hipertensión intracraneal).

En los casos de hiperventilación secundaria a ansiedad se deben hacer esfuerzos por tranquilizar al niño, generalmente implicando a los padres. Además de la tranquilidad, los pacientes con hiperventilación psicógena pueden beneficiarse de las benzodiazepinas. Durante un episodio agudo de hiperventilación psicógena, la respiración en una bolsa de papel aumenta la  $P_{CO_2}$  del paciente. La utilización de una bolsa de papel, y no de plástico, permite una adecuada oxigenación a la vez que posibilita que la concentración de dióxido de carbono en la bolsa aumente. El incremento resultante de la  $P_{CO_2}$  del paciente disminuye los síntomas de la alcalosis respiratoria que tienden a perpetuar la hiperventilación. Esta técnica se debe utilizar sólo cuando se hayan descartado otras causas de hiperventilación; es prudente usar el pulsioxímetro durante la respiración con la bolsa.

Kraut JA, Kurtz I: Metabolic acidosis of CKD: Diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005;45:978-993.

Rodriguez Soriano J: Renal tubular acidosis: The clinical entity. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2160-2170.

Schwaderer AL, Schwartz GJ: Back to basics: Acidosis and alkalosis. *Pediatr Rev* 2004;25:350-357.

Shaer AJ: Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: A review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001;322:316-332.

Toth HL, Greenbaum LA: Severe acidosis caused by starvation and stress. *Am J Kidney Dis* 2003;42:F16-L19.

Wrong O, Bruce I.J, Unwin RJ, et al: Band 3 mutations, distal renal tubular acidosis, and southeast Asian ovalocytosis. *Kidney Int* 2002;62:10-19.

## Capítulo 53 ■ Terapia de mantenimiento y de reposición Larry Greenbaum

Los líquidos intravenosos de mantenimiento se usan en los niños que no pueden ser alimentados por vía enteral. Junto con estos líquidos, los niños pueden precisar a la vez de líquidos de reposición si tienen pérdidas continuas excesivas, como puede ocurrir debido al drenaje por una sonda nasogástrica (SNG) o a una diuresis elevada como consecuencia de diabetes insípida nefrogénica. Además, si existe deshidratación el paciente necesita también recibir tratamiento de reposición del déficit (v. cap. 54). Un niño en espera de cirugía puede precisar sólo líquidos de mantenimiento, mientras que un niño con deshidratación por diarrea necesita tratamiento de mantenimiento y del déficit y puede requerir además líquidos de reposición si persiste una diarrea significativa.

**TERAPIA DE MANTENIMIENTO.** Los niños tienen normalmente grandes variaciones en su ingesta diaria de agua y electrolitos. Las únicas excepciones son los pacientes que reciben regímenes dietéticos fijos por vía oral, a través de una sonda gástrica o en forma de nutrición parenteral total intravenosa. Los niños sanos pueden tolerar variaciones signi-

ficativas de la ingesta debido a los múltiples mecanismos homeostáticos que ajustan la absorción y la excreción de agua y electrolitos (v. cap. 52). Las necesidades calculadas de agua y electrolitos que constituyen la base de la terapia de mantenimiento no son requerimientos absolutos, sino que estos cálculos aportan unas guías razonables para un punto de partida a la hora de estimar la terapia intravenosa. Los niños no necesitan recibir líquidos intravenosos simplemente porque se estén controlando sus aportes en un hospital y no tomen «líquidos de mantenimiento» por vía oral, a menos que exista un proceso patológico que requiera un alto aporte de líquidos.

Los líquidos de mantenimiento son necesarios más frecuentemente en pacientes quirúrgicos, tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio. Sin embargo, muchos pacientes no quirúrgicos también necesitan estos líquidos. Es esencial reconocer cuándo es necesario empezar a administrarlos. Un adolescente sano al que se mantiene en dieta absoluta (DA) una noche debido a que se le realizará un procedimiento por la mañana, no requiere líquidos de mantenimiento, ya que un paciente sano a esa edad puede tolerar fácilmente un ayuno de 12-18 horas sin aporte oral. En contraste, un lactante de 6 meses en espera de una cirugía debería recibir líquidos intravenosos en las primeras 8 horas después de su última comida. Los lactantes se deshidratan más rápido que los niños de más edad. Un niño con una diuresis obligatoriamente alta como consecuencia de una diabetes insípida nefrogénica debe empezar a recibir líquidos intravenosos de forma precoz tras el establecimiento de la dieta absoluta.

Los líquidos de mantenimiento se componen en general de una solución de agua, glucosa, sodio y potasio. Esta solución tiene las ventajas de la simplicidad, la caducidad a largo plazo, el bajo coste y la compatibilidad con la administración por vía venosa periférica. Una solución de este tipo cumple los principales objetivos de los líquidos de mantenimiento (tabla 53-1). Los pacientes pierden agua, sodio y potasio en la orina y las heces; el agua se pierde también a través de la piel y los pulmones. Los líquidos de mantenimiento reemplazan estas pérdidas y, por tanto, impiden la aparición de deshidratación y de déficit de sodio o potasio.

La glucosa de los líquidos de mantenimiento aporta aproximadamente el 20% de las necesidades calóricas normales del paciente, evita el desarrollo de cetoacidosis por inanición y disminuye la degradación de proteínas que tendría lugar si el paciente no recibiera ninguna caloría. La glucosa también proporciona osmoles adicionales, lo que evita la administración de líquidos hipotónicos que podrían causar hemólisis.

Los líquidos de mantenimiento no aportan las calorías, proteínas, grasa, minerales ni vitaminas adecuadas. Esto no suele ser problemático para un paciente que recibe líquidos intravenosos durante unos pocos días, pero se debe recordar que un paciente con líquidos intravenosos de mantenimiento recibe un aporte calórico inadecuado y que perderá entre el 0,5 y el 1% de su peso cada día. Por ello es fundamental que los pacientes no estén con terapia de mantenimiento de forma indefinida; se debe utilizar la nutrición parenteral total en niños que no puedan ser alimentados por vía enteral más de unos pocos días, sobre todo en pacientes con malnutrición de base (v. cap. 55).

El prototipo de terapia líquida de mantenimiento no aporta electrolitos como calcio, fósforo, magnesio o bicarbonato. Para la mayoría de los pacientes, esto no supone un problema durante unos días; sin embargo, hay pacientes que no tolerarán esta falta de aporte, generalmente debido a pérdidas excesivas. Por ejemplo, un niño con acidosis tubular renal pierde bicarbonato en la orina. Este tipo de paciente desarrollará acidemia con rapidez, a menos que se añada bicarbonato (o acetato) a los líquidos de mantenimiento. Se deben recordar las limitaciones de la fluidoterapia de mantenimiento.

**TABLA 53-1. Objetivos de los líquidos de mantenimiento**

- Evitar la deshidratación
- Evitar los trastornos electrolíticos
- Evitar la cetoacidosis
- Evitar el catabolismo proteico



TABLA 53-2. Método del peso corporal para el cálculo del volumen diario del líquido de mantenimiento

| PESO CORPORAL | LÍQUIDO AL DÍA                          |
|---------------|---|
| 0-10 kg       | 100 ml/kg                               |
| 11-20 kg      | 1.000 ml + 50 ml/kg por cada kg >10 kg  |
| >20 kg        | 1.500 ml + 20 ml/kg por cada kg >20 kg* |

\*La cantidad máxima diaria de líquido suele ser de 2.400 ml.

**AGUA DE MANTENIMIENTO.** El agua es un componente crucial de la fluidoterapia de mantenimiento debido a las pérdidas obligatorias diarias de agua. Estas pérdidas son tanto medibles (orina y heces) como no medibles (pérdidas insensibles a través de la piel y los pulmones). Si no se compensan estas pérdidas, el niño estará sediento, incómodo y, finalmente, deshidratado.

El objetivo del agua de mantenimiento es aportar el agua suficiente para reemplazar estas pérdidas. Las pérdidas urinarias representan aproximadamente el 60% del total. Sin embargo, el riñón normal tiene la capacidad de modificar de forma marcada las pérdidas de agua, de modo que el volumen diario de orina puede variar en más de 20 veces. El agua de mantenimiento está pensada para aportar la suficiente cantidad de agua para que el riñón no necesite diluir ni concentrar la orina de forma significativa. Ello proporciona además un margen de seguridad para que los mecanismos homeostáticos normales puedan ajustar las pérdidas de agua por la orina con el fin de evitar la hiperhidratación o la deshidratación. Esta adaptabilidad obvia la necesidad de una precisión absoluta a la hora de determinar los requerimientos de agua. Esto es importante dada la ausencia de fórmulas exactas para calcular las necesidades de agua. La tabla 53-2 aporta un sistema para calcular el agua de mantenimiento en función del peso del paciente. Este sistema hace hincapié en los altos requerimientos de agua de los pacientes de menor tamaño y menos maduros. Este planteamiento es muy fiable, aunque los cálculos basados en el peso sobreestiman las necesidades de agua en pacientes con sobrepeso, en quienes es mejor basar los cálculos en la masa magra corporal del niño, que puede estimarse usando el percentil 50 del peso corporal para la talla del niño. También se debe recordar que hay un límite superior de 2,4 l/24 horas en pacientes de talla adulta. Los líquidos intravenosos vienen expresados en ritmos de infusión horaria. Las fórmulas de la tabla 53-3 permiten calcular rápidamente la velocidad de infusión de los líquidos de mantenimiento.

**SOLUCIONES INTRAVENOSAS.** Los componentes de las soluciones más comúnmente disponibles se muestran en la tabla 53-4. El suero salino fisiológico (SSF) y el Ringer lactato son soluciones isotónicas; tienen aproximadamente la misma tonicidad que el plasma. Los líquidos isotónicos suelen emplearse para la corrección aguda de la depleción de volumen intravascular (v. cap. 54). En los niños, suele escogerse el V<sub>2</sub> SSF y el V<sub>3</sub> SSF para la terapia de mantenimiento con líquidos. Estas soluciones están disponibles con suero glucosado al 5% (G5%), así como con 20 mEq/l de cloruro potásico, 10 mEq/l de cloruro potásico o sin potasio. La farmacia del hospital puede preparar soluciones a medida del paciente con diferentes concentraciones de glucosa, sodio o potasio. Además, se pueden añadir a las soluciones intravenosas otros electrolitos como calcio, magnesio, fosfato, acetato y bicarbonato. Las soluciones hechas a medida necesitan tiempo para prepararse y son mucho más caras que las comerciales. El uso de soluciones a medida sólo es necesario en pacientes con enfermedades subyacentes que producen desequilibrios electrolíticos significativos. Las soluciones ya preparadas permiten ahorrar tiempo y dinero.

TABLA 53-3. Ritmo de infusión del agua de mantenimiento

|                            |                                       |
|----------------------------|---------------------------------------|
| Peso corporal de 0-10 kg:  | 4 ml/kg/h                             |
| Peso corporal de 10-20 kg: | 40 ml/h + 2 ml/kg/h x (peso - 10 kg)  |
| Peso corporal >20 kg:      | 60 ml/h + 1 ml/kg/h x (peso - 20 kg)* |

\* La velocidad máxima de infusión suele ser de 100 ml/hora.

TABLA 53-4. Composición de las soluciones intravenosas

| LÍQUIDO                                  | [Na] | [Cl] | m | [Ca <sup>2+</sup> ] | [Láctato] |
|--|------|------|---|---------------------|-----------|
| Suero salino fisiológico (0,9% NaCl)     | 154  | 154  |   |                     |           |
| 7, Suero salino fisiológico (0,45% NaCl) | 77   | 77   |   |                     |           |
| 1A Suero salino fisiológico (0,2% NaCl)  | 34   | 34   |   |                     |           |
| Ringer lactato                           | 130  | 109  | 4 | 3                   | 28        |

La osmolalidad plasmática normal es de 285-295 mOsm/kg. Si se infunde una solución intravenosa por vía periférica con una osmolalidad mucho menor, el agua puede pasar al interior de los eritrocitos y producir hemólisis. Por eso, los líquidos intravenosos en general suelen diseñarse para tener una osmolalidad cercana a 285 o mayor (los líquidos con una osmolalidad moderadamente más alta no crean problemas). Entonces, 7, SSF (osmolalidad = 68) no debería administrarse por vía periférica, pero G5% V<sub>2</sub> SSF (osmolalidad = 346) o G5% V<sub>3</sub> SSF + 20 mEq/l ClK (osmolalidad = 472) sí puede administrarse.

Existe controversia sobre el contenido apropiado de sodio que deben tener los líquidos de mantenimiento, considerando la sugerencia de que una cantidad excesiva de líquidos hipotónicos puede causar hiponatremia, que en ocasiones puede tener secuelas graves. Una opción para evitar la intoxicación por agua es reducir la velocidad de infusión de los líquidos que contengan 7, SSF o V<sub>2</sub> SSF. Otra alternativa es usar suero salino fisiológico como líquido de mantenimiento; la mayoría de los ceñudos no ha adoptado el uso rutinario de SSF como solución inicial de mantenimiento.

**GLUCOSA.** Los líquidos de mantenimiento suelen contener glucosa al 5% (G5%), que aporta 17 calorías por cada 100 ml y cerca del 20% de las necesidades calóricas diarias. Esto es suficiente para evitar la producción de cetona y ayuda a minimizar la degradación de proteínas, pero el niño perderá peso con este régimen. Esta es la razón principal por la que un paciente necesita recibir nutrición parenteral total tras unos días de líquidos de mantenimiento, si todavía no es posible la nutrición enteral. Los líquidos de mantenimiento tampoco aportan nutrientes cruciales, como proteínas, grasa, vitaminas y minerales.

**SELECCIÓN DE LOS LÍQUIDOS DE MANTENIMIENTO.** Tras calcular las necesidades de agua y electrolitos, los niños suelen recibir G5% V<sub>2</sub> SSF + 20 mEq/l ClK o G5% V<sub>3</sub> SSF + 20 mEq/l ClK. En los niños que pesan menos de unos 10 kg se prefiere la solución que contiene 1/2 SSF debido a sus altas necesidades de agua por kilogramo. En contraste, los niños más grandes y los adultos pueden recibir la solución que contiene 1/3 SSF. Estas guías asumen que no hay ningún proceso patológico que pudiera requerir un ajuste en el volumen o la composición electrolítica de los líquidos de mantenimiento (p. ej., los niños con insuficiencia renal pueden presentar hiperpotasemia o ser incapaces de excretar potasio y no tolerar 20 mEq/l de potasio). Estas soluciones funcionan bien en niños que tienen mecanismos homeostáticos normales para ajustar la excreción urinaria de agua, sodio y potasio. En niños con trastornos fisiopatológicos complicados puede ser necesario realizar un ajuste empírico de la composición electrolítica y del ritmo de infusión de los líquidos de mantenimiento en función de las mediciones de los electrolitos y la valoración del balance de líquidos. **En todos los niños es fundamental monitorizar estrechamente el peso, la diuresis y los electrolitos para determinar la existencia de hiper o hipohidratación, hiponatremia o de otro trastorno electrolítico, para ajustar en consecuencia la velocidad o composición de la solución intravenosa.**

**LÍQUIDOS DE MANTENIMIENTO E HIPONATREMIA.** Los pacientes que producen hormona antidiurética (ADH) pueden retener agua, lo que crea un riesgo de hiponatremia debido a una intoxicación acuosa. Aquellos que pueden estar produciendo ADH debido a una depleción sutil de volumen o por otros mecanismos (enfermedad respiratoria, estrés, dolor, náuseas, medicaciones como los opiáceos, etc.) pueden tratarse con más seguridad mediante líquidos que tengan una concentración mayor de sodio, reduciendo la velocidad de infusión del líquido, o combinando estas estrategias. Los pacientes con producción persistente de ADH

debido a un proceso patológico subyacente (síndrome de secreción inadecuada de ADH [SIADH], insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, hepatopatía) deberían recibir una cantidad menor de líquidos de mantenimiento. El tratamiento debe ser individualizado y es fundamental realizar una monitorización cuidadosa. Hay que tener una precaución especial en los pacientes en quienes se sabe que existe una concentración sérica de sodio baja o normal, o hiponatremia.

La hiponatremia es una complicación de los líquidos intravenosos que supone una preocupación sobre todo en los pacientes postoperatorios que presentan una depleción de volumen debido a las pérdidas quirúrgicas, a las pérdidas en un tercer espacio (descritas más adelante), y a la acumulación en el compartimento venoso (debido al decúbito supino y a los efectos de la anestesia y la sedación). Los pacientes quirúrgicos suelen recibir líquidos isotónicos (SSF, Ringer lactato) durante la cirugía y en la sala de reanimación durante las 6-8 primeras horas de postoperatorio; la velocidad suele ser de alrededor de  $\frac{2}{3}$  del ritmo de mantenimiento calculado. Con posterioridad, los líquidos de mantenimiento deberían contener  $V_1$  SSF, incluso en los pacientes más pequeños, a menos que exista una indicación específica para usar  $V_1$  SSF. Los electrolitos deberían medirse al menos una vez al día.

Los pacientes con otras causas posibles de producción de ADH deben someterse a una monitorización estrecha de sus electrolitos y de las entradas y salidas de líquidos. Aquellos que tengan una depleción sutil de volumen (v. cap. 54) deberían recibir 20 ml/kg (máximo de 1 l) de líquido isotónico (SSF, Ringer lactato) en 1-2 horas para reponer su volumen intravascular antes de iniciar los líquidos de mantenimiento. A continuación, se puede pasar a administrar  $G5\% + SSF + 20 \text{ mEq/l KCl}$  a la velocidad estándar de mantenimiento. Los pacientes de cualquier peso que tengan una posible depleción de volumen no deberían recibir de forma rutinaria líquidos con  $V_1$  SSF, a menos que exista una indicación específica. Los pacientes que presentan un riesgo de producir ADH debido a otras etiologías que no sean la depleción de volumen puede que requieran una cantidad menor de líquidos de mantenimiento para evitar la hiponatremia.

**VARIACIONES EN EL AGUA DE MANTENIMIENTO Y LOS ELECTROLITOS.** El cálculo del agua de mantenimiento se basa en unos supuestos normales en relación con las pérdidas de agua. Hay pacientes, sin embargo, para los que estos supuestos son incorrectos. Para identificar esas situaciones, es útil comprender la fuente y magnitud de las pérdidas normales de agua. La tabla 53-5 enumera las tres fuentes principales de pérdida normal de agua.

La orina es el factor que más contribuye a la pérdida normal de agua. Las pérdidas insensibles representan aproximadamente un tercio del total del agua de mantenimiento (40% en lactantes y cerca del 25% en adolescentes y adultos). Las pérdidas insensibles se componen de pérdidas por evaporación a través de la piel y los pulmones que no pueden ser cuantificadas. Las pérdidas por evaporación a través de la piel no incluyen el sudor, que debe ser considerado como una fuente adicional (sensible) de pérdida de agua. Las heces representan normalmente una fuente menos importante de esta pérdida.

El agua de mantenimiento debe ser aumentada o disminuida en función de la situación clínica. Esto puede resultar obvio en el caso de un lactante con diarrea profusa, o sutil en el caso de un paciente que tenga unas pérdidas insensibles disminuidas mientras se encuentra con ventilación mecánica. Resulta útil tener en cuenta las fuentes de pérdida normal de agua y electrolitos, y determinar si alguna de estas fuentes se ha modificado en un paciente concreto. Es necesario entonces ajustar el agua de mantenimiento y los cálculos de los electrolitos.

La tabla 53-6 enumera una serie de situaciones clínicas que modifican las pérdidas normales de agua y electrolitos de mantenimiento. A través de la piel puede haber una pérdida de agua muy significativa, sobre todo en recién nacidos, especialmente en lactantes prematuros, que es-

tan bajo el efecto de lámparas de calor radiante o que reciben fototerapia. Los lactantes prematuros de muy bajo peso pueden tener pérdidas insensibles de 100-200 ml/kg/24 horas. Las quemaduras pueden producir pérdidas masivas de agua y electrolitos y existen guías específicas para la administración de líquidos en niños con quemaduras (v. cap. 74). Las pérdidas de agua y electrolitos por el sudor, especialmente en un clima cálido, también pueden ser significativas. Los niños con fibrosis quística tienen una mayor pérdida de sodio a través de la piel. Algunos niños con pseudohipoaldosteronismo presentan también un aumento de las pérdidas cutáneas de sal.

La fiebre aumenta las pérdidas por evaporación a través de la piel. Estas pérdidas son en cierto modo predecibles y conducen a un aumento del 10-15% en las necesidades de agua de mantenimiento por cada 1 °C de incremento de la temperatura por encima de los 38 °C. Estas guías son útiles para un paciente con fiebre persistente; un pico febril de 1 hora no causa un aumento apreciable de las necesidades de agua.

La taquipnea o la traqueostomía aumentan las pérdidas por evaporación a través de los pulmones. Un ventilador humidificado produce un descenso en las pérdidas insensibles a través de los pulmones y puede llevar incluso a la absorción de agua por éstos. Por ello, un paciente ventilado tiene menos requerimientos de agua de mantenimiento. En todas estas situaciones puede ser difícil cuantificar los cambios que tienen lugar en un paciente concreto.

**LÍQUIDOS DE REPOSICIÓN.** El tracto gastrointestinal (GI) es una fuente potencial de pérdida considerable de agua. Las pérdidas GI de agua se acompañan de electrolitos y por ello pueden causar alteraciones del volumen intravascular y de la concentración de los electrolitos. Las pérdidas GI se asocian a menudo a pérdida de potasio y conducen a hipopotasemia. Debido a la alta concentración de bicarbonato en las heces, los niños con diarrea suelen desarrollar acidosis metabólica, que puede acentuarse si la depleción de volumen produce hipoperfusión y una acidosis láctica concurrente. Los vómitos o las pérdidas por una SNG pueden producir alcalosis metabólica (v. cap. 52).

En ausencia de vómitos, diarrea o drenaje por SNG, las pérdidas GI de agua y electrolitos suelen ser bastante pequeñas. Por tanto, todas las pérdidas GI se consideran excesivas y el aumento en los requerimientos de agua es igual al volumen de las pérdidas de líquido. Como las pérdidas GI de agua y electrolitos pueden ser medidas de forma precisa, es posible usar una solución de reposición apropiada.

Es imposible predecir las pérdidas para las 24 horas siguientes y es mejor reponer las pérdidas GI excesivas a medida que vayan ocurriendo. El niño debe recibir un líquido de mantenimiento adecuado sin considerar las pérdidas GI. Estas deben ser repuestas a medida que vayan ocurriendo mediante una solución que posea aproximadamente la misma concentración de electrolitos que el líquido GI. Las pérdidas se suelen reponer cada 1-6 horas dependiendo de la velocidad de la pérdida; las pérdidas muy rápidas se reponen con mayor frecuencia.

La diarrea es una causa frecuente de pérdida de líquido en niños. Puede producir deshidratación y trastornos electrolíticos. En casos infrecuentes de pacientes con diarrea significativa y una capacidad limi-

TABLA 53-6. Ajustes en el agua de mantenimiento

| FUENTE                  | CAUSAS DE AUMENTO DE LAS NECESIDADES DE AGUA                   | CAUSAS DE DISMINUCIÓN DE LAS NECESIDADES DE AGUA |
|-------------------------|--|--|
| Piel                    | Calor radiante<br>Fototerapia<br>Fiebre<br>Sudor<br>Quemaduras | Incubadora (lactante prematuro)                  |
| Pulmones                | Taquipnea<br>Traqueostomía                                     | Ventilador humidificado                          |
| Tracto gastrointestinal |  |  |
|                         | Diarrea<br>Vómitos<br>Succión nasogástrica                     | t  |
| Renal                   | Poliuria   | Oliguria/anuria                                  |
| Varios                  | Drenaje quirúrgico<br>Tercer espacio                           | Hipotiroidismo                                   |

TABLA 53-5. Formas de pérdida de agua

Orina: 60 %  
Pérdidas insensibles: ~35 % (piel y pulmones)  
Heces: 5 %

**TABLA 53-7. Reposición mediante fluidoterapia en la diarrea****COMPOSICIÓN MEDIA DEL LIQUIDO DE LA DIARREA**

Sodio: 55 mEq/l

Potasio: 25 mEq/l

Bicarbonato: 15 mEq/l

**REPOSICIÓN DE LAS PÉRDIDAS MANTENIDAS**

Solución: G5% 7s SSF + 20 mEq/l de bicarbonato sódico + 25 mEq/l de KCl

Reponer las pérdidas por heces ml/ml cada 1-6 horas

tada de tomar líquido por vía oral, se debe contar con un plan para reponer las pérdidas excesivas por las heces. Se debería medir el volumen de las mismas y administrar un volumen igual de solución de reposición. La composición electrolítica de la solución de reposición se determina siempre mejor midiendo el contenido de electrolitos del líquido que está siendo repuesto. Se dispone de datos de la composición electrolítica media de la diarrea en los niños (tabla 53-7). Es posible diseñar una solución de reposición adecuada utilizando esa información. La solución que se muestra en la tabla 53-7 reemplaza las pérdidas de sodio, potasio, cloruro y bicarbonato por las heces. Cada mililitro de heces debe reponerse con 1 ml de esta solución. La composición electrolítica media de la diarrea es justamente eso, una media, y puede haber una variación considerable. Por tanto, es aconsejable medir la composición electrolítica de la diarrea del paciente, en especial si la cantidad de la diarrea es especialmente grande o si los electrolitos séricos del paciente son problemáticos.

Es probable que la pérdida de líquido gástrico, a través de vómitos o de aspiración NG, cause deshidratación, ya que muchos de estos pacientes tienen una ingesta oral de líquidos deficiente. Son también frecuentes los trastornos electrolíticos, sobre todo la hipopotasemia y la alcalosis metabólica. Estas complicaciones pueden evitarse mediante el uso sensato de una solución de reposición. La composición del líquido gástrico que se muestra en la tabla 53-8 sirve como punto de partida para diseñar una solución de reposición.

Los pacientes con pérdidas gástricas desarrollan con frecuencia hipopotasemia, aunque la concentración de potasio en el líquido gástrico es relativamente baja. La pérdida asociada de potasio por la orina es una causa destacada de hipopotasemia en esta situación (v. cap. 52). Estos pacientes pueden necesitar potasio adicional, ya sea en los líquidos de mantenimiento o en los de reposición para compensar las pérdidas urinarias previas o actuales. La restauración del volumen intravascular del paciente, al disminuir la síntesis de aldosterona, reduce la pérdida de potasio por la orina.

La diuresis suele ser la causa principal de pérdida de agua. Enfermedades como la insuficiencia renal o el SIADH pueden conducir a un descenso de la diuresis. El paciente con oliguria o anuria tiene una menor necesidad de agua y electrolitos; si se continúa con los líquidos de mantenimiento se produce una sobrecarga de volumen. En contraste, la diuresis postobstructiva, la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda, la diabetes mellitus y la diabetes insípida producen un aumento del volumen de orina. Cuando la diuresis es excesiva, el paciente debe recibir una cantidad mayor que los líquidos normales de mantenimiento para no deshidratarse. Las pérdidas electrolíticas en pacientes con poliuria son variables. En la diabetes insípida, la concentración urinaria de electrolitos suele ser baja, mientras que los niños con enfermedades como la nefronoptosis juvenil o la uropatía obstructiva suelen tener pérdidas aumentadas tanto de agua como de sodio.

**TABLA 53-8. Fluidoterapia en los vómitos o pérdidas nasogástricas****COMPOSICIÓN MEDIA DEL LIQUIDO GÁSTRICO**

Sodio: 60 mEq/l

Potasio: 10 mEq/l

Cloruro: 90 mEq/l

**REPOSICIÓN DE LAS PÉRDIDAS MANTENIDAS**

Solución: SSF + 10 mEq/l de KCl

Reponer las pérdidas ml/ml cada 1-6 horas

**TABLA 53-9. Adaptación de la fluidoterapia a la función renal alterada****OLIGURIA/ANURIA**

Reponer las pérdidas insensibles del paciente (25-40% del mantenimiento)

Reponer el volumen de orina ml/ml con 7s SSF

**POLIURIA**

Reponer las pérdidas insensibles del paciente (25-40% del mantenimiento)

Medir los electrolitos en orina

Reponer el volumen de orina ml/ml con una solución en función de los electrolitos medidos en orina

El planteamiento ante una diuresis disminuida o aumentada es similar (tabla 53-9). El paciente recibe un líquido de mantenimiento a un ritmo de infusión que reponga las pérdidas insensibles. Esto se consigue usando una velocidad de infusión del 25-40% de la del líquido normal de mantenimiento, en función de la edad del paciente. La reposición de las pérdidas insensibles en un niño con anuria mantendrá en teoría un balance equilibrado de líquidos, suponiendo que un 25-40% de la velocidad normal de mantenimiento constituye tan sólo una estimación de las pérdidas insensibles. En el paciente individual, este ritmo de infusión se ajusta en función del control de su peso y de su estado de volumen. La mayoría de los niños con insuficiencia renal recibe poco potasio o nada porque los riñones son el principal lugar de excreción del potasio.

En el niño oligúrico se debe añadir una solución de reposición de la orina para evitar la deshidratación. Esto es fundamental en el paciente con insuficiencia renal aguda porque la diuresis puede aumentar con lentitud, lo que puede causar depleción de volumen y empeoramiento de la insuficiencia renal si se mantiene al paciente sólo con la reposición de las pérdidas insensibles. Al principio suele ser apropiada una solución de reposición de G5% 7s SSF, aunque su composición puede tener que ajustarse si la diuresis aumenta de forma significativa.

La mayoría de los niños con poliuria (excepto en la diabetes mellitus; v. cap 590) debe recibir también la reposición de las pérdidas insensibles junto con la de la orina. Esto evita tener que intentar calcular el volumen de diuresis que es «normal», de modo que puede administrarse al paciente la reposición del exceso. En estos pacientes, la diuresis es por definición excesiva, y se debe medir la concentración urinaria de sodio y potasio para ayudar a formular la solución de reposición de la orina.

Los drenajes quirúrgicos y los tubos de tórax pueden producir una cantidad de líquido medible. Estas pérdidas deben compensarse cuando sean significativas. Pueden ser medidas y reemplazadas con una solución de reposición adecuada. Las pérdidas por tercer espacio se manifiestan con edema y ascitis, y se deben al desplazamiento de líquido desde el espacio intravascular hasta el intersticial. Estas pérdidas no son fácilmente cuantificables; sin embargo, pueden ser masivas y producir depleción de volumen intravascular, a pesar de la ganancia de peso del paciente. La reposición del líquido del tercer espacio es empírica, pero debería anticiparse en pacientes con riesgo, como los niños con quemaduras o sometidos a cirugía abdominal. Las pérdidas por tercer espacio y por los tubos de tórax son isotónicas y, por tanto, suelen requerir su reposición con un líquido isotónico como el SSF o el Ringer lactato. Los ajustes en la cantidad del líquido de reposición de las pérdidas por tercer espacio se basan en una evaluación continua del estado del volumen intravascular del paciente. Las pérdidas de proteínas por el drenaje de los tubos de tórax pueden ser significativas y en ocasiones puede precisarse albúmina al 5% como solución de reposición.

Choong K, Kho ME, Menon K, Bohr D: Hypotonic versus isotonic saline in hospitalised children: a systematic review. *Arch Dis Child* 2006;91: 828-835.

Friedman AL: Pediatric hydration therapy: Historical review and a new approach. *Kidney Int* 2005;67:380-388.

Grunhagen DJ, de Boer MG, de Beaufort AJ, et al: Transepidermal water loss during halogen spotlight phototherapy in preterm infants. *Pediatr Res* 2002;51:402-405.

Hatherill M: Rubbing salt in the wound: The case against isotonic parenteral maintenance solution. *Arch Dis Child* 2004;89:414-418.

- Holliday MA, Friedman AF, Segar WE, et al: Acute hospital-induced hyponatremia in children: A physiologic approach. / *Pediatr* 2004;145:584-587.
- Hoorn EJ, Geary D, Robb M, et al: Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: An observational study. *Pediatrics* 2004;113:1279-1284.
- Moritz ML, Ayus JC: Prevention of hospital-acquired hyponatremia: A case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111:227-230.
- Neville KA, Verge CF, Rosenberg AR, et al: Isotonic is better than hypotonic saline for intravenous rehydration of children with gastroenteritis: a prospective randomised study. *Arch Dis Child* 2006;91:226-232.
- Taylor D, Durward A: Pouring salt on Troubled waters: The case for isotonic parenteral maintenance solution. *Arch Dis Child* 2004;89:411-414.

## Capítulo 54 ■ Tratamiento del déficit

### Larry Greenbaum

## Capítulo 54 • Tratamiento del déficit

**B**

La deshidratación, con frecuencia resultado de una gastroenteritis, es un problema común en los niños. La mayoría de los casos puede tratarse con rehidratación oral (v. caps. 55 y 337). **Incluso los niños con deshidratación hipo o hipernatrémica leve o moderada pueden tratarse con rehidratación oral.** Este capítulo se centra en los niños que requieren tratamiento intravenoso, aunque muchos de estos mismos principios se utilizan en la rehidratación oral.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El primer paso en el tratamiento del niño con deshidratación es establecer el grado de la misma (tabla 54-1). Esto determina tanto la urgencia de la situación como el volumen de líquido necesario para la rehidratación. El lactante con una deshidratación leve (deshidratación del 3-5% del peso corporal) tiene pocos síntomas o signos clínicos. Puede estar sediento y un progenitor atento puede notar una disminución de la diuresis. La anamnesis es de gran ayuda. El lactante con deshidratación moderada presenta síntomas y signos físicos claros. Hay depleción del espacio intravascular evidenciada por un aumento de la frecuencia cardíaca y una reducción de la diuresis. Este paciente necesita una intervención rápida. El lactante con una deshidratación intensa está gravemente enfermo. El descenso de la presión arterial indica que los órganos vitales pueden estar recibiendo una perfusión inadecuada. Se necesita una intervención inmediata y agresiva. En la medida de lo posible, el niño con deshidratación grave debe recibir en un principio tratamiento intravenoso. En niños más mayores y en adultos, la deshidratación leve, moderada y grave representan un porcentaje menor de pérdida del peso corporal. Esta diferencia se debe a que el agua supone un porcentaje mayor del peso corporal en los lactantes (v. cap. 52).

La valoración clínica de la deshidratación es sólo una estimación y el paciente debe ser reevaluado continuamente durante el tratamiento. El grado de deshidratación se subestima en la deshidratación hipernatrémica debido a que el movimiento de agua del espacio intracelular al extracelular ayuda a preservar el volumen intravascular. Lo contrario

**TABLA 54-1. Valoración clínica de la deshidratación** déficit menos graves de líquido puede haber una depleción peligrosa del volumen intravascular.

- Deshidratación leve (<5% en un lactante; <3% en un niño mayor o un adulto): pulso normal o aumentado, disminución de la diuresis, sediento, exploración física normal
- Deshidratación moderada (5-10% en un lactante; 3-6% en un niño mayor o un adulto): taquicardia, diuresis escasa o nula, irritabilidad/letargo, ojos y fontanela hundidos, disminución de las lágrimas, mucosas secas, signo del pliegue positivo de la piel (turgencia cutánea), retraso del relleno capilar (>1,5 seg), piel fría y pálida
- Deshidratación grave (>10% en un lactante; >6% en un niño mayor o un adulto): pulsos periféricos rápidos y débiles o ausentes, descenso de la presión arterial, anodas, ojos y fontanela muy hundidos, ausencia de lágrimas, mucosas resacas, signo del pliegue positivo (turgencia cutánea), relleno capilar muy lento (>3 seg), piel fría y moteada, flaccidez, depresión del nivel de conciencia

La historia clínica suele sugerir la causa de la deshidratación y puede predecir si el paciente tendrá una concentración de sodio normal (deshidratación isotónica) o si se tratará de una deshidratación hiponatrémica o hipernatrémica. El recién nacido con deshidratación debida a una escasa ingesta de leche materna tiene a menudo deshidratación hipernatrémica. Este tipo de deshidratación es probable en cualquier niño con pérdidas de líquido hipotónico y escasa ingesta de agua, como puede ocurrir con la diarrea y la escasa ingesta oral debida a anorexia o a vómitos. En contraste, la deshidratación hiponatrémica ocurre en el niño con diarrea que está tomando grandes cantidades de líquido con bajo contenido en sal, como agua o fórmula diluida.

Algunos niños con deshidratación tienen sed de forma adecuada, pero en otros la falta de ingesta forma parte de la fisiopatología de la deshidratación. Aunque en la mayoría de los niños con deshidratación existe una disminución de la diuresis, es posible que ésta sea engañosamente adecuada en niños con un problema renal subyacente, como diabetes insípida o una nefropatía perdedora de sal, o en lactantes con deshidratación hipernatrémica.

Los hallazgos de la exploración física suelen ser proporcionales al grado de deshidratación. Los padres pueden ser de utilidad al valorar la presencia de ojos hundidos en el niño, porque este hallazgo puede ser muy sutil. Pellizcar y retorcer con suavidad la piel de la pared abdominal o torácica permite detectar el signo del pliegue de la piel (turgencia, elasticidad). Cuando el signo del pliegue está presente la piel permanece en la misma posición tras ser pellizcada en vez de volver con rapidez a su situación normal. Es difícil valorar de manera adecuada el signo del pliegue en lactantes prematuros o en niños gravemente malnutridos. La activación del sistema nervioso simpático produce taquicardia en niños con depleción del volumen intravascular; también puede haber diaforesis. Los cambios posurales en la presión arterial suelen ser útiles para valorar y establecer la respuesta al tratamiento en niños con deshidratación. La taquipnea en estos niños puede estar presente de forma secundaria a acidosis metabólica por pérdidas de bicarbonato en las heces o debido a acidosis láctica por shock (v. cap. 68),

**HALLAZGOS DE LABORATORIO.** Varios hallazgos de laboratorio son útiles para valorar al niño con deshidratación. La concentración sérica de sodio determina el tipo de deshidratación. La acidosis metabólica puede deberse a pérdidas de bicarbonato en las heces en niños con diarrea, a insuficiencia renal secundaria o a acidosis láctica por shock. El hiato aniónico es útil para diferenciar entre las distintas causas de acidosis metabólica (v. cap. 52). Las pérdidas por vómitos o nasogástricas suelen causar alcalosis metabólica. La concentración sérica de potasio puede estar baja como consecuencia de las pérdidas por la diarrea. En niños con deshidratación debida a vómitos, la combinación de pérdidas gástricas de potasio, alcalosis metabólica y pérdidas de potasio en orina contribuyen a la hipopotasemia. En cambio, la acidosis metabólica, que da lugar a un desplazamiento de potasio fuera de las células, y la insuficiencia renal pueden causar hiperpotasemia. A menudo hay varios mecanismos presentes y por ello puede ser difícil predecir la situación acidobásica del niño o el potasio sérico basándose sólo en la historia clínica.

El nitrógeno ureico en sangre (BUN) y la concentración sérica de creatinina son útiles a la hora de valorar al niño con deshidratación. La depleción de volumen sin lesión renal parenquimatosa puede producir un aumento desproporcionado del BUN con un cambio pequeño o nulo de la concentración de creatinina. Ello es secundario a un aumento de la reabsorción pasiva de urea en el túbulo proximal debido a una adecuada conservación renal de sodio y agua. Este aumento del BUN en la deshidratación grave o moderada puede estar ausente o atenuado en el niño con escasa ingesta proteica, ya que la producción de urea depende de la degradación de proteínas. Al contrario, el BUN puede estar desproporcionadamente aumentado en el niño con un aumento en la producción de urea, como ocurre en caso de hemorragia digestiva o en los tratamientos con glucocorticoides, que incrementan el catabolismo. Una elevación significativa de la concentración de creatinina sugiere insuficiencia renal, aunque puede producirse un aumento pequeño y transitorio en caso de deshidratación. La **nefrosis tubular aguda** (v. cap. 535) debida a depleción de volumen es la causa más común de insuficiencia renal en un niño con depleción de volumen, pero en ocasiones puede haber previamente una insufi-



ciencia renal crónica no diagnosticada o una explicación alternativa para la insuficiencia renal aguda. Por ejemplo, la trombosis de la vena renal es una secuela descrita de la deshidratación grave en lactantes; los hallazgos posibles son trombopenia y hematuria (v. cap. 519). La concentración de creatinina basal normal aumenta con la edad y, por tanto, una concentración de creatinina de 1 mg/dl en un adulto normal puede indicar insuficiencia renal significativa en un lactante. El BUN y la concentración de creatinina dependen del momento del proceso patológico. La urea y la creatinina son productos de desecho que aumentan gradualmente con la disminución de la excreción renal. Un niño con deshidratación aguda grave puede tener sólo una ligera elevación de la concentración sérica de creatinina a pesar de presentar una marcada insuficiencia renal; la concentración de creatinina aumentará con el tiempo.

El análisis de orina es muy útil para medir la densidad específica de la orina, que suele estar elevada en casos de deshidratación significativa, pero que vuelve a su valor normal tras la rehidratación. Aunque los lactantes tienen una capacidad reducida de concentrar la orina, incluso los que tienen unas pocas semanas de vida pueden mostrar una clara elevación de la densidad específica con una deshidratación significativa. Una densidad específica menor de 1.020 indica ausencia de deshidratación o deshidratación ligera, o un defecto en la concentración de la orina, como ocurre en una enfermedad renal crónica o en una diabetes insípida primaria o secundaria. En la deshidratación, el análisis de orina puede mostrar cilindros hialinos y granulares, unos pocos leucocitos y hemafés, y una proteinuria de 30-100 mg/dl. Estos hallazgos no suelen asociarse a una enfermedad renal significativa y remiten con el tratamiento.

En la deshidratación, la hemoconcentración produce un aumento del hematocrito, de la hemoglobina y de las proteínas séricas. Estos valores se normalizan con la rehidratación. Una concentración de hemoglobina normal durante la deshidratación aguda puede enmascarar una anemia subyacente. Una albúmina disminuida en un paciente deshidratado sugiere una enfermedad crónica, como malnutrición, síndrome nefrótico o enfermedad hepática, o bien un proceso agudo, como un escape capilar. Una enteropatía perdedora de proteínas aguda o crónica también puede causar una baja concentración sérica de albúmina.

**CÁLCULO DE LOS DÉFICIT.** Determinar el déficit de líquido requiere valorar clínicamente el porcentaje de deshidratación y multiplicarlo por el peso del paciente. Un niño que pese 10 kg y que tenga una deshidratación del 10% tiene un déficit de 1 l de líquido.

**ESTRATEGIA ANTE LA DESHIDRATACIÓN.** El niño con deshidratación requiere una intervención rápida para asegurar que existe una adecuada perfusión tisular. Esta fase de reanimación requiere la restauración rápida del volumen intravascular circulante y el tratamiento del shock con una solución isotónica como el suero salino fisiológico (SSF) o el Ringer lactato (v. cap. 68). Se administra un bolo de líquido isotónico, generalmente 20 ml/kg, en unos 20 minutos. El niño con una deshidratación grave puede requerir múltiples bolos de líquido y necesitar que éstos sean administrados de la forma más rápida posible. En los niños con un alcalosis conocida o probable (p. ej., con vómitos aislados), no debería usarse Ringer lactato, porque el lactato empeorará la alcalosis.

En pocas ocasiones se requieren coloides, como sangre, albúmina al 5% o plasma como bolos de líquido. Sin embargo, una solución de cristaloides (SSF o Ringer lactato) es satisfactoria, e implica un menor riesgo infeccioso y menos coste. La transfusión de sangre está indicada, evidentemente, en el niño con anemia significativa o pérdida aguda de sangre. El plasma es útil para niños con coagulopatía. El niño con hipoalbuminemia puede beneficiarse de albúmina al 5%, aunque existe evidencia de que las infusiones de albúmina aumentan la mortalidad en adultos. El volumen y la velocidad de infusión de los coloides suelen modificarse en comparación con los cristaloides (v. caps. 470 y 473).

La fase inicial de reanimación y rehidratación se completa cuando el niño tiene un volumen intravascular adecuado. En líneas generales, el niño experimentará cierta mejoría clínica, con un descenso de la frecuencia cardíaca, normalización de la presión arterial y una mejoría de la perfusión, de la diuresis y del nivel de conciencia.

Cuando el volumen intravascular es adecuado, se debe planear la fluidoterapia para las 24 horas siguientes. El planteamiento general

**TABLA 54-2.** Tratamiento con líquidos de la deshidratación

|   |
|---|
| Restablecer el volumen intravascular  |
| Suero salino fisiológico: 20 ml/kg en 20 min  |
| Repetir mientras sea necesario  |
| Repleción rápida de volumen: 20 ml/kg de suero salino fisiológico o de Ringer lactato (máximo = 1 litro) en 2 horas |
| Calcular las necesidades de líquido en 24 horas: mantenimiento + déficit  |
| Restar el líquido isotónico ya administrado de las necesidades de líquidos en 24 horas                              |
| Administrar el resto del volumen en 24 horas usando 65% V, SSF + 20 mEq/l KCl                                       |
| Reponer las pérdidas continuas a medida que se produzcan  |

se resume en la tabla 54-2, con la advertencia de que hay muchas alternativas distintas para corregir la deshidratación. En la deshidratación iso o hiponatémica, el déficit total de líquido se corrige en 24 horas; en la deshidratación hipernatrémica se emplea una estrategia más lenta (se describe después). Para asegurar que se repone el volumen intravascular, el paciente recibe un bolo adicional de 20 ml/kg de un líquido isotónico en 24 horas. Las necesidades totales de líquidos del niño se añaden en conjunto (mantenimiento + déficit). El volumen de los líquidos isotónicos que ha recibido el paciente se resta de este total. El volumen de líquido restante se administra a continuación en 24 horas. Es posible que sea necesario disminuir la concentración de potasio o, en menos ocasiones, aumentarla, en función de la situación clínica. El potasio no suele incluirse en los líquidos intravenosos hasta que el paciente comience a orinar. Los niños con pérdidas copiosas continuas deben recibir una solución de reposición adecuada (v. cap. 53).

**CONTROL Y AJUSTE DEL TRATAMIENTO.** La formulación de un plan para corregir la deshidratación de un niño es sólo el principio del tratamiento. Todos los cálculos en fluidoterapia son sólo aproximaciones. Ello es especialmente cierto en la valoración del porcentaje de deshidratación. También es importante controlar al paciente durante el tratamiento y modificar éste en función de la situación clínica. Las piedras angulares del control del paciente se enumeran en la tabla 54-3. Los signos vitales son indicadores útiles del estado del volumen intravascular. El niño con un descenso de la presión arterial y una frecuencia cardíaca aumentada se beneficiará probablemente de un bolo de líquido. La presión venosa central es un excelente indicador de la situación de los líquidos en un niño gravemente enfermo con shock.

Los ingresos y salidas del paciente son fundamentales en el niño deshidratado. El niño que tras 8 horas de tratamiento tiene más salidas que entradas debido a una diarrea persistente debe recibir una solución de reposición. Pueden consultarse las guías del capítulo 53 para seleccionar una solución de reposición adecuada. La diuresis y la densidad específica de la orina son útiles para evaluar el éxito del tratamiento. La presencia de una diuresis adecuada indica que la rehidratación ha sido satisfactoria. Ello se corrobora por un descenso de la densidad específica de la orina. Por ejemplo, si la densidad es menor de 1.010 y el paciente está bien hidratado desde un punto de vista clínico, puede ser apropiado disminuir la velocidad de infusión de los líquidos intravenosos.

La presencia de signos de deshidratación en la exploración física sugiere la necesidad de continuar la rehidratación. En contraste, los sig-

**TABLA 54-3.** Monitorización del tratamiento'

|   |
|---|
| <b>SIGNOS VITALES</b>                     |
| Pulso                                     |
| Presión arterial                          |
| <b>ENTRADAS Y SALIDAS</b>                 |
| Balance de líquidos                       |
| Diuresis y densidad específica            |
| <b>EXPLORACIÓN FÍSICA</b>                 |
| Peso                                      |
| Signos clínicos de depleción o sobrecarga |
| <b>ELECTROLITOS</b>                       |

nos de sobrecarga de líquidos, como el edema o la congestión pulmonar, están presentes en el niño sobrehidratado. Una medición diaria precisa del peso es fundamental para el tratamiento del niño deshidratado. Con un tratamiento adecuado debe haber una ganancia de peso.

Se debe realizar al menos una determinación diaria de los electrolitos en cualquier niño que esté recibiendo rehidratación intravenosa. Estos niños tienen riesgo de presentar alteraciones del sodio, el potasio y acidobásicas. Siempre es importante observar la evolución. Por ejemplo, un valor de sodio de 144 mEq/l es normal. Sin embargo, si la concentración de sodio 12 horas antes era de 136 mEq/l, hay un claro riesgo de que el niño desarrolle hipernatremia en las 12-24 horas siguientes. Es aconsejable ajustar la fluidoterapia de forma proactiva.

Tanto la hipopotasemia como la hiperpotasemia son potencialmente graves (v. cap. 52). Como la deshidratación puede asociarse con insuficiencia renal aguda e hiperpotasemia, no se añade potasio a los líquidos intravenosos hasta que el paciente haya comenzado a orinar. La concentración de potasio en los líquidos intravenosos del paciente no se prescribe de forma rígida. Más bien, se utilizan el potasio sérico del paciente y la función renal subyacente para modificar el aporte de potasio. Por ejemplo, el paciente con una creatinina alta y un nivel de potasio de 5 mEq/l no recibe potasio hasta que el potasio sérico baje. Por el contrario, el paciente con un nivel de potasio de 2,5 mEq/l puede requerir potasio adicional.

La acidosis metabólica puede ser bastante grave en niños deshidratados. Aunque los riñones normales corregirán finalmente este problema, puede que un niño con insuficiencia renal no sea capaz de corregir la acidosis metabólica y tal vez sea necesario reponer una porción del cloruro sódico intravenoso del paciente con bicarbonato sódico o con acetato sódico.

El nivel de potasio sérico se ve modificado por el estado acidobásico del paciente. La acidosis aumenta el potasio sérico haciendo que el potasio intracelular se desplace al espacio extracelular. Por ello, cuando se corrige la acidosis, la concentración de potasio descende. De nuevo, es mejor anticipar este problema y controlar la concentración sérica de potasio, ajustando su administración de forma apropiada.

**DESHIDRATACIÓN HIPONATRÉMICA.** La patogenia de la deshidratación hiponatrémica suele deberse a una combinación de pérdida de sodio y agua con retención de esta última para compensar la depleción de volumen. El paciente presenta un aumento patológico de la pérdida de líquido, y este líquido contiene sodio. Sin embargo, la mayor parte del líquido que se pierde tiene una baja concentración de sodio, por lo que los pacientes con pérdida exclusiva de líquido tendrían hipernatremia. Por ejemplo, en la diarrea hay, por término medio, una concentración de sodio de 50 mEq/l. Si se repone el líquido diarreico con agua, que casi no tiene sodio, se produce una reducción de la concentración sérica de sodio. La depleción de volumen estimula la síntesis de hormona antidiurética, dando lugar a una disminución de la excreción renal de agua. Por tanto, queda bloqueado el mecanismo corporal habitual para evitar la hiponatremia: la excreción renal de agua. El riesgo de hiponatremia aumenta aún más si la depleción de volumen se debe a pérdida de líquido con una alta concentración de sodio, como puede ocurrir en la pérdida renal de sal, pérdidas por tercer espacio o diarrea con alto contenido en sodio (p. ej., cólera).

La deshidratación hiponatrémica produce una depleción del volumen intravascular más intensa debido al desplazamiento de agua del espacio extracelular al intracelular. Además, algunos pacientes desarrollan síntomas, predominantemente neurológicos, debido a la hiponatremia (v. cap. 52).

El objetivo inicial en el tratamiento de la hiponatremia es corregir la depleción de volumen intravascular con líquido isotónico (SSF o Ringer lactato). La sobrecorrección de la concentración sérica de sodio (> 135 mEq/l) se asocia a un aumento del riesgo de **mielinólisis pontina central** (MPC). El riesgo de MPC también aumenta con una corrección excesivamente rápida de la concentración sérica de sodio, por lo que es mejor evitar un incremento del sodio mayor de 12 mEq/l cada 24 horas. La mayoría de los pacientes con deshidratación hiponatrémica responde bien a la misma estrategia básica resumida en la tabla 54-2. De nuevo, el aporte de potasio se ajusta en función del potasio sérico inicial y de la función renal del paciente. No se administra potasio hasta que el paciente empiece a orinar.

La concentración de sodio del paciente se monitoriza estrechamente para asegurar la corrección apropiada y ajustar adecuadamente la concentración de sodio del líquido. Los pacientes con pérdidas persistentes requieren una solución de reposición adecuada (v. cap. 53). Aquellos que padecen síntomas neurológicos (p. ej., convulsiones) por la hiponatremia necesitan recibir una infusión rápida de suero salino hipertónico (3%) para aumentar rápidamente la concentración sérica de sodio (v. cap. 52).

**DESHIDRATACIÓN HIPERNATRÉMICA.** La deshidratación hipernatrémica es la forma más peligrosa de deshidratación debido a las complicaciones de la hipernatremia y del tratamiento. La hipernatremia puede producir daño neurológico grave, como hemorragia y trombosis del sistema nervioso central. Ello parece ser secundario al desplazamiento del agua desde las células cerebrales al líquido extracelular hipertónico, lo que produce contracción de las células cerebrales y ruptura de vasos sanguíneos intracerebrales (v. cap. 52).

El desplazamiento de agua del espacio intracelular al extracelular durante la deshidratación hipernatrémica protege en parte el volumen intravascular. Por ello, los niños con hipernatremia parecen a menudo menos enfermos que los que tienen un grado similar de deshidratación isotónica. La diuresis puede estar preservada más tiempo y puede haber menos taquicardia. Por desgracia, las manifestaciones más leves hacen que estos niños con deshidratación hipernatrémica lleguen a menudo al médico con deshidrataciones más graves.

Los niños con deshidratación hipernatrémica están a menudo letárgicos, pero irritables al tocarlos. La hipernatremia puede producir fiebre, hipertonidad e hiperreflexia. Pueden aparecer síntomas neurológicos más graves si se produce hemorragia o trombosis cerebral.

El tratamiento demasiado rápido de la deshidratación hipernatrémica puede causar morbilidad y mortalidad significativas. Hay generación de idiosmosis dentro del cerebro durante el desarrollo de la hipernatremia. Estos idiosmosis aumentan la osmolalidad extracelular dentro de las células del cerebro, proporcionando protección frente a la contracción de las células cerebrales debida al desplazamiento del agua fuera de las células hacia el líquido extracelular hipertónico. Estos idiosmosis se disipan lentamente durante la corrección de la hipernatremia. Con un descenso excesivamente rápido de la osmolalidad extracelular durante la corrección de la hipernatremia se puede crear un gradiente osmótico que dé lugar a movimiento de agua desde el espacio extracelular hacia el interior de las células del cerebro, produciendo edema cerebral. Los síntomas del edema cerebral resultante pueden ir desde convulsiones hasta herniación cerebral y muerte.

Para minimizar el riesgo de edema cerebral durante la corrección de la deshidratación hipernatrémica, la concentración sérica de sodio no debería disminuir más de 12 mEq/l cada 24 horas. Los déficit de la deshidratación hipernatrémica grave puede necesitar 2-4 días para corregirse (tabla 54-4).

La reanimación inicial de la deshidratación hipernatrémica requiere la restauración del volumen intravascular con SSF. No se debería usar Ringer lactato porque es más hipotónico que el SSF y puede hacer disminuir demasiado rápido la concentración sérica de sodio, en especial si se requieren múltiples bolos de líquido.

Para evitar el edema cerebral al corregir la deshidratación hipernatrémica, el déficit de líquido debe corregirse lentamente. La velocidad de corrección depende de la concentración inicial de sodio (v. tabla 54-4). No hay un acuerdo general en la elección del líquido ni en la velocidad de su infusión para corregir la deshidratación hipernatrémica. La elección y la velocidad de infusión del líquido no son tan esenciales como la monitorización de la concentración sérica de sodio y el ajuste del tratamiento basado en su resultado (v. tabla 54-4). El ritmo de disminución de la concentración sérica de sodio está relacionado más o menos con el aporte de «agua libre», aunque existe una variación considerable entre los pacientes. El agua libre es agua sin sodio. Por ejemplo, el SSF no contiene agua libre, 7, SSF tiene un 50% de agua libre y el agua es 100% agua libre. Los pacientes más pequeños, para alcanzar el mismo descenso en la concentración de sodio, tienden a necesitar mayores cantidades de aporte de agua libre por kilogramo debido a las mayores pérdidas insensibles de líquido. La combinación de G5% 7, SSF suele ser una buena solución inicial en los pacientes con deshidratación hipernatrémica. Algunos pacientes, sobre todo los

**TABLA 54-4. Tratamiento de la deshidratación hipernatémica****REPOSICIÓN DEL VOLUMEN INTRAVASCULAR**

Suero salino fisiológico; 20 ml/kg en 20 min  
(Repetir hasta restablecer el volumen intravascular)

**DETERMINAR EL TIEMPO PARA LA CORRECCIÓN EN FUNCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN INICIAL DE SODIO**

[Na]: 145-157 mEq/l: 24 horas

[Na]: 158-170 mEq/l: 48 horas

[Na]: 171-183 mEq/l: 72 horas

[Na]: 184-196 mEq/l: 84 horas

**ADMINISTRAR LÍQUIDO A UNA VELOCIDAD CONSTANTE DURANTE EL TIEMPO DE CORRECCIÓN**

Líquidos habituales: G5% 1/2 SSF (con 20 mEq/l de KCl, a menos que exista contraindicación)

Velocidad habitual de infusión: 1,25-1,5 veces la de mantenimiento

**VIGILAR LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE SODIO****ADAPTAR LOS LÍQUIDOS EN FUNCIÓN DE LA SITUACIÓN CLÍNICA Y DE LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE SODIO**

Signos de depleción de volumen: administrar SSF (20 ml/kg)

Descenso excesivamente rápido del sodio

Aumentar la concentración de sodio del líquido intravenoso, o

Disminuir la velocidad de infusión del líquido intravenoso

Descenso excesivamente lento del sodio

Disminuir la concentración de sodio del líquido intravenoso, o

Aumentar la velocidad de infusión del líquido intravenoso

**REPONER LAS PÉRDIDAS PROGRESIVAS A MEDIDA QUE SE VAYAN PRODUCIENDO**

lactantes con pérdidas insensibles de agua elevadas y continuas, pueden necesitar el aporte de G5%  $V_2$  SSF. Otros requieren una concentración mayor de sodio, como la presente en G5%  $V_2$  SSF. Un niño con deshidratación debida a pérdida pura de agua libre, como suele ocurrir en la diabetes insípida, suele necesitar un líquido más hipotónico que un niño con depleción tanto de sodio como de agua debida a diarrea.

Ajustar la concentración de sodio de los líquidos intravenosos es el planteamiento más frecuente para modificar la velocidad de disminución de la concentración sérica (v. tabla 54-4). Para pacientes complicados con hipernatremia grave, tener dos soluciones intravenosas (p. ej., G5%  $7_2$  SSF y G5% SSF, ambas con la misma concentración de potasio) junto a la cama del enfermo puede facilitar este planteamiento y permitir ajustes rápidos de la velocidad de infusión de ambos líquidos. Si la concentración sérica de sodio desciende demasiado rápido, la velocidad de infusión del G5% SSF puede aumentarse y disminuir la del G5%  $7_4$  SSF en la misma cantidad. Otra forma de planteamiento de la modificación del aporte de agua libre consiste en ajustar la velocidad total del aporte de líquido. Por ejemplo, si la concentración sérica de sodio desciende con demasiada lentitud puede aumentarse la velocidad de infusión del líquido intravenoso, aumentando así el aporte de agua libre. Existe una flexibilidad limitada a la hora de modificar la velocidad de infusión del líquido intravenoso porque los pacientes deberían recibir 1,25-1,5 veces la velocidad de infusión normal del líquido de mantenimiento; sin embargo, en algunas situaciones éste puede ser un ajuste útil.

Como al aumentar la velocidad de infusión de los líquidos intravenosos aumenta la velocidad de descenso de la concentración de sodio, los signos de depleción de volumen se tratan con bolos adicionales de líquido. La concentración sérica de potasio y el nivel de función renal determinan la concentración de potasio en el líquido intravenoso; el potasio no se administra hasta que el paciente empiece a orinar. Los pacientes con deshidratación hipernatémica necesitan una solución de reposición adecuada si tienen pérdidas excesivas continuas (v. cap. 53).

Las **convulsiones** son la manifestación más frecuente del **edema cerebral** secundario a un descenso excesivamente rápido de la concentración sérica de sodio durante la corrección de la deshidratación hipernatémica. De forma aguda, un aumento de la concentración sérica mediante la infusión de cloruro sódico al 3% puede revertir el edema cerebral. Cada ml/kg de cloruro sódico al 3% incrementa la concentración sérica de sodio en aproximadamente 1 mEq/l. Una infusión de 4-6 ml/kg suele lograr la resolución de los síntomas. Esta estrategia es similar a la utilizada para tratar la hiponatremia sintomática (v. cap. 52).

En pacientes con hipernatremia grave, los líquidos orales deben utilizarse con precaución. Por ejemplo, la fórmula para lactantes, debido a su baja concentración de sodio, tiene un alto contenido de agua libre y, especialmente si se añade al tratamiento intravenoso, puede contribuir a un descenso rápido de la concentración sérica de sodio. Al comienzo puede ser más apropiado un líquido menos hipotónico, como la solución de rehidratación oral (v. cap. 55). Si se permite la ingesta oral, debe tenerse en cuenta su contribución al aporte de agua libre y suele ser apropiado realizar un ajuste en el líquido intravenoso. Es fundamental la monitorización de la concentración sérica de sodio.

Friedman JN, Goldman RD, Srivastava R, et al: Development of a clinical dehydration scale for use in children between 1 and 36 months of age. *J Pediatr* 2004;145:201-207.

Haspolat S, Duman O, Senol U, et al: Extrapontine myelinolysis in infancy: Report of a case. *J Child Neurol* 2004;19:913-915.

Haycock GB: Hyponatremia: Diagnosis and management. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2006;91:ep8-ep13.

Manganaro R, Mami C, Marrone T, et al: Incidence of dehydration and hyponatremia in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 2001;139:673-675.

Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR: Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006;332:702-705.

Schwaderer AL, Schwartz GJ: Treating hyponatremic dehydration. *Vediatr Rev* 2005;26:148-150.

Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS: Is this child dehydrated? *JAMA* 2004;291:2746-2754.

Wathen JE, MacKenzie T, Bothner JP: Usefulness of the serum electrolyte panel in the management of pediatric dehydration treated with intravenously administered fluids. *Pediatrics* 2004;114:1227-1234.

Yilmaz K, Karabocuoglu M, Citak A, et al: Evaluation of laboratory tests in dehydrated children with acute gastroenteritis. *J Paediatr Child Health* 2002;38:226-228.

## Capítulo 55 ■ Tratamiento hidroelectrolítico de trastornos específicos Larry Greenbaum

### 55.1 • DIARREA AGUDA Y REHIDRATACIÓN ORAL

Véase también el capítulo 337.

La diarrea es un serio problema en muchas zonas del mundo y puede ser especialmente mortal si se asocia a la malnutrición. La diarrea da lugar a grandes pérdidas de agua y electrólitos, sobre todo de sodio y potasio, y suele complicarse con acidosis sistémica grave. En aproximadamente el 70-80% de los pacientes, las pérdidas de sodio y agua son proporcionadas, apareciendo **deshidratación isotónica**. La **deshidratación hiponatémica** se ve en cerca del 10-15% de todos los pacientes con diarrea. Ello ocurre cuando se pierden grandes cantidades de electrólitos, especialmente sodio, en las heces en mayor proporción que las pérdidas de líquido. Ocurre con mayor frecuencia con la disentería bacilar o el cólera. La hiponatremia puede aparecer o empeorar si durante la diarrea tiene lugar una ingesta oral considerable de líquidos con bajo contenido en electrólitos o sin ellos (v. cap. 54).

Las pérdidas netas de agua desproporcionadamente grandes en comparación con las pérdidas de electrólitos dan lugar a **deshidratación hipernatémica** (v. cap. 54). Se ve en el 10-20% de los pacientes con diarrea y puede ocurrir si en el curso de la misma se administran soluciones orales caseras de electrólitos con altas concentraciones de sal o cuando los lactantes son alimentados a base de leche desnatada hervida, que origina una alta carga renal de soluto y aumenta las pérdidas urinarias de agua. El riesgo de hipernatremia también se eleva con el incremento de las pérdidas de agua por evaporación en los casos de fiebre,

TABLA 55-1. Composición de las soluciones de rehidratación oral

| SOLUCIÓN               | GLUCOSA (mmol/l) | Na (mEq/l) | K (mEq/l) | Cl (mEq/l) | Bases (mEq/l) | OSMOLALIDAD mOsm/kg |
|------------------------|------------------|------------|-----------|------------|---------------|---------------------|
| Solución de la OMS     | 111              | 90         | 20        | 80         | 30            | 311                 |
| Rehydralyte            | 140              | 75         | 20        | 65         | 30 *          | 310                 |
| Pedialyte              | 140              | 45         | 20        | 35         | 30            | 250                 |
| Electrolyte pediátrico | 140              | 45         | 20        | 35         | 55            | 250                 |
| Infalyte               | 70*              | 50         | 25        | 45         | 34            | 200                 |
| Naturalyte             | 140              | 45         | 20        | 35         | 55            | 238                 |

\*Utiliza jarabe de arroz como fuente de carbohidratos.

OMS, Organización Mundial de la Salud.

alta temperatura ambiental o hiperventilación, o por un acceso restringido al agua libre.

La deshidratación ligera o moderada por diarrea de cualquier causa puede tratarse eficazmente, en un amplio abanico de grupos de edad, utilizando una simple solución oral de glucosa y electrólitos (tabla 55-1) [v. cap. 337]. Estas soluciones se basan en el transporte acoplado del sodio y la glucosa en el intestino. La terapia de rehidratación oral se usa en muchos países y ha reducido de forma significativa la morbilidad y mortalidad por diarrea aguda y ha disminuido la malnutrición asociada a la diarrea. La rehidratación oral está infrutilizada en los países desarrollados, pero debería probarse en la mayoría de los pacientes con deshidratación ligera o moderada secundaria a diarrea cuando se dispone de una adecuada supervisión. La terapia de rehidratación oral es menos cara que la intravenosa y tiene una menor tasa de complicaciones. La terapia intravenosa puede ser necesaria en pacientes con deshidratación grave (v. cap. 54), con vómitos incoercibles, con imposibilidad de beber debido a fatiga extrema, estupor o coma, o con distensión gástrica o intestinal.

Como guía para la rehidratación oral se deben administrar 50 ml/kg de solución de rehidratación oral (SRO) en 4 horas a pacientes con deshidratación leve y 100 ml/kg en 4 horas a los que presenten deshidratación moderada (v. cap. 337). Se administra SRO adicional para reponer pérdidas persistentes por diarrea o vómitos. Además, se aportan 10 ml/kg de SRO por cada deposición. Se debe disminuir la ingesta de líquido si el paciente parece haberse hidratado por completo antes de lo previsto o si aparece edema periorbitario. Se debe permitir la lactancia materna tras la rehidratación en lactantes que se alimentan con leche materna; en otros pacientes se debe ofrecer su fórmula habitual, leche o alimentación tras la rehidratación. Junto con sus beneficios nutricionales, la reintroducción precoz de la alimentación disminuye la duración de la diarrea. La mayoría de los niños puede tolerar una fórmula que contenga lactosa, aunque algunos se benefician de una fórmula sin lactosa si hay malabsorción.

Pueden aparecer vómitos en las 2 primeras horas tras la administración de la SRO, pero generalmente no impiden la adecuada rehidratación si esta solución se administra en pequeñas cantidades a intervalos de tiempo cortos (una cucharada de té cada 1-2 minutos). Los vómitos suelen disminuir con el tiempo. Se puede ir aumentando lentamente el volumen de la SRO, con un intervalo creciente entre las tomas. Si se producen vómitos persistentes y graves, se debe comenzar la terapia intravenosa. Es preciso evaluar frecuentemente la evolución del paciente y monitorizar los cambios del peso corporal, si es posible, para determinar el grado de rehidratación.

Cuando se ha completado la rehidratación, se debe iniciar la terapia de mantenimiento. Los pacientes con una diarrea leve se suelen poder tratar en su domicilio utilizando 100 ml de SRO/kg/24 horas hasta que la diarrea ceda. Se debe mantener la lactancia materna o el aporte de suplementos de agua. Los pacientes con diarrea más grave requieren supervisión continuada. El volumen de SRO ingerida debería igualar al de las pérdidas por las heces. Si no se puede medir el volumen de éstas, se considera apropiado un aporte de 10-15 ml de SRO/kg/hora.

Hay una diferencia significativa en la concentración de sodio entre la solución de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las soluciones disponibles comercialmente que suelen usarse en Estados Unidos (v. tabla 55-1). Se abogó por las soluciones con bajo contenido en sodio porque se vieron casos de hipernatremia con frecuencia en Esta-

dos Unidos cuando se usaron soluciones de electrólitos por vía oral con concentraciones de sodio de 50 mEq/l o más para tratar la diarrea infantil. Sin embargo, el amplio uso de la SRO en muchos países en vías de desarrollo ha mostrado que la hipernatremia es una complicación infrecuente, tal vez porque esta solución se ha usado sobre todo para rehidratación (el papel previo principal de la terapia oral era prevenir la deshidratación o como mantenimiento), porque se ingieren grandes cantidades de agua junto con la SRO, a menudo con una proporción de 2:1 de SRO frente a H<sub>2</sub>O y porque esta solución se ha administrado bajo estrecha supervisión de personal entrenado. La SRO de la OMS ha sido también eficaz en el tratamiento de procesos diarreicos agudos en niños bien nutridos en países desarrollados. Existe cierto riesgo de hipernatremia si la SRO de la OMS se usa como solución de mantenimiento sin suplementos de agua o fórmula. Varias soluciones de electrólitos comercializadas para uso oral han sido reformuladas con una concentración de sodio de aproximadamente 50 mEq/l. Estas soluciones son eficaces en el tratamiento de la deshidratación leve o moderada. Las soluciones de osmolalidad reducida (principalmente con reducción de sodio y glucosa) se asocian a una disminución de la producción de heces. Se han desarrollado recetas para mejorar la SRO que consisten en la adición de sustratos para el cotransporte de sodio o en la sustitución de la glucosa por carbohidratos complejos (SRO basada en arroz o en otros cereales). La SRO basada en arroz es especialmente eficaz para el tratamiento de la deshidratación debida al cólera.

Alam NH, Yunus M, Faruque ASG, et al: Symptomatic hyponatremia during treatment of dehydrating diarrheal disease with reduced osmolarity oral rehydration solution. *JAMA* 2006;296:567-573.

Dutta P, Mitra U, Manna B, et al: Double blind, randomised controlled clinical trial of hypo-osmolar oral rehydration salt solution in dehydrating acute diarrhoea in severely malnourished (marasmic) children. *Arch Dis Child* 2001;84:237-240.

Fonseca BK, Holdgate A, Craig JC: Enteral vs intravenous rehydration therapy for children with gastroenteritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:483-490.

Guarino A, Albano F, Guandalini S, et al: Oral rehydration: Toward a real solution. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:S2-S12.

Hahn S, Kim S, Garner P: Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. [Update of *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2):CD002847; PMID: 11406049]. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002847.

King CK, Glass R, Duggai C: Managing acute gastroenteritis among children: Oral rehydration, maintenance and nutritional therapy. *MMWR* 2003;52 (RR16):1-16.

Ozuah PO, Avner JR, Stein RE: Oral rehydration, emergency physicians, and practice parameters: A national survey. *Pediatrics* 2002;109:259-261.

Sarker SA, Mahalanabis D, Alam NH, et al: Reduced osmolarity oral rehydration solution for persistent diarrhea in infants: A randomized controlled clinical trial. *Pediatr* 2001;138:532-538.

Spandorfer PR, Alessandrini EA, Joffe MD, et al: Oral versus intravenous rehydration of moderately dehydrated children: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005;115:295-301.

Zaman K, Yunus M, Rahman A, et al: Efficacy of a packaged rice oral rehydration solution among children with cholera and cholera-like illness. *Acta Paediatr* 2001;90:505-510.



52.2 • DIARREA EN NIÑOS CON MALNUTRICIÓN CRÓNICA

La malnutrición grave complicada con deshidratación por diarrea es frecuente en países tropicales y subtropicales y se produce en ocasiones en áreas templadas. Muchos de los signos que suelen utilizarse para valorar el estado de hidratación y/o el shock son poco fiables en los lactantes y niños con malnutrición grave, que suele acompañarse de sepsis. Por tanto, puede ser esencial distinguir la deshidratación debida a un shock séptico. A diferencia del hallazgo de una deshidratación grave (v. tabla 54-1), los niños con shock séptico pueden no presentar diarrea, sed o los ojos hundidos, pero pueden tener hipotermia, hipoglucemia o fiebre. El electrocardiograma (ECG) muestra frecuentemente taquicardia, bajo voltaje y ondas T planas o invertidas. La reserva cardíaca parece disminuida y la insuficiencia cardíaca es una complicación habitual.

A pesar de los signos clínicos de deshidratación y disminución del agua corporal, la osmolalidad de la orina puede ser baja en el niño con malnutrición crónica. Este defecto de la concentración renal puede deberse a la relativa ausencia de urea para contribuir a un entorno hipertónico en la papila renal, un defecto asociado con la baja ingesta de proteínas y que da lugar a un fallo de la conservación tubular del agua. Sin embargo, el filtrado glomerular es bajo, lo que causa una menor pérdida de agua de la que se esperaría. La capacidad de concentración del riñón se recupera tras varios días de alimentación con alto contenido proteico. La capacidad de acidificación del riñón también está limitada en pacientes con malnutrición.

El tratamiento se debe adaptar a los trastornos específicos de la composición corporal característicos de los lactantes deshidratados y además malnutridos, en los que parece haber una sobreexpansión del espacio extracelular, acompañada de una hipoosmolalidad extracelular y presumiblemente intracelular. Los niveles séricos de sodio, potasio y magnesio tienden a ser bajos y puede llegar a haber letanía por déficit de calcio o magnesio. Los niveles séricos de proteínas son con frecuencia inferiores a 3,6 g/dl. El contenido de sodio de todas las células es alto; el contenido de potasio y magnesio es bajo. De forma global, esos niños tienen un déficit de potasio y una elevación de los niveles de sodio, por lo que requieren una SRO especial cuya composición se describe en la tabla 55-2 y de la que se dispone a nivel comercial.

La supervivencia del lactante malnutrido con diarrea está más limitada por el déficit calórico que por el déficit de agua y electrolitos. Estos lactantes también presentan un riesgo mucho mayor de infección, por lo que debería evitarse el tratamiento intravenoso si es posible. Las calorías reparadoras se pueden administrar mediante un goteo lento a través de una sonda nasogástrica permanente junto con rehidratación oral o, si es necesario, intravenosa. Si el paciente tiene poco apetito y no se producen vómitos ni distensión gástrica, la alimentación se inicia precozmente (30-40 cal/kg/24 h), a través de goteo lento por sonda nasogástrica. En cuanto se pueda (24-48 h) se aumenta a 80-100 cal/kg/24 horas y 1-2 g de proteína/kg/24 horas. La ingesta ad libitum debe permitirse en los días o semanas siguientes,

hasta 250-300 cal/kg/24 horas y la dieta debe incluir un suplemento adecuado de hierro y cobre.

La terapia parenteral inicial en la deshidratación profunda está diseñada para mejorar la circulación y expandir el volumen extracelular. En pacientes con edema puede ser necesario reajustar el volumen de líquido y la velocidad de administración recomendados para evitar la sobrehidratación y el edema pulmonar. Se debe administrar sangre si el paciente se encuentra en estado de shock y con anemia grave. Se puede administrar precozmente potasio si la diuresis es adecuada. La mejoría clínica y del ECG puede ser más rápida si se emplea tratamiento con magnesio. Las convulsiones que se producen durante la fase de recuperación de una diarrea añadida a una malnutrición grave pueden responder al magnesio.

Alam NH, Hamadani JD, Dewan N, et al: Efficacy and safety of a modified oral rehydration solution (ReSoMal) in the treatment of severely malnourished children with watery diarrhea. / *Pediatr* 2003;143:614-619.  
Brown KH: Diarrhea and malnutrition. / *Nutr* 2003;133:328S-332S.  
Caulfield LE, de Onis M, Blossner M, et al: Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles. *Am J Clin Nutr* 2004;80:193-198.  
Sharma A, Kumar R: Study on efficacy of WHO-ORS in malnourished children with acute dehydrating diarrhoea. / *Indian Med Assoc* 2003; 101:346.  
World Health Organization: *Management of Severe Malnutrition: A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers*. Geneva, W H O , 1999.

55.3 • ESTENOSIS PILÓRICO

Véase también el capítulo 326.1.

La estenosis pilórica sirve de ejemplo de los trastornos que requieren corrección de los déficit asociados a alcalosis. El tratamiento difiere poco del de otras causas de deshidratación, excepto en que la reposición de potasio debe iniciarse de manera precoz tan pronto como el niño haya orinado. Estos pacientes tienen una alcalosis metabólica sensible al cloruro (v. cap. 52) y sólo la repleción de volumen, a través de la administración de cloruro sódico y cloruro potásico, permitirá la corrección de la alcalosis metabólica. No se recomienda la corrección de la hipocloremia ni de la alcalosis mediante la administración de cloruro de amonio sin la corrección del déficit de potasio.

La depleción grave del potasio intracelular da lugar a un aumento del intercambio de iones hidrógeno por sodio en las nefronas distales del riñón. La presencia paradójica de una orina ácida con alcalosis sistémica debe interpretarse como indicativa de un déficit marcado de potasio y de la necesidad de aumentar la cantidad del mismo usada para la repleción.

No es infrecuente que en 6-12 horas los déficit sean repuestos y los niveles séricos de electrolitos vuelvan a la normalidad. Sin embargo, excepto en el lactante levemente enfermo sin signos de deshidratación, es preferible retrasar la cirugía durante al menos 24-48 horas para conseguir el reajuste óptimo de las funciones corporales. Durante este período de preparación, la fluidoterapia adecuada evita la deshidratación y el estómago puede descomprimirse mediante una aspiración suave,

Miozzari HH, Tonz M, von Vigier RO, et al: Fluid resuscitation in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Acta Paediatr* 2001;90:511-514.  
Starinsky R, Klin B, Siman-Tov Y, et al: Does dehydration affect thickness of the pyloric muscle? An experimental study. *Ultrasound Med Biol* 2002;28:421-423.

TABLA 55-2, Composición de las soluciones salinas de rehidratación oral para niños con malnutrición grave

| COMPONENTE  | CONCENTRACIÓN (mmol/l) |
|-------------|------------------------|
| Glucosa     | 125                    |
| Sodio       | 45                     |
| Potasio     | 40                     |
| Cloruro     | 70                     |
| Citrato     | 7                      |
| Magnesio    | 3                      |
| Zinc        | 0,3                    |
| Cobre       | 0,045                  |
| Osmolaridad | 300                    |

De la Organización Mundial de la Salud: *Management of Severe Malnutrition: A Manual for Physicians and Other Senior Health Workers*. 1999, pág. 11.

## 55.4 • LÍQUIDOS PERIOPERATORIOS

**Antes de la cirugía,** preparar a un paciente sin déficit preexistente o en el que el déficit ha sido repuesto consiste principalmente en aportar una cantidad adecuada de carbohidratos como sustento, una cantidad moderada de proteínas y los requerimientos de mantenimiento habituales de agua y electrolitos. Los lactantes pequeños que no presentan vómitos deberían recibir mezclas de carbohidratos y electrolitos por vía oral hasta 3 horas antes de la cirugía. Dichos líquidos se reabsorben fácilmente en el tracto gastrointestinal. La preparación de los recién nacidos conlleva ciertos riesgos específicos. Los déficit de agua y electrolitos por vómitos o por estasis debido a obstrucción intestinal deberían reponerse antes de la cirugía. En casos de obstrucción intestinal, la bilirrubina conjugada puede ser desglucuronizada por enzimas intestinales; la circulación enterohepática de la bilirrubina no conjugada puede dar lugar a continuación a niveles altos de ésta y kernicterus. Se debe prevenir la hipoprotrombinemia administrando 1 mg de vitamina K.

**Durante la cirugía** se puede administrar sangre, plasma, suero salino fisiológico u otros expansores de la volemia si existe pérdida de sangre, traumatismo tisular, tercer espacio o pérdidas excesivas por evaporación. La magnitud de dichas pérdidas se calcula mejor por un cirujano experimentado durante la cirugía. **El error más común en la administración de líquido parenteral durante y después de la cirugía es la administración excesiva,** sobre todo de suero glucosado más que de soluciones isotónicas. En la mayoría de los casos no es necesario administrar potasio, o muy poco, en este período, porque el extenso traumatismo tisular o la anoxia pueden liberar grandes cantidades de potasio intraoelular, con riesgo de producir hiperpotasemia. Si aparece shock, puede haber insuficiencia renal aguda, que disminuye la capacidad de eliminar por vía renal grandes cantidades del potasio liberado.

**En el postoperatorio,** el aporte de líquido se debería limitar a 24 horas. Después, la terapia habitual de mantenimiento se reanuda de manera gradual. El aporte de agua no debería exceder el 85% del manteni-

miento, debido al efecto antidiurético resultante del traumatismo, al reajuste circulatorio, a la anestesia general o al alivio del dolor con opiáceos, a menos que la capacidad renal para concentrar la orina esté limitada, como ocurre en pacientes con drepanocitosis, pielonefritis crónica o uropatía obstructiva. Si no se limita la ingesta de agua, ya sea por vía parenteral u oral, puede producirse una intoxicación por agua asociada a hiponatremia grave e incluso edema cerebral mortal. Esto ha sido comunicado en pacientes después de una amigdalectomía. La fluidoterapia en el período postoperatorio depende en gran medida de la respuesta compleja pero previsible del cuerpo al traumatismo a través de la modificación de la excreción de agua y sodio y de la aparición concomitante de complicaciones derivadas de la cirugía. La condición clínica del paciente determina los requerimientos finales de líquido y electrolitos necesarios como resultado de estos procesos.

En el período postoperatorio, algunos niños presentan niveles sanguíneos altos de hormona antidiurética (ADH) debido al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) o a una respuesta inapropiada a la restricción de líquidos y a la contracción de volumen resultante. Si la disminución de la diuresis tras la cirugía es resultado del SIADH, el paciente está euvolémico y tiene un estado circulatorio normal, un peso estable o ligeramente aumentado y una elevada excreción de sodio en orina. Si un niño presenta oliguria relacionada con un tercer espacio y depleción verdadera del volumen intravascular, hay una disminución de la excreción urinaria de sodio, con signos clínicos de hipovolemia, como pérdida de peso, taquicardia, cambios en la turgencia de la piel y la perfusión periférica, así como hipotensión. En este contexto están indicadas las soluciones isotónicas.

Pair O, Lacroix F: Recent developments in the perioperative fluid management for the pediatric patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:268-277.

# Parte VII ■ Farmacoterapia en pediatría

## Capítulo 56 ■ Farmacogenética, farmacogenómica y farmacoproteómica J. Steven Leeder, Gideon Koren y Jacob V. Aranda

La variabilidad interindividual en la respuesta, esperada o inesperada, a dosis similares de un fármaco determinado es una característica inherente de la farmacoterapia. El papel de los factores genéticos en el destino de un fármaco y su respuesta se denomina **farmacogenética** y se debe a variaciones en los genes humanos que pueden provocar una variabilidad en las respuestas a los fármacos en cada paciente (tabla 56-1). La variabilidad farmacogenética contribuye a la amplia gama de respuestas farmacológicas observadas en pediatría a cualquier edad o etapa del desarrollo; la farmacogenética ayudará a identificar el fármaco adecuado para cada paciente (fig. 56-1).

### FARMACOGENÉTICA, FARMACOGENÓMICA Y EL CONCEPTO DE MEDICINA PERSONALIZADA

Ciertas reacciones adversas a los medicamentos, como la parálisis inusualmente prolongada de los músculos respiratorios provocada por la succinilcolina, la hemólisis relacionada con el tratamiento contra el paludismo y la neurotoxicidad provocada por isoniazida, son consecuencia de las variables hereditarias en la actividad enzimática. La **farmacogenética** es el estudio de las variaciones determinadas genéticamente en la respuesta a un fármaco: la importancia de la variación genética en el destino de un fármaco queda demostrada por la observación de que las semividas de varios medicamentos son más parecidas en gemelos monogigóticos que en gemelos dicigóticos. Además, los factores ambientales (alimentación, tabaquismo, medicaciones concomitantes o exposición a sustancias tóxicas), variables fisiológicas (edad, sexo, enfermedad, embarazo) y el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente contribuyen a las variaciones en el metabolismo de los fármacos y la respuesta a ellos. Los programas de **vigilancia terapéutica de los fármacos** han sido la primera aplicación de la medicina personalizada: estos programas reconocen que todos los pacientes son únicos y que los datos de la concentración sérica-tiempo de cada paciente podrían usarse teóricamente para mejorar al máximo la farmacoterapia en cada paciente. Sin embargo, la vigilancia sistemática de los medicamentos no necesariamente se traduce en una mejora de los resultados para los pacientes en todas las situaciones.

Las propiedades **farmacocinéticas** de un medicamento vienen determinadas por los genes que controlan su destino en el organismo (absorción, distribución, metabolismo, excreción), asumiendo las enzimas metabolizantes de los fármacos y transportadoras de fármacos funciones especialmente importantes (tabla 56-2). Se han descrito las consecuencias funcionales de las variaciones genéticas en distintas enzimas metabolizantes de fármacos en pacientes representativos de distintos grupos étnicos. La manifestación clínica más frecuente de la variabilidad farmacogenética en la biotransformación de un medicamento es el aumento del riesgo de toxicidad relacionada con la concentración debido a una menor eliminación y a la acumulación del fármaco. Además, la relación entre la concentración y el efecto (**farmacodinamia**) tiene más interés para la mejora de la eficacia de un fármaco al máximo. También cabe esperar que la farmacogenética de los receptores de los fármacos y otras proteínas de interés que intervienen en la transducción de las señales o la patogenia de las enfermedades contribuya de manera significativa a la variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos.

La **farmacogenómica** representa el vínculo entre la farmacología y la genómica y puede definirse como el estudio de la respuesta en **todo el genoma** a los compuestos de bajo peso molecular administrados para fines terapéuticos; el objetivo es encontrar el medicamento adecuado para cada enfermedad.

### DEFINICIÓN DE LOS TÉRMINOS FARMACOGENÉTICOS

Puede que no todas las copias de un gen específico presentes en una población tengan secuencias nucleótidas idénticas (**polimorfismos genéticos**), contribuyendo a la variabilidad observada en esa población. La presencia de distintos nucleótidos en una posición determinada en un gen es un **polimorfismo de un solo nucleótido (PUN)** [v. cap. 82]. Los **haplotipos** son grupos de PUN y otras variaciones alélicas próximas entre sí, que, cuando se heredan, crean un catálogo de haplotipos, o **Hap-Map**. En los genes en los que se detecten polimorfismos, las formas alternativas del gen se denominan **alelos**. Cuando los alelos del locus de un gen concreto sean idénticos en ambos cromosomas, existe un estado **homocigótico**, mientras que el término **heterocigótico** se refiere a la situación en la que distintos alelos están presentes en el mismo locus del gen. El **genotipo** se refiere a la dotación genética de una persona, mientras que las características o manifestaciones físicas que pueden observarse constituyen el **fenotipo**, que es la clara consecuencia de los efectos genéticos y ambientales (v. caps. 78-83). La farmacogenética se centra en las consecuencias fenotípicas de la variación alélica de genes únicos. El **polimorfismo farmacogenético** es un rasgo monogénico producido por la presencia (en la misma población) de >1 alelo (en el mismo locus) y >1 fenotipo en cuanto a interacción farmacológica con el microorganismo. Los elementos fundamentales de los polimorfismos farmacogenéticos son la herencia, la afectación del locus de un gen y el hecho de que se observen distintos fenotipos en la población sólo tras la exposición al fármaco. Además, el origen étnico es otro posible determinante genético de la variabilidad de los fármacos. Los pacientes chinos positivos para HLA-B\*1502 presentan un mayor riesgo de síndrome de Stevens Johnson inducido por carbamazepina: los pacientes blancos positivos para HLA-B\*5701 presentan un mayor riesgo de hipersensibilidad al abacavir (tabla 56-3).

### FARMACOGENÉTICA Y FARMACOGENÓMICA DEL DESARROLLO O EN PEDIATRÍA

Nuestro actual conocimiento de los principios farmacogenéticos implica a las enzimas responsables de la **biotransformación** de los fármacos. Las personas se dividen en metabolizadores «veloces», «rápidos» o «amplios» en un extremo del espectro y «lentos» o «malos» metabolizadores en el otro extremo de una serie continua que puede, dependiendo de cada enzima, incluir también un grupo de metabolizadores «intermedios». Los pacientes pediátricos presentan una mayor complejidad puesto que los fetos y los recién nacidos pueden ser fenotípicamente «lentos» o «malos» metabolizadores para ciertas vías de metabolización de los fármacos, adquiriendo un fenotipo en consonancia con su genotipo en algún momento posterior del proceso de desarrollo al madurar esas vías (glucuronidación, algunas actividades del citocromo P450 [CYP]) [v. caps. 57, 96 y 97]. Es evidente que no todos los lactantes adquieren la actividad de metabolismo de los fármacos a la misma velocidad debido a la interacción entre factores genéticos con ambientales. La variabilidad interindividual en la trayectoria (velocidad y grado) de la capacidad adquirida de biotransformación de los fármacos puede considerarse como un **fenotipo del desarrollo** (fig. 56-2), y ayuda a explicar la considerable variabilidad en algunas actividades del CYP observada inmediatamente después del nacimiento.

**TABLA 56-1.** Ejemplos de efectos de los polimorfismos genéticos en la respuesta a los fármacos

| GEN    | ENZIMA/OBJETIVO                               | FÁRMACO                  | RESPUESTA CLÍNICA   |
|--------|---|--------------------------|---|
| CYP2D6 | Citocromo P450 2D6                            | Codetna                  | Las personas homocigóticas para una mutación de inactivación no metabolizan la codetna a morfina y por tanto no experimentan un efecto analgésico; los metabolizadores rápidos pueden sufrir toxicidad por opiáceos |
| CYP2C9 | Citocromo P450 2C9                            | Warfarina                | Las personas heterocigóticas para un polimorfismo necesitan una dosis inferior de warfarina para mantener la anticoagulación  |
| NAT2   | Al-Acetiltransferasa 2                        | Isoniazida, hidralazina  | Las personas homocigóticas para polimorfismos de «acetilación lenta» son más propensas a la toxicidad por isoniazida, o el lupus eritematoso sistémico provocado por la hidralazina                                 |
| TPMT   | Tiopurina S-metiltransferasa                  | Azatioprina              | Las personas homocigóticas para una mutación de inactivación tienen una toxicidad más grave si se tratan con las dosis habituales de azatioprina; el metabolismo rápido provoca un tratamiento bajo                 |
| ADRB2  | Receptor (3-adrenérgico)                      | Albuterol                | Las personas homocigóticas para un polimorfismo empeoran con el uso habitual de albuterol   |
| KCNE2  | Canal del potasio, cerrado por voltaje        | Eritromicina             | Las personas heterocigóticas para un polimorfismo son más propensas a arritmias potencialmente mortales   |
| SURI   | Receptor de sulfonilurea 1                    | Sulfonilureas            | Las personas heterocigóticas para un polimorfismo muestran una reducción de la sensibilidad en la secreción de insulina estimulada por sulfonilurea   |
| F5     | Factor de coagulación V (Leiden)              | Anticonceptivos orales   | Las personas heterocigóticas para un polimorfismo presentan un mayor riesgo de trombosis venosa   |
| RYR1   | Canal de liberación de los iones de calcio    | Halotano, succinilcolina | Hipertermia maligna   |
| BCHE   | Butirilcolinesterasa                          | Succinilcolina           | Parálisis prolongada  |
| GSPD   | Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa              | Primaquina (otros)       | Hemolisis   |
| CYP3A  | Citocromo P450                                | Zumo de pomelo           | Inhibidor moderado del metabolismo intestinal de primer paso (presistémico) de muchos fármacos*   |
| DRD3   | Dopamina D <sub>2</sub> receptor              | Antipsicótico            | Discinesia tardía   |
| DHFR   | Dihidrofolato reductasa                       | Metotrexato              | Resistencia al fármaco  |
| TOP1   | Topoisomerasa 1                               | Antraciclinas            | Resistencia al fármaco  |
| EGFR   | Receptor del factor de crecimiento epidérmico | Gefitinib                | Resistencia al fármaco  |

\*Albendazol, benzodiazepinas, buspirona, carbamazepina, ciclosporina, fexofenadina, fluoxetina, indinavir, itraconazol, sertralina, sirolimus, tacrolimus, verapamilo, warfarina.

Modificada de Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, y cols.: *Medical Genetics*, 3.ª ed. St. Louis, Mosby, 2006, pág. 157.

**TABLA 56-2.** Algunas relaciones importantes entre los fármacos y las enzimas del citocromo P450 (CYP) \* y el transportador de la P-glucoproteína (P-gp)

| ENZIMA  | SUSTRATOS DE FÁRMACO  | INHIBIDORES   | INDUCTORES   |
|---------|---|---|--|
| CYP1A2  | Cafeína, clomipramina, clozapina, teofilina   | Cimetidina<br>Flucoxamina<br>Ciprofloxacina   | Omeprazol<br>Tabaco  |
| CYP2C9  | Diclofenac, ibuprofeno, piroxicam, losartán, irbesartán, celecoxib, tolbutamida, warfarina, fenitoína   | Fluconazol<br>Fluvastatina<br>Amiodarona<br>Zafirlukast   | Rifampicina  |
| CYP2C19 | Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, (S)-mefenitoína, nelfinavir, diazepam, voriconazol   | Cimetidina<br>Fluvoxamina<br>Amiodarona   | Rifampicina  |
| CYP2D6  | Fármacos activos en el SNC: Atomoxetina, amitriptilina, desipramina, imipramina, paroxetina, Haloperidol, risperidona, tioridazina<br>Antiarrítmicos: Mexiletina, propafenona<br>Beta-bloqueantes: Propranolol, metoprolol, timolol<br>Narcóticos: Codeína, dextrometorfano, hidrocodona<br>Tamoxifeno  | Cimetidina<br>Fluoxetina<br>Terbinafina<br>Paroxetina<br>Quinidina<br>Ritonavir   |  |
| CYP3A4  | Bloqueantes de los canales del calcio: Diltiazem, felodipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino, nitrendipino, verapamilo<br>Inmunodepresores: Ciclosporina A, tacrolimus<br>Esferoides: Budesonida, Cortisol, 17 $\beta$ -estradiol, progesterona, testosterona<br>Antibióticos macrólidos: Claritromicina, eritromicina, troleandomicina<br>Antineoplásicos: Ciclofosfamida, gefitinib, ifosfamida, tamoxifeno, vincristina, vinblastina<br>Benzodiazepinas: Alprazolam, midazolam, triazolam<br>Opioides: Alfentanilo, fentanilo, sufentanilo<br>Inhibidores de la reductasa HMG-CoA: Lovastatina, simvastatina, atorvastatina<br>Inhibidores de la proteasa HIV: Indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir<br>Otros: Quinidina, sildenafil, eletriptán, ziprasidona<br>Aldosterons, amprenavir, atorvastatina, ciclosporina, dexametasona, digoxina, diltiazem, domperidona, doxorubicina, eritromicina, etopósido, fexofenadina, hidrocodona, indinavir, ivermectina, lovastatina, loperamida, nelfinavir, ondansetron, paclitaxel, quinidina, saquinavir, simvastatina, verapamilo, vinblastina, vincristina | Amiodarona<br>Claritromicina<br>Eritromicina<br>Fluconazol<br>Zumo de frutas<br>Imatinib<br>Itraconazol<br>Ketoconazol<br>Nefazodona<br>Ritonavir'<br><br>Indinavir<br><br>Troleandomicina<br>Amiodarona<br>Carvedilol<br>Claritromicina<br>Ciclosporina<br>Eritromicina<br>Itraconazol<br>Ketoconazol<br>Quinidina<br>Ritonavir'<br>Tamoxifeno<br>Verapamilo | Barbitúricos<br>Carbamazepina<br>Efavirenz<br>Nevirapina<br>Fenitoína<br>Rifampin<br>Ritonavir'<br>Hierba de San Juan<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>Amprenavir<br>Clotrimazol<br>Fenotiazina<br>Rifampicina<br>Ritonavir'<br>Hierba de San Juan |

\*[www.drug-Interactions.com](http://www.drug-Interactions.com).

'Puede ser tanto un Inhibidor como un inductor.

De *Med Lett* 2003;45:47.

SNC, Sistema nervioso central.



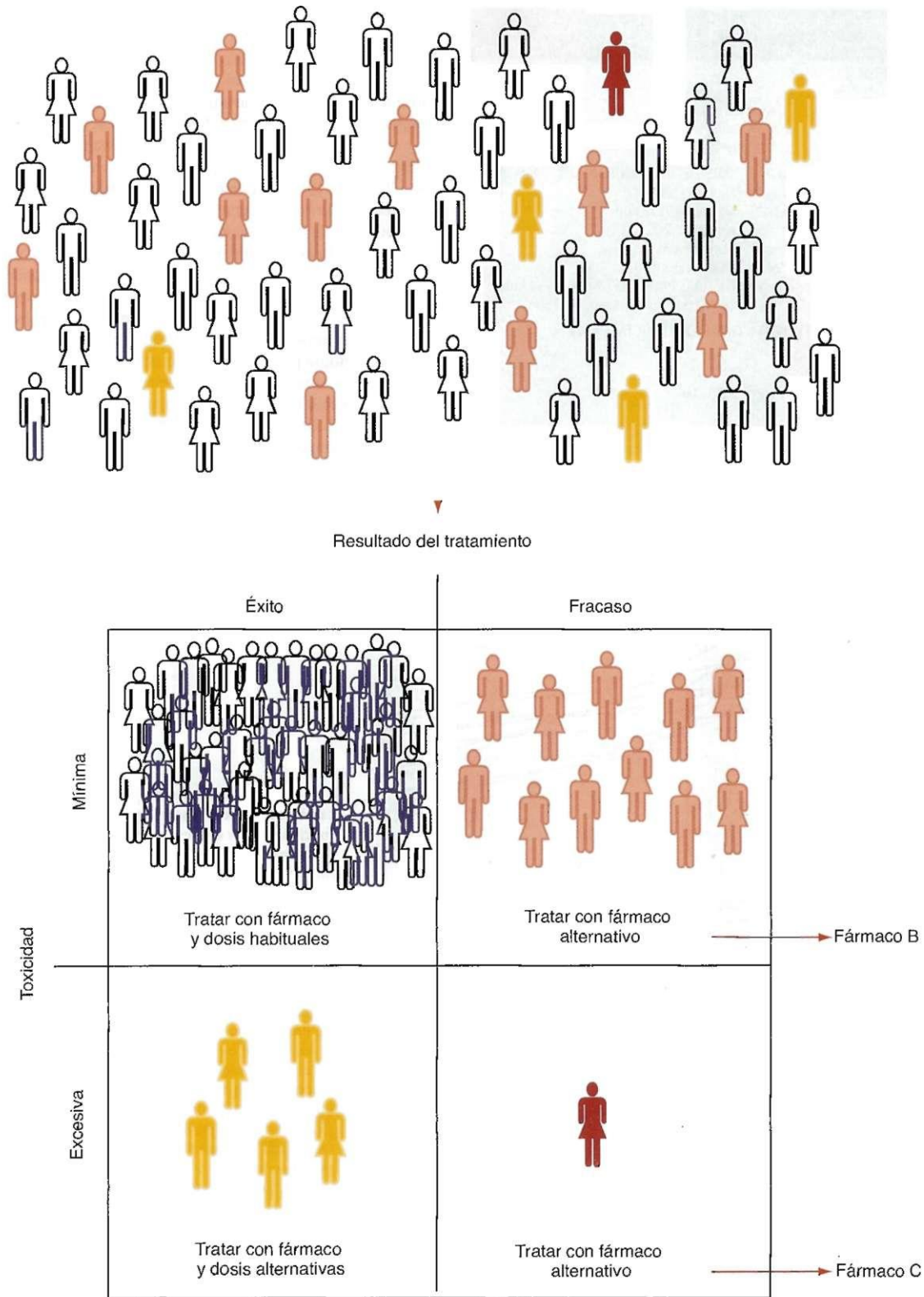


Figura 56-1. La promesa de la medicina genómica para la salud y la enfermedad en el hombre. El objetivo de la medicina personalizada se logrará al determinar qué subgrupos de pacientes responderán favorablemente a un fármaco concreto con un mínimo de efectos secundarios, así como los que no responderán o mostrarán una toxicidad excesiva con las dosis habituales. Otro beneficio de la farmacogenómica será la capacidad para seleccionar el fármaco alternativo más adecuado para los pacientes que no puedan ser tratados con éxito con los fármacos y dosis habituales. (Adaptada de Yaffe SJ, Aranda JV: *Neonatal and Pediatric Pharmacology*, 3/e. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.)

**TABLA 56-3.** Recursos de Internet para farmacogenética y farmacogenómica\*

## INTRODUCCIÓN A LA FARMACOGENÓMICA

[http://www.ornl.gov/TechResources/Human\\_Genome/medicine/pharma.html](http://www.ornl.gov/TechResources/Human_Genome/medicine/pharma.html)

<http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/2306.html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/pharm.html>

<http://pubs.acs.org/cen/coverstory/7933/7933pharmacogenomics.html>

## FARMACOGENÉTICA: VARIANTES ALÉLICAS DE ENZIMAS METABOLIZANTES DE LOS FÁRMACOS

CYP2C9 <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2c9.htm>

CYP2C19 <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2c19.htm>

CYP2D6 <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm>

CYP3A4 <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp3a4.htm>

CYP3A5 <http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp3a5.htm>

UGTs <http://som.flinders.edu.au/FUSA/ClinPharm/UGT/alleleable.html>

NAT1 y NAT2 <http://www.louisville.edu/medschool/pharmacology/NAT.html>

## FARMACOGENÉTICA: SUSTRATOS DE ENZIMAS METABOLIZANTES DE FÁRMACOS

<http://www.drug-interactions.com>

## INTRODUCCIÓN A LA PROTEÓMICA

<http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/3668.html>

<http://www.e-proteomics.net>

\*Todos los sitios estaban accesibles a 31 de marzo de 2006.

HERRAMIENTAS FARMACOGENÉTICAS, FARMACOGENÓMICAS Y FARMACOPROTEÓMICAS. A diferencia de los estudios de farmacogenética que suelen ocuparse de genes simples, los análisis de farmacogenómica abarcan un ámbito mucho mayor puesto que se centran en fenotipos relacionados con fármacos complejos y sumamente variables (hepatotoxicidad o aumento de peso por el ácido valproico; respuesta tumoral a la quimioterapia en oncología; respuesta a los fármacos en el asma, epilepsia y trastorno por déficit de atención/hiperactividad). Los estudios sistemáticos de la expresión genética en distintos tipos de células (células tumorales frente a células «normales») suelen realizarse con la esperanza de encontrar nuevos objetivos para las intervenciones farmacoterapéuticas. Clasificando la expresión genética diferencial antes y después de la exposición al fármaco se puede relacionar la expresión genética con las respuestas variables a los fármacos y posiblemente descubrir los mecanismos de toxicidades farmacológicas específicas de cada tejido. Estos tipos de estudios utilizan el *microarray* o *matriz multigénica*, tecnología para vigilar los cambios globales en la expresión de miles de genes simultáneamente, «determinación del perfil genético global», en notable contraste con la técnica analítica del método Northern que estudia la expresión genética de un gen cada vez. La matriz multigénica está formada por una matriz de fragmentos de ADN (sondas) colocados de forma exacta a una densidad elevada en un soporte sólido,

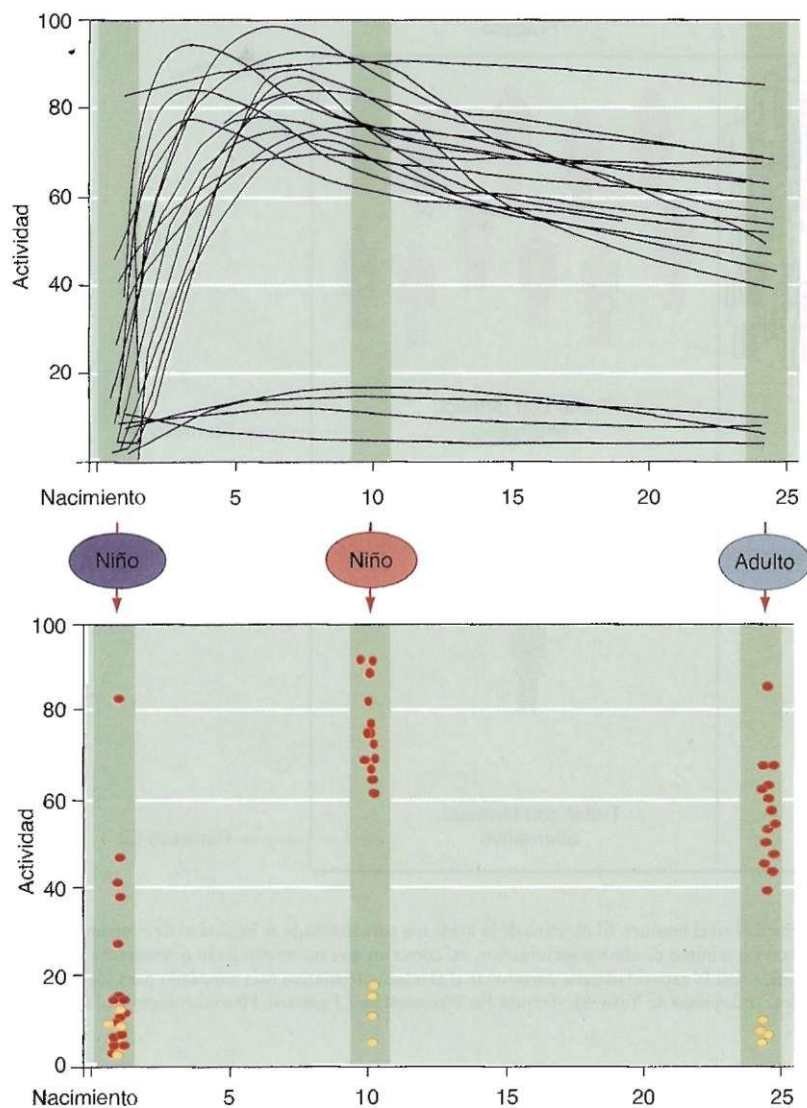


Figura 56-2. Fenotipos del «desarrollo». La variabilidad de los cambios durante el desarrollo en la expresión genética y la actividad funcional de las enzimas se superpone con los factores determinantes farmacogenéticos. El panel superior muestra el perfil de desarrollo de una enzima metabolizante de fármacos teórica en un intervalo de 25 años en 20 pacientes. En la madurez (adultos), la variación en los alelos dentro de la región de codificación del gen da lugar a 2 fenotipos distintos, una alta actividad en el 92% de la población («metabolizadores amplios»; círculos rojos) y baja actividad en el 8% de la población («poco metabolizadores»; círculos amarillos). Sin embargo, también hay una variabilidad interindividual en la velocidad a la que se adquiere la actividad funcional tras el nacimiento. Por ejemplo, puede que los dos fenotipos no puedan distinguirse fácilmente en los recién nacidos inmediatamente después del nacimiento. Además, puede haber períodos aislados durante la infancia en los que la relación genotipo-fenotipo puede diferir de la observada en adultos (p. ej., etapas del desarrollo en las que la actividad enzimática parece ser mayor en los niños que en los adultos). (Adaptada de Leeder JS: Translating pharmacogenetics and pharmacogenomics into drug development for clinical pediatric and beyond. *Drug Discov Today* 2004;9:567-573.)

como un portaobjetos de vidrio o un filtro (v. cap. 79). Las sondas sirven como detectores moleculares del ARN mensajero (ARNm) en la muestra. Los diseños experimentales habituales incluyen el marcado del ARNm (o ADN complementario [ADNc]) a partir de una muestra de control con un tinte fluorescente y el ARNm o el ADNc de la enfermedad o la muestra de tratamiento con un segundo tinte fluorescente, siguiendo una estrategia experimental que permite comparar la expresión con el par de muestras. El patrón de expresión de miles de genes puede analizarse en una sola muestra con la hipótesis fundamental de que la intensidad determinada para un gen presentado de forma ordenada representa su nivel de expresión relativo. También pueden obtenerse genochips de ADN que se centren en polimorfismos específicos en un sistema enzimático dado. La FDA ha aprobado un genochip para las enzimas CYP2D6 y CYP2C19 del sistema P450, que pueden ser responsables del 25% de todo el metabolismo de los fármacos en el hombre. Una segunda técnica para determinar el perfil de la expresión, el **análisis en serie de la expresión genética (SAGE)**, supera las limitaciones técnicas de la matriz multigénica por su capacidad para realizar análisis de datos comparativos y detectar de forma real los escasos transcritos.

Los **estudios proteómicos** utilizan muchas técnicas distintas para detectar, cuantificar e identificar las proteínas en una muestra (**proteómica de expresión**), y para determinar la función de las proteínas en cuanto a actividad e interacción entre proteína-proteína o proteína-ácido nucleico (**proteómica funcional**). La electroforesis bidimensional (2DE) junto con la detección del espectro de masas (2DE-MS) es el pilar principal de la proteómica de expresión. Las «manchas» de proteínas de interés se «recogen»; se digieren con una enzima proteolítica, como la tripsina, y se identifican por espectrometría de masas. Los datos generados se comparan con las bases de datos de masas de péptidos derivados teóricamente para la identificación de proteínas.

## FARMACOGENÉTICA DE LA BIOTRANSFORMACIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL DESARROLLO: APLICACIONES A LA PRÁCTICA DE LA FARMACOTERAPIA EN PEDIATRÍA

La principal consecuencia del polimorfismo farmacogenético en las enzimas metabolizantes de fármacos es la toxicidad proporcional a la concentración debido a la alteración de la eliminación del fármaco. En ciertos casos, la reducción de la conversión del profármaco a compuestos terapéuticamente activos también tiene importancia clínica (v. tabla 56-1). La modificación química de los fármacos mediante reacciones de biotransformación generalmente lleva a la finalización de la actividad biológica por reducción de la afinidad por los receptores u otros objetivos celulares así como una eliminación más rápida del organismo. El proceso de biotransformación de los fármacos puede ser muy complejo, pero se caracteriza por tres rasgos importantes. En primer lugar está el concepto de amplia especificidad de sustrato, una sola isoenzima puede metabolizar una gran variedad de compuestos químicamente diversos. En segundo lugar, muchas enzimas distintas pueden intervenir en la biotransformación de un solo fármaco (multiplicidad enzimática). Por último, un fármaco determinado puede sufrir distintos tipos de reacción. Un ejemplo de esta multiplicidad de productos es la warfarina racémica, en la que se han detectado al menos 7 metabolitos hidroxilados que son producidos por distintas isoformas de CYP.

Las reacciones de **biotransformación de los fármacos** se han clasificado en 2 tipos principales, reacciones de fase I y de fase II, que se producen de manera secuencial (v. cap. 57). Las reacciones de fase I introducen o revelan (por oxidación, reducción o hidrólisis) un grupo funcional dentro de la misma molécula del fármaco del sustrato que sirve como lugar para una reacción de conjugación de fase I. La conjugación con sustratos endógenos, como acetato, ácido glucurónico, glutatión, glicina y sulfato, aumenta más la polaridad de un metabolito intermedio y por tanto incrementa su excreción renal. La variabilidad interindividual en la actividad de biotransformación de un fármaco es consecuencia de la compleja relación entre los factores genéticos (genotipo, sexo, raza u origen étnico) y medioambientales (alimentación, enfermedad, medicación concomitante, otra exposición xenobiótica). La vía y la velocidad de biotransformación de un compuesto determinado es una función del fenotipo única de cada persona respecto a las formas y cantidades de enzimas metabolizantes de fármacos expresadas.

Los **CYP**, cuantitativamente las **enzimas de fase I** más importantes, son hemoproteínas que catalizan el metabolismo de muchas sustancias endógenas lipófilas (esferoides, ácidos grasos, vitaminas liposolubles, prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos) y compuestos exógenos, como fármacos. La nomenclatura de CYP se basa en consideraciones evolutivas, utilizando el símbolo de raíz *CYP* para el *citocromo P450*. Los CYP que comparten una homología de al menos un 40% se agrupan en familias descritas por un número tras la raíz *CYP*. Las subfamilias, designadas por una letra, parecen representar agrupamientos de genes estrechamente relacionados. Los miembros de la familia de CYP2 en el hombre, por ejemplo, presentan una homología de secuencia de aminoácidos del >67%. Cada P450 en una subfamilia se numera secuencialmente (CYP3A4, CYP3A5). Los CYP cuya importancia se ha determinado en el metabolismo de los fármacos en el hombre se encuentran predominantemente en la familia de genes de CYP1, CYP2 y CYP3. La actividad enzimática puede ser inducida o inhibida por diversos agentes (v. tabla 56-2).

Las **enzimas de fase II** incluyen las arilamina /V-acetiltransferasas (NAT1, NAT2), glucuronosil transferasas (UGT), epóxido hidrolasa, glutatión S-transferasas (GST), sulfotransferasas (SULT), y metiltransferasas (catecol O-metiltransferasa, tiopurina S-metiltransferasa, varias /V-metiltransferasas). Igual que CYP, UGT, SULT y GST son familias genéticas con numerosas isoformas individuales, cada una con su propio sustrato preferido, mecanismo de regulación y patrón de expresión específico de los tejidos.

Para la mayoría de los CYP, las relaciones entre genotipo y fenotipo se ven influidas por el desarrollo en que la expresión fetal está limitada (con la excepción de CYP3A7) y la actividad funcional se adquiere después del nacimiento en patrones específicos de isoformas. La eliminación de algunos compuestos parece ser mayor en niños que en adultos, confundiendo la relación entre el genotipo y el fenotipo en la vida neonatal hasta la adolescencia.

**CYP2D6.** El locus del gen *CYP2D6* es sumamente polimórfico, habiéndose identificado hasta la fecha >75 variantes alélicas (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm>; v. tabla 56-2). Cada alelo se designa por el nombre del gen (*CYP2D6*) seguido de un asterisco, y un número árabe; *CYP2D6*\*/ designa, por convención, el alelo de tipo natural totalmente funcional. Las variantes de los alelos son consecuencia de las mutaciones de puntos, supresiones o adiciones de pares de bases únicas, reestructuraciones de genes, o supresión de todo el gen, provocando una reducción o la pérdida completa de actividad. La herencia de 2 alelos de pérdida de función recesivos provoca un **fenotipo de mala metabolización**, que aparece en alrededor del 5-10% de las personas blancas y alrededor del 1-2% de las personas orientales. En las personas de raza blanca, los alelos \*3, \*4, \*5 y \*6 son los alelos más frecuentes con pérdida de función y constituyen aproximadamente el 98% de los fenotipos de mala metabolización. Por el contrario, la actividad de *CYP2D6* en una población tiende a ser inferior en poblaciones orientales y afroamericanas debido a la menor frecuencia de alelos no funcionales (\*3, \*4, \*5 y \*6) y una frecuencia relativamente alta de alelos selectivos de la población que están relacionados con una reducción de la actividad relativa al alelo de tipo natural *CYP2D6*\*1. El alelo *CYP2D6*\*0 aparece a una frecuencia de aproximadamente un 50% en personas de raza oriental, mientras que *CYP2D6*\*17 y *CYP2D6*\*29 aparecen a frecuencias relativamente altas en las personas de origen africano. La homocigosidad por el alelo \*/0 está relacionada con una reducción de la eliminación de los sustratos de *CYP2D6*, como el metoprolol y la nortriptilina.

El *CYP2D6* interviene en la biotransformación de >40 entidades terapéuticas, incluidos varios antagonistas de los (3-receptores, antiarrítmicos, antidepresivos, antipsicóticos, y derivados de la morfina (para una lista actualizada, v. <http://medicine.iupui.edu/flockhart>; v. tabla 56-2). Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; fluoxetina, paroxetina, sertralina), atomoxetina, codeína y dextrometorfano son habituales en pediatría. Hay una actividad muy limitada del *CYP2D6* en el hígado fetal in vitro («1% de los valores de adultos»), pero la proteína del *CYP2D6* es detectable en todas las muestras de recién nacidos. Después, la proteína *CYP2D6* y la actividad catalítica aumentan progresivamente en los primeros 28 días de vida hasta un 20% de actividad observada en muestras de adultos. Por el contrario, los datos in vivo

obtenidos de un estudio longitudinal de determinación del fenotipo realizados durante el primer año de vida con dextrometorfano como compuesto de control indican que el fenotipo del CYP2D6 está en consonancia con el genotipo a las 2 semanas de edad. Los datos de determinación del fenotipo del dextrometorfano de niños mayores indican que la actividad catalítica del CYP2D6 en niños es comparable a la de adultos hacia los 10 años de edad como mínimo y probablemente mucho antes. No hay suficientes datos de estudios farmacocinéticos para determinar la edad a la que la eliminación de los sustratos de CYP2D6 es comparable a la observada en adultos.

Una consecuencia de la farmacogenética de desarrollo del CYP2D6 puede ser el síndrome de irritabilidad, taquipnea, temblores, nerviosismo, aumento del tono muscular e inestabilidad de la temperatura en neonatos nacidos de madres que recibieron ISRS durante el embarazo. Actualmente existe una polémica sobre si estos síntomas reflejan un estado de abstinencia neonatal (hiposerotoninérgica) o constituyen manifestaciones de toxicidad de la serotonina análogas a la del estado hiperserotoninérgico relacionado con el síndrome de la serotonina provocado por ISRS en adultos (v. cap. 106). El retraso de la expresión de CYP2D6 (y CYP3A4) en la primera semana de vida está en consonancia con un estado hiperserotoninérgico debido al retraso de la eliminación de la paroxetina y la fluoxetina (CYP2D6) o la sertralina (CYP3A4) en neonatos expuestos a estos compuestos durante el embarazo. Además, cabría esperar que se produjesen reducciones de las concentraciones plasmáticas de ISRS y la resolución de los síntomas al aumentar la edad postnatal y con la maduración de estas vías. Dado que el tratamiento de una reacción de «abstinencia» podrá incluir la administración de un ISRS, existe una gran posibilidad de que aumente la toxicidad en los neonatos afectados. La resolución de la patogenia hiperserotoninérgica frente a la hiposerotoninérgica es fundamental para el tratamiento adecuado de los síndromes de adaptación del neonato provocados por ISRS. Hasta que se disponga de más datos, sería aconsejable considerar a los recién nacidos y lactantes menores de 28 días como malos metabolizadores de CYP2D6.

En niños mayores, se anticiparía la acumulación del fármaco y las toxicidades resultantes dependientes de la concentración en malos metabolizadores genotípicos de CYP2D6 igual que en el adulto debido al riesgo de una importante morbi-mortalidad. La experiencia con la paroxetina muestra que el riesgo de acumulación del fármaco no necesariamente está limitado al fenotipo de mal metabolizador. Aunque la farmacocinética de los sustratos de CYP2D6 paroxetina y nefazodona está relacionada con el fenotipo de CYP2D6 en niños y adolescentes de 7-17 años de edad, la administración prolongada de paroxetina puede provocar una acumulación del fármaco mayor de la esperada en niños considerados como amplios metabolizadores de CYP2D6. En niños y adolescentes deprimidos así como en adultos, hay un aumento desproporcionado de la concentración máxima y el área bajo la curva de concentración tiempo con los niveles posológicos más altos. Sin embargo, la no linealidad es más pronunciada en los pacientes que son amplios metabolizadores de CYP2D6, sobre todo con episodios de duplicación de genes y 3 o más alelos funcionales. Las mayores reducciones en la eliminación de paroxetina observadas con la dosis ascendente se observan en pacientes con la máxima eliminación al nivel posológico inicial (10 mg/día) y se predice que tienen la máxima actividad del CYP2D6, basada en el genotipo del CYP2D6. Este efecto bastante paradójico se explica mejor en el contexto de los datos recientes de estudios in vitro. Según el mecanismo propuesto la oxidación de paroxetina dentro del lugar activo de CYP2D6 forma un producto intermedio reactivo que está relacionado con la modificación irreversible de la proteína CYP2D6 en el lugar activo o cerca de él. Cuanto mayor sea la actividad inicial del CYP2D6, mayor es la carga de la formación de metabolito reactivo y, por tanto, mayor la pérdida de actividad catalítica del CYP2D6. En consecuencia, puesto que la dosis de paroxetina está aumentada en los pacientes con mayor eliminación inicial del fármaco, el riesgo de una acumulación excesiva del fármaco aumenta desproporcionadamente.

En teoría, los niños más pequeños pueden experimentar una reducción de la eficacia o un fracaso terapéutico con fármacos como la codeína y el tramadol que dependen de la actividad funcional del CYP2D6 para la conversión a las especies farmacológicamente activas. Los lactantes y los niños parecen capaces de transformar la codeína en morfina,

logrando una relación de morfinaxodeína comparable a la de adultos. Sin embargo, en un estudio, la morfina y sus metabolitos no se detectaron en el 36% de los niños que recibieron codeína, observándose que la analgesia con codeína era poco fiable en la población pediátrica estudiada y no estaba relacionada con el fenotipo de CYP2D6. El metabolismo ultrarrápido de CYP2D6 de la codeína puede provocar intoxicación por opiáceos. El CYP2D6 cataliza la O-desmetilación de la codeína a morfina. El metabolismo ultrarrápido de la codeína produce concentraciones de morfina en suero y en leche materna elevadas y puede provocar efectos adversos en el neonato con la lactancia natural.

**CYP2C9.** Aunque varios compuestos clínicamente útiles son sustratos para CYP2C9 (<http://medicine.lupui.edu/flockhart>) [v. tabla 56-2], los efectos de la variación de los alelos son más profundos en los fármacos con un estrecho índice terapéutico, como la fenitoína, la warfarina y la tolbutamida. Los estudios in vitro muestran un aumento progresivo de la expresión de CYP2C9 del 1-2% de los niveles maduros en el primer trimestre hasta aproximadamente el 30% a término. Una variabilidad considerable (=35 veces) de la expresión se pone de manifiesto en los 5 primeros meses de vida, mostrando aproximadamente 1/2 de las muestras valores equivalentes a los observados en adultos. Una interpretación de estos datos es la amplia variabilidad interindividual en la velocidad a la que se adquiere la expresión de CYP2C9 después del nacimiento, y en general, la ontogenia de la actividad de CYP2C9 in vivo, como se deduce de los estudios farmacocinéticos con fenitoína en recién nacidos, en consonancia con los resultados in vitro. La semivida aparente de la fenitoína es prolongada (aproximadamente 75 h) en lactantes prematuros, pero disminuye a aproximadamente 20 h en los recién nacidos a término durante el primer año de vida. Hacia las 2 semanas de edad, la semivida ha disminuido hasta 8 horas. La aparición del metabolismo dependiente de la concentración (saturable) de la fenitoína, que refleja la adquisición funcional de la actividad del CYP2C9, no aparece hasta aproximadamente los 10 días de edad. Se ha comunicado que la velocidad máxima del metabolismo de la fenitoína disminuye desde una media de 14 mg/kg/día en lactantes hasta 8 mg/kg/día en adolescentes, lo que puede reflejar cambios en la relación de la masa del hígado a la masa corporal total observada en este período de desarrollo, como se ha observado con la warfarina.

Se han comunicado al menos 24 variantes de alelos de CYP2C9, pero las consecuencias funcionales no se han evaluado en todos. El alelo de CYP2C9\*2 está relacionado con una reducción de aproximadamente 5,5 veces la eliminación intrínseca de la warfarina S respecto a la enzima de tipo natural. Las variaciones en los alelos que provocan cambios en los aminoácidos en el lugar activo de la enzima, como los alelos CYP2C9\*3, CYP2C9\*H y CYP2C9\*5, están relacionadas con las actividades que son de aproximadamente el 5% de la proteína de tipo natural. Alrededor de 1/3 de la población blanca es portadora de una variante del alelo CYP2C9 (alelos \*2/\*3, normalmente), mientras que los alelos \*2 y \*3 prácticamente no existen en las poblaciones afroamericanas, chinas, japonesas o coreanas. Por el contrario, se ha detectado el alelo \*5 en afroamericanos, pero no en personas blancas. El riesgo de complicaciones hemorrágicas en los pacientes tratados con warfarina y con toxicidad de la fenitoína dependiente de la concentración es más pronunciado en las personas con un genotipo de CYP2C9\*3/\*3. Aunque no se ha estudiado la relación entre el genotipo de CYP2C9 y la dosis de warfarina y la farmacocinética tan ampliamente en niños, cabe esperar que las consecuencias de las variaciones alélicas sean similares a las observadas en adultos.

**CYP2C19.** In vitro, la proteína CYP2C19 y la actividad catalítica pueden detectarse, representando el 12-15% de los valores maduros para la 8.ª semana de gestación y se mantienen esencialmente intactas durante toda la gestación y al nacimiento. En los primeros 5 meses de edad postnatal, la actividad de CYP2C19 aumenta de manera lineal. Los niveles de adultos se logran hacia los 10 años de edad, aunque se calcula que la variabilidad es de aproximadamente 21 veces entre los 5 meses y los 10 años de edad. Es probable que la causa principal de esta variabilidad sea de naturaleza farmacogenética. El fenotipo de mala metabolización de CYP2C19 (también conocido como *deficiencia de mephenitoína hidroxilasa*) está presente en el 3-5% de la población blanca y el 20-25% de la oriental. Aunque hasta la fecha se han comunicado 19 alelos de va-



liantes, las dos variantes de alelos más frecuentes, *CYP2C19*\*2 y *CYP2C19*\*3, se derivan de sustituciones de base única que introducen codones de terminación prematura y, en consecuencia, cadenas de polipéptidos truncadas que no poseen actividad funcional. Pese a los aumentos en la actividad de *CYP2C19* observados in vitro en los primeros 5 meses de vida, los resultados de un estudio de determinación del fenotipo in vivo con omeprazol en niños mejicanos notificaron que el 17% de los lactantes menores de 4 meses podría clasificarse como malos metabolizadores, mientras que no se detectó ninguno después. Por el contrario, el 20% de los niños de 3-9 meses se clasificaron como metabolizadores ultrarrápidos en comparación con el 6% de los lactantes de 1-3 meses de edad. Con omeprazol, los parámetros farmacocinéticos comparables a los observados en adultos se logran hacia los 2 años de edad.

En adultos japoneses tratados con lansoprazol, amoxicilina y claritromicina por infección por *Helicobacter pylori*, la tasa de erradicación de malos metabolizadores de *CYP2C19* (97,8%) y amplios metabolizadores heterocigóticos (un alelo funcional *CYP2C19*; 92,1%) fue significativamente mayor que la observada en metabolizadores amplios homocigóticos (72,7%). De los 35 pacientes en los que el tratamiento inicial erradica *H. pylori*, 34 tenían al menos 1 alelo *CYP2C19* funcional y podía lograrse la erradicación con dosis mayores de lansoprazol en casi todos los casos. Teniendo en cuenta que la frecuencia del alelo funcional de *CYP2C79*\*1 es considerablemente mayor en las personas blancas (=0,84 [84%]) que en las japonesas (=0,55 [55%]), cabe esperar que se produzca un fracaso de erradicación con más frecuencia en las personas de raza blanca. Puesto que los inhibidores de la bomba de protones también se usaron mucho en la clínica pediátrica, las consideraciones farmacogenéticas y de desarrollo deben guiar las estrategias posológicas en niños.

*CYP3A4*, *CYP3A5* Y *CYP3A7*. La subfamilia de *CYP3A* está formada por 4 miembros en el hombre (*CYP3A4*, *3A5*, *3A7* y *3A43*) y es cuantitativamente el grupo más importante de los CYP en cuanto a biotransformación hepática de fármacos en el hombre. Estas isoformas catalizan la oxidación de muchas entidades terapéuticas distintas, varias de las cuales son de posible importancia para la práctica pediátrica (para una lista actualizada, v. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>; v. tabla 56-2). El *CYP3A7* es la isoforma de CYP predominante en el hígado fetal y puede detectarse en el hígado embrionario ya a los 50-60 días de gestación. El *CYP3A4*, la principal isoforma de *CYP3A* en adultos, está básicamente ausente en el hígado del feto, pero aumenta gradualmente durante toda la infancia. En los primeros 6 meses de vida, la expresión de *CYP3A7* supera a la de *CYP3A4*, aunque su actividad catalítica hacia la mayoría de los sustratos de *CYP3A* está bastante limitada en comparación con la de *CYP3A4*. El *CYP3A4* se expresa abundantemente en el intestino, donde contribuye de manera significativa al metabolismo de primer paso de los sustratos administrados por vía oral, como midazolam. El *CYP3A5* se expresa polimórficamente y está presente en aproximadamente el 25% de las muestras de hígado de adultos estudiadas in vitro.

Se han propuesto varios métodos para determinar la actividad de *CYP3A*. Utilizando estos distintos controles del fenotipo, se ha comunicado que la actividad del *CYP3A4* varía ampliamente (hasta 50 veces) entre las personas, pero las distribuciones de la actividad en la población son esencialmente unimodales y no se han encontrado pruebas de actividad polimórfica. Aunque se han detectado 20 variantes de alelos (<http://www.imm.ki.se/CPalleges/cyp3a4.htm>), la mayoría se produce con una frecuencia relativamente baja y no parece tener importancia clínica. De interés para la pediatría es el alelo "*IB* de *CYP3A4*" presente en la región promotora de *CYP3A4*. La importancia clínica de esta variante alélica parece estar limitada respecto a la actividad de biotransformación del fármaco, pese a estar relacionada con una actividad dos veces mayor respecto al tipo natural del alelo *CYP3A4*" en ensayos in vitro. Aunque no parece que haya ninguna relación entre el alelo "*IB* de *CYP3A4*" y la edad en la menarquia, hay una relación significativa entre el número de alelos "*IB* de *CYP3A4*" y la edad al comienzo de la pubertad, según la definición de la puntuación de la mama de Tanner. En un estudio, el 90% de las niñas mayores de 9 años con un genotipo de "*IB*"/*IB* de *CYP3A4* presentaba una puntuación de la mama de Tanner de >2 en comparación con el 56% de las heterocigóticas de *1.V-III* de *CYP3A4* y el 40% de

las niñas homocigóticas para el alelo "*LA* de *CYP3A4*". Puesto que el *CYP3A4* desempeña un importante papel en el catabolismo de la testosterona, los autores del último estudio propusieron que la relación estradiotestosterona puede desviarse hacia valores más altos en presencia del alelo "*IB* *CYP3A4*" y desencadenar la cascada hormonal que acompaña a la pubertad. La actividad intestinal de *CYP3A4* se ve inhibida por el zumo de pomelo y puede provocar mayores niveles de los muchos fármacos metabolizados por esta enzima; cantidades muy elevadas de zumo de pomelo pueden también inhibir la enzima hepática *CYP3A4* (v. tabla 56-1).

La expresión polimórfica de *CYP3A5* se debe en gran medida a un SNP en el intrón 3 que crea un lugar de corte y empalme críptico y da lugar a variantes de corte y empalme del ARNm que conservan parte del intrón 3 con un codón de terminación prematura. Los transcritos truncados del ARNm relacionados con este alelo, *CYP3A5*"3, no pueden traducirse en una proteína funcional. Las personas que tienen al menos 1 alelo de tipo natural de *CYP3A5*\*1 expresan la proteína funcional *CYP3A5*, mientras que los homocigóticos para *CYP3A5*"3 (*CYP3A5*\*3/"3) no. Alrededor del 60% de las personas afroamericanas muestra actividad hepática funcional de *CYP3A5* en comparación con sólo el 33% de las americanas de origen europeo. Se han comunicado consecuencias clínicamente importantes de la variación alélica de *CYP3A5* en niños. En pacientes pediátricos sometidos a trasplante cardíaco con un genotipo *CYP3A5*"1/"3, las concentraciones de tacrolimus fueron de aproximadamente el 50% de las observadas en pacientes con los genotipos *CYP3A5*\*3/"3, cuando se corrigieron para la dosis, 3 meses, 6 meses y 12 meses después del trasplante. Por tanto, se requieren dosis mayores de tacrolimus para lograr niveles en sangre comparables y reducir al mínimo el riesgo de rechazo.

**GLUCURONOSIL TRANSFERASAS.** La superfamilia del gen *UGT* cataliza la conjugación de varios fármacos utilizados clínicamente en pediatría, como la morfina, el paracetamol, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y las benzodiazepinas, con ácido glucurónico. El efecto del desarrollo en la capacidad de glucuronidación es perfectamente conocido para los pediatras en la forma de hiperbilirrubinemia, el síndrome del recién nacido gris (la insuficiencia cardiovascular que se produce con dosis elevadas de cloranfenicol en recién nacidos) y un aumento de 3,5 veces en la eliminación de morfina observado en prematuros a la edad 24-39 semanas después de la concepción. Igual que con los CYP, hay múltiples formas de *UGT*, y la adquisición de actividad de *UGT* funcional parece ser específica de la isoforma y el sustrato.

El *UGT1A1* es el principal producto del gen de *UGT* responsable de la glucuronidación de la bilirrubina, habiéndose notificado >60 alteraciones genéticas, la mayoría de las cuales son raras y se consideran más bien mutaciones y no polimorfismos genéticos (v. caps. 102 y 354.1). La herencia de 2 alelos defectuosos va acompañada de una reducción de la actividad de conjugación de la bilirrubina y provoca enfermedades, como el síndrome de Crigler-Najjar y el síndrome de Gilbert. Los polimorfismos más frecuentes son un dinucleótido (TA) repetido en la casilla TATA atípica del promotor *UGT1A1*. El alelo *UGT1A1*"1 de tipo natural tiene 6 repeticiones (TA6) y las variantes de TA5 (*UGT1A1*\*33), TA7 (*UGT1A1*\*28), y TA8 (*UGT1A1*"34) están todas relacionadas con una reducción de la actividad. *UGT1A1*\*28, la variante más frecuente, es un factor que contribuye a la prolongación de la ictericia neonatal y está relacionado con un deterioro de la glucuronidación y, por tanto, toxicidad del metabolito activo del irinotecán, SN-38. La variación alélica en *UGT1A7* y *UGT1A9* también se ha relacionado con la toxicidad de irinotecán en adultos con cáncer colorrectal.

Las consecuencias de la variación en los alelos en la familia *UGT2B* están menos claras. Las principales vías de eliminación de la morfina incluyen la biotransformación al 6-glucuronido (M6G) farmacológicamente activo y el 3-glucuronido (M3G) inactivo. La formación de M6G está catalizada casi exclusivamente por *UGT2B7*, mientras que varios *UGT* en la subfamilia *UGT1A* así como *UGT2B7*, contribuyen a la formación de M3G. Se ha comunicado un aumento de los índices de M6G: morfina en personas homocigóticas para la SEP que constituyen el alelo *UGT2B7*\*2. Aunque las personas en las que se determinó el genotipo como *UGT2B7*"2/"2 pueden producir concentraciones de morfina farmacológicamente activa y sus metabolitos mayores de lo previsto, no se han realizado estudios farmacogenéticos prospectivos

sobre la relación fenotipo-genotipo y las consecuencias de la analgesia con morfina.

**Arlamina /V-Acetiltransferasas.** Uno de los primeros polimorfismos genéticos descubiertos y de mayor reconocimiento es el polimorfismo NAT2. Aproximadamente el 50% de las personas de raza blanca y afroamericanos de Norteamérica son fenotípicamente metabolizadores lentos, por lo que un número considerable de personas tienen un mayor riesgo de sufrir acontecimientos adversos a los fármacos, como la hemólisis inducida por sulfasalazina, hidracina o neuropatía periférica provocada por arilamina, lupus eritematoso sistémico provocado por procainamida- o isoniazida y síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica relacionada con la administración de sulfonamida. La función de NAT2 se hereda de forma dominante autosómica, siendo necesario heredar 2 alelos «lentos» para la expresión del fenotipo de metabolizadores lentos. La proporción relativa de metabolizadores rápidos y lentos varía considerablemente con el origen étnico o geográfico. El porcentaje de acetiladores lentos entre los esquimales canadienses es del 5%, pero se aproxima al 90% en algunas poblaciones del Mediterráneo. Según la nomenclatura normalizada de NAT2, los alelos de tipo natural y 3 alelos adicionales «rápidos» producen un fenotipo acetilador rápido, mientras que se han descrito 9 alelos «lentos».

In vivo, con el uso de cafeína como sonda para la determinación del fenotipo, todos los lactantes de 0-55 días de edad parecen ser fenotípicamente acetiladores lentos, mientras que el 50% y el 62% de los lactantes de 122-224 y 225-342 días de edad, respectivamente, pueden describirse como acetiladores rápidos. Varios estudios independientes indican que la maduración del fenotipo NAT2 se produce durante los 4 primeros años de vida. Es probable que la discrepancia fenotipo-genotipo sea más manifiesta en los 2-4 primeros meses de vida y los fármacos que dependen mucho de la función NAT2 para su eliminación deben usarse con cautela.

**Tiopurina S-Metiltransferasa.** La tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) es una enzima citosólica que cataliza la S-metilación de los compuestos que contienen sulfuro aromático y heterocíclico, como 6-mercaptopurina (6MP), azatioprina y 6-tioguanina, utilizados en el tratamiento de la anemia linfoblástica aguda (ALL), enfermedad intestinal inflamatoria y artritis juvenil y para prevenir el rechazo del aloinjerto renal. Para ejercer sus efectos citotóxicos, el 6MP requiere un metabolismo a los nucleótidos de la tioguanina a través de un proceso de múltiples pasos que se inicia por la hipoxantina guanina fosforibosil transferasa. El TPMT evita la producción del nucleótido tioguanina por el 6MP metilante (fig. 56-3A). La actividad de TPMT normalmente se determina en la sangre, siendo la actividad en los eritrocitos un reflejo de lo encontrado en otros tejidos, como los blastocitos hepáticos y leucémicos. Aunque aproximadamente el 89% de las personas de raza blanca y afroamericana tiene actividad de TPMT y el 11% tiene una actividad intermedia, 1 de cada 300 personas heredan una deficiencia de TPMT como rasgo recesivo autosómico (fig. 56-3S). En los recién nacidos, la actividad de TPMT en sangre periférica es un 50% mayor que en adultos de la misma raza y muestra una distribución de la actividad en consonancia con el polimorfismo descrito en adultos. Actualmente no se dispone de datos que indiquen cuánto tiempo se mantiene esta mayor actividad, aunque las actividades de TPMT fueron comparables a los valores notificados previamente en adultos en una población de escolares de Corea de 7-9 años de edad. En pacientes con una actividad intermedia o baja, se desviaba más fármaco hacia la producción de nucleótidos de la tioguanina citotóxicos. El TPMT también puede metilar la 6-tioinosina 5'-monofosfato generando un metabolito metilado que puede inhibir la síntesis de purina de novo (fig. 56-3C). En la pequeña población (p. ej., 0,3%) de pacientes tratados con una deficiencia de TPMT relativa, puede aparecer una mielosupresión grave y potencialmente mortal en los que reciben dosis estándar de tiopurina; las dosis iniciales deben reducirse al 6-10% de la dosis normal.

El *TPMT\*3A* es el alelo mutante más frecuente, que se caracteriza por 2 mutaciones de transición del nucleótido, G460A y A719G, que llevan a 2 sustituciones de aminoácidos Ala154Thr y Tyr240Cys (fig. 56-3D). Aunque el alelo \*3A sólo presenta una frecuencia del 0,03% en la población general, representa el 55% de todos los alelos mutantes. Cualquiera de las mutaciones sola provoca una pérdida de actividad funcio-

nal por la producción de proteínas inestables que están sujetas a una degradación proteolítica acelerada. Variantes de alelos menos frecuentes incluyen los SEP que producen sustituciones de aminoácidos en la región de codificación y corte y empalme intrón-exón defectuoso. Se ha detectado un locus polimórfico en la región del promotor del gen *TPMT* que incluye 4-8 repeticiones de una secuencia de nucleótidos específica en tándem. Aunque estas repeticiones parecen modular la actividad de TPMT cuando se expresa in vitro, no se ha determinado con claridad su papel en la regulación de la actividad in vivo.

El número relativamente pequeño de pacientes con poca o ninguna actividad de TPMT presentan un mayor riesgo de mielosupresión grave cuando se tratan con las dosis habituales de tiopurinas; por tanto, es necesario reducir 10-15 veces la dosis para reducir este riesgo al mínimo. Además, estos pacientes pueden presentar un mayor riesgo de recidiva como consecuencia del tratamiento insuficiente o ausente con tiopurinas. Dado el uso creciente de 6MP y azatioprina en pediatría para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis juvenil y prevenir el rechazo del aloinjerto renal, la deficiencia de TPMT no es una cuestión trivial.

La introducción de la determinación del fenotipo o del genotipo de TPMT en la práctica pediátrica llevará a un tratamiento más seguro y eficaz en los grupos de pacientes pediátricos. Aunque la mayor parte de las investigaciones se han realizado en ALL, la observación de que es más probable que los pacientes que se considere que tienen una actividad de TPMT intermedia sean intolerantes a 6MP o azatioprina y requieran reducciones posológicas más frecuentes en respuesta a la mielosupresión inducida farmacológicamente se puede aplicar igualmente a otros grupos de pacientes pediátricos tratados con esta familia de fármacos.

## FARMACOGENÉTICA DE DESARROLLO DE LOS TRANSPORTADORES DE FÁRMACOS

**TRANSPORTADORES DE ANIONES ORGÁNICOS.** La familia de transportadores de aniones orgánicos (TAO) transporta una amplia variedad de xenobióticos, como penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, diuréticos de asa y tiazídicos, barbitúricos, salicilatos y ocratoxina A, ácido 2,4-diclorofenoxiacético, así como fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Localizada en la membrana basolateral de las células tubulares, la familia de TAO es capaz de eliminar índices de xenobióticos mediante secreción tubular activa. Este transporte es terciario, e incluye Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa, que mantiene el gradiente de Na<sup>+</sup> entre la sangre y las células tubulares. El gradiente Na<sup>+</sup> lleva un cotransportador de Na<sup>+</sup> dicarboxilato, manteniendo un gradiente dicarboxilato que se utiliza por un intercambiador de dicarboxilato/anión orgánico para llevar el sustrato a la célula. Esta cascada permite que un anión orgánico entre en la célula tubular contra su gradiente de concentración y contra el potencial eléctrico de la célula.

La identificación del gen que codifica el transportador TAO1 llevó al descubrimiento de varias isoformas, tales como cTAO2, hTAO3 y hTAO4. Los distintos TAO se superponen considerablemente en especificidad por el sustrato, a la vez que mantienen importantes diferencias. El para-aminohipurato tiene una gran afinidad por TAO1 y TAO3, pero una afinidad mucho menor por TAO2 y TAO4.

El recién nacido excreta penicilinas (renales) a velocidades muy bajas en comparación con los niños y los adultos, mientras que los niños pequeños necesitan una dosis mucho mayor por kilogramo de peso corporal que los adultos. Antes de la maduración de la expresión tubular y la función de la familia TAO, los neonatos muestran una capacidad muy limitada para eliminar los fármacos aniónicos por vía renal. A continuación se produce un avance durante el cual los niños pequeños presentan una mayor expresión y función que los adultos, disminuyendo posteriormente a niveles que se mantienen durante la edad adulta. El hecho de que todos los miembros de la familia TAO parezcan desarrollarse de forma coordinada indica que estas proteínas están controladas por una señal común para la expresión o la transcripción. Otro fenómeno importante que se encuentra con la secreción tubular de aniones orgánicos es la inducción del sustrato, lo que provoca una mejora de la eliminación de los aniones orgánicos con la exposición repetida. Este fenómeno es único, aunque su patrón biológico todavía no se ha aclarado.

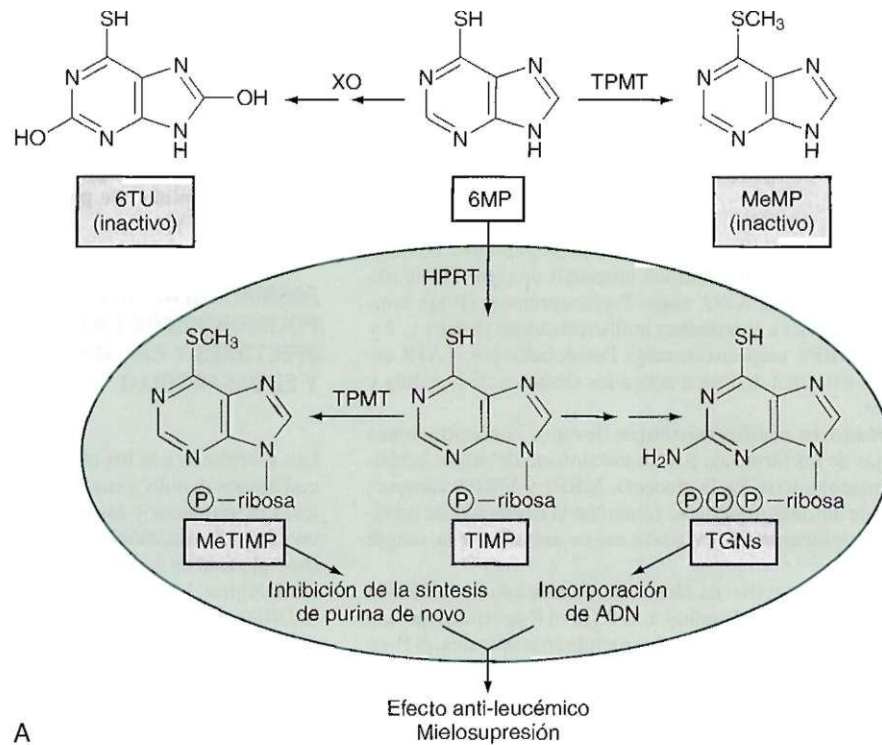
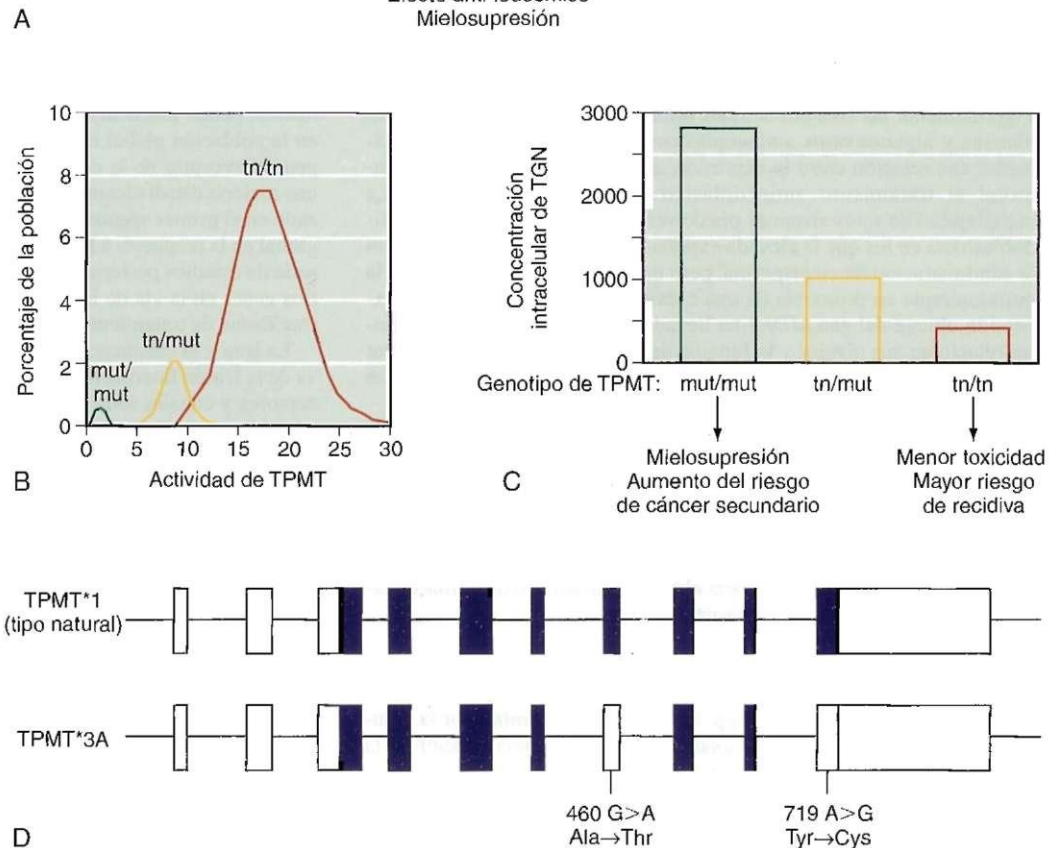


Figura 56-3. Polimorfismo de la tiopurina 5-metiltransferasa (TPMT). A, La 6-mercaptopurina (6MP) está sujeta a metabolismo a nucleótidos de rioguani-na (TGN) para ejercer sus efectos cito-tóxicos. El TPMT y la oxidasa xantina reducen la cantidad de 6MP disponible para la vía de bioactivación a TGN. TPMT puede también mediar la 6-tio-inosina 5'-monofosfato (T1MP) generando un compuesto metilado que puede inhibir de novo la síntesis de la purina. B, Distribución de la actividad de TPMT en el hombre. El 89% de la población tiene una gran actividad, mientras que el 11% presenta una actividad intermedia. Aproximadamente 1 de cada, 300 personas homocigóticas para 2 alelos con pérdida de función tienen una actividad muy baja. C, Relación entre el genotipo TPMT y las concentraciones intracelulares de TGN. En los malos metabolizadores de TPMT, hay más 6MP que va a la vía de bioactivación formando TGN; esta situación está relacionada con un aumento del riesgo de mielosupresión. D, La variante más común del alelo TPMT es el resultado de 2 mutaciones que producen un producto proteico inestable sujeto a degradación proteolítica. 6TU, Ácido 6-tiourico; MeMP, 6-merilmercaptopurina; HPRT, 6-tiometilinosina 5-monofosfato; MeTIMP, hipoxantinaguanina fosforribosil transferasa; tn, tipo natural; mut, mutante. (Modificada con autorización de Relling MV, Derieux T: Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2001;1:1:99-108; copyright 2001, Macmillan Magazines Ltd [130].)



**TRANSPORTADORES DE CATIONES ORGÁNICOS.** Un sistema de transporte de cationes orgánicos de la célula renal tubular es responsable de la secreción renal activa de varios fármacos catiónicos.

Este proceso de secreción se produce principalmente en el túbulo proximal. Más específicamente, el catión orgánico está situado en la membrana de borde en cepillo, y en su acción interviene un antiportador de protón-catión orgánico. De forma similar a la familia de TAO, el transportador de cationes orgánicos (TCO) desempeña un papel fun-

damental en la eliminación de un gran número de cationes medicinales y otras sustancias orgánicas del plasma, contra el gradiente de concentración. La mayoría de los transportadores que segregan cationes orgánicos pertenece a una sola familia de proteínas transportadoras, la familia TCO.

Los neonatos poseen una capacidad muy limitada para eliminar cationes orgánicos. Esta capacidad aumenta rápidamente durante los primeros meses de vida y, cuando se ajusta según el peso corporal o el

área de superficie, liende a superar los niveles de adultos durante la etapa de la primera infancia. Posteriormente, la función secretora disminuye a niveles adultos. Este patrón de desarrollo tiene importantes repercusiones para la administración de fármacos catiónicos: los recién nacidos necesitan reducciones de la dosis, mientras que los niños pequeños normalmente necesitan dosis mucho mayores que los niños mayores y los adultos cuando se corrige para el peso corporal o el área de superficie.

**LA SUPERFAMILIA ABC.** Una diversidad de barreras epiteliales, como el riñón, hígado y barrera hematoencefálica muestran una abundante expresión de transportadores de ABC, como P-glucoproteína (P-gp; también conocida como *MDRI*), y proteínas multirresistentes (MRP) 1, 2 y 3 (MRP1, MRP2 y MRP3, respectivamente). Potenciados por el ATP, estos transportadores extruden de forma activa los sustratos de la célula y órgano respectivos.

Los **transportadores multirresistentes** llevan a concentraciones celulares más bajas de los fármacos por un mecanismo de salida, creando santuarios farmacológicos. En la placenta, MRP1 y MRP3 transportan preferentemente aniones orgánicos, fomentan la excreción de metabolitos de glutatión/glucurónido, evitando así su entrada en la sangre fetal.

El primer transportador activo de fármacos identificado de la familia de transportadores del dominio de unión a ATP fue el P-gp, que tiene una amplia gama de sustratos. Abundante en las membranas apicales, el P-gp transporta sustratos en dirección al exterior (extracelular). El P-gp puede detectarse en los trofoblastos de la placenta durante el primer trimestre de embarazo, lo que indica que puede desempeñar un importante papel en la protección del feto de las xenotoxinas antipáticas.

En un intento por contrarrestar esta multirresistencia en los tumores sólidos, se ha demostrado que el uso de ciclosporina, un inhibidor de P-gp, aumenta las concentraciones tumorales de daunorrubicina, vinblastina y algunos otros antineoplásicos. Se ha demostrado repetidamente una relación entre la expresión alta de P-gp y la resistencia tumoral al tratamiento antineoplásico en niños y en adultos. La complejidad de estos sistemas puede verse en casos de niños con retinoblastoma en los que la elevada expresión de P-gp se contrarrestó con la administración de ciclosporina, pero que todavía eran resistentes a la quimioterapia en presencia de una expresión elevada de MRP. La expresión ubicua del gen *MDRI* ha llevado a los investigadores a intentar relacionar sus niveles y la función de P-gp con el fracaso de lograr niveles intracelulares adecuados de quimioterapéuticos en las células cancerosas.

La elevada expresión de distintos transportadores de ABC, como la BCRP (proteína resistente del cáncer de mama), MRP2, MRP3, MRP4 y MRP5, se ha relacionado con la respuesta al tratamiento de la leucemia infantil mieloide aguda. Parece que el MRP3 y posiblemente el MRP2 intervienen en la resistencia farmacológica en esta enfermedad. Estas dos proteínas de transporte pueden perfectamente predecir el fracaso de la quimioterapia y provocar el posible desarrollo de fármacos específicos para superar la multirresistencia.

**ONTOGENIA DE LOS TRANSPORTADORES DE ABC.** La posible importancia del desarrollo relacionado con la edad de los transportadores de ABC se ha comprobado con P-gp. La digoxina se elimina por la célula tubular renal por P-gp. Los neonatos necesitan sólo una fracción de la dosis ajustada para el peso de digoxina administrada a niños mayores o adultos. El P-gp también transporta una diversidad de otros compuestos, como vinblastina, verapamilo, ciclosporina A y daunomicina. La elevada expresión de P-gp a una edad joven puede inducir un mecanismo de protección en el que tanto las toxinas endógenas como las exógenas se excretan de forma eficaz del organismo. P-gp, MRP1 y MRP2 actúan sinérgicamente con los CYP protegiendo al organismo de los posibles compuestos tóxicos. Teniendo cada uno su propia expresión específica dependiente de la edad durante todo el desarrollo renal, pueden evitar que el organismo alcance la concentración terapéutica deseada.

La **digoxina** sirve como un excelente ejemplo de la ontogenia de la eliminación renal por P-gp. El fármaco se excreta por filtración glomerular, pero también se secreta ampliamente por la célula tubular por P-gp. Los niños más pequeños necesitan dosis tres veces mayores de

digoxina por kilogramo de peso corporal que los adultos. Esta diferencia podría no explicarse por los cambios en la tasa de filtración glomerular sola, puesto que la filtración glomerular por kilogramo de peso corporal en niños más pequeños es <2 veces mayor que en adultos. Se ha observado una importante relación entre la expresión renal de P-gp y el índice de eliminación de digoxina en las ratas en desarrollo, lo que implica que la ontogenia de P-gp hace que los niños más pequeños tengan una mayor probabilidad de presentar una mayor eliminación renal de los sustratos de P-gp.

## FARMACOGENÉTICA DE LA RESPUESTA FARMACOLÓGICA: POLIMORFISMOS EN LOS RECEPTORES DE LOS FÁRMACOS, EFECTORES Y CANALES IÓNICOS DURANTE EL CRECIMIENTO Y EL DESARROLLO

Los receptores son los objetivos de los fármacos y de los transmisores endógenos debido a sus lugares de reconocimiento molecular inherentes. Los fármacos y los transmisores se unen al receptor para producir un efecto farmacológico. La variabilidad en la proteína de los receptores o el canal de iones puede determinar la magnitud de la respuesta farmacológica. Los polimorfismos del gen del receptor fJ-adrenérgico (*ADRB2*) se han relacionado con respuestas variables a los broncodilatadores.

Las respuestas a los fármacos rara vez son acontecimientos monogénicos puesto que numerosos genes intervienen en la unión de los fármacos al objetivo farmacológico y los posteriores episodios de transducción de señales descendente, que en última instancia se manifiestan como efecto terapéutico. Aunque los genotipos de un locus concreto pueden mostrar un efecto estadísticamente significativo en la variable de interés, puede justificar el grado relativamente pequeño de variabilidad en la población global en esa medida. Un grupo especial de SEP en el gen del receptor de la corticoliberina 1 (*CRHRI*) está relacionado con una mejoría estadísticamente significativa en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, pero constituye sólo el 6% de la variabilidad global en la respuesta a los corticosteroides inhalados (v. cap. 143). Una serie de estudios posteriores determinaron que la variación alélica en varios genes en la vía de los esferoides contribuye a la respuesta global a esta forma de tratamiento.

La lista y la clasificación de los receptores es una importante iniciativa de la Unión Internacional de Farmacología (IUPHAR). La lista de receptores y canales iónicos cerrados por voltaje están disponibles en la página web de IUPHAR (<http://www.iuphar-db.org>). Todavía no se ha aclarado el efecto del crecimiento y el desarrollo en las actividades y afinidades de unión de estos receptores, efectores y canales iónicos.

## APLICACIONES ACTUALES Y FUTURAS PARA LA FARMACOGENÓMICA EN PEDIATRÍA

El mejor ejemplo de aplicación de los principios farmacogenómicos al tratamiento farmacológico en pediatría son los avances realizados en el tratamiento de ALL (v. cap. 495). Pese a la mejora del conocimiento de los factores genéticos determinantes de la respuesta farmacológica, todavía quedan sin resolver muchas complicaciones. Los pacientes con ALL que tienen un alelo de tipo natural y actividad de TPMT intermedia suelen presentar una mejor respuesta al tratamiento con 6MP que los pacientes con 2 alelos de tipo natural y actividad completa. La reducción de la actividad de TPMT también pone a los pacientes en riesgo de tumores cerebrales secundarios inducidos por radiación y leucemias mieloides agudas inducidas por etopósidos. Los polimorfismos farmacogenéticos de varios genes más también pueden influir en el éxito del tratamiento de ALL. Numerosos factores genéticos y relacionados con el tratamiento interactúan creando subgrupos de pacientes con diversos grados de riesgo y estos constituyen una oportunidad para las estrategias farmacogenómicas y la identificación de los subgrupos de pacientes que tolerarán regímenes terapéuticos específicos y los que tendrán un riesgo de toxicidad a corto y largo plazo.

El 20% de los pacientes con ALL que no responde a la quimioterapia supone otro desafío para la investigación farmacogenómica. Los

estudios de expresión genética (matriz multigénica) en blastocitos en ALL pueden diferenciar entre los subtipos fenotípicos e identificar a algunas personas con riesgo de fracaso terapéutico. Un análisis de los cambios agudos provocados por el tratamiento en la respuesta genética de los blastocitos ALL obtenida un día después del inicio de 6MP y metotrexato en monoterapia o en combinaciones de metotrexato y 6MP a dosis elevadas mostró información importante sobre la respuesta celular a este tratamiento. Los cambios en la expresión genética fueron específicos del tratamiento y podían discriminar con exactitud entre los 4 tratamientos. Las células de ALL de distintos subtipos moleculares compartían respuestas celulares comunes al tratamiento, lo que indica que puede que sea posible personalizar las estrategias de tratamiento en ALL.

- AmpliChip CYP450 test. *Med Lett Drugs Ther* 2005;47:71-72.
- Blake MJ, Castro L, Leeder JS, et al: Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:123-138.
- Chen N, Aleksa K, Woodland C, et al: Ontogeny of drug elimination by the human kidney. *Pediatr Nephrol* 2006;21:160-168.
- CYP3A and drug interactions. *Med Lett Drugs Ther* 2005;47:54-55.
- Drug interactions with grapefruit juice. *Med Lett Drugs Ther* 2004;46:2-4.
- Eliasson E: Ethnicity and adverse drug reactions. *BMJ* 2006;332:1163-1164.
- Evans WE, McLeod HL: Pharmacogenomics: Drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-549.
- Freund CF, Gregory DF, Clayton EW: Evaluating pharmacogenetic tests. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:276-279.
- Gasche Y, Daali Y, Fathi M, et al: Codeine intoxication associated with ultra-rapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004;351:2827-2830.
- Goldstein JA: Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:349-355.
- Haga SB, Burke W: Using pharmacogenetics to improve drug safety and efficacy. *JAMA* 2004;291:2869-2871.
- Hines RN, McCarver DG: The ontogeny of human drug-metabolizing enzymes: Phase I oxidative enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:355-360.
- Hines RN, McCarver DG: Pharmacogenomics and the future of drug therapy. *Pediatr Clin North Am* 2006;53(4):591-619.
- Johnson JA, Fima JJ: Drug receptor/effector polymorphisms and pharmacogenetics: Current status and challenges. *Pharmacogenetics* 2003;13:525-534.
- Kim H, Neubert JK, San Miguel A, et al: Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain* 2004;109:488-496.
- Koren G, Cairns J, Chitayat D, et al: Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368:704-705.
- Leeder JS: Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:756-781.
- McCarver DG, Hines RN: The ontogeny of human drug metabolizing enzymes: Phase II conjugation enzymes and regulatory mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:361-366.
- McLeod HL, Marsh S: Pharmacogenetics goes 3D. *Nat Genet* 2005;37:794-795.
- Need AC, Motulsky AG, Goldstein DB: Priorities and standards in pharmacogenetic research. *Nat Genet* 2005;37:671-681.
- Shah J: Criteria influencing the clinical uptake of pharmacogenomic strategies. *BMJ* 2004;328:1482-1486.
- Tucker G: Pharmacogenetics: Expectations and reality. *BMJ* 2004;329:4-6.
- Wall AM, Rubnitz JE: Pharmacogenomic effects on therapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Pharmacogenomics J* 2003;3:128-135.
- Weinshilboum R: Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003;348:529-537.
- Weiss ST, Litonjua AA, Lange C, et al: Overview of the pharmacogenetics of asthma treatment. *Pharmacogenomics J* 2006;6:311-326.
- Wilkerson GR: Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005;352:2211-2221.
- Williams DG, Patel A, Howard RF: Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability. *Br J Anaesth* 2002;89:839-845.
- Witzman FA, Grant RA: Pharmacoproteomics in drug development. *Pharmacogenomics J* 2003;3:69-76.

## Capítulo 57 ■ Principios de farmacoterapia

### Peter Gal y Michael D. Reed

El uso de fármacos requiere entender claramente los objetivos finales marcados previamente, la posibilidad de lograr los efectos buscados y los riesgos relativos de exponer a los pacientes al medicamento o los medicamentos seleccionados. La mayor parte de los tratamientos farmacológicos no se ha estudiado bien en la población pediátrica. La necesidad de fármacos seguros y eficaces para uso en neonatos, lactantes, niños y adolescentes requiere establecer estrategias terapéuticas minuciosas.

La farmacología clínica incorpora numerosos conceptos combinados para la administración de los fármacos a la cantidad correcta en el lugar deseado logrando una acción correctora a la vez que se evitan reacciones adversas no deseadas. Los principios aplicados incluyen la farmacocinética, farmacodinamia, farmacogenómica, proteómica, cronofarmacología y farmacofisiología. La **farmacocinética** describe el destino de un fármaco en el organismo y suele caracterizarse por los siguientes parámetros farmacocinéticos: biodisponibilidad sistémica, distribución, metabolismo y eliminación, así como los factores que influyen en estos procesos. Normalmente, estos procesos se describen mediante el acrónimo **ADME**: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Sin embargo, la farmacocinética es un proceso mucho más complejo. La **absorción** es el proceso mediante el cual los fármacos entran en el organismo y, por tanto, se describe mejor como la liberación del medicamento en el organismo a través de cualquiera de los numerosos procesos y vías, como oral, bucal, rectal, percutánea, intrauterina, inhalación, intranasal, intramuscular, subcutánea, infraocular, y ótica. Si no se administran **profármacos** (compuestos originales sin actividad farmacológica), la biodisponibilidad sistémica de un fármaco administrado de una forma que lleva a la liberación de la sustancia original tras la administración intravenosa del fármaco es igual a 100%. La **distribución del medicamento** por todo el organismo se ve influida por una diversidad de factores fisicoquímicos específicos de cada fármaco, como el papel de los transportadores del fármaco, la unión a las proteínas en sangre/tejidos y el pH y perfusión de la sangre y los tejidos. El **metabolismo** consiste en la conversión de los fármacos en el organismo a compuestos activos o inactivos que pueden excretarse con más facilidad por los riñones u otras vías (hepática/biliar, exhalación). La mayor parte del metabolismo de los fármacos tiene lugar en el hígado a través de las enzimas hepáticas, aunque en ocasiones también intervienen otros sistemas orgánicos. En la **excreción** o secreción de los fármacos no sólo intervienen los riñones o el hígado, sino también la eliminación de los fármacos por sistemas extracorpóreos, como la diálisis, hemofiltrado, o aparatos de derivación cardiopulmonar.

La **farmacodinamia** describe la relación entre la dosis del fármaco o su concentración y respuesta. La respuesta puede ser deseable (**eficacia**) o no deseada (**toxicidad**). Aunque en la práctica clínica la respuesta a los fármacos en las distintas poblaciones de pacientes suele describirse con una posología o un intervalo de concentración estándar, la respuesta se describe mejor como un proceso continuo. Cuando el intervalo de concentración es menor, puede que los índices de respuesta sean bastante bajos, y con los aumentos graduales en las concentraciones del fármaco, la proporción de pacientes que logren la respuesta deseada será mayor. Si se representa gráficamente esta curva de concentración-respuesta en paralelo con una curva de concentración-toxicidad, puede entenderse el índice terapéutico del fármaco (es decir, su eficacia relativa y su perfil de seguridad) (fig. 57-1). Los perfiles farmacodinámicos pueden incluir el fármaco original, los metabolitos activos o alguna combinación.

La observación de que las respuestas farmacológicas pueden estar influidas por el perfil genético del paciente ha ofrecido una gran esperanza para la realización de una farmacoterapia dirigida específicamente a cada paciente (v. cap. 56). En los estudios en variantes de un solo gen e interacciones de múltiples genes se ha comprobado su influencia en la forma y el grado de metabolismo de los fármacos, la propensión de ciertos grupos de pacientes a la respuesta al fármaco o la reacción adversa, y los perfiles genéticos de los pacientes que logran el mayor beneficio de los tratamientos seleccionados (v. cap. 56). Se producen polimorfismos genéticos en un mínimo del 1 % de la población. Importantes genes metabolizantes de fármacos del citocromo P450 (CYP) relacionados con la



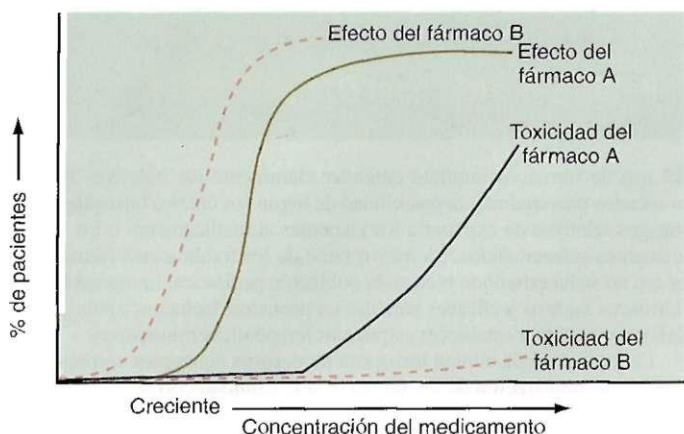


Figura 57-1. Medicamentos de índice terapéutico estrecho (fármaco A, líneas continuas) frente a un índice terapéutico amplio (fármaco B, líneas intermitentes). Obsérvese que es más probable que un medicamento con un índice terapéutico estrecho provoque toxicidad a las concentraciones séricas necesarias para obtener una respuesta terapéutica adecuada, mientras que es poco probable que un medicamento con un índice terapéutico amplio provoque toxicidad a las concentraciones necesarias para una respuesta terapéutica adecuada.

respuesta al fármaco son las enzimas de fase I CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4, y las enzimas de fase II /V-acetiltransferasa, uridina difosfato glucoroniltransferasa, y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (v. cap. 56). Se han descrito polimorfismos responsables de una importante variabilidad entre los pacientes en su respuesta a los fármacos metabolizados por las isoenzimas de CYP expresadas de forma polimórfica para CYP2C9 y CYP2D6. Además, algunas proteínas portadoras de fármacos controlan la salida de los medicamentos de las células (P-glucoproteína, proteínas resistentes a múltiples fármacos [PRM] 1 y 2), confieren a las células cancerosas y agentes infecciosos una importante resistencia al medicamento, e influyen en la distribución del fármaco a distintas partes del organismo (placenta, sistema nervioso central [líquido cefalorraquídeo]).

**La cronobiología, la cronofarmacología y la cronoterapéutica** consisten en el estudio de los ritmos circadianos y el calendario de las dosis de los fármacos en los efectos farmacológicos. El calendario óptimo para ciertas dosis de los fármacos puede influir en la eficacia o toxicidad del tratamiento farmacológico. Este aspecto es especialmente importante en el caso del asma, la hipertensión, el tratamiento con antagonistas de los receptores de H, para la úlcera péptica y la quimioterapia en oncología. Se observan cambios sensibles al tiempo en la farmacocinética y farmacodinamia de ciertos fármacos. Los cambios fisiológicos afectan al destino del fármaco: la farmacofisiología es el uso del perfil farmacocinético de un fármaco para ayudar a identificar una respuesta fisiológica. Ejemplos de esta aplicación son el uso de un gran volumen de distribución de gentamicina para detectar el conducto arterial persistente asintomático y una reducción súbita del volumen de distribución de la indometacina cuando se cierra el conducto arterial persistente. La estrategia habitual es el uso de la eliminación de aminoglucósidos como indicador de la filtración glomerular del paciente.

**INFLUENCIA DE LA EDAD EN LA FARMACOTERAPIA.** La pediatría abarca un amplio abanico de edad en las que ciertas etapas de la vida influyen profundamente en la respuesta y distribución del medicamento. A medida que el recién nacido prematuro madura, se producen cambios farmacocinéticos, farmacodinámicos y psicosociales espectaculares, puesto que los lactantes maduran durante los primeros años de vida y cuando los niños llegan a la pubertad y a la adolescencia. Para satisfacer las necesidades de estos distintos grupos pediátricos, se necesitan diferentes formulaciones para la liberación del medicamento que puedan influir en la absorción y el destino del medicamento, y distintos aspectos psicosociales influyen en el cumplimiento, calendario de administración del medicamento y reacciones al uso de éste. Estos factores deben considerarse junto con las influencias farmacocinéticas y farmacodinámicas comprobadas de la edad al elaborar una estrategia de tratamiento farmacológico óptima y específica para el paciente.

TABLA 57-1. Factores fisiológicos que influyen en la absorción de los medicamentos administrados por vía oral

| PARÁMETRO                    | NEONATOS      | LACTANTES               | NIÑOS         |
|------------------------------|---------------|-------------------------|---------------|
| Secreciones áridas gástricas | Reducida      | Normal                  | Normal        |
| Tiempo de vaciado gástrico   | Menor         | Mayor                   | Mayor         |
| Motilidad intestinal         | Reducida      | Normal                  | Normal        |
| Función biliar               | Reducida      | Normal                  | Normal        |
| Microflora (microbios)       | En desarrollo | Igual que la del adulto | Patrón adulto |

**ADMINISTRACIÓN Y BIODISPONIBILIDAD DEL FÁRMACO.** Los medicamentos se pueden administrar por muchas vías y, durante las enfermedades agudas y crónicas, la cantidad de fármaco que se libera al torrente sanguíneo (biodisponibilidad) o que llega al lugar de acción deseado puede variar. Las vías habituales de liberación del fármaco son oral, sublingual, rectal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, inhalada, tópica, transdérmica, intraocular, intranasal, y ótica. El éxito de cada una de estas vías depende del correcto seguimiento de la técnica de administración y el conocimiento de las limitaciones y problemas que pueden surgir con cada vía. Puesto que los niños pueden resistirse a la administración de fármacos con un sabor desagradable o que provoquen dolor, quemazón u otras molestias, deben buscarse estrategias para paliar estos problemas. No todos los fármacos administrados por una vía concreta se administran de la misma manera. Algunas medicaciones orales se toman mejor con comida, mientras que otras requieren que el estómago esté vacío. Algunas medicaciones en inhalación requieren una inspiración rápida para su liberación, mientras que en otras la inhalación debe ser lenta y constante. Debido a que la técnica de administración correcta puede influir en el éxito del tratamiento, es aconsejable recomendar al paciente que revise la técnica de administración adecuada con todos los medicamentos con el farmacéutico que se los entregue. Aunque algunos xenobióticos y nutrientes se absorben por transporte activo o difusión facilitada, la mayoría de los fármacos se absorbe del aparato gastrointestinal mediante difusión pasiva. Una serie de importantes variables del paciente pueden influir en la velocidad y el grado de absorción gastrointestinal del fármaco, como la difusión dependiente del pH, la presencia, ausencia y tipo de contenido gástrico, el tiempo hasta el vaciado gástrico y la motilidad gastrointestinal. Estos procesos fisiológicos reflejan una dependencia clara pero muy variable de la edad del paciente (tablas 57-1 y 57-2). Pese a los claros cambios de madurez que se observan en la capacidad funcional de estos procesos y su importancia para la absorción intestinal del medicamento, la biodisponibilidad global de la mayoría de las medicaciones administradas por vía oral en neonatos, lactantes y adolescentes es adecuada. En los medicamentos estables a los ácidos, como la penicilina o la ampicilina, la absorción oral puede realmente aumentar en los lactantes prematuros y recién nacidos en comparación con los lactantes y niños mayores con concentraciones de ácido gástrico adecuadas a su edad. Otros medicamentos pueden tener una absorción más lenta, obteniendo las concentraciones máximas (fenobarbital) con retraso y de forma brusca. La forma posológica también puede ser importante, sobre todo en lactantes y niños más jóvenes, puesto que el escupir la medicación de mal sabor y la determinación exacta de los pequeños volúmenes de medicaciones líquidas pueden influir en la exactitud de la dosis del medicamento liberada en realidad. Las formas posológicas sólidas (comprimidos, cápsulas) deben disolverse en una solución para que el fármaco pueda atravesar las membranas celulares. La mayoría de la medicación administrada a lactantes y niños más jóvenes está disponible en una formulación líquida, algunas en suspensión. En general, la velocidad de absorción es más rápida tras la administración de una formulación posológica.

TABLA 57-2. Aspecto de los lugares de depósito de líquidos corporales en el desarrollo

| EDAD               | AGUA CORPORAL TOTAL* | FLUIDO EXTRACELULAR* | FLUIDO INTRACELULAR* |
|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Feto de <3 meses   | 92                   | 85                   | 25                   |
| Embarazo a término | 75                   | 35-44                | 33                   |
| 4-8 meses          | 60                   | 23                   | 37                   |
| 12 meses           |                      | 26-30                |                      |
| Pubertad           | =60                  | 20                   | 40                   |
| Adultos            | 50-60                | 20                   | 40                   |

\*Expresado como porcentaje de peso corporal total.

gica líquida (líquido > suspensión) en comparación con las formulaciones sólidas (cápsula > comprimido > comprimido de liberación sostenida/retardada). Las interacciones farmacológicas con medicaciones simultáneas o la ingesta de alimentos pueden alterar considerablemente la biodisponibilidad (sobre todo la oral) de determinados medicamentos y debe considerarse cuando se vayan a administrar medicamentos.

Se supone que la administración de fármacos intravenosos es la vía de administración de medicamentos más dependiente y exacta. Sin embargo, los sistemas de administración de medicamentos intravenosos pueden suponer fuentes de error, provocando una liberación incompleta del medicamento o dosis no programadas en bolo que pueden provocar reacciones adversas graves al medicamento. En muchos hospitales infantiles se utilizan bombas de jeringa para aumentar la exactitud, pero, independientemente del sistema usado, la pérdida de medicamento en los tubos intravenosos por la unión al tubo o su inactivación, el retraso en la liberación del medicamento, las infusiones en bolo no programadas, y la oclusión del catéter intravenoso confunden la predicción fiable de la dosis de medicamento liberada. La frecuencia y magnitud de los errores aumentan cuando la velocidad de flujo es lenta, sobre todo  $<1/h$ , como suele ocurrir en lactantes pequeños o pacientes con restricción de líquidos. Incluso con las «bombas inteligentes» diseñadas para reducir los problemas de la administración de medicamentos, puede que el índice de errores de medicación no cambie de forma significativa por el mal cumplimiento de enfermería con las instrucciones de la bomba. Los errores de administración del medicamento deben considerarse cuando se produzcan reacciones adversas medicamentosas previstas, la respuesta del paciente al tratamiento farmacológico sea inesperadamente mala, o las concentraciones del fármaco sean inesperadamente bajas.

**DISTRIBUCIÓN DEL MEDICAMENTO.** El conocimiento de las características de la distribución de un fármaco en el organismo es importante a la hora de seleccionar la dosis. Aunque el **volumen de distribución** ( $V_d$ ), o «volumen aparente de distribución» de un fármaco no denota ningún volumen fisiológico real, el cálculo de este parámetro farmacocinético ofrece una perspectiva de la cantidad total de fármaco presente en el organismo respecto a su concentración en sangre y, por tanto, su distribución tisular. El conocimiento del  $V_d$  de un fármaco es importante a la hora de seleccionar una **dosis de ataque** inicial o diseñar un régimen posológico óptimo para lograr una **concentración buscada** preseleccionada. El  $V_d$  de una serie de fármacos se ve influido por la edad del paciente y puede diferir notablemente en los recién nacidos (prematuros frente a término), lactantes y niños en comparación con los adultos. Estas diferencias son la consecuencia de muchas variables importantes dependientes de la edad, incluida la composición y el tamaño de los compartimentos de agua en el organismo, las características de unión a proteínas, y los factores hemodinámicos, incluido el gasto cardíaco, circulación de sangre regional, y permeabilidad de membrana. Las cantidades absolutas y la distribución de agua y grasa en el organismo dependen de la edad del niño y sus hábitos dietéticos. La obesidad es frecuente en niños y afecta al volumen de distribución de distintos fármacos. Los cambios en los tamaños de los compartimentos de agua en el organismo y la distribución del agua representan las diferencias observadas en el  $V_d$  en lactantes y niños.

El grado de **unión** de un fármaco a las proteínas plasmáticas circulantes tiene una influencia directa en las características de distribución del fármaco. Sólo el fármaco **libre**, el fármaco no unido puede distribuirse desde el espacio vascular a otros fluidos y tejidos corporales, donde se une a su receptor y estimula una respuesta. La unión del fármaco a las proteínas plasmáticas depende de una serie de variables relacionadas con la edad, incluida la cantidad absoluta de proteínas disponibles, su número respectivo de lugares de unión disponibles, la constante de afinidad del fármaco por la proteína, la influencia de las condiciones fisiopatológicas y la presencia de sustancias endógenas, que podrán competir por la unión a las proteínas (interacciones en el desplazamiento de proteínas). Estas y otras variables clínicamente importantes pueden afectar a la unión a las proteínas relativa a la edad. El grado de unión de un fármaco a las proteínas influye notablemente en su  $V_d$  y el **aclaramiento de creatinina** (Cl) así como la intensidad de los efectos farmacológicos.

La albúmina, la glucoproteína  $\alpha_2$  y las lipoproteínas son las proteínas circulantes más importantes responsables de la unión de los fármacos en el plasma. La concentración absoluta de estas proteínas se ve influida por la edad, la alimentación y las enfermedades. Los fárma-

cos básicos se unen principalmente a la albúmina, la glucoproteína  $\alpha_2$  y las lipoproteínas, mientras que los compuestos ácidos y neutros se unen principalmente a la albúmina. La albúmina sérica y las concentraciones totales de proteínas disminuyen durante la infancia, acercándose a los valores de adultos hacia la edad de 10-12 meses. Se observa un patrón similar de maduración con las concentraciones de glucoproteína  $\alpha_2$ . Parecen ser aproximadamente 3 veces menores en el plasma de neonatos en comparación con el plasma materno, alcanzando valores comparables a los de adultos hacia los 12 meses de edad.

Varias sustancias endógenas presentes en el plasma humano podrán unirse a las proteínas plasmáticas y competir por los lugares de unión de fármacos disponibles. Durante el período neonatal, los ácidos grasos libres, la bilirrubina y el 2-hidroxi-benzoilglicina compiten por los lugares de unión a la albúmina e influyen en el equilibrio resultante entre las concentraciones de fármaco libre y fármaco unido. Se producen reacciones clínicamente significativas de desplazamiento de la unión a proteínas sólo cuando un fármaco de gran potencia tiene una unión a las proteínas del  $>80-90\%$  y su  $V_d$  es bajo. El requisito de que las 3 variables -potencia elevada, amplio grado de unión a proteínas y un  $V_d$  de distribución bajo- para una reacción clínicamente significativa de desplazamiento de proteínas-plasma explica por qué estas reacciones son raras en la práctica pediátrica. Es aconsejable evaluar el potencial de los fármacos para desplazar la bilirrubina de los lugares de unión a las proteínas antes de su administración a prematuros y recién nacidos.

En algunos fármacos en los que la parte no unida del fármaco puede medirse para orientar las decisiones clínicas, es importante considerar la manipulación de la muestra, porque los cambios en la temperatura o el pH de la muestra pueden alterar notablemente los resultados, ofreciendo valores falsos y exagerando las concentraciones no unidas del fármaco. Además, la unión a proteínas, transportadores de fármacos, como glucoproteína P, transportadores de fármacos, como glucoproteína P, MDR1, y MDR2, (resistencia a múltiples fármacos 1 o 2) desempeñan un importante papel en la distribución de los fármacos. Estos transportadores de fármacos influyen notablemente en el grado en que los fármacos atraviesan las membranas en el organismo y si los fármacos pueden penetrar o se segregan de los lugares destino (dentro de las células cancerosas o microorganismos, o cruzando la barrera hematoencefálica). Por tanto, la **resistencia farmacológica** a la quimioterapia contra el cáncer, antibióticos o epilepsia puede conferirse por estas proteínas transportadoras de fármacos y su efecto en la distribución del fármaco.

**METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS.** En el momento en el que una molécula del fármaco está presente en el organismo, comienza el proceso que conduce a su eliminación. La velocidad global de eliminación se describe mediante el **parámetro farmacocinético** denominado **eliminación o aclaramiento**. La eliminación de un fármaco del organismo es el resultado de la acción de todos los mecanismos de eliminación implicados en la eliminación de ese compuesto del organismo. El órgano más importante implicado en el metabolismo de los fármacos es el hígado, aunque el riñón, el intestino, los pulmones, las glándulas suprarrenales, la sangre (fosfatasa, esterasas) y la piel también pueden participar en la biotransformación de ciertos compuestos. En el caso de la mayoría de los medicamentos (ácidos lipófilos débiles o bases débiles), la biotransformación en compuestos más polares e hidrosolubles facilita su eliminación del organismo a través de la bilis, el riñón o el pulmón. Si bien la biotransformación de la mayoría de los fármacos da lugar a compuestos farmacológicamente más débiles o inactivos, los compuestos libres pueden ser transformados en metabolitos activos o productos intermedios (p. ej., la teofilina se transforma en cafeína, la carbamazepina en epóxido de la 10,11-carbamazepina). Por el contrario, el fármaco libre farmacológicamente inactivo, o profármaco, puede convertirse en una fracción activa (p. ej., el succinato de cloranfenicol en base de cloranfenicol activa, el axetil de cefuroxima en cefuroxima activa) antes de su biotransformación y eliminación del organismo.

El metabolismo de los fármacos en los hepatocitos consta de dos procesos enzimáticos fundamentales: las reacciones de la **fase I** o no sintéticas y las reacciones de la **fase II** o sintéticas. Las reacciones de fase I son la oxidación, reducción, hidrólisis e hidroxilación. Las reacciones de la fase II consisten fundamentalmente en la conjugación con glicina, glucurónido o sulfato. La mayoría de las enzimas que metabolizan los fármacos están localizadas en el retículo endoplásmico liso de las células. De estos sistemas oxidasa de función mixta, el que se ha estudiado con más detalle ha sido el

citocromo CYP450. El sistema enzimático del CYP450 es una familia de supergenes con un mínimo de 16 enzimas primarias y una serie de isoenzimas de familias específicas de genes. Las subfamilias específicas, o isoenzimas, más importantes para el metabolismo de los medicamentos en el hombre son la CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4 (v. cap. 56). En el momento del nacimiento, la concentración de enzimas oxidantes de los fármacos en el hígado fetal (corregida en función del peso del hígado) es similar a la existente en el hígado del adulto. La actividad de estos sistemas enzimáticos para la oxidación de los fármacos, sin embargo, es reducida, como se demuestra por el tiempo prolongado de eliminación de los medicamentos que dependen de los mecanismos de oxidación (p. ej., fenitoína, cafeína, diazepam y otros muchos) en el neonato. Después del nacimiento, las enzimas del sistema monooxigenasa de CYP parecen madurar a distintas velocidades; por ejemplo, CYP1A2 y CYP3A4 maduran algunos meses antes que CYP2C9 y CYP2C19 (v. cap. 56). Aproximadamente a la edad de 6-12 meses se alcanza una actividad metabólica similar o incluso superior a la del adulto. El conocimiento de los sustratos de determinadas enzimas y de los efectos que ciertos medicamentos pueden tener sobre la actividad de las isoenzimas (inducción, inhibición) permite al médico predecir interacciones metabólicas farmacológicas importantes desde el punto de vista clínico (v. tabla 56-2). Son tan numerosos que siempre debe comprobarse la posibilidad de interacciones importantes con los actuales tratamientos en una base de datos antes de recomendar nuevos medicamentos o dietas para el paciente. La mayoría de las farmacias dispone de bases de datos electrónicas que pueden buscar estas interacciones, y muchos recursos electrónicos de medicamentos disponibles para los médicos ofrecen listas básicas. En la tabla 56-2 aparecen las medicaciones prescritas con frecuencia en pediatría, vinculadas con las enzimas específicas de CYP responsables de su metabolismo con inductores e inhibidores de CYP clínicamente importantes.

La actividad de ciertas enzimas hidrolíticas, tales como las esterasas de la sangre, es también menor en el neonato. Las esterasas son importantes para la eliminación metabólica de la cocaína, y la menor actividad de estas esterasas plasmáticas puede explicar el retraso en el metabolismo de la cocaína que se observa en los recién nacidos.

Dado que la eliminación de los metabolitos es menor en los lactantes prematuros y a término, la acumulación de metabolitos activos sin importancia clínica en lactantes mayores, niños y adultos puede ser de importancia en el lactante. Tal es el caso de la *V*-metilación de la teofilina y de la cafeína. Este mecanismo es más importante en los recién nacidos porque la teofilina es más difícil de metabolizar, lo que la hace más disponible para la *V*-metilación. La cafeína normalmente se metaboliza antes de su eliminación, pero en los lactantes prematuros, que tienen un sistema enzimático hepático inmaduro, la cafeína se elimina principalmente por el riñón. La eliminación renal es lenta debido a la inmadurez de la función renal del lactante, lo que plantea el riesgo de que se produzca una acumulación de cafeína contribuyendo a la posibilidad de que el efecto en la toxicidad de la metilxantina no se detecte si sólo se vigilan las concentraciones de teofilina.

Es importante conocer la secuencia de maduración de los procesos de metabolización de los fármacos para elaborar recomendaciones sobre posología de medicamentos que sufren un metabolismo hepático extenso. Un ejemplo de las consecuencias que pueden derivarse de no tener en cuenta estos procesos es la tragedia que tuvo lugar cuando se administró la dosis usual de eloranfenicol (75-100 mg/kg/24 h) a neonatos normales y prematuros (**intoxicación neonatal por eloranfenicol o síndrome del recién nacido gris**) y la eficacia terapéutica de este compuesto en la misma población de pacientes cuando la dosis se ajustó adecuadamente (15-50 mg/kg/24 h) para compensar la menor capacidad del hígado de realizar la glucuronidación. El glucurónido del eloranfenicol es el metabolito primario de este último y es excretado a través del riñón.

La capacidad definitiva que el niño tiene de metabolizar los fármacos depende de factores genéticos. La predisposición farmacogenética a la metabolización lenta de los medicamentos junto con ciertos mecanismos enzimáticos pueden proporcionar indicios importantes sobre qué pacientes presentan riesgo de toxicidad farmacológica. En las tablas 56-1 y 56-2 se presentan las características polimórficas de las importantes enzimas de CYP que metabolizan los medicamentos en el hombre.

**EXCRECIÓN DE LOS FÁRMACOS.** La cantidad de medicamento sometida a filtración glomerular por unidad de tiempo depende de la capacidad

funcional glomerular, de la integridad del flujo sanguíneo renal y del grado de unión a las proteínas. La cantidad del fármaco filtrada es inversamente proporcional al grado de unión a las proteínas. Sólo el fármaco libre sufre filtración glomerular y excreción. Aunque es muy variable, el promedio de flujo sanguíneo renal de 12 ml/min que se observa al nacimiento se aproxima al valor adulto entre los 5 y los 12 meses de edad (v. cap. 508). La velocidad de filtración glomerular es de 2-4 ml/min en los lactantes a término, aumenta hasta 8-20 ml/min en torno a los 2-3 días de edad, y se aproxima al valor adulto a los 3-5 meses. Antes de las 34 semanas de gestación, la capacidad de filtración glomerular es muy reducida y va aumentando más lentamente que en los nacidos a término.

## FÁRMACO-CINÉTICA Y ASPECTOS POSOLÓGICOS

Se pueden utilizar métodos farmacocinéticos para predecir la concentración del fármaco en un momento determinado después de su administración y pueden servir de ayuda para calcular la dosis cuando se quiere conseguir una concentración determinada. El descubrimiento de que la mejor correlación se da entre los efectos farmacológicos y tóxicos de un medicamento, por un lado, y su concentración en un líquido biológico (sangre, líquido cefalorraquídeo), por otro, y no con la dosis total administrada, abrió el camino de la farmacocinética aplicada. La concentración de la mayoría de los fármacos que se utilizan en la práctica clínica diaria puede describirse mediante los principios de la **farmacocinética lineal o de primer orden**: la concentración sérica (o cantidad del medicamento presente en el organismo), es directamente proporcional a la dosis administrada. Si se dobla la dosis de un fármaco que sigue el principio de la farmacocinética lineal, la concentración resultante en la sangre (en estado estable) también se dobla. Esta característica de proporcionalidad, combinada con un adecuado seguimiento del paciente, se utiliza con frecuencia en la práctica clínica para realizar los ajustes de dosis correspondientes. Por el contrario, algunos compuestos químicos, tales como la fenitoína, el ácido salicílico y el alcohol, presentan una **cinética de saturación** y sus vías de eliminación se saturan. Como consecuencia, la concentración resultante del fármaco en la sangre cambia de forma no proporcional a la dosis administrada. En condiciones clínicas normales, estos fármacos presentan características de eliminación lineal (de primer orden) a dosis bajas (concentraciones séricas bajas); sin embargo, conforme aumenta la cantidad del fármaco presente en el organismo como consecuencia del incremento de la dosis, se produce una saturación de las vías de eliminación. Estos medicamentos suelen denominarse fármacos que siguen los principios de **cinética de orden cero** (o de Michaelis-Menten). Los principios clásicos de semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) y CI no son aplicables a los fármacos que presentan una cinética de orden cero.

**CÁLCULOS FARMACOCINÉTICOS Y CONSIDERACIONES SOBRE LA DOSIS EN BOLO.** En caso de que haya monitorización terapéutica del fármaco, es posible calcular los parámetros farmacocinéticos individualizados. Cuando no sea práctico, pueden usarse valores farmacocinéticos apropiados para la edad y basados en la población para diseñar una estrategia posológica óptima.

Normalmente, en el contexto de enfermedades agudas, se administra una dosis de carga o en bolo del fármaco para lograr rápidamente concentraciones séricas (tejido/receptor) eficaces. Para hacerlo de forma eficaz, puede calcularse la dosis utilizando la relación conocida entre la dosis, el volumen de distribución del fármaco ( $V_d$ ), y la concentración sérica lograda. Esta relación se describe por:

$$\text{Dosis (mg/kg)} = (V_d/\text{kg}) \times \text{cambio en la concentración sérica deseada (mg/l)}$$

Cuando se conocen los valores de la población, se trata de una forma práctica de determinar la dosis de carga adecuada. Si el volumen de distribución de la cafeína es 1 l/kg y la concentración buscada es 10 mg/l, entonces la dosis de carga de la cafeína base es 10 mg/kg:

$$\text{Dosis mg/kg} = (1,0 \text{ l/kg}) \times (10 \text{ mg/l}) = 10 \text{ mg/kg}$$

Es importante saber que la dosis calculada representa la de Ta cafeína base. Puesto que la cafeína se presenta como sal (citrato, benzoato) y sólo el 50% de una dosis de citrato de cafeína es cafeína base, la dosis

real de citrato de cafeína necesaria para lograr una concentración sérica de cafeína de 10 mg/l sería 20 mg/kg.

Este mismo principio puede seguirse para ajustar un régimen posológico específico y lograr una concentración sérica del fármaco alterna. Por ejemplo, la concentración sérica de cafeína de un paciente es 10 mg/l, pero la concentración sérica buscada es de 15 mg/l. Mediante el mismo cálculo:

$$\text{Dosis (mg/kg)} = (1,0 \text{ l/kg}) \times (15 - 10 = 5 \text{ mg/l}) = 5 \text{ mg/kg cafeína base}$$

El  $V_d$  puede también aplicarse como indicador fisiológico para ciertas enfermedades. Por ejemplo, un  $V_d$  de gentamicina de  $>0,7 \text{ l/kg}$  tiene una especificidad del 92% para el conducto arterial persistente fisiológicamente importante, incluso aunque sea clínicamente asintomático.

Es evidente por la relación descrita por la fórmula que relaciona el  $V_d$  con la dosis y la concentración del fármaco que la eliminación del fármaco del organismo o el aclaramiento del fármaco (Cl) no influye en la dosis inicial o de carga de un fármaco. Aunque un fármaco podrá eliminarse del organismo sólo a través de los riñones, la dosis inicial es la misma para los pacientes con función renal normal que para los que presenten un deterioro de la función renal o no tengan. La primera dosis del fármaco logra un equilibrio de concentración entre fluidos y tejidos corporales. Si se administra la dosis de un fármaco por una vía que no sea la intravenosa (oral, rectal, intramuscular, subcutánea), también debe tenerse en cuenta la biodisponibilidad del fármaco. En ese caso, la dosis de carga se calcula como: dosis de carga intravenosa/biodisponibilidad.

**CONSIDERACIONES SOBRE LA DOSIS DE MANTENIMIENTO.** La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de un fármaco es el tiempo necesario para que una concentración determinada en sangre (u otro fluido biológico) disminuya a la mitad del valor inicial, o el tiempo necesario para que se elimine la mitad de la cantidad de fármaco presente en el fluido. El  $t_{1/2}$  puede determinarse como:

$$t_{1/2} = 0,693/K_d$$

donde  $K_d$  es igual a la pendiente de la parte terminal de lo logaritmo natural de la curva de concentración sérica-tiempo. El  $t_{1/2}$  depende del Cl y del  $V_d$  del fármaco. Una fórmula más útil para el  $t_{1/2}$ , que refleja estas importantes relaciones, es:

$$t_{1/2} = (0,693)(V_d)$$

Un cambio en el  $t_{1/2}$  no necesariamente refleja un cambio en la eliminación de un fármaco del organismo. Esta dependencia del  $t_{1/2}$  en el  $V_d$  queda ilustrada por la influencia de la oxigenación de la membrana extracorpórea (OMEC) en el destino del fármaco. Con la mayoría de los fármacos, los cambios inducidos por la OMEC se deben a un aumento en el  $V_d$  del fármaco (volumen presente dentro del aparato) más que a un cambio en la eliminación del fármaco. Pese a esta importante distinción, el  $t_{1/2}$  suele usarse en la clínica para ajustar los intervalos posológicos, principalmente porque puede calcularse fácilmente en la clínica o a pie de la cama del paciente. El  $t_{1/2}$  de un fármaco también puede usarse para determinar el tiempo necesario para lograr la concentración en estado estacionario, o el momento en el que la cantidad de fármaco administrada (dosis) es equivalente a la cantidad de fármaco eliminado del organismo. En los fármacos cuyas características farmacocinéticas se describen mejor mediante un proceso lineal de primer orden, el 87,5% de la concentración en estado estacionario se obtiene tras 3 semividas; después de 4 semividas, es del 93,8%; y después de 5 semividas, es del 100%. Cuando se incorporan a una estrategia de búsqueda de concentración, suele usarse el  $t_{1/2}$  de un fármaco para determinar el intervalo posológico de un fármaco.

La **eliminación (Cl)** es el parámetro farmacocinético que calcula el volumen teórico a partir del cual se elimina un fármaco por unidad de tiempo. El *Cl corporal* de un fármaco refleja la cantidad de fármaco eliminada del organismo por unidad de tiempo, mientras que el *Cl renal* refleja la cantidad de fármaco eliminado por los riñones por unidad de tiempo. El *Cl corporal total* es la suma de todos los mecanismos de Cl de un fármaco dado ( $Cl_{total} = Cl_{Kp_{riñones}} + Cl_{Kp_{hepáticos}} + Cl_{Kp_{otras}}$ ). El Cl del organismo puede calcularse como:

$$Cl = \frac{(0,693)(V_d)}{t_{1/2}}$$

siendo el método matemático preferido: el **área bajo la curva de concentración-tiempo** de la dosis del fármaco/fármaco en plasma donde se corrige la dosis por la biodisponibilidad.

El conocimiento del Cl de un fármaco es fundamental y una necesidad a la hora de determinar la dosis de un fármaco y con qué frecuencia debe repetirse para mantener una concentración sérica determinada. Es el parámetro farmacocinético más importante para determinar la concentración del fármaco en estado estacionario para una índice de dosis determinado. Los cambios en la función de los órganos que afectan a la eliminación de un fármaco del organismo se reflejan como un cambio en Cl del organismo. El Cl de un fármaco del organismo se ve influenciado por la integridad de la circulación sanguínea y la capacidad funcional de los órganos afectados para eliminar el fármaco del organismo. La reducción del Cl de un fármaco puede usarse como un indicador importante de afectación de la función de un órgano en situaciones como la asfixia perinatal o la alteración progresiva de la función renal o hepática, y puede usarse para indicar otras pruebas diagnósticas. Cuando se conoce el Cl y se determina la concentración sérica en estado estacionario ( $C_{ss}$ ), puede calcularse la dosis de mantenimiento (DM) mediante la fórmula siguiente:

$$DM(mg) = C_{ss}(mg/l) \times (11/h) \times \text{intervalo posológico (h)}$$

De nuevo es importante corregir según la biodisponibilidad dividiendo la DM calculada por la biodisponibilidad.

**INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS.** La respuesta clínica a la dosis promedio o usual de un determinado medicamento puede variar de forma considerable, incluso cuando la dosis se calcula teniendo en cuenta el peso, la superficie corporal y el nivel de madurez evolutiva del paciente (v. cap. 56). Estas variaciones tienen su origen en las diferencias interindividuales en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos y en una serie de variables biológicas, tales como la variabilidad genética en el metabolismo y en los receptores del medicamento, y la fisiopatología o la presencia de medicamentos inhibidores o inductores enzimáticos. La variabilidad individual con respecto a la eficacia terapéutica y la toxicidad de un fármaco requiere con frecuencia un ajuste de la posología en determinados pacientes, especialmente con los medicamentos de índice terapéutico bajo. En el caso de algunos medicamentos, se puede ajustar la dosis según la respuesta inmediata del paciente y en función de una respuesta clínica fácilmente cuantificable. En el caso de otros medicamentos, el ajuste de la dosis puede hacerse de forma más apropiada combinando la respuesta clínica con la determinación de la concentración plasmática o sérica del fármaco. Este último procedimiento se conoce con el nombre de **estrategia de determinación de la concentración terapéutica**, y consiste en relacionar directamente la respuesta farmacológica o toxicológica con un determinado fármaco con un intervalo específico de concentración sérica del mismo. Es importante tener en cuenta que los intervalos terapéuticos de cada fármaco se refieren a un continuum de concentración a lo largo del cual cabe esperar que un porcentaje cada vez mayor de pacientes presente respuesta clínica y toxicidad (curvas farmacodinámicas), y que el médico debe utilizar una estrategia de toma de decisiones basada en el equilibrio entre el beneficio terapéutico y el riesgo para decidir si elige la zona superior o inferior del intervalo terapéutico o, incluso, si merece la pena exceder el límite superior de este intervalo. Es necesario estar muy atentos a la acción farmacológica y a la respuesta fisiológica para poder utilizar esta estrategia de búsqueda de la concentración deseada.

Los intervalos de concentraciones terapéuticas informados en la literatura para cada fármaco generalmente proceden de estudios con un número limitado de pacientes, fundamentalmente adultos, y representan un valor promedio (media), por lo que no toda la población está incluida dentro de las dos desviaciones típicas que rodean el valor medio. Por tanto, la monitorización clínica de las concentraciones séricas de un fármaco sirve sólo como guía para la intervención farmacológica y el ajuste de la dosis. Los valores de las concentraciones séricas del medicamento deben ser interpretados de forma individual para cada paciente. Por ejemplo, un paciente puede presentar una respuesta clínica completa cuando la concentración sérica del fármaco está dentro de la porción «baja» del intervalo o ventana terapéutica de ese medicamento. Por el

contrario, hay pacientes con la misma enfermedad y gravedad parecida que necesitan una concentración por encima o por debajo del intervalo terapéutico informado en la literatura para lograr el mismo grado de respuesta positiva terapéutica. La toxicidad puede limitar el grado en el cual el intervalo terapéutico de la concentración sérica del fármaco puede incrementarse de forma segura. Estos intervalos terapéuticos sólo sirven a modo de referencia para el tratamiento. La eficacia de este tratamiento debe evaluarse siempre en función de la respuesta clínica.

Los valores o perfiles tiempo-concentración sérica pueden también compararse con los que se han podido determinar en pacientes anteriormente tratados con el mismo medicamento o con los informados en la literatura para evaluar el grado de adhesión terapéutica al medicamento prescrito. Si las concentraciones de un fármaco son demasiado bajas con dosis bastante altas, puede sospecharse un mal cumplimiento o problemas de liberación del fármaco. La mayoría de las veces, la determinación de la concentración del fármaco en un líquido biológico ayuda a establecer el régimen terapéutico óptimo y, al mismo tiempo, reduce la probabilidad de que se produzca toxicidad. Por último, la determinación de la concentración del fármaco en un líquido biológico proporciona un medio para evaluar la influencia, si existe, del proceso patológico o de las interacciones farmacológicas sobre el perfil de disponibilidad del medicamento.

La monitorización de la concentración del medicamento no es apropiada, necesaria ni práctica para todos los fármacos. No es necesario proceder a la monitorización como procedimiento habitual de los medicamentos que tienen efectos farmacodinámicos bien definidos y fácilmente reconocibles (diuresis con diuréticos, disminución de la presión arterial en el caso de los antihipertensivos). Para que la monitorización de la concentración del fármaco sea útil desde el punto de vista clínico es necesario poder identificar una clara relación concentración-respuesta terapéutica o concentración-toxicidad. La edad del paciente y la extensión o gravedad de la enfermedad pueden influir en la relación entre la concentración del fármaco, su eficacia y su toxicidad. Sólo se conoce de forma clara la relación entre una concentración sérica determinada y el efecto terapéutico en el caso de un número limitado de medicamentos, lo que contrasta con el gran número de fármacos para los que existen intervalos terapéuticos «recomendados».

Deben tenerse en cuenta una serie de variables cuando se elabora una estrategia para monitorizar el tratamiento utilizando la concentración sérica del fármaco. Cuando se mide la concentración de un medicamento en la sangre deben tenerse en cuenta las características farmacocinéticas del fármaco con el fin de obtener las muestras de sangre en el momento adecuado en relación con la administración del fármaco. Esto permite realizar una interpretación adecuada de las concentraciones del medicamento y de sus efectos terapéuticos y ayuda a evitar algunos errores terapéuticos graves. La concentración máxima en la sangre generalmente no se refiere a la concentración más elevada del fármaco en la sangre sino a la concentración máxima posdistribución. Por tanto, muchas veces existe una diferencia temporal entre la administración del medicamento y el momento en el que se recomienda obtener la muestra de sangre. La mayoría de las determinaciones de la concentración de un fármaco que se realizan en la práctica clínica en líquidos biológicos sirven para medir la concentración total del medicamento en ese líquido:

Concentración del fármaco libre + concentración del fármaco ligado a las proteínas = concentración total del fármaco

Este método parte del supuesto de que la relación entre el fármaco libre y el ligado es una constante en las diferentes concentraciones y en circunstancias fisiopatológicas diferentes, lo cual no siempre es verdad. Por tanto, esta extrapolación debe realizarse con cautela. Por ejemplo, se han observado desequilibrios clínicamente importantes entre las concentraciones totales y las concentraciones del fármaco libre cuando la fenitoína se administra a pacientes en estado crítico con traumatismo o con insuficiencia renal grave. Como consecuencia, muchos laboratorios están empezando a informar tanto de la concentración sérica total como de la concentración del fármaco libre, o por lo menos facilitan estos resultados si se solicitan. A pesar de estas diferencias, es bastante inusual que un desequilibrio de este tipo sea clínicamente relevante, excepto en el caso de los fármacos cuya unión a las proteínas en circunstancias normales representa más del 90%.

## OTRAS CUESTIONES

**MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN DEL MEDICAMENTO.** La administración por vía intravenosa de un fármaco no siempre es rápida y completa. El tiempo necesario para administrar mediante infusión por vía intravenosa la dosis total del fármaco depende de una serie de factores, tales como la velocidad de flujo del líquido fundamental de la infusión intravenosa, el espacio muerto del sistema en el cual se inyecta el fármaco y el volumen total en el que ha sido diluido el medicamento. Dado que la mayoría de los sistemas convencionales para la administración intravenosa de líquidos, como sondas y catéteres, han sido pensados para adultos, contienen un gran volumen de líquido por unidad de longitud. Esto da lugar a un espacio muerto relativamente grande, que produce una prolongación importante del tiempo de infusión cuando se realiza con una velocidad baja de flujo, lo cual es necesario en lactantes y niños. Incluso los sistemas de infusión intravenosa diseñados para la población pediátrica pueden presentar problemas y limitaciones, con el consiguiente riesgo de cometer errores en el tratamiento farmacoterapéutico.

Se pueden tomar diferentes medidas para minimizar los problemas que se presentan en lactantes y niños con la administración de medicamentos por vía intravenosa, tales como estandarización y documentación del tiempo total de administración, documentación del volumen y contenido de la solución utilizada para inyectar el fármaco, estandarización de técnicas específicas de infusión (duración y volumen de la infusión) en el caso de medicamentos con un índice terapéutico bajo, estandarización de los volúmenes de dilución e infusión cuando se trata de fármacos administrados mediante inyección i.v. intermitente, no conectar vías para la infusión de los medicamentos con un punto central para la administración al mismo tiempo de infusiones con velocidades de goteo que difieran mucho, usar preferentemente cánulas de calibre grande, mantener la solución recomendada a la altura especificada por encima del lugar de la infusión para uso con un dispositivo de control basado en la gravedad, y utilizar sondas y tubos de pequeño volumen y los lugares más distales para introducir el fármaco en una vía intravenosa ya existente.

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.** Cuando se administran dos o más fármacos a un mismo paciente, las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada agente pueden verse afectadas por las interacciones de unos con otros. La interacción entre distintos fármacos puede producirse por diferentes mecanismos, que pueden clasificarse en tres grupos: farmacéuticos, farmacocinéticos y farmacodinámicos. También puede tratarse de una combinación de dos o tres de estos mecanismos. Estas interacciones pueden dar lugar a efectos clínicos o respuestas tóxicas imprevisibles. Las interacciones farmacéuticas son aquellas que dan lugar a la inactivación del medicamento cuando los compuestos se mezclan antes de su administración al paciente, como con el uso de jeringuillas, sondas de infusión, soluciones de dializado o preparados líquidos para administración parenteral.

Las interacciones farmacocinéticas pueden producirse cuando las características de biodisponibilidad (absorción, distribución, metabolismo, excreción o una combinación de lo anterior) de un fármaco son afectadas por las características de otro que se administra al mismo tiempo. Este tipo de interacción farmacológica puede afectar a uno o más aspectos del perfil farmacocinético del medicamento. Un determinado fármaco puede producir una disminución de la velocidad de absorción de otro pero no del grado total de absorción. Un medicamento puede desplazar a otro de sus lugares de unión a las proteínas y, al mismo tiempo, prolongar su tiempo de eliminación del organismo. Pueden producirse interacciones farmacológicas de base metabólica cuando dos compuestos compiten por el mismo lugar de metabolización (v. tabla 56-2).

Los fármacos pueden interactuar desde el punto de vista farmacodinámico y competir por el mismo receptor o sistema fisiológico, produciendo así una alteración de la respuesta del paciente al tratamiento farmacológico. El gran número de interacciones farmacológicas clínicamente importantes hoy conocidas, unido al aumento constante de nuevos productos farmacéuticos, subraya la necesidad de evaluar la posibilidad de interacciones farmacológicas y entre fármacos y alimentos en pacientes a los que se les administra más de un fármaco al mismo tiempo (tabla 56-3).

**FÁRMACOS EN LA LECHE HUMANA.** Casi todos los medicamentos que se administran a mujeres lactantes son segregados en algún grado en la



**TABLA 57-3.** Lista parcial de interacciones farmacológicas de posible importancia en la práctica pediátrica

| FÁRMACO CON INTERACCIÓN             | EFFECTO ADVERSO                          | FÁRMACO CON INTERACCIÓN             | EFFECTO ADVERSO                               |
|-------------------------------------|--|-------------------------------------|---|
| <b>ACICLOVIR</b>                    |  | <b>CAPTOPRIL</b>                    |   |
| Narcóticos                          | t ¿Toxicidad por narcóticos?             | Alopurinol                          | Ī Hipersensibilidad cutánea                   |
| Zidovudina                          | Letargo                                  | Antiinflamatorios no esteroideos    | 4 Efecto antihipertensivo                     |
| <b>ALCOHOL</b>                      |  | Aspirina                            | 4 Efecto antihipertensivo                     |
| Antidepresivos (tricíclicos)        | T Toxicidad                              | Cimetidina                          | Neuropatía                                    |
| Barbitúricos                        | t Depresión del SNC (aguda)              | Espironolactona                     | Hiperpotasemia                                |
| Benzodiazepinas                     | t Depresión del SNC                      | Potasio                             | Hiperpotasemia                                |
| Cefalosporinas (no todas)           | Efecto del disulfiram                    | <b>CARBAMAZEPINA</b>                |   |
| Doxiciclina                         | 4 Efecto antibiótico                     | Anticoagulantes (orales)            | 4 Anticoagulación                             |
| Fenitoína                           | T Toxicidad por fenitoína                | Anticonceptivos (óvulos)            | 4 Anticoncepción                              |
| Fenotiazinas                        | Alteración de la coordinación            | Antidepresivos (tricíclicos)        | T Toxicidad (ambos fármacos)                  |
| Hidrato de cloral                   | t Depresión del SNC                      | Ciclosporina                        | 4 Efecto de ciclosporina                      |
| Isoniazida                          | t Hepatototoxicidad                      | Cimetidina                          | t Toxicidad por carbamazepina                 |
| Metronidazol                        | Efecto del disulfiram                    | Corticosteroides                    | 4 Efecto esteroideo                           |
| <b>ALOPURINOL</b>                   |  | Eritromicinas                       | T Toxicidad por carbamazepina                 |
| Ampicilina                          | Eritema                                  | Fenitoína                           | 4 Efecto de carbamazepina                     |
| Anticoagulantes (orales)            | T Efecto anticoagulante                  | Isoniazida                          | T Toxicidad (ambos fármacos)                  |
| Azatioprina                         | T Toxicidad por azatioprina              | Teofilina                           | 4 Efecto de teofilina                         |
| Captopril                           | T Hipersensibilidad cutánea              | Vacuna contra la gripe (virica)     | t Toxicidad por carbamazepina                 |
| Ciclofosfamida                      | t Toxicidad por ciclofosfamida           | Valproato                           | 4 Efecto de valproato                         |
| Diuréticos tiazídicos               | t Toxicidad por alopurinol               | <b>CICLOSPORINA</b>                 |   |
| Hidróxido de aluminio               | 4 Absorción del alopurinol               | Agentes alquilantes                 | t Nefrotoxicidad                              |
| Teofilina                           | T Toxicidad por teofilina                | Aminoglucósidos                     | t Nefrotoxicidad                              |
| <b>ANTIÁCIDOS</b>                   |  | Anfotericina B                      | t Nefrotoxicidad                              |
| Antiinflamatorios no esteroideos    | 4 Absorción                              | Carbamazepina                       | 4 Efecto de ciclosporina                      |
| Bloqueantes β-adrenérgicos          | 4 Absorción                              | Eritromicinas                       | T Toxicidad por ciclosporina                  |
| Captopril                           | 4 Absorción                              | Fenitoína                           | 4 Efecto de ciclosporina                      |
| Cimetidina                          | 4 Absorción                              | Furosemida                          | Gota  |
| Corticosteroides                    | 4 Absorción                              | Ketoconazol                         | T Nefrotoxicidad                              |
| Digoxina                            | 4 Absorción                              | Metoclopramida                      | t Toxicidad por ciclosporina                  |
| Fenitoína                           | 4 Absorción                              | Nafcilina                           | 4 Efecto de ciclosporina                      |
| Hierro                              | 4 Absorción                              | Rifampicina                         | 4 Efecto de ciclosporina                      |
| Isoniazida                          | 4 Absorción                              | <b>CIMETIDINA</b>                   |   |
| Ketoconazol                         | 4 Absorción                              | Alcohol                             | t Efecto de alcohol                           |
| Salicilatos                         | 4 Absorción                              | Antiácidos                          | 4 Efecto de cimetidina                        |
| Teofilina                           | t Toxicidad                              | Anticoagulantes (orales)            | T Anticoagulación                             |
| Tetraciclina                        | 4 Absorción                              | Antidepresivos (tricíclicos)        | T Toxicidad por antidepresivos                |
| <b>ANTIBIÓTICOS AMINOGLUCÓSIDOS</b> |  | Benzodiazepinas                     | t Toxicidad por benzodiazepinas               |
| Anfotericina B                      | t Nefrotoxicidad                         | Bloqueantes β-adrenérgicos          | t Toxicidad por β-bloqueo                     |
| Bloqueantes neuromusculares         | t Bloqueo                                | Captopril                           | Neuropatía                                    |
| Bumetanida                          | T Ototoxicidad                           | Carbamazepina                       | T Toxicidad por carbamazepina                 |
| Ciclosporina                        | t Nefrotoxicidad                         | Digoxina                            | t Toxicidad por digoxina                      |
| Cisplatino                          | t Nefrotoxicidad                         | Fenitoína                           | t Toxicidad por fenitoína                     |
| Furosemida                          | t Nefrotoxicidad y ototoxicidad          | Ketoconazol                         | 4 Absorción de ketoconazol                    |
| Magnesio                            | T Bloqueo neuromuscular                  | Metoclopramida                      | 4 Efecto de cimetidina                        |
| Vancomicina                         | T ¿Nefrotoxicidad?                       | Teofilina                           | t Toxicidad por teofilina                     |
| <b>ANTICONCEPTIVOS (ORALES)</b>     |  | <b>DIGOXINA</b>                     |   |
| Anticoagulantes (orales)            | 4 Anticoagulación                        | Antiácidos                          | 4 Absorción                                   |
| Antidepresivos (tricíclicos)        | t Toxicidad por antidepresivos           | Anticolinérgicos                    | T Toxicidad por digoxina                      |
| Barbitúricos                        | 4 Anticoncepción                         | Cimetidina                          | t Toxicidad por digoxina                      |
| Carbamazepina                       | 4 Anticoncepción                         | Coestimulina                        | 4 Absorción                                   |
| Fenitoína                           | 4 Anticoncepción                         | Diuréticos (hipopotasemia)          | T Toxicidad por digoxina                      |
| Griseofulvina                       | 4 Anticoncepción                         | Fenitoína                           | 4 Efecto de digoxina                          |
| Penicilinas (ampicilina, oxacilina) | 4 ¿Anticoncepción?                       | Quinidina                           | T Toxicidad por digoxina                      |
| Rifampicina                         | 4 Anticoncepción                         | Verapamilo                          | t Toxicidad por digoxina                      |
| Teofilina                           | T Toxicidad por teofilina                | <b>ERITROMICINAS</b>                |   |
| <b>ASPIRINA</b>                     |  | Anticoagulantes (orales)            | T Anticoagulación                             |
| Anticoagulantes (orales)            | T Hemorragia                             | Astemizol                           | t Toxicidad por astemizol: arritmias          |
| Captopril                           | 4 Efecto antihipertensivo                | Carbamazepina                       | T Toxicidad por carbamazepina                 |
| <b>BARBITÚRICOS</b>                 |  | Ciclosporina                        | T Toxicidad por ciclosporina                  |
| Anticoagulantes (orales)            | 4 Anticoagulación                        | Fenitoína                           | 4 Efecto de fenitoína                         |
| Anticonceptivos (orales)            | 4 Anticoncepción                         | Teofilina                           | t Toxicidad por teofilina                     |
| Bloqueantes β-adrenérgicos          | 4 (3-bloqueo)                            | Terfenadina                         | t Toxicidad por terfenadina: arritmias        |
| Carbamazepina                       | T Producción de epóxido de carbamazepina | <b>FENITOÍNA</b>                    |   |
| Cloranfenicol                       | T Toxicidad por barbitúricos             | Ácido fólico                        | 4 Efecto de fenitoína                         |
| Corticosteroides                    | 4 Efecto esteroideo                      | Alcohol                             | T Toxicidad (aguda)                           |
| Rifampicina                         | 4 Efecto de barbitúricos                 | Antiácidos                          | 4 Efecto de fenitoína                         |
| Teofilina                           | 4 Efecto de teofilina                    | Anticoagulantes (orales)            | 4 Toxicidad por fenitoína, T4 anticoagulación |
| Vacuna contra la gripe (virica)     | t Toxicidad por barbitúricos             | Anticonceptivos (orales e implante) | 4 Anticoncepción                              |
| Valproate                           | T Toxicidad por barbitúricos             | Antidepresivos (tricíclicos)        | T Toxicidad por fenitoína                     |
| <b>BLEOMICINA</b>                   |  | Bloqueantes neuromusculares         | 4 Bloqueo                                     |
| Oxígeno                             | t Toxicidad pulmonar                     |                                     |   |

**TABLA 57-3.** Lista parcial de interacciones farmacológicas de posible importancia en la práctica pediátrica (cont.)

| FÁRMACO CON INTERACCIÓN          | EFFECTO ADVERSO                                     | FÁRMACO CON INTERACCIÓN         | EFFECTO ADVERSO               |
|----------------------------------|---|---------------------------------|-------------------------------|
| Carbamazepina                    | 4 Efecto de carbamazepina                           | PARACETAMOL                     |                               |
| Ciclosporina                     | 4 Efecto de ciclosporina                            | Alcohol                         | Hepatotoxicidad               |
| Cimetidina                       | T Toxicidad por fenitoína                           | Anticoagulantes orales          | T Anticoagulación             |
| Cloranfenicol                    | T Toxicidad (ambos fármacos)                        | Probenecid                      | T Toxicidad por paracetamol   |
| Corticosteroides                 | 4 Efecto de corticosteroides                        | Zidovudina                      | Granulocitopenia              |
| Digoxina                         | 4 Efecto de digoxina                                | QUINIDINA                       |                               |
| Dopamina                         | Hipotensión   | Amiodarona                      | T Toxicidad por quinidina     |
| Isoniazida                       | T Toxicidad por fenitoína                           | Anticoagulantes (orales)        | T Anticoagulación             |
| Miconazol                        | 4 Efecto de fenitoína                               | Barbitúricos                    | 4 Efecto de quinidina         |
| Nifedipino                       | T Toxicidad por fenitoína                           | Cimetidina                      | t Toxicidad por quinidina     |
| Quinidina                        | 4 Efecto de quinidina                               | Digoxina                        | t Toxicidad por digoxina      |
| Rifampicina                      | 4 Efecto de fenitoína                               | Fenitoína                       | 4 Efecto de quinidina         |
| Teofilina                        | i Efectos (ambos fármacos)                          | Metoclopramida                  | 4 Efecto de quinidina         |
| Valproato                        | T Actividad de fenitoína                            | Procainamida                    | T Toxicidad por procainamida  |
| FLUOROQUINOLONAS                 |   | Rifampicina                     | 4 Efecto de quinidina         |
| Antiácidos                       | 4 Efecto antibiótico                                | Verapamilo                      | Hipotensión                   |
| Teofilina                        | T Toxicidad por teofilina                           | RIFAMPICINA                     |                               |
| GRISEOFULVINA                    |   | Anticoagulantes (orales)        | 4 Anticoagulación             |
| Anticoagulantes (orales)         | 4 Anticoagulantes                                   | Anticonceptivos (orales)        | 4 Anticoncepción              |
| Anticonceptivos (orales)         | 4 Anticonceptivo                                    | Barbitúricos                    | 4 Efecto de barbitúricos      |
| ISONIAZIDA                       |   | Bloqueantes β-adrenergicos      | 4 β-bloqueo                   |
| Alcohol                          | Hepatitis   | Ciclosporina                    | 4 Efecto de ciclosporina      |
| Antiácidos                       | 4 Absorción de isoniazida                           | Cloranfenicol                   | 4 Efecto de cloranfenicol     |
| Carbamazepina                    | T Toxicidad (ambos)                                 | Corticosteroides                | 4 Efecto de corticosteroides  |
| Fenitoína                        | T Toxicidad por fenitoína                           | Fenitoína                       | 4 Efecto de fenitoína         |
| Ketoconazol                      | 4 Efecto de ketoconazol                             | Isoniazida                      | T Hepatotoxicidad             |
| Rifampicina                      | T Hepatotoxicidad                                   | Ketoconazol                     | 4 Efectos (ambos fármacos)    |
| Valproato                        | T Toxicidad hepática y SNC                          | Quinidina                       | 4 Efecto de quinidina         |
| KETOCONAZOL                      |   | Teofilina                       | 4 Efecto de teofilina         |
| Antiácidos                       | 4 Absorción   | Verapamilo                      | 4 Efecto de verapamilo        |
| Anticoagulantes (orales)         | T Anticoagulación                                   | TEOFILINA                       |                               |
| Ciclosporina                     | T Nefrotoxicidad                                    | Barbitúricos                    | 4 Efecto de teofilina         |
| Cimetidina                       | 4 Efecto de ketoconazol                             | Bloqueantes β-adrenergicos      | t Toxicidad por teofilina     |
| Fenitoína                        | Alteración del metabolismo de ambos fármacos        | Carbamazepina                   | 4 Efecto de teofilina         |
| Isoniazida                       | 4 Efecto de ketoconazol                             | Cimetidina                      | T Toxicidad por teofilina     |
| Rifampicina                      | T Efecto de ambos fármacos                          | Eritromicinas                   | T Toxicidad por teofilina     |
| METOCLOPRAMIDA                   |   | Fenitoína                       | 4 Efecto (ambos fármacos)     |
| Carbamazepina                    | Neurotoxicidad                                      | Fluoroquinolonas                | t Toxicidad por teofilina     |
| Ciclosporina                     | t Toxicidad por ciclosporina                        | Fumar marihuana                 | 4 Efecto de teofilina         |
| Cimetidina                       | 4 Efecto de cimetidina                              | Interferon                      | T ¿Toxicidad?                 |
| Digoxina                         | 4 Absorción   | Rifampicina                     | 4 Efecto de teofilina         |
| Narcóticos                       | T Sedación  | Tabaquismo                      | 4 Efecto de teofilina         |
| METOTREXATO                      |   | Troleandomicina                 | T Toxicidad por teofilina     |
| Antiinflamatorios no esteroideos | t Toxicidad por metotrexato                         | Vacuna contra la gripe (vírica) | T Toxicidad por teofilina     |
| Cisplatino                       | t Toxicidad por metotrexato                         | TRIMETOPRIMA/SULFAMETOXAZOL     |                               |
| Etretinato                       | t Hepatotoxicidad                                   | Anticoagulantes (orales)        | t Anticoagulación             |
| Transfusión de sangre            | T Toxicidad   | Antidepresivos (tríciclicos)    | Depresión                     |
| Trimetoprima/sulfametoxazol      | Anemia megaloblástica                               | Mercaptopurina                  | 4 Efecto antileucémico        |
| NIFEDIPINO                       |   | Metotrexato                     | Anemia megaloblástica         |
| Bloqueantes β-adrenergicos       | Insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular | VALPROATO                       |                               |
| Ciclosporina                     | T Hiperplasia gingival                              | Barbitúricos                    | T Toxicidad por fenobarbital  |
| Fenitoína                        | T Toxicidad por fenitoína                           | Benzodiazepinas                 | T Toxicidad por diazepam      |
| Prazosina                        | Hipotensión   | Carbamazepina                   | 4 Efecto de valproato         |
| Quinidina                        | 4 Efecto de quinidina                               | Cimetidina                      | T ¿Toxicidad por valproato?   |
|                                  |   | Etosuximida                     | T ¿Toxicidad por etosuximida? |
|                                  |   | Fenitoína                       | t Toxicidad por fenitoína     |

\*Cuando sea posible se administrará una combinación de fármacos alternativa. Si no es posible, se vigilarán los niveles del fármaco y los signos de toxicidad.

Modificada de Rizack M, Hillman C: *The Medical Letter Handbook of Adverse Drug Interactions*. New Rochelle, NY, The Medical Letter, 1989.

SNC, Sistema nervioso central; ?, posible efecto.

leche, por lo que pueden ser ingeridos por el niño (v. cap. 94). Aunque se debe utilizar el menor número posible de medicamentos durante (el embarazo y) la lactancia, no es deseable y, en algunos casos, tampoco posible, que una mujer en período de lactancia deje de tomar un medicamento que necesita. Hay muy pocas contraindicaciones al uso materno de fármacos durante la lactancia. Aunque un fármaco puede distribuirse o concentrarse en la leche materna, la dosis real recibida por el lactante (volumen de leche consumida) junto con la biodisponibilidad del fármaco (en el lactante) y la cantidad de fármaco (en los períodos de alimentación), normalmente invalida cualquier efecto clínicamente sig-

nificativo en los lactantes alimentados con lactancia natural. Si se desea conocer la cantidad de fármaco que puede estar recibiendo el lactante a través de la leche materna, se puede analizar una muestra de ésta. Además, se puede obtener información específica y actualizada sobre la distribución de los medicamentos en la leche materna y, lo que es más importante, la cantidad que el niño realmente recibe (absorbe), consultando al servicio de farmacia o farmacología.

**PRESCRIPCIÓN DE UN MEDICAMENTO.** Factores tales como el sabor, el olor, el color, la consistencia, la frecuencia de toma de la dosis y el eos-

te económico afectan al grado de cumplimiento terapéutico del paciente. La prescripción de medicamentos genéricos puede reducir el coste del tratamiento farmacológico; sin embargo, la prescripción de un genérico debe hacerse tínicamente cuando se está seguro de que éste tiene una biodisponibilidad, bioequivalencia y tolerabilidad por parte del paciente equivalente a las de la marca más conocida. No disponemos actualmente de datos completos sobre bioequivalencia para todos los medicamentos y, en caso de duda, el médico que realiza la prescripción debe consultar al farmacéutico.

La prescripción debe hacerse de tal forma que el paciente tenga que comprar únicamente la cantidad del fármaco que realmente necesita, y cuando termine el tratamiento debe quedar una cantidad pequeña del medicamento. Esta pequeña cantidad residual compensa la pérdida de algún fármaco para el caso de dosis que se han podido perder, escupir o derramar. Se debe dar instrucciones a los padres para que tiren las pequeñas cantidades de medicamentos que hayan quedado una vez finalizado el tratamiento con el fin de evitar la intoxicación accidental del niño o el uso inadecuado de los fármacos mediante automedicación. La información más importante que debe darse al paciente (o a sus padres) es el número de veces al día que tiene que tomar el medicamento y el número total de días que tiene que tomarlo. El médico que prescribe el fármaco debe especificar la receta cuántas veces el paciente puede comprar el medicamento con esa misma receta. Si sólo se permite la compra de un envase, este hecho debe también especificarse por escrito en la receta.

**CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO PRESCRITO.** Se sabe poco sobre muchos factores que determinan el grado de cumplimiento terapéutico (adhesión terapéutica) del tratamiento, pero no cabe duda de que muchos pacientes no toman la medicación con regularidad o no lo hacen de forma adecuada. Hay pacientes que toman con frecuencia remedios caseros o medicamentos no recomendados o no recetados por un médico. Por lo general, el grado de cumplimiento de la medicación por parte de un niño es tan bueno como lo sea el de los padres con sus propios medicamentos. El grado de adhesión puede aumentar explicando a su familia las características de la enfermedad que sufre el niño, la acción del medicamento prescrito y la importancia que tiene seguir estrictamente las instrucciones. El cumplimiento terapéutico mejora cuando el médico da a la familia instrucciones claras y precisas por escrito y cuando el tratamiento no interfiere demasiado con la vida diaria de la familia (especialmente con los hábitos de sueño de los padres). La colaboración entre el médico y el farmacéutico puede servir para detectar la falta de adhesión al tratamiento farmacológico y mejorarla mediante la educación del paciente.

- Benedetti MS, Baltes E: Drug metabolism and disposition in children. *Fund Clin Pharmacol* 2003;17:281-299.
- Bjorkman S: Prediction of drug disposition in infants and children by means of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling: Theophylline and midazolam as model drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2004;59:691-704.
- Carr KR, Farnsworth MHH: Drug disposition and therapy in adolescence: The effects of puberty. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2003;8:86-96.
- Lichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Kivans WK: Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Ann Rev Med* 2006;57:11.1-11.19.
- Johnson TN: The development of drug metabolising enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. *Toxicology* 2003;192:37-48.
- Reams GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al: Developmental pharmacology: Drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med* 2003;349:1157-1167.
- Paul IM: Advances in pediatric pharmacology, therapeutics, and toxicology. *Adv Pediatr* 2005;52:321-365.
- Stephenson T: How children's responses to drugs differ from adults. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:670-673.
- Waters MD, Foster JM: Toxicogenomics and systems toxicology: Aims and prospects. *Nat Rev Genet* 2004;5:936-948.

## Capítulo 58 ■ Intoxicaciones

George C. Rodgers, Jr., Tania Condurache,  
Michael D. Reed, Michelle Bestic  
y Peter Gal

### EPIDEMIOLOGIA

De los más de 2 millones de exposiciones tóxicas humanas notificadas al Toxic Exposure Surveillance System (TESS) de la American Association of Poison Control Centers (AAPCC) estadounidense, más del 50% tuvieron lugar en niños de 5 años o menos de edad. En su mayoría se trata de exposiciones accidentales y traducen la tendencia de este grupo de niños a llevarse a la boca prácticamente cualquier cosa.

Más del 90% de las exposiciones tóxicas infantiles tienen lugar en el hogar y, en la mayoría de los casos, el responsable es un único producto. La ingestión es la vía más habitual de exposición (77% de los casos), seguida por las vías dérmica, inhalatoria y oftálmica, que representan aproximadamente el 7,5, 6 y 5% de los casos. Aproximadamente el 50% es consecuencia de compuestos no farmacológicos, como productos de hogar (cosméticos, productos para el aseo personal, productos de limpieza, plantas, cuerpos extraños e hidrocarburos). Los fármacos justifican el resto de los casos, siendo los analgésicos, los medicamentos para la tos y el resfriado, los antibióticos y las vitaminas las categorías más habituales. Son productos habituales para los niños: además, normalmente tienen un aspecto atractivo y buen sabor. Más del 85% de las exposiciones pediátricas a tóxicos pueden tratarse sin intervención médica directa, bien porque el producto no es intrínsecamente muy tóxico o porque la cantidad es insuficiente para ocasionar efectos tóxicos importantes (tabla 58-1). Las muertes de niños pequeños por intoxicación accidental son poco frecuentes debido al aumento de la seguridad de los productos (envases resistentes a los niños), a una mayor educación sobre la prevención de las intoxicaciones, a la identificación precoz de la exposición, los avances del tratamiento médico y la disponibilidad permanente de 800 números de acceso a centros regionales de control de intoxicaciones.

La educación sobre la prevención de intoxicaciones y envenenamientos debería formar parte de cualquier consulta de niños sanos, incluso antes de que tengan autonomía de movimiento. Los consejos a los padres y otros cuidadores sobre los posibles riesgos de envenenamiento, el crecimiento en un entorno a «prueba de venenos» y el conocimiento de las medidas a adoptar ante una intoxicación disminuyen las probabilidades de que una exposición origine morbilidad grave o mortalidad. El material educativo para la prevención de intoxicaciones está disponible tanto en la Asociación Americana de Pediatría como en los centros regionales de toxicología, y cualquier persona en cualquier momento puede ponerse en contacto con un centro regional de intoxicación llamando al número gratuito 1-800-222-1222 en Estados Unidos. El fácil acceso a este número debe comentarse a menudo durante las consultas del primer y segundo año de vida y después una vez al año. También es conveniente comentar este número de teléfono gratuito con los abuelos, familiares y en programas para cuidadores.

Las exposiciones tóxicas en los niños de 6 a 12 años son mucho menos habituales (6% del total de exposiciones de niños). Las de los adolescentes son intencionadas (suicidio o toxicomanía) o laborales en su mayor parte. Los pediatras deben conocer los signos de toxicomanías o ideas suicidas en esta población e intervenir enérgicamente cuando sea necesario. Las muertes en pediatría por exposición a tóxicos son más frecuentes en los adolescentes; el 6,1% de las 1.261 muertes notificadas al programa de TESS en 2005 se produjeron en pacientes de 13-19 años de edad, el 1,9% en niños mayores de 6 años y el 1,0% en niños de 6-12 años.

TABLA 58-1. Productos habituales sin toxicidad o muy poca toxicidad\*

|   |   |
|---|---|
| Abrasivos   | Jabones y productos jabonosos (no cáusticos)                          |
| Aceite de baño (salvo aspiración)                         | Juguetes flotantes para bañera  |
| Aceite mineral (salvo aspiración)                         | Lápices (marcados A.P. o CP., gel)                                    |
| Aceites lubricantes (salvo aspiración)                    | Lápiz de labios   |
| Acondicionadores corporales                               | Laxantes  |
| Aditivos para peceras                                     | Líquido para revestimiento fotográfico                                |
| Agua oxigenada (medicinal al 3%)                          | Polaroid  |
| Almidón   | Loción de calamina  |
| Antiácidos, sin salicilatos                               | Lociones y cremas de manos  |
| Antibióticos, tópicos                                     | Maquillaje  |
| Anticonceptivos orales, sin hierro                        | Masilla   |
| Antifúngicos, tópicos                                     | Minas de lápices (grafito, colores)                                   |
| Arcilla (para modelar)                                    | Óxido de zinc   |
| Bengalas  | Pasta de dientes (con y sin flúor)                                    |
| Bolsas deshumidificadoras (p. ej., de sílice)             | Pastillas (sin anestésicos)   |
| Cemento de caucho   | Pegamentos y colas  |
| Cerillas  | Pelotas de golf (su centro puede producir lesión mecánica)            |
| Champú  | Periódicos (su ingestión crónica puede causar intoxicación por plomo) |
| Corticosteroides, tópicos                                 | Pintura interior de látex   |
| Cosméticos  | Pinturas al agua (acuarelas)  |
| Cosméticos de juguete para niños                          | Plastilina  |
| Cremas y lociones de afeitado                             | Productos bronceadores  |
| Cremas y pomadas para el eczema del pañal                 | Purpurina   |
| Desinfectantes con yodo (salvo alergia)                   | Raticidas con warfarina (<0,5%)                                       |
| Desodorantes axilares                                     | Revistas  |
| Detergentes, lavavajillas                                 | Rotuladores de punta porosa   |
| Edulcorantes (sacarina, aspartamo)                        | Rotuladores indelebles  |
| Espumas de baño (detergentes)                             | Rotuladores mágicos   |
| Fertilizantes (si no contienen insecticidas o herbicidas) | Suavizantes para ropa   |
| Fulminantes (pistolas de juguete, clorato potásico)       | Tinta (negra, azul-no permanente)                                     |
| Gel de sílice   | Tinta de bolígrafos   |
| Grasa   | Tiza (carbonato de calcio)  |
| Incienso  | Vaselina  |
|   | Velas (cera o parafina)   |

\*La posibilidad de toxicidad depende de la magnitud y del grado de exposición. Estos productos se consideran no tóxicos o mínimamente tóxicos para una exposición leve o moderada. La posibilidad de toxicidad aumenta con el aumento del grado de exposición.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE INTOXICADO

El tratamiento inicial del paciente con una intoxicación comprobada o sospechada no debe diferir del de cualquier otro niño enfermo. Una anamnesis detallada y una exploración física sirven como base para un diagnóstico diferencial exhaustivo y la formación de un pronóstico inicial (tabla 58-2). La anamnesis y la exploración física no deben esperar a la recogida de líquidos corporales y los resultados de un «análisis de tóxicos». Los análisis de toxicología, o «evaluaciones», de hecho evalúan sólo una pequeña fracción de las exposiciones infantiles habituales y rara vez obtienen (frente a confirman) el diagnóstico.

EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE

ANAMNESIS. La obtención de una anamnesis exacta y orientada al problema es de suma importancia en caso de producirse o sospecharse una intoxicación. En esta valoración inicial debe obtenerse la información siguiente:

Descripción de las toxinas. El nombre del producto (registrado, genérico o químico) y sus componentes, así como sus concentraciones, pueden obtenerse a partir de las etiquetas. Dado que existen muchos nombres comerciales que se pronuncian igual, pero tienen componentes diferentes, es importante ser preciso. Si no se dispone de información sobre los ingredientes del producto, la consulta a un centro de toxicología suele proporcionarla rápidamente. La mayoría de los productos usados en el hogar o el trabajo contiene múltiples ingredientes, a concentraciones variables, y el centro de control de intoxicaciones puede ofrecer información específica sobre todos los ingredientes de un producto concreto y establecer prioridades sobre los posibles efectos clínicos de cada ingrediente o combinación de ingredientes. Además, la mayoría de las pastillas y cápsulas llevan marcas, como letras, números, o ambos, y teniendo en cuenta estas marcas, el centro de toxicología puede identificar los ingredientes. Hay

varios síndromes tóxicos característicos o «toxidromos» de algunas de las exposiciones más habituales, que pueden ayudar a detectar el producto implicado. En las tablas 58-3 a 58-5 se presentan los «toxidromos» más frecuentes y otras manifestaciones de intoxicación.

Magnitud de la exposición. Es importante intentar determinar con la mayor exactitud posible la cantidad de sustancia ingerida. Pueda resultar difícil, pero es muy importante matizar el pronóstico inicial orientando los planes de tratamiento iniciales. Pueden usarse muchos métodos para calcular la cantidad implicada; es mejor sobrevalorar que infravalorar.

TABLA 58-2. Datos históricos y físicos en la intoxicación

|  |   |
|--|---|
| OLOR   |   |
| Almendras amargas  | Cianuro   |
| Acetona  | Alcohol isopropílico, metanol, paraldehído, salicilatos   |
| Alcohol  | Etanol  |
| Gaulteria  | Metilsalicilato   |
| Ajo  | Arsénico, talio, organofosfatos   |
| SIGNOS OCULARES  |   |
| Miosis   | Narcóticos (excepto meperidina), organofosfatos, setas muscarínicas, clonidina, fenotiazinas, hidrato de cloral, barbitúricos (tardía), PCP |
| Midriasis  | Atropina, alcohol, cocaína, anfetaminas, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, cianuros, monóxido de carbono                        |
| Nistagmo   | Fenitoína, barbitúricos, etanol, monóxido de carbono  |
| Lagrimo  | Organofosfatos, gas o vapores irritantes  |
| Hiperemia de retina  | Metanol   |
| Mala visión  | Metanol, botulismo, monóxido de carbono   |
| SIGNOS CUTÁNEOS  |   |
| Marcas de agujas   | Heroína, PCP, anfetaminas   |
| Vesículas  | Anhidrido carbónico, barbitúricos   |
| Piel seca y caliente   | Anticolinérgicos, botulismo   |
| Diaforesis   | Organofosfatos, nitratos, setas muscarínicas, aspirina, cocaína   |
| Alopecia   | Talio, arsénico, plomo, mercurio  |
| Eritema  | Ácido bórico, mercurio, cianuro, anticolinérgicos   |
| SIGNOS ORALES  |   |
| Salivación   | Organofosfatos, salicilatos, corrosivos, estricnina   |
| Sequedad de boca   | Anfetaminas, anticolinérgicos, antihistamínico  |
| Quemaduras   | Corrosivos, plantas que contengan oxalato   |
| Línea gingival   | Plomo, mercurio, arsénico   |
| Disfagia   | Corrosivos, botulismo   |
| SIGNOS INTESTINALES  |   |
| Calambres  | Arsénico, plomo, talio, organofosfatos  |
| Diarrea  | Antimicrobianos, arsénico, hierro, ácido bórico   |
| Estreñimiento  | Plomo, narcóticos, botulismo  |
| Hematemesis  | Aminofilina, corrosivos, hierro, salicilatos  |
| SIGNOS CARDÍACOS   |   |
| Taquicardia  | Atropina, aspirina, anfetaminas, cocaína, antidepresivos cíclicos, teofilina  |
| Bradicardia  | Digital, narcóticos, setas, clonidina, organofosfatos, beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio                              |
| Hipertensión   | Anfetaminas, LSD, cocaína, PCP  |
| Hipotensión  | Fenotiazinas, barbitúricos, antidepresivos cíclicos, hierro, beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio                        |
| SIGNOS RESPIRATORIOS   |   |
| Depresión respiratoria   | Alcohol, narcóticos, barbitúricos   |
| Aumento de la respiración  | Anfetaminas, aspirina, etilenglicol, anhidrido carbónico, cianuro   |
| Edema pulmonar   | Hidrocarburos, heroína, organofosfatos, aspirina  |
| SIGNOS DEL SNC   |   |
| Ataxia   | Alcohol, antidepresivos, barbitúricos, anticolinérgicos, fenitoína, narcóticos  |
| Coma   | Sedantes, narcóticos, barbitúricos, PCP, organofosfatos, salicilatos, cianuro, anhidrido carbónico, antidepresivos cíclicos, plomo          |
| Hiperpirexia   | Anticolinérgicos, quinina, salicilatos, LSD, fenotiazinas, anfetaminas, cocaína   |
| Fasciculación muscular   | Organofosfatos, teofilina   |
| Rigidez muscular   | Antidepresivos tricíclicos, PCP, fenotiazinas, haloperidol  |
| Parestesias  | Cocaína, alcanfor, PCP, MSG   |
| Neuropatía periférica  | Plomo, arsénico, mercurio, organofosfatos   |
| Alteración de la conducta  | LSD, PCP, anfetaminas, cocaína, alcohol, anticolinérgicos, alcanfor   |
| De Kliegman RM, Marcante KJ, Jensotí HB (eds.): <i>Nelson Essentials of Pediatrics</i> , 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2006, pág. 205. |   |
| LSD, Dietilamida del ácido lisérgico; MSG, glutamato monosódico; PCR, fenclidina; SNC, sistema nervioso central.                       |   |





**TABLA 58-4.** Indicios de las pruebas analíticas para el diagnóstico toxicológico**ACIDOSIS METABOLICA**

Metanol,\* monóxido de carbono

Uremia\*

Diabetes mellitus\*

Paraldehído,\* fenotimina

Isoniazida, hierro

Etanol,\* etilenglicol\*

Salicilatos, carencia, convulsiones

**HIPOGLUCEMIA**

Etanol

Isoniazida

Insulina

Propranolol

Hipoglucemiantes orales

Salicilatos

**HIPERGLUCEMIA**

Salicilatos

Isoniazida

Hierro

Fenotiazinas

Simpaticomiméticos

**HYPOCALCEMIA**

Oxalato

Etilenglicol

Fluoturo

**SUSTANCIA RADIOPACA EN RADIOGRAFÍA RENOURTEROESICAL**

Hidrato de dotal, carbonato calcico

Metales pesados: plomo, zinc, bario, arsénico, litio, bismuto

Hierro

Fenotiazinas

Cloruro potásico

Comprimidos con cubierta entérica

Amalgama dental

\*Trastorno hiperosmolar.

De Kliegman RM, Masecante KJ, Jenson HB (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed.

Filadelfia, Elsevier, pág. 207.

**Progresión de los síntomas.** El conocimiento de la naturaleza y progresión de los síntomas contribuye a evaluar la necesidad de medidas de soporte vital inmediato, el pronóstico y el tipo de intervención que es necesario poner en marcha.

**HISTORIA CLÍNICA.** Las enfermedades de base pueden hacer a los niños más sensibles a los efectos de una toxina. Un tratamiento farmacológico coexistente puede aumentar la susceptibilidad, ya que algunos fármacos pueden interactuar con la toxina. El embarazo es un factor desencadenante frecuente de intentos de suicidio en las adolescentes y puede influir en la evaluación del paciente y el plan terapéutico. A los 6 meses de edad o menos, es muy poco probable que un niño se exponga accidentalmente a una cantidad suficiente de un producto que pueda ser perjudicial, en ausencia de otros factores extraños que requieran una investigación adicional (ambiente social).

**INFORMACIÓN DEMOGRÁFICA.** Es especialmente importante recabar los datos demográficos del paciente y la persona que llama. Es importante obtener el número de teléfono de la persona que llama, así como su dirección, para poder efectuar un seguimiento o enviar personal de urgencia en caso de que el contacto telefónico se interrumpa.

**ASISTENCIA MÉDICA INICIAL**

Cuando el tratamiento es domiciliario, deben realizarse llamadas de seguimiento en distintos momentos tras la exposición, puesto que cualquier cambio en el estado del paciente puede modificar la decisión de tratamiento domiciliario. El momento de las llamadas de seguimiento depende del tipo y grado de exposición, junto con una serie de variables clásicas, como la expectativa de cuando deben empezar a aparecer los síntomas y su evolución. Normalmente, es aconsejable comenzar la primera llamada de seguimiento 0,5-1,0 horas después de la exposición para detectar cualquier síntoma que pueda ponerse de manifiesto si el momento, la naturaleza o la cantidad de exposición fueron diferentes de lo que se pensaba inicialmente; debe hacerse una segunda llamada de seguimiento 1-3 horas después de

la primera. Debe considerarse la conveniencia de consultar a un centro de toxicología para controlar a estos pacientes. Estos centros disponen de personal de enfermería, farmacéuticos y médicos formados especialmente para responder y controlar exposiciones tóxicas. Si el paciente requiere tratamiento hospitalario, el medio de transporte para el traslado dependerá de la probabilidad de presentar síntomas potencialmente mortales (v. cap. 63). Una vez tomada la decisión de trasladar al paciente, hay que avisar al personal de urgencias para que esté debidamente preparado. Hay que recoger y llevar con el paciente todos los envases que pueden estar relacionados con la intoxicación. Si ha vomitado, también hay que llevar el producto de la emesis para un posible análisis toxicológico.

Una vez que el paciente ha llegado al centro médico oportuno, la atención inicial debe centrarse en el soporte vital, con especial énfasis en la asistencia cardiorrespiratoria. El tratamiento inicial del shock, las arritmias y las convulsiones es el mismo que para cualquier paciente en estado crítico (v. cap. 66). Sólo existen antídotos para unos pocos vene-

**TABLA 58-5.** Fármacos relacionados con los principales modos de presentación**PRODUCTOS HABITUALES QUE PROVOCAN ARRITMIA CARDIACA**

Anfetamina

Antiarrítmicos

Anticolinérgicos

Antidepresivos cíclicos

Antihistamínicos

Arsénico

Cianuro

Cocaína

Digital

Fenotiazinas

Fisostigmina

Fteón

Hidrato de dotal

Monóxido de carbono

Propranolol

Quinina, quinidina

Teofilina

**CAUSAS DE COMA**

Alcohol

Anticolinérgicos

Antidepresivos cíclicos

Antihistamínicos

Barbitúricos

Cianuro

Clonidina

Fenciclidina

Fenotiazinas

Hipoglucemiantes

Litio

Metahemoglobinemia\*

Metildopa

Monóxido de carbono

Narcóticos

Plomo

Salicilatos

**PRODUCTOS HABITUALES QUE PROVOCAN CONVULSIONES**

Alcanfor

Aminofilina

Anfetamina

Anticolinérgicos

Antidepresivos (cíclicos)

Carbamazepina

Cianuro

Cocaína

Estricnina

Fenciclidina

Fenol

Fenotiazinas

Litio

Monóxido de carbono

Organofosforados

Plomo

Propoxifeno

Salicilatos

\*Causas de metahemoglobinemia: amil nitrato, tintes de anilina, benzocaína, subnitrato de bismuto, dapsona, primaquona, quinonas, sulfonamidas e ingesta de espinacas.

De Kliegman RM, Masecante KJ, Jenson HB (editores): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2006, pág. 208.

**TABLA 58-6. Antídotos habituales para las intoxicaciones**

| Antídoto                                  | Uso   | Dosis  | Vía               | Efectos adversos/advertencias   |
|---|---|--|-------------------|---|
| A/-acetilcisteína (NAO)                   | Paracetamol; tetracloruro de carbono y cloroformo (experimental)  | 140 mg/kg de carga, seguidos de 70 mg/kg cada 4 h hasta 17 dosis   | Oral              | Náuseas, vómitos.   |
| W-acetilcisteína (Acetodote)              | Paracetamol   | 150 mg/kg durante 30-60 minutos, seguidos de 50 mg/kg durante 4 horas, seguidos de 100 mg/kg durante 16 horas  | i.v.              | Náuseas, vómitos, reacciones alérgicas  |
| Atropina                                  | Pesticidas organofosforados y carbamatos; bradicardia por defectos de conducción auriculoventricular, p-bloqueantes | 0,05 mg/kg repetidos cada 5-10 min según las necesidades. Diluir con 1-2 ml de suero salino para instilación e.t   | i.v./e.t.         | Taquicardia, xerostomía, visión borrosa y retención urinaria  |
| BAL en aceite (dimercaprol)               | Arsénico, mercurio, otros metales   | 3-5 mg/kg/dosis cada 4 horas el primer día; las dosis siguientes dependen del tóxico   | i.m. profunda     | Dolor en el lugar de la inyección y absceso estéril, náuseas, vómitos, fiebre, salivación, nefrotoxicidad   |
| Benzotropina                              | Reacciones distónicas agudas  | 0,02-0,05 mg/kg/dosis cada día o dos veces al día (4 mg máximo)  | i.v./oral         | Sedación, visión borrosa, xerostomía y taquicardia  |
| Estuche de antídoto del cianuro           | Cianuro   | Nitrito de amilo; 1 ampolla rompible, inhalar 30 seg de cada minuto  | Inhalación        | Metahemoglobinemia  |
|   | Ácido sulfídrico (sólo nitritos)  | Nitrito sódico: 0,33 ml/kg de solución al 3% si no se conoce la cifra de hemoglobina, en otro caso según las tablas del prospecto<br>Tiosulfato sódico: 1,6 ml (400 mg)/kg de solución al 25%, puede repetirse cada 30-60 min hasta un máximo de 50 ml | i.v.              | Metahemoglobinemia  |
| Deferoxamina                              | Hierro  | Infusión de 15 mg/kg/h (máximo 6 g/24 h)   | i.v. (preferible) | Hipotensión (menor si se evitan los ritmos de infusión muy rápidos)   |
| Anticuerpos Fab específicos para digoxina | Glucósidos de la digital (sintéticos o naturales)   | i.m.: 90 mg/kg/dosis cada 8 h (máximo 6 g/24 h)<br>Un vial neutraliza 0,6 mg de glucósido de digital, la dosis ingerida puede estimarse a partir de la concentración sérica (véanse las tablas en el prospecto)  | i.m.<br>i.v.      | Reacciones alérgicas (raras), recaída del proceso que estaba siendo tratado con el glucósido de digital   |
| Ácido dimercaptosuccínico                 | Plomo y probablemente mercurio, arsénico y quizá otros metales  | 10 mg/kg/dosis cada 8 h durante 5 días, después 10 mg/kg cada 12 h durante 14 días   | Oral              | Náuseas y vómitos; pueden ser necesarios varios ciclos  |
| Difenhidramina                            | Síntomas extrapiramidales, reacciones distónicas agudas, reacciones alérgicas                                       | 5 mg/kg dividido en dosis cada 8 h; máximo: 300 mg/24 h  | i.v./oral         | Sedación o agitación paradójica, ataxia   |
| EDTA, calcio (calcio disódico)            | Piomo, manganeso, níquel, zinc y quizá cromo  | 1-1,5 g/mV24 h divididos en dosis cada 12 h durante 5 días   | i.v.              | Náuseas, vómitos, fiebre, hipertensión arterial, artralgias, reacciones alérgicas, inflamación local y nefrotoxicidad (mantener una hidratación adecuada)   |
| Etolol (alcohol etílico)                  | Metanol, etilenglicol   | 750 mg/kg como dosis de carga, seguidos de 80-150 mg/kg/h en infusión de etanol al 5% o al 10%   | i.v./oral         | Náuseas, vómitos, sedación  |
| Flumazenilo                               | Benzodiazepinas   | 0,2 mg en 30 seg; si respuesta inadecuada, repetir cada minuto hasta un máximo de 1 mg   |                   | Náuseas, vómitos, enrojecimiento facial, agitación, cefalea, mareo, convulsiones. No usar para ingestiones de productos desconocidos o de antidepresivos<br><i>Nota:</i> puede no neutralizar la depresión respiratoria |
| Fomepizol (4-metilpirazol)                | Etilenglicol, metanol   | 15 mg/kg como dosis de carga; 10 mg/kg cada 12 h hasta 4 dosis; 15 mg/kg cada 12 h hasta concentración < 20 mg/dl, No hay dosis específica para niños.   |                   | Infundir lentamente durante 30 min; aumentar las dosis a cada 4 h en caso de diálisis   |
| Glucagon                                  | P-bloqueantes, antagonistas del calcio, hipoglucemiantes  | 0,05 mg/kg en bolo seguido de infusión de 0,05 mg/kg/h   | i.v.              | Hiperglucemia, náuseas y vómitos  |
| Azul de metileno                          | Metahemoglobinemia  | 0,1-0,2 ml/kg de solución al 1%, infusión lenta, puede repetirse cada 30-60 min  | i.v.              | Náuseas, vómitos, cefalea, mareos   |
| Naloxona                                  | Opiáceos  | 0,01 mg/kg; si no hay efecto, administrar 0,1 mg/kg; puede repetirse si es necesario; puede administrarse en infusión continua   | i.v.              | Síntomas de abstinencia aguda si se administra a pacientes adictos  |
| Octreotida                                | Clonidina (respuesta inconstante)   | 1-2 µg/kg cada 8 h   | i.v./s.c.         | Usado junto a glucosa a dosis elevadas, puede añadirse glucagón   |
| Fisostigmina                              | Sulfonilureas   | 0,02 mg/kg; inyección lenta; puede repetirse cada 5-10 min hasta un máximo de 2 mg   | i.v./i.m.         | Bradicardia, asistolia, convulsiones, broncoespasmo, vómitos, cefalea.  |
| Ptalidoxima                               | Anticolinérgicos  | 25-50 mg/kg en 5-10 min (máximo: 200 mg/min); puede repetirse 1-2 h después y a continuación cada 10-12 h si es necesario  | i.v./i.m.         | <i>Nota:</i> no usar con antidepresivos cíclicos<br>Náuseas, mareos, cefalea, taquicardia, rigidez muscular y broncoespasmo (administración rápida)   |
| Piridoxina (vitamina B <sub>6</sub> )     | Isoniacida, setas <i>Gyromitra</i> , etilenglicol (experimental)  | Isoniacida; dosis = dosis isoniácida.<br>Setas: 25 mg/kg   | i.v.              | No habituales   |
| Oxígeno                                   | Monóxido de carbono   | 100%, hiperbárico  | Inhalación        | La semivida de carboxihemoglobina es de 5 horas a temperatura ambiente, pero de 1,5 horas en 0, al 100% y 15-30 min en 3 atmósferas hiperbáricas  |
| Vitamina K                                | Cumarina  | 5-10 mg  | i.v./s.c.         | Control del tiempo de protrombina; dar plasma congelado fresco para hemorragia aguda, repetir vitamina K para superwarfarina  |

BAL, Antilewisita británica; DMSA, ácido dimercaptosuccínico; EDTA, ácido tetracético de diamina de etileno; e.t, endotraqueal; i.m., intramuscular; i.v., intravenoso; max, máximo; s.c, subcutáneo.

nos (tablas 58-6 y 58-7), subrayando la importancia de establecer y mantener de forma concienzuda y oportuna medidas complementarias, junto con una vigilancia clínica estrecha y continua.

**PREVENCIÓN DE LA ABSORCIÓN.** Casi todos los tóxicos se absorben rápidamente por el aparato digestivo o por inhalación. Muchos pueden absorberse también a través de la piel (insecticidas). Una acción rápida

TABLA 58-7. Otros antidotos

| ANTÍDOTOS                             | TOXINA/TÓXICO  |
|---------------------------------------|--|
| <i>Latrodectus</i> antiveneno         | Araña viuda negra  |
| Antitoxina botulínea                  | Botulismo  |
| Glucagón o insulina y glucosa         | Antagonistas de los canales del calcio   |
| Difenhidramina o benztropina          | Reacciones distónicas  |
| Sales del calcio                      | Flúor, bloqueantes de los canales del calcio   |
| Protamina                             | Heparina   |
| Ácido folínico                        | Metotrexato, trimetoprima, pirimetamina  |
| Anticuerpos Fab específicos de Crotab | Envenenamiento por serpiente de cascabel   |
| Bicarbonato sódico                    | Bloqueo de los canales del sodio<br>(antidepresivos tricíclicos, antiarrítmicos de tipo 1) |

para eliminar la toxina y reducir al mínimo con la superficie de absorción es esencial y puede evitar el desarrollo de una mayor toxicidad. La descontaminación dérmica y ocular puede realizarse lavando con agua tibia la zona afectada. En las exposiciones oculares se recomienda un mínimo de 10 minutos, aunque algunos productos químicos, sobre todo los alcalinos corrosivos, pueden requerir períodos de lavado más prolongados. Puede iniciarse una irrigación ocular eficaz colocando la cara del paciente bajo el grifo para dejar que un chorro (no forzado) de agua tibia dé en el lado de la nariz y baje por el ojo y la mejilla. Probablemente sea conveniente evitar que el líquido de irrigación pase de un ojo al otro. Es mejor irrigar un ojo durante 20-30 seg y luego pasar a irrigar el otro ojo afectado y así sucesivamente, durante alrededor de 10 minutos. En exposiciones cutáneas puede emplearse una irrigación abundante, y luego lavar con un jabón suave. Cuando se trata de inhalación de tóxicos, la descontaminación se suele realizar llevando al paciente a tomar aire fresco o, si es necesario, administrando oxígeno. Además de las medidas de soporte, existen antidotos específicos para algunas toxinas inhaladas.

Para evitar la absorción de un tóxico en el estómago y el tubo digestivo se utilizan varios métodos, cada uno de los cuales con sus propias limitaciones y riesgos. La decisión de emplear un método u otro debe tomarse valorando si la utilidad del procedimiento elegido es suficiente para correr el riesgo que conlleva. El tiempo es una limitación dado que muchas toxinas se absorben rápidamente en el estómago. Con la excepción del carbón activado administrado por vía oral (v. carbón activado), el procedimiento de descontaminación después de la absorción del fármaco supone un riesgo para el paciente sin ningún beneficio potencial. En general, la mayoría de los productos líquidos se absorben casi completamente en los 30-45 minutos siguientes a su ingestión y la mayoría de las formas sólidas en un plazo de 1-2 horas. Cuando una gran sobredosis incluya formas posológicas sólidas (comprimidos, comprimidos que contengan polvo), la absorción intestinal completa puede retrasarse hasta 3-6 horas, y en los fármacos o toxinas con propiedades anticolinérgicas (enlentecimiento intestinal), la absorción puede retrasarse hasta 8-12 horas. Algunos fármacos pueden provocar la formación de bezoar, aspecto que también debe considerarse en el planteamiento de la descontaminación inicial del paciente y los planes de tratamiento (tabla 58-8). Aunque los bezoares son raros, se sospechará un bezoar cuando un paciente presente síntomas días después de la resolución completa aparente de los síntomas acompañantes.

**Carbón activado.** La administración oral de carbón activado es un medio eficaz para reducir o prevenir la absorción intestinal de algunos fármacos y toxinas, así como potenciar la eliminación de fármacos ya absorbidos y presentes en la circulación sistémica. El carbón activo está preparado especialmente para tener un área de superficie de adsorción muy grande. Muchas toxinas, aunque no todas, se absorben en su superficie, evitando la absorción del tubo digestivo. *Algunas toxinas, como los metales pesados, el hierro, el litio, los hidrocarburos, el cianuro y los alcoholes de bajo peso molecular no se unen de forma significativa al carbón.*

Normalmente se administra una dosis de 10-50 g (=1 g/kg) a los niños y 50-100 g a adolescentes o adultos. En la práctica, la dosis habitual

administrada a un niño constituye la dosis máxima tolerada. Deben mantenerse los reflejos de las vías respiratorias o protegerse éstas mediante intubación endotraqueal.

El carbón activado está disponible en el mercado en muchas formas y suele mezclarse como jarabe disuelto en agua o en una solución de sorbitol, un laxante. Para mejorar su sabor, puede añadirse un saborizante, pero esto rara vez mejora la aceptación en los niños más pequeños. Los laxantes se usarán sólo con la primera dosis de carbón para evitar una pérdida importante de líquidos y la deshidratación. Aproximadamente el 25% de los pacientes que recibieron carbón activado experimenta un episodio de vómitos. En algunas ocasiones se produce aspiración pulmonar del carbón activado. No existen pruebas de que la aspiración del carbón activado sea más grave que la del contenido gástrico aislado. Cuando el carbón se administra con una sonda gástrica, se debe confirmar su colocación meticulosamente antes de introducir el carbón ya que su instilación directa en los pulmones conlleva efectos desastrosos.

Algunos toxicólogos recomiendan el uso de dosis repetidas de carbón activado (una dosis cada 2-4 h) en los pacientes hospitalizados por intoxicación, con dosis de aproximadamente 0,25-0,50 g/kg cada 2-4 horas o cada hora a una velocidad de alrededor de 0,25 g/kg durante 24 horas siempre que los ruidos intestinales estén presentes debido al riesgo de estreñimiento o impactación intestinal. El principal beneficio del carbón activado oral en el tratamiento de la intoxicación grave es su efecto de aumento de la eliminación (sistémica) de las toxinas ya presentes en el organismo por éste.

Se introducirá una sonda nasogástrica para la instilación de carbón si el niño no se traga voluntariamente el jarabe o no puede protegerse las vías respiratorias debido al riesgo de aspirado. Si el paciente no puede tolerar una dosis en bolo de carbón activado mediante la sonda nasogástrica, la dosis de carbón puede administrarse en un goteo de administración continua (=0,25 g/kg/h).

**Laxantes.** Los laxantes se han utilizado junto con el carbón activado para acelerar la liberación del complejo carbón-toxina, aunque no hay pruebas de que esto resulte útil. No es necesario administrar laxantes con cada dosis de carbón activado y sólo deben administrarse cuando sea necesario. Los laxantes más empleados son el sorbitol (dosis máxima 1 g/kg), el sulfato de magnesio (dosis máxima 250 mg/kg) y el citrato de magnesio (dosis máxima 250 ml/kg). Estos productos deben emplearse con cuidado en los niños pequeños debido al riesgo de deshidratación y desequilibrio electrolítico.

TABLA 58-8. Medicaciones habituales implicadas en la formación de bezoares

|   |
|---|
| <b>ANTIÁCIDOS</b>                         |
| Hidróxido de aluminio                     |
| <b>LAXANTES FORMADORES DE MASA</b>        |
| Laxantes combinados (p. ej., Perdiem)     |
| Psyllium                                  |
| <b>PRODUCTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA</b> |
| Nifedipino                                |
| Procainamida                              |
| Verapamilo                                |
| <b>RESINAS DE INTERCAMBIO DE IONES</b>    |
| Sulfonato sódico de poliestireno          |
| Sulfonato calcico de poliestireno         |
| <b>VITAMINAS Y PRODUCTOS NATURALES</b>    |
| Ácido ascórbico                           |
| Sulfato ferroso                           |
| Lecitina                                  |
| <b>OTRAS MEDICACIONES</b>                 |
| Carbamazepina                             |
| Colesti ramina                            |
| Aspirina con cubierta entérica            |
| Litio                                     |
| Ácido salicílico                          |
| Sucralfato                                |

**Irrigación intestinal total.** La irrigación intestinal total (IIT) implica la instilación de grandes volúmenes (30 ml/kg/h) de una solución electrolítica de polietilenglicol no absorbido en el estómago (p. ej., Colyte, GoLYTELY) para limpiar todo el tubo digestivo. Esta técnica se ha utilizado con éxito para eliminar productos de absorción lenta, como el hierro o preparados de liberación prolongada, así como cuerpos extraños, como recipientes de drogas (bolsas de droga). La irrigación intestinal puede combinarse, si es necesario, con la administración de carbón activado, si procede (bolsas de cocaína en el cuerpo). Debe usarse con precaución en niños pequeños, por el posible desequilibrio hidroelectrolítico.

**Aumento de la eliminación.** El aumento de la excreción sólo es útil para algunos tóxicos. Las técnicas de diálisis no ayudan en el caso de fármacos que están intensamente unidos a las proteínas o cuyos volúmenes de distribución son elevados. Además, estas técnicas son invasivas y con riesgo. En el caso de productos muy específicos pueden usarse determinados métodos.

**Emesis.** El emético que se utilizaba en el pasado era el jarabe de ipecacuana, que contiene dos alcaloides eméticos que actúan tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en el aparato digestivo para desencadenar el vómito. La emesis suele comenzar a los 20-30 minutos de la administración y se consiguen los vómitos en el 90-95% de los casos. Generalmente se producen varios episodios de vómitos a lo largo de 1-2 horas. La dosis recomendada es de 10 ml en los lactantes de 6 a 12 meses, 15-30 ml en los niños de 1-12 años y 30 ml en los niños mayores y los adultos. La ipecacuana no debe emplearse en los lactantes menores de 6 meses puesto que los lactantes tienen un riesgo mucho mayor de aspirarlo. Debe ir seguida de al menos 250 ml de agua u otro líquido transparente, aunque el volumen final real depende de la edad y del niño.

**No se recomienda el uso de jarabe de ipecacuana de forma sistemática.** La emesis con jarabe de ipecacuana elimina alrededor de una tercera parte del contenido del estómago. Debido al retraso en comenzar la emesis y a sus escasos resultados, no debe usarse como tratamiento general de las ingestiones. La emesis provocada por la ipecacuana está contraindicada en caso de ingestión de cáusticos, hidrocarburos y otros productos que probablemente originen el comienzo rápido de síntomas del SNC o cardiovasculares. Se ha observado el abuso de ipecacuana y toxicidad cardíaca en algunos adolescentes con bulimia (v. cap. 27).

**Lavado gástrico.** Esta técnica consiste en introducir una sonda en el estómago para aspirar el contenido, seguido posteriormente del lavado con alícuotas de líquido, generalmente suero salino. Aunque el lavado gástrico se ha utilizado de forma generalizada durante muchos años, no hay datos objetivos que prueben o confirmen su eficacia clínicamente significativa, principalmente en los niños, en quienes normalmente sólo pueden emplearse sondas de calibre pequeño. Es un proceso lento e, incluso en las mejores circunstancias, sólo elimina una parte del contenido gástrico. Únicamente debe utilizarse en niños mayores y posiblemente en determinadas situaciones (hierro, bloqueantes de los canales del calcio, anlidrepsivos tricíclicos, litio). Si se va a realizar un lavado gástrico, la instilación repetida y la retirada de pequeños volúmenes de la solución de lavado suele tolerarse mejor, con un menor riesgo de aspirado. Las vías respiratorias siempre tienen que estar protegidas.

**Diuresis.** Para la mayoría de los tóxicos, la depuración renal no es proporcional al volumen urinario; por consiguiente, la diuresis o la diuresis «forzada» por sí sola no aumenta la eliminación. La elevación del pH urinario con bicarbonato sódico por vía intravenosa mejora la eliminación de ácidos débiles, como salicilatos o fenobarbital. Por otra parte, la acidificación de la orina para aumentar la eliminación de las bases débiles, como anfetamina y fenciclidina, normalmente carece de utilidad clínica. Pese a las teóricas ventajas de esta estrategia terapéutica, la necesidad de vigilar estrechamente el equilibrio de líquidos, junto con la necesidad de alterar el pH sistémico para modificar el pH de la orina, limitan el uso de esta maniobra terapéutica a casos muy raros.

**Diálisis.** La hemodiálisis y la diálisis peritoneal se han utilizado con éxito para tratar intoxicaciones por ciertas sustancias. Aunque la hemodiálisis suele ser más eficaz para eliminar tóxicos, la diálisis peritoneal es más fácil de aplicar en los niños pequeños y puede ser suficiente. Pocos fármacos y toxinas son eliminados por la diálisis en cantidades suficientes para justificar los riesgos y la dificultad de la técnica. Entre los productos tóxicos en los que la diálisis puede resultar útil se encuentran los alcoholes, el metanol, el etilenglicol y las ingestiones sintomáticas importantes de salicilatos, teofilina o litio.

**Hemoperfusión.** La hemoperfusión es una técnica de diálisis en la que la sangre pasa a través de una columna de carbón activado o de resina. Se ha utilizado con éxito para tratar ingestiones importantes de salicilatos, teofilina y algunos otros productos determinados. Rara vez se aplica en los niños pequeños debido a los riesgos que conlleva su uso.

**ESTUDIO ANALÍTICO.** En algunas intoxicaciones (salicilatos, anticonvulsivantes, paracetamol, hierro, digoxina, metanol, litio, teofilina, etilenglicol, monóxido de carbono), las concentraciones sanguíneas son esenciales para confirmar el diagnóstico y definir el plan terapéutico. Para la mayoría de los tóxicos, no se pueden realizar determinaciones cualitativas ni es probable que modifiquen el tratamiento. Así sucede, por ejemplo, en caso de toxicidad por opiáceos, en la que el tratamiento definitivo se basa en los síntomas y no en las concentraciones sanguíneas, o por cianuro, en la que el tratamiento debe iniciarse rápidamente y supondría un retraso inaceptable que el clínico tuviese que esperar a la confirmación analítica. Los «análisis de drogas» cualitativamente completos son muy variables en cuanto a su capacidad para detectar toxinas y generalmente aportan poca información, sobre todo si se conoce el producto implicado y los síntomas del paciente son compatibles (v. tablas 58-3 a 58-5). Si se solicita un análisis de drogas, es importante saber cuáles son las que identifica la prueba, puesto que los componentes que se buscan en este análisis de tóxicos varían según el hospital. Aunque estos análisis pueden realizarse en cualquier líquido corporal, generalmente la orina es la mejor muestra ya que el tóxico o el metabolito está concentrado en la orina. El mejor rendimiento del laboratorio se logra consultando el caso con un centro de toxicología, con médicos toxicólogos o con técnicos de laboratorio, y proporcionando las muestras apropiadas y los datos clínicos pertinentes para que las pruebas sean las más adecuadas y puedan interpretarse correctamente.

## COMPUESTOS SELECCIONADOS QUE SUELEN ESTAR IMPLICADOS EN LAS INTOXICACIONES EN PEDIATRÍA

**PARACETAMOL.** El paracetamol constituye el analgésico y antipirético más utilizado en pediatría, debido en parte a la relación confirmada entre el síndrome de Reye y los salicilatos. Por consiguiente, el paracetamol, disponible en numerosas formulaciones y distintas concentraciones, es habitual en los hogares, donde puede ser ingerido de forma accidental por los niños pequeños (comprimidos masticables de buen sabor) o como una sobredosis intencionada por los adolescentes y adultos. La intoxicación por paracetamol es una causa frecuente de fallo hepático agudo en adolescentes y adultos.

**Fisiopatología.** La toxicidad del paracetamol se debe a la formación de un metabolito intermedio muy reactivo, A-acetil-p-benzoquinonimina (NAPQI). Cuando se administran dosis terapéuticas, sólo una pequeña cantidad (4%) es metabolizada por la enzima CYP2E1 del citocromo hepático P450 a NAPQI, la cual se conjuga rápidamente con glutatión para formar un conjugado inocuo de ácido mercaptúrico. Cuando los depósitos de glutatión hepático se reducen a menos del 70% de su valor normal, el metabolito NAPQI se puede combinar con macromoléculas y producir daño hepático. En general, se considera que la dosis tóxica aguda de paracetamol es superior a 200 mg/kg en los niños menores de 12 años. Una ingestión única de más de 7,5 g se considera que es la dosis tóxica mínima en adolescentes y adultos. El consumo continuado de paracetamol en dosis superiores a las recomendadas (>60 mg/kg/día en días consecutivos) puede producir daño o insuficiencia hepática en algunos niños. Hay que advertir a los padres de que sigan cuidadosamente las recomendaciones posológicas del fabricante y que sean conscientes de la disponibilidad de formulaciones de liberación sostenida y de su presencia en productos con asociaciones.

Es poco probable que los niños menores de 6 años presenten una toxicidad importante tras una ingestión aislada incluso de dosis relativamente elevadas de paracetamol. En todos los niños con una ingestión importante se debe medir la concentración plasmática de paracetamol y administrar tratamiento con /V-acetilcisteína (NAC) si la cifra cae dentro del intervalo tóxico del nomograma (fig. 58-1). En lactantes cuya ingesta alimentaria se haya visto afectada por el trastorno intestinal concomitante.

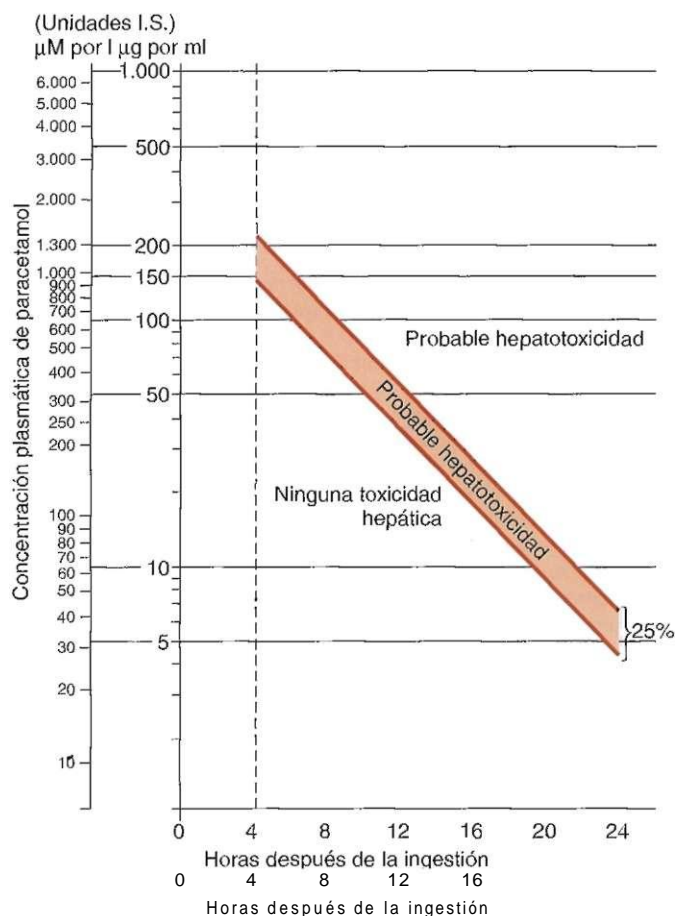


Figura 58-1. Nomograma de Rumack-Matthew para la intoxicación por paracetamol, representación gráfica logarítmica de las concentraciones plasmáticas de paracetamol frente al tiempo. Precauciones para el uso de este gráfico: (1) Las coordenadas de tiempo se refiere al tiempo después de la ingestión. (2) Las concentraciones séricas obtenidas antes de 4 horas puede que no representen las concentraciones máximas. (3) El gráfico debe usarse sólo en relación con una sola ingestión aguda. Este nomograma carece de utilidad para exposiciones crónicas y no se ha validado su uso tras ingestiones de productos de liberación prolongada de paracetamol. (4) La línea continua inferior un 25% por debajo del nomograma estándar se incluye para dar cabida a posibles errores en los análisis de paracetamol en plasma y el tiempo estimado desde la ingestión de una sobredosis. (De Rumack BH, Hess AJ [editores]: Poisindex. Denver, Micromedix, 1995. Adaptada de Rumack BH, Matthew H: Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55: 871-876.)

tante y cuyos depósitos hepáticos de glutatión sean subóptimos, el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol puede ser posiblemente mayor. La incidencia de concentraciones plasmáticas tóxicas después de la ingestión es más alta en los adolescentes que en los niños y las exposiciones suelen estar relacionadas con una sobredosis intencionada. La ingestión crónica de alcohol aumenta el riesgo de hepatotoxicidad por paracetamol. Incluso si tiene lugar un caso de hepatotoxicidad grave, la mortalidad es inferior al 0,5%, lo que refleja la seguridad y la eficacia del tratamiento con el antídoto NAC. Los pacientes graves pueden necesitar un trasplante hepático (v. cap. 365).

**Manifestaciones clínicas y analíticas.** En caso de no recibir tratamiento, los pacientes con una sobredosis aguda pasan por cuatro estadios de toxicidad (tabla 58-9). Dado que los síntomas iniciales son inespecíficos, los médicos pueden errar el diagnóstico de ingestión sin una buena anamnesis o un alto índice de sospecha. Cuando se sospecha un consumo tóxico, debe medirse la concentración plasmática de paracetamol a partir de las 4 horas de la ingestión. Las mediciones efectuadas antes de las 4 horas pueden ser útiles para determinar si se ha producido ingestión, pero no pueden emplearse para determinar la gravedad de una sobredosis. La concentración plasmática se representará gráficamente en el nomograma de Rumack-Matthew (v. fig. 58-1) para determinar si está indicado el empleo del antídoto. El nomograma sólo debe utilizarse para evaluar el riesgo tras una exposición aguda a productos

habituales. La capacidad de predicción del nomograma no se aplica a las concentraciones plasmáticas de paracetamol que se obtienen tras el uso de formulaciones de liberación sostenida, y las ingestiones están relacionadas con exposiciones repetidas durante muchos días. La capacidad de predicción del nomograma puede que no siempre llegue a los pacientes que se considere que tienen menores depósitos de glutatión (malnutrición, enfermedad prolongada). Deben obtenerse un mínimo de dos concentraciones plasmáticas de paracetamol de los pacientes que hayan ingerido un preparado de liberación sostenida; la primera al menos 4 horas después de la exposición y una segunda muestra 4-6 horas después de la primera. Si en cualquier momento la concentración plasmática de paracetamol supera al valor del tratamiento del nomograma de Rumack-Matthew, el paciente debe recibir tratamiento con el antídoto NAC. Esta estrategia es conservadora, y se requieren más datos para definir una estrategia óptima para tratar a los pacientes que tomen formulaciones de liberación sostenida, así como a los que tomen dosis elevadas durante varios días seguidos. Sopesando la toxicidad real relacionada con la intoxicación por paracetamol frente al riesgo definitivo del tratamiento con un antídoto muy seguro, el planteamiento conservador es administrar tratamiento si se sospecha toxicidad, pese a la representación de la concentración plasmática en el nomograma de tratamiento (v. fig. 58-1). Estas concentraciones plasmáticas de paracetamol son más útiles para los pacientes asintomáticos; los pacientes sintomáticos requieren un tratamiento adaptado a sus necesidades específicas. Los estudios de función hepática, que incluyen enzimas, bilirrubina y tiempo de protrombina, han de vigilarse diariamente en todos los pacientes con concentraciones de paracetamol que figuran en el intervalo tóxico del nomograma.

**Tratamiento.** Después de una sobredosis aguda importante, cuando se determine la necesidad de administrar un antídoto, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible, entre 1 y 2 horas después de la ingestión. El antídoto para la intoxicación por paracetamol es la NAC, que actúa como un precursor de la síntesis de glutatión en el hígado, de modo que repone los depósitos del mismo y evita la reacción de NAP-QI con los hepatocitos. El tratamiento con NAC es más eficaz cuando se inicia lo antes posible tras la intoxicación (antes de 8 horas), aunque en los casos graves también resulta útil si se inicia a las 24-36 horas de la ingestión. Hay que señalar que la administración de NAC no tiene ningún efecto en la concentración plasmática de paracetamol o la eliminación del fármaco del organismo. En las sobredosis agudas, sobre todo en pacientes que tomen preparados de liberación sostenida o ingesta conjunta con fármacos que reducen el tránsito gastrointestinal, puede considerarse la administración oral de carbón activado. El grado de unión del carbón activado al NAC administrado por vía oral (<30%) sigue siendo una cuestión polémica, aunque la mayoría de las autoridades administra la misma dosis oral de NAC (140 mg de NAC/kg como dosis de carga oral + 70 mg NAC oral/kg cada 4 horas, con un total de 17 dosis), independientemente de si se ha administrado carbón activado oral). La NAC es una sustancia de mal sabor e irrita el aparato digestivo, por lo que debe diluirse al 5% con gaseosa o zumo de frutas para disminuir los vómitos. Pueden utilizarse antieméticos (ondansetron) para controlar los vómitos o puede administrarse la NAC con una sonda directamente en el estómago o el intestino superior. Hay

TABLA 58-9. Estadios en la evolución clínica de la intoxicación por paracetamol

| Estadio | Tiempo tras la ingestión | Características  |
|---------|--------------------------|--|
| I       | 1/2-24 h                 | Anorexia, náuseas, vómitos, malestar general, palidez, diaforesis  |
| II      | 24-48 h                  | Desaparición de los anteriores; dolor y sensibilidad en hipocondrio derecho; elevación de bilirrubina, tiempo de protrombina y enzimas hepáticas; oliguria |
| III     | 72-96 h                  | Alcanzan su concentración máxima las alteraciones hepáticas; pueden reaparecer anorexia, náuseas, vómitos, malestar general                                |
| IV      | 4 días-2 semanas         | Resolución de la disfunción hepática o insuficiencia hepática completa   |



también un preparado intravenoso de NAC en EE.UU., donde fue autorizado por la FDA para administración por vía intravenosa en las 8-10 horas siguientes a la ingestión de una cantidad potencialmente hepatotóxica de paracetamol. Con la formulación i.v., se administra mediante infusión una dosis i.v. de carga inicial de 150 mg/kg durante 15-60 min, seguida de una dosis de mantenimiento inicial de 50 mg/kg en infusión durante 4 horas, seguida de una infusión de 100 mg/kg durante 16 horas. Las reacciones anafilatoideas pueden reducirse al mínimo con una infusión durante 60 minutos. Los médicos han de consultar con un médico toxicólogo o un centro de toxicología regional en caso de exposición subaguda o crónica, productos de liberación retardada o ingestiones concomitantes, como ya se ha mencionado; el nomograma de Rumack-Matthew no siempre resulta útil para adoptar decisiones en estos casos.

**SALICILATOS.** La incidencia de intoxicación por salicilatos es baja, sobre todo en los niños pequeños, debido a que el uso de otros antipiréticos ha aumentado en un esfuerzo por evitar el síndrome de Reye. La toxicidad por salicilatos todavía debe tenerse en consideración tanto en situaciones terapéuticas como en casos de sobredosis aguda. Debido al uso habitual de la aspirina infantil por padres y abuelos como profilaxis cardiovascular hace que este medicamento esté en muchos hogares y pueda provocar intoxicaciones accidentales. El metilsalicilato es el principio activo del aceite de gaulteria, un componente habitual de los rubefacientes. Cada gramo de metilsalicilato contiene el equivalente a 1,5 g de salicilato, destacando el riesgo de síntomas moderados o graves relacionados con lo que podría considerarse una pequeña cantidad de medicaciones para frías o tópicos deportivos sin receta.

**Fitopatología.** Los salicilatos afectan directa o indirectamente a la mayoría de los sistemas orgánicos al desacoplar la fosforilación oxidativa, lo que inhibe las enzimas del ciclo de Krebs y la síntesis de aminoácidos. En consecuencia, aparecen diversas anomalías metabólicas complejas. Asimismo, los salicilatos disminuyen la adhesividad plaquetaria e incrementan la permeabilidad capilar pulmonar. La dosis tóxica aguda se considera generalmente superior a 150 mg/kg para los síntomas leves y superior a 300-500 mg/kg para las intoxicaciones moderadas o graves.

**Manifestaciones clínicas y analíticas.** El cuadro clínico tras una intoxicación aguda difiere significativamente de la toxicidad crónica. La toxicidad crónica provoca signos y síntomas que pueden atribuirse fácilmente a otras causas, tales como gripe u otras enfermedades febriles. Los niños pequeños son más sensibles a los efectos tóxicos porque tienen menos capacidad para neutralizar la carga ácida producida por los salicilatos.

Después de una ingestión aguda de salicilatos, aparecen náuseas y vómitos secundarios a la irritación gástrica. Los salicilatos estimulan directamente el centro respiratorio, lo que origina hiperventilación e hiperventilación. El aumento de la frecuencia respiratoria causa una **alcalosis respiratoria** con alcaluria compensadora. El potasio y el bicarbonato sódico son excretados por la orina; sin embargo, inmediatamente tras la exposición, la potasemia puede estar en el intervalo normal. Cuando se ha perdido suficiente potasio a través de los riñones, se produce un intercambio de iones potasio por iones hidrógeno y la orina se torna relativamente ácida. Esta «aciduria paradójica» aparece en presencia de una alcalosis respiratoria continuada. En último término surge deshidratación y **acidosis metabólica** progresiva, debido a la acumulación de ácido láctico y otros metabolitos ácidos. Los pacientes con intoxicaciones graves tienen una deshidratación superior al 5-10%. En caso de intoxicación crónica por salicilatos suele haber acidosis metabólica.

Las alteraciones en el SNC son un signo importante de toxicidad grave. Agitación, inquietud y confusión son frecuentes en los niños. El coma puede desarrollarse secundariamente al edema cerebral. En muchos casos graves puede aparecer edema o hemorragia pulmonar. También se ha observado hiperglucemia (aguda) o hipoglucemia (crónica), sobre todo en los lactantes. La hepatotoxicidad ocurre tras una exposición crónica o ingestiones agudas prolongadas. La muerte puede sobrevenir por edema pulmonar e insuficiencia respiratoria, edema cerebral, hemorragia, trastornos electrolíticos graves o colapso cardiovascular. También puede aparecer hiperpirexia,

Se deben vigilar las concentraciones séricas de salicilato (inicialmente 4 horas después de la ingestión y luego cada 3-4 horas) para evaluar la

absorción continuada o el deterioro de la excreción. Los pacientes con concentraciones séricas mayores de 20 mg/dl, tras una ingestión aguda, tienen que someterse a observación y monitorización. Las cifras por encima de 70-100 mg/dl pueden producir efectos potencialmente mortales. **Los niveles plasmáticos no siempre están relacionados con una toxicidad clínica.** El nomograma de Done tiene poca utilidad y ya no se utiliza. Los pacientes con toxicidad crónica por salicilatos pueden tener concentraciones dentro del intervalo terapéutico (10-20 mg/dl). La concentración de salicilatos se caracteriza por propiedades de Michaelis-Menten no lineales, siendo la eliminación del fármaco por el organismo saturable. Cabe esperar un aumento desproporcionado de la concentración sérica de salicilato, y lo que es más importante, una eliminación lenta y desproporcionada del fármaco del organismo, sobre todo en las sobredosis, por lo que debe adaptarse el plan de tratamiento en consecuencia.

El pH y el volumen urinario deben medirse cada hora en todos los niños intoxicados gravemente. También se han de controlar a intervalos regulares el pH plasmático, la glucosa, el potasio y otros electrolitos. En todos los pacientes con intoxicaciones graves se deben realizar pruebas de coagulación y función hepática.

**Tratamiento.** Cuando se atiende al paciente poco después de la ingestión aguda, en el tratamiento inicial se incluirá la descontaminación gástrica, preferiblemente con carbón activado. A veces, los comprimidos de salicilatos pueden formar bezoares, lo que puede sospecharse cuando las concentraciones séricas de salicilato continúan elevándose varias horas después de la ingestión o están elevadas persistentemente. La descontaminación gástrica no suele ser útil en caso de intoxicación crónica.

El tratamiento inicial se centra en la rehidratación y la corrección de las alteraciones electrolíticas (v. cap. 52). Si los síntomas están presentes desde cierto tiempo después de la ingestión aguda o si se trata de una intoxicación crónica, puede ser necesario administrar grandes cantidades de potasio y bicarbonato, ya que pueden estar agotados los depósitos orgánicos de estos electrolitos.

En las sobredosis, la excreción urinaria de los salicilatos no metabolizados es una vía de eliminación importante. La eliminación urinaria depende en parte del pH de la orina. Dado que la acidosis metabólica origina una orina más ácida, el porcentaje de salicilatos que queda en forma no ionizada es mayor, el cual es reabsorbido con éxito. La eliminación urinaria de los salicilatos puede aumentarse mediante «atrapamiento aniónico», es decir, incrementando el pH de la orina para convertir una mayor cantidad de salicilatos a la forma ionizada y que sea así eliminada por la orina. Cada elevación de 1 unidad del pH urinario aumenta 4 veces la eliminación urinaria del salicilato. Por tanto, el pH urinario debe elevarse al menos hasta 7,0-7,5 mediante bicarbonato i.v. El cambio del salicilato a la forma ionizada también sirve para incrementar la penetración en el SNC debido a que los fármacos no ionizados generalmente cruzan mejor la barrera hematoencefálica. Puede resultar difícil alcalinizar la orina sin reponer debidamente los depósitos tisulares de potasio. No debe utilizarse acetazolamida para la alcalinización urinaria.

En los casos graves de intoxicación por salicilatos puede precisarse diálisis, tanto para eliminar los salicilatos como para corregir los trastornos electrolíticos. Hay una serie de indicaciones para la eliminación extracorpórea como son: concentraciones séricas mayores de 90 mg/dl, alteraciones neurológicas (reducción del nivel de conciencia o dificultades para controlar las convulsiones), inestabilidad respiratoria o cardiovascular, acidosis metabólica refractaria, hipopotasemia grave e insuficiencia renal. Es preferible la hemodiálisis a la diálisis peritoneal o la hemoperfusión con carbón. Las dosis repetidas de carbón activado pueden ayudar a potenciar la eliminación de los salicilatos del organismo. La diálisis puede ser eficaz para corregir o mantener el equilibrio de líquidos y electrolitos del paciente.

**IBUPROFENO Y OTROS FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.** El ibuprofeno y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) intervienen en un número cada vez mayor de casos de sobredosis accidentales e intencionadas debido a su amplia distribución y su utilización habitual como analgésico y antipirético; especialmente, el ibuprofeno se usa como antipirético en pediatría. Afortunadamente, los efectos secundarios tras la sobredosis con AINE son raros.

**Fisiopatología.** Estos fármacos inhiben la síntesis de prostaglandinas inhibiendo la actividad de la ciclooxigenasa, la principal enzima responsable de la biosíntesis de prostaglandinas y algunos otros auto-coídeos. Esta interrupción produce los efectos secundarios descritos con las dosis terapéuticas, como irritación digestiva, disminución del flujo sanguíneo renal y alteración de la función plaquetaria. Se han desarrollado análogos de los AINE que son más específicos para la forma inducible de COX (la isoforma COX-2) que la forma constitutiva, la isoforma COX-1. El objetivo con estos fármacos es llevar al mínimo o reducir la aparición de efectos secundarios relacionados con el tratamiento. La sobredosis de los inhibidores de la COX-2 más selectivos (celecoxib) no se trata de forma distinta que para los inhibidores no específicos de COX (ibuprofeno) debido a que a dosis más elevadas, los compuestos selectivos de COX-2 pierden su selectividad de inhibición de COX. El ibuprofeno, el principal AINE utilizado en pediatría, se tolera bien, incluso después de sobredosis. Los niños que ingieren dosis agudas inferiores a 100 mg/kg rara vez experimentan efectos tóxicos, mientras que dosis superiores a 400 mg/kg pueden originar efectos más graves, como bradicardia, alteración de la función hepática, convulsiones y coma.

**Manifestaciones clínicas y analíticas.** Los síntomas suelen aparecer dentro de las 4-6 h posteriores a la ingestión y se resuelven en 24 h. Las manifestaciones iniciales más habituales consisten en náuseas, vómitos y dolor epigástrico, seguidos de somnolencia, letargo y ataxia. La acidosis metabólica con hiato aniónico, el coma, la apnea transitoria, la insuficiencia renal, la hipotensión y las convulsiones pueden aparecer con las grandes sobredosis, pero son raras. Otros efectos descritos son nistagmo, diplopía, cefalea, acúlenos e hipoacusia transitoria. Después de la ingestión de dosis elevadas es necesario monitorizar la función renal y el equilibrio acidobásico.

**Tratamiento.** Un buen tratamiento de soporte es fundamental para el tratamiento de la sobredosis o la intoxicación aguda por AINE, ya que no existe un antídoto específico para esta clase de fármacos. La emesis tiene escasos beneficios, pero puede administrarse carbón activado. Los métodos de eliminación extracorpórea no se han valorado adecuadamente y no se recomiendan, especialmente considerando el amplio grado de unión de cada uno de estos análogos a las proteínas plasmáticas.

**ANTIdepRESIVOS: TRICÍCLICOS Y FÁRMACOS MODULADORES DE LA SEROTONINA.** Los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son las dos clases principales de antidepresivos con importancia toxicológica (v. cap. 25). Entre los antidepresivos tricíclicos figuran amitriptilina, nortriptilina e imipramina, entre otros. Los ISRS incluyen fluoxetina, sertralina, paroxetina y citalopram. Los antidepresivos no selectivos por la serotonina, normalmente denominados *inhibidores no selectivos de la recaptación de serotonina (INSRS)* son venlafaxina, bupropión, duloxetina, mirtazapina y nefazodona.

#### Antidepresivos tricíclicos

**FISIOPATOLOGÍA.** Estos fármacos bloquean la recaptación neuronal de noradrenalina, serotonina y dopamina tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. También producen grados variables de sedación, alfabloqueo y efectos anticolinérgicos. La inhibición de los canales rápidos del sodio en el miocardio conduce al desarrollo de arritmias cardíacas y depresión miocárdica.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS.** Los sistemas orgánicos afectados principalmente son el SNC y el sistema cardiovascular. Los síntomas pueden aparecer ya a los 30 minutos de la ingestión, pero los más graves suelen hacerlo en las 6 horas siguientes. En caso de una ingestión masiva, los síntomas del paciente pueden retrasarse (más de 6-8 + horas), lo que refleja las propiedades anticolinérgicas de los ATC en el enlentecimiento del vaciado gástrico y la motilidad intestinal. El patrón de toxicidad en los niños es algo diferente del descrito en los adolescentes y adultos, ya que en los niños son más frecuentes los efectos del SNC que los cardiovasculares. La somnolencia, el letargo o el coma se describen incluso en un 30% de los casos pediátricos. Cuando aparece el coma, generalmente se resuelve en unas pocas horas, si bien puede durar más de 24 h. Las convulsiones pueden presentarse en el 15% de los casos y sin previo aviso; suelen ser breves y ceden sin tratamiento. Con concentraciones sangui-

neas de ATC análogas, la toxicidad es significativamente mayor en los adolescentes que en los niños pequeños.

La taquicardia, probablemente secundaria a las acciones anticolinérgicas de los ATC, es el efecto cardiovascular más frecuente, pero no suele afectar a la presión arterial. A veces, puede observarse hipertensión arterial poco después de la ingestión, aunque no suele precisar tratamiento. La hipotensión es rara, pero es un signo de mal pronóstico. Otras manifestaciones cardíacas consisten en ralentización de la conducción miocárdica, extrasístoles ventriculares multifocales y taquicardia ventricular o fibrilación. Además de la ampliación de los complejos QRS, se produce una prolongación de QT con aplanamiento o inversión de la onda T, descenso del segmento ST, bloqueo de rama derecha y bloqueo cardíaco completo.

Puede aparecer hipoventilación con parada respiratoria de forma inesperada. Otros efectos descritos son hipertermia, movimientos coreiformes, agitación y espasmos. Asimismo, puede presentarse un síndrome anticolinérgico, que incluye midriasis, desorientación, alucinaciones, retención urinaria y disminución de los ruidos intestinales.

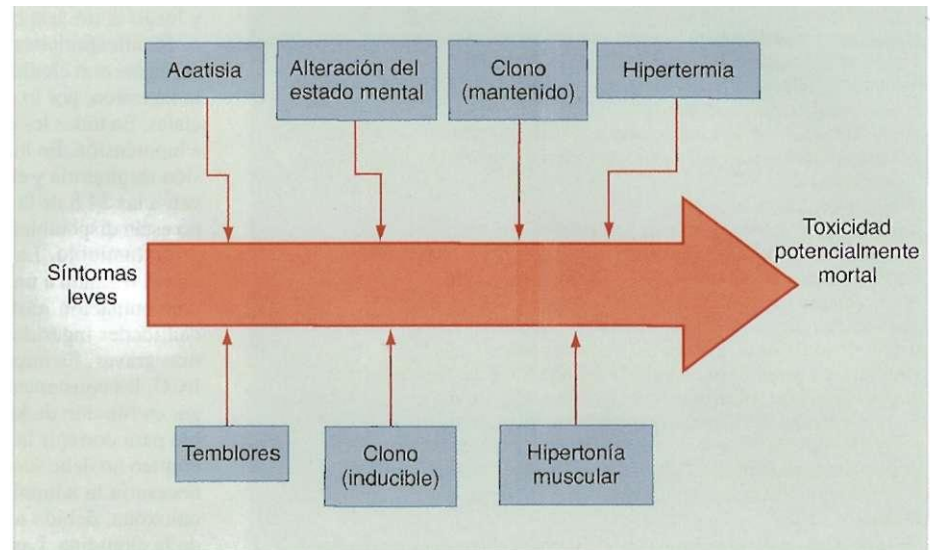
Se debe monitorizar estrechamente el electrocardiograma (ECG), con vigilancia de la ampliación del QRS y la prolongación de QT y QTc. La duración del QRS y la desviación del eje, así como el nivel de conciencia, se han recomendado como factores predictivos de la posible toxicidad. Sin embargo, las alteraciones del ECG no son factores predictivos de toxicidad útiles en los niños pequeños debido a sus variaciones normales. Las concentraciones sanguíneas de ATC no ayudan a valorar o predecir la gravedad de la exposición, pero sí a establecer el diagnóstico o evaluar la velocidad de eliminación de los ATC del organismo con el tratamiento.

**TRATAMIENTO.** Una vez instauradas las medidas de soporte vital, incluida la intubación endotraqueal si está indicada, los esfuerzos deben dirigirse a evitar la absorción. La emesis está contraindicada dado el peligro de aspiración de los vómitos tras el comienzo de la depresión del SNC (pérdida del reflejo del vómito) o las convulsiones. Debe administrarse carbón activado. Debido a los efectos de los ATC en el enlentecimiento de la motilidad intestinal, pueden administrarse más dosis de carbón activado, a intervalos de 4 horas, junto con un laxante (sorbitol), si es necesario, según la situación de la motilidad intestinal del paciente. Para prevenir y tratar las arritmias se administra bicarbonato sódico i.v. en dosis suficientes para conseguir que el pH del suero se sitúe en 7,45-7,50. El bicarbonato sódico por vía intravenosa es uno de los tratamientos más eficaces para tratar o prevenir una reducción provocada por los ATC en la conducción cardíaca, debiendo considerarse en todos los pacientes expuestos a ATC con estas alteraciones en el ECG. La lidocaína se emplea para tratar las arritmias que no responden a la alcalinización del suero. No deben usarse quinidina ni procainamida o productos similares porque disminuyen aún más la conducción cardíaca. La hipotensión puede responder al tratamiento habitual con líquidos, aunque puede ser necesario algún vasopresor, como noradrenalina. La hipotensión grave y rebelde al tratamiento es un signo de mal pronóstico. La hipertensión arterial suele ser pasajera y no precisa tratamiento. Cuando es necesario tratar las convulsiones, éstas suelen responder a las benzodiazepinas. La fisostigmina, considerada en otro tiempo el «antídoto» para la toxicidad por ATC, es un fármaco peligroso que puede causar convulsiones y arritmias y no debe utilizarse. La eliminación extracorpórea no resulta útil debido a los grandes volúmenes de distribución y al alto grado de unión de los ATC a las proteínas plasmáticas. El carbón activado oral y posiblemente las dosis repetidas de éste pueden ser eficaces para potenciar la eliminación del organismo tras sobredosis muy grandes, aunque pocos datos indican esta estrategia.

Los niños asintomáticos deben vigilarse y se ha de monitorizar el ECG durante al menos 6 h después de la exposición. Si aparecen manifestaciones de toxicidad, como un intervalo QRS > 100 mseg, defectos de conducción, alteración del estado mental, hipotensión o hipoventilación, se ingresará al paciente para mantener la monitorización durante 24 h en una unidad de cuidados intensivos. Sólo deben ser dados de alta los niños totalmente asintomáticos tras 6 h de observación.

**Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.** Estos fármacos se diferencian de los ATC en que inhiben expresamente la recaptación de serotonina en el SNC. Tienen efectos escasos o nulos sobre la recaptación de noradrenalina o dopamina y mínimos efectos anticolinérgicos o alfa-bloqueantes, en caso de existir.

Figura 58-2. Las manifestaciones del síndrome serotoninérgico oscilan entre leves y potencialmente mortales. La flecha indica el punto aproximado en el que aparece inicialmente cada dato clínico en el espectro de la enfermedad, pero puede que no todos los datos aparezcan siempre en un mismo paciente. Los signos graves pueden enmascarar otras observaciones clínicas. Por ejemplo, la hipertonía muscular puede superar a los temblores y la hiperreflexia. (De Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1112-1120.)



**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Estos fármacos tienen un margen terapéutico amplio, así que los efectos tóxicos son leves. Los síntomas suelen aparecer en las 3 primeras horas y ceden en 24 h en los pacientes tratados. La mayoría de los niños permanecen asintomáticos. Los efectos notificados con más frecuencia consisten en somnolencia o hiperactividad, agitación y taquicardia. Otros menos habituales son náuseas, vómitos, temblor, mareo y dolor abdominal. Los efectos potencialmente mortales, como las convulsiones o el coma, son raros pero se han descrito después de ingestiones importantes. Los defectos de conducción cardíaca no son frecuentes. En los adolescentes, la incidencia de síntomas es mayor, aunque, cuando se manifiestan, son relativamente leves. La dosis tóxica de estos fármacos no está bien definida.

Se ha descrito un síndrome serotoninérgico por sobredosis accidental o terapéutica de ISRS en algunos pacientes (v. tabla 58-3 y figs. 58-2 y 58-3). Ciertas interacciones farmacológicas (meperidina, inhibidor de la monoamino oxidasa) también se manifiestan con un síndrome serotoninérgico, que es una reacción previsible que se produce por un exceso de agonismo de la serotonina del SNC y los receptores de la serotonina periféricos, con confusión y desorientación, agitación, coma, hipertermia, mioclonía, hiperreflexia, temblor y rigidez muscular (tabla 58-10).

**TRATAMIENTO.** Es preferible la descontaminación digestiva con carbón activado para el tratamiento del síndrome serotoninérgico; no debe intentarse la emesis debido a la posibilidad de depresión del SNC. El tratamiento depende de la gravedad de los síntomas, pero re-

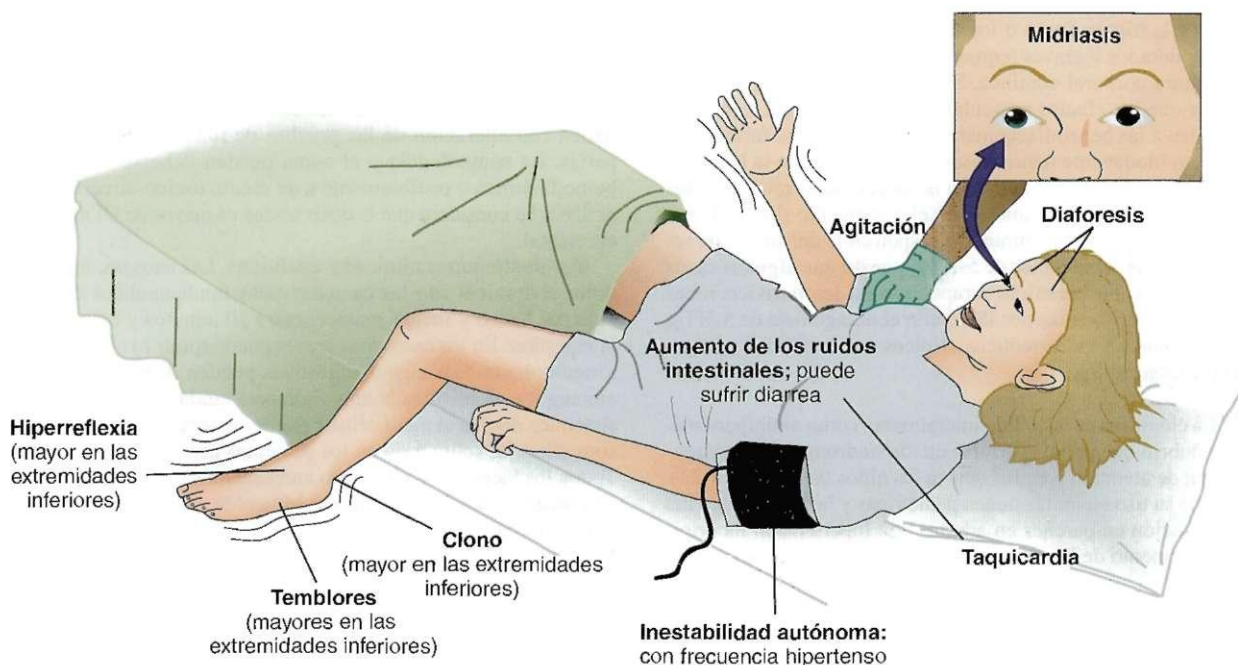


Figura 58-3. Observaciones en un paciente con síndrome serotoninérgico moderadamente grave. Las observaciones neuromusculares hiperkinéticas de temblores o clonos e hiperreflexia deben llevar al médico a considerar el diagnóstico de síndrome serotoninérgico. (De Boyer EW, Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1112-1120.)

**TABLA 58-10. Fármacos e interacciones farmacológicas relacionados con el síndrome serotoninérgico****FÁRMACOS RELACIONADOS CON EL SÍNDROME SEROTONINÉRGICO**

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram

Antidepresivos: Trazodona, nefazodona, buspirona, clomipramina, venlafaxina

Inhibidores de la monoamino oxidasa: Fenelzina, moclobemida, clorgilina, isocarboxazida

Anticonvulsivantes: Valproato

Analgésicos: Meperidina, fentanilo, tramadol, pentazocina

Antieméticos: Ondansetron, granisetron, metoclopramida

Antimigrañosos: Sumatriptan

Medicaciones bariátricas: Sibutramina

Antibióticos: Linezolid (inhibidor de la monoamino oxidasa), ritonavir (por la inhibición de la isoforma 3A4 de la enzima del citocromo P450)

Antitusivos y preparados contra el resfriado sin receta: Dextrometorfano

Drogas de abuso: Metilenedioximetamfetamina (MDMA, o «éxtasis»), dietilamida de ácido lisérgico (LSO), 5-metoxi-diisopropiltriptamina («foxy metoxi»), Syrian rue (contiene harmina y harmalina, ambos inhibidores de la monoamino oxidasa)

Suplementos alimentarios y plantas medicinales: Triptófano, *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan), *Panax ginseng* (ginseng)

Otros: Litio

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS RELACIONADAS CON EL SÍNDROME SEROTONINÉRGICO GRAVE**

Sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, trazodona, nefazodona, buspirona, clomipramina, venlafaxina, fenelzina, moclobemida, isocarboxazida, divalproex, meperidina, fentanilo, tramadol, pentazocina, ondansetron, granisetron, metoclopramida, sumatriptan succinate, sibutramina, dexfenfluramina, fenfluramina, linezolid, ritonavir, tranilcipromina, imipramina, mirtazapina

Fenelzina y meperidina

Tranilcipromina e imipramina

Fenelzina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Paroxetina y buspirona

Linezolid y citalopram

Moclobemida e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Tramadol, venlafaxina y mirtazapina

De Bayer EW, Shannon M; The serotonin syndrome. *NEngl J Med*; 352:1112-1120.

quiere la supresión de los fármacos inductores y la rápida prestación de cuidados complementarios, dejando que los síntomas del paciente orienten el tratamiento específico, como la benzodiazepina para controlar la agitación y la hiperreflexia o los temblores. Todos los pacientes con síntomas moderados o graves requieren una vigilancia cardiológica y de la temperatura corporal continua. Se intubará y se ventilará a los pacientes en los que los efectos musculares y la hipertermia resultante no respondan bien a las benzodiazepinas, y se les paralizará farmacológicamente con un bloqueante neuromuscular. Debido a que la hipertermia es consecuencia directa del aumento de la actividad muscular, los antipiréticos no tienen ninguna función en el tratamiento del síndrome serotoninérgico. El receptor predominante responsable del síndrome serotoninérgico puede ser el receptor de 5-HT<sub>2A</sub> puesto que algunos casos clínicos han indicado un beneficio terapéutico en las intoxicaciones moderadas o graves provocadas por ISRS con el antagonista de 5-HT<sub>2A</sub> ciproheptadina o nuevos antipsicóticos atípicos con actividad antagonista de 5-HT<sub>2A</sub> (olanzapina).

**CLONIDINA.** La clonidina se introdujo inicialmente como antihipertensivo, pero se descubrió que podía utilizarse en los síndromes de hiperactividad con déficit de atención y en los tics de los niños (v. caps. 23 y 31). El incremento de su uso en indicaciones pediátricas y la popularidad del uso de la formulación en parches en adultos con hipertensión ha originado un rápido aumento de las intoxicaciones agudas y desgracias terapéuticas.

**Fisiopatología.** Los efectos tóxicos de la clonidina se deben a la inhibición de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos en el SNC. Los niños son muy sensibles a sus efectos tóxicos, de modo que con tan sólo 0,1 mg se han descrito casos de toxicidad importante en niños pequeños. Se ha producido toxicidad grave después de succionar o masticar un preparado tópico en parches nuevos o ya usados. Es fundamental informar a las familias en las que uno de sus miembros use el parche de clonidina de que una cantidad considerable de clonidina permanece en el parche al qui-

tarlo y que el parche usado debe doblarse sellando la superficie adhesiva y luego se tire a la basura.

**Manifestaciones clínicas y analíticas.** En los niños no tratados previamente con clonidina, los síntomas suelen aparecer al cabo de 1 h tras la ingestión, por lo que la detección y la intervención rápidas son esenciales. En todos los grupos de edad aparecen letargo, miosis, bradicardia e hipotensión. En los niños pequeños, son frecuentes la apnea, la depresión respiratoria y el coma. Los síntomas graves generalmente se resuelven a las 24 h de la ingestión. Las concentraciones séricas de clonidina no están disponibles fácilmente y no se recomiendan.

**Tratamiento.** La identificación inmediata de la exposición, junto con el traslado a un servicio de salud es de suma importancia. La descontaminación gástrica suele resultar poco útil debido a las escasas cantidades ingeridas habitualmente y al comienzo rápido de los síntomas graves. Es imprescindible un tratamiento de soporte intensivo. El ECG, las constantes vitales y la gasometría arterial se deben monitorizar en función de los síntomas. La naloxona se utilizó con éxito variable para corregir la depresión respiratoria y del SNC; sin embargo, su empleo no debe sustituir al tratamiento de soporte intensivo. Puede ser necesaria la administración de dosis repetidas o infusión continua de naloxona, debido a que la duración de su efecto es más breve que el de la clonidina. Las técnicas de eliminación extracorpórea no resultan útiles.

**HIERRO.** El hierro es una de las causas más frecuentes de muerte infantil por intoxicación. Los productos que contienen hierro son habituales en muchas casas y las vitaminas que contienen hierro, que a menudo parecen caramelos, suelen darse libremente a los niños por sus padres. La gravedad potencial de la exposición depende de la cantidad de hierro elemental ingerido, el cual debe calcularse basándose en el número de comprimidos ingeridos y el porcentaje de hierro elemental en la sal. El sulfato ferroso contiene un 20% de hierro elemental, el gluconato ferroso un 12% y el fumarato ferroso un 33%. Los productos multivitamínicos con hierro indican en la etiqueta la cantidad de hierro elemental que contienen por comprimido.

**Fisiopatología.** El hierro es corrosivo para la mucosa digestiva, pudiendo provocar úlceras intestinales, edema y, en ocasiones, melena, hematemesis y, posiblemente, perforación intestinal. También se acumula en las mitocondrias y los tejidos provocando daño celular y toxicidad sistémica. Induce una venodilatación y un aumento de la permeabilidad capilar, que conducen a hipotensión. La hipovolemia precoz secundaria a pérdidas intestinales induce la disminución de la perfusión periférica y la lesión mitocondrial. Esto a su vez provoca una acumulación de ácido láctico y cítrico, que termina originando una acidosis metabólica. Las intoxicaciones graves producen necrosis hepática con alteración de las pruebas de función hepáticas y coagulopatías. La somnolencia y el coma pueden deberse a la inestabilidad hemodinámica o posiblemente a un efecto tóxico directo del hierro en el SNC. Se considera que la dosis tóxica es mayor de 60 mg/kg de hierro elemental.

**Manifestaciones clínicas y analíticas.** Las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal son las características fundamentales de la intoxicación por hierro y suelen aparecer entre 30 minutos y 6 horas después de la ingestión. En los casos más graves puede surgir hematemesis y diarrea sanguinolenta. Los signos digestivos pueden disminuir en 6-12 h; sin embargo, está justificada una vigilancia cuidadosa porque la toxicidad sistémica debida al daño celular puede seguirse de hipotensión inicial o somnolencia, sobre todo en los pacientes con signos digestivos graves. Todos los lactantes y niños con antecedentes de ingestión clínicamente significativa de hierro y que experimenten emesis no provocada se enviarán inmediatamente a un centro de salud. Debido a que el hierro es radiopaco, una radiografía abdominal puede confirmar la ingestión. La repetición de las radiografías puede ayudar a evaluar la eficacia de los métodos de descontaminación gástrica. Un resultado negativo no descarta la ingestión de hierro puesto que sólo pueden verse los comprimidos no disueltos. El hierro presente en los complejos vitamínicos masticables infantiles normalmente no se ve en la radiografía debido a la baja concentración de hierro y la rápida disolución del comprimido masticado. A las 2-4 semanas de una ingestión importante o cuando los comprimidos permanecen en contacto prolongado con la mucosa digestiva, pueden producirse cicatrices gástricas y estenosis pilórica. La

estenosis puede ser sintomática y en ocasiones requiere intervención quirúrgica.

Las concentraciones séricas de hierro tienen que obtenerse y evaluarse en el contexto de los síntomas. Esta determinación debe efectuarse unas 4 horas después de la ingestión. Las cifras séricas inferiores a 500 pg/dl, medidas a las 4-8 h de la ingestión, indican un riesgo bajo de toxicidad. Las concentraciones superiores a 500 pg/dl indican una probable toxicidad grave. Las concentraciones de hierro sérico son los principales indicadores pronósticos en el paciente que ha sufrido una intoxicación por hierro. Debido a la grave morbilidad que acompaña a la intoxicación por hierro y la variabilidad con el tiempo de los niveles séricos de hierro (mejor obtenidos 4-6 h después de la ingestión), los pacientes sintomáticos con antecedentes incluso de una exposición grave o moderada se enviarán a un centro sanitario para su evaluación y posible tratamiento con quelación. Se obtendrán la gasometría, la concentración sérica de glucosa, las pruebas de función hepática y las pruebas de coagulación en los pacientes sintomáticos y los que tengan concentraciones séricas de hierro superiores a 500 pg/dl. Además se vigilará de forma continua el estado cardiovascular del paciente debido a que la hipovolemia inicial y en evolución derivada de las pérdidas gastrointestinales pueden culminar en un choque hipovolémico. La toxicidad directa por hierro en las mitocondrias también puede provocar un colapso cardiovascular.

**Tratamiento.** En los casos de intoxicación por hierro resulta esencial un buen tratamiento sintomático y de soporte. Para eliminar los comprimidos del estómago puede utilizarse jarabe de ipecacuana, aunque su utilidad parece limitada cuando el paciente acude a un centro sanitario. En los niños pequeños no se recomienda el lavado gástrico debido a su ineficacia, sobre todo por el gran tamaño de muchos de los comprimidos que contienen hierro. El carbón activado no adsorbe el hierro y no debe usarse, mientras que la irrigación intestinal total puede ser útil. En los casos en los que los comprimidos se adhieran a la mucosa gástrica, se ha intentado la eliminación de los comprimidos que están adheridos a la mucosa gástrica mediante intervenciones endoscópicas o quirúrgicas (gastrostomía) o con irrigaciones intestinales completas intensivas, pero los resultados han sido muy variables. El bicarbonato oral, laxante de suero salino oral diluido y el hidróxido de magnesio (leche de magnesio) reaccionan con el hierro formando sales de hierro solubles y de mala absorción, pero el beneficio clínico de esta técnica es muy discutible, y no debe intentarse. La formación de complejos de hierro en el tubo digestivo con deferoxamina oral es cara, puede de hecho aumentar la absorción del hierro y generalmente no se recomienda. Se empleará la irrigación total del intestino en los pacientes que tengan muchos comprimidos de hiefTO en el tubo digestivo.

La deferoxamina es un quelante específico del hierro y el antídoto para las intoxicaciones moderadas o graves (v. tabla 58-6). Puede observarse hipotensión transitoria aguda, con o sin sofocos, al comenzar la administración de deferoxamina, especialmente si se administra una dosis de ataque. Estos efectos relacionados con la deferoxamina parecen deberse a la capacidad del fármaco para provocar la liberación de histamina, que suele resolverse al enlentecer la velocidad de infusión intravenosa. Las indicaciones para su administración son: una concentración de hierro sérico superior a 500 pg/dl, independientemente de los síntomas, o la presencia de síntomas moderados o graves sea cual sea la concentración de hierro. Debe administrarse en infusión intravenosa continua hasta que el paciente esté asintomático. La infusión prolongada de deferoxamina (más de 24 h) se ha relacionado con toxicidad pulmonar (síndrome de insuficiencia respiratoria en el adulto) y sepsis por *Yersinia*. El complejo deferoxamina-hierro puede hacer que la orina adopte un color rojizo (vino rosado), aunque no es un indicador fiable de la excreción del hierro y se observa muy pocas veces. Debe evitarse la administración intramuscular de deferoxamina siempre que sea posible puesto que la absorción puede ser errática, sobre todo en los pacientes con una intoxicación más grave y con alteración de la función cardiovascular.

**BLOQUEANTES DE LOS CANALES DEL CALCIO.** Los bloqueantes de los canales del calcio (BCC) comprenden una diversidad de estructuras químicas que producen distintos efectos en el miocardio y la vasculatura sistémica. Los compuestos específicos son nifedipino, diltiazem, verapamilo, amlodipino y felodipino. Están disponibles en preparados de li-

beración regular y de liberación sostenida, así como en combinación con diuréticos y otros antihipertensivos. Su creciente uso terapéutico, que convierte a los BCC en los fármacos cardiovasculares más prescritos ha aumentado la incidencia de casos de intoxicación.

**Fisiopatología.** Los efectos tóxicos de estos fármacos son una extensión de su efecto terapéutico en que antagonizan los canales del calcio de tipo L, inhibido el flujo hacia el exterior del miocardio y las células de la musculatura lisa vascular; esto reducen la capacidad de contracción del miocardio así como una vasodilatación periférica, con la posterior hipotensión y bradiarritmias. La entrada de calcio también se ve afectada en las células de los p-islotos del páncreas, provocando un deterioro de la liberación de la insulina y una posterior hiperglucemia. Los BCC tienen un estrecho índice terapéutico; por tanto, cualquier dosis superior a la dosis terapéutica diaria máxima debe considerarse potencialmente tóxica.

**Manifestaciones clínicas y analíticas.** El comienzo de los síntomas puede producirse en unos minutos después de la ingestión de un producto de liberación regular. Todos los BCC producen invariablemente hipotensión, acompañada de bradicardia, frecuencia cardíaca normal, o incluso taquicardia, dependiendo del producto. La depresión del miocardio puede provocar colapso en los casos graves. Una característica clínica de la sobredosis por BCC es la hipotensión profunda manteniendo la conciencia. Las náuseas y los vómitos son habituales.

Es fundamental un control atento de la presión arterial y ecocardiográfico. El electrocardiograma puede mostrar una prolongación variable del intervalo P-R con una amplitud QRS normal. La hiperglucemia es otra característica de la sobredosis por los BCC, por lo que debe ir seguida de la determinación de la glucosa sérica en serie. Aunque estos compuestos bloquean los canales del calcio, los niveles de calcio sérico no se ven afectados. Los niveles sanguíneos de BCC no está disponibles fácilmente y no se útiles para orientar el tratamiento.

**Tratamiento.** Tras instaurar el debido tratamiento complementario, puede evitarse la absorción con la administración precoz de carbón activado. Se considerará la irrigación total del intestino si se ha ingerido un producto de liberación sostenida. La farmacoterapia debe centrarse en mantener el gasto cardíaco y el tono vascular periférico, ambos deteriorados en la intoxicación por BCC. Los fármacos de utilidad son atropina, calcio, insulina glucagón, líquidos y vasopresores. La atropina es el fármaco de elección para la bradicardia sintomática; debe considerarse el uso de un marcapasos para los casos resistentes.

La administración intravenosa de calcio puede suprimir la depresión del miocardio, la alteración de la conducción y la hipotensión, pero no es eficaz de forma uniforme. El cloruro de calcio es preferible al gluconato calcico, porque contiene una mayor cantidad de calcio por gramo. Debido a que la duración de acción de las sales de calcio es mucho más breve que la de los BCC, su administración en infusión continua puede ser necesaria (v. tabla 58-7). La hipercalcemia no produce efectos clínicos y no es motivo de preocupación.

La insulina a dosis elevadas junto con el tratamiento euglucémico se ha usado con éxito para tratar la hipotensión, sobre todo en la sobredosis por verapamilo. La insulina tiene efectos inotrópicos intrínsecos y mejora también el uso de la glucosa por el miocardio. El glucagón mejora la conducción cardíaca y la capacidad de contracción fomentando la entrada de iones calcio a través de los canales del calcio indirectamente (v. tabla 58-7). Su eficacia en el tratamiento de la sobredosis por BCC no es uniforme. También se han usado otros productos inotropos con resultados variables. Se ha usado con éxito la oxigenación extracorpórea de la membrana y los dispositivos de ayuda cardíaca para respaldar la función del corazón hasta que se elimina el fármaco del organismo. Los métodos de eliminación extracorpórea no son útiles para eliminar los BCC.

**BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES p-ADRENÉRGICOS.** También llamados *antiarrítmicos de tipo II*, estos fármacos bloquean de forma competitiva la acción de las catecolaminas en el receptor p. Se utilizan para el tratamiento de una amplia variedad de problemas cardíacos y no cardíacos. Los fármacos cardiosselectivos, como metoprolol, atenolol y esmolol, actúan de manera selectiva en los p-receptores, mientras que otros, como propranolol, sotalol, timolol y labetalol, bloquean los receptores pi y P<sub>2</sub> -



**Fisiopatología.** La sobredosis de  $\beta$ -bloqueantes provoca una reducción de la cronotropía, alteración de la conducción AV, y reducción de la inotropía, que se pone de manifiesto como bradicardia, bloqueo cardíaco e hipotensión. Los pacientes con enfermedades reactivas de las vías respiratorias pueden sufrir un broncoespasmo grave como consecuencia de la toxicidad por  $\beta$ -bloqueantes (al bloquear la broncodilatación mediada por (3)). Los bloqueantes de los pVreceptores también interfieren en la glucogénesis y la gluconeogénesis, alterando su capacidad para recuperarse de la hipoglucemia.

**Manifestaciones clínicas y analíticas.** El comienzo de los síntomas suele producirse a las 1-3 horas de la ingestión de un producto de liberación regular o puede retrasarse hasta 10 horas con un producto de liberación sostenida. Las características más frecuentes de la intoxicación grave son bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca de bajo gasto y colapso cardiogénico por retraso de la conducción y mala capacidad de contracción del miocardio. Son fundamentales la vigilancia de la presión arterial y del ECG. El ECG puede mostrar una reducción de la función del nódulo sinuauricular, con bradicardia sinusal, pausas sinusales, o parada sinusal o reducción de la conducción AV. La depresión respiratoria también es frecuente, junto con el broncoespasmo, en los pacientes propensos. Con productos más lipófilos y estabilizadores de la membrana se producen delirio, alteración del nivel de conciencia, coma y convulsiones. La hipoglucemia también es característica de la sobredosis por  $\beta$ -bloqueantes, sobre todo en niños, y debe vigilar la glucosa en sangre. Los niveles séricos de  $\beta$ -bloqueantes no están disponibles fácilmente para uso clínico sistemático, y carecen de utilidad.

**Tratamiento.** El tratamiento complementario es fundamental. La descontaminación gastrointestinal es muy importante. Puede considerarse el lavado bucal-gástrico en pacientes mayores que acudan antes de una hora desde la ingestión, pero sólo después de la administración de atropina. También se recomienda el carbón activado, y se debe considerar la irrigación total del intestino tras la ingestión de preparados de liberación sostenida. El tratamiento farmacológico debe dirigirse a mantener el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca, la capacidad de contracción y la presión arterial. Los fármacos de utilidad son atropina, bolos en líquido, glucagón, insulina a dosis elevadas y vasopresores. El glucagón es el fármaco de elección para las intoxicaciones por  $\beta$ -bloqueantes, dados sus efectos (Vagonistas y la ausencia de efectos vasodilatadores periféricos no deseados). Si la bradicardia sintomática es resistente a todas las medidas descritas antes, se considerará la regulación del ritmo ventricular, aunque puede que no mejore el gasto cardíaco; la oxigenación de la membrana extraeopórea o los dispositivos de asistencia cardíaca pueden ser precisos para la hipotensión resistente.

**DIGOXINA.** La digoxina es un glucósido cardíaco que se extrae de las hojas de *Digitalis janata*. Los glucósidos digitálicos también están presentes en *Digitalis purpurea* (dedalera), *Nerium oleander* (adelfa), *Convallaria inajalis* (lirio del valle), ginseng siberiano y algunos venenos de sapo (*Bufo bufo*). Como producto terapéutico, la digoxina se usa en niños para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y algunas taquiarritmias supraventriculares. Aunque la digoxina se consideraba en su día como el veneno más peligroso, la incidencia de toxicidad por digoxina ha disminuido, debido en parte al avance en el conocimiento de su farmacodinamia y sus interacciones farmacológicas y en parte a la disponibilidad de un antídoto eficaz. Puede producirse una sobredosis aguda por errores posológicos (sobre todo en los niños más pequeños), por la ingestión accidental o intencionada de medicación, o por la ingestión de material de plantas que contengan glucósidos digitálicos. La sobredosis crónica se produce con más frecuencia en uno de los tres siguientes casos: alteración de la dosis de digoxina, alteración en la eliminación de digoxina por insuficiencia renal o interacciones farmacológicas.

**Fisiopatología.** La digoxina bloquea la bomba de ATPasa de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , provocando la pérdida intracelular de  $\text{K}^+$  y la ganancia de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{2+}$ , incrementando así el  $\text{Ca}^{2+}$  disponible en el miocardio contráctil tras la excitación (efecto inotrópico positivo). El aumento del calcio intracelular provoca un aumento del automatismo del miocardio, con la posterior ectopia auricular, nodal y ventricular. El deterioro del intercambio de  $\text{Na-K}$  también origina **niveles peligrosamente elevados de potasio sérico** en estos pacientes. La digoxina también afecta al sistema cardíaco autónomo (mecanismo mediado vagalmente), provocando un aumento del período refractario, una reducción de la activación del nódulo sinu-

sal y un enlentecimiento de la conducción a través del nódulo AV, con bradicardia sinusal, bloqueo AV, o incluso parada sinusal. El efecto global de la sobredosis por digoxina es una combinación del enlentecimiento o el bloqueo de la conducción y el aumento de la ectopia. La digoxina tiene un índice terapéutico muy estrecho, y puede aparecer toxicidad incluso a partir de dosis terapéuticas. La concentración plasmática terapéutica es de 0,5-2,0 ng/ml, mientras que se considera que los niveles superiores a 2 ng/ml son tóxicos; se considera que un nivel de digoxina superior a 6 ng/ml puede ser mortal. La digoxina interactúa con una amplia variedad de otros fármacos, por una diversidad de mecanismos, aumentando la posibilidad de toxicidad a dosis terapéuticas.

**Manifestaciones clínicas y analíticas.** Los efectos tóxicos agudos normalmente se producen antes de 6 horas desde la ingestión y consisten en manifestaciones gastrointestinales, cardiovasculares y del SNC. Las náuseas y los vómitos invariablemente acompañan a la toxicidad aguda por digoxina y normalmente son los síntomas de presentación. Las manifestaciones cardiovasculares son bradicardia, bloqueo cardíaco y arritmias ventriculares. Las **bradiarritmias** son más frecuentes en corazones previamente sanos, mientras que los corazones con enfermedades previas suelen responder con **taquiarritmias**. La vigilancia continua del ECG es fundamental para evaluar los efectos de la digoxina y orientar el tratamiento. La presión arterial normalmente se mantiene, pese a la importante bradicardia. Las manifestaciones del SNC consisten en alteraciones visuales, cefalea, fatiga, letargo, confusión y alucinaciones. La toxicidad cardíaca crónica por glucósidos origina una combinación de arritmias ventriculares y una alteración de la conducción AV. Los niveles séricos de digoxina deben evaluarse al menos 6 horas después de la ingestión y deben interpretarse minuciosamente en el contexto clínico puesto que los niveles de digoxina por sí solos no reflejan la gravedad de la intoxicación. Los niveles séricos de potasio deben vigilarse como indicadores de utilidad de toxicidad grave: pueden aumentar peligrosamente (un mal signo pronóstico), aunque puede producirse una reducción de los niveles séricos de potasio con el uso concomitante de diuréticos de asa, y la hipopotasemia potencia la toxicidad por digoxina. También debe vigilarse la función renal.

**Tratamiento.** El tratamiento inicial consiste en una buena atención complementaria en una unidad de cuidados intensivos y descontaminación gástrica con carbón activado si la ingestión ha sido reciente. El tratamiento inmediato debe tener como objetivo el reconocimiento temprano y el tratamiento intensivo de los efectos potencialmente mortales de la toxicidad por digoxina, como la hiperpotasemia y las arritmias ventriculares en aumento. La hemodiálisis puede atenuar de forma temporal la hiperpotasemia, pero la digoxina no puede eliminarse de esta manera, debido a su elevada unión a proteínas. Hay un antídoto para la digoxina, **fragmentos de anticuerpos Fab específicos para digoxina (Digibind)** (v. tabla 58-6). Digibind se une a la digoxina libre en los espacios intravasculares e intersticiales y facilita su eliminación renal. Los efectos de Digibind suelen comenzar a la hora de la administración. Las indicaciones para el uso de Digibind son las arritmias potencialmente mortales relacionadas con la digoxina, valores de  $\text{K}^+$  superiores a 5 mEq/l en el contexto de una sobredosis aguda por digoxina, una alteración significativa del estado mental, insuficiencia renal, niveles séricos de digoxina superiores a 10 ng/ml e ingestión de más de 4 mg en niños o más de 10 mg en adultos. En ausencia de Digibind, la ectopia ventricular debe tratarse con fenitoína, que puede suprimir el enlentecimiento de la conducción AV provocado por digoxina y suprimir las taquiarritmias sin que disminuya la capacidad de contracción. La atropina es el tratamiento habitual para la bradicardia sintomática que acompaña a la sobredosis por digoxina, mientras que Digibind se prepara para su administración.

**CÁUSTICOS.** Los cáusticos incluyen ácidos y álcalis, así como algunos productos oxidantes habituales, como la lejía (v. cap. 324.2).

**Fisiopatología.** Los ácidos coagulan las proteínas, causando necrosis tisular, que limita su penetración en los tejidos. Los álcalis digieren y disuelven las proteínas, produciendo una necrosis por licuefacción con riesgo de perforación si la lesión se localiza en el intestino. La gravedad de la quemadura química ocasionada depende del pH, la concentración del producto y la duración del contacto. Los productos con pH inferior a 2 o superior a 12 tienen más probabilidades de desencadenar lesiones importantes.

**Manifestaciones clínicas.** La ingestión de sustancias cáusticas puede originar quemaduras bucales que se manifiestan como zonas enrojecidas o placas blanquecinas. Los síntomas consisten en dolor, babeo, vómitos, así como dificultad o rechazo de la deglución. Las quemaduras circunferenciales del esófago tienden a producir estenosis cuando cicatrizan, lo que puede obligar a la dilatación repetida o a la corrección quirúrgica (v. cap. 324.2). Los ácidos fuertes pueden causar en algunas ocasiones cicatrices alrededor del píloro, ocasionando la aparición subsiguiente de una obstrucción gástrica. Los cáusticos sobre la piel o el ojo pueden producir daños tisulares importantes.

**Tratamiento.** El tratamiento inicial de la exposición a cáusticos se basa en la eliminación del producto de la piel o el ojo mediante lavado con agua. También hay que quitarse la ropa contaminada. En caso de ingestión, debe enjuagarse la cavidad bucal. La emesis y el lavado gástrico están contraindicados. No debe utilizarse carbón activado, porque no se une a estos productos y puede predisponer al paciente a vómitos violentos y posible aspirado. Hay que valorar la presencia de quemaduras esofágicas y, si aparecen síntomas, evitar la administración oral de líquidos y sólidos. La ausencia de lesiones visibles en la boca no excluye la existencia de lesiones esofágicas importantes. Debe realizarse una endoscopia en todos los pacientes sintomáticos o en los que la anamnesis haga sospechar una lesión importante. El uso de corticosteroides y sondas esofágicas rígidas es objeto de controversia. La profilaxis con antibióticos no mejora el pronóstico.

**METANOL Y ETILENGLICOL.** El metanol se encuentra habitualmente en los líquidos limpiaparabrisas, los aditivos para combustibles, las bombonas de combustible líquido y los disolventes industriales. El etilenglicol aparece en los anticongelantes para radiadores de automóviles. Ambos disolventes se absorben bien por inhalación o contacto con la piel; sin embargo, la ingestión accidental es la vía más frecuente de exposición en los niños. La fisiopatología, los efectos clínicos y el tratamiento de los dos productos químicos son semejantes. Aunque las dos sustancias originales pueden originar una toxicidad leve, sus metabolitos son los responsables de los graves efectos clínicos causados por la exposición. El alcohol isopropílico también provoca una intoxicación similar a la relacionada con el etanol; su metabolito es la acetona. Su tratamiento es similar al de etanol (v. cap. 113.1).

#### Metanol

**FISIOPATOLOGÍA.** El metanol se metaboliza en el hígado por la alcohol deshidrogenasa a formaldehído, el cual se metaboliza más tarde a ácido fórmico por la aldehído deshidrogenasa. El ácido fórmico se metaboliza a través de las vías dependientes del folato hasta anhídrido carbónico y agua. La toxicidad se relaciona principalmente con el ácido fórmico, que inhibe la respiración mitocondrial. Los efectos tóxicos graves aparecen después de generarse el ácido fórmico y acumularse en la sangre y los tejidos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS.** Poco después de la ingestión aparece somnolencia, una ligera embriaguez e irritación gástrica con náuseas y vómitos. La aparición de los efectos graves, como acidosis metabólica profunda y alteraciones visuales, tiene lugar tras 10-12 horas y posiblemente hasta 24 h, puesto que el metanol original está sujeto a activación metabólica a sus metabolitos tóxicos. Las alteraciones visuales consisten en visión borrosa o nublada, reducción de los campos visuales, disminución de la agudeza visual y «sensación de estar en una tormenta de nieve». Los niños pueden no ser capaces de describir estos cambios visuales. Las pupilas pueden estar dilatadas y no reaccionar a la luz y puede encontrarse edema de retina con hiperemia del nervio óptico. Las alteraciones visuales suelen ser reversibles, pero se conocen casos de ceguera permanente asociados a intoxicaciones graves. Aparece una acidosis metabólica con hiato amónico, lo que exige la monitorización de los electrolitos del suero, el pH, la osmolaridad y el equilibrio acidobásico.

Habitualmente se encuentra a los niños junto a un envase abierto del producto poco después de la exposición y a menudo resulta problemático determinar si ésta fue importante. Habitualmente, puede medirse el metanol en sangre y descartar una exposición; sin embargo, las concentraciones no se correlacionan con la toxicidad. Las concentraciones de ácido fórmico pueden correlacionarse más estrechamente con la toxicidad; sin embargo, estas determinaciones no están disponibles de forma sistemática. Si no se cuenta con las concentraciones de metanol, se re-

comienda utilizar como sustituto el hiato osmolar. La osmolaridad sérica se mide con el método de disminución del punto de congelación y se compara con la osmolaridad sérica calculada. El hiato osmolar puede utilizarse para estimar la concentración sérica de metanol mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Hiato osmolar} \times 3,2 = \text{concentración sanguínea de metanol estimada (en mg/dl)}$$

**TRATAMIENTO.** El tratamiento se comenta más adelante.

#### Etilenglicol

**FISIOPATOLOGÍA.** La alcohol deshidrogenasa metaboliza el etilenglicol en el hígado a glucoaldehído, que se convierte posteriormente en ácido glicólico por la aldehído deshidrogenasa. El ácido glicólico se metaboliza a ácido glicoxílico y ácido oxálico, responsables de la toxicidad observada. La aparición de los efectos tóxicos graves se retrasa hasta que estos ácidos se generan y se acumulan en la sangre y los tejidos. El ácido oxálico se combina con el calcio sérico y tisular, provocando hipocalcemia y la formación de cristales de oxalato calcico.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS)** Igual que con el consumo agudo de metanol, los primeros síntomas aparecen entre 1 y 2 h tras la ingestión y consisten en irritación gástrica, con náuseas y vómitos, y efectos sobre el SNC, como somnolencia y embriaguez. Comienza a aparecer la acidosis metabólica. Al cabo de 12-24 h del consumo pueden surgir arritmias cardíacas, mialgias y tetania debido a la **hipocalcemia**. Más adelante en el curso clínico, se produce insuficiencia cardíaca, convulsiones, edema cerebral e insuficiencia renal. Esta última se debe al depósito de **cristales de oxalato calcico** en los túbulos renales.

Las concentraciones sanguíneas de etilenglicol no están disponibles fácilmente y sus resultados no se correlacionan con la toxicidad. Las concentraciones de ácido glicólico y glicoxílico se relacionan más estrechamente con la toxicidad, pero su disponibilidad sistemática también es escasa. La fluoresceína sódica es un aditivo en muchos productos anticongelantes del mercado. Se elimina por el riñón y puede visualizarse en la orina hasta 6 h después de la ingestión mediante iluminación con lámpara de Wood. Esta sencilla prueba puede ayudar a confirmar el consumo de etilenglicol en los niños; sin embargo, un resultado negativo no excluye una posible ingestión. Las concentraciones séricas de etilenglicol pueden estimarse con el hiato osmolar. La osmolaridad sérica se mide con el método de disminución del punto de congelación y se compara con la osmolaridad sérica calculada. El hiato osmolar puede emplearse para estimar la concentración sérica de etilenglicol mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Hiato osmolar} \times 6,2 = \text{concentración sanguínea de etilenglicol estimada (en mg/dl)}$$

En el análisis microscópico de la orina suelen verse cristales de oxalato calcico, aunque pueden no ser evidentes inmediatamente después de la exposición. Es necesario monitorizar los electrolitos, como el calcio, así como el ECG y las pruebas de función renal.

**TRATAMIENTO.** La descontaminación gástrica no suele ser útil porque el metanol y el etilenglicol se absorben rápidamente. El carbón activado no se une a ninguno de los dos productos, por lo que no debe usarse. La acidosis metabólica se trata con bicarbonato sódico intravenoso en dosis de 1-2 mEq/kg o, si es necesario, por hemofiltrado extracorpóreo. Instaurando rápidamente un tratamiento eficaz (que se comenta a continuación), la necesidad de bicarbonato sódico suele verse limitada. En los pacientes con un desequilibrio metabólico sistémico moderado o grave, el hemofiltrado o la diálisis pueden ser mucho más eficaces para corregir estas alteraciones a la vez que se potencia la eliminación del organismo del alcohol tóxico y sus metabolitos (como se comenta a continuación).

El etanol es el clásico antídoto para ambos porque la alcohol deshidrogenasa lo metaboliza con preferencia a metanol y etilenglicol, lo que impide la formación de los metabolitos tóxicos (v. tabla 58-6). Los compuestos originales se excretan después por los pulmones y los riñones. El **fomepizol**, inhibidor competitivo potente de la alcohol deshidrogenasa, ha reemplazado el uso de etanol por su facilidad de administración y ausencia de efectos secundarios del SNC y metabólicos, y su excelente

perfil de tolerabilidad global para el paciente. Las indicaciones para el tratamiento con fomepizol o etanol son una concentración sérica de etilenglicol superior a 25 mg/dl o una concentración sérica de metanol superior a 20 mg/dl, un paciente muy sintomático, la ingestión de más de 0,4 ml/kg de etilenglicol o metanol al 100%, y las alteraciones sistémicas acidobásicas.

La hemodiálisis elimina eficazmente el etilenglicol, el metanol y sus metabolitos ácidos y cualquier antídoto administrado (fomepizol, etanol). Por tanto, los pacientes sometidos a hemodiálisis precisan dosis complementarias específicas de cualquiera de los antídotos. La diálisis también resulta útil para corregir la acidosis metabólica grave. Las indicaciones para la hemodiálisis incluyen unas concentraciones de metanol y etilenglicol superiores a 50 mg/dl, una acidosis metabólica rebelde e insuficiencia renal. Al tratar a estos pacientes, es aconsejable consultar a un centro de toxicología regional sobre el tratamiento, especialmente, la administración de antídotos complementarios en los pacientes sometidos a diálisis.

**HIDROCARBUROS.** Los hidrocarburos engloban una amplia variedad de sustancias químicas presentes en miles de productos comerciales. Son muchos los factores que determinan si una exposición a un producto determinado producirá toxicidad sistémica, local o ambas. Sin embargo el aspirado de los hidrocarburos a los pulmones puede provocar una toxicidad grave, e incluso potencialmente mortal, subrayando la necesidad de una rápida atención en los pacientes expuestos.

**Fisiopatología.** El efecto adverso más importante de los hidrocarburos es la neumonitis por aspiración (v. cap. 394). La aspiración suele suceder en el momento de la ingestión, cuando es frecuente toser y tener arcadas, aunque también puede ser secundaria a los vómitos habituales tras la ingestión. La tendencia de los hidrocarburos a provocar neumonitis por aspiración es inversamente proporcional a su viscosidad. Los compuestos con una viscosidad escasa, como los alcoholes minerales, la nafta, el queroseno, la gasolina y el aceite de lámparas, se propagan rápidamente por las superficies y, cuando se aspiran, cubren extensas zonas pulmonares. Para que la lesión sea importante basta con aspirar una pequeña cantidad (<1 ml) de estos productos. La neumonitis no aparece por la absorción dérmica de hidrocarburos ni por su ingestión en ausencia de aspiración. La gasolina y el queroseno se absorben mal, pero suelen causar una irritación considerable de la mucosa gastrointestinal al atravesar los intestinos.

Algunos hidrocarburos se pueden absorber tras su ingestión, inhalación o por contacto con la piel, sobre todo los compuestos sustituidos en halógeno. La mayoría de ellos tienen propiedades anestésicas y pueden producir una depresión transitoria del SNC. Varios disolventes clorados, sobre todo el **tetracloruro de carbono**, pueden provocar hepatotoxicidad. Algunos hidrocarburos también se han asociado a toxicidad renal y de la médula ósea. Se sabe que el benceno produce cáncer en el ser humano tras una exposición prolongada. La neoplasia maligna asociada con más frecuencia a esta sustancia es la leucemia mielocítica aguda. El **cloruro de metileno**, existente en algunos decapantes de pintura, se metaboliza a monóxido de carbono. El nitrobenzén, las anilinas y otros productos similares pueden originar metahemoglobinemia. La metahemoglobina puede determinarse en el laboratorio; su presencia también se sospecha cuando una gota de sangre aplicada sobre papel de filtro permanece marrón al secarse. El tratamiento de la metahemoglobinemia se lleva a cabo con su antídoto, el azul de metileno (v. tabla 58-6).

Diversos hidrocarburos volátiles, como el tolueno, los propelentes, los refrigerantes y los nitritos volátiles, se utilizan con frecuencia como drogas por inhalación. Algunas de estas sustancias pueden sensibilizar al miocardio a los efectos de las catecolaminas endógenas, con riesgo de arritmias y muerte súbita. El consumo crónico excesivo de estos productos puede conllevar la aparición de atrofia cerebral, cambios neuropsicológicos, neuropatía periférica y nefropatía (v. cap. 113.4). Todos los hidrocarburos volátiles son disolventes de los lípidos y pueden producir una pérdida de la capa grasa de la piel, con la consiguiente irritación local o, tras una exposición prolongada, quemaduras químicas.

**Manifestaciones clínicas y analíticas.** Tras el consumo de hidrocarburos es frecuente una ligera depresión transitoria del SNC. La aspiración se caracteriza por tos, que suele ser la primera manifestación clínica. La tos suele empezar de forma inmediata o en los 2-5 minutos siguientes al aspirado, y persiste. Las radiografías de tórax pueden ser

normales hasta 8-12 h tras la aspiración, pero con más frecuencia serán positivas a partir de las 6 horas de la exposición a los hidrocarburos. Por ello siempre que sea posible esas radiografías deben realizarse pasadas esas 6 horas. Los síntomas respiratorios pueden seguir siendo leves o progresar rápidamente a insuficiencia respiratoria. Los síntomas del paciente suelen estar muy poco relacionados con alteraciones observadas en la radiografía de tórax, lo que señala la importancia de la estrecha vigilancia clínica del estado respiratorio del paciente. Puede aparecer fiebre y persistir hasta 10 días después de la aspiración. La leucocitosis acompañante puede dar lugar a errores, ya que en la mayoría de los casos de neumonitis por aspiración no hay bacterias en los pulmones. Las radiografías de tórax pueden seguir siendo patológicas mucho tiempo después de que hayan desaparecido las alteraciones clínicas y no deben utilizarse para orientar el tratamiento agudo. Los neumatoceles pueden aparecer en la radiografía de tórax a las 2-3 semanas de la exposición.

**Tratamiento.** La emesis está contraindicada por el riesgo de aspiración. De igual manera, el lavado gástrico se encuentra contraindicado, excepto en circunstancias especiales de ingestión de hidrocarburos muy tóxicos (tetracloruro de carbono), debido al riesgo de vómitos y aspiración. Si se va a realizar un lavado gástrico, se intubará al paciente con una sonda recubierta para proteger las vías respiratorias del paciente de más aspirados. El carbón activado tampoco es útil porque no se une a los hidrocarburos más habituales. Cuando surge una neumonitis inducida por hidrocarburos, se aplica tratamiento de soporte respiratorio (v. cap. 394). Los corticosteroides deben evitarse, porque no son eficaces y pueden aumentar el riesgo de infección. Tampoco deben administrarse antibióticos de forma profiláctica, ya que sólo se constata una neumonía bacteriana en un pequeño porcentaje de casos. La insuficiencia respiratoria se ha tratado con éxito tanto con ventilación estándar como con oxigenación con membrana extracorpórea.

**INSECTICIDAS INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA.** Los insecticidas más empleados son organofosforados o carbamatos. Ambos son inhibidores de las enzimas colinesterasas. Los productos nerviosos utilizados en las guerras son organofosforados. Muchas intoxicaciones pediátricas suceden por una exposición accidental a insecticidas dentro y alrededor de la casa o una granja.

**Fisiopatología.** Tanto los organofosforados como los carbamatos se unen a la enzima colinesterasa, con lo que evitan la degradación de la acetilcolina y provocan su acumulación en las sinapsis nerviosas. Las enzimas afectadas son la acetilcolinesterasa o colinesterasa de los eritrocitos, la pseudocolinesterasa (presente en el plasma) y la esterase neurotóxica (presente en el sistema nervioso). Si no se instaura tratamiento, los organofosforados forman un enlace permanente con estas enzimas, inactivándolas. Este proceso, denominado *envejecimiento*, se produce a lo largo de un período de tiempo que varía entre 18 horas y 2-3 días tras la exposición. El organismo necesita semanas o meses para regenerar las enzimas inactivadas. Por otro lado, los carbamatos establecen un enlace temporal con las enzimas, lo que permite su recuperación tras varias horas.

**Manifestaciones clínicas y analíticas.** Las manifestaciones clínicas de la toxicidad por organofosforados y carbamatos se relacionan con la acumulación de acetilcolina en las sinapsis nicotínicas y muscarínicas y en el SNC (v. tabla 58-3). Entre las manifestaciones clínicas muscarínicas figuran diaforesis, emesis, incontinencia fecal y urinaria, lagrimeo, sialorrea, broncorrea y broncoespasmo, miosis, hipotensión y bradicardia. Los síntomas y signos nicotínicos comprenden debilidad muscular, fasciculaciones, temblores, hipoventilación (parálisis del diafragma), hipertensión arterial, taquicardia y arritmias. Los efectos sobre el SNC consisten en malestar general, síndrome confusional, convulsiones y coma. Los síntomas tóxicos producidos por los carbamatos generalmente son menos graves que los originados por los organofosforados. Un acrónimo usado habitualmente, en inglés, que identifica los síntomas más frecuentes es DUMBELS (diarrhea/defecation, urination, miosis, bronchorrhea, bradycardia, excitation [muscle]/emesis, /acrimination and salivation, and gastrointestinal cramps; en español, diarrea/defecación, micción, miosis, broncorrea, bradicardia, excitación [muscular]/emesis, lagrimeo y salivación y calambres gastrointestinales). Las manifestaciones graves consisten en coma, convulsiones, colapso, arritmias e insuficiencia respiratoria,

Las concentraciones de colinesterasa y pseudocolinesterasa eritrocíticas se pueden medir fácilmente en el laboratorio. Pueden ser útiles para confirmar una exposición, pero no se correlacionan bien con la magnitud de la exposición ni con los síntomas. Los síntomas más importantes no aparecen, generalmente, basta que las concentraciones enzimáticas descienden un 25% por debajo de los valores normales. La colinesterasa eritrocítica, aunque más difícil de determinar, es la que mejor refleja la actividad enzimática en el sistema nervioso. Sin embargo, la magnitud y la velocidad de avance de las variables del paciente son de suma importancia para determinar la disposición del paciente. Estas determinaciones analíticas de la acetilcolinesterasa tienen una utilidad limitada en las exposiciones agudas, aunque pueden ser de utilidad para confirmar una exposición o determinar el grado de una exposición prolongada.

**Tratamiento.** Debe llevarse a cabo una descontaminación básica en las personas expuestas, como lavar toda la piel expuesta con jabón y agua y quitarse inmediatamente toda la ropa expuesta. Para la descontaminación gástrica puede usarse carbón activado, pero, para los insecticidas, su utilidad es limitada debido a que estos productos solubles en lípidos se absorben rápidamente. Debe administrarse tratamiento de soporte básico, incluida la reposición hidroelectrolítica y la intubación con ventilación asistida si es necesario. Hay dos «antídotos» útiles para tratar la intoxicación por inhibidores de la colinesterasa: atropina y pralidoxima (v. tabla 58-6). La atropina, que antagoniza los receptores de la acetilcolina muscarínica, resulta útil para la intoxicación por organofosforados y carbamatos. A menudo, hay que administrar dosis elevadas de atropina en bolos intermitentes o por infusión continua. La cantidad absoluta (dosis) junto con la frecuencia de la necesidad de atropina pueden indicar la magnitud de la exposición que ha sufrido el paciente y el tiempo probable hasta la resolución. La pralidoxima rompe el enlace químico entre el organofosforado y la enzima, lo que libera a esta última y potencia la eliminación del insecticida por el organismo. La pralidoxima sólo es eficaz cuando se utiliza antes de que los enlaces «envejecidos» se hagan permanentes. Con la mayoría de los insecticidas organofosforados disponibles en el mercado, este proceso de envejecimiento evoluciona, normalmente llegando a ser clínicamente significativo aproximadamente a las 18 horas de la exposición. En el caso de gases nerviosos del ejército, son deseables tiempos de «envejecimiento» más breves para limitar la eficacia del tratamiento antídoto actual. La pralidoxima no es necesaria para las intoxicaciones por carbamatos porque el enlace entre el insecticida y la enzima se degrada espontáneamente. En intoxicaciones importantes por organofosforados se emplean ambos antídotos y pueden ser precisas dosis altas de atropina para conseguir una corrección adecuada de los síntomas. Si no se aplica tratamiento, los síntomas de intoxicación por organofosforados pueden persistir durante semanas, lo que hace necesario un tratamiento de soporte continuo. Incluso con tratamiento, pueden aparecer y persistir los síntomas neurológicos.

## GASES TÓXICOS

**MONÓXIDO DE CARBONO.** Aunque existen muchos gases naturales e industriales que pueden suponer un riesgo para la salud, el gas más frecuente en exposiciones pediátricas es el monóxido de carbono (CO). Se trata de un gas incoloro e inodoro que se genera durante la combustión de cualquier combustible con carbono. Cuanto peor sea la combustión, mayor es la cantidad de CO producida. Las posibles fuentes son la combustión de estufas que utilizan maderas, calderas viejas y automóviles.

**Fisiopatología.** La toxicidad se debe al menos a tres mecanismos. En primer lugar, el CO se une a la hemoglobina desplazando a la carboxihemoglobina formadora de oxígeno (COHb), cuya afinidad por la hemoglobina es unas 250 veces mayor que la del oxígeno. En segundo lugar, el CO modifica la capacidad de la hemoglobina para liberar oxígeno a los tejidos. Por último, el CO también se une a la citocromo oxidasa en los tejidos, lo que impide la utilización del oxígeno. Aunque no se conoce con claridad la contribución relativa de cada uno de estos mecanismos a la toxicidad por CO, el resultado final es la hipoxia de los tejidos.

**Manifestaciones clínicas y analíticas.** En general, los síntomas de la intoxicación por CO son proporcionales a la concentración sanguínea de

COHb, cuyos valores pueden medirse en casi todos los laboratorios hospitalarios. Los síntomas iniciales son inespecíficos y consisten en cefalea, malestar general y náuseas, que suelen confundirse con un resfriado. Con grados de exposición más elevados, las cefaleas serán más intensas y pueden aparecer mareos, alteraciones visuales y debilidad. También puede aparecer una coloración de color rojo en la mucosa y hemorragias en la retina. Los niños pueden presentar episodios sincopales como primer síntoma. Las concentraciones altas pueden originar coma, convulsiones, inestabilidad respiratoria y la muerte (v. cap. 74). Los síntomas suelen aparecer con niveles de COHb superiores al 15%, la toxicidad está presente a niveles superiores al 20%, y los efectos neurológicos graves son generalizados a niveles superiores al 40%.

**Tratamiento.** El tratamiento de la intoxicación por CO, además de las medidas generales de soporte, requiere la administración de concentraciones elevadas de oxígeno al 100%. Las concentraciones elevadas de oxígeno acortan la semivida de COHb en la sangre y los tejidos. En pacientes sanos, la semivida media de la COHb es de 5-6 horas (intervalo, 2-7 horas), que disminuye espectacularmente, hasta aproximadamente 40-60 minutos con la administración de oxígeno al 100% a presiones atmosféricas normales mediante un mascarilla no-re-respiratoria. El tratamiento con oxígeno hiperbárico resulta beneficioso en los pacientes con exposiciones más graves o crónicas, reduciendo a 2,5-3,0 atm la semivida de COHb a alrededor de 15-30 minutos. Los pacientes con una intoxicación grave se benefician del tratamiento con oxígeno hiperbárico. Las indicaciones para el oxígeno hiperbárico incluyen los síntomas neurológicos compatibles con la intoxicación por CO y concentraciones de COHb superiores al 25% en niños y mujeres embarazadas. Después de una exposición importante, algunos pacientes manifiestan una neurotoxicidad de aparición tardía, que puede ser permanente. El tratamiento intensivo y precoz de los pacientes con síntomas importantes puede disminuir el riesgo de secuelas neurológicas.

## ÁCIDO CIANHÍDRICO

**Fisiopatología.** El cianuro produce toxicidad al interferir en la utilización de oxígeno en el sistema citocromo oxidasa, lo que origina hipoxia celular.

**Manifestaciones clínicas y analíticas.** Cuando la exposición es importante, los síntomas aparecen rápidamente y consisten en cefaleas, agitación y confusión, pérdida de conciencia, convulsiones y arritmias cardíacas. La acidosis metabólica grave surge rápidamente y el paciente puede morir. Se pueden medir las concentraciones de cianuro en la sangre, pero estos análisis no están disponibles fácilmente y las cifras no se correlacionan bien con los síntomas. Ante una acidosis metabólica grave en un paciente con una presunta exposición a cianuro (p. ej., víctimas de incendios), debe suponerse que se trata de una intoxicación por dicho gas.

**Tratamiento.** La piedra angular del tratamiento es la administración rápida de altas concentraciones de oxígeno, junto con la utilización del estuche de antídoto del cianuro de Lilly. Este estuche contiene nitritos (nitrito de amilo y nitrito sódico), que se usan para producir metahemoglobina, que reacciona con el cianuro formando cianometahemoglobina. Este estuche también contiene tiosulfato sódico, que se administra para acelerar el metabolismo de la cianometahemoglobina a hemoglobina y se genera un tiocianato menos tóxico. La hidroxocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>), que reacciona con el cianuro para producir cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>), es un antídoto alternativo, pero no está disponible actualmente en Estados Unidos.

**PLANTAS.** La exposición a plantas dentro y fuera del hogar en patios y campos constituye una de las causas más habituales de intoxicación accidental infantil. Afortunadamente, el consumo de la mayoría de las partes de las plantas (hojas, semillas, flores) ocasiona efectos leves y auto-limitados y el tratamiento es sintomático y de soporte (v. tabla 58-11). La toxicidad inherente del producto es tan baja que resulta poco probable que su ingestión en cantidades pequeñas o moderadas dé lugar a síntomas tóxicos.

La posible toxicidad de una planta concreta es muy variable y depende de la parte de la planta implicada (habitualmente, las flores son menos tóxicas que las raíces o las semillas), la estación del año, las condiciones de crecimiento de la planta y la vía de exposición. La evaluación de la posible gravedad de la exposición a una planta se com-

**TABLA 58-11. Plantas no tóxicas y muy poco tóxicas\***

|                          |                           |                             |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Alia                     | Gardenia                  | Pilea (madreperla)          |
| Aralia falsa             | Geranio                   | Pino de Norfolk             |
| Áster                    | Heléchos (no esparaguera) | Piracanta (espino de fuego) |
| Begonia                  | Helécho de Boston         | Planta de maíz              |
| Berberidaceae (agracejo) | Hiedra                    | Planta de jade              |
| Cactus de Navidad        | Hierba carmin             | Poinsettia (flor de Pascua) |
| Caléndula                | Higuera                   | Rosa                        |
| Capuchinas               | Kalanchoe                 | Sansevieria trifasciata     |
| Clavel                   | Lengua de suegra          | (rabo de tigre)             |
| Chlorophytum comosum     | Lirio                     | Siempreverde chino          |
| Coleo                    | Madreselva                | Schefflera                  |
| Cornaceae (cornejo)      | Magnolia                  | Tradescantia                |
| Diente de león           | Palmera                   | Violeta                     |
| Dracena                  | Peperomia                 | Violeta africana            |
| Ficus elástica (hule)    | Petunia                   | Yuca                        |

\*El potencial tóxico depende de la magnitud y cantidad de la exposición. Estos agentes se consideran no/poco tóxicos en exposiciones leves-moderadas. Además muchas plantas contienen sustancias que pueden irritar la mucosa (dérmica/esofágica) y/o precipitar respuestas alérgicas.

plica aún más por la dificultad para su identificación adecuada. Muchas plantas se conocen por varios nombres comunes y el nombre común de la misma planta puede variar de unas zonas a otras. Los centros de toxicología están en contacto con personas que pueden ayudar a identificarlas correctamente. También conocen las plantas venenosas frecuentes en el área asignada y las estaciones en que son más abundantes, por lo que se aconseja consultar con estos centros cuando una planta posiblemente tóxica se relacione con una exposición (tabla 58-12). La descontaminación gastrointestinal para ingestiones potencialmente tóxicas incluye el uso de carbón activado; de lo contrario, el tratamiento es de soporte y sintomático. Se recordará a padres y abuelos de los niños pequeños que deben recabar los nombres botánicos y comunes de las plantas que adquieran. Además, en las plantas de interior, es importante etiquetar el envase (en la parte inferior, para facilitar la estética), para poder proporcionar al centro de toxicología el nombre correcto en caso de exposición. De forma similar, jardineros y viveros pueden etiquetar las plantas que rodean a los ámbitos donde generalmente viven los niños.

**TABLA 58-12. Plantas tomadas habitualmente con un potencial tóxico significativo**

| PLANTA   | PARTES VENENOSAS   | SÍNTOMAS  | TRATAMIENTO   |
|--|--|---|---|
| Laburno  | Todas las partes<br>La ingestión de las semillas es la presentación más habitual               | Vómitos<br>Palidez<br>Pupilas dilatadas<br>Taquicardia<br>Mareos  | Carbón activado si se ingieren >5 semillas<br>Observación   |
| Belladona<br>( <i>Atropa belladonna</i> )                      | Todas las partes son venenosas, pero la ingestión de las bayas es la presentación más habitual | Sequedad de boca<br>Pupilas dilatadas<br>Alucinaciones<br>Retención urinaria<br>Agitación<br>Ataxia<br>Falta de coordinación muscular<br>Convulsiones<br>Coma | Carbón activado si se ha ingerido alguna parte de la planta, métodos adicionales de descontaminación gástrica si se han ingerido >5 bayas, la motilidad intestinal puede estar alterada y la absorción prolongada<br>El tratamiento es de apoyo, la fisostigmina debe reservarse para los casos en que los síntomas potencialmente mortales no respondan a las medidas de apoyo adecuadas<br>Los síntomas pueden retrasarse hasta 12 horas después de la ingestión<br>Es obligatorio el ingreso hospitalario<br>Si sólo se tomó la pulpa de la baya, o si los huesos se tragaron enteros, no se requiere tratamiento<br>Se administra carbón activado si se tomaron las hojas o las semillas rotas<br>Los síntomas pueden demorarse hasta 4 horas |
| Laurel<br>( <i>Prunus laurocerasus</i> )                       | Las hojas y las semillas rotas del fruto son las partes más venenosas                          | Trastornos gastrointestinales<br>Salivación<br>Sofocos<br>Convulsiones<br>Coma<br>Arritmias   | Sólo tóxico en grandes cantidades<br>Se administra carbón activado<br>Se observará a los niños asintomáticos durante 4 horas<br>La descontaminación gástrica no parece influir en el resultado<br>El tratamiento es de apoyo<br>Los casos graves son muy raros  |
| Lupinos  |  |   |   |
| Tejo   | Todas las partes del árbol son tóxicas, excepto la pulpa de la baya                            | Náuseas<br>Vómitos<br>Efectos anticolinérgicos<br>Somnolencia<br>Bradicardia<br>Arritmia<br>Convulsiones  | Se administra carbón activado si se han consumido >5 bayas maduras o cualquier baya no madura<br>Se observará a los pacientes asintomáticos durante 8 horas<br>El tratamiento es de apoyo   |
| Uvas del diablo<br>( <i>Solanum dulcamara</i> )<br>«Agridulce» | Todas las partes de la planta son tóxicas, sobre todo los frutos no maduros                    | Somnolencia<br>Ataxia<br>Náuseas<br>Vómitos<br>Irritación otofaríngea   | Se administra carbón activado si se han consumido >5 bayas maduras o cualquier baya no madura<br>Se observará a los pacientes asintomáticos durante 8 horas<br>El tratamiento es de apoyo   |
| Aro manchado<br>( <i>Arum maculatum</i> )                      |  | Irritación de la mucosa, edema, y en ocasiones úlceras<br>Irritación cutánea local y formación de vesículas   | El tratamiento es sintomático<br>Analgesia y antihistamínicos<br>Los efectos aparecen enseguida; la observación de asintomáticos es innecesaria   |
| Sauco<br>( <i>Sambucus nigra</i> )                             | Todas las partes de la planta son levemente tóxicas, sobre todo las bayas no maduras           | Náuseas<br>Vómitos<br>Mareos<br>Taquicardia<br>Convulsiones   | Se considerará la descontaminación gástrica si se tomaron más de 10 bayas<br>El tratamiento es sintomático  |
| Muérdago   | Todas las partes de la planta son tóxicas excepto la carne de la baya                          | Náuseas<br>Vómitos<br>Diarrea<br>Debilidad muscular<br>Dilatación de las pupilas<br>Diuresis<br>Puede producirse bradicardia                                  | Los síntomas son poco probables si se consumieron <3 bayas<br>El tratamiento es sintomático, se administra atropina para la bradicardia<br>Los efectos pueden durar varios días   |
| Ruibarbo   | Las hojas contienen oxalatos y son tóxicas   | Los síntomas de irritación gástrica predominan<br>Los oxalatos producen la quelación del calcio y la hipocalcemia puede complicar la ingestión                | La leche puede ayudar a neutralizar el ácido oxálico<br>De otro modo, el tratamiento será de apoyo  |



Acetylcysteine (Acetadote) for acetaminophen overdose. *Med Lett Drugs Ther* 2005;47:70-71.

American Academy of Clinical Toxicology & European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists: Position paper: Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol* 2005;43:61-87.

Bailey B: Glucagon in b-blocker and calcium channel blocker overdoses: A systematic review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:595-602.

Barry JD: Diagnosis and management of the poisoned child. *Pediatr Ann* 2005;34:937-946.

Belson MG, Sullivan K, Geller RJ: Beta-adrenergic antagonist exposures in children. *Vet Hum Toxicol* 2001;43:361-365.

Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, et al: Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: A cohort study. *Lancet* 2002;359:558-562.

Boyer ELV, Duie PA, Evans A: Hyperinsulinemia/euglycemia therapy for calcium channel blocker poisoning. *Pediatr Emerg Care* 2002;18:36-37.

Boyer FAV, Shannon M: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:11 12-1 120.

Bryant S, Singer J: Management of toxic exposure in children. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:101-1 19.

Centers for Disease Control and Prevention: Nonfatal, unintentional medication exposures among young children, United States, 2001-03. *MMWR* 2006;55:1-5.

Centers for Disease Control and Prevention: Recognition of illness associated with exposure to chemical agents, United States, 2003. *MMWR* 2003;52:938-940.

De Silva HA, Fonscka MMD, Pathmeswarao A, et al: Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: A single-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1935-1938.

Dugandzic RM, Tierney MG, Dickinson GE, et al: Evaluation of the validity of the Done nomogram in the management of acute salicylate intoxication. *Ann Emerg Med* 1989;18:11 86-1190.

Eddleston M, Eyer P, Worek F, et al: Differences between organophosphorus insecticides in human self-poisoning: A prospective cohort study. *Lancet* 2005;36:1452-1459.

Eddleston M, Karalliedle L, Buckley N, et al: Pesticide poisoning in the developing world: A minimum pesticides list. *Lancet* 2002;360:1163-1167.

Eddy O, Howell JM: Are one or two dangerous? Clonidine and topical imidazolines exposure in toddlers. *J Emerg Med* 2003;25:297-302.

Ener RA, Meglathery SB, Van Decker WA, et al: Serotonin syndrome and other serotonergic disorders. *Pain Med* 2003;4:63-74.

Eyal D, Molczan KA, Carroll LS: Digoxin toxicity: Pediatric survival after asystolic arrest. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:51-54.

Fugh-Berman A: Herb-drug interactions. *Lancet* 2000;355:134-138.

Gleyzer A, Traub S, Hoffman RS: Calcium channel blocker ingestions in children. *Am J Emerg Med* 2001;19:456-457.

Gracia R, Shepherd G: Cyanide poisoning and its treatment. *Pharmacotherapy* 2004;24:1358-1365.

Henry K, Harris CR: Deadly ingestions. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:293-315.

Kanabar D, Volans G: Accidental superwarfarin poisoning in children: Less treatment is better. *Lancet* 2002;360:963.

Klein-Schwarz W: Trends in toxic effects from pediatric clonidine exposures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:392-396.

Love JN, Enlow B, Howell JM, et al: Electrocardiographic changes associated with beta-blocker toxicity. *Ann Emerg Med* 2002;40:603-610.

Manoguerra AS, Erdman AR, Booze LE, et al: Iron ingestion: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol (Phila)* 2005;43:553-570.

Michael JB, Sztajnkray MD: Deadly pediatric poisons: Nine common agents that kill at low doses. *Emerg Med Clin North Am* 2004;22:1019-1050.

Ralston ME: This issue: Managing emergencies part 2. *Pediatr Ann* 2005;34:921-923.

Riordan M, Rylance G, Berry K: Poisoning in children 1: General management. *Arch Dis Child* 2002;87:392-396.

Riordan M, Rylance G, Berry K: Poisoning in children 2: Painkillers. *Arch Dis Child* 2002;87:397-399.

Riordan M, Rylance G, Berry K: Poisoning in children 3: Common medicines. *Arch Dis Child* 2002;87:400-402.

Riordan M, Rylance G, Berry K: Poisoning in children 4: Household products, plants, and mushrooms. *Arch Dis Child* 2002;87:403-406.

Riordan M, Rylance G, Berry K: Poisoning in children 5: Rare and dangerous poisons. *Arch Dis Child* 2002;87:407-410.

Schmidt LE, Knudson TT, Dalhoff K, et al: Effect of acetylcysteine on prothrombin index in paracetamol poisoning without hepatocellular injury. *Lancet* 2002;360:1151-1152.

Sinha Y, Cranswick NE: Clonidine poisoning in children: A recent experience. *J Paediatr Child Health* 2004;40:678-680.

Spiller HA, Klein-Schwarz W, Kolvin JM, et al: Toxic clonidine ingestions in children. *J Pediatr* 2005;146:263-266.

Turrina S, Neri C, De Leo D: Effect of combined exposure to carbon monoxide and cyanides in selected cases. *J Clin Forensic Med* 2004;11:264-267.

Verhulst L, Waggle Z, Hatherhill M, et al: Presentation and outcome of severe anticholinesterase insecticide poisoning. *Arch Dis Child* 2002;86:352-355.

Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002;347:1057-1067.

Woolf A, Litovitz T: Progress in the prevention of childhood iron poisoning. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:593-595.

## Capítulo 59 ■ Plantas medicinales

### Kathi J. Kemper y Paula Gardiner

Las plantas medicinales y otros suplementos dietéticos son las terapias complementarias más frecuentes en niños y adolescentes. En Estados Unidos se gastan cada año más de 4 billones de dólares en estos productos. Las tasas son más altas entre los niños con enfermedades crónicas, incurables o recurrentes como asma, alergias, artritis, cáncer, dolor crónico o recurrente, fibrosis quística y enfermedad inflamatoria intestinal, pero incluso en niños previamente sanos asistidos en atención primaria y servicios de urgencia se usan plantas medicinales, remedios caseros o suplementos. Su uso también es habitual en adolescentes; el 41% de los adolescentes comunicaron haber usado plantas y suplementos, como equinácea, ginseng, jengibre, *Ginkgo biloba*, té verde, ácidos grasos omega 3, suplementos de soja, hierba de San Juan, valeriana o zinc. Menos de la mitad de los pacientes que utilizan plantas y suplementos ha hablado con su médico sobre el uso de aquellos, en parte porque los médicos no preguntan de forma sistemática a los pacientes y sus familiares por el uso de estos.

La mayoría de la gente considera que las hierbas son sanas porque son naturales. También se suele pensar que tienen una eficacia terapéutica baja debido a la escasez de publicaciones que aparecen sobre las plantas medicinales en las revistas científicas. Sin embargo, la sabiduría popular sobre las hierbas puede equivocarse y las hierbas pueden conllevar riesgos para los pacientes y los proveedores.

Aunque por regla general gran parte de las hierbas son seguras, las hierbas pueden tener una toxicidad grave. La ingesta, aunque mínima, de los champiñones *Amanita* puede provocar una hepatotoxicidad aguda e incluso la muerte. La sobredosis de otras hierbas como digital, efedra y poleo pueden causar complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente. La efedra tiene una toxicidad cardíaca importante. Una planta ansiolítica muy usada, kava kava (prohibida en varios países) se ha relacionado con hepatotoxicidad. El uso prolongado de otras plantas, como *Aristolochia* (aristoloquia), y el regaliz puede provocar daños hepáticos o renales graves, cáncer o trastornos electrolíticos potencialmente mortales. El té Earl Grey provoca calambres musculares, parestesias y visión borrosa, mientras que el anís estrellado japonés (que suele ser un contaminante del anís estrellado chino) es una neurotoxina. Incluso aunque una planta sea segura si se usa correctamente, puede provocar una toxicidad leve o grave cuando se usa incorrectamente. El aceite del árbol de té es seguro cuando se aplica a las infecciones fúngicas de la piel leves, pero puede provocar picor e irritación cuando se aplica al eczema; si se toma por vía oral, puede provocar coma en los niños pequeños. Aunque la menta es un espasmodítico gastrointestinal de uso frecuente y normalmente benigno (tanto en las láminas de chocolate rellenas de mentas como en el té para la sobremesa y cada vez más para aliviar las molestias durante la colonoscopia), puede agravar el reflujo gastroesofágico en otros pacientes.

Debido a la variabilidad natural, las hierbas pueden contener concentraciones de componentes activos que oscilan ampliamente; en grupos de prueba con consumidores independientes, se han descrito variaciones de 10-1.000 veces para algunas hierbas muy conocidas, incluso

**TABLA 59-1. Hierbas para el asma**

| HIERBA O COMBINACIÓN                     | ECA                       | Beneficio demostrado  | Efectos adversos/Interacciones farmacológicas   | Supuesto mecanismo de acción  |
|--|---------------------------|---|---|---|
| Café/té                                  | Ninguno reciente en niños | Los resultados epidemiológicos sugieren menos síntomas en los bebedores de café | Taquicardia, insomnio, nerviosismo, disminución del apetito; posible interacción con los (5-agonistas                       | Aumento de AMPc por las metilxantinas<br>Broncodilatador  |
| Shinpi-to                                | Ninguno en niños          | Sí, según los datos históricos  | Desconocidos. Posible interacción con los bloqueantes de los leucotrienos   | Bloqueo de la 5-lipooxigenasa y fosfolipasa A <sub>2</sub>  |
| Saiboku-to                               | Sí, en adultos            | Sí, se evita el empleo de corticosteroideos en adultos                          | Desconocidos. Posible aumento de los efectos adversos de los corticoides  | Inhibición de la 11 $\beta$ -hidroxilasa (bloquea la degradación esteroidea)<br>Bloqueo de la 5-lipooxigenasa<br>Inhibición del PAF |
| Ma huang<br>( <i>Ephedra sinica</i> )    | Sí                        |   | Toxicidad cardiovascular y del SNC, muertes registradas; posible interacción con los (3-agonistas                           | (3-agonista<br>Broncodilatador  |
| Regaliz<br>( <i>Glycyrrhiza glabra</i> ) | No                        | Las series sugieren que se evita el empleo de corticosteroideos                 | Seudohiperadrenocorticism, hipertensión, edema periférico, posible aumento de los efectos adversos de los corticosteroideos | Inhibición de la 11 $\beta$ -hidroxilasa y la degradación corticoidea   |
| <i>Coleus forskolii</i>                  | No                        | Series en adultos   | Desconocidos  | Disminuye el metabolismo del AMPc<br>Broncodilatador  |
| <i>Tylophora indica</i>                  | Sí, en adultos            | Sí  | Desconocidos  | Desconocido   |
| <i>Ginkgo biloba</i>                     | No                        | Sí, en el estudio piloto  | Desconocidos  | Antagonista del PAF<br>Antioxidante   |
| Cebollas ( <i>Allium cepa</i> )          | No                        | Los resultados in vitro y en animales apoyan el empleo de las hierbas           | La hipersensibilidad es infrecuente   | Bloquea la síntesis de leucotrienos   |
| Polen de abeja                           | No                        | No  | Anafilaxia  | Desconocido   |

AMPc, Adenosina monofosfato cíclica; ECA, ensayos controlados aleatorizados; PAF, factor activador de plaquetas.

De Kemper KJ, Lester MR: Alternative asthma therapies: An evidence-based review. *Contemp Pediatr* 1999; 16:162-195.**TABLA 59-2. Hierbas sedantes de uso frecuente**

| HIERBA SEDANTE                                | ESTUDIOS CIENTÍFICOS   | POSIBLES EFECTOS ADVERSOS O INTERACCIONES   | DOSES EN EL ADULTO   |
|---|--|---|--|
| Camomila/manzanilla alemana                   | En ensayos controlados, la camomila y sus componentes tienen efectos de sedación leve  | Efectos adversos: reacciones alérgicas<br>Embarazo y lactancia: no se conocen efectos adversos<br>Interacciones farmacológicas: ninguna conocida  | Té: 3 g de flores frescas en 150 ml de agua hirviendo, dejar 5-10 min; 3 veces al día  |
| Lúpulo<br>( <i>Humulus lupulus</i> )          | Empleo histórico y anecdótico<br>Los ensayos controlados han empleado combinaciones de lúpulo/valeriana; esta combinación mejora el sueño                                    | Efectos adversos: reacciones alérgicas, irritación cutánea<br>Embarazo y lactancia: no hay información disponible<br>Interacciones farmacológicas: la actividad sedante aumenta la duración del sueño inducido por el fenobarbital  | Té: 0,5-1 g de lúpulos secos antes de acostarse, normalmente en combinación con valeriana  |
| Kava-kava<br>( <i>Piper methysticum</i> )     | Los ensayos controlados aleatorizados en adultos demuestran efectos ansiolíticos   | Efectos adversos: somnolencia, letargo; tiempo de reacción; síndrome de abstinencia; empleo crónico puede producir sequedad y coloración amarilla de la piel y ojos rojos<br>Embarazo y lactancia: información disponible insuficiente<br>Interacciones farmacológicas: puede potencial los efectos sedantes y ansiolíticos de otras hierbas y fármacos | Cápsulas 60-120 mg de kavalactones hasta un máximo de 300 mg al día; 1,5-3,0 g/24 h de raíces/rizomas secos en dosis divididas   |
| Lavanda ( <i>Lavandula</i> )                  | Los resultados en animales, las series en adultos y los ensayos controlados sugieren efectos anticonvulsivos y sedantes  | Efectos adversos: alergias con el uso tópico; tóxica si penetran grandes dosis<br>Embarazo y lactancia: contraindicada desde siempre durante el embarazo por posibles efectos emenagógicos; efectos adversos desconocidos<br>Interacciones farmacológicas: puede potencial los efectos sedantes y anticonvulsivos de otras hierbas y fármacos           | Masaje con aromaterapia: 1-10 ml de aceite esencial que se pueden añadir a 25 ml de aceite base<br>Baño: añadir V.°, de flores secas de lavanda en el agua caliente de la bañera |
| Melisa<br>( <i>Melissa officinalis</i> )      | Los resultados en animales sugieren efectos hipnóticos sedantes. Todos los ECA han evaluado la combinación melisa/valeriana y la mayoría muestra una mejor calidad del sueño | Efectos adversos: posibles reacciones alérgicas<br>Embarazo y lactancia: información insuficiente; se cree que es seguro<br>Interacciones farmacológicas: no se conoce ninguna  | Té: 2-3 g de hierbas secas, a remojo en agua; normalmente combinado con valeriana o lavanda  |
| Maracujá dulce<br>( <i>Passiflora alata</i> ) | Informes de casos y empleo histórico; se suele usar en combinación con otras hierbas como valeriana  | Efectos adversos: posibles reacciones alérgicas<br>Embarazo y lactancia: información insuficiente<br>Interacciones farmacológicas: no se conoce ninguna   | Té: 0,25-1 g (más o menos una cucharadita de hojas secas por taza)   |
| Valeriana<br>( <i>Valeriana officinalis</i> ) | Los estudios aleatorizados, doble-ciego controlados con placebo en adultos muestran una disminución de la latencia del sueño y una mejor calidad de éste                     | Efectos adversos: cefaleas, insomnio<br>Embarazo y lactancia: información insuficiente<br>Interacciones farmacológicas: la actividad sedante aumenta la duración del sueño inducido por el fenobarbital   | Extracto sólido: 150-300 mg/día (cápsulas)<br>Té: 2-3 g de raíces frescas o secas por taza; 1-3 veces al día.<br>Cápsulas: 400 mg antes de acostarse                             |

De Gardiner P, Kemper KJ: Herbs for sleep problems. *Contemp Pediatr* 2002; 19(21):69-87 y Gardiner P, Kemper KJ: Herbs in pediatric and adolescent medicine. *Pediatr Hsv* 2000; 21:44-57.

en lotes producidos por el mismo fabricante. Puede que las etiquetas no reflejen el contenido exacto o las concentraciones de los componentes. Las hierbas pueden estar contaminadas de forma no intencionada con pesticidas, productos de desecho animales, o se puede haber incluido la hierba equivocada porque no se ha identificado correctamente durante la cosecha. Los productos de los países en vías de desarrollo (p. ej., procedentes de la medicina Ayur veda del sur de Asia) pueden contener niveles tóxicos de mercurio, cadmio, arsénico o plomo, bien por contaminación no intencionada durante la producción, bien porque los productores añaden de forma intencionada estos metales porque creen

**TABLA 59-3. Hierbas para las enfermedades de la piel**

| ACCIÓN              | HIERBA/SUPLEMENTO DE USO TÓPICO   |
|---------------------|---|
| Balsámico/emoliente | Aloe, caléndula   |
| Antiinflamatorio    | Aloe, camomila, aceite de onagra (EPO), melisa                          |
| Antivirico          | Aloe vera, caléndula, camomila, melisa                                  |
| Antibacteriano      | Aloe vera, caléndula, camomila, lavanda, melisa, aceite del árbol de té |
| Antifúngico         | Lavanda, aceite del árbol de té   |

De Gardiner P, Coles D, Kemper KJ: The skin on herbal remedies for dermatologic disorders. *Coniemp* 2001; 18:103-104,107-110,112-114.

**TABLA 59-4. Hierbas potencialmente tóxicas**

| HERBA  | COMPONENTES TÓXICOS  | EMPLEOS TÍPICOS   | POSIBLES EFECTOS ADVERSOS AGUDOS   | COMO TRATAR LA SOBREDOSIS   |
|--|--|---|--|---|
| <i>Aconitum</i> (acónito, anapelo, matalobos)                                    | Esteralcaloides: hipaconitina y aconitina (la aconitina aumenta la permeabilidad para los iones de sodio y enlentece la repolarización lo que produce la parálisis del nervio)       | Neuralgia del facial y ciática<br>Cefaleas y migrañas<br>Dolor reumático, artritis, gota<br>Pericarditis seca                                       | Náuseas, vómitos y sialorrea<br>SNC: parestesias, debilidad muscular, mareo, ataxia, crisis convulsivas y coma<br>Corazón: bradicardia, hipotensión, alteraciones del ritmo  | Tratamiento de soporte<br>Anticuerpos específicos de dioxina (excepto si exclusión de glucósidos cardíacos)<br>No dar ipecacuana<br>El carbón vegetal activado y el lavado gástrico pueden ayudar<br>Evitar los antiarrítmicos clase I<br>Tratamiento de soporte<br>Benzodiazepinas                         |
| <i>Artemisia absinthium</i> (ajenjo)   | Tujona e isotujona (neurotoxinas)  | Anotexia<br>Dispepsia<br>Trastornos hepáticos y de la vesícula biliar<br>Molestias gastrointestinales<br>Insuficiencia cardíaca y arritmias<br>Asma | SNC: intranquilidad, vértigo, temblores, agitación, crisis convulsivas, cefalea<br>Vómitos, espasmos gastrointestinales<br>Rabdomiólisis e insuficiencia renal<br>Reacción anticolinérgica: taquicardia, hipertermia, midriasis, retención urinaria e intestinal, intranquilidad<br>Depresión del SNC y respiratoria   | Lavado gástrico<br>Fisostigmina tras consulta con especialista en intoxicaciones<br>Enfriamiento si temperatura >39X<br>Benzodiazepinas<br>Hidratación  |
| Plantas medicinales ayurvédicas<br><i>Digitalis purpurea</i> (digital, dedalera) | Contaminada con plomo, mercurio o arsénico<br>Glucósidos cardioactivos: glucósido purpúreo, digitoxina, digoxina   | Medicina tradicional de la India; muchos propósitos<br>Úlceras, furúnculos, cefaleas, abscesos, parálisis, insuficiencia cardíaca                   | Toxicidad aguda o crónica por metales pesados<br>Náuseas y vómitos, cefalea, pérdida de apetito<br>Alteraciones del ritmo cardíaco<br>SNC: estupor, confusión, trastornos visuales, depresión, psicosis, alucinaciones<br>Corazón: hipertensión, miocardiopatía, infarto, arritmias  | Depende del metal pesado<br>Tratamiento de soporte<br>Lavado gástrico<br>Carbón vegetal activado<br>Tratamiento de los síntomas<br>Carbón vegetal activado<br>Benzodiazepinas para las crisis y la sedación   |
| <i>Ephedra sinica</i> (té del desierto, efedra, ma huang)                        | Alcaloides: efedrina, pseudoefedrina (estimula los receptores simpaticomiméticos y el SNC)   | Descongestivo en las infecciones de las vías respiratorias altas<br>Asma<br>Pérdida de peso<br>Estimulante  | SNC: mareo, intranquilidad, cefaleas, ansiedad, alucinaciones, temblores, crisis, psicosis, ACV<br>Náuseas y vómitos<br>Contraindicado en diabéticos o en caso de hipertensión, glaucoma de ángulo estrecho, ansiedad, adenoma prostático, enfermedad tiroidea, feocromocitoma<br>Crisis, posturas tónicas, mioclonos, hiperexcitabilidad e irritabilidad<br>GI: náuseas y vómitos, dolor abdominal, diarrea<br>SNC: ansiedad, cefalea, mareo, temblor, crisis, parestesias, euforia<br>Corazón: arritmias, bradicardia, hipertensión transitoria, 4 frecuencia respiratoria<br>En la sobredosis, la lobelina provoca hipotensión<br>Diaforesis, fasciculaciones y debilidad musculares, temblor, depresión respiratoria<br>Dermatitis | Vasodilatadores para la hipertensión<br>Lidocaína y 3-bloqueantes para las arritmias<br>Enfriamiento externo si la temperatura >39X<br>Terapia de hidratación<br>Recuperación con tratamiento de soporte en 48 h<br>Tratamiento de soporte<br>Lavado gástrico<br>Carbón vegetal activado<br>Benzodiazepinas |
| <i>Illicium anisatum</i><br><i>Lobelia inflata</i> (tabaco hindú, lobelia)       | Anisatinas; bloqueantes del ácido γ-aminobutírico<br>Alcaloide de la piperidina: l-lobelina (estimula los receptores nicotínicos)  | Cólicos en poblaciones latinas y del Caribe<br>Expectorante<br>Asma<br>Espasmolítico<br>Emético<br>Induce claridad mental y sensación de bienestar  | Fibrosis intersticial renal<br>Insuficiencia renal terminal<br>Carcinoma de células renales<br>Contracciones uterinas<br>GI: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, hepatitis<br>Neurotoxina: delirio, mareo, convulsiones, crisis, parálisis, encefalopatía, coma<br>Insuficiencia renal e hipertensión<br>Shock y CID<br>Contraindicado en el embarazo<br>Reacciones adversas: mareo, cefalea, ansiedad, hipertensión, indigestión, erupción cutánea, insomnio, taquicardia, temblor, alucinaciones, nerviosismo, parestesias, hipotermia, salivación, midriasis, diarrea, palpitaciones<br>Contraindicada en caso de enfermedad hepática o renal  | Tratamiento de soporte<br>Tratamiento de soporte<br>Al-acetilcisteína   |
| <i>Longdan xieganwan</i>   | Ácido aristolócico   | Potenciador de salud  |  | Tratamiento de soporte  |
| <i>Mentha pulegium</i> (poleo, hierbamora)                                       | El aceite tiene un efecto hepatotóxico<br>La intoxicación aguda no aparece con el empleo correcto y terapéutico de la hierba<br>Sin embargo, no se recomienda por la hepatotoxicidad | Repelente para los insectos<br>Enfermedad respiratoria<br>Trastornos digestivos<br>Emenagogo<br>Abortivo<br>Tratamiento de las heridas<br>Gota      |  | Tratamiento de soporte  |
| <i>Pausinystalia yohimbe</i> (yombina, yohimbina)                                | Alcaloides indólicos<br>Yohimbina: antagonista receptores α2-adrenérgicos  | Trastornos sexuales<br>Agotamiento<br>Mejora la función muscular  |  | Vaciado gástrico<br>Carbón vegetal activado<br>Antiarrítmicos<br>Hidratación  |
| <i>Phytolacca americana</i> (hierbamora americana, dulcamara, hierba carmín)     | Saponinas triterpénoides (irritan las membranas mucosas)<br>Lectinas (tóxicas)   | Antiinflamatorio<br>Artritis<br>Tratamiento del cáncer<br>Emético y catártico<br>Reumatismo   | Mareo, somnolencia, náuseas, vómitos, diarrea, taquicardia, gastritis hemorrágica, hipotensión, linfocitosis, cefalea, depresión respiratoria, crisis convulsivas  | Hidratación, corrección electrolítica, lavado gástrico<br>Carbón vegetal activado, sustitución electrolítica<br>No se debe provocar el vómito en caso de sobredosis   |
| <i>Stramonium folium</i> (estramonio, manzana espinosa)                          | Alcaloides: hiosciamina (el l-isómero de la atropina)  | Asma y tos<br>Enfermedades del sistema nervioso autónomo  | Las dosis elevadas producen intranquilidad, manía, alucinaciones, delirio<br>Sobredosis: taquicardia, midriasis, rubefacción, sequedad bucal, disminución de la sudoración, micción, estreñimiento   | Tratamiento de soporte<br>Lavado gástrico<br>Disminución de la temperatura corporal<br>Fisostigmina<br>Benzodiazepinas  |
| <i>Viscum album</i> (mué)  | Alcaloides<br>Viscotoxinas ( <i>Viscum album</i> ) provocan hipotensión, bradicardia y vasoconstricción arterial<br>Lectinas   | Adyuvante antineoplásico<br>Antihipertensivo<br>Trastornos nerviosos: calmante<br>Reumatismo<br>Antiespasmódico                                     | Fiebre, cefaleas, náuseas, vómitos, diarrea, bradicardia, angina, cambios en la presión arterial, crisis, confusión, alucinaciones, reacciones alérgicas, miosis, midriasis, escalofríos, coma<br>Se han descrito dos muertes en los últimos 35 años; la mayoría de las ingestiones produce reacciones leves   | Tratamiento de soporte<br>Información insuficiente para inducir el vómito<br>Carbón vegetal activado  |

que tienen un valor terapéutico. Entre el 30 y el 40% de las especialidades medicinales asiáticas incluyen fármacos potentes como analgésicos, antibióticos, agentes hipoglucémicos o corlicocitos; por lo general, las etiquetas de estos productos no suelen estar escritas en inglés ni incluir los agentes farmacéuticos.

Muchas familias utilizan suplementos alimentarios junto con las medicaciones, lo que conlleva un riesgo de interacciones. Por ejemplo, la hierba de San Juan induce la actividad de CYP3A4 del sistema del citocromo P450 (v. cap. 56) y, por tanto, puede facilitar la eliminación de digoxina, ciclosporina, inhibidores de la proteasa y numerosos antibióticos, lo que origina unos niveles **séricos subterapéuticos** de estos medicamentos importantes; también puede aumentar el riesgo de síndrome de serotonina en pacientes que toman antidepresivos. El ginkgo aumenta el riesgo de hemorragia en los pacientes que loman anticoagulantes. El regaliz, puede potenciar los efectos antiinflamatorios y los efectos adversos de los glucocorticoides.

En Estados Unidos, las plantas medicinales no están reguladas como los fármacos. La Dietary Supplement and Health Education Act (DSHEA, Ley de suplementos dietéticos y educación sanitaria) de 1994 permite que las hierbas se comercialicen sin una comprobación previa de su eficacia o seguridad. Las etiquetas de estos productos pueden indicar que contienen poca cantidad de la hierba o nada de ésta, e incluso pueden contener otras hierbas. Las etiquetas de los productos pueden especificar la «estructura-función», pero pueden no afirmar que previenen o tratan una determinada enfermedad. Por ejemplo, una etiqueta puede afirmar que un producto «promueve la actividad del sistema inmunitario» pero no asegurar que cura un simple resfriado. La FDA (Administración de Alimentos y Fármacos) de EE.UU. sólo puede ordenar que se restrinja la venta de determinados productos una vez recibe los informes sobre los efectos adversos observados. Las reacciones adversas que aparecen con el empleo de las hierbas deben ser comunicadas a las autoridades; si no, se limita la capacidad para vigilar y controlar los riesgos clínicos y de salud pública que se asocian a estos productos.

Algunos productos muy usados son relativamente seguros, pero no parece que sean eficaces para el tratamiento de enfermedades para las que se promocionan. Un ensayo no mostró que la equinácea redujera la gravedad o la duración de los síntomas del resfriado en niños. Además, la hierba de San Juan fue equivalente a placebo en el tratamiento de la depresión leve o moderada.

**TABLA 59-5. Cuadro de traducción de los nombres botánicos español-inglés**

| NOMBRE EN ESPAÑOL    | NOMBRE EN INGLÉS  | NOMBRE CIENTÍFICO   |
|----------------------|---|---|
| Ajo                  | Garlic  | <i>Allium sativum</i>   |
| Azarcón              | Lead tetraoxide   | No es una planta  |
| Azogue               | Mercury   | No es una planta  |
| Canela               | Cinnamon  | <i>Cinnamomum aromaticum</i>  |
| Cebolla              | Onion   | <i>Allium cepa</i>  |
| Clavo                | Cloves  | <i>Eugenia aromática</i>  |
| Comino               | Cumin   | <i>Cuminum cyminum</i>  |
| Epasote ()           | Wormseed  | <i>Chenopodium anthelminticum</i>   |
| Hierba Sancti Mariae |   |   |
| Estáñate             | Wormwood  | <i>Artemisa absinthium</i>  |
| Eucalipto            | eucalyptus  | <i>Eucalyptus globulus</i>  |
| Granada              | Pomegranate   | <i>Púnica granatum</i>  |
| dengibre             | Ginger  | <i>Zingiber officinale</i>  |
| Limón                | Lemon   | <i>Citrus limon</i>   |
| Manzanilla           | Chamomile   | <i>Anthemis nobilis</i> ()<br><i>Chamomilla recutita</i> ()<br><i>Matricaria chamomilla</i> |
| Orégano              | Oregano   | <i>Origanum vulgare</i>   |
| Pelos de elote       | Corn silk   | <i>Zea mays</i>   |
| Savila               | Aloe vera   | <i>Aloe vera</i>  |
| Siete jarabes        | Syrup of sweet almond, castor oil, balsam resin, wild, cherry licorice, cocillana bark, honey |   |
| Tomillo              | Thyme   | <i>Thymus vulgaris</i>  |
| Uña de gato          | Cat's claw  | <i>Linearia tomentosa</i>   |
| Valeriana            | Valerian  | <i>Valeriana officinalis</i>  |
| Yerbabuena           | Spearmint   | <i>Mentha spicata</i>   |

\*Preparada con ayuda de Laura Howell, MD.

**TABLA 59-6. Fuentes de información**

|             |   |
|-------------|---|
| REVISTAS    | Presenters Letter. Therapeutic Research Center (209-472-2240)<br>Review of Natural Products. Facts and Comparison (1-800-223-0554)  |
| PÁGINAS WEB | Universitarias<br>Longwood Herbal Task Force:<br><a href="http://www.mcphs.edu/MCPHWeb/herbal">http://www.mcphs.edu/MCPHWeb/herbal</a><br>Memorial Sloan-Kettering Cancer Center:<br><a href="http://www.mskcc.org/mskcc/html/11570.cfm">http://www.mskcc.org/mskcc/html/11570.cfm</a><br>University of Texas M.D. Anderson Cancer Center:<br><a href="http://wwwui.mdanderson.org/departments/Clinical/index.cfm?pn=6EB86A59-EBD9-11D4-8101005088603A14">http://wwwui.mdanderson.org/departments/Clinical/index.cfm?pn=6EB86A59-EBD9-11D4-8101005088603A14</a><br>Wake Forest University School of Medicine, BestHealth:<br><a href="http://www.besthealth.com/cam/The_Herbs_Supplements.htm">http://www.besthealth.com/cam/The_Herbs_Supplements.htm</a><br><br>Gubernamentales<br>FDA MEDWATCH, programa de seguimiento para control de efectos adversos:<br><a href="http://www.fda.gov/medwatch">http://www.fda.gov/medwatch</a> (1-800-FDA-1088)<br>International Bibliographic Information on Dietary Supplements (IBIDS):<br><a href="http://ods.od.nih.gov/databases/ibids.htm">http://ods.od.nih.gov/databases/ibids.htm</a><br>National Cancer Institute:<br><a href="http://www.cancer.gov/cam">http://www.cancer.gov/cam</a><br>National Center for Complementary and Alternative Medicine:<br><a href="http://www.nccam.nih.gov/health/bottle">http://www.nccam.nih.gov/health/bottle</a><br>NIG Office of Dietary Supplements:<br><a href="http://odp.od.nih.gov">http://odp.od.nih.gov</a><br>U.S. Department of Agriculture Food and Nutrition Center:<br><a href="http://www.nal.usda.gov/fnic/etext/000015.htm">http://www.nal.usda.gov/fnic/etext/000015.htm</a><br>U.S. Food and Drug Administration Office of Dietary Supplements:<br><a href="http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/supplmnt.html">http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/supplmnt.html</a><br><br>Organizaciones sin ánimo de lucro<br>American Botanical Council: <a href="http://www.herbalgram.org">http://www.herbalgram.org</a><br>Children's Hospital and Boston Medical Center: <a href="http://www.holistickids.org">www.holistickids.org</a><br>The Natural Pharmacist: <a href="http://www.tnpp.com">www.tnpp.com</a><br><br>Productos de suscripción<br>Micromedex Internet Health Care Series: <a href="http://www.micromedex.com">www.micromedex.com</a><br>Natural Medicine Comprehensive Database:<br><a href="http://www.naturaldatabase.com">http://www.naturaldatabase.com</a><br>Natural Standards: <a href="http://www.naturalstandards.com">www.naturalstandards.com</a><br>ConsumerLabs: <a href="http://www.consumerlabs.com">www.consumerlabs.com</a><br><br>Información toxicológica<br>Toxicology Information Resource Center:<br><a href="http://www.ornl.gov/TechResources/tirc/hmepg.html">http://www.ornl.gov/TechResources/tirc/hmepg.html</a><br>TOXLINE y TOXNET, de la National Library of Medicine<br><a href="http://sis.nlm.nih.gov/ToxSearch.htm">http://sis.nlm.nih.gov/ToxSearch.htm</a> |

Algunas hierbas pueden ser tratamientos adyuvantes útiles para problemas frecuentes de la infancia. Dos estudios, uno con hinojo y otro con una combinación de plantas (camomila, hinojo, verbena, regaliz y menta balsámica), mostraron que estos remedios eran útiles para los **cólicos del lactante**. Se ha demostrado que el jengibre es un antiemético eficaz; su uso en gotas para el oído ofrece una importante analgesia a los niños con otitis media leve o moderada. El aceite de menta con cubierta entérica puede ser de utilidad en niños con síndrome intestinal irritable. Los probióticos pueden ayudar a prevenir y tratar la diarrea en niños (v. cap. 337).

Al igual que con los fármacos, la mayoría de las hierbas ha sido probada más en los adultos que en la población pediátrica. En general, los herboristas recomiendan que los adolescentes utilicen las dosis de los adultos, los niños de 7 a 12 años la mitad de la dosis de los adultos, los niños de 3 a 6 años tomen sólo una cuarta parte de esta dosis, y que en los niños de 2 años o menores las hierbas sólo se empleen con precaución, si es que se utilizan. Las hierbas que se suelen emplear en las enfermedades frecuentes y la toxicidad de algunas de ellas en concreto se describen en las tablas 59-1 y 59-5, y en la tabla 59-6 se detallan las fuentes de información sobre plantas medicinales.

Alexxandrovich 1, Rakovitskaya O, Kolmo F, et al: The effect of fennel (*Foeniculum vulgare*) seed oil emulsion in infantile colic: A randomized, placebo-controlled study. *Altern Ther Health Med* 2003;9:58-61.

Ball SD, Kertesz D, Moyer-Mileur LJ:

Dietary supplement use is prevalent among children with a chronic illness. *J Am Diet Assoc* 2005;105:78-84.

- Centers for Disease Control and Prevention: Suspected moonflower intoxication—Ohio, 2002. *MMWR* 2003;52:788-791.
- De Smet PAGM: Herbal remedies. *N Engl J Med* 2002;347:2046-2056.
- Finkel RS: Blue cohosh and perinatal stroke. *N Engl J Med* 2004;351:302-303.
- Finsterer J: Earl Grey tea intoxication. *Lancet* 2002;359:1484-1485.
- Garrard J, Harms S, Eberly LE, et al: Variations in product choices of frequently purchased herbs. *Arch Intern Med* 2003;163:2290-2295.
- Ize-Ludlow D, Ragone S, Brack IS, et al: Neurotoxicities in infants seen with the consumption of star anise tea. *Pediatrics* 2004;114:e653-e656.
- Kline RM, Kline JJ, Di Palma J, et al: Enteric-coated, pEbdpendent peppermint oil capsules for the treatment of irritable bowel syndrome in children. *J Pediatr* 2001;138:125-128.
- Koretz RL, Rotblatt M: Complementary and alternative medicine in gastroenterology: The good, the bad, and the ugly. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:957-967.
- Laing C, Hamour S, Sheaff M, et al: Chinese herbal uropathy and nephropathy. *Lancet* 2006;368:338-339.
- Lanski SL, Greenwald M, Perkins A, et al: Herbal therapy use in a pediatric emergency department population: Expect the unexpected. *Pediatrics* 2003;111:981-985.
- Markowitz JS, Donovan JL, DeVane CL, et al: Effect of St. John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme. *JAMA* 2003;290:1500-1504.
- McBride BF, Karapanos AK, Krudysz A, et al: Electrocardiographic and hemodynamic effects of a multicomponent dietary supplement containing ephedra and caffeine. *JAMA* 2004;291:216-221.
- Mills E, Montori VM, Wu P, et al: Interaction of St. John's wort with conventional drugs: Systematic review of clinical trials. *BMJ* 2004;329:27-30.
- Saper RB, Kales SN, Paquin J, et al: Heavy metal content of Ayurvedic herbal medicine products. *JAMA* 2004;292:2868-2873.
- Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, et al: Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance. *JAMA* 2003;289:1537-1544.
- Sihinga EM, Ottolini MC, Duggan AK, et al: Parent-pediatrician communication about complementary and alternative medicine use for children. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:367-373.
- Szajewska H, Mrukowicz JZ: Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: A systematic review of published randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:S17-S25.
- Taylor JA, Weber W, Standish L, et al: Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2824-2830.
- Turner RB, Bauer R, Woelkart K, et al: An evaluation of Echinacea angustifolia in experimental rhinovirus infections. *N Engl J Med* 2005;353:341-348.
- Wilson KM, Klein JD: Adolescents' use of complementary and alternative medicine. *Am J Pediatr* 2002;2:104-110.
- Yussman SM, Ryan SA, Auinger P, et al: Visits to complementary and alternative medicine providers by children and adolescents in the United States. *Ambul Pediatr* 2004;4:429-435.



# Parte VIII ■ El niño con un cuadro agudo

## Capítulo 60 ■ Evaluación del niño enfermo en la consulta y en la clínica

Paul L. McCarthy

Son muchas las razones por las que un niño enfermo acude a la consulta, pero la mayoría de las visitas se debe a infecciones intercurrentes agudas y autolimitadas, que a menudo producen fiebre. Cuando el pediatra evalúa a un niño enfermo agudo y febril, debe conocer las estadísticas categóricas referentes a la probable presencia de enfermedad grave, porque uno de los objetivos principales de la visita al niño enfermo es identificar al que tenga una enfermedad grave que requiera una intervención terapéutica específica. El riesgo y la causa de una enfermedad grave en el niño con fiebre de aparición súbita varían en función de la edad. El lactante en los tres primeros meses de vida es más susceptible a sepsis y meningitis causadas por estreptococos del grupo B y microorganismos gramnegativos. Los lactantes en el primer mes de vida son los que presentan más riesgo. Las infecciones del tracto urinario son más frecuentes en varones; los lactantes de este grupo de edad presentan una anomalía anatómica subyacente del tracto urinario con más frecuencia que los niños mayores con infecciones del tracto urinario (v. cap. 538). A medida que el lactante supera los tres meses de edad, los patógenos bacterianos que normalmente causan bacteriemia, sepsis y meningitis son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b (si el niño no está inmunizado o lo está sólo parcialmente) y *Neisseria meningitidis*. La inmunización frente a algunos serotipos de *S. pneumoniae* puede reducir la aparición de bacteriemia oculta y el número de infecciones graves causadas por este microorganismo como lo ha hecho la inmunización frente a *H. influenzae* tipo b. Después de la lactancia, las infecciones del tracto urinario son más frecuentes en niñas. La inmunidad frente a los patógenos bacterianos habituales se desarrolla con rapidez durante los primeros 3-4 años de vida. *N. meningitidis* es la causa principal de meningitis bacteriana. En niños mayores de 36 meses, la faringitis causada por estreptococos del grupo A es una infección bacteriana frecuente. *Mycoplasma pneumoniae* es cada vez más importante como agente causal de infiltrados pulmonares en niños mayores de 5 años de edad. En la tabla 60-1 se recogen las enfermedades graves documentadas en niños en los 3 primeros años de vida con fiebre y enfermedad aguda, vistos en un hospital universitario y en consultas privadas. En muchos estudios, las infecciones del tracto urinario son las infecciones bacterianas graves más frecuentes. Las infecciones de tejidos blandos debidas a estreptococos o estafilococos pueden incluir celulitis, fascitis, osteomielitis y artritis séptica. También deberían tenerse en cuenta enfermedades no infecciosas, pero graves, como traumatismos (maltrato), vólvulo intestinal, apendicitis, invaginación intestinal, intoxicación (salicilatos), trastornos metabólicos (hipoglucemia, hiperamonemia), trastornos neurológicos (convulsiones, botulismo del lactante) o enfermedades inflamatorias (enfermedad de Kawasaki, artritis reumatoide juvenil, púrpura de Schönlein-Henoch).

El diagnóstico de un niño enfermo agudo se establece mediante la observación cuidadosa, la historia clínica, la exploración física, la consideración de la edad y la temperatura corporal como factores de riesgo, y con el uso juicioso de pruebas complementarias. El médico puede utilizar la información para tomar decisiones justificadas sobre la necesidad de realizar pruebas de laboratorio más definitivas (un cultivo de orina), el tratamiento y la conveniencia de ingreso hospitalario. La observación, la historia clínica y la exploración física se integran en la evaluación del niño enfermo; por ejemplo, mientras se observa al niño, se recogen los

datos de la historia. Durante la exploración física se suelen continuar la realización de la historia clínica y la observación del paciente. Si la exploración revela la presencia de dolor abdominal, deben buscarse más signos como sangre en las heces, dolor cólico abdominal y vómitos.

### OBSERVACIÓN

La observación es importante en la evaluación del niño con una enfermedad aguda; deben buscarse signos específicos de enfermedad grave, como el quejido, que podría ser indicio de neumonía o sepsis, o una fontanela abombada que podría indicar meningitis bacteriana o traumatismo craneoencefálico. Sin embargo, la mayoría de los datos observacionales que el pediatra recoge durante una enfermedad aguda deben centrarse en valorar la respuesta del niño a estímulos. ¿Cómo responde el niño que llora al consuelo de los padres? ¿Con qué rapidez se despierta el niño dormido ante un estímulo? ¿Sonríe el niño mientras el examinador interactúa con él? Para valorar las respuestas a estímulos, y a menudo proporcionarlos, es necesario el conocimiento de las respuestas normales de los niños según los diferentes grupos de edad, la forma en que dichas respuestas se provocan y hasta qué punto pueden alterarse.

A veces la manera en la que el niño responde a estímulos es fácilmente manifiesta. Por ejemplo, el niño puede vocalizar y sonreír cuando el examinador entra en la habitación. En otros momentos, se requieren esfuerzos y estímulos más intensos para hacer que el niño actúe de una manera normal. Con frecuencia, un niño nervioso e irritable empieza a mirar a su alrededor y a fijarse en el examinador cuando el familiar lo coge y lo pasea. Este comportamiento visual normal es un indicador importante de su bienestar. Por tanto, durante la observación, el pediatra debe guiarse tanto por la clínica como por el grado de desarrollo del niño.

En la figura 60-1 se muestran seis datos de observación y sus escalas (Escala de observación de una enfermedad aguda) cuya validez y fidelidad son reconocidas y que se utilizan para identificar una enfermedad grave en niños con fiebre. Un hallazgo normal se valora como 1, una alteración moderada como 3 y una alteración grave como 5. La mejor puntuación posible es 6 datos x 1 = 6; la peor es 6 datos x 5 = 30. La posibilidad de enfermedad grave es de 1-2%, si la puntuación total es igual o menor de 10; si la puntuación es >10, el riesgo de enfermedad grave se incrementa en, al menos, diez veces. No está claro si estas escalas se pueden utilizar en los primeros 1-3 meses de vida porque es posible que los lactantes no hayan desarrollado las capacidades requeridas para puntuar algunos de estos datos.

### HISTORIA CLÍNICA

La elaboración de la historia clínica es complicada. Los padres deben transmitir cómo se ha estado «sintiendo» un niño pequeño, además de proporcionar información sobre un síntoma específico, como la diarrea sanguinolenta o la presencia de cianosis con la tos. La manera de percibir sus síntomas un niño más mayor puede reflejar un conocimiento de la etiología de la enfermedad más inmaduro del correspondiente a su grado de desarrollo. El examinador busca en los datos de la historia proporcionada por los padres o el niño la información necesaria para definir los síntomas de modo preciso. Si el síntoma es la presencia de sangre en las heces, se puede preguntar sobre otros indicios de inflamación intestinal como heces líquidas, presencia de moco en las heces o aumento del número de deposiciones. Por otro lado, si la historia indica que el niño llora al defecar y que hay estrías de sangre en la porción más externa de unas heces duras, sin otros cambios en las características o frecuencia de las mismas, el diagnóstico de fisura rectal es factible.

## 6 DATOS DE OBSERVACIÓN CON SUS ESCALAS

(POR FAVOR, MARQUE LAS CASILLAS QUE DESCRIBEN EL ASPECTO Y EL COMPORTAMIENTO DE SU HIJO)

| DATO OBSERVADO   | NORMAL  | ALTERACIÓN MODERADA  | ALTERACIÓN GRAVE  |
|--|---|--|---|
| 1. CALIDAD DEL LLANTO  | FUERTE CON TONO NORMAL <input type="checkbox"/><br>O<br>CONTENTO Y SIN LLORAR <input type="checkbox"/>  | QUEJIDOS <input type="checkbox"/><br>O<br>SOLLOZOS <input type="checkbox"/>  | DÉBIL <input type="checkbox"/><br>O<br>GEMIDOS <input type="checkbox"/><br>O<br>DE TONO AGUDO <input type="checkbox"/>  |
| 2. REACCIÓN AL ESTÍMULO DE LOS PADRES<br>(Efecto sobre el llanto cuando se le coge, se le dan palmaditas en la espalda, se le acuna en el regazo o se le toma en brazos) | LLORA BREVEMENTE, LUEGO SE CONSUELA <input type="checkbox"/><br>O<br>CONTENTO Y SIN LLORAR <input type="checkbox"/>   | LLANTO INTERMITENTE <input type="checkbox"/>   | LLORA CONTINUAMENTE <input type="checkbox"/><br>O<br>APENAS RESPONDE <input type="checkbox"/>   |
| 3. VARIACIÓN DEL ESTADO<br>(Paso del sueño a la vigilia o viceversa)   | SI ESTÁ DESPIERTO, PERMANECE DESPIERTO <input type="checkbox"/><br>O<br>SI ESTÁ DORMIDO Y SE LE ESTIMULA, SE DESPIERTA CON RAPIDEZ <input type="checkbox"/> | CIERRA LOS OJOS BREVEMENTE, LUEGO SE DESPIERTA <input type="checkbox"/><br>O<br>SE DESPIERTA TRAS ESTIMULACIÓN PROLONGADA <input type="checkbox"/> | NO DESPIERTA <input type="checkbox"/><br>O<br>SE QUEDA DORMIDO <input type="checkbox"/>   |
| 4. COLORACIÓN  | SONROSADO <input type="checkbox"/>  | MANOS Y PIES PÁLIDOS <input type="checkbox"/><br>O<br>ACROCIANOSIS (PIES Y MANOS AZULADOS) <input type="checkbox"/>                                | PÁLIDO <input type="checkbox"/><br>O<br>AZUL <input type="checkbox"/><br>O<br>LÍVIDO (GRISÁCEO) <input type="checkbox"/><br>O<br>MOTEADO <input type="checkbox"/>               |
| 5. HIDRATACIÓN<br>(Humedad de la piel, ojos y boca)  | PIEL NORMAL <input type="checkbox"/><br>O<br>OJOS Y BOCA HÚMEDOS <input type="checkbox"/>   | PIEL Y OJOS NORMALES Y BOCA LIGERAMENTE SECA <input type="checkbox"/>  | PIEL PASTOSA O SIGNO DEL PLIEGUE Y LOS OJOS PUEDEN ESTAR HUNDIDOS Y OJOS Y BOCA SECOS <input type="checkbox"/>  |
| 6. RESPUESTA A LA INTEGRACIÓN SOCIAL<br>(Cogerle, besarle, abrazarle, acariciarle, hablarle, consolarle)   | SONRÍE <input type="checkbox"/><br>O<br>ESTÁ ATENTO (2 meses o menos) <input type="checkbox"/>  | BREVE SONRISA <input type="checkbox"/><br>O<br>ATIENDE BREVEMENTE (2 meses o menos) <input type="checkbox"/>                                       | NO SONRÍE, FACIES ANSIOSA <input type="checkbox"/><br>O<br>APAGADA E INEXPRESIVA <input type="checkbox"/><br>O<br>NO PRESTA ATENCIÓN (2 meses o menos) <input type="checkbox"/> |

Figura 60-1. Escalas de observación de enfermedades agudas para uso en la evaluación clínica del niño sano y el enfermo. (De McCarthy PL, Sharpe MR, Spiesel SZ, cois.: Observation scales to identify serious illness in febrile children. *Pediatrics* 1982; 70:802, con autorización.)

Las preguntas deben centrarse en las entidades más frecuentes entre las enfermedades agudas febriles de la infancia. Los trastornos más graves se resumen en la tabla 60-1. Es útil realizar preguntas específicas por órganos, como aumento de la frecuencia respiratoria, presencia de cia-

**TABLA 60-1.** Enfermedades graves diagnosticadas en 996 episodios de enfermedad infecciosa aguda en niños febriles menores de 36 meses de edad\*

| DIAGNOSTICO                                     | CASOS |     |
|---|-------|-----|
|   | N.º   | %   |
| Meningitis bacteriana                           | 9     | 0,9 |
| Meningitis aséptica                             | 12    | 1,2 |
| Neumonía  | 30    | 3,0 |
| Bacteremia                                      | 10    | 1,0 |
| Infección local de tejidos blandos <sup>1</sup> | 10    | 1,0 |
| Infección del tracto urinario                   | 8     | 0,8 |
| Diarrea bacteriana                              | 1     | 0,1 |
| Alteración de electrolitos o gases sanguíneos   | 9     | 0,9 |
| Total   | 89    | 8,9 |

\*Enfermedades no graves incluyen enfermedades víricas benignas como roséola por herpesvirus 6 o 7, enterovirus, virus respiratorio sincitial. Influenza, metapneumovirus, parainfluenza y rotavirus.

<sup>1</sup>Incluye celulitis, osteomielitis y artritis séptica.

De McCarthy PL: Acute infectious illness in children. *Compr Ther* 1988;14:51.

nosis, retracción y sibilancias con la neumonía, o dolor, tumefacción y seudoparálisis con la artritis séptica. Dado que la mayoría de las enfermedades agudas en los niños se deben a infecciones víricas poco importantes, las preguntas específicas relacionadas con la epidemiología de la enfermedad pueden proporcionar pistas importantes. ¿Hay otros niños en la familia con síntomas similares? ¿Ha estado expuesto el niño a otras enfermedades? Por último, es importante saber si existe cualquier problema crónico subyacente que pudiera predisponer al niño a infecciones recurrentes o a enfermedades agudas graves; por ejemplo, el niño con anemia de células falciformes o con SIDA tiene un mayor riesgo de episodios recurrentes de bacteriemia. Las viriasis benignas pueden tener importantes efectos secundarios, como deshidratación o neumonía grave causada por el virus respiratorio sincitial en lactantes que padecieron displasia broncopulmonar en el período neonatal. Para valorar la hidratación se deben realizar más preguntas, como acerca de la presencia de pañales húmedos, lágrimas o el estado de alerta, que se usan para valorar complicaciones secundarias.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

Durante la exploración física, el pediatra busca signos de enfermedad, especialmente enfermedades graves (v. tabla 60-1) que causan episo-

dios febriles agudos en los niños. Primero deben realizarse las partes de la exploración física que requieren la máxima cooperación del niño. Inicialmente, es mejor sentar al niño en el regazo de sus padres; a los niños mayores se les puede sentar en la camilla de exploración. Las constantes vitales a menudo se pasan por alto, sin embargo son valiosas para valorar al niño enfermo. El grado de fiebre, la presencia de taquicardia sin correlación con la fiebre y de taquipnea e hipotensión sugieren una infección grave. Además de valorar el nivel general de interacción, el color y el estado de hidratación del niño, según las Escalas de observación de enfermedades agudas (v. fig. 60-1), se debe evaluar su respiración. Esta última incluye la determinación de la frecuencia respiratoria y la apreciación de cualquier indicio de estridencia inspiratoria, sibilancias espiratorias, quejido o tos. Se deben buscar signos de aumento del trabajo respiratorio (retracciones, aleteo nasal y uso de la musculatura abdominal). Dado que las infecciones agudas en niños la mayoría de las veces se deben a infecciones virales, se debe anotar la presencia de secreción nasal. En este momento se puede evaluar la piel en busca de erupciones cutáneas. Con frecuencia, las infecciones víricas causan un exantema, muchos de los cuales son diagnósticos (el eritema reticular y el aspecto de «mejillas abofeteadas» causado por infecciones por parvovirus o la enfermedad pie-mano-boca causada por virus coxsackie). La exploración de la piel puede también proporcionar indicios de infecciones más graves (celulitis bacteriana o pelequias asociadas con bacteriemia). Debe valorarse la perfusión cutánea mediante el calor y el tiempo de relleno capilar. Cuando el niño esté sentado y menos molesto, se puede completar la valoración de la tensión de las fontanelas; se puede determinar si la fontanela está deprimida, aplanada o abombada. También es importante valorar la colaboración del niño para moverse y la facilidad de sus movimientos. Generalmente, un niño con meningitis mantendrá el cuello rígido y a menudo llorará ante cualquier intento de flexionarlo, aunque sus padres lo tengan abrazado. A esto se le conoce como *irritabilidad paradójica*. Un niño con celulitis, osteomielitis o artritis séptica en una extremidad se resistirá a la movilización de esa articulación. Un niño con inflamación peritoneal se sentará quieto y se volverá irritable al intentar moverle. Es tranquilizador ver al niño moviéndose en el regazo de los padres relajado y sin molestias.

Durante esta parte inicial de la exploración física, cuando el niño está más cómodo, se auscultan el corazón y los pulmones. Si el niño presenta fiebre de aparición aguda, dada la relativa frecuencia de enfermedad respiratoria, es importante valorar si la entrada de aire en los pulmones es adecuada, si los sonidos respiratorios son simétricos y si existen otros ruidos respiratorios, en especial sibilancias, estertores y roncus. El sonido rudo del aire al pasar a través de una nariz congestionada se suele transmitir a los pulmones. El examinador puede adaptarse a estos ruidos situando el estetoscopio cerca de la nariz del niño y comparando luego este sonido con los que ausculta en el tórax. A continuación se completa la exploración cardíaca; ciertos hallazgos como roce pericárdico, soplos intensos o tonos cardíacos distantes pueden indicar un proceso infeccioso que afecte al corazón. Los ojos se exploran en busca de manifestaciones que pudieran indicar una infección. A menudo, las infecciones víricas originan un exudado seroso o el enrojecimiento de la conjuntiva bulbar. La infección bacteriana, si es superficial, produce una secreción purulenta; si es más profunda, hay dolor, tumefacción y eritema de los tejidos perioculares además de proptosis, disminución de la agudeza visual y alteración de los movimientos oculares. A continuación pueden explorarse las extremidades para determinar no sólo la facilidad de movimientos, sino también la posibilidad de inflamación, calor o dolor; tales anomalías pueden indicar infecciones focales.

Los elementos de la exploración física que son más molestos para el niño se completan al final. Esto se hace mejor con el paciente en la camilla de exploraciones. En primer lugar, se explora el cuello para valorar áreas de tumefacción, enrojecimiento o dolor, como se pueden encontrar en la adenitis cervical. Después se flexiona el cuello para evaluar su flexibilidad; la resistencia a la flexión es indicativa de irritación meníngea. Los signos de Kerning y Brudzinski pueden explorarse en este momento. En niños menores de 18 meses, es posible que los signos meníngeos no siempre estén presentes con la meningitis; sin embargo, si lo están, las implicaciones diagnósticas son las mismas que para los niños mayores. Para examinar el abdomen hay que retirar los pañales. Esta exploración se realiza en busca de distensión, luego se ausculta para valo-

rar los ruidos intestinales y se palpa. A veces el niño se muestra nervioso mientras se palpa y se ausculta el abdomen, por lo que hay que hacer todo lo posible por tranquilizarlo. Si esto no es posible, un aumento de la agitación al palpar el abdomen puede indicar dolor, en especial si este hallazgo es reproducible. Además de dolor focal, la palpación puede provocar defensa o dolor de rebote, indicativos de irritación peritoneal, como ocurre en la apendicitis. A continuación, se exploran sucesivamente el área inguinal y los genitales. En el niño febril, la adenitis inguinal o una hernia estrangulada pueden ser causas de esa fiebre. Se coloca al niño en posición prona y se buscan anomalías en la espalda. Se percuten la columna y el ángulo costovertebral para ver si esto provoca algún dolor, lo que podría indicar osteomielitis o discitis, y pielonefritis, respectivamente.

La exploración física se completa con la exploración de los oídos y la faringe, que suelen ser las partes más molestas para el niño, y con frecuencia los padres pueden ayudar a minimizar los movimientos de la cabeza. Durante la exploración orofaríngea, es importante documentar la presencia de enanemas, que pueden observarse en muchas infecciones como la enfermedad pie-mano-boca causada por virus coxsackie. Esta parte de la exploración es también importante para documentar inflamación o exudados en las amígdalas, que pueden ser de origen vírico o bacteriano.

A veces, está indicado repetir partes de la valoración. Si el niño llora continuamente durante la evaluación clínica inicial, el examinador no puede estar seguro si el llanto se debe a la fiebre elevada, la ansiedad ante un extraño o es indicativo de una enfermedad grave. El llanto continuo también dificulta algunas partes de la exploración física, como la auscultación. Antes de repetir una valoración, debe hacerse todo lo necesario para que el niño esté lo más cómodo posible, como reducir la fiebre con antipiréticos y ofrecer al niño un biberón. Dado que la mayoría de los niños con fiebre no tiene una enfermedad grave, lo más probable es que las valoraciones repetidas documenten hallazgos normales. Si, por otra parte, el niño está irritable de modo persistente, la posibilidad de una enfermedad grave aumenta.

## FACTORES DE RIESGO

La valoración clínica, la observación, la historia y la exploración física realizadas de modo concienzudo en busca de una enfermedad grave tienen una sensibilidad de, aproximadamente, un 90%. Es necesaria la recogida cuidadosa de los datos en la observación, la historia y la exploración física, porque cada componente de la evaluación es tan eficaz como los demás para identificar enfermedades graves. Sin embargo, deben buscarse otros datos para mejorar este grado de sensibilidad. En el niño con una enfermedad febril aguda, los datos complementarios importantes son la edad, la temperatura corporal y los resultados de las pruebas complementarias. Los niños con fiebre en los 3 primeros meses de vida no han conseguido todavía la madurez inmunológica y, por tanto, tienen más riesgo de infecciones graves y de infecciones por microorganismos poco frecuentes. Por tanto, el lactante febril presenta un mayor riesgo de infección bacteriana grave que el niño mayor de 3 meses (v. cap. 175). En los niños con fiebre, cuanto más elevada sea, más riesgo hay de enfermedad grave. El riesgo de bacteriemia en lactantes se incrementa a medida que lo hace la fiebre. El límite de la termorregulación fisiológica está en 41,1°C; una fiebre que alcanza o supera este límite indica bacteriemia, pero también una posible infección del sistema nervioso central, neumonía o hipertermia patológica.

Las pruebas de laboratorio de detección selectiva pueden ser útiles para identificar al niño febril con mayor riesgo de padecer determinadas enfermedades graves. En la actualidad la causa más frecuente de bacteriemia oculta no asociada con infección focal de partes blandas es *S. pneumoniae*. Un recuento leucocitario total 15.000/mm<sup>3</sup> y/o un recuento absoluto de neutrófilos 10.000/mm<sup>3</sup>, además de una edad entre 3 y 36 meses, fiebre elevada y aspecto de enfermo son indicadores de riesgo aumentado de bacteriemia oculta causada por *S. pneumoniae*. La incidencia de bacteriemia neumocócica oculta en niños con fiebre puede estar disminuyendo con la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas. Cuando el foco de la fiebre no es evidente, en especial en los grupos de mayor riesgo (en niñas y en niños no circuncidados menores de 2 años y en todos los niños menores de 1 año), debe considerarse la

dios febriles agudos en los niños. Primero deben realizarse las partes de la exploración física que requieren la máxima cooperación del niño. Inicialmente, es mejor sentar al niño en el regazo de sus padres; a los niños mayores se les puede sentar en la camilla de exploración. Las constantes vitales a menudo se pasan por alto, sin embargo son valiosas para valorar al niño enfermo. El grado de fiebre, la presencia de taquicardia sin correlación con la fiebre y de taquipnea e hipotensión sugieren una infección grave. Además de valorar el nivel general de interacción, el color y el estado de hidratación del niño, según las Escalas de observación de enfermedades agudas (v. fig. 60-1), se debe evaluar su respiración. Esta última incluye la determinación de la frecuencia respiratoria y la apreciación de cualquier indicio de estridencia inspiratoria, sibilancias espiratorias, quejido o tos. Se deben buscar signos de aumento del trabajo respiratorio (retracciones, aleteo nasal y uso de la musculatura abdominal). Dado que las infecciones agudas en niños la mayoría de las veces se deben a infecciones virales, se debe anotar la presencia de secreción nasal. En este momento se puede evaluar la piel en busca de erupciones cutáneas. Con frecuencia, las infecciones víricas causan un exantema, muchos de los cuales son diagnósticos (el eritema reticular y el aspecto de «mejillas abofeteadas» causado por infecciones por parvovirus o la enfermedad pie-mano-boca causada por virus coxsackie). La exploración de la piel puede también proporcionar indicios de infecciones más graves (celulitis bacteriana o ptequias asociadas con bacteriemia). Debe valorarse la perfusión cutánea mediante el calor y el tiempo de relleno capilar. Cuando el niño esté sentado y menos molesto, se puede completar la valoración de la tensión de las fontanelas; se puede determinar si la fontanela está deprimida, aplanada o abombada. También es importante valorar la colaboración del niño para moverse y la facilidad de sus movimientos. Generalmente, un niño con meningitis mantendrá el cuello rígido y a menudo llorará ante cualquier intento de flexionarlo, aunque sus padres lo tengan abrazado. A esto se le conoce como *irritabilidad paradójica*. Un niño con celulitis, osteomielitis o artritis séptica en una extremidad se resistirá a la movilización de esa articulación. Un niño con inflamación peritoneal se sentará quieto y se volverá irritable al intentar moverle. Es tranquilizador ver al niño moviéndose en el regazo de los padres relajado y sin molestias.

Durante esta parte inicial de la exploración física, cuando el niño está más cómodo, se auscultan el corazón y los pulmones. Si el niño presenta fiebre de aparición aguda, dada la relativa frecuencia de enfermedad respiratoria, es importante valorar si la entrada de aire en los pulmones es adecuada, si los sonidos respiratorios son simétricos y si existen otros ruidos respiratorios, en especial sibilancias, estertores y roncus. El sonido rudo del aire-al pasar a través de una nariz congestionada se suele transmitir a los pulmones. El examinador puede adaptarse a estos ruidos situando el estetoscopio cerca de la nariz del niño y comparando luego este sonido con los que ausculta en el tórax. A continuación se completa la exploración cardíaca; ciertos hallazgos como roce pericárdico, soplos intensos o tonos cardíacos distantes pueden indicar un proceso infeccioso que aléete al corazón. Los ojos se exploran en busca de manifestaciones que pudieran indicar una infección. A menudo, las infecciones víricas originan un exudado seroso o el enrojecimiento de la conjuntiva bulbar. La infección bacteriana, si es superficial, produce una secreción purulenta; si es más profunda, hay dolor, tumefacción y eritema de los tejidos periorbitales además de proptosis, disminución de la agudeza visual y alteración de los movimientos oculares. A continuación pueden explorarse las extremidades para determinar no sólo la facilidad de movimientos, sino también la posibilidad de inflamación, calor o dolor; tales anomalías pueden indicar infecciones focales.

Los elementos de la exploración física que son más molestos para el niño se completan al final. Esto se hace mejor con el paciente en la camilla de exploraciones. En primer lugar, se explora el cuello para valorar áreas de tumefacción, enrojecimiento o dolor, como se pueden encontrar en la adenitis cervical. Después se flexiona el cuello para evaluar su flexibilidad; la resistencia a la flexión es indicativa de irritación meníngea. Los signos de Kerning y Brudzinski pueden explorarse en este momento. En niños menores de 18 meses, es posible que los signos meníngeos no siempre estén presentes con la meningitis; sin embargo, si lo están, las implicaciones diagnósticas son las mismas que para los niños mayores. Para examinar el abdomen hay que retirar los pañales. Esta exploración se realiza en busca de distensión, luego se ausculta para valo-

rar los ruidos intestinales y se palpa. A veces el niño se muestra nervioso mientras se palpa y se ausculta el abdomen, por lo que hay que hacer todo lo posible por tranquilizarlo. Si esto no es posible, un aumento de la agitación al palpar el abdomen puede indicar dolor, en especial si este hallazgo es reproducible. Además de dolor focal, la palpación puede provocar defensa o dolor de rebote, indicativos de irritación peritoneal, como ocurre en la apendicitis. A continuación, se exploran sucesivamente el área inguinal y los genitales. En el niño febril, la adenitis inguinal o una hernia estrangulada pueden ser causas de esa fiebre. Se coloca al niño en posición prona y se buscan anomalías en la espalda. Se percuten la columna y el ángulo costovertebral para ver si esto provoca algún dolor, lo que podría indicar osteomielitis o discitis, y pielonefritis, respectivamente.

La exploración física se completa con la exploración de los oídos y la faringe, que suelen ser las partes más molestas para el niño, y con frecuencia los padres pueden ayudar a minimizar los movimientos de la cabeza. Durante la exploración orofaríngea, es importante documentar la presencia de enanemas, que pueden observarse en muchas infecciones como la enfermedad pie-mano-boca causada por virus coxsackie. Esta parte de la exploración es también importante para documentar inflamación o exudados en las amígdalas, que pueden ser de origen vírico o bacteriano.

A veces, está indicado repetir partes de la valoración. Si el niño llora continuamente durante la evaluación clínica inicial, el examinador no puede estar seguro si el llanto se debe a la fiebre elevada, la ansiedad ante un extraño o es indicativo de una enfermedad grave. El llanto continuo también dificulta algunas partes de la exploración física, como la auscultación. Antes de repetir una valoración, debe hacerse todo lo necesario para que el niño esté lo más cómodo posible, como reducir la fiebre con antipiréticos y ofrecer al niño un biberón. Dado que la mayoría de los niños con fiebre no tiene una enfermedad grave, lo más probable es que las valoraciones repetidas documenten hallazgos normales. Si, por otra parte, el niño está irritable de modo persistente, la posibilidad de una enfermedad grave aumenta.

## FACTORES DE RIESGO

La valoración clínica, la observación, la historia y la exploración física realizadas de modo concienzudo en busca de una enfermedad grave tienen una sensibilidad de, aproximadamente, un 90%. Es necesaria la recogida cuidadosa de los datos en la observación, la historia y la exploración física, porque cada componente de la evaluación es tan eficaz como los demás para identificar enfermedades graves. Sin embargo, deben buscarse otros datos para mejorar este grado de sensibilidad. En el niño con una enfermedad febril aguda, los datos complementarios importantes son la edad, la temperatura corporal y los resultados de las pruebas complementarias. Los niños con fiebre en los 3 primeros meses de vida no han conseguido todavía la madurez inmunológica y, por tanto, tienen más riesgo de infecciones graves y de infecciones por microorganismos poco frecuentes. Por tanto, el lactante febril presenta un mayor riesgo de infección bacteriana grave que el niño mayor de 3 meses (v. cap. 175). En los niños con fiebre, cuanto más elevada sea, más riesgo hay de enfermedad grave. El riesgo de bacteriemia en lactantes se incrementa a medida que lo hace la fiebre. El límite de la termorregulación fisiológica está en 41,1°; una fiebre que alcanza o supera este límite indica bacteriemia, pero también una posible infección del sistema nervioso central, neumonía o hipertermia patológica.

Las pruebas de laboratorio de detección selectiva pueden ser útiles para identificar al niño febril con mayor riesgo de padecer determinadas enfermedades graves. En la actualidad la causa más frecuente de bacteriemia oculta no asociada con infección focal de partes blandas es *S. pneumoniae*. Un recuento leucocitario total 15.000/mm<sup>3</sup> y/o un recuento absoluto de neutrófilos 10.000/mm<sup>3</sup>, además de una edad entre 3 y 36 meses, fiebre elevada y aspecto de enfermo son indicadores de riesgo aumentado de bacteriemia oculta causada por *S. pneumoniae*. La incidencia de bacteriemia neumocócica oculta en niños con fiebre puede estar disminuyendo con la introducción de las vacunas neumocócicas conjugadas. Cuando el foco de la fiebre no es evidente, en especial en los grupos de mayor riesgo (en niñas y en niños no circuncidados menores de 2 años y en todos los niños menores de 1 año), debe considerarse la

realización de un análisis de orina y un urocultivo. La presencia de esterase leucocitaria, más de 5 leucocitos/campo en una muestra de orina centrifugada o bacterias mediante la tinción de Gram en una muestra de orina no centrifugada, sugiere una infección del tracto urinario, pero la sensibilidad de estos indicadores es, en general, sólo del 75-85%, por lo que el urocultivo es la prueba definitiva. Una proteína C reactiva elevada puede también distinguir infecciones víricas de bacterianas.

## TRATAMIENTO

Si el niño con fiebre es mayor de 3 meses de edad y tiene buen aspecto, si la historia o la exploración física no sugieren una enfermedad grave y si no están presentes factores de riesgo relativos a la edad o la temperatura, se puede realizar un seguimiento (v. también caps. 109 y 175). Si se encuentra una otitis media, debe tratarse (v. cap. 639). Este esquema se puede aplicar a la mayoría de los niños con enfermedades infecciosas agudas. En cambio, si el niño parece enfermo o la historia o la exploración física sugieren una enfermedad grave, está indicada la realización de pruebas complementarias adecuadas según los hallazgos (p. ej., radiografía de tórax en un niño con quejido). La mayor controversia está en si las pruebas de laboratorio son necesarias en el niño febril con buen aspecto sin alteraciones en la historia ni en la exploración física pero menor de 3 meses de edad o con fiebre alta. Muchos piensan que está indicado investigar una sepsis en el niño febril menor de 1 mes y posiblemente menor de 3 meses (v. caps. 109 y 175). Cada vez encuentra más aceptación la obtención de hemocultivos en niños mayores de 3 meses con fiebre elevada.

Si el médico se encuentra cómodo vigilando como paciente ambulatorio al niño a quien no se ha establecido ningún diagnóstico específico, un seguimiento continuado a menudo lleva a un diagnóstico. Durante la visita inicial al paciente con enfermedad aguda, o entre esta visita y la siguiente, el cambio en el tiempo de los síntomas o de los hallazgos de la exploración física puede proporcionar importantes claves diagnósticas. En el caso de un niño ya diagnosticado, que no requiere hospitalización, debe usarse el seguimiento telefónico o una nueva visita a la consulta para vigilar el curso de la enfermedad y para una ulterior educación y apoyo a los padres.

Baker MD, McCarthy PL: Fever and occult bacteremia in infants and young children. In Jenson FIB, Baltimore RS (editors): *Pediatric Infections Diseases: Principles and Practice*. Philadelphia, WB Saunders, 2002.

Black S, Shinefield FI, Baxter R, et al: Post licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:485-489.

McCarthy P, Walls I, Cicchetti D, et al: Prediction of resource use during acute pediatric illnesses. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:990-996.

Pantell RFI, Newman TB, Bernzweig J, et al: Management and outcome of care of fever in early infancy. *JAMA* 2004;291:1203-1212.

Stoll ML, Rubin LG: Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:671-675.

Whitney CG, Farley MM, Fladler J, et al: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. (*N Engl J Med* 2003;348:1736-1746).

vencción y control. El pediatra debe enseñar las estrategias para prevenir y controlar las lesiones en la consulta, en el servicio de urgencias, en el hospital y en el ámbito comunitario.

## CONTROL DE LAS LESIONES

El término **prevención de accidentes** se ha sustituido por el de **control de las lesiones**. El término **accidente** implica un acontecimiento que ha sucedido por azar, sin un modelo y de forma imprevisible. Sin embargo, la mayoría de las lesiones que sufren los niños y las familias con riesgo elevado se producen en circunstancias bastante previsibles. Un **accidente** conlleva un suceso casual que no puede prevenirse. El uso del término **lesión** implica el conocimiento de una dolencia con factores de riesgo y protectores que pueden usarse para definir estrategias de prevención.

Se pueden reducir la morbilidad y mortalidad de las lesiones no sólo a través de la prevención primaria (evitando el primer suceso o lesión), sino también mediante la prevención secundaria y terciaria. Estos últimos 2 enfoques incluyen servicios médicos de urgencia adecuados para niños con lesiones, organización regional de la asistencia a niños con politraumatismos, con quemaduras graves o con lesiones craneoencefálicas y servicios especializados en rehabilitación pediátrica para intentar reintegrar a los niños a su nivel de funcionamiento previo. Esta visión más completa de la prevención se describe con más propiedad con el término *control de las lesiones*.

Esta definición más amplia abarca las lesiones intencionadas (agresiones, lesiones autoinflingidas) que cada vez tienen mayor importancia en adolescentes y adultos jóvenes y, en algunas poblaciones, ocupan el primer o el segundo lugar como causas de muerte en esos grupos de edad. Muchos de los mismos principios para el control de las lesiones pueden aplicarse también a estos problemas; limitar el acceso a las armas de fuego puede reducir tanto los disparos fortuitos como los suicidios.

## MAGNITUD DEL PROBLEMA

**MORTALIDAD.** Las lesiones causan el 4.4 % de las muertes que se producen en niños de 1-4 años de edad y el triple de las producidas por la siguiente causa, las alteraciones congénitas. En el resto de la infancia y en la adolescencia, hasta los 19 años, el 65 % de los fallecimientos se debe a lesiones, una cifra superior a las muertes producidas por todas las demás causas juntas. En 2002, en EE.UU. las lesiones causaron 17.589 muertes entre individuos de hasta 19 años de edad (tabla 61-1), lo que significa una pérdida de más años potenciales de vida que cualquier otra causa. La figura 61-1 ofrece una visión internacional.

Las lesiones debidas a vehículos a motor encabezan la lista de las muertes por lesiones en todas las edades de la infancia y la adolescencia, incluso en niños menores de 1 año. En niños y adultos, la mayoría de las muertes se producen por las lesiones de los ocupantes de vehículos a motor. Durante la adolescencia estas lesiones son la principal causa de muerte por lesiones y representan más del 50 % de la mortalidad por traumatismos involuntarios en este grupo de edad.

En general, el ahogamiento ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte por traumatismos involuntarios, y su incidencia es máxima en la edad preescolar y al final de la adolescencia (v. cap. 73). En algunas zonas de EE.UU., el ahogamiento es la principal causa de muerte por traumatismos entre los niños en edad preescolar. Las causas de fallecimiento por ahogamiento varían en función de la edad y la región geográfica. En niños pequeños predominan los ahogamientos en bañeras y piscinas, mientras que en niños mayores y en adolescentes se producen sobre todo en masas naturales de agua, mientras la víctima nada o navega.

Las muertes por incendios y quemaduras representan casi el 5 % de todos los fallecimientos traumáticos involuntarios y el 11 % en los menores de 5 años de edad (v. cap. 74). La mayoría de éstos se debe a incendios en casa; las causas del fallecimiento son la asfixia y la inhalación de humo más que las quemaduras graves. Los niños y los ancianos son los que presentan más riesgo de sufrir estas muertes dadas sus dificultades para escapar de un edificio en llamas.

## Capítulo 61 ■ Control de las lesiones

### Frederick P. Rivara y David Grossman

Las lesiones son la causa más frecuente de muerte en la infancia y la adolescencia después de los primeros meses de vida y constituyen una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad infantil evitables. El conocimiento de los factores de riesgo de las lesiones ha conducido a la elaboración de programas eficaces y satisfactorios para su pre-



TABLA 61-1. Número de lesiones mortales en EE.UU. en 2002\*

| CAUSA DE MUERTE                | MENORES DE 1 AÑO | 1-4 AÑOS | 5-9 AÑOS | 10-14 AÑOS | 15-19 AÑOS | 20+ AÑOS |
|--------------------------------|------------------|----------|----------|------------|------------|----------|
| TODAS LAS CAUSAS               | 28.034           | 4.858    | 3.018    | 4.132      | 13.812     | 53.854   |
| TODAS LAS LESIONES             | 1.350            | 2.121    | 1.346    | 2.063      | 10.709     | 17.589   |
| Todas las no intencionadas     | 946              | 1.641    | 1.176    | 1.542      | 7.137      | 12.442   |
| Ocupantes de vehículos a motor | 71               | 235      | 281      | 416        | 3.125      | 4.128    |
| Peatones                       | 6                | 158      | 149      | 147        | 292        | 752      |
| Otros vehículos a motor        | 46               | 217      | 234      | 387        | 2.217      | 3.101    |
| Ahogamiento                    | 63               | 454      | 159      | 162        | 320        | 1.158    |
| Fuego y quemaduras             | 40               | 226      | 153      | 101        | 86         | 606      |
| Intoxicación                   | 26               | 31       | 15       | 28         | 486        | 586      |
| Bicicleta                      | 0                | 4        | 37       | 89         | 53         | 183      |
| Armas de fuego                 | 1                | 11       | 14       | 34         | 107        | 167      |
| Caídas                         | 16               | 37       | 18       | 24         | 83         | 178      |
| Asfixia                        | 636              | 139      | 40       | 70         | 68         | 953      |
| Otras no intencionadas         | 41               | 129      | 76       | 84         | 300        | 630      |
| Todas las intencionadas        | 303              | 423      | 144      | 479        | 3.429      | 4.778    |
| Suicidio                       | 0                | 0        | 4        | 260        | 1.513      | 1.777    |
| Suicidio por arma de fuego     | 0                | 0        | 0        | 86         | 742        | 828      |
| Homicidio                      | 303              | 423      | 140      | 216        | 1.892      | 2.974    |
| Homicidio por arma de fuego    | 9                | 49       | 55       | 150        | 1.567      | 1.830    |
| Intento indeterminado          | 101              | 57       | 26       | 42         | 143        | 369      |

\*Datos de las lesiones de los Centros de Control y Prevención de las Enfermedades. Web-based Injury Statistics Query and Reporting System (WISQARS) [Online], (2004). National Center for Injury Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention (productor). Disponible en 13 URL: [www.cdc.gov/ncipc/wisqars](http://www.cdc.gov/ncipc/wisqars). Acceso el 27 de abril de 2005.

La asfixia es la causa de alrededor del 50% de todas las muertes fortuitas en niños menores de 1 año de edad, la mayoría de las cuales se producen por atragantamiento con ciertos alimentos como perritos calientes, caramelos, uvas o frutos secos. Otros artículos no alimenticios que pueden causar atragantamiento son los chupetes demasiado pequeños, las bolas pequeñas y los globos.

El homicidio es la tercera causa de muerte por lesiones en niños de 1-4 años y la segunda en adolescentes (15-19 años). El homicidio entre niños se clasifica según 2 modelos: el infantil y el adolescente. El homicidio infantil afecta a niños menores de 5 años y se asocia con malos tratos (v. cap. 36). El autor suele ser un cuidador y por lo general la muerte se produce como resultado de un traumatismo no penetrante en la cabeza y/o el abdomen. En el modelo adolescente toman parte compañeros o conocidos y en más del 80% de los casos se debe a armas de fuego, por lo general pistolas. Los niños entre estos dos grupos de edad sufren homicidios de ambas clases.

El suicidio es poco frecuente en niños menores de 10 años y sólo el 1% de todos los suicidios ocurren en niños menores de 15 años. Después de los 10 años de edad se produce un aumento marcado de las tasas de suicidio, de forma que éste es en la actualidad la tercera causa de muerte entre los 15 y los 19 años. Los adolescentes indios norteamericanos son los que tienen más riesgo, seguidos por los varones de raza blanca, siendo las mujeres de raza negra las que tienen la menor tasa de suicidio en este grupo de edad. Alrededor de la mitad de los suicidios en adolescentes está relacionado con armas de fuego (v. cap. 26).

**LESIONES NO MORTALES.** Las estadísticas sobre mortalidad reflejan sólo una pequeña parte de los efectos de las lesiones en la infancia. Aproximadamente un 20-25% de niños y adolescentes reciben atención médica por una lesión cada año en servicios de urgencias hospitalarias, y al menos un número similar acude a consultas. De éstos, un 2,5% requiere ingreso y el 55% sufre discapacidad, al menos temporal, a causa de sus lesiones.

La distribución de estas lesiones no mortales es muy diferente a la de las producidas por traumatismos mortales (fig. 61-2). Las caídas son la principal causa tanto de asistencia en servicios de urgencias como de hospitalizaciones. Los traumatismos relacionados con la bicicleta son el tipo de lesiones deportivas y de ocio más frecuentes, y constituyen cerca de 300.000 visitas anuales a los departamentos de urgencias. Las lesiones no mortales, tales como la encefalopatía anóxica tras el casi-ahogamiento, las cicatrices y desfiguraciones por quemaduras y los déficit neurológicos persistentes por traumatismos craneoencefálicos, pueden asociarse con morbilidad grave, lo que conlleva cambios sustanciales en la calidad de vida de las víctimas y sus familias.

## PRINCIPIOS DEL CONTROL DE LAS LESIONES

La prevención de las lesiones se centró, durante un tiempo, en intentar determinar con precisión las características innatas del niño víctima de lesiones con mayor frecuencia. La mayoría de los investigadores descartó ahora la teoría del *niño con predisposición al accidente*. Aunque en los estudios longitudinales se ha demostrado que existe una asociación entre la hiperactividad, la impulsividad y un mayor número de lesiones, la sensibilidad y la especificidad de estos rasgos con respecto a las lesiones son muy bajas. De hecho, el concepto de *predisposición al accidente* es contraproducente, porque desvía la atención de factores potencialmente más modificables, como el diseño de los productos o el entorno. Es más adecuado examinar el entorno físico y social de los niños con un número frecuente de lesiones que intentar identificar características particulares de personalidad o temperamento, que son difíciles de modificar. Es probable que los niños con un riesgo elevado de lesiones sean niños relativamente poco vigilados, con familias desorganizadas o sometidas a estrés, o que vivan en ambientes peligrosos.

Entre las medidas para controlar las lesiones se incluyen la educación o la persuasión, los cambios en el diseño de productos y la modificación del entorno social y físico. Las medidas para persuadir a la gente, en particular a los padres para que cambien su conducta, han constituido la mayor parte de los esfuerzos para controlar las lesiones. Probablemente es más útil hablar con los padres específicamente sobre el uso de asientos para el coche con dispositivos de sujeción para niños, del casco en los ciclistas, de la instalación de detectores de humo y de registros de la temperatura del agua, que dar consejos bien intencionados, pero generales, sobre la necesidad de vigilar al niño más de cerca, de ser más cuidadosos y de equipar la casa con elementos «a prueba de niños». Esta información debe adaptarse a la etapa de desarrollo en que está el niño y debe presentarse en pequeñas dosis en forma de guías preventivas durante las consultas del niño sano. En la tabla 61-2 se muestran temas importantes a discutir en cada etapa del desarrollo del niño.

Las estrategias más eficaces en la prevención de lesiones suelen ser las que implican cambios en el diseño de productos, como se muestra en la tabla 61-3. Estas intervenciones pasivas protegen a todos los individuos de la población, con independencia del grado de colaboración o de destreza de cada persona y es probable que tengan más éxito que las medidas activas que requieren cambios de conducta repetidos por parte de los padres o del niño. Sin embargo, para algunos tipos de lesiones no están disponibles intervenciones pasivas efectivas o no son factibles, por lo que hay que confiar mucho en los intentos de modificar el comportamiento de los individuos. Algunos ejemplos eficaces de las modificaciones del producto son la reducción de la temperatura del calentador del agua, la ins-

|    | 0-4 años   | 5-14 años  | 15-29 años  |
|----|--|--|---|
| 1  | Infecciones de la vía respiratoria baja<br>2.134.248 | Enfermedades de la niñez<br>200.139                | VIH/SIDA<br>855.406                               |
| 2  | Enfermedades diarreicas<br>1.315.412                 | Accidentes de tráfico<br>118.212                   | Accidentes de tráfico<br>238.021                  |
| 3  | Enfermedades de la niñez<br>1.108.666                | Ahogamiento<br>113.614                             | Tuberculosis<br>238.021                           |
| 4  | Peso bajo al nacer<br>1.025.488                      | Infecciones de la vía respiratoria baja<br>112.739 | Autolesiones<br>216.661                           |
| 5  | Paludismo<br>905.838                                 | Enfermedades diarreicas<br>88.430                  | Violencia interpersonal<br>188.451                |
| 6  | Traumatismo y asfixia al nacer<br>787.179            | Paludismo<br>76.257                                | Lesiones de guerra<br>95.015                      |
| 7  | VIH/SIDA<br>419.480                                  | VIH/SIDA<br>46.022                                 | Ahogamiento<br>78.639                             |
| 8  | Anomalías cardíacas congénitas<br>281.751            | Lesiones de guerra<br>43.761                       | Infecciones de la vía respiratoria baja<br>65.153 |
| 9  | Malnutrición proteico-energética<br>172.530          | Tuberculosis<br>36.362                             | Intoxicaciones<br>61.865                          |
| 10 | ETS con excepción del VIH<br>142.176                 | Enfermedades tropicales<br>31.845                  | Incendios<br>61.341                               |
| 11 | Ahogamiento<br>115.922                               | Incendios<br>30.599                                | Hemorragia materna<br>59.456                      |
| 12 | Anencefalia<br>85.247                                | Violencia interpersonal<br>24.688                  | Cardiopatía reumática<br>48.062                   |
| 13 | Meningitis<br>76.870                                 | Leucemia<br>23.808                                 | Leucemia<br>44.740                                |
| 14 | Accidentes de tráfico<br>75.710                      | Intoxicaciones<br>23.293                           | Nefritis y nefrosis<br>41.300                     |
| 15 | Tuberculosis<br>67.372                               | Autolesiones<br>21.967                             | Enfermedades diarreicas<br>40.392                 |

Figura 61-1. Causas principales de muerte (posición 1-15), en todo el mundo y por edad. F.TS, enfermedad de transmisión sexual. (Modificada de Krug EG: Injury surveillance is key to preventing injuries. *Lancet* 2004; 364:1563-1566.).

talación de detectores de humo y el uso de tapones a prueba de niños para las medicinas y los productos domésticos. Muchas intervenciones requieren medidas tanto activas como pasivas. Los detectores de humo proporcionan una protección pasiva cuando están a pleno rendimiento, sin embargo es necesaria una modificación del comportamiento para asegurar el cambio de balería y el mantenimiento anual.

La modificación del entorno requiere a menudo cambios mayores que los cambios de cada producto, pero puede ser muy eficaz para reducir lesiones. El trazado seguro de una carretera, el descenso del volumen de tráfico y los límites de velocidad en zonas pobladas, así como la eliminación de pistolas en el entorno son ejemplos de tales intervenciones. En este con-

cepto se incluyen los cambios en el entorno social a través de la legislación mediante leyes que obliguen al uso de cinturones de seguridad y dispositivos de sujeción para niños, el empleo del casco por los ciclistas y leyes que promuevan la obtención gradual del permiso de conducir.

Las campañas de prevención que combinan dos o más de estos enfoques han sido particularmente eficaces a la hora de reducir lesiones. El ejemplo clásico es la combinación de legislación y educación para incrementar el uso de asientos con dispositivos de sujeción para niños y el cinturón de seguridad; otros ejemplos son los programas para promover el uso del casco en la bicicleta entre los niños en edad escolar y para mejorar la protección de los ocupantes de vehículos a motor.

## FACTORES DE RIESGO PARA LAS LESIONES EN NIÑOS

Entre los factores de riesgo más importantes que se asocian con un incremento en el riesgo de lesiones en niños se incluyen la edad, el sexo, la raza y la etnia, el nivel socioeconómico y el entorno.

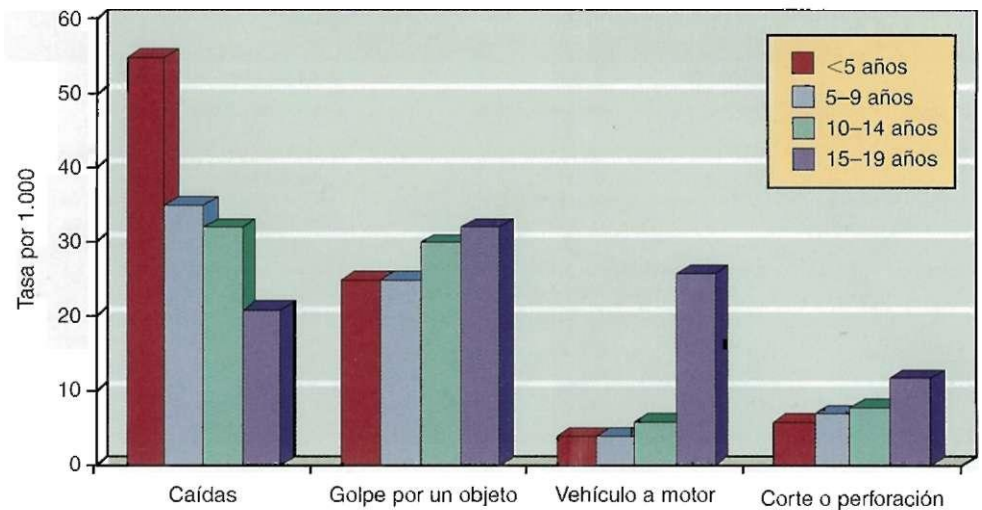
**EDAD.** Los niños que empiezan a andar tienen un riesgo elevado de quemaduras, ahogamiento y caídas. A medida que estos niños se vuelven más activos y sienten deseos de explorar, los envenenamientos se convierten en otro riesgo. En niños pequeños en edad escolar el riesgo de sufrir lesiones callejeras como peatones o ciclistas (siendo las producidas por automóviles las más graves), como pasajeros en el automóvil o por quemaduras y ahogamientos aumenta. En los años de la adolescencia aumenta de forma considerable el riesgo de traumatismo como pasajero de un vehículo a motor, se mantiene el riesgo de quemaduras y ahogamientos y aparece uno nuevo, el de los traumatismos intencionados. Las lesiones laborales relacionadas con el trabajo infantil, en especial a los 14-16 años, son un riesgo adicional.

Las lesiones que se producen a una determinada edad representan una ventana de vulnerabilidad durante la cual un niño o un adolescente se enfrenta a una nueva tarea o un peligro para el que no está lo bastante preparado. Los niños que empiezan a andar no tienen el juicio necesario para saber que los medicamentos pueden ser venenosos o que algunas plantas de la casa no se comen; no entienden el peligro que representa una piscina o una ventana abierta. En los niños pequeños los padres pueden poner en marcha de modo inadvertido este desequilibrio entre las habilidades del niño y las demandas que exige una tarea. Un andador convierte a un lactante en un niño que empieza a andar e incrementa de forma considerable el contacto con los riesgos. Muchos padres confían en que sus hijos vuelvan a casa andando desde el colegio, el lugar de juego o la tienda de caramelos, tareas para las que la mayoría de los niños no tienen la suficiente madurez. De igual forma, la falta de capacidades y experiencia para hacer frente a muchas tareas durante la adolescencia contribuyen a que aumente el riesgo de lesiones, en particular las relacionadas con vehículos a motor. El elevado número de accidentes con vehículos a motor en adolescentes de 15-17 años se debe en parte a la inexperiencia, aunque también parece reflejar su nivel de desarrollo y madurez. El alcohol y otras drogas a menudo se suman a estas limitaciones.

La edad también influye sobre la gravedad de la lesión además de sobre el riesgo de la discapacidad a largo plazo. Los niños pequeños en edad escolar tienen una pelvis poco desarrollada. En un choque de vehículos, el cinturón de seguridad no sujeta por la pelvis, sino por el abdomen, lo que supone un riesgo de lesión abdominal grave. La edad también influye, junto con las características del vehículo, en que la mayoría de los niños viajen en el asiento trasero que, antes, estaba equipado solamente con cinturones de bandolera y no con bandas para la cintura y los hombros. Los dispositivos de sujeción adecuados para niños de 4-8 años de edad requieren el uso de asientos infantiles específicos. Las lesiones craneoencefálicas traumáticas en niños menores de 2 años tienen un pronóstico mucho peor que en niños mayores o en adolescentes.

**SEXO.** Comenzando a la edad de 1-2 años y hasta la séptima década de la vida, los niños sufren más lesiones que las niñas. Durante la infancia, esto no parece deberse a diferencias en el desarrollo de uno y otro sexo, y tampoco a diferencias de coordinación ni de fuerza muscular. La variación en la exposición al riesgo puede justificar el predominio masculino en algunos tipos de lesiones. Aunque los niños en todos los grupos de edad tienen tasas más elevadas de lesiones relacionadas con la bici-

Figura 61-2. índice de visitas al servicio de urgencias según las causas de lesión por edades enumeradas en primer lugar: Estados Unidos, 1993-1994. (Datos de los Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics y National Hospital Ambulatory Medical Case Survey.)



clera que las niñas, si se ajustan según la exposición, este exceso de tasa se reduce. Los niños pueden sufrir mayor número de lesiones porque usan la bicicleta con más frecuencia o durante más horas. La diferencia entre ambos sexos en cuanto a las lesiones sufridas como peatones no parecen deberse a diferencias en los trayectos recorridos, sino más bien a diferencias en el comportamiento de unos y otras. Un comportamiento de riesgo elevado junto con la mayor frecuencia de consumo de alcohol puede explicar el número tan elevado de accidentes con vehículos a motor entre adolescentes varones.

**RAZA Y ETNIA.** Los afroamericanos tienen unas tasas más elevadas de lesiones que los niños de raza blanca, mientras que en asiáticos son menores y en hispanos son intermedias entre las de los afroamericanos y las de los blancos. Los indios norteamericanos tienen la mayor tasa de mortalidad a causa de lesiones involuntarias. Estas diferencias son incluso más pronunciadas para algunas lesiones. La tasa de homicidios para individuos afroamericanos entre 15 y 19 años fue del 31,4 por 100.000 en 2002, frente al 5,3 por 100.000 en el caso de individuos de raza blanca. La tasa de suicidio para los jóvenes indios norteamericanos es el doble de

la de los blancos y casi cuatro veces mayor que la de los asiáticos. La tasa de muertes por incendios y quemaduras en niños afroamericanos en edad preescolar es más del triple que para los de raza blanca: 3,4 por 100.000 en comparación con 1,0 por 100.000, respectivamente.

Estas disparidades parecen relacionarse sobre todo con la pobreza, el nivel de educación de los padres y con los entornos peligrosos, más que con la raza. Las tasas de homicidio para individuos afroamericanos son casi equivalentes a las de los de raza blanca cuando se ajustan según el nivel socioeconómico. Es importante entender las diferencias raciales en cuanto a las lesiones, pero inadecuado atribuir su causa a la raza o a la etnia.

**NIVEL SOCIOECONÓMICO.** La pobreza es uno de los factores de riesgo más importantes para las lesiones en la infancia. La mortalidad por incendios, accidentes de vehículos a motor y ahogamientos es 2-4 veces mayor en niños pobres. Las tasas de mortalidad tanto para niños afroamericanos como para niños de raza blanca tienen una relación inversa con el nivel de ingresos: cuanto mayor es éste, menor es la tasa de muertes. En los indios norteamericanos éstas son especialmente elevadas. Otros factores a tener en cuenta son las familias monoparentales, las madres adolescentes, varios cuidadores, estrés familiar y muchos hermanos; éstos están principalmente en función de la pobreza más que ser factores de riesgo independientes.

**HABITAT RURAL-URBANO.** Las tasas de lesiones suelen ser más altas en las zonas rurales que en las urbanas. Las tasas de homicidio son mayores en las áreas urbanas, al igual que el crimen violento en general. La mortalidad debida a las lesiones suele ser dos veces más frecuente en las zonas rurales que en las urbanas, lo que refleja tanto la mayor gravedad de algunas lesiones (como accidentes de vehículos a motor a velocidades mayores) como el peor acceso a los servicios médicos de urgencias y la atención final del traumatismo en las zonas rurales. Algunas lesiones sólo se observan en las zonas rurales, como las agrícolas que se producen en niños y adolescentes.

**ENTORNO.** La pobreza incrementa el riesgo de lesión en niños, al menos en parte por su efecto sobre el entorno. Los niños que son pobres tienen un riesgo mayor de lesiones porque están expuestos a más peligros en el ambiente que habitan. Pueden vivir en casas humildes, que muy probablemente no estén protegidas con detectores de humo. También es más probable que las carreteras de sus alrededores estén muy transitadas y

**TABLA 61-2.** Temas referentes a la prevención de las lesiones para guía de anticipación del pediatra

|   |
|---|
| <b>RECÉN NACIDO</b>   |
| Asientos para coches  |
| Temperatura del agua  |
| Detectores de humo  |
| <b>LACTANTE</b>   |
| Asientos para coches  |
| Temperatura del agua  |
| Medidas de seguridad en el baño   |
| <b>NIÑO QUE EMPIEZA A ANDAR Y EN EDAD PREESCOLAR</b>                              |
| Asientos para coches  |
| Adquisición de destrezas como peatón  |
| Medidas de seguridad en el agua   |
| Tapas a prueba de niños para los medicamentos y sustancias tóxicas del hogar      |
| <b>NIÑO DE ENSEÑANZA PRIMARIA</b>   |
| Adquisición de destrezas como peatón  |
| Adquisición de destrezas en el agua   |
| Cinturones de seguridad   |
| Cascos para bicicleta   |
| Eliminación de las armas de fuego del hogar                                       |
| <b>NIÑOS DE ENSEÑANZA MEDIA</b>   |
| Cinturones de seguridad   |
| Eliminación de las armas de fuego del hogar                                       |
| Adquisición de destrezas como peatón  |
| <b>ADOLESCENTES MAYORES Y UNIVERSITARIOS</b>                                      |
| Cinturones de seguridad   |
| Consumo de alcohol, especialmente conduciendo, en las embarcaciones y la natación |
| Lesiones laborales  |
| Eliminación de las armas de fuego del hogar                                       |

**TABLA 61-3.** Intervenciones para el control de las lesiones

| MODIFICACIÓN DEL PRODUCTO | MODIFICACIÓN DEL ENTORNO | EDUCACIÓN                          |
|---------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Tapas a prueba de niños   | Cierre de armarios       | Orientación ptevisora              |
| Airbags                   | Trazado de carreteras    | Anuncios en los servicios públicos |
| Cigarrillos de seguridad  | Detectores de humo       | Programas escolares de seguridad   |



**TABLA 61-4. Métodos de sujeción recomendados para niños**

|                                      | LACTANTES   | NIÑOS QUE EMPIEZAN A ANDAR   | NIÑOS PEQUEÑOS   |
|--------------------------------------|---|--|--|
| Requisitos recomendados de edad/peso | Nacimiento hasta 1 año; hasta 9-10 kg   | Mayores de 1 años y 9-18 kg  | >18 kg y por debajo de 1,40 m; generalmente entre 4 y 8 años, 18-36 kg   |
| Tipo de asiento                      | Sólo para lactante o convertible y mirando hacia atrás  | Asiento convertible/con arnés mirando hacia delante  | Asiento elevador con ajuste para cinturón de seguridad   |
| Posición del asiento                 | Sólo en asiento mirando hacia atrás   | Puede ir mirando hacia atrás hasta un peso de 13,5 kg si el asiento lo permite; generalmente mirando hacia delante                                       | Mirando hacia delante  |
| Observaciones                        | Los niños deben usar un asiento mirando hacia atrás hasta la edad de 1 año y al menos 9 kg de peso<br>El arnés debe colocarse a nivel de los hombros o por debajo | El arnés debe colocarse a nivel de los hombros o por encima<br>La mayoría de los asientos requiere una ranura superior para el uso mirando hacia delante | Los asientos elevadores deben usarse con cinturones de seguridad de tres puntos<br>Asegúrese de que el cinturón de seguridad se ajusta correctamente en el regazo/parte superior del muslo y que la sujeción de los hombros es adecuada y que cruza el tórax y los hombros, para evitar lesiones abdominales |

De Ebel BE, Grossman DC: Crash proof kids? An overview of current motor vehicle child occupant safety Strategies. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003;33:33-64, Adaptado de NHTSA Proper Child Safety Seat Chart (<http://www.nhtsa.gov/CPS/USingItRight2002/generalinfo.html>).

que el vecindario sufra niveles elevados de violencia, y ellos tienen más probabilidad de ser víctimas de agresiones que los niños y adolescentes que viven en barrios. Enfatizar la importancia del entorno también resulta interesante porque desvía la atención de factores relativamente inmutables, como la dinámica familiar, la pobreza y la raza, y dirige los esfuerzos hacia factores que pueden modificarse mediante intervenciones.

**MECANISMOS DE LESIÓN**

**LESIONES POR VEHÍCULOS A MOTOR.** Las lesiones debidas a los vehículos a motor son la causa principal de lesiones graves y mortales en individuos de todas las edades. Entre los adolescentes, sólo estos accidentes suponen el 38% de todas las muertes, incluidas las muertes por causas naturales. Se pueden conseguir disminuciones importantes y mantenidas de las lesiones producidas por accidentes de tráfico mediante intervenciones idenlificables.

**Ocupantes.** Las lesiones a los pasajeros de vehículos son la causa principal de muertes por vehículos a motor entre niños y adolescentes, con la excepción del grupo de 5-9 años, en el que las lesiones como peatones representan la mayor proporción. La tasa máxima de lesiones y de muertes en el grupo de edad pediátrico se produce, tanto en niños como en niñas, entre los 15 y 19 años de edad (v. tabla 61 -1). El uso de dispositivos de sujeción adecuados en los vehículos es el método único más sencillo para prevenir lesiones graves o fatales. La tabla 61-4 muestra los dispositivos de sujeción recomendados para las diferentes edades. En la figura 61-3 se observan ejemplos de asientos de seguridad para los coches.

Se ha prestado mucha atención a los pasajeros menores de 4 años de edad. En este grupo es de esperar que el uso de dispositivos de sujeción reduzca los casos de muerte en un 71% y el riesgo de lesiones graves en un 67%. Los 50 estados de EE.UU. y el distrito de Columbia tienen leyes que obligan al uso de esos dispositivos. Las instrucciones que los médicos dan a los padres destacando los beneficios del uso de sujeciones en el asiento de los niños han conseguido que aumente el número de padres que aceptan esa medida. Los pediatras deben hacer ver a los padres que los niños que empiezan a andar que normalmente usan dispositivos de sujeción se comportan mejor durante los viajes en coche que los niños que no van sujetos.

Existen excelentes películas que tratan sobre las ventajas de los asientos con dispositivos de sujeción para niños; pueden mostrarse a los padres en las salas de espera o a las madres en las habitaciones del hospital después de dar a luz. Muchos hospitales y comunidades han adoptado un sistema de préstamos que permite alquilar las sujeciones a bajo precio. Esto es especialmente importante para las familias con ingresos escasos, que tienen la tasa más baja de uso de estos dispositivos. La American Academy of Pediatrics tiene disponible una lista de modelos de sujeción aceptables. Los niños que pesan menos de 9 kg, aproximadamente, pueden usar un asiento para lactantes o se les coloca en un dispositivo de sujeción convertible para lactantes o niños que empiezan a andar. Aquellos menores de 1 año o los que pesan menos de 9 kg deben situarse en el asiento trasero mirando hacia atrás; los demás niños se pueden acomodar en el asiento trasero en asientos con arnés para niños que quedan mirando hacia delante. Hay que insistir en

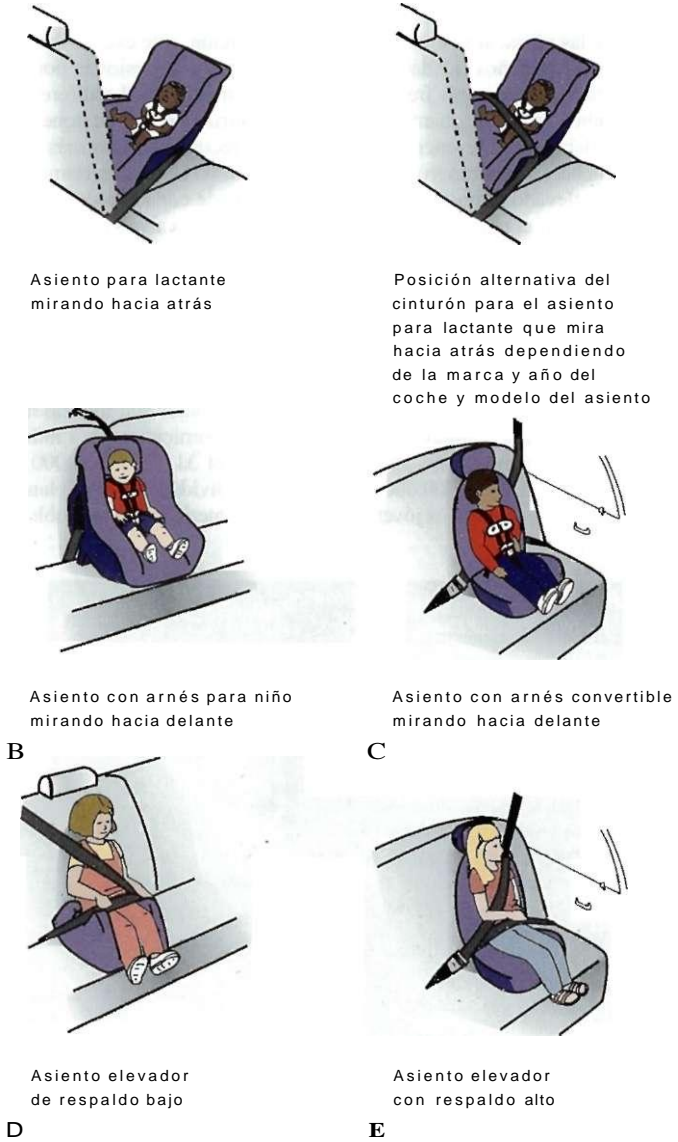


Figura 61-3. Asientos de seguridad para coche. A, Asiento para lactante mirando hacia atrás; B, asiento con arnés para niño mirando hacia delante; C, asiento con arnés convertible mirando hacia delante; D, asiento elevador de respaldo bajo; E, asiento elevador de respaldo alto. (De Ebel BE, Grossman DC: Crash proof kids? An overview of current motor vehicle child occupant safety Strategies. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2003; 33:33-64. Fuente: NHTSA; dibujos cortesía de Transportation Safety Training Center, Virginia Commonwealth University [<http://www.nhtsa.gov/people/injury/childps/safetycheck/typesseats/index.htm>].)

la importancia de utilizar de forma adecuada estos asientos, incluida su colocación en la dirección correcta, el recorrido correcto del cinturón y que el niño esté correctamente abrochado al asiento. La legislación ha hecho más sencillo, rápido y seguro el ajuste entre los asientos y el coche. Los niños menores de 13 años no deberían ir nunca en el asiento delantero, sobre todo si el coche tiene airbag, ya que éste puede resultar mortal para los lactantes situados en asientos que miran hacia atrás y para los niños pequeños que ocupan el asiento delantero.

Con frecuencia, los niños mayores no van bien sujetos. Muchos viajan en el asiento de atrás sujetos tan sólo con una bandolera. Por desgracia, el uso de bandoleras solas se asocia a un aumento de lesiones relacionadas con el uso del cinturón, en especial fracturas de la columna lumbar y lesiones de vísceras huecas abdominales. Estas lesiones de la columna por flexión-distracción se suelen acompañar de lesiones de los órganos abdominales; la presencia de contusiones debidas al cinturón debe alertar al médico sobre este tipo de lesiones. Se ha demostrado que los asientos especiales homologados disminuyen el riesgo de lesión en un 59% y deberían usarse para niños que pesan entre 18 kg (=4 años de edad) y 36 kg, tienen <8 años y miden <1,44 m. Muchos estados han ampliado sus leyes para asientos de coche para incluir a los niños con edad de 1 en asientos especiales homologados. Los cinturones colocados por detrás o por debajo del hombro no protegen lo suficiente en caso de colisión y pueden incrementar el riesgo de lesiones graves.

El transporte de prematuros conlleva problemas especiales. La posibilidad de hipoxemia, asociada a veces con bradicardia, en prematuros que viajan sujetos a los asientos para niños ha llevado a la American Academy of Pediatrics a recomendar la monitorización en el asiento de los lactantes nacidos con menos de 37 semanas de edad gestacional antes del alta, así como la administración de oxígeno o el uso de dispositivos de sujeción distintos para los lactantes que presenten hipoxemia o bradicardia, como por ejemplo, asientos que puedan inclinarse y usarse como una cama en el coche. La monitorización en la unidad de cuidados intensivos debe prolongarse durante 60-90 minutos. Los asientos para el coche sólo deberían usarse para viajes y no como asiento para el lactante en la casa.

Los niños que viajan en los remolques de camionetas se exponen a un riesgo especialmente alto de lesiones, por la posibilidad de salir despedidos y sufrir lesiones craneoencefálicas graves. Los niños que viajan en remolques cubiertos están expuestos a intoxicación por monóxido de carbono a causa de tubos de escape defectuosos.

El asiento trasero es claramente mucho más seguro que el delantero, tanto para niños como para adultos. En un estudio realizado en niños menores de 15 años se mostró que el riesgo de lesiones en un accidente era un 70% menor en el asiento trasero que en el delantero. Los airbags frontales parecen ofrecer poca protección a los niños en caso de accidente además de suponer un riesgo de lesiones fatales. Los airbags laterales también suponen un riesgo para los niños sentados en el asiento delantero y que están apoyados contra la puerta en el momento del accidente. El lugar más seguro para los niños es el asiento trasero, sujetos de manera adecuada según su edad y tamaño. Las intervenciones educativas y legislativas para incrementar el número de niños que viajan en el asiento trasero han tenido éxito.

**Conductores adolescentes.** Los conductores de 15-17 años tienen más del doble de colisiones que los conductores mayores de 18. Los cursos formales de formación para conductores parecen ser ineficaces como medida primaria para reducir el número de estas colisiones y, de hecho, pueden ser contraproducentes al permitir conducir a los adolescentes. El riesgo de mortalidad y de lesiones graves es directamente proporcional a la velocidad del coche en el momento del impacto e inversamente proporcional al tamaño del vehículo. Los coches pequeños y rápidos incrementan el riesgo de un resultado fatal en caso de colisión.

El número de pasajeros que viajan con conductores adolescentes influye sobre el riesgo de accidente. El riesgo de muerte para los conductores de 17 años es un 50% mayor si conducen con un pasajero que si lo hacen solos, 2,6 veces más elevado con 2 pasajeros y el triple con tres o más pasajeros. El riesgo se incrementa también si el conductor es varón y si los pasajeros son menores de 30 años.

Los adolescentes que conducen de noche representan un elevado número de accidentes y accidentes mortales; los accidentes nocturnos suponen más del 33% de las víctimas adolescentes en vehículos a motor. Casi el 50% de los choques con víctimas mortales en los que participan conductores menores de 18 años se produce en un período de 4 horas antes y 4 ho-

ras después de la medianoche. Es 5-10 veces más probable que un adolescente tenga un accidente fatal mientras conduce de noche que si lo hace de día. La dificultad de la conducción nocturna junto con la inexperiencia de los conductores adolescentes parece ser una combinación mortal.

**Las leyes que regulan la concesión de permisos de conducir de forma gradual** consisten en una serie de etapas a lo largo de un período establecido antes de que un adolescente pueda conseguir los derechos como conductor de manera total y sin restricciones. Estas leyes suelen plantear restricciones iniciales respecto al número de pasajeros permitidos en el vehículo y limita la conducción durante las últimas horas de la noche. Cuando se aplica el sistema de concesión gradual de permisos de conducir, se ha observado una disminución media del número de accidentes del 31% en los conductores de 16 años en el primer año. Muchos estados de EE.UU. han adoptado elementos de estos programas.

El consumo de alcohol es una causa importante de traumatismos por vehículos a motor entre los adolescentes. La combinación de inexperiencia en la conducción e inexperiencia con el alcohol es particularmente peligrosa. Alrededor de un 20% de todas las muertes causadas en accidentes con vehículos a motor en este grupo de edad son resultado de intoxicación alcohólica, ya que la conducción se ve alterada cuando las concentraciones de alcohol en sangre son de tan sólo 0,05 g/dl. Alrededor de un 30% de los adolescentes reconoce haber ido en un coche cuyo conductor había bebido. En EE.UU., todos los estados han adoptado una política de tolerancia cero con los conductores adolescentes y la bebida, es decir, que cualquier nivel de alcohol representa intoxicación alcohólica. Deben medirse los niveles de alcohol en sangre a todos los adolescentes víctimas de lesiones en accidentes con vehículos a motor en el servicio de urgencias y realizarles una detección selectiva del consumo prolongado de alcohol mediante las pruebas habituales (el CAGE o el Short Michigan Alcohol Screening Test) para identificar a aquellos con problemas de abuso de alcohol (v. cap. 113.1). Los individuos con indicios de abuso de alcohol no deberían abandonar el servicio de urgencias o el hospital sin que hayan recibido planes para un tratamiento adecuado de su problema. Las intervenciones en problemas de bebida pueden ser eficaces para reducir el riesgo de posteriores accidentes con vehículos a motor. Incluso intervenciones breves en el servicio de urgencias mediante entrevista motivacional pueden tener éxito en la reducción del problema de la bebida en los adolescentes.

**LESIONES RELACIONADAS CON LA BICICLETA.** Cada año en EE.UU. mueren cerca de 200 niños y adolescentes a causa de las lesiones sufridas mientras montaban en bicicleta y otros 300.000 reciben tratamiento en los servicios de urgencia; es una de las razones más frecuentes por las que los niños con traumatismos acuden al servicio de urgencias. La mayoría de las lesiones por bicicleta graves y mortales incluye traumatismo craneoencefálico. Un paso lógico en la prevención de estas lesiones es el uso de cascos. Estos son muy eficaces y reducen el riesgo de lesión craneal en un 85% y el de lesión cerebral en un 88%, además de disminuir las lesiones faciales medias y superiores en un 65%. Los pediatras pueden abogar de forma eficaz por el uso del casco en la bicicleta y deberían incorporar este consejo en sus programas de prevención para padres y niños. Los cascos recomendables son los que llevan una funda de poliestireno que se fija de forma adecuada a la cabeza del niño. Los padres deberían evitar comprar cascos más grandes para dejar al niño «sitio para crecer».

La promoción del uso del casco puede y debe ir más allá de la consulta del pediatra. Las campañas de educación popular encabezadas por asociaciones de médicos, educadores, asociaciones ciclistas y organizaciones al servicio de la comunidad han dado buenos resultados en el fomento del uso del casco por parte de los niños de todos los ámbitos socioeconómicos y han conseguido unos índices de utilización de hasta un 60%, con una reducción concomitante en el número de lesiones craneoencefálicas. La aprobación de leyes sobre la utilización del casco también ha aumentado en gran medida dicha utilización.

Deberían tenerse en cuenta también otra clase de medidas preventivas, aunque las pruebas que apoyan su eficacia son limitadas. Los carriles para uso exclusivo de los ciclistas son un método lógico para separar bicicletas y vehículos a motor.

**LESIONES EN PEATONES.** Las lesiones en los peatones son una de las causas más frecuentes de muerte traumática en niños de 5-9 años de edad en EE.UU. y en la mayoría de los países industrializados. Aunque las tasas de mortalidad son inferiores al 5%, las lesiones graves no mortales su-



ponen un problema mucho mayor y representan 60.000 visitas anuales en los servicios de urgencias. Estas lesiones son la causa más habitual de coma traumático en niños y son una causa frecuente de fracturas graves en las extremidades inferiores, en especial en niños en edad escolar.

La mayoría de las lesiones ocurre durante el día y alcanza su máximo a la salida del colegio. Por tanto, podría esperarse que la mejora de la iluminación o el uso de ropa reflectante previniera pocas lesiones. Sorprendentemente, alrededor del 30% de las lesiones de los peatones ocurren mientras el individuo está en un cruce con señales, como reflejo quizá de una falsa sensación de seguridad y una relajación de la vigilancia en estas zonas. El riesgo de lesiones en peatones es mayor en vecindarios con un volumen elevado de tráfico, velocidades mayores de 40 km/h, ausencia de un lugar de juego infantil adyacente a la casa cuando existe hacinamiento en las viviendas y los niveles socioeconómicos son bajos.

Un factor de riesgo importante en las lesiones a peatones durante la infancia es el grado de desarrollo del niño. Los niños menores de 5 años están más expuestos a sufrir atropellos en las entradas para coches. Pocos niños menores de 9-10 años están, por su desarrollo, lo bastante capacitados como para controlar los riesgos del tráfico el 100% del tiempo. Los niños pequeños tienen poca capacidad de calcular la distancia y la velocidad del tráfico y se distraen con facilidad con compañeros de juego u otros factores del entorno. Muchos padres no son conscientes de este posible desajuste entre las aptitudes del niño en edad escolar y las habilidades necesarias para cruzar la calle de modo seguro.

Es difícil prevenir las lesiones en los peatones, pero debe ser un proceso con múltiples enfoques. Los padres deben iniciar la educación de los niños en la seguridad como peatones a una edad temprana, que debe continuarse durante los años de colegio. Se debería enseñar a los niños más pequeños a no cruzar nunca la calle cuando están solos y a los mayores se les debería enseñar (y practicar con ellos) el modo de transitar en calles tranquilas con poco tráfico. Nunca deben cruzar las calles grandes estando solos, hasta que el niño tenga al menos 10 años.

La legislación y la vigilancia policial son componentes importantes de cualquier campaña para reducir las lesiones de los peatones. Las leyes que permiten poner los semáforos en rojo aumentan el peligro para los vianantes. En muchas ciudades pocos conductores ceden el paso a los peatones en los pasos de cebra, lo que es un riesgo en especial para los niños pequeños. Las modificaciones de ingeniería en el trazado de las calzadas son muy importantes como medidas de prevención pasiva. Las más importantes son las medidas encaminadas a disminuir la velocidad del tráfico y alejarlo de los colegios y las áreas residenciales; estas medidas han sido aprobadas por los padres y pueden disminuir el riesgo de lesiones y muertes en un 10-35%. Otros cambios son las redes viales de dirección única, el emplazamiento adecuado de los pasos y las paradas de los autobuses escolares, los paseos laterales en las zonas urbanas y residenciales, las líneas pintadas para delimitar los bordes de las carreteras en las zonas rurales y los reglamentos sobre el aparcamiento en las aceras. Los esquemas «tranquilizadores» sobre el tráfico que han empleado estas estrategias han dado muy buenos resultados en cuanto a la disminución de las lesiones en niños en Suecia, Países Bajos y Alemania, y cada vez más en EE.UU.

**LESIONES RELACIONADAS CON INCENDIOS Y QUEMADURAS.** Véase el capítulo 74. Las lesiones relacionadas con los incendios y las quemaduras son la quinta causa de lesiones mortales no intencionadas en EE.UU., con alrededor de 3.200 muertes cada año. La primera década de la vida es el período de mayor riesgo, tanto para las heridas como para las muertes causadas por el fuego. La probabilidad de heridas por fuego está muy relacionada con un nivel social bajo, con las mayores tasas entre personas sin recursos, la gente con menor nivel educativo y aquellos que viven en hogares móviles. Las quemaduras son mucho más frecuentes en niños que en niñas. Entre los niños de 10-14 años de edad que sufren quemaduras debidas a sustancias inflamables, los varones las sufren con una frecuencia 8 veces superior a las niñas.

Una de las primeras intervenciones eficaces supuso el uso de productos no inflamables. Las quemaduras por llamas debidas a la combustión de la ropa eran motivo de quemaduras frecuentes y graves, en especial en niños pequeños. Al menos un 30% de estas lesiones afecta a las prendas de dormir de los lactantes. Estas quemaduras afectaban de media al 30% de la superficie corporal y requerían una hospitalización media de 70 días. En 1967, se aprobó la Federal Flammable Fabrics Act, que exige que las prendas de dormir para niños sean ignífugas. Como consecuencia de esta

y otras leyes estatales similares, las quemaduras por combustión de la ropa en niños pequeños sólo representan en la actualidad una pequeña fracción de las quemaduras de los niños. Los padres no deben ignorar estas reglamentaciones protectoras usando camisetas para lactantes o prendas de dormir para niños fabricadas con algodón.

Otro ejemplo de modificación de riesgos es la reducción sustancial lograda en las lesiones por escaldadura debidas al agua caliente. Las escaldaduras son responsables del 40% de las quemaduras de los niños que exigen hospitalización, y una proporción sustancial de ellas está relacionada con el agua caliente. Las escaldaduras por líquidos y comidas calientes son la causa más frecuente de ingreso hospitalario por quemaduras en niños menores de 5 años. Evitar el uso de hervidores o sartenes eléctricas con cables largos, evitar el uso de andadores, evitar beber café o té caliente mientras se sostiene a un niño y mantener a los niños alejados de las ollas mientras se cocina ayudará a prevenir muchas de estas lesiones. A diferencia de las quemaduras por llama, los niños con escaldaduras no suelen morir; muchos niños sufren hospitalizaciones prolongadas, numerosas intervenciones quirúrgicas y graves deformidades. El riesgo de sufrir quemaduras que afecten a todo el espesor de la piel aumenta en proporción geométrica cuando la temperatura del agua supera los 51,6 °C. En un adulto, el agua caliente a 65,5 °C produce una quemadura de la piel en todo su espesor en 2 segundos. Una medida preventiva sencilla y eficaz es bajar la temperatura del calentador, dejándola a 51,6 °C. A esta temperatura los lavavajillas y las lavadoras funcionan de forma adecuada, mientras que el riesgo de escaldaduras graves disminuye mucho. Los nuevos calentadores de agua suelen preajustarse a esta menor temperatura.

Los fuegos artificiales son causa de lesiones estacionales, y más del 40% de los heridos por fuegos artificiales son niños menores de 15 años. Las restricciones comunitarias sobre ciertos tipos de fuegos artificiales y la supervisión de los adultos del uso de todos los fuegos artificiales han sido medidas eficaces para disminuir las quemaduras, amputaciones y lesiones oculares causadas por estos ingenios.

En EE.UU., más del 80% de todas las muertes por fuego se produce en viviendas particulares. De esos fallecimientos, el 60% se debe a la asfixia y no a las quemaduras por llama. Los detectores de humo constituyen un recurso barato pero eficaz para evitar la mayoría de ellos; los detectores fotoeléctricos presentan menores tasas de falsas alarmas que los detectores por ionización y es menos probable que las familias los desactiven de manera fortuita. Los médicos pueden modificar el comportamiento de los padres y aumentar el uso de los detectores de humo proporcionándoles en su consulta información sobre estos aparatos.

Se calcula que los cigarrillos producen un 45% de todos los incendios y un 22-56% de las muertes por incendios en el hogar. La combinación del tabaco y el alcohol resulta particularmente letal. La mayoría de los cigarrillos fabricados en EE.UU. contienen aditivos, tanto en el papel como en el tabaco, que les permite permanecer encendidos hasta 28 minutos, aunque no se les preste atención. Si se reemplazaran los cigarrillos actuales por otros que no tuvieran riesgo de seguir ardiendo, o se apagaran solos, se evitarían todos los años cerca de 2.000 muertes y más de 6.000 quemados.

Algunas quemaduras se producen cuando los niños o adolescentes encienden fuego. En los niños pequeños esto suele formar parte de la actividad exploradora. Sin embargo, este comportamiento en niños mayores y adolescentes puede reflejar un trastorno serio de la conducta y exige una evaluación psiquiátrica cuidadosa que debe ampliarse al resto de la familia. Más del 50% de los adolescentes que prenden fuego se verá involucrado en varios incidentes.

**INTOXICACIONES.** Véase el capítulo 58. Las muertes de niños debidas a intoxicación no intencionada han descendido de modo espectacular en las dos últimas décadas, en particular entre los niños menores de 5 años. En 1970 se produjeron 226 envenenamientos mortales en niños menores de 5 años, mientras que en 2002 sólo hubo 57. La prevención de las intoxicaciones demuestra la eficacia de las estrategias pasivas como el uso de envasado a prueba de niños y la limitación de las dosis en el contenido del envase. En la actualidad, el Poison Packaging Prevention Act incluye 28 categorías de productos domésticos y medicinas. Esta ley ha sido notablemente eficaz en la disminución de los casos de muertes y hospitalizaciones por intoxicaciones. No obstante, las ingestas por parte de niños menores de 6 años representan el 50% de todas las llamadas a los centros de toxicología en Estados Unidos. Los niños pequeños ingieren sobre todo cosméticos, agentes de limpieza, analgésicos, fármacos

de aplicación tópica y preparados para la tos y el resfriado. Por el contrario, durante el período de 1990-2000, el 40% de las ingestas mortales en niños que comienzan a andar se debió a antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, derivados de la quinina, bloqueantes de los canales del calcio, opiáceos y fármacos hipoglucémicos orales.

La dificultad por parte de los adultos para utilizar los envases a prueba de niños es en la actualidad una causa importante de envenenamiento en niños pequeños. Una encuesta realizada por los Centros de Control y Prevención de las Enfermedades de EE.UU. descubrió que en el 18,5% de las viviendas en que se habían producido intoxicaciones de niños menores de 5 años, la tapa del envase a prueba de niños había sido sustituida y en el 65% las tapaderas no funcionaban de forma adecuada. Casi el 20% de los productos tóxicos que se ingieren corresponde a fármacos que consumen los abuelos, que son un grupo de población que tiene dificultad para utilizar los envases tradicionales a prueba de niños. Es necesario perfeccionar estos dispositivos de cierre más seguros, de manera que no exijan una destreza o fuerza manual que supere la capacidad de las personas mayores.

Otras medidas como las pegatinas que avisan de peligro de intoxicación son también poco eficaces. No impiden que los niños pequeños ingerieran los fármacos con esas pegatinas y de hecho, pueden incluso resultar atractivos para los niños menores de 3 años. La característica más importante de esas pegatinas es el número de teléfono del centro de toxicología local o regional. Estos centros son el primer paso para tratar las intoxicaciones en Estados Unidos; si se educa a los padres sobre el papel de los centros de toxicología se aumentará su uso y el tratamiento rentable. No se recomienda ya el uso de la ipecacuana en los hogares.

**AHOGAMIENTO.** Véase el capítulo 73. En 2002 se ahogaron en EE.UU. 1.158 niños y adolescentes, en relación principalmente con actividades recreativas. Los niños ahogados ocupan el segundo lugar, después de los lesionados por accidentes de automóvil, entre las causas de muertes accidentales. Se calcula que en 2003 se produjeron además 4.453 casi-ahogamientos que acabaron en los servicios de urgencia. Tirarse de cabeza es la causa más frecuente de lesiones acuáticas graves por la lesión de la médula espinal. De las 700 lesiones medulares que se ha calculado que se producen cada año como resultado de actividades acuáticas, la mayoría tiene como resultado una parálisis permanente.

La proporción de muertes por ahogamiento que ocurren en piscinas varía en cada región de EE.UU. En Los Angeles, California, la mitad de todos los ahogamientos tiene lugar en piscinas residenciales, una tasa similar a la de otras zonas donde abundan las piscinas. Los niños menores de 5 años no comprenden las consecuencias de la caída en aguas profundas y no suelen pedir ayuda. La mayoría de las víctimas se ahogan durante distracciones de la supervisión de un adulto. Claramente, el modo más eficaz para prevenir el ahogamiento de niños en piscinas es mediante la colocación de vallas alrededor de las mismas. Para proporcionar la mejor protección, estas barreras deberían restringir la entrada a la piscina desde el jardín y la vivienda, usar verjas con autocierre y pestillo, con una altura mínima de 1,5 m y no tener aberturas verticales de más de 10 cm de ancho. Se ha comprobado que las ordenanzas que exigen vallas adecuadas son eficaces. Algunas personas han aconsejado el uso de manguitos en lactantes y otras instrucciones para niños pequeños, aunque la eficacia de esas técnicas no está comprobada. Existe el riesgo de que los padres y el niño relajen la vigilancia respecto al agua, posiblemente con consecuencias trágicas.

Entre los adolescentes y los adultos jóvenes, se ha observado que el consumo de alcohol y drogas interviene en casi el 50% de todas las muertes por ahogamiento. El riesgo de ahogamiento mientras se está navegando se incrementa de 10 a 50 veces con intoxicación alcohólica, debido al riesgo de caer por la borda y al mayor riesgo de ahogarse si se está borracho mientras se está sumergido. Si se restringe la venta y el consumo de bebidas alcohólicas en las embarcaciones, piscinas, puertos deportivos y en zonas de playa, se puede combatir esta peligrosa combinación de actividades. También habría que considerar una mayor restricción en los permisos que se conceden a los propietarios de embarcaciones.

Se piensa que es importante el uso de dispositivos personales de flotación para proteger a los niños del ahogamiento. Aunque el efecto protector exacto de estos dispositivos se desconoce, en un estudio realizado por guardacostas en EE.UU. se mostró que aunque sólo el 7% de los bojes involucrados en accidentes no tenían disponibles salvavidas, eran responsables del 29% de las muertes debidas al uso de embarcaciones. Todos los niños y adolescentes deberían usar salvavidas cuando navegan en aguas abiertas.

El riesgo de ahogamiento en la bañera aumenta mucho en niños que comienzan a andar con poca vigilancia y en niños con alteraciones que producen convulsiones, incluidos niños mayores y adolescentes. Se debería dar instrucciones a los niños mayores con alteraciones que producen convulsiones para ducharse en lugar de bañarse y es necesario vigilar de cerca a los niños menores cuando se bañan.

**LESIONES POR ARMA DE FUEGO.** Las lesiones de niños y adolescentes causadas por armas de fuego suceden en 3 circunstancias diferentes: lesiones no intencionadas, intentos de suicidio y agresiones. La lesión puede ser mortal o dejar secuelas permanentes.

Las lesiones no intencionadas por arma de fuego y las muertes han ido disminuyendo y representan sólo una pequeña porción de todas las lesiones por arma de fuego en niños y adolescentes. La mayoría de estas muertes se produce en adolescentes durante actividades de caza o recreativas. El suicidio es la tercera causa más probable de muerte traumática en varones adolescentes y la cuarta en mujeres. Durante el período entre los años 1950 y 1970, las tasas de suicidios en niños y adolescentes se elevaron a más del doble; la tasa de suicidio con arma de fuego alcanzó su máximo en 1994 y disminuyó en más del 50% en 2002. Sigue siendo la forma más frecuente de suicidio en los varones de todas las edades. La diferencia en la tasa de suicidio entre varones y mujeres se relaciona menos con el número de intentos que con el método. Las mujeres mueren con menos frecuencia en los intentos de suicidio, en parte porque utilizan métodos menos letales (sobre todo fármacos) y quizá el grado de tentativa sea menor. El uso de armas de fuego en un acto de suicidio suele convertir el intento en una fatalidad.

Los homicidios son, tras los accidentes de tráfico, la segunda causa de muerte en adolescentes mayores de 15 años. En 2002, 2.974 niños y adolescentes fueron víctimas de homicidios; el 52% fueron adolescentes de raza distinta a la blanca, lo cual convierte al homicidio en la causa más frecuente de muerte en ese grupo de población. En 2002, el 83% de los homicidios en varones se relacionó con las armas de fuego, de las cuales el 75% eran pistolas.

Se calcula que en EE.UU. hay en la actualidad entre 210 y 220 millones de armas de fuego. Durante las dos décadas pasadas en ese país se vendieron más de 6 millones de armas de fuego al año. Las pistolas representan alrededor del 20% de las armas de fuego actualmente en uso, pero se relacionan con el 90% de los crímenes y otros usos abusivos. La tenencia de armas en el hogar incrementa el riesgo de suicidio entre adolescentes en 3-10 veces y el de homicidio en 4. En los hogares con pistolas, el riesgo para sus habitantes es bastante más elevado que la posibilidad de que dicha arma se utilice para hacer frente a un intruso; por cada muerte ocurrida en defensa propia, puede haber 13 muertes involuntarias, 4,6 homicidios y 37 suicidios.

De entre todas las armas de fuego, las pistolas representan el mayor riesgo para niños y adolescentes. El acceso a ellas por parte de los adolescentes es sorprendentemente frecuente y no está restringido a los que se relacionan con bandas o actividades criminales. Unas medidas más estrictas para reducir el acceso a las pistolas por parte de los jóvenes, más que a todas las armas de fuego, podría ser el objetivo al que dirigir los esfuerzos para reducir las lesiones por disparos en niños y adolescentes.

Guardar las armas, descargarlas, así como guardar las municiones en lugares distintos, reduce el riesgo de suicidio o de lesión fortuita por arma de fuego. Dado que 1 de cada 2 casas tiene al menos un arma de fuego guardada de forma no segura, un posible enfoque para reducir estas lesiones sería centrarse en mejorar las costumbres de guardar las armas de fuego. Sin embargo, no existen todavía datos que apoyen la eficacia de programas en los hospitales o en los centros comunitarios para disminuir el número de heridas por arma de fuego en niños.

No hay pruebas suficientes para concluir que el asesoramiento en las consultas a todos los pacientes sobre la tenencia de armas de fuego y su almacenamiento conduzca a un cambio en la conducta de las familias. Presentan un riesgo especialmente alto de sufrir lesiones por arma de fuego los adolescentes con problemas mentales y de alcoholismo.\*En ausencia de pruebas concluyentes, los médicos deberían seguir trabajando con las familias para eliminar el acceso a las armas en estos hogares.

**CAÍDAS.** Las caídas son la principal causa de lesiones no mortales en niños de hasta 15 años y la segunda causa de lesiones no mortales en los

adolescentes entre 15 y 19 años. En total, se produjeron 2.793.363 caídas no mortales que acabaron en los servicios de urgencias sólo en el año 2003; cerca del 2,5% de esas visitas terminó en hospitalización. Se sabe muy poco sobre la epidemiología de las caídas. Una razón para ello es que en la 9.ª edición de la *Clasificación Internacional de las Enfermedades*, los códigos para las lesiones con causa externa son bastante inespecíficos y no describen los mecanismos con suficiente detalle. Se han llevado a cabo pocos estudios analíticos profundos, excepto en circunstancias especiales como las lesiones en los lugares de juego. Las estrategias para prevenir las caídas dependen de las circunstancias del entorno y del contexto social en el que se producen. Con el uso de dispositivos que evitan la salida, se han reducido con éxito las caídas por las ventanas y las lesiones en los lugares de juegos infantiles pueden eliminarse poniendo las superficies adecuadas como virutas de madera u otros materiales blandos que absorben la energía. El alcohol también puede contribuir a las caídas entre los adolescentes y se puede disminuir su número con medidas generales para reducir el consumo de alcohol.

**VIOLENCIA.** Aunque las tasas actuales de homicidios son mucho menores que cuando alcanzaron su máximo a finales de los años 1980 y comienzo de los 90, el problema de la violencia sigue existiendo. El origen de la violencia se produce en la infancia. Los adultos que cometen actos violentos suelen tener una historia de comportamiento violento en la infancia o adolescencia. Algunos estudios longitudinales que han seguido a grupos de individuos desde el nacimiento han encontrado que la agresión se desarrolla en los recién nacidos y que la mayoría de niños aprenden a controlarla en las fases tempranas de la infancia. Los niños que se convierten en adolescentes y adultos violentos no aprenden a controlar este comportamiento agresivo.

Las medidas que más éxito tienen para controlar la violencia son las que se aplican de forma temprana. Incluyen las visitas a los hogares de personal de enfermería desde el período prenatal y durante los primeros años de vida para aportar apoyo y ayuda a los padres, especialmente a los padres sin otros recursos. Se ha demostrado que la educación en las fases tempranas de la infancia empezando a la edad de 3 años es eficaz para mejorar el éxito escolar, mantener a los niños en la escuela y disminuir las posibilidades de que el niño sea un adolescente delincuente. Las medidas orientadas a la escuela, como las asignaturas para aumentar las habilidades sociales de los niños y mejorar las habilidades formadoras de los cuidadores, producen efectos a largo plazo sobre la conducta violenta y de aceptar riesgos. La identificación temprana de los problemas conductuales por los pediatras de atención primaria puede conseguirse mediante el uso de herramientas formales de detección precoz. Las medidas en la adolescencia, como la terapia familiar, la terapia multisistémica y la acogida terapéutica pueden disminuir la conducta problemática y disminuir de manera consiguiente la delincuencia y la violencia.

## CONSECUENCIAS PSICOSOCIALES DE LAS LESIONES

Muchos niños y sus padres presentan secuelas psicosociales debidas a los traumatismos. Los estudios en adultos indican que un 10-40% de los pacientes con lesiones hospitalizadas tendrá trastorno de estrés postraumático (TEPT). En los niños con lesiones implicados en accidentes de vehículos a motor, el 90% de las familias tendrá síntomas por estrés agudo tras el accidente, aunque el diagnóstico del estrés agudo no prediga un posterior TEPT. Los cuestionarios normalizados que recogen datos del niño, de los padres y la historia clínica en el momento de la lesión inicial, pueden servir como pruebas útiles de detección precoz de TEPT. Las medidas tempranas sobre la salud mental, con un seguimiento estrecho, son importantes para el tratamiento del TEPT y para reducir al máximo su efecto sobre el niño y su familia.

American Academy of Pediatrics Committee on Injury and Poison Prevention: Children in pickup trucks. *Pediatrics* 2000;106:857-859.

American Academy of Pediatrics Committee on Injury Prevention and Poison Prevention: *Injury Prevention and Control for Children and Youth*, 3rd ed. Elk Grove Village, IE, American Academy of Pediatrics, 1997.

Asher KN, Rivara FP, Felix D, et al: Water safety training as a potential means of reducing the risk of young children's drowning. *Injury Prev* 1995;1:228-233.

Barrios EC, Davis MK, Kann E, et al: School health guidelines to prevent unintentional injuries and violence. *MMWR* 2001;50(Dec 7):1-73.

Bunn E, Colloer T, Frost C, et al: Area-wide traffic calming for preventing traffic related injuries. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003110.

Chen LH, Baker SP, Li G: Graduated driver licensing programs and fatal crashes of 16-year-old drivers: a national evaluation. *Pediatrics* 2006;118:56-62.

Chiavella C, Christoph R, Bond G: Infant walker related injuries: A prospective study of severity and incidence. *Pediatrics* 1994;93:974-976.

Committee on Injury Prevention and Poison Prevention Committee on Community Health Services: Prevention of agricultural injuries among children and adolescents. *Pediatrics* 2001;108:1016-1019.

Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention Committee on Adolescence: The teen driver. *Pediatrics* 2006;118:2571-2581.

Committee on Sports Medicine and Fitness and Committee on Injury and Poison Prevention, American Academy of Pediatrics: Swimming programs for infants and toddlers. *Pediatrics* 2000;105:868-870.

Coyne-Beasley T, Schoenbach VJ, Johnson RM: "Love our kids, lock your guns": A community-based firearm safety counseling and gun lock distribution program. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:659-664.

Cummings P, Koepsell TD, Rivara FP, et al: Airbags and passenger fatality according to passenger age and restraint use. *Epidemiology* 2002;13:525-532.

Dowswell T, Townner E: Social deprivation and the prevention of unintentional injury in childhood: A systematic review. *Health Educ Res* 2002;7:221-237.

Duperrex O, Roberts I, Bunn E: Safety education of pedestrians for injury prevention: A systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 2002;324:1129.

Durbin DR, Elliott MR, Winston EK: Belt-positioning booster seats and reduction in risk of injury among children in vehicle crashes. *JAMA* 2003;289:2835-2840.

Evans CA Jr, Fielding JE, Brownson RC, et al: Motor vehicle occupant injury: Strategies for increasing use of child safety seats, increasing use of safety belts, and reducing alcohol-impaired driving. *MMWR* 2001;50(May 18):1-14.

Farrington DP, Loeber R: Epidemiology of juvenile violence. *Child Adolesc Psychiatry Clin North Am* 2000;9:733-748.

Foss RD, Feaganes JR, Rodgman EA: Initial effects of graduated driver licensing on 16-year-old driver crashes in North Carolina. *JAMA* 2001;286:1588-1592.

Grossman DC, Mueller BA, Riedy C, et al: Gun storage practices and risk of youth suicide and unintentional firearm injuries. *JAMA* 2005;293:740-741.

Harborview Injury Prevention and Research Center: Reviews of child injury prevention strategies. <http://www.hiprc.org/childinjury>.

Johnston BD, Rivara FP, Drowsch RM, et al: Behavior change counseling in the emergency department to reduce injury risk: A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2002;110:267-274.

Kellermann AL, Rivara FP, Somes G, et al: Suicide in the home in relation to gun ownership. *N Engl J Med* 1992;327:467-472.

Krug EG: Injury surveillance is key to preventing injuries. *Lancet* 2004;364:1563-1566.

Laraque D, Spivak H, Bull M: Serious firearm injury prevention does make sense. *Pediatrics* 2001;107:408-410.

Monti PM, Colby SM, Barnett NP, et al: Brief intervention for harm reduction with alcohol-positive older adolescents in a hospital emergency department. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:989-994.

Norton C, Nixon J, Sibert JR: Playground injuries to children. *Arch Dis Child* 2004;89:103-108.

Rivara FP, Thompson DC, Patterson MQ, et al: Prevention of bicycle-related injuries: Helmets, education, and legislation. *Ann Rev Public Health* 1998;19:293-318.

Rogers GB: Effects of state helmet laws on bicycle helmet use by children and adolescents. *Inj Prev* 2002;8:42-46.

Rogers GB: The effectiveness of child-resistant packaging for aspirin. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:929-933.

Shope JT, Molnar LJ, Elliott MR, et al: Graduated driver licensing in Michigan. *JAMA* 2001;286:1593-1598.

Thompson DC, Nunn ME, Thompson RS, et al: Effectiveness of bicycle helmets in preventing serious facial injury. *JAMA* 1996;276:1974-1975.

Tremblay RE, Nagin DS, Seguin JR, et al: Physical aggression during early childhood: Trajectories and predictors. *Pediatrics* 2004;114:e43-50.

Winston EK, Kallian MJ, Elliott MR, et al: Risk of injury to child passengers in compact extended-cab pickup trucks. *JAMA* 2002;287:1147-1152.

Winston FK, Kassam-Adams N, Garcia-F. spana F, et al: Screening for risk of persistent posttraumatic stress in injured children and their parents. *JAMA* 2003;290:643-649.

## Capítulo 62 ■ Servicios médicos de urgencias pediátricas M. Denise Dowd y Frederick P. Rivara

La mayoría de los niños que necesita cuidados médicos urgentes acude a las consultas, los hospitales y los servicios de urgencia comunitarios y no a servicios de urgencias (SU) pediátricos especializados. Esto exige un enfoque basado en la comunidad para la atención urgente al niño. Los servicios médicos de urgencias pediátricos (SMU-P) son un concepto que se refiere a los cuidados continuos que abarcan la prevención, el cuidado prehospitalario y el transporte, los servicios de urgencias, el cuidado del paciente ingresado y el seguimiento necesario, incluida la rehabilitación (fig. 62-1).

### EL PAPEL DE LOS MÉDICOS DE ATENCIÓN PRIMARIA

El médico de atención primaria (MAP) tiene muchas funciones importantes en los SMU-P. Como educador, el principal objetivo del MAP es la prevención: al proporcionar una orientación previsorora puede ayudar a conformar las actitudes, el conocimiento y el comportamiento de los padres y el niño con el objetivo de prevenir problemas médicos agudos, como las lesiones o el estatus asmático, y manejarlos cuando se presentan. Como responsable de la clasificación, el MAP recibe llamadas que requieren dirigir a las familias al lugar adecuado para recibir atención urgente y con frecuencia desempeña el papel de proveedor de cuidado urgente y, como tal, debe estar preparado (con formación, equipamiento y protocolos) para prestar atención urgente inicial a problemas habituales. Dado que la mayoría de los niños no se trata en el servicio de urgencias de un hospital infantil sino en servicios de urgencia de hospitales comunitarios generales o en centros de urgencias, los pediatras deben ser asesores de estos servicios y ayudarles en la planificación y la atención pediátrica urgente de calidad. Sólo un 10% de las urgencias ambulatorias son por pacientes pediátricos; los médicos de los SMU pueden no tener el suficiente entrenamiento y experiencia en atender ni-

ños y los protocolos o técnicas para la atención a niños pueden no existir o estar obsoletos. El pediatra puede ser un defensor de la integración de la atención urgente pediátrica en el sistema local existente de SMU.

### PREPARATIVOS EN LA CONSULTA

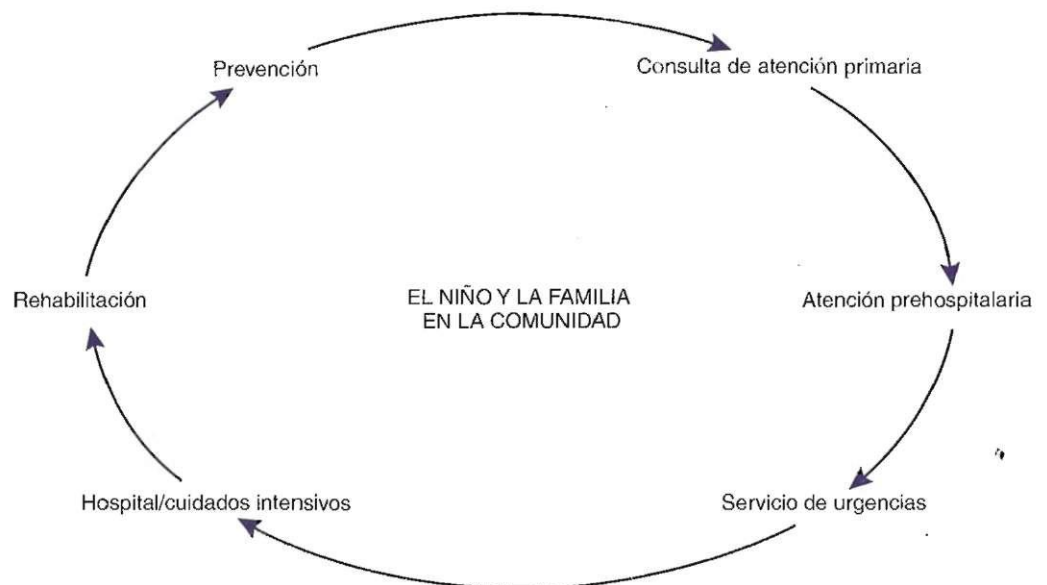
Entre las funciones importantes del MAP se encuentran proporcionar una educación sanitaria a las familias en lo relativo a la prevención de lesiones, el reconocimiento rápido y el tratamiento de la enfermedad, y el acceso a cuidados urgentes. Esto puede incluir proporcionar material escrito y consejo adecuado al grado de desarrollo del niño. Los padres y otros cuidadores adultos de niños con una salud frágil deberían plantearse aprender RCP y a los niños se les puede enseñar a llamar al número de emergencias (911 o sus equivalentes en los distintos países). Además de educar a la familia sobre cómo prevenir y tratar urgencias, la consulta del MAP debería estar preparada para tratar a los pacientes que se presentarán con urgencias médicas.

La necesidad de practicar una RCP completa es poco frecuente en el ámbito de la consulta y la mayoría de los clínicos atienden en ella a niños que necesitan atención rápida o una hospitalización por vía ordinaria. Los MAP y sus plantillas pueden estar mal equipados para tratar a pacientes que están en situaciones inminentes de shock, insuficiencia respiratoria o crisis convulsiva. Los preparativos de urgencia en la consulta exigen entrenamiento y formación continua para los miembros de la plantilla, protocolos y técnicas para la intervención urgente, facilidad de acceso a un equipo de reanimación adecuado, conocimiento de los recursos locales para el transporte y las atenciones de los SMU, y una relación eficaz con los servicios de urgencias del área para asegurar la atención de los niños en instalaciones con experiencia en cuidados pediátricos urgentes.

**ENTRENAMIENTO Y FORMACIÓN CONTINUA DEL PERSONAL.** El primer reconocimiento realizado por un miembro del personal de la consulta a un niño que requiere tratamiento urgente puede suceder mediante una llamada telefónica, en la sala de espera o en la sala de exploraciones. Todo el personal de la consulta, incluidos los recepcionistas, debe ser capaz de reconocer a un niño con trastornos del nivel de conciencia, shock, dificultad o insuficiencia respiratoria, y debe contar con un plan adecuado para actuar con rapidez.

Es razonable confiar en que todo el personal de la consulta, incluidos los recepcionistas y los ayudantes del médico, esté adiestrados en RCP y primeros auxilios tanto para adultos como para niños y en que renueve todos los años su certificado de capacitación. Además de estos requisitos, las enfermeras y los médicos deben recibir entrenamiento de forma sistemática en la reanimación médica y de traumatismos de los niños. Los conoci-

Figura 62-1. Diagrama de asistencia en los servicios médicos de urgencias pediátricos (SMU-P): los niños con enfermedades o lesiones graves se ponen en contacto con mucho personal sanitario conforme recorren los servicios del sistema de SMU-P. Dicho sistema comienza y termina en la comunidad.



mientos esenciales se pueden adquirir en los cursos estándar que incluyen temas sobre soporte vital avanzado pediátrico (SVA-P), organizados por las asociaciones nacionales de médicos y enfermeras. La renovación frecuente de estos certificados es importante para mantener los conocimientos y las habilidades. Son ejemplos los cursos de la American Heart Association's Pediatric Advanced Life Support (PALS), el Advanced Pediatric Life Support (APLS) patrocinado por la American Academy of Pediatrics (AAP) y el American College of Emergency Physicians (ACEP), el Emergency Nurses Pediatric Course (ENPC), el Neonatal Resuscitation Program (NRP) y el Pediatric Emergency Nursing self-instruction manual patrocinados por la Emergency Nurses Association.

**NORMAS Y MÉTODOS.** Son esenciales los protocolos estandarizados para la clasificación telefónica de niños seriamente enfermos o con lesiones graves, en especial cuando las llamadas se realizan fuera de hora y las atiende personal no médico. Cuando se duda sobre el estado de un niño y la atención prehospitalaria está disponible es siempre preferible trasladarlo en ambulancia con personal experto que en el coche privado. Así se evitan las posibles consecuencias graves de apoyarse en unos padres angustiados y no adiestrados, y sin capacidad para proporcionar las medidas de soporte vital básico cuando se traslada a un niño inestable hasta un SU. Deben ser accesibles a todos los miembros de la plantilla que puedan verse involucrados unas normas y métodos de actuación escritos para el tratamiento del estatus asmático, la obstrucción de la vía respiratoria superior, las convulsiones, la ingestión de tóxicos, el shock, la sepsis/meningitis, los traumatismos, las lesiones craneoencefálicas, la anafilaxia y la parada cardiorrespiratoria.

**EL EQUIPO DE REANIMACIÓN.** La disponibilidad del equipo necesario es una parte vital de la respuesta urgente. Toda consulta médica debe disponer de un equipo básico de reanimación y medicación juntos en un carro o botiquín de reanimación pediátrica (tabla 62-1). Este botiquín debe revisarse con regularidad y estar situado en un lugar accesible y conocido por todo el personal de la consulta. Las medicinas caducadas, un laringoscopio con una luz defectuosa o una bombona de oxígeno vacía suponen una catástrofe en caso de ser necesaria una reanimación. Estos incidentes se pueden evitar con facilidad si se elabora una lista de comprobación de equipo y un programa de mantenimiento. El personal responsable debe recibir entrenamiento regular y progresivo sobre la localización y el empleo del equipo, tarea que es mejor realizar mediante un programa regular de «simulacros» en los que participe toda la plantilla. En el equipo pediátrico se pueden incluir carteles, tarjetas plastificadas o cintas magnetofónicas sobre la reanimación, donde se especifiquen las dosis de los medicamentos de urgencia y el volumen adecuado del equipo según la edad, el peso o la estatura, pues estos datos serán de un valor inestimable para evitar errores terapéuticos vitales en el curso de una reanimación.

Para facilitar la respuesta urgente cuando un niño necesita una intervención rápida en la consulta, todo el personal debe tener una función asignada de antemano. Organizar un «equipo de reanimación» en la consulta asegura que el equipamiento necesario se hace disponible para el médico al mando, que se realiza un registro médico adecuado detallando todas las intervenciones y las respuestas del niño, y que la llamada a un equipo de transporte o al SMU se realiza en un tiempo adecuado.

**TRASLADO.** Se debe tomar una decisión sobre cómo trasladar al niño a unas instalaciones donde se puedan proporcionar los cuidados definitivos una vez que ha sido estabilizado. Si un niño ha necesitado una vía respiratoria artificial o soporte cardiovascular, si tiene una alteración del nivel de conciencia, si sus constantes vitales continúan siendo inestables o tiene posibilidades significativas de empeoramiento durante el traslado, no es conveniente enviarlo en un vehículo particular, sea cual fuere la proximidad del hospital. Incluso cuando se pide una ambulancia, es responsabilidad del MAP iniciar las medidas de soporte vital e intentar estabilizar al niño antes de proceder al traslado.

En centros urbanos con numerosos servicios de ambulancias públicos y privados, el MAP debe conocer el nivel de asistencia que puede prestar cada uno. La posibilidad de aplicar medidas de soporte vital básico o avanzado, la configuración del equipo de traslado y su experiencia pediátrica varían mucho entre las distintas empresas. Las medidas de soporte vital básico aportan soporte básico de las vías respiratorias, de la respiración y la circulación, mientras que las unidades de soporte vital avanzado pueden

**TABLA 62-1.** Instrumental y medicamentos para urgencias en la consulta

|  | PRIORIDAD |
|--|-----------|
| <b>MEDICAMENTOS</b>  |           |
| Salbutamol para inhalación   | E         |
| Adrenalina (1:1.000)   | E         |
| Carbón activado  | R         |
| Antibióticos   | R         |
| Anticonvulsivos (diazepam/lorazepam)   | R         |
| Corticoides (vía parenteral/total)   | R         |
| Glucosa (25%)  | R         |
| Difenhidramina (vía parenteral)  | R         |
| Adrenalina (1:10.000)  | R         |
| Sulfato de atropina (0,1 mg/ml)  | O         |
| Naloxona (0,4 mg/ml)   | O         |
| Bicarbonato sódico (4,2%)  | O         |
| Líquidos i.v.:   |           |
| Suero salino fisiológico o Ringer lactato (bolsas de 500 ml)                     | O         |
| Glucosa 5%, suero salino 0,45% (bolsas de 500 ml)                                | O         |
| <b>VÍA RESPIRATORIA</b>  |           |
| Oxígeno y sistema de ventilación   | E         |
| Reanimador ambú-válvula-mascarilla (450 ml y 1.000 ml)                           | E         |
| Mascarillas de oxígeno transparentes con reservorio                              | E         |
| Aspirador, punta de aspiración de Yankauer, pera de goma                         | E         |
| Medidor de pico de flujo   | E         |
| Nebulizador (o inhalador de dosis definida con espaciador/mascarilla)            | E         |
| Cánulas orales (tamaños 0-5)   | E         |
| Cánulas nasales (tamaños 12-30 F)  | R         |
| Pinzas de Magill (de niños y adultos)  | R         |
| Sondas de aspiración (tamaños 5-14 F)  | R         |
| Sondas nasogástricas (tamaños 6-14 F)  | R         |
| Pulsioxímetro  | R         |
| Mangos de laringoscopio (de niños y adultos) con pilas y R bombillas de recambio |           |
| Palas de laringoscopio (rectas del 0-4; curvas del 2-3)                          | R         |
| Tubos endotraqueales (sin balón del 2,5-5,5; con balón del 6-8)                  | R         |
| Fiadores (de niños y adultos)  | R         |
| <b>FLUIDOTERAPIA</b>   |           |
| Agujas tipo «mariposa» (calibres 19-25)  | R         |
| Cánulas i.v. con catéter externo a la aguja (calibres 14-24)                     | R         |
| Férulas, esparadrapo, torniquete   | R         |
| Agujas intraóseas (calibres 16,18)   | R         |
| Sistemas de goteo normal y microgoteo  | R         |
| <b>OTROS EQUIPOS Y MATERIALES</b>  |           |
| Cinta con colores codificados o dosis de medicamentos impresos                   | E         |
| Tabla para RCP   | E         |
| Esfigmomanómetro (lactantes, niños, adultos, manguitos para muslo)               | E         |
| Férulas, vendas estériles  | E         |
| Medidor de glucemia capilar  | R         |
| Collarines cervicales (pequeños/grandes)   | R         |

E, Esencial; O, opcional; R, recomendado.

administrar también fármacos de reanimación. Algunas comunidades sólo dispondrán de los servicios de soporte vital básico, mientras que otras tendrán un sistema doble, que aporte tanto medidas de soporte vital básico como avanzado. Puede ser necesario considerar la posibilidad de transporte aéreo cuando en la comunidad no existen medios para aplicar los cuidados especializados o definitivos necesarios, o si la duración del transporte terrestre va a ser excesiva. En ese caso, se puede realizar un traslado terrestre inicial hasta un hospital local para la estabilización del paciente hasta la llegada del equipo aéreo. Cuando se va a trasladar a un niño por medios terrestres o aéreos, se deben enviar con el paciente una copia de los informes médicos y de todos los estudios radiográficos o resultados de laboratorio realizados (tabla 62-2), y se debe telefonar a los médicos del centro de destino para notificarles el envío que se hace y los tratamientos administrados. Este aviso no es una mera cuestión de cortesía; la comunicación directa entre médicos es esencial para transmitir la información relativa a los cuidados que se han prestado al paciente, para que se movilicen los recursos necesarios en el servicio de urgencias del lugar de destino y para reorientar el traslado si los médicos de urgencias creen que puede prestarse una mejor atención al niño en un centro con servicios especializados. El médico que envía al paciente tiene la responsabilidad legal de la seguridad de éste hasta que el médico receptor asuma su cuidado.



**TABLA 62-2.** Lista de control para el traslado del paciente

Obtener el consentimiento por escrito del padre o tutor del paciente para su traslado  
 Llamar por teléfono al médico que recibirá al paciente y registrar su conformidad para el traslado en el documento adecuado y en el Informe médico del paciente, incluidos el nombre del médico receptor y la hora de la aceptación  
 Llamar e informar a la empresa de traslado adecuada  
 Copia de los informes médicos, incluidos los documentos de consentimiento para el traslado  
 Copia de todas las pruebas diagnósticas, incluidas las radiografías  
 Documento de la empresa de traslado y la hora en la que el traslado tuvo lugar

## ASISTENCIA PEDIÁTRICA PREHOSPITALARIA

La *asistencia pediátrica prehospitalaria* hace referencia a la asistencia urgente prestada por personal médico de urgencias antes de que el niño llegue a un centro médico. Aunque en EE.UU. la mayoría de las comunidades tiene un sistema oficial de SMU, el carácter de la respuesta médica urgente depende en gran parte de la demografía local y de la población de base. Los SMU pueden proporcionarse por voluntarios o por profesionales remunerados. Algunos puntos clave que se deben tener en cuenta al considerar las relaciones entre el médico de la comunidad y el sistema SMU de la localidad son el acceso al sistema sanitario, la competencia del profesional, los tiempos de respuesta y traslado y el destino final del paciente.

**ACCESO AL SISTEMA DE SMU.** En EE.UU., la mayoría de las zonas urbanas y muchas comunidades rurales tienen un teléfono 911 que les pone en contacto directamente con un agente del servicio de coordinación de los servicios de policía, bomberos y SMU. Algunas comunidades tienen un sistema 911 reforzado en el que se proporciona automáticamente la localización del autor de la llamada, lo que permite una respuesta urgente incluso si quien llama, por ejemplo un niño pequeño, no puede dar su dirección. El grado de preparación médica de estos agentes varía de una comunidad a otra, así como los protocolos mediante los cuales se asigna la respuesta urgente (medidas de soporte vital básico o avanzado). En algunas comunidades pequeñas no existen estos servicios de coordinación y las llamadas de urgencia se tramitan en la agencia local de la ley.

Cuando se activa el sistema 911 el médico debe dejar claro al coordinador el carácter de la urgencia médica y el estado del niño. En muchas comunidades se instruye a esos coordinadores para que realicen una serie de preguntas según un protocolo para enviar un equipo médico de urgencia con el nivel de formación adecuado.

**PREPARACIÓN DEL PROFESIONAL.** Hay muchos niveles de preparación para los profesionales de los SMU prehospitalarios, desde individuos capaces de prestar sólo los primeros auxilios hasta los que están entrenados o autorizados para aplicar medidas de soporte vital avanzado en el lugar de los hechos. Todo el personal de los SMU, ya sean técnicos médicos de urgencias o paramédicos, recibe formación en urgencias pediátricas, aunque en la actualidad estos casos constituyen una minoría (=10%) de todos los casos de SMU.

Quienes prestan los primeros auxilios pueden ser policías, bomberos o voluntarios de la comunidad enviados para prestar la atención médica de urgencias. Este personal cuenta con unas 40 horas de entrenamiento en primeros auxilios y RCP. Su función consiste en actuar con rapidez y estabilizar al paciente hasta la llegada de personal más preparado. En algunas comunidades pequeñas, ésta es la única respuesta de urgencias médicas prehospitalarias disponible.

En EE.UU., los que proporcionan los principales recursos médicos de urgencias son los técnicos médicos de urgencia que pueden ser voluntarios o profesionales remunerados. Estos técnicos pueden componer la dotación de una ambulancia después de seguir un programa de capacitación de alrededor de 100 horas. Están autorizados para proporcionar soporte vital básico, pero pueden recibir más formación y ampliar su campo de acción, por ejemplo, para canalizar una vía intravenosa, para administrar líquidos, practicar intubación endotraqueal y utilizar un desfibrilador externo automático, bajo la dirección de un médico asesor.

Los paramédicos constituyen el nivel máximo de respuesta de los SMU y cuentan con una preparación médica y una experiencia práctica supervisada de aproximadamente 1.000 horas. Proporcionan soporte vital avanzado en el ámbito prehospitalario y funcionan con una ambulancia equipada como UVI móvil. Las habilidades de este personal pueden incluir la intubación endotraqueal, la canalización de vías periféricas, centrales o intraóseas, la administración de medicación intravenosa, la administración de aerosoles nebulizados, la realización de toracocentesis con aguja y cardioversión y desfibrilación. Los paramédicos trabajan bajo la supervisión de un médico asesor.

La composición del equipo de traslado aéreo puede ser muy variable e incluir médicos, enfermeras, terapeutas respiratorios o paramédicos. El nivel de entrenamiento pediátrico de estos profesionales también varía y es importante verificar que durante el traslado entre centros podrán proporcionar un nivel adecuado de asistencia.

El grado de entrenamiento del personal prehospitalario enviado al lugar de los hechos en una urgencia médica depende de la gravedad del trastorno que afecta al paciente, de los recursos disponibles y de los protocolos locales. Históricamente se ha prestado una atención inadecuada a la formación y el equipamiento para la atención de urgencias pediátricas, tanto en los planes de estudio conducentes a la consecución de certificados como en las agencias de SMU, que se han centrado sobre todo en pacientes adultos. En algunas comunidades, el nivel de asistencia pediátrica prehospitalaria puede no ser equiparable al que se ofrece a los pacientes adultos con trastornos similares. La iniciativa de los SMU-P patrocinada por el Maternal and Child Health Bureau del Department of Health and Human Services de EE.UU., ha suministrado fondos para la creación de un programa de perfeccionamiento de los servicios de asistencia pediátrica en los 50 estados. Con ello se ha adquirido mayor conciencia de las necesidades especiales que tienen los niños con lesiones o enfermedades agudas y de la conveniencia de que se desarrollen programas y productos que mejoren su asistencia. La American Academy of Pediatrics ha tomado la iniciativa para desarrollar la Educación Pediátrica para Profesionales Prehospitalarios (PEPP), un completo curso para los técnicos médicos de urgencias y los paramédicos que actúan en la atención pediátrica prehospitalaria.

Los pediatras reflejan el aspecto fundamental de la atención prehospitalaria de calidad a los niños en las directrices, los protocolos y los procedimientos para los SMU. Esa aportación se engloba en el término **control médico**, que puede ser tanto directo como indirecto. El **control médico directo** consiste en el contacto directo entre un médico (normalmente en un SU) y un miembro del SMU. La ayuda médica se proporciona según protocolos establecidos. El **control médico indirecto** consiste en médicos que aportan información para crear protocolos para los SMU y directrices de tratamiento. Suele llevarse a cabo mediante un comité de asesoramiento médico o un asesor médico.

**TIEMPOS DE RESPUESTA Y TRASLADO.** En función de la demografía de una comunidad, la localización del incidente y la naturaleza de los SMU disponibles, los tiempos de respuesta después de una llamada pidiendo asistencia pueden variar desde unos pocos minutos hasta más de una hora. Por desgracia, incluso en las comunidades con tiempos de respuesta relativamente rápidos la población puede resistirse a llamar al 911 debido a la creencia errónea de que este servicio sólo debe activarse para solicitar una reanimación completa. Si un niño está inestable (con gran dificultad respiratoria, cianosis, signos incipientes de shock o alteración del nivel de conciencia) o existen posibilidades significativas de que empeore durante el traslado al servicio de urgencias, o si se duda de que los padres puedan cumplir con rapidez las recomendaciones para que se efectúe la evaluación en este servicio, se debe emprender el traslado con los SMU. Los peligros implícitos radican en la actitud que el padre pueda adoptar para llegar al hospital más rápido en un coche privado.

**DESTINO.** El destino al que se traslada a un niño puede estar definido por las preferencias de los padres, las del profesional o por los protocolos del centro. En comunidades con un sistema organizado de atención a pacientes con traumatismos o un sistema de asignación pediátrica basado en la capacidad objetiva de cada hospital de la región, los niños con lesiones o enfermedades graves pueden ser clasificados según protocolos y trasladados en un plazo razonable al centro más preparado. El sistema de puntuación del traumatismo pediátrico: SETP (*Pediatric Trauma*

**Score:** PTS) o el sistema revisado de puntuación del traumatismo pediátrico (*Revised Trauma Score*: RTS, v. cap. 71) pueden usarse para valorar la gravedad de una lesión. Los niños con un PTS <8 o un RTS <11 deben recibir tratamiento en un centro de traumatología asignado. En comunidades que no disponen de un hospital con los recursos de equipamiento y personal necesarios para proporcionar cuidados definitivos a los pacientes ingresados se debe trasladar al niño a un centro regional, una vez realizada la estabilización inicial. A veces, el profesional de atención primaria participa en esta decisión y debe hacer una valoración crítica de la competencia del hospital local. Cuando se va a realizar un traslado entre centros se deben documentar claramente en el informe médico las indicaciones para el mismo, el consentimiento de los padres y la conformidad del médico que recibe al paciente.

**EL SERVICIO DE URGENCIAS.** La capacidad de los SU hospitalarios para responder a la asistencia urgente de niños varía y depende de muchos factores, entre los que se incluyen la disponibilidad de equipo y material, la formación y experiencia de la plantilla y la disponibilidad de subespecialistas pediátricos. La mayoría de los niños que requieren cuidados urgentes son evaluados en hospitales comunitarios por médicos u otros profesionales sanitarios con niveles variables de experiencia y formación pediátrica. Los niños suponen el 25-30% de todas las visitas a servicios de urgencias, pero sólo una parte de ellos representa auténticas urgencias. Dado que el volumen de niños en estado crítico es bajo, los médicos y enfermeras de urgencias que trabajan en hospitales de la comunidad suelen tener pocas ocasiones de reforzar sus conocimientos y capacidades en reanimación pediátrica. Se puede consultar a los pediatras de la comunidad cuando un niño seriamente enfermo o herido acude a los servicios de urgencias, que deberían tener un enfoque estructurado para la evaluación y tratamiento iniciales en un niño inestable de cualquier edad, sea cual fuere el diagnóstico inicial. El reconocimiento precoz de las anomalías de la oxigenación, la ventilación, la perfusión y el funcionamiento del sistema nervioso central potencialmente letales y la rápida intervención para corregir estas alteraciones son claves para el éxito de la reanimación pediátrica.

Dado que no todos los servicios de urgencias son igualmente capaces de tratar a un niño herido o enfermo, es responsabilidad del médico de referencia estar al tanto de las capacidades pediátricas de los hospitales de la zona. Los pacientes enfermos o heridos en estado crítico tienen mejor pronóstico cuando reciben tratamiento en centros regionales de referencia, como un centro de traumatología pediátrica o un centro de traumatología para adultos con capacidades especiales en atención pediátrica. Esto es particularmente cierto en el caso de urgencias neonatales, traumatismos graves, quemados, traumatismos craneoencefálicos y problemas quirúrgicos específicos pediátricos. Así, aunque la estabilización inicial de estos pacientes puede tener lugar en un hospital comunitario local, el tratamiento definitivo y a largo plazo debe proporcionarse en centros de referencia especialmente equipados para proporcionar tales cuidados.

Hay unos criterios mínimos que deben seguirse en los servicios comunitarios de urgencias para asegurar que los niños reciben el mejor cuidado urgente posible. Se han publicado directrices para el cuidado pediátrico en los servicios de urgencias y están avaladas tanto por la AAP como por el ACER. Estas guías proporcionan información actualizada sobre políticas, procedimientos, protocolos, calidad de los métodos de seguridad y equipos y materiales considerados esenciales para atender urgencias pediátricas. Existen listados de recomendaciones específicas sobre equipamiento, materiales y medicación para los servicios de urgencias así como actualizaciones de las mismas tanto en la página de Internet de la AAP como en la del ACEP. En la tabla 62-3, se muestran ejemplos de políticas y protocolos para los SU que tratan niños.

Además de la necesidad de individuos preparados en la atención urgente a niños, el ambiente del servicio de urgencias debe ser respetuoso con las necesidades y expectativas de los niños y sus familias. Un SU seguro para los niños es la primera prioridad. Los cables y las cajas puntiguadas en la sala de exploraciones deben estar fuera de su alcance, los contenedores deben estar tapados, en alto y estables y los enchufes deben estar cubiertos. Dentro de límites prácticos, el niño debe separarse de las escenas y sonidos tan frecuentes en los servicios de urgencias y que pueden resultar traumáticos. Esto puede lograrse por ejemplo: 1) con una entrada para ambulancias separada, 2) habitaciones privadas para la reanimación, 3) «habitaciones tranquilas» para los miembros de la familia alterados y 4) habitaciones insonorizadas. La distracción y el entretenimiento

**TABLA 62-3.** Normas y protocolos pediátricos específicos para el servicio de urgencias de la comunidad

|  |
|--|
| Clasificación y valoración inicial   |
| Seguridad del niño   |
| Sospecha de maltrato o abandono del niño   |
| Violencia familiar   |
| Consentimiento para el tratamiento   |
| Menores emancipados  |
| Sedación y analgesia   |
| Traslado a un nivel superior de asistencia pediátrica  |
| Consultas telefónicas con subespecialistas pediátricos   |
| Orden de no reanimación (ONR)  |
| Muerte de un niño  |
| Muerte súbita del lactante y episodio aparentemente letal  |
| Verificación diaria de la localización y el funcionamiento del equipo e instrumental pediátricos |
| Inmunizaciones   |
| Presencia de los padres durante los procedimientos   |
| Procedimientos de transporte terrestre y aéreo   |

miento son útiles para el niño y su familia que esperan un tratamiento en un servicio de urgencias. La televisión, los juegos de mesa y los juguetes interactivos y de destreza manual pueden considerarse herramientas necesarias del cuidado urgente al niño. Estas técnicas no sólo son agradables para el niño y la familia sino que también son útiles para el profesional que intenta valorar al niño, ya que es mucho más fácil y fiable la exploración de un niño tranquilo que la de un niño asustado y llorando.

La forma en que una familia apoya al niño durante una crisis es crítica en su recuperación. Encuestas realizadas a padres indican que la mayoría de ellos quieren estar con su hijo durante los procedimientos invasivos e incluso durante la reanimación. Se ha demostrado que esto reduce la ansiedad tanto de los padres como del paciente y no interfiere en el procedimiento.

## LA COMUNIDAD

**ESCUELAS.** Dado que los niños pasan gran parte del tiempo en la escuela, ésta debe estar preparada para atender las necesidades urgentes de niños sanos normales, así como de niños con necesidad de cuidados sanitarios especiales. En 1990, como resultado de la aprobación del Individuals with Disabilities Education Act, más niños con enfermedades crónicas y dependientes tecnológicamente empiezan a asistir a escuelas regulares; por tanto ha aumentado la necesidad de preparación para atender problemas médicos agudos. La AAP ha publicado directrices para la atención médica urgente en las escuelas e incluye sugerencias sobre procedimientos, personal y su formación, documentación y notificación a los padres.

La cantidad de urgencias pediátricas que tienen lugar en las escuelas es amplia e incluye sucesos agudos emocionales o de comportamiento (suicidio), exacerbación de enfermedades crónicas (asma), heridas y descubrimiento de abusos infantiles. Es posible que las enfermeras de las escuelas no puedan asistir tales urgencias, ya que requieren preparación para ello. Los puntos clave que determinan la capacidad de una escuela para responder a las urgencias médicas incluyen protocolos globales escritos para enfrentarse a una urgencia, equipos de material básico para urgencias, formación de todo el personal para responder a una urgencia en RCP y primeros auxilios básicos, relaciones de comprensión y colaboración con los SMU y servicios de urgencias locales, comunicación con los padres y cuidadores sobre las necesidades médicas de sus hijos e incorporación de actividades de prevención de heridas y entrenamiento básico sobre primeros auxilios en el curriculum educativo.

**PREPARACIÓN ANTE DESASTRES.** Los desastres, tanto naturales como causados por el hombre, son sucesos desafortunados pero frecuentes, que afectan a niños y sus familias. En cualquier plan comunitario de catástrofes se deben atender específicamente las necesidades médicas y emocionales. Los especialistas en salud infantil pueden participar en todas las áreas de la respuesta ante una catástrofe del SMU-P, incluida la planificación, el manejo agudo y las actividades posteriores. Los elementos críticos de un plan global de catástrofes incluyen las directrices para la activación del plan, el uso del espacio y la obtención de suministros.

tros adicionales, la seguridad, la asignación de responsabilidades de personal clave, la notificación del personal clave, el cuidado y traslado de pacientes en situación no crítica, la atención a los fallecidos, la realización de informes del alcance de los daños y los planes para realizar simulacros de desastres. La respuesta a amenazas de bioterrorismo se trata en el capítulo 711.

**ASPECTOS LEGALES DEL SMU-P.** El médico que atiende al niño por cualquier urgencia debe conocer los aspectos legales de este tipo de atención. Existen numerosas leyes federales, estatales y locales con las que el médico debe familiarizarse, que incluyen temas relativos al consentimiento, requisitos del Emergency Medical Treatment and Active Labor Act (EMTALA), las leyes sobre el Buen Samaritano y sobre temas de protección al niño.

Deben desarrollarse políticas escritas que se ajusten a las leyes locales y estatales sobre el consentimiento al tratar a menores para todos los ámbitos en los que se tratan niños. Es necesario pedir el consentimiento para el tratamiento médico a los padres antes de tratar a un menor; sin embargo, los médicos pueden tratar al niño sin dicho consentimiento previo en el caso en el que un retraso pudiera resultar peligroso para el bienestar del niño. La definición de qué urgencias se incluyen en este caso varía entre las distintas jurisdicciones y no sólo incluye casos que amenacen la vida o un miembro. Si los padres o los representantes legales no están presentes para dar el consentimiento, se debe hacer todo lo posible para localizarlos, y tales intentos deben quedar reflejados en los informes del niño.

En los 50 estados de EE.UU., los médicos están obligados mediante leyes estatales a informar al servicio de protección del menor ante la sospecha de maltrato infantil. Las penas por no hacerlo varían según los estados, pero pueden incluir acciones penales y multas considerables. La mayoría de los estados proporcionan inmunidad de litigio civil o penal para los que informan de sospecha de maltrato infantil, si el informe se realizó de buena fe. Las definiciones de lo que se considera maltrato y negligencia y los procedimientos para informar varían según los distintos estados (v. cap. 36).

La finalidad del EMTALA, que fue promulgado por el Congreso en 1986, es tratar el problema que planteaba el hecho de que los servicios de urgencias hospitalarios estaban rechazando o transfiriendo de modo inadecuado a pacientes no asegurados. Esta ley afecta a hospitales con servicios de urgencias que participan en Medicare o Medicaid y a médicos individuales que trabajan en estos hospitales. Hay 3 requisitos de EMTALA:

1. El hospital debe proporcionar una valoración selectiva médica adecuada para establecer si el paciente presenta una situación de urgencia médica.
2. Si ésta existe, se debe estabilizar al paciente, o si tales medidas exceden la experiencia del hospital, se le debe trasladar a un hospital con la capacidad suficiente para estabilizarlo. Este aspecto de la ley se refiere a cualquier pediatra de guardia para consultas del servicio de urgencias.
3. Un hospital puede trasladar a un paciente inestable sólo bajo determinadas circunstancias. El incumplimiento de los requisitos del EMTALA puede acarrear penas impuestas por las autoridades federales.

Las leyes de Buen Samaritano varían entre los distintos estados y están diseñadas para proteger a los individuos que prestan una asistencia urgente en el lugar de los hechos. Estas leyes sólo se aplican si el médico que proporciona una asistencia no tenía obligación previa de hacerlo. Estas leyes no protegen ante actos de negligencia importante. Algunas leyes estatales protegen sólo a los médicos con permiso de trabajo en el estado donde se presta la ayuda de urgencia. Estas leyes no se aplican cuando se presta asistencia médica voluntaria en urgencias aéreas. Es importante saber que los equipos médicos de los aviones no están obligados, en la actualidad, a incluir equipo pediátrico.

**ASPECTOS PSICOSOCIALES DEL SMU-P.** Las urgencias que afectan a niños son sin duda estresantes para éstos, sus padres y los trabajadores de los SMU-P. El sistema sanitario debe ser sensible a las necesidades de salud mental y emocional de todos los implicados. A los padres se les debe dar la oportunidad de estar con su hijo en el servicio de urgencias durante las actuaciones que se lleven a cabo, incluso durante la reanimación, y deben involucrarse en la toma de decisiones. La actitud de la co-

municación individual con la familia y la claridad de la información proporcionada son cruciales para ésta, sobre todo cuando las noticias son malas. La información verbal debería ir acompañada de planes e instrucciones escritas cuando sea posible.

El personal debe estar entrenado en técnicas de afrontamiento y relación para los padres y los niños a distintos niveles de desarrollo. Deben ser una prioridad en los programas de formación continua de la plantilla las habilidades de distracción, el uso de un lenguaje adecuado para explicar los procedimientos que se van a realizar y los métodos para apoyar a los niños y sus padres.

La detección selectiva y el tratamiento de las necesidades de salud mental deben llevarse a cabo en el SU. Alrededor del 60-90% de las familias en las que se lesiona un niño en un accidente con un vehículo a motor, se verán afectadas por los síntomas de estrés agudo tras el accidente. Estos síntomas suelen aparecer junto a depresión y consumo de alcohol en adolescentes o los padres. La detección selectiva del riesgo de trastorno de estrés postraumático puede realizarse en el SU con un breve cuestionario y puede predecir fácilmente los síntomas de estrés traumático persistente tanto en los niños como en los padres. Cada vez hay más pruebas de que el trastorno por estrés postraumático afecta a la recuperación de la enfermedad y las lesiones, por lo que es necesario que los pacientes y sus familias tengan unos servicios de seguimiento adecuados. La detección selectiva del abuso de drogas entre los adolescentes que requieren asistencia, sobre todo por traumatismos, es tan importante como el tratamiento de sus lesiones. Breves intervenciones en los servicios de urgencias utilizando la entrevista motivacional pueden tener un efecto importante en el problema de la bebida y el posterior riesgo de lesiones.

## APOYO DE LOS SMU-P

En Estados Unidos, es evidente el giro que ha dado la preparación y la calidad de la atención pediátrica de urgencias. En 1991, el Institute of Medicine reunió a un Comité sobre Servicios Médicos Pediátricos de Urgencia formado por 19 miembros que revisaron el estado actual de la atención médica pediátrica de urgencias y publicaron sus recomendaciones en el Informe sobre Servicios Médicos de Urgencias para Niños de 1993. Desde entonces, se ha avanzado mucho en la educación, formación, planificación, evaluación, investigación, comunicación y financiación para conseguir estas recomendaciones, pero sigue siendo necesaria una mejora continua.

Como experto en el tratamiento de los niños, el pediatra es un defensor poderoso de los SMU-P locales. Son muchas las formas en las que puede defenderlos y muchos los recursos para la asistencia. La defensa de los SMU-P puede incluir la formación de los líderes comunitarios, tanto los cargos elegidos como no, dirigir los grupos de presión, ofrecer su experiencia a los administradores de los SMU; y la creación de coaliciones. La AAP ha elaborado varios equipos de interlocutores para que ayuden a los defensores en su trabajo. Las cuestiones incluyen la importancia de los SMU-P, la prevención de las lesiones, el maltrato infantil y la seguridad de los ocupantes de los vehículos a motor.

American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine: Childhood emergencies in the office, hospital, and community: organizing systems of care. *Pediatrics* 2000;106(2 Pt 1):337-338.

American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine: The pediatrician's role in disaster preparedness. *Pediatrics* 1997;99:130-133.

American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine, and American College of Emergency Physicians, Pediatric Committee Care of Children in the Emergency Department: Guidelines for preparedness. *Pediatrics* 2001;107:777-781.

American Academy of Pediatrics, Committee on School Health: Guidelines for emergency medical care in school. *Pediatrics* 2001;107:435-436.

American Academy of Pediatrics: *Pediatric Education for Prehospital Professionals (PEPP)*. Sudbury, MA, Jones and Bartlett, 2000.

American Academy of Pediatrics, Section of Emergency Medicine [[www.aap.org/sections/sem.htm](http://www.aap.org/sections/sem.htm)].

American Academy of Pediatrics Task Force on Inter-hospital Transport: *Guidelines for Air and Ground Transport of Neonatal and Pediatric Patients*. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1999.

- American Association of Poison Control Centers ([www.aapcc.org](http://www.aapcc.org)).
- American College of Emergency Physicians ([www.acep.org](http://www.acep.org)).
- American College of Surgeons, Committee on Trauma: *Advanced Trauma Life Support*. Chicago, American College of Surgeons, 1997.
- American Heart Association ([www.ahajournals.org](http://www.ahajournals.org)).
- American Heart Association Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees: Guidelines 2000. Conference on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiac Care VI: Pediatric advanced life support. *Circulation* 2000; 102:1-29 1-1-342.
- Bole ET, Moore GP, Brummett C, et al: Do parents want to be present during invasive procedures performed on their children in the emergency department? A survey of 400 parents. *Ann Emerg Med* 1999;34:70-74.
- Emergency Medical Services for Children ([www.ems-c.org](http://www.ems-c.org)).
- Emergency Medical Services for Children: A 10-year retrospective based on the recommendations of the Committee on Pediatric Emergency Medical Services of the National Academy of Sciences Institute of Medicine. <http://www.ems-c.org/Downloads/PDE/EMSCRetrospective.pdf> (accessed April 11, 2005).
- Henretig E, Cicisak TJ: Bioterrorism and pediatric emergency medicine. *Clin Pediatr Emerg Med* 2001;2:2 1-222.
- Elorowitz L, Kassam-Adams N, Bergstein J: Mental health aspects of emergency medical services for children: Summary of a consensus conference. *Acad Emerg Med* 2001;8:1 87-1196.
- Institute of Medicine Committee on Pediatric Emergency Medical Services: Durch JS, Eohr KN (editors): *Emergency Medical Services for Children*. Washington, DC, National Academy Press, 1993.
- Jurkovich GJ, Pierce B, Pananen I, et al: Giving bad news: The family perspective. / *Trauma* 2000;48:865-873.
- Monti PM, Colby SM, Barnett NP, et al: Brief intervention for harm reduction with alcohol-positive older adolescents in a hospital emergency department. / *Co/s/r Clin Psychol* 1999;67:989-994.
- Seidel J, Tittle S, Hodge D, et al: Guidelines for pediatric equipment and supplies for emergency departments. *Ann Emerg Med* 1998;31:54-57.
- Winston EK, Kassam-Adams N, Garcia-Espana E, et al: Screening for risk of persistent posttraumatic stress in injured children and their parents. *JAMA* 2003;290:643-649.
- Zarick D, Russo J, Grossman D, et al: Posttraumatic stress and depressive symptoms, alcohol use, and recurrent traumatic life events in a representative sample of hospitalized injured adolescents and their parents. / *Pediatr Psychol* 2006;31:377-387.

dados críticos pediátricos. Todos los equipos de transporte deben tener un jefe capaz de actuar conjuntamente con el médico de control durante el transporte, manejar la vía respiratoria, proporcionar soporte ventilatorio y conseguir un acceso vascular. El jefe del equipo también debe poseer los conocimientos básicos de la dosificación de fármacos en niños, y que conozca la fisiopatología básica de las enfermedades pediátricas y el ámbito del transporte. El programa de transporte debe tener un director médico que lo organice en su conjunto y establezca un programa de criterios de calidad que analice los transportes, el equipo y el uso adecuado de vehículos.

**CENTROS DE REMISIÓN Y DE TRASLADO.** La UCIP regional debe proporcionar asesoramiento telefónico y desplegar un equipo de personal sanitario especializado para ayudar a la estabilización de los pacientes hasta que se les pueda trasladar en un transporte seguro hasta la UCIP. Los centros regionales pueden desarrollar distintos protocolos para la activación del transporte o realización de consultas. Algunos apoyan el acceso directo a la unidad, otros pasan por el servicio de urgencias y otros prefieren usar un centro de remisión o transferencia para filtrar las llamadas y facilitar la coordinación del transporte. Una vez que se ha determinado la necesidad de trasladar a un niño enfermo al centro regional, hay que consultar al médico de control para obtener más información acerca de la asistencia al paciente y para determinar la composición óptima del equipo y el mejor vehículo posible para el traslado del paciente.

**MEDICO DE CONTROL.** El médico de control puede tener otras responsabilidades clínicas; los requerimientos del transporte y las interconsultas deben ser prioritarios para obtener la información clínica necesaria, aplicar las intervenciones terapéuticas adecuadas y evitar retrasos innecesarios cuando se traslada un paciente crítico. El hospital de referencia proporciona algunas de las medidas de soporte vital necesarias para estos enfermos. A veces el médico de control debe informar acerca de la asistencia al paciente cuando aún está en las instalaciones locales. El médico de control puede buscar un asesoramiento médico o quirúrgico adicional de otros subespecialistas si es necesario. Además de tener el conocimiento necesario para estabilizar a un lactante o niño en estado crítico, el médico de control debe estar familiarizado con las necesidades de transporte, el entorno del transporte y la geografía pertinente. Finalmente, el médico de control debe poseer unas buenas habilidades interpersonales y la capacidad para mantener una buena relación entre colegas en momentos potencialmente difíciles y estresantes para el médico y las instalaciones que remiten al paciente. El médico de control asumirá una responsabilidad significativa sobre un paciente al que todavía no ha visto.

**COMPOSICIÓN DEL EQUIPO.** La composición del equipo depende de una serie de factores como la gravedad de la enfermedad del paciente, la distancia hasta el centro remitente, la insistencia por parte de éste en que estén presentes ciertos miembros en el equipo (un médico) y la capacidad de los miembros del equipo para trabajar juntos en un medio desconocido. La gravedad de la enfermedad la valora el médico de control a partir de la información aportada por el centro remitente. Muchos de los traslados se pueden efectuar con un jefe no médico en contacto telefónico con el médico de control. Además del jefe de equipo, es útil la presencia de una enfermera de cuidados intensivos responsable de proporcionar los cuidados de enfermería necesarios, monitorizar el estado del paciente y administrar la medicación. Si el niño necesita un soporte ventilatorio y de la vía respiratoria, debe incluirse en el equipo un terapeuta respiratorio.

Se han desarrollado varios sistemas de puntuación para predecir la necesidad de un médico durante el traslado. Asimismo parece que la experiencia y habilidad de los miembros del equipo en el cuidado de pacientes críticos es más importante que el nivel académico de los miembros del equipo. Estos individuos adquieren esta experiencia mediante sesiones didácticas progresivas, entrenamiento de habilidades en el manejo de la vía respiratoria y accesos vasculares y revisión de casos. El uso de médicos como jefes de equipo puede proporcionar capacidades tanto cognitivas como de toma de decisiones, pero el médico de control y un jefe de equipo no médico en contacto telefónico pueden tratar muchas situaciones. La evolución de la enfermería práctica avanzada ha permitido a los programas de transporte utilizar a estos profesionales

## Capítulo 63 ■ Traslado interhospitalario de lactantes y niños en estado crítico

Lorry R. Frankel

### Capítulo 63 traslado interhospitalario de lactantes y niños en estado crítico

Los programas especializados de transporte (traslado interhospitalario) trasladan pacientes desde las instalaciones de la comunidad hasta las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de referencia. Los niños suelen llegar al servicio de urgencias local con los profesionales de los servicios médicos de urgencias o con sus padres, y allí se valora su estado para determinar el grado de lesión, la gravedad de la enfermedad y la inestabilidad fisiológica (v. cap. 62). Si las instalaciones locales no tienen capacidad para suministrar unos cuidados intensivos globales, se debe trasladar al niño a una UCIP. Si es posible, el paciente debe estabilizarse en el hospital de referencia mientras espera la llegada del equipo de transporte pediátrico. Los centros pediátricos regionales tienen la responsabilidad no sólo de transportar pacientes de la forma más rápida y segura posible, sino también de proporcionar programas de educación comunitaria que capaciten a los profesionales sanitarios para adquirir las habilidades necesarias para la estabilización fisiológica hasta que llegue el equipo de transporte.

La American Academy of Pediatrics, la Association of Air Medical Services y la Federal Aviation Administration han desarrollado una serie de recomendaciones para los programas de transporte pediátrico. Los miembros del equipo de transporte deben tener las aptitudes técnicas y cognitivas requeridas para satisfacer las necesidades de los pacientes pediátricos y de lactantes en estado crítico. Los programas de transporte deben tener un jefe de equipo que sea un médico de control o un enfermero de cuidados intensivos con experiencia en el manejo de pacientes críticos y en el uso de equipos de transporte.



como jefes de equipo. El jefe del equipo debe recibir una formación adecuada en la valoración de un niño en situación crítica incluyendo habilidades como el manejo de la vía respiratoria y accesos vasculares, la comprensión de la fisiopatología básica de la enfermedad pediátrica y conocimientos del entorno del transporte.

**SELECCIÓN DEL VEHÍCULO.** La selección del vehículo la realiza el médico de control en coordinación con el hospital remitente y con el equipo de traslado. Algunos factores a tener en cuenta son la gravedad de la enfermedad o lesión, la distancia desde el hospital remitente, la duración del viaje, las condiciones meteorológicas, la disponibilidad del vehículo, las necesidades de material y el coste. La ambulancia terrestre se usa en la mayoría de los traslados a una distancia menor de 160 km. Hay que tener en cuenta los patrones de tráfico para calcular el tiempo de respuesta. Las principales ventajas de este tipo de transporte sobre el resto son la capacidad para detenerse en ruta si el estado del paciente empeora y se requiere una actuación nueva y la capacidad para aumentar el número de integrantes del equipo y la cantidad de material. Los aviones de alas fijas suelen utilizarse para llegar a niños o lactantes que viven a más de 160-240 km de la UCIP regional. Estos vehículos pueden volar a áreas en las que la situación meteorológica o la altitud impiden la utilización de un helicóptero. Sin embargo, el uso de aviones requiere varios traslados en ambulancia. Además, el vuelo a gran altitud (sobre todo > 1.500 m) puede tener importantes consecuencias sobre la presión parcial y el volumen de gases en las diferentes cavidades corporales y los recipientes cerrados. Así pues, los pacientes con insuficiencia respiratoria que requieren oxígeno complementario, o los que presentan un neumotorax o un fleo requieren unos cuidados especiales para evitar un deterioro ulterior. Los helicópteros posibilitan una respuesta más rápida pero son caros; los principales riesgos que entrañan son las malas condiciones meteorológicas y el aterrizaje en zonas con mala visibilidad o no diseñadas al efecto. Los helicópteros son muy útiles en traslados en un radio de 160-320 km y para acudir directamente al lugar de un accidente (para recoger a una víctima de un traumatismo).

Todos los vehículos deben tener la capacidad de contactar por radio o por teléfono con el médico de control o con la base. Además, cada vehículo debe ofrecer la posibilidad de suministrar oxígeno a bordo, corriente eléctrica y aspiración, y ha de tener espacio suficiente para los suministros y el material necesarios, incluidas las bombonas de oxígeno, los envases de medicamentos, los respiradores, las bombas de perfusión y los sueros, las incubadoras y los monitores. Puede ser necesario un espacio adicional para tecnologías avanzadas, como la oxigenación por membrana extracorpórea y la inhalación de óxido nítrico o helio.

**COMUNICACIÓN.** La comunicación es uno de los componentes más importantes de un sistema regional de transporte. Tratar con un lactante o niño enfermo o herido en estado crítico es un hecho poco habitual para muchos médicos de la comunidad. Por tanto, el médico remitente necesita saber a quién, cómo y cuándo llamar solicitando ayuda para valorar, estabilizar y trasladar a un niño. Es necesario el contacto telefónico a todos los niveles para asegurar que los médicos hablan con médicos y las enfermeras con enfermeras. El estado de un niño puede cambiar con rapidez, por tanto la capacidad para obtener información y proporcionar consejo debe ser continua. La utilización de un centro de comunicación como sistema para enviar mensajes al médico de control y los otros médicos implicados permite al hospital remitente relacionarse con un solo número de teléfono e informar de los cambios agudos que requieren respuesta inmediata.

El médico de control es el que determina si hay que realizar más pruebas en el hospital remitente (diversas pruebas de imagen) o si se deben iniciar algunas intervenciones terapéuticas (intubación electiva en caso de dificultad respiratoria progresiva o iniciación de apoyo alotrópico para la insuficiencia cardiovascular).

Una vez que llega el equipo de traslado a las instalaciones remitentes, el jefe del equipo debe volver a valorar el estado del paciente, revisar todos los datos de laboratorio pertinentes y los medicamentos suministrados, y analizar la situación con los padres y los médicos remitentes. Si la situación del paciente ha cambiado de manera significativa, el jefe del equipo debe contactar con el médico de control para solicitar más asesoramiento. Hay que enviar una copia de todos los registros médicos, incluidas las radiografías y tomografías, a la institución a la que se deriva

el paciente. Antes de que el equipo de traslado parta con el niño, debe consultarse de nuevo con el médico de control y contactar con la UCIP para que finalice los preparativos para recibir al paciente.

El médico remitente debe aportar documentación escrita sobre la necesidad del traslado del paciente a un centro que pueda aportar un nivel de asistencia superior que el del hospital que lo remite. En ella se debe hacer constar que se ha informado a los padres sobre los riesgos, los beneficios y las alternativas, y que se ha obtenido su consentimiento para trasladar al niño a otro hospital con UCIP. Una vez que la comunicación ha comenzado es probable que la responsabilidad medicolegal se comparta. Por tanto, es importante documentar las recomendaciones a la institución remitente para intentar estabilizar al paciente lo mejor posible.

Un problema a veces causado por las instituciones comunitarias es la transferencia de un niño en estado crítico con un equipo que no cuenta con la experiencia necesaria o el equipamiento, o usando otros sistemas que tampoco están preparados para tratar las necesidades peculiares de un paciente pediátrico. Se puede tener el concepto falso de que cuanto más rápido se transporte al paciente, mejores serán los resultados. A menos que se trate de una emergencia quirúrgica, es preferible estabilizar al niño y mantenerlo en el hospital remitente a la espera de la llegada del equipo con formación pediátrica. Los centros pediátricos regionales tienen la responsabilidad no sólo de trasladar un paciente de la manera más rápida y segura posible, sino también de promover la educación de la comunidad de manera que el personal pueda desarrollar las habilidades necesarias para la estabilización hasta que llegue el equipo de traslados.

También es importante que tanto la institución remitente como la UCIP regional tengan expectativas realistas en cuanto a las capacidades del equipo de traslado. Si se determina que es necesario un médico con experiencia en cuidados intensivos, la UCIP tiene la obligación de proporcionar un jefe de equipo con esta cualificación. El hospital remitente no debe demorar las actuaciones de salvamento mientras espera la llegada del equipo de traslados (intubación endotraqueal, comienzo de la ventilación mecánica, soporte farmacológico) en especial si las ha recomendado el médico de control.

La legislación federal prohíbe a los hospitales rechazar, limitar o cesar la atención a un paciente por razones económicas. Esto es así desde la Consolidated Omnibus Budget Reconciliation (COBRA) promulgada en 1986 y revisada en 1990. Esta ley obliga a los hospitales a evaluar a todos los pacientes que llegan en situación urgente y a estabilizarlos antes del traslado. También obliga a que el hospital remitente sea responsable de seleccionar un hospital receptor capaz de proporcionar los cuidados adecuados a las necesidades del paciente. Para facilitar el traslado de pacientes pediátricos en situación crítica, algunas UCIP regionales han elaborado unos convenios con los hospitales remitentes, lo que hace que éstos planifiquen dónde y cómo trasladar al paciente, para asegurar que el traslado del niño cuya vida está amenazada por una enfermedad se realice de la forma lo más tranquila y segura posible.

Conforme se desarrollan los sistemas de telecomunicaciones, será posible ver en directo al paciente en el hospital remitente mediante el vídeo. La expansión de la telemedicina permitirá que el médico de control trabaje de modo conjunto con los médicos remitentes en la valoración y estabilización del niño en estado crítico. Esto mejorará los resultados porque proporciona la necesaria experiencia en cuidados críticos en la cabecera de la cama del enfermo.

American Academy of Pediatrics, Committee on Pediatric Emergency Medicine, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine: Consensus report for regionalization of services for critically ill or injured children. *Pediatrics* 2000;105:152-155.

Cornette E: Contemporary neonatal transport: Problems and solutions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F212-F214.

Das UG, Leuthner SR: Preparing the neonate for transport. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:581-598.

Leslie A, Stephenson T: Neonatal transfers by advanced neonatal nurse practitioners and paediatric registrars. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F509-F512.

Linden V, Palmer K, Reinhard J, et al: Inter-hospital transportation of patients with severe acute respiratory failure on extracorporeal membrane oxygenation-national and international experience. *Intensive Care Med* 2001;10:1643-1648.



Nieman CT, Mcrlino JJ, Kovach B, et al: Intubated pediatric patients requiring transport: A review of patients, indications, and standards. *Air Med J* 2001;21:22-25.

Woodward GA, Insoft RM, Pearson-Shaver AI, et al: The state of pediatric interfacility transport: Consensus of the second national pediatric and neonatal interfacility transport medicine leadership conference. *Pediatr Emerg Care* 2002;18:38-43.

## Capítulo 64 ■ Técnicas de monitorización de lactantes y niños en estado crítico

Lorry R. Frankel

La monitorización en pacientes críticos incluye la obtención de datos biológicos y fisiológicos mediante técnicas invasivas o no invasivas. La monitorización no invasiva permite la evaluación continua de la frecuencia y el ritmo cardíacos y la frecuencia respiratoria, mientras que la monitorización no continua implica la medición de la presión arterial y ciertas pruebas de laboratorio, como los gases sanguíneos. La monitorización hemodinámica y respiratoria implica colocar catéteres invasivos para la determinación continua de la presión arterial y la presión venosa central (PVC) y la obtención de modo intermitente de los valores de los gases sanguíneos. La monitorización invasiva requiere experiencia en la inserción de catéteres y cuidados de enfermería, en su mantenimiento. Las posibles complicaciones de este tipo de monitorización son serias

(infecciones, trombosis, embolia, hemorragia). Las medidas de monitorización no invasiva permiten el control continuo de los enfermos en situación crítica con menos complicaciones, lo que conlleva una mayor comodidad para el paciente con un costo reducido. La monitorización invasiva se usa mucho en pacientes críticos inestables; la monitorización rutinaria a la cabecera del enfermo puede incorporar también medios no invasivos que permiten medidas continuas y en tiempo real de datos hemodinámicos. Los diferentes tipos de monitorización son complementarios y permiten al médico tener un mejor conocimiento de los cambios que se producen minuto a minuto.

Las necesidades de monitorización pueden dividirse en hemodinámica, pulmonar y neurológica, que a su vez pueden clasificarse en invasiva y no invasiva (tabla 64-1). Ambas deben usar criterios específicos según la edad y la enfermedad para ajustar las alarmas del monitor, porque los valores normales para la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la frecuencia respiratoria varían con la edad del niño, mientras que una saturación de oxígeno aceptable varía según las distintas lesiones cardíacas congénitas cianógenas.

**MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA.** La monitorización hemodinámica está indicada en cualquier paciente que ingresa en la UCIP y que está en shock, presenta insuficiencia respiratoria o que ha tenido una lesión neurológica aguda. La monitorización hemodinámica incluye la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la PVC y la presión de enervamiento capilar pulmonar y, con menos frecuencia, en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, las presiones de ambas aurículas. La frecuencia cardíaca puede medirse con electrodos convencionales situados sobre el pecho, lo que también proporciona tiras de ritmo, generalmente en la derivación II. Esta puede cambiarse si está indicado para evaluar otras arritmias, pero no debe sustituir a un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones.

**TABLA 64-1.** Dispositivos de monitorización utilizados habitualmente en la UCIP

| DISPOSITIVOS DE MONITORIZACIÓN   | LOCALIZACIÓN   | VARIABLES DETERMINADAS   | LIMITACIONES/CONSIDERACIONES  |
|--|--|--|---|
| <b>MONITORIZACIÓN NO INVASIVA</b>                                      |  |  |   |
| Cardiorrespiratoria  | Derivaciones torácicas   | Frecuencia cardíaca, ritmo, frecuencia respiratoria  | Sólo registra la derivación II, dificultad para reconocer las arritmias   |
| Pulsioximetría   | Dedos, palmas, lóbulo de la oreja  | SaO <sub>2</sub> , continua  | El paciente debe estar bien perfundido; las hemoglobinas anormales y las uñas pintadas pueden alterar los resultados  |
| Oxígeno y dióxido de carbono transcutáneos                             | Habitualmente en la pared torácica   | O <sub>2</sub> y CO <sub>2</sub>   | Los electrodos de superficie calientan la piel hasta 43 °C, pueden provocar lesión térmica; deben cambiarse cada 3-4 horas; útil en lactantes pequeños  |
| Capnografía  | Extremo del tubo endotraqueal  | CO <sub>2</sub> , telespirometría mediante análisis respiración-respiración  | El trazado capnográfico es importante para determinar el valor real; es una representación telespirométrica real del CO <sub>2</sub> alveolar   |
| Presión arterial   | Brazo, muslo o pantorrilla   | Manguito que permite determinaciones periódicas cada 1-15 minutos  | Parecidas a la presión del manguito. Es importante que el tamaño del manguito sea el adecuado   |
| Electroencefalograma   | Superficie del cuero cabelludo   | Proporciona una monitorización continua de la actividad eléctrica cerebral   | Requiere un técnico especializado para colocar los electrodos y un entrenamiento especial para interpretar las formas de las ondas  |
| <b>TÉCNICAS DE MONITORIZACIÓN INVASIVA</b>                             |  |  |   |
| Arterial   | Radial, pedía, tibial posterior, femoral, axilar (rara vez temporal o braquial)            | Determinación continua de la presión arterial, capacidad para medir la gasometría y otras pruebas de laboratorio   | Se necesita experiencia para la colocación y la monitorización, puede requerir técnicas de disección; puede reducir la perfusión distal   |
| Acceso venoso central para determinar la presión (PVC) y para infusión | Femoral, subclavia, yugular interna o externa, antecubital o avanzando desde la safena     | Permite determinaciones de la PVC y la administración de agentes vasoactivos y de soluciones hipertónicas (NPT)  | Requiere experiencia en la colocación, en especial en pacientes muy jóvenes; intentar usar catéteres de varias luces; requiere realizar una radiografía de tórax para comprobar la colocación |
| Catéter de arteria pulmonar<br>Catéter de Swan-Ganz                    | Se coloca a través de una vaina en la yugular externa o interna, la femoral o la subclavia | Permite determinaciones del gasto cardíaco, la Svo <sub>2</sub> , la presión de la arteria pulmonar; se puede calcular la RVS y la RVP                   | Se utiliza con menos frecuencia en niños; puede ayudar a titular el soporte inotrópico, los vasodilatadores y para ajustar la PEEP  |
| PIC  | Cráneo, con un dispositivo subdural, un dispositivo de fibra óptica epidural o un CIV      | Determinaciones de la PIC cuando el trastorno del SNC se asocia con edema cerebral (p. ej., lesión cerebral, síndrome de Reye o aquéllos con un GCS < 8) | Requiere que un neurocirujano inserte el dispositivo; puede hacerse en la cabecera del enfermo; mayor riesgo de infecciones tras 5 días; el CIV puede usarse para drenar líquido              |
| Catéter en el bulbo de la yugular                                      | Yugular interna y deslizando hacia el bulbo de la yugular                                  | Determinaciones de la SvO <sub>2</sub> en el bulbo de la yugular. Se puede calcular la extracción cerebral de oxígeno                                    | Técnicamente difícil de insertar; requiere entrenamiento en la utilidad del dispositivo y en los valores obtenidos; puede permitir la modificación del tratamiento                            |

CIV, Catéter intraventricular; GCS, Escala del Coma de Glasgow; NPT, nutrición parenteral total; PEEP, presión telespirométrica positiva; PIC, presión intracraneal; PVC, presión venosa central; RVP, resistencia vascular pulmonar; RVS, resistencias vasculares sistémicas; Sao<sub>2</sub>, saturación arterial de oxígeno; SNC, sistema nervioso central; Svo<sub>2</sub>, saturación venosa de oxígeno.

La **presión arterial** puede medirse de modo invasivo y no invasivo. La elección viene determinada por la inestabilidad del paciente, el nivel de habilidad de los médicos y la capacidad del personal para mantener tales aparatos. La monitorización no invasiva de la presión arterial proporciona lecturas manuales o automáticas repetidas pero intermitentes. Si se elige un esfigmomanómetro convencional o un dispositivo eco-Doppler, se necesitan manguitos de tamaño adecuado para obtener una medida precisa de la presión arterial. El manguito debe abarcar aproximadamente dos tercios de la longitud del miembro en el que se va a tomar la tensión. La parte superior del brazo y de la pierna o la parte interior de ésta ofrecen las mejores localizaciones para obtener medidas no invasivas. Además del tamaño del manguito, otros factores que afectan al flujo de sangre periférica o a la resistencia pulmonar vascular o que produzcan un edema periférico significativo pueden tener como consecuencia valores anormales en la medida no invasiva de la presión arterial.

Debido a las limitaciones técnicas de la monitorización no invasiva, puede ser preferible una técnica invasiva. Entre las arterias más usadas para colocar un catéter se incluyen la radial, la cubital, la tibial posterior y la pedia. Con menos frecuencia se usan también las arterias femoral, axilar, braquial y, cuando es posible, la umbilical. Los catéteres arteriales se pueden introducir por vía percutánea o mediante disección si la primera forma no da resultado. Antes de intentar introducir un catéter, es importante valorar la circulación colateral mediante una **prueba de Allen** (para las arterias radial o cubital) si es posible. Una vez que se ha introducido correctamente el catéter, se utiliza un transductor de presión y una sonda de presión para conectar el catéter al monitor. En la pantalla del monitor puede aparecer entonces el trazado de la onda de presión continua junto con el trazado simultáneo del ECG. La forma de la onda arterial puede ser útil para diagnosticar una hipovolemia (escotadura dicrota estrecha y despuntada), para determinar la intensidad de las arritmias cardíacas (pulso alternante) y para valorar los efectos de la respiración (atrapamiento aéreo) o de una presión pericárdica elevada sobre la presión arterial (pulso paradójico). Además de servir para monitorizar la presión arterial, las vías arteriales permiten extraer muestras de sangre frecuentes para realizar diversas pruebas de laboratorio como gases arteriales, electrolitos y pruebas de coagulación que se puedan necesitar.

Las complicaciones del cateterismo arterial son raras, pero pueden ser muy graves y requerir intervenciones agresivas. La aparición de hemorragias e infecciones es relativamente rara. Por lo general, la presión directa sobre la zona de inserción reduce cualquier sangrado posterior. Las disecciones pueden requerir volver a suturar o la aplicación de material coagulante tóxico en el lugar de la incisión. La colonización del lugar de inserción puede producir bacteriemia y septicemia. La complicación más grave es, probablemente, la trombosis arterial, que se observa en pacientes con bajo gasto cardíaco (shock), en aquéllos en los que no se utilizó heparina en la solución de lavado y en los que se ha mantenido el catéter durante un período de tiempo prolongado. La trombosis obliga a retirar de forma inmediata el catéter. El uso de heparina intravenosa, de fármacos trombolíticos o de nitroglicerina tópica está indicado si la extremidad continúa presentando signos de hipoperfusión. Otras complicaciones pueden ser espasmo vascular, moteado cutáneo, desgarros arteriales, pseudoaneurismas, lesión nerviosa periférica y formación de fístulas arteriovenosas. Se ha relacionado el cateterismo de la arteria temporal con la aparición de un flujo retrógrado en la arteria carótida acompañado de un accidente cerebrovascular secundario, por lo que se debe evitar el uso de dicha arteria. La reducción del flujo distal al punto de inserción del catéter puede desencadenar una necrosis grave de un miembro. Son necesarios unos cuidados de enfermería excelentes para evaluar con frecuencia a los pacientes y para el seguimiento de complicaciones. Los pacientes con vías arteriales pueden someterse a demasiados análisis de sangre, lo que en lactantes pequeños puede contribuir a la aparición de anemia.

Un **catéter venoso central (CVC)** es necesario en muchos pacientes críticos. Dicho catéter proporciona información importante sobre el estado del volumen (PVC) y permite la infusión segura de soluciones hipertónicas (nutrición parenteral, bicarbonato, cloruro cálcico, glucosa) y agentes vasoactivos (epinefrina, norepinefrina, dopamina) que pueden dañar los tejidos blandos periféricos si se extravasan desde vías periféricas a los tejidos locales. También es posible la infusión rápida de grandes volúmenes de líquidos o de productos sanguíneos.

Los CVC pueden insertarse desde numerosos puntos haciendo avanzar el catéter hacia la cavidad torácica con la punta en la vena cava superior o inferior. Estos puntos incluyen las venas femoral, subclavia, yugular externa, yugular interna, cubital y, rara vez, la safena, y la inserción se puede realizar por vía percutánea o mediante disección, en la que se realiza un túnel bajo la piel para reducir las complicaciones infecciosas. El calibre del catéter depende del tamaño y la edad del paciente. El uso de un catéter de varias luces es lo aconsejable, porque proporciona diversas entradas para los diferentes goteos que requiere el enfermo. Antes de empezar, el niño debe tener colocadas las derivaciones del ECG para detectar cualquier arritmia que pudiera aparecer durante la realización del procedimiento por una inserción intracardíaca inadvertida del catéter. La punta del catéter debe situarse en la conjunción cava-aurícula para reducir al mínimo el riesgo de perforación o taponamiento cardíaco. La realización de una radiografía asegura que el catéter esté en la posición correcta. Este se conecta al monitor mediante un transductor para permitir la evaluación del trazado de la onda y la obtención de la PVC. Un trazado de una onda auténtica de PVC contiene las ondas características a, c y v. La presencia de estas ondas asegura el emplazamiento adecuado en la cavidad torácica pero no necesariamente en la localización correcta; por tanto, se necesita una radiografía. Raras veces es necesario un estudio con contraste intravenoso o una fluoroscopia para confirmar la colocación de un catéter, dado que algunos no son radiopacos. La guía ecográfica mediante imágenes o sonido (Doppler para las arterias) puede ser útil en situaciones difíciles.

Las complicaciones inmediatas de los CVC son: arritmias, neumotórax, hidrotórax, hemotórax, embolia aérea, cizallamiento del vaso, pérdida de la guía, hemorragia, apnea, sedación excesiva y obstrucción de la vía respiratoria. Debe vigilarse al paciente para detectar cualquiera de estas complicaciones precoces. Por lo general la infección se produce más tarde y se asocia con una permanencia prolongada del catéter y con los catéteres percutáneos frente a los tunelizados. La trombosis es un riesgo debido a un uso prolongado del catéter y la posible asociación con embolia pulmonar. La complicación más grave, aguda o tardía y potencialmente letal es el taponamiento cardíaco, por lo general a causa de la ubicación intraauricular del catéter cuando se accede a través de las venas subclavia o yugular interna. Este problema debe detectarse de inmediato y tratarse de modo agresivo.

Los **catéteres de arteria pulmonar** permiten monitorizar el estado hemodinámico del paciente cuando las presiones de llenado derecha e izquierda pueden variar. Esto es habitual en adultos después de un infarto agudo de miocardio que ha afectado más al ventrículo izquierdo que al derecho, y ha producido una discordancia ventricular. Estos catéteres permiten monitorizar diferentes parámetros hemodinámicos si se usa un catéter con balón de termodilución (fig. 64-1). Se puede medir la temperatura central, la PVC además de las presiones de la arteria pulmonar, la presión de oclusión de la arteria pulmonar, el gasto cardíaco y la saturación venosa mixta de oxígeno y calcular la resistencia venosa pulmonar y sistémica, la cesión de oxígeno, el volumen sistólico, las diferencias de contenido arteriovenoso de oxígeno, las proporciones de extracción del oxígeno y las fracciones de cortocircuito.

Los catéteres de arteria pulmonar rara vez se usan en pacientes pediátricos. Las indicaciones más frecuentes son el shock cardiogénico; el shock distributivo grave, la utilización de presiones muy elevadas en el respirador para conseguir una oxigenación adecuada que permita regular el tratamiento en pacientes con hipertensión pulmonar grave, y para el tratamiento perioperatorio de pacientes sometidos a una cirugía cardíaca compleja o a otro tipo de cirugía mayor. Las limitaciones del uso de estos catéteres son, sobre todo, el tamaño del paciente y la escasa familiaridad con su uso. El catéter de termodilución de varias luces más pequeño es el del calibre 5 French, aunque existe un catéter de una sola luz 4 French que es útil para medir la presión de la arteria pulmonar u obtener la saturación de oxígeno de la sangre venosa mixta (MvO<sub>2</sub>). El catéter de una sola luz no permite medir ni calcular los datos que pueden obtenerse con los catéteres mayores. Los catéteres con balón quedan «flotando» en el interior de la arteria pulmonar y se enclavan en su sitio, lo que permite la medición de la presión de oclusión de la arteria pulmonar o la presión de enclavamiento capilar pulmonar que suele ser reflejo de la presión de llenado telediastólica del ventrículo izquierdo. Una vez determinado el valor, se desinfla el balón y se le permite permanecer en la arteria pulmonar. Esto reduce al mínimo las posibles complicaciones de erosión de la arte-

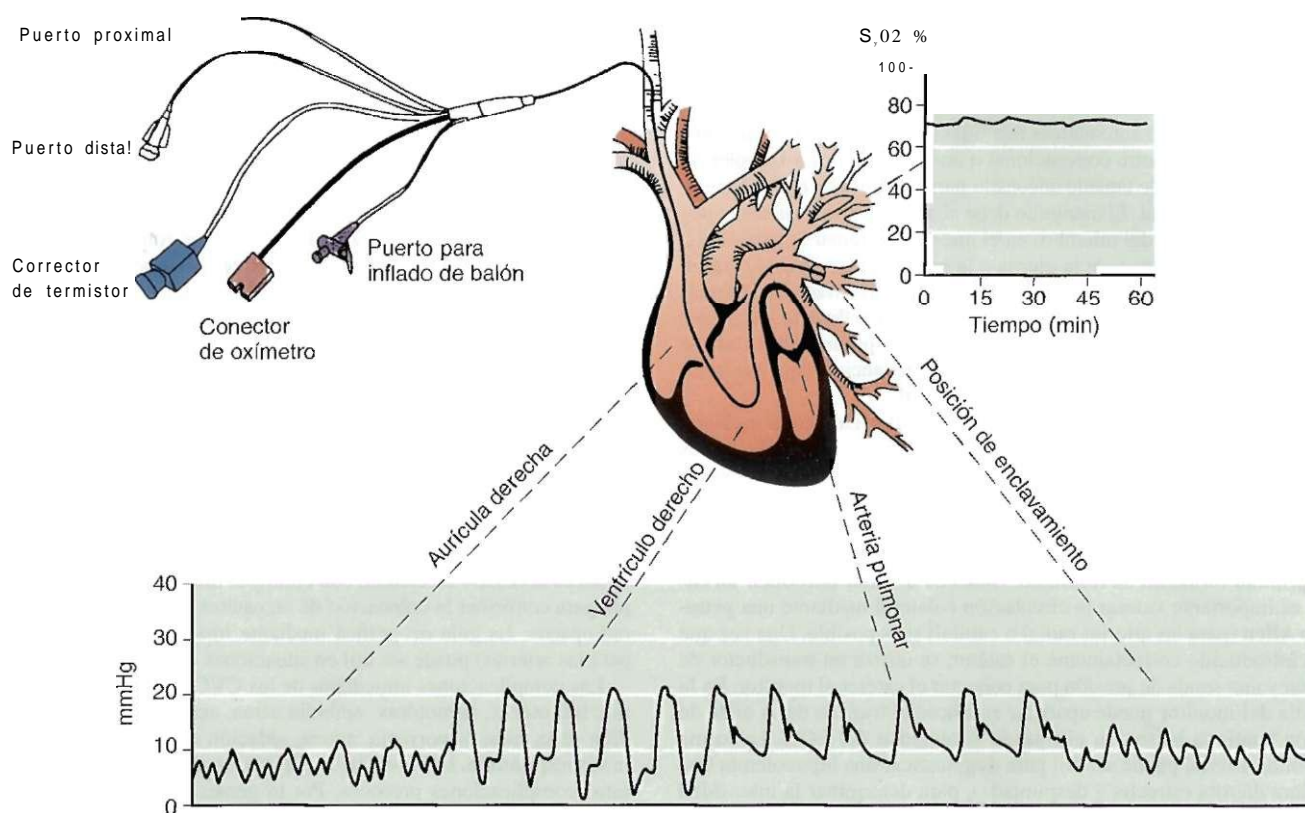


Figura 64-1. Componentes y características funcionales de un catéter de arteria pulmonar (CAP) de termodilución con balón de floración en el sentido del flujo. El catéter flexible de varias luces con el balón en el extremo distal inflado está en la posición de enclavamiento. Los extremos proximales de las seis luces están etiquetados. El puerto distal está conectado a un sistema de medida de presión para la inserción de catéter y posterior monitorización. Cuando el extremo distal está dentro de la circulación venosa central, se infla el balón para aumentar el arrastre del extremo del catéter a través de la aurícula derecha hasta el ventrículo derecho y luego a la arteria pulmonar. Las presiones que se reflejan en la parte inferior de la figura corresponden a estas localizaciones, lo que confirma el trayecto del catéter. El último trazado a la derecha es el que corresponde a la posición de «enclavamiento», que suele reflejar la presión transmitida desde la aurícula izquierda a través de las venas pulmonares y el monitor de fibra óptica disponible en catéteres de calibre para adultos. (Reproducida de Daily EK, Tilkian AG: Hemodynamic monitoring. En Tilkian AG, Daily EK (eds.): *Cardiovascular Procedures, Diagnostic Techniques and Therapeutic Procedures*. St. Louis, CV Mosby, 1986.)

ria pulmonar o infarto. Oírás complicaciones posibles son las arritmias, la lesión de la válvula pulmonar, el enrollamiento del catéter en el ventrículo derecho, la rotura del balón y la infección. Todas estas complicaciones obligan a retirar el catéter de la arteria pulmonar.

**MONITORIZACIÓN RESPIRATORIA.** Los pacientes que requieren soporte ventilatorio necesitan una monitorización que incluye la determinación de gases en sangre, bien arterial o, con menos frecuencia, capilar o venosa. La obtención de muestras arteriales para la gasometría requiere una técnica especial similar a la inserción de una vía arterial. La medición de los gases capilares suele implicar el uso del talón del lactante que debe calentarse para «arterializar» la sangre. En el laboratorio un analizador de gases mide las presiones parciales de oxígeno ( $P_{O_2}$ ) y de dióxido de carbono ( $P_{CO_2}$ ), y el pH; el valor del bicarbonato se suele calcular a partir del pH y de la  $P_{CO_2}$ . El pH y la presión parcial de dióxido de carbono ( $P_{CO_2}$ ) obtenidos a partir de una muestra venosa o capilar deben ser muy similares a los de la muestra de gases arteriales. Sin embargo, la  $P_{O_2}$  capilar no se correlaciona bien con la presión parcial arterial de oxígeno ( $P_{aO_2}$ ) y cuando el flujo sanguíneo periférico está afectado de modo adverso puede no haber mucha correlación con el resto de los parámetros obtenidos en sangre capilar. Las gasometrías a partir de muestras venosas y capilares presentan importantes limitaciones.

La obtención de muestras alternas para realizar gasometrías es una tarea desproporcionada y cara. No obstante, en el niño en estado crítico, estas muestras proporcionan la valoración más fiable del estado ácido-básico y de la ventilación-oxigenación. Cuando el estado clínico del paciente requiere monitorización de la presión arterial y valoración frecuente del estado respiratorio, está indicada la colocación de un catéter

arterial permanente. Estos dispositivos pueden proporcionar los valores de pH,  $P_{CO_2}$  y  $P_{aO_2}$ , cuando el catéter de monitorización está situado en una arteria; la sangre fluye desde el catéter hacia unos electrodos que pasan por un circuito cerrado. Los datos se obtienen de modo continuo o intermitente. Estos dispositivos son caros y requieren vasos de suficiente calibre como para permitir la inserción de un catéter grande (al menos 0,9 mm de diámetro). Son útiles cuando se sitúan en una vía venosa central y se usan junto con el pulsioxímetro; esta combinación demuestra una buena correlación del pH venoso con el arterial y de la  $P_{aCO_2}$  venosa y arterial.

Tener aparatos en las zonas de cuidados intensivos para realizar pruebas sin necesidad de un laboratorio es más caro pero, aun así, es más conveniente y proporciona valiosa información en minutos y a la cabecera del enfermo. Estas pruebas pueden realizarse con un aparato portátil, que también es útil para el transporte, en áreas donde el paciente no está en la UCIP pero necesita que se le hagan análisis de los gases sanguíneos, como el área de radiología, o cuando su estado requiere un análisis instantáneo. Estos sencillos aparatos pueden realizar otros análisis, como medir los niveles plasmáticos de electrolitos, glucosa, creatinina, urea, calcio ionizado y hematocrito.

El uso de diversos monitores y dispositivos no invasivos ha mejorado el cuidado de los niños enfermos en estado crítico. Los instrumentos transcutáneos permiten la determinación simultánea de la presión transcutánea de dióxido de carbono ( $P_{tCO_2}$ ) y la presión transcutánea de oxígeno ( $P_{tO_2}$ ). Los niveles de bicarbonato o el pH no pueden medirse mediante monitorización transcutánea. Otras limitaciones vienen dadas por el grosor de la piel; la monitorización transcutánea está limitada a los lactantes pequeños. Los electrodos transcutáneos deben calentarse hasta 43 °C, lo cual puede causar quemaduras, y deben cambiarse cada 3-4 ho-

ras. Los electrodos tardan 20 minutos en calibrarse, algo que debe hacerse cada 4 horas, lo que puede ocasionar retrasos en la obtención de información importante sobre los gases venosos. La principal ventaja de la monitorización transcutánica es que consigue un seguimiento continuo de la  $P_{aCO_2}$ , lo que a su vez permite ajustar con rapidez el respirador y facilita la desconexión, además de reducir los costes asociados con los análisis de gases sanguíneos.

El análisis **teleespiratorio de  $CO_2$  (ET $CO_2$ ) (capnografía)** mide la  $P_{CO_2}$  en el gas exhalado. Esta técnica se usa en pacientes intubados y que presentan una neumopatía mínima sin un cortocircuito pulmonar importante. La capnografía se basa en el principio de que la concentración más elevada de dióxido de carbono tomada en el circuito respiratorio representa la concentración alveolar de dióxido de carbono, que debería estar próxima a la concentración arterial ( $PaCO_2$ ). El gas se monitoriza de forma constante a través de una salida lateral de la conexión entre el respirador y el tubo endotraqueal. Una pequeña cantidad de gas se desvía del circuito respiratorio y se analiza en un espectrofotómetro para determinar la  $P_{aCO_2}$ . Debe tenerse en cuenta la extracción de pequeñas cantidades de gas respiratorio a la hora de calcular los volúmenes corrientes.

Cuando se interpretan los resultados del dióxido de carbono teleespiratorio es necesario evaluar la imagen capnográfica de la exhalación para asegurarse de que se han alcanzado la meseta y el pico alveolares. Es posible que los pacientes con cortocircuitos intrapulmonares importantes o que respiran de modo espontáneo no produzcan un trazado capnográfico aceptable y, por tanto, se invalida esta monitorización. Este dispositivo permite una orientación y la posibilidad de desconexión de enfermos del respirador mecánico; no reemplaza a la gasometría.

La capnografía también puede determinar si se ha intubado la tráquea y es útil en intubaciones de urgencia. Usar un analizador que cambia de color al exponerlo a niveles de  $CO_2$  permite diferenciar entre una intubación en tráquea o esófago. La concentración de  $CO_2$  en el estómago es muy baja, próxima a los niveles atmosféricos cercanos a cero, mientras que en los pulmones es muy superior. En caso de parada cardíaca y ausencia de flujo sanguíneo pulmonar, el ET $CO_2$  también será indetectable. El restablecimiento adecuado de la circulación puede también evaluarse mediante la elevación del ET $CO_2$ .

La pulsioximetría es el método estándar para monitorizar la saturación de oxígeno de forma no invasiva en la cabecera del enfermo. Puede usarse en pacientes de todas las edades y no suele causar daños tisulares. Su exactitud depende de la perfusión tisular adecuada, pero su utilidad está limitada en pacientes con vasoconstricción significativa y mala perfusión periférica. La pulsioximetría mide la saturación de oxígeno, no la presión parcial de un gas. Esto es importante para interpretar el significado de los valores obtenidos. Por lo general, la saturación arterial de oxígeno es igual o superior a 95% (excepto en pacientes con lesiones cardíacas congénitas cianógenas). Aunque la pulsioximetría no proporciona la  $PaO_2$ , sí ofrece una información igual de buena, si no mejor, en relación con la saturación de oxígeno en tiempo real. Permite la valoración rápida de la oxigenación de un enfermo crítico. Requiere poco tiempo de calentamiento y es muy portátil, lo que permite valorar la oxigenación de los pacientes no sólo en la UCIP, sino también durante el transporte (v. cap. 63), durante los procedimientos que requieren sedación consciente y en otros ámbitos aparte de la UCI, como la consulta o el servicio de urgencias. La información es muy fiable y relativamente barata comparada con la gasometría. La pulsioximetría no proporciona medidas directas de la  $P_{CO_2}$ , el estado acidobásico o los niveles de bicarbonato.

**ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO CERCANO.** La luz en el espectro del infrarrojo cercano (700-1.000 nm) puede pasar a través de la piel, los huesos y otros tejidos y puede detectar cambios en la oxigenación y perfusión de determinadas zonas como el cerebro y los riñones. Se suele usar para controlar de forma continua los cambios en la perfusión regional durante y después de la cirugía cardíaca (fig. 64-2).

**MONITORIZACIÓN NEUROFISIOLÓGICA.** La monitorización neurológica supone la observación clínica cuidadosa acompañada de medios altamente técnicos no invasivos (electroencefalografía, potenciales evocados, espectroscopia de infrarrojo cercano), o catéteres invasivos para monitorizar la presión intracraneal (PIC).

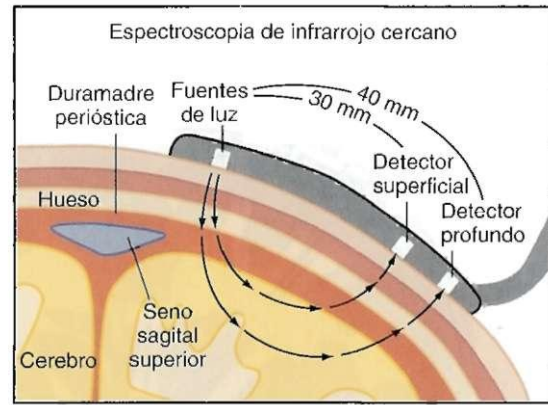


Figura 64-2. La espectroscopia de infrarrojo cercano cerebral permite detectar posibles alteraciones cerebrales antes de que se produzcan o mientras se producen. Se utiliza un pequeño parche adhesivo que se aplica en la frente y que lee las ondas de luz reflejadas. (Reproducida por cortesía de Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin).

Un número elevado de ingresos en la UCIP se deben a un deterioro neurológico agudo. Traumatismos, tumores, infecciones, convulsiones, malformaciones vasculares, accidentes cerebrovasculares, hipoxia o diversas alteraciones metabólicas pueden ser causa de lesiones neurológicas graves. Una enfermera de la UCIP con experiencia debe ser capaz de realizar cuidadosas exploraciones neurológicas seriadas. Estas exploraciones frecuentes se realizan para evaluar los pares craneales, en especial los reflejos pupilares, y puntúan en una Escala del Coma de Glasgow (GCS) modificada para niños y lactantes. La GCS proporciona un método para cuantificar el nivel de conciencia del paciente y su capacidad para responder a estímulos dolorosos en un formato fácil y estándar (v. cap. 66). La puntuación varía de 3 a 15. La mayoría de los pacientes con una puntuación menor de 12 debe permanecer en observación en la UCIP hasta que estén lo bastante estables como para que se les pueda atender en áreas en que no se requiere monitorización intensiva.

Las técnicas avanzadas de la monitorización electrofisiológica permiten monitorizar la actividad eléctrica del cerebro mediante **electroencefalogramas continuos (EEG)**. En el tratamiento de un niño con estatus epiléptico ayuda a determinar si los anticonvulsivos afectan tanto a la actividad convulsiva eléctrica como a las convulsiones clínicas. Pacientes con convulsiones refractarias pueden necesitar la inducción de un coma barbitúrico; la monitorización de su actividad EEG facilita la supresión de la actividad convulsiva. Las exploraciones clínicas no son útiles en pacientes que necesitan agentes paralizantes o sedación profunda; la capacidad de monitorizar las convulsiones mediante electroencefalogramas continuos es esencial. Cuando se interpretan los datos es importante recordar que se pueden producir artefactos a causa de los monitores, respiradores u otros equipos eléctricos que se suelen encontrar en el ámbito de una UCI. El vídeo-EEG permite grabar los cambios eléctricos asociados con una convulsión y correlacionarlos con una imagen clínica.

Los **potenciales evocados** posibilitan la evaluación de diversas vías sensitivas que incluyen los potenciales evocados visuales, los potenciales evocados auditivos del tronco del encéfalo y los potenciales evocados somatosensoriales. No se ven afectados por fármacos sedantes que pueden producir un EEG isoeléctrico. Las pruebas somatosensitivas y del tronco del encéfalo son las que se realizan con más frecuencia porque pueden ayudar a obtener información pronóstica. Su utilidad en el diagnóstico de muerte cerebral no está bien establecida.

El **índice biespectral (IB)** puede utilizarse para monitorizar el estatus neurológico en pacientes críticos sedados y no sedados. El IB es una variable estadística que proporciona información sobre la interacción de la corteza cerebral y las regiones subcorticales. La puntuación de este índice está entre 0 y 100, y es un índice fiable del estado de conciencia en sujetos normales. Una puntuación >95 indica que el paciente está totalmente consciente. Entre los pacientes sedados, el 95% está inconsciente si la puntuación del IB es de 50. El IB se correlaciona con la profundi-



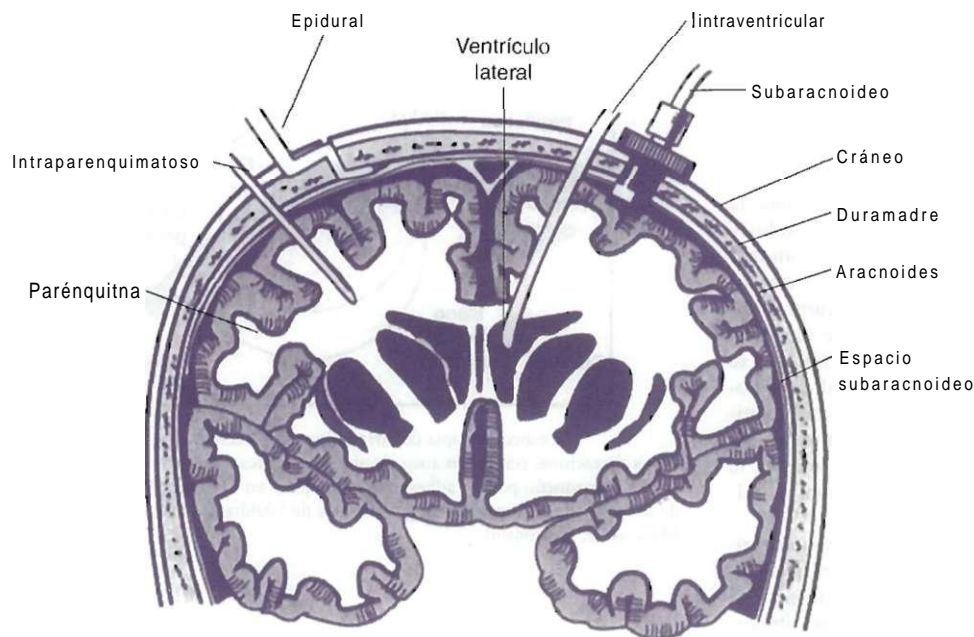


Figura 64-3. Emplazamientos para la monitorización de la presión intracraneal. Se muestran diferentes tipos de monitores. Los catéteres intraventriculares son con frecuencia rubos llenos de líquido conectados mediante tubos de presión a un transductor de presión. El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede evacuarse a través del catéter. Los monitores subaracnoideos (y también los subdurales) son dispositivos llenos de líquido, huecos, que se pueden atornillar al cráneo, conectados mediante un tubo de presión a un transductor de presión. El LCR no puede evacuarse. Los monitores epidurales son distintos dispositivos de tipo sellado, situados en el espacio epidural. La presión intraparenquimatosa también puede monitorizarse, sin poderse evacuar el LCR. (Reproducida de Lyons MK, Meyer FB: Cerebrospinal fluid physiology and the management of increased intracranial pressure. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:684.)

dad de la sedación de los pacientes que requieren ventilación mecánica y sedación tras una cirugía o durante una enfermedad. Se ha propuesto al IB como guía para prevenir la sedación excesiva en los pacientes críticos. Por desgracia, su uso puede ser complicado si el EEG también refleja cambios en el estatus neurológico del paciente causados por la propia enfermedad. Otra forma de monitorización neurológica consiste en usar la saturación de oxígeno transcraneal. Este dispositivo puede medir la saturación de oxígeno mediante tecnología infrarroja en los vasos sanguíneos intracraneales. Resulta útil en los niños sometidos a cirugía cardíaca que requieren derivaciones. Puede continuarse en el período postoperatorio inmediato hasta que el paciente despierta de la anestesia. Tiene una aplicación especial en el tratamiento del niño con graves lesiones del sistema nervioso central centrado en el aporte de oxígeno y sustrato al tejido lesionado.

El uso de **técnicas de imagen con radioisótopos** no es frecuente en la UCIP; puede aportar información útil acerca del flujo sanguíneo cerebral. Una cámara gamma portátil permite realizar las pruebas en la cabecera de la cama. Los estudios del flujo sanguíneo cerebral permiten confirmar la muerte cerebral en caso de duda. También permiten cuantificar el flujo sanguíneo cerebral en las áreas dañadas del cerebro. No está claro el significado clínico.

La monitorización neurológica invasiva abarca la monitorización de la PIC y el cateterismo del bulbo de la yugular. Está indicada cuando exista cualquier deterioro neurológico agudo donde una PIC elevada puede aumentar la lesión del paciente. Por lo general, los traumatismos agudos en pacientes con un GCS menor de 8 requieren un dispositivo de monitorización insertado bien en quirófano o en la cabecera de la cama en la UCIP. El tipo de dispositivo y la forma de inserción es normalmente responsabilidad del neurocirujano que lo coloca (fig. 64-3). La colocación del catéter puede ser intraventricular, intraparenquimatoso, subaracnoideo o mediante ventriculotomía. Todos los catéteres salvo los intraparenquimatosos se conectan al transductor mediante un dispositivo en forma de sonda relleno de líquido. Los dispositivos de fibra óptica ventriculares e intraparenquimatosos son los más fiables y los más utilizados para monitorizar la PIC. Un catéter ventricular permite no sólo medir la PIC sino también drenar líquido si es necesario, proporcionando así una opción terapéutica. Los dispositivos de fibra óptica intraparenquimatosos proporcionan un método muy fiable de medida de la PIC, pero no permiten drenar líquido cefalorraquídeo. No es un sistema del tipo sonda rellena de líquido, pero es fácil de usar.

El dispositivo se conecta a un transductor y después al monitor, donde aparece una onda con un valor numérico. La PIC debe ser inferior a 20 cmH<sub>2</sub>O. Cuando se monitoriza la PIC, es imperativo que se determine

de forma simultánea la presión arterial sistémica. La diferencia entre la presión arterial media y la PIC es la presión de perfusión cerebral, que debe ser superior a 50 cmH<sub>2</sub>O en los pacientes mayores y ligeramente inferior en los niños pequeños. Entre las complicaciones asociadas con la monitorización de la PIC se incluyen hemorragias (hay que comprobar los factores de coagulación antes de la inserción), infecciones si se deja el dispositivo durante más de 5 días, lesiones del parénquima cerebral (por lo general sólo con los catéteres intraventriculares) y la licuorrea.

La monitorización del bulbo de la yugular permite obtener determinaciones continuas de la saturación de oxígeno mediante un catéter de fibra óptica permanente colocado en la vena yugular, que se hace avanzar en dirección cefálica hasta la altura del bulbo yugular. Los valores obtenidos se correlacionan con el contenido de PaO<sub>2</sub> yugular y no requiere la obtención de muestras de sangre para determinar la saturación de oxígeno. El bulbo de la yugular se localiza en la base del cráneo, justo por fuera del orificio yugular, y es el punto de salida de la sangre que drena la mayor parte de los hemisferios cerebrales. Mediante esta técnica, el médico obtiene una información que le permite saber cómo está utilizando el oxígeno el cerebro lesionado. Si se conoce la saturación de oxígeno tanto en una arteria sistémica como en la vena yugular, se puede calcular la diferencia arterioyugular de oxígeno, que normalmente es de 4-9 mg/dl. Valores por debajo de estas cifras indican hiperemia cerebral, y el médico puede seleccionar tratamientos diseñados para disminuir el flujo sanguíneo cerebral. La presencia de niveles mayores de 10 mg/dl puede indicar isquemia y obliga a la realización de otras pruebas para determinar la extensión de la lesión cerebral. Los valores obtenidos para la PIC, la diferencia arterioyugular de oxígeno y el flujo sanguíneo cerebral, pueden ayudar a modificar el tratamiento para mejorar los resultados.

Gilbert TT, Wagner MR, Halukuri V, et al: Use of bispectral electroencephalogram monitoring to assess neurologic status in unsedated, critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:1996-2000.

Grindstaff RJ, Tobias JD: Applications of bispectral index monitoring in the pediatric intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2004;19:111-116.

The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2213-2224.

Tobias JD, Connors D, Strauser L, et al: Continuous pH and Pco<sub>2</sub> monitoring during respiratory failure in children with the Paratrend 7 inserted into the peripheral venous system. *J Pediatr* 2000;136:623-627.



## Capítulo 65 ■ Sistemas de puntuación y predictores de mortalidad

Joseph DiCarlo y Lorry R. Frankel

Los sistemas de puntuación son útiles para tomar decisiones en la clasificación de los pacientes y evaluar el rendimiento de una unidad de cuidados intensivos (UCI), pero tienen un uso limitado en cuanto a la predicción del pronóstico en casos individuales. En la actualidad, en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), se utilizan diversos sistemas de puntuación. Incluyen: 1) sistemas **específicos de órgano**, como la Escala de Coma de Glasgow (v. cap. 66 y tabla 66-5) o la puntuación del crup (v. cap. 382), 2) sistemas de **mecanismos de la lesión**, como el sistema de puntuación del traumatismo pediátrico (Pediatric Trauma Score: PTS) (v. tabla 71-2) o el sistema de puntuación de la intensidad de la lesión y 3) sistemas **pediátricos**, como el Índice pediátrico de mortalidad (Pediatric Index of Mortality: PIM) y el Riesgo pediátrico de mortalidad (Pediatric Risk of Mortality: PRISM).

**RIESGO PEDIÁTRICO DE MORTALIDAD.** Este sistema, que es una revisión del índice de estabilidad fisiológica (PSI), valora la gravedad de una enfermedad en una población de pacientes pediátricos. La tercera edición (PRISM III) del PRISM se utiliza para comparar y evaluar el rendimiento y el uso de los recursos entre diferentes UCIP. Se basa en 17 variables fisiológicas subdivididas en 26 clases (fig. 65-1). Los antecedentes médicos del paciente también se tienen en cuenta, sobre todo las enfermedades crónicas y los días previos de estancia en la UCIP. Mediante la puntuación del PRISM se ha demostrado la existencia de una relación consistente entre el número de sistemas orgánicos con disfunción a las 12 y 24 horas, y el riesgo de mortalidad en una UCIP dada. *El PRISM es válido para valorar la población, pero no para tomar decisiones en un paciente concreto.* Este sistema es más útil para valorar unidades de ajuste por mezcla de casos y los resultados generales de una población de pacientes en una UCIP. El PRISM puede determinar si la UCIP funciona de manera equivalente con los estándares que se ajustan periódicamente a una población de referencia. Si el rendimiento está por debajo del estándar, la revisión de las gráficas puede poner de manifiesto las razones, como por ejemplo una tasa alta de infecciones secundarias, otros aspectos de comorbilidad y las decisiones de interrumpir o limitar el tratamiento. Los cambios en la puntuación a lo largo del tiempo pueden documentar una mejoría o empeoramiento en los resultados. El PRISM, como herramienta de evaluación del rendimiento, se utiliza de forma periódica o constante, dependiendo de las capacidades de recogida de datos de la institución. El PRISM también es útil en la investigación para asegurar que los grupos de casos y controles son similares.

**ÍNDICE PEDIÁTRICO DE MORTALIDAD.** El PIM utiliza un modelo de regresión logística para predecir el riesgo de mortalidad de la población. Se basa en 8 variables fisiológicas. La segunda edición, PIM2, se ha ajustado a una cohorte >20.000 niños en 14 UCI de Australia, Nueva Zelanda y Gran Bretaña. Su algoritmo está disponible de forma gratuita. Al ser fácil de usar, se ha convertido en una herramienta bastante popular para evaluar tanto el rendimiento de la UCI como las comparaciones de las poblaciones analizadas.

**SISTEMA DE PUNTUACIÓN DEL TRAUMATISMO PEDIÁTRICO.** Este sistema de puntuación tiene en cuenta el tamaño del niño, la accesibilidad de la vía respiratoria, la presión arterial sistólica, el nivel de conciencia y la presencia o ausencia de heridas y fracturas. Por debajo de un determinado valor de corte se recomienda el traslado a un centro especializado en traumatismos (v. cap. 71).

**OTROS SISTEMAS DE PUNTUACIÓN FISIOLÓGICOS.** Otros sistemas de puntuación tienen menos utilidad en pediatría. El sistema de Evaluación de la fisiología aguda y de la salud crónica (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation: APACHE) se usa mucho en las UCI de adultos, pero el PRISM III está mejor adaptado a la fisiología del niño. El Sistema de puntuación de la actuación terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System: TISS) se basa en el tipo y cantidad de trata-

miento administrado y puede, por tanto, reflejar de forma indirecta la gravedad de la enfermedad y de forma directa la utilización de recursos. Un único cálculo, el índice de oxigenación [ $10 = (FIO_2 \times \text{presión media de la vía respiratoria}) / PaO_2$ ] es predictivo de supervivencia en muchos tipos de insuficiencia respiratoria.

Gemke RJ, van Vught J: Scoring systems in pediatric intensive care: PRISM III versus PIM. *Intensive Care Med* 2002;28:2004-2007.

Meyer S, Gottschling S, Biran T, et al: Assessing the risk of mortality in paediatric cancer patients admitted to the paediatric intensive care unit: A novel risk score? *Eur J Pediatr* 2005;164:563-567.

Michel E, Zernikow B: Can PRISM predict length of PICU stay? An analysis of 2000 cases. *Med Inform Internet Med* 2003;28:209-219.

Perondi MBM, Reis AG, Paiva EE, et al: A comparison of high dose and standard dose epinephrine in children with cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;350:1722-1730.

Slater A, Shann F, Pearson G, et al: PIM2: A revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003;29:278-285.

## Capítulo 66 ■ Urgencias y reanimación pediátrica

Lawrence H. Mathers y Lorry R. Frankel

Cada año en EE.UU. se producen más de 150.000 urgencias pediátricas potencialmente mortales; alrededor de 10.000 de estos niños mueren (del total de =55.000 muertes pediátricas anuales), y al menos 90.000 sobreviven con discapacidades permanentes. Estas urgencias pueden necesitar tratamiento inmediato en distintos ámbitos (hogar, comunidad, hospital). Puede ser que las personas que se hallan presentes y asisten a estos niños, los padres o profesionales de la salud, tengan que realizar una reanimación inmediata y al mismo tiempo activar el sistema de urgencias y facilitar el traslado del paciente a las instalaciones adecuadas más cercanas. Debido al aumento del número de niños más susceptibles de sufrir una enfermedad grave, como los lactantes prematuros y los niños con enfermedades crónicas, es necesario saber cómo actuar en las urgencias pediátricas (v. cap. 62).

Las urgencias pediátricas son de varios tipos: respiratorias, cardiológicas, endocrinas, traumatológicas e infecciosas. La mayoría de las paradas pediátricas son respiratorias, no cardiológicas. Estas últimas, repentinas e inesperadas no traumáticas, son raras en niños en comparación con la naturaleza más frecuente de las paradas cardíacas en adultos por isquemia miocárdica y posterior fibrilación ventricular o taquicardia ventricular. Las paradas cardíacas en niños pueden suceder en presencia de lesiones conocidas (enfermedad cardíaca congénita pre o postoperatoria) o desconocidas (miocardiopatía hipertrófica, arterias coronarias anómalas, síndrome de Q-T largo, estenosis aórtica crítica) durante el ejercicio físico extenuante en adolescentes (v. cap. 436).

Las paradas respiratorias son incluso más frecuentes en niños con enfermedad pulmonar crónica preexistente o en aquellos que enferman de forma aguda con shock o compromiso de las vías respiratorias (tabla 66-1). La insuficiencia respiratoria puede convertirse en un suceso preterminal que sigue al asma grave, la neumonía, la inmersión, el traumatismo, la sepsis y los cuerpos extraños o la aspiración del contenido gástrico.

Las paradas cardiorespiratorias pediátricas en el ámbito hospitalario suelen iniciarse como paradas respiratorias y a menudo son predecibles. Por lo general, la apnea precede a la bradicardia con mala perfusión; muchos pacientes tienen una enfermedad crónica preexistente potencialmente mortal o que acorta su vida. En el hospital, en más del 50% de los casos el primer electrocardiograma (ECG) realizado es de asistolia, en alrededor del 10% de actividad eléctrica sin pulso, de bradicardia con mala perfusión en el 25% y de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso en aproximadamente el 15%. Cuanto mayor es el paciente, mayor es la probabilidad de fibrilación o taquicardia ventriculares, arritmias que son mucho más frecuentes en adultos con enfermedades potencialmente mortales.

## PRISM III

## SIGNOS VITALES CARDIOVASCULARES/NEUROLÓGICOS (1-6)

## Presión arterial sistólica (mmHg)

| Medida      | Punt. = 3 | Punt. = 7 |
|-------------|-----------|-----------|
| Neonato     | 40-55     | <40       |
| Lactante    | 45-65     | <45       |
| Niño        | 55-75     | <55       |
| Adolescente | 65-85     | <65       |

## Temperatura

| Medida           | Punt. = 3  |
|------------------|------------|
| Todas las edades | <33 °C     |
| o las edades     | o >40,0 °C |

## Estado mental

| Medida           | Punt. = 5             |
|------------------|-----------------------|
| Todas las edades | Estupor/Coma (GCS <8) |

## Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)

| Medida      | Punt. = 3 | Punt. = 4 |
|-------------|-----------|-----------|
| Neonato     | 215-225   | >225      |
| Lactante    | 215-225   | >225      |
| Niño        | 185-205   | >205      |
| Adolescente | 145-155   | >155      |

## Reflejos pupilares

| Medida           | Punt. = 7      | Punt. = 11     |
|------------------|----------------|----------------|
| Todas las edades | Una fija       | Ambas fijas    |
| o las edades     | o una reactiva | o una reactiva |

## ESTADO ACIDOBÁSICO/GASES SANGUÍNEOS (1, 2, 7, 8)

Acidosis (Total CO<sub>2</sub> (mmol/l) o pH)

| Medida                         | Punt. = 2                  | Punt. = 6 |
|--------------------------------|----------------------------|-----------|
| Todas las edades               | pH 7,0-7,28                | pH <7,0   |
| o total CO <sub>2</sub> 5-16,9 | o total CO <sub>2</sub> <5 |           |

## pH

| Medida           | Punt. = 2 | Punt. = 3 |
|------------------|-----------|-----------|
| Todas las edades | 7,48-7,55 | >7,55     |

PCO<sub>2</sub> (mmHg)

| Medida           | Punt. = 1 | Punt. = 3 |
|------------------|-----------|-----------|
| Todas las edades | 50,0-75,0 | >75,0     |

Total CO<sub>2</sub> (mmol/l)

| Medida           | Punt. = 4 |
|------------------|-----------|
| Todas las edades | >34,0     |

PaO<sub>2</sub> (mmHg)

| Medida           | Punt. = 3 | Punt. = 6 |
|------------------|-----------|-----------|
| Todas las edades | 42,0-49,9 | <42,0     |

## PRUEBAS BIOQUÍMICAS (1, 2, 9)

## Glucosa

| Medida           | Punt. = 2                 |
|------------------|---------------------------|
| Todas las edades | >200 mg/dl o >11,0 mmol/l |

## Potasio (mmol/l)

| Medida           | Punt. = 3 |
|------------------|-----------|
| Todas las edades | >6,9      |

## Creatinina

| Medida      | Puntuación = 2            |
|-------------|---------------------------|
| Neonato     | >0,85 mg/dl o >75 µmol/l  |
| Lactante    | >0,90 mg/dl o >80 µmol/l  |
| Niño        | >0,90 mg/dl o >80 µmol/l  |
| Adolescente | >1,30 mg/dl o >115 µmol/l |

## Nitrógeno ureico en sangre

| Medida                 | Puntuación = 3            |
|------------------------|---------------------------|
| Neonato                | >11,9 mg/dl o >4,3 mmol/l |
| Todas las demás edades | >14,9 mg/dl o >5,4 mmol/l |

## HEMATOLOGÍA (1, 2)

Leucocitos (células/mm<sup>3</sup>)

| Medida           | Puntuación = 4 |
|------------------|----------------|
| Todas las edades | <3.000         |

## Tiempo de protrombina (TP) o

## Tiempo de tromboplastina parcial (TTP) (seg)

| Medida                 | Puntuación = 3        |
|------------------------|-----------------------|
| Neonato                | PT >22,0 or PTT >85,0 |
| Todas las demás edades | PT >22,0 o PTT >57,0  |

Recuento de plaquetas (células/mm<sup>3</sup>)

| Medida           | Puntuación = 2  | Puntuación = 4 | Puntuación = 5 |
|------------------|-----------------|----------------|----------------|
| Todas las edades | 100.000-200.000 | 50.000-99.999  | <50.000        |

## PUNTUACIÓN TOTAL DEL PRISM III

## OTROS FACTORES (10)

• Enfermedad cardiovascular no quirúrgica • Anomalia cromosómica • Cáncer • Ingreso previo en UCIP • RCP previa a ingreso en UCI • Postoperatorio • Diabetes aguda (p. ej., CAD) • Ingreso desde otra unidad del hospital (excluidos los pacientes postoperatorios)

## Notas:

- Las ecuaciones de riesgo de mortalidad **PRISM III** están disponibles durante las primeras 12 y 24 horas de cuidados en UCIP.
- General: usar los valores más elevados y/o más bajos para la puntuación. Cuando hay resultados tanto altos como bajos, los puntos del **PRISM III** pueden asignarse a los límites altos o bajos. Los reingresos se incluyen como pacientes distintos. Se excluyen los ingresos tratados habitualmente en otros servicios, que permanecen en la UCIP menos de 2 horas y los que ingresan con RCP continua que no consiguen signos vitales estables durante dos o más horas. Las muertes que tienen lugar en el Q se incluyen sólo si la operación tuvo lugar estando ingresado en la UCIP y era un tratamiento requerido para la enfermedad que llevó a la UCIP al enfermo. Los pacientes terminales trasladados para «cuidados paliativos» se incluyen como enfermos de la UCIP durante las 24 horas siguientes al alta de la UCIP o, si reciben medidas de soporte, hasta 24 después de que éste deje de utilizarse. Edades: neonato = 0-1 mes; lactante = <1 mes-12 meses; niño = <12 meses-144 meses; adolescente = >144 meses.
- Frecuencia cardíaca: no medirla durante el llanto o la agitación iatrogénica.
- Temperatura: usar la temperatura rectal, oral, sanguínea o axilar.
- Reflejos pupilares: la pupila no reactiva debe ser >3 mm. No valorarlos después de una dilatación pupilar iatrogénica.
- Estado mental: sólo incluye pacientes con enfermedad aguda del SNC, conocida o sospechada. No valorarlo dentro de las 2 horas siguientes a sedación, parálisis o anestesia. Si hay parálisis y/o sedación continua, usar para la puntuación el período sin sedación, parálisis o anestesia más cercano a la admisión en la UCIP. El estupor/coma se define como un GCS <8 o estupor/coma utilizando otras escalas de medición del estado mental.
- Acidobásico: usar los valores de bicarbonato calculados a partir de los gases sanguíneos sólo si el CO<sub>2</sub> total no se mide de modo rutinario. El pH y la P<sub>O</sub> pueden medirse en arteria, capilar o vena.
- PaO<sub>2</sub>: usar sólo medidas arteriales.
- Correcciones de sangre total: las medidas de sangre total deben incrementarse de la siguiente manera: glucosa -10%; sodio -3 mmol/l; potasio -0,4 mmol/l (Pediatric Reference Ranges, Soldin SJ, Hicks JM eds, AACC Press, Washington, D.C., 1995).
- Las enfermedades CV no quirúrgicas incluyen problemas cardíacos y vasculares agudos como la principal razón para el ingreso. El cáncer y las anomalías cromosómicas son agudas o crónicas. El ingreso previo en la UCIP o la RCP previa al ingreso en la UCIP hacen referencia al ingreso hospitalario actual. La RCP requiere masaje cardíaco. El postoperatorio son las 24 horas iniciales tras un procedimiento quirúrgico en quirófano. Los cateterismos no se consideran postoperatorio. La diabetes aguda incluye las manifestaciones agudas de la diabetes (p. ej., CAD) como razón principal para el ingreso en UCIP. Ingresos desde áreas de cuidados rutinarios incluyen todas las áreas de hospitalización excepto quirófanos o salas de reanimación.

Figura 6S-1. El Pediatric Risk of Mortality III (PRISM III). Los números entre paréntesis se refieren a las Notas. CAD, Cetoacidosis diabética; CV, cardiovascular; GCS, Escala del Coma de Glasgow; Q, quirófano; RCP, reanimación cardiopulmonar; SNC, sistema nervioso central; UCI, unidad de cuidados intensivos; UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátrica. (Adaptada de Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE: PRISM III: An updated pediatric risk of mortality score. *Crit Care Med* 1996; 24:743-52.)

**TABLA 66-1. Urgencias respiratorias**

**OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA ALTA**

El niño suele presentar insuficiencia respiratoria evidente con estridor o inclinación de la barbilla y babeo

No introducir instrumentos en la vía respiratoria a menos que se esté preparado para intubar inmediatamente. Esto es especialmente arriesgado ante la sospecha de epiglotitis y traqueitis bacteriana o cuerpo extraño

La radiografía lateral de cuello puede mostrar una epiglotis ensanchada en la base de la lengua o posiblemente un cuerpo extraño

El mayor reto es evitar la irritación de la vía respiratoria, lo que puede precipitar su obstrucción completa

**VÍAS AÉREAS PEQUEÑAS**

Por lo general es una exacerbación de una alteración ya existente, como asma, fibrosis quística o displasia broncopulmonar. Los pacientes presentan sibilancias

El moco y/o el broncoespasmo causan atrapamiento aéreo, el aire inspirado entra en el alveolo con más facilidad de la que sale. Como consecuencia, las vías respiratorias distales y los alveolos están distendidos con gas y el intercambio eficaz está alterado. También puede haber neumotorax

En casos extremos, el estatus asmático o la bronquiolitis pueden ser fatales

Pasos necesarios en el tratamiento: oxígeno, broncodilatadores (en aerosol e intravenosos), corticoides (acción retardada), relajación y tranquilidad

**NEUMONÍA**

La alteración del intercambio gaseoso se debe a la lesión alveolar; por lo general implica déficit de surfactante, además de presencia de líquido en el alveolo

Tratamiento: oxígeno, antibióticos, soporte con ventilación mecánica en caso de enfermedad grave

La enfermedad del parénquima aumenta la tendencia al cortocircuito intrapulmonar, lo que aumenta la hipoxia

La neumonía se convierte en potencialmente mortal sólo cuando afecta a porciones grandes de los pulmones

El síndrome torácico agudo en la drepanocitosis es particularmente peligroso

La respuesta adecuada para cada urgencia requiere un conocimiento de los mecanismos de la enfermedad y los riesgos fisiológicos inmediatos y su tratamiento correcto. Numerosos factores contribuyen a la inestabilidad hemodinámica de lactantes y niños pequeños (tabla 66-2). Los niños que presentan riesgo de enfermedades recurrentes potencialmente mortales (convulsiones, asma, arritmias cardíacas), pueden tomar precauciones para reducir al mínimo el riesgo de tales amenazas. La vigilancia de los padres y la prevención de los posibles peligros en el hogar, en especial para niños más pequeños, pueden evitar que se produzcan muchas lesiones y muertes (v. cap. 61).

El personal de urgencias debería tener la capacidad que le permita, por el bien del paciente, abstenerse de iniciar la reanimación o continuarla cuando los esfuerzos son estériles. Existen muchos niños enfermos crónicos atendidos en sus casas o en instalaciones para su cuidado,

**TABLA 66-2. Factores que contribuyen a la inestabilidad fisiológica del lactante**

**TEMPERATURA**

Los neonatos tienen una piel delgada (calor radiante) y un control hipotalámico aún sin desarrollar. Carecen de mecanismos neurológicos eficaces para controlar la temperatura (p. ej., temblores) y están muy influenciados por la temperatura ambiente.

**REQUERIMIENTOS HÍDRICOS**

La piel fina permite una mayor evaporación; el contenido de líquidos en el cuerpo de un lactante es mayor que en un adulto (75-80% en un recién nacido); los riñones reabsorben los electrolitos de modo ineficaz; los lactantes necesitan proporcionalmente más líquidos por unidad de peso que los adultos.

**VÍA RESPIRATORIA**

La vía respiratoria es pequeña y más estrecha; la resistencia al flujo aéreo es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio, de modo que pequeñas obstrucciones de moco pueden poner seriamente en peligro el paso del aire; los cartilagos laringeos y traqueales son más blandos que en los adultos, se colapsan con más facilidad y obstruyen la vía respiratoria.

**GASTO CARDÍACO**

La frecuencia cardíaca es el principal mecanismo para variar el gasto cardíaco.

**METABOLISMO DE LA GLUCOSA**

Especialmente los recién nacidos sólo tienen reservas periféricas de glucógeno y pueden movilizar pocas grasas; la hipoglucemia ocurre más fácilmente que en los adultos, debido a la dependencia del aparato exógeno de glucosa.

**TABLA 66-3. Signos vitales a distintas edades**

| EDAD       | FRECUENCIA CARDÍACA (lpm) | PRESIÓN ARTERIAL (mmHg) | FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm) |
|------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Prematuro  | 120-170"                  | 55-75/35-45'            | 40-70'                        |
| 0-3 meses  | 100-150'                  | 65-85/45-55             | 35-55                         |
| 3-6 meses  | 90-120                    | 70-90/50-65             | 30-45                         |
| 6-12 meses | 80-120                    | 80-100/55-65            | 25-40                         |
| 1-3 años   | 70-110                    | 90-105/55-70            | 20-30                         |
| 3-6 años   | 65-110                    | 95-110/60-75            | 20-25                         |
| 6-12 años  | 60-95                     | 100-120/60-75           | 14-22                         |
| 12' años   | 55-85                     | 110-135/65-85           | 12-18                         |

'Durante el sueño, la frecuencia cardíaca de los lactantes puede disminuir significativamente, pero si se mantiene la perfusión no se requiere ningún tratamiento.

'On manguito de presión arterial debe cubrir aproximadamente dos tercios del brazo; si es demasiado pequeño proporciona lecturas falsamente elevadas y si es demasiado grande falsamente bajas.

'Miremos lactantes prematuros requieren ventilación mecánica, lo que disminuye la importancia de su frecuencia respiratoria espontánea.

el personal de urgencias puede recibir un testamento vital u otro documento que indique el deseo de que no se lleve a cabo una reanimación. Puede ser difícil interrumpir o no iniciar una reanimación sobre la base de estos documentos a menos que se desarrolle un medio comunitario amplio que establezca su credibilidad.

**URGENCIAS POTENCIALMENTE MORTALES Y ESTADOS PREVIOS A LA PARADA EN NIÑOS**

Las enfermedades que con más frecuencia ponen en peligro la vida de los niños son aquellas que implican insuficiencia respiratoria (v. caps. 69 y 419), cardíaca (v. caps. 434 y 442) o neurológica (v. cap. 67). La insuficiencia hepática (v. cap. 361), renal (v. cap. 535) o suprarrenal agudas (v. cap. 576) pueden también suponer un peligro para los pacientes pediátricos. La identificación de la causa de los diferentes tipos de insuficiencia multiorgánica puede llevar un tiempo considerable, pero el tratamiento del niño hemodinámicamente inestable debe comenzar de modo inmediato.

**DETECCIÓN Y VALORACIÓN DE LA INESTABILIDAD HEMODINÁMICA.**

Es necesario un enfoque sencillo y coherente para valorar de modo rápido y eficaz al paciente pediátrico que puede encontrarse en una situación grave. La observación comienza con la determinación del nivel de conciencia del paciente, incluida la respuesta a estímulos, la respuesta verbal o los movimientos espontáneos y el tono muscular. En el soporte vital básico, esto se valora mediante la pregunta «¿Te encuentras bien?», seguida por la valoración de las constantes vitales (tabla 66-3) y de otros indicadores básicos del estado fisiológico.

**PULSO Y FRECUENCIA CARDÍACA.** La capacidad para tomar el pulso en un paciente inestable es poco fiable entre muchos socorristas no expertos. Los profesionales médicos y los padres de niños con enfermedades crónicas a los que se les ha enseñado deben valorar el pulso como parte de la evaluación inicial (tabla 66-4). Los socorristas no expertos deben examinar otros signos fisiológicos de circulación adecuada (respiración, movimiento, tos, color) pero no buscar el pulso. En niños menores de 8 años o en aquéllos con traumatismos, casi-ahogamiento, sobredosis de drogas y otras causas evidentes de parada respiratoria, la reanimación

**TABLA 66-4. Relación compresiones torácicas: ventilación**

|                                   | NEONATO           | 18 AÑOS      | 8 AÑOS    |
|-----------------------------------|-------------------|--------------|-----------|
| Compresiones                      | 120               | Al menos 100 | 100       |
| Relación compresión: ventilación* | 3:1               | 5:1          | 15:2*     |
| Comprobación del pulso*           | Arteria umbilical | Braquial     | Carotídeo |

Las ventilaciones deben realizarse sin interrumpir las compresiones torácicas. Es un proceso asincrónico.

\*una vez que se ha intubado al paciente pasar a 5:1.

'No es necesario que los socorristas comprueben el pulso; en realidad retrasa la reanimación cardiopulmonar. Los socorristas deben comprobar signos circulatorios: cianosis, respiración, tos y movimiento.

debe comenzar antes de la activación del servicio médico de urgencias (SMU; el *aviso telefónico urgente*). En niños mayores de 8 años, aquellos con antecedentes de enfermedad cardíaca y aquellos con un síncope súbito durante el ejercicio, puede producirse fibrilación o taquicardia ventricular. Esta situación crea una necesidad más urgente de activar el SMU para poder desfibrilar (un pronto como sea posible si es necesario). Por tanto, el primer aviso telefónico con un único socorrista requiere activar el SMU antes de que comience la reanimación formal. Si hay dos socorristas, la activación del SMU y la reanimación se realizan de forma simultánea. Muchos ámbitos comunitarios (centros comerciales, aeropuertos, institutos) están equipados con desfibriladores externos automáticos que pueden usarse para valorar con rapidez, el ritmo y desfibrilar (si es necesario) a cualquier niño mayor de 8 años.

Cuando la frecuencia cardíaca de un niño se sitúa fuera de los parámetros fisiológicos normales puede estar afectado el gasto cardíaco. Si es rápida (taquicardia ventricular o supraventricular) puede asociarse a una reducción grave del gasto cardíaco, que se manifiesta por una mala perfusión (v. cap. 435). La insuficiencia cardíaca puede dar lugar a un edema agudo de pulmón (v. cap. 69). La bradicardia también puede suponer una situación grave previa a la parada (v. cap. 435). Por otra parte, la variación de la frecuencia cardíaca puede reflejar una respuesta fisiológica adecuada (taquicardia sinusal) o puede no constituir necesariamente un problema fisiopatológico cardíaco significativo. La taquicardia sinusal se puede distinguir de la supraventricular (TSV) mediante la historia clínica y la presencia de ondas P verticales en las derivaciones I y aVF en la taquicardia sinusal, mientras que la TSV puede mostrar ondas P negativas en las derivaciones II, III y aVF. La taquicardia sinusal tiene una frecuencia por lo general <220 lpm en lactantes y <180 lpm en niños. La TSV tiene un inicio y un final súbitos, y puede cesar mediante maniobras vagales (maniobra de Valsalva, aplicación de agua fría en la cara), adenosina intravenosa o cardioversión sincronizada (0,5-1 J/kg).

**PRESIÓN ARTERIAL** La presión arterial (PA) se suele determinar mediante auscultación, pero pueden ajustarse dispositivos automáticos como el Dinamap (GE Medical Systems) para medir la PA repetidamente y a intervalos muy cortos (v. cap. 445). Para ayudar a definir lo que se entiende por mala perfusión, el límite inferior de la PA sistólica debe ser menor de 60 mmHg para los neonatos, de 70 mmHg para edades de 1 mes-1 año, inferior a  $70 \text{ mmHg} + 2 \times \text{edad}$  para edades comprendidas entre 1 y 10 años, y menor de 90 mmHg para los mayores de 10 años.

**PERFUSIÓN ORGÁNICA.** Un gasto cardíaco adecuado se refleja en una buena perfusión de la piel (central y en las extremidades distales). Ésta puede evaluarse mediante la temperatura cutánea o mediante el tiempo de relleno capilar (el tiempo que se necesita para recuperar el color de la piel en la zona que queda blanca al presionarla, después de eliminar la presión). El valor normal del tiempo de relleno capilar es de 2 segundos o menos; sin embargo la baja temperatura ambiental puede ocasionar vasoconstricción periférica y alargamiento de este tiempo. La pulsioximetría mide la saturación de oxígeno de la hemoglobina; dado que requiere una perfusión adecuada para producir valores fiables, una señal débil indica una buena perfusión periférica.

Los límites normales de la temperatura para los seres humanos son constantes a lo largo de la vida. Los lactantes prematuros y los recién nacidos a término de pequeño tamaño pueden tener dificultades para mantener una temperatura central adecuada si se les deja desatados en un ambiente frío. Los lactantes pueden no ser capaces de generar una temperatura elevada como respuesta a una infección (v. cap. 109).

**TRABAJO RESPIRATORIO E INTERCAMBIO GASEOSO.** Las retracciones musculares en tórax y cuello, y el aliento nasal durante la inspiración, son signos de que el niño tiene que realizar un esfuerzo anormalmente intenso para introducir el aire en los pulmones. El quejido es un ruido quejoso producido en la espiración, y que se relaciona con la generación de una presión positiva para mantener la permeabilidad alveolar. Un niño sin oxigenación adecuada presentará cianosis (coloración azulada u oscura de la piel y las mucosas) [v. caps. 69 y 371]. Aunque la observación del trabajo respiratorio proporciona información valiosa sobre la insuficiencia respiratoria inminente, la gasometría proporciona una determinación cuantitativa del intercambio gaseoso respiratorio (v. caps. 69 y 371) y signos de acidosis láctica por la mala perfusión tisular.

**ARRITMIAS CARDÍACAS.** Véase el capítulo 435. Las alteraciones de la frecuencia y el ritmo cardíacos no son raras en los niños, pero la mayoría son transitorias y no tienen importancia desde el punto de vista hemodinámico. Las urgencias cardíacas infantiles potencialmente mortales se deben con más probabilidad a bradicardia o asistolia que a fibrilación ventricular, que es más frecuente en adolescentes y adultos. La prevalencia de las alteraciones del ritmo pediátricas está en aumento a medida que más niños con anomalías cardíacas congénitas son intervenidos quirúrgicamente y sobreviven durante la infancia. Los ritmos cardíacos anormales pueden manifestarse como síncope, disnea, laquiplnea, laquicardia, palpitaciones (conciencia de latidos irregulares o salios), síncope, mareos o angina (rara vez). Es posible que las taquicardias o bradicardias no supongan ningún peligro inicial para el paciente, pero cuando afectan al gasto cardíaco, los pacientes presentan síntomas.

El diagnóstico y el tratamiento de alteraciones específicas del ritmo en niños se comentan en el capítulo 435. La asistolia, las taquicardias sintomáticas y la bradicardia tienen distintos protocolos de reanimación que requieren un rápido reconocimiento e intervención; las consulas, las clínicas y áreas de ingreso deben estar preparadas para tratar estas complicadas situaciones (fig. 66-1 a 66-4). Los desequilibrios electrolíticos pueden producir arritmias potencialmente mortales (v. cap. 52). Los niños que experimentan una pérdida significativa de líquido y los que reciben diuréticos o digoxina son los más expuestos a este tipo de trastornos.

**ALTERACIONES DEL FLUJO SANGUÍNEO PULMONAR.** En diversas enfermedades cardíacas congénitas y en algunos desequilibrios fisiológicos aparece una resistencia al flujo sanguíneo hacia los pulmones que provoca crisis de hipertensión pulmonar. Estos pacientes presentan riesgo de episodios graves de hipoxemia/anoxia (v. cap. 433).

**VALORACIÓN DEL ESTADO METABÓLICO.** Dos de los trastornos metabólicos desestabilizantes agudos más importantes son la acidosis y la hipoglucemia. Las causas, consecuencias y tratamiento de la acidosis respiratoria, metabólica y mixta se discuten en los capítulos 52 y 55. La toma de muestras de sangre arterial se describe en el capítulo 64. La determinación del contenido de oxígeno en la sangre venosa central (contenido venoso mixto de  $O_2$  [MvCh]), en especial en la sangre del catéter de la arteria pulmonar (Swan-Ganz), es útil para valorar la adecuación de la perfusión tisular y el aumento del metabolismo anaerobio. Un contenido de oxígeno en la sangre venosa demasiado bajo con respecto a la sangre arterial sugiere que el aporte de oxígeno a los tejidos es insuficiente, lo que provoca un aumento de la extracción de oxígeno y acidosis metabólica. Si el contenido de oxígeno en la sangre venosa es anormalmente bajo, puede deberse a un aporte demasiado rápido de sangre a los tejidos (gasto cardíaco elevado), de modo que se extrae una fracción de oxígeno inferior a la normal a medida que la sangre atraviesa los lechos capilares, o porque existe una mezcla anormal de sangre venosa y arterial cerca del corazón y los **gratadas** vasos, o el tejido ya no es viable. El estudio de la sangre y la orina de un paciente para analizar los ácidos orgánicos específicos, si se sospecha alguna anomalía congénita, puede ser útil en el diagnóstico de una alteración metabólica subyacente.

Las directrices actuales para la reanimación enfatizan la importancia de la estabilización de la vía respiratoria y la ventilación, de la frecuencia cardíaca y una adecuada perfusión periférica antes de la administración de  $\text{NaHCO}_3$  u otros agentes tampón. La administración de bicarbonato sódico está indicada en el tratamiento de la hiperlactatemia sintomática, la hipermagnesemia, la intoxicación por algunos antidepresivos tricíclicos y las reacciones adversas debidas a aglutinantes bloqueantes de los canales de calcio. Se desaconseja su administración rutinaria durante la RCP porque puede empeorar la acidosis si el paciente no tiene una buena ventilación. Debe considerarse el uso de bicarbonato sódico en presencia de una acidosis metabólica grave documentada mediante una gasometría arterial y durante una reanimación prolongada, pudiendo administrarse cada 10 minutos durante la parada.

La **hipoglucemia** se define como un nivel bajo de glucosa que desestabiliza la producción de energía (v. cap. 92). El cerebro depende de una concentración adecuada de glucosa circulante y requiere un su-



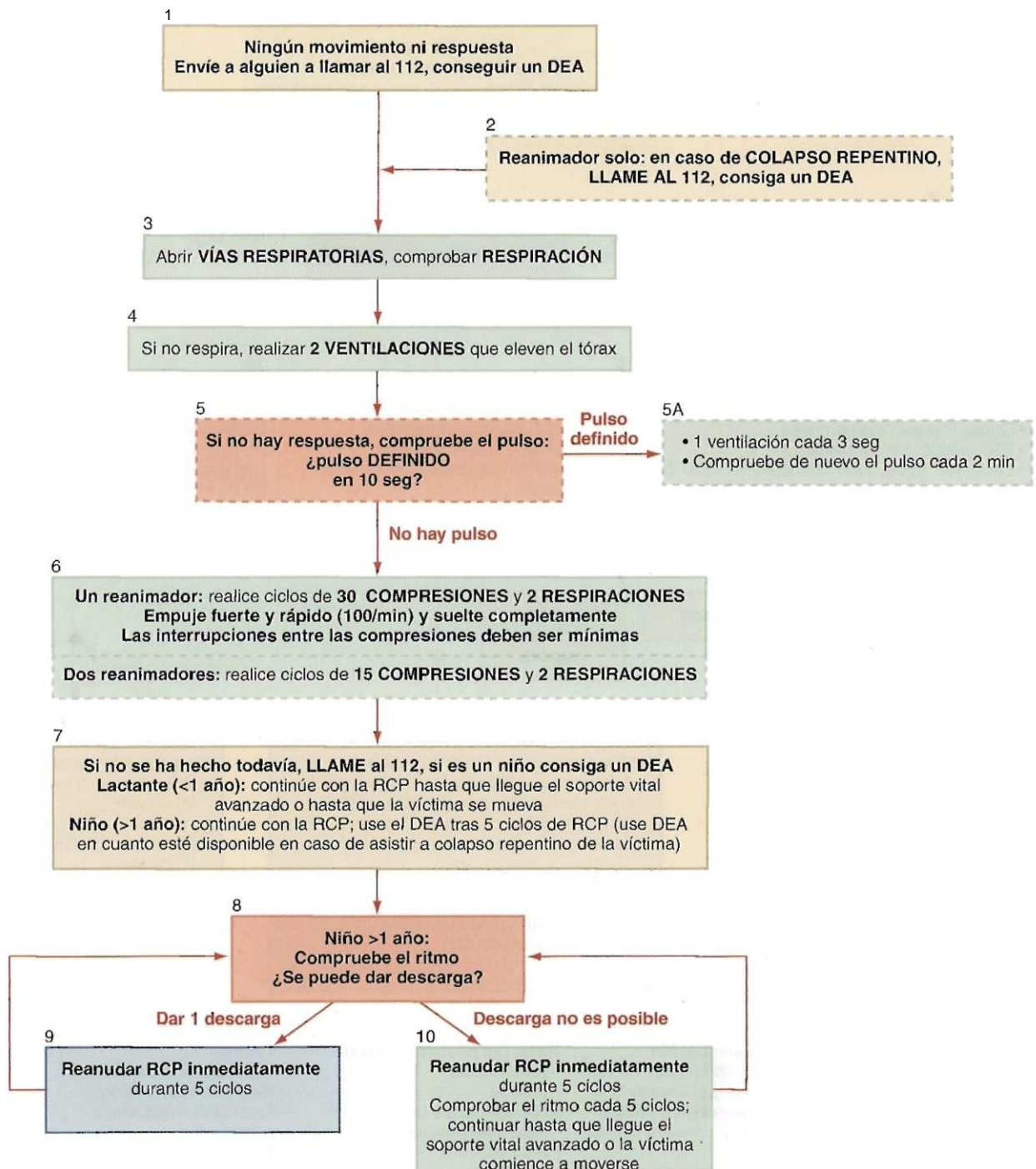


Figura 66-1. Algoritmo de reanimación cardiopulmonar básico para el profesional sanitario pediátrico. Los cuadros con borde *discontinuo* son acciones realizadas por personal sanitario y no por reanimadores no expertos. DEA, Desfibrilador externo automático; RCP, reanimación cardiopulmonar. (De American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005; 112:IV-156-1V-166.)



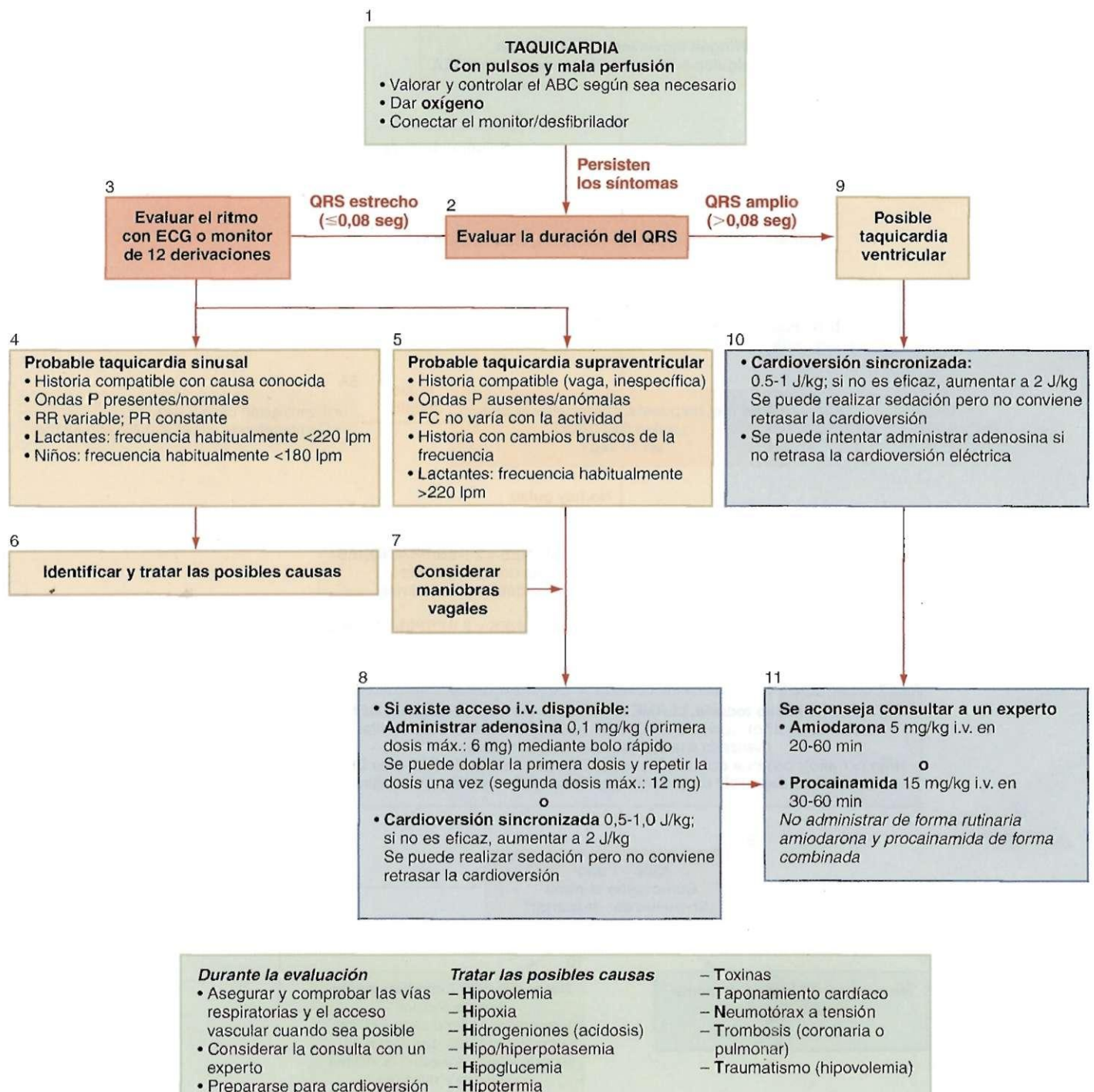


Figura 66-2. Algoritmo para la taquicardia en la reanimación cardiopulmonar avanzada pediátrica. ABC, Vía respiratoria, respiración y circulación; ECG, electrocardiograma. (De American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 200J; 112:IV-f67-IV-l 87.)

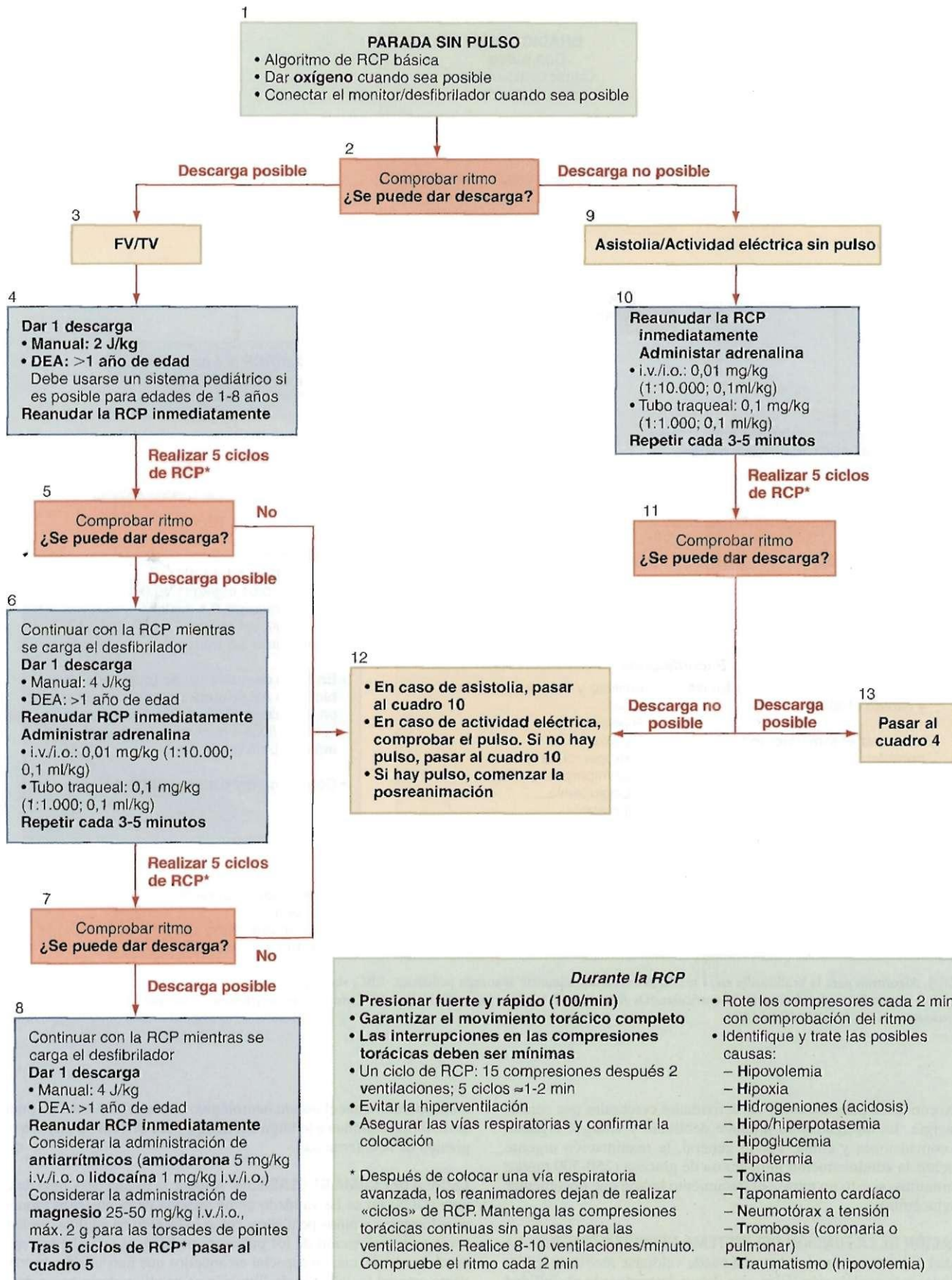


Figura 66-3. Algoritmo para la parada sin pulso en la reanimación cardiopulmonar avanzada pediátrica. DEA, Desfibrilador externo automático; FV, fibrilación ventricular; TV, taquicardia ventricular. (De ymerican Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005; 112:IV-167-IV-187.)



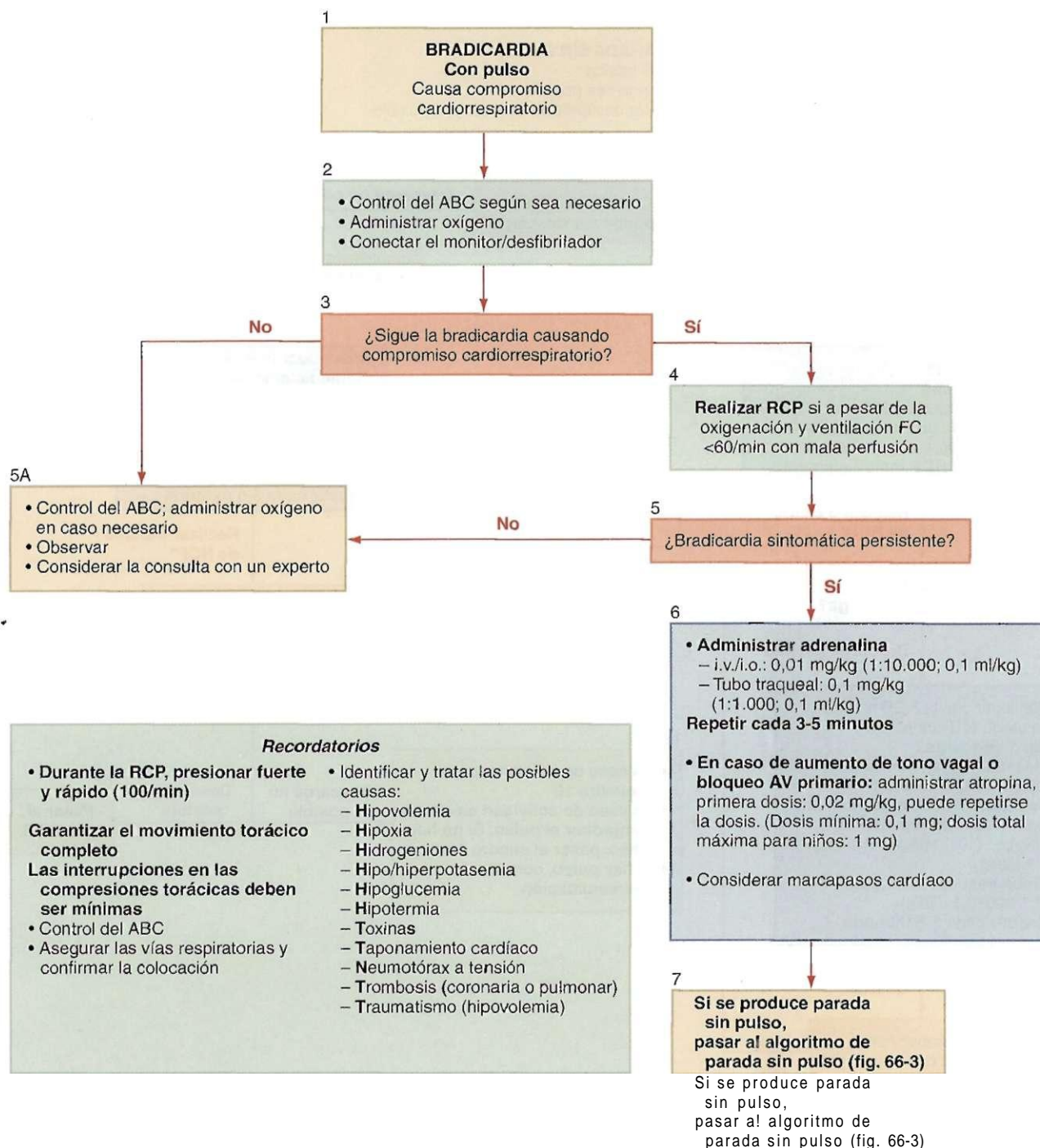


Figura 66-4. Algoritmo para la bradicardia en la reanimación cardiopulmonar avanzada pediátrica. ABC, vía respiratoria, respiración y circulación; PIC, presión intracranial; VA, bloqueo de conducción auriculoventricular. (De American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005; 112:IV-167-IV-187.)

ministro constante para mantener las actividades cerebrales que consumen energía. La hipoglucemia produce debilidad y letargo, y puede causar convulsiones y coma. Por lo general, la reanimación urgente debe incluir la administración intravenosa de glucosa (250-500 mg/kg en 1-2 minutos; si esto no retrasa el tratamiento habría que documentar la hipoglucemia).

**VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.** La integridad del sistema nervioso central puede valorarse mediante la historia clínica y la exploración física, que deben determinar la posibilidad de traumatismo, ingestión de tóxicos y/o medicamentos, convulsiones, isquemia y signos de lesión expansiva intracranial (hemorragia, tumor, absceso, malformación vascular). Las tablas 66-5 y 66-6 son ejemplos de sistemas de puntuación o estadiaje importantes utilizados universal-

mente para evaluar el estado neurológico. Estos criterios deben puntuarse de forma continua a lo largo del tiempo para detectar la mejoría o progresión de la enfermedad.

**ESCALA DEL COMA DE GLASGOW.** Aunque la Escala del Coma de Glasgow (GCS) no se ha validado como sistema de puntuación pronóstico para lactantes y niños pequeños, como lo ha sido en adultos, suele utilizarse en la valoración de los pacientes pediátricos con alteraciones del nivel de conciencia, en especial en aquellos que han sufrido un traumatismo craneal (v. tabla 66-5). También se ha utilizado en casos de coma de causas no traumáticas. La GCS proporciona una valoración muy rápida de la función cortical cerebral. Los pacientes con un GCS menor o igual a 8 requieren un tratamiento agresivo, que incluye ventilación mecánica y la monitorización de la presión intracranial.

**TABLA 66-5.** Escala del Coma de Glasgow

## APERTURA DE OJOS (PUNTUACIÓN TOTAL: 4)

|                 |          |
|-----------------|----------|
| Espontánea      | 4        |
| <b>A la voz</b> | <b>3</b> |
| Al dolor        | 2        |
| Ausente         | 1        |

## RESPUESTA VERBAL (PUNTUACIÓN TOTAL: 5)

|                         |   |  |   |
|-------------------------|---|--|---|
| Niños mayores           |   | Lactantes y niños pequeños               |   |
| Orientado               | 5 | Palabras adecuadas: sonríe, fija y sigue | 5 |
| Confuso                 | 4 | Llanto consolable                        | 4 |
| Palabras inadecuadas    | 3 | Persistentemente irritable               | 3 |
| Lenguaje incomprensible | 2 | Inquieto, agitado                        | 2 |
| Ausente                 | 1 | Ausente                                  | 1 |

## RESPUESTA MOTORA (PUNTUACIÓN TOTAL: 6)

|                   |   |
|-------------------|---|
| Obedece           | 6 |
| Localiza el dolor | 5 |
| Retirada          | 4 |
| Flexión           | 3 |
| Extensión         | 2 |
| Ausente           | 1 |

Adaptada y modificada de Teasdale G, Jennett B; Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet* 1974; 2:81.



Figura 66-5. Apertura de la vía respiratoria con la maniobra frente-mentón. Una mano se utiliza para inclinar la cabeza hacia atrás, extendiendo el cuello. Con el dedo índice de la otra mano se eleva la mandíbula mediante la elevación de la barbilla. No se debe inclinar la cabeza si se sospecha lesión de columna cervical. (De Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association: Pediatric advanced life support, parte 5. *JAMA* 1992; 268:2251.)

## REANIMACIÓN

El objetivo de la reanimación pediátrica es mantener las adecuadas oxigenación y perfusión sanguínea en el organismo mientras se dan los pasos para estabilizar al niño y establecer la homeostasis a largo plazo. Se debe instituir una secuencia ordenada de acontecimientos, comenzando con el **ABC**: *vía respira tarta, respiración y circulación* (v. cap. 62 y fig. 66-1). Además de *vía respiratoria*, la **A** también representa la *evaluación de la respuesta* («¿Te encuentras bien?»), la *activación del SMU* y la *anticipación a situaciones de alto riesgo* como traumatismos, insuficiencia respiratoria o exacerbación de situaciones crónicas que acortan la vida. La anticipación es clave para la prevención de paradas cardiorrespiratorias.

Muchos pacientes pediátricos que sufren una reanimación se recuperan de modo sustancial. Los niños hospitalizados con enfermedades agudas potencialmente mortales recuperan a menudo la circulación espontánea después de una parada. Los niños con parada respiratoria, una RCP de corta duración y presencia de pulso en el momento de la apnea son los que tienen mejores posibilidades de sobrevivir. La mayoría de los que sobreviven no sufre cambios en la función neurológica en comparación con su estado anterior a la parada. Si un paciente está en asistolía a su llegada al hospital o en los estudios avanzados de una enfermedad crónica antes de recibir atención médica, las posibilidades de que la reanimación tenga éxito disminuyen de forma drástica.

**SOPORTE VENTILATORIO.** Si no se encuentra obstrucción por un cuerpo extraño y si el niño no tiene respiración espontánea, se deben seguir inmediatamente los pasos para ventilar al niño. Una causa frecuente de obstrucción de las vías respiratorias en un niño que no responde es la oclusión de las mismas por la lengua. La valoración incluye: 1) la apertura de la vía respiratoria (maniobra frente-mentón o maniobra tracción mandibular, estabilización de la columna si el segmento cervical es inestable), 2) la observación del ascenso y descenso del tórax, acercarse a la nariz y la boca para comprobar la respiración y 3) sentir la sali-

da de aire de la vía respiratoria del niño (figs. 66-5 y 66-6). Esto debe hacerse en menos de 10 segundos. Si se ve un cuerpo extraño, hay que retirarlo; los profesionales sanitarios deben elevar la lengua y la mandíbula si se sospecha la presencia de un cuerpo extraño pero no se visualiza inicialmente. Si el paciente recupera una ventilación espontánea adecuada se le coloca en la posición de seguridad con la cabeza de lado (si está en el suelo).

La ventilación debe realizarse mediante la respiración boca a boca, boca a nariz, boca a mascarilla con una mascarilla sobre la boca y la nariz del paciente, o ambú-mascarilla (figs. 66-7 y 66-8). Cuando la ventilación tiene éxito se producirá un buen movimiento del tórax y la desaparición de la cianosis. El aire exhalado tiene un 16-17% de oxígeno, que corresponde a una presión alveolar de oxígeno en el paciente de 80 mmHg. Si estas maniobras no facilitan la entrada adecuada de aire, hay que volver a comprobar la permeabilidad y el sellado de la vía respiratoria; si es así, está indicada la intubación endotraqueal. Entre las **indicaciones de la intubación endotraqueal** se incluyen apnea, pérdida del control de la respiración por el sistema nervioso central, obstrucción de la vía respiratoria que no se ha podido solucionar mediante las maniobras de apertura de la misma, incremento del trabajo respiratorio que puede conducir a fatiga, necesidad de presión de ventilación positiva o una elevada presión pico inspiratoria, reflejos de protección de la vía respiratoria disminuidos, sedación o necesidad de pa-

**TABLA 66-6.** Estadios clínicos de la encefalopatía

| ESTADIO CLÍNICO      |                                   |                                 |                           |   |
|----------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|---|
| 1                    | 2                                 | 3                               | Comatoso                  | Comatoso                                  |
| Letárgico            | Agresivo                          | Comatoso                        | Comatoso                  | Comatoso                                  |
| Sigue órdenes        | Sigue órdenes de modo incoherente | Respuesta ocasional a órdenes   | Responde sólo al dolor    | No responde al dolor                      |
| Pupilas reactivas    | Pupilas lentas                    | Los ojos pueden estar desviados | Respuesta pupilar débil   | No hay respuesta pupilar                  |
| Respiración normal   | Puede hiperventilar               | Respiración irregular           | Respiración muy irregular | Necesita ventilación mecánica             |
| Tono muscular normal | Reflejos incoherentes             | Postura de descortización       | Postura de descerebración | Ausencia de reflejos tendinosos, flacidez |

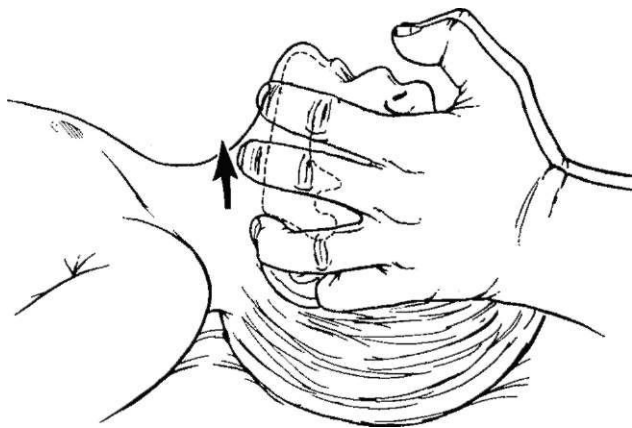


Figura 66-6. Maniobra combinada de tracción mandibular, estabilización de la columna para víctimas pediátricas de traumatismos. (De Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association: Pediatric advanced life support, parte 5. JAMA 1992; 268:2251.)

rálisis. Una vez que el paciente está intubado, la colocación adecuada del tubo se comprueba mediante los sonidos respiratorios, la elevación del tórax y el análisis instantáneo del dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) exhalado mediante un dispositivo colorimétrico situado en el tubo del respirador cerca del tubo endotraqueal (TET). La confirmación de la posición del TET mediante el  $\text{CO}_2$  exhalado es más fiable con un ritmo de perfusión. Con una radiografía de tórax posterior se confirma la posición. Una fórmula simple para seleccionar el tamaño adecuado del TET es la siguiente:

$$\text{Tamaño TET sin balón (en mm)} = (\text{edad en años}) + 4$$

Las frecuencias respiratorias óptimas, basadas en la edad del paciente, se muestran en la tabla 66-4.

En el suelo, puede ser preferible una buena ventilación con ambú-mascarilla a repetidos intentos de intubación endotraqueal por personal



Figura 66-7. Ventilación en un lactante. La boca del reanimador debe cubrir la nariz y la boca del lactante, sellándose de forma adecuada. Una mano inclina hacia atrás la cabeza mientras la otra eleva la mandíbula del lactante. Evitar la inclinación de la cabeza si el lactante ha sufrido un traumatismo cervical o craneal. (De Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association: Pediatric advanced life support, parte 5. JAMA 1992; 268:2251.)



Figura 66-8. Ventilación en un niño. La boca del reanimador cubre la del niño, creando un sello boca a boca. Una mano mantiene la cabeza inclinada; el pulgar y el índice de esa mano se usan para tapar la nariz del niño. (De Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association: Pediatric advanced life support, parte 5. JAMA 1992; 268:2251.)

con poca experiencia. La vía respiratoria de los niños difiere de la de los adultos porque es más pequeña, está situada en posición más anterior, es más difícil de visualizar y más propensa a sufrir heridas en la mucosa, que originan estenosis subglótica.

Debe sospecharse aspiración de un cuerpo extraño si la insuficiencia respiratoria ha tenido un inicio brusco (v. cap. 384) o si el tórax no se eleva durante el primer intento de ventilación en un lactante o un niño inconsciente y en apnea. En un niño que está consciente, en el que se sospecha la obstrucción parcial de la vía respiratoria por un cuerpo extraño, hay que permitir que tosa espontáneamente hasta que la tos no sea efectiva (o sea, afónica), aumente la dificultad respiratoria o el estridor, o el niño quede inconsciente. Entonces se abre la vía respiratoria con la maniobra frente-mentón y se intenta la ventilación. Si esto fracasa se recoloca la vía respiratoria y se intenta de nuevo la ventilación. Si aún no se produce la elevación del tórax, está indicada la extracción del cuerpo extraño. En el lactante menor de 1 año se realiza una combinación de 5 golpes en la espalda y 5 compresiones en el tórax (fig. 66-9). En caso de que el cuerpo extraño se vea, se debe extraer; si no se visualiza, se intenta de nuevo la ventilación. Cuando ésta es infructuosa, se recoloca la cabeza y se intenta de nuevo la ventilación. Si no se eleva el tórax, se repiten las series de golpes en la espalda y compresiones en el tórax.

Al niño consciente mayor de 1 año se le aplica una serie de 5 compresiones abdominales (maniobra de Heimlich) con el niño de pie o sentado (fig. 66-10). Si el niño está inconsciente, se realiza con el niño tumbado (fig. 66-11). Después de las compresiones abdominales se inspecciona la vía respiratoria en busca de un cuerpo extraño, que debe extraerse si se visualiza; en caso contrario, se vuelve a colocar la cabeza y se intenta la ventilación. Si no tiene éxito se coloca de nuevo la cabeza y se vuelve a intentar la ventilación. Si no se obtiene resultado, se repite la secuencia de Heimlich.

**SOPORTE CARDIOVASCULAR.** A medida que prosigue la reanimación y se realiza la ventilación, se debe proporcionar soporte circulatorio para mantener un flujo sanguíneo adecuado y suministrar oxígeno a los tejidos (figs. 66-12 a 66-14). Los reanimadores no expertos valoran la circulación sin comprobar el pulso, mientras que el personal sanitario o los padres entrenados deben comprobarlo (v. tabla 66-4). Si no hay pulso o éste es menor de 60 lpm con mala perfusión, hay que realizar compresiones torácicas, sin interrumpir las ventilaciones. La eficacia de dichas compresiones viene determinada por la presencia de pulso palpable. La frecuencia y la profundidad de las mismas





Figura 66-9. Golpes en la espalda (arriba) y compresiones torácicas (abajo) para eliminar un cuerpo extraño de la vía respiratoria en el lactante. (De Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association: Pediatric advanced life support, parte 5. JAMA 1992; 268:2251.)



Figura 66-11. Compresiones abdominales con la víctima tumbada (consciente o inconsciente). (De Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association: Pediatric advanced life support, parte 5. JAMA 1992; 268:2251.)



Figura 66-10. Compresiones abdominales con la víctima de pie o sentada (consciente). (De Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association: Pediatric advanced life support, parte 5. JAMA 1992; 268:2251.)



Figura 66-12. Compresiones cardíacas. Arriba, Lactante boca arriba sobre la palma del reanimador. Abajo, Realizando una RCP mientras se traslada al lactante o niño pequeño. Nótese que la cabeza se mantiene al mismo nivel que el torso. (De Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association: Pediatric advanced life support, parte 5. JAMA 1992; 268:2251.)

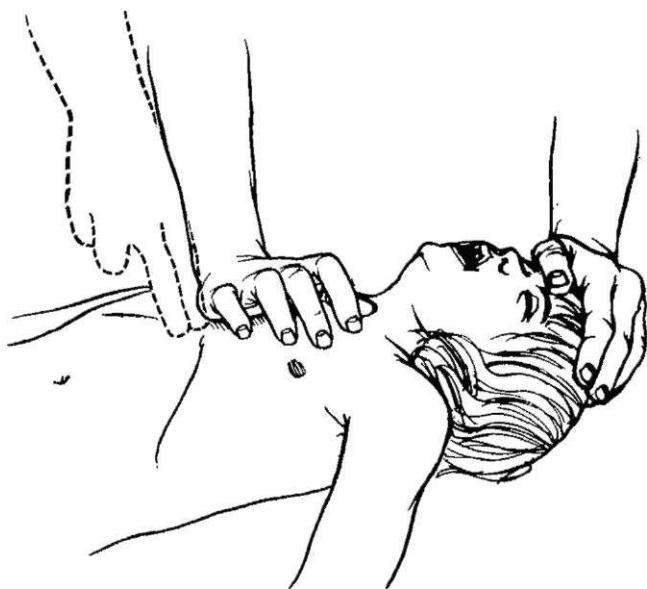


Figura 66-13. Búsqueda de la posición de la mano para las compresiones torácicas en un niño. Nótese que la otra mano del reanimador se usa para mantener la posición de la cabeza y facilitar la ventilación. (De Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association: Pediatric advanced life support, parte 5. *JAMA* 1992; 268:2251.)

varían según la edad y el tamaño del niño (v. tabla 66-4). En lactantes pequeños y recién nacidos pueden realizarse situando los dos pulgares en la porción media del esternón con las manos rodeando el tórax, o colocando dos dedos sobre la porción media del esternón y comprimiendo, o sosteniendo al niño en posición supina sobre el regazo. Cuando sea posible, se debe colocar una tabla de RCP bajo la espalda del niño para conseguir la máxima eficacia con las compresiones. La reanimación debe detenerse periódicamente para que el reanimador compruebe si se recupera la frecuencia cardíaca espontánea, el pulso y las respiraciones. Si la RCP no restablece la respiración y el latido cardíaco, el equipo médico debe decidir si está justificado continuar con los esfuerzos de reanimación o si se deberían detener. Si va a continuarse la reanimación y no se han recuperado la frecuencia cardíaca espontánea ni las respiraciones, debe intubarse al paciente, establecer un acceso vascular e iniciar la administración de medicación inotrópica.

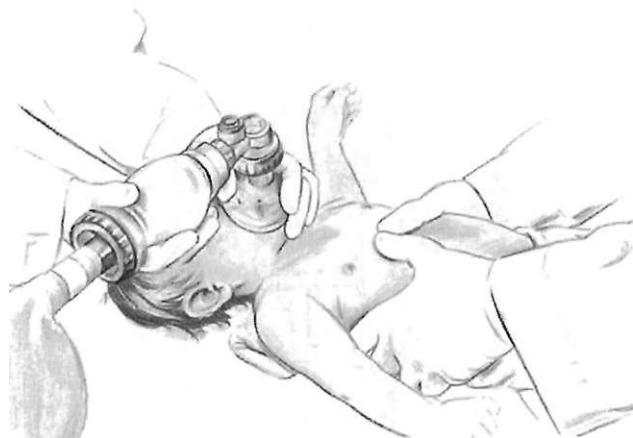


Figura 66-14. Técnica de compresión torácica en el lactante con dos pulgares y las manos alrededor del tórax (2 reanimadores). (De Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association: Pediatric advanced life support, parte 9. *Circulation* 2000; 102:1-253.)

ca. Si se dispone de un equipo adecuado de monitorización del ECG, debe ajustarse el tratamiento farmacológico a la arritmia concreta del paciente (amiodarona o lidocaína para taquicardia ventricular, adenosina para taquicardias supraventriculares, cardioversión en caso de fibrilación ventricular, normalmente empleada únicamente en niños mayores).

**INTUBACIÓN Y VENTILACIÓN MECÁNICA.** Aunque es posible intubar a los lactantes sin sedación, analgesia ni parálisis, se recomienda suministrar analgésicos para reducir el estrés metabólico, el malestar y la ansiedad (v. cap. 76). Los niños de 1 mes o mayores deben recibir medicación previa con sedantes, analgésicos y, posiblemente, relajantes musculares, excepto cuando la situación sea una urgencia (apnea, asistolia, arreactividad) y la administración de los fármacos suponga un retraso inaceptable. La técnica de intubación se muestra en la figura 66-15.

En una intubación controlada, los pacientes deben estar en ayunas al menos 4 horas o haberse sometido a un vaciado gástrico con una sonda nasogástrica. Deben repasarse la historia clínica y la exploración física para comprobar la existencia de alguna alergia, alteración anatómica de la vía respiratoria, así como riesgo de hipertermia maligna, y debe solicitarse el consentimiento informado. Debe estar disponible el equipo necesario para la intubación y la ventilación con ambú-mascarilla, así como una bandeja de dicotomía urgente. Después de un período de hiperoxigenación, se debe administrar una benzodiazepina (diazepam, midazolam, lorazepam) seguida por un opiáceo (fentanilo, remifentanilo, morfina) y un agente paralizante (vecuronio, rocuronio). Es muy frecuente usar en las secuencias de intubación rápida una combinación de pentotal sódico/succinilcolina para facilitar la intubación.

Dado que muchas intubaciones en niños en estado crítico son urgentes, los pasos anteriores a veces no pueden seguirse y hay que iniciar procedimientos para realizar una **secuencia de intubación rápida (SIR)** (tabla 66-7). Los objetivos de la SIR son inducir anestesia y parálisis y completar la intubación con rapidez. Esto minimiza las elevaciones de la presión intracraneal y la presión arterial que pueden acompañar a la intubación en pacientes despiertos o ligeramente sedados. Dado que por lo general no se puede vaciar el estómago antes de la SIR, debe usarse la **maniobra de Sellick** (compresión hacia atrás del cartílago cricoides, comprimiendo el esófago contra la columna vertebral) para prevenir la aspiración del contenido gástrico, que es muy probable que ocurra a causa de los reflejos cuando se introducen el laringoscopio y el TET en la vía respiratoria alta.

En circunstancias controladas puede realizarse una intubación nasotraqueal, que está indicada en los pacientes que van a ser sedados ligeramente o cuando hay un traumatismo oral importante. El tubo nasotraqueal genera menos sensaciones nocivas que el tubo orotraqueal, que pasa a través de la lengua y las encías provocando un reflejo nauseoso en la faringe posterior. No obstante, los tubos nasotraqueales pueden obstruir el drenaje de los senos y de la trompa de Eustaquio, por lo que pueden producir infecciones de los senos o el oído medio.

**CRICOTIROIDOTOMÍA.** Cuando la vía respiratoria está obstruida y no puede realizarse la intubación traqueal, está indicado realizar una cricotiroidotomía por punción percutánea. El paciente debe estar en posición supina con la cara mirando directamente hacia arriba. Se palpa el punto medio de la membrana cricotiroidea, a través del cual se introduce muy despacio un catéter intravenoso de calibre 14 con su guía, con una inclinación inferior de unos 45°. La aspiración rápida de aire mediante una jeringa conectada al catéter indica que se ha entrado en la tráquea. En este momento, la guía metálica se retira y se empuja el catéter más profundamente en la tráquea. Mediante el catéter se debe ajustar el flujo de oxígeno hasta 10-15 l/min, lo que permite mantener a un niño, incluso con pocas o nulas respiraciones espontáneas, mientras se planifica el establecimiento de una vía respiratoria más segura. La cricotiroidotomía quirúrgica rara vez es necesaria en niños y la debe realizar un cirujano con experiencia, excepto cuando son urgencias graves. Supone la realización de una incisión transversal en la membrana cricotiroidea y la introducción a su través de un catéter largo hacia la parte inferior de la tráquea. Aunque sus principios son similares a los de la cricotiroidotomía percutánea, los riesgos de hemorragia, de obstrucción de la vía respiratoria superior y de neumotorax son significativamente mayores.

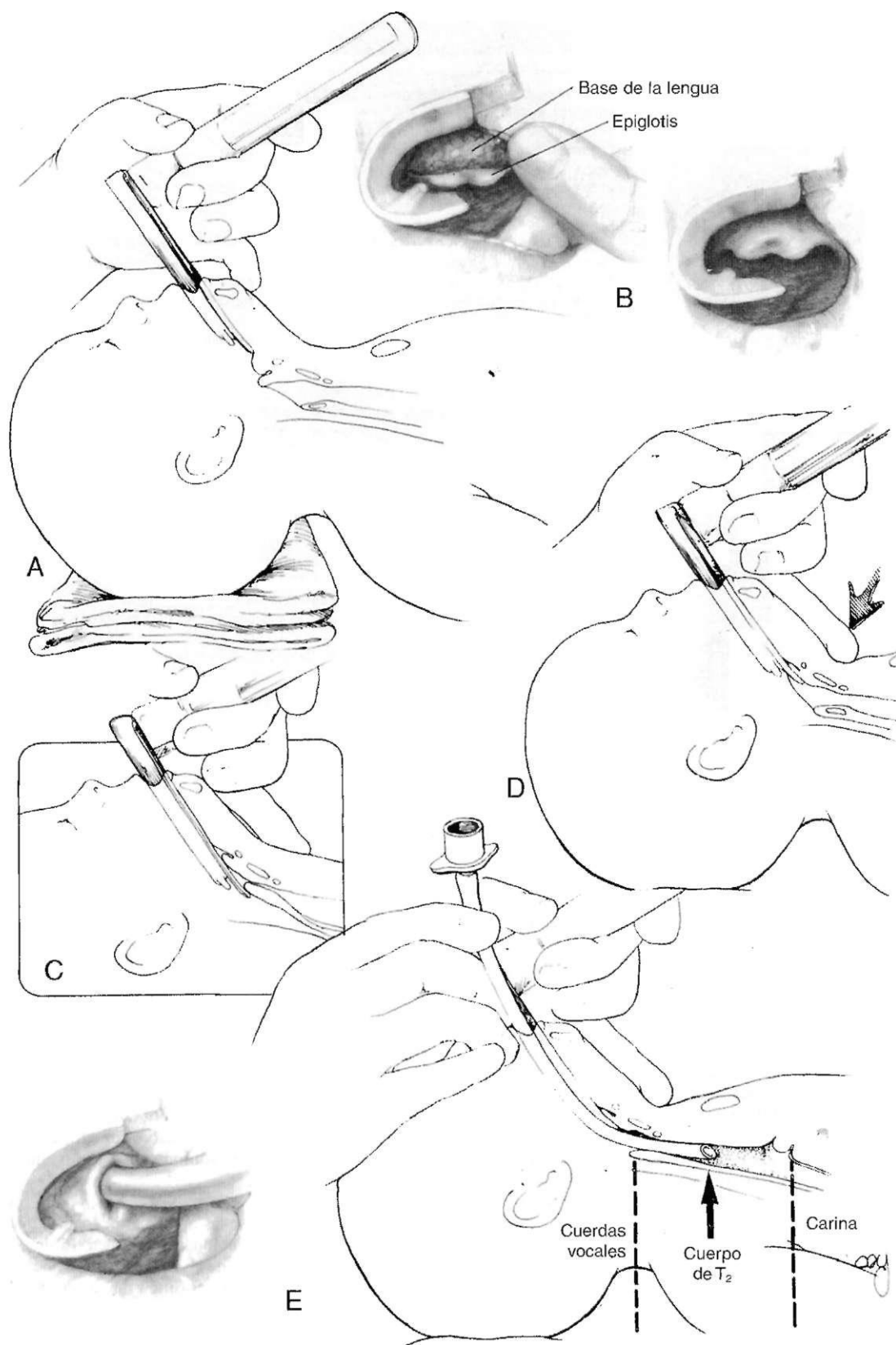


Figura 66-15. Técnica de intubación. (De Fleisher G, Ludwig S: *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1983, pág. 1.250.)

**TABLA 66-7. Secuencia rápida de intubación**

| PASO | PROCEDIMIENTO  | COMENTARIO/EXPLICACIÓN   |
|------|--|--|
| 1    | Breve historia y valoración                                  | Descartar alergias a medicamentos; explorar la anatomía de la vía respiratoria (p. ej., micrognatia, paladar hendido)  |
| 2    | Preparación del equipo, medicaciones, etc.                   | Véase la lista a continuación  |
| 3    | Preoxigenar al paciente                                      | Con mascarilla-ambú, cánula nasal, carpa o con flujo directo   |
| 4    | Premedicar con lidocaína, atropina                           | La lidocaína reduce al mínimo la elevación de la presión intracraneal causada por la intubación y puede aplicarse por vía tópica a la mucosa de la vía respiratoria como anestesia local<br>La atropina es útil para revertir la bradicardia asociada con la manipulación de la vía respiratoria superior y reduce las secreciones de la misma   |
| 5    | Inducción de sedación y analgesia                            | Sedantes:<br><i>Tiopental</i> (2-5 mg/kg): inicio de acción muy rápido; puede causar hipotensión<br><i>Diazepam</i> (0,1 mg/kg): inicio de acción en 2-5 minutos; eliminación en 30-60 minutos o más<br><i>Ketamina</i> (2 mg/kg): inicio de acción en 1-2 minutos; eliminación en 30-40 minutos. Puede causar alucinaciones si se utiliza solo; aumenta la PIC y las constantes vitales, produce secreciones mucosas y broncodilatación<br>Analgésicos:<br><i>Fentanilo</i> (3-10 mg/kg, se puede repetir 3-4 veces. La administración rápida presenta riesgo de respuesta tipo «opresión torácica», sin ventilación eficaz. Los efectos desaparecen en 20-30 minutos<br><i>Morfina</i> : 0,05-0,1 mg/kg/dosis; puede durar 30-60 minutos, puede causar hipotensión en pacientes hipovolémicos<br>Pequeñas dosis de agentes paralizantes no despolarizantes (v. más adelante), con la intención de disminuir los efectos despolarizantes de la succinilcolina, que se administra a continuación<br>La dosis de succinilcolina es de 1-2 mg/kg; inicialmente causa contracción muscular y luego relajación. Esta despolarización puede, sin embargo, incrementar la PIC y la presión arterial. Inicio de la parálisis en 30-40 segundos; duración 5-10 minutos<br>Hay un uso cada vez mayor de pretratamiento con un relajante muscular no despolarizante, en especial rocuronio (1 mg/kg), que tiene un inicio de acción muy rápido y una duración corta. Otros agentes no despolarizantes son el vecuronio y el pancuronio, ambas dosis de 0,1 mg/kg<br>Presión sobre el cartilago cricoides, para ocluir el esófago y prevenir la regurgitación o la aspiración<br>Tubos endotraqueales: seleccionar el tamaño adecuado para la edad y el peso del niño<br>Palas de laringoscopia: variedad de palas de Miller y Macintosh<br>Paciente en supino: cuello extendido moderadamente hasta la posición de «olfateo»<br>Tubo endotraqueal sujeto con esparadrapo a las mejillas y el labio superior o a un parche adhesivo sobre la piel cercana a la boca<br>Verificar la posición del tubo antes de ventilar con presión positiva; si el tubo está en un bronquio, se puede producir un barotrauma |
| 6    | Tratar antes con agentes paralizantes no despolarizantes     |  |
| 7    | Administrar relajantes musculares                            |  |
| 8    | Maniobra de Sellick  |  |
| 9    | Intubación endotraqueal                                      |  |
| 10   | Asegurar el tubo, verificar su posición mediante radiografía |  |
| 11   | Comenzar la ventilación mecánica                             |  |

PIC, Presión intracraneal.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y DESFIBRILACIÓN

Si la ventilación y las compresiones torácicas no restauran la circulación y la respiración espontáneas, puede ser necesario administrar fármacos. Si hay signos electrocardiográficos de un ritmo que podría llevar sangre a los tejidos pero no se palpa pulso, se deben considerar las causas de actividad eléctrica sin pulso (disociación electromecánica), entre las que se incluyen hipotermia, hipoxia, hipovolemia, hiperpotasemia, neumotorax a tensión, taponamiento pericárdico, toxinas y tromboembolia pulmonar (tabla 66-8).

En caso de bradicardia, asistolia, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, el paciente requiere tratamiento farmacológico y, cuando esté indicada, desfibrilación (tablas 66-9 y 66-10; v. figs. 66-1 a 66-4). La adrenalina debería utilizarse inicialmente a la dosis estándar (0,01 mg/kg, que es 0,1 ml/kg de una solución 1:10.000). Si la primera dosis no es eficaz, puede repetirse cada 3 minutos o incrementarse a 0,1-0,2 mg/kg. Varios estudios sugieren que la administración de altas dosis de adrenalina (>10 X la dosis estándar) puede mejorar los resultados, pero otros estudios han demostrado que la adrenalina en dosis altas no es mejor que las dosis estándar o puede asociarse con resultados más adversos. La vasopresina puede también ser eficaz como dosis única (40 U en adultos) después de la epinefrina; no se recomienda su uso en niños menores de 8 años; otros estudios han puesto en duda el valor de la vasopresina frente a la adrenalina o noradrenalina para mantener la presión arterial. La atropina puede resultar eficaz cuando hay actividad eléctrica sin pulso, bradicardia o asistolia. La amiodarona está indicada en pacientes con fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso que no responden a la desfibrilación; la lidocaína y la procainamida son fármacos alternativos como segunda opción. La torsade de pointes puede responder a la administración intravenosa de 25 mg/kg de sulfato de magnesio.

Los líquidos intravenosos o intraóseos deben ser suero salino fisiológico o Ringer lactato sin glucosa para mantener la circulación y evitar

la hiperglucemia, que es un factor pronóstico negativo durante una parada.

**EQUIPAMIENTO Y FÁRMACOS PARA LA REANIMACIÓN.** Un servicio de urgencias o una unidad de cuidados intensivos deben contar con un equipo de reanimación completo cuya presencia y funcionamiento deben revisarse con frecuencia (disponibilidad de catéteres y tubos de tamaños adecuados y pilas cargadas). Los suministros necesarios para una urgencia pediátrica en la consulta o la clínica se tratan en el capítulo 62. Los fármacos necesarios en una unidad de cuidados intensivos pediátrica (UCIP) o en un servicio de urgencias se muestran en la tabla 66-11. Véase la tabla 66-9 para conocer los fármacos que se pueden necesitar de forma urgente en una reanimación. En algunas reanimaciones se presenta la dificultad de establecer un acceso vascular, y un paciente cuyo estado se deteriora con rapidez puede morir sin esa vía si no se le suministra medicación. En tales casos, si se ha aislado la vía respiratoria, pueden administrarse ciertos medicamentos a través del TET.

**ACCESO VENOSO.** Las venas aptas para canalización son numerosas, pero existe una gran variabilidad anatómica. El dorso del pie normalmente tiene una vena grande en la línea media que pasa a través de la articulación del tobillo, pero es difícil mantener un catéter en ella porque la dorsiflexión del pie tiende a hacer que se salga. Se prefiere una segunda vena grande situada en la cara lateral del pie, que discurre en el plano horizontal, por lo general 1-2 cm en dirección dorsal al borde inferior del pie (fig. 66-16). La vena safena interna es accesible en todos los pacientes. Se canaliza justo por delante del maléolo interno y en los lactantes prematuros se puede acceder a ella en la cara interna de la pierna y el muslo.

De las numerosas venas que se encuentran en el dorso de la mano, la mayoría son aptas para su canalización. Los vasos son grandes, a menudo asegurados sobre la superficie plana del dorso de la mano y la canalización se tolera bien. Casi siempre existe una vena grande

**TABLA 66-8. Situaciones potencialmente tratables asociadas con parada cardíaca**

| SITUACIÓN                       | HALLAZGOS CLÍNICOS FRECUENTES  | ACCIONES CORRECTORAS  |
|---------------------------------|--|---|
| Acidosis                        | Acidosis preexistente, diabetes, diarrea, fármacos y tóxicos, reanimación prolongada, enfermedad renal y shock   | Reevaluar la adecuación de la reanimación cardiorrespiratoria, la oxigenación y la ventilación, y confirmar el emplazamiento del tubo endotraqueal<br>Hiperventilar<br>Considerar la administración de bicarbonato intravenoso si el pH <7,20, una vez que se han realizado las acciones citadas  |
| Embolia                         | Paciente hospitalizado, intervención quirúrgica reciente, periparto, factores de riesgo conocidos para tromboembolia venosa, antecedentes de tromboembolia venosa o presentación antes de la parada sugetente de diagnóstico de embolia pulmonar aguda                         | Administrar líquidos; aumentar con vasopresores según necesidades<br>Confirmar el diagnóstico, si es posible; considerar derivación cardiopulmonar inmediata para mantener la viabilidad del paciente<br>Considerar tratamiento definitivo (p. ej., trombolíticos, embolectomía mediante radiología intervencionista o cirugía)   |
| Hiperpotasemia                  | Acidosis metabólica, administración excesiva de potasio, fármacos y tóxicos, ejercicio enérgico, hemólisis, enfermedad renal, rabdomiólisis, síndrome de lisis tumoral y lesiones tisulares clínicamente significativas  | Si se diagnostica o se tiene una sospecha importante de hiperpotasemia, tratar* con todo lo siguiente: cloruro cálcico al 10% (5-10 ml infusión intravenosa lenta; no usar si la hiperpotasemia es secundaria a intoxicación digitalica), glucosa e insulina (50 ml de dextrosa al 50% en agua y 10 unidades de insulina regular intravenosas), bicarbonato sódico (50 mmol por vía intravenosa; más eficaz si hay acidosis metabólica concomitante), y salbutamol (15-20 mg nebulizados o 0,5 mg en infusión intravenosa)  |
| Hipomagnesemia                  | Abuso de alcohol, quemaduras, cetoacidosis diabética, diarrea grave, diuréticos y fármacos (p. ej., cisplatino, ciclosporina, pentamidina)   | Administrar 1-2 g de sulfato de magnesio por vía intravenosa en unos 2 minutos  |
| Hipopotasemia                   | Abuso de alcohol, diabetes, uso de diuréticos, fármacos y tóxicos, pérdidas gastrointestinales importantes, hipomagnesemia   | Si la hipopotasemia es importante (<2,5 mmol de potasio por litro) se acompaña de parada cardiorrespiratoria, iniciar reposición intravenosa urgente (2 mmol/minuto por vía intravenosa hasta 10-15 mmol*); luego reevaluar   |
| Hipotermia                      | Abuso de alcohol, quemaduras, enfermedades del sistema nervioso central, paciente debilitado, ahogamiento, fármacos y tóxicos, enfermedades endocrinas, historia de exposición a sustancias, indigencia, enfermedades dérmicas extensas, enfermedades medulares y traumatismos | Si la hipotermia es grave (temperatura <30 °C), limitar a tres las descargas iniciales para la fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso; iniciar el calentamiento interno activo y el soporte cardiorrespiratorio. No administrar otras medicaciones de reanimación o descargas hasta que la temperatura central sea >30 °C<br>Si la hipotermia es moderada (temperatura entre 30-34 °C) proceder a la reanimación (espaciar las medicaciones a intervalos mayores de los habituales), calentamiento pasivo y activo de las áreas troncales del cuerpo |
| Hipovolemia, hemorragia, anemia | Grandes quemados, diabetes, pérdidas gastrointestinales, hemorragia, diátesis hemorrágica, cáncer, embarazo, shock y traumatismo   | Administrar líquidos<br>Transfundir concentrados de hemáties si hay hemorragia o anemia intensa<br>La toracotomía es adecuada en pacientes con una parada por traumatismo penetrante y el ritmo cardíaco y la duración de la reanimación cardiorrespiratoria antes de la traqueotomía es <10 min  |
| Hipoxia                         | Considerarla en todos los pacientes con parada cardíaca  | Reevaluar la calidad técnica de la reanimación cardiorrespiratoria, la oxigenación y la ventilación; confirmar el emplazamiento del tubo endotraqueal   |
| Intoxicación                    | Abuso de alcohol, presentación metabólica o de comportamiento extraño o desconcertante, síndrome toxicológico clásico, exposición laboral o industrial y enfermedad psiquiátrica   | Consultar a toxicología para consejos urgentes sobre reanimación y tratamiento definitivo, incluidos los antídotos adecuados<br>Los esfuerzos de reanimación prolongados pueden ser adecuados; se debe considerar la derivación cardiopulmonar inmediata, si está disponible  |
| Neumotorax a tensión            | Colocación de catéter central, ventilación mecánica, enfermedad pulmonar (incluidos asma, EPOC y neumonía necrosante), toracocentesis y traumatismo  | Descompresión con aguja, seguida por inserción de tubo de tórax   |
| Taponamiento cardíaco           | Diátesis hemorrágica, cáncer, pericarditis, traumatismo, tras cirugía cardíaca y tras infarto de miocardio   | Administrar líquidos; realizar un ecocardiograma a la cabecera del enfermo, si es posible<br>Realizar pericardiocentesis. Intervención quirúrgica inmediata si la pericardiocentesis no es útil pero se sabe o se sospecha la existencia de taponamiento cardíaco   |

\* Dosis de adulto. Ajustar a la talla del niño. Véase la tabla 66-9.

De Eisenberg MS, Mengert T J: Cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 2001; 344:1.304-1.313.

**TABLA 66-9. Medicación para tratar la parada cardíaca y las arritmias sintomáticas**

| FARMACO               | DOSIS (PEDIÁTRICA)   | COMENTARIOS   |
|-----------------------|--|---|
| Adenosina             | 0,1 mg/kg (máx. 6 mg)<br>Repetir dosis: 0,2 mg/kg  | Monitorización ECG<br>Bolo rápido i.v./i.o.   |
| Adrenalina            | 0,01 mg/kg (0,1 ml/kg 1:10.000) i.v./i.o.<br>0,1 mg/kg (0,1 ml/kg 1:1.000) te*<br>Dosis máxima: 1 mg i.v./i.o.; 10 mg te                             | Puede repetirse cada 3-5 min  |
| Amiodarona            | 5 mg/kg i.v./i.o.; repetir hasta 15 mg/kg<br>Máximo 300 mg   | Monitorización ECG y presión arterial<br>Ajustar la velocidad de administración a la urgencia (más lento cuando hay ritmo de perfusión)<br>Precaución cuando se administra con otros fármacos que prolongan el QT (consultar experto) |
| Atropina              | 0,02 mg/kg i.v./i.o.<br>0,03 mg/kg te*<br>Se puede repetir una vez<br>Dosis mínima: 0,1 mg<br>Dosis única mínima:<br>Niño 0,5 mg<br>Adolescente 1 mg | Dosis mayores en caso de intoxicación por organofosforados  |
| Bicarbonato sódico    | 1 mEq/kg/dosis i.v./i.o. lentamente  | Tras ventilación adecuada   |
| Cloruro cálcico (10%) | 20 mg/kg i.v./i.o. (0,2 ml/kg)   | Lentamente<br>Dosis de adulto: 5-10 ml  |
| Glucosa               | 0,5-1 l i.v./i.o.  | Glucosa al 10%: 5-10 ml/kg<br>Glucosa al 25%: 2-4 ml/kg<br>Glucosa al 50%: 1-2 ml/kg  |
| Lidocaína             | Bolo 1 mg/kg i.v./i.o.<br>Dosis máxima: 100 mg<br>Infusión: 20-50 µg/kg/min<br>te*: 2-3 mg   |   |
| Naloxona              | <5 años o <20 kg: 0,1 mg/kg i.v./i.o./te*<br>>5 años o >20 kg: 2,0 mg i.v./i.o./te*  | Dosis menores para revertir la depresión respiratoria asociada con el uso terapéutico de opiáceos (1-15 µg/kg)  |
| Procainamida          | 15 mg/kg i.v./i.o. en 30-60 min<br>Dosis de adulto: 20 mg/min infusión i.v. hasta una dosis máxima total de 17 mg/kg                                 | Monitorización ECG y presión arterial<br>Precaución cuando se administra con otros fármacos que prolongan el QT (consultar la consulta al experto)  |
| Sulfato magnésico     | 25-50 mg/kg i.v./i.o. en 10-20 min; más rápido en torsades<br>Dosis máxima: 2 g  |   |

\*Perfundir con 5 ml de suero salino fisiológico y seguir con 5 ventilaciones.

De American Heart Association: Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005; 112:1V-167-IV-187.

ECG, Electrocardiograma; Lo., intraóseo; i.v., intravenoso; te, tubo endotraqueal.



TABLA 66-10. Fármacos para mantener el gasto cardíaco y para la estabilización post-reanimación

| FÁRMACO              | INTERVALO DE LA DOSIS  | COMENTARIOS   |
|----------------------|--|---|
| Inamrinona           | 0,75-1 mg/kg i.v./i.o. en 5 min; puede repetirse 2 veces; después 2-20 pg/kg/min | Inodilatador  |
| Dobutamina           | 2-20 pg/kg/min i.v./i.o.   | Inótropo, vasodilatador   |
| Dopamina             | 2-20 [pg/kg/min i.v./i.o. en dosis bajas; vasopresor en dosis mayores            | Inótropo, cronótropo y vasodilatador esplácnico                                 |
| Adrenalina           | 0,1-1 pg/kg/min i.v./i.o.  | Inótropo, cronótropo, vasodilatador en bajas dosis; vasopresor en dosis mayores |
| Milrinona            | 50-75 pg/kg/min i.v./i.o. en 10-60 min; después 0,5-0,75 pg/kg/min               | Inodilatador  |
| Noradrenalina        | 0,1-2 pg/kg/min  | Inótropo, vasopresor  |
| Nitroprusiato sódico | 1-8 pg/kg/min  | Vasodilatador; preparar sólo con glucosa al 5%                                  |

•Fórmula alternativa para calcular una infusión: velocidad de infusión (ml/h) = [peso (kg) x dosis (pg/kg/min) x 60 (min/h)] /concentración (pg/ml)  
De American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005; 112:IV-167-IV-187.  
Lo., intraóseo; IV, intravenoso.

situada en el espacio comprendido entre los dedos 4.º y 5.º, alrededor de 1 cm proximal a las articulaciones metacarpofalángicas. La vena cefálica se suele canalizar a la altura de la muñeca, a lo largo del antebrazo o en el codo (fig. 66-17). La vena mediana del antebrazo es también apta porque está situada a lo largo de la superficie plana del antebrazo. La vena basilíca tiende a deslizarse cuando se intenta canalizar.

Se pueden obtener muestras de sangre de las venas yugulares externa e interna o, en neonatos, de varias venas epicraneales. Las dos venas yugulares son también localizaciones posibles para los catéteres permanentes (fig. 66-18). Las venas epicraneales más destacables son la temporal superficial (inmediatamente anterior al oído) y la auricular posterior (justo por detrás del oído).

Las venas más profundas y grandes son muy valiosas porque proporcionan un acceso fiable para administrar medicación, soluciones nutricionales y obtener muestras de sangre. Pueden alcanzarse mediante canalización percutánea o por exposición quirúrgica. Para canalizar la vena femoral, una vez que la piel está limpia, se inserta una aguja a unos 0,5 cm en sentido medial a la zona donde se palpa el pulso de la arteria femoral (o, si éste no se palpa, unos dos tercios de la distancia desde la espina anterosuperior hasta la tuberosidad pubiana) (fig. 66-19). Se mantiene una ligera presión aspirativa sobre el émbolo de una jeringa conectada, para facilitar el flujo de sangre hacia la jeringa una vez que se ha pinchado el vaso. Después de localizar el vaso, se introduce a través de la aguja una guía hacia el interior de la luz del vaso, se retira la aguja y se introduce el catéter a través de la guía en el vaso (técnica de Seldinger). En lactantes pequeños, la vena está a no más de 0,5-1 cm bajo la superficie, así que la punción de la aguja debe hacerse en ángulo agudo. En adolescentes mayores o en pacientes muy obesos, es posible que se deba colocar la aguja casi perpendicular a la piel. En cualquier caso, una vez que se ha alcanzado la vena hay que poner la aguja horizontal antes de hacerla avanzar por la vena. Para acceder a las venas subclavia y yugular interna se utilizan técnicas de canalización similares, pero con algunas diferencias. Implican riesgo de neumotorax y hemorragia. A causa de su proximidad al nervio mediano no suele recomendarse la canalización de la vena braquial.

**TABLA 66-11. Material necesario en los cuidados intensivos pediátricos/servicio de urgencias**

Carro de almacenaje para equipo/materiales

Monitor-desfibrilador/ECG portátil

Bombona de oxígeno

Equipo de vía respiratoria:

- Mango de laringoscopio con pilas
- Surtido de palas: Miller 0,1, 2, 3 y Macintosh 2, 3
- Surtido amplio de tubos endotraqueales, con y sin balón, con fiadores
- Cánulas nasales y orales
- Bolsas de reanimación autohinchables
- Bolsas de anestesia con adaptador para el oxígeno

Equipo de succión, que incluya palas para lengua, punta de aspiración de Yankauer, varias sondas

Distintas sondas nasogástricas

Espadrapo, esponjas, adaptadores l.v., conectares en T, llaves de paso

Mascarillas para ventilación con ambú, varios tamaños

Sistema de Mapleson con distintos tamaños de bolsa

Equipo cardíaco:

- Tabla para RCP
- Agujas i.v., palomilla, intraóseas
- Equipo para la medida de la presión arterial
- Varias unidades de dosis de adrenalina, bicarbonato, cloruro calcico, lidocaina, naloxona, glucosado al 25%

Líquidos y medicación i.v.:

- Distintos cristaloideos y coloides
- Bandeja completa de equipo i.v.: catéteres, alcohol, agujas, esparadrapo, torniquetes, tablas para el brazo
- Bandeja de venotomía
- Bandeja de catéter umbilical
- Bandeja de traqueotomía
- Bandeja de tubo de tórax
- Bomba Pleurovac
- Bandeja de cirugía cardíaca con tórax abierto (si la unidad atiende postoperados cardíacos)
- Bandeja de monitorización de PIC
- Bandeja de cirugía menor
- Equipo de pantalones militares antishock (MAST)
- Compresas calientes, bolsas de arena

Equipo de monitorización: pulsioxímetro, ECG, CO, telespirotorio, presión arterial

ECG, electrocardiograma; i.v., intravenoso; PIC, presión Intracraneal.

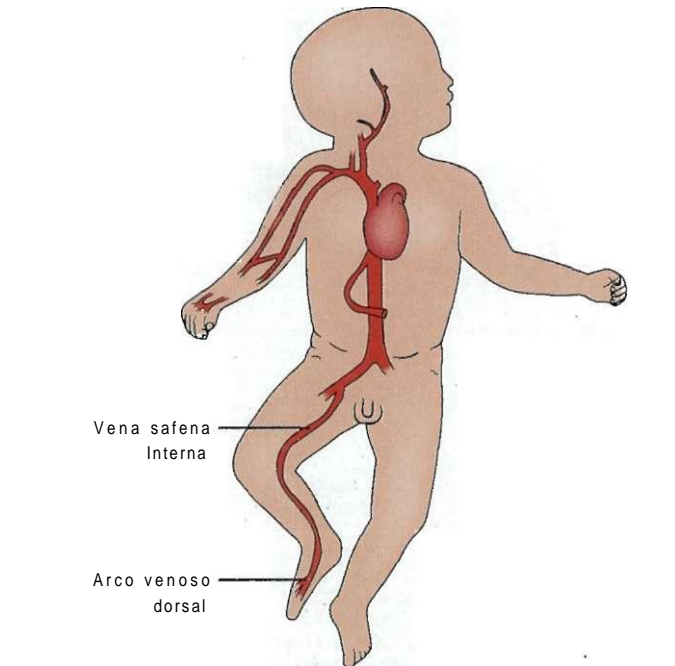


Figura 66-16. Venas de la extremidad inferior. (De Roberts JR, Hedges JR (eds.) *Clinical Procedures in Emergency Medicine*, 4.ª ed. Filadelfia, Saunders, 2004.)

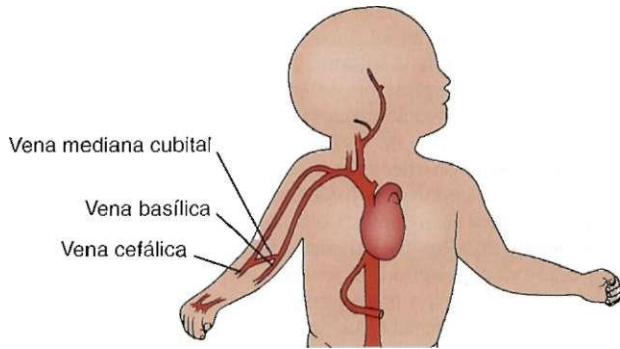


Figura 66-17. Venas de la extremidad superior. (De Roberts JR, Hedges JR [eds.]: *Clinical Procedures in Emergency Medicine*, 4.ª ed. Filadelfia, Saunders, 2004.)

El uso de un **dispositivo ecográfico portátil** puede ser de gran ayuda para localizar y canalizar las venas, especialmente en las del cuello y de la ingle. Este dispositivo proporciona una imagen del vaso que se está canalizando e incluso una confirmación visual directa de la localización de la vena objetivo y la entrada de la aguja en ella. Si este dispositivo es usado por una persona con habilidad se puede mejorar la eficacia de la colocación de catéteres y minimizar el estrés y el malestar del paciente.

**COLOCACIÓN DE UNA VÍA INTRAÓSEA.** Las agujas intraóseas son agujas rígidas especiales para perforar que recuerdan a las agujas de Jamshidi para la aspiración de médula ósea. Las recomendaciones actuales insisten en el uso de la canalización intraósea en los pacientes en los que el acceso intravenoso es difícil o inaccesible, incluso en niños mayores. Si el acceso venoso no es disponible en una situación de parada en 1 minuto, se debe colocar una vía intraósea en la zona tibial anterior (con cuidado de no atravesar el cartílago de crecimiento). La aguja debe penetrar la capa anterior del hueso compacto y su punta se avanza hacia el interior esponjoso del hueso. A través de esta vía se puede administrar la mayoría de los fármacos, productos sanguíneos y líqui-

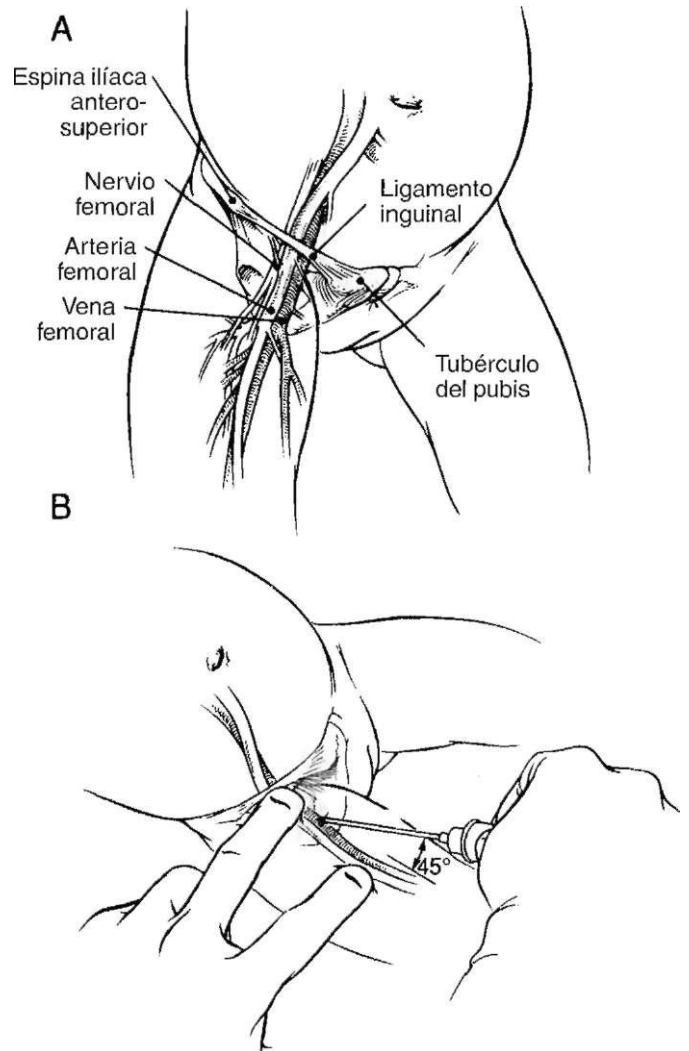


Figura 66-19. Vena femoral: (A) anatomía y (B) técnica de canalización. (De American Heart Association: *Pediatric Advanced Life Support Student C.D.* © 2006, American Heart Association, Inc. Reproducida con autorización.)

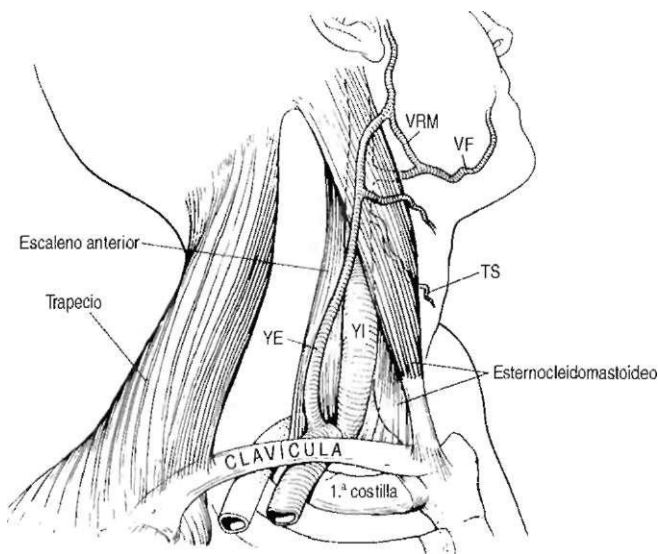


Figura 66-18. Venas yugulares externa e interna. TS, Vena tiroidea superior; VF, vena facial; VRM, vena retromandibular; YE, vena yugular externa; YI, vena yugular interna, las dos cabezas del esternocleidomastoideo están señaladas con líneas. (De Mathers LW, Smith DW, Frankel E: *Anatomic considerations in placement of central venous catheters*. *Clin Anal* 1992;5:89. Reimpresión con autorización de Wilcy-Liss.)

dos, incluidas la mayoría de los que se necesitan en las reanimaciones de urgencia. Una vez el paciente ha recibido el tratamiento farmacológico y los líquidos iniciales a través de la vía intraósea, debe intentarse obtener un acceso venoso central más convencional y quitar la vía intraósea lo antes posible, para minimizar el riesgo para el hueso. Dado que estas agujas a menudo se introducen de modo apresurado, habría que considerar la cobertura antibiótica empírica una vez que se haya colocado y el paciente esté estabilizado.

**ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS A TRAVÉS DEL TUBO ENDOTRAQUEAL.** La administración de ciertos fármacos también es posible a través del TET, entre los que son más eficaces la lidocaína, la atropina, la naloxona y la adrenalina. Esta última debe administrarse a una dosis 10 veces mayor que la intravenosa.

**ACCESO ARTERIAL.** La inserción de catéteres arteriales debe ser objeto de especial atención porque pueden comprometer la perfusión tisular y producir una hemorragia importante si el catéter se sale. En la mayoría de los casos, el niño debe estar en la UCIP. Hay que monitorizar la perfusión distal al catéter (calor, relleno capilar, edema). Habitualmente, hay que heparinizar el catéter (0,5-1 U/ml) para reducir al mínimo la coagulación. La arteria radial discurre por el lado externo de la cara anterior de la muñeca, justo por dentro de la apófisis estiloides del radio. Cuando se canaliza este vaso en el pliegue de la mu-

ñeca o más allá, se está pinchando la rama superficial de la arteria radial. La arteria cubital se utiliza con mucha menos frecuencia que la radial. A unos 2-3 cm por encima de la muñeca se acerca a la superficie, en posición lateral al tendón del flexor cubital del carpo. Aunque es más grande que la arteria radial, su proximidad al nervio cubital puede suponer un riesgo adicional.

En ocasiones puede faltar una arteria cubital o radial o ser muy pequeña, y la canalización del vaso cubital o radial de tamaño normal puede comprometer la perfusión sanguínea de la mano. La **prueba de Allen** se usa para identificar esta posibilidad y consiste en la compresión simultánea de las arterias radial y cubital, al tiempo que el paciente cierra el puño con fuerza varias veces (para hacer palidecer la palma de la mano al impulsar la sangre venosa hacia el antebrazo), y la posterior liberación de la presión de uno de los vasos para observar la rapidez y calidad con que la mano recupera su coloración normal. La prueba se repite después con la liberación de la presión sobre el otro vaso. Si en ambos casos la mano recupera con rapidez su color rosado, se puede mantener una perfusión adecuada con sólo 1 de las 2 arterias principales intactas, e incluso si la arteria canalizada se bloquee (cosa muy rara) la mano aún estaría bien perfundida.

La arteria braquial es fácilmente palpable entre los músculos bíceps y braquial, en la cara interna del brazo, justo por encima del codo. El nervio mediano se sitúa inmediatamente por dentro y puede incluso discurrir superficial a la arteria. Como la canalización de esta arteria puede comprometer el flujo sanguíneo hacia las porciones distales de la extremidad, sólo se deben usar catéteres pequeños (calibre 22 o menor) que se sitúan distalmente a la salida de la arteria braquial profunda. La proximidad de la arteria braquial al nervio mediano también supone un riesgo adicional para uno de los nervios más importantes del miembro superior. Las referencias anatómicas y la técnica para la canalización o la obtención de muestras de sangre a partir de la arteria femoral son idénticas a las de la vena femoral (v. fig. 66-19). La arteria dorsal del pie se encuentra situada en el dorso del pie entre los tendones del tibial anterior y el extensor largo del pulgar, y suele ser palpable. Sin embargo, para su canalización es necesario inmovilizar el pie para reducir al mínimo el riesgo de que se salga el catéter con los movimientos de flexión y extensión del tobillo. La canalización de la arteria tibial posterior a su paso por detrás del maléolo medial es otra alternativa útil, en especial en recién nacidos y lactantes.

**TORACOCENTESIS Y COLOCACIÓN DE UN TUBO DE TÓRAX.** Véanse los capítulos 71 y 409. La toracocentesis es la colocación de una aguja o catéter (tubo de tórax) en el espacio pleural para evacuar líquido, sangre o aire. La mayoría de las inserciones se realiza en uno de los espacios intercostales entre las costillas 4.<sup>a</sup> y 9.<sup>a</sup>, a lo largo de la línea medioclavicular en la pared anterior del tórax (en adolescentes y adultos) o en el plano de la línea medioaxilar. Después de proporcionar la anestesia/sedación sistémica y local adecuada, se realiza una incisión en la piel y mediante técnicas de disección roma se realiza una disección por planos de la pared torácica. La aguja (y después el tubo) al entrar al espacio pleural debe hacerlo atravesando el espacio intercostal sobre el borde superior de la costilla inferior, dado que a lo largo del borde inferior hay vasos mayores. En una situación ideal, el tubo de tórax debe colocarse en posición anterior en el espacio pleural para el aire y en posición posterior para la acumulación de líquidos. La penetración final de las membranas intercostales para entrar en el espacio intercostal a veces requiere una fuerza considerable, y el instrumento (por lo general una pinza hemostática) que se inserta en la cavidad pleural debe sujetarse de manera que no haya peligro de que penetre de modo incontrolado demasiado profundamente en el mediastino, lo que podría producir contusión pulmonar o cardíaca. Una vez que se ha insertado el tubo hay que asegurarlo firmemente a la pared torácica y conectarlo a un sistema de succión (una cámara de aspiración con columna de agua conectada a un sistema de aspiración mural) a una presión de 15-20 cmH<sub>2</sub>O. Se debe realizar una radiografía para verificar la correcta colocación del tubo de tórax y la evacuación del espacio pleural.

**PERICARDIOCENTESIS.** Cuando se acumula líquido, sangre o aire en el saco pericárdico, existe el peligro de que se comprima el corazón y no sea capaz de llenarse y vaciarse con volúmenes sanguíneos norma-

les, ocasionando una disminución del gasto cardíaco. Los signos cardinales de este derrame pericárdico restrictivo son taquicardia, hipotensión y disminución de la saturación de oxígeno. La pericardiocentesis consiste en la aspiración del saco pericárdico mediante una aguja, con o sin confirmación ecográfica de la ubicación de la misma y del uso de un electrodo de registro acoplado. Una vez colocado el paciente en la posición adecuada, se realiza una limpieza estéril del área alrededor de la apófisis xifoides, se seda/analgesia al enfermo y se comienza la pericardiocentesis con una pequeña incisión en la piel justo por debajo de la apófisis xifoides. Se utiliza una aguja de calibre 20-22 y 6,25 cm de longitud. El extremo proximal de la aguja se conecta a una llave de paso y a una jeringa, se introduce a través de la incisión y se coloca de manera que apunte hacia el espacio entre el pezón izquierdo y el extremo medial de la clavícula. Una vez que la aguja ha atravesado la piel, se debe colocar en posición horizontal con respecto a la pared torácica, para que la penetración no sea demasiado profunda (en niños mayores o en adultos, el ángulo deber ser más pronunciado). Durante la introducción se debe realizar aspiración constante con la jeringa con una presión suave, de modo que cuando la aguja llegue al espacio pericárdico se obtendrá un flujo de gas o líquido. Una vez que termina el procedimiento, se debe colocar un apósito estéril sobre la incisión de la piel y realizar una radiografía de tórax para descartar cualquier complicación.

## LA FAMILIA Y LAS REANIMACIONES PEDIÁTRICAS

Algunos miembros de la familia desean estar presentes durante la reanimación y no responden bien a los intentos de dejarlos fuera. El paciente gravemente enfermo es la prioridad mayor, pero para muchos padres y miembros de la familia, su presencia en el momento de la reanimación, incluso cuando no hay nada que hacer, revierte una gran importancia para ellos. No se han desarrollado directrices universales para estas situaciones, aunque la mayor parte de los centros permiten la presencia de algunos familiares. El miedo a que los miembros de la familia pierdan la compostura y necesiten apoyo, desviando la atención centrada en el paciente, puede vencerse si un miembro del equipo explica los hechos a medida que van produciéndose y responde a las preguntas. Aunque sigue siendo un tema de protocolos y práctica de gran controversia, nuestra experiencia ha sido que la presencia de miembros de la familia durante la reanimación, si se ha solicitado, puede ayudar a la familia a largo plazo a aceptar los resultados de la reanimación y a comprender todos los esfuerzos realizados para salvar la vida de su hijo.

## CUIDADOS TRAS LA REANIMACIÓN

Cuando la reanimación tiene éxito, se suelen requerir cuidados continuados en la UCIP para atender el posible síndrome de disfunción multiorgánica tras la isquemia y la necesidad continuada de soporte cardíaco inotrópico. Se debe evitar la aparición de **hiperglucemia** e **hipertermia**. Es imperativo realizar una observación continua para detectar el deterioro neurológico inmediato y las secuelas permanentes del desarrollo neurológico a largo plazo.

Cuando la reanimación falla y el paciente fallece, la atención naturalmente se centra en el consuelo a la familia. Los miembros del equipo médico también necesitan tiempo para asimilar los hechos y comprender cómo y por qué sus esfuerzos no tuvieron éxito. El miembro del equipo más veterano debe reconocer y agradecer la labor de los que han intervenido en la reanimación y transmitir a la familia una descripción detallada de lo que ha sucedido. Cada vez más a menudo las familias están presentes en la reanimación y pueden necesitar un tipo especial de «información» para ayudarles a aceptar lo que acaban de presenciar. Cuando sea adecuado, hay que asegurar a las familias que cualquier otro dato del que se disponga lo antes posible después de una muerte (p. ej., resultados de la autopsia) se les comunicará si es su deseo. Por último, alguien del equipo debe ocuparse de los trámites legales y los procedimientos relacionados con una muerte, como la notificación al juez y el contacto con el banco de órganos y tejidos, y las medidas a tomar con los restos mortales en función de las leyes locales, los deseos de la familia y las costumbres.

- American Heart Association: 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (FCC) of pediatric and neonatal patients: pediatric advanced life support. *Pediatrics* 2006;117:e1005-cl004-1028.
- American Heart Association: 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: pediatric basic life support. *Pediatrics* 2006;117:c989-el004.
- Burns JP, Rushton CH: End-of-life care in the pediatric intensive care unit: Research review and recommendations. *Crit. Care Clin* 2004;20:467-485.
- Cummins RO, Elazinski MF: The most important changes in the international EED and CPR Guidelines 2000. *Circulation* 2000;102:1371-1376.
- Finsen MS, Mengert TJ: Cardiac resuscitation. *N Engl J Med* 2001;344:1304-1313.
- Hallstrom A, Cobb L, Johnson E, et al: Cardiopulmonary resuscitation by chest compression alone or with mouth-to-mouth ventilation. *N Engl J Med* 2000;342:1546-1553.
- Janakiraman L: Pediatric Advanced Life Support (PALS): The current guidelines. *Indian J Pediatr* 2003;70(Suppl 1):S34-S38.
- Kern K, Halperin HR, Field J: New guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. *JAMA* 2001;285:1267-1269.
- Kochanek MK, Clark RS, Ruppel RA, et al: Cerebral resuscitation after traumatic brain injury and cardiopulmonary arrest in infants and children in the new millennium. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:661-681.
- Eockey AS, Nolan JP: Cardiopulmonary resuscitation in adults. *BMJ* 2001;323:819-820.
- Masutani S, Senzaki H, Ishido H, et al: Vasopressin in the treatment of vasodilatory shock in children. *Pediatr Int* 2005;47:132-136.
- Nadkarni VM, Iarkin GE, Peberdy MA, et al: First documented rhythm and clinical outcome from in-hospital cardiac arrest among children and adults. *JAMA* 2006;295:50-57.
- Parfitt A: Resuscitation guidelines. *Lancet* 2006;367:282-284.
- Perondi MB, Reis AG, Paiva FE, et al: A comparison of high-dose and standard-dose epinephrine in children with cardiac arrest. *N Engl J Med* 2004;350:1708-1709.
- Reis AG, Nadkarni V, Perondi MB, et al: A prospective investigation into the epidemiology of in hospital pediatric cardiopulmonary resuscitation using international Utstein reporting style. *Pediatrics* 2002;109:200-209.
- Samson RA, Nadkarni VM, Meancy PA, et al: Outcomes of in-hospital ventricular fibrillation in children. *N Engl J Med* 2006;354:2328-2339.
- Sorrenino A: Update on pediatric resuscitation drugs: High dose, low dose, or no dose at all. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:223-226.
- Tsai E: Should family members be present during cardiopulmonary resuscitation? *N Engl J Med* 2002;346:1019-1021.

## Capítulo 67 ■ Urgencias y estabilización neurológica

Lorry R. Frankel

### Capítulo 67 Urgencias y estabilización neurológica

El deterioro neurológico agudo en niños puede ser una situación potencialmente mortal con numerosas causas y algunas presentaciones clínicas típicas (coma, convulsiones, debilidad, nivel de conciencia alterado). El médico debe actuar para estabilizar al niño con una enfermedad neurológica en evolución, revertir el proceso y evitar lesiones neurológicas permanentes posteriores. El episodio inicial produce en el cerebro la **lesión primaria** que da lugar a los síntomas y signos típicos. Si no se detectan los episodios iniciales, el niño puede correr un riesgo importante de desarrollar una lesión posterior conocida como **lesión secundaria**. Se asocia hipotensión sistémica, insuficiencia respiratoria e hipoxia, además de herniación progresiva del cerebro o del tronco encefálico que tiene como consecuencia el desarrollo de edema cerebral o hemorragia intracraneal, que si no se detectan y tratan empeoran el pronóstico del niño.

La conservación de la función neurológica global, la prevención del edema cerebral secundario y la optimización de la regeneración son objetivos para la estabilización y el cuidado continuo del niño. Algunos de los puntos importantes que el médico debe tener en cuenta son:

pueden causar una disfunción permanente y apoyar al niño con medidas que optimicen la vuelta a la normalidad. Las causas más frecuentes de disfunción neurológica aguda global en niños son el traumatismo craneoencefálico, la hipoxia-isquemia, la infección del sistema nervioso central (SNC) y las encefalopatías por metabolitos endógenos o toxinas exógenas. El estatus epiléptico idiopático puede causar también una encefalopatía moderada o grave. La disfunción neurológica global asociada a signos focales puede ser una presentación tardía de un tumor o absceso del SNC.

Las manifestaciones de un cuadro neurológico agudo o en evolución pueden producir hallazgos focales o generalizados. El coma, el estupor y el letargo son hallazgos más generales sugerentes de un proceso progresivo con implicaciones cerebrales globales. Los hallazgos focales pueden reflejar un proceso mejor definido localizado en una parte del cerebro. El **coma** hace referencia a un estado en el que el paciente es incapaz de despertarse o responder a estímulos dañinos y está desconectado del entorno. El **estupor** se puede confundir con el sueño normal, pero el niño puede despertarse con un estímulo doloroso. El **letargo** es un dato más subjetivo y se usa para indicar somnolencia o descenso del estado de alerta. Estos pacientes pueden estar confusos pero son capaces de comunicarse. Dado que estos términos a menudo los usan distintos médicos con significados diferentes, es mejor documentar los hallazgos físicos y usar un sistema de puntuación cuantitativa, como la Escala del Coma de Glasgow (GCS). Esta puntuación puede ajustarse a la edad (v. tabla 66-5).

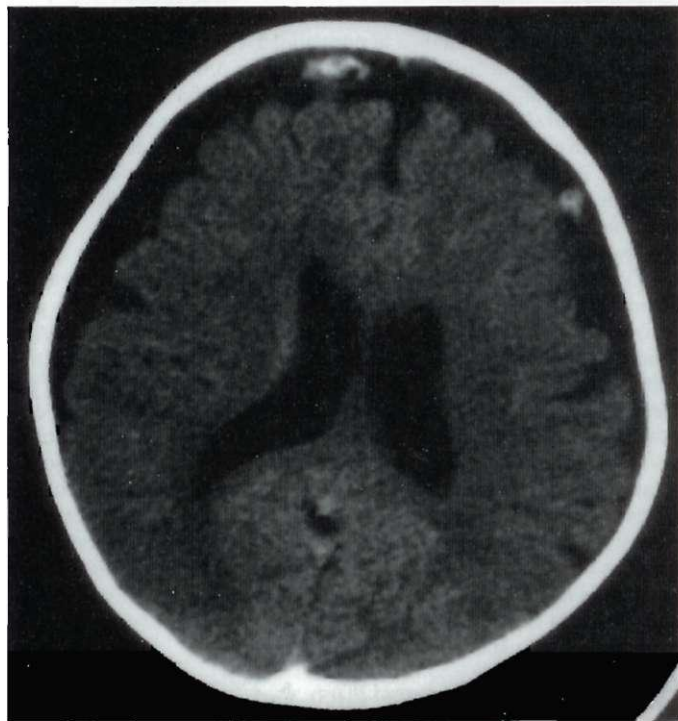
**TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO.** La lesión cerebral traumática abarca la lesión primaria causada por una disrupción mecánica directa del tejido cerebral y las posteriores lesiones secundarias derivadas de los distintos trastornos cerebrales y sistémicos agravados por distintos acontecimientos durante el periodo postraumático. La lesión cerebral traumática en niños es diferente a la de los adultos debido a la fisiopatología única del niño y a las características epidemiológicas de la lesión pediátrica. Las causas de lesión cerebral traumática en niños se pueden dividir en las asociadas a maltrato infantil, las lesiones por contacto y las causadas por la inercia.

El **traumatismo no accidental, o maltrato infantil**, produce una lesión cerebral primaria debida a fuerzas repetidas de aceleración y desaceleración que acompañan a las sacudidas (de ahí el término del *bebé sacudido*; v. cap. 36). Las lesiones mantenidas pueden ser compatibles con lesión hipóxica secundaria a lesión del tronco encefálico y la médula o a los efectos directos de la fuerza del traumatismo. Las víctimas de maltrato infantil pueden no tener signos externos de traumatismos (contusiones, fracturas). En su lugar, pueden presentar cambios en el nivel de conciencia (letargo, irritabilidad), falta de apetito, apnea o convulsiones. Si se sospecha un traumatismo no accidental, el médico debe realizar una TC craneal para evaluar lesiones agudas y subagudas como hematomas o hemorragias subdural y epidural, hemorragias petequiales intracraneales, fracturas de cráneo, edema cerebral, atrofia y/o hidrocefalia (figs. 67-1 a 67-4).

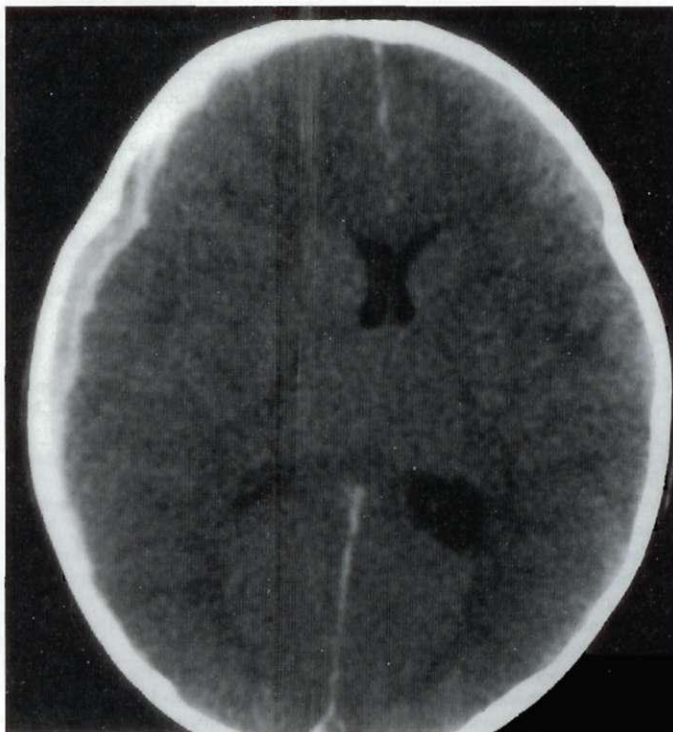
Las **lesiones por contacto** ocurren cuando un objeto golpea la cabeza. La fuerza generada por el impacto puede tener como consecuencias una fractura craneal (deprimida o lineal), una contusión cerebral (tanto por golpe como por contragolpe), o una hemorragia intracraneal (hematoma epidural, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea o hematoma intracerebral profundo). En lesiones por contacto graves pueden presentarse todos estos signos. Aquellos con hemorragias intraparenquimatosas e intraventriculares graves tienen peor pronóstico. Además, se puede desarrollar un edema cerebral difuso, que no siempre es evidente y no siempre se relaciona con la gravedad del traumatismo (figs. 67-5 a 67-7).

Las **lesiones por inercia** suelen producirse por fuerzas de aceleración-desaceleración rápidas. Este mecanismo es consecuencia del movimiento de las estructuras intracraneales dentro de la bóveda craneal, lo que puede producir lesiones microscópicas graves en los axones que dan lugar a una **lesión axonal difusa (LAD)**. Las lesiones por inercia pueden suceder de modo aislado o asociadas a lesiones por contacto. La importancia clínica de la LAD depende de su extensión y localización en el cerebro; si se produce en el tronco del encéfalo puede tener consecuencias más graves que la de otras localizaciones (figs. 67-8 a 67-10).

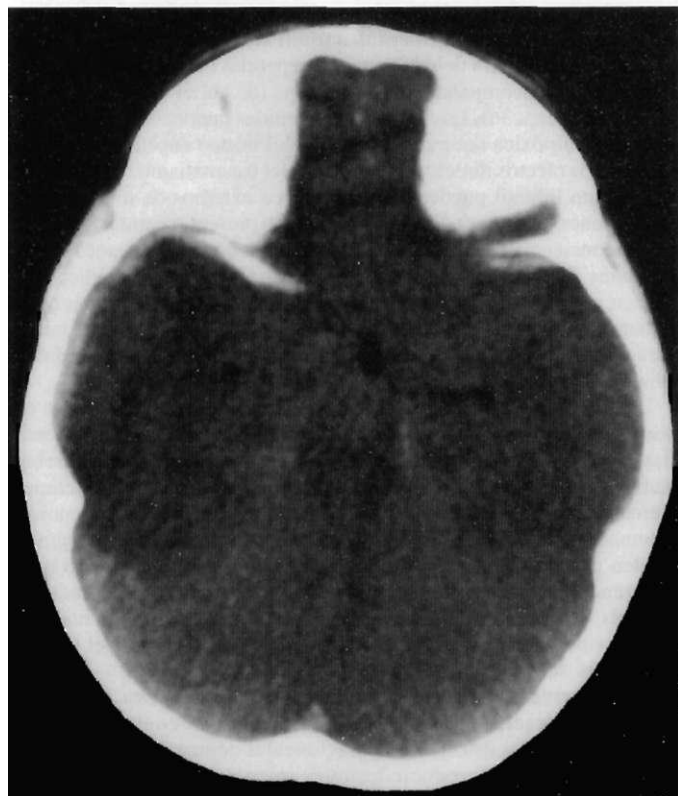




**Figura 67-1.** Traumatismo no accidental en un lactante. Observe los acúmulos de líquido subdural, la dilatación de los ventrículos y la sangre.



**Figura 67-2.** Traumatismo no accidental con acúmulo subdural de líquido y desviación de la línea media.



**Figura 67-3.** Traumatismo no accidental con edema cerebral masivo, pérdida de la diferenciación de la sustancia gris-blanca, pérdida del sistema ventricular y probable hernia del tronco del encéfalo.



**Figura 67-4.** Traumatismo no accidental con grandes hematomas intraventricular intracerebral y subdural, con pérdida de la diferenciación de la sustancia gris-blan





Figura 67-5. Lesión craneoencefálica por contacto: fractura del cráneo como remirado de un parto traumático con fórceps. Se observa encefalitis.

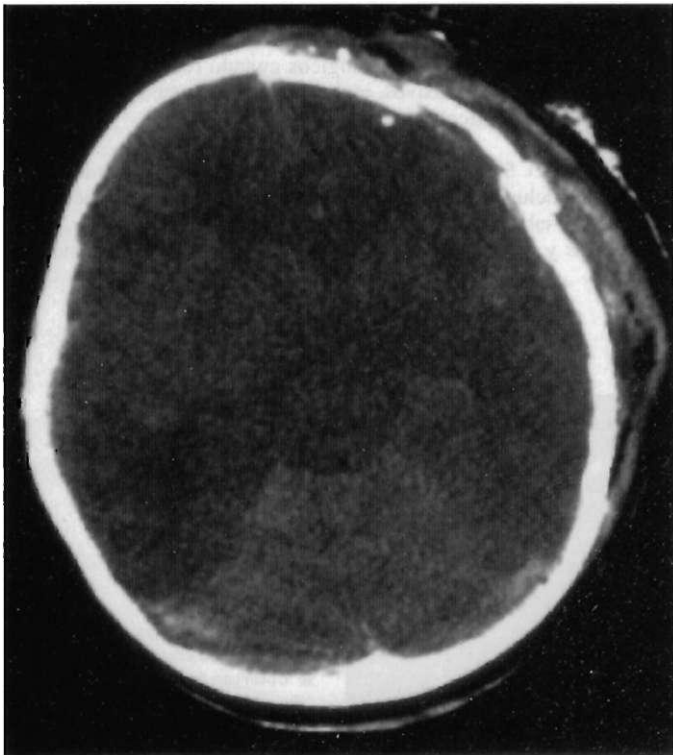


Figura 67-6. Lesión craneoencefálica por contacto con edema cerebral maligno (hiperemia), un patrón común en las lesiones graves que se asocia con lesión cerebral secundaria y una tasa de mortalidad muy alta. Las cisternas están ausentes en la T.C. Este tipo de lesión se asocia con hipoxia e hipotensión. La tasa de mortalidad varía; Bruce y cols, informaron de una tasa del 12% en un artículo de 1981 publicado en *Journal of Neurosurgery*, y Aldrich y cols, publicaron una tasa del 53% en su artículo de 1992 en la misma revista.



Figura 67-7. Lesión craneoencefálica cerrada importante con hematoma subgaleal, hemorragia intracerebral y pérdida de la diferenciación de la sustancia gris-blanca.

Las **lesiones cerebrales secundarias** asociadas al traumatismo pueden producirse en el período inmediatamente posterior al traumatismo o durante los siguientes días. La lesión secundaria se asocia a hipotensión sistémica, hipoxia, hemorragias intracraneales o a aumento de las necesidades metabólicas. El **edema cerebral** es una lesión cerebral secundaria significativa que puede causar daño cerebral ulterior, herniación cerebral y muerte. La lesión cerebral traumática también puede dar lugar a procesos que lleven a la muerte neuronal mediante la producción de diferentes mediadores, como los aminoácidos excitadores. Esto sucede tras una despolarización generalizada de las neuronas después de la lesión cerebral primaria. Cuando esto ocurre, parece haber una disfunción cerebrovascular (pérdida de la autorregulación), edema cerebral, alteraciones de la barrera hematoencefálica, producción de radicales libres, daño mitocondrial, apoptosis y muerte neuronal.

Los pacientes con lesión cerebral aguda y una puntuación en la GCS <8 deben ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos pediátrica que sea capaz de atender al niño con lesiones agudas. Esto incluye capacidades para ventilación mecánica, cirugía neurológica y un equipo de enfermería capaz para poder controlar el equipo de monitorización de la presión intracraneal (PIC), así como los equipos modernos de monitorización hemodinámica. Los niños con lesión cerebral traumática pueden requerir mucho tiempo para recuperarse, pero suelen recobrar una funcionalidad significativa durante la rehabilitación.

**HIPOXIA-ISQUEMIA.** La encefalopatía por perfusión cerebral disminuida o ausente (tanto hipoxia como isquemia) a menudo predice un resultado peor que el del traumatismo; el médico tiene poco que hacer para mejorar el pronóstico. Con frecuencia hay una lesión cerebral difusa y global. En ocasiones, estos niños han experimentado un período de asistolia y han necesitado RCP, como ocurre en los episodios de casi-ahogamiento, inhalación de humo, obstrucción de las vías respiratorias superiores o inferiores, shock o lesión eléctrica. La falta de oxígeno y perfusión produce un daño neuronal primario. La lesión secundaria sucede por la respuesta de activación de mediadores, que desencadenan una cascada de sucesos que tienen como consecuencia edema cerebral y apoptosis.

Los estudios de imagen pueden ser útiles para evaluar el daño estructural presente en las encefalopatías hipóxico-isquémicas. Estos cambios, que es posible que no se manifiesten de inmediato, proporcionan una idea sobre la extensión de la lesión cerebral. La resonancia magnética (RM) con imágenes por difusión rápida demuestra le-



Figura 67-8. Lesión craneoencefálica importante con múltiples fracturas del cráneo y hemorragia intraparenquimosa.

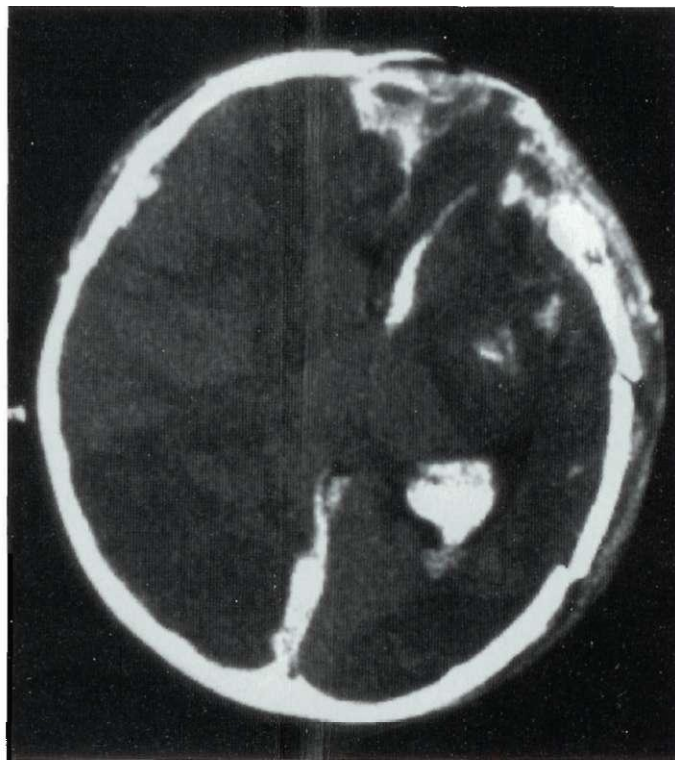


Figura 67-9. Lesión craneoencefálica importante con múltiples fracturas del cráneo y hemorragia intraparenquimosa.

siones más precoces que cualquier otra prueba de imagen. A menudo se conserva la actividad del tronco del encéfalo. Otros sistemas orgánicos como el hígado, los riñones, el intestino, los pulmones y el corazón pueden reflejar también la lesión hipóxico-isquémica. Un mal pronóstico está asociado con una puntuación baja de la GCS ( $<5$ ), hipotensión, edema cerebral, apnea persistente, RCP durante más de 25 minutos, pérdida persistente de los reflejos de pares craneales (reflejo nauseoso, reflejo corneal) o coma durante más de 24 horas. Los pacientes que han necesitado un soporte importante para estos y otros sistemas orgánicos tienen muy mal pronóstico. Los niños que han sufrido una lesión hipóxico-isquémica grave pero han conservado la función de otros órganos vitales (respiración, presión arterial, pulso)

pueden sobrevivir con alteraciones neurológicas graves y posiblemente en un estado vegetativo persistente. Estos supervivientes pueden necesitar dispositivos tecnológicos cuando reciben el alta en la unidad de cuidados intensivos, incluidas la traqueostomía, la gastrostomía y/o la funduplicatura.

**INFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.** Entre las infecciones del SNC se incluyen la meningitis, la meningoencefalitis, la encefalitis, el empiema subdural o epidural y el absceso cerebral (v. caps. 602 y 603). Virus y bacterias son causa de meningitis; las infecciones por

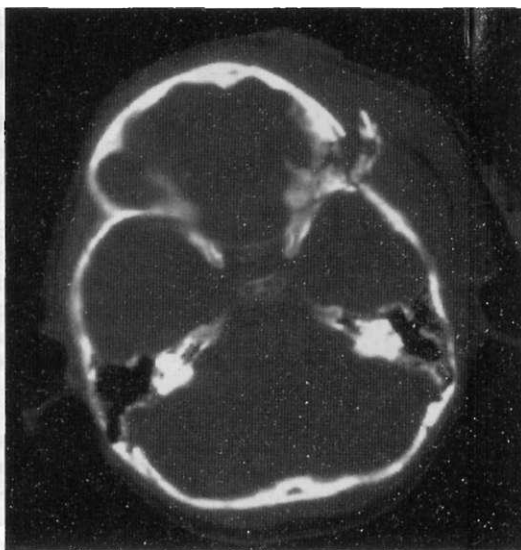
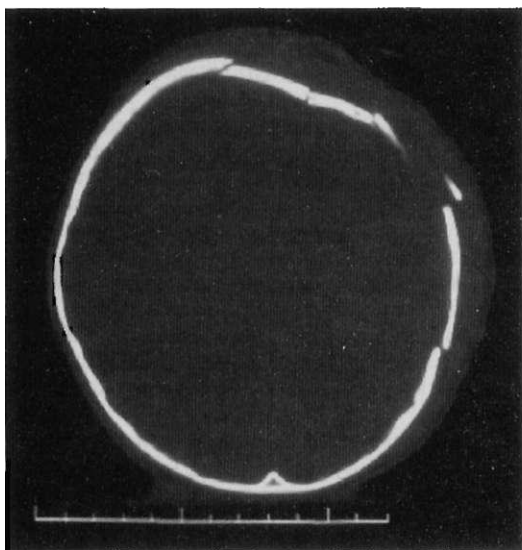


Figura 67-10. Ventanas óseas asociadas con lesión craneoencefálica grave; se observan múltiples fracturas del cráneo y edema.

hongos pueden observarse en pacientes inmunosuprimidos. Entre las causas importantes tratables de coma y estupor se incluyen meningitis bacteriana, encefalitis por herpes simple, absceso bacteriano, toxoplasmosis cerebral y meningitis tuberculosa. Debe considerarse la causa infecciosa en todo paciente con un deterioro neurológico agudo asociado con fiebre o en aquéllos sin antecedentes de traumatismo. Puede haber signos de irritación meníngea como rigidez de nuca o signos de Kernig o Brudzinski. Los lactantes no siempre presentan una fontanela abombada. Los pacientes con infección del SNC también pueden presentar encefalopatía global, como coma o estatus epiléptico. Los pacientes que han sufrido determinadas infecciones, como encefalomiелitis desmielinizante aguda, también pueden presentar un estado mental alterado, convulsiones y déficit neurológicos focales (v. cap. 600).

Es importante el diagnóstico y el tratamiento precoz con antibióticos o antiviricos adecuados. Si el paciente muestra cualquier manifestación de complicaciones sistémicas (hipotensión, apnea), el médico debe actuar de inmediato para prevenir la lesión neuronal secundaria y otras disfunciones orgánicas. Esto incluye el control de la vía respiratoria, la ventilación mecánica y el soporte cardiovascular. Entre las complicaciones de las infecciones neurológicas agudas se encuentran los infartos cerebrovasculares, la cerebritis, la compresión de pares craneales, el desarrollo de hidrocefalia, el derrame subdural, el edema cerebral y la herniación cerebral. Estos hallazgos se detectan mediante estudios de imagen, que se deben realizar si el paciente no mejora en las primeras 24-48 horas. Además, los pacientes cuya situación empieza a deteriorarse con el desarrollo de focalidad deben ser evaluados para detectar signos relacionados con la PIC, como hipertensión, bradicardia, respiración irregular o signos de compresión de los pares craneales III o IV. Puede estar indicada la consulta con el neurocirujano.

**ENCEFALOPATÍAS SECUNDARIAS A METABOLITOS ENDÓGENOS O A TOXINAS EXÓGENAS.** Una encefalopatía profunda puede deberse a defectos metabólicos (errores congénitos del metabolismo que producen hipoglucemia, hiperamonemia o acidosis láctica u orgánica); insuficiencia hepática fulminante (hiperamoniemia más otra neurotoxina no medida), o la ingesta de ciertos fármacos o sustancias (etanol, fármacos anticonvulsivos). Las ingestiones accidentales son muy frecuentes en los niños que empiezan a andar y en los niños pequeños, mientras que los mayores pueden experimentar con diferentes sustancias químicas o ingerir setas silvestres, que pueden ocasionar síntomas cerebrales agudos. Está indicada una **detección toxicológica selectiva** en cualquier paciente con un nivel de conciencia alterado sin explicación clara.

Otras pruebas de laboratorio pueden ser útiles para valorar al niño obnubilado. Entre ellas se incluyen la determinación de electrolitos para evaluar un incremento del hiato aniónico (acidosis por ácidos endógenos o exógenos como salicilatos), **osmolaridad plasmática** para detectar diferencias entre la osmolaridad calculada y la medida (ingestión de alcohol o etilenglicol), y gasometría para determinar si existe alcalosis respiratoria (intoxicación precoz por salicilatos o hiperamoniemia), acidosis respiratoria (ingestión de opiáceos o barbitúricos que producen depresión respiratoria) o acidosis metabólica (ingestión tardía de salicilatos o acidosis endógena láctica u orgánica).

Siempre se debe determinar si hay alteraciones en la homeostasis de la glucosa porque la ectoacidosis diabética puede producir alteración del nivel de conciencia. Además, la hipoglucemia también produce obnubilación, estupor y coma. La hipoglucemia se produce con frecuencia como resultado de varias alteraciones metabólicas y endocrinas, y en la intoxicación por alcoholes. Los lactantes y niños pequeños están especialmente predispuestos a episodios de hipoglucemia porque tienen depósitos limitados de glucógeno y pueden sufrir una hipoglucemia grave como resultado de un ayuno prolongado, alteraciones congénitas del metabolismo, hiperirismismo, insuficiencia hepática o ingesta de sustancias. La hipoglucemia puede revertir con facilidad y debe buscarse de modo selectivo en todo niño comatoso (v. cap. 92).

**DIABETES MELLITUS.** El edema cerebral grave puede aparecer durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética (CAD; v. cap. 590). Es probable que se deba a la acción de *asmóles klogénicos*, partículas osmóticamente activas formadas en el interior de las células cerebrales du-

rante la fase aguda para contrarrestar los efectos de la hiperglucemia. Si la osmolaridad plasmática desciende con demasiada rapidez, estas partículas osmolares atraen agua hacia el interior de la célula. El edema cerebral en la CAD puede asociarse a morbilidad y mortalidad significativas. El coma también puede darse en la CAD grave o cuando se asocia a **estados hiperosmolares** graves antes del tratamiento. La hiperglucemia inducida por el estrés y la acidosis láctica (sin cetonuria) son frecuentes durante la encefalopatía hipóxia-isquémica y tienen mal pronóstico.

**ESTATUS EPILEPTICO.** El estatus epiléptico grave lleva al estupor o al coma y puede causar daño celular permanente si las convulsiones se prolongan o se asocian con hipoxia, hipercapnia e hipotensión (v. cap. 593). Las convulsiones que duran más de 10 minutos deben tratarse de modo enérgico. Los tratamientos intensivos tienen como finalidad interrumpir la actividad epiléptica y reducir el metabolismo de las células neurológicas para limitar la extensión de la lesión neuronal primaria. El **estatus eléctrico** produce coma y puede afectar gravemente al cerebro en ausencia de convulsiones clínicamente evidentes; un electroencefalograma confirmará el diagnóstico. Dado que los pacientes pueden presentar un estado apneico con la administración de fármacos aniconvulsivos, el médico encargado debe estar preparado para controlar la vía respiratoria.

**HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL.** La hipertensión intracraneal aguda a menudo se presenta inicialmente con cefalea y confusión, pero puede avanzar a través de distintas etapas hacia la agresividad, a la somnolencia y al coma. Puede presentarse como una complicación de encefalopatías focales o globales o de lesiones con efecto masa. Un incremento en el volumen del contenido cerebral dentro de la cavidad craneal rígida (sangre, edema, masas, líquido cefalorraquídeo/ventricular) genera un incremento de la PIC. Esto puede suceder a causa de traumatismos, hemorragias o hiperemia, hidrocefalia con acumulación de LCR, tumores o abscesos, infecciones graves del SNC y alteraciones metabólicas incluida la hipóxia-isquemia. A medida que aumenta la PIC, la presión de perfusión cerebral (PPC) eficaz disminuye. La PPC es igual a la presión arterial media menos la PIC. La autorregulación de la vascularización cerebral proporciona la protección inicial para mantener la perfusión cerebral; sin embargo, se puede perder a medida que aumenta la PIC. La PPC puede reducirse por un aumento de la PIC, por hipotensión o por ambas. Otras manifestaciones de la PIC elevada incluyen papiledema, triada de Cushing (bradicardia, hipertensión, respiraciones irregulares), abombamiento de la fontanela y signos de compresión del tercer par craneal (ptosis, anisocoria) o del VI (debilidad del recto lateral). La hipertensión intracraneal produce confusión, que puede simular una encefalopatía global con confusión creciente y agitación progresiva hacia el coma y la compresión del tronco del encéfalo. Estos son signos tardíos de aumento de PIC e indican que está teniendo lugar la herniación de estructuras cerebrales, algo que es potencialmente mortal y requiere intervención inmediata.

**HERNIACIÓN.** La herniación del contenido intracraneal puede venir precedida por el coma. La herniación del tronco del encéfalo progresa desde los centros cerebrales superiores a los inferiores. El coma se sigue por rigidez de descorlicación, disminución del tamaño de las pupilas y respiración de Cheyne-Stokes. A medida que se afectan el mesencéfalo y la protuberancia, la posición cambia a una de descerebración, las pupilas se hallan en posición intermedia y están arreactivas y el patrón respiratorio es hiperpneico. Cuando afecta al bulbo raquídeo, la presión arterial y la frecuencia cardíaca fluctúan de forma considerable, el paciente estará hipotónico y la respiración se hace irregular progresando a apnea. La herniación unilateral del uncus puede identificarse por la aparición de anisocoria ipsilateral, pérdida de los reflejos papilares y ptosis causada por compresión del tercer par craneal.

**LESIONES INFRATENTORIALES.** Las lesiones en la región infratentorial pueden causar coma, parálisis de pares craneales y anomalías respiratorias en estadios más tempranos de la enfermedad que las lesiones supratentoriales. La hidrocefalia obstructiva puede deberse a la compresión de las vías de la circulación o del LCR, que se observa en los



tumores de fosa posterior. Éstos pueden producir la compresión del tronco del encéfalo sin la intensidad o gravedad de la encefalopatía presente en enfermedades corticales más difusas. La característica de la fiernación infralental es la disfunción respiratoria y autonómica precoz, mientras que las respuestas pupilares pueden estar conservadas. Es posible que se produzca dolor cervical además de parálisis de las cuerdas vocales.

## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA GLOBAL

**NORMALIZACIÓN DE LA CIRCULACIÓN Y LA RESPIRACIÓN.** Los fundamentos de la estabilización neurológica incluyen el ABC de la reanimación (vía respiratoria, respiración y circulación; v. cap. 66) y el mantenimiento de una oxigenación y una perfusión adecuadas. La decisión de intubar e instaurar ventilación mecánica viene determinada por la necesidad de controlar la vía respiratoria; ¿es capaz el paciente de proteger la vía respiratoria (reflejos de la tos y el nauseoso intactos) de la aspiración? En algunos pacientes con estupor, la capacidad respiratoria del paciente puede estar intacta pero es posible que no haya reflejo nauseoso o que los músculos de la vía respiratoria superior estén relajados. En el síndrome de Guillain-Barré no se debe esperar a que la respiración sea superficial. Si el paciente no puede proteger la vía respiratoria, está indicada la intubación. El trabajo respiratorio debe mantenerse para asegurar un adecuado intercambio gaseoso y evitar la hipercapnia y la hipoxemia (fig. 67-11). La intubación puede ser necesaria para hiperventilar al paciente y producir una leve hipocapnia, ayudando así a reducir la PIC. La intubación requiere un grado de sofisticación, así como la disponibilidad de equipamiento, medicación y personal adecuados para facilitar la intubación de la forma más rápida y menos traumática posible. La medicación y el método usados no deben aumentar aún más la PIC. Se utiliza una secuencia de intubación rápida con colocación y soporte adecuados del cuello del paciente (v. cap. 76). Una vez que se ha asegurado la vía respiratoria y se han estabilizado la oxigenación y la ventilación del paciente, el médico puede centrarse en mantener un gasto cardíaco adecuado para garantizar una perfusión adecuada de los tejidos.

Se debe normalizar la circulación con el fin de optimizar la perfusión de todos los órganos vitales. Si después de una reposición de líquidos adecuada el paciente tiene todavía una mala perfusión, se debe considerar el uso de agentes inotrópicos para mejorar el gasto cardíaco. Además, se debe tener en cuenta la pérdida continua de líquidos o de sangre. Una vez que se ha estabilizado el gasto cardíaco del paciente, es beneficiosa una restricción leve de líquidos, que puede ayudar a evitar la hipervolemia.

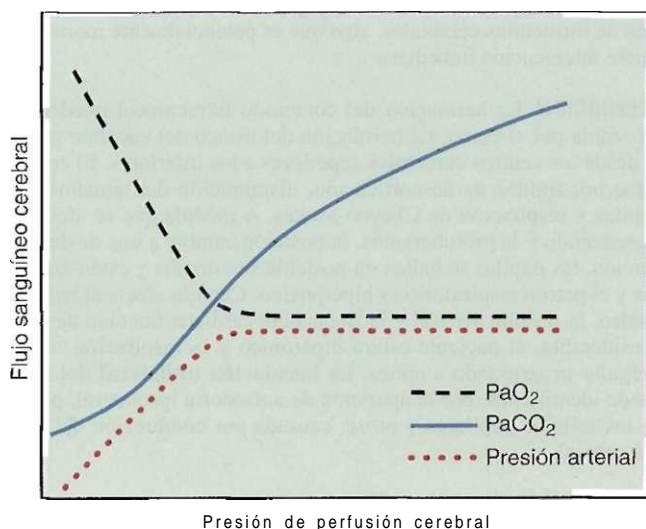


Figura 67-11. Cambios en el flujo sanguíneo cerebral en relación con la  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$  y presión arterial. Observe que el flujo sanguíneo cerebral es bastante constante durante un amplio intervalo de presión arterial.

mia. Se ha demostrado poco beneficio con la restricción severa de líquidos. No obstante, es necesario monitorizar la diuresis y los electrolitos plasmáticos. La restricción de líquidos puede ser útil si el paciente empieza a desarrollar hiponatremia en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

**Manejo de líquidos en presencia de SIADH o diabetes insípida.** La secreción inadecuada de hormona antidiurética es una alteración que acompaña con frecuencia a las lesiones o a la infección del SNC, y puede presentarse con muchos tipos de lesión cerebral así como con enfermedades pulmonares (v. caps. 52 y 60). El diagnóstico de SIADH se sospecha mediante el análisis de la osmolaridad tanto en orina (mayor de la esperada) como en el plasma (menor de la esperada) en un paciente hiponatémico. La osmolaridad urinaria es a menudo más elevada que la del plasma. Los efectos del SIADH pueden reducirse con la restricción de líquidos; este síndrome suele ser autolimitado, aunque puede persistir durante la ventilación mecánica. Los pacientes con SIADH están normotensos y no tienen edemas, a diferencia de los enfermos con hiponatremia e insuficiencia hepática o cardíaca (hiponatremia dilucional) o insuficiencia renal o suprarrenal (situaciones de pérdida de sodio).

La diabetes insípida anuncia un pronóstico muy malo en el niño con lesión cerebral significativa (v. cap. 559). Una hipófisis o hipotálamo dañados pueden llevar a una diuresis masiva incontrolada, deshidratación y elevación rápida de las concentraciones plasmáticas de sodio, pudiendo incrementarse hasta en 30 mEq/l en unas pocas horas. La diabetes insípida puede tratarse con aporte enérgico de líquido intravenoso, pero se controla mejor con vasopresina o desmopresina.

**REDUCCIÓN DE LA HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL.** El objetivo del tratamiento es mantener una PPC en el intervalo correspondiente a la edad del paciente: para los lactantes y los niños que empiezan a andar,  $>40$  mmHg; en niños mayores,  $>50$  mmHg; y en adolescentes,  $>60-70$  mmHg.

**Intubación, ventilación y tostura.** La intervención terapéutica inicial y más rápida para reducir la hipertensión intracraneal requiere intubación endotraqueal y monitorización de los gases sanguíneos para asegurar una oxigenación y ventilación adecuadas y para mantener la  $PaCO_2$  en 30-35 mmHg. Una leve hiperventilación es útil porque reduce de forma aguda el flujo sanguíneo cerebral mediante la vasoconstricción cerebral; la hiperventilación significativa ( $PaCO_2 < 25$  mmHg) puede causar isquemia cerebral. Si se sitúa la cabeza del paciente en la línea media y con una elevación de unos 30 grados se obtiene un retorno venoso óptimo que puede ayudar a disminuir la PIC. Para reducir al mínimo los movimientos del paciente se puede emplear una sedación intensa; también pueden resultar útiles los relajantes musculares (perfusión intermitente o continua de benzodiazepinas, opiáceos y vecuronio).

**Drenaje ventricular, diuréticos, corticoides y otros tratamientos.** La reducción del volumen de LCR puede ser útil para tratar la PIC elevada. Si se ha realizado una ventriculostomía, el drenaje periódico del líquido reducirá la PIC y por tanto, mejorará la PPC. El uso de diuréticos, como manitol y furosemida, provoca una reducción adicional del volumen de sangre circulante. El manitol (0,25-0,5 g/kg/dosis) es útil en el tratamiento agudo de la hipertensión intracraneal. Es un diurético osmótico y favorece el paso de líquido del espacio intracelular al vascular. El manitol tiene menos beneficios ante una disrupción aguda de la barrera hematoencefálica porque puede penetrar en el SNC e introducir líquido en el cerebro. El manitol puede producir insuficiencia renal y hemólisis al crear un estado muy hiperosmolar. La furosemida es una alternativa más segura pero menos eficaz. Habitualmente se prescribe una combinación de ambos agentes. La infusión de suero salino hipertónico puede ser beneficiosa. Los corticoides intravenosos no están indicados si hay lesión cerebral difusa. No obstante, pueden ser beneficiosos en el edema localizado que rodea una masa intracraneal (absceso, tumor). Es fundamental la descompresión quirúrgica y la extracción de la sangre extravascular. El uso del coma barbitúrico con monitorización electroencefalográfica continua se utiliza con éxito variable en la reducción de las demandas metabólicas cerebrales y en la PIC. El coma barbitúrico puede tener efectos secundarios como la reducción del gasto cardíaco que produce hipotensión.

## CONVULSIONES

**BENZODIAZEPINAS FRENTE A OTROS ANTIEPILEPTICOS.** Tanto las benzodiazepinas como otros fármacos anticonvulsivos reducen el metabolismo cerebral y son eficaces para suprimir la actividad convulsiva. Las convulsiones que duran más de 10 minutos deben tratarse de modo agresivo. Los pacientes están en estatus epiléptico si las convulsiones duran >20-30 minutos. Se pasa al estado de convulsiones refractarias cuando a pesar del tratamiento anticonvulsivo, las convulsiones duran más de 60 minutos. Las benzodiazepinas son agentes de primera línea muy eficaces en el tratamiento de las convulsiones en pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica y otras causas de estatus epiléptico. Tanto el lorazepam como el diazepam son muy eficaces, tienen un comienzo de acción rápido (3-5 minutos). Dado que las benzodiazepinas tienen una semivida relativamente menor, deben usarse después agentes de acción prolongada. La fenitoína o el fenobarbital suelen usarse después. La semivida del fenobarbital es muy larga, y a dosis plasmáticas elevadas puede afectar a la exploración neurológica. La fenitoína no causa sedación y no debe alterar los resultados de la exploración neurológica. En vez de la fenitoína a menudo se usa la fosfenitoína. Otros agentes que suelen usarse incluyen el midazolam y el ácido valproico. Las convulsiones que son refractarias requieren dosis repetidas de fenobarbital para conseguir niveles de 50-100 mg/dl. El propofol se ha utilizado con algún éxito en el tratamiento de las convulsiones refractarias.

**COMA INDUCIDO POR BARBITÚRICOS.** Si las convulsiones son refractarias a los barbitúricos y a la fenitoína, puede ser necesario un coma inducido por barbitúricos. El tratamiento puede ser ajustado al patrón de supresión de descarga del electroencefalograma cuando se utiliza coma inducido por barbitúricos. Requiere monitorización mediante electroencefalograma (EEG) durante las 24 horas con un EEG portátil en la cabecera de la cama. Entre las complicaciones del coma inducido por barbitúricos se incluye la depresión cardiovascular con un descenso del gasto cardíaco que puede requerir soporte con fármacos inotrópicos.

**HIPOTERMIA.** Una leve hipotermia (32-34 °C), en pacientes que no sean recién nacidos, tiene como resultado un descenso del metabolismo cerebral y una reducción de la PIC, pero tiene riesgos potenciales añadidos de sobrecarga y arritmias. No se ha demostrado que la hipotermia mejore de modo fiable el pronóstico en enfermedades graves del SNC en niños mayores. La hipotermia moderada puede ser beneficiosa en pacientes con un GCS de 5-7 cuando se utiliza durante 24 horas. Los pacientes con un GCS menor de 4 pueden no beneficiarse de este tratamiento. Los pacientes con traumatismos no penetrantes, menores de 30 años y una PPC >50 mmHg, con hipotermia al ingreso (<35 °C) tienden a responder mejor a la hipotermia inducida. En los recién nacidos con lesión isquémica hipoxémica tras el nacimiento la hipotermia ha demostrado resultados positivos (v. cap. 99).

Beaumont A, Marmarou A: Treatment of raised intracranial pressure following traumatic brain injury. *Crit Rev Neurosurg* 1999;28:207-216.  
 Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital arrests with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346:557-563.  
 Bishop NB: Traumatic brain injury: a primer for primary care physicians. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36:313-340.  
 Clark RS, Lai Y, Hickey RW, et al: Hypoxic-ischemic encephalopathy: Pathobiology and therapy of the postresuscitation syndrome in children. In Fuhrman BP, Zimmerman J (editors): *Pediatric Critical Care*, 3rd ed. St. Louis, Mosby/Klasevier, 2006, pp 904-928.  
 Dias iVIS: Traumatic brain and spinal cord injury. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:271-303.  
 Dunning J, Daly JP, Lomas JP, et al: Derivation of the children's head injury algorithm for the prediction of important clinical events decision rule for head injury children. *Arch Dis Child* 2006;91:885-891.  
 Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. *J Trauma* 2003;54:S235-S310.  
 Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2003;346:549-556.

Meyer PG, Ducrocq S, Carli P: Pediatric neurologic emergencies. *Curr Opin Crit Care* 2001;7:81-87.  
 Morris CG, McCoy W, Lavery GG: Spinal immobilization for unconscious patients with multiple injuries. *BMJ* 2004;329:495-499.  
 Rekate HL: Head injuries: Management of primary injuries and prevention of secondary damage. A consensus conference on pediatric neurosurgery. *Childs Nerv Syst* 2001;17:632-634.  
 Roppolo LP, Walters K: Airway management in neurological emergencies. *Neurocrit Care* 2004;1:405-414.  
 Servadei F: Coma scales. *Lancet* 2006;376:548-549.  
 Stevenson KL, Adelson PD: Neurointensive care of non-accidentally injured child. *Neurosurg Clin North Am* 2002;13:213-226.

## 67.1 • MUERTE CEREBRAL • Lawrence H. Mathers y Lorry R. Frankel

Muerte cerebral es un diagnóstico clínico que, cuando se confirma, puede ser el desencadenante de muchas decisiones importantes, como finalizar el tratamiento farmacológico o la decisión de continuar el apoyo mientras la familia sopesa la posibilidad de donar los órganos. En la mayoría de los estados, la muerte cerebral está ya reconocida como muerte legal, lo que significa que el cese de la actividad cardíaca y la interrupción de la circulación sanguínea no debe formar parte de una declaración legal de muerte.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La muerte cerebral puede deberse a una gran variedad de situaciones, como las lesiones por inmersión, traumatismo por fuerza, inhalación de humo, hemorragia intracraneal, enfermedad hipóxico-isquémica, hipotensión grave e hipoglucemia grave. El traumatismo es la causa más frecuente. En todas estas situaciones, las neuronas del SNC, que son casi completamente dependientes de un flujo sanguíneo adecuado para garantizar el aporte de oxígeno y glucosa, sufrirán lesión grave tras sólo unos pocos minutos de perfusión insuficiente y aporte inadecuado de oxígeno y glucosa. A diferencia de otros tejidos corporales, las neuronas del SNC humano no tienen capacidad virtual para regenerarse y sustituirse tras una lesión importante. Está muy extendida la creencia de que las neuronas de los recién nacidos y lactantes pueden tolerar estos accidentes del SNC mejor que las de los niños mayores y adultos. Puede deberse al hecho de que las neuronas en los pequeños siguen desarrollándose y poseen cierta plasticidad, de modo que algunos tejidos pueden repararse en respuesta a las lesiones importantes.

**DEFINICIÓN DE LA MUERTE CEREBRAL.** La muerte cerebral requiere que todas las funciones del SNC (corteza y tronco del encéfalo) estén inactivas; algunos reflejos de la médula espinal y la musculatura del tronco y los miembros pueden persistir con el diagnóstico de muerte cerebral. Pueden estar presentes también las siguientes características: 1) inconsciencia irreversible, 2) ausencia irreversible de reflejos del tronco del encéfalo y 3) ausencia de cualquier factor que pueda alterar la función del SNC. Estos factores incluyen fármacos que deprimen la función del SNC y la hipotermia que también puede deprimir la función del SNC.

La legislación requiere a menudo informes de múltiples exploraciones físicas, a ser posible junto con pruebas de confirmación. Es frecuente solicitar que 2 médicos examinen y evalúen al paciente y escriban notas por separado en el informe del paciente confirmando el diagnóstico de muerte cerebral. Los criterios para declarar la muerte cerebral no son los mismos para todos los pacientes. La mayoría de las autoridades, en el caso de un niño menor de 1 año de edad, requieren al menos 2 valoraciones de lesión cerebral, separadas por 12-24 horas, antes de poder realizar una declaración de muerte cerebral. Es necesario este nivel de precaución porque hay poco conocimiento sobre los mecanismos y la evolución del desarrollo de este tipo de lesiones graves del sistema nervioso de los niños muy pequeños. Para declarar muerte cerebral en lactantes menores de 1 semana de edad y en lactantes prematuros, es necesario realizar series de exploraciones neurológicas durante 72 horas o más. La tabla 67-1 describe los criterios necesarios para hacer un diagnóstico de muerte cerebral en niños de diferentes edades.



gasometría para confirmar que el pH del paciente está en el intervalo normal, la  $P_{CO_2}$  está entre 35 y 45 mmHg, y la  $P_{O_2}$  es de 100 mmHg o mayor. Después se ajusta la tasa del respirador a cero; sin embargo, el respirador administra un gas inspirado con una  $F_{IO_2}$  de 1. Se debe observar al paciente durante los siguientes 5-30 min. Se realizan gasometrías periódicas y se monitoriza al paciente para detectar cualquier esfuerzo respiratorio. Si el paciente respira durante los siguientes 10 min, el paciente no está apneico, la prueba finaliza y no se cumplen los criterios de muerte cerebral. No obstante, si la  $P_{CO_2}$  aumenta por encima de 80 mmHg y el paciente no tiene respiraciones espontáneas, entonces puede establecerse el diagnóstico de muerte cerebral. Suele conectarse de nuevo el respirador y después se llevan a cabo conversaciones para ayudar a la familia. La prueba de la apnea demuestra que la presencia de altos niveles de  $CO_2$  en la sangre, normalmente un estímulo fuerte para respirar, no provoca la respiración, lo que apoya el diagnóstico de muerte cerebral.

**Confirmación del diagnóstico.** Se debe tener mucho cuidado a la hora de confirmar el diagnóstico de muerte cerebral y de descartar otras enfermedades que puedan incluir una gran alteración de la función del sistema nervioso. El estado vegetativo persistente se acompaña de inconsciencia permanente, pero persisten algunas respuestas a los estímulos externos, aunque puedan no tener sentido. Para establecer el diagnóstico de estado vegetativo persistente es necesario que pase un tiempo largo (=6 meses) sin mejoría del estado neurológico. Una posibilidad especialmente aterradora es el síndrome de enclaustramiento (locked-in), en el que no hay signos de respuesta debido a una disfunción muscular, pero persiste la consciencia. Suele asociarse con lesiones de la parte inferior del tronco del encéfalo.

**APOYO A LA FAMILIA DURANTE LA RETIRADA DEL SOPORTE VITAL PARA PERMITIR UNA MUERTE NATURAL** Una vez se ha establecido un diagnóstico firme de muerte cerebral, la atención debe centrarse en informar a la familia sobre el significado de la muerte cerebral y los pasos que deben seguirse a continuación. Muchas familias tardan en comprender el carácter definitivo de las lesiones del niño, por lo que el equipo terapéutico no debería intentar forzar a la familia para que tome decisiones rápidas sobre el tratamiento posterior y la retirada del soporte vital. El equipo médico debe asegurar a la familia que el niño con muerte cerebral no siente malestar ni dolor y que de hecho, está en un coma profundo e irreversible. Debe hacerse hincapié repetidas veces en la dependencia total del paciente de la ventilación mecánica y otros dispositivos tecnológicos. Es posible que la familia necesite tiempo para que los familiares y los amigos acudan al hospital a despedirse del niño y dar apoyo a la familia. Debe hacerse todo lo posible para tener en cuenta estas peticiones. Muchas familias que en un principio parecían incapaces de enfrentarse a la posibilidad de retirar el soporte vital, en un corto espacio de tiempo aceptarán el hecho de que la necesidad de más soporte fisiológico en el niño con muerte cerebral es inútil. Cuando la familia está preparada, puede retirarse el soporte vital de modo que el niño experimentará una muerte natural. Es frecuente que las familias quieran tener en sus brazos al niño durante ese proceso, por lo que es útil facilitar una habitación especial apartada para que la familia y los amigos acompañen a los padres.

**DONACIÓN DE ÓRGANOS.** En muchos estados, es obligatorio tratar el tema de la donación de órganos con la familia cuando se ha establecido el diagnóstico de muerte cerebral. Es el momento correcto para remitir a la familia a un programa de donación de órganos. Este servicio, si está indicado desde el punto de vista médico y es apropiado, acercará a la familia. Estos profesionales están especializados en aconsejar a las familias durante este momento delicado y tienen una tasa excelente de donación de órganos en estas familias.

Si se toma la decisión de una posible donación de órganos, el servicio de obtención de órganos asumirá la responsabilidad del cuidado del paciente en la preparación para la obtención y la colocación del órgano. Para aportar un soporte óptimo de los órganos que van a trasplantarse, pueden producirse cambios en la estrategia terapéutica para mantener una perfusión aceptable de los órganos, como aumentar el flujo de perfusión de líquidos intravenosos, aportar soporte nutricional, reducir al máximo el uso de vasopresores y tratar al paciente con antibióticos. Además, la organización de obtención de órganos asume toda la responsabilidad financiera del proceso.

Aunque la sociedad acepta cada vez más y aprueba la donación de órganos, siguen perdiéndose 3 de cada 4 oportunidades para trasplantar los órganos en posibles receptores necesitados y sigue siendo necesaria una formación pública continua sobre la importancia de la donación de órganos.

- AAP Policy Statement: Pediatric organ donation and transplantation. *Pediatrics* 2002;109:982-984.
- Banasiak KJ, Lister G: Brain death in children. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:288-293.
- Bernat JL: Chronic disorders of consciousness. *Lancet* 2006;367:1181-1192.
- Goh AY-T, Mok Q: Clinical course and determination of brainstem death in a children's hospital. *Acta Paediatr* 2004;93:47-52.
- Morenski JD, Oro JJ, Tobias JD, et al: Determination of death by neurological criteria. *J Intensive Care Med* 2003;18:211-221.
- Oropello JM: Determination of brain death: Theme, variations, and preventable errors. *Crit Care Med* 2004;32:1417-1418.
- Servadei F: Coma scales. *Lancet* 2006;367:548-549.
- Tsai E, Shemie SD, Cox PN, et al: Organ donation in children: Role of the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2000;1:156-160.
- Wang MY, Wallace P, Gruen JP: Brain death documentation: Analysis and issues. *Neurosurgery* 2002;51:731-735; discussion 735-736.

## Capítulo 68 ■ Shock Lorry R. Frankel y Saraswati Kache

El shock es un síndrome agudo que se caracteriza por una perfusión tisular insuficiente para satisfacer las demandas metabólicas de órganos y tejidos vitales. El oxígeno aportado no basta para mantener el metabolismo celular aerobio, por lo que se produce un desplazamiento hacia un metabolismo anaerobio menos eficaz, que lleva a una acidosis metabólica (v. cap. 52.7). El cerebro no es capaz de realizar un metabolismo anaerobio y puede verse afectado gravemente durante períodos de mala oxigenación. Si se mantiene la perfusión tisular inadecuada tienen lugar algunas reacciones adversas endocrinas, vasculares, inflamatorias, metabólicas, celulares y sistémicas, que conllevan un aumento de la inestabilidad hemodinámica del paciente (v. cap. 176). El shock es un proceso progresivo, por la presencia continua del factor iniciador y las respuestas humorales, inflamatorias y celulares exageradas y potencialmente dañinas. Al principio, el shock puede estar compensado; sin embargo, muchos progresan hacia una situación descompensada, que requiere intervenciones mayores para responder al tratamiento. Si no se trata, puede producir una lesión tisular irreversible (shock irreversible) y la muerte. El patrón de respuesta específico, la fisiopatología relacionada, las manifestaciones clínicas y el tratamiento varían según la etiología del shock.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El shock sucede en alrededor del 2% de todos los niños y adultos hospitalizados en EE.UU. (=400.000 casos anuales). La tasa de mortalidad es del 20-50%. La mayoría de los pacientes no muere en la fase aguda hipotensa del shock sino más bien a causa de una o más complicaciones asociadas. El síndrome de disfunción multiorgánica aumenta la probabilidad de muerte (1 sistema orgánico afectado, 25%; 2 sistemas orgánicos, 60%; 3 o más, >85%). La tasa de mortalidad en pacientes infectados aumenta si el paciente progresa desde sepsis a shock séptico y a sepsis refractaria. La tasa de mortalidad del shock en pacientes pediátricos ha disminuido como consecuencia de los esfuerzos en educación (soporte vital avanzado pediátrico), que pone énfasis sobre el reconocimiento y la intervención precoces y el traslado rápido de pacientes en estado crítico a una unidad de cuidados intensivos pediátricos mediante un servicio de transporte.

**DEFINICIÓN.** Existen 5 tipos principales de shock: hipovolémico, séptico, cardiogénico, distributivo y obstructivo (tabla 68-1). Los shock hipovolémico (diarrea-deshidratación, hemorragia) y séptico son las causas más frecuentes de shock en niños. El shock cardiogénico se observa

TABLA 68-1. Tipos de shock

| HIPOVOLEMICO   | CARDIOGÉNICO  | DISTRIBUTIVO   | SÉPTICO   | OTRO  |
|--|---|--|---|---|
| Disminución de la precarga secundaria a pérdidas internas o externas | Fallo de la bomba cardíaca secundario a una mala función miocárdica | Anomalías del tono vasomotor<br>Pérdida de la capacitación venosa, disminuye la precarga<br>Pérdida de la capacitación arterial, disminuye la poscarga o la presión arterial sistémica | Incluye múltiples formas de shock<br>Hipovolémico: tercer espacio<br>Distributivo: shock inicial con disminución de la poscarga<br>Cardiogénico: depresión de la función miocárdica por endotoxinas | Obstrutivo: obstrucción directa importante para la función derecha o izquierda del corazón o restricción de todas las cámaras cardíacas<br>Golpe de calor: hipovolemia debida a pérdidas salinas e hídricas y disminución de la resistencia vascular periférica |
| POSIBLES CAUSAS  |   |  |   |   |
| Pérdida de componentes del volumen intravascular                     | Cardiopatía congénita   | Anafilaxia   | Bacterias   | Obstrutivo: gran trombo pulmonar que produce insuficiencia cardíaca   |
| Sangre: hemorragia   | Miocarditis: infecciosa o adquirida, dilatada o restrictiva         | Neurológica: pérdida del tono vascular simpático secundaria a lesión de la médula espinal o del tronco del encéfalo  | Virus   | derecha, coartación de aorta grave que conduce a insuficiencia cardíaca izquierda   |
| Plasma: quemaduras, síndrome nefrótico                               | Isquemia  | Fármacos   | Hongos (pacientes inmunocomprometidos con mayor riesgo)   | Taponamiento pericárdico  |
| Agua y electrolitos: diarrea, vómitos, diabetes                      | Arritmias   |  |   | Neumotorax a tensión  |

TABLA 68-2. Definiciones de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, infección, sepsis, sepsis grave y shock séptico\*

SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA<sup>1</sup>

La presencia de al menos 2 de los siguientes 4 criterios, 1 de los cuales debe ser temperatura o recuento leucocitario anómalo:

- Temperatura central de  $>38,5^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$
- Taquicardia, definida como una frecuencia cardíaca media  $>2$  DE por encima del valor normal para la edad en ausencia de estímulos externos, uso prolongado de fármacos o estímulos dolorosos; o elevación persistente sin otra explicación durante un periodo de 0,5 a 4 h O para niños  $<1$  año de edad: bradicardia, definida como una frecuencia cardíaca media  $<10^{\circ}$  percentil para la edad en ausencia de estímulos vagales externos, fármacos  $\beta$ -bloqueantes o cardiopatía congénita; o disminución persistente sin otra explicación durante un periodo de 0,5 h
- Frecuencia respiratoria media  $>2$  DE por encima del valor normal para la edad o ventilación mecánica para un proceso agudo no relacionado con la enfermedad neuromuscular subyacente o la administración de anestesia general
- Recuento leucocitario elevado o disminuido para la edad (no secundario a leucopenia inducida por quimioterapia) o más del 10% de neutrófilos inmaduros

## INFECCIÓN

Sospecha de infección o infección demostrada (mediante cultivo positivo, tinción tisular o reacción en cadena de la polimerasa) causada por cualquier patógeno O un síndrome clínico asociado con una alta probabilidad de infección. Las pruebas de infección son hallazgos positivos en la exploración clínica, en las imágenes o en las pruebas complementarias (leucocitos en un líquido corporal por lo general estéril, viscus perforado, radiografía torácica coherente con neumonía, eritema petequeal o purpúrico o purpura fulminans;

## SEPSIS

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica además de sospecha de infección o infección demostrada

## SEPSIS GRAVE

Sepsis más 1 de los siguientes criterios: disfunción cardiovascular O síndrome de dificultad respiratoria O2 o más disfunciones orgánicas (definido en la tabla 68-4)

## SHOCK SÉPTICO

Sepsis y disfunción cardiovascular tal como se define en la tabla 68-4

\*Las modificaciones de las definiciones para adultos se muestran en negrita.

<sup>1</sup>Véase la tabla 68-3 para los intervalos específicos por edad para las variables fisiológicas y de laboratorio.

La temperatura central debe medirse en ano, vejiga, boca o mediante un catéter central.

DE, desviación estándar.

De Goldstein B, Giroir B, Randolph A, y cois.: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.

TABLA 68-3. Signos vitales y variables de laboratorio específicos por edad (los valores más bajos de frecuencia cardíaca, recuento leucocitario y presión arterial sistólica son para el percentil 5 y los valores más altos de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria o recuento leucocitario para el percentil 95)

| GRUPO DE EDAD   | FRECUENCIA CARDÍACA (lpm) |             | FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm) | RECuento LEUCOCITARIO (leucocitos x 103/mm) | PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg) |
|-----------------|---------------------------|-------------|-------------------------------|---|-----------------------------------|
|                 | TAQUICARDIA               | BRADICARDIA |                               |   |                                   |
| 0 días-1 semana | $>180$                    | $<100$      | $>50$                         | $>34$                                       | $<65$                             |
| 1 semana-1 mes  | $>180$                    | $<100$      | $>40$                         | $>19,5$ o $<5$                              | $<75$                             |
| 1 mes-1 año     | $>180$                    | $<90$       | $>34$                         | $>17,5$ o $<5$                              | $<100$                            |
| 2-5 años        | $>140$                    | NA          | $>22$                         | $>15,5$ o $<6$                              | $<94$                             |
| 6-12 años       | $>130$                    | NA          | $>18$                         | $>13,5$ o $<4,5$                            | $<105$                            |
| 13-18 años      | $>110$                    | NA          | $>14$                         | $>11$ o $<4,5$                              | $<117$                            |

De Goldstein B, Giroir B, Randolph A, y cois.: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.

NA, no aplicable.

en pacientes con cardiopatía congénita, inmediatamente tras la cirugía cardíaca para reparar un defecto congénito, en pacientes con miocardiopatía o miocarditis (v. cap. 176). La sepsis es la causa más común de mortalidad en niños de todo el mundo. En Estados Unidos, los lactantes presentan el mayor riesgo de sepsis. Una conferen-

**Sepsis** se define como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) asociado con una infección (v. cap. 176). La sepsis es la causa más común de mortalidad en niños de todo el mundo. En Estados Unidos, los lactantes presentan el mayor riesgo de sepsis. Una conferen-

cia de consenso internacional definió SRIS, infección, sepsis, sepsis grave y shock séptico para la población pediátrica (tabla 68-2) e identificó signos vitales específicos para la edad para SRIS (tabla 68-3) y los criterios para disfunción multiorgánica (tabla 68-4).

**FIS10 PATO LOGIA.** Una agresión inicial desencadena el shock, interrumpiendo el flujo sanguíneo a los órganos finales y produciendo una perfusión tisular inadecuada. Los mecanismos de compensación del organis-

**TABLA 68-4. Criterios de disfunción orgánica****DISFUNCION CARDIOVASCULAR**

A pesar de la administración de líquidos intravenosos isotónicos en bolo  $>40$  ml/kg en 1 h  
Disminución de la PA (hipotensión)  $<$  percentil 5 para la edad o PA sistólica  $<2$  DE por debajo del valor normal para la edad (v. tabla 68-3)

0

Necesidad de fármacos vasoactivos para mantener la PA en el intervalo normal  
(dopamina  $>5$  ug/kg/min o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis)

0

Dos de los siguientes criterios:

Acidosis metabólica no explicada: déficit de bases  $>5$  mEq/l

Aumento del lactato arterial  $>2$  x límite superior del valor normal

Oliguria: excreción de orina  $<0,5$  ml/kg/h

Relleno capilar prolongado:  $>5$  seg

Diferencia entre la temperatura central y periférica  $>3$  °C

**RESPIRATORIA\***

PacyFiO<sub>2</sub>  $<300$  en ausencia de cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar preexistente

0

Paco?  $>65$  torr o 20 mmHg por encima de la Paco, de referencia

0

Necesidad demostrada<sup>1</sup> o  $>50\%$  Fio<sub>2</sub> para mantener la saturación  $>92\%$

0

Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva no opcional<sup>1</sup>

**NEUROLÓGICA**

Puntuación en la Escala del Coma de Glasgow  $<11$

0

Cambio agudo en el estado mental con disminución en la puntuación  $>3$  puntos desde el valor de referencia patológico

**HEMATOLÓGICA**

Recuento de plaquetas  $<80.000/\text{mm}^3$  o una disminución del 50% en el recuento plaquetario desde el valor más alto registrado en los últimos 3 días (para pacientes con trastornos hematológicos u oncológicos crónicos)

0

INR  $>2$

**RENAL**

Creatinina sérica  $>2$  x límite superior del normal para la edad o se multiplica por 2 el valor de referencia de la creatinina

**HEPÁTICA**

Bilirrubina total  $>4$  mg/dl (no aplicable para el recién nacido)

Nivel de alanina transaminasa  $2$  x límite superior del normal para la edad

\* El síndrome de dificultad respiratoria aguda debe incluir una relación Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub>,  $\leq 200$  mmHg, infiltrados bilaterales, inicio agudo y ausencia de insuficiencia cardíaca izquierda. La lesión pulmonar aguda se define de esta misma forma excepto porque la relación Pao<sub>2</sub>/Fio<sub>2</sub> debe ser  $<300$  mmHg.

<sup>1</sup> Necesidad demostrada significa que se probó la demanda de oxígeno mediante disminución del flujo, con un aumento posterior del flujo en caso necesario.

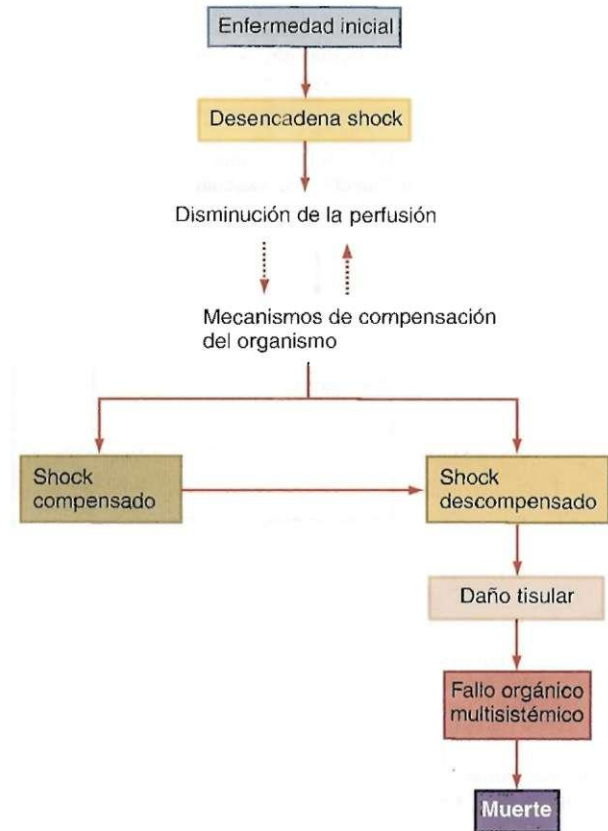
<sup>2</sup> En pacientes postoperatorios, esta demanda puede satisfacerse si el paciente tiene un proceso inflamatorio o infeccioso agudo en los pulmones que imposibilita retirar el tubo.

De Goldstein B, Giroir B, Randolph A, y cols.: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.

Fio<sub>2</sub>, oxígeno fraccional inspirado; PA, presión arterial; PaCO<sub>2</sub>, presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; Pao<sub>2</sub>, presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

mo intentan mantener la perfusión de los órganos vitales y esta situación conduce al **shock compensado**. Si no se introduce el tratamiento durante este período de shock compensado, se desarrolla el **shock descompensado** que causa lesión tisular que conduce a disfunción multiorgánica y muerte (fig. 68-1).

En las fases tempranas del shock actúan múltiples mecanismos fisiológicos compensatorios para mantener la presión arterial (PA) y preservar la perfusión tisular. Entre estas respuestas se incluyen el incremento de la frecuencia cardíaca, del volumen sistólico y del tono del músculo liso vascular, regulados por cambios neurohormonales con la activación del sistema nervioso simpático y otras respuestas hormonales, ayudando a preservar el flujo sanguíneo a órganos vitales como el cerebro, el corazón y los riñones. La frecuencia respiratoria aumenta para favorecer la eliminación de CO<sub>2</sub> de modo que se compense el aumento de la producción de CO<sub>2</sub> y la acidosis metabólica que se produce por la mala perfusión tisular. En un intento por mantener un pH normal (v. cap. 52.7) aumenta la excreción renal de hidrogeniones y la retención de bicarbonato. El mantenimiento del volumen vascular se ve facilitado por los ejes renina-angiotensina-aldosterona y factor natriurético auricular (mediante la regulación del sodio), la síntesis y secre-

**Figura 68-1. Algoritmo de shock descompensado.**

ción de Cortisol y catecolaminas, y la secreción de vasopresina. A pesar de estos mecanismos compensadores, el líquido intravascular se escapa al espacio intersticial debido a la lesión de las células endoteliales de los vasos y la pérdida de las uniones.

Todas las formas de shock alteran la frecuencia cardíaca (precarga, poscarga o contractilidad miocárdica) o una combinación de los 3 componentes, produciendo una mala perfusión tisular (tabla 68-5). Más de uno de estos procesos pueden suceder de manera simultánea. La pérdida de líquido que suele acompañar al vómito y la diarrea, a la hemorragia traumática y a las quemaduras graves, puede causar un incremento inicial de las resistencias vasculares porque el organismo

**TABLA 68-5. Fisiopatología del shock****PERDIDA EXTRACORPÓREA DE LÍQUIDOS**

El shock hipovolémico puede deberse a pérdidas directas por hemorragia o pérdidas anormales de líquidos corporales (diarrea, vómitos, quemaduras, diabetes insípida, nefrosis)

**DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN ONCÓTICA DEL PLASMA**

El shock hipovolémico puede deberse también a hipoproteïnemia (lesión hepática o como una complicación progresiva de la permeabilidad capilar aumentada)

**VASODILATACIÓN ANORMAL**

El shock distributivo (neurogénico, anafilaxia o shock séptico) ocurre cuando el líquido intravascular se extravasa al espacio extracelular debido al incremento de flujo sanguíneo, y del volumen de sangre o de la presión hidrostática en el compartimento vascular (bloqueo simpático, sustancias locales que alteran la permeabilidad, acidosis, efectos de fármacos, sección medular)

**PERMEABILIDAD VASCULAR AUMENTADA**

La sepsis puede cambiar la permeabilidad capilar en ausencia de cambios en la presión, hidrostática capilar (endotoxinas de la sepsis, exceso de liberación de histamina en la anafilaxia)

**DISFUNCION CARDÍACA**

La hipoperfusión periférica puede deberse a cualquier situación que afecte la capacidad cardíaca de bombear la sangre de modo eficaz (isquemia, acidosis, fármacos, pericarditis constrictiva, pancreatitis, sepsis)

TABLA 68-4. Criterios de disfunción orgánica

## DISFUNCION CARDIOVASCULAR

A pesar de la administración de líquidos intravenosos isotónicos en bolo  $>40$  ml/kg en 1 h  
Disminución de la PA (hipotensión)  $<$  percentil 5 para la edad o PA sistólica  $<2$  DE por debajo del valor normal para la edad (v. tabla 68-3)

0

Necesidad de fármacos vasoactivos para mantener la PA en el intervalo normal  
(dopamina  $>5$  u.g/kg/min o dobutamina, adrenalina o noradrenalina a cualquier dosis)

0

Dos de los siguientes criterios:

Acidosis metabólica no explicada: déficit de bases  $>5$  mEq/l

Aumento del lactato arterial  $>2$  x límite superior del valor normal

Oliguria: excreción de orina  $<0,5$  ml/kg/h

Relleno capilar prolongado:  $>5$  seg

Diferencia entre la temperatura central y periférica  $>3$  °C

## RESPIRATORIA\*

$P_{aO_2}/F_{iO_2}$   $<300$  en ausencia de cardiopatía cianótica o enfermedad pulmonar preexistente

0

$P_{aCO_2}$   $>65$  torr o 20 mmHg por encima de la  $P_{aCO_2}$  de referencia

0

Necesidad demostrada<sup>†</sup> o  $>50\%$   $F_{iO_2}$  para mantener la saturación  $>92\%$

0

Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva no opcional<sup>†</sup>

## NEUROLÓGICA

Puntuación en la Escala del Coma de Glasgow  $<11$

0

Cambio agudo en el estado mental con disminución en la puntuación  $>3$  puntos desde el valor de referencia patológico

## HEMATOLÓGICA

Recuento de plaquetas  $<80.000/mm^3$  o una disminución del 50% en el recuento plaquetario desde el valor más alto registrado en los últimos 3 días (para pacientes con trastornos hematológicos u oncológicos crónicos)

0

INR  $>2$

## RENAL

Creatinina sérica  $>2$  x límite superior del normal para la edad o se multiplica por 2 el valor de referencia de la creatinina

## HEPÁTICA

Bilirrubina total  $>4$  mg/dl (no aplicable para el recién nacido)

Nivel de alanina transaminasa  $2$  x límite superior del normal para la edad

\* El síndrome de dificultad respiratoria aguda debe incluir una relación  $PaO_2/F_{iO_2}$   $<200$  mmHg, infiltrados bilaterales, inicio agudo y ausencia de insuficiencia cardíaca izquierda. La lesión pulmonar aguda se define de esta misma forma excepto porque la relación  $PaO_2/F_{iO_2}$  debe ser  $<300$  mmHg.

† Necesidad demostrada significa que se probó la demanda de oxígeno mediante disminución del flujo, con un aumento posterior del flujo en caso necesario.

‡ En pacientes postoperatorios, esta demanda puede satisfacerse si el paciente tiene un proceso inflamatorio o infeccioso agudo en los pulmones que imposibilita retirar el tubo.

De Goldstein B, Giroir B, Randolph A, y cois.: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.

$F_{iO_2}$ , oxígeno fraccional inspirado; PA, presión arterial;  $P_{aCO_2}$ , presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial;  $P_{aO_2}$ , presión parcial de oxígeno en sangre arterial.

mo intentan mantener la perfusión de los órganos vitales y esta situación conduce al **shock compensado**. Si no se introduce el tratamiento durante este período de shock compensado, se desarrolla el **shock descompensado** que causa lesión tisular que conduce a disfunción multiorgánica y muerte (fig. 68-1).

En las fases tempranas del shock actúan múltiples mecanismos fisiológicos compensatorios para mantener la presión arterial (PA) y preservar la perfusión tisular. Entre estas respuestas se incluyen el incremento de la frecuencia cardíaca, del volumen sistólico y del tono del músculo liso vascular, regulados por cambios neurohormonales con la activación del sistema nervioso simpático y otras respuestas hormonales, ayudando a preservar el flujo sanguíneo a órganos vitales como el cerebro, el corazón y los riñones. La frecuencia respiratoria aumenta para favorecer la eliminación de  $CO_2$ , de modo que se compense el aumento de la producción de  $CO_2$  y la acidosis metabólica que se produce por la mala perfusión tisular. En un intento por mantener un pH normal (v. cap. 52.7) aumenta la excreción renal de hidrogeniones y la retención de bicarbonato. El mantenimiento del volumen vascular se ve facilitado por los ejes renina-angiotensina-aldosterona y factor natriurético auricular (mediante la regulación del sodio), la síntesis y secre-

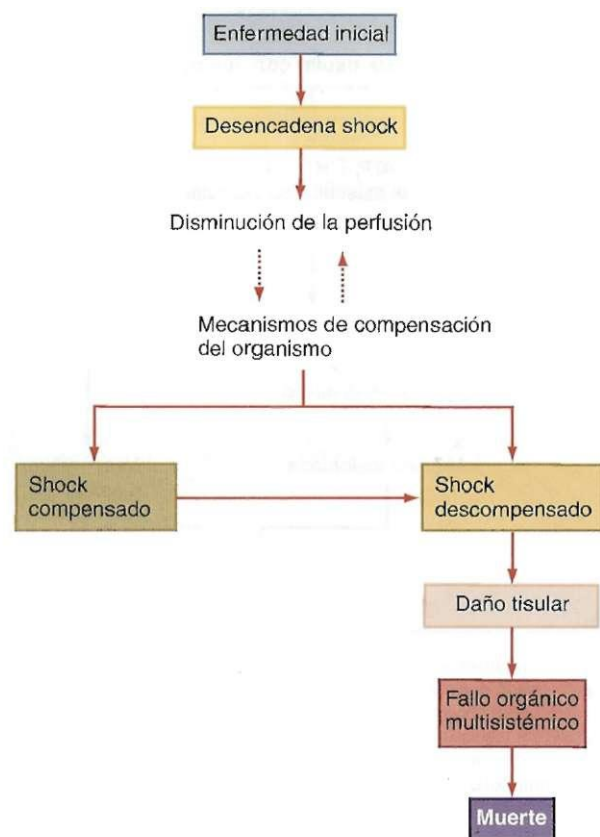


Figura 68-1. Algoritmo de shock descompensado.

ción de Cortisol y catecolaminas, y la secreción de vasopresina. A pesar de estos mecanismos compensadores, el líquido intravascular se escapa al espacio intersticial debido a la lesión de las células endoteliales de los vasos y la pérdida de las uniones.

Todas las formas de shock alteran la frecuencia cardíaca (precarga, poscarga o contractilidad miocárdica) o una combinación de los 3 componentes, produciendo una mala perfusión tisular (tabla 68-5). Más de uno de estos procesos pueden suceder de manera simultánea. La pérdida de líquido que suele acompañar al vómito y la diarrea, a la hemorragia traumática y a las quemaduras graves, puede causar un incremento inicial de las resistencias vasculares porque el organismo

TABLA 68-5. Fisiopatología del shock

## PÉRDIDA EXTRACORPÓREA DE LÍQUIDOS

El shock hipovolémico puede deberse a pérdidas directas por hemorragia o pérdidas anormales de líquidos corporales (diarrea, vómitos, quemaduras, diabetes insípida, nefrosis)

## DISMINUCIÓN DE LA PRESIÓN ONCÓTICA DEL PLASMA

El shock hipovolémico puede deberse también a hipoproteïnemia (lesión hepática o como una complicación progresiva de la permeabilidad capilar aumentada)

## VASODILATACIÓN ANORMAL

El shock distributivo (neurogénico, anafilaxia o shock séptico) ocurre cuando el líquido intravascular se extravasa al espacio extracelular debido al incremento de flujo sanguíneo, y del volumen de sangre o de la presión hidrostática en el compartimento vascular. (bloqueo simpático, sustancias locales que alteran la permeabilidad, acidosis, efectos de fármacos, sección medular)

## PERMEABILIDAD VASCULAR AUMENTADA

La sepsis puede cambiar la permeabilidad capilar en ausencia de cambios en la presión, hidrostática capilar (endotoxinas de la sepsis, exceso de liberación de histamina en la anafilaxia)

## DISFUNCION CARDÍACA

La hipoperfusión periférica puede deberse a cualquier situación que afecte la capacidad cardíaca de bombear la sangre de modo eficaz (isquemia, acidosis, fármacos, pericarditis constrictiva, pancreatitis, sepsis)



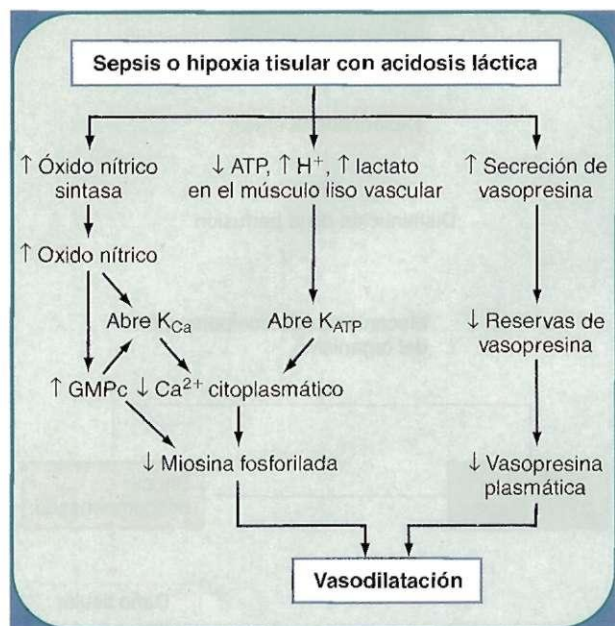


Figura 68-2. Mecanismos del shock vasodilatado. El shock séptico y los estados de shock prolongado que causan hipoxia tisular con acidosis láctica incrementan la síntesis de óxido nítrico, activan los canales de potasio sensibles a adenosina trifosfato (ATP) y regulados por calcio ( $K^{n+}$  y  $K_{Ca}$ , respectivamente) en el músculo liso vascular, y causan depleción de vasopresina. La abreviatura GMPc se refiere a guanosina monofosfato cíclico. (De Landry DW, Oliver JA: The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2001; 345:588-595.)

intenta mantener la PA y restablecer el volumen circulante. A continuación se produce hipotensión que lleva a isquemia tisular. La pérdida de líquido puede estar acompañada de alteraciones electrolíticas significativas. Cuando existe previamente una presión oncótica del plasma baja (síndrome nefrótico, malnutrición, disfunción hepática, quemaduras agudas graves), puede haber una pérdida capilar incluso mayor, lo que tiene como consecuencia una disminución del volumen intravascular, que exacerba el shock, produce más edema y potencialmente empeora el estado respiratorio. Como resultado de la vasodilatación anormal se produce un shock vasodilatador causado por lo general por sepsis, hipoxia, intoxicación (monóxido de carbono, cianuro, metformina), anafilaxia, episodios neurológicos o disfunción mitocondrial (fig. 68-2). El descenso de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) se suele acompañar de un incremento en el gasto cardíaco y de una redistribución del flujo sanguíneo de los órganos vitales a los no vitales, de ahí el término **shock distributivo**. Los estados prolongados de vasoconstricción intensa por shock cardiogénico o hemorrágico pueden llevar a un colapso vascular, que puede acabar en shock vasodilatado terminal. El aumento de la permeabilidad vascular es más frecuente con la sepsis o la anafilaxia, aunque también se observa en el shock hemorrágico. Participan productos bacterianos (endotoxinas) y mediadores de la inflamación (factor de necrosis tumoral, interleucinas) y tienen como consecuencia una reducción transcapilar significativa del volumen intravascular. El shock cardiogénico, aunque es raro en niños, puede asociarse con una miocardiopatía, una enfermedad cardíaca congénita grave, arritmias significativas o el período inmediatamente después de cirugía de enfermedades cardíacas congénitas (v. cap. 434). La sepsis, la pancreatitis y el SRIS pueden ejercer efectos depresores directos sobre el miocardio y añadir así un componente cardiogénico a los pacientes con shock séptico.

Un concepto erróneo importante es que el shock sólo ocurre con hipotensión, que debido a varios mecanismos compensadores, a menudo se detecta tarde. La taquicardia, con o sin taquipnea, puede ser el primer signo o el único de la fase inicial del shock compensado. La hipotensión supone un estado avanzado de shock descompensado y tiene una elevada tasa de mortalidad. El shock puede producirse con una presión arterial normal si otros factores no permiten al paciente mantener un ade-

**TABLA 68-6. Mediadores de la inflamación**

**MEDIADORES PROINFLAMATORIOS**

Factor de necrosis tumoral  
Interleucina 1  
Interleucina 6  
Interleucina 8  
Interleucina y  
HMGB 1

**MEDIADORES ANTIINFLAMATORIOS**

Interleucina 4  
Interleucina 10  
Receptor soluble y antagonistas  
de los receptores

De Balk RA, Ely EV, Goyette RE: *Sepsis Handbook*, 2.ª ed. Society of Critical Care Medicine, 2006. HMGB-1, proteína cromosómica del grupo de alta movilidad 1

cuado aporte de oxígeno a los tejidos. La anemia y la hipoxia tienen como consecuencia un aporte reducido de oxígeno, independientemente del gasto cardíaco. La fiebre y los traumatismos pueden aumentar los requerimientos metabólicos y de oxígeno de los tejidos. La progresión de cualquiera de los mecanismos que llevan al shock acaba en hipoxia y acidosis láctica. Por el contrario, si la presión arterial es baja, pero la perfusión tisular es adecuada para responder a las demandas metabólicas del organismo, el shock puede no producirse. Para determinar si el paciente pediátrico está en shock, deben analizarse las circunstancias clínicas, incluidos los signos vitales, la exploración física, las pruebas complementarias y la presencia o ausencia de acidosis.

Los mediadores de lesión tisular pueden provocar la progresión de shock compensado a descompensado. El endotelio vascular es tanto un blanco de la lesión tisular como una fuente de mediadores que pueden provocar más lesión tisular. Otros factores sistémicos importantes incluyen la vía del complemento, el sistema de la coagulación, la activación leucocitaria, el factor de activación de las plaquetas, el óxido nítrico y la producción de radicales libres a partir de la lesión de reperusión. Las fuentes bacterianas de lesión tisular incluyen endotoxinas o exotoxinas circulantes, así como la translocación de la flora intestinal o de endotoxinas, si la mucosa intestinal está afectada. Las exotoxinas y endotoxinas inducen la producción de varias moléculas inflamatorias, como las interleucinas, y amplifican los factores sistémicos que mantienen el shock. Se han identificado los mediadores proinflamatorios y anti-inflamatorios (tabla 68-6). El equilibrio entre los mediadores proinflamatorios y anti-inflamatorios, junto con los polimorfismos genéticos individuales de los mediadores y sus receptores, tienen un efecto importante sobre la capacidad del paciente para sobrevivir.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En la tabla 68-1 se recoge una clasificación del shock. Hay un solapamiento significativo en las distintas categorías, sobre todo entre el shock distributivo y el séptico. La presentación clínica del shock depende, en parte, de su causa; si no se detecta y trata, tiene lugar una muy similar progresión adversa de los signos clínicos y los cambios fisiopatológicos, que conducen a un final común (tabla 68-7). Las manifestaciones clínicas del shock también se relacionan con la etapa (duración frente a evolución) del trastorno (precoz frente a tardío).

El **shock hipovolémico** se presenta habitualmente con cambios en el estado mental, taquipnea, taquicardia, hipotensión, pulsos periféricos débiles, frialdad de las extremidades y oliguria (v. caps. 53-55). En la tabla 68-7 se resumen los signos clínicos de un descenso progresivo de la perfusión. La hipotensión arterial en posición de decúbito supino y la taquicardia son características de la hipovolemia. Los recién nacidos y los lactantes también pueden presentar una disminución de la diuresis. En ocasiones hay sequedad de las mucosas, de las axilas y poca turgencia de la piel. El shock hipovolémico puede presentarse al principio con extremidades distales levemente frías o normales. El **shock séptico** tiene 2 fases: el **shock temprano o caliente** se diagnostica por un descenso de la RVS y el **shock tardío o frío** por un aumento de la RVS. El shock séptico puede presentarse al principio con extremidades calientes (por la vasodilatación periférica secundaria al descenso de la RVS), pulsos oscilantes (por elevación del volumen sistólico y el aumento de la tensión diferencial), taquicardia, taquipnea, diuresis adecuada y acidosis metabólica leve (v. cap. 176). El **shock cardiogénico** se presenta con extremidades frías, tiempo de relleno capilar alargado (>2-3 seg), hipotensión, pulsos periféricos o centrales débiles, taquipnea, obnubilación

TABLA 68-7. Signos de hipoperfusión

| SISTEMA ORGÁNICO         | 4 PERFUSIÓN              | 44 PERFUSIÓN                   | 444. PERFUSIÓN  |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------------|---|
| Sistema nervioso central | —                        | Inquieto, apático, ansioso     | Agitado/confuso, estuporoso, coma                               |
| Respiración              | —                        | t Ventilación                  | Ti Ventilación  |
| Metabolismo              | —                        | Acidemia metabólica compensada | Acidemia metabólica descompensada                               |
| Digestivo                | —                        | 4 Motilidad                    | íleo  |
| Riñón                    | 4 Volumen de orina       | Oliguria (<0,5 ml/kg/h)        | Oliguria/anuria   |
|                          | T Densidad de la orina   |                                |   |
| Piel                     | Relleno capilar alargado | Extremidades frías             | Extremidades moteadas, cianóticas, frías                        |
| Sistema cardiovascular   | t Frecuencia cardíaca    | TT Frecuencia cardíaca         | Ti Frecuencia cardíaca, 4- presión arterial, sólo pulso central |
|                          |                          | 4 Pulsos periféricos           |   |

Adaptada de Lister G, Apkon M, Fabry JT: Shock. En Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Alien HD, Gutgesell HP [eds.]: *Moss li Adam's Heart Disease in Infants, Children and Adolescents: Including the Fetus and Young Adult*, 5.ª ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, págs. 1725-1746.

T, incrementado; 4, disminuido.

creciente y disminución de la diuresis (todo ello causado por la vasoconstricción periférica y la disminución del gasto cardíaco; v. cap. 434). El shock descompensado (resistencias vasculares elevadas, gasto cardíaco disminuido, letargo, oliguria) ocurre en estadios tardíos de la progresión del shock sea cual fuere su etiología. Los hallazgos hemodinámicos en las distintas etapas del shock se reflejan en la tabla 68-8.

La transición del shock compensado al descompensado no siempre es fácil de identificar. El incremento en la producción de ácido láctico y la saturación muy baja de oxígeno venoso mixto que indican un aporte inadecuado de oxígeno son características del shock descompensado. Las medidas de la saturación de oxígeno de la sangre venosa central mixta (QAvO<sub>2</sub>) de la arteria pulmonar, el ventrículo derecho, la aurícula derecha, la vena cava superior o inferior pueden determinar si el aporte total de oxígeno periférico (el verdadero estándar para estas medidas es la arteria pulmonar) es adecuado. La  $\text{pO}_2$  debe ser un 20-25% menor que la saturación de oxígeno arterial (por lo general la  $\text{MvO}_2$  es 75-80%). Una  $\text{MvO}_2$  baja, medida por co-oximetría, indica mala perfusión, lo que requiere un aumento de la extracción de oxígeno por los órganos terminales y a su vez, disminución de la  $\text{MvO}_2$ . Esto puede guiar al médico en el uso de líquidos y agentes inotrópicos para mejorar el gasto cardíaco en el tratamiento del shock.

Una forma inusual de shock es el síndrome de encefalopatía por shock heinorrágico. Inicialmente, este síndrome es similar al golpe de calor. Suele observarse en niños menores de 3 años y se caracteriza por encefalopatía, fiebre, shock, diarrea acuosa, coagulación vascular diseminada (CID) grave y disfunción hepática y renal. Además de los cambios hemodinámicos asociados con la mala perfusión y la hipotensión, en pacientes afectados se pueden producir convulsiones y otros signos neurológicos graves como consecuencia del edema cerebral. Estos niños asocian un desarrollo rápido de alteraciones en las pruebas hepáticas y de coagulación, que se mantienen durante 3-4 días. El tratamiento se centra en la reposición hídrica, el mantenimiento de un gasto cardíaco adecuado, la conservación de las funciones renal y hepática y la minimización de las alteraciones neurológicas. Otras complicaciones pueden

incluir mioglobinuria por rhabdomiólisis. En estos niños la tasa de mortalidad es elevada y los supervivientes tienen una elevada incidencia de problemas neurológicos.

## TRATAMIENTO

Si se revierte pronto el shock, se observan unos resultados mejores.

**TRATAMIENTO INICIAL.** En todos los pacientes con shock debe evaluarse y estabilizarse el ABC de reanimación (vía respiratoria, respiración y circulación) (v. cap. 66). Los recién nacidos y los lactantes pueden presentar en concreto una fuerte hipoglucemia asociada al shock; puede resultar útil determinar los ABC.D, donde D se refiere a dextrosa en la población pediátrica. Una vez se han estabilizado la vía respiratoria, la respiración, la circulación y los niveles de dextrosa, puede comenzarse el tratamiento específico para el shock.

En la mayoría de los pacientes en las primeras etapas del shock, se debe administrar rápidamente (5-10 minutos) un bolo inicial de 20 ml/kg de suero salino o Ringer lactato. Si no es posible la inserción de un catéter intravenoso en una vena periférica en 90 segundos o en 3 intentos, se debe insertar una aguja intraósea para administrar líquidos (v. caps. 62 y 66). Si existe shock cardiogénico, el bolo debe mantenerse o debe administrarse un menor volumen durante un período más largo para evitar exacerbar la insuficiencia cardíaca. Después de esta infusión, se debe volver a valorar al paciente para determinar si requiere más líquidos o se deben iniciar otros tratamientos (administración de antibióticos, agentes vasoactivos, coloides). Si el paciente se descompensa durante la administración del bolo, deben iniciarse a la vez otras actuaciones. Los niños con un shock hipovolémico, séptico o anafiláctico, grave pueden necesitar bolos de líquido adicionales (60-80 ml/kg en las primeras 1-2 horas de presentación). El tratamiento con líquidos debe ajustarse hasta que se observan mejoras en la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la diuresis, el nivel de conciencia y el tiempo de llenado capilar (fig. 68-3). Tras la estabilización inicial, si siguen observándose pérdidas (diarrea continua, vómitos, quemaduras), deberían reponerse con los líquidos apropiados y debería tratarse el déficit y el mantenimiento de las necesidades de líquidos. Si el paciente dispone de una vía venosa central, el médico puede ajustar la administración de líquidos para restablecer la presión venosa central en el intervalo normal (4-8 cmH<sub>2</sub>O). Debe evaluarse continuamente el riesgo de sobrecarga hídrica. Si la hipovolemia del niño se debe a pérdida de sangre o de líquidos ricos en proteínas, puede ser adecuada la reposición con sangre total o concentrados de hemáties o con plasma fresco congelado o albúmina, respectivamente. El uso de dextranos (hidroxietil-almidón) o gelatinas puede estar indicado si hay que aumentar la presión oncótica del plasma, pero no se pueden aportar componentes sanguíneos o éstos son ineficaces. Existe un debate sobre la relación riesgo-beneficio al elegir soluciones cristaloides (salino fisiológico, Ringer lactato) o coloides (albúmina, hidroxietilalmidón) para la reposición hídrica. La preocupación con las soluciones coloidales para los pacientes con lesión del endotelio vascular y pérdidas a través de los capilares es que la albúmina puede pasar al espacio intersticial y puede ser difícil de reabsorber. Los órganos que mayor preocupación despiertan son los pulmones y el intestino; la pérdida de

TABLA 68-8. Variables hemodinámicas en distintos estados de shock

|               | CO  | RVS  | PAM     | PCPE   | PRESIÓN VENOSA CENTRAL |
|---------------|-----|------|---------|--------|------------------------|
| Hipovolémico  | 4.  | T    | <> o 4  | 444    |                        |
| Cardiogénico* |     |      |         |        |                        |
| Sistólico     | 44  | TTT  | <> o 4  | TT     | tt                     |
| Diastólico    | <>  | TT   | <>      | TT     | t                      |
| Obstrutivo    | 4.  | T    | <> o 4  | TT     | TT*                    |
| Distributivo  | TT  | 444  | <> o 4  | <> o 4 | <> o 4                 |
| Séptico       |     |      |         |        |                        |
| Temptano      | TTT | 4-44 | <> o 4' | 4      | 4                      |
| Tardío        | 14  | 44   | 44      | T      | T o o                  |

\*Disfunción sistólica o diastólica.

La presión de enervamiento, la presión venosa central y las presiones diastólicas de la arteria pulmonar son iguales.

\*Presión diferencial.

De McConnell MS, Perkin RM: Shock states. En Fuhrman BP, Zimmerman JJ (eds.): *Pediatric Critical Care*, 2.ª ed. Filadelfia, CV Mosby, 1998.

PAM, Presión arterial media; RVS, resistencia vascular sistémica.

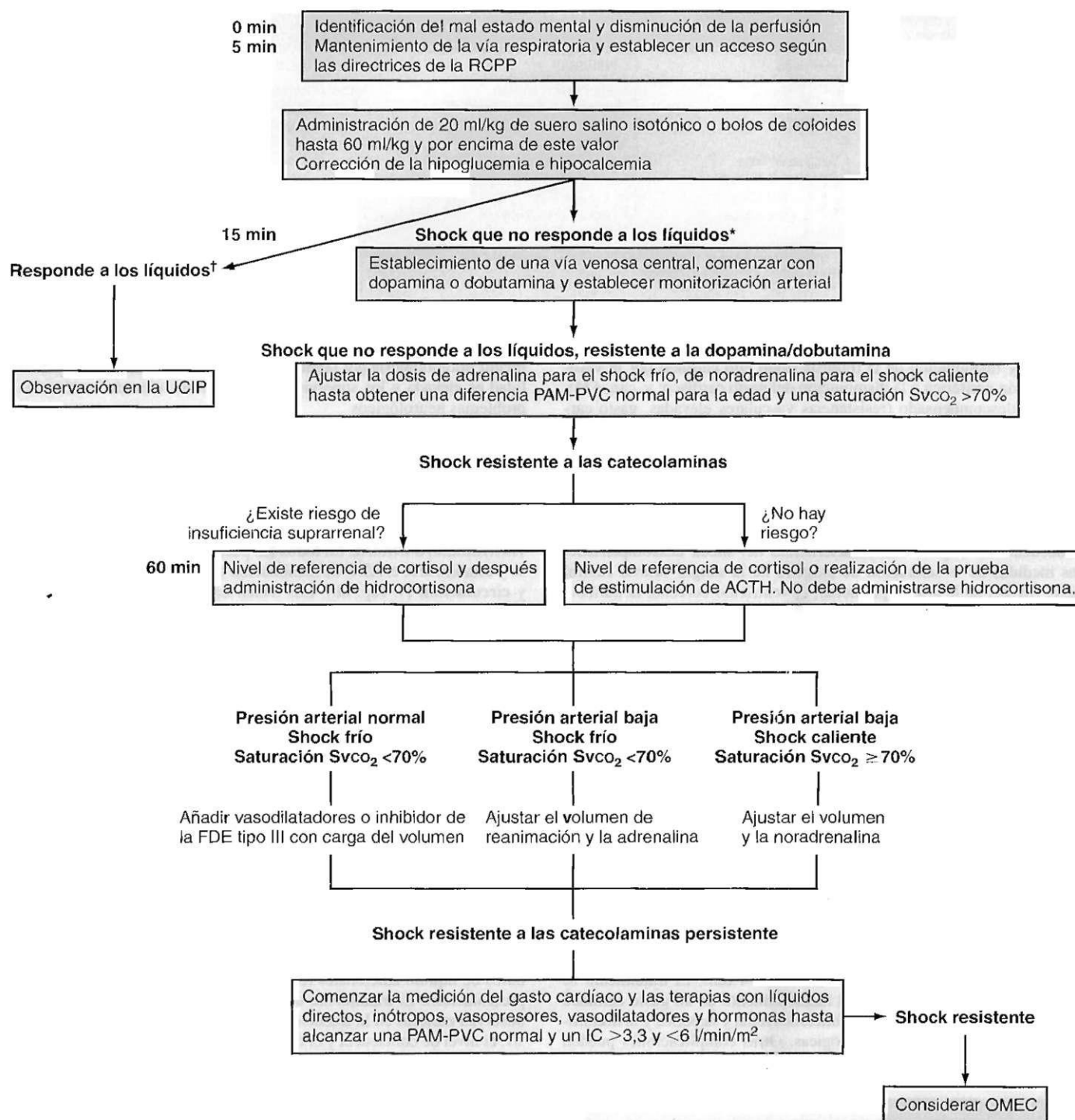


Figura 68-3. Reanimación del shock séptico pediátrico. \* Normalización de la presión arterial y perfusión tisular. † Hipotensión, relleno capilar anómalo o extremidades frías. ACTH, Hormona adrenocorticotrópica; FDE, fosfodiesterasa; IC, índice cardíaco; OMEC, oxigenación por membrana extracorpórea; PAM-PVC, presión de perfusión presión arterial media-presión venosa central; RCPP, reanimación cardiopulmonar pediátrica; UCIP, unidad de cuidados intensivos pediátricos. (De Dellinger RP, Carlet JM, Masur FI: Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873.)

albúmina puede disminuir la distensibilidad pulmonar, dificultando la oxigenación y la ventilación. No obstante, para la mayoría de los pacientes, las soluciones cristaloides isotónicas son adecuadas. En los casos que no responden, puede ser beneficioso el suero salino hipertónico (3%).

Si después de una reposición hídrica adecuada, el paciente continúa mostrando una perfusión inadecuada y shock, es necesario administrar agentes vasoactivos (v. fig. 68-3). La restauración del aporte normal de oxígeno a los tejidos vitales se puede conseguir aumentando la capaci-

dad de transporte de oxígeno (con mantenimiento del hematocrito normal a 35-40%), mejorando la saturación de oxígeno (95-99%) y la  $PaO_2$  (en caso de anemia grave) e incrementando un gasto cardíaco reducido. Esto último se ve influido por la frecuencia cardíaca, la precarga (estado hídrico), la poscarga (resistencias vasculares sistémicas) y el estado de la contractilidad miocárdica. No hace falta que el aporte de oxígeno exceda las expectativas normales porque la relación *suministro-dependencia* de oxígeno no parece ser un factor decisivo en el tratamiento del shock. Cuando se consigue, un aporte de oxígeno superior a lo normal no me-

**TABLA 68-9. Fármacos cardiovasculares en el tratamiento del shock**

| FÁRMACO       | EFFECTOS)   | INTERVALO DE DOSIS  | COMENTARIOS  |
|---------------|---|---|--|
| Dopamina      | Aumenta la fuerza de contracción (en todo el intervalo de dosis)<br>Aumenta el flujo sanguíneo renal (dosis bajas/intermedias)<br>Vasoconstricción (dosis elevadas) | Dosis intermedias = 5-15 pg/kg/min<br>Dosis altas = 15-25 ug/kg/min | Aumento del riesgo de arritmias a dosis altas<br>Debe administrarse en una vía central   |
| Epinefrina    | Incrementa la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción<br>Potente vasoconstrictor  | 0,05-3,0 ug/kg/min  | Puede reducir la perfusión renal<br>Causa incremento del consumo de O <sub>2</sub> en el corazón<br>Riesgo elevado de arritmias                    |
| Dobutamina    | Aumenta la fuerza de la contracción cardíaca<br>Poco efecto sobre la frecuencia cardíaca<br>Vasodilatador periférico, sobre todo en vasos que irrigan las vísceras  | 1-20 ug/kg/min  | Efecto vasoconstrictor muy débil (dosis altas)<br>Bueno para el shock cardiogénico; aumenta la fuerza de contracción cardíaca y reduce la poscarga |
| Norepinefrina | Fuerte vasoconstrictor<br>Débil efecto sobre la fuerza de la contracción cardíaca   | 0,05-1,5 ug/kg/min  | Produce pequeña elevación de la presión arterial (RVS elevadas)<br>Incrementa el consumo de O <sub>2</sub> ; tendencia a las arritmias             |
| Fenilefrina   | Potente vasoconstrictor<br>Puede usarse para disminuir la taquicardia mediante el enlentecimiento cardíaco reflejo  | 0,5-2,0 pg/kg/min   | Puede causar hipertensión brusca<br>Incrementa el consumo de O <sub>2</sub>  |
| Milrinona     | Potente inótroipo<br>Potente cronótroipo<br>Vasodilatador periférico  | Carga con 50 ug/kg/min durante 15 min<br>0,5-1 pg/kg/min            | Inhibidor de la fosfodiesterasa, enlentecce la degradación del AMP cíclico   |

jora el resultado y, sin embargo, puede aumentar las complicaciones. Cuando las necesidades de oxígeno son demasiado elevadas (convulsiones, quemaduras, fiebre), además de aportar los metabolitos adecuados, puede ser importante reducir el estrés metabólico (agentes anticonvulsivos y antipiréticos).

Para los pacientes con shock obstructivo, debe tratarse la primera agresión. Debe eliminarse la embolia pulmonar o realizar una lisis de los coágulos o debe repararse la coartación de la aorta para que el paciente mejore. Los pacientes con derrames pericárdicos sintomáticos o con neumotorax requieren una eliminación inmediata del líquido o del aire, respectivamente. Antes de realizar la pericardiocentesis, un bolo rápido de suero salino puede mejorar el gasto cardíaco. No obstante, el paciente no mejorará hasta que no se corrija la lesión obstructiva.

**TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR.** Véanse también los capítulos 434 y 442. Los shocks séptico, cardiogénico, distributivo y, rara vez, el hipovolémico pueden necesitar diferentes fármacos para estimular la frecuencia cardíaca (cronotrópicos), la contractilidad cardíaca (inotrópicos) y aumentar las resistencias vasculares periféricas (presión sanguínea; v. fig. 68-3). Estos agentes deben administrarse de manera continua a través de una vía venosa central. La dosis se ajusta mediante monitorización estrecha de la PA con un catéter intraarterial permanente. El tipo de shock determina los agentes vasoactivos que deben usarse. Es posible empezar con varios agentes a la vez, o de forma secuencial, en función del curso clínico de cada paciente. Es importante reconocer que todos los fármacos cardiovasculares aumentan el consumo miocárdico de oxígeno y el riesgo de arritmias (tabla 68-9).

Para los pacientes con shock hipovolémico, debe realizarse una reposición adecuada de los líquidos antes de empezar con los agentes vasoactivos. Los líquidos repuestos deben ser los líquidos perdidos; los pacientes con lesión traumática pueden someterse a transfusión con sangre total para aportar concentrados de hemáties y factores de la coagulación. Estos pacientes tienen en ocasiones un gasto cardíaco disminuido, a pesar de la precarga adecuada, si el miocardio estaba isquémico o afectado. En esas situaciones, la infusión de dopamina puede ser necesaria hasta que mejore la función del miocardio y se corrijan las alteraciones metabólicas.

El tratamiento inicial del shock pediátrico es estabilizar los ABCD y realizar una adecuada reposición de líquidos (v. tabla 68-3). Si el paciente continúa en estado de shock, debe iniciarse el soporte con fármacos inotrópicos. La dopamina es el agente de primera línea y debería optimizarse rápidamente antes de iniciar la administración de otros fármacos. Si el paciente está en «shock caliente», caracterizado por gasto cardíaco hiperdinámico, pulsos oscilantes y aumento de la presión del pulso, entonces debe administrarse noradrenalina. En los adultos, la noradrenalina es el fármaco de elección para pacientes con shock séptico. En los pacientes con «shock frío», diagnosticados por signos de mala perfusión periférica (tiempo de llenado capilar prolongado), se debería empezar con adrenalina dado el probable aumento de su RVS. También hay razones lógicas para usar vasopresina intravenosa para tratar el **shock resistente a las catecolaminas**. Debería considerarse la hidrocortisona por vía intravenosa en dosis de choque en algunos pacientes con shock séptico (purpura fulminans) y en todos los pacientes que reciben o que han dejado recientemente de tomar esteroides. Un número importante de pacientes con shock séptico tienen insuficiencia suprarrenal secundaria; la determinación del nivel de cortisol en una muestra de sangre al azar confirmará el diagnóstico, pero puede ser necesario comenzar con un tratamiento empírico antes de que se conozcan los resultados del laboratorio. La hipoproteínemia puede causar falsos niveles totales de cortisol bajos; los niveles de cortisol libres son más precisos. También debe administrarse un tratamiento adecuado para la infección de los pacientes con shock séptico; se debe realizar un drenaje de los abscesos e iniciar un tratamiento adecuado con antibióticos bactericidas (normalmente 2 antibióticos).

Los pacientes con shock cardiogénico requieren tanto soporte miocárdico sistólico como diastólico para mejorar el gasto cardíaco bajo asociado con un aumento de la RVS. Los agentes ideales optimizan el gasto cardíaco mientras disminuyen la RVS. La dobutamina mejora la función sistólica y disminuye la RVS sin un aumento importante de la frecuencia cardíaca. La milrinona ofrece las mismas ventajas, con el beneficio añadido de proporcionar relajación diastólica y mejorar la precarga ventricular. La dopamina puede considerarse un agente de primera línea en los pacientes con shock cardiogénico, en especial en aquellos con hipotensión importante. Para los pacientes con hipotensión grave, se usa la

**TABLA 68-10. Vasodilatadores/reductores de la poscarga**

|                               |   |                    |   |
|-------------------------------|---|--------------------|---|
| Nitroprusiato                 | Vasodilatador (principalmente arterial)                 | 0,5-4,0 pg/kg/min  | Efecto rápido<br>Uso prolongado (>48 h: riesgo de toxicidad por cianuro)            |
| Nitroglicerina                | Vasodilatador (principalmente venoso)                   | 1,0-20 ug/kg/min   | Efecto rápido<br>Riesgo de hipertensión intracraneal                                |
| Prostaglandins E <sub>1</sub> | Vasodilatador<br>Mantiene abierto el conducto arterioso | 0,01-0,2 ug/kg/min | Puede causar hipotensión<br>Riesgo de apnea cuando se administra de modo continuado |



**TABLA 68-11.** Tratamiento dirigido por objetivos de la disfunción orgánica en el shock

| SISTEMA      | ALTERACIONES   | OBJETIVOS   | TRATAMIENTOS   |
|--------------|--|---|--|
| Respiratorio | SDRA   | Prevenir/tratar: hipoxia y acidosis respiratoria  | Oxígeno  |
|              | Fatiga de los músculos respiratorios   | Prevenir el barotrauma  | Intubación endotraqueal precoz y ventilación mecánica  |
| Renal        | Apnea central  | Disminuir el trabajo respiratorio   | PEEP   |
|              |  |   | Hipercapnia permisiva  |
| Hematológico | Insuficiencia prerrenal  | Prevenir/tratar: hipovolemia, hipervolemia, hiperpotasemia, acidosis metabólica, hiper/hiponatemia e hipertensión | Ventilación de alta frecuencia   |
|              | Insuficiencia renal  | Establecer una diuresis normal y una presión arterial normal para la edad   | OMECE  |
| Digestivo    | Coagulopatía (CID)   | Prevenir/tratar: hemorragias  | Reposición prudente de líquidos  |
|              |  |   | Monitorización de niveles de electrolitos en plasma  |
| Endocrino    | Trombosis  | Prevenir/tratar: coagulación anormal  | Dosis bajas de dopamina  |
|              |  |   | Furosemda  |
| Metabólico   | Úlceras de estrés  | Prevenir/tratar: hemorragia gástrica  | Díálisis, ultrafiltración, hemofiltración  |
|              | (Ileo)   | Evitar la aspiración y la distensión abdominal  | Vitamina K   |
| Metabólico   | Translocación bacteriana   | Evitar la atrofia de la mucosa  | Plasma fresco congelado  |
|              | Insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria a tratamiento esteroideo crónico | Prevenir/tratar: crisis suprarrenal   | Plaquetas  |
| Metabólico   | Acidosis metabólica  | Corregir la etiología   | Heparinización   |
|              |  | Normalizar el pH  | Proteína C activada  |
| Metabólico   |  |   | Antitrombina III   |
|              |  |   | Agentes anti-H <sub>2</sub> o inhibidores de la bomba de protones  |
| Metabólico   |  |   | Sonda nasogástrica   |
|              |  |   | Alimentación enteral precoz  |
| Metabólico   |  |   | Aumentar la dosis del tratamiento con corticoides ya instaurado  |
|              |  |   | Dosis fisiológica para la supuesta insuficiencia primaria en la sepsis   |
| Metabólico   |  |   | Tratar la hipovolemia (líquidos) y la función cardíaca disminuida (líquidos, agentes inotrópicos)  |
|              |  |   | Mejorar la excreción renal de ácidos   |
| Metabólico   |  |   | Bajas dosis de bicarbonato sódico (0,5-2 mEq/kg) si no hay respuesta y el pH <7,1 y la ventilación es adecuada (eliminación de CO <sub>2</sub> ) |
|              |  |   |  |

CID, Coagulación intravascular diseminada; H<sub>2</sub>, receptor de histamina; OMECE, oxigenación con membrana extraeorpórea; PEEP, presión teleespiratoria positiva; SDRA, síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

adrenalina para mejorar la presión arterial, a pesar del aumento importante del consumo miocárdico de oxígeno.

Puede mantenerse una elevada RVS, diagnosticada por mala perfusión periférica y acidosis, a pesar de presentar un gasto cardíaco adecuado con el soporte de agentes inotrópicos. Se observa a menudo en pacientes con shock séptico y cardiogénico. Debe iniciarse la infusión continua de un agente vasodilatador que pueda ajustarse con facilidad (tabla 68-10).

El shock distributivo puede tratarse fácilmente porque los pacientes suelen tener un gasto cardíaco adecuado, aunque un tono vascular débil. La situación óptima puede ser tratar con un agente que produzca sólo vasoconstricción. La fenilefrina y la vasopresina son 2 agentes que pertenecen a esta categoría y que pueden tenerse en cuenta para el tratamiento de los pacientes con lesión medular. La adrenalina es el **tratamiento de elección** para los pacientes con anafilaxia, ya que la liberación de varios mediadores inflamatorios también causarán depresión miocárdica (v. cap. 148).

**OTRAS MEDIDAS DE SOPORTE EN EL SHOCK.** El tratamiento guiado por objetivos para las complicaciones del shock se muestra en la tabla 68-11. Los trastornos de la coagulación son frecuentes en el shock grave y deben corregirse, sobre todo si el paciente presenta hemorragia activa (v. cap. 483). La corrección de la acidosis grave y de la hipercapnia es importante, porque disminuyen la contractilidad miocárdica y la eficacia de los agentes inotrópicos (v. cap. 52.7). El calcio puede actuar como estimulante miocárdico directo, en especial en el recién nacido; por tanto, la hipocalcemia se debe corregir de manera agresiva (v. cap. 572).

En raras ocasiones pueden ser necesarias otras técnicas invasivas de apoyo para los niños con un shock que no responde a líquidos, soporte farmacológico u otros tipos de tratamiento cuando la causa del shock se considera tratable y reversible. La **oxigenación con membrana extraeorpórea (OMECE)** o los dispositivos de ayuda ventricular pueden ser eficaces para tratar a los niños pequeños con shock séptico o shock cardiogénico grave como paso previo hasta la recuperación (para aquellos que han sido sometidos recientemente a cirugía cardíaca y que no pueden evitar la derivación) o el trasplante cardíaco. Dada la posición precaria de las grandes cánulas de OMECE, la norma es mantener a los pa-

cientes en un estado de sedación profunda con movimientos mínimos. Las complicaciones preocupantes son la hemorragia intracraneal debida a anticoagulación e infección secundaria a las grandes cánulas invasivas intravasculares. También se han usado dispositivos de ayuda al ventrículo izquierdo o biventriculares en pacientes adolescentes para tratar la miocardiopatía grave y el shock cardiogénico como paso previo hasta el trasplante. Aunque existen 2 tipos distintos, para el soporte a largo plazo, puede ser más útil el uso de un dispositivo neumático paracorpóreo en los pacientes de todas las edades. Los dispositivos de ayuda ventricular tienen la ventaja de requerir un nivel menor de anticoagulación y los pacientes pueden moverse más con estos dispositivos. A diferencia de la OMECE, estos dispositivos no aportan soporte ventilatorio. Los pacientes con mala función pulmonar pueden necesitar ayuda respiratoria importante (v. caps. 69 y 70) y pueden no ser candidatos para un dispositivo de ayuda. El tratamiento de sustitución renal (dialísis, hemofiltración) puede emplearse para tratar la sobrecarga hídrica o el edema pulmonar y para eliminar los mediadores de la inflamación (v. cap. 535.1).

Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ: A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 2004;139:552-563.

Beale RJ, Hollenberg SM, Vincent JL, et al: Vasopressor and inotropic support in septic shock: An evidence-based review. *Off. Care Med* 2004 32(11 Suppl):S445-S465.

Branco RG, Russell RR: Should steroids be used in children with meningococcal shock? *Arch Dis Child* 2005;90:1195-1196.

Cabrales P, Intaglietta M, Tsai AG: Increase plasma viscosity sustains microcirculation after resuscitation from hemorrhagic shock and continuous bleeding. *Shock* 2005;23:549-555.

Careillo JA: Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Clin* 2003;19:413-440, viii.

Careillo JA, Fields AI: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1-30.

Carlotti AP, Troster EJ, Fernandes JC, et al: A critical appraisal of the guidelines for the management of pediatric and neonatal patients with septic shock. *Crit Care Med* 2005;33:11S2.



- Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003;348:727-734.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-873.
- Duke T, Molyneux KM: Intravenous fluids for seriously ill children: Time to reconsider. *Lancet* 2003;362:1320-1323.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
- Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM: Measurements of serum free Cortisol in critically ill patients. *N Engl J Med* 2004;350:1629-1638.
- Otieno H, Were E, Ahmed I: Are bedside features of shock reproducible between different observers? *Arch Dis Child* 2004;89:977-979.
- Pope PE: Shock in polytrauma. *UMJ* 2003;327:1119-1120.
- Safe Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-2256.
- Schortgen F, Lachcrade JC, Bruneel F, et al: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomized study. *Lancet* 2001;357:911-916.
- Sparrow A, Fledderley T, Nadcl S: Choice of fluid for resuscitation of septic shock. *Emerg Med J* 2002;19:1 14-116.
- Vincent JL: Resuscitation using albumin in critically ill patients. *BMJ* 2006;333:1029-1030.
- Vincent JL, Gerlach H: Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(11Suppl):S451-S454.
- Wills BA, Dung NM, Loan HT, et al: Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:877-888.
- Yunge M, Pctros A: Angiotensin for septic shock unresponsive to noradrenaline. *Arch Dis Child* 2000;82:388-389.

## Capítulo 69 ■ Dificultad e insuficiencia respiratorias Lorry R. Frankel

La dificultad o insuficiencia respiratoria es el diagnóstico primario en cerca del 50% de los niños ingresados en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y es una causa frecuente de parada cardiorrespiratoria infantil. Hay una variabilidad sustancial según la etiología y la gravedad de la enfermedad. La insuficiencia respiratoria se debe a la alteración en el intercambio gaseoso del pulmón. Las 4 alteraciones principales son hipoventilación, disminución de la difusión, cortocircuito intrapulmonar y alteración en la relación ventilación-perfusión (V/Q). Las causas pueden clasificarse según la edad, las lesiones anatómicas o las anomalías que afectan a la mecánica del pulmón y la pared torácica, los sistemas neuromusculares y el control de la respiración por parte del sistema nervioso central (SNC). Los hallazgos clínicos iniciales son útiles para determinar el tipo de problema. Un aumento de frecuencia respiratoria y de trabajo respiratorio (taquipnea y disnea) es sugestivo de problemas mecánicos del pulmón o de la pared torácica. La enfermedad neuromuscular puede tener como consecuencia un trabajo respiratorio cada vez más débil, hasta llegar a la fatiga. La enfermedad del SNC puede presentarse con otra clínica neurológica (coma, arreflexia, debilidad) y diferentes patrones respiratorios, entre los que se incluyen bradipnea, apnea y respiración de Cheyne-Stokes (fig. 69-1). En la tabla 69-1 se muestra el grupo heterogéneo de enfermedades pediátricas que pueden causar dificultad e insuficiencia respiratorias y que requieran ventilación mecánica.

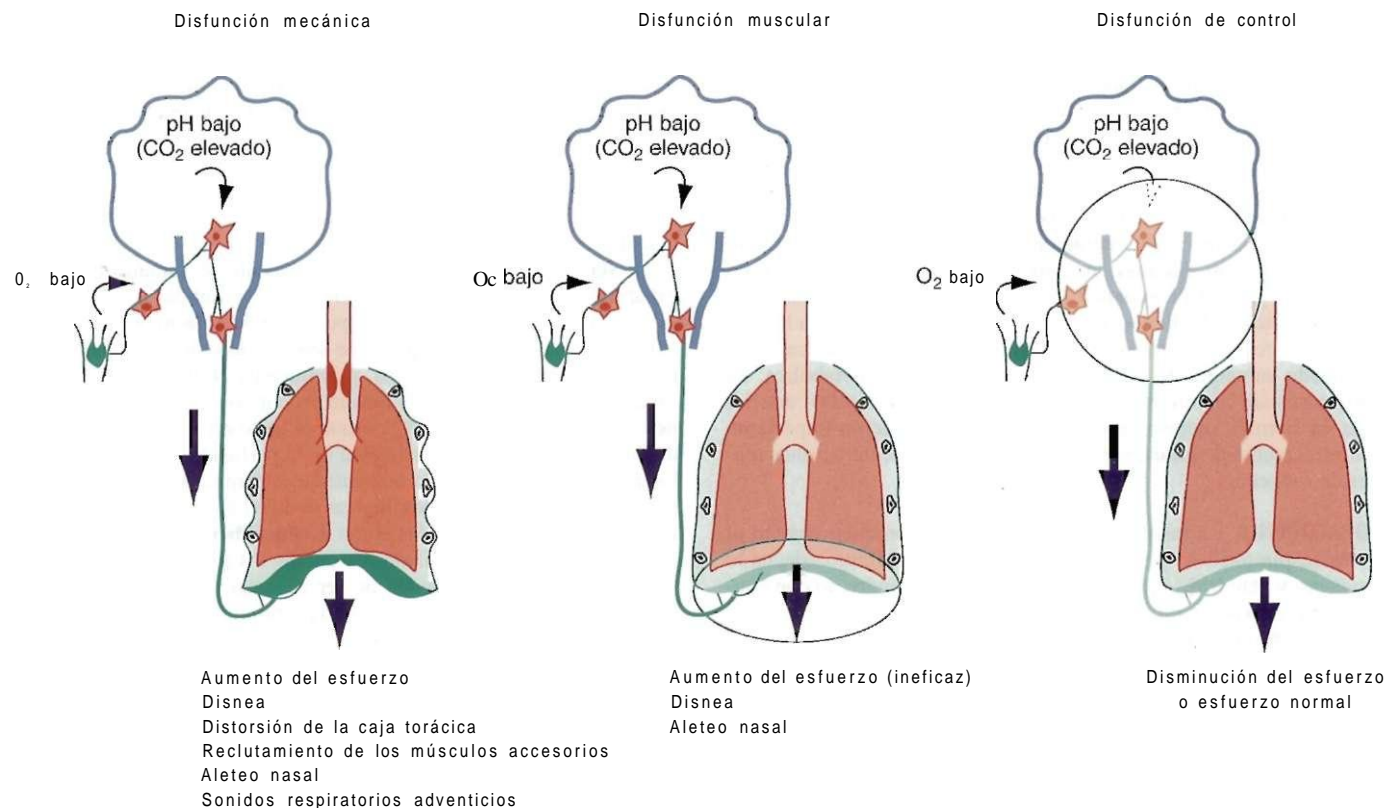


Figura 69-1. Perfiles de presentación de la insuficiencia respiratoria en la infancia. Cuando se produce disfunción mecánica (la situación más frecuente), los quimiorreceptores periféricos (cuerpos carotídeos) y centrales (medulares) detectan la hipoxemia e hipercapnia arterial (y por tanto el pH). Tras integrarse con otra información sensorial procedente de los pulmones y la pared torácica, la activación de los quimiorreceptores desencadena un aumento de la información nerviosa hacia los músculos respiratorios (flechas verticales), que resulta en los signos físicos que caracterizan la dificultad respiratoria. Cuando el problema reside en los músculos respiratorios (o su innervación), se produce el mismo aumento de la información nerviosa (flecha), pero los músculos respiratorios no pueden aumentar su potencia para responder a la demanda; por tanto, los signos físicos de dificultad respiratoria son más sutiles. Finalmente, cuando el control de la respiración se ve afectado por la enfermedad, la respuesta nerviosa a la hipoxemia e hipercapnia está ausente o suavizada y las anomalías del intercambio de gases no se acompañan de dificultad respiratoria.

**TABLA 69-1.** Clasificación anatómica de la insuficiencia respiratoria

| PULMÓN   | BOMBA RESPIRATORIA                      |
|--|---|
| <b>OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA CENTRAL</b>    | <b>DEFORMIDAD DE LA PARED TORÁCICA</b>  |
| Traqueomalacia                                       | Cifoesciolosis                          |
| Estenosis subglótica                                 | Hemia diafragmática                     |
| Epiglotitis  | Vólet costal                            |
| Crup   | Eventración del diafragma               |
| Parálisis de las cuerdas vocales                     | Síndrome de Prune-Belly                 |
| Aspiración de cuerpo extraño                         | Distrofia torácica asfixiante           |
| Anillo vascular                                      | Hipoplasia pulmonar                     |
| Hipertrofia adenoamigdalar                           |   |
| Casi-estrangulación                                  | <b>TRONCO DEL ENCÉFALO</b>              |
| <b>OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA PERIFÉRICA</b> | Apnea del sueño                         |
| Fronquiolitis  | Hipoventilación central                 |
| Asma   | Intoxicación                            |
| Aspiración   | Traumatismo                             |
| Fibrosis quística                                    | Infección del SNC                       |
| Broncomalacia  | <b>MÉDULA ESPINAL</b>                   |
| <b>LESIÓN ALVEOLAR DIFUSA</b>                        | Traumatismo                             |
| SDRA   | Poliomielitis                           |
| Sepsis   | Enfermedad de Werdnig-Hoffmann          |
| Neumonía   | <b>NEUROMUSCULAR</b>                    |
| Edema pulmonar                                       | Lesión posquirúrgica del nervio frénico |
| Casi-ahogamiento                                     | Traumatismo del parto                   |
| Embolia pulmonar                                     | Botulismo del lactante                  |
| Contusión pulmonar                                   | Síndrome de Guillain-Baré               |
| Shock  | Distrofia muscular                      |
| SFIS   |   |

de Helfaer M, Nichols D, Rogers M: Developmental physiology of the respiratory system. En Rogers MC (ed.): *Textbook of Pediatric Intensive Care*, 2ª ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992, págs. 104-133.

La insuficiencia respiratoria se define, en términos generales, como la incapacidad del sistema respiratorio para satisfacer las necesidades del paciente. Tradicionalmente, la insuficiencia respiratoria se definía como las alteraciones en la  $P_{O_2}$  y la  $P_{CO_2}$  arteriales. Estas son reguladas por el SNC y cualquier variación de sus valores puede tomarse como una indicación de una alteración del sistema regulador (control de la respiración) o de los órganos efectores (músculos respiratorios y pulmones). La gasometría necesita tiempo y nunca debe retrasar la aplicación de medidas terapéuticas cuando la exploración física sugiere la presencia de alteraciones en los gases sanguíneos o su inminente aparición. Además, un cambio en la  $P_{O_2}$  o  $P_{CO_2}$  arterial no es suficiente para el diagnóstico de insuficiencia respiratoria, ni su ausencia excluye este diagnóstico. La  $P_{O_2}$  puede disminuir en los pacientes con comunicaciones derecha-izquierda intracardíacas y la  $P_{CO_2}$  puede aumentar en los pacientes con alcalosis metabólica, en ambos casos sin insuficiencia respiratoria intrínseca. La  $P_{O_2}$  arterial puede ser normal, incluso en presencia de una alteración importante en el intercambio de gases, si el paciente inspira concentraciones mayores de oxígeno.

**ETIOPATOGENIA.** La insuficiencia respiratoria se produce cuando el sistema respiratorio no puede proporcionar el intercambio adecuado de oxígeno y anhídrido carbónico entre el aire y la sangre, lo que conduce a una alteración en el suministro de oxígeno y la excreción de anhídrido carbónico. La absorción de oxígeno y la excreción de anhídrido carbónico que tienen lugar en la membrana respiratoria ocurren porque estos gases se mueven a través de sus respectivos gradientes de concentración, alcanzando el equilibrio de presiones para cada gas entre las fases sanguínea, capilar terminal y gaseosa (aire) con el alveolo. El aire atmosférico inspirado tiene una  $P_{O_2}$  de alrededor de 159 mmHg y el gas dentro del alveolo, el aire alveolar, tiene normalmente una  $P_{O_2}$  de 104 mmHg, más baja a causa de la humidificación y porque el oxígeno en el alveolo está siendo constantemente absorbido por la sangre pulmonar. Si el aire atmosférico se enriquece con una concentración más elevada de oxígeno, la  $P_{O_2}$  alveolar ( $PAO_2$ ) será mayor, y el gradiente de oxígeno incrementado entre el aire alveolar y la sangre pulmonar tiene como consecuencia un aumento de la absorción de oxígeno. El anhídrido carbónico difunde a través de la

membrana respiratoria tan rápidamente que la  $P_{CO_2}$  venosa mixta y alveolar son casi la misma. El aire atmosférico tiene una  $P_{CO_2}$  de alrededor de cero, y la  $P_{CO_2}$  alveolar y venosa de una persona sana es de alrededor de 40 mmHg.

Estas relaciones se describen mediante la ecuación del gas alveolar:

$$PAO_2 = [FIO_2 (P_b - PH_2O)] - (Paco_2/R)$$

donde  $FIO_2$  es la fracción de oxígeno inspirado (p. ej., el oxígeno respirado en el aire ambiente tiene una concentración de 21 %;  $FIO_2$  de 0,21).  $P_b$  es la presión barométrica (se considera que es de 760 mmHg a nivel del mar) y  $PH_2O$  es la presión de vapor de agua (que diluye el contenido en oxígeno seco de la atmósfera, de alrededor de 47 mmHg).  $R$  representa el cociente respiratorio, que se asume que es 0,8 y se puede calcular de la siguiente manera:

$$F_i = CO_2 \text{ producido} / O_2 \text{ consumido}$$

Por tanto, la  $PAO_2$  de un paciente que respira aire ambiente y tiene una  $PaCO_2$  de 40 mmHg sería:

$$PAO_2 = [0,21(760 - 47)] - (40/0,8) = 100 \text{ mmHg}$$

Si un paciente estuviera respirando una mezcla de gas con una  $FIO_2$  de 0,5, la  $PAO_2$  sería 306 mmHg.

$$PAO_2 = [0,5(760-47)] - (40/0,8) = 306 \text{ mmHg}$$

El gradiente alveolo-arterial de oxígeno (gradiente A-a) es la diferencia entre la  $PAO_2$  teórica y la medida arterial de  $P_{O_2}$  ( $PaO_2$ ). El gradiente normal A-a de jóvenes sanos que respiran aire a nivel del mar es <10 mmHg porque no existe patología pulmonar que prevenga el equilibrio completo de gases entre las fases gaseosa y sanguínea. Una elevación del gradiente A-a representa patología pulmonar subyacente y se utiliza para valorar la gravedad de la alteración del intercambio gaseoso. Si un paciente está respirando una mezcla de gas con una  $FIO_2$  de 0,5 y tiene una  $PaO_2$  de 100 mmHg y una  $PaCO_2$  normal, el gradiente A-a ascendería a 206 (306 - 100), lo que indicaría alteración en el intercambio gaseoso. Un gradiente A-a mayor de 300 mmHg mientras se respira una mezcla de gases con una  $FIO_2$  de 1,0, un marcador de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), implica una alteración grave de la oxigenación que puede requerir ventilación mecánica.

La ventilación (V) es la cantidad de gas que se suministra y que se exhala de los pulmones, y la perfusión (Q) es la cantidad de sangre venosa mixta conducida al lecho capilar pulmonar. La relación entre ambas se conoce como relación V/Q, que viene determinada por la cantidad de ventilación y perfusión pulmonares, y condiciona un intercambio gaseoso óptimo si se distribuyen en la misma proporción entre sí en los pulmones. Por tanto, la relación V/Q normal es igual a 1. Hay un cierto grado de desproporción en la distribución de la perfusión y la ventilación en los pulmones normales. Las enfermedades respiratorias pueden causar una gama de alteraciones patológicas de la relación normal entre ventilación y perfusión, conocidas como **desequilibrios V/Q**. Los mecanismos compensadores mediante los cuales los pulmones intentan restaurar la relación V/Q pueden no ser adecuados, y pueden dar como resultado alveolos ventilados pero no perfundidos ( $V/Q = \infty$ ) y/o perfundidos pero no ventilados ( $V/Q = 0$ ). La ventilación en espacio muerto sucede cuando el gas inspirado llega a zonas que no están perfundidas. Hay una cantidad obligatoria de espacio muerto anatómico normal porque el gas inspirado debe atravesar la nariz, la nasofaringe, la tráquea y las vías respiratorias grandes. El espacio muerto alveolar (pulmonar) patológico se produce cuando los alveolos están ventilados pero no perfundidos, como consecuencia de un trastorno fisiopatológico que impide el flujo de la sangre a través del lecho capilar pulmonar, como sucede en la tromboembolia pulmonar, la hipotensión o hipertensión pulmonar y la enfermedad pulmonar obstructiva.

El volumen de gas que entra y sale de la boca o la nariz con cada respiración es el volumen corriente. La ventilación alveolar, volumen de aire que entra y sale de los alveolos por minuto, se define por la ecuación:

ción. La ventilación alveolar determina la proporción de dióxido de carbono excretado. Las enfermedades que aumentan el espacio muerto llevan a una disminución de la ventilación alveolar y, a menos que el volumen corriente o la frecuencia respiratoria aumenten lo suficiente como para compensar, la  $P_{aCO_2}$  aumentará.

Cuando los alveolos están perfundidos pero no ventilados, esta porción de pulmón actúa como un **cortocircuito intrapulmonar**, con sangre venosa mixta desviada a la circulación arterial sistémica sin entrar en contacto con el oxígeno inspirado. Por tanto, esta sangre no participa en el intercambio gaseoso. El incremento del contenido de anhídrido carbónico resultante en la sangre arterial es habitualmente tamponado de forma rápida, de modo que el efecto sobre la  $P_{aCO_2}$  es insignificante, pero la dilución del contenido de oxígeno disminuye la  $P_{aO_2}$  de forma significativa. Por tanto, causan hipoxia las enfermedades que cursan con un incremento de cortocircuito pulmonar, como el SDRA, la neumonía, la hemorragia pulmonar, las atelectasias y el edema de pulmón. La hipoxemia asociada con cortocircuito puede ser grave y a menudo es indicación para instaurar ventilación mecánica. El aporte de oxígeno no siempre aumenta la  $P_{aO_2}$  en pacientes con cortocircuito, porque el oxígeno nunca alcanza la membrana capilar alveolar.

La **insuficiencia respiratoria** puede deberse a una enfermedad pulmonar o a la disfunción de la bomba respiratoria (v. tabla 69-1). Las causas frecuentes de insuficiencia respiratoria en niños incluyen asma, crup, infección por el virus respiratorio sincitial, síndrome del tórax agudo en la anemia falciforme y neumonía, mientras que la insuficiencia respiratoria crónica se observa en la displasia broncopulmonar, la fibrosis quística y los trastornos neuromusculares progresivos. Las enfermedades pulmonares afectan a las vías respiratorias, los alveolos o la circulación pulmonar, de forma individual o en combinación, y producen hipoxemia. Cuando la enfermedad pulmonar causa insuficiencia respiratoria, los pacientes presentan disnea, aumento del trabajo respiratorio y de la ventilación alveolar, lo que lleva a una alcalosis respiratoria a menos que el paciente desarrolle fatiga que desemboca también en insuficiencia de la bomba respiratoria. La actividad coordinada del SNC y los músculos respiratorios actúan como una bomba respiratoria; la insuficiencia respiratoria puede provenir de una disfunción neuromuscular, muscular o del SNC. La insuficiencia de la bomba respiratoria causa hipoventilación, disminución de la ventilación alveolar e hipercapnia. La hipoxemia también puede ocurrir cuando la bomba respiratoria falla; el tratamiento de esta situación es el aporte de oxígeno o la ventilación con presión positiva.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La capacidad limitada del sistema respiratorio en desarrollo para compensar las anomalías mecánicas inducidas por la enfermedad hace que sea fundamental la detección temprana de la insuficiencia respiratoria. Es mejor descartar una insuficiencia respiratoria que detectarla, de modo que se puedan prevenir las alteraciones en el intercambio gaseoso.

En niños en los que la enfermedad pulmonar causa insuficiencia respiratoria inminente, ésta se caracteriza por una respiración rápida o **taquipnea**, un uso exagerado de la musculatura accesoria reflejado por la **retracción** intercostal, supraclavicular y subcostal, que puede ser mucho más llamativa en un niño que en un adulto por la mayor distensibilidad de la pared torácica. La insuficiencia respiratoria inminente causada por la disfunción de la bomba respiratoria (enfermedad del SNC o neuromuscular) puede ser mucho más difícil de detectar porque es posible que estos niños no tengan ningún signo de insuficiencia respiratoria. Un paciente con una enfermedad neuromuscular, como la distrofia muscular o la enfermedad de Werdnig-Hoffman, puede estar débil y es posible que las retracciones no sean evidentes. Otras causas de fallo de la bomba respiratoria, como la ingestión de narcóticos o un tumor cerebral, tienen como consecuencia una disminución de la fuerza ventilatoria e hipoventilación. Estos niños pueden identificarse porque presentan una frecuencia respiratoria anormalmente baja, bradipnea, o una respiración superficial.

Durante la exploración física, el médico debe evitar interferir con los mecanismos de compensación del paciente. Un niño despierto con obstrucción de la vía respiratoria superior causada por crup o epiglotitis puede estar más estable en los brazos de sus padres, porque el aumento del flujo gaseoso y el aumento de las fuerzas generadas durante el llanto

empeoran la obstrucción y pueden desencadenar la insuficiencia. De la misma forma, la mayoría de los pacientes con enfermedad restrictiva y obstructiva grave toleran mal la posición en decúbito supino porque promueve la perfusión dependiente de la gravedad de las áreas mal ventiladas y el peso de los órganos abdominales supone una carga adicional en el diafragma.

En un niño con sospecha de insuficiencia respiratoria, la exploración debería comenzar siempre con una rápida evaluación de la adecuación de la ventilación, lo que incluye la valoración de la presencia y la fuerza de los movimientos respiratorios, la frecuencia respiratoria, la presencia de cianosis y la presencia de signos de obstrucción de la vía respiratoria superior. Un niño con esfuerzo respiratorio muy inadecuado u obstrucción completa de la vía respiratoria podría fallecer a menos que se restaure inmediatamente la ventilación de los pulmones. Debe prestarse especial atención al estado de conciencia del paciente. La hipoxemia y la hipercapnia suelen causar letargo y confusión, a veces en alternancia con agitación. Tanto si se debe a estos mecanismos o a otros, la depresión del SNC requiere atención inmediata porque limita todavía más la capacidad del sistema respiratorio para soportar las cargas mecánicas y deja la vía respiratoria desprotegida frente a la obstrucción y la aspiración de materiales extraños.

La hipoxemia y la hipercapnia agudas conducen a dilatación de los vasos cerebrales y aumento del flujo sanguíneo, a menudo acompañado de cefaleas graves. El aumento repentino del trabajo de los músculos accesorios de la respiración puede conducir a dolor en la parte inferior de la espalda. Aunque una hipercapnia moderada a grave puede causar vasodilatación periférica, la hipoxemia leve a moderada puede causar vasoconstricción periférica y el paciente puede tener las extremidades frías, un hallazgo que puede desviar la atención hacia una alteración circulatoria cuando el principal problema es respiratorio. Otros síntomas de hipoxia incluyen la intranquilidad, el mareo y la alteración del pensamiento.

**DIAGNOSTICO.** La dificultad respiratoria es un diagnóstico clínico que realiza el médico de cabecera; la insuficiencia respiratoria se confirma con los estudios diagnósticos. En niños, la dificultad respiratoria se suele diagnosticar mediante la historia y la exploración física; si es grave puede ser necesario instaurar un tratamiento inmediato antes de realizar procedimientos o pruebas diagnósticas. Puede que algunos pacientes no toleren determinados procedimientos como una punción arterial para realizar una gasometría o un estudio radiológico; el cambio a una postura incómoda puede dificultar más la respiración. En ocasiones, es mejor dejar al paciente en la posición en la que esté más cómodo, aportar oxígeno mediante mascarilla y utilizar aerosolterapia y pulsioximetría no invasiva. Si el enfermo no tolera estas medidas y no se consigue mejoría, es necesaria la intubación endotraqueal para asegurar la vía respiratoria.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Aunque la presentación clínica puede requerir intubación y ventilación mecánica inmediatas, para la mayoría de los niños es posible y útil obtener primero una muestra de sangre arterial para analizar las presiones de los gases sanguíneos ( $P_{aO_2}$ ,  $P_{aCO_2}$  y pH) e iniciar una monitorización continua no invasiva mediante pulsioximetría. La **insuficiencia respiratoria hipoxémica** se define por una  $P_{aO_2} < 60$  mmHg con una  $FIO_2 > 0,6$  (en ausencia de enfermedad cardíaca cianógena); la **insuficiencia respiratoria hipercápnica** se define como una  $P_{aCO_2}$  aguda  $> 50$  mmHg. Además de analizar los gases sanguíneos, la decisión de iniciar la ventilación mecánica debe tener en cuenta la causa de la insuficiencia respiratoria, la posibilidad de revertir esta causa mediante otras intervenciones y la tendencia global en el estado clínico del paciente. Un enfermo con fallo de la bomba respiratoria por sobredosis de opiáceos puede tener una  $P_{aCO_2}$  mayor de 50 mmHg de forma aguda, pero responde rápidamente a la administración de un antagonista del narcótico y es posible que no sea necesario soporte ventilatorio. Por el contrario, un paciente cuya enfermedad pulmonar lleve a hipoxemia y disnea que parecen tratadas de forma adecuada con aporte de oxígeno, puede tener una  $P_{aCO_2}$  inicial más baja de lo normal (alcalosis respiratoria). Sin embargo, si este enfermo se cansa, una subida aguda de la  $P_{aCO_2}$  puede indicar una insuficiencia respiratoria inminente, incluso aunque la  $P_{aCO_2}$  sea todavía inferior a 50 mmHg.

**TABLA 69-2. Modos no invasivos de soporte ventilatorio**

|  |  |   |
|--|--|---|
| Sólo oxígeno                             | Sonda nasal                                      | Aportar hasta 4 l de O <sub>2</sub>   |
|  | Mascarilla facial sencilla                       | Aportar hasta 10 l de O <sub>2</sub>  |
|  | Mascarilla facial con depósito                   | Aportar hasta 15 l de O <sub>2</sub>  |
| Oxígeno + soporte de presión no invasivo | CPAP nasal: eficaz en neonatos y pacientes <8 kg | Puede aportar presión positiva a la vía respiratoria con tasa de recuperación                       |
|  | BIPAP: en niños mayores o pacientes >8 kg        | Puede aportar 2 niveles de soporte con presión positiva inspiratoria y presión positiva espiratoria |

BIPAP, Presión positiva de doble nivel; CPAP, presión positiva continua.

**TRATAMIENTO.** Si el paciente no está en insuficiencia respiratoria inminente, deben intentarse los métodos no invasivos de soporte ventilatorio antes de iniciar la ventilación mecánica (tabla 69-2). Algunas de las ventajas de la ventilación no invasiva incluyen disminución del riesgo de neumonía, ausencia de riesgo de desarrollo de lesión pulmonar inducida por la ventilación y la necesidad de menos sedación global.

La finalidad del tratamiento es la restauración de un intercambio gaseoso adecuado con un mínimo de complicaciones. Se consigue eliminando los factores desencadenantes lo antes posible. Así, la insuficiencia respiratoria causada por edema pulmonar cardiogénico se trata con medicamentos inotrópicos y con diuréticos. El niño con asma debe tratarse con broncodilatadores y fármacos antiinflamatorios. Por desgracia, incluso en las enfermedades agudas como éstas, la respuesta al tratamiento no es inmediata y con frecuencia toda la función del sistema respiratorio debe soportarse de forma artificial.

La hipoxemia es más peligrosa que la hipercapnia. La administración de más oxígeno es una precaución segura e inteligente en todos los pacientes con riesgo de insuficiencia respiratoria aguda o de exacerbación de insuficiencia respiratoria crónica, incluso si no hay evidencia inicial de hipoxemia (v. tabla 69-2).

La indicación de soporte ventilatorio en un niño con insuficiencia respiratoria suele basarse en la persistencia o el empeoramiento del intercambio gaseoso (v. cap. 70). La ventilación mecánica es necesaria en un niño con neumonía en el que se desarrolla hipoxemia e hipercapnia graves porque, incluso el tratamiento antibiótico más eficaz requiere tiempo (al menos 24 h). En ocasiones, el soporte ventilatorio debe iniciarse en ausencia de alteraciones en la  $P_{CO_2}$  arterial cuando la disfunción de otros sistemas pone en peligro el intercambio gaseoso limitando la capacidad de compensación del sistema respiratorio; el shock cardiogénico es un ejemplo típico de esto. En el shock, la disminución del flujo sanguíneo y del aporte de sustratos a los músculos respiratorios puede reducir la fuerza que desarrollan estos músculos y puede precipitar una insuficiencia respiratoria secundaria, incluso en ausencia de anomalías mecánicas importantes del sistema respiratorio.

El soporte ventilatorio suele requerir la intubación de la tráquea con un tubo endotraqueal o, con menos frecuencia, una cánula de traqueostomía (v. cap. 70). A pesar del tipo de ventilación mecánica, el objetivo no es normalizar las presiones de los gases arteriales, sino proporcionar un intercambio gaseoso «adecuado». La definición de *adecuado* implica algo de hipercapnia e hipoxemia para minimizar la lesión pulmonar inducida por el oxígeno y la elasticidad. Una hipercapnia moderada ( $P_{CO_2}$  arterial de 60-80 mmHg) no tiene consecuencias negativas detectables, porque sus efectos en el pH arterial se compensan con la retención renal de bicarbonato. Una hipoxemia moderada (saturación de oxígeno de 85-90%) también es bien tolerada por los pacientes estables, especialmente si la concentración de hemoglobina y el gasto cardíaco se mantienen en los valores fisiológicos y se evitan las condiciones como fiebre y agitación, que aumentan las demandas tisulares de oxígeno. La ventilación mecánica artificial suele comenzar con máquinas convencionales controladas por el volumen; los sistemas de ventilación oscilatorios suelen usarse como tratamiento de rescate si los sistemas convencionales no mejoran la oxigenación, pero su eficacia no está probada en muchas situaciones (v. cap. 70).

La oxigenación con membrana extracorpórea (OMEC) se utiliza en el tratamiento de los recién nacidos y lactantes pequeños con insuficiencia respiratoria que no responde a la ventilación mecánica tratamiento y con

peligro de muerte en poco tiempo (v. cap. 101). Debido a sus riesgos (por la canalización vascular y la anticoagulación) y el hecho de que sus beneficios con respecto al tratamiento convencional en los pacientes que no son recién nacidos no se ha demostrado con éxito, las indicaciones de la OMEC requieren una gran experiencia, precaución y juicio clínico. La inhalación de óxido nítrico puede mejorar la oxigenación de forma aguda al reducir el aumento de la resistencia vascular pulmonar y ha sustituido a la OMEC en muchas situaciones de cuidados intensivos. La inhalación de helio es beneficiosa en pacientes con insuficiencia respiratoria por patología en las vías respiratorias, como en el crup. El surfactante exógeno administrado en la tráquea ha mejorado la oxigenación y la supervivencia de pacientes pediátricos con SDRA.

DeBruin W, Notterman DA, Magid M, et al: Acute hypoxemic respiratory failure in infants and children: Clinical and pathologic characteristics. *Crit Care Med* 1992;20:1223-1234.

Guillemin K, Krasnow MA: The hypoxic response: Huffing and HIFing. *Cell* 1997;89:9-12.

The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-2574.

The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network: Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:1671-1684.

Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al: Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1603-1609.

Wilson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, et al: Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury. *JAMA* 2005;293:470-476.

## Capítulo 70 ■ Ventilación mecánica Lorry R. Frankel y Saraswati Kache

### CONCEPTOS BÁSICOS Y TERMINOLOGÍA

Véase también el capítulo 370. La ventilación espontánea natural se produce cuando los músculos respiratorios (diafragma, músculos intercostales) crean presión inspiratoria negativa, en parte al expandir la caja torácica, lo que conduce a la inflación de los pulmones que lleva el aire a los alveolos y permite el intercambio gaseoso. En los pacientes intubados con ventilación mecánica, el gas comprimido llega a los pulmones mediante ventilación con presión positiva. Esta diferencia afecta a la dinámica cardiopulmonar, así como a la integridad del tejido pulmonar. Los respiradores con presión positiva son el fundamento de la ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos (UCI) de adultos, niños y neonatos. Durante la ventilación mecánica con presión positiva, el flujo de gas durante la inspiración y la espiración es conducido por el gradiente de presión entre la abertura de la vía respiratoria y los alveolos. En una UCI pediátrica, el soporte ventilatorio lo suele proporcionar la intubación endotraqueal mediante un tubo endotraqueal (TET), y, en ocasiones, con una cánula de traqueostomía. El adaptador del TET, que se acopla a los conductos del ventilador, se considera la abertura de la vía respiratoria. Durante la inspiración, la presión de apertura de la vía respiratoria es mayor que la presión alveolar, de manera que el gas se introduce en los pulmones y los insufla. La espiración suele ser pasiva y se produce porque al final de la inspiración la presión alveolar supera la presión de la vía respiratoria. En la tabla 70-1 se muestran los términos importantes necesarios para comprender la ventilación mecánica.

La **presión pico inspiratoria (PIP)** se produce durante la inspiración. La **presión teleespiratoria positiva (PEEP)** mantiene el volumen pulmonar teleespiratorio de reposo. El gradiente de presión máximo es la diferencia entre la PIP y la PEEP. La **presión media de la vía respiratoria**



TABLA 70-1. Parámetros de ventilación

| ABREVIATURA    | TÉRMINO                                 | DEFINICIÓN   |
|----------------|---|--|
| PIP            | Presión pico inspiratoria               | Punto de presión de las vías respiratorias máxima                              |
| PEEP           | Presión positiva teleespiratoria        | Presión mantenida en las vías respiratorias al final de la exhalación          |
| PD             | Presión delta                           | Diferencia entre PIP y PEEP  |
| V <sub>e</sub> | Volumen corriente                       | Volumen de gas que entra en el pulmón del paciente durante la inspiración      |
| T <sub>i</sub> | Tiempo inspiratorio                     | Duración del tiempo en la inspiración  |
| T <sub>e</sub> | Tiempo espiratorio                      | Duración del tiempo en la espiración   |
| PAM            | Presión de las vías respiratorias media | Promedio de la presión en las vías respiratorias durante el ciclo respiratorio |
| FR             | Frecuencia respiratoria                 | Frecuencia respiratoria ajustada en el respirador                              |
| BP*            |   |  |

es una medida del promedio de presión a que están expuestos los pulmones durante el ciclo respiratorio. La presión media de la vía respiratoria puede incrementarse aumentando la PEEP, la PIP, la proporción de tiempo inspiratorio respecto al espiratorio (proporción I:E) o el flujo inspiratorio (fig. 70-1). El tratamiento de la hipoxemia que no responde a un aumento de la FIO<sub>2</sub> consiste en ajustar el respirador para aumentar la presión media en la vía respiratoria. Esto probablemente mejore la oxigenación gracias a que disminuye el número de alveolos colapsados o mediante la redistribución del líquido pulmonar.

## PARÁMETROS DEL RESPIRADOR

Cada ciclo completo del respirador tiene un tiempo asignado para la inspiración (**tiempo I**) antes de que el ventilador vuelva al tiempo espiratorio (**tiempo E**). La suma de ambos tiempos (I y E) es igual al tiempo asignado por respiración. El respirador proporciona un número de respiraciones por minuto o **frecuencia del respirador**, que determina la duración de cada respiración. Una frecuencia de 20 proporciona 3 segundos por respiración. La mayoría de los respiradores permite determinar el tiempo I o la **proporción I:E**. Si se ajusta un tiempo I de 1 segundo y la respiración es de 3 segundos, la proporción I:E será de 1 segundo:2 segundos. Si se establece una proporción I:E de 1:3, entonces el tiempo I será de 0,75 segundos y el tiempo E será de 2,25 segundos.

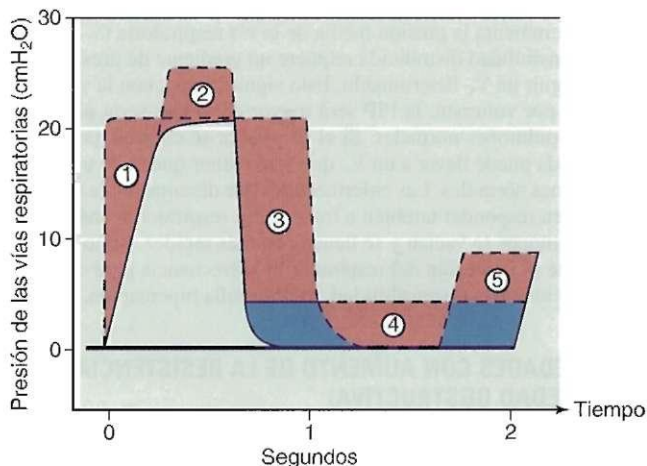


Figura 70-1. Cinco formas diferentes de incrementar la presión media de las vías respiratorias: 1) aumentar la tasa de flujo respiratorio, produciendo un patrón inspiratorio de onda cuadrada, 2) incrementar la presión inspiratoria pico, 3) invertir la relación inspiración-espiración o prolongar el tiempo inspiratorio sin cambiar la relación, 4) incrementar la presión positiva teleespiratoria y 5) incrementar la tasa ventilatoria reduciendo el tiempo espiratorio sin cambiar el tiempo inspiratorio. (De Harris TR, Wood BR: Physiologic principles. En Goldsmith JP, Karotkin EH [eds.]: *Assisted Ventilation of the Neonate*, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1996.)

TABLA 70-2. Comparación de la ventilación controlada por presión y por volumen

| COMPARACIÓN DE LA VENTILACIÓN POR PRESIÓN Y LA VENTILACIÓN POR VOLUMEN | VENTILACIÓN CONTROLADA POR PRESIÓN   | VENTILACIÓN CONTROLADA POR VOLUMEN  |
|--|--|---|
| Parámetros ajustados por el operador                                   | PIP, PEEP, FR, FIO <sub>2</sub> , tiempo I   | V <sub>e</sub> , PEEP, FR, FIO <sub>2</sub> , tiempo I  |
| Parámetros determinados por el respirador                              | V <sub>e</sub> , tiempo E  | PIP, tiempo E   |
| Ventajas   | PAM mayor con la misma PIP; protector pulmonar para pulmones no distensibles                           | Garantiza ventilación por minuto  |
| Desventajas  | No se adapta a cambios rápidos en la distensibilidad pulmonar<br>Ventilación por minuto no garantizada | No óptimo para pacientes con tubo endotraqueal con grandes pérdidas<br>Puede alcanzar niveles peligrosos de PIP si la distensibilidad empeora |

FIO<sub>2</sub> oxígeno irracional inspirado; PAM, presión media de las vías respiratorias; PEEP, presión positiva tele-espiratoria; PIP, presión pico inspiratoria; tiempo E, tiempo espiratorio; tiempo I, tiempo inspiratorio; V<sub>e</sub>, volumen corriente.

El cambio del volumen pulmonar durante el período inspiratorio se denomina **volumen corriente (V<sub>e</sub>)**. Este es el volumen por encima de la **capacidad funcional residual (CFR)**, es decir, por encima del volumen pulmonar teleespiratorio. El flujo de gas se expresa en litros por minuto y el tiempo I en segundos; en pediatría, el V<sub>e</sub> suele expresarse en mililitros más que como fracciones de litro. La distensibilidad pulmonares el cambio en el volumen dividido por el cambio en la presión (Distensibilidad =  $\Delta V / \Delta P$ ). Esta fórmula aporta la base para comprender las interacciones pulmonares y de ventilación; permite al médico controlar la evolución del paciente o la recuperación de la enfermedad pulmonar al seguir los parámetros del respirador (v. cap. 69).

## VENTILACIÓN CONTROLADA POR PRESIÓN FRENTE A VENTILACIÓN CONTROLADA POR VOLUMEN

Estos son los dos métodos fundamentales de ventilación con presión positiva (tabla 70-2).

Los respiradores controlados por presión permiten al médico establecer la PIP y la PEEP. El aumento en la presión de la vía respiratoria se produce rápidamente al inicio de la inspiración hasta alcanzar la PIP establecida, que se mantiene durante todo el tiempo I. En la ventilación controlada por presión, el volumen pulmonar aumenta hasta alcanzar su capacidad a esa PIP o hasta que el respirador comienza la espiración. Así pues, el V<sub>e</sub> no se programa, sino que viene determinado por el gradiente de presión del respirador y por la distensibilidad pulmonar del paciente. En la ventilación controlada por volumen se determina previamente el V<sub>e</sub> como producto del flujo establecido y del tiempo I. La presión de la vía respiratoria aumenta durante la inspiración y alcanza su máximo cuando se ha suministrado todo el V<sub>e</sub>. No se establece la PIP, sino que ésta viene determinada tanto por el V<sub>e</sub> como por la distensibilidad pulmonar del enfermo.

## INTERACCIONES RESPIRADOR-PACIENTE

Cuando los niños no intentan respirar de forma espontánea, el respirador controla completamente el patrón respiratorio. En el caso de niños que pueden intentar respirar, el grado en que el respirador puede sincronizarse con los propios esfuerzos respiratorios del paciente puede tener efectos clínicos significativos. Los pacientes cuya enfermedad pulmonar está mejorando, y por tanto están recibiendo menos sedación, en un intento por destetarlos del respirador pueden encontrarse que, cuando lo necesitan, no pueden tomar aire, por lo que experimentan disnea. También pueden presentar ansiedad cuando se introduce el gas en su vía respiratoria mientras ellos están intentando espirar. Esta falta de sincronización requiere a menudo intervenciones farmacológicas con sedación o

relajantes, que puede tener como resultado una intubación y ventilación prolongadas. La asincronía entre el paciente y el respirador también puede generar un barotrauma (lesión por presión) en los pulmones. Los avances en la ventilación mecánica han tratado de mejorar la sincronización entre el enfermo y el respirador.

## MODOS DE VENTILACIÓN

**MODO DE CONTROL ASISTIDO.** El modo de control asistido aporta un soporte máximo para el paciente. Cada ciclo respiratorio, tanto mecánico o espontáneo, está completamente controlado y cada ciclo respiratorio tiene el mismo PIP o V, y el mismo tiempo I. Este modo puede ser tanto de volumen o de presión. En este modo no es necesaria la presión de soporte.

**VENTILACIÓN MANDATORIA INTERMITENTE SINCRONIZADA.** La ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV) permite una mejor respuesta del respirador al paciente. Durante la SIMV, el respirador permite que el niño desencadene una respiración al tratar de inspirar de modo espontáneo (fig. 70-2). Si el paciente tarda mucho en iniciar una respiración espontánea, el respirador desencadena la respiración en un momento determinado produciendo una respiración obligada. La determinación del tiempo que debe transcurrir es función de la frecuencia del ventilador, que determina el tiempo total asignado a cada respiración, y cierto porcentaje de este tiempo es el período permitido para que el paciente inicie la inspiración. La SIMV puede controlarse por volumen o por presión. El paciente también puede respirar de forma espontánea con una frecuencia mayor a la establecida en la SIMV, inspirando aire del circuito a la PEEP establecida. Esas respiraciones "espontáneas" son asistidas por la presión de soporte establecida y el paciente controla el tiempo I de esas respiraciones.

**PRESIÓN DE SOPORTE.** El modo de presión de soporte permite la respiración espontánea de los enfermos. El respirador asiste cada respiración que el niño inicia mediante la aplicación de una cantidad predeterminada de presión en la vía respiratoria por encima de la PEEP establecida. Un niño puede controlar la frecuencia respiratoria y la duración de la inspiración, de modo que el patrón respiratorio puede llamarse ciertamente espontáneo. Muchos respiradores permiten tanto la presión de soporte como la SIMV. Las respiraciones con presión de soporte pueden aparecer cuando el niño intente inspirar, a menos que el paciente esté respirando dentro del período de tiempo que origina una respiración de SIMV.

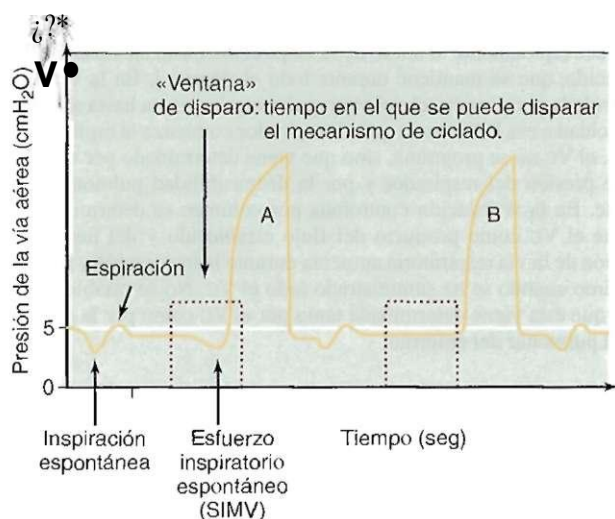


FIGURA 57-23. Ventilación mandatoria intermitente sincronizada (SIMV). A intervalos determinados, se activa el circuito de tiempo del respirador y aparece una «ventana» de disparo (área sombreada). Si el paciente inicia una respiración durante la «ventana», el respirador realiza una respiración mandatoria. Si no hay ningún esfuerzo respiratorio espontáneo, el respirador realiza una respiración mandatoria en un tiempo fijo tras la «ventana» de disparo. (De Banner MJ, Gallagher TJ: Respiratory failure in the adult: Ventilatory support. En Kirby RR, Smith RA, Dcsautels DA [eds.]: *Mechanical Ventilation*. Nueva York, Churchill Livingstone, 1985.)

## MONITORIZACION Y ALARMAS

Lo que no se puede controlar se monitoriza. En la ventilación controlada por presión se monitoriza el volumen corriente. En la ventilación controlada por volumen se monitoriza la presión de la vía respiratoria; las medidas de seguridad incluyen la limitación en la presión máxima de la vía respiratoria. Un analizador de oxígeno permite monitorizar la FIO<sub>2</sub>.

Las alarmas pueden ajustarse para una amplia variedad de situaciones. Las más frecuentes son las de presión elevada o disminuida de la vía respiratoria, ausencia de flujo (apirea), pérdida de potencia eléctrica, Vc exhalado elevado o disminuido y volumen minuto elevado o disminuido. Cuando las alarmas se activan deben valorarse para determinar si hay un mal funcionamiento del respirador o un cambio en el paciente. La importancia de realizar exploraciones físicas frecuentes no puede menospreciarse; es la forma más rápida de diagnosticar una gran variedad de problemas ventilatorios, como la asincronía entre el paciente y el respirador, la obstrucción del tubo endotraqueal, el neumotorax y la extubación involuntaria.

**APROXIMACIÓN A LA VENTILACIÓN MECÁNICA.** El gradiente de presión que insufla los pulmones debe superar la mecánica pulmonar del sistema respiratorio del paciente. Véase el capítulo 370 para obtener una descripción de la distensibilidad, la resistencia y la constante tiempo del aparato respiratorio. Las enfermedades respiratorias tienen como consecuencia la disminución de la distensibilidad pulmonar, el incremento de las resistencias de la vía respiratoria o ambas. Las estrategias de ventilación están diseñadas para aminorar las alteraciones fisiológicas y los desequilibrios resultantes de la ventilación-perfusión.

## ENFERMEDADES CON DISMINUCIÓN DE LA DISTENSIBILIDAD (ENFERMEDAD RESTRICTIVA)

La distensibilidad se encuentra disminuida en distintas enfermedades que afectan al parénquima pulmonar, como el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la atelectasia, la neumonía, el edema de pulmón y la hemorragia pulmonar. En todas ellas la CFR se encuentra disminuida dado que la vía respiratoria terminal está inundada o colapsada por líquido. Estos alveolos más pequeños son más difíciles de insuflar. El cortocircuito intrapulmonar se incrementa cuando la sangre fluye hacia unidades pulmonares mal ventiladas, empeoramiento de la hipoxemia. Un objetivo de la ventilación mecánica, cuando la distensibilidad ha descendido, es aminorar el cortocircuito mejorando la ventilación de las unidades pulmonares perfundidas. El enfoque ventilatorio para disminuir la CFR es incrementar la presión media de la vía respiratoria para reclutar zonas pulmonares con atelectasia; este incremento se suele conseguir mediante PEEP más elevadas, aunque una PIP mayor también incrementa la presión media de la vía respiratoria (v. fig. 70-1).

La distensibilidad disminuida requiere un gradiente de presión mayor para conseguir un V, determinado. Esto significa que, con la ventilación controlada por volumen, la PIP será mayor de lo que sería para un paciente con pulmones normales. Si el respirador se controla por presión, una PIP dada puede llevar a un V, que será menor que el de un paciente con pulmones normales. Las enfermedades que disminuyen la distensibilidad pueden responder también a frecuencias respiratorias más altas, ya que los pulmones se vacían y se llenan con más rapidez. Si no aumentan lo suficiente ni la presión del respirador ni la frecuencia para compensar la disminución de la distensibilidad, se desarrolla hipercapnia.

## ENFERMEDADES CON AUMENTO DE LA RESISTENCIA (ENFERMEDAD OBSTRUCTIVA)

La resistencia aumenta en distintas enfermedades que disminuyen el calibre de la luz de la vía respiratoria a causa del edema, el espasmo o la obstrucción material. Dado que la vía respiratoria reduce su calibre durante la espiración, el aumento de resistencia afecta al flujo espiratorio más que al inspiratorio. Entre las enfermedades en las que la resistencia de la vía respiratoria está aumentada se incluyen asma, bronquiolitis, displasia broncopulmonar, inhalación de humo y fibrosis quística.

Las enfermedades con resistencias aumentadas se acompañan a menudo de aumento tanto del cortocircuito pulmonar como de la ventila-

**TABLA 70-3.** Guías para el inicio de la ventilación mecánica

|   | PULMONES NORMALES   | DISTENSIBILIDAD DISMINUIDA  | RESISTENCIA AUMENTADA  |
|---|---|---|--|
| Volumen corriente ( $V_t$ )                           | 8-12 ml/kg (ajustada en ventilación controlada por volumen y derivado en caso de ventilación controlada por presión)                                    | 10-12 ml/kg (puede ser necesario menos si las presiones de distensión son muy altas; es decir, con riesgo de volutrauma)  | 10-12 ml/kg (puede ser necesario un volumen menor si las presiones de distensión que se necesitan son demasiado altas; es decir, barotrauma) |
| Frecuencia respiratoria (rpm)                         | Norma fisiológica para edad o menor (en función del $V_t$ utilizado; p. ej., lactante = 30, niño que empieza a andar = 20, adolescente = 16)            | Pueden requerir intenciones más elevadas para mantener una ventilación minuto adecuada  | A menudo requiere tasas menores para permitir un tiempo de vaciado adecuado  |
| Presión pico inspiratoria (PIP) [cm H <sub>2</sub> O] | PIP inicial = 20-25 cm H <sub>2</sub> O; monitorizar la expansión torácica y el $V_t$ adecuados   | Pueden necesitarse PIP mayores para obtener un $V_t$ aceptable  | Puede necesitar PIP más elevadas para obtener un $V_t$ aceptable   |
| Presión telesiopiratoria positiva (PEEP)              | 2-4 cm H <sub>2</sub> O para prevenir atelectasias  | A menudo son necesarios PEEP mayores para conseguir la oxigenación y mejorar la distensibilidad (p. ej., 6-10 cm H <sub>2</sub> O); anticipar descenso del retorno venoso y el gasto cardíaco | Puede necesitar mantener PEEP bajas para evitar la exacerbación de atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación                                  |
| Concentración de oxígeno ( $F_{IO_2}$ )               | Puede no necesitar aporte de oxígeno; sin embargo, se suele comenzar con una $F_{IO_2}$ de 1,0, para luego disminuir rápidamente a una $F_{IO_2}$ < 0,5 | Comenzar con una $F_{IO_2}$ de 1,0; intentar disminuir a < 0,6 ajustando la presión media de la vía respiratoria/PEEP   | Comenzar con una $F_{IO_2}$ de 1,0, destetar para mantener una oxigenación adecuada y evitar la toxicidad por oxígeno                        |
| Tiempo inspiratorio (tiempo I)                        | Normal por edad I:E = 1:2, 1:3  | Tiempo I alto para permitir reclutar segmentos pulmonares colapsados (p. ej., 1:1,2)  | Asegurar unos tiempos I y E adecuados (sobre todo un tiempo E) para evitar el atrapamiento aéreo (p. ej., I:E de 1:3 o 1:4)                  |
| Tiempo espiratorio (tiempo E)                         |   |   |  |

ción del espacio muerto. El cortocircuito tiene lugar si la mayor resistencia impide de forma importante el flujo de aire, lo que reduce la ventilación de los alveolos que se mantienen perfundidos. La ventilación del espacio muerto aparece cuando el aumento de la resistencia ocasiona un atrapamiento del aire en áreas del pulmón que contienen alveolos hiperinsuflados. Estas áreas de unidades pulmonares hiperinsufladas ejercen presión sobre las estructuras circundantes, lo que tiene como resultado una reducción del flujo capilar pulmonar. El aumento tanto del cortocircuito como del espacio muerto significa que estas enfermedades producen hipoxemia e hipercapnia de un grado significativo. La mayor resistencia requiere un aumento de la presión para que el flujo de aire alcance los sacos aéreos terminales. Por tanto, si se utiliza la ventilación controlada por volumen, es necesario aumentar la PIP para suministrar un  $V_t$  determinado. Si se utiliza la ventilación controlada por presión, el  $V_t$  es menor que en un pulmón normal a la misma presión.

El aumento de la resistencia puede tener como consecuencia incrementos significativos de la constante tiempo (v. cap. 370), a menos que haya un descenso proporcional de la distensibilidad, lo que rara vez ocurre en enfermedades con resistencia incrementada. Una constante tiempo mayor (tiempo necesario para que el aire llene o vacíe los alveolos) requiere tiempos inspiratorios y espiratorios aumentados. Por tanto, los pacientes con estas enfermedades pulmonares pueden verse afectados de modo adverso si la frecuencia del respiradores demasiado elevada y los tiempos inspiratorio y espiratorio demasiado cortos. Esto da lugar a un fenómeno conocido como **atrapamiento aéreo**, al volver el respirador de nuevo hacia la inspiración antes de que el pulmón haya tenido tiempo suficiente para vaciarse. Las respiraciones del ventilador se amontonan al tiempo que se atrapa cada vez más aire, lo que provoca un aumento de la CFR. Esto conduce en último término a una hiperinsuflación pulmonar, predisposición a neumotorax y a barotrauma, y a una reducción de la distensibilidad.

## AJUSTES INICIALES DEL RESPIRADOR

La ventilación mecánica se inicia para proporcionar soporte a unos pulmones que funcionan con normalidad o en enfermedades de distensibilidad disminuida o resistencias aumentadas (tabla 70-3). **Para el soporte de pulmones normales**, la frecuencia del respirador puede ser algo menor que la frecuencia respiratoria normal para la edad, porque el  $V_t$  se suele ajustar por encima de los 5-7 ml/kg de  $V_t$  que corresponden a una persona sana. Los límites habituales para el  $V_t$  del respirador se han rebajado a 8-10 ml/kg de los 10-15 ml/kg anteriormente utilizados. Para la ventilación controlada por presión, por lo general basta con una PIP inicial de 20-25 cm H<sub>2</sub>O para conseguir un  $V_t$  adecuado, pero debe eva-

luarse de inmediato mediante la observación de la expansión torácica y la medición del  $V_t$ . Para iniciar el **soporte en enfermedades con distensibilidad disminuida**, las presiones medias de la vía respiratoria han de ser mayores, lo que con frecuencia se consigue aumentando la PEEP, que se ajusta hacia arriba para reclutar las áreas atelectásicas y proporcionar una oxigenación suficiente con una  $F_{IO_2}$  menor de 0,6. A pesar del modo de ventilación utilizado, debe intentarse mantener un  $V_t$  de 6-8 ml/kg y limitar la PIP a 30-35 cm H<sub>2</sub>O. Estas estrategias de protección pulmonar reclutan áreas atelectásicas mientras que previenen la sobre-distensión del **parénquima** pulmonar normal (fig. 70-3). Estas enfermedades tienen como consecuencia una hipoxemia significativa, y es habitual comenzar con una  $F_{IO_2}$  del 100%, que más tarde se reduce hasta el 60% o menos para evitar la toxicidad del oxígeno. La frecuencia del respirador puede ajustarse por encima de los valores normales porque una constante tiempo disminuida permite una frecuencia más rápida. El tiempo inspiratorio normal es de 0,8-1 segundo.

Las **enfermedades con resistencia incrementada** a menudo pueden tener constantes tiempo muy altas. En el estatus asmático grave puede ser necesaria una frecuencia del respirador tan baja como de 12-16 rpm para permitir unos tiempos inspiratorios y espiratorios adecuados.

## COMPLICACIONES

La ventilación mecánica tiene muchas complicaciones pulmonares y sistémicas (tabla 70-4 y fig. 70-4). La lesión pulmonar puede ser consecuencia de la presión positiva (**barotrauma**), la **toxicidad del oxígeno** o los excesivos cambios de volumen en el pulmón o **volutrauma**. Este se puede manifestar de forma aguda como una fuga de aire pulmonar, como neumotorax, neumomediastino, enfisema pulmonar intersticial y fístula broncopleurales, y también puede producir lesión pulmonar crónica repetida que exacerba la enfermedad primaria. Esto puede suceder por el sometimiento de unidades alveolares a sobredistensión repetida, por un  $V_c$  excesivo, o al colapso y la reexpansión cíclicas, por una PEEP insuficiente para estabilizar el volumen pulmonar restante. En enfermedades con distensibilidad disminuida, las unidades pulmonares de mayor distensibilidad pueden recibir más  $V_c$  que las unidades menos distensibles, lo que conduce a un volutrauma de los segmentos pulmonares más sanos. Este mecanismo puede contribuir a la lesión pulmonar crónica que se puede desarrollar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda o cualquier enfermedad pulmonar heterogénea. En enfermedades de resistencias aumentadas, las unidades pulmonares con mayor resistencia necesitan más tiempo para llenarse y vaciarse, lo que da lugar a un llenado excesivo de las unidades pulmonares con constantes de tiempo y resistencia menores, y al atrapamiento aéreo y la sobredistensión de los alveolos en las unidades con constantes de tiempo elevadas y con una obstrucción importante de la vía respiratoria.

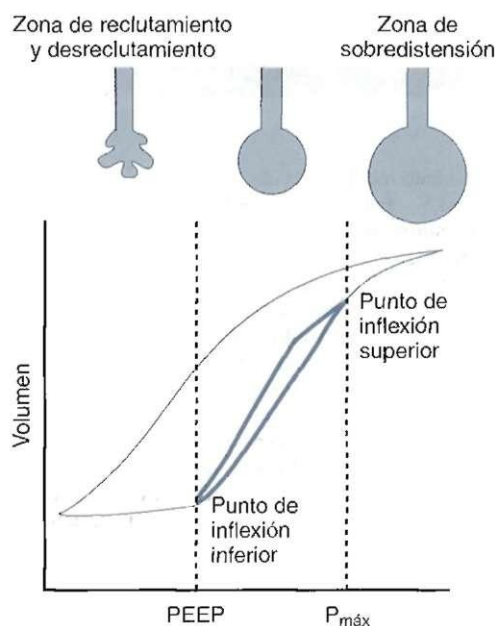
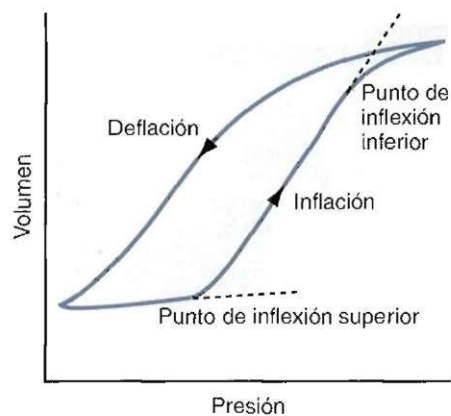


Figura 70-3. Relación de la presión y el volumen pulmonar de un paciente con lesión pulmonar aguda. Arriba, El punto de inflexión inferior está típicamente en 12-18 cmPI/C\ y el punto de inflexión superior está en 26-32 cmH<sub>2</sub>O. Abajo, Las estrategias de ventilación específicas de protección requieren que la presión positiva teleespiratoria (PEEP) se establezca justo por encima del punto de inflexión inferior y que el límite de presión ( $P_{máx}$ ) esté justo por debajo del punto de inflexión superior. El pulmón se ventila en la zona segura entre la zona de reclutamiento y desreclutamiento y la zona de sobredistensión, y se evita tanto la lesión por volumen alto y bajo. (De Pinhu L, Whitehead T, Evans T, y cols.: Ventilator-associated lung injury. *Lancet* 2003;361:332-340.)

La ventilación con presión positiva puede afectar también al sistema cardiovascular. Una parte de la presión media de la vía respiratoria se transmite a través de los pulmones y aumenta la presión intratorácica. Esto puede dificultar el retorno venoso y disminuir el llenado del ventrículo derecho. Las presiones intratorácicas elevadas también puede comprimir la circulación pulmonar e incrementar la poscarga del ventrículo derecho, lo que puede hacer que el tabique interventricular se desplace hacia el ventrículo izquierdo y, por tanto, se reduzca el volumen del ventrículo izquierdo y su volumen sistólico. El gasto cardíaco puede, por tanto, disminuir. Por otra parte, las elevaciones de la presión intratorácica pueden causar una reducción de la poscarga del ventrículo izquierdo. El resultado neto de estos efectos cardiovasculares puede ser beneficioso o perjudicial, depende del estatus cardiovascular global del niño. En general, las presiones medias elevadas de la vía respiratoria necesitan una observación cercana por el posible compromiso hemodinámico y pueden necesitar medidas de soporte con líquidos y fármacos inotrópicos (v. cap. 68).

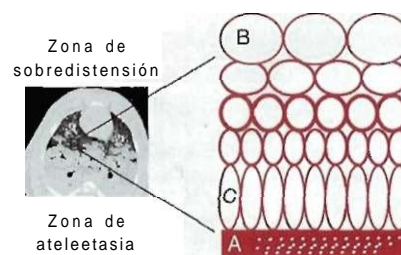


Figura 70-4. Atelectotrauma. La zona de contacto entre pulmón colapsado y consolidado (A) y las unidades sobredistendidas (B) es heterogénea e inestable. Dependiendo de las condiciones ambientales, esta región tiende al reclutamiento y desreclutamiento cíclico y al estiramiento asimétrico localizado de las unidades pulmonares (C) inmediatamente pegadas a las regiones de pulmón colapsado. (De Pinhu L, Whitehead T, Evans T, y cols.: Ventilator-associated lung injury. *Lancet* 2003;361:332-240.)

#### TABLA 70-4. Componentes de lesión pulmonar asociada al respirador

##### VOLUTRAUMA

Lesión causada por sobredistensión; a veces se denomina lesión por volumen alto o volumen teleespiratorio alto

##### ATELECTOTRAUMA

Lesión pulmonar asociada con reclutamiento repetido y colapso, teóricamente prevenido al usar un nivel de presión positiva tele-espiratoria mayor que el punto inferior de inflexión de la curva de presión-volumen; a veces se denomina lesión por volumen bajo o por volumen teleespiratorio bajo

##### BIOTRAUMA

Inflamación pulmonar y sistémica causada por la liberación de mediadores de los pulmones sujetos a ventilación mecánica lesiva

##### EFFECTOS TÓXICOS DEL OXÍGENO

Lesión causada por una concentración alta de oxígeno inspirado; se desconoce la relación concentración de oxígeno-efecto tóxico para un pulmón lesionado

##### BAROTRAUMA

Lesión pulmonar inducida por presión elevada

De Pinhu L, Whitehead T, Evans T, y cols.: Ventilator-associated lung injury. *Lancet* 2003;361:332-340.

Un TET puede obstruirse debido al moco, a material purulento, o a la sangre causada por un traumatismo de la vía respiratoria o porque el niño muerda el tubo. Estas son complicaciones que amenazan la vida del niño de modo directo. Un TET puede también lesionar la mucosa traqueal y producir una estenosis subglótica que suele ser asintomática hasta que se retira el tubo. La estenosis subglótica puede solucionarse con el tiempo o puede requerir intervención quirúrgica.

La intubación prolongada y la ventilación mecánica pueden predisponer al niño a infecciones nosocomiales, a menudo por bacterias resistentes a numerosos antibióticos. Estas, junto con la sepsis y otras insuficiencias orgánicas sistémicas, son la principal causa de muerte en pacientes con insuficiencia respiratoria.

Otros enfoques del cuidado del niño en estado crítico con insuficiencia respiratoria aguda incluyen distintos tipos de ventilación de alta frecuencia, la aplicación de hipercapnia o hipoxia permisiva y el uso de tensioactivos naturales o inhalación de óxido nítrico. Los modos de ventilación de alta frecuencia pueden dividirse en tres grupos distintos: oscilatoria, de chorro y con interrupción de flujo. Los tres modos utilizan un volumen corriente muy pequeño (<1 ml/kg), frecuencias muy elevadas (150-1.000 rpm) y presiones medias de la vía respiratoria menores para proporcionar una forma de ventilación mecánica más suave. La hipercapnia permisiva permite que la PaCO<sub>2</sub> del paciente se eleve hasta el intervalo de 60-70 mmHg; el paciente es capaz de tolerar el grado de acidosis. Para prevenir la toxicidad del oxígeno, puede considerarse una estrategia de hipoxia permisiva aceptando niveles de PaO<sub>2</sub> >50 mmHg o saturación >85%, mientras se garantiza un aporte adecuado de oxígeno a los órganos terminales. Se utiliza para limitar la cantidad de barotrauma y volutrauma del paciente. Se ha demostrado que situando al paciente en posición de prono mejora la oxigenación y se reduce la lesión pulmonar inducida por el respirador en pacientes con lesión pulmonar grave, pero el pronóstico puede no ser mejor.



- Arnold JH, Anas NG, Lücken P, et al: High-frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure: A multicenter experience. *Crit Care Med* 2000;28:3941-3942.
- Matthews BD, Noviski N: Management of oxygenation in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:459-470.
- Mehta NM, Arnold, JH: Mechanical ventilation in children with acute respiratory failure. *Gurr Opin Crit Care* 2004;10:7-12.
- National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327-336.
- Nuekton TJ, Alonso JA, Kältet RH, et al: Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:1281-1286.
- Pinhu L, Whitehead T, Evans T, et al: Ventilator-associated lung injury. *Lancet* 2003;361:332-340.
- Priestley MA, Helfaer MA: Approaches in the management of acute respiratory failure in children. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:293-298.
- Squadron V, Coia M, Cerutti E, et al: Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia. *JAMA* 2005;293:589-595.
- Steinbrook R: How best to ventilate? Trial design and patient safety in studies of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2003;348:1393-1401.
- Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al: Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury. *JAMA* 2004;291:1603-1609.
- Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, et al: Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury. *JAMA* 2005;293:470-476.

## 70.1 • VENTILACIÓN MECÁNICA A LARGO PLAZO

### LORRY R. FRANKEL y SARASWATI KACHE

Las mejoras en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria aguda y los avances en la ventilación invasiva y no invasiva han aumentado el número de pacientes pediátricos que recibe ventilación mecánica a largo plazo. Los niños menores de 10 años con enfermedades que acortan la vida o muy graves requieren con frecuencia ayuda respiratoria durante un tiempo largo. Los pacientes suelen mantenerse con ventilación a largo plazo hasta que se recuperan de un enfermedad pulmonar inicial o indefinidamente, en el caso de la enfermedad neuromuscular progresiva. El tratamiento del paciente puede realizarse en centros con equipos de enfermería muy especializados o incluso completamente en casa, en función de la dependencia del niño de las máquinas y del nivel de comodidad de los cuidadores.

**DEFINICIÓN.** La insuficiencia respiratoria crónica es una insuficiencia pulmonar que se prolonga en el tiempo, normalmente 28 días. Este límite de tiempo es aproximativo y varía con la situación clínica específica (tablas 70-5 y 70-6).

**FISIOPATOLOGÍA.** La fisiopatología de la insuficiencia respiratoria crónica se divide en 3 etiologías principales (v. tabla 70-6). El primer grupo son pacientes con enfermedad pulmonar aguda que ha mejorado tras el tratamiento agresivo en la UCI pero que requieren rehabilitación prolongada para volver a la respiración espontánea. La fuerza normal de los músculos respiratorios no puede satisfacer las mayores necesidades de una enfermedad respiratoria. El segundo grupo son pacientes con enfermedad neuromuscular progresiva en los que se desarrolla lentamente insuficiencia respiratoria, en un plazo de meses a años, y que requieren

**TABLA 70-5. Insuficiencia respiratoria crónica**

Síntomas del paciente: disnea, ortopnea, trastorno del sueño, fatiga diurna y somnolencia, cefaleas matutinas

Gasometría con el paciente despierto con una  $P_{aCO_2}$  >45 mmHg

Pulsioximetría durante un estudio del sueño con saturación del <88% durante 5 min o más

Capacidad vital forzada <50% del valor predicho

$P_{aCO_2}$ , Presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial.

**TABLA 70-6. Enfermedades que requieren ventilación mecánica crónica**

#### LESIÓN PARENQUIMATOSA CON AUMENTO DEL TRABAJO RESPIRATORIO

Displasia broncopulmonar  
Anomalías congénitas  
Fístula traqueoesofágica  
Anomalías de las vías respiratorias  
Hernia diafragmática congénita  
Anomalías de la pared ventral

#### INSUFICIENCIA DE LOS MÚSCULOS RESPIRATORIOS

Parálisis diafragmática  
Botulismo del lactante  
Distrofia muscular de Duchenne y otros tipos  
Trastornos de las células del asta anterior  
Otras enfermedades neuromusculares

#### ANOMALÍAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL QUE PRODUCEN HIPOVENTILACIÓN

Síndrome de hipoventilación central  
Postinfeccioso  
Tumor cerebral  
Malformación de Arnold-Chiari de tipo I  
Lesión de médula espinal

Adaptada de Pilmer S: Prolonged mechanical ventilation in children. *Pediatr Clin North Am* 1994;41(3):473-512.

ventilación a largo plazo. La disminución de la fuerza de los músculos respiratorios no puede soportar las demandas normales de los pulmones. El tercer grupo son pacientes que carecen de la información neuronal adecuada para mantener la respiración. Aunque tanto los pulmones como los músculos respiratorios funcionan, la falta de estimulación del sistema nervioso central impide el movimiento respiratorio adecuado. Los tres grupos pueden tener elementos de enfermedad obstructiva y restrictiva con el paso del tiempo.

**INDICACIONES.** Son candidatos para el soporte a largo plazo aquellos pacientes de la UCI a los que no se puede retirar el tubo respiratorio debido a la debilidad muscular. Estos pacientes pueden tardar más de 4-6 semanas en curarse completamente de su enfermedad pulmonar aguda y en recuperar la fuerza de los músculos respiratorios; también necesitan rehabilitación. Los pacientes con enfermedad neuromuscular progresiva y signos y síntomas de fatiga muscular deberían ser considerados para este tratamiento. Los pacientes que presentan alguna enfermedad del SNC y que no pueden proteger adecuadamente su vía respiratoria deberían someterse a traqueostomía, pero también pueden necesitar ventilación mecánica debido a la hipopnea o la apnea.

## MODOS DE SOPORTE VENTILATORIO

**SOPORTE VENTILATORIO NO INVASIVO.** Los respiradores con presión negativa no se usan mucho en los pacientes que necesitan soporte ventilatorio a largo plazo. Estos sistemas pueden resultar cómodos, en función del modelo en concreto y no requieren una vía respiratoria artificial. La desventaja es que la ventilación con presión negativa no es tan eficaz como la ventilación con presión positiva a la hora de aportar el soporte ventilatorio adecuado.

Se prefieren los sistemas con presión positiva para la ventilación a largo plazo. Es necesario disponer de una interfaz para aportar el soporte desde el sistema mecánico hasta el sistema pulmonar del paciente. Entre las posibilidades se incluyen las vías nasal, oronasal y oral. Los distintos dispositivos disponibles son tubos nasales para los lactantes menores de 1 año y mascarillas faciales y nasales para los niños mayores y adolescentes. El paciente debe sentirse cómodo con estos dispositivos que deben ser herméticos para evitar una pérdida importante de flujo aéreo y no deben desencadenar el reflejo de las náuseas o de la tos. El principal problema de las mascarillas faciales y nasales es el roce de la piel, en especial en el puente nasal, con pérdida de la integridad cutánea. El uso durante mucho tiempo de las mascarillas faciales puede afectar el crecimiento de la cara y causar hipoplasia de media cara. Para evitarlo, se puede alternar entre mascarilla nasal y facial. Otro posible efecto secundario son las deformidades ortodóncicas.

TABLA 70-7. Tamaño apropiado de los tubos de traqueostomía para pacientes pediátricos

| EDAD DEL PACIENTE | PESO DEL PACIENTE | TUBO SIN BALÓN | TUBO CON BALÓN |
|-------------------|-------------------|----------------|----------------|
| Neonatos-1 año    | 6,4 kg            | 3,5 mm         | 3,0 mm         |
| 1-2 años          | 10,5 kg           | 4,0 mm         | 3,5 mm         |
| 2-4 años          | 13,7 kg           | 4,5 mm         | 4,0 mm         |
| 4-6 años          | 17,1 kg           | 5,0 mm         | 4,5 mm         |
| 6-8 años          | 24,5 kg           | 5,5 mm         | 5,0 mm         |
| 8-10 años         | 27 kg             | 6,0 mm         | 5,5 mm         |
| 10-12 años        | 37,1 kg           | 6,5 mm         | 6,0 mm         |
| 12-14 años        | 42,3 kg           | 7,0 mm         | 6,5 mm         |
| 14-16 años        | 54,3 kg           | 7,5 mm         | 7,0 mm         |

Adaptada de Weiss M, Dullenkopf A, Gysin C, y cols.: Shortcomings of cuffed paediatric tracheal tubes. *Br J Anaesth* 2004;92:78-88.

De Weiss M, Gerber AC, Dullenkopf A: Appropriate placement of intubation depth marks new cuffed paediatric tracheal tube. *Br J Anaesth* 2005;94:813-817.

Cualquier respirador usado para pacientes intubados puede utilizarse para aportar soporte no invasivo con presión positiva. Los ajustes suelen incluir presión positiva inspiratoria en la vía respiratoria, presión positiva espiratoria en la vía respiratoria, frecuencia de seguridad (backup) y un tiempo inspiratorio (tiempo I). La presión positiva inspiratoria suele ajustarse a 15-20 cmH<sub>2</sub>O, pero la presión correcta requerida debería determinarse mediante el ascenso del tórax del paciente. La presión positiva espiratoria puede ajustarse a niveles fisiológicos de 2-4 cmH<sub>2</sub>O para pacientes en su domicilio o en centros de cuidados a largo plazo. Durante los períodos de enfermedad aguda, si, por ejemplo, se desarrolla neumonía en un paciente con atrofia de los músculos espinales, la presión positiva espiratoria puede aumentarse hasta 8-10 cmH<sub>2</sub>O para que sirva como maniobra de reclutamiento para prevenir la intubación. La frecuencia puede ser mayor o menor que las respiraciones espontáneas del paciente, según la cantidad de soporte que el paciente necesite. Normalmente, la frecuencia respiratoria se ajusta a 25-30 rpm para los lactantes, 15-20 rpm para los niños y 10-12 rpm para los adolescentes. No debería usarse ningún modo de volumen para la ventilación no invasiva porque la fuga en el sistema suele ser grande y la cantidad de soporte administrado impredecible.

#### SOPORTE VENTILATORIO INVASIVO

**Traqueostomía.** Los pacientes que no pueden usar la ventilación no invasiva necesitan la ventilación mecánica invasiva. Se realiza una traqueostomía y se fija un tubo para llevar a cabo el soporte mecánico invasivo a largo plazo. En la tabla 70-7 se muestran los diferentes tamaños de tubo en función de la edad. La porción más estrecha de la vía respiratoria del niño está por debajo de la glotis, a nivel de las cuerdas vocales en los adultos. Se prefieren los tubos de traqueostomía sin balón a los que llevan balón para evitar la estenosis subglótica.

**Respiradores.** Existen respiradores electrónicos y neumáticos. El respirador ideal para casa debería ser compacto, fiable y de fácil uso, además, debería ser cómodo y disponer de las alarmas adecuadas. Este tipo de respiradores pueden ajustarse tanto al modo de volumen como de presión, al igual que los respiradores de la UCI. En el modo de presión, el operario ajusta la PIP y PEEP deseadas; el respirador determina el volumen suministrado según la distensibilidad pulmonar del paciente. Suele ser el modo ideal en los pacientes más jóvenes con tubos de traqueostomía sin manguito, ya que por lo general hay una gran pérdida en el sistema, de manera que el modo de volumen resulta inadecuado. Si se utiliza el modo de volumen en pacientes mayores con tubos de traqueostomía con manguito, el operario ajusta el V<sub>d</sub> deseado y el respirador determina la PIP necesaria, según la distensibilidad pulmonar. En ambos modos, la decisión final sobre la presión adecuada o V<sub>d</sub> debería determinarse con la observación del ascenso del tórax en la exploración física. El médico también debe ajustar la frecuencia respiratoria para conseguir el soporte ventilatorio adecuado.

#### INICIO Y TÉCNICA DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA A LARGO PLAZO

El soporte ventilatorio a largo plazo debe comenzar, a ser posible, con el paciente ingresado. Una vez se dispone de todo el equipamiento ne-

cesario (mascarilla facial, respirador), los ajustes del respirador deben adaptarse para que la oxigenación y ventilación del paciente sean óptimas. La oxigenación se debe monitorizar con pulsioximetría continua y gasometrías intermitentes; la ventilación con un monitor del C<sub>O</sub><sub>2</sub>, transcutáneo o un monitor del C<sub>O</sub><sub>2</sub> al final de la espiración para los pacientes con tubos de traqueostomía. Estos últimos valores deben correlacionarse con las gasometrías. El paciente debe ser monitorizado durante el sueño para garantizar que no se desarrolla hipoxia ni se produce hipoventilación. Antes del alta, se debe educar adecuadamente a la familia para que se sienta cómoda manejando el equipo. También se les deben dar los recursos y contactos necesarios en caso de posibles dudas o situaciones de urgencia.

Debe tenerse en cuenta la duración de la ventilación mecánica que suele estar determinada por la enfermedad subyacente del paciente. Un paciente que pasa a ventilación mecánica a largo plazo tras un fallo multisistémico, primero debe recibir soporte durante las 24 horas y pasar a soporte ventilatorio por la noche cuando los pulmones y los músculos respiratorios se recuperen. A este tipo de paciente se le podrá retirar finalmente el soporte ventilatorio. Un paciente que requiere ventilación a largo plazo en su domicilio por una distrofia muscular de Duchenne requerirá inicialmente soporte durante la noche, pero podrá evolucionar a soporte durante las 24 horas a medida que empeore la fuerza muscular.

Los pacientes que requieren ventilación a largo plazo pueden ser tratados en muchos sitios y el centro estará determinado por las necesidades individuales del paciente. Entre los posibles centros están los hospitales de rehabilitación, los centros con equipo de enfermería experimentado y el domicilio del paciente. Durante el traslado, el centro que remite al paciente debe informar bien al centro que recibe al paciente con respecto a la historia clínica del paciente y su tratamiento actual tanto médico como respiratorio. Si el paciente es dado de alta, se debe disponer de un servicio de enfermería a domicilio no sólo para el tratamiento médico, sino también para asegurar una suave transición al entorno domiciliario.

La nutrición es otro aspecto importante de la ventilación mecánica a largo plazo. Las necesidades metabólicas de estos pacientes suelen ser altas y deben aportarse las calorías necesarias para prevenir la malnutrición y el retraso del crecimiento. Un efecto secundario importante de un bajo aporte nutritivo puede ser una disminución de la masa muscular respiratoria y de la fuerza de estos músculos y una recuperación más lenta. Una dieta con grandes cantidades de hidratos de carbono puede aumentar la producción de C<sub>O</sub><sub>2</sub> y dificultar la retirada del soporte ventilatorio. Por tanto, muchos médicos aportan hasta un 50% de calorías en grasas. El exceso de alimentación es un problema en los pacientes con enfermedad neuromuscular y debilidad respiratoria; el aporte de calorías debería limitarse para prevenir la obesidad que podría alterar más la función respiratoria.

Las infecciones (traqueítis, bronquitis, neumonía) son frecuentes y pueden deberse a los virus adquiridos en la comunidad (adenovirus, virus de la gripe, virus respiratorio sincitial, parainfluenza) o bacterias adquiridas en la comunidad y el hospital; muchas de éstas son microorganismos gramnegativos y patógenos sumamente resistentes a los antimicrobianos que causan más deterioro de la función pulmonar. Es más probable que se trate de infección bacteriana si hay fiebre, deterioro de la función pulmonar (hipoxia, hipercapnia, taquipnea, retracciones), leucocitosis y esputo mucopurulento, o en el caso de pacientes con secreciones con leucocitos y microorganismos que se ven con la tinción de Gram y como nuevos infiltrados en la radiografía. Debe distinguirse de la colonización traqueal que es asintomática y se asocia con cantidades normales de secreciones traqueales transparentes. Si se sospecha que existe infección, debe tratarse con antibióticos por vía intravenosa, en función del cultivo y de las sensibilidades de los microorganismos obtenidos del aspirado traqueal. En un momento inicial, la tobramicina inhalada puede evitar el desarrollo de una infección más grave, mientras que la desoxirribonucleasa inhalada puede ayudar a eliminar las secreciones espesas. Deben evitarse las infecciones con las vacunas apropiadas (gripe, neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b), inmunidad pasiva (virus respiratorio sincitial) y un buen cuidado de la traqueostomía. El uso de antibióticos debe realizarse de modo juicioso para evitar la colonización posterior con microorganismos resistentes a los fármacos.

- Ambrosino N, Clini K: Long-term mechanical ventilation and nutrition. *Respir Med* 2003;98:413-420.
- Bach JR, Niranjana V: Noninvasive ventilation in children. In Bach JR (editor): *Noninvasive Mechanical Ventilation*. Philadelphia, Hanley Si Belfus, 2002, pp 203-222.
- Kacmarek RM, Steven D, Mack CW: *Home Respiratory Care and Mechanical Ventilation: The Essentials of Respiratory Care*. St. Louis, Elsevier Mosby, 2005, pp 569-589.
- MacDuff A, Grant IS: Critical care management of neuromuscular disease, including long-term ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2003;9:106-112.
- Simonds AK: Home ventilation. *Eur Respir J* 2003;22(Suppl 47):38S-46S.
- Slutsky AS, Hudson LD: PEEP or no PEEP-lung recruitment may be the solution. *N Engl J Med* 2006;354:1 839-1 841.
- Weiss M, Dullenkopf A, Gysin C, et al: Shortcomings of cuffed paediatric tracheal tubes. *Br J Anaesth* 2004;92:78-88.
- Weiss M, Gorbac AC, Dullenkopf A: Appropriate placement of intubation depth marks new cuffed paediatric tracheal tube. *Br J Anaesth* 2005;94:80-87,

## Capítulo 71 ■ Atención urgente al niño politraumatizado Peter S. Dayan y Bruce L. Klein

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las lesiones son la causa más frecuente de muerte en niños de edades comprendidas entre 1 y 17 años en los países industrializados (v. cap. 61). Según un informe de UNICEF del año 2001, los accidentes de tranco, las lesiones intencionadas, los ahogamientos, las caídas, las quemaduras, los envenenamientos y otras situaciones traumáticas son las responsables de más de 20.000 muertes de niños al año, en los países más ricos del mundo. Sólo los accidentes de tráfico causan el 41 % de las muertes relacionadas con las lesiones.

Las muertes representan sólo una pequeña fracción del total de traumatismos. En Holanda, por cada niño que muere a causa de lesiones, hay otros 160 ingresos hospitalarios y 2.000 consultas en los servicios de urgencias. Muchos supervivientes sufren limitaciones funcionales permanentes o temporales.

**TABLA 71-1. Niños que requieren un centro de traumatología pediátrica**

|   |
|---|
| Pacientes con lesión grave en más de un órgano o sistema  |
| Pacientes con lesión en un sistema que necesitan cuidados intensivos o monitorización en una unidad de cuidados intensivos  |
| Pacientes con signos de shock que requieren más de una transfusión  |
| Pacientes con fractura complicada con sospecha de lesión neurovascular o compartimental   |
| Pacientes con fractura del esqueleto axial  |
| Pacientes con dos o más fracturas de huesos largos  |
| Pacientes con reimplantación potencial de una extremidad  |
| Pacientes con sospecha o presencia de lesión de la médula o la columna  |
| Pacientes con traumatismo craneoencefálico con cualquiera de los siguientes:  |
| Fractura de órbita o huesos faciales  |
| Pérdida de líquido cefalorraquídeo  |
| Alteración del nivel de conciencia  |
| Síntomas neurológicos en evolución  |
| Lesiones abiertas   |
| Fractura de cráneo deprimida  |
| Necesidad de monitorización de la presión intracraneal  |
| Pacientes que puedan necesitar o necesiten soporte ventilatorio   |
| De Krug SE: The acutely ill or injured child. En Behrman RE, Kliegman RM (eds.): <i>Nelson Essentials of Pediatrics</i> , 4ª. ed. Filadelfia, WB Saunders, 2002, pág. 96. |

El traumatismo se clasifica normalmente en función de las partes del cuerpo lesionadas de modo significativo (una o más), la gravedad de las lesiones (leve, moderada o grave) y el mecanismo lesional (cerrado, penetrante). En la infancia predomina el traumatismo cerrado, que supone más del 90 % de los ingresos. En la adolescencia, es más frecuente el traumatismo penetrante y tiene una mayor mortalidad.

**REGIONALIZACIÓN Y EQUIPOS TRAUMATOLÓGICOS.** Las tasas de morbilidad y mortalidad han descendido en regiones geográficas con sistemas globales coordinados de atención al niño con politraumatismo. De modo particular, la existencia de centros de traumatología de referencia se ha asociado con un descenso de la mortalidad. En el lugar de los hechos, los paramédicos deben proporcionar el soporte vital avanzado necesario y realizar la clasificación (tabla 71-1). Generalmente, es preferible obviar los hospitales locales y transportar de modo rápido al niño grave directamente a un centro de traumatología pediátrica (o a un centro traumatológico con atención pediátrica).

### ORGANIZACIÓN DEL EQUIPO DE ATENCIÓN AL POLITRAUMATISMO

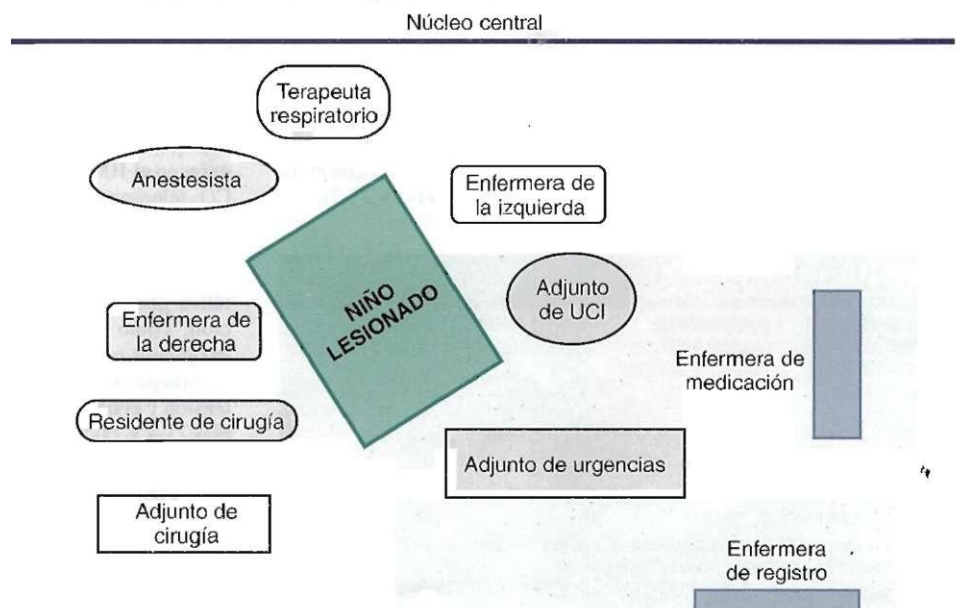


Figura 57-25. Miembros del núcleo central del equipo de atención al politraumatismo en el Children's National Medical Center (Washington, DC). Entre los miembros externos se incluyen un administrador de enfermería, un trabajador social, un técnico de radiología, un técnico en trasplantes y un oficial de seguridad.

**TABLA 71-2.** Sistemas de puntuación para la evaluación de las lesiones\***I. PUNTUACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA LESIÓN ISS)**

A. ESCALA DE LESIONES ABREVIADA (AIS) (USADA PARA CALCULAR LA ISS)

| CÓDIGO AIS | DESCRIPCIÓN |
|------------|-------------|
| 1          | Menor       |
| 2          | Moderado    |
| 3          | Serlo       |
| 4          | Grave       |
| 5          | Crítico     |
| 6          | Máximo      |

**B. ISS**

La suma de los cuadrados de los valores más altos de la AIS en cada una de las regiones del cuerpo en la ISS:

1. Cabeza y cuello
2. Cara
3. Tórax
4. Abdomen y contenido pélvico
5. Extremidades y anillo pélvico
6. Externa

**PUNTUACIÓN DE POLITRAUMATISMOS PEDIÁTRICOS\***

| COMPONENTE                              | CATEGORÍA |                                  |                              |
|---|-----------|----------------------------------|------------------------------|
|   | +2        | +1                               | -1                           |
| Talla                                   | >20 kg    | 10-20 kg                         | <10 kg                       |
| Permeabilidad de las vías respiratorias | Normales  | Mantenida                        | No mantenida                 |
| PA sistólica                            | >90 mmHg  | 90-50 mmHg                       | <50 mmHg                     |
| SNC                                     | Despierto | Aletargado/pérdida de conciencia | Coma/descerebración          |
| Lesión abierta                          | Ninguna   | Menor                            | Fractura cerrada             |
| Lesión ósea                             | Ninguna   | Mayor/penetrante                 | Fracturas abiertas/múltiples |

\* Tanto los sistemas de puntuación ISS como de los Traumatismos Pediátricos se correlacionan con la supervivencia en niños.

† Cada órgano o estructura corporal lesionada tiene un código específico modificado por el número adyacente que se corresponde con la gravedad de la lesión en esa estructura.

\* Suma de los valores para cada una de las 6 categorías. Es un sistema de puntuación basado en la fisiología.

PA, Presión arterial; SNC, sistema nervioso central.

Cuando se avisa al servicio de urgencias receptor antes de que el niño llegue, debe movilizarse el equipo traumatológico. Cada miembro tiene funciones definidas. Un cirujano experimentado o, a veces, un médico de urgencias dirigen el equipo. Es importante designar a un miembro identificable para que lidere el equipo porque mejora la evolución del paciente. La composición del equipo varía algo de un hospital a otro; el modelo utilizado en el Children's National Medical Center (Washington, DC) se describe en la figura 71-1. Otros especialistas, sobre todo neurocirujanos y cirujanos ortopédicos, deben estar inmediatamente disponibles, y el personal de quirófano debe estar avisado.

El estatus hemodinámico, las localizaciones anatómicas y/o los mecanismos de la lesión se usan para determinar si se debe activar al equipo de atención al politraumatizado. La atención debe centrarse en el compromiso hemodinámico y no tanto en el mecanismo de la lesión. Se han desarrollado escalas de puntuación que usan parámetros similares con el fin de predecir la evolución del paciente (v. cap. 61; tablas 71-2 y 71-3).

**TABLA 71-3.** Sistema revisado de puntuación del politraumatismo pediátrico\* 1

| SISTEMA REVISADO DE PUNTUACIÓN DEL POLITRAUMATISMO PEDIÁTRICO | PUNTUACIÓN EN LA ESCALA DEL COMA DE GLASGOW | PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA (mmHg) | FRECUENCIA RESPIRATORIA (rpm) |
|---|---|-----------------------------------|-------------------------------|
| 4   | 13-15                                       | >89                               | 10-20                         |
| 3   | 9-12  | 76-89                             | >29                           |
| 2   | 6-8   | 50-75                             | 6-9                           |
| 1   | 4-5   | 1-49                              | 1-5                           |
| 0   | 3   | 0                                 | 0                             |

\* Se da una puntuación de 0-4 para cada variable, y luego se suman (intervalo, 1-12). Una puntuación S11 indica un politraumatismo potencialmente grave.

De Fitzmaurice LS: Approach to multiple trauma. En Barkin R M (ed.): *Pediatric Emergency Medicine*, 2.ª ed. St. Louis, CV Mosby, 1997, pág. 224.

**EVALUACIÓN PRIMARIA**

El American College of Surgeons apoya el uso de una evaluación primaria y una secundaria en la valoración de las víctimas de un traumatismo en el servicio de urgencias. Durante la evaluación primaria, el médico realiza una valoración rápida y trata cualquier lesión potencialmente mortal. Las principales causas de muerte poco después de un traumatismo son la obstrucción de la vía respiratoria, la insuficiencia respiratoria, el shock por hemorragia y la lesión del SNC. La evaluación primaria se guía por el ABCDE; vía respiratoria, respiración, circulación, déficit neurológico, y exposición del paciente y control del entorno.

**VÍA AÉREA/COLUMNA CERVICAL** Es de capital importancia optimizar la ventilación y la oxigenación, mientras se protege la columna cervical de un daño potencial posterior. Inicialmente, en cualquier niño con traumatismos cerrados múltiples hay que sospechar una lesión de la columna cervical. Los niños tienen riesgo de sufrir estas lesiones debido al tamaño relativamente grande de sus cabezas que aumenta las fuerzas de flexo-extensión, y a la debilidad de los músculos cervicales que predisponen a la lesión de ligamentos. La movilización innecesaria de la columna cervical puede causar parálisis, por lo que deben inmovilizarse la columna cervical, torácica y lumbar en posición neutra mediante un collarín cervical rígido, inmovilizadores laterales para la cabeza, y unas cintas sobre la frente, torso y muslos que sujeten al niño a una tabla rígida.

La obstrucción de la vía respiratoria se manifiesta como ronquido, borboteo, ronquera, estridor y/o disminución de los sonidos respiratorios a pesar de la existencia de un buen esfuerzo respiratorio. La obstrucción aérea es más frecuente en niños que en adultos porque su cavidad oral es más pequeña, su lengua proporcionalmente más larga y la cantidad de tejido amigdalario y adenoideo es mayor, la apertura glótica es más alta y anterior y la tráquea más estrecha. La obstrucción es frecuente en pacientes con traumatismos craneales graves por varias razones, entre las que se incluyen un descenso del tono muscular que permite que la lengua caiga hacia atrás y ocluya la vía respiratoria. Con el traumatismo, la oclusión también puede deberse a fracturas mandibulares o de los huesos de la cara, lesiones de la laringe o la tráquea por aplastamiento, secreciones como sangre o vómito o por aspiración de un cuerpo extraño.

Si es necesario abrir la vía respiratoria, se recomienda la maniobra de tracción mandibular **sin movilizar la cabeza** (v. cap. 66). Este procedimiento reduce al mínimo la movilización de la columna cervical. En un niño inconsciente se puede insertar una cánula orofaríngea para prevenir el desplazamiento posterior de los tejidos mandibulares. Un niño semiconsciente tendrá náuseas con una cánula orofaríngea pero puede tolerar una vía nasofaríngea. Si estas maniobras unidas a la succión no abren la vía respiratoria, está indicada la intubación endotraqueal. La cricotiroidotomía urgente sólo se necesita en menos del 1% de las víctimas.

**RESPIRACIÓN.** La respiración se valora determinando la frecuencia respiratoria, visualizando el movimiento de la pared torácica para valorar la simetría, la profundidad y el uso de la musculatura accesoria, y auscultando los sonidos respiratorios en ambas axilas. Además de buscar cianosis, debe registrarse la pulsioximetría. Si la respiración es inadecuada, hay que iniciar de inmediato la ventilación con mascarilla y bolsa con oxígeno al 100%, seguida de intubación endotraqueal. Los detectores de CO, teleespiratorio ayudan a verificar la colocación adecuada del tubo y están recomendados por el curso de soporte vital avanzado en pediatría.

El traumatismo craneoencefálico es la causa más frecuente de insuficiencia respiratoria. En un niño inconsciente con una lesión craneoencefálica grave se pueden presentar diferentes alteraciones de la respiración, como la respiración de Cheyne-Stokes, respiraciones lentas irregulares o apnea.

Aunque menos frecuentes que la contusión pulmonar, el neumotorax a tensión y el hemotórax masivo amenazan la vida de forma inmediata (tablas 71-4 y 71-5). El **neumotorax a tensión** se produce cuando el aire se acumula a tensión en el espacio pleural, se compacta el pulmón adyacente y se empuja al mediastino hacia el hemitórax opuesto, y se comprimen el corazón, los grandes vasos y el pulmón contralateral. Tanto la ventilación como el gasto cardíaco resultarán alterados. Entre los hallazgos característicos se puede encontrar cianosis, taquipnea, retracciones, asimetría de la elevación torácica, desviación contralateral de la tráquea, disminución del murmullo vesicular en el lado ipsilateral, enfisema sub-



**TABLA 71-4. Lesiones torácicas potencialmente mortales****NEUMOTORAX A TENSIÓN**

Válvula de escape unidireccional desde el parénquima pulmonar  
 Colapso completo con desviación mediastínica y traqueal al lado opuesto de la fuga  
 Compromiso del retorno venoso y descenso de la ventilación del otro pulmón  
 Clínicamente, se manifiesta como insuficiencia respiratoria, ausencia unilateral del murmullo vesicular, desviación traqueal, distensión de las venas del cuello, timpanismo a la percusión en el lado afectado y cianosis  
 Liberar primero con aguja de aspiración, luego mediante drenaje con tubo de tórax

**NEUMOTORAX ABIERTO (HERIDA TORÁCICA SUCCIONANTE)**

Su efecto sobre la ventilación depende del tamaño

**VOLET COSTAL**

Habitualmente causado por una lesión cerrada que produce múltiples fracturas costales  
 Pérdida de la estabilidad ósea de la caja torácica  
 Alteración de la movilidad sincrónica de la pared torácica  
 Se necesita ventilación mecánica y presión telespiratoria positiva

**HEMOTÓRAX MASIVO**

Debe drenarse con un tubo fenestrado

Iniciar el drenaje sólo con reposición de volumen vascular concomitante

**TAPONAMIENTO CARDÍACO**

Triada de Beck:

1. Tonos cardíacos disminuidos o apagados
2. Distensión de las venas del cuello por incremento de la presión venosa
3. Hipotensión con pulso paradójico (disminución de la presión diferencial durante la inspiración)

Debe drenarse

De Krug SE: The acutely ill or injured child. En Behrman RE, Kliegman RM (eds.): *Nelson Essentials of Pediatrics*, 4.ª ed, Filadelfia, W B Saunders, 2002, pág. 97.

cutáneo y signos de shock. La toracocentesis con aguja, seguida de toracostomía con inserción de un tubo torácico, es diagnóstica y salva la vida.

El hemotórax se produce por la lesión de los vasos intercostales, los pulmones, el corazón o los grandes vasos. Cuando la ventilación es adecuada, la reposición con líquidos debe comenzar antes de la evacuación, porque se puede drenar una gran cantidad de sangre a través del tubo de tórax y provocar un shock.

**CIRCULACIÓN.** El tipo más frecuente de shock en el traumatismo es el hipovolémico por hemorragia (v. cap. 68). Entre los signos del shock se puede encontrar taquicardia, pulso débil, relleno capilar lento, piel fría, moteada y pálida, y alteración del nivel de conciencia. En las edades precoces, la presión arterial se mantiene normal, debido a un aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca y de las resistencias vasculares periféricas. Un individuo puede perder hasta un 25% del volumen sanguíneo antes de que descienda la presión arterial. Es importante tener presente que el 25% del volumen sanguíneo es igual a 20 ml/kg, lo cual representa sólo 200 ml en un niño de 10 kg. Pérdidas >50% causan una hipotensión grave que, si es prolongada, puede convertirse en irreversible.

Para controlar una hemorragia externa debe aplicarse presión directa. El pinzamiento a ciegas de los vasos sangrantes no es recomendable por el riesgo de lesionar las estructuras adyacentes.

La canalización de una vena grande, como la antecubital, suele ser la forma más rápida de conseguir un acceso intravenoso. Un catéter corto y grueso ofrece menos resistencia al flujo y permite una administración

más rápida. Lo ideal sería insertar un segundo catéter en los primeros minutos de reanimación en un niño con lesiones graves. Si el acceso intravenoso resulta difícil, se puede insertar una vía intraósea a través de la cual se pueden administrar todas las medicaciones y líquidos (v. cap. 66). Otras alternativas pueden ser un acceso venoso central usando la técnica de Seldinger (vena femoral) o mediante disección quirúrgica (vena safena). El uso del ecógrafo puede ayudar a colocar el catéter venoso.

La reposición agresiva con líquidos intravenosos es esencial en las primeras etapas del shock para prevenir un deterioro posterior. Se debe realizar una infusión rápida con una solución cristaloide isotónica, como Ringer lactato o suero salino fisiológico (20 ml/kg). No existe consenso que apoye el uso rutinario de coloides o suero salino hipertónico (3%). Cuando sea necesario se pueden administrar bolos repetidos de cristaloide. La mayoría de los niños se estabiliza solamente con la administración de soluciones cristaloideas. Sin embargo, si el paciente está todavía en shock después de bolos que alcancen un total de 40-60 ml/kg de solución cristaloide, se deben transfundir 10-15 ml/kg de concentrados de hemáties de sangre cruzada. Aunque no es lo ideal, se puede usar sangre grupo específica u O-negativo mientras se dispone de sangre cruzada. Cuando persiste el shock a pesar de estas medidas, suele estar indicada la cirugía para detener la hemorragia interna.

**DÉFICIT NEUROLÓGICO.** En la evaluación primaria, el estatus neurológico se evalúa brevemente mediante la valoración del nivel de conciencia y la determinación del tamaño y la reactividad pupilar. El nivel de conciencia se puede valorar usando la regla nemotécnica AVDA: alerta, respuesta a órdenes verbales, respuesta a estímulos dolorosos o arreactivo.

Los traumatismos craneoencefálicos representan alrededor del 70% de las muertes pediátricas por traumatismo cerrado. La lesión cerebral primaria directa ocurre en segundos y es irreversible; la lesión secundaria se debe a la anoxia o a la isquemia subsiguientes. El objetivo es reducir al mínimo la lesión secundaria asegurando una oxigenación, ventilación y perfusión adecuadas y manteniendo una presión intracraneal (PIC) normal. Un niño con disfunción neurológica grave, con un GCS (v. tabla 66-5) igual o menor a 8, debe intubarse (v. cap. 66).

Los signos de aumento de PIC, incluidos deterioro neurológico progresivo o signos de herniación transtentorial, requieren un tratamiento inmediato (v. cap. 67). La hiperventilación disminuye la PaCO<sub>2</sub>, lo que da lugar a vasoconstricción cerebral, reducción del flujo sanguíneo cerebral y descenso de la PIC. La hiperventilación enérgica y prolongada no se recomienda, porque la posterior vasoconstricción puede disminuir de modo excesivo la perfusión u oxigenación cerebral. La hiperventilación breve es una opción inmediata para pacientes en los que se ha producido un incremento agudo de la PIC. El manitol disminuye la PIC y puede mejorar la supervivencia, pero dado que actúa a través de diuresis osmótica, puede exacerbar la hipovolemia y debe utilizarse con cautela. El suero salino hipertónico puede ser un agente útil para controlar la PIC en pacientes con lesión craneoencefálica grave. Se debe consultar al neurocirujano. Si persisten los signos de hipertensión intracraneal, el neurocirujano debe decidir si intervenir quirúrgicamente de modo urgente.

**CONTROL DE LA EXPOSICIÓN Y DEL ENTORNO.** Ha de cortarse toda la ropa para dejar al descubierto cualquier lesión; es lo más rápido y reduce al mínimo la movilización innecesaria del paciente.

Los niños a menudo llegan algo hipotérmicos debido a sus elevados índices de área de superficie corporal y masa. Se les puede calentar con calor radiante además de arroparlos con mantas calientes y con líquidos intravenosos.

**TABLA 71-5. Diagnóstico diferencial de lesiones cardiorrespiratorias potencialmente mortales**

|                            | NEUMOTORAX A TENSIÓN         | HEMOTÓRAX MASIVO               | TAPONAMIENTO CARDÍACO |
|----------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Ruidos respiratorios       | Disminución ipsilateral      | Disminución ipsilateral        | Normal                |
| Percusión                  | Hiperresonancia              | Mate                           | Normal                |
| Localización de la tráquea | Desplazamiento contralateral | En la línea media o desplazada | En la línea media     |
| Venas del cuello           | Distendidas                  | Planas                         | Distendidas           |
| Tonos cardíacos            | Normales                     | Normales                       | Apagados              |

De Cooper A, Foltin GL: Thoracic trauma. En Barkin RM (ed.): *Pediatric Emergency Medicine*, 2.ª ed.

**EVALUACIÓN SECUNDARIA**

Durante la evaluación secundaria, el médico completa una exploración física detallada de la cabeza a los pies.

**TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO.** Se debe asignar una puntuación del GCS o GCS pediátrico (v. tabla 66-5) a todo niño con un traumatismo craneoencefálico significativo (v. cap. 67). Esta escala valora la apertura de ojos y las respuestas verbal y motora. En el GCS pediátrico, la respuesta verbal está modificada según la edad; clasifica la discapacidad neurológica, y la realización de valoraciones seriadas del mismo puede

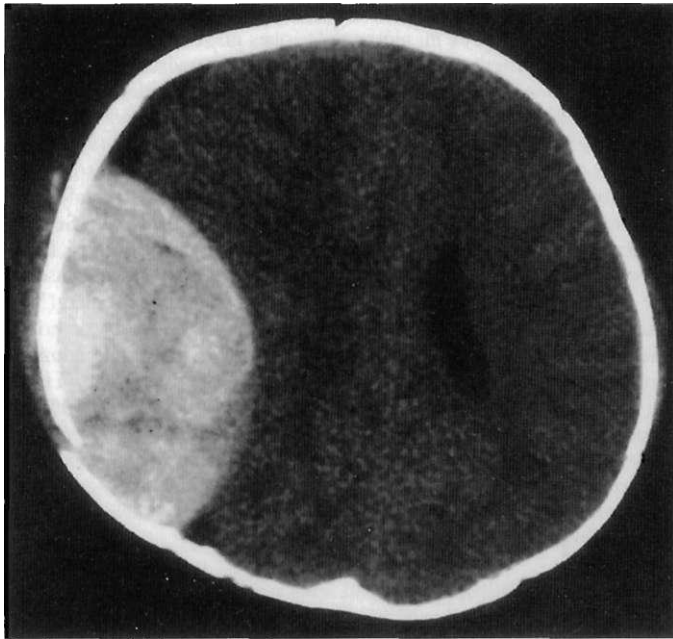


Figura 71-2. De acuerdo con la anamnesis proporcionada, esta niña de 7 meses no se despertó para su cena y empezó a vomitar por la mañana. El novio de la madre indicó que la niña se había caído de la silla el día anterior. La TC muestra un gran hematoma epidural asociado con la zona parietal derecha del cerebro y una importante desviación de la línea media de derecha a izquierda. El ventrículo lateral derecho está comprimido debido al efecto de masa y el ventrículo lateral izquierdo destaca ligeramente. La niña fue conducida de urgencia al quirófano para evacuar el hematoma epidural y se recuperó sin secuelas. (De O'Neill JA Jr: *Principles of Pediatric Surgery*, 22 ed. St. Louis, Mosby, 2003, pág. 191.)

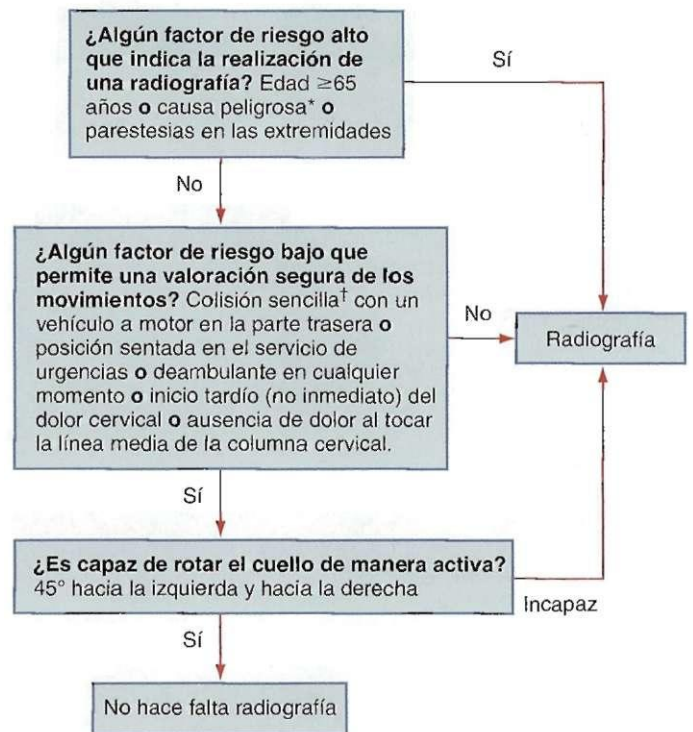
detectar mejoría o deterioro en el tiempo. Los pacientes con una puntuación baja 6-24 horas tras la lesión tienen un pronóstico sombrío.

La TC craneal sin contraste se ha convertido en la prueba fundamental para determinar el tipo de lesión. Cuando ésta es grave, la lesión cerebral difusa con edema es un hallazgo grave y frecuente en la TC. Las lesiones hemorrágicas focales susceptibles de evacuación (hematoma epidural) son menos habituales, aunque muchas requieren una intervención quirúrgica inmediata (fig. 71-2).

La PIC se monitoriza de forma habitual, aunque variable, en niños con lesiones cerebrales graves (GCS igual o menor de 8 con hallazgos patológicos en la TC). Una ventaja del catéter intraventricular frente al intraparenquimatoso es que se puede drenar el LCR para tratar elevaciones agudas de la PIC. Deben tratarse de forma agresiva la hipotensión, la hipercapnia y la hipoxia para prevenir lesión cerebral secundaria. La presión de perfusión cerebral debe mantenerse en 40 mmHg y la hipotermia inducida para tratar la lesión cerebral traumática sigue siendo un tratamiento experimental y sin pruebas.

Un niño con lesión cerebral grave debe recibir tratamiento agresivo en el servicio de urgencias, porque es muy difícil predecir de modo adecuado las consecuencias neurológicas de la lesión a largo plazo. En comparación con los adultos con lesiones similares, los niños tienen mejores resultados funcionales.

**TRAUMATISMOS DE LA COLUMNA CERVICAL** Las lesiones de la columna cervical ocurren en menos del 2% de los niños con politraumatismos, pero se asocia a una morbilidad significativa. Las lesiones óseas afectan sobre todo de C1 a C4 en niños menores de 8 años. En niños mayores, ocurren por igual en la zona superior e inferior de la columna cervical; sin embargo, los índices de mortalidad son superiores en pacientes con lesiones de la parte alta de la columna. Las lesiones de médula cervical sin alteraciones óseas radiológicas (LMCSAR) en placas simples suceden en alrededor del 20% de los niños con lesiones de la columna cervical. Los pacientes con LMCSAR tienen síntomas neurológicos persistentes y anomalías de la médula espinal en la resonancia magnética. Aproximadamente un 30% de todos los pacientes con lesiones de la columna cervical tiene déficit neurológicos permanentes.



\*Causa peligrosa:

- Caída desde >1 metro/5 peldaños
- Carga axial sobre la cabeza (buceo)
- Colisión con vehículo a motor a gran velocidad (>100 km/h), atropello, eyección
- Vehículos a motor recreativos
- Colisión de bicicletas

\*La colisión con vehículo a motor en la parte trasera descarta:

- Ser empujado al tráfico
- Ser golpeado por un autobús/camión
- Ser atropellado
- Ser golpeado por un vehículo a motor a gran velocidad

Figura 71-3. La regla canadiense para la columna cervical. En los pacientes adultos con traumatismo que están alerta (puntuación de 15 en la Escala del Coma de Glasgow), en una situación estable y en los que la lesión de la columna cervical es preocupante, la determinación de los factores de riesgo aconseja el uso de la radiografía de la columna cervical. Se consideran causas peligrosas una caída desde una altura de 0,91 m o 5 escalones, una carga axial sobre la cabeza (p. ej., buceo), un choque con un vehículo a motor a gran velocidad (>100 km/h), un atropello o ser lanzado por el vehículo, una colisión con un vehículo a motor recreativo o un choque de bicicletas. Una colisión sencilla con un vehículo a motor en la parte de atrás descarta la posibilidad de ser empujado hacia el tráfico y ser golpeado por un autobús o un camión, ser atropellado o ser golpeado por un vehículo a gran velocidad. (De Stiell IG, Clement CM, McKnight RD, y cols.: The Canadian C-spine rule versus the NEXUS low-risk criteria in patients with trauma. *N Engl J Med* 2003;349:26:2510-2518.)

La evaluación comienza con una historia y una exploración neurológica detalladas. La identificación del mecanismo de la lesión ayuda a estimar la probabilidad de una lesión cervical. Habría que preguntar tanto al paciente como a los paramédicos si hubo algún síntoma o signo neurológico, como debilidad o sensaciones anormales, que se resolviera antes de la llegada. En un niño con síntomas neurológicos transitorios y radiografías normales hay que considerar la posibilidad de LMCSAR. ^

Siempre que la historia, la exploración física o el mecanismo de la lesión sugieran una lesión de la columna cervical, deben realizarse radiografías (incluidas las proyecciones lateral, anteroposterior y de odontoides) tras la reanimación inicial. En los adultos, la regla canadiense para la columna cervical ayuda a identificar a los pacientes con riesgo bajo y que no requieren radiografía (fig. 71-3). La TC de la columna cervical

**TABLA 71-6.** Indicaciones para operar un traumatismo torácico**TORACOTOMÍA INMEDIATAMENTE TRAS LA LESIÓN O POCO DESPUÉS**

Neumotorax continuo masivo  
 Taponamiento cardíaco  
 Neumotorax abierto  
 Lesión esofágica  
 Pérdida de aire masiva por la lesión traqueobronquial  
 Lesión aórtica o vascular de otro tipo  
 Rotura aguda del diafragma

**TORACOTOMÍA ATRASADA**

Rotura crónica del diafragma  
 Hemotórax por coágulo  
 Quilotórax persistente  
 Defectos intracardíacos traumáticos  
 Evacuación de cuerpos extraños grandes  
 Atelectasias crónicas por estenosis bronquial traumática

De O'Neill JA Jr: *Principles of Pediatric Surgery*, 1ª ed. St. Louis, CV Mosby, 2003, pág. 157

puede ser un complemento valioso a las radiografías; algunos centros usan esta prueba como primera herramienta diagnóstica. La TC ayuda si se sospecha de una fractura de odontoides, porque los niños pequeños cooperan poco para poder obtener una radiografía simple de la «boca abierta» (odontoides). La resonancia magnética es especialmente útil para niños con sospecha de LMCSAR.

Es esencial el diagnóstico rápido de la lesión medular, porque iniciar el tratamiento con altas dosis de metilprednisolona intravenosa en las primeras 8 horas de la lesión medular puede mejorar los resultados motores, y es el tratamiento habitual.

**TRAUMATISMO TORÁCICO.** La contusión pulmonar se produce con frecuencia en niños pequeños con traumatismo torácico cerrado. La pared torácica de un niño es relativamente flexible, por lo que la parrilla costal absorbe menos fuerza y se transmite más a los pulmones. La insuficiencia respiratoria se puede detectar en el servicio de urgencias o durante las primeras 24 horas de hospitalización.

Las fracturas costales son consecuencia de una fuerza externa significativa, se observan en pacientes con lesiones más graves y se asocian a una tasa de mortalidad más elevada. El volet costal, causado por fracturas costales múltiples, es raro en niños. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico se exponen en la tabla 71-6.

**TRAUMATISMO ABDOMINAL.** Las contusiones, hematomas y laceraciones hepáticas y esplénicas representan la mayoría de las lesiones intraabdominales por traumatismos cerrados. Los riñones, el páncreas y el duodeno se encuentran relativamente preservados debido a su localización retroperitoneal. Las lesiones pancreáticas y duodenales son más frecuentes tras un impacto con el manillar de una bicicleta o un golpe directo en el abdomen (tabla 71-7).

Aunque es fundamental realizar una exploración minuciosa para detectar lesiones intraabdominales, a veces resulta difícil. Puede haber hallazgos engañosos debidos a la distensión gástrica por el llanto o por la falta de cooperación de un niño en edad de empezar a andar. La exploración requiere tranquilizar al niño, distraerlo y realizar una palpación suave y persistente. Entre los hallazgos importantes se encuentra la búsqueda de distensión, contusiones y dolor. La utilidad del tacto rectal para

**TABLA 71-7.** Frecuencia de lesiones en los órganos abdominales por lesión

| CERRADAS               |    | PENETRANTE              |    |
|------------------------|----|-------------------------|----|
| ÓRGANO                 | %  | ÓRGANO                  | %  |
| Bazo                   | 30 | Tracto gastrointestinal | 70 |
| Hígado                 | 28 | Hígado                  | 27 |
| Riñones                | 28 | Vasos sanguíneos        | 19 |
| Tracto digestivo       | 14 | Riñones                 | 10 |
| Vejiga/uretra/uréteres | 4  | Bazo                    | 9  |
| Páncreas               | 3  | Vejiga/uretra/uréteres  | 8  |
| Vasos sanguíneos       | 3  | Páncreas                | 6  |

De O'Neill JA Jr: *Principles of Pediatric Surgery*, 2ª ed. St. Louis, CV Mosby, 2003, pág. 159.

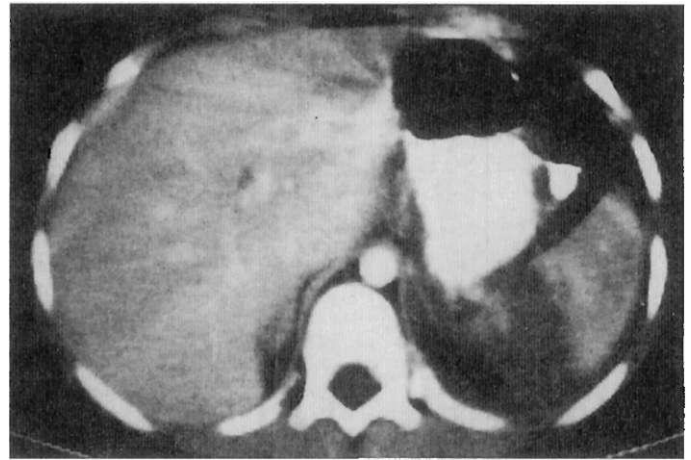


Figura 71-4. La TC con material de contraste intravenoso y contraste gastrointestinal muestra rotura esplénica aislada debida a un traumatismo cerrado. Este paciente respondió al tratamiento no quirúrgico, como la mayoría de los pacientes con lesiones esplénicas. (De O'Neill JA Jr: *Principles of Pediatric Surgery*, 2ª ed. St. Louis, Mosby, 2003, pág. 166.)

evaluar el traumatismo intraabdominal y genitourinario se ha puesto en duda, en particular en niños pequeños. La presencia de signos y síntomas específicos es útil para que el médico se fiaga una idea del mecanismo de la lesión y la posibilidad de que se hayan producido determinadas lesiones. El dolor localizado en el hombro izquierdo puede hablarnos de traumatismo esplénico. La marca de un cinturón de seguridad en el abdomen sugiere una lesión intestinal o mesentérica.

Una TC abdominal con contraste identifica con rapidez la presencia de alteraciones estructurales y funcionales y es el método diagnóstico de elección en un niño estable. Tiene una sensibilidad y especificidad excelentes para lesiones esplénicas (fig. 71-4), hepáticas (fig. 71-5) y renales, pero no debe ser la única prueba para detectar lesiones intestinales, diafragmáticas y pancreáticas. La administración de contraste oral añade poca información acerca de la mayoría de las lesiones y no suele recomendarse. Su uso en niños con posible perforación intestinal es controvertido, porque son frecuentes los falsos negativos en la TC. La ecografía abdominal localizada en caso de traumatismos puede ayudar a detectar hemoperitoneo; la sensibilidad baja, aunque variable, de esta prueba en niños sugiere que no debe usarse para excluir lesión intraabdominal.

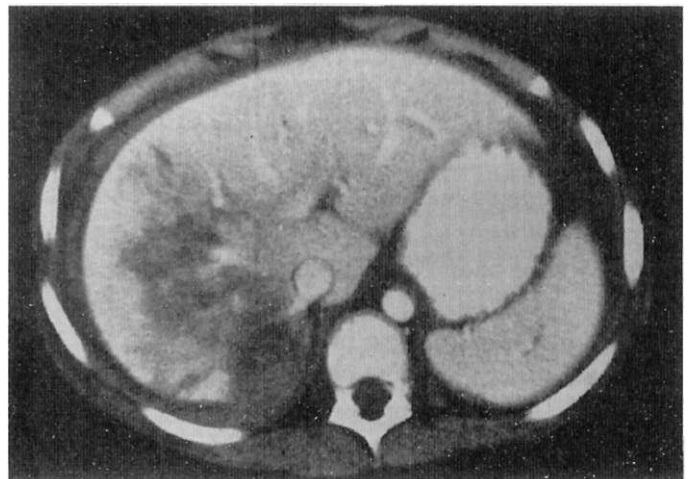


Figura 71-5. La TC realizada tras la grave lesión cerrada del abdomen muestra una lesión en estallido del hígado. El paciente estaba estable y no necesitó ninguna intervención quirúrgica, aunque la mayoría de los pacientes con este tipo de lesiones graves que son atendidos inmediatamente después de la lesión suelen ser operados. (De O'Neill JA Jr: *Principles of Pediatric Surgery*, 2ª ed. St. Louis, Mosby, 2003, pág. 168.)



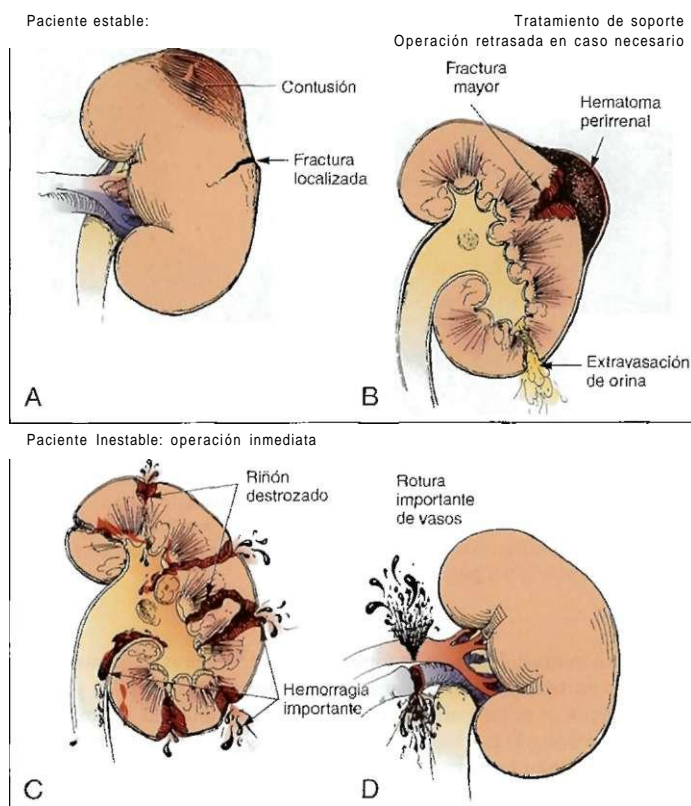


Figura 71-6. Tipos de traumatismo renal cerrado. Los tipos A y B suelen responder al tratamiento médico. Los tipos C y D suelen necesitar tratamiento quirúrgico. Aunque las lesiones del tipo C pueden operarse a menudo después de un tiempo a menos que se detecten roturas de vasos y entonces se tratan de inmediato, el riñón suele perderse y la reparación es complicada. (De O'Neill JA Jr: *Principles of Pediatric Surgery*, 2.<sup>a</sup> ed. St. Louis, Mosby, 2003, pág. 173.)

El tratamiento conservador se ha convertido en el habitual para las lesiones esplénicas, hepáticas y renales (fig. 71-6) secundarias a traumatismo cerrado en niños hemodinámicamente estables. La mayoría de ellos puede tratarse de modo no quirúrgico. Además de evitar las complicaciones perioperatorias, el tratamiento conservador disminuye la necesidad de transfusión sanguínea y acorta el tiempo de estancia hospitalaria. Las indicaciones de laparotomía se encuentran en la tabla 71-8. La reparación esplénica, si es posible, es preferible a la esplenectomía.

**TABLA 71-8.** Indicaciones de laparotomía: lesión abdominal

#### LESIONES CERRADAS

Inestabilidad hemodinámica continuada a pesar de la reanimación  
Signos de hemorragia continua  
Necesidad de reposición de sangre en más de la mitad del volumen sanguíneo  
Neumoperitoneo  
Signos físicos de irritación peritoneal  
Signos de lesión importante de los intestinos, páncreas, vejiga, uréter, vasos renales o recto

#### LESIONES PENETRANTES

Principalmente heridas por armas de fuego  
Operación selectiva para heridas por arma blanca con:  
Hipotensión  
Hemorragia no explicada  
Evisceración  
Signos físicos de irritación peritoneal  
Signos de cantidades importantes de sangre o contenido intestinal en el lavado peritoneal o TC

De O'Neill JA Jr: *Principles of Pediatric Surgery*, 2.<sup>a</sup> ed. St. Louis, CV Mosby, 2003, pág. 163.

**TRAUMATISMO DE VÍAS GENITOURINARIAS BAJAS.** Se debe inspeccionar el periné y evaluar la estabilidad de los huesos pélvicos. Las lesiones uretrales son más frecuentes en varones. Entre los hallazgos sugerentes de una lesión uretral se encuentran la equimosis escrotal o labial, la presencia de sangre en el meato uretral, hematuria franca y una próstata en posición superior en el tacto rectal (en un varón adolescente). Una fractura pélvica es también un marcador de posible lesión genitourinaria. Cualquiera de estos hallazgos supone una contraindicación de sondaje uretral y exige la consulta con un urólogo. La uretrocistografía y la TC de pelvis y abdomen se usan para determinar la extensión de la lesión.

**TRAUMATISMO DE LAS EXTREMIDADES.** La exploración metódica de las extremidades es esencial porque las fracturas de las extremidades se encuentran entre las lesiones que con más frecuencia pasan desapercibidas en los niños con politraumatismos (v. cap. 682). Se deben inspeccionar todas las extremidades en busca de deformidades, hinchazón y contusiones, dolor a la palpación, y evaluar su movilidad activa y pasiva, así como su sensibilidad y perfusión. Las fracturas de las extremidades pueden pasar desapercibidas al principio en un paciente con lesiones graves, ya que los médicos se centran más en las lesiones potencialmente mortales.

Antes de realizar radiografías se deben inmovilizar los posibles esguinces y fracturas, y administrar analgesia. La colocación de una férula en una fractura de fémur ayuda a aliviar el dolor y puede disminuir la pérdida de sangre. Se debe consultar con un cirujano ortopédico de inmediato para evaluar a un niño con síndrome compartimental u otra causa de compromiso neurovascular, o con una fractura abierta (v. cap. 682).

**EVALUACIÓN RADIOLÓGICA Y DE LABORATORIO.** Para evitar diagnósticos erróneos, algunos expertos recomiendan la realización rutinaria de una gran cantidad de estudios en el servicio de urgencias. Entre éstos se incluyen: radiografía lateral de columna cervical y la anteroposterior de tórax y pelvis, gasometría arterial, hemograma completo, determinación en plasma de electrolitos, glucemia, urea, creatinina y amilasa, pruebas de función hepática, tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, grupo sanguíneo y pruebas cruzadas, y análisis de orina. Un aspecto positivo de estandarizar la evaluación de los pacientes con politraumatismo es que se necesitan tomar pocas decisiones sobre bases individuales, lo que a veces facilita el manejo en un servicio de urgencias.

Estos estudios de laboratorio y radiológicos tienen ventajas y limitaciones. La radiografía lateral de columna cervical puede pasar por alto lesiones significativas. Cuando es necesario evaluar la oxigenación, la ventilación y el equilibrio acidobásico, es útil una gasometría. Un déficit de base importante se asocia con una mortalidad elevada. Los niveles de hemoglobina y hematocrito proporcionan valores de referencia en el servicio de urgencias, pero pueden no haberse equilibrado después de una hemorragia en el momento de su determinación. Unas pruebas de función hepática o unos niveles de amilasa en plasma elevados se pueden encontrar en pacientes con un traumatismo abdominal importante, pero la mayoría de los enfermos con un traumatismo abdominal cerrado tienen indicaciones clínicas de TC o cirugía. En la mayoría de los niños previamente sanos las pruebas de coagulación son normales; pueden alterarse después de un traumatismo craneoencefálico importante. Aunque se recomiendan de forma rutinaria los análisis de orina o el uso de tiras reactivas para niños, los datos de estudios realizados en adultos sugieren que puede ser innecesario en pacientes sin hematuria franca o hipotensión.

**PARADA CARDIORRESPIRATORIA.** La prevención del deterioro fisiológico es crucial. Los niños que sufren lesiones múltiples por traumatismo cerrado tienen un 0-2% de supervivencia una vez que sucede la parada cardíaca sin pulso. Por desgracia, es muy probable que los pocos que sobreviven a la reanimación tras una parada sin pulso tengan alteraciones neurológicas graves.

**APOYO PSICOLÓGICO Y SOCIAL.** El traumatismo multisistémico grave puede tener como consecuencia dificultades psicológicas y sociales significativas a largo plazo, tanto para el niño como para su familia, en particular cuando hay un traumatismo craneoencefálico grave. Al igual que los adultos, los niños tienen riesgo de síntomas depresivos y síndrome de



estrés postraumático. Los cuidadores se enfrentan a un estrés persistente y se ha visto que tienen más síntomas psicológicos. Por tanto, el apoyo psicológico y social es muy importante.

- Adelson PD, Bratton SF, Carney NA, et al: Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:S1-75.
- American College of Surgeons: *Advanced Trauma Life Support for Doctors: Student Course Manual*. Chicago, American College of Surgeons, 2004.
- Carli P, Orliaguet G: Severe traumatic brain injury in children. *Lancet* 2004;363:584-585.
- CRASH Trial Collaborators: Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): Randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1321-1338.
- Davis DE, Localio AR, Stafford PW, et al: Trends in operative management of pediatric splenic injury in a regional trauma system. *Pediatrics* 2005;115:89-94.
- Dovvd MD, McAneney C, Eachar M, et al: Maximizing the sensitivity and specificity of pediatric trauma team activation criteria. *Acad Emerg Med* 2000;7:11 19-1125.
- Feliz A, Shultz B, McKenna C, Gaines A: Diagnostic and therapeutic laparoscopy in pediatric abdominal trauma. *J Pediatr Surg* 2006;41:72-77.
- McIntyre LA, Fergusson DA, Hrbert PC, et al: Prolonged therapeutic hypothermia after traumatic brain injury in adults. *JAMA* 2003;289:2992-2998.
- Morris CG, McCoy W, Lavery GG: Spinal immobilization for unconscious patients with multiple injuries. *BMJ* 2004;329:495-499.
- Osier TM, Vane DW, Tepas JJ, et al: Do pediatric trauma centers have better survival rates than adult trauma centers? An examination of the National Pediatric Trauma Registry. *J Trauma* 2001;50:95-101.
- Sever MS, Vanholder R, Lameire N: Management of crush-related injuries after disasters. *N Engl J Med* 2006;354:1052-1063.
- Sbann F: Elyptochmia for traumatic brain injury: How soon, how cold, and how long? *Lancet* 2003;362:1950-1951.
- Stiell IG, Clement CM, McKnight RD, et al: The Canadian C-spine rule versus the NEXUS low-risk criteria in patients with trauma. *N Engl J Med* 2003;349:26:2510-2518.
- UNICEF Innocenti Research Centre: A league table of child deaths by injury in rich nations. Innocenti Report Card No. 2, February 2001. ([www.unicef.org/publications/pdf/repcard2e.pdf](http://www.unicef.org/publications/pdf/repcard2e.pdf)).

## Capítulo 72 ■ Estabilización nutricional

### Joseph V. DiCarlo

Los niños en situación crítica (cirugía, traumatismo, infección, inanición) requieren soporte nutricional para mejorar el balance nitrogenado negativo secundario al catabolismo excesivo (tabla 72-1). Un niño en la unidad de cuidados intensivos (UCI) tiene la misma probabilidad de ser sobrealimentado como infraalimentado, con componentes de la alimentación, en particular una alta ingesta de hidratos de carbono, responsables de un cociente respiratorio > 1. Las necesidades energéticas diarias suelen calcularse con el peso, la edad, los resultados de la exploración física, los parámetros bioquímicos, las ecuaciones de predicción y los factores de corrección. Las ecuaciones de predicción predicen de forma imprecisa el gasto energético en niños en situación crítica y con ventilación mecánica en la fase aguda de la enfermedad (tabla 72-2). En una minoría de UCIP, el gasto energético se mide habitualmente mediante calorimetría indirecta, un método que sigue siendo la mejor prueba. La mayoría de los niños presenta buenos resultados a largo plazo en lo que se refiere a un estado nutricional tras el alta.

**SOBREALIMENTACIÓN.** La ingesta excesiva de hidratos de carbono se manifiesta como hiperglucemia, que puede llevar a hiperosmolaridad, diuresis osmótica y deshidratación. Posteriormente, el aumento de la producción de anhídrido carbónico y el incremento del cociente respiratorio pueden sobrecargar un sistema respiratorio ya de por sí compro-

**TABLA 72-1.** Necesidades calóricas y proteicas en el niño en estado crítico

|   |  |
|---|--|
| Enfermedad crítica                        | 25-30 kcal/kg/24 h                                 |
| Ventilación mecánica                      | 20-25 kcal/kg/24 h                                 |
| En tratamiento con hormona de crecimiento | 15-20 kcal/kg/24 h en forma de hidratos de carbono |
| Quemaduras o traumatismo                  | 40-45 kcal/kg/24 h                                 |
| Proteína (mantenimiento)                  | 1,5-2,5 g/kg/24 h                                  |
| Proteína (quemadura >20%)                 | 2,0-3,0 g/kg/24 h                                  |

metido. La administración excesiva de lípidos puede producir hipertrigliceridemia, esteatosis hepática y puede incrementar el riesgo de infección. Los niños con ventilación mecánica durante mucho tiempo pueden tener un gasto energético menor que los niños sanos de la misma edad. Puede deberse a una menor actividad y a una reducida masa muscular. Aunque la ganancia de peso en estos niños es similar a la de los niños sanos, es mucho mayor en grasas.

**COMPONENTES DE LA AUMENTACIÓN.** Los hidratos de carbono (infusión de glucosa de 3-5 mg/kg/min) se administran para inhibir la descomposición de proteínas endógenas. Por lo general, el 70% de las calorías debe proceder de los hidratos de carbono y el 30% de los lípidos. A menudo es difícil proporcionar las calorías adecuadas a los niños enfermos en estado crítico a causa de la intolerancia oral o las restricciones en el volumen de líquidos, pero se deben alcanzar los objetivos calóricos durante la primera semana de hospitalización.

Se deben administrar cantidades razonables de aminoácidos de cualquier forma (1,5 g/kg en niños mayores, 2,0 g/kg en lactantes). Hay que incluir cantidades adecuadas de glutamina, alanina y aminoácidos esenciales, pero los aminoácidos de cadena ramificada (leucina, cisteína, valina y lisina) no confieren ningún beneficio especial.

El mejor modo de administrar las vitaminas, en especial las hidrosolubles del complejo B y la vitamina C, es por vía enteral. Sin embargo, pueden desarrollarse carencias vitamínicas incluso en niños que reciben nutrición parenteral (el déficit de tiamina que lleva a encefalopatía de Wernicke y el déficit de riboflavina). También hay que aportar minerales esenciales y oligoelementos, incluidos zinc, magnesio y selenio.

**HIPERGLUCEMIA Y CONTROL DE LA GLUCEMIA.** La endocrinopatía durante la sepsis puede manifestarse como hiperglucemia y resistencia a la insulina. La prevalencia de hiperglucemia es bastante alta en las unidades de cuidados intensivos pediátricos, con un riesgo relativo de fallecimiento aumentado cuando el nivel de glucemia máximo es mayor de 150 mg/dl en las primeras 24 horas del ingreso. Puede conseguirse de manera segura la normoglucemia y mantenerse durante los cuidados intensivos con métodos para regular la dosis de insulina. Se ha demostrado que el tratamiento intensivo con insulina (manteniendo los niveles plasmáticos de glucosa entre 80 y 110 mg/dl) reduce la mortalidad y morbilidad en adultos en una UCI quirúrgica. La prevención de una hi-

**TABLA 72-2.** Efectos relativos del hambre y el hipermetabolismo

| SITUACIÓN  | INANICIÓN     | HIPERMETABOLISMO |
|--|---------------|------------------|
| Gasto de energía                                 | ↓             | ↑↑               |
| Cociente respiratorio                            | 0,7           | 0,8-0,85         |
| Fuente de energía                                | Glucosa/grasa | Mezcla           |
| Activación de mediadores                         | +             | +++              |
| Gluconeogénesis                                  | +             | +++              |
| Catabolismo                                      | +             | +++              |
| Síntesis proteica en relación con el catabolismo |               | U                |
| Oxidación de aminoácidos                         | ±             | +++              |
| Formación urea                                   | ±             | •••              |
| Cetonemia  | +++           | •••              |
| Índice de malnutrición                           | +             | +++              |

+, aumento; ↓, disminución; ±, cambio mínimo.

De Wesley JR: Nutrient metabolism in relation to systemic stress response. En *Pediatric Critical Care*. Fuhman BP, Zimmerman JJ (eds.). CV Mosby, St. Louis 1998. adaptada de Barton R, Cerra FB: *Chest* 1989; 96:1.153.

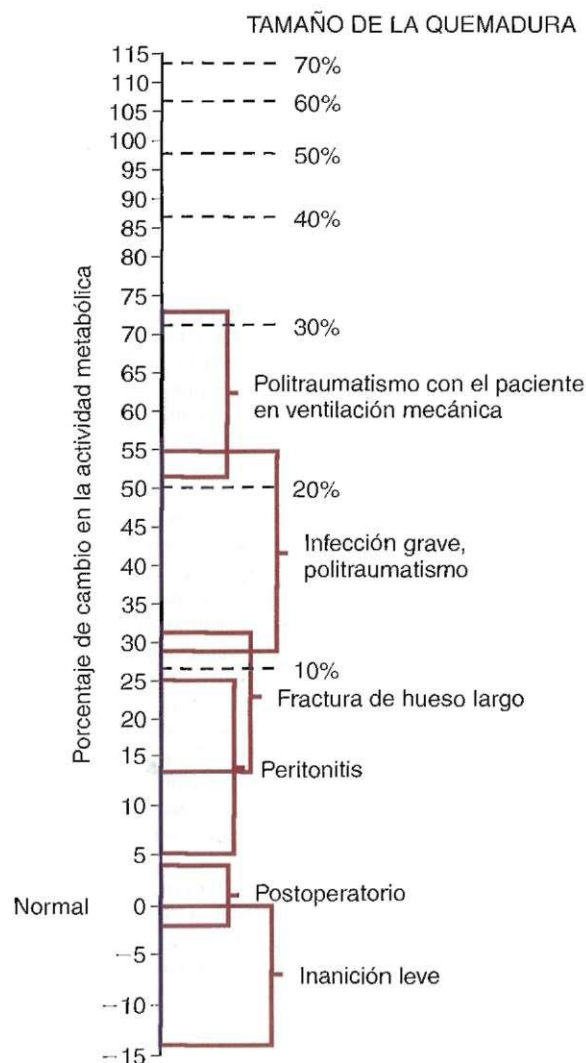


Figura 72-1. Índice en porcentajes de cambios en la actividad metabólica causados por distintos tipos de estrés. (De Wesley JR, y cols.: *The University of Michigan Hospitals Parenteral and Enteral Nutrition Manual*, 6.ª ed. Chicago, Abbot Laboratories Hospital Products Division, 1990.)

perglucemia incluso moderada con insulina durante la estancia en cuidados intensivos puede proteger los sistemas nerviosos central y periférico. Se están realizando estudios para tratar estas cuestiones en niños.

**NUTRICIÓN ENTERAL.** La nutrición enteral precoz en niños enfermos en estado crítico, en particular en aquellos con sepsis, puede evitar complicaciones ulcerosas, preservar la flora intestinal endógena y evitar el sobrecrecimiento de microorganismos patógenos y la atrofia de la mucosa. La Hora normal también se puede restablecer, en parte, mediante la administración de agentes probióticos. La nutrición enteral mejora las barreras mucosas del intestino y previene de esta forma el paso de bacterias o endotoxinas a la circulación sistémica. Si el estómago está relativamente atónico, se puede conseguir la alimentación precoz mediante una sonda lastrada introducida a través del píloro hacia el yeyuno, para lo que puede ser necesario utilizar una guía fluoroscópica o una técnica endoscópica. La alimentación gástrica continua e intermitente se tolera de forma similar en cuanto a la cantidad de defecaciones al día y a la prevalencia de diarrea y vómitos. Los niños con sepsis a menudo presentan íleo que dificulta la nutrición enteral. Esta no se prescribe necesariamente en el niño que recibe infusiones vasoactivas en caso de ausencia de íleo o en evolución clínica. Se ha demostrado que la nutrición enteral puede administrarse en recién nacidos mantenidos con oxigenación por membrana extracorpórea. No se ha es-

tudiado la tolerancia a la nutrición enteral en pacientes mayores con este tratamiento.

**NUTRICIÓN PARENTERAL.** Si el tubo digestivo no se puede utilizar, debe administrarse nutrición parenteral. El paso de los líquidos intravenosos de mantenimiento a la nutrición parenteral suele estar indicado en el segundo o tercer día de hospitalización. No es necesario administrar aminoácidos de modo gradual, aunque puede estar indicada la restricción proteica en caso de insuficiencia renal. Los niños sometidos a hemofiltración pierden grandes cantidades de aminoácidos que deben compensarse.

**INMUNORREGULACIÓN MEDIANTE LA DIETA.** En general son los pacientes en ayunas en las UCIP los que tienen la tasa más elevada de complicaciones. No se ha demostrado que los intentos de mejorar la función inmunitaria mediante los complementos dietéticos con glutamina, arginina, ácidos grasos omega-3 y nucleótidos proporcionen algún beneficio.

Calder PC: Immunonutrition. *BMJ* 2003;327:117-118.

Faustino EV, Apkon M: Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005;146:30-34.

Horn D, Chaboyer W: Gastric feeding in critically ill children: A randomized controlled trial. *Am J Crit Care* 2003;12:461-468.

Hulst JM, vanGoudoever TB, Zimmerman LJ, et al: Adequate feeding and the usefulness of the respiratory quotient in critically ill children. *Nutrition* 2005; 21:192-198.

King W, Petrillo T, Pettignano R: Enteral nutrition and cardiovascular medications in the pediatric intensive care unit. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:334-338.

Rogers EJ, Gilbertson HR, Heine RG, et al: Barriers to adequate nutrition in critically ill children. *Nutrition* 2003;19:865-868.

Vazquez Martinez JL, Martinez-Romillo PD, Diez Sebastian J, et al: Predicted versus measured energy expenditure by continuous, online indirect calorimetry in ventilated, critically ill children during the early post injury period. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:19-27.

## Capítulo 73 ■ Ahogamiento y lesión por inmersión

Harry J. Kallas

El ahogamiento durante la infancia es una causa frecuente de lesiones y de mortalidad. Tras la inmersión en un medio líquido pueden sobrevenir sofocación y asfixia, acompañadas o no de aspiración pulmonar. En pocos minutos, la hipoxia y la isquemia pueden producir una lesión multisistémica irreversible y muerte. El tratamiento iniciado en el lugar del accidente por los transeúntes que realizan RCP, seguido por la rápida respuesta del personal médico experimentado de urgencias y continuado por el tratamiento agresivo en el servicio de urgencias y en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) reduce la mortalidad causada por las alteraciones cardiorrespiratorias producidas por la inmersión. La lesión neurológica por hipoxemia e isquemia sigue siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad a largo plazo.

La definición de ahogamiento adoptada por el Congreso Mundial sobre Ahogamiento del año 2002 y la Organización Mundial de la Salud (OMS) debe utilizarse ampliamente: «ahogamiento es el proceso de experimentar dificultad respiratoria debida a la sumersión e inmersión en un líquido.» Los resultados del ahogamiento se clasifican como muerte, supervivencia con morbilidad y supervivencia sin morbilidad.

### EPIDEMIOLOGÍA

La OMS calcula que 450.000 personas murieron por ahogamiento en el año 2000 (=1 persona cada minuto), una tasa de mortalidad de 6,8/100.000 habitantes. Se desconoce la incidencia real, pero probable-

mente es mayor porque muchos fallecimientos por ahogamiento no se declaran. El 97% de los ahogamientos accidentales se producen en países con pocos ingresos o ingresos medios. China e India tienen unas tasas de mortalidad por ahogamiento especialmente altas (10,2/100.000 y 8,5/100.000, respectivamente) y juntas, representan el 43% de todos los fallecimientos por ahogamiento del mundo. Otro tercio de estas muertes se produce en la región del Pacífico occidental. La tasa más elevada de ahogamientos se encuentra en África (14,2/100.000) y la más baja en América (3/100.000) y Europa (4,3/100.000), aunque se observa una gran variabilidad en estas regiones que se asocia con el nivel económico. El ahogamiento es la segunda causa de muerte debida a lesión no intencionada, tan sólo detrás de los accidentes de tráfico.

El ahogamiento es una causa importante de muerte por lesión en niños. Más de la mitad de todas las muertes por ahogamiento se produce en niños menores de 14 años. En el año 2000, la tasa de ahogamientos fue de 18,9/100.000 para niños de 0-4 años de edad y de 9,5/100.000 para niños de 5-14 años de edad. De todas las causas de muerte, el ahogamiento se sitúa en el tercer puesto en los niños de 5-14 años (1.º en los chicos y 5.º en las chicas) y en el puesto decimoprimer en los niños menores de 5 años. En China, el ahogamiento es la principal causa de muerte por lesión en niños de 1-14 años de edad. En Bangladesh, el 20% de las muertes en niños de 1-4 años se debe a ahogamiento (> infección respiratoria o diarrea).

En EE.UU., el ahogamiento es la segunda causa de muerte por lesión no intencionada en niños con edades entre 1 y 14 años. En los niños menores de 5 años, la muerte por ahogamiento alcanza cerca del 40%. El U.S. National Center for Injury Prevention and Control notificó 1.239 muertes por ahogamiento en niños menores de 19 años en 2002 (tasa de mortalidad bruta 1,53/100.000). Entre 1999 y 2002, las mayores tasas de ahogamiento infantiles ajustadas por edad se observaron principalmente en el sur de EE.UU. (Mississippi, Florida, Luisiana, Arkansas y Alabama) y las menores en los estados del noreste; existen diferencias de hasta 6 veces entre diferentes estados.

Las estadísticas sobre mortalidad sólo reflejan una parte del problema, ya que muchas víctimas de inmersión son reanimadas y sobreviven con secuelas neurológicas. Según el Proyecto de Carga Global de la Enfermedad de la OMS del año 2000, las lesiones no mortales por inmersión siguen constituyendo una causa importante de carga de enfermedad. Para niños menores de 15 años, los ahogamientos son responsables anualmente de la pérdida de 8,3 millones de años de vida ajustados a la discapacidad. Estas estimaciones son seguramente bajas, porque las tasas de morbilidad de las lesiones no mortales por ahogamiento procedentes de los países con ingresos bajos o medios suelen ser poco fiables.

Se calcula que en EE.UU. se producen 500.000 inmersiones anuales importantes, de las cuales 50.000 requieren algún tipo de evaluación o tratamiento. Muchos también tienen que ser atendidos en el hospital. En EE.UU., entre 2001 y 2003, 15.012 pacientes con lesiones no mortales por ahogamiento fueron tratados en los servicios de urgencias. El 83% de estas urgencias fueron menores de 20 años y el 57% niños entre 0 y 4 años de edad. El 55% de los niños tuvo que ser hospitalizado o trasladado a otro centro. Durante el mismo período, se produjeron más de 2.500 muertes por ahogamiento en niños; casi la mitad de esas muertes son declaradas en el lugar de los hechos y no se trasladan a instalaciones médicas para recibir tratamiento.

Si se compara con otras lesiones, el ahogamiento es especialmente peligroso. Entre los niños menores de 15 años de EE.UU., por cada muerte se producen alrededor de 6 urgencias no mortales por ahogamiento. Esta proporción lesión no mortal-fallecimiento es mucho mayor que la observada en otros tipos de lesión, incluidas las caídas (19.000:1), las colisiones de los vehículos a motor (150:1) y asfixias (14:1). La morbilidad entre los supervivientes de ahogamiento es también mucho mayor en comparación con otros tipos de lesión, principalmente por secuelas neurológicas. En EE.UU. y Australia, durante el año 2000, las tasas de morbilidad de ahogamiento específicas de la edad para niños de 0-4 años fueron de 26,5/100.000 y 24,1/100.000, respectivamente.

## FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo de ahogamiento se incluyen la edad, el sexo y la raza. Las tasas de ahogamiento son más elevadas en niños menores de 5 años seguidos de los que tienen 15-19 años de edad (sobre todo ado-

lescentes varones). En casi todos los países, los varones víctimas de ahogamiento predominan en todas las edades y en EE.UU., representan el 75% de las muertes por ahogamiento; la proporción entre varones y mujeres aumenta de forma espectacular de 2:1 en niños que empiezan a andar, hasta más de 10:1 en adolescentes. Las minorías étnicas suelen tener mayores tasas de ahogamiento, posiblemente debido a diferentes exposiciones medioambientales y menores oportunidades para aprender a nadar. En EE.UU. la tasa de niños de raza negra víctimas de ahogamientos es casi el doble de la de los niños de raza blanca.

La proporción de ahogamientos en distintos lugares está muy influida por la accesibilidad a distintos medios acuáticos, el nivel socioeconómico y el área geográfica. Cualquier medio acuático puede representar un peligro para el niño (los niños pequeños se ahogan en unos pocos centímetros de agua). En EE.UU., el 32% de todos los ahogamientos infantiles sucede en piscinas, el 9% en el ámbito doméstico (sobre todo en bañeras), el 47% en lugares naturales de agua dulce (ríos, lagos) y sólo el 4% en agua salada. Casi el 40% de las muertes por ahogamiento sucede durante la natación.

El lugar donde son más frecuentes los ahogamientos varía en función de la edad. En EE.UU., la mayoría de los niños menores de un año que se ahogan lo hacen en el ámbito doméstico (78%), principalmente en la bañera, pero también en piscinas, bañeros y retretes. En víctimas de 1-4 años, el 55% se ahogó en piscinas artificiales (sobre todo piscinas residenciales) y el 26% en zonas de agua dulce naturales. En la mayoría de los países industrializados, los ahogamientos en niños pequeños se suelen producir en la piscina. En EE.UU. el 54% de las víctimas de 5-9 años de edad murió en zonas de agua dulce naturales y el 31% en piscinas. En adolescentes jóvenes (10-14 años) el 61% se ahogó en zonas de agua dulce naturales y el 21% en piscinas. Las muertes de adolescentes mayores (15-19 años) se produjeron sobre todo en zonas de agua dulce naturales (69%) y con menos frecuencia en piscinas (12%) o agua salada (10%). La distribución de la localización de los ahogamientos varía según los países.

En climas templados de EE.UU., Australia y Sudáfrica, el 50-90% de las muertes por ahogamiento ocurre en piscinas residenciales. La U.S. Consumer Product Safety Commission estimó que en un servicio de urgencias se atienden a 3.000 niños menores de 5 años anualmente tras una inmersión en piscinas residenciales, de los cuales hasta el 80% queda hospitalizado durante al menos 1 día. La mayoría de las inmersiones en piscinas ocurre en la propia casa del niño y casi la mitad sucede durante los primeros 6 meses de acudir a la piscina. Casi todas ellas se produjeron durante un descuido breve (<5 min) de la vigilancia.

El entorno rural y las granjas merecen una consideración especial. En un estudio sobre lesiones en las granjas de Australia, el 58% de las muertes en niños menores de 5 años se debió a ahogamiento; el 78% de las muertes se asoció con las presas y los canales de irrigación de las granjas. En el entorno rural de EE.UU. y Canadá, el ahogamiento es una causa importante de muerte por lesión pediátrica en las granjas y representa 1 de cada 6 muertes en el período de 1995-2000.

En EE.UU. más de la mitad de los ahogamientos no intencionados de lactantes ocurren en la bañera. Tras el primer año de vida, el ahogamiento en la bañera es cada vez menos frecuente (<10%). A menudo, estos lactantes no están bien vigilados y los padres sobreestiman la capacidad de coordinación de sus hijos. Casi la mitad de las muertes en la bañera se producen en los breves descuidos en la vigilancia de los adultos y mientras la bañera es «vigilada» por un hermano algo mayor. En Japón, donde las bañeras suelen dejarse llenas de agua, la mitad de todos los ahogamientos se produce en ellas, y es el lugar de ahogamiento más frecuente para niños menores de 4 años.

Los baños de agua caliente y los balnearios también entrañan riesgos especiales al estar provistos de dispositivos de desagüe por aspiración que pueden atrapar los cabellos, la ropa o alguna parte del cuerpo e impedir que el niño pueda flotar. También en la mayoría de estos casos el ahogamiento se produce durante un breve descuido en la vigilancia del niño; el ahogamiento por atrapamiento puede producirse a pesar de la presencia de los padres vigilando directamente al niño. Los niños menores de 2 años son las víctimas más frecuentes.

Los niños pueden ahogarse también en bañeros, lavabos, lavadoras, fregaderos y otros objetos habituales del hogar que contienen agua. El ahogamiento en bañeros es frecuente y, en algunas regiones, constituye hasta un 24% de todos los ahogamientos de niños que empiezan a andar.

Los niños pequeños caen cabeza abajo en estos contenedores de agua y pueden no ser capaces de salir por sí mismos ya que su centro de gravedad es relativamente cefálico y/o su masa corporal no es suficiente como para volcar el recipiente. La tasa de mortalidad es elevada, en parte debido a los productos de limpieza y otras sustancias cáusticas que pueden contener los barreños.

En niños mayores y adolescentes, hasta el 70% de las muertes por ahogamiento sucede en medios acuáticos al aire libre, como lagos, estanques, arroyos, playas o acequias, generalmente con escasa o nula supervisión por parte de un adulto. En los lugares donde hay un salvavidas, el riesgo de ahogamiento disminuye drásticamente.

El riesgo de ahogamiento se incrementa mucho con el uso de alcohol o drogas ilegales. El alcohol nubla la razón, aumenta las posibilidades de que la víctima adopte un comportamiento temerario y dificulta la coordinación motora. Los adultos con una intoxicación alcohólica son incapaces de vigilar con garantías a los niños pequeños que se encuentran junto al agua. En un estudio realizado en EE.UU. el 70% de los varones y el 66% de las mujeres reconocieron haber consumido alcohol mientras participaban en actividades acuáticas; el porcentaje fue más elevado en el grupo de edad comprendido entre los 16 y los 20 años. En el 10-50% de los adolescentes víctimas de ahogamiento se encuentran niveles positivos de alcohol en sangre.

Una quinta parte de los ahogamientos en aguas abiertas se relaciona con barcos u otras embarcaciones y casi el 50% se asocia con consumo de alcohol o drogas. En 2002, la Guardia Costera estadounidense recibió informes de 5.705 accidentes de navegación que acabaron con 4.062 lesiones y 750 muertes. La mayoría de las muertes (70%) se debe a ahogamiento.

Determinadas enfermedades concomitantes también pueden aumentar las posibilidades de un ahogamiento. Los niños con epilepsia tienen un riesgo 4-13 veces mayor de ser víctimas de ahogamiento que los niños no epilépticos. De hecho, ésta es la causa más probable de lesión mortal no intencionada en esta población. El ahogamiento asociado con epilepsia suele producirse en bañeras o piscinas (86%); la mayoría de casos se da en niños mayores de 5 años. En niños no epilépticos, otras discapacidades mentales o motoras (parálisis cerebral) pueden incrementar el riesgo de ahogamiento.

El maltrato infantil o el homicidio por inmersión ocurren y su detección requiere una anamnesis detallada, un índice de sospecha elevado y conocimientos sobre las habilidades de los niños normales durante el desarrollo (v. cap. 36). El maltrato infantil o el abandono pueden ser un factor en el 5-19% de las inmersiones en niños de 1-4 años de edad y en el 10-67% de los episodios relacionados con bañeras. Alrededor de uno de cada 30 homicidios infantiles se produce por ahogamiento intencionado, la mayoría de ellos en la bañera. El 85% se produce en niños de 15-30 meses de edad, una edad en la que el ahogamiento en la bañera debería ser poco probable por las capacidades de desarrollo dependientes de la edad. En comparación con las lesiones no intencionadas, las víctimas de maltrato tienen menos probabilidad de que alguien intente una reanimación y es más probable que fallezcan.

## FISIOPATOLOGÍA

La mayoría de los niños que se ahoga lo hace en silencio y no avisa de su dificultad o pide ayuda. Los niños pequeños sólo pueden luchar durante 10-20 segundos antes de que suceda una inmersión final. Los esfuerzos de una víctima de ahogamiento por respirar o su chapoteo pueden confundirse con meros «juegos» en el agua.

Una vez que ocurre la inmersión, todos los órganos y tejidos están en peligro de hipoxia, que en minutos puede provocar una parada cardíaca, añadiendo la isquemia a la serie de lesiones. Esta lesión de isquemia-hipoxia es un mecanismo de lesiones habitual asociado con el ahogamiento y su gravedad depende sobre todo de la duración. La aspiración pulmonar puede exacerbar la hipoxia y el posterior fallo respiratorio. Al restaurar la perfusión, las víctimas de ahogamiento grave reanimadas inician una serie de respuestas bioquímicas y fisiológicas. El cerebro es susceptible de sufrir daños por la isquemia-hipoxia y lesión por reperfusión.

**LESIÓN ANOXICA ISQUÉMICA.** Después de una inmersión experimental, al principio un animal consciente sentirá pánico luchando por mantenerse a flote. En esta fase entran pequeñas cantidades de agua en la hipofa-

ringe, lo que provoca laringoespasmos. La mayoría de los animales lucha violentamente y traga grandes cantidades de agua. Se produce una disminución progresiva de la saturación de la sangre arterial (Sao<sub>2</sub>) y el animal pronto pierde la conciencia debido a la hipoxia. Pueden producirse vómitos acompañados de aspiración involuntaria de fluido gástrico. En alrededor del 10% de los animales, el laringoespasmos inicial persiste hasta la muerte, sin que se produzca aspiración hacia los pulmones (no existe aspiración en el 10-15% de los ahogamientos). La hipoxia intensa y la depresión medular producen apnea terminal. Durante estos acontecimientos, suceden cambios a nivel cardiovascular que empiezan con una taquicardia seguida de hipertensión grave y bradicardia refleja, probablemente debida a la liberación de cantidades elevadas de catecolaminas; también puede haber arritmias. El gasto cardíaco y el aporte de oxígeno disminuyen de forma progresiva. A los 3-4 minutos, se produce una disminución brusca de la circulación causada por la hipoxia miocárdica. El corazón puede seguir contrayéndose de modo ineficaz con actividad eléctrica durante un breve intervalo, pero no hay una perfusión eficaz (actividad eléctrica sin pulso). Algunas víctimas sufren una primera parada cardíaca debida a una de las variantes de los síndromes hereditarios del Q-T prolongado (v. caps. 435 y 436). Las posibilidades de reanimar a la víctima se pierden con rapidez porque la hipoxia y la isquemia causan lesiones generales rápidas, progresivas e irreversibles.

El reflejo de inmersión puede estimular el flujo sanguíneo cerebral y miocárdico al sumergir la cara en agua muy fría (<20 °C) y algunos piensan que esto contribuye a la protección cerebral durante la inmersión. Aunque este reflejo es muy marcado en muchos mamíferos marinos, en los seres humanos adultos es bastante débil. Existe cierta controversia en relación con la protección neurológica que este reflejo proporciona a los seres humanos, aunque es probable que sea mínima.

Con los cuidados intensivos modernos, las consecuencias cardiorrespiratorias de la reanimación de las víctimas de ahogamiento suelen ser manejables y causan menos mortalidad que la lesión irreversible anóxico-isquémica del SNC (sistema nervioso central), que es la causa más frecuente de mortalidad y morbilidad a largo plazo. Aunque no se conoce la duración exacta que debe tener la anoxia para que comience la lesión irreversible del SNC, es probable que sea del orden de 3-5 minutos.

**Lesión del sistema nervioso central.** Como resultado de la anoxia y la isquemia se produce un conjunto de fenómenos fisiopatológicos (v. cap. 67). El cerebro tiene unas reservas de energía mínimas y requiere un aporte constante de oxígeno y nutrientes. Tras aproximadamente 2 minutos de anoxia, el adenosintrifosfato se agota. El adenosintrifosfato es necesario para mantener todas las funciones metabólicas neuronales y los gradientes iónicos, y es probable que su disminución desencadene diversas cascadas patogénicas.

Las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral y de la autorregulación pueden persistir tras la reanimación. La falta de acoplamiento entre la autorregulación del flujo cerebral y las demandas metabólicas del SNC aumenta la posibilidad de que se produzcan lesiones posteriores conforme aumente la utilización de oxígeno tras el período de isquemia, mientras el flujo sanguíneo cerebral permanece bajo.

Las lesiones secundarias del SNC durante la reperfusión pueden exacerbarse por la liberación de glutamato y otros aminoácidos «excitadores». El glutamato es el neurotransmisor excitador predominante en el cerebro, y actúa mediante receptores específicos. La activación de estos receptores en las membranas de las neuronas favorece la entrada de calcio y sodio. El glutamato actúa también sobre los receptores metabotrópicos, que activan sistemas de mensajeros secundarios y originan la liberación de calcio de los depósitos intracelulares. Se cree que el aumento del calcio intracelular después de una lesión hipóxico-isquémica induce una lesión irreversible y la muerte celular.

Después de una parada cardiorrespiratoria puede haber edema cerebral. Los mecanismos causantes de este edema todavía no se han aclarado del todo, aunque es probable que se deban a la hinchazón de los procesos del astrocito y, en menor medida, al edema vasogénico causado por la alteración de la membrana hematoencefálica. La captación de aminoácidos excitadores del espacio extracelular mediada por los astrocitos parece estar acoplada a la acumulación de sodio y agua en el espacio intracelular. La acidosis, el potasio y el ácido araquidónico también median el edema astrocitario. El concepto tradicional de edema cerebral «citotóxico» por insuficiencia energética celular (el modelo de fallo de bomba) es deficiente, aunque la incapacidad para mantener los gradien-



tes iónicos puede todavía desempeñar algún papel en la formación del edema cerebral. Cuando éste es grave puede elevar la **presión intracraneal (PIC)** y contribuir a aumentar la isquemia; la presencia de una PIC elevada es un signo ominoso de daños graves en el SNC.

Los niños que después de un ahogamiento presentan valores iniciales de glucemia >250 mg/dl, tienen más probabilidad de morir o sobrevivir en un estado vegetativo persistente que las víctimas normoglucémicas. La **hiperglucemia** tras la hipoxia-isquemia puede también exacerbar la lesión del SNC por diferentes vías fisiológicas. La corrección de la hiperglucemia con insulina mejora los resultados del SNC en animales hasta un nivel equivalente a los controles de lesiones normoglucémicas; la hipoglucemia inducida por insulina tras la hipoxia-isquemia aumenta la mortalidad, las convulsiones y en gran medida la lesión neurológica. En seres humanos todavía no se puede recomendar el control de la hiperglucemia con insulina después de un ahogamiento hasta que se realicen ensayos clínicos. Actualmente, parece prudente corregir de manera agresiva la hipoglucemia y evitar la hiperglucemia iatrogénica.

**Lesión de otros órganos y tejidos.** Durante la hipoxia y la isquemia también pueden producirse alteraciones en otros órganos y tejidos. En los pulmones, la hipoxia, la isquemia y la aspiración pueden causar lesiones del endotelio vascular pulmonar, que aumentan la permeabilidad vascular y la inflamación, y pueden dar lugar al síndrome de dificultad respiratoria del adulto agudo (SDRA, v. cap. 69). La aspiración también puede agravar la lesión pulmonar (v. cap. 394). También puede haber disfunción miocárdica, hipotensión arterial, descenso del gasto cardíaco, arritmias e infarto agudo de miocardio (v. caps. 66 y 68). La necrosis tubular aguda, la necrosis cortical y la insuficiencia renal son complicaciones frecuentes de los episodios graves de hipoxia-isquemia (v. caps. 535 y 536). La lesión vascular endotelial puede iniciar una coagulación intravascular diseminada, hemólisis y trombocitopenia (v. cap. 483). Hay muchos factores que contribuyen a la lesión gastrointestinal, entre los cuales se incluye hipoxia-isquemia, hipotermia, perfusión de catecolaminas y, quizá, el reflejo de inmersión; en los episodios hipóxico-isquémicos muy intensos puede observarse diarrea sanguinolenta profusa con desprendimiento de la mucosa que suele presagiar una lesión mortal. Suele haber una elevación aguda de transaminasas y enzimas pancreáticas en suero. Por otra parte, la agresión que sufren las barreras protectoras mucosas normales predispone a la víctima a bacteriemia y sepsis (v. cap. 176).

**ASPIRACIÓN Y LESIÓN PULMONAR.** En la gran mayoría de las víctimas de ahogamiento se produce aspiración pulmonar (v. cap. 394) aunque la cantidad aspirada suele ser pequeña. Las víctimas en las que no se produce aspiración también pueden fallecer rápidamente por laringoespasmo y por las consecuencias de la hipoxia. La cantidad y composición del material aspirado pueden afectar a la evolución clínica del paciente: el contenido gástrico, la salinidad del agua, los microorganismos patógenos, las sustancias químicas tóxicas y otros productos extraños pueden causar lesiones pulmonares u obstrucción de las vías respiratorias. Algunos niños sufren una aspiración masiva que aumenta las posibilidades de que se produzca disfunción pulmonar grave.

El tratamiento no es muy distinto para la aspiración de agua dulce o de agua salada. Esta última es hipertónica (aproximadamente una solución salina normal al 3%) y crea un gradiente osmótico que arrastra el líquido intersticial e intravascular hacia los alveolos; además, el agua de mar inactiva el surfactante, lo que incrementa la tensión superficial de los alveolos que se nacen inestables y tienden a formar atelectasias. La aspiración de agua dulce hipotónica lava el surfactante y causa también inestabilidad y colapso alveolar. En ambos casos, la hipoxemia y la insuficiencia respiratoria se deben a la discordancia entre la ventilación y la perfusión, al mayor cortocircuito intrapulmonar de la sangre, a la disminución de la distensibilidad pulmonar y al aumento de las resistencias en las vías respiratorias de pequeño calibre. En seres humanos, la aspiración de 1-3 ml/kg puede producir una hipoxemia marcada y una reducción del 10-40% de la distensibilidad pulmonar.

El **edema pulmonar no cardiogénico** puede desarrollarse a partir de la aspiración de líquido o material extraño, hipoxia-isquemia o hipotermia marcada. Cuando la relación entre la  $PaO_2$  y la  $FiO_2$  es inferior a 200, con presencia de infiltrados pulmonares bilaterales, el SDRA es una causa frecuente (v. caps. 69 y 393). En algunos casos, el edema de pulmón puede ser cardiogénico (debido a una función miocárdica muy alterada)

o, más raramente, neurogénico. La neumonía puede ser consecuencia de la aspiración de material contaminado. La aspiración de ácido gástrico o de cáusticos puede lesionar directamente el pulmón sin que esté presente ninguna infección. La lesión pulmonar asociada con la ventilación mecánica (v. cap. 70) también puede ocurrir con volúmenes corrientes o presiones excesivas o por exposición prolongada a concentraciones elevadas de oxígeno.

**ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS (V. CAP. 52).** La mayoría de las víctimas de inmersiones no aspiran volúmenes de líquido lo bastante grandes como para que se produzcan alteraciones significativas de los electrolitos. Muchos tragan grandes cantidades de líquido, pero incluso esto no parece tener una incidencia significativa sobre las alteraciones de los líquidos o los electrolitos de importancia clínica. Los niños que llegan vivos al servicio de urgencias rara vez tienen alteraciones electrolíticas que requieran tratamiento específico.

Pocas veces, la ingestión o aspiración masiva de agua del mar puede causar hipernatremia y desplazamiento de líquidos debido a su alta concentración de sodio y osmolaridad. Como los líquidos entran en los pulmones y el tubo gastrointestinal por osmosis, puede observarse hemoconcentración. En las víctimas de ahogamiento, la hipernatremia y la hemoconcentración también pueden deberse a la diuresis hipoosmolar de la diabetes insípida asociada a la lesión cerebral (v. cap. 559), que es generalmente signo de lesión grave del SNC después de una lesión hipóxico-isquémica.

La aspiración o ingestión de cantidades masivas de agua dulce raras veces produce intoxicación acuosa, que causa hiponatremia y hemodilución. La hipoosmolaridad repentina puede provocar edema leucocitario y hemólisis, lo que en teoría origina hiperpotasemia o hemoglobinuria con lesión tubular renal. Los niveles de hemoglobina libre en el plasma de seres humanos que han sufrido un casi ahogamiento suelen ser inferiores a 500 mg/dl, cantidades insuficientes para causar alteraciones significativas de la función renal debidas exclusivamente a obstrucción tubular. Además, puede producir sobrecarga de agua libre con el exceso de hormona antidiurética (SIADH), que puede acompañar a la lesión cerebral o pulmonar (v. cap. 52). El exceso de agua libre puede también incrementar el edema cerebral y la PIC.

**HIPOTERMIA (V. CAP. 75).** La hipotermia es frecuente tras la inmersión. En función de la temperatura central medida, suele clasificarse en leve (34-36 °C), moderada (30-34 °C) o grave (<30 °C).

La pérdida de temperatura por conducción y convección es muy eficaz en el agua, y si el agua está lo suficientemente fría, no puede compensarse con los mecanismos termogénicos del organismo (termogénesis con escalofríos y sin escalofríos, vasoconstricción, movimientos activos). Los niños tienen un riesgo mayor de presentar hipotermia debido a que su cociente superficie/masa corporal es relativamente elevado, a la menor cantidad de grasa subcutánea y a la limitación de la capacidad termogénica. La hipotermia puede producirse por el contacto de la superficie corporal con el agua fría, mientras la cabeza está por encima del agua o después de la inmersión con un posible impacto adicional de la deglución o aspiración de grandes cantidades de líquido muy frío.

La menor parte de los ahogamientos son accidentes de **inmersión** en los que la víctima permanece a flote, con la cabeza por encima del agua sin afectación respiratoria. La pérdida de la temperatura superficial puede conducir a una disminución importante de la temperatura central, dependiendo de la temperatura del agua y del aire, de la insolación, del área de superficie corporal, de la capacidad termogénica y del estado físico. Los datos procedentes de los primeros tiempos de la derivación cardiopulmonar indican que el enfriamiento de la superficie de lactantes anestesiados con bolsas de hielo y agua helada disminuye la temperatura rectal en sólo 2,5 °C en los primeros 10 min; se tardan otros 32 min en descender la temperatura a 24-26 °C. A medida que la temperatura central cae por debajo de 35 °C, se van alterando progresivamente el estado cognitivo, la coordinación y la fuerza muscular. En ese punto, la posibilidad de salvarse a sí mismo es cada vez menos probable. Cuando se produce hipotermia progresiva, puede haber pérdida de consciencia, aspiración de agua, bradicardia, disminución del gasto cardíaco, respiración ineficaz y parada cardíaca.

La **sumersión** es un proceso más frecuente. Los mecanismos de pérdida de calor superficial son muy similares a los de la inmersión, pero además, las víctimas pueden tragar o aspirar grandes cantidades de líqui-

do frío que empeora la hipotermia. En los adultos humanos, la inmersión en agua helada tiene como consecuencia una intensa hiperventilación refleja involuntaria y una disminución de la capacidad para contener la respiración a menos de 10 segundos. Es posible que las víctimas de inmersión en agua helada tengan más probabilidad de realizar respiraciones involuntarias y aspiración de líquidos, lo que contribuye a una hipotermia más rápida y grave. En teoría, es posible que el cerebro se enfríe hasta un nivel neuroprotector, si el agua está lo suficientemente fría y el gasto cardíaco dura lo suficiente como para que tenga lugar un adecuado intercambio de calor. Una vez que la hipoxia asociada a la inmersión, la apnea y el compromiso cardiovascular disminuyen la circulación sanguínea, la velocidad de disminución de la temperatura se mitiga.

Una vez que se ha sacado al niño del agua, éste puede experimentar un descenso aún mayor de la temperatura corporal debido al aire frío, a las ropas mojadas, a la hipoxia y al transporte al hospital. En las víctimas pediátricas de ahogamiento, se observa **hipotermia** incluso tras un ahogamiento en aguas relativamente calientes y en climas cálidos. Si no se reconoce la hipotermia progresiva, el paciente se descompensa. En las víctimas hipotérmicas, los mecanismos compensadores intentan restablecer la normotermia a temperaturas superiores a 32 °C; por debajo de esta temperatura la termorregulación fracasa y no habrá recuperación espontánea del calor local. Una hipotermia moderada aumenta el consumo de oxígeno a causa de la termogénesis que producen los escalofríos y al aumento del tono simpático. Cuando los escalofríos cesan, como los pacientes con hipotermia grave o que reciben bloqueo neuromuscular, el metabolismo celular disminuye aproximadamente un 7% por cada grado centígrado.

En la hipotermia moderada o intensa se produce perfusión insuficiente, hipotensión y shock debidos a la bradicardia progresiva, la disminución de la contractilidad miocárdica y la pérdida del tono vasomotor. Por debajo de 28 °C es muy frecuente una bradicardia extrema y hay una gran tendencia a la aparición espontánea de fibrilación ventricular (FV) o de asistolia. La depresión del centro respiratorio que acompaña a la hipotermia moderada o intensa produce hipoventilación y, en último término, apnea. Cuando la temperatura corporal es muy baja (<25-29 °C) el coma profundo, con pupilas dilatadas y fijas y con ausencia de reflejos, puede dar la falsa impresión de muerte.

En función de la duración y la gravedad de la alteración de la temperatura, pueden aparecer de forma aguda otras consecuencias sistémicas desfavorables de la hipotermia, que pueden mantenerse después de que el paciente ha recuperado su temperatura. Incluso en ausencia de inmersión o de aspiración de agua puede darse un SDRA secundario a hipotermia. El descenso de la perfusión y metabolismo hepáticos reduce la eliminación de fármacos. Puede observarse hipoglucemia por agotamiento de las reservas de glucógeno o hiperglucemia a causa de un estado hipercolinérgico, de la alteración de la liberación de insulina por el páncreas y de la disminución del metabolismo periférico de la glucosa. También se observa trombocitopenia, alteraciones de la función plaquetaria y coagulación intravascular diseminada. Aunque la hipotermia enlentece la replicación bacteriana, también hace al huésped más susceptible a la invasión por hongos y bacterias y a la sepsis por la alteración de la función de los neutrófilos y del sistema reticuloendotelial.

Durante las medidas iniciales de recalentamiento, la temperatura central puede descender inicialmente. Este **descenso paradójico** puede ser secundario al retorno de sangre más fría de las extremidades hacia zonas centrales del cuerpo, relativamente más calientes, o a la conducción del calor desde las zonas centrales del cuerpo, más calientes, a las capas superficiales del mismo, que están más frías. En los pacientes con hipotermia intensa, el descenso paradójico puede inducir arritmias o afectar más a las funciones cardíaca, respiratoria o neurológica. Dicho descenso también puede atenuarse en víctimas con hipotermia moderada o intensa si las medidas de recalentamiento no se aplican en las extremidades y se centran los esfuerzos en las zonas centrales del cuerpo.

Después del salvamento se puede observar **shock por recalentamiento**. Cuando las víctimas con una función cardiovascular límite son sometidas a las exigencias metabólicas adicionales de la temperatura corporal en ascenso y la vasodilatación que acompaña al recalentamiento superficial, no pueden responder de manera adecuada para satisfacer el aumento de las necesidades fisiológicas tisulares, por lo que puede empeorar la hipotensión, la acidosis metabólica, la isquemia tisular y otras consecuencias del shock (v. cap. 68).

**HIPOTERMIA Y NEUROPROTECCIÓN.** Las ventajas, implicaciones y consecuencias teóricas de la hipotermia en las víctimas de ahogamiento son objeto de una importante controversia. Se conocen los efectos adversos asociados a la hipotermia y deben ser comparados con los posibles beneficios observados en los datos experimentales. Se debe diferenciar claramente entre: 1) hipotermia controlada, como la usada en el quirófano antes de empezar con la hipoxia o la isquemia; 2) la hipotermia accidental, como en el ahogamiento, que no puede controlarse y es variable, y se inicia durante o poco después del fenómeno de hipoxia-isquemia; y 3) la hipotermia terapéutica, que implica la disminución y el mantenimiento de la temperatura corporal (o cerebral) de manera controlada y con un objetivo un poco después del fenómeno hipóxico-isquémico.

En las víctimas de ahogamiento con hipotermia accidental no controlada asociada con inmersión en agua helada, existen unos pocos casos de recuperación neurológica tras parada cardiorrespiratoria prolongada (10-150 min). Estos pocos supervivientes han estado sumergidos en agua a una temperatura de congelación (<5 °C) y tienen una temperatura central inferior a 30 °C (habitualmente mucho más baja). Estos afortunados debieron desarrollar una hipotermia rápida y suficientemente intensa antes de que se produjera la lesión hipóxico-isquémica irreversible. Se desconoce bajo qué circunstancias se produce esta hipotermia neuroprotectora accidental, pero se sabe que es rara.

La mayoría de las veces, en las series de ahogamientos en humanos, la hipotermia suele ser un signo de mal pronóstico y no se ha demostrado el efecto neuroprotector. En King County, Washington, donde el agua está fría pero rara vez helada, el 92% de los supervivientes con buenos resultados neurológicos tenía temperaturas iniciales >34 °C, mientras que el 61% de los que fallecieron o sufrieron lesiones neurológicas graves mostró temperaturas inferiores a 34 °C. En otro estudio con pacientes comatosos víctimas de ahogamiento, admitidos en la UCIP, el 65% de los pacientes hipodérmicos (<35 °C) murió en comparación con una tasa de mortalidad del 27% en las víctimas no hipodérmicas. De modo similar, en Finlandia, donde la mediana de la temperatura del agua era 16 °C, no se pudo probar el efecto beneficioso de la hipotermia en víctimas pediátricas de inmersión; Induración de la inmersión inferior a 10 minutos se relacionó más con un desenlace favorable.

Los estudios en humanos que usan la hipotermia terapéutica para la encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal y en adultos con parada cardíaca han demostrado algunos beneficios, pero en la lesión cerebral traumática, los resultados se han mezclado o son equívocos. No se han determinado ni la temperatura óptima ni las condiciones en las que puede aplicarse la hipotermia terapéutica en las víctimas humanas de ahogamiento.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

La evolución clínica y el desenlace de una víctima de inmersión están determinados principalmente por las circunstancias del incidente, la duración de la inmersión, la velocidad del rescate y la eficacia de los esfuerzos en la reanimación del niño (tabla 73-1). Se pueden distinguir dos grupos según la respuesta en A lugar de los hechos. Los niños que necesitaron una reanimación mínima en el lugar de los hechos suelen tener buenos resultados y experimentan una incidencia baja de complicaciones. Estas víctimas recuperan pronto la respiración espontánea y la conciencia. Deben trasladarse a un servicio de urgencias para su evaluación.

Las víctimas con parada cardíaca que requieren una reanimación prolongada o agresiva tienen un elevado riesgo de sufrir complicaciones multiorgánicas, importante morbilidad neurológica o muerte. El tratamiento inicial requiere una atención prehospitalaria coordinada y experta que siga el ABC de la reanimación de urgencia (v. cap. 66). Estos niños a menudo permanecen en coma y presentan pérdida de los reflejos troncoencefálicos a pesar de la restauración de la oxigenación y la circulación. Los cuidados posteriores en el servicio de urgencias y la UCIP exigen estrategias de soporte vital avanzado y tratamiento de la disfunción multiorgánica.

**EVALUACIÓN INICIAL Y REANIMACIÓN (V. CAP. 66).** Una vez que ha tenido lugar la inmersión, es indispensable instaurar de forma, inmediata la reanimación cardiopulmonar en el lugar del suceso. Cada minuto que pasa sin el restablecimiento de una respiración y circulación adecuadas disminuye de modo espectacular la posibilidad de que se pro-

**TABLA 73-1. Factores esenciales relacionados con los accidentes por inmersión**

| FACTOR                            | IMPLICACIONES   |
|-----------------------------------|---|
| Duración de la inmersión          | Duración de la inmersión <5 min se asocia con mejor pronóstico<br>Duración de la inmersión >10 min se asocia con mal pronóstico   |
| Duración de la reanimación        | Duración de la reanimación <10 min hasta que se recupera el pulso de manera espontánea se asocia con mejor pronóstico.<br>Duración >25 min se asocia con mal pronóstico   |
| FICP en el lugar                  | Los niños que reciben RCP inmediata tienen mejor pronóstico. Si se retrasa el inicio de la RCP el pronóstico empeora  |
| Temperatura central del cuerpo    | La hipotermia es muy frecuente en las Inmersiones de niños y puede afectar los signos vitales, el estado mental y los intentos de reanimación   |
| Ritmo cardíaco en el lugar        | Los pacientes con ritmo sinusal normal en el lugar tienen mejor pronóstico  |
| Respuesta neurológica en el lugar | Los pacientes con respuesta neurológica y pupilas reactivas en el lugar tienen mejor pronóstico   |
| Circunstancias del accidente      | Pensar en traumatismo cervical en caso de aguas poco profundas y accidentes de buceo. En los accidentes de bateo, pensar en traumatismos e intoxicación por monóxido de carbono   |
| Aspiración gástrica               | Los vómitos y la aspiración del contenido gástrico son frecuentes en los intentos de reanimación  |
| Naturaleza del medio líquido      | Pensar en la posibilidad de aspiración de sustancias cáusticas o tóxicas en caso de ahogamiento en barro. También pensar en posibles infecciones y los patógenos pueden representar un riesgo mayor en algunos medios como jacuzzis, lagos y ríos |
| Temperatura del medio líquido     | Los pacientes que se ahogan en aguas heladas (<5 °C) pueden perder los efectos neuroprotectores al bajar rápidamente la temperatura central del cuerpo  |
| Enfermedades concomitantes        | Pensar en factores que puedan contribuir a los accidentes de inmersión como alcoholismo, drogas, traumatismo, epilepsia, cuerpo extraño en la vía respiratoria y síndrome del QT prolongado   |
| Maltrato infantil                 | Es necesario sospechar y realizar una evaluación cuidadosa. La mayoría de los casos de maltrato con inmersiones se produce en bañeras en niños >15 meses.   |

duzca un desenlace favorable. Cuando se hace de forma segura para la víctima y el reanimador, la instauración de reanimación en el agua de las víctimas que no respiran por parte de personal formado puede mejorar la probabilidad de supervivencia. Suele ser necesario sacar a la víctima del medio lo antes posible de modo que puedan aplicarse las medidas de salvamento.

La RCP en el lugar de los hechos sólo se realiza en el 40-60% de los ahogamientos. Los niños con desenlace favorable tienen cinco veces más probabilidades de haber sufrido una reanimación inmediata en el lugar de los hechos que los niños con resultado desfavorable, aunque esto no está demostrado en todas las series. En las víctimas de ahogamiento que reciben RCP en el lugar de los hechos, el 50-80% sobrevive hasta el alta hospitalaria; estos pacientes a menudo no presentan parada cardíaca completa y la mayoría responde rápidamente a los intentos de reanimación con recuperación de los signos vitales normales al llegar al servicio de urgencias. De las víctimas con parada cardíaca total que recibieron RCP prehospitalaria, sólo el 0-21 % sobrevive sin lesiones neurológicas. La espera de la llegada de los paramédicos no debe retrasar el inicio de la reanimación por parte de los testigos; incluso en un sistema prehospitalario modélico, en el 91 % de los casos de inmersión los paramédicos tardan más de 10 minutos en llegar.

*La reanimación inicial debe centrarse en restaurar rápidamente la oxigenación, la ventilación y una circulación adecuada.* La vía respiratoria debe estar libre de vómitos o material extraño que pueda originar obstrucción o aspiración. Las compresiones abdominales no deben utilizarse para sacar el líquido de los pulmones, ya que no está establecida su eficacia; dado que muchas víctimas tienen el abdomen distendido por haber tragado agua, las compresiones abdominales pueden incrementar el riesgo de regurgitación y aspiración. En caso de sospecha de presencia de cuerpo extraño, es preferible realizar maniobras de compresiones torácicas o golpes en la espalda.

*Se debe proteger la columna cervical en todos los pacientes con una posible, lesión traumática de la misma* (v. caps. 67 y 71). Sólo el 0,5% de las víctimas de inmersión tiene lesiones de la columna cervical. Las víc-

timas de lesiones cervicales suelen tener antecedentes de actividades de buceo, colisión de vehículos a motor, caída desde una altura, accidente mientras practicaban un deporte acuático, malos tratos infantiles o inmersión en aguas abiertas con otros signos clínicos de lesión grave. En esos casos, el cuello debe mantenerse en una posición neutra y protegerse con un collarín cervical bien ajustado. También se debe tener precaución con la columna cervical en los pacientes rescatados de circunstancias desconocidas. En las inmersiones de bajo impacto, las lesiones de columna son muy raras y no se realiza de manera rutinaria la inmovilización de la columna.

Si la víctima tiene una respiración ineficaz o está en apnea, se debe iniciar el soporte ventilatorio de inmediato (v. cap. 66). La respiración boca a boca o boca-nariz realizada por algún testigo capacitado consigue muchas veces restablecer la respiración espontánea. Tan pronto como sea posible se debe administrar oxígeno complementario a todas las víctimas. En pacientes con insuficiencia respiratoria hay que instaurar una ventilación con mascarilla-ambú con presión positiva con una fracción de oxígeno inspirado (FIO<sub>2</sub>) al 100%.

La distensión gástrica suele acentuarse con la ventilación boca a boca o con mascarilla-ambú. Durante la reanimación se observan vómitos con posible aspiración en el 25-75% de las víctimas. La presión del cartilago cricoides (maniobra de Sellick) durante la respiración con presión positiva y la descompresión nasogástrica precoz pueden disminuir el riesgo de vómitos y aspiración (v. cap. 66).

Si la apnea, la cianosis, la hipoventilación o la dificultad respiratoria persisten, una persona con experiencia debe realizar una intubación con tubo endotraqueal (TET) lo antes posible. La intubación también está indicada para proteger la vía respiratoria en pacientes con disminución del nivel de conciencia o inestabilidad hemodinámica. La hipoxia debe corregirse rápidamente para optimizar las posibilidades de recuperación. Es posible que el oxígeno solo no corrija la hipoxia en pacientes con edema pulmonar significativo o aspiración; en tales casos, es necesario aplicar presión telespiratoria positiva (PEEP). El uso sistemático de PEEP en los ahogamientos ha convertido en poco frecuente la muerte precoz por insuficiencia respiratoria. La PEEP inicial debe ser de unos 5 cmH<sub>2</sub>O y puede incrementarse hasta 10-15 cmH<sub>2</sub>O si la SaO<sub>2</sub> no es superior al 90%. Durante la ventilación con ambú-TET, la PEEP puede mantenerse usando una válvula de ajuste de PEEP en el extremo espiratorio. En principio el volumen corriente y la frecuencia respiratoria deben intentar conseguir una ventilación normal (objetivo PaCO<sub>2</sub> de 35-40 torr) sin contribuir a la lesión pulmonar. Los intentos de hiperventilar de modo agudo o agresivo a las víctimas pueden resultar dañinos.

Junto al mantenimiento de la oxigenación, la ventilación y el control de la vía respiratoria, es preciso evaluar el estado cardiocirculatorio. La evaluación de la frecuencia y el ritmo cardíacos, la presión arterial, la temperatura y la perfusión orgánica debe realizarse de inmediato y la RCP debe comenzarse rápidamente ante un niño sin pulso, bradicárdico o con hipotensión grave (v. cap. 66). La monitorización continua del ECG es útil para el diagnóstico y tratamiento de las arritmias. El relleno capilar lento, las extremidades frías o el nivel de conciencia alterado son indicadores potenciales de shock (v. cap. 68). Debe evaluarse también la temperatura central, en especial en niños, porque la hipotermia moderada a grave puede deprimir la función miocárdica y provocar arritmias.

A menudo, se requieren líquidos intravenosos y medicamentos cardioactivos para mejorar la circulación y la perfusión (v. cap. 66). Se debe establecer un acceso venoso tan pronto como sea posible para la administración de líquidos o sustancias presoras. Una aguja intraósea es una técnica de acceso vascular que salva la vida al evitar el retraso que se suele asociar con los múltiples intentos de establecer un acceso intravenoso en niños en estado crítico (v. cap. 66). La adrenalina suele ser el fármaco de elección inicial en víctimas con parada cardiorrespiratoria (la dosis i.v. es de 0,01 mg/kg de una solución 1:10.000 cada 3-5 minutos función de las necesidades). La adrenalina se puede administrar a través del tubo endotraqueal (la dosis ET es de 0,1-0,2 mg/kg de una solución a concentración 1:1.000) si no está disponible el acceso intravenoso. La administración intravascular de un bolo de solución Ringer lactato o de suero salino al 0,9% (10-20 ml/kg) se usa a menudo para aumentar la precarga; pueden resultar necesarias dosis repetidas. No deberían usarse soluciones hipotónicas o que contengan glucosa para su administración en el volumen intravascular.

En niños con parada cardiorrespiratoria tras una inmersión, en el 55% de los casos el primer ritmo que se registra es una asistolia, una taquicardia ventricular sin pulso (TVSP) o una fibrilación ventricular (FV) en el 29% y una bradicardia en el 16%. En los niños con TVSP o FV es necesario practicar urgentemente una desfibrilación (2 J/kg iniciales, después 4 J/kg) (v. cap. 66); en los pacientes de ahogamiento estos ritmos pueden no responder. Pueden ser necesarias otras medicaciones cardioactivas para restaurar un ritmo que permita la perfusión (v. cap. 66). También puede recurrirse a la infusión de fármacos cardioactivos tras la reanimación, para mejorar la función miocárdica y como soporte de la presión arterial: la infusión de adrenalina suele ser el tratamiento de elección (0,05-1 µg/kg/min i.v.) y debe ajustarse a la presión arterial y a la perfusión (v. caps. 66 y 68).

**EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO HOSPITALARIO.** El tratamiento de las víctimas de inmersión en el servicio de urgencias y el hospital abarca y amplía los esfuerzos de reanimación previos. La situación del paciente determina la realización de más intervenciones. Algunos niños llegan al servicio de urgencias alerta y con pocos síntomas, otros más enfermos requieren hospitalización para su evaluación y monitorización, mientras que las víctimas en estado crítico deben ser estabilizadas e ingresadas en la UCIP (v. cap. 63).

Todas las víctimas pediátricas de inmersión probablemente deberían ingresar en el hospital para su observación durante al menos 6-12 horas, incluso aunque estén asintomáticas cuando llegan al servicio de urgencias. En todas ellas debe realizarse, como mínimo, una monitorización de las constantes vitales (frecuencias respiratoria y cardíaca, presión arterial y temperatura), un examen pulmonar y neurológico meticuloso y repelido, radiografía de tórax y evaluación de la oxigenación mediante gasometría o pulsioximetría. También se pueden realizar otros estudios en función de circunstancias específicas (p. ej., posibles lesiones traumáticas o sospecha de intoxicación). Casi la mitad de los niños que al principio están asintomáticos o con muy pocos síntomas (aquellos que no requieren soporte vital avanzado antes de la hospitalización o durante las primeras 4 horas de estancia en el servicio de urgencias y que tienen una puntuación inicial en la Escala del Coma de Glasgow de 13 o más) pueden presentar deterioro respiratorio o hipoxemia, por lo general durante las primeras 4-8 horas tras la inmersión. Pueden presentarse síntomas respiratorios diferidos desde leves hasta, rara vez, graves, así como edema de pulmón incluso en niños en los que la exploración y radiología pulmonares iniciales fueron normales. A la inversa, la mayoría de los niños con síntomas respiratorios leves precoces estarán asintomáticos 18 horas después de la inmersión. Por lo general, estos niños vuelven a tener una SaO<sub>2</sub> normal con aire ambiental y una exploración pulmonar normal a las 4-6 horas, no siendo probable que sufran un deterioro respiratorio posterior. Se puede considerar dar el alta a pacientes seleccionados de bajo riesgo que están alerta y asintomáticos, con una exploración y oxigenación normales, tras 6-12 horas de observación y siempre que se pueda asegurar un seguimiento adecuado.

Para los pacientes con parada cardiorrespiratoria persistente a su llegada al servicio de urgencias tras un ahogamiento en agua no helada, no existen parámetros absolutos con importancia clínica para determinar si se continúa o se detienen los intentos de reanimación. En un estudio representativo de 89 pacientes que reciben RCP en el servicio de urgencias, 41 pacientes (46%) sobrevivieron (8/41 sanos y 33/41 con estado vegetativo persistente). De manera global, el 0-24% de las víctimas que necesitaron RCP en urgencias tuvo una recuperación funcional buena. Hay una gran probabilidad de muerte o de secuelas neurológicas graves en los pacientes con inmersiones que duran más de 10 min, coma profundo y apnea en el servicio de urgencias o pH arterial <7,0. En otra serie de casos importante, el 100% de los niños que recibieron reanimación durante más de 25 min murió o tuvo secuelas neurológicas graves y todas las víctimas con inmersiones de más de 25 min fallecieron. Por otro lado, parámetros extremos como inmersión de 66 min, temperatura central de 13,7 °C, pH de 6,29 o exceso de bases de -36,5, se han descrito en casos excepcionales de supervivientes con buenos resultados. Dado el grado de incertidumbre del pronóstico en el servicio de urgencias, casi todas las víctimas de ahogamiento deben recibir un tratamiento agresivo, deben ser estabilizadas lo mejor posible y ser monitorizadas durante al menos 24-48 horas. Sin embargo, en el caso

de los niños que no responden fácilmente a los intentos de reanimación agresivos, la RCP prolongada tras la inmersión en agua no helada predice de forma casi invariable la muerte o un estado vegetativo persistente. Por tanto, en la mayoría de los casos, debe pararse la RCP en el servicio de urgencias en las víctimas de inmersión en agua no helada que no responden al soporte vital avanzado y agresivo durante 25-30 min. La decisión final acerca de detener y cuándo los intentos de reanimación debe ser individual, sabiendo que una prolongación de los esfuerzos generalmente no dará como resultado un superviviente con un buen pronóstico.

**TRATAMIENTO DE LA TEMPERATURA CORPORAL.** Es muy importante prestar atención a la hipotermia en el lugar del suceso, durante el traslado y en el hospital. Es preferible determinar la temperatura central en el tímpano, ya que las determinaciones rectales suelen ser inadecuadas debido a la insuficiente profundidad de inserción del termómetro. Las temperaturas oral y axilar no son fiables. Para diagnosticar la hipotermia intensa se necesita un termómetro capaz de registrar las temperaturas bajas. Es imprescindible controlar de manera continua la temperatura central del cuerpo (o del cerebro) en el servicio de urgencias y en la UCIP y a ser posible, también debe hacerse antes del traslado al hospital.

Las medidas de recalentamiento suelen clasificarse en pasivas, externas activas o internas activas. Las medidas de recalentamiento pasivo pueden aplicarse antes del traslado al hospital o en el hospital y consisten en poner mantas secas, proveer un entorno caliente y proteger de una mayor pérdida de calor. Se debe despojar a las víctimas de la ropa húmeda y secar la piel. El recalentamiento pasivo se basa en la capacidad termogénica del paciente, que es menor en los niños pequeños, y no es suficiente para la mayoría de los niños con una hipotermia moderada o intensa.

El recalentamiento activo externo (mantas calientes, calentadores radiantes) restablece la temperatura con más rapidez (0,8 ± 0,4 °C/h), pero si la circulación está disminuida en la superficie este método es menos eficaz. Las víctimas hipotérmicas con una mala perfusión pueden sufrir quemaduras importantes con la aplicación de compresas calientes y otros dispositivos de recalentamiento cutáneo. Las fuentes moderadas de calor externo (una sábana de aire a presión de unos 100 W) pueden calentar la piel e inhibir los escalofríos, pero la ventaja de este sistema respecto a los propios escalofríos es escasa o nula. La colocación del paciente en un habitáculo de aire caliente a presión (400 W) suministra tasas de recalentamiento equivalentes a dos veces las de los escalofríos (6,1 frente a 3 °C/h).

El recalentamiento central activo mejora más rápido la temperatura corporal y es necesario en la hipotermia moderada-grave o para víctimas con alteración de la termogénesis mediante escalofríos. Entre las medidas simples de recalentamiento central activo se encuentran la administración de líquidos calientes intravenosos (36-40 °C) y oxígeno humidificado caliente (40-44 °C), aunque la eficacia de estas medidas es controvertida. El lavado gástrico, vesical o peritoneal con suero salino caliente puede realizarse de modo relativamente fácil. Los tubos esofágicos calientes también consiguen buenas tasas de recalentamiento. Métodos más agresivos incluyen la hemodilísis, el recalentamiento extracorpóreo (venovenoso o arteriovenoso) o el cortocircuito cardiopulmonar. Las tasas de recalentamiento para el recalentamiento extracorpóreo (2,1 ± 0,7 °C/h) son significativamente más rápidas que los métodos de recalentamiento externo activo. Para la hipotermia profunda, sobre todo si hay colapso circulatorio, puede ser preciso el cortocircuito cardiopulmonar y tiene una tasa de recalentamiento muy rápida (6,9 ± 1,9 °C/h). Las indicaciones del cortocircuito cardiopulmonar no están bien establecidas; esta compleja decisión requiere la anticipación del médico y el traslado rápido a un centro de asistencia terciaria.

**Temperatura en las víctimas hipotérmicas sin parada cardiorrespiratoria.** Se deben instaurar las medidas de recalentamiento lo antes posible en las víctimas hipotérmicas sin parada cardíaca (v. cap. 75). Para los casos de hipotermia leve a moderada, son necesarias las medidas de recalentamiento pasivas y activas externas. Para las víctimas con temperatura central menor de 34 °C, las medidas de recalentamiento externo deben aplicarse sólo en las zonas del tronco, para evitar el descenso paradójico de la temperatura. Los pacientes con hipo-



termia grave (temperatura central  $<30^{\circ}\text{C}$ ) también requieren medidas de calentamiento activas internas lo antes posible. Es importante realizar mediciones repetidas de la temperatura para valorar la eficacia de las medidas.

El tratamiento cardiorrespiratorio de los pacientes con hipotermia grave (temperatura central  $<28^{\circ}\text{C}$ ) pero sin parada cardiorrespiratoria es motivo de polémica. Ha habido algunos casos aislados de arritmias ventriculares asociadas de forma transitoria con la intubación endotraqueal o con las compresiones torácicas en pacientes con hipotermia grave. Por ello, algunos autores aconsejan no intubar ni realizar compresiones torácicas si existe cualquier actividad respiratoria o ritmo de perfusión viable, con el fin de no provocar una FV. En un estudio prospectivo de víctimas con hipotermia grave, no se observó arritmia ventricular asociada con la intubación endotraqueal. Por tanto, en niños con hipoxia o respiración insuficiente el tubo endotraqueal debe colocarse con suavidad.

No se dispone de estudios prospectivos que orienten al médico en relación con las compresiones torácicas en víctimas con hipotermia intensa que no están en parada cardíaca. Algunos autores rechazan estas maniobras si, con una temperatura central  $<28^{\circ}\text{C}$ , el ECG muestra un ritmo suficiente para mantener la perfusión, con independencia de la frecuencia cardíaca o la hipotensión. La razón de estas recomendaciones se basa en la observación de que la perfusión eficaz, a veces se recupera con el recalentamiento, el cual es más efectivo cuando existe cualquier grado de circulación. Por otra parte, la FV o la asistolia retrasan los esfuerzos por conseguir el recalentamiento y las compresiones cardíacas pueden precipitar la FV; la reanimación cardiopulmonar (RCP) es menos eficaz durante la hipotermia grave. No obstante, dada la falta de datos al respecto, algunos médicos sin duda iniciarían la RCP, con el fin de impedir cualquier compromiso del gasto cardíaco que pudiera ser potencialmente letal (v. cap. 75).

Control de la temperatura en las víctimas hipotérmicas con parada cardiorrespiratoria. La RCP completa con compresiones torácicas está indicada para víctimas con hipotermia si no se puede encontrar el pulso o en el ECG no existen complejos QRS de morfología estrecha (v. caps. 66 y 75). Si la temperatura central es  $>30^{\circ}\text{C}$ , se deben realizar los intentos de reanimación según las directrices actuales de la American Heart Association y la American Academy of Pediatrics (AAP) para RCP, pero puede administrarse medicación intravenosa con una frecuencia menor en la hipotermia moderada debido a la disminución del aclaramiento de los fármacos. Cuando una víctima con hipotermia intensa ( $<30^{\circ}\text{C}$ ) presenta FV se deben realizar hasta tres intentos de desfibrilación; pero no se debe volver a intentar hasta que la temperatura central no sea  $>30^{\circ}\text{C}$ . que es cuando la desfibrilación tiene más probabilidades.

Hay una gran controversia acerca de la parada de los intentos de reanimación prolongados en las víctimas hipotérmicas de ahogamiento. Las víctimas con una hipotermia profunda pueden parecer clínicamente muertas, pero es posible, aunque rara, la recuperación neurológica completa. Los intentos de reanimación para salvar la vida no deben obviarse basándose sólo en las manifestaciones clínicas iniciales, salvo que esté claro que la víctima está muerta (livideces en zonas declives o rigidez cadavérica). Antes de dar por finalizados los intentos de reanimación debe tenerse en cuenta la temperatura corporal. Las maniobras de recalentamiento, en general, deben mantenerse hasta que la temperatura central sea de al menos  $32\text{--}34^{\circ}\text{C}$ ; si entonces la víctima sigue sin tener un ritmo cardíaco eficaz y sigue sin responder a una RCP agresiva, se pueden suspender los intentos de reanimación.

No está indicado el recalentamiento completo en todas las víctimas antes de suspender los intentos de reanimación. En la mayoría de los casos probablemente está justificado suspender las maniobras de reanimación en las víctimas de inmersión en agua no helada que siguen en asistolia después de 30-45 minutos de una RCP avanzada enérgica. El médico debe emplear su propio criterio clínico cuando tiene que decidir el cese de los intentos de reanimación teniendo en cuenta las circunstancias específicas de cada caso.

Control de la temperatura tras la reanimación cardiorrespiratoria. Una vez se ha realizado la reanimación cardiorrespiratoria en una víctima de ahogamiento que había sufrido parada cardíaca, debe tenerse en cuenta la temperatura corporal y controlarse de manera continua. En las víctimas con períodos de reanimación breves y que despiertan pronto después de la reanimación, deben garantizarse los intentos para restaurar y mantener la normotermia. Es necesaria una monitorización cuida-

dosa para no pasar por alto un empeoramiento de la hipotermia que tendría consecuencias desastrosas.

Cuando la reanimación dura mucho, es más probable que las víctimas permanezcan comatosas; el control de la temperatura en estas personas no está claro. *Existe un consenso general de que debe prevenirse siempre en el período de recuperación agudo (al menos las primeras 24-48 h) la aparición de fiebre o hipertermia (temperatura central  $>37,5^{\circ}\text{C}$ ) en las víctimas comatosas reanimadas de la parada cardíaca.* Según pruebas experimentales y limitadas evaluaciones clínicas, la hipertermia tras el ahogamiento u otros tipos de lesión cerebral pueden aumentar el riesgo de mortalidad y exacerbar la lesión hipóxica-isquémica del SNC.

Para las víctimas que permanecen en coma tras la reanimación cardiorrespiratoria con éxito, los problemas más importantes son: 1) recalentar a las víctimas, y 2) aplicar de manera controlada la hipotermia terapéutica. No existen ensayos en humanos que indiquen que la hipotermia mejora el pronóstico de los pacientes tras el ahogamiento.

Aunque no haya consenso, muchos investigadores recomiendan ahora que **no se apliquen medidas de recalentamiento activo** para alcanzar temperaturas corporales normales en las víctimas hipotérmicas que no responden debido a una encefalopatía hipóxica-isquémica tras restauración de la circulación espontánea adecuada. El recalentamiento activo debe limitarse a las víctimas con temperaturas centrales  $<32^{\circ}\text{C}$ , pero cuando la temperatura es de  $32\text{--}37,5^{\circ}\text{C}$  deben mantenerse sin medidas de recalentamiento.

Existe mayor controversia acerca de la inducción de la hipotermia terapéutica en las víctimas de ahogamiento que permanecen en coma debido a la encefalopatía hipóxica-isquémica tras reanimación cardiorrespiratoria. En el Congreso mundial sobre ahogamiento del año 2002 se recomendó la instauración de hipotermia ( $32\text{--}34^{\circ}\text{C}$ ) lo antes posible tras la reanimación y mantenerse ilutante 12-24 h. Estos pacientes deben estar intubados, con ventilación mecánica y tratados con sedantes y/o analgésicos (con o sin agentes de bloqueo neuromuscular) para prevenir los escalofríos y mantener la hipotermia. Después debe iniciarse de manera muy gradual el recalentamiento.

Todavía no existe una recomendación específica para la hipotermia terapéutica, en especial en niños. La Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation (2002) no recomendó la hipotermia en niños reanimados tras parada cardiorrespiratoria, alegando insuficiencia de pruebas y citando estudios antiguos que demostraban un posible efecto negativo en estas víctimas. Hasta que no se disponga de más datos, recomiendan ajustar a cada paciente el control de la temperatura según la valoración de la información disponible sobre los riesgos y el beneficio, y teniendo en cuenta los informes clínicos y las pruebas de laboratorio complementarias.

**TRATAMIENTO DE LA GLUCEMIA.** Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia son perjudiciales en caso de lesión cerebral. Debe determinarse la glucemia en el terreno y posteriormente monitorizarse regularmente para mantener la normoglucemia.

No existen datos concluyentes sobre cómo coirregir la hiperglucemia en las víctimas de ahogamientos y sobre la posible influencia de la coirregión en los resultados. *Parece prudente evitar la hiperglucemia iatrogénica no aportando líquidos que contienen glucosa a las víctimas ya de por sí hiperglucémicas.* En la mayoría de las víctimas, en especial las hiperglucémicas, deben administrarse inicialmente soluciones que no contienen dextrosa (suero fisiológico) y realizar determinaciones repetidas de la glucemia para evitar que pase desapercibida cualquier hipoglucemia tardía. Aunque en algunos estudios preliminares se sugiere que la corrección de la hiperglucemia puede mejorar los resultados, no puede recomendarse todavía su uso tras fenómenos hipóxico-isquémicos pediátricos. Una vez que la glucemia ha vuelto a su valor normal, pueden administrarse líquidos de mantenimiento con glucosa como infusión continua, para mantener la normoglucemia.

Si el niño presenta hipoglucemia, debe administrarse  $0,5\text{--}1\text{ g/kg}$  de dextrosa intravenosa al 10 o 25% (máximo:  $25\text{ g/dosis}$ ) e iniciar o ajustar la infusión continua con líquidos que contienen glucosa para mantener la normoglucemia.

**TRATAMIENTO RESPIRATORIO.** El nivel de soporte ventilatorio debe ajustarse al estado de la víctima y es una continuación del tratamiento prehospitalario. Hay que asegurarse de que la oxigenación y la ventila-

ción sean adecuadas, así como el control de la vía respiratoria. Se debe suministrar oxígeno complementario a todas las víctimas inicialmente. Una Fto, elevada sola no resuelve la hipoxia y a menudo se necesitan intubación endotraqueal y PEEP (v. cap. 66). Esta última incrementa la capacidad funcional residual, disminuye el cortocircuito intrapulmonar, mejora la relación ventilación/perfusión y puede mejorar la distensibilidad pulmonar. *Los niveles de PEEP y FiO<sub>2</sub> deben restablecer la oxigenación, habitualmente con el objetivo de lograr una SaO<sub>2</sub> superior al 90% (v. cap. 70).* La PEEP excesiva puede alterar el retorno venoso y descender el gasto cardíaco. El uso prolongado de una FiO<sub>2</sub> elevada (>70%) puede contribuir a la toxicidad pulmonar por oxígeno. A menudo es necesario un catéter arterial para la evaluación frecuente y fiable de los gases sanguíneos y la monitorización continua de la presión arterial en pacientes en estado crítico.

Los niños no intubados con hipoxemia leve o moderada a pesar de respirar oxígeno y que pueden proteger su vía respiratoria pueden ser candidatos a la respiración con presión positiva continua en las vías respiratorias o con presión positiva de doble nivel. Estas medidas no invasivas pueden mejorar la oxigenación y evitar posiblemente la intubación traqueal. Puede ser necesaria una sonda nasogástrica para prevenir la distensión gástrica. La hipoxemia persistente, las alteraciones de la ventilación, la dificultad respiratoria o el deterioro del nivel de conciencia, o la intolerancia del paciente suelen requerir la intubación endotraqueal para asegurar la vía respiratoria y la ventilación (v. caps. 66 y 70).

*En los niños con una posible lesión cerebral debe evitarse la hipercapnia.* En los pacientes con una hipoventilación potencial o real o con un trabajo respiratorio importante se necesita ventilación mecánica asistida o controlada para evitar la hipercapnia y disminuir las pérdidas energéticas causadas por una respiración laboriosa. El objetivo de la ventilación inicial es mantener la PaCO<sub>2</sub> en 35-40 mmHg. *Está contraindicada la hiperventilación excesiva;* incluso es posible que la hiperventilación aguda moderada contribuya a la vasoconstricción e hipoperfusión cerebral.

Los niños con **broncoespasmo** tras un ahogamiento pueden beneficiarse del tratamiento con agonistas-β<sub>2</sub> (v. cap. 388); sin embargo, las sibilancias también pueden deberse a edema pulmonar o a la presencia de un cuerpo extraño en las vías respiratorias (v. cap. 384). En este caso está indicado realizar una broncoscopia. No se recomienda el uso sistemático de diuréticos y corticoides para tratar el edema o la lesión pulmonares y, por lo general, los antibióticos profilácticos no son útiles, excepto en los casos en los que se sabe que el material aspirado está muy contaminado.

El SDRA es una complicación grave en algunas víctimas de inmersión (v. caps. 69 y 70) y puede tener efectos perjudiciales sobre la oxigenación y la distensibilidad pulmonar. Los pacientes a los que se administran presiones o volúmenes altos durante la ventilación mecánica tienen un riesgo más elevado de sufrir lesiones pulmonares inducidas por la ventilación. La aplicación de presiones pico superiores a 30-35 cmH<sub>2</sub>O puede llevar a sobredistensión y daño alveolar, que exacerba la lesión pulmonar y promueve respuestas inflamatorias pulmonares y sistémicas. El uso de presiones y volúmenes corrientes menores se asocia con un descenso en la mortalidad relacionada con el SDRA. Los pacientes con SDRA y lesión cerebral suponen un difícil reto porque la hipercapnia permisiva (una estrategia de uso habitual en el tratamiento del SDRA) suele estar contraindicada en pacientes con lesión cerebral o hipertensión intracraneal. Con frecuencia, la sedación y el bloqueo neuromuscular son recursos terapéuticos auxiliares necesarios para aumentar la distensibilidad torácica, mejorar la sincronía paciente-respirador y favorecer el intercambio de gases; sin embargo, estos fármacos pueden alterar la exploración neurológica, lo que dificulta la toma de decisiones y la realización de pronósticos.

Se han utilizado con éxito diversas modalidades de ventilación de alta frecuencia en víctimas de ahogamiento en las que ha fracasado la ventilación mecánica convencional (v. cap. 70). En unos pocos casos, la inhalación de óxido nítrico puede ayudar a mejorar la relación ventilación/perfusión y disminuir la hipertensión pulmonar (v. cap. 70). Se ha probado el uso de surfactante exógeno tras el ahogamiento, pero no existen indicaciones ni directrices para una administración eficaz en esta población. Se han publicado algunos casos de tratamiento mediante soporte extracorpóreo en el ahogamiento; sin embargo, su aplicación general en las víctimas de ahogamiento es muy controvertida y debe limitarse

hasta que existan buenos criterios de selección y datos de predicción más exactos sobre el resultado neurológico.

**TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR.** La estabilización cardiovascular es una continuación de las medidas instauradas en la atención prehospitalaria. Entre los factores que contribuyen a la insuficiencia miocárdica se incluyen: lesión hipóxico-isquémica, hipoxia progresiva, hipotermia, acidosis, presiones altas en la vía respiratoria durante la ventilación mecánica, alteraciones del volumen intravascular y alteraciones electrolíticas. Puede haber insuficiencia cardíaca, shock, arritmias o parada cardíaca. Debe realizarse una monitorización ECG continua para detectar y tratar las arritmias (v. cap. 435). El cateterismo arterial facilita el control continuo de la presión arterial y la realización de analíticas. La ecocardiografía, la monitorización de la presión venosa central o la introducción de un catéter de arteria pulmonar pueden ser útiles para valorar el estado del volumen intravascular y la función miocárdica en pacientes seleccionados (v. cap. 64).

La provisión de una adecuada oxigenación y ventilación es un requisito previo para mejorar la función miocárdica. La reanimación con líquidos y agentes inotrópicos suele ser necesaria para mejorar la función cardíaca y restablecer la perfusión tisular (v. cap. 66). El incremento de la precarga mediante la administración de líquidos intravenosos puede ser beneficioso al mejorar el volumen sistólico y el gasto cardíaco. Sin embargo, la administración excesiva de líquidos, en especial en presencia de una función miocárdica deprimida, puede empeorar el edema de pulmón. La adrenalina (intervalo de dosis: 0,05-1 µg/kg/min i.v.) suele ser el tratamiento de elección para pacientes con disfunción cardíaca o hipotensión tras un suceso hipóxico-isquémico. Otros sugieren que la dobutamina (intervalo de dosis: 2-20 µg/kg/min i.v.) puede mejorar con más eficacia el gasto cardíaco en pacientes normotensos. Algunos enfermos pueden requerir otros fármacos cardioactivos en función de su disfunción cardiovascular (v. caps. 66 y 68). Deben corregirse las alteraciones electrolíticas, particularmente la hipocalcemia, y la temperatura corporal para optimizar la función del miocardio. Puede administrarse gluconato calcico (50-100 mg/kg i.v.) o cloruro calcico (10-30 mg/kg i.v.) para tratar la hipocalcemia; debe tenerse cuidado y evitar la lesión por extravasación. Estos fármacos deben administrarse preferiblemente mediante catéter venoso central.

El esfuerzo, la apnea voluntaria, la exposición a agua fría y la inmersión de la cara son desencadenantes arritmogénicos específicos desde el punto de vista genético (*KVLQT1*) para el síndrome de Q-T largo (v. cap. 435). Debe tenerse en cuenta este diagnóstico poco común en casos de ahogamiento inexplicable durante el baño.

**TRATAMIENTO NEUROLÓGICO.** Las víctimas de ahogamiento que llegan al hospital despiertas y alerta suelen tener buen pronóstico neurológico. En las víctimas en estado de coma, el principal problema es la lesión irreversible del SNC. Los tratamientos actuales se centran en la reducción de la duración de la lesión primaria (es decir, reanimación inmediata) y de la posibilidad de lesión secundaria. El tratamiento neurológico intensivo más eficaz en el ahogamiento se centra en el restablecimiento rápido y mantenimiento de una oxigenación, ventilación y perfusión adecuadas. Tal como se ha indicado anteriormente, la temperatura central y el control de la glucemia pueden ser moduladores importantes de la lesión neurológica tras el fenómeno de hipoxia-isquemia.

La TC cerebral no suele ser útil a menos que se sospeche una lesión traumática asociada o se quieran excluir otras posibles causas de coma. La TC inicial de la gran mayoría de las víctimas de ahogamiento en estado de coma es normal. Una TC anormal de modo agudo se suele asociar con la muerte del paciente. En la mayoría (pero no todos) de niños con lesiones hipóxico-isquémicas graves se puede observar una mala diferenciación entre la sustancia gris cerebral y la blanca, y edema cerebral tras 24 horas. Los estudios de TC craneal no permiten distinguir de forma adecuada los casos con buen pronóstico de aquellos con mal pronóstico. La resonancia magnética (RM) puede detectar cambios asociados con lesiones hipóxico-isquémicas antes que la TC craneal, aunque rara vez está indicada clínicamente. Ninguna de estas dos técnicas presenta ventajas sobre la exploración neurológica en el tratamiento del ahogamiento no asociado con traumatismo.

Los pacientes en estado de coma tienen riesgo de **hipertensión intracraneal**. Aunque la monitorización de la PIC y el tratamiento para re-

clucir la hipertensión intracraneal parecerían preservarla perfusión cerebral y prevenir la herniación, de hecho, hay pocas pruebas de que mejoren el pronóstico de las víctimas del ahogamiento. Los pacientes con una PIC elevada suelen tener malos resultados (la muerte o el estado vegetativo persistente) a pesar de controlar la PIC. Los niños con una PIC normal también pueden tener un mal pronóstico, aunque con menor frecuencia. Todavía no se ha demostrado que los tratamientos neurológicos intensivos convencionales, como la administración de agentes osmóticos, diuréticos, restricción de líquidos, relajantes musculares, hiperventilación, barbitúricos y escleroides (medidas usadas a menudo en víctimas con una PIC elevada por distintos motivos), sean beneficiosos para las víctimas del ahogamiento, ni solos ni combinados. En efecto, existen algunas pruebas de que estos tratamientos pueden reducir la mortalidad global, pero sólo a costa del incremento del número de supervivientes con morbilidad neurológica grave. No parecen aumentar el número de supervivientes neurológicamente intactos ni reducen la gravedad de la morbilidad neurológica.

La monitorización electroencefalográfica tiene un valor limitado y no suele recomendarse, excepto para detectar las convulsiones (v. cap. 594) o como medida adicional para la evaluación clínica de muerte cerebral (v. cap. 67.1). *Si es posible, las convulsiones deben tratarse*, aunque tiendan a no responder al tratamiento. No hay pruebas de que el tratamiento anlicomicial tras el ahogamiento mejore el pronóstico. Puede optarse por la fosfenitoína o la fenitoína (dosis de carga de 10-20 mg de equivalentes de fenitoína [PE]/kg, seguida por la dosis de mantenimiento de 5-8 mg de PE/kg/día repartidos en 2-3 dosis; deben monitorizarse los niveles); pueden tener ciertos efectos neuroprotectores y pueden reducir el edema pulmonar neurogénico. Las benzodiazepinas, los barbitúricos y otros anlicomiciales también pueden desempeñar un papel en el tratamiento de estos pacientes (v. cap. 594).

Con un manejo óptimo, muchos niños inicialmente en coma pueden experimentar una mejoría neurológica espectacular, que suele tener lugar en las primeras 24-72 horas. Por desgracia, casi la mitad de los niños en estado de coma profundo ingresados en una UCIP morirán a causa de su lesión cerebral o sobrevivirán con un daño neurológico intenso. Muchos niños sufren muerte cerebral (v. cap. 67.1); de hecho, la lesión por inmersión es la segunda causa de muerte cerebral en la UCIP. En las víctimas de ahogamiento en estado de coma profundo, en las que no se produce una mejora sustancial de su estado neurológico tras 24-72 horas de soporte cardiorrespiratorio agresivo y cuyo coma no se puede explicar por otras causas, debe considerarse seriamente la conveniencia de limitar o suspender las medidas de soporte (v. cap. 67).

**OTROS ASPECTOS DEL TRATAMIENTO.** Unas pocas víctimas de inmersión pueden tener una lesión traumática (v. cap. 71), sobre todo si estaban participando en deportes acuáticos como la navegación, el submarinismo o la práctica del sturf, y para detectarla es necesario un elevado índice de sospecha. Deben mantenerse las normas de protección de la columna y la médula espinal en las víctimas con alteración del nivel de conciencia y una posible lesión traumática. Una anemia significativa sugiere la existencia de un traumatismo y una hemorragia interna.

La lesión hipóxico-isquémica puede producir muchos efectos sistémicos, si bien es infrecuente que tenga lugar una disfunción orgánica duradera con importancia clínica si no hay lesiones del SNC. Incluso después de una lesión pulmonar inicialmente grave, con medidas de soporte cuidadosas, la función pulmonar se normaliza en la mayoría de las víctimas de ahogamiento. La insuficiencia renal aguda (v. cap. 536) después de la lesión hipóxico-isquémica que provoca una lesión cortical o tubular aguda puede causar albuminuria, hemoglobinuria, oliguria o anuria. Rara vez son necesarios los diuréticos, la restricción de líquidos o la diálisis para tratar la sobrecarga hídrica o los trastornos electrolíticos; lo habitual es que la lesión renal se normalice en los supervivientes. Se han descrito casos de rhabdomiólisis tras el ahogamiento. La diarrea sanguinolenta profusa y la formación de tejido necrótico en las mucosas suelen indicar un pronóstico sombrío; el tratamiento conservador consiste en reposo del intestino, aspiración nasogástrica y neutralización del pH gástrico. El apoyo nutricional en las víctimas de ahogamiento no suele ser difícil porque la mayoría de los niños fallecen o se recuperan con rapidez y reanudan una dieta normal en unos días; en ocasiones están indicadas la alimentación por sonda intestinal o la nutrición parenteral en niños que no se recuperan con prontitud.

Casi la mitad de las víctimas de ahogamiento tiene fiebre durante las primeras 48 horas tras la inmersión. Debe realizarse un control agresivo de la fiebre en los pacientes en estado de coma, ya que la hipertermia puede exacerbar la lesión cerebral tras la hipoxia-isquemia. La hipertermia no se debe por lo general a una infección y suele remitir sin antibióticos en alrededor del 80% de los pacientes, no estando recomendada la administración profiláctica de los mismos.

En ocasiones, puede producirse infección tras el ahogamiento y se debe considerar la antibióticoterapia en víctimas con fiebre persistente, empeoramiento del estado clínico general o pulmonar u otros signos de infección. Se deben realizar cultivos respiratorios y de sangre y en ocasiones, del estómago de forma precoz. En los casos de ahogamiento en agua dulce, agua salada y otras aguas contaminadas se asocian diferentes patógenos que varían geográficamente. La aspiración puede producir infección con microorganismos de las propias vías respiratoria y gastrointestinal de la víctima. La hipotermia terapéutica puede aumentar el riesgo de complicaciones infecciosas. Por tanto, los pacientes tienen riesgo de infección nosocomial durante su hospitalización.

Se ha descrito la infección por bacterias gramnegativas (v. caps. 201 y 202), sobre todo con *Pseudomonas* y especies similares, como *Aeromonas* y *Burkholderia pseudomallei* (endémica en el sureste asiático). Estos y otros microorganismos gramnegativos virulentos pueden causar neumonía grave o sepsis (v. cap. 176). Las bacterias grampositivas como *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*, raras veces crecen en los cultivos del agua del lugar del ahogamiento, pero pueden proceder de la flora endógena de la víctima y ser aspiradas, conduciendo a infección (v. caps. 180 y 181). Muchas especies de hongos habitan en el agua contaminada, pero se han descrito sólo unos pocos como patógenos tras ahogamientos. *Pseudallescheria boydii* es el hongo más frecuente y los tiempos de incubación son de 1 semana a 6 meses. La infección generalizada en raras ocasiones causa deterioro neurológico tardío. Este hongo suele ser resistente al tratamiento con anfotericina B y se aconseja el uso de miconazol cuando se diagnostica enfermedad invasiva (v. cap. 230). En las víctimas con riesgo de patógenos atípicos, debe consultarse a un especialista en enfermedades infecciosas.

En el 10-30% de los supervivientes ingresados en una UCIP tras un ahogamiento se observa encefalopatía permanente grave. Las secuelas neurológicas crónicas (v. cap. 38) incluyen deterioro del estado mental, disfunción cerebral, tetraparesia espástica, síndromes extrapiramidales, atrofia óptica y cerebral, ceguera cortical, lesiones neuromusculares periféricas y estado vegetativo persistente.

Las secuelas psiquiátricas y psicosociales son frecuentes (v. caps. 19 y 20) y entre ellas se encuentran el duelo, la culpabilidad y la ira. Se comunican tasas de divorcio de hasta el 80% a los pocos años de la lesión grave de los niños y los padres a menudo refieren tener dificultades en sus puestos de trabajo y problemas de abuso de sustancias. Los amigos y la familia pueden culpar a los padres del suceso. Se debe considerar el asesoramiento profesional, la atención de un sacerdote o el apoyo de un trabajador social para todas las víctimas de un ahogamiento y sus familias.

## PRONÓSTICO

De las víctimas de ahogamiento pediátricas hospitalizadas, el 15% fallece y hasta un 20% sobrevive con lesión neurológica permanente grave. En los niños que necesitan tratamiento en una UCIP, sólo aproximadamente la mitad sobrevive sin secuelas neurológicas, el 13-35% fallece y el 7-27% sobrevive con un daño cerebral grave. Los resultados de las víctimas de ahogamiento son notablemente bimodales: en la gran mayoría de las víctimas son buenos (intactos o lesión neurológica leve) o malos (estado vegetativo persistente o muerte), hay muy pocas lesiones neurológicas intermedias.

Se han evaluado de forma detallada los datos de predicción prehospitalaria observados en las víctimas de episodios de inmersión en agua no helada evaluados en el King County de Washington. Se comprobó una supervivencia sin alteraciones o con un deterioro neurológico leve en el 91% de los niños con una inmersión inferior a 5 minutos de duración y en el 87% de aquéllos en los que la reanimación duró menos de 10 minutos. Los niños con un ritmo sinusal normal, reactividad papilar o reactividad neurológica en el lugar del suceso tuvieron casi siempre

(99%) un desenlace satisfactorio. En los casos en los que se necesitó RCP avanzada, hubo un desenlace mortal o con morbilidad neurológica grave en el 93% de los pacientes con inmersiones de duración mayor a 10 minutos y en el 100% de las víctimas que necesitaron más de 25 minutos de reanimación. En este estudio, todas las víctimas con una inmersión de más de 25 minutos fallecieron. Sin embargo, se han observado unos pocos casos de recuperación esporádica sin secuelas en ahogamientos en agua no helada tras inmersiones o reanimaciones más prolongadas, subrayando la dificultad de asignar una clasificación pronóstica absoluta en base a variables prehospitalarias y del servicio de urgencias.

La GCS (v. cap. 66) tiene cierta utilidad para pronosticar la recuperación. Los niños con puntuación mayor o igual a 6 en el momento del ingreso suelen tener un desenlace favorable, mientras que aquellos que tienen 5 o menos tienen una probabilidad mucho mayor de un resultado neurológico pobre. Sin embargo, en algunos niños con un GCS de 3 o 4 en el servicio de urgencias rara vez la recuperación es completa. Cuando la puntuación del GCS crece en las primeras horas de hospitalización puede indicar un mejor pronóstico. En general, la GCS no permite diferenciar de modo adecuado los niños que sobrevivirán sin secuelas de aquellos que lo harán con una lesión neurológica importante.

En la actualidad, la exploración neurológica y la evolución durante las primeras 24-72 horas son los datos que mejor indican el pronóstico neurológico. Los niños que recuperan la conciencia en 48-72 horas, incluso si ha sido tras una reanimación prolongada, es poco probable que tengan secuelas neurológicas graves. En una pequeña serie de víctimas de ahogamiento en agua no helada en estado de coma se comprobó que todos aquellos que sobrevivieron con un estado satisfactorio tuvieron movimientos espontáneos voluntarios y una función normal del tronco del encéfalo a las 24 horas del suceso; no se obtuvo ninguna buena recuperación en niños con alteración de las funciones del tronco del encéfalo y ausencia de movimientos voluntarios en ese plazo de 24 horas. En otra serie pequeña de víctimas de ahogamiento que permanecieron inconscientes durante más de 24 horas y sobrevivieron durante al menos un año, el 73% permaneció en estado vegetativo persistente y el resto presentó un grave deterioro neurológico. Estas víctimas continuaron teniendo muchas complicaciones y una tasa de mortalidad elevada: el 45% murió durante el período de seguimiento tras un año.

También se observó el valor pronóstico de la respuesta neurológica durante las primeras 48-72 horas de hospitalización en una serie retrospectiva más amplia de 274 víctimas de ahogamiento pediátricas. De las víctimas con una puntuación inicial en la GCS de 3 en el servicio de urgencias, sólo el 14% sobrevivió con funciones intactas. En general, el 67,5% fueron supervivientes intactos, de los cuales el 95% demostró una función neurológica voluntaria en 48 horas. Todos los pacientes que tuvieron una primera respuesta neurológica voluntaria en las primeras 6 horas sobrevivieron sin secuelas. A la inversa, sólo el 5,6% de los niños con mala evolución (estado vegetativo persistente o muerte) había presentado movimientos «voluntarios» en las primeras 48 horas. Todavía no se ha demostrado que los métodos tecnológicos y de laboratorio para mejorar el pronóstico sean mejores que la exploración neurológica.

Puede ser muy difícil obtener certeza pronóstica temprana en el caso del ahogamiento. Debe realizarse una exploración neurológica seriada tras la reanimación cardiorrespiratoria en las siguientes 48-72 horas, durante la cual habrá que valorar la posibilidad de limitar o retirar el soporte a los pacientes que no hayan tenido una recuperación neurológica significativa, aunque esto pueda ocurrir antes de disponer de una certeza pronóstica absoluta.

## PREVENCIÓN

La mayor esperanza de poder «curar» el ahogamiento y sus graves consecuencias reside en la prevención, más que en el rescate o la reanimación. La mayoría de los ahogamientos puede prevenirse (tabla 73-2). Las circunstancias y los hechos asociados con el ahogamiento varían según las situaciones, culturas, regiones y países.

Los médicos deben participar en los esfuerzos educativos y legislativos para conseguir el cambio. Por desgracia, hay muy pocos médicos que puedan ser una adecuada fuente de información. A pesar del hecho de que el ahogamiento es una causa frecuente de lesión mortal en niños,

**TABLA 73-2.** Estrategias para prevenir el ahogamiento en las aguas de uso recreativo

SE REQUIEREN MUCHOS NIVELES DE PROTECCIÓN PARA DISMINUIR EFICAZMENTE EL RIESGO DE AHOGAMIENTO

### Control del entorno

Medidas preventivas para las piscinas residenciales

- Vallas para aislar completamente la piscina de la casa
  - Las vallas deben ser >1,55 m de alto y de hierro con barras verticales separadas por 8,25 cm y barras horizontales cruzadas separadas por al menos 1,15 m. No deben tener adornos decorativos
  - Las puertas de las vallas deben cerrarse automáticamente y tener pestillo en la parte superior y por dentro del área vallada
    - Hay que evitar la presencia de sillas, cajas u otros objetos que el niño pueda usar para saltar la valla o alcanzar el pestillo
- Vigilancia constante por parte de adultos responsables y formales cuando el niño esté cerca del agua o en el agua. La responsabilidad individual de la vigilancia debe quedar clara y esa persona no debe irse o distraerse por otras actividades
- Después del baño, quitar los juguetes del área de baño
- Evitar las cubiertas blandas de las piscinas. Deberían estar aprobadas por un organismo especializado como la American Society for Testing Materials
- Pueden ser útiles las alarmas para las puertas, alarmas en la piscina o cierres automáticos cuando se usan junto con las vallas y otras medidas preventivas

Otras medidas preventivas en las zonas de baño recreativas:

- El diseño de las instalaciones acuáticas puede ser eficaz para reducir el riesgo de ahogamiento mediante el uso de boyas, delimitación de las áreas de baño, disponibilidad de dispositivos de salvamento y señales llamativas
- El baño sólo debería estar permitido en zonas con un salvavidas entrenado
- Durante las actividades en barco, los adultos y los niños deberían llevar dispositivos de flotación aprobados
- Se deben conocer las condiciones climáticas y la previsión meteorológica antes de navegar o salir a nadar

### Educación:

- Los pacientes y los padres deberían recibir cursos de prevención de ahogamientos durante las visitas al médico
- Todos los niños >4 años deberían recibir clases de natación
- Nunca se debe dejar que un niño aprenda a nadar solo o en áreas no vigiladas
- Los padres y los adolescentes deberían recibir cursos de RCP
- Los adolescentes deberían recibir cursos relacionados con el riesgo de ahogamiento y el consumo de alcohol y drogas
- Los pediatras deberían recibir formación sobre prevención de ahogamientos durante la residencia

### Legislación:

- Los médicos deberían participar de manera activa en los intentos legislativos por reducir el riesgo de ahogamientos

sólo el 50% de los pediatras aportó algún tipo de información preventiva a los padres y sólo un tercio la proporcionó a los adolescentes. Parte del problema reside en que sólo el 17,9% de los pediatras había recibido una formación formal sobre la prevención del ahogamiento durante su residencia.

Son necesarias múltiples medidas de protección para reducir al mínimo el riesgo de ahogamiento pediátrico. Los esfuerzos de prevención deben incluir la evaluación de los peligros y su eliminación, la creación de barreras y la protección de los que corren peligro. Por desgracia, la mayoría de la investigación en prevención se centra en los ahogamientos en los entornos de recreo (piscinas), pero los ahogamientos en los países con bajos recursos o ingresos medios se producen principalmente en lugares relacionados con las actividades diarias (canales, pozos, diques). Las estrategias de prevención deben tener en cuenta los aspectos específicos relacionados con el entorno y la situación.

Los cambios en el diseño medioambiental pueden reducir el riesgo de ahogamiento. La U.S. Army Corps of Engineers encontró que estos cambios en las instalaciones acuáticas, como lagos interiores, desempeñaban un papel importante a la hora de reducir los ahogamientos en las áreas de recreo en un 73% entre 1981 y 1995, incluso cuando el uso público de estas instalaciones aumentó en un 66%. Los cambios incluían boyas y marcadores para delimitar las áreas de baño, disponibilidad de dispositivos salvavidas y señales llamativas. En Bangladesh, los cambios en el diseño dirigidos a los diques de control de las inundaciones tuvieron la consecuencia de reducir las muertes por ahogamiento accidental en los niños menores de 5 años. El diseño medioambiental y del equipamiento es un medio importante para prevenir el ahogamiento y está recomendado por la OMS.



Siempre que sea posible, deben eliminarse los peligros, eliminando o drenando las acumulaciones innecesarias de agua (bañeras, barreños, estanques). Los diques de contención para el control de las inundaciones deben construirse en áreas con peligro de inundaciones. Deben colocarse vallas en diversas situaciones, como alrededor de las piscinas, estanques de pesca, canales de irrigación y acequias de construcción que puedan llenarse con el agua de la lluvia. En las casas rurales o granjas cerca de agua, el vallado alrededor de la casa puede ser una barrera eficaz para contener a los niños. Los pozos deben tener sus rejas de protección cerradas.

Las piscinas de zonas residenciales deberían ser un objetivo de los esfuerzos preventivos por la elevada tasa de ahogamientos en esos lugares. En un estudio realizado en piscinas en las que habían muerto niños, el 75% de ellas estaban valladas de modo inadecuado. En la mayoría de los ahogamientos se produjo un breve descuido en la vigilancia de los niños. Sólo el 18% de las inmersiones tuvieron testigos, aunque se pudo identificar la existencia de un adulto encargado de la supervisión en el 84% de los casos. En menos de la mitad de los hogares había un miembro de la familia que conociera las maniobras de RCP básica y la mitad de los niños que murieron no recibieron RCP hasta la llegada de los paramédicos.

El vallado adecuado de la piscina podría prevenir hasta un 80% de los ahogamientos en niños pequeños. Las vallas deben aislar por completo la piscina de la casa y el jardín (valla de aislamiento). Una valla de aislamiento es muy superior a una de perímetro (una valla de tres lados que encierra la propiedad y la piscina) porque esta última permite el paso a la piscina desde la casa. En los estudios se indica que una valla de aislamiento reduce de modo significativo el riesgo de ahogamiento. También es importante que las puertas sean adecuadas y contar con un sistema de cierre automático, en el que los cierres estén situados por dentro y cerca del extremo superior de la valla.

No todas las vallas tienen la misma eficacia. El 75% de los niños de 2 años es capaz de escalar la valla habitual de 1 m y 20 cm de eslabones grandes (malla de 6,5 cm) en un tiempo medio de 25,6 segundos, mientras que el 100% de los niños de 4 años puede hacerlo en un tiempo medio de 1,5 segundos. Sin embargo, en ese estudio, la única barrera que los niños menores de 4 años no fueron capaces de superar fue una verja ornamental de hierro de metro y medio (barras verticales separadas por 8,25 cm, barras horizontales separadas por 14 cm y sin adornos decorativos). No obstante, los niños ingeniosos pueden ser capaces de subirse a cualquier valla valiéndose de sillas o cajas, enfatizando de nuevo la necesidad de diversos tipos de estrategias preventivas.

Es necesario que los padres vigilen estrechamente a los niños en todo momento durante el baño. Hay que retirar los muñecos de la zona de la piscina al finalizar el tiempo del baño. Las cubiertas de la piscina deben llevar la aprobación de la American Society for Testing Materials. Sin embargo, este tipo de cubiertas a menudo son engorrosas y no es probable que se coloquen inmediatamente después del baño, por lo que es improbable que constituyan una barrera eficaz. Se desaconseja colocar cubiertas ligeras, porque no impiden la entrada del niño en la piscina y pueden dificultar la visualización del niño sumergido. No se ha investigado la eficacia de las alarmas de puerta y las puertas de cierre automático. En la actualidad las alarmas de piscina solas no son recomendables; en todas las estudiadas se observó un número significativo de falsas alarmas y de fallos de funcionamiento.

Se debe concienciar a los padres de que cualquier medio acuoso, con independencia de su aparente inocuidad, constituye un riesgo de ahogamiento, en especial para niños menores de 4 años. Es labor del pediatra instruir a los padres sobre los riesgos de las instalaciones domésticas, como bañeras, barreños, sanitarios y lavadoras. También debe fomentarse la educación comunitaria. Debe explicarse a los padres que deben permanecer con los niños durante todo el tiempo que dure el baño y debe avisarse de que nunca confíen la responsabilidad la vigilancia a otros niños. Nunca deben dejarse sin vigilancia barreños llenos de agua. Las tapas de los retretes y las puertas de los baños deben permanecer cerradas en todo momento. Los niños con epilepsia pueden disfrutar del baño siempre que estén bajo una vigilancia estrecha y hay que animarlos a que se duchen en un lugar que no tenga mamparas de cristal.

Todas las personas deberían aprender a nadar. Las clases de natación para niños en edad escolar que desarrollan las capacidades de seguridad en el agua, especialmente en países con ingresos bajos y medios, se asocia con una disminución importante de las muertes por ahogamiento. En el estado australiano de Victoria, se observó una reducción de más del 50% en las muertes por ahogamiento al introducir clases de natación y seguridad en el colegio para niños de 5 a 14 años. No obstante, incluso los niños que saben nadar deberían evitar nadar sin vigilancia. Los programas de natación para lactantes y niños que empiezan a andar son muy populares en EE.UU., sin embargo, los niños no presentan el desarrollo adecuado para asistir a clases de natación hasta los 4 años (recomendaciones de la AAP). No se ha demostrado que las clases de natación para lactantes y niños que empiezan a andar descenden el riesgo de ahogamiento y los padres no deberían estar tranquilos de que sus hijos estén a salvo en el agua o a salvo de ahogamientos como consecuencia de tales programas.

La vigilancia por parte de socorristas es un factor positivo para reducir la probabilidad de ahogamiento. La U.S. Lifeguards Association (USLA) calcula que alrededor de 100.000 personas son salvadas anualmente por los socorristas; se calcula que la probabilidad de que una persona se ahogue en una playa vigilada por un socorrista es de 1 entre 18 millones. Según los datos de la USLA durante 1988-1997, más de tres cuartas partes de las muertes por ahogamiento en los lugares controlados por la USLA se produjeron cuando la playa no estaba vigilada. En Brasil, un sistema de socorristas bien desarrollado también contribuye a prevenir los ahogamientos y favorecer los rescates. Las habilidades de reanimación básicas deben conocerlas todos los voluntarios y socorristas profesionales, así como las personas que frecuentan áreas acuáticas o supervisan a otros en zonas de agua. La aplicación inmediata de la técnica adecuada de RCP es el factor más importante para la supervivencia después del ahogamiento.

Una revisión de la National Transportation Safety Board comprobó que sólo el 15% de las víctimas de ahogamiento que montaba en barca llevaba chaleco salvavidas. En un estudio relativo a personas que montaban en barca en el noroeste de EE.UU., sólo el 25% usaba dicho chaleco. El uso era más elevado en niños menores de 5 años (91%) y más bajo en mayores de 14 años (13%). Si no había ningún adulto en la barca que llevara chaleco, sólo el 65% de los niños lo llevaba; si lo llevaba al menos un adulto, entonces el 95% de los niños lo llevaba también. Los intensos proyectos educativos puestos en marcha en esta comunidad han demostrado aumentar de modo sustancial el uso de flotadores. La educación relativa a la seguridad para niños, adolescentes y padres que estimule el uso de flotadores y explique los riesgos de la práctica de la natación en solitario debe reforzarse en el colegio, la comunidad y la consulta médica. Los adolescentes deben aprender RCP y recibir información acerca de los riesgos del consumo de drogas y alcohol (v. cap. 113), que contribuyen de forma significativa a la inmersión y el ahogamiento.

- American Heart Association: 2005 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2005;112(Suppl):IV-133-IV-138.
- Bierens JJ, Knappe JT, et al: Drowning. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:578-586.
- Brenner RA: Prevention of drowning in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2003;112:440-445.
- Centers for Disease Control and Prevention: Nonfatal and fatal drownings in recreational water settings—United States, 2001-2002. *MMWR* 2004; 53:447-452.
- Christensen DW, Jansen P, Perkin RM: Outcome and acute care hospital costs after warm water near-drowning in children. *Pediatrics* 1997;99:715-721.
- Harries M: Near drowning. *BMJ* 2003;327:1336-1338.
- Jacinto SJ, Gieron-Korthals M, et al: Predicting outcome in hypoxic-ischemic brain injury. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:647-660.
- Quau L, Cummings P: Characteristics of drowning by different age groups. *Inj Prev* 2003;9:163-168.
- Thompson DC, Rivara FP: Pool fencing for preventing drowning in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001047.
- Zuckerman GB, Gregory PM, Santos-Darmani SM: Predictors of death and neurologic impairment in pediatric submersion injuries. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:134-140.

## Capítulo 74 ■ Quemaduras Alia Y. Antoon y Mary K. Donovan

Las quemaduras son una de las principales causas de muerte accidental en niños, superada tan sólo por las debidas a accidentes de tráfico. En la última década ha descendido la incidencia de quemaduras que requieren cuidado médico. Esto ha coincidido con un aumento en la atención prestada al tratamiento y la prevención de las quemaduras, más programas de formación en prevención de incendios y quemaduras, mayor disponibilidad de centros de tratamiento regionales, el uso extendido de detectores de humo, la mayor regulación de los productos de consumo y la seguridad profesional, así como con ciertos cambios sociales, como la reducción del tabaquismo y del abuso de alcohol.

**EPIDEMIOLOGÍA.** En EE.UU. alrededor de 1,2 millones de personas requieren asistencia médica por quemaduras cada año, y 51.000 de ellas necesitan ingreso. Alrededor del 30-40% de estos pacientes son menores de 15 años, con una media de edad de 32 meses. El fuego sigue siendo el principal causante de muerte infantil y causa hasta el 34% de las lesiones mortales en los menores de 16 años. Las escaldaduras suponen el 85% de las lesiones totales y predominan en niños menores de 4 años. Aunque la incidencia de escaldaduras por agua caliente se ha reducido gracias a que la legislación obliga a regular los calentadores nuevos a 49 °C, estas lesiones siguen siendo la primera causa de hospitalización por quemaduras. La inhalación de vapores usada como remedio casero para tratar las infecciones respiratorias es otra posible causa de quemaduras. Las quemaduras por llama suponen el 13%, el resto son eléctricas y químicas. La combustión de la ropa ha descendido desde la aprobación de la Federal Flammable Fabric Art, que obliga a que los pijamas sean ignífugos; sin embargo, la Consumer Product Safety Commission votó a favor de relajar la norma de inflamabilidad de las prendas de dormir infantiles recogidas en la Federal Flammable Fabric Art. Cerca del 18% de las quemaduras se produce a consecuencia de malos tratos a menores (normalmente escaldaduras), lo que hace que sea importante valorar el patrón y el lugar de la quemadura y su congruencia con la historia del paciente (v. cap. 36). Las quemaduras por fricción en tapiz rodante son también un problema importante. Las manos son las localizaciones de la lesión más frecuentes y la lesión por fricción de segundo grado, profunda, se asocia a veces con fracturas de los dedos. La anoxia, no la quemadura, es una causa importante de morbilidad en los fuegos en las casas.

La revisión de la historia suele indicar un patrón común: escaldaduras en un lado de la cara, el cuello y el brazo, si el líquido ha caído de una mesa o un fuego; la región de la pierna cubierta por el pantalón, si se incendió la ropa; áreas de salpicadura dispersas, si se trata de lesiones producidas al cocinar, y el contacto de la palma de la mano con un horno caliente. Sin embargo, las quemaduras en «guante o calcetín» de manos y pies, las quemaduras profundas en una sola área del tronco, las nalgas o la espalda, y las quemaduras en regiones pequeñas de espesor total (quemaduras de cigarrillo) en niños pequeños deben plantear la sospecha de malos tratos a menores (v. cap. 36).

El tratamiento de las quemaduras conlleva una serie de actividades diversas: prevención, cuidados inmediatos y reanimación, tratamiento de la herida, alivio del dolor, reparación, rehabilitación y adaptación psicosocial. Los niños con quemaduras masivas requieren un apoyo psicosocial adecuado y precoz, además de la reanimación. El desbridamiento quirúrgico, el cierre de la herida y los esfuerzos rehabilitadores deben instaurarse de forma simultánea para obtener una rehabilitación óptima. Para lograr la máxima supervivencia deben extirparse con cirugía los tejidos necróticos, controlar la infección, usar los antibióticos con prudencia, además de instaurar una nutrición precoz y usar de modo juicioso la intubación y la ventilación mecánica. El aspecto que presentan los niños que han sufrido quemaduras es distinto al de sus compañeros y es preciso recurrir a medidas de apoyo para que reanuden su asistencia al colegio, sus actividades sociales y deportivas.

**PREVENCIÓN.** El objetivo de las medidas preventivas es la disminución progresiva del número de quemados graves (tabla 74-1). Unos primeros auxilios y una clasificación eficaz pueden reducir tanto la extensión

**TABLA 74-1.** Profilaxis de las quemaduras

### PREVENCIÓN DE INCENDIOS

Instalar y usar detectores de humo  
Regular el termostato del agua caliente: en edificios públicos (temperatura máxima del agua: 49 °C)  
Mantener el fuego-cerillas-encendedores fuera del alcance de los niños  
Evitar fumar cigarrillos, especialmente en la cama  
No dejar velas encendidas sin control  
Utilizar prendas de vestir tratadas con agentes ignífugos  
Ir con cuidado a la hora de cocinar, sobre todo con aceite  
Alejar los trapos de los fuegos de la cocina

### PREVENCIÓN DE LAS LESIONES

Si se prende fuego en la ropa: rodar, no correr, envolver en una manta  
Realizar simulacros de incendio  
Si está en un jocal cerrado, avance arrastrándose por debajo del humo  
Usar material informativo'

'Folletos y vídeos de la National Fire Protection Association.

(área) como la gravedad (profundidad) de las lesiones. El uso de ropas ignífugas, detectores de humo y el control de la temperatura del agua caliente (regulación de termostatos) en los edificios, así como la prohibición de fumar han sido medidas que han tenido cierto éxito en la disminución de la incidencia de quemaduras. El tratamiento de los niños con quemaduras importantes en los centros de quemados específicos tiene la ventaja de que presta una asistencia médica eficaz al paciente, se mejora la supervivencia y se consigue aumentar la rentabilidad. La supervivencia de al menos un 80% de los pacientes con quemaduras en el 90% de su cuerpo es posible; la supervivencia total de los niños con quemaduras de todos los tamaños es del 99%. La muerte es más probable en los niños con lesiones cerebrales irreversibles producidas en el momento de la quemadura.

Los pediatras pueden desempeñar un papel importante en la prevención de las quemaduras más habituales en niños al instruir a los padres y a los cuidadores. El número creciente de lesiones en tapices rodantes indica la necesidad de educar a los usuarios para reducir y prevenir estas lesiones. Estas medidas deben adaptarse a las diversas etapas del desarrollo del niño. El uso de ropa adecuada, de detectores de humo y la existencia de salida de emergencia en la casa son medidas simples, efectivas, eficaces y rentables. Hay que tener en cuenta los problemas de abandono y malos tratos a menores, sobre todo cuando la historia de las lesiones no concuerda con la distribución de las quemaduras.

## TRATAMIENTO INMEDIATO, REANIMACIÓN Y VALORACIÓN

**INDICACIONES DE INGRESO.** Las quemaduras que afectan a más del 10-15% de la superficie corporal total, las que se asocian con inhalación de humo, las causadas por electricidad de alta tensión (voltaje) y cuando se sospeche malos tratos deben tratarse con carácter urgente e ingreso (tabla 74-2). Las quemaduras pequeñas de primer y segundo grado en manos, pies, cara, periné y superficies articulares también requieren ingreso si es difícil asegurar un seguimiento cercano. Los niños implicados en incendios en espacios cerrados y los que presentan quemaduras en cara y cuello deben ingresar durante al menos 24 horas para observación de los efectos de la anoxia por la toxicidad del monóxido de carbono sobre el sistema nervioso central (SNC) o los efectos en los pulmones de la inhalación de humo.

**TABLA 74-2.** Indicaciones para la hospitalización por quemaduras

Quemaduras de más del 15% de la superficie corporal  
Quemaduras eléctricas por corriente de alta tensión  
Lesiones por inhalación, con independencia de la extensión de la quemadura con respecto a la superficie corporal  
Condiciones inadecuadas en el hogar  
Sospecha de malos tratos o abandono de menores  
Quemaduras en manos, pies o genitales

# PRIMEROS AUXILIOS. El tratamiento agudo debe incluir:

1. Apagar las llamas tirándose al suelo y rodando por él. Cubrir al quemado con una manta, un abrigo o una alfombra.
2. Una vez que se ha comprobado la permeabilidad de las vías respiratorias hay que quitar al paciente la ropa que siga en combustión lenta o esté impregnada de líquido caliente. Deben retirarse las joyas, en especial anillos y pulseras, incluso cortándolos, para evitar la constricción y el compromiso vascular durante la fase edematosa en las primeras 24-72 horas siguientes a la quemadura.
3. En caso de quemaduras químicas: cepillar cualquier resto químico en polvo o sólido, y a continuación realizar una copiosa irrigación o lavar la zona afectada con agua. Llamar al centro de toxicología para conocer el agente neutralizante para tratar una ingestión química.
4. Cubrir la zona quemada con paños secos y limpios y aplicar compresas húmedas y frías (no heladas) a las lesiones pequeñas. Las lesiones por quemaduras en zonas extensas (>15-20% de la superficie corporal) disminuyen la regulación de la temperatura corporal y contraindican la aplicación de compresas frías.
5. Si la quemadura es causada por alquitrán caliente, eliminarla usando aceite mineral.
6. Administrar analgésicos.

# TRATAMIENTO DE URGENCIA. Entre las medidas de soporte vital se incluyen (tabla 74-3):

1. Revisar rápidamente el estado cardiovascular y pulmonar, y documentar las lesiones preexistentes o fisiológicas (asma, cardiopatía congénita, enfermedad hepática o renal).
2. Asegurar y mantener una vía respiratoria adecuada y suministrar oxígeno humidificado mediante mascarilla o intubación endotraqueal (fig. 74-1). Esto último puede ser necesario en niños con quemaduras faciales o con quemaduras sufridas en un espacio cerrado, antes de que aparezca edema facial o faríngeo. Si se sospecha hipoxia o intoxicación por monóxido de carbono debe utilizarse oxígeno al 100% [v. caps. 62 y 69].
3. Los niños con quemaduras que afectan a más del 15% de la superficie corporal requieren reanimación con líquidos intravenosos para mantener una perfusión adecuada. En todas

**TABLA 74-3. Tratamiento inmediato de las quemaduras**

|   |
|---|
| Primeros auxilios   |
| Reanimación con líquidos                                    |
| Suministrar las demandas energéticas                        |
| Control del dolor   |
| Profilaxis de las infecciones: extirpación precoz e injerto |
| Prevenir un gasto metabólico excesivo                       |
| Control de la flora bacteriana en la herida                 |
| Apositos biológicos y sintéticos para cerrar la herida      |

las lesiones por inhalación, al margen de la superficie corporal afectada, debe canalizarse una vena para controlar la administración de líquidos. Todas las lesiones eléctricas y las causadas por voltajes de alta tensión exigen también un acceso venoso para forzar una diuresis alcalina cuando existen lesiones musculares, con el fin de evitar la lesión renal por mioglobinuria. Puede administrarse inicialmente una solución de Ringer lactato a 10-20 ml/kg/h (si no se dispone de él, se puede utilizar suero salino fisiológico), mientras se calcula la cantidad exacta de líquidos que hay que reponer. Se consultará con la unidad especializada de quemados para coordinar la fluidoterapia, es decir: tipo de líquido, fórmula más adecuada para calcular la cantidad y preferencias respecto al uso de soluciones coloidales, sobre todo si se prevé el traslado a un centro de quemados.

4. Evaluar las lesiones asociadas, frecuentes en los pacientes con antecedentes de quemadura por electricidad de alta tensión, en especial si la víctima sufrió una caída desde una altura. Puede haber lesiones de la columna vertebral, de otros huesos o de órganos intratorácicos o intraabdominales (v. cap. 71). Hay que proteger la columna cervical del niño hasta que se descarten lesiones a este nivel. Existe un riesgo muy elevado de alteraciones cardíacas, incluidas taquicardia ventricular o fibrilación ventricular causadas por la conductividad de las corrientes eléctricas de alto voltaje. La reanimación cardiopulmonar debe practicarse con rapidez en el lugar del suceso y debe conectarse al paciente a un monitor cardíaco en cuanto llegue al servicio de urgencias (v. cap. 62),

**Hgura 74-1.** Algoritmo para el reconocimiento primario de una quemadura importante. O<sub>2</sub>, oxígeno. (De Hettiaratchy S, Papini R: Indian management of a major burn: I. Overview, *BMJ* 2004;328:1555-1557.)

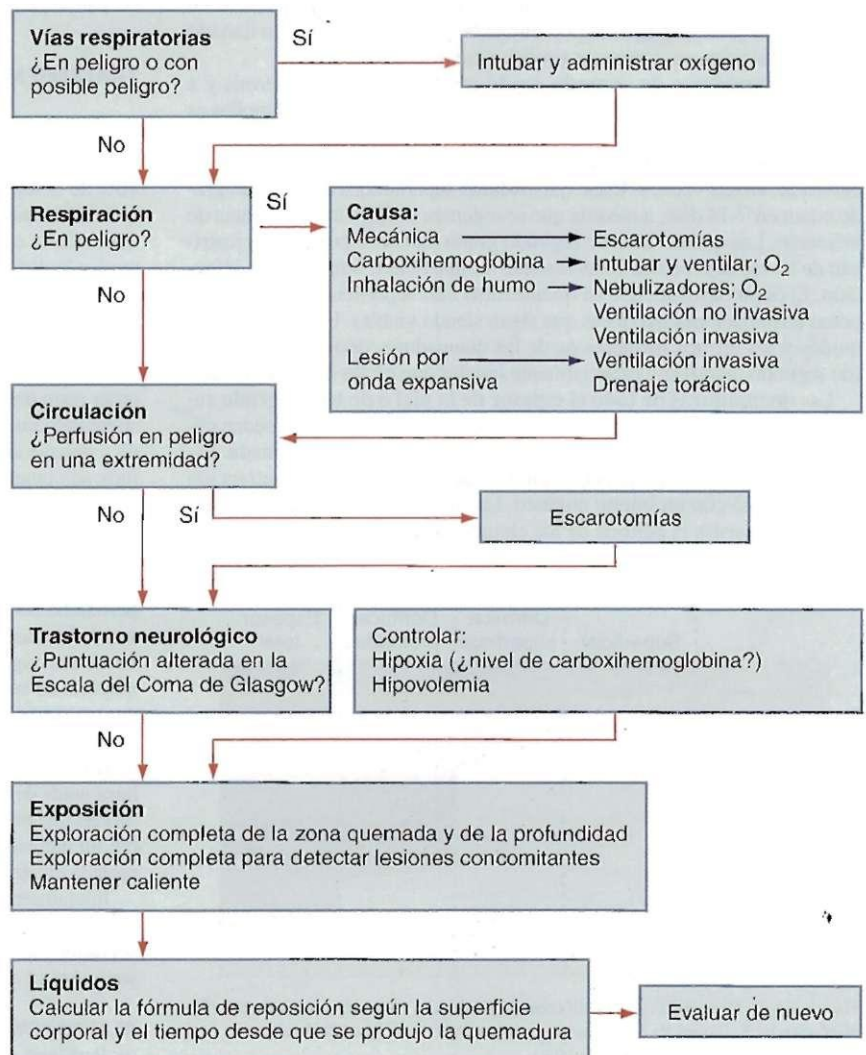


TABLA 74-4. Clasificación de las quemaduras según su profundidad

|                          | QUEMADURA DE PRIMER GRADO   | QUEMADURA DE SEGUNDO GRADO O ESPESOR PARCIAL  | QUEMADURA DE TERCER GRADO O ESPESOR TOTAL  |
|--------------------------|---|---|--|
| Aspecto de la superficie | Seca, sin ampollas. Edema mínimo o ausente. Eritematosa. Palidece, sangra | Vesículas húmedas, ampollas. El tejido subyacente muestra un moteado blanco y rosa con un buen relleno capilar. Sangra            | Seca, escaras coriáceas. Mezcla de colores blanco, céreo, caqui, caoba, hollín                             |
| Dolor                    | Muy dolorosas<br>Sólo capas epidérmicas                                   | Muy dolorosas<br>Epidermis, capas papilar y reticular de la dermis.<br>Puede incluir cúpulas de capas subcutáneas                 | Insensibilidad<br>Hasta la grasa (puede incluirla), el tejido subcutáneo, la fascia, el músculo y el hueso |
| Profundidad histológica  | 2-5 días sin cicatriz   | Superficial: 5-21 días sin injerto. Profundidad parcial: 21-35 días sin infección. Si se infectan, se convierten en espesor total | Las áreas grandes requieren injertos. Las pequeñas pueden curar desde los bordes después de semanas        |
| Tiempo de curación       |   |   |  |

- Los niños con quemaduras en más del 15% de la superficie corporal no deben recibir líquidos orales (al principio), porque pueden desarrollar distensión gástrica. Estos niños requieren la inserción de una sonda nasogástrica en el servicio de urgencias para prevenir la aspiración.
- Se debe insertar un catéter de Foley para moriitorizar la diuresis en todos los niños que necesitan reanimación con líquidos intravenosos.
- Todas las lesiones deben cubrirse con toallas estériles hasta que se tome una decisión sobre si tratar al paciente en régimen ambulatorio o enviarlo a un centro de tratamiento especializado.
- Debe medirse el nivel de monóxido de carbono (carboxihemoglobina) y administrar-se oxígeno al 100% hasta que se conozca el resultado.

**CLASIFICACIÓN DE LAS QUEMADURAS.** La clasificación y el tratamiento adecuado de las quemaduras requieren valorar la extensión y profundidad de la lesión (tabla 74-4 y fig. 74-2). Las quemaduras de primer grado afectan sólo a la epidermis y se caracterizan por inflamación, eritema y dolor (similar a una quemadura solar leve). El daño tisular suele ser mínimo y no se forman ampollas. El dolor desaparece en 48-72 horas y, en un pequeño porcentaje de pacientes, el epitelio dañado se desprenderá posteriormente sin dejar cicatrices residuales.

Las quemaduras de segundo grado afectan a toda la epidermis y a una porción variable de la dermis (la formación de vesículas y ampollas es característica de estas quemaduras). Una quemadura de segundo grado superficial es muy dolorosa porque quedan expuestas numerosas terminaciones nerviosas viables. Estas quemaduras superficiales de segundo grado curan en 7-14 días, a medida que se regenera el epitelio en ausencia de infección. Las quemaduras de segundo grado medias o profundas cicatrizan de forma espontánea si las lesiones se mantienen limpias y sin infección. El dolor es menor que en quemaduras más superficiales, porque hay pocas terminaciones nerviosas que sigan siendo viables. La pérdida de líquidos y los efectos metabólicos de las quemaduras dérmicas profundas (de segundo grado) son esencialmente iguales que en las de tercer grado.

Las quemaduras de todo el espesor de la piel o de tercer grado suponen la destrucción de toda la epidermis y la dermis, sin que queden células epidérmicas residuales que puedan regenerar la zona lesionada. Esas zonas quemadas no pueden epitelizarse y sólo curan con retracción de la herida o con un injerto cutáneo. La ausencia de dolor y de relleno capilar demuestra la pérdida de los elementos nerviosos y capilares.

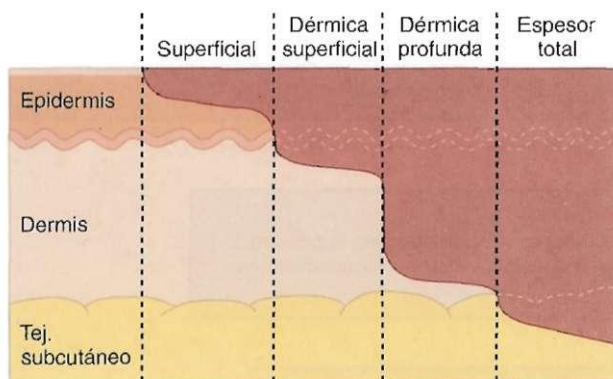


Figura 74-2. Diagrama de las diferentes profundidades de quemaduras. (De Hettiaratchy S, Papini R: Initial management of a major burn: II. Assessment and resuscitation. *BMJ* 2004;329:101-103.)

**ESTIMACIÓN DE LA SUPERFICIE CORPORAL QUEMADA.** Para calcular la superficie corporal afectada por una quemadura se deben utilizar las gráficas adecuadas correspondientes a los distintos grupos de edad de los niños. El volumen de líquidos necesarios para la reanimación se calcula una vez determinada la extensión y la profundidad de la quemadura. La morbilidad de una quemadura también depende de la extensión y la profundidad. La tasa de crecimiento variable de la cabeza y los miembros durante el transcurso de la infancia obliga a utilizar gráficas de superficie corporal, como la gráfica modificada de Lund y Brower o la gráfica del Shriners Hospital de Boston (fig. 74-3). La regla de los nueve usada en adultos puede usarse sólo en niños mayores de 14 años, o como cálculo aproximado para iniciar el tratamiento antes de trasladar al paciente a un centro de quemados. En las quemaduras pequeñas que afectan a menos del 10% de la superficie corporal se puede emplear la regla de las palmas, sobre todo en los pacientes tratados en régimen ambulatorio. En los niños, la superficie comprendida entre el borde de la muñeca y la base de los dedos (la palma de la mano) corresponde al 1% de la superficie corporal.

## TRATAMIENTO

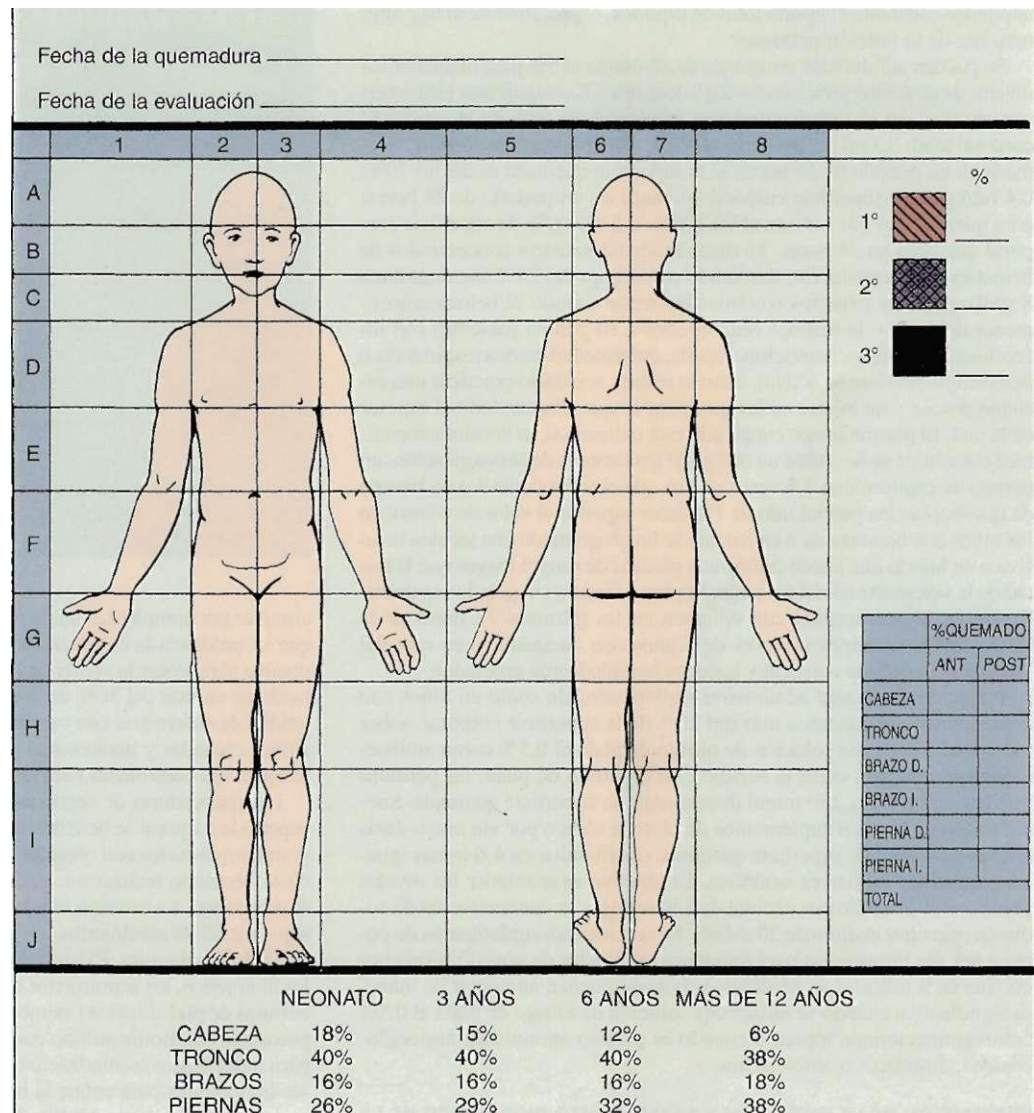
**TRATAMIENTO AMBULATORIO DE LAS QUEMADURAS LEVES.** Un paciente con quemaduras de primer y segundo grado que afectan a menos del 10% de la superficie corporal puede tratarse de modo ambulatorio a menos que no se cuente con un apoyo familiar adecuado o existan problemas de malos tratos o abandono del niño. Estos pacientes ambulatorios no precisan recibir la dosis de recuerdo de la vacuna antitetánica ni la administración profiláctica de penicilina, aunque si la vacunación no está actualizada debe ponerse al día. No se deben tocar las ampollas y hay que cubrirlas con crema de bacitracina o sulfadiazina argéntica. Las vendas se deben cambiar una vez al día, después de lavar la herida con agua tibia para eliminar cualquier resto de crema de la aplicación anterior. Las lesiones muy pequeñas, sobre todo las situadas en la cara, pueden tratarse con pomada de bacitracina y dejarse al descubierto. El desbridamiento de la piel desvitalizada está indicado cuando se rompen las ampollas. En las quemaduras de segundo grado puede aplicarse un apósito de Aquacel Ag<sup>+</sup> que es un material suave tipo fieltro impregnado con ion de plata, que se envuelve con una venda seca estéril. Cuando se aplica este apósito, el ion de plata está en contacto directo con la herida. Este tipo de vendaje debe mantenerse durante 10 días, pero debe comprobarse dos veces por semana. Las quemaduras de la palma de la mano con grandes ampollas suelen curar por debajo de éstas, y basta con vigilarlas estrechamente en régimen ambulatorio. La inmensa mayoría de las quemaduras superficiales cura en 10-20 días. Las de segundo grado profundas tardan más en hacerlo y se pueden beneficiar del uso de una pomada de un agente de desbridamiento enzimático que se aplica a diario. Para aliviar el dolor debe utilizarse paracetamol con codeína una hora antes de los cambios de vendaje. Las lesiones que parecen más profundas que en la evaluación inicial o que no han curado en 21 días requieren un ingreso corto para realizar un injerto. El prurito que se produce durante la cicatrización se trata con antihistamínicos.

Inicialmente es difícil de evaluar la profundidad de las lesiones por escaldadura, por lo que es conveniente realizar primero un tratamiento conservador y determinar su extensión y profundidad antes de proceder al injerto. Así se evita el riesgo de la anestesia y de un injerto innecesario.

**REANIMACIÓN CON LÍQUIDOS.** Para la mayoría de los niños la fórmula de Parkland es una buena guía inicial para orientar la reanimación con



Figura 74-3. Gráfica para determinar la extensión de una quemadura en porcentaje de la superficie corporal según el grado de desarrollo. (Cortesía de Shriners Hospital for Cnppled Children, Bum Institute, Boston Unir.)



líquidos (4 ml de Ringer lactato/kg/% superficie corporal quemada). La mitad del líquido se administra en las primeras 8 horas, contadas a partir del momento en que ocurrió la lesión. La mitad restante se administra a velocidad uniforme durante las siguientes 16 horas. La velocidad de la infusión se ajusta según la respuesta del paciente al tratamiento. El pulso y la presión arterial deben normalizarse y debe conseguirse una diuresis adecuada ( $>1$  ml/kg/h en niños; 0,5-10 ml/kg/h en adolescentes) variando la velocidad de infusión intravenosa de líquidos. Las constantes vitales, el equilibrio acidobásico y el estado mental indican si la reanimación es adecuada. Debido al edema intersticial y al secuestro de líquidos en las células musculares, los pacientes pueden ganar hasta un 20% de peso respecto al que tenían antes de sufrir las quemaduras. Aquellos con un 30% de superficie corporal quemada requieren un acceso venoso grueso (vía venosa central) para suministrar el líquido necesario en las primeras 24 horas, que son decisivas. En los pacientes con quemaduras de una extensión superior al 60% de la superficie corporal puede ser necesario colocar un catéter central con varias luces; es preferible que la asistencia de estos pacientes se realice en una unidad especial de quemados. Además de la reanimación con líquidos, los niños deben recibir un tratamiento habitual con líquidos de mantenimiento (v. cap. 53).

Durante las primeras 24 horas tras la quemadura, los pacientes empiezan a reabsorber el edema y a eliminarlo por la orina. La mitad del líquido necesario el primer día se administra en forma de solución de Ringer lactato en glucosa al 5%. En niños menores de 5 años es posible que sea necesario añadir glucosa al 5% durante las primeras 24 horas de reanimación. Existe cierta controversia en torno a si deben administrar-

se coloides en las primeras etapas de la reanimación del quemado. Una de las preferencias consiste en utilizar las soluciones coloidales simultáneamente si la extensión de las quemaduras supera el 85% de la superficie corporal total. En general, los coloides se administran 8-24 horas después de producirse las quemaduras. En los niños menores de 12 meses la tolerancia al sodio es limitada, por lo que si los niveles de sodio en orina se elevan, el volumen y la concentración del mismo en la solución administrada durante la reanimación debe disminuirse. Deben realizarse evaluaciones constantes de la adecuación de las medidas de reanimación midiendo las constantes vitales, la diuresis, la gasometría, el hematocrito y los niveles de proteínas. En algunos pacientes es preciso colocar vías arteriales y venosas tanto para control como para reposición, sobre todo si van a ser sometidos a varias escisiones e injertos. Puede estar indicada la monitorización de la presión venosa central para valorar la circulación en pacientes con inestabilidad hemodinámica o cardiorrespiratoria. La canalización de la vena femoral es un acceso seguro para la reanimación con líquidos, en especial en lactantes y niños. Los pacientes quemados que requieren monitorización frecuente de los gases venosos se benefician de la canalización de la arteria radial o femoral.

La administración de complementos por vía oral puede iniciarse, incluso a las 48 horas de producirse la quemadura. Se pueden suministrar preparados lácteos, alimentos artificiales, leche homogeneizada o productos elaborados a base de soja, mediante infusión en bolo o por goteo continuo con una sonda nasogástrica o una sonda de alimentación intestinal. A medida que el paciente tolera los líquidos por vía oral, la administración intravenosa de líquidos se reduce de forma proporcional para

mantener constante el aporte total de líquidos, especialmente si hay alteraciones de la función pulmonar.

Se pueden administrar infusiones de albúmina al 5% para mantener los niveles de albúmina sérica en los 2 g/l deseables. Las siguientes infusiones son eficaces: en las quemaduras que afectan al 30-50% de la superficie corporal total: 0,3 ml de albúmina al 5%/kg/% de superficie corporal quemada en un período de 24 horas; si la superficie quemada es del 50-70%: 0,4 ml/kg/% de superficie corporal quemada en un período de 24 horas; para quemaduras que afectan al 70-100%: 0,5 ml/kg/% de superficie corporal quemada en 24 horas. Se recomienda administrar concentrados de hemafes si el hematocrito desciende por debajo del 24% (hemoglobina 8 g/dl). Algunos expertos recomiendan tratar cuando el hematocrito es menor del 30% o la hemoglobina inferior a 10 g/dl en pacientes con infecciones sistémicas, hemoglobinopatía, enfermedad cardiopulmonar o hemorragia prevista (o activa), cuando resulta necesario practicar una escisión precoz y un injerto en las quemaduras que abarcan todo el espesor de la piel. El plasma fresco congelado está indicado si en la valoración clínica o analítica se descubre un déficit de los factores de la coagulación, un tiempo de protrombina 1,5 veces mayor que el valor control o un tiempo de tromboplastina parcial más de 1,2 veces superior al valor de control en los niños con hemorragia o en los que se ha programado una técnica invasiva o un injerto que puede causar una pérdida de sangre mayor que la mitad de la volemia total del paciente. El plasma fresco congelado puede utilizarse en la reanimación con volumen en las primeras 72 horas de la lesión en los pacientes menores de 2 años con quemaduras en más del 20% de la superficie corporal y lesiones por inhalación asociadas.

Puede ser necesario administrar suplementos de sodio en niños con quemaduras que afectan a más del 20% de la superficie corporal, sobre todo si se utiliza una solución de nitrato de plata al 0,5% como antibacteriano tópico para curar la herida. Con el nitrato de plata, las pérdidas pueden ser de hasta 350 mmol de sodio/m<sup>2</sup> de superficie quemada. Suelen tolerarse bien los suplementos de cloruro sódico por vía oral a dosis diarias de 4 g/m<sup>2</sup> de superficie quemada, distribuidos en 4-6 tomas iguales para evitar la diarrea osmótica. El objetivo es mantener los niveles plasmáticos de sodio por encima de 130 mEq/l y la concentración de sodio en orina por encima de 30 mEq/l. Se suministran suplementos de potasio por vía intravenosa para mantener los niveles de potasio sérico por encima de 3 mEq/l. Las pérdidas de potasio pueden aumentar de manera significativa cuando se utiliza una solución de nitrato de plata al 0,5% como antibacteriano tópico o cuando es preciso administrar aminoglucósidos, diuréticos o anfotericina.

**PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN Y TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA QUEMADURA.** Existe cierta controversia sobre el uso profiláctico de penicilina en los pacientes quemados hospitalizados en fase aguda y del cambio periódico de los catéteres venosos centrales para prevenir la infección. En algunas unidades de quemados se utiliza un tratamiento con ciclos de 5 días de penicilina en todos los quemados en fase aguda; se administra por vía oral o intravenosa una dosis estándar de penicilina cristalina, repartida en cuatro dosis. En los niños con alergia a la penicilina puede administrarse eritromicina como alternativa. Otras unidades han interrumpido la administración profiláctica de penicilina sin que se haya observado un aumento de las tasas de infección. De igual forma, existen datos contradictorios sobre si el cambio de posición del catéter intravenoso cada 48-72 horas reduce o aumenta la incidencia de sepsis relacionada con el catéter. Se recomienda retirar y cambiar de sitio el catéter cada 5-7 días, aunque el lugar no esté inflamado y no haya signos de sepsis relacionada con el catéter.

La mortalidad relacionada con las quemaduras no se asocia con los efectos tóxicos de la piel dañada por calor sino con las consecuencias metabólicas y bacterianas de una herida grande abierta, con la reducción de las defensas del huésped y con la malnutrición. Estas alteraciones son las que preparan el **terreno** para que se produzca una infección bacteriana que puede poner en peligro la vida del paciente. El tratamiento de la herida y la profilaxis de la infección también estimulan la curación precoz y mejoran el pronóstico desde un punto de vista funcional y estético. El tratamiento tópico de la quemadura con solución de nitrato de plata al 0,5%, crema de sulfadiazina argéntica o crema de acetato de mafenida o una solución tópica tiene como objetivo la prevención de la infección (tabla 74-5). Los últimos tres agentes tienen capacidad de penetración en los tejidos. Con independencia del antimicrobiano local que se elija, es fundamental

TABLA 74-5. Tratamiento tópico de las quemaduras

| AGENTE                               | EFICACIA  | FACILIDAD DE USO  |
|--------------------------------------|---|---|
| Sulfadiazina argéntica               | Amplio espectro   | Apositos cerrados   |
| Silvadene crema                      | Buena penetración   | Cambio dos veces al día. Deben lavarse los residuos con cada cambio de aposito                    |
| Acetato de mafenida                  | Amplio espectro, incluida <i>Pseudomonas</i> . Penetración rápida y profunda en la herida | Apositos cerrados. Cambio dos veces al día. Deben lavarse los residuos con cada cambio de aposito |
| Solución de nitrato de plata al 0,5% | Bacteriostático. Amplio espectro, incluidos algunos hongos. Penetración superficial       | Apositos cerrados voluminosos empapados cada 2 horas y cambiados una vez al día                   |
| Aquacel Ag+                          | Aposito impregnado con plata  | Aplicación directa en las quemaduras de segundo grado; aposito oclusivo mantenido durante 10 días |
| Pomada de Accuzyme                   | Desbridamiento enzimática tópica  | Aplicación a diario   |

eliminar por completo el tejido de una quemadura de tercer grado antes de que se produzca la colonización bacteriana, y realizar el injerto lo antes posible para evitar la sepsis en las heridas profundas. Los niños con quemaduras en más del 30% de la superficie corporal deben ingresar en una unidad de enfermería con control bacteriano para prevenir las contaminaciones cruzadas y mantener al paciente en un ambiente con humedad y temperatura controladas para reducir al mínimo el hipermetabolismo.

Las quemaduras de segundo grado profundas mayores del 10% de la superficie corporal se benefician de una escisión e injerto precoces. En los grandes quemados con quemaduras profundas de segundo y de tercer grado es necesario realizar una escisión secuencial y un injerto para mejorar el pronóstico. La escisión rápida con cierre inmediato de la herida se consigue mediante autoinjertos, a menudo engranados para incrementar la eficacia de la cobertura. Existen alternativas para el cierre de la herida como los aloinjertos, los xenoinjertos e Integra (Integra LifeSciences) u otras coberturas de piel sintética (membrana bilaminada compuesta por una malla porosa de condroitín sulfato con enlaces cruzados que se ha desarrollado para inducir neovascularización a medida que se biodegrada) que pueden ser importantes para cubrir la herida en pacientes con lesiones extensas, con el fin de limitar la pérdida de líquidos, electrolitos y proteínas, y para aliviar el dolor y reducir al mínimo la pérdida de calor. Las células epidérmicas cultivadas (queratinocitos autólogos) son una alternativa costosa y no siempre eficaz. Un equipo de expertos en quemaduras puede realizar sin riesgos la escisión precoz escalonada o total al mismo tiempo que continúa el aporte de líquidos para la reanimación. Entre las claves importantes para el éxito se incluyen: 1) la determinación exacta de la profundidad de la quemadura en los períodos preoperatorio e intraoperatorio, 2) la elección acertada y sin riesgos del área de escisión y su ejecución en el momento adecuado, 3) el control intraoperatorio de la pérdida de sangre, 4) la utilización de instrumental específico, 5) la selección y uso de antibióticos perioperatorios y 6) la elección del vendaje adecuado para la herida. Este procedimiento puede lograr la cobertura precoz de la herida sin el uso de hormona de crecimiento recombinante humana.

**SOPORTE NUTRICIONAL.** Es prioritario cubrir los mayores requerimientos de energía de un quemado. Las quemaduras ocasionan una respuesta hipermetabólica que se caracteriza por el catabolismo de las grasas y las proteínas. Según el tiempo transcurrido desde la quemadura, los niños con quemaduras en el 40% de la superficie corporal requieren alrededor del 50-100% más de! gasto energético basal (consumo de oxígeno) correspondiente a su edad. La escisión precoz y el injerto pueden reducir estas necesidades energéticas. El dolor, la ansiedad y la inmovilización aumentan las necesidades fisiológicas, a lo que hay que añadir los gastos adicionales de energía causados por el estrés debido al frío si no se controlan la humedad y la temperatura; esto es especialmente cierto en lactantes pequeños, cuyo mayor cociente superficie/masa corporal permite una pérdida proporcionalmente mayor de calor que en adolescentes y adultos. Las necesidades calóricas pueden reducirse manteniendo la temperatura am-

bienal a 28-33 °C, cubriendo de forma adecuada al paciente durante el traslado y administrando, cuando sea necesario, analgésicos y ansiolíticos. Para niños con grandes superficies quemadas puede ser necesario usar unidades especiales para controlar la temperatura y humedad ambientales. Se necesitan períodos adecuados de sueño, que deben formar parte del régimen terapéutico. La sepsis aumenta el metabolismo y el estrés metabólico se reduce con una nutrición enteral al inicio con muchos hidratos de carbono y un gran aporte calórico de proteínas (1.800 cal/m<sup>2</sup>/24 h de mantenimiento más 2.200 cal/m<sup>2</sup> de superficie quemada/24 h).

El objetivo de los programas de complementos calóricos es mantener el peso corporal y reducir al máximo la pérdida de peso cubriendo las demandas metabólicas, para impedir la pérdida de masa corporal magra. El aporte de calorías es alrededor de una cantidad 1-1,5 veces la tasa metabólica basal, con 3-4 g/kg de proteínas al día. El objetivo del tratamiento nutricional es apoyar y compensar las necesidades metabólicas. También es necesario administrar vitaminas, sobre todo las del grupo B, las vitaminas C y A, y 7,ine.

La alimentación se debe iniciar tan pronto como sea posible, ya sea por vía enteral como parcentral para cubrir todas las necesidades calóricas y mantener el tracto digestivo activo e intacto, después de la fase de reanimación. Los pacientes con quemaduras de más del 40% de superficie corporal requieren alimentación con sonda nasogástrica o intestinal para facilitar la administración continua de calorías sin que exista riesgo de aspiración. La alimentación parenteral se debe interrumpir en cuanto sea posible después de administrar la suficiente cantidad de calorías por vía enteral, para disminuir las complicaciones infecciosas. La alimentación gastrointestinal continua es esencial aunque se interrumpa, ya que hay que someter al paciente a varias intervenciones hasta que tenga lugar la totalidad del injerto. El uso de agentes anabolizantes (hormona de crecimiento, oxandrolona, insulina a dosis bajas) o agentes anticatabólicos (propranolol) sigue siendo una cuestión de controversia, aunque los (3-bloqueantes pueden reducir el estrés metabólico.

**TRATAMIENTO TÓPICO.** El tratamiento tópico es ampliamente utilizado y resulta eficaz contra la mayoría de los patógenos de las quemaduras (v. tabla 74-5). Se usan varios productos tópicos: solución de nitrato de plata al 0,5%, crema o solución de acetato de sulfacetamida, crema de sulfadiazina argéntica y la pomada de Accuzyme o Aquacel Ag<sup>®</sup>. La pomada de Accuzyme es un agente de desbridamiento enzimático y puede causar una sensación de escozor a los 15 minutos después de su aplicación. Las preferencias varían entre las distintas unidades de quemados. Cada agente tópico tiene ventajas y desventajas en su aplicación, comodidad y espectro bacteriostático. El acetato de sulfacetamida es un agente de amplio espectro muy eficaz con capacidad para difundir a través de las escaras de la quemadura y es, por tanto, el tratamiento de elección en lesiones de zonas cartilaginosas como las orejas. La inhibición de la anhidrasa carbónica por parte de la sulfacetamida puede alterar el equilibrio acidobásico si se tratan grandes superficies, y las reacciones adversas a los productos que contienen azufre pueden producir una leucopenia transitoria. Esta última reacción se observa sobre todo con el uso de la crema de sulfadiazina argéntica cuando se aplica sobre grandes superficies en niños menores de 5 años. Este fenómeno es transitorio, autolimitante y reversible. No debe usarse ningún fármaco que contenga el grupo sulfa si el niño tiene una historia de alergias a estos compuestos.

**LESIÓN POR INHALACIÓN.** La lesión por inhalación es grave en lactantes y niños, en especial si existen alteraciones pulmonares previas (v. cap. 69). La mortalidad estimada varía en función de los criterios diagnósticos pero es del 45-60% en adultos; no se dispone de cifras exactas para niños. La evaluación va encaminada a la identificación precoz de lesión de la vía respiratoria por inhalación, que puede suceder por: 1) acción directa del calor (los problemas son mayores cuando las quemaduras son por vapor), 2) asfixia aguda, 3) intoxicación por monóxido de carbono y 4) humos tóxicos, como los cianuros de los plásticos combustibles. Los óxidos de azufre y nitrógeno y los álcalis que se forman durante la combustión de los materiales sintéticos originan sustancias químicas corrosivas que pueden erosionar la mucosa y causar un desbridamiento tisular significativo. La exposición al humo puede causar la degradación del surfactante y la disminución de su producción, lo que produce atelectasias. Las lesiones por inhalación y las quemaduras son sinérgicas y la combinación de sus efectos puede incrementar la morbilidad y la mortalidad.

Las complicaciones pulmonares de las quemaduras y la inhalación pueden dividirse en tres síndromes con distintas manifestaciones clínicas y evolución en el tiempo:

1. Los principales problemas en las primeras etapas son la intoxicación por monóxido de carbono, la obstrucción de la vía respiratoria y el edema pulmonar,
2. Los signos clínicos del síndrome de dificultad respiratoria aguda suelen aparecer más tarde, a las 24-48 horas, aunque en ocasiones puede ocurrir incluso después (v. cap. 69).
3. Las complicaciones tardías (entre días y semanas) incluyen neumonía y embolia pulmonar.

La lesión por inhalación debe evaluarse por la presencia de lesiones evidentes (inflamación o residuos de carbón en las fosas nasales), sibilancias, crepitantes o pobre entrada de aire, y con la determinación en el laboratorio de carboxihemoglobina (COHb) y los gases en sangre arterial.

El tratamiento inicial se centra en el establecimiento y mantenimiento de la vía respiratoria del paciente mediante intubación nasotraqueal u orotraqueal precoz y rápida, así como en una adecuada ventilación y oxigenación. Las sibilancias son frecuentes y la administración de (3-agonistas en aerosol o de corticoides inhalados es de utilidad. En los casos de intubación nasotraqueal prolongada, o en las pocas ocasiones en las que se la realiza una traqueotomía, es preciso realizar una limpieza pulmonar enérgica y fisioterapia respiratoria. La disponibilidad de sondas traqueales elaboradas con materiales menos irritantes y provistas de manguitos mejor diseñados ha permitido mantener la intubación translaríngea durante períodos cada vez más prolongados. Un tubo endotraqueal se puede mantener durante meses sin necesidad de traqueotomía. Si ésta se tiene que realizar, debe posponerse hasta que las quemaduras situadas a ese nivel o en sus proximidades hayan cicatrizado y, a continuación, practicar la intervención programada con anestesia y usando hemostasia y una posición traqueal óptimas. En niños con lesiones por inhalación o quemaduras en la cara y el cuello, se puede desarrollar rápidamente una obstrucción de la vía respiratoria, con lo que la intubación endotraqueal se convierte en una intervención para salvarle la vida. La extubación debe demorarse hasta que el paciente cumpla los criterios de mantenimiento de la vía respiratoria.

Los signos que indican lesión del sistema nervioso central por hipoxemia secundaria a asfixia o a intoxicación por monóxido de carbono pueden variar entre la irritabilidad y la depresión. La intoxicación por monóxido de carbono puede ser leve (<20% de COHb), con disnea ligera, cefaleas, náuseas y disminución de la agudeza visual y de las funciones cerebrales superiores, moderada (20-40% de COHb), con irritabilidad, agitación, náuseas, oscurecimiento de la visión, deterioro del juicio y fatiga rápida, o intensa (40-60% de COHb), en cuyo caso produce confusión, alucinaciones, ataxia, shock, acidosis y coma. Para el diagnóstico y el pronóstico es importante determinar la carboxihemoglobina. La **PaO<sub>2</sub>** puede ser normal y los valores de saturación de la oxihemoglobina pueden llevar a error porque la COHb no se detecta en las pruebas habituales que miden la saturación de oxígeno. Se supone que existe intoxicación por monóxido de carbono hasta que se realizan las pruebas y se trata con oxígeno al 100%. Si la intoxicación por monóxido de carbono es significativa requiere tratamiento con oxígeno hiperbárico (v. cap. 58).

Los pacientes con lesiones graves por inhalación o con otras causas de deterioro respiratorio que causan síndrome de dificultad respiratoria y que no mejoran con la ventilación convencional controlada por presión (fallo progresivo de la oxigenación manifestado por una saturación de oxígeno <90% con una **FIO<sub>2</sub>** entre 0,9-1 y una presión telespiratoria positiva de al menos 12,5 cmH<sub>2</sub>O) pueden mejorar con la ventilación de alta frecuencia o el tratamiento con óxido nítrico. Este último se suele administrar mediante el respirador a 5 partes por millón (ppm) y se incrementa hasta 30 ppm. Este método terapéutico reduce la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea.

**ALIVIO DEL DOLOR Y ADAPTACIÓN PSICOLÓGICA.** Véase el capítulo 66. Para reducir el estrés metabólico precoz, disminuir el posible síndrome de estrés postraumático y permitir una futura estabilización y rehabilitación física y psicológica es importante administrar una analgesia adecuada, ansiolíticos y soporte psicológico. Los pacientes y los miembros de las familias necesitan el apoyo del equipo para superar el proceso de duelo y aceptar el cambio de aspecto de la víctima a largo plazo.

En niños con quemaduras la intensidad del dolor varía mucho y con frecuencia. La percepción del dolor depende de la profundidad de la

quemadura, su fase de curación, la edad del paciente, la etapa de desarrollo emocional, los conocimientos, la eficiencia y la experiencia del equipo terapéutico, el uso de analgésicos y otros fármacos, el umbral del dolor del paciente y de factores interpersonales y culturales. Desde el inicio del tratamiento es de primordial importancia **aliviar el dolor de forma preventiva** cada vez que se realiza un cambio de apósito. También es necesario revisar el uso de diversas intervenciones tanto farmacológicas como no farmacológicas durante el tratamiento. Es esencial prescribir los opiáceos a las dosis y en el momento adecuados para que el efecto analgésico coincida con el momento de realizar las curas. La presencia de una persona que apoye al paciente de un modo constante y que «conozca» el perfil personal de la víctima puede ayudarla a que se integre y participe con ánimo en la curación de sus lesiones. El problema de una medicación insuficiente es más prevalente en adolescentes, en los que el temor a la dependencia puede influir de modo negativo en el tratamiento. Un problema relacionado es que la experiencia específica del dolor del niño puede interpretarse de modo erróneo; los pacientes ansiosos, los que están confusos o solos, o los que antes padecían trastornos emocionales pueden sufrir un dolor intenso incluso con heridas pequeñas. Por lo general resulta útil la utilización de ansiolíticos junto con analgésicos, ya que dicha combinación posee algo más que un efecto sinérgico. Es necesario prestar la misma atención para disminuir la tensión del paciente intubado. Otros sistemas para aliviar el dolor y la ansiedad (técnicas de relajación) pueden reducir la respuesta fisiológica al estrés. Se recomienda administrar sulfato de morfina por vía oral (liberación inmediata) a dosis regulares de 0,3-0,6 mg/kg cada 4-6 horas al principio y hasta que se cubra la herida. Los bolos intravenosos de sulfato de morfina a una dosis de 0,05-0,1 mg/kg cada 2 horas se administran en los pacientes mayores usando un protocolo de analgesia controlada por el paciente. Los supositorios de sulfato de morfina se pueden utilizar a una dosis complementaria de 0,3-0,6 mg/kg cada 4 horas. Para la ansiedad se prescribe lorazepam según una pauta regular de 0,05-0,1 mg/kg/dosis cada 8 horas. Para controlar el dolor durante una cura (cambio de apósitos o desbridamiento), se administra morfina oral a dosis de 0,3-0,6 mg/kg 1-2 horas antes complementada con un bolo de morfina intravenosa a una dosis de 0,05-0,1 mg/kg inmediatamente antes del procedimiento. El lorazepam a una dosis de 0,04 mg/kg se administra por vía oral o, si es necesario, intravenosa para tratar la ansiedad antes del procedimiento. El midazolam es también muy útil para la sedación consciente a una dosis de 0,05-0,1 mg/kg/h en perfusión o bolos. Puede repetirse a los 10 minutos, con una dosis máxima de 0,2 mg/kg. Durante el proceso de retirada de los analgésicos se disminuye la dosis de opiáceos orales en un 25% durante 1-3 días, añadiendo algunas veces paracetamol mientras se reduce la cantidad de opiáceos de forma progresiva. Los ansiolíticos se retiran reduciendo las dosis de benzodiazepinas en un 25-50% de la dosis diaria durante 1-3 días.

En los pacientes con ventilación asistida, el control del dolor se trata con sulfato de morfina de modo intermitente en forma de bolo intravenoso a una dosis de 0,05-0,1 mg/kg cada 2 horas. Puede ser necesario incrementar las dosis de modo gradual y algunos niños pueden requerir una perfusión continua; se administra una dosis inicial de 0,05 mg/kg/hora que se incrementa paulatinamente a medida que cambian las necesidades del paciente. Rara vez es necesario administrar naloxona, aunque debe estar disponible de modo inmediato para revertir el efecto de la morfina si es necesario; si hace falta en caso de depresión respiratoria se debe administrar a una dosis de 0,1 mg/kg hasta un total de 2 mg, bien por vía intramuscular o intravenosa. En los pacientes con respiración asistida que requieren tratamiento para la ansiedad, se utiliza midazolam en bolo intravenoso intermitente (0,04 mg/kg, en inyección lenta cada 4-6 horas) o en perfusión continua. No es necesario interrumpir la administración de opiáceos en los pacientes intubados que van a ser desconectados del respirador. La dosis de benzodiazepinas debe reducirse a alrededor de la mitad 24-72 horas antes de la extubación, ya que la supresión demasiado brusca puede producir convulsiones.

**RECONSTRUCCIÓN Y REHABILITACIÓN.** Para asegurar el mejor resultado estético y funcional se debe comenzar la terapia ocupacional y física el mismo día del ingreso, continuar durante toda la hospitalización y, en algunos pacientes, incluso tras el alta. La rehabilitación física incluye la adopción de posturas adecuadas, inmovilización y ejercicios (movimientos activos y pasivos), ayuda para realizar las actividades de la vida diaria

y una deambulación progresiva. Estas medidas mantienen una actividad articular y muscular con una amplitud de movimientos tan normal como sea posible tras la curación o la reconstrucción. Es necesario realizar terapia de presión para disminuir la formación de cicatrices hipertróficas. Existen prendas de ropa prefabricadas y a medida que pueden usarse en las distintas zonas que están cicatrizando para prevenir la cicatrización hipertrófica. Estas prendas a medida producen una compresión homogénea sobre las zonas en proceso de cicatrización y reducen el tiempo que tardan en formarse las cicatrices, disminuyen su grosor y el enrojecimiento y prurito asociados. Es preciso un ajuste constante de los recursos terapéuticos en las zonas de formación de cicatrices (liberación de la cicatriz, injertos, redistribución) así como numerosas intervenciones menores de cirugía estética para mejorar el aspecto y optimizar la capacidad funcional a largo plazo. Se ha conseguido repoblar las zonas alopecicas y las cicatrices mediante técnicas de expansión tisular.

**REINCORPORACIÓN AL COLEGIO Y PRONÓSTICO A LARGO PLAZO.** Es mejor para el niño volver al colegio de inmediato o después del alta. En algunos casos es posible que el niño tenga que asistir media jornada durante algunos días (debido a la rehabilitación). Sin embargo, es importante que retome su rutina normal de asistencia al colegio y convivencia con sus compañeros. La planificación del retorno a casa y al colegio a menudo requiere un *programa escolar de reincorporación* individualizado para cada niño. En el caso de los niños en edad escolar, la planificación del regreso al colegio ocurre de forma simultánea con la planificación del alta. El profesor del hospital debe contactar con el colegio del niño para establecer el programa junto con el profesorado, el personal de enfermería, los asistentes sociales, los terapeutas infantiles (de actividades habituales y recreativas) y los rehabilitadores. Este equipo debe trabajar con los estudiantes y el personal del colegio para tratar la ansiedad, responder a las preguntas que puedan plantearse y proporeio-

**TABLA 74-6.** Trastornos frecuentes a largo plazo en los pacientes con quemaduras

|  |
|--|
| <b>TRASTORNOS QUE AFECTAN A LA PIEL Y LOS TEJIDOS Blandos</b>                |
| Cicatrices hipertróficas   |
| Susceptibilidad a traumatismos menores, productos químicos o el frío         |
| Piel seca  |
| Contracturas   |
| Prurito y dolor neuropático)   |
| Alopecia   |
| Heridas abiertas crónicas  |
| Neoplasias cutáneas  |
| <b>TRASTORNOS ORTOPÉDICOS</b>  |
| Amputaciones   |
| Contracturas   |
| Osificación heterotrópica  |
| Osteoporosis   |
| <b>TRASTORNOS METABÓLICOS</b>  |
| Golpe de calor   |
| Obesidad   |
| <b>TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y NEUROLÓGICOS</b>                               |
| Trastornos del sueño   |
| Trastornos de la adaptación  |
| Síndrome de estrés posttraumático  |
| Depresión  |
| Neuropatía y dolor neuropático   |
| Síntomas neurológicos a largo plazo por intoxicación con monóxido de carbono |
| Lesión cerebral anóxica  |
| <b>COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DE LOS CUIDADOS CRÍTICOS</b>                 |
| Trombosis venosa profunda, insuficiencia venosa o venas varicosas            |
| Estenosis traqueal, trastornos de las cuerdas vocales o trastornos al tragar |
| Insuficiencia renal o suprarrenal  |
| Enfermedad hepática o pancreática  |
| Enfermedad cardiovascular  |
| Enfermedad reactiva de las vías respiratorias o poliposis bronquial          |
| <b>TRASTORNOS PREEXISTENTES QUE CONTRIBUYEN A LAS LESIONES</b>               |
| Drogadicción   |
| Conducta de alto riesgo  |
| Trastorno psiquiátrico sin tratamiento o mal tratado                         |

Modificada de Sheridan FIL, Schultz JT, Ryan CM, y cois.: Case 6-2004: A 35-year-old woman with extensive, deep burns from a night club fire. *N Engl J Med* 2004;350:810-821.



nar información. Las quemaduras y cicatrices asustan a quienes no están familiarizados con este tipo de lesiones, y pueden tener como consecuencia una tendencia a distanciarse o a rechazar al quemado. El programa de reincorporación al colegio debe estar adaptado al desarrollo del niño y a las necesidades educativas cambiantes.

Los avances importantes han hecho posible que se salve la vida a niños con quemaduras masivas; mientras que algunos niños presentan dificultades físicas persistentes, la mayoría tienen una calidad de vida satisfactoria. El cuidado global de las quemaduras, que incluye un cuidado posterior multidisciplinar experimentado, desempeña un papel importante en la recuperación. Las complicaciones a largo plazo de las quemaduras se muestran en la tabla 74-6.

## SITUACIONES ESPECIALES

**QUEMADURAS ELÉCTRICAS.** Existen tres tipos de quemaduras eléctricas. Las quemaduras eléctricas poco importantes suelen producirse al morder el cable de un alargador. Estas lesiones producen quemaduras localizadas en la boca, que suelen afectar a partes de los labios superior e inferior, es decir, a los puntos que han entrado en contacto con el cable, y, en ocasiones, a las comisuras bucales. La hospitalización no es necesaria porque son lesiones no conductoras (no se extienden más allá del lugar de la lesión) y el tratamiento se centra en el área dañada visible en la boca. El tratamiento local con cremas antibióticas es suficiente hasta que el paciente es atendido en la consulta externa de una unidad de quemados o por un cirujano plástico.

Un tipo de quemadura eléctrica más grave son las quemaduras eléctricas por cables de alta tensión, que obligan a ingresar al paciente para observación, con independencia de la extensión de la superficie quemada. Es típico que se produzca una lesión muscular profunda que no puede evaluarse inicialmente de modo preciso. Estas lesiones están causadas por un voltaje elevado (> 1.000 V) y suelen producirse en instalaciones de alto voltaje, como estaciones de energía eléctrica o vías férreas; los jóvenes escalan los postes eléctricos llevados por la curiosidad y accidentalmente tocan un registro eléctrico o el cable de alta tensión. Estas lesiones son mortales en el 3-15% de los niños que llegan al hospital para recibir tratamiento.

Los supervivientes tienen una elevada morbilidad, que incluye la amputación de un miembro. Los puntos de entrada y salida de la corriente a través de la piel muestran un aspecto característico que se relaciona con la densidad de la corriente y el calor que genera. La mayoría de las veces, la lesión de entrada se encuentra en las extremidades superiores, y hay lesiones de salida pequeñas en las inferiores. El trayecto de la descarga sigue el camino más corto entre ambos puntos y puede afectar a cualquier órgano o tejido que la corriente encuentre en su camino. Algunos pacientes presentan heridas múltiples a la salida de la corriente que indican la posibilidad de que ésta haya seguido distintos trayectos en el organismo, poniendo en peligro prácticamente cualquier estructura corporal (tabla 74-7). La lesión de vísceras abdominales, de estructuras torácicas y del sistema nervioso en áreas alejadas de la lesión evidente en la extremidad ocurre y debe buscarse, en particular en la lesión con varios trayectos o en los casos en los que la víctima cae de un poste. En algunas ocasiones se producen **cortocircuitos** que originan quemaduras por llama que también puede prender la ropa. Las alteraciones a nivel cardíaco que se manifiestan por fibrilación ventricular o parada cardíaca son frecuentes; los pacientes que sufren descargas eléctricas de alta tensión requieren monitorización cardíaca hasta que se estabilicen y se hayan evaluado de forma completa. Los pacientes con alto riesgo tienen un electrocardiograma normal y una historia con pérdida de conciencia previa. Otra posible complicación es la lesión renal causada por necrosis muscular y la posterior mioglobinuria; estos pacientes requieren una diuresis forzada alcalina para reducir al mínimo esta lesión. La eliminación drástica de todos los tejidos muertos y desvitalizados, incluso con riesgo de pérdida funcional, sigue siendo la clave para el tratamiento eficaz de la extremidad lesionada por la electricidad. El desbridamiento precoz facilita el cierre de la herida. Los vasos grandes dañados deben aislarse y enterrarse en el seno de un músculo viable para evitar su exposición. La supervivencia depende de los cuidados intensivos inmediatos, mientras que el resultado funcional depende del tratamiento a largo plazo y de la cirugía reparadora posterior.

Las quemaduras por fulguración se producen cuando una corriente de alto voltaje descarga directamente sobre una persona (lo más peligroso) o cuando lo hace sobre el terreno o un objeto cercano (en contacto con la víctima). Se observa una quemadura por voltaje escalonado cuando la descarga se produce en el suelo, asciende por una pierna y desciende por la

**TABLA 62-3. Lesión eléctrica: consideraciones clínicas**

| MANIFESTACIONES CLÍNICAS   |   | TRATAMIENTO   |
|----------------------------|---|---|
| <b>General</b>             |   | Liberación: ABC de la reanimación; inmovilizar la columna<br>Anamnesis: voltaje, tipo de corriente<br>Hemograma completo con plaquetas, electrolitos, BUN, creatinina, glucosa<br>Tratar las arritmias<br>Monitorización cardíaca, ECG y radiografías de tórax con la sospecha de lesión torácica<br>CPK con isoenzimas si está indicado  |
| <b>Cardíacas</b>           | Arritmias: asistolia, fibrilación ventricular, taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, extrasístoles ventriculares, extrasístoles auriculares, alteraciones en la conducción, fibrilación auricular, cambios en el ST y la onda T | Proteger y mantener la vía respiratoria<br>Ventilación mecánica si está indicada, radiografía de tórax, gasometría arterial<br>Fluidoterapia intensiva a menos que haya lesión del SNC<br>Mantener una diuresis adecuada >1 ml/kg/h<br>Considerar la monitorización de la PVC o de la presión de la arteria pulmonar<br>Mioglobina urinaria, análisis de orina, BUN, creatinina<br>Tratar las convulsiones                    |
| <b>Respiratorias</b>       | Parada respiratoria, dificultad respiratoria aguda, síndrome de aspiración  | Restricción de líquidos, si está indicada<br>Considerar la realización de radiografías de columna, especialmente cervical<br>TC cerebral, si está indicada  |
| <b>Renales</b>             | Insuficiencia renal aguda, mioglobinuria  |   |
| <b>Neurológicas</b>        | Inmediatas: pérdida de conocimiento, parálisis motora, alteraciones visuales, amnesia, agitación; hematoma intracraneal<br>Secundarias: dolor, paraplejía, lesión del plexo braquial, SIADH, alteraciones autónomas, edema cerebral | Buscar herida de entrada y de salida<br>Tratar las quemaduras cutáneas; estado de la vacunación antitetánica<br>Cirugía plástica o consulta con ORL si es necesario<br>Sonda nasogástrica si hay compromiso de la vía respiratoria o íleo<br>GOT, GPT, amilasa, BUN, creatinina, TC si está indicada<br>Seguimiento del síndrome compartimental<br>Radiografías y consulta con cirugía ortopédica/general, según indicaciones |
| <b>Cutáneas/orales</b>     | Quemaduras de la comisura bucal, lesiones en lengua y dientes; quemaduras dérmicas por ignición de la ropa, quemaduras de entrada y salida y quemaduras por cortocircuito   |   |
| <b>Abdominales</b>         | Perforación de vísceras y lesión de órganos sólidos; íleo; lesión abdominal rara sin quemaduras abdominales visibles  |   |
| <b>Musculoesqueléticas</b> | Síndrome compartimental por necrosis subcutánea, edema de miembros y quemaduras profundas<br>Fracturas de huesos largos, lesiones de columna  |   |
| <b>Oculares</b>            | Cambios visuales, neuritis óptica, cataratas, parálisis de musculatura extraocular  | Consulta con oftalmología, si está indicado   |

ABC, Vía respiratoria, respiración (breathing), circulación; BUN, nitrógeno ureico en sangre; CPK, creatina fosfoquinasa; ECG, electrocardiograma; GOT, transaminasa glutámico oxalacética; GPT, transaminasa glutámico pirúvica; ORL, otorrinolaringología; PVC, presión venosa central; SIADH, síndrome de secreción inadecuada de ADH; SNC, sistema nervioso central; TC, tomografía computarizada.

De Hall ML, Sills RM: Electrical and lightning injuries. En Barkin RM (ed.): *Pediatría Emergency Medicine*. St Louis, CV Mosby, 1997, pág. 484.

otra (la vía de menor resistencia). Las quemaduras por fulguración dependen del camino seguido por la corriente, el tipo de ropa, la existencia de objetos metálicos y la humedad de la piel. Puede haber lesiones a la entrada, a la salida y en el trayecto de la descarga; las de peor pronóstico son las lesiones que se producen en la cabeza o las piernas. Es frecuente el daño de los órganos internos atravesados por la corriente y su gravedad no está relacionada con la de las quemaduras cutáneas. En los sitios en los que existe sudoración se observan quemaduras lineales, que suelen ser de primer o segundo grado. El patrón en forma de plumas o arborescente es característico de las lesiones por fulguración. Los rayos pueden prender la ropa o producir quemaduras cutáneas graves por el calentamiento de las piezas de metal de la ropa. Entre las complicaciones internas de las quemaduras por fulguración se encuentran parada cardíaca por asistolia, hipertensión transitoria, extrasístoles ventriculares, fibrilación ventricular e isquemia miocárdica. La mayoría de las complicaciones cardíacas se resuelven si se proporciona soporte vital al paciente mediante RCP (v. cap. 66). Las complicaciones que afectan al SNC incluyen edema cerebral, hemorragia, convulsiones, cambios de humor, depresión y parálisis de las extremidades inferiores. También se producen rabdomiólisis y mioglobinuria (con posible insuficiencia renal).

**INSUFICIENCIA RENAL EN LAS QUEMADURAS.** Véase el capítulo 535. La insuficiencia renal en los quemados se clasifica según el momento de aparición después de la quemadura. La mayoría de los casos se presenta como una insuficiencia renal no oligúrica; el control cuidadoso de los líquidos y los electrolitos es crucial. Las consideraciones especiales de la insuficiencia renal en un niño con quemaduras son el escape capilar de la fase inicial que dificulta la reanimación, el intenso estrés catabólico que aumenta el riesgo de hiperpotasemia y la rápida aparición de azoemia. Estos pacientes requieren un aporte energético y calórico más elevado para evitar el estrés catabólico y favorecer la curación de la herida.

La insuficiencia renal puede presentarse de forma precoz o tardía, tras 1-3 semanas. La insuficiencia renal precoz puede ocurrir justo después de la quemadura si se ha realizado una reanimación tardía seguida de hipovolemia (necrosis tubular aguda) o si se desarrolla una nefropatía pigmentaria intensa (hemoglobinuria que acompaña a una quemadura en un espacio cerrado o mioglobinuria secundaria a lesiones musculares profundas o postescarectomía). Esto se asocia con un estrés catabólico precoz elevado y a menudo es necesario someter al paciente a diálisis para mantener la circulación en presencia de un escape capilar intenso. También deben aportarse calorías y proteínas suficientes para reducir al mínimo el estrés catabólico. La insuficiencia renal tardía puede deberse a sepsis o a toxicidad por fármacos. En este momento el estrés catabólico es menor y se aplican las indicaciones habituales de diálisis.

Ali SN, O'Toole G, Tylor M: Milk bottle burns. *J Burn Care Rehabil* 2004;25:461-462.

Arnold B, Purdue (iF), Kowalski K, et al: Fleetrietal injuries: A 20-year review. *J Burn Care Rehabil* 2004;25:479-484.

Benson A, Dickson WA, Boyce DE: Burns. *BMJ* 2006;332:649-652.

Collier ML, Ward RS, Saffle JR, et al: Home treadmill friction injuries: A five-year review. *J Burn Care Rehabil* 2004;25:441-444.

Faustino FV, Apkon IVI: Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005;146:30-34.

Garrel D: Burn scars: A new cause of vitamin D deficiency. *Lancet* 2004;363:259-260.

Gosain A, Camelli RI.: Role of the gastrointestinal tract in burn sepsis. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:85-91.

Herndon DN, Hart DW, Wolf SF, et al: Reversal of carabolistm by beta-blockade after severe burns. *N Bigi J Med* 2001;345:1223-1229.

Herndon DN, Tompkins RG: Support of the metabolic response to burn injury. *Lancet* 2004;363:1895-1902.

Hettiaratchy S, Dziewulski P: Pathophysiology and types of burns. *BAI/* 2004;328:1427-1429.

Hettiaratchy S, Papini R: Initial management of a major burn: I. Overview. *BMJ* 2004;328:1555-1 557.

Hettiaratchy S, Papini R: Initial management of a major burn: II. Overview. *BMJ* 2004;329:101-103.

Flohlfeld J, de Buys Roessingli A, Fliti-Burri N, et al: Tissue engineered fetal skin constructs for paediatric burns. *Lancet* 2006;366:840-842.

Hudspith J, Raya S: First aid and treatment of minor burns. *BMJ* 2004;328:1487-1489.

Istre GR, McCoy MA, Osborn L, et al: Deaths and injuries from house fires. *N Engl J Med* 2001;344:1911-1916.

Juurlink DN, Buckley NA, Stanbrook MB, er al: Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1:CD002041.

Milner S, Hodgerts T, Rylah L: The burns calculator: A simple proposed guide for fluid resuscitation. *Lancet* 1993;342:1089-1091.

Moore P, Blackeney P, Broemeling I., et al: Psychologic adjustment after childhood burn injuries as predicted by personality traits. *J Burn Care Rehabil* 1993;14:80-82.

Musgrave MA, Fingland R, Gomez M, et al: The use of inhaled nitric oxide as adjuvant therapy in patients with burn injuries and respiratory failure. *J Burn Care Rehabil* 2000;21:551-557.

Remensnyder JP: Acute electrical injuries. In Martyn JAJ (editor): *Acute Management of the Burned Patient*. Philadelphia, WB Saunders, 1990, pp 66-86.

Sheridan RL, Hinson M, Liang MFI, et al: Long-term outcomes of children surviving massive burns. *JAMA* 2000;283:69-73.

Sheridan RL, Schultz JT, Ryan CM, et al: Case 6-2004: A 35-year-old woman with extensive, deep burns from a nightclub fire. *N Engl J Med* 2004;350:810-821.

Wiechman SA, Patterson DR: Psychosocial aspects of burn injuries. *BMJ* 2004;329:391-393.

Wright JB, Lam K, Burrell RE: Wound management in an era of increasing bacterial antibiotic resistance: A role for topical silver treatment. *Am j Infect Control* 1998;26:572-577.

Volinsky J, Hanson J, Lustig J: Lightning burns. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:529-530.

Walker A: Emergency department management of house fire burns and carbon monoxide poisoning in children. *Curr Opin Pediatr* 1996;8:239-242.

Zaritsky A, Nadkarni VM, Hickey RW, et al: PALS Provider Manual. American Academy of Pediatrics, 2002.

## Capítulo 75 ■ Lesiones por frío Alia Y. Antoon y Mary K. Donovan

La participación de los niños y jóvenes en excursiones de invierno, escalada y esquí, y en la utilización de vehículos para nieve, ha tenido como consecuencia un aumento del riesgo de sufrir lesiones por frío. Éstas pueden afectar localmente a los tejidos, en cuyo caso el tipo de lesión depende de si hubo exposición a frío húmedo (congelación mínima, pie de inmersión o de trinchera) o a frío seco (que produce congelación local). La lesión por frío también puede producir efectos sistémicos (hipotermia).

**FISIOPATOLOGIA.** Entre las células o en su interior se pueden formar cristales de hielo, que interfieren en la bomba de sodio y dan lugar a la ruptura de las membranas celulares. Además pueden producirse otras lesiones derivadas de la acumulación de hematíes o plaquetas, que causan microembolias o trombosis. Es posible que la sangre de la zona afectada se desvíe por respuestas vasculonerviosas secundarias a la lesión por frío, lo que aumenta la lesión de la parte afectada y mejora la perfusión de otros tejidos. El espectro de las lesiones producidas es variable, desde leve a grave, y refleja los trastornos estructurales y funcionales que experimentan los vasos sanguíneos de pequeño calibre, los nervios y la piel.

**ETIOLOGÍA.** En general, el calor corporal puede perderse por conducción (ropa mojada, contacto con metales u objetos sólidos conductores), por convección (viento frío) por evaporación y por irradiación. La susceptibilidad a la lesión por frío puede aumentar a causa de la deshidratación, el alcohol o fármacos, el consumo de tóxicos, el deterioro del nivel de conciencia, el agotamiento físico, el hambre, la anemia, el déficit circulatorio por enfermedades cardiovasculares y sepsis, así como en personas muy jóvenes o de edad avanzada.

La hipotermia aparece cuando el organismo no puede mantener por más tiempo la temperatura normal mediante mecanismos fisiológicos como la vasoconstricción, los escalofríos, la contracción muscular y la termogénesis sin escalofríos. Cuando cesan los escalofríos, el cuerpo es incapaz de calentarse por sí mismo y cuando la temperatura central desciende por debajo de 35 °C aparece el síndrome de hipotermia. El vien-

to frío, la ropa mojada o insuficiente y otros factores aumentan la lesión local y pueden causar una hipotermia peligrosa, incluso en presencia de una temperatura ambiente no inferior a 17-20 °C.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

**CONGELACIÓN MÍNIMA.** Este trastorno produce zonas pálidas y frías en la cara, las orejas o las extremidades. En las siguientes 24-72 horas pueden formarse ampollas y producirse descamación que, en ocasiones, deja un ligero aumento de la sensibilidad al frío que dura unos días o semanas. El tratamiento consiste en calentar la zona con una mano caliente o un objeto templado antes de que la lesión llegue a la fase en la que aparecen pinchazos o dolor y antes de que se produzca entumecimiento.

**PIE DE INMERSIÓN (PIE DE TRICHERA).** El pie de inmersión se produce en épocas frías cuando los pies permanecen en botas húmedas o mojadas sin ventilación. Los pies se vuelven fríos, entumecidos, pálidos, edematosos y húmedos. Es probable que se produzcan maceración e infección, y también es frecuente que existan trastornos vegetativos prolongados. Estos últimos causan una intensa sudoración, dolor e hipersensibilidad a los cambios de temperatura que pueden persistir durante años. El tratamiento es en gran medida preventivo y consiste en el uso de calzado que se ajuste de modo adecuado, aislante, impermeable y que no oprima. Una vez que la lesión se ha producido, los pacientes deben elegir ropas y calzado más apropiados, secos y cómodos. Las alteraciones de la integridad cutánea se tratan manteniendo la zona afectada seca y bien ventilada, y previniendo o tratando la infección. Para controlar los síntomas vegetativos, sólo se pueden aplicar medidas de soporte.

**CONGELACIÓN.** Con la congelación, los pinchazos y el dolor cutáneo iniciales empeoran hasta originar zonas frías, blancas, duras, insensibles y entumecidas. Cuando la zona afectada se calienta, presenta manchas y prurito, y a menudo enrojece, se inflama y duele. La lesión puede evolucionar hacia la completa normalidad o hacia el daño tisular extenso, incluso hasta la gangrena, si no se instaura el tratamiento oportuno.

El tratamiento consiste en el calentamiento de la zona dañada. Es importante no causar nuevas lesiones al frotar la zona con nieve o hielo; inicialmente se puede intentar un calentamiento suave semejante al indicado en las congelaciones mínimas. También puede calentarse la zona con una mano templada o colocándola en el abdomen o la axila mientras se traslada al paciente a un centro donde pueda realizarse un calentamiento más rápido con un baño de agua caliente, si es posible. Si la piel se vuelve dolorosa e insensible, la administración de agentes antiinflamatorios es útil, y es necesario un analgésico. Es muy probable que los ciclos de congelación y descongelación sucesivos causen una lesión tisular permanente y es posible que se deba retrasar el calentamiento definitivo y aplicar sólo remedios suaves si es necesario que el paciente camine sobre los pies lesionados hasta llegar al lugar donde se pueda realizar un tratamiento definitivo. En el hospital se debe sumergir la zona afectada en agua caliente (alrededor de 42 °C), con cuidado de no quemar el área insensible. Puede ser útil emplear agentes vasodilatadores, como prazosina y fenoxibenzamina. Se ha demostrado que los anticoagulantes (heparina, dextrano) producen resultados equívocos, al igual que la simpatectomía química y quirúrgica. El oxígeno es útil sólo en las grandes lesiones. Las medidas que tienen mejores resultados son los cuidados locales meticulosos, la profilaxis de la infección y el mantenimiento de la zona recalentada seca, descubierta y en ambiente estéril. La recuperación puede ser completa y está justificada la observación prolongada con tratamiento conservador antes de plantearse cualquier extirpación o amputación de tejidos. Es preciso administrar analgesia y mantener un estado nutricional adecuado durante el período de espera prolongado.

**HIPOTERMIA.** La hipotermia puede observarse en los deportes de invierno cuando una lesión, el equipamiento insuficiente o el agotamiento disminuyen la intensidad del ejercicio físico, sobre todo si no se presta suficiente atención al viento frío. Las inmersiones en agua helada y el viento húmedo y frío producen hipotermia con rapidez. A medida que la temperatura corporal central desciende, poco a poco aparecen de modo insidioso letargo extremo, fatiga, descoordinación y apatía, seguidos de confusión mental, torpeza de movimientos, irritabilidad, alucinaciones

y, por último, bradicardia. En el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta diversas enfermedades como cardiopatías, diabetes mellitus, hipoglucemia, sepsis, intoxicación por betabloqueantes, y sobredosis de drogas. El descenso de la temperatura rectal por debajo de 34 °C es el dato diagnóstico más útil. La hipotermia asociada con ahogamiento se analiza en el capítulo 73.

En estos casos la prioridad es la prevención. Es de suma importancia para quienes practican deportes de invierno llevar varias capas de ropa de abrigo, guantes y calcetines con botas aislantes, pero que no impidan la circulación, además de una prenda de abrigo para la cabeza. También es importante protegerse de forma adecuada del agua y del viento. El 30% de las pérdidas de calor se produce por la cabeza. Durante el ejercicio es importante el aporte de líquido y comida abundantes. Quienes realizan deporte deben vigilar la aparición de entumecimiento o frialdad en cualquier parte del cuerpo, sobre todo en la nariz, las orejas y las extremidades, deben disponer de métodos para generar calor local y ser conscientes de que han de buscar un refugio si detectan síntomas de una lesión local por frío. La aplicación de vaselina en la nariz y en las orejas puede proporcionar algún grado de protección frente a la congelación.

El tratamiento en el lugar del suceso tiene como objetivo prevenir nuevas pérdidas de calor y transportar al paciente de modo precoz a un refugio adecuado. Se debe proporcionar ropa seca lo antes posible y el traslado debe realizarse siempre que el paciente tenga pulso. Si no se detecta pulso en la evaluación inicial, está indicada la reanimación cardiopulmonar (v. caps. 61 y 66; fig. 75-1). Durante el traslado, se deben evitar los movimientos bruscos, ya que pueden causar arritmias ventriculares. Durante la hipotermia suele ser difícil obtener un ritmo sinusal normal.

Si el paciente está consciente, hay que estimular el ejercicio muscular suave y administrar una bebida caliente; si está inconsciente debe iniciarse el calentamiento de inmediato con mantas y un saco de dormir y a menudo acurrucarse junto a un compañero que mantenga el calor para aumentar la eficacia del calentamiento. Al llegar a un centro donde se pueda proporcionar un tratamiento definitivo, mientras se prepara un baño caliente a 45-48 °C de temperatura, el paciente debe calentarse mediante inhalación de aire u oxígeno húmedo y caliente o con edredones calientes o mantas térmicas. Es necesario vigilar los parámetros bioquímicos en suero y el electrocardiograma hasta que la temperatura central supere los 35 °C y pueda estabilizarse. En las primeras fases del período de calentamiento y reanimación es necesario controlar los líquidos, el pH, la presión arterial y el oxígeno. En la hipotermia grave puede haber una combinación de acidosis metabólica y respiratoria. La hipotermia puede elevar falsamente el pH; no obstante, la mayoría de los expertos recomienda calentar la muestra de gases arteriales hasta 37 °C antes de analizarla y considerar los resultados como en un paciente normotermo. En los pacientes con alteraciones intensas deben plantearse otras medidas de calentamiento, como la irrigación del estómago y el colon con suero salino templado o la diálisis peritoneal, aunque se desconoce la eficacia de estas medidas en el tratamiento de la hipotermia. En la hipotermia profunda accidental (temperatura central de 28 °C) con parada cardiocirculatoria, el recalentamiento con circulación extracorpórea puede salvar la vida de los pacientes jóvenes previamente sanos.

**SABAÑONES (ERITEMA PERNIO).** El sabañón (eritema pernio) es una forma de lesión por frío que se caracteriza por la presencia de lesiones eritematosas, vesiculosas o ulcerativas. Se supone que las lesiones tienen un origen vascular o por vasoconstricción. A menudo son pruriginosas y pueden resultar dolorosas y producir inflamación y costras. Son más frecuentes en las orejas, las puntas de los dedos de las manos y los pies, y en las zonas expuestas de las piernas. Las lesiones duran 1-2 semanas, pero pueden persistir más tiempo. El tratamiento consiste en profilaxis: evitar la exposición prolongada al frío y proteger las áreas potencialmente susceptibles con gorros, guantes y calcetines. La prazosina y la fenoxibenzamina pueden ayudar a mejorar la circulación si se trata de un problema recurrente. Cuando hay prurito significativo pueden ser de utilidad las preparaciones con corticoides para uso local.

**NECROSIS GRASA (PANICULITIS) INDUCIDA POR FRÍO.** Esta lesión frecuente, por lo general benigna, aparece por exposición al aire frío, la nieve o el hielo y se manifiesta en superficies expuestas (o con menos frecuencia en zonas cubiertas) en forma de lesiones maculoeritematosas (en algunos casos violáceas o azuladas), papulosas o nodulares. El trata-



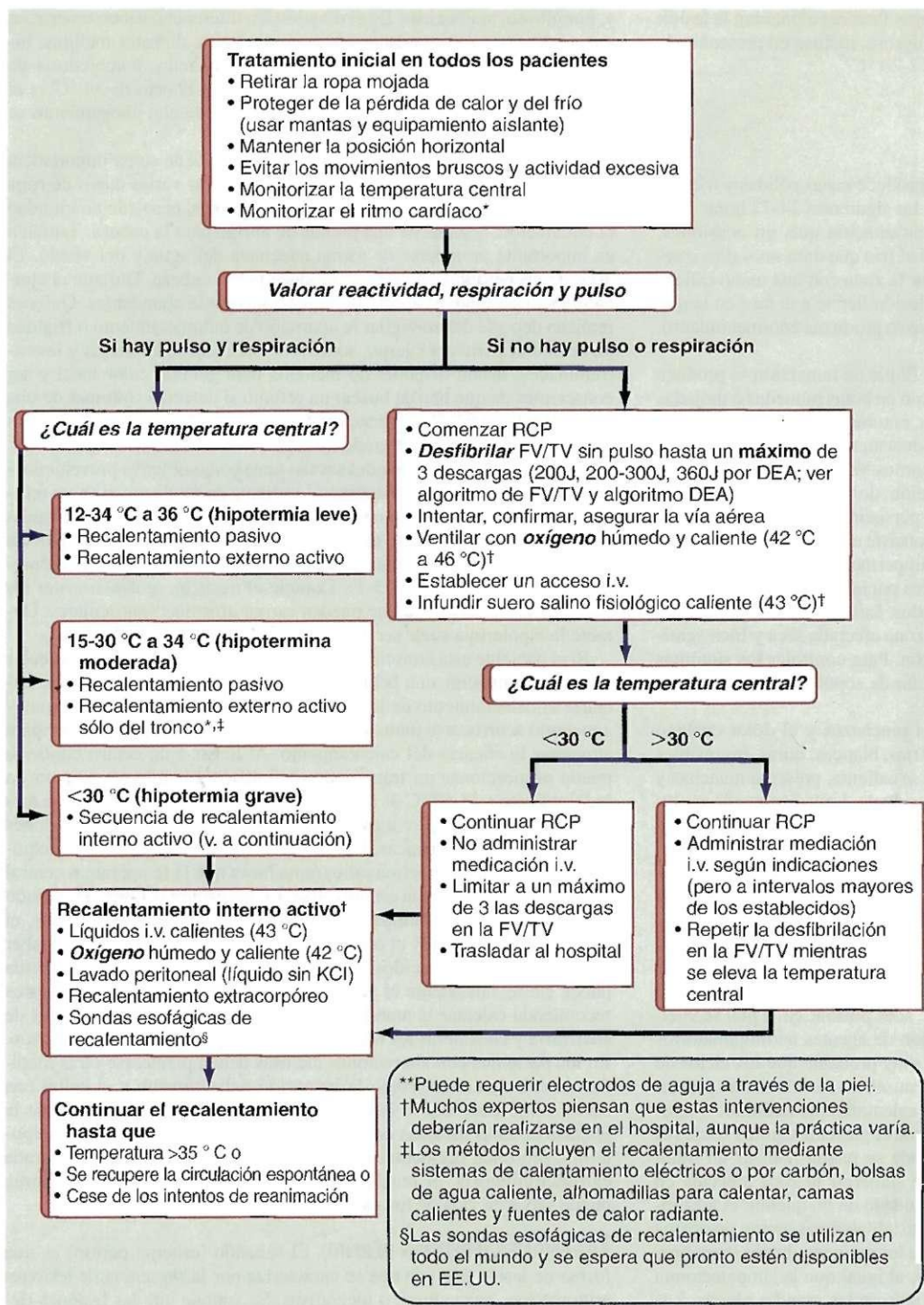


Figura 75-1. Algoritmo para el tratamiento de la hipotermia. FV, Fibrilación ventricular; TV, taciocardia ventricular (De American Heart Association: ECC guidelines. Part 8: Advanced challenges in resuscitation. Section 3: Special challenges in ECC. *Circulation* 2002; 102: 1.229.)

miento consiste en la administración de antiinflamatorios no esteroideos. Las lesiones pueden durar entre 10 días y 3 semanas (v. cap. 659).

- Britt LD, Dascombe WFI, Rodriguez A: New horizons in management of hypothermia and frostbite injury. *Surg Clin North Am* 1991;71:345-370.
- Cold injury. Berkow R (editor): *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy* 16th edition. Rahway, NJ, Merck, Sharp, & Dohme, 1992.
- Shephard RJ: Metabolic adaptations to exercise in the cold: An update. *Sports Med* 1993;16:266-289.
- Walpoth BH, Walpoth-Aslan BN, Mattle FIP, et al: Outcome of survivors of accidental deep hypothermia and circulatory arrest treated with extracorporeal blood warming. *N Engl J Med* 1997;337:1500-1505.

## Capítulo 76 ■ Anestesia y cuidados perioperatorios

### Randall C. Wetzel

El período perioperatorio es un momento de gran riesgo para los lactantes y los niños. Se utilizan fármacos potentes para mitigar las respuestas fisiológicas a lo que, de otro modo, sería un traumatismo potencialmente letal (cirugía). La anestesia es necesaria por motivos humanitarios, pero además, la aplicación adecuada de los principios de la anestesia disminuye la tasa de mortalidad causada por la cirugía y los procedimientos dolorosos y mejora la capacidad del niño para sobrevivir a la ex-



**TABLA 76-3. Enfermedades pediátricas específicas y sus implicaciones anestésicas**

| ENFERMEDAD                               | IMPLICACIONES   |
|--|---|
| <b>APARATO RESPIRATORIO</b>              |   |
| Asma                                     | Broncoespasmo intraoperatorio potencialmente grave<br>Neumotórax o atelectasias<br>Es imprescindible un tratamiento médico preoperatorio óptimo; puede ser necesario administrar esteroides   |
| Vía respiratoria difícil                 | Puede requerir equipamiento y personal especializado<br>Debe prevenirse en niños con características dismórficas u obstrucción aguda de la vía respiratoria como sucede en la epiglotitis o laringotraqueobronquitis o por la presencia de un cuerpo extraño en la vía respiratoria<br>Los pacientes con síndrome de Down pueden requerir una valoración de la articulación atantooccipital   |
| Displasia broncopulmonar                 | Los pacientes con enfermedades por depósito pueden tener un riesgo elevado<br>Barotrauma por ventilación con presión positiva   |
| Fibrosis quística                        | Toxicidad por oxígeno, riesgo de neumotórax<br>Reactividad de la vía respiratoria, broncorrea<br>Riesgo de neumotórax, hemorragia pulmonar<br>Atelectasias  |
| Apnea del sueño                          | Valoración de cor pulmonale<br>Se debe descartar la hipertensión pulmonar y el cor pulmonale<br>Requiere una cuidadosa observación posquirúrgica para detectar obstrucción  |
| <b>CARDÍACA</b>                          |   |
|  | Se necesita profilaxis antibiótica de la endocarditis bacteriana<br>Uso de filtros de aire; purga cuidadosa del aire de los equipos intravenosos<br>Necesidad de conocer los efectos de los distintos anestésicos sobre la hemodinámica de lesiones concretas<br>Optimización de la precarga y evitación de estados de hiperviscosidad en pacientes cianóticos<br>Posible necesidad de evaluación preoperatoria de la función miocárdica y la resistencia vascular pulmonar<br>Proporcionar información acerca de la función del marcapasos y de la función del dispositivo ventricular |
| <b>HEMATOLÓGICA</b>                      |   |
| Drepanocitosis                           | Posible necesidad de transfusión simple o exanguinotransfusión según el valor de la hemoglobina y el porcentaje de hemoglobina S<br>Importancia de evitar la acidosis, la hipoxemia, la hipotermia, la deshidratación y los estados de hiperviscosidad  |
| Oncología                                | Evaluación pulmonar en pacientes que han recibido bleomicina, bis-cloroetil-nitrosourea, cloroetil-ciclohexil-nitrosourea, metotrexato o radiación en el tórax<br>Evitar una concentración elevada de oxígeno<br>Evaluación cardíaca de pacientes que han recibido antraciclinas; riesgo de depresión miocárdica grave con fármacos volátiles<br>Posibilidad de coagulopatía  |
| <b>REUMATOLÓGICA</b>                     |   |
|  | Movilidad limitada de la articulación temporomandibular, columna cervical, cartílagos aritenoides<br>Exige una evaluación preoperatoria cuidadosa<br>Puede existir una vía respiratoria difícil   |
| <b>GASTROINTESTINAL</b>                  |   |
| Esofágica, gástrica<br>Hepática          | Posibilidad de reflujo y aspiración<br>Mortalidad y morbilidad globales elevadas en pacientes con disfunción hepática<br>Alteración del metabolismo de algunos fármacos<br>Posibilidad de coagulopatía  |
| <b>RENAL</b>                             |   |
|  | Alteración del estado electrolítico y acidobásico<br>Alteración de la eliminación de algunos fármacos<br>Necesidad de diálisis preoperatoria en casos concretos<br>La succinilcolina se utiliza con mucha precaución y sólo cuando se haya demostrado recientemente que los niveles séricos de potasio son normales   |
| <b>NEUROLÓGICA</b>                       |   |
| Trastorno convulsivo                     | Evitar administrar anestésicos que pueden disminuir el umbral<br>Asegurar un control preoperatorio óptimo<br>Niveles preoperatorios de antiepilépticos  |
| Aumento de la presión intracraneal       | Evitar agentes que incrementen el flujo sanguíneo cerebral<br>Evitar la hipercapnia   |
| Enfermedad neuromuscular                 | Evitar los relajantes despolarizantes; riesgo de hiperpotasemia<br>Puede tener riesgo de hipertermia maligna  |
| Retraso en el desarrollo<br>Psiquiátrica | El paciente puede no colaborar en la inducción<br>Los inhibidores de las monoaminooxidasas (o la cocaína) pueden interactuar con la meperidina y causar hipertermia y convulsiones<br>Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden inducir o inhibir varias enzimas hepáticas, lo que puede alterar la eliminación del fármaco anestésico<br>Las sustancias de abuso ilegales pueden tener efectos adversos sobre la homeostasis cardiopulmonar y potenciar la acción de los anestésicos   |
| <b>ENDOCRINA</b>                         |   |
| Diabetes                                 | El mayor riesgo es no detectar la hipoglucemia intraoperatoria; si se administra insulina, hay que vigilar el nivel de glucemia durante la operación; debe ajustarse el aporte de glucosa e insulina a la situación de ayuno y al estrés quirúrgico   |
| <b>DERMATOLÓGICA</b>                     |   |
| Quemaduras                               | Vía respiratoria difícil<br>Riesgo de rabdomiólisis e hiperpotasemia por la succinilcolina<br>Desplazamiento de líquidos<br>Hemorragia<br>Coagulopatía  |
| <b>INMUNOLÓGICA</b>                      |   |
|  | Los fármacos retrovirales pueden inhibir el aclaramiento de benzodiazepinas<br>La inmunodeficiencia exige prácticas cuidadosas de control de la infección<br>Puede ser necesario administrar hemoderivados libres de citomegalovirus, irradiación o filtración de leucocitos  |
| <b>METABÓLICA</b>                        |   |
|  | Valoración cuidadosa de la homeostasia de la glucosa en lactantes   |

**TABLA 76-3. Enfermedades pediátricas específicas y sus implicaciones anestésicas**

| ENFERMEDAD                         | IMPLICACIONES   |
|------------------------------------|---|
| <b>APARATO RESPIRATORIO</b>        |   |
| Asma                               | Broncoespasmo intraoperatorio potencialmente grave<br>Neumotorax o atelectases<br>Es imprescindible un tratamiento médico preoperatorio óptimo; puede ser necesario administrar esteroides<br>Puede requerir equipamiento y personal especializado  |
| Vía respiratoria difícil           | Debe prevenirse en niños con características dismórficas u obstrucción aguda de la vía respiratoria como sucede en la epiglotitis o laringotraqueobronquitis o por la presencia de un cuerpo extraño en la vía respiratoria<br>Los pacientes con síndrome de Down pueden requerir una valoración de la articulación atlantooccipital<br>Los pacientes con enfermedades por depósito pueden tener un riesgo elevado  |
| Displasia broncopulmonar           | Barotrauma por ventilación con presión positiva<br>Toxicidad por oxígeno, riesgo de neumotorax  |
| fibrosis quisto                    | Reactividad de la vía respiratoria, broncorrea<br>Riesgo de neumotorax, hemorragia pulmonar<br>Atelectases  |
| Apnea del sueño                    | Valoración de cor pulmonale<br>Se debe descartar la hipertensión pulmonar y el cor pulmonale<br>Requiere una cuidadosa observación posquirúrgica para detectar obstrucción  |
| <b>CARDÍACA</b>                    |   |
|                                    | Se necesita profilaxis antibiótica de la endocarditis bacteriana<br>Uso de filtros de aire; purga cuidadosa del aire de los equipos intravenosos<br>Necesidad de conocer los efectos de los distintos anestésicos sobre la hemodinámica de lesiones concretas<br>Optimización de la precarga y evitación de estados de hiperviscosidad en pacientes clonóticos<br>Posible necesidad de evaluación preoperatoria de la función miocárdica y la resistencia vascular pulmonar<br>Proporcionar información acerca de la función del marcapasos y de la función del dispositivo ventricular |
| <b>HEMATOLÓGICA</b>                |   |
| Drepanocitosis                     | Posible necesidad de transfusión simple o exanguinotransfusión según el valor de la hemoglobina y el porcentaje de hemoglobina S<br>Importancia de evitar la acidosis, la hipoxemia, la hipotermia, la deshidratación y los estados de hiperviscosidad  |
| Oncología                          | Evaluación pulmonar en pacientes que han recibido bleomicina, 6/5-cloroetil-nitrosourea, cloroetil-ciclohexil-nitrosourea, metotrexato o radiación en el tórax<br>Evitar una concentración elevada de oxígeno<br>Evaluación cardíaca de pacientes que han recibido antraciclinas; riesgo de depresión miocárdica grave con fármacos volátiles<br>Posibilidad de coagulopatía  |
| <b>REUMATOLOGO</b>                 |   |
|                                    | Movilidad limitada de la articulación temporomandibular, columna cervical, cartilagos aritenoides<br>Exige una evaluación preoperatoria cuidadosa<br>Puede existir una vía respiratoria difícil   |
| <b>GASTROINTESTINAL</b>            |   |
| Esofágica, gástrica<br>Hepática    | Posibilidad de reflujo y aspiración<br>Mortalidad y morbilidad globales elevadas en pacientes con disfunción hepático<br>Alteración del metabolismo de algunos fármacos<br>Posibilidad de coagulopatía  |
| <b>RENAL</b>                       |   |
|                                    | Alteración del estado electrolítico y acidobásico<br>Alteración de la eliminación de algunos fármacos<br>Necesidad de diálisis preoperatoria en casos concretos<br>La succinilcolina se utiliza con mucha precaución y sólo cuando se haya demostrado recientemente que los niveles séricos de potasio son normales   |
| <b>NEUROLOGICA</b>                 |   |
| Trastorno convulsivo               | Evitar administrar anestésicos que pueden disminuir el umbral<br>Asegurar un control preoperatorio óptimo<br>Niveles preoperatorios de antiepilépticos  |
| Aumento de la presión intracraneal | Evitar agentes que incrementen el flujo sanguíneo cerebral<br>Evitar la hipercapnia   |
| Enfermedad neuromuscular           | Evitar los relajantes despolarizantes; riesgo de hiperpotasemia<br>Puede tener riesgo de hipertermia maligna  |
| Retraso en el desarrollo           | El paciente puede no colaborar en la inducción  |
| Psiquiátrica                       | Los inhibidores de las monoaminoxidasas (o la cocaína) pueden interactuar con la meperidina y causar hipertermia y convulsiones<br>Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden inducir o inhibir varias enzimas hepáticas, lo que puede alterar la eliminación del fármaco anestésico<br>Las sustancias de abuso ilegales pueden tener efectos adversos sobre la homeostasis cardiorrespiratoria y potenciar la acción de los anestésicos   |
| <b>ENDOCRINA</b>                   |   |
| Diabetes                           | El mayor riesgo es no detectar la hipoglucemia intraoperatoria; si se administra insulina, hay que vigilar el nivel de glucemia durante la operación; debe ajustarse el aporte de glucosa e insulina a la situación de ayuno y al estrés quirúrgico   |
| <b>DERMATOLÓGICA</b>               |   |
| Quemaduras                         | Vía respiratoria difícil<br>Riesgo de rabdomiólisis e hiperpotasemia por la succinilcolina<br>Desplazamiento de líquidos<br>Hemorragia<br>Coagulopatía  |
| <b>INMUNOLOGICA</b>                |   |
|                                    | Los fármacos retrovirales pueden inhibir el aclaramiento de benzodiazepinas<br>La inmunodeficiencia exige prácticas cuidadosas de control de la infección   |
| <b>METABOLICA</b>                  |   |
|                                    | Puede ser necesario administrar hemoderivados libres de citomegalovirus, irradiación o filtración de leucocitos<br>Valoración cuidadosa de la homeostasia de la glucosa en lactantes  |



**TABLA 76-4.** Definiciones de cuidado anestésico

|  |
|--|
| <b>Cuidado anestésico monitorizado:</b> es un servicio específico de anestesia en el que al anestesta se le pide participar en la atención a un paciente que va a ser sometido a un procedimiento diagnóstico o terapéutico  |
| <b>El cuidado anestésico monitorizado</b> incluye todos los aspectos del cuidado anestésico: una consulta previa al procedimiento, atención durante el procedimiento y tratamiento anestésico posterior  |
| <b>Durante el cuidado anestésico monitorizado</b> , el anestesta o un miembro de su equipo proporciona diversos servicios específicos, entre los que se incluyen todos o alguno de los siguientes, aunque no se limita a ellos:  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorización de las constantes vitales, mantenimiento de la vía respiratoria del paciente y evaluación continua de las funciones vitales</li> <li>• Diagnóstico y tratamiento de los problemas clínicos que aparecen durante el procedimiento</li> <li>• Administración de sedantes, analgésicos, hipnóticos, agentes anestésicos u otras medicaciones según se necesite para asegurar la seguridad y la comodidad del paciente</li> <li>• Prestación de otros servicios médicos según se necesite para conseguir la terminación segura del procedimiento</li> <li>• Los cuidados anestésicos también incluyen la administración de medicamentos con los que es probable la pérdida de los reflejos protectores normales o la pérdida de la conciencia</li> </ul> |
| <b>El cuidado anestésico monitorizado</b> hace referencia a las situaciones clínicas en las que el paciente mantiene su capacidad de proteger la vía respiratoria durante la mayor parte del procedimiento   |
| <b>Si el paciente se mantiene inconsciente durante un período prolongado de tiempo y/o pierde los reflejos protectores normales</b> , se considerará una anestesia general   |
| <b>Sedación suave:</b> la administración de ansiolíticos y/o analgésicos que alteran la conciencia pero no los reflejos protectores normales (reflejos de la tos, nauseoso, deglución y hemodinámicos)   |
| <b>Sedación profunda:</b> sedación que disminuye la conciencia y los reflejos protectores normales o representa un riesgo significativo de abolición de los reflejos protectores normales (reflejos de la tos, nauseoso, deglución y hemodinámicos)  |
| <b>Anestesia general:</b> administración de hipnosis, sedación y analgesia que tiene como consecuencia la pérdida de los reflejos protectores normales   |
| <b>Anestesia regional:</b> inducción de bloqueo nervioso (central, neuroaxial, epidural o espinal; o bloqueo nervioso periférico, p. ej., bloqueo del nervio digital o del plexo braquial), que proporciona analgesia y se asocia con bloqueo motor regional. La conciencia no se obtiene por la anestesia regional. Se requiere experiencia. Con frecuencia, en niños, también es necesario el uso de ansiolíticos y sedación para que esta técnica tenga éxito. La anestesia regional (p. ej., bloqueo epidural caudal) se usa para complementar la general y proporcionar analgesia posquirúrgica   |
| <b>Anestesia local:</b> provisión de analgesia mediante la infiltración local de un agente anestésico adecuado. No es necesaria la presencia del anestesta, aunque un anestesta puede proporcionar los servicios de anestesia local  |
| <b>Sin anestesta:</b> no hay un anestesta relacionado de ninguna manera con los cuidados del niño  |

ciones quirúrgicas seguras y adecuadas, y para proporcionar las condiciones ideales para la cirugía avanzada y metódica. La acinesia se consigue mediante el uso de relajantes musculares (v. tabla 76-5) que facilitan el manejo respiratorio en el período perioperatorio y en los pacientes en estado crítico. Hay que tener en cuenta que la ausencia de movimiento no significa ni ausencia de dolor ni presencia de amnesia. Por otra parte, siempre que se usan agentes bloqueantes neuromusculares, hay que proporcionar analgesia y sedación.

**SOPORTE FISIOLÓGICO.** La necesidad de anestesia incrementa la necesidad de vigilancia y soporte de la integridad fisiológica y la homeostasis. La sedación y la anestesia tienen consecuencias fisiológicas significativas potencialmente letales (v. tablas 76-4 y 76-5). El mantenimiento de una adecuada función cardiorrespiratoria, el manejo de líquidos, el control electrolítico, la lermorreulación y la preocupación por todos los aspectos relacionados con la salud del niño son fundamentales durante la anestesia.

**VIGILANCIA.** Es obligada una atención crítica y constante por parte de los médicos que conocen las necesidades de la intervención quirúrgica, así como los cambios en el estado fisiológico y sus implicaciones con el fin de proporcionar una atención perioperatoria a todos los niños. La atención cuidadosa de la situación preoperatoria del niño es necesaria para reducir al mínimo el riesgo del tratamiento perioperatorio (v. tablas 76-3 y 76-4).

## INDUCCIÓN DE LA ANESTESIA GENERAL

El objetivo de la inducción de la anestesia general es conseguir una anestesia quirúrgica rápida mediante el uso de agentes inductores por vía intravenosa o, más habitual en niños, inhalatoria. En los niños que son demasiado pequeños como para permitir el establecimiento de un acceso vascular, es habitual inducir la anestesia mediante inhalación de anestésicos volátiles. En el quirófano, el niño suele estar acompañado por sus padres y situado en la mesa de operaciones. Antes de la inducción, se suele monitorizar al niño con pulsioxímetro, electrodos de electrocardiograma (ECG) y, con frecuencia, con manguito de presión. A continuación, se le adapta con cuidado la mascarilla con un flujo de gas elevado (5-7 l/min de oxígeno), mezclado habitualmente con óxido nítrico (N<sub>2</sub>O). La inhalación de esta mezcla durante 60-90 segundos induce un estado de euforia. En este momento, las respuestas de la vía respiratoria a los anestésicos inhalados se encuentran mitigadas y se puede introducir sevoflurano o halotano en la mezcla gaseosa inhalada, lo que lleva a la inconsciencia en 30-60 segundos mientras el niño sigue respirando de forma espontánea.

El niño está ahora «dormido» y se puede pedir a los padres que salgan del quirófano. Después, se empieza a canalizar una vía intravenosa y a realizar la monitorización intraoperatoria completa. La anestesia quirúrgica puede mantenerse mediante la ventilación espontánea con una mascarilla; esto es seguro cuando la vía respiratoria está protegida y es permeable, el estómago está vacío y el niño es mayor de 6 meses. Los procedimientos que duran más de 1 hora no suelen realizarse con anestesia inhalada por mascarilla. Si no se cumplen estas condiciones o si el cirujano necesita abordar la vía respiratoria o si se requiere parálisis muscular, es necesario asegurarla mediante intubación endotraqueal. Aunque puede realizarse bajo anestesia inhalada profunda con depresión respiratoria y disminución de los reflejos de la tos y nauseoso, la profundidad de la anestesia requerida para anular los reflejos de la vía respiratoria está muy cercana al punto en el que se induce inestabilidad hemodinámica. Después de la inducción de la anestesia, se asegura el acceso intravenoso y se anestesia más profundamente con agentes intravenosos. La relajación muscular con relajantes musculares no despolarizantes intravenosos se induce para facilitar la intubación endotraqueal. Rara vez se utiliza succinilcolina. Después de inducir la parálisis, se puede llevar a cabo la laringoscopia directa y la intubación. La colocación endotraqueal correcta del tubo se confirma mediante laringoscopia directa, medición del C<sub>0</sub>, teleespiratorio, el empañamiento del tubo, la fibrobroncoscopia, la presencia de murmullo vesicular bilateral simétrico durante la ventilación con presión positiva y la radiografía de tórax en caso necesario.

Después de la intubación endotraqueal, se puede permitir la ventilación espontánea si no se han utilizado relajantes musculares o su efecto ya se ha pasado; sin embargo, lo habitual es usar la ventilación mecánica controlada. Cuando el niño está anestesiado del todo, en una posición adecuada para la cirugía, hemodinámicamente estable y se ha conseguido una anestesia de mantenimiento, puede comenzar la cirugía.

**ANESTÉSICOS INHALADOS.** La anestesia general puede inducirse y mantenerse por vía inhalatoria o intravenosa. Entre los anestésicos inhalados se incluyen halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano y desflurano. El halotano es el agente anestésico inhalado pediátrico prototipo, pero su uso ha descendido desde la disponibilidad del isoflurano y el sevoflurano. El enflurano rara vez se utiliza en pediatría.

La concentración alveolar mínima (CAM) de un anestésico inhalado es la concentración alveolar que proporciona una anestesia lo bastante profunda para realizar la cirugía en el 50% de los pacientes. Para los agentes inhalatorios potentes, la concentración alveolar de anestésico refleja la concentración arterial de anestésico en la sangre que riega el cerebro. Así pues, el nivel de CAM es un indicador de la potencia anestésica y es análogo a la DE<sub>50</sub> de un fármaco. La CAM depende de la edad, es menor en prematuros que en neonatos a término, y disminuye de forma progresiva desde la infancia hasta la preadolescencia. En la adolescencia, la CAM aumenta de nuevo, para descender después. Los agentes anestésicos inhalados son poco solubles en sangre, pero se equilibran rápidamente entre el gas alveolar y la sangre. Cuanto menos soluble es un anestésico en la sangre (bajo coeficiente de reparto del gas en sangre), más rápidas son la inducción y la recuperación de la anestesia inhalada. El sevoflurano (0,69) y el desflurano (0,42) tienen coeficientes más ba-

TABLA 76-5. Algunos fármacos utilizados en anestesia

| FÁRMACO   | USO E IMPLICACIONES  |
|---|--|
| <b>RELAJANTES MUSCULARES</b><br>Succinilcolina                          | Utilizados para facilitar la intubación endotraqueal y mantener la relajación muscular<br>Bloqueante neuromuscular despolarizante con propiedades de inicio y finalización de acción rápidos<br>Asociado con desarrollo de hipertermia maligna en pacientes predispuestos<br>Se degrada por la acción de la colinesterasa plasmática, que puede ser deficitaria en algunos individuos, lo que da lugar a un efecto prolongado<br>La aparición de fasciculaciones puede asociarse con un aumento inmediato de las presiones intracraneal e intraocular, así como con dolor muscular posquirúrgico   |
| Pancuronio, vecuronio, <i>cis</i> -atracurio<br>D-tubocurarina (curare) | Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes<br>Inicio más lento que la succinilcolina, pero acción más prolongada<br>El pancuronio es vagolítico, lo que puede ser beneficioso en los neonatos, que tienen un tono vagal elevado<br>El vecuronio y el rocuronio se metabolizan en el hígado y se excretan por la bilis<br>El <i>e/s</i> -atracurio se metaboliza por la acción de la colinesterasa plasmática y, por tanto, puede resultar beneficioso en pacientes con enfermedad hepática o renal; el curare libera histamina y es de acción prolongada   |
| <b>HIPNÓTICOS</b><br>Tiopental  | Utilizados para inducir un estado de inconsciencia<br>Hipnótico de acción rápida, pero no es analgésico<br>La desaparición de su acción se debe a su redistribución, no a su metabolismo<br>Puede producir hipotensión debido a sus efectos depresores miocárdicos y por vasodilatación<br>Produce depresión respiratoria<br>Libera histamina y puede asociarse con broncoespasmo en individuos susceptibles<br>Aumenta el umbral convulsivo   |
| Ketamina  | Hipnótico analgésico y anestésico<br>Causa sialorrea y debe administrarse con un antisialogogo como la atropina o el glucopirrolato<br>Puede asociarse con laringoespasmo<br>Causa liberación de catecolaminas endógenas, taquicardia y broncodilatación<br>Aumenta la presión intracraneal e intraocular<br>Disminuye el umbral convulsivo  |
| Etomidato   | Aporta estabilidad cardiovascular en la inducción sin aumentar la presión intracraneal<br>Puede inhibir la síntesis de corticoides   |
| Propofol  | Se asocia con mioclonia, posible dificultad para la ventilación asistida y dolor en el sitio de inyección<br>Hipnótico de acción rápida, amnésico pero no analgésico<br>Puede ocasionar hipotensión, al igual que el pentotal<br>Produce depresión respiratoria<br>Puede aumentar el umbral convulsivo<br>Es de gran utilidad en dosis ajustadas para la sedación y utilizado con anestésicos locales y opiáceos de acción corta para realizar procedimientos ambulatorios<br>Puede suprimir las náuseas   |
| <b>SEDANTES-ANSIOLÍTICOS</b><br>Benzodiazepinas                         | Puede producir sedación, ansiólisis o hipnosis, en función de la dosis<br>Puede producir amnesia anterógrada pero no retrógrada<br>Todas aumentan el umbral convulsivo, se metabolizan en el hígado y producen depresión respiratoria, especialmente cuando se administran con opiáceos<br>Con frecuencia se administran como medicación previa<br>El diazepam puede producir dolor en el lugar de inyección y tiene metabolitos activos<br>El midazolam puede administrarse por varias vías y tiene una semivida corta<br>El lorazepam no tiene metabolitos activos<br>La sedación que producen las benzodiazepinas se puede revertir con flumazenil, pero la depresión respiratoria puede no suprimirse de forma segura  |
| <b>ANALGÉSICOS-SEDANTES</b><br>Opiáceos                                 | Estándar de referencia para conseguir analgesia<br>Pueden producir depresión respiratoria<br>La morfina, y en menor medida la hidromorfona, pueden provocar liberación de histamina<br>Los opiáceos sintéticos fentanilo y sufentanilo, y el de acción corta alfentanil, pueden tener una mayor propensión a producir rigidez de la pared torácica cuando se administran de forma rápida o en dosis altas, y también se asocian con el desarrollo rápido de tolerancia; estos tres fármacos son de especial utilidad en la cirugía cardíaca debido a la estabilidad hemodinámica asociada con su utilización<br>El remifentanilo es un opiáceo sintético de acción ultracorta que se metaboliza por acción de la colinesterasa plasmática; puede ser especialmente beneficioso cuando se requiere sedación y analgesia profunda junto con la posibilidad de valorar a intervalos el estado neurológico |
| <b>AGENTES INHALADOS</b><br>Óxido nítrico                               | Causa amnesia y analgesia leve a concentraciones bajas<br>Peligro de mezcla hipóxica si la concentración de oxígeno no se vigila y no se establecen mecanismos de seguridad preventivos<br>«Anestésicos completos», inducen un estado de hipnosis, analgesia y amnesia<br>Todos son depresores miocárdicos y algunos son vasodilatadores<br>Pueden desencadenar hipertermia maligna en individuos predispuestos<br>El isoflurano y el enflurano son éteres fluorados e isómeros<br>El enflurano puede disminuir el umbral convulsivo   |
| Gases potentes  | El halotano ha sido el anestésico de referencia para el desarrollo de la inducción por inhalación de la anestesia en niños, pero el sevoflurano, un fármaco más reciente, también se tolera bien y tiene una cinética más rápida (inicio y terminación de acción) debido a su baja solubilidad en sangre<br>El sevoflurano es el que se usa con más frecuencia para la inducción por inhalación<br>Todos son broncodilatadores a concentraciones equipotentes<br>El isoflurano, el enflurano y sobre todo el desflurano se asocian con una incidencia de laringoespasmo mayor que la del halotano y el, sevofurano, cuando se utilizan para la inducción de la anestesia<br>El halotano puede asociarse con hepatitis aguda fulminante, aunque es muy raro en niños  |



**TABLA 76-5.** Algunos fármacos utilizados en anestesia

**FÁRMACO**

**RELAJANTES MUSCULARES**

Succinilcolina

Pancuronio, vecuronio, *cis-atracurio*,  
D-tubocurarina (curare)

**HIPNÓTICOS**

Tiopental

Ketamina

Etomidato

Propofol

**SEDANTES-ANSIOLÍTICOS**

Benzodiazepinas

**ANALGÉSICOS-SEDANTES**

Opiáceos

**AGENTES INHALADOS**

Óxido nítrico

Gases potentes

**USO E IMPLICACIONES**

Utilizados para facilitar la intubación endotraqueal y mantener la relajación muscular

Bloqueante neuromuscular despolarizante con propiedades de inicio y finalización de acción rápidos

Asociado con desarrollo de hipertermia maligna en pacientes predispuestos

Se degrada por la acción de la colinesterasa plasmática, que puede ser deficitaria en algunos individuos, lo que da lugar a un efecto prolongado  
La aparición de fasciculaciones puede asociarse con un aumento inmediato de las presiones intracraneal e intraocular, así como con **dolor** muscular posquirúrgico

Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes

Inicio más lento que la succinilcolina, pero acción más prolongada

El pancuronio es vagolítico, lo que puede ser beneficioso en los neonatos, que tienen un tono vagal elevado

El vecuronio y el rocuronio se metabolizan en el hígado y se excretan por la bilis

El *el-s-atracurio* se metaboliza por la acción de la colinesterasa plasmática y, por tanto, puede resultar beneficioso en pacientes con enfermedad hepática o renal; el curare libera histamina y es de acción prolongada

Utilizados para inducir un estado de inconsciencia

Hipnótico de acción rápida, pero no es analgésico

La desaparición de su acción se debe a su redistribución, no a su metabolismo

Puede producir hipotensión debido a sus efectos depresores miocárdicos y por vasodilatación

Produce depresión respiratoria

Libera histamina y puede asociarse con broncoespasmo en individuos susceptibles

Aumenta el umbral convulsivo

Hipnótico analgésico y anestésico

Causa sialorrea y debe administrarse con un antisialogogo como la atropina o el glucopirrolato

Puede asociarse con laringoespasmo

Causa liberación de catecolaminas endógenas, taquicardia y broncodilatación

Aumenta la presión intracraneal e intraocular

Disminuye el umbral convulsivo

Aporta estabilidad cardiovascular en la inducción sin aumentar la presión intracraneal

Puede inhibir la síntesis de corticoides

Se asocia con mioclonía, posible dificultad para la ventilación asistida y dolor en el sitio de inyección

Hipnótico de acción rápida, amnésico pero no analgésico

Puede ocasionar hipotensión, al igual que el pentotal

Produce depresión respiratoria

Puede aumentar el umbral convulsivo

Es de gran utilidad en dosis ajustadas para la sedación y utilizado con anestésicos locales y opiáceos de acción corta para realizar procedimientos ambulatorios

Puede suprimir las náuseas

Puede producir sedación, ansiólisis o hipnosis, en función de la dosis

Puede producir amnesia anterógrada pero no retrógrada

Todas aumentan el umbral convulsivo, se metabolizan en el hígado y producen depresión respiratoria, especialmente cuando se administran con opiáceos

Con frecuencia se administran como medicación previa

El diazepam puede producir dolor en el lugar de inyección y tiene metabolitos activos

El midazolam puede administrarse por varias vías y tiene una semivida corta

El lorazepam no tiene metabolitos activos

La sedación que producen las benzodiazepinas se puede revertir con flumazenil, pero la depresión respiratoria puede no suprimirse de forma segura

Estándar de referencia para conseguir analgesia

Pueden producir depresión respiratoria

La morfina, y en menor medida la hidromorfona, pueden provocar liberación de histamina

Los opiáceos sintéticos fentanilo y sufentanilo, y el de acción corta alfentanil, pueden tener una mayor propensión a producir rigidez de la pared torácica cuando se administran de forma rápida o en dosis altas, y también se asocian con el desarrollo rápido de tolerancia; estos tres fármacos son de especial utilidad en la cirugía cardíaca debido a la estabilidad hemodinámica asociada con su utilización

El remifentanilo es un opiáceo sintético de acción ultracorta que se metaboliza por acción de la colinesterasa plasmática; puede ser especialmente beneficioso cuando se requiere sedación y analgesia profunda junto con la posibilidad de valorar a intervalos el estado neurológico

Causa amnesia y analgesia leve a concentraciones bajas

Peligro de mezcla hipóxica si la concentración de oxígeno no se vigila y no se establecen mecanismos de seguridad preventivos

«Anestésicos completos», inducen un estado de hipnosis, analgesia y amnesia

Todos son depresores miocárdicos y algunos son vasodilatadores

Pueden desencadenar hipertermia maligna en individuos predispuestos

El *isoflurano* y el *enflurano* son éteres fluorados e isómeros

El *enflurano* puede disminuir el umbral convulsivo

El *halotano* ha sido el anestésico de referencia para el desarrollo de la inducción por inhalación de la anestesia en niños, pero el *sevoflurano*, un fármaco más reciente, también se tolera bien y tiene una cinética más rápida (inicio y terminación de acción) debido a su baja solubilidad en sangre

El *sevoflurano* es el que se usa con más frecuencia para la inducción por inhalación

Todos son broncodilatadores a concentraciones equipotentes

El *isoflurano*, el *enflurano* y sobre todo el *desflurano* se asocian con una incidencia de laringoespasmo mayor que la del *halotano* y el *sevoflurano*, cuando se utilizan para la inducción de la anestesia

El *halotano* puede asociarse con hepatitis aguda fulminante, aunque es muy raro en niños

jos de reparto del gas en sangre (la relación entre la concentración de anestesia y el gas alveolar en equilibrio) que el halotano (2,4).

**EFFECTOS RESPIRATORIOS.** Las ventajas de la anestesia inhalada son la rapidez del comienzo y el final de sus efectos, la comodidad de la vía de administración y excreción (respiratoria), y su capacidad para proporcionar analgesia profunda y amnesia. Todos los anestésicos inhalados irritan la vía respiratoria y, a dosis bajas, pueden causar laringoespasmos. Todos deprimen la ventilación en función de la dosis. Una CAM de anestesia inhalada disminuye la ventilación minuto en alrededor de un 25%, lo que da lugar a volúmenes corrientes menores y a un descenso de las tasas de respiración, con el consiguiente aumento del  $\text{C}_0$ , y la Pa $\text{CO}_2$  espirados. Una CAM de anestesia también disminuye el volumen pulmonar telcspiratorio por debajo de la capacidad residual funcional en un 30% aproximadamente. Los volúmenes pulmonares pequeños reducen la distensibilidad pulmonar, aumentan la resistencia pulmonar total, el trabajo respiratorio y el cortocircuito arteriovenoso intrapulmonar, y producen un defecto pulmonar restrictivo. Los anestésicos inhalados también desplazan a la derecha la curva de respuesta del  $\text{C}_0$ , lo que disminuye, pero no anula, el incremento de la ventilación minuto con Pa $\text{CO}_2$  creciente.

Los anestésicos inhalados pueden inducir apnea e hipoxia en niños prematuros y neonatos y se utilizan menos en prematuros y niños. En los recién nacidos y lactantes pequeños, la anestesia general siempre requiere intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Para intervenciones corales en niños mayores se puede utilizar la respiración espontánea mediante mascarilla facial o mascarilla laríngea sin ventilación mecánica. El descenso del volumen pulmonar teleespriatorio y el aumento del trabajo respiratorio siempre requieren un aumento en la tensión de oxígeno inspirada.

**EFFECTOS CARDIOVASCULARES.** Los efectos cardiovasculares comprenden disminución del gasto cardíaco y vasodilatación periférica; la hipotensión es frecuente. Esto se acentúa en pacientes hipovolémicos. Este efecto hipolensor es más pronunciado en neonatos que en niños mayores y en adultos. Los anestésicos inhalados también disminuyen las respuestas de los barorreceptores y de la frecuencia cardíaca. Con una CAM de halotano, el gasto cardíaco y la fracción de eyección disminuyen en alrededor de un 25%. Con una CAM de halotano dada, suele aumentar la frecuencia cardíaca; con concentraciones mayores, puede haber bradicardia, de modo que la aparición brusca de bradicardia intensa durante la anestesia puede ser indicativa de sobredosis. El halotano sensibiliza el corazón a las catecolaminas y pueden producir arritmias. La anestesia inhalada también disminuye la respuesta vasomotora pulmonar hipóxica en la circulación pulmonar, que puede contribuir a la hipoxemia durante la anestesia inhalada.

El efecto neto de la anestesia inhalada es la disminución del aporte de oxígeno. En el período perioperatorio hay un aumento del catabolismo y de las demandas de oxígeno, por lo que puede haber un profundo desequilibrio entre estas últimas y el aporte, que se puede reflejar en la aparición de una acidosis metabólica. Dado que los efectos depresores cardiovasculares de la anestesia inhalada son mayores en prematuros y recién nacidos, su uso en estos pacientes es limitado. Sin embargo, se utilizan mucho para inducir y mantener la anestesia en niños mayores.

Todos los agentes anestésicos inhalados causan vasodilatación cerebral, siendo el halotano un vasodilatador más potente que el sevoflurano o el  $\text{N}_2\text{O}$ . Por tanto, en niños con hipertensión intracraneal, perfusión cerebral alterada o traumatismo craneoencefálico, y en neonatos prematuros con riesgo de hemorragia intravascular, el halotano y otros agentes inhalados se deben usar con la máxima precaución. Aunque los agentes anestésicos inhalados disminuyen el consumo cerebral de oxígeno, pueden reducir de modo desproporcionado el flujo sanguíneo, lo que empeoraría el aporte de oxígeno.

## ANESTÉSICOS ESPECÍFICOS

**Halotano.** Los agentes más agradables de respirar y que inducen anestesia más deprisa han desplazado al halotano. La hepatitis por halotano es una secuela bien conocida; es probable que sea una respuesta alérgica idiosincrática y su incidencia, que puede ser leve con niveles elevados de enzimas e ictericia, o grave con necrosis hepática aguda, se sitúa entre 1:6.000 y 1:35.000 casos en adultos. Parece ser menos frecuente en niños

y sucede entre 1:80.000 y 1:200.000 de individuos expuestos. No hay razón para evitar el uso de halotano en niños con enfermedad hepática.

**Isotfirano.** Este agente mantiene el gasto cardíaco y la perfusión cerebral de manera más eficaz que el halotano. La proporción terapéutica de inducción de anestesia sin producir inestabilidad hemodinámica es mayor para el  $\text{N}_2\text{O}$  que el halotano. También tiene menos efectos depresores respiratorios que el halotano, pero es un irritante significativo de la vía respiratoria que además tiene una incidencia de complicaciones inaceptablemente elevada, como el laringoespasmos. La recuperación de la anestesia con este agente es bastante suave y más rápida que con el halotano. El flujo sanguíneo cerebral se ve afectado sólo levemente y se mantiene el aporte de oxígeno. Dado que el  $\text{N}_2\text{O}$  no es un agente adecuado para la inducción, es una práctica habitual en la anestesia pediátrica la inducción con halotano o sevoflurano y el mantenimiento con  $\text{N}_2\text{O}$ .

**Sevoflurano.** El sevoflurano tiene un coeficiente de reparto de gas en sangre bajo, lo que implica un equilibrio alveolar rápido y una tasa de inducción más rápida. No produce una irritación significativa de la vía respiratoria y provoca una inducción más suave que el  $\text{N}_2\text{O}$  y más rápida que el halotano. Parece tener menos efectos hemodinámicos que este último, sin embargo, el perfil de efectos respiratorios a una CAM dada parece similar. La recuperación tras su administración es bastante rápida, sin embargo, hay una cantidad significativa de casos de delirio, sobre todo si el dolor no se ha controlado de forma adecuada. Esto puede evitarse mediante un tratamiento previo con midazolam y un uso adecuado de opiáceos, aunque esto retrasa el despertar tras la anestesia.

El principal uso del sevoflurano es la inducción de la anestesia inhalada en niños. Dado que el  $\text{N}_2\text{O}$  es más barato que el sevoflurano y tiene un perfil fisiológico similar a éste, el mantenimiento de la anestesia se realiza con  $\text{N}_2\text{O}$ . El metabolismo del sevoflurano produce fluoruro libre, que puede causar daño renal, por lo que la Food and Drug Administration ha restringido su uso a menos de 2 horas de CAM, preferiblemente con tasas de flujo de gas fresco por encima de 2 l/min.

**Desflurano.** El desflurano tiene el coeficiente de solubilidad de gas en sangre más bajo (0,42) de todos los anestésicos de uso habitual. Podría pensarse que proporciona una inducción y recuperación rápidas de la anestesia, pero por desgracia, durante la inducción produce importantes efectos irritativos sobre la vía respiratoria y provoca tos, contención de la respiración y laringoespasmos, por lo que no es adecuado para ella.

**Oxido nitroso.** El óxido nitroso es un gas incoloro, inodoro e insípido con potentes propiedades analgésicas. Induce un estado de euforia (gas de la risa). La CAM del óxido nitroso es mayor de 1 y, por tanto, no es adecuado como agente único para el mantenimiento de la anestesia. Sin embargo, produce pocas complicaciones y apenas depresión hemodinámica ni respiratoria. Por lo general, durante el mantenimiento de la anestesia la mezcla de gas inhalado es de un 70% de óxido nitroso y un 30% de oxígeno, con la adición de un anestésico inhalado o la potenciación de la analgesia con un opiáceo o un agente hipnótico. Tiene un coeficiente de reparto del gas en sangre muy bajo (0,47), de modo que alcanza el equilibrio alveolar con rapidez. La inducción y recuperación de la anestesia inducida por el óxido nitroso son bastante rápidas. Entre sus efectos perjudiciales se encuentra un posible aumento de los vómitos postoperatorios y, con el uso a largo plazo (días), depresión medular. No hay pruebas de secuelas dañinas por el uso de óxido nitroso en la anestesia pediátrica sistemática. Este agente es un analgésico potente que se usa de forma segura en una mezcla al 50% con oxígeno en obstetricia y servicios de urgencia. Aunque esta combinación parece ser bastante segura, potencia los efectos depresivos de los opiáceos sobre el sistema respiratorio, y su uso, combinado con cualquier otro agente sedante, hipnótico u opiáceo requiere una monitorización estrecha, porque puede producir anestesia general.

**AGENTES ANESTÉSICOS INTRAVENOSOS.** La anestesia puede inducirse y mantenerse mediante bolos intermitentes o con perfusión continua de agentes anestésicos intravenosos. Entre estos agentes se incluyen barbitúricos, opiáceos, benzodiazepinas y diversos fármacos como la ketamina. Los anestésicos intravenosos pueden inducir anestesia con más rapidez que los inhalados y con menos complicaciones. Se necesita canalizar una vía venosa y, a menos que ya se tenga un acceso intrave-

noso, la inducción inhalada puede seguir siendo de elección. Cuando los niños llegan al quirófano con un acceso venoso, se debe realizar la inducción intravenosa, porque induce el paso del niño del estado de alerta al de anestesia con rapidez y con menor compromiso respiratorio y hemodinámico del que se produce con la inducción por inhalación. Todos los agentes intravenosos afectan a la función cardiorrespiratoria, aunque la ketamina puede ser la única excepción a esto, dado que a dosis bajas induce la liberación de catecolaminas que mantienen la función cardíaca y la presión arterial.

**Barbitúricos.** El barbitúrico más utilizado para la inducción intravenosa es el tiopental sódico, aunque el propofol casi lo ha sustituido por completo. El tiopental deprime la respiración, induce apnea y puede provocar hipotensión en el paciente hipovolémico. Por lo general tiene poco impacto sobre la función miocárdica y en el niño eurolémico es un agente útil para inducir la anestesia. La inducción con 3-5 mg/kg de tiopental suele producir de 5-10 minutos de inconsciencia en segundos. Aunque la pérdida de conocimiento puede inducirse rápidamente, los barbitúricos no producen analgesia. Después de la inducción intravenosa con tiopental sódico, se pueden utilizar benzodiazepinas, opiáceos intravenosos o anestésicos inhalados para el mantenimiento de la anestesia.

El pentobarbital se usa con frecuencia para la sedación en niños. Es un fármaco intravenoso que induce pérdida de conocimiento y también es un depresor respiratorio potente, particularmente combinado con opiáceos y benzodiazepinas. Tiene un efecto muy prolongado. No es un agente analgésico y los procedimientos dolorosos no pueden realizarse con sedación por pentobarbital sin administrar analgesia complementaria. Cuando la sedación con pentobarbital es lo bastante profunda como para conseguir ansiólisis y realizar procedimientos no dolorosos, suele provocar un sueño prolongado. Su potencia y acción de larga duración dificultan su dosificación. No es un fármaco ideal para la sedación en procedimientos cortos o dolorosos. En raras ocasiones, si es que se hace alguna vez, lo usan los anestesiólogos en las intervenciones ambulatorias.

El metohexital es otro agente inductor intravenoso. Es similar al tiopental sódico y tiene un espectro similar de depresión respiratoria.

**Propofol.** Es el agente inductor intravenoso más utilizado en anestesia pediátrica y tiene un inicio de acción rápido. En dosis de entre 2-3 mg/kg, el propofol induce menos depresión respiratoria que el tiopental, pero produce hipotensión. A veces puede causar prurito y quemazón cuando se inyecta, lo que hace que el niño se retire o responda después de un bolo de propofol. Después de la inducción de la anestesia, también es útil para mantener la hipnosis y la amnesia, y puede usarse como único agente anestésico para procedimientos no dolorosos como radioterapia, RM y TC. Combinado con opiáceos, proporciona una excelente anestesia de duración breve para procedimientos dolorosos como la punción lumbar y la aspiración medular. El propofol es un anestésico general y disminuye los reflejos de la vía respiratoria, la respiración y la función hemodinámica, y no debe considerarse como un «agente sedante». Aunque la estabilidad hemodinámica, e incluso la respiración espontánea, pueden mantenerse con la sedación con propofol, su uso para conseguir una sedación prolongada de horas a días de duración en niños menores de 12 años se asocia con colapso hemodinámico, acidosis metabólica, insuficiencia cardíaca, shock profundo y muerte, por lo que su utilización en este caso (> 12 h) en cuidados intensivos pediátricos está contraindicada.

**Ketamina.** La ketamina induce anestesia con rapidez y dura 15-30 minutos cuando se administra a 2 mg/kg por vía intravenosa. Tiene pocos efectos secundarios y puede mantener una presión arterial y un gasto cardíaco adecuados. También es eficaz por vía subcutánea, intramuscular o incluso oral, aunque a dosis mayores. Este no es sólo un agente hipnótico que provoca obnubilación y pérdida de conocimiento, sino que también es un analgésico y puede actuar como agente intravenoso único para la consecución de anestesia general. A dosis bajas, pueden mantenerse los reflejos de la vía respiratoria y la respiración espontánea; a dosis mayores, puede haber pérdida de estos reflejos, apnea y depresión respiratoria, por lo que no parece sensato confiar en la ketamina para prevenir la aspiración de contenido gástrico durante la sedación profunda. Por vía intravenosa es un anestésico general útil para procedimientos cortos.

La ketamina produce pesadillas y alucinaciones en el momento del despertar de la anestesia y hasta semanas después, con una incidencia en

adultos del 30-50% y en niños prepuberles del 5-10%. La premedicación con una benzodiazepina, como el midazolam, reduce de modo importante estas secuelas, de modo que suele administrarse una benzodiazepina a los niños que reciben anestesia con ketamina. El otro efecto secundario de este fármaco es el aumento de las secreciones bronquiales debido a sus potentes efectos secretagogos. Por eso, se administra un agente secante como la atropina o el glucopirrolato, antes de la administración de la ketamina.

La ketamina es un agente relajante de la musculatura lisa bronquial (broncodilatador) útil para sedar pacientes asmáticos y otros en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Por otra parte, aumenta la presión intracraneal, por lo que no está indicada en enfermos con riesgo de elevación de la misma. Puede incrementar la demanda miocárdica de oxígeno y debe usarse con precaución en pacientes con alteraciones del aporte miocárdico de oxígeno o con una obstrucción del tracto de salida cardíaco.

**Opiáceos.** Los opiáceos son excelentes agentes analgésicos tanto para procedimientos dolorosos como para tratar el dolor después de ellos (v. cap. 77). La morfina a dosis elevadas, combinada con óxido nítrico, proporciona una analgesia adecuada para procedimientos dolorosos y cirugía. Los opiáceos suprimen la respuesta al CO<sub>2</sub>, pueden inducir apnea y son depresores respiratorios. La morfina se suele asociar con hipotensión y broncoespasmo por liberación de histamina; se recomienda precaución en su uso en niños con asma. Es un agente de acción prolongada, y una dosis equivalente por kilogramo proporciona niveles sanguíneos mucho más elevados en neonatos que en niños mayores, que triplica las concentraciones plasmáticas de los adultos. Esto se debe a una semivida de eliminación prolongada (14 h) en comparación con los adultos (2 h). A causa de la actividad prolongada y la inestabilidad hemodinámica inducida por la morfina, el fentanilo (un tipo de opiáceo sintético) la ha reemplazado ampliamente.

El fentanilo es un agente muy eficaz para aliviar el dolor y como analgésico y sedante en procedimientos dolorosos, con una duración más corta de su acción y un perfil hemodinámico más estable que la morfina. A dosis analgésicas iguales, todos los opiáceos son depresores respiratorios igualmente potentes. Otros agentes anestésicos, ya sean anestésicos inhalados o intravenosos o benzodiazepinas, potencian esta depresión respiratoria.

El fentanilo a una dosis de 30-50 p.g/kg consigue eliminar las respuestas hemodinámicas anormales a la cirugía y proporciona condiciones estables para la misma. La analgesia y anestesia eficaces pueden conseguirse con fentanilo intravenoso en bolo de 2-3 p.g/kg seguido de una perfusión continua de 1-3 p.g/kg/h. Los efectos hemodinámicos pueden estar amortiguados y el recuerdo completamente obnubilado usando una técnica de anestesia con nitrosos-opiáceos, aunque es posible que el tono muscular permanezca elevado y que haya movimientos espontáneos. Los anestésicos nitrosos-opiáceos suelen contener un relajante muscular no despolarizante durante el mantenimiento de la anestesia. Si se va a extubar al paciente para que reanude la ventilación espontánea, es necesario revertir la relajación muscular.

Otros opiáceos sintéticos (sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo) son cada vez más usados, entre los que el fentanilo es el más frecuente. Las indicaciones y el uso de los otros opiáceos sintéticos dependen de sus distintas potencias y farmacocinética. Tanto el sufentanilo como el alfentanilo se han usado en la anestesia cardíaca, aunque tienen una potencia distinta al fentanilo. Con el uso de alfentanilo parece aumentar la incidencia de rigidez muscular, convulsiones y depresión respiratoria prolongada en comparación con el fentanilo, y no se utiliza en niños.

El remifentanilo tiene un inicio y final de acción muy rápidos. A dosis de 0,25 p.g/kg/min puede mantenerse una anestesia quirúrgica. Su corta semivida y la rapidez de su inicio de acción constituyen ventajas para una recuperación temprana. Por desgracia, la rapidez con que finaliza su efecto tiene como consecuencia la aparición de dolor después del procedimiento o la cirugía y requiere la administración de un analgésico complementario, con frecuencia un opiáceo, que elimina la ventaja de una anestesia de acción corta. El remifentanilo puede desempeñar un papel para producir una anestesia profunda con rapidez en momentos particularmente dolorosos o para inducir analgesia rápidamente. Es un potente depresor respiratorio y no proporciona analgesia posterior al procedimiento, lo que limita su uso.

**Benzodiazepinas.** Las benzodiazepinas inducen hipnosis, ansiólisis, sedación y amnesia y tienen acción anticonvulsiva. A dosis elevadas causan depresión respiratoria y apnea, y tienen efecto sinérgico con los opiáceos y los barbitúricos en sus efectos depresores respiratorios. Las benzodiazepinas inhiben los receptores mediados neurológicamente del ácido 7-aminobutírico para inducir sedación.

La benzodiazepina más usada en la anestesia pediátrica es el midazolam. Tiene un efecto corto, es hidrosoluble y puede inyectarse por vía intravenosa sin producir dolor. Es un potente hipnótico-ansiolítico-anticonvulsivo y es alrededor de cuatro veces más potente que el diazepam. A dosis ansiolíticas, el midazolam (0,15 mg/kg) no tiene efectos sobre las frecuencias respiratoria y cardíaca, ni sobre la presión arterial y proporciona una sedación preoperatoria excelente que suele acompañarse de amnesia. Puede administrarse por vía oral, nasal, rectal, intravenosa o intramuscular. El uso de midazolam oral a una dosis de 0,5-1 mg/kg, mezclado en un jarabe dulce induce ansiólisis en el 90% de los niños aproximadamente. Aunque a esta dosis no tiene efectos hemodinámicos, depresores respiratorios o de la oxigenación, cuando se usa como agente único, los niños pueden perder con frecuencia el equilibrio y el control de la cabeza, presentar visión borrosa y en muy raras ocasiones, mostrarse disfóricos. Un niño sedado con midazolam no debe dejarse desatendido y no está seguro caminando. La mayoría de los niños acepta con rapidez una mascarilla de anestésico inhalado después de recibir medicación previa oral con midazolam.

**COMPLICACIONES DURANTE LA INDUCCIÓN DE LA ANESTESIA.** El período entre el estado de conciencia completa, en que el niño controla los reflejos de la vía respiratoria, y el de anestesia general, con la pérdida total del control de dichos reflejos, está lleno de dificultades. Durante la inducción, el laringoespasmó, el broncoespasmó, el vómito, la aspiración del contenido gástrico y la consecuente neumonitis aspirativa suponen una amenaza constante, aunque son muy poco frecuentes. El temor a los vómitos y la aspiración dicta las directrices de dieta absoluta preoperatoria y la indicación de la secuencia de inducción rápida de la anestesia.

El **laringoespasmó** es la complicación más frecuente. Durante la inducción de la anestesia, en especial con la inhalada, puede haber un período de excitación que se asocia con un aumento de los reflejos de la vía respiratoria, que puede producir los, náuseas, laringoespasmó y broncoespasmó. El laringoespasmó es el cierre reflejo de la laringe, que hace imposible que el niño respire o puedan usarse los sistemas de ventilación. Se debe controlar al niño para ver si hace esfuerzos respiratorios violentos contra una glotis cerrada, que originan una presión intratorácica significativamente negativa que tiene consecuencias sobre la función cardiovascular y un mayor riesgo de edema pulmonar postobstruccion. El laringoespasmó puede ser prolongado y se puede llegar a la hipoxia. Esta complicación puede producirse en hasta el 2% de todas las inducciones anestésicas en niños menores de 9 años y es la mitad de frecuente en pacientes mayores. Su incidencia se duplica en niños con una infección de las vías respiratorias superiores reciente o actual. Los antecedentes de ser fumador pasivo del humo del tabaco ambiental (de los padres) multiplica la probabilidad de laringoespasmó por 10 e incluso más si quien fuma es la madre del niño.

El laringoespasmó puede solucionarse induciendo una anestesia más profunda, ya sea por vía intravenosa o por inhalación (aunque con la glotis cerrada, no es posible inhalar más anestesia). La relajación muscular liberará el laringoespasmó, y en una situación aguda, puede ser indicación de succinilcolina. La presión positiva constante administrada por un experto en el manejo de la vía respiratoria para asegurar la permeabilidad de los tejidos blandos de la orofaringe puede ser beneficiosa para aliviar el laringoespasmó. También puede ocurrir durante la recuperación de la anestesia, momento en el que se vuelve a pasar por un estado de excitación entre la anestesia profunda y el estado de conciencia plena.

El **broncoespasmó** puede suceder durante la inducción, tanto en respuesta a la liberación de histamina debida a muchos de los agentes anestésicos o como parte de una etapa de hiperexcitabilidad. La intubación endotraqueal también puede provocar broncoespasmó durante la inducción, algo que es especialmente frecuente en niños con asma. El broncoespasmó secundario a la intubación en un paciente con hiperreactividad

bronquial puede ser grave y asociarse con una hipoxemia potencialmente letal e impedir la ventilación del niño. Se ha asociado el uso de agentes anestésicos que liberan histamina con obstrucción total de la vía respiratoria, insuficiencia respiratoria y parada cardíaca. El humo ambiental del tabaco es un factor de riesgo.

Otros problemas pulmonares en la inducción de la anestesia son las atelectasias masivas con hipoxemia, alteraciones de la ventilación y la perfusión, inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica y el aumento de las secreciones de la vía respiratoria con disminución de la función broncociliar. La **hipersecreción** se puede prevenir mediante el uso sistemático de antisialogogos como la atropina. Los agentes inhalados más recientes tienen menos potencia secretagoga, y la utilización de medicación previa con atropina es menos frecuente pero probablemente está indicada si se usa kelamina.

Entre las complicaciones hemodinámicas se encuentra la **hipotensión**, que puede ser importante en pacientes hipovolémicos, el descenso de la función miocárdica, que en pacientes con una función cardíaca comprometida puede ser grave, taquicardias y arritmias. Algunos anestésicos inhalados, como el halotano, sensibilizan el miocardio a las catecolaminas circulantes, y la inducción y excitación se asocian con un aumento de las mismas.

**PRESENCIA DE LOS PADRES DURANTE LA INDUCCIÓN DE LA ANESTESIA.** Los padres pueden desear permanecer con su hijo durante la inducción de la anestesia y este hecho se conoce como presencia de los padres durante la inducción (PPI) de la anestesia. Retirar a un niño asustado de los brazos de sus padres resulta estresante para el niño, los padres y los cuidadores. Si no se puede conseguir esta separación de modo tranquilo mediante psicoprofilaxis preoperatoria y modificación conductual, incluyendo educación y desensibilización al entorno quirúrgico, o con ayuda farmacológica con el uso de benzodiazepinas o barbitúricos "preoperatorios, puede ser necesario diferir la separación entre padres e hijo hasta que se haya inducido la anestesia general. La medicación previa con benzodiazepinas orales antes de la cirugía suele proporcionar calma y condiciones de inducción más suaves que la presencia paterna sin preparación farmacológica. Aunque la presencia de los padres cuando el anestesista es competente y seguro de sí mismo puede reemplazar la necesidad de medicación preoperatoria, no es un predictor fiable de una inducción suave. Además la presencia de los padres durante la inducción no parece reducir los fenómenos de la recuperación ni la incidencia de cambios conductuales en el postoperatorio, ni parece añadir ninguna ventaja superior a la proporcionada por la medicación sedante preoperatoria, como el midazolam oral.

## MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA

El mantenimiento de la anestesia es el período entre la inducción y la recuperación. El niño debe estar dormido, inconsciente del dolor, arreactivo a los estímulos dolorosos tanto en lo relativo a movimientos como a respuestas hemodinámicas, y con soporte homeostático. En este estado, el niño está comatoso, no posee reflejos protectores de la vía respiratoria y la respiración está suprimida o ausente, y ha recibido fármacos que suprimen las respuestas hemodinámicas desadaptativas. Está también expuesto al traumatismo quirúrgico y puede sufrir pérdida de sangre y líquidos (tercer espacio), descenso del volumen intravascular e hipotermia.

La anestesia se suele mantener con óxido nítrico, un anestésico inhalado como isoflurano y un opiáceo para la analgesia intraoperatoria, la potenciación y profundización de la anestesia y la analgesia postoperatoria. Se añade una benzodiazepina, ya sea como medicación previa o de modo intraoperatorio, para aumentar la hipnosis y la amnesia. El mantenimiento farmacológico de la anestesia se completa con la adición de un relajante muscular no despolarizante (vecuronio o rocuronio). Estos agentes se pueden administrar en perfusión intravenosa continua, en bolo intravenoso o mediante inhalación.

Durante el mantenimiento, el niño puede respirar de modo espontáneo mediante una mascarilla de anestesia o un tubo endotraqueal, o recibir ventilación mecánica. Todos los anestésicos generales reducen el volumen telespiratorio, por lo general menor que la capacidad resi-



dual funcional, con un incremento de la capacidad de cierre pulmonar y del cortocircuito pulmonar. Habrá hipoxia si no se administra oxígeno adicional. Estos efectos empeoran por los efectos depresores respiratorios y la disminución de la curva de respuesta del  $\text{CO}_2$ . Por tanto, se suele considerar que la anestesia de más de 1 hora de duración requiere intubación endotraqueal y ventilación con presión positiva. Para procedimientos largos, es posible la respiración espontánea con una mascarilla; sin embargo, en los niños más pequeños en los que el campo quirúrgico y la vía respiratoria pueden estar muy cercanos, la necesidad de mantener la vía respiratoria permeable requiere intubación endotraqueal.

Durante algún tiempo la **relajación muscular** para facilitar la intubación endotraqueal se realizaba con succinilcolina. La succinilcolina tiene un perfil de riesgo elevado y se asocia con dolor postoperatorio (espasmos musculares), hiperpotasemia, elevación de la presión intracraneal, infraocular y gástrica, hipertermia maligna y nifoglobinuria y daño renal, por lo que se utiliza poco excepto para aliviar con rapidez un laringoespasma. La intubación de la vía respiratoria se facilita mediante la administración de un relajante muscular no despolarizante de corta duración; para procedimientos que duran menos de 40 minutos es adecuado administrar vecuronio y alcuronio. Después de la intubación se debe decidir si mantener la relajación muscular para facilitar la cirugía o si permitir al niño recobrar la respiración espontánea. El uso prolongado de relajantes musculares no despolarizantes es una práctica habitual, aunque puede contribuir al compromiso respiratorio postoperatorio si no se revierte completamente con los agentes adecuados.

La **termorregulación** es fundamental durante la anestesia. La ausencia de movimiento y la inhibición de los escalofríos dificultan la termogénesis. Durante la anestesia se pueden dar todos los factores de pérdida de calor: convección, radiación, evaporación y conducción. Es necesario humidificar y calentar el aire inspirado. Con mucha frecuencia se usan mecanismos de calentamiento adicionales de tipo externo. Los anestésicos generales aumentan el intervalo entre umbrales (el cambio mínimo de temperatura que originará una respuesta simpática, por lo general  $0,3^\circ\text{C}$ ). Aunque la sensibilidad a la temperatura puede permanecer normal, la respuesta autónoma a la hipotermia no se dispara. Los agentes anestésicos causan vasoparesia, lo que altera la termorregulación e incrementa la pérdida de calor. En los neonatos, los anestésicos inhalados inhiben la termogénesis no regulada por escalofríos de la grasa parda, aumentando el riesgo de hipotermia.

**MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA.** La monitorización sistemática incluye el electrocardiograma, con las derivaciones habituales de miembros y precordiales, para vigilar la frecuencia cardíaca, el ritmo y la depresión del segmento ST. También es obligatorio el uso de la pulsioximetría y la monitorización del  $\text{CO}_2$  telespiratorio. La fracción de oxígeno inspirado se mide continuamente. La fracción de vapor anestésico en la mezcla de gas inspirado (y espirado) puede monitorizarse de modo continuo y la mezcla de oxígeno, aire y óxido nítrico se visualiza constantemente, ya sea mediante el uso de rotámetros o mediante la medición directa de la mezcla de gas inspirado y la representación digital. La frecuencia respiratoria, el volumen corriente y la mecánica respiratoria pueden monitorizarse intraoperatoriamente (distensibilidad y resistencia). La monitorización de la presión arterial, con las tensiones sistólica, diastólica y media, es también habitual. Esto puede realizarse mediante eco-Doppler o técnicas neumáticas.

**MANTENIMIENTO DE LÍQUIDOS DURANTE LA CIRUGÍA Y LA ANESTESIA.** En esta situación el mantenimiento de los líquidos difiere en comparación con el estado normal de reposo debido a los efectos de la anestesia y la cirugía. Los pacientes inconscientes e inmóviles pierden los mecanismos venosos de bombeo y sufren acumulación venosa en la periferia. Los agentes anestésicos causan vasodilatación y los pacientes desarrollan una hipovolemia relativa. Con frecuencia es necesario expandir el volumen intravascular después de la inducción de la anestesia para mantener una perfusión, oxigenación tisular, diuresis y presión arterial adecuadas. Esta expansión de volumen se puede realizar con una solución isotónica, como el suero salino fisiológico o el Ringer lactato. La cirugía puede aumentar las respuestas autónomas como parte de la res-

puesta al estrés quirúrgico, con vasoconstricción y contracción del volumen intravascular, diuresis y pérdida de volumen intravascular por hemorragia y tercer espacio (espacio intersticial) causado por la respuesta inflamatoria al estrés. Las alteraciones en la distribución del flujo sanguíneo renal y la secreción de hormona antidiurética complican aún más la regulación del volumen intravascular.

La **hipoglucemia** secundaria al ayuno preoperatorio era una preocupación que llevaba a recomendar que los lactantes y niños pequeños recibieran soluciones isotónicas con glucosa al 5%. La aparición de hiperglucemia y la posible lesión neurológica durante el cortocircuito cardiopulmonar, o durante la neurocirugía y otras situaciones en las que puede haber lesión del sistema nervioso central, y con el reconocimiento de que la hipoglucemia es rara en no neonatos, ha hecho que se cuestione el uso sistemático de soluciones con glucosa. En neonatos está indicada la monitorización de la glucemia durante y tras la anestesia. En niños mayores con un estado nutricional normal es adecuado administrar soluciones salinas isotónicas con glucosa. En los niños alimentados por vía parenteral con una solución que contiene una concentración elevada de glucosa ( $>10\%$ ), debe asegurarse la continuación de estas concentraciones para evitar la hipoglucemia cuando se suprimen.

El mantenimiento intraoperatorio de los líquidos incluye: 1) mantenimiento de líquidos actuales y reposición de los déficit mientras continúa el ayuno, 2) reposición de las pérdidas por tercer espacio, 3) reposición de pérdidas extraordinarias (hemorragia). En lactantes se deben utilizar líquidos isotónicos con glucosa, como el glucosado 5% con suero salino fisiológico 0,25 o soluciones cristaloides isotónicas. Las directrices para determinar el déficit de líquidos y los requerimientos de mantenimiento en el quirófano se muestran en la tabla 76-6. La reposición del déficit de líquidos debe realizarse durante las primeras 2-3 horas del tratamiento intraoperatorio, mediante soluciones salinas isotónicas. Los déficit se suelen calcular como el número de horas que el niño estuvo en ayunas por la tasa horaria de mantenimiento para el niño. La mitad de esta cantidad se repone durante la primera hora y la otra mitad durante las 2 horas siguientes. En caso de presencia de hipotensión o taquicardia o persistencia en los primeros estadios de la anestesia, está indicada una reposición más rápida de los déficit por medio de soluciones cristaloides isotónicas.

Las pérdidas por tercer espacio se reponen con soluciones salinas isotónicas. En intervenciones largas, como las torácicas o abdominales, donde hay una importante pérdida por evaporación, además de pérdidas por tercer espacio, se suelen suministrar 8-10 ml/kg/h como reposición de líquidos intravenosa. En intervenciones menores, como herniorrafias, piloromiotomías y otras, está indicado suministrar 3-5 ml/kg/h como reposición de líquidos para las pérdidas por tercer espacio. Incluso en los casos de cirugía de las extremidades y de pérdidas por tercer espacio menores, resulta adecuado administrar 1-2 ml/kg/h adicionales para reponer estas pérdidas.

Los cristaloides están indicados para la pérdida de sangre a 3 ml de cristaloides por mililitro de sangre perdida. Esta fórmula puede reducirse algo si la sangre se repone mililitro por mililitro con concentrados de hemáties o sangre completa. El uso de albúmina u otros coloides adecuados, como el plasma fresco congelado, en la cirugía de neonatos, también disminuye la cantidad de reposición con cristaloides para la pérdida sanguínea. Durante el mantenimiento de la anestesia, si se necesitan grandes volúmenes de transfusión, el calentamiento de la sangre y las soluciones cristaloides evita la hipotermia.

Con la cirugía mayor y la respuesta inflamatoria sistémica resultante, se pierde la integridad capilar y son frecuentes las pérdidas de líquido intersticial. Cuando no se consigue reponer las pérdidas por tercer espacio ni el volumen intravascular se produce hipotensión, shock, acidemia e

**TABLA 76-6.** Reposición intraoperatoria de líquidos en pediatría

4 ml/kg/h 1-10 kg  
2 ml/kg/h 10-20 kg  
1 ml/kg/h por cada kg  $>20$  kg

Ejemplo: un niño de 22 kg requiere:  $(4 \times 10) + (2 \times 10) + (1 \times 2) = 62$  ml/h

insuficiencia renal y, más (arde, estimulación de la respuesta inflamatoria sistémica, que empeora la alteración fisiológica.

## RECUPERACIÓN DE LA ANESTESIA

La recuperación de la anestesia incluye el despertar y la recuperación postoperatoria de la cirugía y la anestesia. El **despertar** describe el tiempo y la respuesta fisiológica a la disminución de la profundidad de la anestesia durante el retorno a la conciencia. Durante éste, los pacientes sienten la disminución del efecto anestésico y el aumento de las respuestas de estrés, fisiológicas y psicológicas a los estímulos dolorosos, de excitación y ansiedad. La conciencia del dolor puede causar respuestas fisiológicas durante el despertar. En esta etapa tiene lugar la reanudación de las funciones fisiológicas normales, como la ventilación espontánea y la mejoría de la función hemodinámica. En los casos programados, antes de abandonar el quirófano, el niño debe estar totalmente consciente, con los reflejos de la vía respiratoria intactos, con capacidad de obedecer órdenes sencillas con reversión de los efectos de los relajantes musculares, y con la permeabilidad de la vía respiratoria mantenida. Si el niño va a ir a la UCI, o si por motivos quirúrgicos se decide dejarlo intubado, se debe mantener la analgesia y la sedación junto con la ventilación mecánica en el período postoperatorio. De forma ideal, el despertar debe ser tan breve como sea posible, con mantenimiento de la analgesia y la ansiólisis y restauración de la función cardiorrespiratoria. Los anestésicos inhalados abandonan rápidamente el sistema durante la ventilación y la acción de los relajantes musculares pueden revertirse; sin embargo, los efectos de los opiáceos, las benzodiazepinas y los hipnóticos intravenosos pueden ser prolongados.

Durante el despertar, se debe tomar la decisión de revertir la relajación muscular. Los efectos de los relajantes de acción prolongada no despolarizantes (vecuronio y pancuronio) puede revertirse usando neostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa. La atropina o glucopirrolato se suelen administrar junto con el fármaco anticolinesterásico para prevenir la bradicardia a la que los niños son especialmente sensibles. Si el niño parece estar débil o tiene depresión respiratoria en la fase postoperatoria, está indicado considerar el bloqueo neuromuscular prolongado.

## UNIDAD DE REANIMACIÓN

En la unidad de reanimación, el niño está en observación hasta que se recupera adecuadamente de la anestesia y se debe permitir a los padres que lo consuelen. La consecución de la respiración espontánea, saturación arterial adecuada mayor del 95% y estabilidad hemodinámica son los criterios de valoración claves de la recuperación. El niño debe ser capaz de despertarse y mostrarse reactivo y orientado antes de recibir el alta de este servicio. El tiempo que se permanezca en reanimación depende de si el niño va a ingresar en una unidad de enfermería, una UCI, un área de reanimación o se trasladará directamente a casa. El alta de la unidad de reanimación depende del estado funcional global del niño, no sólo de los criterios de valoración fisiológicos, sino también de criterios conductuales, y la provisión adecuada de analgesia, así como el control postoperatorio de las náuseas y los vómitos. Existen diversos sistemas de puntuación (tabla 76-7) para determinar si un niño está en condiciones de recibir el alta de la unidad de reanimación.

## COMPLICACIONES EN LA UNIDAD DE REANIMACIÓN

**Depresión respiratoria.** Los opiáceos o un antagonismo inadecuado de los agentes bloqueantes neuromusculares pueden originar una recuperación prolongada de la anestesia y depresión respiratoria. El dolor puede causar una hipoventilación significativa, en especial después de cirugía torácica o abdominal. La recuperación puede retrasarse por la retención de agentes anestésicos inhalados y empeorar por la hipoventilación. La hipotermia, sobre todo en neonatos, retrasa el metabolismo y la excreción de los anestésicos y agrava también el bloqueo neuromuscular. Si la depresión respiratoria es profunda, pueden estar indicadas la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica para el mantenimiento de la vía respiratoria.

**TABLA 76-7. Escalas de recuperación**

| ESCALA DE RECUPERACIÓN DE ALDRETE                | SE NECESITAN >9 PARA EL ALTA |
|--|------------------------------|
| ACTIVIDAD: VOLUNTARIAMENTE O SIGUIENDO ÓRDENES   |                              |
| Moviliza las 4 extremidades                      | 2                            |
| Moviliza 2 extremidades                          | 1                            |
| No hay movimiento                                | 0                            |
| RESPIRACIÓN                                      |                              |
| Respiración profunda, tos, llanto                | 2                            |
| Disnea o respiración superficial                 | 1                            |
| Apnea  | 0                            |
| PRESIÓN ARTERIAL                                 |                              |
| Dentro del 20% del valor preanestésico           | 2                            |
| Dentro del 20-50% del valor preanestésico        | 1                            |
| Más del 50% fuera del valor preanestésico        | 0                            |
| COLOR  |                              |
| Rosado   | 2                            |
| Pálido, parcheado, oscuro                        | 1                            |
| Cianótico  | 0                            |
| CONCIENCIA                                       |                              |
| Totalmente consciente, reactivo                  | 2                            |
| Responde a estímulos                             | 1                            |
| Arreactivo                                       | 0                            |
| ESCALA DE RECUPERACIÓN DE STEWARD                |                              |
| SE NECESITAN 6 PARA EL ALTA                      |                              |
| ACTIVIDAD  |                              |
| Movimiento de miembros de forma intencionada     | 2                            |
| Movimiento no intencionado                       | 1                            |
| Quieto   | 0                            |
| CONCIENCIA                                       |                              |
| Despierto  | 2                            |
| Reactivo   | 1                            |
| No responde                                      | 0                            |
| VÍA RESPIRATORIA -                               |                              |
| Tose cuando se le ordena o llora                 | 2                            |
| Mantiene la vía respiratoria permeable           | 1                            |
| Necesita el mantenimiento de la vía respiratoria | 0                            |

Sólo en casos excepcionales, en los que se sospecha la **supresión por opiáceos**, está indicado revertir su acción con naloxona. Esta neutralización no sólo consiste en revertir la depresión respiratoria, sino también la analgesia. Un niño somnoliento con depresión respiratoria puede mostrarse excitado, agitado por el dolor, incontrolable, y/o hipertenso tras la naloxona. La reversión de opiáceos requiere una atención a pie de cama por parte del médico para monitorizar el comportamiento del niño y su estado hemodinámico y respiratorio. La naloxona tiene un tiempo de acción más corto que la mayoría de los analgésicos opiáceos.

Las **atelectasias** son otra complicación respiratoria que sucede en las primeras 48 horas tras la anestesia. Aunque la atelectasia hace sospechar la aspiración de un cuerpo extraño, es más probable que se deba a las secreciones y al descenso del esfuerzo respiratorio secundario al dolor. Las microatelectasias pueden causar infecciones postoperatorias. La neumonía aspirativa es otra complicación postoperatoria.

El **estridor postoperatorio** sucede hasta en el 2% de todos los pacientes pediátricos. El uso de tubos endotraqueales sin balón, atraumáticos y no irritantes ha hecho que disminuya la incidencia del traumatismo de la vía respiratoria. La utilización de tubos endotraqueales del tamaño adecuado y el hecho de asegurar una fuga de presión menor de 30 cmH<sub>2</sub>O disminuye el riesgo de traumatismo de la vía respiratoria. Antecedentes de estridor aumentan la posibilidad de complicaciones postoperatorias. Tras la extubación el estridor puede ser lo bastante grave como para requerir una nueva intubación. Las retracciones y la dificultad respiratoria en el período postoperatorio deben sugerir esta complicación, y el estridor y las sibilancias confirman el diagnóstico. Los aerosoles con adrenalina son un tratamiento eficaz; su uso requiere una observación prolongada debido al potencial de recurrencias de obstrucción de la vía respiratoria. El estridor en los niños debe sugerir la necesidad de que permanezcan en observación hasta el día siguiente.

La inestabilidad hemodinámica es mucho menos habitual en la unidad de reanimación. Puede ser necesaria la expansión de volumen para mantener la presión arterial, una perfusión periférica y una diuresis adecuadas. La reposición excesiva de volumen ( $>30$  ml/kg) necesaria para mantener estos parámetros en el período postoperatorio es indicativa de shock y hemorragia oculta, y requiere consulta quirúrgica.

**El delirio durante el despertar** se presenta en menos del 3% de los niños y es más frecuente entre los 3 y los 9 años. En las horas inmediatas a la cirugía, el niño puede mostrarse demasiado inquieto, agresivo, desorientado, gritando, llorando y poco comunicativo. Estos niños suponen un peligro para ellos mismos. Este fenómeno es más habitual cuando se usan barbitúricos como parte de la medicación previa o de la inducción y los anestésicos inhalados o la ketamina forman parte del mantenimiento de la anestesia. Aunque la desorientación es frecuente en la etapa postanestésica, el comportamiento errático y delirante requiere atención con sujeción suave, un entorno tranquilo y consuelo. Se deben descartar las posibles complicaciones postoperatorias, como la hipoglucemia y la hipoxemia. En ocasiones, es necesario sedar al niño con benzodiazepinas, aunque esto prolongue el tiempo de recuperación postanestésica, y cuando se retiran pueden aparecer episodios de delirio.

**Conciencia durante la anestesia.** Uno de los principales objetivos de la anestesia es conseguir una disminución de la conciencia para eliminarla durante las operaciones y recuperarla después. En los adultos, algunas técnicas anestésicas se asocian con una incidencia alta e inaceptable de recuperación de la conciencia durante la anestesia. La conciencia y la memoria de acontecimientos durante una intervención quirúrgica pueden ser desagradables y horribles; se desconocen las secuelas a largo plazo de esta memoria en los niños. Se recomienda la monitorización continua de la función electroencefalográfica cerebral mediante el índice bispectral (BIS). Desafortunadamente, como los datos en niños no confirman la eficacia de la monitorización del BIS como medio para determinar la profundidad de la anestesia y no existen datos significativos sobre la conciencia intraoperatoria y la memoria en lactantes y niños, no se puede apoyar el uso habitual de la monitorización del BIS.

**Náuseas y vómitos postoperatorios.** Después de la anestesia general, hasta el 40-50% de los niños puede sufrir náuseas y vómitos. Más del 80% de todos los niños de alto riesgo que reciben anestesia inhalada sufren estas complicaciones. Pueden ocurrir en el postoperatorio inmediato, en las primeras 1-2 horas, o varias horas después de la cirugía y la anestesia. La etiología se puede relacionar con el estrés y el traumatismo quirúrgico, combinados con los efectos eméticos de los agentes anestésicos. El dolor es una causa importante de náuseas y vómitos que también inducen los analgésicos opiáceos. El ayuno preoperatorio no disminuye su incidencia. De hecho, la hidratación y los complementos de glucosa parecen ser factores de importancia en la reducción de las náuseas y los vómitos. El uso de analgésicos distintos a los opiáceos (paracetamol, ketorolaco) y de anestesia local o regional se asocia con menos náuseas y vómitos en el período postoperatorio.

Esta complicación prolonga los tiempos de recuperación, requiere bastante atención y aumenta el uso de antieméticos potentes (ondansetrón, otros antagonistas serotoninérgicos). El droperidol proporciona beneficios profilácticos y estabiliza el vómito; la metoclopramida es útil como profilaxis. El droperidol debe utilizarse con precaución, por la aparición, rara vez, de intervalo QT prolongado y arritmias ventriculares. El ondansetrón es muy eficaz como agente profiláctico y terapéutico para las náuseas y los vómitos. Este y otros antagonistas serotoninérgicos se recomiendan para los pacientes de alto riesgo (cirugía de estrabismo) o para el tratamiento de dichas complicaciones. Están contraindicados en niños que toman inhibidores de la recaptación de serotonina para tratar las migrañas.

**Termorregulación e hipotermia maligna.** En la unidad de reanimación la termorregulación permanece alterada durante varias horas. Los escalofríos son frecuentes en el postoperatorio y es habitual que el niño tenga una sensación de frialdad extrema. Las mantas calientes son muy confortables y parecen disminuir los escalofríos. La **hipotermia**, en especial en neonatos, causa hipotensión, bradicardia, acidosis, apnea y prolongación del efecto de los opiáceos y los bloqueantes neuromusculares. Aunque la hipotermia tiene efectos perjudiciales, el recalentamiento debe ser cuidadoso para evitar quemaduras e **hipertermia**

cutánea, que cuando supera los 39 °C es importante en el período postoperatorio. Si ocurre unas horas después de una anestesia inhalada, sobre todo si se utilizó succinilcolina, se debe sospechar hipertermia maligna.

La **hipertermia maligna** es un síndrome hipermetabólico agudo desencadenado por agentes anestésicos inhalados y succinilcolina. Recuerda al síndrome neuroléptico maligno. Su inicio puede ser agudo y su curso fulminante y rápidamente fatal. Esta enfermedad, aunque rara (alrededor de 1:60.000 pacientes pediátricos que reciben anestesia), es una preocupación constante. Es una enfermedad familiar, de modo que antecedentes en la familia de muertes o la historia de una reacción febril durante la anestesia deben alertar de su posibilidad al anestesta. Su curso clínico se caracteriza por un comienzo rápido de fiebre, acidosis, hipercapnia y aumento en la cantidad de CO<sub>2</sub> espirado. Puede haber fiebre elevada (38,5-46 °C, que aumenta un grado cada 5 minutos), rigidez muscular, acidosis metabólica y colapso hemodinámico. La muerte se produce como resultado del shock y de las arritmias cardíacas con fibrilación ventricular refractarias al tratamiento. La tasa de mortalidad de la hipertermia maligna llegó a ser superior al 70%. El tratamiento agresivo, en el que se incluye la supresión de toda administración de anestesia inhalada, la corrección de la acidosis metabólica y el tratamiento con el relajante muscular dantroleno sódico, ha reducido la mortalidad a menos del 5%. En todo lugar donde se administre una anestesia pediátrica debe estar disponible dantroleno y un maletín con el material necesario para tratar la hipertermia maligna.

Es probable que la hipertermia maligna sea genéticamente heterogénea, con más de diez genes implicados en su susceptibilidad. Se han descrito mutaciones genéticas en el receptor rianodino (el canal del calcio del retículo sarcoplásmico) en el 20-40% de los seres humanos con hipertermia maligna.

Esta enfermedad parece desencadenarse por una asociación masiva de excitación-contracción, liberación de calcio del sarcolema y propagación de la contracción mediante un complejo proceso bioquímico. La contracción isquémica prolongada origina una miólisis que libera mioglobina, y da lugar a niveles muy elevados de creatinina fosfoquinasa (CPK) en plasma, e insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria. La hipertermia maligna suele producirse durante las primeras 2 horas de anestesia, aunque en raras ocasiones puede verse hasta 24 horas más tarde.

Ciertos fenómenos pueden avisar del desarrollo de una hipertermia maligna. La aparición de espasmo de los maseteros durante la inducción, con rigidez de estos músculos e incapacidad para abrir la boca, puede presagiar su aparición. La mioglobinuria aguda asociada con agentes que desatan una hipertermia maligna es otra pista. El niño puede no estar hipermetabólico o febril, pero sí puede presentar una orina oscura y niveles elevados de CPK en suero con el riesgo de lesión tubular renal inducida por mioglobina. La aparición de orina oscura tras la anestesia requiere descartar una hipertermia maligna. Una CPK elevada y la presencia de grupo hemo en la orina en ausencia de hemátis indica la necesidad de protección renal con manitol y diuresis alcalina.

**Ciertas miopatías** se asocian con riesgo de hipertermia maligna; entre ellas se incluyen la distrofia muscular de Duchenne, el fenotipo Noonan y, en niños con antecedentes de ptosis, estrabismo, escoliosis y calambres musculares. Parece sensato evitar el uso de succinilcolina en niños con miopatías.

La rapidez en el tratamiento es esencial. Se deben suspender todos los agentes desencadenantes conocidos y administrar por vía intravenosa dantroleno sódico a 2,5 mg/kg i.v. como dosis inicial tan pronto como sea posible. Está indicada la administración de dosis repetidas si persiste rigidez muscular, acidosis y taquicardia, hasta un máximo de 10 mg/kg. Tras el control de los síntomas, el paciente debe permanecer en observación durante al menos 24 horas después de que los valores de laboratorio hayan retornado a la normalidad, para vigilar una posible recidiva.

La prevención de la hipertermia maligna en pacientes susceptibles requiere evitar el uso de agentes desencadenantes, entre los que se incluyen los anestésicos inhalados. La mayoría de los servicios de anestesiología puede suministrar anestesia general usando aparatos de los que se ha eliminado todo resto de vapores anestésicos. La anestesia intravenosa y la técnica nitroso-opiáceos son seguras. No se recomienda la profi-

laxis con clonitrolo porque la enfermedad se puede tratar con rapidez y este fármaco causa depresión respiratoria y provoca debilidad muscular. Hay un número de teléfono donde se pueden registrar los pacientes susceptibles y se facilita información sobre el diagnóstico y el tratamiento. Las pruebas de susceptibilidad preanestésica incluyen análisis genéticos del gen del receptor rianodino, biopsias musculares, estudios de contracción in vitro, o la posibilidad de medir la producción de  $\text{CO}_2$  muscular en respuesta a la cafeína intramuscular.

**Apnea postoperatoria.** La apnea dentro de las 24-48 horas posteriores a la cirugía y la anestesia es frecuente en lactantes prematuros, y puede ser tanto obstructiva como central (apnea mixta). El uso de depresores respiratorios puede alterar el control respiratorio en neonatos. Asimismo, la apnea es una respuesta al estrés en neonatos, y la anestesia inadecuada se asocia con un incremento de la misma, así como con complicaciones respiratorias.

El riesgo de apnea postoperatoria en neonatos prematuros es inversamente proporcional a la edad gestacional en el momento de la cirugía. Este riesgo es mínimo cuando el lactante prematuro ha alcanzado las 60 semanas. La apnea es más frecuente en las primeras 12 horas tras la cirugía y se ha informado de casos de apnea posanestesia en prematuros hasta 48 horas más tarde. Su incidencia en recién nacidos a término es discutible y no se ha demostrado con claridad. Existe consenso en cuanto a la conveniencia de evitar la anestesia general, salvo en casos de cirugía urgente, en niños a término menores de 44 semanas de edad gestacional. Si es necesaria cirugía el primer mes, están indicadas la monitorización y la observación hasta el día siguiente. Las teofilinas disminuyen la incidencia de apnea postoperatoria; no la eliminan y, por tanto, no se utilizan de modo sistemático. El procedimiento más seguro es monitorizar, durante al menos 24 horas tras la anestesia, a los prematuros con menos de 60 semanas de edad gestacional y los recién nacidos a término menores de 1 mes.

## EVALUACIÓN PREANESTÉSICA

La mayoría de los niños previamente sanos requiere una valoración preoperatoria mínima. El sistema de clasificación para el tratamiento anestésico de la American Society of Anesthesiologists es la clasificación ASA del estado físico (PS) (tabla 76-8).

Para los pacientes ASA PS-1, es suficiente realizar una breve anamnesis en la que figuren las alergias medicamentosas y una exploración física centrada en la vía respiratoria, los pulmones y la función cardíaca. Un niño cuyo riesgo anestésico se está evaluando debe tener una historia familiar sobre reacciones a la anestesia, alergias medicamentosas y muertes súbitas intraoperatorias o hipertermia posquirúrgica, que pueden ser indicativas de riesgo de hipertermia maligna. En niños que han sufrido anestésicos previas, se debe preguntar sobre cualquier complicación anestésica intraoperatoria. La historia debe centrarse en determinar si el niño tiene riesgo de estrés anestésico o quirúrgico además de enfermedad cardiopulmonar y compromiso de la vía respiratoria.

Deben tenerse en cuenta episodios recientes de IRA. Una IRA es una infección respiratoria alta asociada con fiebre, secreción nasal mucopurulenta verde o amarilla, tos productiva, inyección conjuntival y aumento de la secreción mucosa. La rinorrea clara no suele ser preo-

cupante. La IRA puede incrementar la reactividad de la vía respiratoria hasta incluso durante 6 semanas tanto en niños sanos como en niños con antecedentes de problemas de reactividad de la vía respiratoria, así como el riesgo de laringoespasma y broncoespasma, puede causar descenso del aclaramiento mucociliar e incrementar el riesgo de atelectasias e hipoxemia intraoperatoria. Habitualmente se recomienda evitar la anestesia general para casos programados durante 4-6 semanas tras la IRA. En pacientes con sinusitis crónica y pólipos nasales, la infección debe tratarse del todo antes de someter al niño a la anestesia programada.

En niños con asma, durante la inducción de la anestesia y la intubación endotraqueal rutinaria en cirugía de poca trascendencia puede ocurrir un broncoespasma agudo fatal. Los niños asmáticos con un riesgo especial de complicaciones durante la anestesia son los que 1) han ingresado en el hospital durante el año anterior a causa de su asma, 2) han sido atendidos en un servicio de urgencias en los 6 meses anteriores, 3) han ingresado en UCI o 4) han sido tratados con corticoides sistémicos parenterales. El niño debe estar libre de sibilancias durante varios días antes de la cirugía, incluso si para conseguirlo se necesita aumentar los (3-agonistas y añadir corticoides. Los corticoides preoperatorios están indicados en todos los niños con asma que han recibido o están en tratamiento para el asma el último año. La prednisona a  $1\text{ mg/kg}$  administrada 24 y 12 horas antes de la cirugía disminuye de modo significativo la reactividad perioperatoria de la vía respiratoria. Las sibilancias activas son indicación de suspensión de la cirugía. Si no se pueden controlar con tratamiento ambulatorio con fl-agonistas, corticoides y otros tratamientos para el asma, está indicado el ingreso para una terapéutica más agresiva previa a la cirugía.

La displasia broncopulmonar también conlleva riesgos quirúrgicos significativos, y lo mismo se puede decir de los niños con fibrosis quística y otras enfermedades clónicas pulmonares en los que hay que hacer todo lo posible para asegurar que están en las mejores condiciones respiratorias antes de la cirugía. Se deben tratar las infecciones así como la reactividad de la vía respiratoria de modo que queden libres de sibilancias.

**EVALUACIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA.** Dado que la inducción de la anestesia se asocia con la pérdida de la ventilación espontánea y de los reflejos de la vía respiratoria, es crucial predecir la imposibilidad de intubación endotraqueal o ventilación con mascarilla-ambú antes de la anestesia. Debe informarse al anestesista acerca de los niños con malformaciones congénitas que afectan a la vía respiratoria (tabla 76-9). Entre ellas se incluyen los síndromes con micrognatia o macroglosia, y algunas anomalías torácicas. Antes de la cirugía deben diagnosticarse las anomalías congénitas relacionadas con el compromiso de la vía respiratoria. Deben tenerse en cuenta las situaciones que alteran la apertura de la boca (enfermedades de la articulación temporo-mandibular). La existencia de antecedentes de sibilancias o estridor puede indicar complicaciones postoperatorias de la vía respiratoria y dificultar su manejo intraoperatorio.

**TABLA 76-8.** Clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiology (ASAPS)

|   |
|---|
| Clase 1: Paciente sano, sin enfermedad sistémica  |
| Clase 2: Enfermedad sistémica leve sin limitación funcional (insuficiencia renal crónica leve, anemia ferropénica, asma leve)                                       |
| Clase 3: Enfermedad sistémica grave con limitación funcional (hipertensión, asma o diabetes mal controladas, enfermedades cardíacas congénitas y fibrosis quística) |
| Clase 4: Enfermedad sistémica grave que es una amenaza constante para la vida (pacientes enfermos agudos y/o críticos con enfermedad sistémica grave)               |
| Clase 5: Pacientes moribundos que no se espera que sobrevivan más de 24 horas, con o sin cirugía  |
| Clasificación adicional: «E» = cirugía de emergencia  |

**TABLA 76-9.** Síndromes con vía respiratoria difícil

|   |
|---|
| Atresia de coanas                           |
| Beckwith-Wiedemann                          |
| Mucopolisacaridosis                         |
| Pierre Robin                                |
| Treacher-Collins                            |
| de Goldenhar                                |
| DiGeorge                                    |
| de Apert                                    |
| Acondroplasia                               |
| de Turner                                   |
| Cornelia de Lange                           |
| Smith-Lemli-Opitz                           |
| Artritis reumatoide juvenil                 |
| fractura mandibular                         |
| Tumores de la vía respiratoria, hemangiomas |
| Higroma quístico/teratoma                   |
| Trisomía 21                                 |



**MASAS MEDIASTÍNICAS.** Los niños con masas mediastínicas anteriores, como linfomas y tumores mediastínicos primarios, tienen un elevado riesgo de compromiso de la vía respiratoria, taponamiento cardíaco y obstrucción vascular. La inducción de la anestesia general e incluso una sedación suave, pueden provocar rápidamente la pérdida total de la vía respiratoria con imposibilidad para ventilar al niño y colapso cardiovascular. Estos pacientes a menudo se presentan de modo semiurgente con la necesidad tanto de una biopsia antes de iniciar el tratamiento como de una vía central canalizada mediante cirugía.

La compresión significativa de estructuras vitales puede ocurrir con síntomas aparentemente leves. La presencia de taquipnea, ortopnea, sibilancias y alteraciones del sueño o el evitar las posiciones de prono o supino son factores indicativos significativos de riesgo grave. El taponamiento cardíaco o los síndromes de la vena cava superior son los hallazgos más preocupantes. Una TC que demuestre una compresión mayor del 50% de la vía respiratoria a nivel de la carina es una indicación de prohibir la anestesia general y proporcionar sólo sedación suave. Los signos mediante ecocardiografía o TC de taponamiento cardíaco, compresión del ventrículo derecho o compresión de la arteria pulmonar sugieren un riesgo grave. La biopsia con anestesia local puede estar indicada. Si se necesita anestesia, se debe considerar la posibilidad de derivación cardiopulmonar, en caso de que resulte imposible ventilar al niño. En niños de alto riesgo se debe considerar iniciar tratamiento con corticoides, radioterapia y quimioterapia antes de obtener una biopsia.

**SÍNDROME DE DOWN.** Los niños con síndrome de Down en ocasiones presentan un comportamiento difícil y se asustan especialmente con el personal sanitario. Sus anomalías cardíacas, la macroglosia y la obstrucción de la vía respiratoria superior pueden ser un reto. Pueden presentar una inestabilidad atlaxoidea causada por una hipoplasia de la odontoides, así como laxitud articular. En niños pequeños, la extensión del cuello, usada de forma sistemática para mantener e intubar la vía respiratoria, puede ocasionar luxación cervical y traumatismo medular. Algunos anestesiólogos recomiendan realizar radiografías laterales del cuello en extensión y flexión para detectar inestabilidad antes de la anestesia. En los niños con este síndrome resulta prudente estabilizar la columna cervical de modo sistemático, así como evitar la flexión y la extensión.

**SISTEMA CARDIOVASCULAR.** Debido a los efectos depresores de los anestésicos y a la creciente demanda metabólica de cirugía, cualquier compromiso de la función miocárdica debe delimitarse con claridad antes de la cirugía. Está indicada la realización preoperatoria de un ECG, una ecocardiografía y una consulta en cardiología en niños con antecedentes de enfermedad cardíaca. La presencia de un cortocircuito intracardíaco afectará al nivel de oxigenación intraoperatorio. Debido al impacto significativo de la anestesia general y al estrés quirúrgico sobre la relación entre el suministro y la demanda de oxígeno, las lesiones obstructivas, como la estenosis valvular, también deben definirse con claridad. Asimismo deben investigarse los antecedentes de arritmias cardíacas, porque la anestesia inhalada es arritmogénica.

En neonatos, la presencia de ductus arterioso, compromiso miocárdico, edema pulmonar o enfermedad cardíaca congénita pueden complicar de modo significativo el aporte de oxígeno durante la anestesia. Es fundamental el diagnóstico preciso de los soplos cardíacos en los neonatos. Cualquier compromiso cardiovascular preoperatorio empeorará durante la intervención y puede complicar el curso perioperatorio de modo catastrófico.

La anemia debe diagnosticarse y tratarse antes de la operación, si es posible. Un hematócrito superior al 30% suele ser aceptable para la anestesia sistemática programada. Si existen razones para esperar una pérdida significativa de sangre o una convalecencia prolongada, se debe corregir la anemia antes de la cirugía. En una situación urgente puede ser necesario realizar una transfusión. Aunque los niños que no están en situación inestable pueden tolerar hematocritos más bajos, la amenaza para el aporte de oxígeno que suponen la anestesia y la cirugía, en especial si se prevé pérdida de sangre, requiere el mantenimiento perioperatorio de una concentración adecuada de hemoglobina.

Se deben buscar signos de coagulopatía y se debe investigar la facilidad para sufrir hematomas, si el niño ha ingerido ácido acetilsalicílico o si existen alteraciones familiares de la coagulación. La hemorragia in-

traoperatoria puede ser difícil de controlar; la transfusión masiva de sangre en el período perioperatorio tiene un riesgo de morbilidad y mortalidad significativo. La corrección preoperatoria de las alteraciones de la coagulación está indicada. En los neonatos es crítico garantizar la profilaxis con vitamina K y un estado de la coagulación adecuado antes de cualquier cirugía importante. En neonatos y niños en estado crítico se debe asegurar un valor adecuado del recuento plaquetario y, cuando esté indicado, de los factores de la coagulación, el tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial.

**ASPECTOS NEUROCONDUCTUALES.** El nivel de interacción y comprensión del niño constituyen un telón de fondo para suministrar una anestesia segura y cómoda. Se deben buscar y evaluar las convulsiones, alteraciones neurológicas significativas y del nivel de conciencia, compromiso de la vía respiratoria secundario a enfermedad neurológica y enfermedad neuromuscular. El metabolismo de los fármacos anticonvulsivos se suele alterar perioperatoriamente, lo que puede variar sus niveles. Los antieméticos también pueden complicar el manejo anestésico. Es importante mantener un tratamiento antiemético adecuado durante el postoperatorio para evitar nuevas convulsiones. La producción de LCR aumenta durante la cirugía y la anestesia general. Esto es importante en pacientes en los que se sospecha una hipertensión intracraneal o en niños con derivación ventriculoperitoneal. En lactantes o niños mayores con estas derivaciones, debe asegurarse la permeabilidad y función de las mismas antes de la cirugía.

La enfermedad y la necesidad de cirugía o de procedimientos médicos dolorosos son hechos psicológicamente traumáticos para los niños y sus familias. Los niños son también muy sensibles a las señales de estrés de sus padres y cuidadores. Muchos niños que necesitan anestesia pueden desarrollar niveles significativos de miedo y ansiedad. La mayoría de los que son sometidos a una cirugía desarrolla cambios conductuales negativos que aparecen en el período postoperatorio, como respuestas conductistas inadaptativas que incluyen ansiedad generalizada, enuresis, aumento de la ansiedad por la separación, llanto nocturno, rabietas, y miedo ante extraños, médicos y hospitales. Alrededor del 20% muestra estas adaptaciones conductuales negativas durante más de 6 meses tras la cirugía. También se altera la calidad del sueño después de la operación, lo que aumenta la alteración de la conducta.

Entre los factores de riesgo que causan cambios posquirúrgicos en el comportamiento se incluyen la ansiedad y las conductas que indiquen estrés extremo durante el preoperatorio o la inducción, así como excitación durante la recuperación. El tipo de cirugía puede ser importante, con un aumento de la incidencia de alteraciones postoperatorias del comportamiento en la amigdalectomía y la cirugía genitourinaria, mientras que los procedimientos simples (tubos de timpanostomía) parecen estar asociados con menos cambios. Otro factor de riesgo son los procedimientos recurrentes, como la anestesia para cirugía por láser, cirugía de estrabismo o exploraciones oculares repetidas, que originan cambios de comportamiento difíciles y tienen un efecto significativo en la dinámica familiar.

Los programas de preparación psicológica preoperatorios disminuyen la incidencia de cambios de conducta postoperatorios, que pueden durar hasta 1 mes. La presencia de los padres durante la inducción de la anestesia no mejora el comportamiento posquirúrgico. El midazolam oral (0,5 mg/kg) puede reducir los cambios conductuales negativos tras la cirugía. Este fármaco tiene la ventaja de proporcionar no sólo un inicio rápido de ansiólisis, en 10-20 minutos, sino también una amnesia muy eficaz y rápida (10 minutos).

**PREPARACIÓN PREOPERATORIA.** El niño debe estar en la mejor situación nutricional posible y puede ser recomendable administrar complementos nutritivos, incluso hiperalimentación, en niños con una enfermedad crónica.

**Ayuno preoperatorio.** La aspiración del contenido gástrico es un desastre perioperatorio y si se superpone a una enfermedad pulmonar puede ser rápidamente mortal. La aspiración puede causar laringoespasma y broncoespasmo con hipoxemia y encefalopatía anóxica isquémica. También puede producir atelectasias intraoperatorias y neumonía postoperatoria. Es vital asegurar que el estómago esté tan vacío como sea posible antes de la inducción de la anestesia. La aspiración de ácido es me-

**TABLA 76-10.** Directrices para el ayuno preoperatorio\* (regla 2-4-6-8)

| TIEMPO ANTES DE LA CIRUGÍA (h) | INGESTA ORAL   |
|--------------------------------|--|
| 2                              | Líquidos claros o dulces                             |
| 4                              | Leche materna  |
| 6                              | Fórmulas para lactantes,<br>zumos de fruta, gelatina |
| 8                              | Comida sólida  |

\*Éstas son directrices generales y pueden variar entre distintos hospitales.

nos probable con el estómago vacío. Las directrices para el ayuno preoperatorio se muestran en la tabla 76-10.

Los líquidos claros y dulces (glucosado 5%) facilitan el vaciado gástrico, ayudan a evitar la hipoglucemia y pueden darse hasta 2 horas antes de la anestesia en cualquier niño. En el caso de lactantes mayores y niños, un período de ayuno de líquidos de 4 horas proporciona una seguridad óptima y una incomodidad mínima. Se debe evitar administrar sólidos durante al menos 8 horas antes de la cirugía. Dado que la mayoría de las veces ésta se realiza por la mañana, por facilidad y claridad de comprensión, la recomendación general es el ayuno preoperatorio para sólidos desde después de medianoche. Hay muchas enfermedades que retrasan el vaciamiento gástrico y es probable que se requieran períodos prolongados de ayuno en caso de estrés, ansiedad, enfermedad, traumatismos, obesidad extrema o atresia biliar, o en niños con retraso del vaciamiento gástrico por otras razones.

**El estómago lleno.** A causa de las graves complicaciones de la aspiración del contenido gástrico, es deseable asegurar la vía respiratoria tan rápido como sea posible tras la obnubilación en pacientes que pueden tener el estómago lleno. El vaciado gástrico puede estar retrasado hasta 96 horas tras un episodio agudo de traumatismo o enfermedad quirúrgica. En estas circunstancias, la inducción de la anestesia general y la intubación endotraqueal se realizan mediante una secuencia rápida (secuencia rápida de inducción).

La preparación es de una importancia crucial. Debe estar disponible todo el equipo de vía respiratoria: selección de palas de laringoscopia, dos mangos de laringoscopia (por si uno falla), y tubos endotraqueales de tamaño adecuado, con un tamaño superior y otro inferior al tamaño aproximado del tubo según la edad. Debe haber disponibles dos fuentes de aspiración con dos catéteres de succión de gran volumen (catéter de succión de Yankauer o «aspirador rígido») porque los vómitos pueden ser copiosos. El objetivo es colocar un tubo endotraqueal a través de las cuerdas vocales tan rápido como sea posible tras la pérdida de los reflejos de la vía respiratoria. Dado que la relajación muscular con succinilcolina puede tardar 30-45 segundos y los relajantes musculares no despolarizantes 45-90 segundos, está indicada la administración simultánea de sedación y relajación muscular.

Entre los riesgos de la secuencia rápida de inducción se incluyen la posibilidad de que no se pueda intubar la vía respiratoria, de modo que el niño queda paralizado sin protección de la vía respiratoria y la ventilación puede ser difícil o imposible. La secuencia rápida de inducción la debe realizar quien vaya a conseguir de modo definitivo una intubación endotraqueal rápida. Debe evitarse en pacientes con antecedentes de intubaciones endotraqueales fallidas, o con uno o varios síndromes (micrognatia) asociados con intubación difícil. Bajo estas circunstancias, puede eslar indicado intubar mediante broncoscopia con el niño despierto.

Antes de la secuencia rápida de inducción, el niño debe recibir preoxigenación con oxígeno al 100% durante 2 minutos para proporcionar un margen extra de seguridad en caso de que la intubación sea difícil. El niño no debe estar con ventilación asistida ni antes ni después de la administración de fármacos porque eso puede causar aumento del aire en el estómago y, de hecho, incrementar la probabilidad de vómitos, regurgitación y aspiración.

Un régimen estándar para la secuencia rápida de inducción incluye la administración de 3-6 mg/kg de tiopental sódico o 1,5-3 mg/kg de propofol junto con 0,9-1,2 mg/kg de rocuronio o 1,5 mg/kg de vecuronio. Inmediatamente después de la administración de sedación y relajantes musculares, se debe realizar la maniobra de Sellick (presión cricoidea)

mediante la aplicación de una presión firme en dirección posterior contra el cartílago cricoideo, para desplazarlo hacia el esófago y formar un esfínter artificial que impida el reflujo del contenido gastroesofágico. La presión cricoidea debe mantenerse hasta que se tenga la seguridad de que el tubo endotraqueal está correctamente colocado mediante visualización directa, comprobando si el tubo se empaña y, en todos los casos, mediante C<sub>O</sub><sub>2</sub> telespiratorio positivo.

## TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Tras la cirugía o los procedimientos dolorosos (v. cap. 77) debe continuarse la analgesia y la ansiólisis. El dolor de incisiones y operaciones persiste durante horas o días en función del tipo y localización de la cirugía; la supresión total del dolor no es posible. Indicar que un servicio hospitalario perioperatorio o un médico es capaz de proporcionar un entorno «libre de dolor» es una representación falsa y desanimará al niño, la familia y los cuidadores. Para algunos niños y familias puede ser útil una educación preoperatoria acerca de la cirugía, un plan de tratamiento del dolor, desarrollar las habilidades para disminuir la ansiedad previa y una mayor participación en la planificación del tratamiento. El tratamiento complementario como realidad visual, hipnosis, terapia con mascotas y de juegos, también puede disminuir la necesidad del uso de fuertes analgésicos después de la operación.

La combinación de analgésicos opiáceos y no opiáceos y la comprensión de los riesgos y beneficios es el fundamento del tratamiento del dolor. Una combinación prudente de antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), opiáceos y analgesia regional tiene su papel en el tratamiento del dolor postoperatorio. Por otra parte, la evaluación repetida es tan importante como la modalidad del tratamiento del dolor. Las pequeñas dosis continuas y repetitivas de analgésicos puntuales son más eficaces para reducir el dolor que los intervalos intermitentes de dosis ocasionales.

La analgesia controlada por el paciente (ACP), por el personal de enfermería o por los padres se utiliza de modo postoperatorio (v. cap. 77). La ACP proporciona tratamiento continuo del dolor y automedicación (de modo opuesto al intermitente o PRN) además de control y comodidad en una circunstancia que de otro modo sería personalmente incontrolable. La ACP proporciona tanto un ritmo de infusión lento de un opiáceo de fondo continuo como la posibilidad de complementar la analgesia con bolos, según las necesidades. El médico puede determinar el ritmo de infusión continua, la dosis y la frecuencia del bolo, y el número de bolos que el paciente puede recibir por unidad de tiempo. La ACP se basa en la teoría de que los pacientes no pueden sobredosificarse o no lo harán porque la somnolencia descende la autoadministración repetida. En niños pequeños, el uso del *bolón del dolor* (para calmarlo) puede ser más difícil de asegurar; niños de tan sólo 5 años han sido capaces de usar la ACP con éxito. En niños mayores y adolescentes debe ser una modalidad estándar de tratamiento postoperatorio del dolor.

El problema que puede surgir con la analgesia controlada por el personal de enfermería o los padres es la posibilidad de sobredosis. Sin embargo, la observación y monitorización cuidadosas, además del diseño inteligente del ritmo de infusión continua, los períodos de cierre, la frecuencia de la dosificación y la dosis de los bolos, la convierten en una modalidad terapéutica segura.

**ANESTESIA REGIONAL.** La anestesia regional es el uso de anestésicos para bloquear la conducción de impulsos nerviosos aferentes al SNC. Puede realizarse mediante técnicas de anestesia local, bloqueo nervioso periférico, bloqueo de plexo nervioso o bloqueo nervioso epidural o subaracnoideo (medular). Se puede administrar con una sola inyección (dosis única) o mediante perfusión continua, como es frecuente en el bloqueo epidural y, en ocasiones, en el subaracnoideo. Se puede utilizar como anestesia intraoperatoria y analgesia postoperatoria y tiene la capacidad potencial de reducir el uso de analgesia y anestesia intraoperatorias, además de proporcionar tratamiento analgésico después de la operación.

La analgesia aplicada en el lugar necesario puede ser valiosa sin que produzca efectos depresores sobre el sistema cardiorrespiratorio. La anestesia local, con inyección de lidocaína o bupivacaína en la zona afectada, puede proporcionar analgesia para el procedimiento durante

varias horas. La infiltración del lugar de la herida y en los bordes de una incisión disminuye el dolor postoperatorio en las horas iniciales tras la cirugía. Puede ser inyectada por el cirujano al final de la intervención y complementar la analgesia postoperatoria.

La analgesia epidural es frecuente en la práctica pediátrica. El espacio epidural se sitúa entre la duramadre y la piamadre y la aracnoides, una zona por la que pasan todas las raíces nerviosas. El baño de estas raíces nerviosas en anestésicos locales inhibe la conducción de los impulsos dolorosos centralmente. Una sola dosis de anestesia epidural puede aliviar el dolor durante horas y la perfusión continua puede proporcionar un alivio eficaz durante horas o días. La inyección epidural de opiáceos puede proporcionar analgesia durante 12-24 horas y es un complemento potencial de la analgesia postoperatoria.

La anestesia epidural lumbar se aplica en la zona lumbar para proporcionar analgesia para intervenciones y cirugía por debajo del tórax. La analgesia epidural caudal se aplica a través del hiato sacral, por debajo del extremo distal de la médula. Es el lugar usado con más frecuencia para la anestesia y analgesia regional en niños y es eficaz para proporcionar anestesia pélvica y de extremidades inferiores, y útil en la cirugía ortopédica y urológica. La perfusión continua de bupivacaína es el medio más frecuente para proporcionar alivio del dolor postoperatorio epidural; puede mezclarse con un opiáceo (fentanilo o morfina sin conservantes). También se puede proporcionar ACP epidural mediante una bomba de perfusión continua y la capacidad del paciente de automedicarse mediante bolos intermitentes. La analgesia epidural también puede aliviar el dolor en pacientes con dolor crónico o causado por neoplasias malignas avanzadas.

La complicación más grave de la anestesia neuroaxial incluye la diseminación cefálica del bloqueo con depresión respiratoria, parálisis de los músculos respiratorios y, en casos extremos, analgesia y depresión del tronco del encéfalo. Entre las complicaciones más frecuentes de la analgesia neuroaxial se incluyen el malestar leve, una sensación de entumecimiento y hormigueo tipo parestesias; prurito, que si se usan opiáceos puede llegar a ser bastante angustioso; y náuseas y vómitos ocasionales. La infección y el hematoma epidural son muy infrecuentes. Los opiáceos neuroaxiales, sobre todo cuando se administran intratecalmente, pueden causar depresión respiratoria; su uso requiere monitorización postoperatoria. El empleo de opiáceos neuroaxiales a menudo requiere tratamiento farmacológico del prurito además de antieméticos.

**SEDACIÓN Y DOLOR DE LA INTERVENCIÓN.** Los mismos fármacos que inducen anestesia general se utilizan con frecuencia para proporcionar sedación (v. cap. 76-5). La sedación es el continuum entre la consciencia total y la anestesia general (v. tabla 76-4). El término de sedación consciente se refiere al estado en el que el paciente está adormecido, cómodo y puede cooperar, pero mantiene los reflejos protectores de las vías respiratorias y de la ventilación. Desafortunadamente, para la mayoría de los niños, este nivel de sedación aporta poca analgesia o ninguna y persisten las respuestas a los estímulos dolorosos tanto psicológicas como fisiológicas. Lo más probable es que la sedación que es suficiente para reducir las respuestas al dolor es la sedación profunda. La sedación profunda es un estado de ausencia de reacción a la voz que se acompaña con supresión de los reflejos. El manejo del niño sedado requiere vigilancia y conocimiento para asegurar su seguridad y se guía por las mismas directrices que los cuidados anestésicos (tabla 76-11). Una dosis de sedantes que causan sedación mínima en un paciente puede producir inconsciencia completa y apnea en otro. Es obligatorio prestar una gran atención a las directrices para realizar una monitorización correcta y una buena sedación en los niños. Para procedimientos peligrosos y no dolorosos, a menudo es suficiente con la ansiólisis o la sedación suave. Para procedimientos dolorosos (p. ej., aspiración de la médula ósea, inserción de un catéter intravenoso pueril, punción lumbar) la combinación de sedación y analgesia necesaria en niños produce sedación profunda.

La sedación con hidrato de cloral, pentobarbital o benzodiazepinas a menudo es adecuada para procedimientos no dolorosos. Sin embargo, puede haber una elevada tasa de fallos y complicaciones como sedación prolongada (desde horas hasta el día siguiente), ataxia, náuseas y vómitos, desaturación y necesidad ocasional de intervención rápida. La tentación de añadir opiáceos y hacer la sedación más profunda aumenta el riesgo de complicaciones. El modo más rápido de asegurar una sedación reversible segura es con agentes anestésicos potentes. Los anestésicos de acción ultra corta (p. ej., metohexital, remifentanilo, propofol, tiopental)

**TABLA 76-11.** Enfoque sistemático para la sedación en niños

|   |
|---|
| Historia clínica detallada, prever los problemas médicos subyacentes que pueden predisponer a problemas con la sedación             |
| Exploración física cuidadosa centrada en el sistema cardiopulmonar y en la vía respiratoria   |
| Ayuno adecuado  |
| Consentimiento informado  |
| Dosificación pediátrica de la medicación (miligramos por kilogramo)   |
| Equipamiento de tamaño adecuado   |
| Un observador específico para monitorizar pacientes sedados con posible compromiso de la vía respiratoria (inducido o preexistente) |
| Documentación de las constantes vitales y el estado en un registro basado en tiempo   |
| Sistema de apoyo de urgencias, equipo de reanimación y carro de parada  |
| Un área de reanimación completamente equipada y con personal adecuado   |
| Criterios de alta que documenten la recuperación tras la sedación   |

proporcionan una sedación eficaz, pero tienen más riesgo de sobredosis inadvertida e inducción de anestesia general. Estos anestésicos ofrecen una sedación eficaz y rápidamente reversible. Sin embargo, su uso requiere la presencia de un anestesista y/o un médico experto y cualificado.

- American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs, Section on Anesthesiology: Guidelines for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures. *Pediatrics* 1992;89:1110-1115.
- Betz E: Incidence of PONV not influenced by choice of air or nitrous oxide. *Anesthesiology* 2002;28:2-4.
- Bouwmeester NJ, Anand KJ, van Dijk M, et al: Hormonal and metabolic stress responses after major surgery in children aged 0-3 years: A double-blind, randomized trial comparing the effects of continuous versus intermittent morphine. *Br J Anaesth* 2001;87:390-399.
- Campagna JA, Miller KW, Forman SA: Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 2003;348:2110-2124.
- Cook-Sather SD, Harris KA, Chiavacci R, et al: A liberalized fasting guideline for formula-fed infants does not increase average gastric fluid volume before elective surgery. *Anesth Analg* 2003;96:965-969.
- Cote CJ, Nottelman DA, Karl HW, et al: Adverse sedation events in pediatrics: A critical incident analysis of contributing factors. *Pediatrics* 2000;105:805-814.
- Cravero JP, Blika GT: Review of pediatric sedation. *Anesth Analg* 2004;99:1355-1364.
- Crawford MW, Rohan D, MacGowan CK, et al: Effect of propofol anesthesia and continuous positive airway pressure on upper airway size and configuration in infants. *Anesthesiology* 2006;105:45-50.
- Golianu B, Krane EJ, Galloway KS, et al: Pediatric acute pain management. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:559-587.
- Hall SC: General pediatric emergencies: Malignant hyperthermia syndrome. *Anesthesiol Clin North Am* 2001;19:367-382.
- Hoffmann GM, Nowakowski R, Troshynski T, et al: Risk reduction in pediatric procedural sedation by application of an American Academy of Pediatrics/American Society of Anesthesiologists process model. *Pediatrics* 2002;109:236-243.
- Jayabose S, Levendoglu-Tugal O, Giamelli J, et al: Intravenous anesthesia with propofol for painful procedures in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:290-293.
- Kain ZN: Postoperative behavioral changes in children. *ASA News* 2002;66:14-16.
- Krauss B, Green SM: Sedation and analgesia for procedures in children. *N Engl J Med* 2000;342:938-945.
- Markakis DA: Regional anesthesia in pediatrics. *Anesthesiol Clin North Am* 2000;18:355-381.
- Maxwell LG, Yaster M: Perioperative management issues in pediatric patients. *Anesthesiol Clin North Am* 2000;18:601-632.
- Melzer W, Dietze B: Malignant hyperthermia and excitation-contraction coupling. *Acta Physiol Scand* 2001;171:367-378.
- Monitto CL, Greenberg RS, Kost-Byerly S, et al: The safety and efficacy of parent/nurse-controlled analgesia in patients less than six years of age. *Anesth Analg* 2000;91:573-579.
- Practice guidelines for sedation and analgesia by non-anesthesiologists: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Sedation and Analgesia by Non-anesthesiologists. *Anesthesiology* 1996;84:459-471.

- Tobias JD: Therapeutic applications of regional anesthesia in paediatric-aged patients. *Paediatr Anaesth* 2002;12:272-277.
- Urwiler A, Dcufcl T, McCarthy T, et al: Guidelines for molecular genetic detection of susceptibility to malignant hyperthermia. *Br j Anaesth* 2001; 86:283-287.
- Welborn LG, Greenspun JC: Anesthesia and apnea: Perioperative considerations in the former preterm infant. *Pediatr Clin North Am* 1994;41: 181-198.
- Yaster M: The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia. *Anesthesiology* 1987;66:433-435.

## Capítulo 77 ■ Tratamiento del dolor en los niños Lonnie K. Zeltzer y Heather Krell

### DESARROLLO DE LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR Y EFECTOS DEL DOLOR EN EL RECIÉN NACIDO

La progresión nerviosa de la transmisión del dolor comienza con el desarrollo de las neuronas de la piel y de la boca al final de la segunda semana de gestación (tabla 77-1). El aparato nervioso implicado en la transmisión del dolor evoluciona durante el desarrollo fetal hasta la aparición de la fase inicial del aparato inhibidor del dolor, que comienza alrededor de la semana 32 de gestación y continúa durante el período del recién nacido. En este período son muchas las fuentes de dolor: dolor agudo (procedimientos diagnósticos y terapéuticos, cirugía menor, monitorización), dolor continuo (dolor por quemaduras térmicas/químicas, dolor posquirúrgico e inflamatorio) y dolor crónico o relacionado con una enfermedad (punciones en el talón repetidas, catéteres durante largo tiempo, enterocolitis necrosante, lesión nerviosa, enfermedades crónicas, tromboflebitis). Las fuentes más comunes de dolor en los lactantes sanos son los procedimientos agudos, que incluyen las punciones con lancetas en el talón, las intervenciones quirúrgicas y en los varones, la circuncisión. En el año 2004, se realizaron 1,2 millones de circuncisiones en lactantes y 1,4 millones de intervenciones quirúrgicas en recién nacidos de Estados Unidos. Se producen más intervenciones en los lactantes prematuros que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN). En la primera semana de vida, alrededor del 94% de los lactantes pretérmino menores de 28 semanas de edad gestacional se encuentra con ventilación mecánica. Los lactantes pretérmino están sometidos a muchos procedimientos, siendo la mayoría punciones en el talón; sólo unos pocos se realizan con analgesia previa. En la UCIN son frecuentes los procedimientos como la aspiración de las vías res-

piratorias y la mayoría de ellos no van precedidos por analgesia. Los episodios repetidos de dolor agudo sensibilizan al neonato de forma que la capacidad de reacción y las respuestas al estrés son mayores en los siguientes procedimientos durante el período neonatal o durante la infancia.

Las respuestas al dolor dependen del desarrollo del sistema de respuestas al estrés que varía con el desarrollo. Entre las respuestas habituales se incluye el aumento de la frecuencia cardíaca, de la frecuencia respiratoria, de la presión sanguínea y de la presión intracraneal. El tono vagal cardíaco, la saturación de oxígeno transcutánea y los niveles de anhídrido carbónico y el flujo sanguíneo periférico disminuyen. Se observan signos vegetativos como cambios de la coloración de la piel, vómitos, náuseas, hipo, diaforesis, pupilas dilatadas y sudoración de las palmas de las manos y de la frente. Para valorar el dolor en el recién nacido, es fundamental observar la expresión facial, los movimientos corporales, el llanto del lactante, así como cualquier otro comportamiento atípico. El observador debe tener en cuenta el contexto en el que se produce ese comportamiento. El estado del lactante (agitado, alerta, dormido) y la edad gestacional y posgestacional también influyen en las respuestas conductuales frente al estrés.

Las consecuencias del dolor no tratado en el recién nacido pueden ser graves a corto y a largo plazo. La mayoría de las UCIN tienden a ser más liberales en cuanto al uso de los opiáceos. No obstante, la morfina, el fármaco de elección tradicional para la analgesia del dolor agudo, puede no ser muy eficaz y puede tener consecuencias adversas a largo plazo. No se han encontrado diferencias en la incidencia de hemorragia intraventricular grave o en la tasa de mortalidad cuando los lactantes reciben morfina en comparación con el grupo placebo, y no se observan cambios en el dolor evaluado durante la aspiración traqueal en lactantes con ventilación mecánica que reciben morfina frente al grupo placebo. En los recién nacidos pretérmino con ventilación mecánica, la morfina no parece aliviar el dolor agudo, aunque existen unos pocos datos sobre los efectos de la morfina y el fentanilo en los recién nacidos sin ventilación. Este fenómeno puede deberse a una falta de madurez de los receptores de los opiáceos; el dolor agudo puede causar el no acoplamiento de los receptores m de los opiáceos en el prosencéfalo. Las situaciones de dolor agudo repetidas pueden producir cambios en el sistema nervioso central del recién nacido que pueden tener consecuencias a largo plazo para la vulnerabilidad frente a situaciones dolorosas posteriores, para los efectos cognitivos y para la tolerancia de los opiáceos.

La mayoría de los neonatólogos utilizan opiáceos en las situaciones de dolor. También se usan sacarosa y chupetes en la UCIN. Se cree que los efectos de la sacarosa (sabor dulce) están mediados por opiáceos porque se revierten con naloxona; el alivio del dolor y estrés están integrados en el sistema opiáceo endógeno. El sabor funciona en el feto ya en la semana 12 y está completamente formado en la semana 20 de gestación. La sacarosa, con o sin chupete, puede ser eficaz para el dolor agudo y el control del estrés. Otras estrategias no farmacológicas para el control del dolor y del estrés incluyen el cuidado del lactante por una enfermera individual, los estímulos táctiles-cinestésicos (masaje), el «método canguro» y la saturación sensorial de alivio.

**TABLA 77-1.** Desarrollo fetal de los sistemas del dolor

| EDAD FETAL (SEMANAS) | DESARROLLO NEURAL   |
|----------------------|---|
| 7                    | Receptores cutáneos y nervios sensoriales alrededor de la boca  |
| 8-10                 | Comienza a formarse la corteza cerebral   |
| 13                   | Maduración de las neuronas en el asta dorsal de la médula espinal   |
| 15                   | Se forma la zona sublamina de la corteza cerebral (punto de señalización)   |
| 16                   | Las fibras no talamos alcanzan la corteza cerebral; aparición de respuestas hormonales y circulatorias ante el estrés   |
| 18                   | Las fibras talámicas entran en la corteza cerebral  |
| 19                   | Se registran las primeras señales del EEG   |
| 20                   | Los receptores cutáneos y los nervios sensoriales están presentes en todo el organismo del feto; la amígdala, el hipocampo y otras áreas subcorticales están desarrolladas y funcionan; las fibras talámicas penetran completamente en la corteza cerebral; se registran respuestas a la luz, sonido, tacto y gusto |
|                      | Aparición de mecanismos de inhibición   |

### VALORACIÓN CLÍNICA DEL DOLOR

El dolor es una experiencia tanto sensitiva como emocional. Siempre que sea posible, la mejor forma de valorar el dolor es preguntar directamente a los niños acerca del carácter, la localización, la calidad y la intensidad de su dolor. Puede que algunos niños no informen de su dolor por miedos tales como hablar con el médico, molestar o decepcionar a otros, que se les inyecte una medicación, que se descubra que están enfermos o que tengan que regresar al hospital. En el caso de los lactantes y los niños que aún no saben hablar, los padres, pediatras, enfermeras y otros cuidadores deben interpretar de forma constante si las reacciones de angustia de los niños se deben al dolor, al miedo, al hambre o a otras percepciones o emociones. Puede ser útil realizar ensayos terapéuticos de medidas de consuelo (abrazos, alimento) y medicación analgésica para clarificar la situación.

El comportamiento y los signos fisiológicos son útiles pero pueden interpretarse. Un niño que empieza a andar puede gritar y gesticular durante una exploración de oído debido al miedo y a la ansiedad más que al dolor. Por el contrario, los niños con dolor persistente debido a cáncer, drepanocitosis, traumatismo o cirugía tratado de forma inadecuada, a menudo se retraen de su entorno y parecen muy tranquilos, lo que lleva a los



observadores a concluir erróneamente que están cómodos o sedados. En estos casos, un aumento de la dosis de analgésicos puede hacer que el niño se vuelva más, no menos, interactivo y alerta. De forma similar, los neonatos y lactantes pequeños pueden cerrar los ojos, fruncir el ceño y apretar los puños en respuesta al dolor. A menudo, una analgesia suficiente hace que abran los ojos e interactúen más con su entorno. Un niño con un dolor crónico significativo puede simular «normalidad» como forma de distraer la atención sobre el dolor. Este comportamiento a veces se malinterpreta como prueba de que el niño «finge» el dolor en otros momentos.

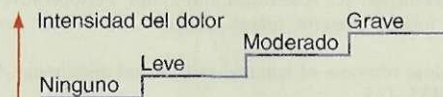
Los investigadores han ideado diversas escalas conductuales de sufrimiento para lactantes y niños pequeños que valoran principalmente las expresiones faciales, el llanto y los movimientos corporales. En los neonatos, las valoraciones de la expresión facial parecen ser las más útiles y específicas. Los signos vegetativos pueden indicar dolor, pero son inespecíficos y pueden reflejar otros trastornos incluidos fiebre, hipoxemia y disfunción cardíaca o renal.

Los niños de 3-7 años de edad poco a poco adquieren mayor capacidad para describir la intensidad, la localización y la calidad del dolor. A veces el dolor se siente en áreas adyacentes; a esta edad no es raro que el dolor de cadera se refiera a la pierna o a la rodilla. Hay métodos para que estos niños informen sobre su dolor mediante dibujos, fotos de caras o colores de intensidad graduada (tabla 77-2). Por lo general, los niños de 8 o más años pueden utilizar las escalas analógicas del dolor verbales o visuales de modo adecuado (fig. 77-1). La valoración verbal puede ser como la de la figura 77-1 o mediante una escala de 0 a 10 en la que 0 significa que no hay dolor y 10 es el peor dolor posible. En EE.UU. en la actualidad se requieren evaluaciones del dolor documentadas con regularidad para los niños hospitalizados y para los que se atienden de modo ambulatorio y en los servicios de urgencias.

La medida del dolor en niños con alteraciones cognitivas sigue siendo un reto y se están estudiando métodos para determinar formas de valorarlo en este grupo de pacientes. La comprensión de las expresiones y la experiencia del dolor en esta población es importante porque los comportamientos pueden malinterpretarse como indicativos de que los niños con alteraciones cognitivas son más insensibles al dolor. Los niños con síndrome de Down pueden expresar el dolor con menor precisión y más lentitud que la población general. El dolor en individuos amistas puede ser difícil de valorar porque pueden ser tanto hiposensibles como hipersensibles a tipos de estímulos sensitivos muy diferentes y es posible que sus habilidades para comunicarse sean limitadas.

### Escalas monodimensionales

- Escalas de valoración verbal que utilizan palabras ordenadas según la gravedad



- La escala analógica visual puede ser continua o intermitente:

10 cm de línea Sin dolor — El peor dolor posible

Escala analógica de colores

Dibujos faciales



Figura 77-1. Medidas subjetivas de dolor basadas en descriptores verbales. (De Holdecroft A, Power I: Management of pain. *BMJ* 2003; 326:635-639.)

### ENFOQUES NO FARMACOLÓGICOS PARA TRATAR EL DOLOR

Se pueden utilizar numerosos métodos no farmacológicos para aliviar el dolor, el miedo y la ansiedad. Estos enfoques tienen unos perfiles de seguridad excelentes y cada vez más pruebas de eficacia. Los estudios sobre cefaleas crónicas en la infancia proporcionan mayor evidencia de la efectividad del **tratamiento cognitivo y conductual** que de cualquier tratamiento farmacológico. Muchos de estos métodos también son útiles porque los niños pueden generalizarlos y aplicarlos a otras situaciones, y beneficiarse de una elevada sensación de control al poder hacer frente a sus propios síntomas. Un niño con cáncer que aprende autohipnosis puede aplicar esta técnica con éxito a otras situaciones de tensión. Para cada paciente y familia debe existir atención clínica al entorno, posicionamiento óptimo, comodidad física y elección/control. Puede que las técnicas no farmacológicas solas no funcionen en algunos niños y no deben utilizarse como excusa para no administrar analgésicos adecuados.

Se debe proporcionar información a los niños (y a los miembros de la familia) de un modo adecuado al desarrollo y la situación, acerca de las

**TABLA 77-2.** Instrumentos para medir el dolor

| NOMBRE  | CARACTERÍSTICAS  | INTERVALOS DE EDAD   | VENTAJAS  | LIMITACIONES   |
|---|--|--|---|--|
| Escala analógica visual (EAV)   | Regla vertical de 10 cm, los sujetos marcan una línea entre «sin dolor» (cara neutra) y «el peor dolor imaginable» (cara triste)                                     | 8 o más años   | Buenas propiedades psicométricas; método de referencia  | No puede utilizarse en niños más pequeños o con limitaciones cognitivas  |
| Escala de caras (p. ej., escalas de Wong-Baker, Oucher, Bieri, McGrath)   | Los sujetos comparan su dolor con dibujos lineales de caras o fotografías de niños   | 4 o más años   | Puede utilizarse a edades menores que la EAV  | La elección de la cara de «sin dolor» afecta a las respuestas (neutro frente a sonriente)  |
| Escalas analógicas de color y otras   | Regla horizontal o vertical en la que el aumento de intensidad del color rojo significa mayor dolor; termómetro de dolor; bloques                                    | 4 o más años   | Puede utilizarse a edades menores que la EAV; concuerda con la EAV en edades mayores          | No puede utilizarse en niños que empiezan a andar o en niños con limitaciones cognitivas   |
| Escalas conductuales o combinadas conductuales-psicológicas (p. ej., CHEOPS, OPS, FACS, NIPS)                             | Puntuación de comportamientos observados (p. ej., expresión facial, movimiento de las piernas) ± frecuencia cardíaca y presión arterial                              | Algunas son válidas para todas las edades; otras son específicas para ciertos grupos de edad, incluidos los lactantes pretérmino | Puede emplearse incluso con lactantes y niños que aún no hablan                               | Inespecífica; sobrevalora la proeza en los niños que empiezan a andar y de edad preescolar; infravalora el dolor persistente. Algunas determinaciones resultan prácticas, otras requieren cintas de vídeo y un procesamiento complejo. Pueden producirse cambios no relacionados con el dolor. |
| Determinaciones vegetativas (p. ej., frecuencia cardíaca, presión arterial, análisis espectral de la frecuencia cardíaca) | Las puntuaciones varían con la frecuencia cardíaca, la presión arterial o las determinaciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (p. ej., el «tono vagal») | Todas las edades   | Puede utilizarse en todas las edades<br>Es útil en pacientes que reciben ventilación mecánica | Inespecífica; pueden producirse cambios no relacionados con el dolor.  |
| Determinaciones hormonales-metabólicas  | Toma de muestras de plasma o saliva para determinación hormonal (p. ej., cortisol, adrenalina)   | Todas las edades   | Puede utilizarse en todas las edades  | Inespecífica; pueden producirse cambios no relacionados con el dolor; no resulta práctica, no proporciona información en «tiempo real»   |

expectativas respecto a su enfermedad, procedimientos y tratamientos. Los médicos deben involucrar a los pacientes y sus familias en la toma de decisiones sobre el control del dolor con el fin de asegurar que la opción elegida es la más adecuada para la situación y para optimizar el cumplimiento de los protocolos de tratamiento.

Las **técnicas de relajación** estimulan la relajación muscular y la reducción de la ansiedad que a menudo acompaña al dolor y lo incrementa. El control de la respiración y la relajación muscular progresiva son técnicas de relajación utilizadas de forma habitual en niños en edad escolar y mayores.

La **distracción** ayuda a los niños de cualquier edad a desviar su atención del dolor a otras actividades. Los elementos del entorno que mantienen la atención son la música, los videojuegos, la televisión, el teléfono, las conversaciones, el colegio y los juegos.

La **hipnoterapia** ayuda al niño a centrarse en una experiencia imaginativa agradable, segura, divertida o intrigante. Esta técnica actúa para captar la atención del niño, alterar las experiencias sensoriales, reducir la ansiedad, reelaborar las experiencias de dolor, crear distorsiones temporales, ayudar al niño a disociarse del dolor y a reforzar los sentimientos de dominio y autocontrol. Esta intervención es mejor para niños en edad escolar o mayores.

La **biorretroalimentación** implica el control de la respiración, la relajación, o técnicas hipnóticas con un dispositivo mecánico que proporciona una «retroalimentación» auditiva o visual al niño cuando la acción deseada es aproximada. Los objetivos habituales incluyen la tensión muscular, la temperatura cutánea periférica mediante vasodilatación periférica y el control anal mediante la contracción y relajación de la musculatura rectal. La biorretroalimentación también refuerza los sentimientos de dominio y autocontrol y es especialmente útil para el niño que necesite más «prueba» del cambio que la generada sólo por la hipnosis.

El **yoga lyengar** es un tipo específico de yoga desarrollado para conseguir un equilibrio entre la mente, el cuerpo y el espíritu. Esta forma de yoga terapéutico es especialmente eficaz para el dolor crónico y también para mejorar el estado de ánimo, la energía y el sueño, y como ansiolítico. El yoga lyengar incluye una serie de *asanas* (posturas corporales) que son específicas de la enfermedad o de los síntomas. Se utilizan accesorios como mantas, almohadas, bloques y cinturones para sostener el cuerpo y permitir al paciente adoptar más posturas curativas. Se estimula un sentido de la energía, de la relajación, de la fuerza, del equilibrio y de la flexibilidad, y con el tiempo, potencia un sentido del dominio y del control. En una fase más avanzada, se pueden aprender diferentes tipos de respiración (*pranayama*) que aportan más ventajas.

El **masaje terapéutico** puede ser muy útil para los niños con dolor crónico. Se ha obtenido una reducción del dolor mediante el masaje profundo en niños con artritis reumatoide juvenil y cáncer, y en adolescentes con libromialgia. Además de la disminución del dolor y del incremento de la función, los niños de varios estudios experimentaron reducciones a corto plazo de los niveles de cortisol y una mejoría del sueño y el humor. El masaje es especialmente útil en pacientes con dolor de las fascias musculares. Entre los diversos tipos de masaje se encuentra la terapia craneosacral.

La **psicoterapia individual** puede utilizarse para encauzar la contribución cognitiva, conductual y psicológica al dolor y los comportamientos relacionados con el mismo. La valoración y el tratamiento del afrontamiento maladaptativo, la ansiedad, la depresión, las dificultades de aprendizaje, los déficit de resolución de problemas sociales, los problemas de comunicación, las relaciones, los traumas o duelos no resueltos, la evitación de la escuela y otros problemas identificados pueden reducir la carga de angustia aguda y el estrés crónico sobre el sistema nervioso central y, por consiguiente, el despertar excesivo y el dolor.

La **educación familiar y/o la psicoterapia** pueden usarse para ayudar a los miembros de la familia a comprender los mecanismos y el tratamiento adecuado del dolor, y para cambiar los patrones familiares que pueden exacerbar de manera inadvertida el dolor, para ayudar a los padres a enfrentarse con su propia angustia y la de su hijo y a desarrollar un plan para el tratamiento óptimo de los síntomas por parte del propio niño y para su funcionamiento independiente. Se ha demostrado que los enfoques cognitivos y conductuales familiares son eficaces para tratar el dolor crónico en niños.

La **terapia física** puede ser muy útil, sobre todo en niños con dolor crónico musculoesquelético y/o que han perdido forma física a causa de

la inactividad. El ejercicio parece producir tanto beneficios específicos relacionados con el funcionamiento muscular y la postura como beneficios más generalizados en relación con la mejora de la imagen y la mecánica corporal, el sueño y el humor.

La **acupuntura** es una parte importante y popular del tratamiento del dolor en niños con dolor crónico. Puede practicarse y es muy útil en muchos niños. Los estudios han demostrado su utilidad en la náusea crónica, la fatiga y muchos estados de dolor crónico, como las migrañas, las cefaleas diarias crónicas, el dolor abdominal y el dolor de la fascia muscular. Los estudios con adultos también han demostrado su eficacia para el dolor de la fascia muscular, la dismenorrea primaria, el dolor producido por la anemia de células falciformes y el dolor de garganta.

La **estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS)** es bastante segura y puede intentarse en muchas formas de dolor localizado. Los niños a menudo encuentran esta técnica útil y eficaz, aunque no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados con esta técnica en niños.

La **terapia con música, arte, danza y la aromaterapia** también se han usado y han tenido éxito en algunos niños.

La forma más eficaz para tratar el dolor crónico es desarrollar una comunicación entre los diferentes terapeutas, habitualmente con el pediatra como gestor del caso, de modo que cada tipo de terapia aporte algo al resto y todos los terapeutas den el mismo mensaje al niño y a sus padres (enfoque de equipo integrado).

## FARMACOLOGÍA DEL DESARROLLO

Dado que la farmacocinética y la farmacodinámica de los analgésicos varían con la edad, la respuesta de los lactantes y los niños pequeños a los fármacos es diferente a la de los niños mayores y los adultos. En los neonatos y los lactantes pequeños, la semivida de eliminación de la mayoría de los analgésicos es mayor a causa de la inmadurez de sus sistemas enzimáticos hepáticos. La eliminación de los analgésicos puede ser también variable en lactantes y niños pequeños. El flujo sanguíneo y plasmático renal, la filtración glomerular y la secreción tubular aumentan de forma espectacular en las primeras semanas de vida y se aproximan al valor de adulto hacia los 3-5 meses. El aclaramiento renal de los analgésicos suele ser mayor en los niños que empiezan a andar y de edad preescolar que en los adultos, mientras que en los lactantes prematuros tiende a ser menor. También existen diferencias relacionadas con la edad en la composición corporal y en la unión a proteínas. El agua corporal total como fracción del peso corporal es mayor en los neonatos. Los tejidos más perfundidos, como el cerebro y el corazón, representan una proporción mayor de masa corporal en los recién nacidos que otros tejidos como el músculo y la grasa. Los neonatos muestran una reducción de la unión a proteínas de algunos fármacos debido a la menor concentración sérica de albúmina y de  $\alpha_2$ -glucoproteína ácida, lo que da lugar a la existencia de cantidades mayores de fármaco libre. La dosificación de fármacos en lactantes y niños pequeños a menudo se extrapola a partir de estudios realizados en adultos y en niños mayores con escalas basadas en el peso.

**PARACETAMOL, ÁCIDO ACETILSALICÍLICO Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.** El paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) han sustituido al ácido acetilsalicílico como el antipirético más utilizado y analgésico oral no opiáceo (tabla 77-3).

El **paracetamol** es un analgésico no opiáceo y antipirético seguro, que tiene la ventaja de la vía de administración rectal además de oral. Además no se asocia con los efectos gastrointestinales o antiagregantes del ácido acetilsalicílico y los AINE, lo que lo convierte en un fármaco especialmente útil en pacientes oncológicos. A diferencia de éstos, el paracetamol tiene poca acción antiinflamatoria. Su toxicidad puede producirse por dosis únicas elevadas o por dosis excesivas acumuladas durante días (v. cap. 710.2). La sobredosis se asocia con insuficiencia hepática fulminante en lactantes y niños. La fiebre, el alcohol y la deshidratación pueden ser factores de riesgo para la lesión hepática.

El **ácido acetilsalicílico** está indicado para tratar ciertas enfermedades reumatológicas e inhibir la agregación plaquetaria, como en el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki. La preocupación por la encefalopatía hepática de Reye ha conllevado a un descenso sustancial de su uso en pediatría durante los últimos 20 años (v. cap. 358).

**TABLA 77-3. Medicamentos no opiáceos de uso habitual**

|   |   |  |
|---|---|--|
| Paracetamol   | 10-15 mg/kg v.o. cada 4h<br>20-30 mg/kg v.r. cada 4h<br>35 mg/kg v.r. cada 6-8h<br><i>Máxima dosis diaria:</i><br>90 mg/kg/24 horas (niños)<br>60 mg/kg/24 horas (lactantes)<br>30-45 mg/kg/24 horas (neonatos)   | No tiene acción antiinflamatoria; no tiene efectos antiagregantes ni gástricos; las dosis tóxicas pueden producir insuficiencia hepática   |
| Ácido acetilsalicílico                                    | 10-15 mg/kg v.o. cada 4h<br><i>Máxima dosis diaria:</i><br>120 mg/kg/24 horas (niños)   | Efectos antiinflamatorios; efectos antiagregantes prolongados; puede causar gastritis; riesgo de síndrome de Reye  |
| Ibuprofeno  | 8-10 mg/kg v.o. cada 6h   | Efectos antiinflamatorios; efectos antiagregantes reversibles; puede causar gastritis; amplia experiencia de seguridad en pediatría  |
| Naproxeno   | 5-7 mg/kg v.o. cada 8-12h   | Efectos antiinflamatorios; efectos antiagregantes reversibles; puede causar gastritis; duración más prolongada que el ibuprofeno   |
| Ketorolaco  | Dosis de canga 0,5 mg/kg, luego 0,25-0,5 mg/kg i.v. cada 6 horas hasta un máximo de 5 días; después dosis máxima 30 mg de canga con dosis máxima de 15 mg cada 6 horas  | Efectos antiinflamatorios; efectos antiagregantes reversibles; puede causar gastritis; útil en situaciones a corto plazo cuando la dosificación oral no sea posible  |
| Salicilato de colina y magnesio                           | 10-20 mg/kg v.o. cada 8-12h   | Efectos antiinflamatorios débiles; menor riesgo de hemorragia y gastritis que con los AINE convencionales  |
| Nortriptilina, amitriptilina                              | Amitriptilina a 0,2-0,5 mg/kg v.o. cada 24 horas, típicamente con una dosis máxima de 10-20 mg/h<br>La nortriptilina se utiliza normalmente al doble de dosis de la indicada arriba   | Útil en el dolor neuropático; facilita el sueño; puede reforzar el efecto de los opiáceos puede ser útil en el dolor de la drepanocitosis. Raro riesgo de arritmias; se deben monitorizar las alteraciones del ritmo y comprobar la normalidad del QTc antes de comenzar. Entre los efectos secundarios se incluyen boca seca, sedación, estreñimiento, retención urinaria, hipotensión ortostática y palpitaciones  |
| Gabapentina   | Comenzar con 100 mg dos o tres veces al día y luego incrementarla; se pueden tomar hasta 3.600 mg/24 horas, pero no hay estudios en niños en los que se indique la dosis máxima o mínima  | Es un anticonvulsivo usado para el dolor neuropático; se puede asociar con sedación o cefalea  |
| Tioridazina, risperidona, torazina, haloperidol           | Tioridazina. Comenzar con 6,25 o 12,5 mg v.o. una vez al día y puede tomarse cada 6 h después de las comidas para la exacerbación aguda del dolor. Aumentar la dosis hasta 25 mg/dosis. La risperidona puede ser especialmente útil en niños con trastorno generalizado del desarrollo o con fiebre y dolor crónico; la dosis es de 0,25-1 mg (con incrementos de 0,25 mg) una o dos veces al día. Consultar el vademécum para otras dosificaciones | Útil cuando el despertar amplifica claramente la señal del dolor; a menudo se utiliza cuando se comienza con ISRS y después se suprime tras la administración de dosis terapéuticas de ISRS durante al menos dos semanas; hay que comprobar la normalidad del QTc antes de comenzar. Entre los efectos secundarios se incluyen las reacciones extrapiramidales y la sedación, y a dosis altas puede disminuir el umbral de las convulsiones en los niños con una alteración convulsiva. Puede utilizarse difenhidramina en el tratamiento o la prevención de las reacciones distónicas |
| ISRS (p. ej., fluoxetina)                                 | Dosificación de ISRS según la prescripción del psiquiatra. La fluoxetina puede usarse en dosis muy bajas (p. ej., 1 mg) en niños con dolor crónico y trastorno generalizado del desarrollo  | Útil en niños con trastornos de ansiedad en los que el despertar amplifica la señal sensorial; útil en el trastorno generalizado del desarrollo a dosis muy bajas; mejor utilizarlo junto con la evaluación psiquiátrica   |
| Solución de sacarosa en el chupete o en un dedo de guante | <i>Recién nacido prematuro (edad gestacional):</i> <28 sem: 0,2 ml con una torunda por la boca; 28-32 sem: 0,2-2 ml, dependiendo de la succión/capacidad de tragar; >32 sem: 2 ml<br><i>Recién nacido a término:</i> 1,5-2 ml v.o. en 2 min   | Esperar 2 minutos antes de comenzar el procedimiento. La analgesia puede durar hasta 8 minutos. La dosis puede repetirse una vez   |

AINE, Antiinflamatorios no esteroideos; ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; QTc, intervalo QT corregido en un electrocardiograma

Los AINE se utilizan ampliamente para el dolor o la fiebre en niños. En los niños con artritis reumatoide juvenil, el ibuprofeno y el ácido acetilsalicílico tienen la misma eficacia, pero el primero se asocia con menos efectos secundarios y mejor cumplimiento. Los AINE utilizados de modo complementario en pacientes quirúrgicos reducen la necesidad de opiáceos (y sus efectos secundarios) hasta incluso el 35-40%. Aunque los AINE pueden ser útiles en el postoperatorio, no deben usarse como excusa para no administrar opiáceos en pacientes en los que no se alivia el dolor. El ketorolaco es útil para tratar el dolor agudo moderado-grave cuando los pacientes son incapaces de tragar medicación oral. Los efectos secundarios de estos fármacos son poco frecuentes, pero incluyen hemorragia gastrointestinal, disfunción renal y alteración de la función de las plaquetas. Aunque la incidencia global de hemorragia es muy baja, debe evitarse su administración en niños con riesgo de hemorragia o cuando la hemostasis quirúrgica constituya un problema importante. La lesión renal por el uso a corto plazo de ibuprofeno en niños con volemia normal también parece ser bastante infrecuente; el riesgo aumenta si existe hipovolemia o disfunción cardíaca. La seguridad del uso a corto plazo de ibuprofeno y paracetamol está bien establecida (v. tabla 77-3). Los AINE y el ácido acetilsalicílico actúan inhibiendo la ciclooxigenasa (COX), que es una enzima que cataliza la producción de prostanoïdes para formar ácido araquidónico. La COX tiene dos isoenzimas principales: una forma sintetizada de modo constitutivo, la COX-1, que se encuentra en las plaquetas, la mucosa gástrica, el hígado y los riñones, y una forma inducible, la COX-2, que se encuentra en los monocitos, los nervios periféricos y la médula espinal, y que se induce por lesión e infla-

mación. La inhibición de la COX-1 produce efectos secundarios y la de la COX-2, analgesia. En un principio se pensó que los inhibidores de esta última eran AINE más seguros. Aunque estos agentes se asocian con menos efectos secundarios gástricos, la mayoría se ha retirado del mercado debido a los graves efectos secundarios cardíacos en adultos.

**OPIÁCEOS.** Los opiáceos se suelen emplear en el tratamiento del dolor moderado y grave, como el dolor postoperatorio agudo, el de las crisis drepanocíticas y el oncológico. Se pueden administrar por vía oral, rectal, transmucosa oral, transdérmica, intravenosa, epidural, subaracnoidea, subcutánea e intramuscular. Los lactantes y los niños pequeños a menudo reciben dosis demasiado bajas de opiáceos por temor a producir efectos secundarios respiratorios importantes. Gracias al conocimiento adecuado de la farmacocinética y la farmacodinámica de los opiáceos, puede aliviarse de forma eficaz el dolor y el sufrimiento en niños con un buen margen de seguridad (tablas 77-4 y 77-5).

Los opiáceos actúan imitando las acciones de los péptidos opiáceos endógenos al unirse a los receptores del cerebro, el tronco del encéfalo, la médula espinal y el sistema nervioso periférico. Estos fármacos ejercen efectos depresores respiratorios dependientes de la dosis y alteran las respuestas ventilatorias a la hipoxia y la hipercapnia. Los efectos depresores respiratorios de los opiáceos pueden aumentar con la administración concomitante de otros fármacos sedantes, como las benzodiazepinas y los barbitúricos. Otros efectos secundarios frecuentes son estreñimiento, náuseas, vómitos, retención urinaria y prurito. El uso óptimo de los opiáceos exige el tratamiento activo y anticipado de estos efectos secundarios. El

**TABLA 77-4. Aspectos prácticos de la prescripción de opiáceos**

|  |
|--|
| La morfina se suele considerar de elección para el dolor grave   |
| La dosis adecuada es aquella que alivia el dolor con un buen margen de seguridad   |
| La dosificación debe ajustarse individualmente. No hay una dosis «correcta» para todo el mundo   |
| La dosificación debe ser más prudente en lactantes pequeños, en pacientes con enfermedades intercurrentes que aumentan el riesgo o alteran la eliminación del fármaco, y cuando se administran sedantes de forma concomitante  |
| Prevención y tratamiento de los efectos secundarios periféricos, entre ellos el estreñimiento, las náuseas y el prurito  |
| Administrar las dosis con una frecuencia suficiente como para evitar la reaparición del dolor grave antes de la siguiente dosis  |
| Cuando se administran opiáceos durante más de una semana, hay que disminuirlos de forma gradual para evitar síntomas de abstinencia  |
| Cuando se realizan conversiones entre dosis de opiáceos de vía parenteral a oral, deben utilizarse las relaciones de potencia adecuadas  |
| La <b>tolerancia</b> hace referencia a la disminución de los efectos por la administración continua de un fármaco o la necesidad de incremento de dosis para conseguir los mismos efectos; los pacientes que reciben opiáceos de forma continua pueden necesitar incrementar la dosis para conseguir analgesia; la tolerancia a la depresión respiratoria se desarrolla en paralelo a la tolerancia a la acción analgésica; por tanto, con mayores dosis no desarrollan depresión respiratoria |
| La <b>dependencia</b> hace referencia a la necesidad de dosis continuas de opiáceos para prevenir los síntomas de la abstinencia (irritabilidad, agitación, activación neurovegetativa, congestión nasal, piloerección, diarrea y/o temblor, y, en neonatos, bostezos) producidos por dosis regulares o elevadas de opiáceos durante >7 días, en especial si el opiáceo se retira de modo brusco; puede necesitarse una disminución progresiva   |
| La <b>adicción</b> hace referencia al deseo psicológico con un comportamiento compulsivo de búsqueda del fármaco. La infradosificación de los opiáceos no previene la adicción y puede incrementar el comportamiento de búsqueda del fármaco para aliviar el dolor; el alivio adecuado del dolor permite prescindir de los opiáceos  |

efecto secundario más frecuente y de fácil manejo es el estreñimiento. La mayoría de los pacientes tratados con opiáceos necesitan ablandadores de las heces y laxantes durante algunos días. El estreñimiento suele persistir con la administración de opiáceos de larga duración, aunque puede prevenirse con el uso de antagonistas específicos de los receptores opiáceos intestinales. Las náuseas disminuyen con la administración a largo plazo, pero con frecuencia requieren tratamiento con antieméticos como fenotiazinas, butifronas, antihistamínicos y los nuevos antagonistas de los receptores de serotonina. La combinación de morfina y gabapentina puede resultar más eficaz, que cualquier fármaco solo para aliviar el dolor crónico. Es importante que los pediatras comprendan los fenómenos de tolerancia, dependencia, abstinencia y adicción (v. tabla 77-4).

La infusión intravenosa continua de opiáceos es una opción segura y eficaz que permite obtener concentraciones plasmáticas y efectos clínicos más constantes que su dosificación por bolos intravenosos. Una aproximación consiste en permitir que los pacientes ajusten su propia dosis con un dispositivo de **analgesia controlado por el paciente (ACP)** (v. cap. 76). A menudo se administra también una infusión basal continua. Los niños de tan sólo 5-6 años de edad pueden utilizar la ACP de forma eficaz, y los padres o enfermeras pueden ayudar a los niños más pequeños. Los niños que utilizan este método refieren en conjunto mejores puntuaciones de dolor y más satisfacción que aquellos que reciben morfina intramuscular de modo intermitente. La ACP presenta la ventaja de poder ajustar la dosis para adaptarse a la variación farmacocinética y farmacodinámica individual, así como a las variaciones de la intensidad del dolor a lo largo del día. También tiene la ventaja psicológica de promover el control activo por parte del paciente. Puede haber un consumo global de opiáceos menor y menos efectos secundarios con la utilización de la ACP. Se han descrito casos de sobredosis cuando los padres, con la mejor intención pero instruidos de forma inadecuada, pulsaban el botón en situaciones de compromiso médico.

**ANESTÉSICOS LOCALES.** Los anestésicos locales se utilizan frecuentemente en niños para aplicación tópica, infiltración cutánea, bloqueo nervioso periférico y punciones intraespinales (v. cap. 76). Pueden utilizarse con una excelente seguridad y eficacia, aunque las concentraciones sistémicas excesivas pueden producir convulsiones, depresión del sistema nervioso central, arritmias o depresión cardíaca. A diferencia de los opiáceos, existe una dosificación máxima estricta y los pe-

diatras deben ser conscientes de la necesidad de calcular las dosis y cumplir las recomendaciones.

Los preparados de anestésicos locales para uso tópico tienen diversas aplicaciones en relación con el alivio del dolor, entre las que se incluyen la sutura de heridas, la colocación de un catéter intravenoso, las punciones lumbares y las vías centrales. La aplicación de tetracaína, epinefrina (adrenalina) y cocaína proporciona una buena anestesia para suturar heridas, pero no se debe utilizar en mucosas. La cocaína no es esencial; las combinaciones de tetracaína y fenilefrina o lidocaína-epinefrina-tetracaína son igualmente eficaces. El **EMLA** es una mezcla tópica eutética de lidocaína y prilocaína que se utiliza para anestesiarse la piel intacta y suele aplicarse para venopunción, punción lumbar y otros procedimientos en los que se utilizan agujas. Esta mezcla es segura para su uso en neonatos, y es más eficaz que el placebo pero probablemente menos que el bloqueo en anillo del pene como analgésico para la circuncisión. En esta última debe utilizarse con precaución, porque hay informes de enrojecimiento y ampollas en el pene en un estudio que comparaba el bloqueo dorsal del pene con el EMLA. Antes de usar se debe realizar una prueba en una pequeña zona para ver si existe hipersensibilidad.

La **lidocaína** es el anestésico local usado con más frecuencia para las infiltraciones cutáneas. Las dosis máximas seguras son de 5 mg/kg sin adrenalina y de 6 mg/kg con adrenalina. Deben evitarse las soluciones concentradas (2%), porque las diluidas hasta incluso el 0,3% tienen la misma eficacia que al 1-2%; se pueden administrar volúmenes mayores de las soluciones diluidas. Se ha utilizado un parche tópico de lidocaína como anestésico tópico para tratar el dolor a largo plazo (síndrome de dolor regional complejo).

**ANESTESIA REGIONAL.** La anestesia regional es de uso generalizado para el alivio del dolor postoperatorio en niños tras muchos tipos de cirugía, como abdominal, ortopédica y torácica. También puede reducir la necesidad de opiáceos sistémicos en pacientes con enfermedad pulmonar grave. La analgesia epidural y el bloqueo nervioso periférico proporcionan una analgesia excelente y son seguras incluso en recién nacidos a término y prematuros. La anestesia raquídea puede utilizarse para evitar la necesidad de anestesia general y en lactantes intubados con enfermedad pulmonar moderada y grave que se someten a herniorrafia o intervenciones en los miembros inferiores (v. cap. 76).

## FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS EN EL DOLOR PEDIÁTRICO

Se ha demostrado que los niños y los adolescentes con dolor crónico con o sin causa identificada presentan más trastornos psiquiátricos que los niños sanos. Las enfermedades psiquiátricas más frecuentes en jóvenes con dolor crónico son los trastornos depresivos, del sueño y de la ansiedad que incluye el trastorno de ansiedad generalizada, la ansiedad por separación, el trastorno de estrés postraumático y el trastorno del pánico. También son frecuentes los trastornos profundos del desarrollo en esta población. Este aumento de los trastornos psiquiátricos comórbidos puede explicarse por la interrupción de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico, que son las vías frecuentes tanto de los trastornos del dolor como psiquiátricos. Incluso sin una comorbilidad psiquiátrica diagnosticable, los factores psicológicos pueden afectar a la capacidad de los jóvenes para soportar un trastorno doloroso, con una respuesta condicionada de dolor que conduce a un sentimiento de estar fuera de control y después a más ansiedad, que aumenta el dolor. De manera alternativa, el sentimiento de impotencia puede fomentar el dolor, haciendo que el niño insista en el dolor, piense de manera catastrófica y se sienta desesperado, lo que puede aumentar la experiencia subjetiva del dolor y conducir al desarrollo de un trastorno depresivo.

La mayoría de las estrategias farmacológicas usadas se extrapolan de los ensayos en adultos sin pruebas de su eficacia en niños y adolescentes. Aunque varios fármacos psicotrópicos han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense para usos alternativos, pocos de estos fármacos han sido aprobados específicamente para supuso en jóvenes con dolor crónico. Estos fármacos deben usarse con precaución, de modo que reduzcan al máximo el dolor del niño para que pueda participar bien en el resto de terapias y volver a su actividad normal lo antes posible. El uso de fármacos psicotrópicos en los niños debe seguir los mismos principios que se aplican al tratamiento de cualquier síntoma o enfermedad. Deben identificarse los síntomas y monitorizarse, lo mismo



**TABLA 77-5.** Normas para la posología inicial de los analgésicos

| DOSIS ANALG. EQUIVALENTES DOSIS E INTERVALOS DE INICIO HABITUALES IV. O S.C. |                 |        |   |  | DOSIS EINTERV. LOS DE INICIO HABITUALES V.O. |   |   |   |
|--|-----------------|--------|---|--|--|---|---|---|
| FARMACO  | PARENTERAL      | ORAL   | NINO <50 KG   | NIÑO >50 KG  | RELACIÓN DE DOSIS PARENTERAL/ ORAL           | MIÑO <50 KG   | NIÑO >50 KG   | COMENTARIOS   |
| Codeína  | NP              | 200 mg | NP  | NP   | 1:2  | 0,5-1 mg/kg cada 3-4 h  | 30-60 mg cada 3-4 h   | Opiáceo débil; habitualmente administrado con paracetamol; no es eficaz para el dolor grave; algunos niños no responden a la codeína  |
| Morfina  | 10 mg           | 30 mg  | En bolo: 0,1 mg/kg cada 2-4 h<br><br>En infusión: 0,01 mg/kg/h en lactantes pequeños a 0,3 mg/kg/h en lactantes mayores y niños | En bolo: 5-8 mg cada 2-4 h<br><br>En infusión 1-1,5 mg/h | 1:3  | De liberación inmediata: 0,3 mg/kg cada 3-4 h<br><br>De liberación lenta: 20-35 kg: 10-15 mg cada 8-12h<br>35-50 kg: 15-30 mg cada 8-12 h | De liberación inmediata: 15-20 mg cada 3-4 h<br><br>De liberación lenta: 30-45 mg cada 8-12 h   | Opiáceo potente para el dolor moderado/grave; puede causar liberación de histamina y sibilancias en niños con asma; es el opiáceo menos caro<br><br>El de liberación sostenida debe tragarse entero; no puede partirse o se activa de inmediato   |
| Oxicodona  | NP              | 30 mg  | NP  | NP   | NP   | 0,1-0,2 mg cada 3-4 h: disponible en líquido (1 mg/ml)  | 5-10 mg cada 3-4 h; disponible en comprimidos (5 mg); también en formulación de acción prolongada (cada 12 h) con potencias distintas | Opiáceo débil pero más potente que la codeína y con menos efectos adversos gastrointestinales; más potente y preferible que la hidrocodona que se combina siempre con paracetamol; disponible sin paracetamol; se utiliza poco  |
| Metadona   | 10 mg           | 20 mg  | 0,1 mg/kg cada 4-8 h  | 5-8 mg cada 4-8 h  | 1:2  | 0,2 mg/kg cada 4-8 h v.o.; disponible en líquido o comprimidos  | 10 mg cada 4-8 h  | Duración de 12-24 horas; útil en ciertos tipos de dolor crónico; requiere una vigilancia adicional porque puede acumularse y producir sedación retardada. Si ésta se produce se debe interrumpir su administración hasta que la sedación desaparezca. A continuación, las dosis se deben reducir de forma considerable o ampliar los intervalos a 8-12 horas. Cuando los pacientes con tolerancia a la morfina o la hidromorfona se pasan a metadona, a veces muestran una tolerancia cruzada incompleta y una mayor eficacia |
| Fentanilo  | 100 ug (0,1 mg) | NP     | En bolo: 0,5-1 ug / kg cada 1-2 h<br>En infusión: 0,5-1,5 ug/kg/h   | En bolo: 25-50 ug cada 1-2h<br>En infusión: 25-75 ug/h   | NP   | Parche transdérmico dosis de 12,5 ug/h  | Parches transdérmicos; el parche alcanza el equilibrio a las 24 horas y debe cambiarse cada 72 horas                                  | Analgésico 70-100 veces más potente que la morfina; inicio de acción más rápido y duración más corta; con dosis elevadas y administración rápida puede causar rigidez de la pared torácica (que puede revertirse con naloxona o bloqueo neuromuscular); útil en procedimientos cortos; pocos efectos adversos gastrointestinales y prurito. La forma transmucosa tiene acción rápida y es eficaz para el dolor oncológico   |
| Hidromorfona   | 1,5-2 mg        | 6-8 mg | En bolo: 0,02 mg cada 2-4 h<br>En infusión: 0,006 mg/kg/h   | En bolo: 1 mg cada 2-4 h<br>En infusión: 0,3 mg/h        | 1:4  | 0,04-0,08 mg/kg cada 3-4 h  | 2-4 mg cada 3-4 h   | Similar a la morfina pero cinco veces más potente; menos liberación de histamina que con la morfina   |
| Meperidina   | 75 mg           | 300 mg | En bolo: 0.8-1 mg/kg cada 2-3 h   | En bolo: 50-75 mg cada 2-3 h                             | 1:4  | 2-3 mg/kg cada 3-4 h  | 100-150 mg cada 3-4 h   | Evitar su uso si se dispone de otros opiáceos (especialmente para el uso crónico) porque su metabolito, la normeperidina, puede causar disforia, agitación y convulsiones. Se usa fundamentalmente a bajas dosis en el tratamiento de la rigidez y los temblores, convulsiones y escalofríos producidos por la anfotericina y los hemoderivados   |

NP, No procede.

que los efectos secundarios. Las pautas deben tener en cuenta el peso del niño y el efecto de una determinada enfermedad y del resto de medicación que pueda estar tomando el niño sobre el metabolismo de los fármacos psicotrópicos. Deben mencionarse con detalle los efectos secundarios con los padres y el niño y dar instrucciones precisas sobre cómo actuar si se produce un efecto adverso. Puede ser necesario abordar directamente las cuestiones de adicción, dependencia y tolerancia para disminuir la ansiedad asociada al tratamiento y estimular el cumplimiento.

**FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS.** Se ha demostrado que los fármacos antidepresivos son útiles en los adultos con dolor crónico, incluyendo dolor neuropático, cefaleas y artritis reumatoide, con independencia de sus efectos sobre los trastornos depresivos. En los niños son pocos los ensayos clínicos y el médico debe tener cuidado con el uso de antidepresivos, sobre todo con los inhibidores de la recaptación de serotonina, tanto para el tratamiento del dolor crónico como para los síntomas de la depresión y la ansiedad asociados. La FDA estadounidense publicó una nota sobre el aumento pequeño, pero importante, de los pensamientos e intentos suicidas, aunque no suicidios completados, que se encontró en un metaanálisis de estudios en niños y adolescentes. Debe tenerse en cuenta este problema y desarrollar planes de contingencia con respecto a esta cuestión específica.

**ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS.** Se ha estudiado sobre todo el uso de los antidepresivos tricíclicos (ATC) en el dolor crónico en niños y se ha observado que son eficaces para aliviar los síntomas del dolor crónico neuropático, dolor abdominal funcional y para la profilaxis de las migrañas. Su efecto puede deberse a la inhibición de las vías neuroquímicas implicadas en la recaptación de noradrenalina y serotonina y su interferencia con otras sustancias neuroquímicas implicadas en la percepción del dolor. Estos fármacos también son eficaces para tratar los trastornos del sueño que acompañan con frecuencia a los síndromes dolorosos pediátricos. Como la biotransformación de los ATC es grande en los niños sanos, debe iniciarse con una dosis a la hora de acostarse el niño e ir ajustando hasta una dosis diaria repartida en dos tomas, manteniendo la dosis más grande a la hora de acostarse. Es importante saber que los síntomas del dolor suelen remitir con dosis inferiores a las recomendadas para el tratamiento de la depresión en niños. La mayoría de los niños y adolescentes no necesita más de 10 mg de amitriptilina una vez al día, administrados a la hora de dormir. Debe prestarse atención al metabolismo de las enzimas microsomales hepáticas porque los inhibidores de CYP2D6, como la cimetidina y la quinidina, pueden aumentar los niveles de ATC. Se observan efectos secundarios anticolinérgicos que suelen remitir con el paso del tiempo. El estreñimiento, la hipotensión ortostática y las caries dentales se deben a la boca seca que debe tratarse. Es importante observar la hidratación y la dieta. Otros efectos secundarios pueden ser supresión de la médula ósea e insuficiencia hepática; deben monitorizarse los resultados del hemograma y las pruebas de función hepática (PFH). Los niveles séricos de ATC también pueden medirse, pero la monitorización debe realizarse cuando se observan problemas de cumplimiento, sobredosis o cambios repentinos en el estado mental. A comienzos de la década de 1990, varios niños que tomaban ATC fallecieron por causas cardíacas y se pensó en una posible cardiotoxicidad. Debe realizarse una buena anamnesis sobre arritmias cardíacas, cardiopatías, síncope antecedentes familiares y antes de iniciar el tratamiento. Si hay antecedentes familiares, debe realizarse un electrocardiograma (ECG) de referencia, prestando atención de que el QTc sea <445 mseg. Si se aumenta la dosis por encima de 20 mg de amitriptilina a la hora de dormir, entonces debe repetirse el ECG con cada cambio de dosis. Debe remitirse al paciente al cardiólogo en caso de cualquier síntoma o signo. Aunque no existe ningún problema de adicción a los ATC, hay un conocido **síndrome de abandono**, que incluye agitación, alteraciones del sueño, cambios del apetito y síntomas gastrointestinales. Debe disminuirse poco a poco la dosis de estos fármacos para distinguir entre efecto rebote, síndrome de abstinencia y síntomas que indican necesidad de continuar con la medicación.

**INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA.** Los estudios han demostrado que los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) producen una mejoría modesta en el tratamiento de los síndromes con dolor en los adultos, por lo que se supone que las vías noradrenérgicas son más importantes en el tratamiento del dolor que las serotoninérgicas. Los ISRS están indicados cuando destacan los síntomas depresivos o la an-

siedad. Aunque se usan muchos ISRS en la práctica con niños, sólo la fluoxetina ha sido aprobada por la FDA estadounidense para su uso en niños y adolescentes. Estos fármacos tienen un perfil de efectos secundarios menos graves que los ATC y los efectos secundarios frecuentes son temporales, como los síntomas gastrointestinales, las cefaleas, la agitación, la disfunción sexual y la ansiedad. Menos frecuentes son la hiponatremia o el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, pero debe realizarse un análisis de referencia y luego de forma regular. También debe hacerse un ECG de referencia porque puede aparecer taquicardia. Pueden producirse interacciones con otros fármacos con efectos serotoninérgicos (tramadol, trazodona, triptófano). Cuando estos fármacos se usan de manera combinada con otros fármacos, la probabilidad de la aparición del grave **síndrome serotoninérgico** aumenta. Éste se asocia con síntomas de mioclonías, hiperreflexia, inestabilidad del sistema vegetativo, rigidez muscular y delirio. También hay un **síndrome de abandono** asociado con los ISRS de acción corta (paroxetina) que incluye mareo, letargia, parestesias, irritabilidad y sueños vívidos. Se debe disminuir lentamente la dosis de estos fármacos durante varias semanas.

**ANTIDEPRESIVOS ATÍPICOS.** Los antidepresivos como la duloxetina y venlafaxina son eficaces en el dolor crónico porque inhiben tanto la recaptación de serotonina como de noradrenalina y pueden bloquear directamente los receptores del dolor. Estos fármacos tienen menos propiedades anticolinérgicas que los ATC y el cumplimiento es mejor que para los ATC en la población psiquiátrica. Los efectos secundarios de ambos fármacos son síntomas gastrointestinales, hiperhidrosis, mareo y agitación, pero suelen mejorar con el paso del tiempo. Puede observarse hipertensión e hipotensión ortostática; además, la presión arterial del paciente debe valorarse de forma continua y tener en cuenta la hidratación.

**FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS.** Parece que los fármacos anticonvulsivos tradicionales, como la carbamazepina y el ácido valproico, alivian el dolor crónico al bloquear los canales de calcio celulares e inhibiendo las fibras sensoriales hipersensibles sin afectar a la conducción nerviosa normal. Estos fármacos son especialmente útiles en pacientes con trastornos del humor y dolor neuropático. En los adultos, la FDA ha aprobado el uso del ácido valproico para la prevención de las migrañas y de la carbamazepina para la neuralgia del trigémino. Los efectos secundarios gastrointestinales suelen ser frecuentes con los fármacos anticonvulsivos, además de sedación, anemia, ataxia, eritema y hepatotoxicidad, con una mayor incidencia del síndrome de Stevens-Johnson, mortal, asociado con carbamazepina y oxcarbamazina. Deben realizarse pruebas de la función hepática y hemograma de referencia y después monitorizarse. Estos fármacos tienen una ventana terapéutica estrecha y pueden presentar una gran variabilidad en los niveles de fármacos con interacciones medicamentosas, hepatopatía, e insuficiencia renal, de modo que con cada aumento de la dosis deben analizarse los niveles de fármaco y de forma regular posteriormente. La carbamazepina induce a las enzimas microsomales hepáticas, lo que puede complicar la obtención de un nivel terapéutico. Se deben realizar frecuentes pruebas de embarazo en las adolescentes que toman ácido valproico, ya que se han asociado varios defectos del tubo neural con este fármaco.

Los estudios han demostrado que la **gabapentina** es eficaz en el tratamiento de los niños con dolor crónico, en especial dolor neuropático. En estudios más pequeños también se ha demostrado ser prometedor su uso para tratar las cefaleas crónicas, la distrofia simpática refleja y el síndrome de dolor regional crónico. Se desconoce el mecanismo de acción exacto, pero se cree que aumenta la transmisión gabaminérgica y disminuye la transmisión glutaminérgica cuando se une a los canales de calcio dependientes de voltaje produciendo efectos antineurálgicos. La gabapentina tiene un perfil de efectos secundarios relativamente benigno y pocas interacciones farmacológicas. Entre los efectos secundarios se observa somnolencia, mareo y ataxia; se han producido algunos casos excepcionales de trastorno desafiante de nuevo inicio con dosis altas.

Los estudios con **topiramato** han demostrado un mayor éxito, que los fármacos anticonvulsivos tradicionales para el tratamiento de la neuralgia del trigémino en adultos y la prevención de las migrañas. Es probable que esa mayor eficacia se asocie con los mecanismos de acción múltiples que presenta. Aunque es poco frecuente, el topiramato puede causar embotamiento cognitivo que puede ser problemático en el caso de los niños en edad escolar y la posología debería tener en cuen-

ta las horas escolares. Todos los fármacos anticonvulsivos se asocian con aumento de peso importante, excepto el lopiramato que lo hace con disminución de peso, por lo que debe tenerse en cuenta, sobre todo con las adolescentes

**BENZODIAZEPINAS.** Las benzodiazepinas son fármacos ansiolíticos que tienen efectos aniconvulsivos y relajantes. El clonazepam, una benzodiazepina de acción larga, ha demostrado su eficacia para tratar el dolor neuropático en esclerosis múltiples. Estos fármacos son más adecuados en situaciones agudas, ya que el uso prolongado puede causar dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia. También pueden causar desinhibición de la conducta, depresión respiratoria y psicosis, lo que limita su utilidad. Sin embargo, los estudios han demostrado que las benzodiazepinas son útiles en niños con ansiedad grave y ansiedad de anticipación, por ejemplo, cuando hay intervenciones dolorosas planificadas. A la hora de establecer la dosis, el médico debe pensar que muchas de las benzodiazepinas se metabolizan mediante el sistema enzimático microsomal P450 antes de la conjugación, lo que disminuye su tiempo de acción. Estas diferencias pueden ser menos importantes en las benzodiazepinas como el lorazepam y oxazepam, que sufren un efecto de primer paso. Los efectos secundarios frecuentes de las benzodiazepinas son la sedación, ataxia, anemia, aumento de la secreción bronquial y ánimo deprimido. Debe realizarse un hemograma y unas PFH de referencia y después monitorizarse. Debe disminuirse la dosis lentamente durante varias semanas porque el síndrome de abstinencia puede causar la muerte e incluye inestabilidad del sistema vegetativo, delirio y convulsiones si se interrumpe de forma brusca el tratamiento.

**FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS.** Para tratar la ansiedad grave y la agitación asociadas con frecuencia al dolor crónico en los jóvenes suelen usarse fármacos antipsicóticos, aunque este uso no está claro, ya que los efectos secundarios asociados pueden ser graves. Los fármacos antipsicóticos típicos, como la tioridazina, el haloperidol y la clorpromazina, se asocian con una disminución del umbral de convulsiones, agranulocitosis, aumento de peso, alteraciones de la conducción cardíaca, discinesia tardía, hipotensión ortostática, hepatopatía y distonía laríngea que puede ser mortal. Estos efectos secundarios suelen ser menos graves con los fármacos antipsicóticos atípicos, pero pueden aparecer, por lo que es esencial realizar hemograma, ECG y PFH de referencia y después realizar un seguimiento. Con los fármacos antipsicóticos típicos, también debe llevarse a cabo un estudio de las alteraciones del movimiento de referencia, como la prueba AIMS (escala de movimientos voluntarios patológicos), y después en cada visita de seguimiento porque los síntomas pueden ser irreversibles y pueden empeorar con una retirada brusca de la medicación. Los fármacos antipsicóticos atípicos suelen asociarse con perfiles de efectos secundarios menos graves, en especial con respecto a las discinesias y distonías. Con la olanzapina, que puede ser muy útil para tratar el insomnio, debe analizarse la glucemia y los niveles de colesterol y triglicéridos, porque la diabetes y la hipercolesterolemia son posibles efectos secundarios de este fármaco o el gran aumento de peso que se asocia con su consumo. Los efectos secundarios anticolinérgicos relacionados con la quetiapina requieren un seguimiento de la presión arterial. La risperidona a dosis mayores de 6 mg puede causar efectos secundarios similares a los de los antipsicóticos atípicos. La clozapina tiene una mayor incidencia de agranulocitosis que puede ser mortal, y debería evitarse como tratamiento del dolor crónico en niños y adolescentes. Todos los fármacos antipsicóticos se asocian con el síndrome neuroléptico maligno, que puede ser mortal y que incluye inestabilidad grave del sistema vegetativo, rigidez muscular, catatonía y alteración del estado mental.

La utilidad de los fármacos psicotrópicos en el tratamiento del dolor crónico en niños es cada vez más clara. Cuando se usan con lógica, estos fármacos han demostrado tener éxito, incluso cuando las comorbilidades psiquiátricas frecuentes como depresión y ansiedad no son aparentes. La gabapentina y la duloxetina son los fármacos más prometedores, ya no sólo por su eficacia sino también por sus leves efectos secundarios y pocas interacciones farmacológicas. Sin embargo, siguen siendo necesarios más estudios. La quetiapina a dosis baja para ser igualmente útil en niños con síntomas de agitación o ansiedad grave. Lo más importante es trabajar en equipo. Es esencial establecer una relación con un psiquiatra infantil para entender las complejidades a la hora de trabajar con

estos fármacos. El psiquiatra o el psicólogo del equipo también debe ser consultado para aclarar las comorbilidades psiquiátricas frecuentes o los síntomas aislados, como sentimiento de impotencia y desesperación, que pueden complicar el cuadro médico y disminuir la capacidad de reacción del paciente.

## TIPOS ESPECÍFICOS DE DOLOR

Los enfoques tanto farmacológicos como no farmacológicos deben considerarse en todos los planes de tratamiento del dolor, cualquiera que sea el tipo del mismo. Muchas intervenciones simples diseñadas para mejorar la relajación y el control del paciente pueden actuar de modo sinérgico con las medicaciones para el dolor con el fin de aliviar éste y el malestar que le acompaña. Además, hay que tener en cuenta que el mismo paciente puede sufrir más de un tipo de dolor.

**EL DOLOR EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CORTA DURACIÓN.** No hay una forma única de tratar el dolor y el malestar de todos los procedimientos. El enfoque específico puede variar según se prevea que va a ser la intensidad y la duración del dolor, el contexto y el significado del procedimiento para el niño y la familia, la forma de enfrentar las cosas, el temperamento del niño y de los padres, el tipo de procedimiento y los antecedentes de dolor del niño (en especial durante los procedimientos). Las intervenciones que disminuyen el malestar de los padres y los niños se asocian con reducciones en el dolor que el niño refiere y en la observación de su conducta relacionada con el mismo. Por tanto, la preparación óptima debe incluir la información sobre el procedimiento, el manejo de las expectativas relacionadas con el mismo, el desarrollo de habilidades diseñadas para incrementar la participación activa durante la intervención, ensayo del procedimiento para adquirir dominio y refuerzo positivo para un afrontamiento con éxito después de que se haya completado. Pueden ser especialmente beneficiosos la imaginación, la relajación, la autorregulación y los enfoques complementarios, como los masajes o la aplicación de calor o frío. En función de la situación, puede ser útil la presencia de los padres si están preparados para apoyar y distraer a su hijo con estrategias específicas. Todas las estrategias de tratamiento del dolor serán más eficaces en un entorno tranquilo (distinto a los distractores auditivos), con adultos calmados e instrucciones claras y seguras.

Algunos procedimientos pueden requerir analgesia para hacerlos más cómodos, ansiolíticos para hacerlos menos aterradores y/o sedación para permitir que el niño esté tumbado sin moverse. Debe considerarse anestesia local, junto con las intervenciones para tranquilizar al niño y reducir al mínimo el malestar, incluso para realizar procedimientos simples como una venopunción. Las circuncisiones de los recién nacidos causan un malestar significativo y se asocian con irritabilidad y alteraciones de la alimentación durante varios días. Para procedimientos que se prevé que causen dolor intenso, como aspiraciones de médula ósea, las medidas locales son a menudo insuficientes y se necesitan agentes sistémicos. Los ansiolíticos solos no proporcionan analgesia y pueden incapacitar al niño para comunicar su dolor y malestar (v. cap. 76 y tabla 77-6).

## DOLOR QUIRÚRGICO Y SEDACIÓN CONSCIENTE

**DOLOR POR TRAUMATISMOS.** Véase el capítulo 76. Es posible que se preste poca atención al tratamiento del dolor y el malestar causado por los traumatismos debido al énfasis en el soporte vital y las intervenciones de cuidados críticos. El dolor puede estar causado por el traumatismo original, los procedimientos quirúrgicos, la restricción del movimiento o una enfermedad subyacente, y la presencia de vías, tubos y drenajes. Puede verse exacerbado de modo significativo por respuestas de estrés postraumático físicas y psicológicas. La elección de los analgésicos, las dosis, el tiempo y la vía de administración debe adaptarse a cada uno de los pacientes, y según el contexto global del paciente y lo que la familia desea. La comunicación frecuente con la familia puede también optimizar las expectativas adecuadas de los miembros de la familia, lo que les permite atender mejor las necesidades de su hijo. Cuando el dolor es prolongado, las dosis deben ajustarse para compensar la tolerancia física y se deben usar estrategias de retirada para reducir al mínimo los síntomas de abstinencia. Se debe prestar atención a los ciclos sueño-vigilia del niño (por-

TABLA 77-6. Fármacos utilizados en la sedación consciente de niños\*

| FÁRMACO                       | DOSIS INICIALES RECOMENDADAS   | COMENTARIOS   |
|-------------------------------|--|---|
| Midazolam                     | Dosis progresivas de 0,05 mg/kg i.v. cada 5-10 min hasta 3-5 dosis (hasta un máximo de 1 mg)<br>0,1-0,2 mg/kg i.m. (dosis máxima: 10 mg)<br>0,3-0,6 mg/kg v.o. (dosis máxima: 20 mg) | Buen ansiolítico<br>El flumazenil es el fármaco antagonista<br>Mayor ptudencia con las dosis cuando se combina con opiáceos   |
| Fentanilo                     | Dosis progresivas de 0,5 ug/kg cada 5 minutos hasta 3-5 dosis  | La infusión rápida de dosis elevadas puede producir rigidez de la pared torácica<br>La depresión respiratoria aumenta con la administración conjunta de sedantes  |
| Pentobarbital                 | Dosis progresivas de 1 mg/kg i.v. cada 10 minutos hasta 3 dosis<br>2-4 mg/kg i.m.<br>4-6 mg/kg v.o.  | Buen sedante<br>No produce analgesia<br>Usado principalmente en procedimientos radiológicos<br>En ocasiones produce sedación prolongada   |
| Hidrato de cloral<br>Ketamina | 25-100 mg/kg v.o. o v.r. 30-40 minutos antes del procedimiento<br>Dosis progresivas de 0,2-0,5 mg/kg cada 10 minutos x 3<br>1-2 mg/kg i.m.   | Mayor incidencia de fracaso de la sedación con 25-50 mg/kg<br>Se recomienda la administración conjunta de midazolam u otras benzodiazepinas para reducir el riesgo de disforia o pesadillas                       |
| Propofol                      | Dosificación por el anestesta  | Su uso debe limitarse a casos tratados por médicos con amplia experiencia en el campo de la sedación<br>Anestésico i.v. a menudo conocido como «la leche de la amnesia»<br>Debe ser administrado por un anestesta |

\*Para asegurar que el paciente recibe un tratamiento óptimo y seguro, en la actualidad en EE.UU. se requiere que los hospitales creen directrices para la sedación consciente, como los establecidos por la American Academy of Pediatrics. Estas directrices deben incluir recomendaciones para retirar la alimentación antes de los procedimientos, dosis de fármacos, estrategias para conseguir la comodidad del paciente, monitorización necesaria, equipo de reanimación necesario y un programa de calidad para el seguimiento de los resultados y asegurar la eficacia y la seguridad. Las directrices también deberían especificar qué subgrupos de pacientes corren más peligro y deberían recibir sedación por parte de anestestistas pediátricos.

que el sueño suficiente capacitará al niño para enfrentarse mejor a la situación cuando esté despierto) y a la respuesta psicológica del niño y la familia al traumatismo. Los padres se pueden beneficiar de la psicoeducación y/o la consulta con un especialista en salud mental que les ayude a vigilar en sus hijos señales y síntomas de trauma psicológico y responder a ellos de modo terapéuticamente útil.

**DOLOR ONCOLÓGICO.** La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un modelo para el tratamiento analgésico del dolor oncológico conocido como *escalera analgésica* (tabla 77-7), que consiste en una jerarquía de intervenciones farmacológicas orales diseñada para tratar el dolor de magnitud creciente. Presenta un marco para el uso racional de la medicación oral antes de la aplicación de otras técnicas o la administración de otros fármacos. El tratamiento de elección para el dolor moderado o grave son los opiáceos. Los analgésicos no opiáceos se utilizan para tratar el dolor leve, un opiáceo débil en el caso de dolor moderado, y opiáceos fuertes para el dolor más intenso. Se pueden añadir analgésicos adyuvantes y tratar activamente los efectos secundarios y los síntomas de comorbilidad.

TABLA 77-7. Escalera analgésica de la OMS para el dolor en el cáncer

#### ESCALÓN 1

Los pacientes con un dolor leve a moderado deben tratarse con un agente no opiáceo

#### ESCALÓN 2

Los pacientes con un dolor moderado a grave o en los que el primer escalón es insuficiente deben tratarse con un opiáceo oral para el dolor moderado junto con un analgésico no opiáceo

#### ESCALÓN 3

Los pacientes con dolor grave o en los que el segundo escalón es insuficiente deben tratarse con un opiáceo para el dolor grave con o sin un analgésico no opiáceo

Las medicaciones para el dolor persistente relacionado con el cáncer deben administrarse sobre una base de 24 horas, con dosis adicionales «a demanda», porque el esquema de dosificación regular mantiene un nivel constante del fármaco en el organismo y ayuda a prevenir la recurrencia del dolor

Las medicaciones coadyuvantes pueden utilizarse para tratar los efectos secundarios de los opiáceos y la comorbilidad

Los analgésicos coadyuvantes representan un grupo diverso de tipos de fármacos que tienen otras indicaciones pero son analgésicos en circunstancias específicas. Las medicaciones adyuvantes deben usarse cuando existe indicación en cualquier escalón

Entre los analgésicos coadyuvantes habitualmente utilizados se incluyen anticólicas, antidepresivos, anestésicos locales, corticoides, antihistamínicos, relajantes musculares, neurolépticos, anticolinérgicos (para el dolor visceral causado por la obstrucción intestinal), y psicoestimulantes (para disminuir la sedación causada por la analgesia opioide)

Aunque hay que fomentar la vía oral para la administración de opiáceos, algunos niños son incapaces de tomarlos por esta vía. La siguiente posibilidad es la administración de opiáceos mediante perfusión intravenosa con una ACP; son adecuadas las bombas de infusión pequeñas portátiles para el uso en casa. Si el acceso venoso está limitado, una alternativa útil es administrar opiáceos (sobre todo morfina o hidromorfona, no metadona o meperidina) mediante la infusión subcutánea continua, con o sin bolo opcional. Se coloca una cánula pequeña (p. ej., 22 G) bajo la piel y se afianza en el tórax, el abdomen o el muslo. La localización puede cambiarse cada 3-7 días, según se precise. Otras vías alternativas para la administración de opiáceos incluyen la transdérmica y la oral transmucosa. Estas últimas vías se prefieren antes que la intravenosa o la subcutánea en el tratamiento domiciliario.

**DOLOR ASOCIADO CON ENFERMEDADES MUY AVANZADAS.** Los pacientes con enfermedades muy avanzadas, como cáncer, SIDA, enfermedades neurodegenerativas y fibrosis quística, necesitan un tratamiento focalizado en los cuidados paliativos para optimizar la calidad de vida. El tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico del dolor y otros síntomas que generan ansiedad puede ser un componente clave del cuidado paliativo. Los planes terapéuticos individuales deben establecerse atendiendo a las diferencias entre las distintas enfermedades en relación con la progresión de la enfermedad subyacente, los síntomas angustiosos asociados y las respuestas emocionales habituales (v. cap. 40).

Más del 90% de los niños y adolescentes con cáncer terminal pueden sentirse aliviados con el aumento progresivo de los opiáceos según la escala de la OMS. En un pequeño subgrupo (5%) aumentará extraordinariamente la dosis de opiáceos de forma escalonada hasta más de 100 veces las tasas habituales de infusión de morfina u otro opiáceo. En la mayoría de estos casos hay diseminación de tumores sólidos a la médula espinal, raíces o plexos y los signos de dolor neuropático son evidentes.

El tipo de dolor que el paciente experimenta (neuropático, miofascial) debe determinar la necesidad de agentes adyuvantes. En los cuidados paliativos también deben tenerse en cuenta las medidas complementarias, como el masaje, la hipnoterapia o la atención espiritual.

**DOLOR CRÓNICO Y RECURRENTE NO MALIGNO.** Una gran proporción de niños, por otro lado sanos, sufre episodios recurrentes de cefalea, dolor torácico, dolor abdominal o articular continuos e inespecíficos. Estos niños, que a menudo sólo tienen un problema de señal neurosensorial del dolor, parecen crecer con normalidad y no muestran signos sugerentes de enfermedad grave (v. cap. 167).

La piedra angular del diagnóstico es la historia psicosocial completa, la revisión por sistemas y la exploración física. También es importante comprender cómo el dolor afecta al funcionamiento social, la asistencia



a la escuela y al comportamiento de los padres hacia el niño. Las pruebas de laboratorio y los procedimientos diagnósticos deben ser mínimos y realizarse según las indicaciones clínicas. El rendimiento de los estudios radiográficos con bario en niños con dolor abdominal recurrente que parecen «benignos» a la luz de los datos aportados por la historia y la exploración física es muy bajo. El dolor abdominal recurrente puede ser uno de otros muchos síntomas funcionales abdominales como náuseas, vómitos, gases, diarrea o estreñimiento, con mecanismos que se relacionan más con una falta de regulación neuroentérica que con problemas gastrointestinales estructurales o inflamatorios. La ausencia de hallazgos en las radiografías o endoscopias no significa que «el problema sea fingido o psicológico».

En general, el tratamiento del dolor crónico se debe centrar en el enfoque no farmacológico, más que la excesiva confianza en los medicamentos de forma aislada. Cuando se llega a la conclusión de que el dolor de un paciente no está relacionado con una enfermedad, es muy importante para el pediatra: 1) evitar la sobremedicación porque puede exacerbar el dolor y la discapacidad asociada, 2) mantener una mentalidad abierta para reevaluar el diagnóstico si la presentación clínica cambia, y 3) comprender y comunicar a la familia que el dolor tiene una base biológica (probablemente relacionada con las señales neuronales y la alteración en la regulación de los neurotransmisores) y está naturalmente alterando al niño y a la familia. Todos los pacientes y las familias deben recibir una explicación simple de la fisiología del dolor que les ayude a comprender la importancia de la rehabilitación funcional para normalizar la señal dolorosa, el riesgo bajo de causar más lesiones con el incremento sistemático del funcionamiento normal, y los riesgos asociados al tratamiento del dolor como si fuera agudo. Para la mayoría de la gente es ilógico mover una parte del cuerpo que duele, y muchos pacientes con dolor crónico presentan atrofia o contracturas de una extremidad dolorosa debido a la falta de uso. Además, el aumento asociado de preocupación y ansiedad puede empeorar el dolor y dejar el cuerpo aún más vulnerable a futuras enfermedades, lesiones y discapacidades.

Para un pequeño grupo de niños con dolor crónico, el absentismo escolar es un problema importante. Es necesaria una evaluación especialmente detallada de posibles problemas familiares, cognitivos, de aprendizaje, con compañeros, de ansiedad y otros problemas emocionales para asegurar que se puede elaborar y llevar adelante un plan para la vuelta al colegio. Se ha visto que, en estos pacientes, el aprendizaje en casa implica un peor pronóstico y, por tanto, no se recomienda como una solución a largo plazo.

**DOLOR NEUROPÁTICO.** El dolor neuropático está causado por la excitabilidad anormal del sistema nervioso central o periférico que puede persistir tras la curación de una herida o la normalización de una inflamación. El dolor, que puede ser agudo o crónico, se describe a menudo como una *quemazón* o una *puñalada* y puede asociarse con hipersensibilidad cutánea (**alodinia**). El dolor neuropático puede ser responsable de más del 35% de las derivaciones a consultas de tratamiento del dolor y suele suponer lesiones de nervios periféricos postraumáticas y posquirúrgicas, miembro fantasma tras una amputación, dolor tras la lesión de

la médula y dolor durante las neuropatías metabólicas. Por lo general, el dolor neuropático responde mal a los opiáceos. En los adultos la evidencia sugiere la eficacia de los antidepresivos tricíclicos (nortriptilina, amitriptilina) y los anticonvulsivos (carbamazepina, gabapentina) para tratar este tipo de dolor. El **síndrome de dolor regional complejo** tipo I (antes conocido como *distrofia simpática refleja*) es el término aplicado a una parte del cuerpo afectada que se ha sensibilizado sin ninguna lesión nerviosa. La hiperalgesia puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo, a menudo sin ninguna distribución neuronal particular, e incluye los órganos internos (p. ej., estómago o esófago). El tratamiento hace hincapié en la terapia física y la facilitación de la funcionalidad.

- Akporehwe NA, Wilkinson PR, Quibell R, Akporehwe KA: Ketamine: a misunderstood analgesic? *BMJ* 2006;332:1466.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, Committee on Drugs, Section on Anesthesiology, Section on Surgery: Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics* 2000;105:545-561.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health: The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2001;108:793-797.
- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Chronic Abdominal Pain: Chronic abdominal pain in children. *Pediatrics* 2005;115:812-815.
- American Pain Society: *Guideline for the Management of Cancer Pain in Adults and Children*, Glenview, IL 2005.
- American Pain Society: *Guideline for the Management of Fibromyalgia Pain in Adults and Children*, Glenview, IL 2005.
- American Pain Society: Pediatric chronic pain: A position statement from the American Pain Society. *Am Pain Soc Bull* 2001;1.
- Anand KJS, Hall RW, Desai N, et al: Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: Primary outcomes from the NEOPAIN randomized trial. *Lancet* 2004;363:1673-1682.
- Berde CB, Sethna NF: Analgesia for the treatment of pain in childhood. *N Engl J Med* 2002;347:1094-1103.
- Colvin L, Forbes K, Fallon M: Difficult pain. *BMJ* 2006;332:1081-1083.
- Grilron I, Bailey JM, Tu D, et al: Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-1334.
- Holdcroft A, Power I: Management of pain. *BMJ* 2003;326:635-639.
- Howard RF: Current status of pain management in children. *JAMA* 2003;290:2464-2469.
- Marco CA, Plewa MC, Buderer N, et al: Self-reported pain scores in the emergency department: lack of association with vital signs. *Acad Emerg Med* 2006;13:974-979.
- Quigley C: The role of opioids in cancer pain. *BMJ* 2005;331:825-829.
- The Medical Letter: Acupuncture. *Med Lett* 2006;48:38-39.
- Zeltzer LK, Schlank CB: *Conquering Your Child's Chronic Pain: A Pediatrician's Guide for Reclaiming a Normal Childhood*. New York, Harper-Collins, 2005.
- Zempsky WT, Cravero JP, Committee on Pediatric Emergency Medicine, and Section on Anesthesiology and Pain Medicine: Relief of pain and anxiety in pediatric patients in emergency medical systems. *Pediatrics* 2004;114:1348-1356.

# Parte IX ■ Genética humana

## Capítulo 78 ■ Implicaciones genéticas en la medicina pediátrica Bruce R. Korf

### Capítulo 78 Implicaciones genéticas en la medicina pediátrica • U,

Una vez completada la secuenciación del genoma humano y el mapa de haplotipos, se dispone de herramientas de investigación y diagnósticas que permiten determinar las contribuciones genéticas implicadas en las diferentes enfermedades. La información sobre los aspectos genéticos de todos los trastornos pediátricos se ha incrementado espectacularmente y está disponible en muchas páginas de Internet y en otras fuentes (tabla 78-1). RELEVANCIA DE LOS TRASTORNOS GENÉTICOS EN LA INFANCIA. Aunque las enfermedades genéticas pueden presentarse a cualquier edad, algunas de las más evidentes y graves comienzan en la infancia. Un único gen o un trastorno genético multifactorial fue un elemento contributivo principal para el ingreso hospitalario pediátrico (en 1978) en alrededor del 25% de los pacientes. La mayoría de las enfermedades crónicas infantiles presenta un componente genético obvio o están influenciadas por una susceptibilidad genética. El 34% de los fallecimientos de los niños hospitalizados se asocia a un trastorno genético subyacente. Las categorías principales de los trastornos genéticos infantiles son las enfermedades monogénicas, cromosómicas y multifactoriales.

De forma individual, **las enfermedades monogénicas** son infrecuentes, pero colectivamente representan una contribución significativa a la patología pediátrica. Entre ellas se encuentran la drepanocitosis y la fibrosis quística, así como una multitud de trastornos extremadamente infrecuentes que sólo se han descrito en unas pocas familias. Las enfermedades monogénicas tienden a producirse cuando las mutaciones tienen un efecto grave sobre la función del producto génico, tal como un déficit de dicho producto (proteína estructural, enzima, metabolito), así como una pérdida o ganancia de función. Los fenotipos asociados con enfermedades monogénicas pueden ser variables y se modifican por la acción de otros genes o del ambiente. El signo distintivo de una enfermedad monogénica es que el fenotipo está determinado en su inmensa mayoría por una mutación en un gen individual. Estas enfermedades pueden ser esporádicas, debidas a nuevas mutaciones (lo que ocurre sobre todo en los trastornos dominantes), pero muchas se ven con mayor frecuencia en poblaciones específicas. En algunos casos esto se debe al **efecto fundador**, en el que una mutación alcanza una frecuencia relativamente alta debido a que un pequeño número de fundadores permanece en un contexto endogámico donde no existe intercambio genético con personas ajenas a la población. Esto es lo que sucede con la enfermedad de Tay-Sachs en los judíos Ashkenazi y en la población canadiense francófona. Otras mutaciones pueden deberse a una selección positiva del estado de portador heterocigoto, como sucede con las mutaciones de la hemoglobina que confieren una resistencia relativa a la malaria.

Las **enfermedades cromosómicas** como el síndrome de Down se asocian a la presencia de una copia extra (**trisomía**) del cromosoma 21. Sólo unas pocas trisomías son compatibles con la vida (cromosomas 13, 18 y 21, así como los cromosomas X e Y); la mayoría provocan el aborto debido a un desequilibrio genético grave. También se han identificado variaciones sutiles de la estructura de cromosomas individuales (**microdeleciones**). Muchos de estos casos se asocian a fenotipos característicos que pueden reconocerse desde el punto de vista clínico; algunos producen fenotipos inespecíficos de alteración del desarrollo con efectos variables sobre la capacidad intelectual, así como sobre el crecimiento y el aspecto físico.

La **herencia multifactorial** se produce cuando múltiples genes o efectos génicos y ambientales provocan un trastorno. La herencia multifactorial en pediatría se encuentra en algunas anomalías congénitas, tales como la espina bifida o el labio leporino/paladar hendido. Estos rasgos pueden agruparse de forma familiar, pero no suelen segregarse según una herencia mendeliana dominante o recesiva. Los genes res-

pensables no se conocen y el consejo genético se basa en datos empíricos. El concepto de herencia multifactorial se extiende a enfermedades comunes, como el asma y la diabetes mellitus.

EL PARADIGMA CAMBIANTE DE LA GENÉTICA EN MEDICINA. Antigua mente, sólo un escaso número de trastornos genéticos tenía tratamiento; dicho tratamiento se basaba en gran medida en la prevención y el control de enfermedades crónicas. Los errores innatos del metabolismo fueron los primeros trastornos genéticos que se identificaron; muchos pueden tratarse mediante variación de la dieta (v. cap. 84). Estas enfermedades se deben al déficit determinado genéticamente de enzimas específicas, lo que ocasiona la acumulación de sustratos tóxicos y/o la deficiencia de productos finales fundamentales. La expansión de la detección selectiva genética y metabólica neonatal engloba una serie mucho mayor de trastornos que pueden detectarse, lo cual ha sido posible gracias al uso de la espectrometría de masas en tándem, permitiendo así la detección de una amplia variedad de metabolitos en un único análisis barato. La detección selectiva neonatal ampliada aumentará de forma espectacular el número de enfermedades metabólicas infantiles susceptibles de recibir tratamiento (v. caps. 84 y 94).

Además de los programas disponibles de detección selectiva, se están desarrollando más tratamientos para muchas enfermedades por depósito lisosómico que eran mortales o que se asociaban a una enfermedad crónica no tratable. En estos casos, la base del tratamiento es la **reposición enzimática**, utilizando enzimas modificadas de forma especial que se administran por infusión intravenosa y que a continuación son captadas por las células e incorporadas a los lisosomas. Ciertas afecciones, como la enfermedad de Gaucher y la de Fabry se tratan de forma rutinaria; los tratamientos para otras, como la enfermedad de Pompe y la mucopolisacaridosis, se encuentran en fase de desarrollo. Esto plantea una responsabilidad añadida al pediatra para establecer un diagnóstico precoz, lo cual es un auténtico reto, dada la escasa frecuencia de estas enfermedades y la naturaleza relativamente inespecífica de los síntomas iniciales.

Los avances terapéuticos se están extendiendo también a otras enfermedades genéticas no metabólicas. Las mejoras en el tratamiento quirúrgico de anomalías congénitas como las cardiopatías están logrando un aumento de la supervivencia de niños con defectos o enfermedades congénitas como el síndrome de Down. La expectativa de vida de los pacientes con fibrosis quística ha aumentado de forma constante, debido en gran medida a las mejoras del tratamiento antibiótico, así como a las medidas terapéuticas tanto de la enfermedad pulmonar crónica como de la malabsorción. Una consecuencia fundamental de estos avances es que los pacientes sobreviven hasta la edad adulta, lo que crea una necesidad de transferir su asistencia desde los profesionales pediátricos a los de medicina de adultos. Los tratamientos de reposición génica se esperan desde hace mucho tiempo, aunque ha habido avances significativos en el desarrollo de estrategias seguras y eficaces para la inserción de genes en tejidos patológicos y en lograr unos niveles fisiológicamente significativos de expresión génica. La aparición de tratamientos basados en el uso de células madre también ofrece la posibilidad de tratar enfermedades que antes no tenían una solución.

Existen programas de detección selectiva en portadores que llevan implantados mucho tiempo con un éxito considerable, como los de la enfermedad de Tay-Sachs y de muchos otros trastornos monogénicos infrecuentes que tienen una alta prevalencia en poblaciones específicas. A las parejas se les suele ofrecer la realización de la detección selectiva de diversas enfermedades, en parte basada en sus antecedentes familiares (enfermedad de Tay-Sachs, hemoglobinopatías, fibrosis quística). En las parejas de riesgo se puede ofrecer la realización de pruebas previas al embarazo o prenatales, que se basan en análisis genéticos dirigidos a detectar mutaciones específicas. Las pruebas prenatales también se realizan para detectar enfermedades cromosómicas, como el síndrome de Down. Cada vez se detectan más embarazos afectados mediante pruebas de detección selectiva no invasiva, como el análisis de marcadores plasmáticos maternos y la ecografía fetal. El diagnóstico prenatal puede confirmarse mediante amniocentesis a las 16-18 semanas o en muestras de ve-

**TABLA 78-1.** Direcciones de Internet útiles como referencia en temas de genética

| DIRECCIÓN DE INTERNET   | BASE DE DATOS  |
|---|--|
| <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov">http://www.ncbi.nlm.nih.gov</a>                           | Referencia general mantenida por la National Library of Medicine   |
| <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim</a>                 | Herencia mendeliana en línea en el ser humano (muy útil para los clínicos; más de 10.000 entradas de rasgos genéticos indexados por el nombre del gen, los síntomas y otros aspectos)          |
| <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genemap">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genemap</a>           | Referencia general sobre los esfuerzos actuales para mapear el genoma humano   |
| <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Web/Genbank">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Web/Genbank</a>   | Base de datos con posibilidad de búsqueda de información sobre secuencias de ADN   |
| <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/hcicgap">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/hcicgap</a>           | Proyecto sobre la anatomía del genoma en el cáncer (National Cancer Institute)   |
| <a href="http://www.nhgri.nih.gov">http://www.nhgri.nih.gov</a>                                 | Página de Internet del National Human Genome Research Institute (información útil sobre genética humana y aspectos éticos)   |
| <a href="http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmdO.html">http://www.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmdO.html</a> | Base de datos de mutaciones de genes humanos (índice con posibilidad de búsqueda de todas las mutaciones descritas en los genes humanos con fenotipos y referencias)                           |
| <a href="http://www.genetests.org">http://www.genetests.org</a>                                 | Directorio para clínicos y laboratorios para el análisis de trastornos genéticos   |
| <a href="http://www.geneletter.com">http://www.geneletter.com</a>                               | Datos sobre análisis y consejo genético  |
| <a href="http://www.ashg.org">http://www.ashg.org</a>   | Aspectos sanitarios, clínicos, legales, sociales y éticos  |
| <a href="http://www.aap.org/VISIT/cmte18.htm">http://www.aap.org/VISIT/cmte18.htm</a>           | Página de Internet de la American Society of Human Genetics  |
|   | Página de Internet del Committee on Genetics de la American Academy of Pediatrics. Compendio sobre genética educativa. Directrices de supervisión sanitaria para trastornos genéticos comunes. |

llosidades coriónicas a las 10-12 semanas. El **diagnóstico genético preimplantación (DGP)** de embriones iniciales mediante el análisis de blastómeros únicos puede seleccionar sólo los embriones no afectados para su implantación. También se están desarrollando estrategias de diagnóstico prenatal no invasivo mediante el estudio de muestras de células fetales o de ADN fetal en sangre materna en laboratorios especializados.

Cada vez se dispone de un mayor número de análisis genéticos para una amplia variedad de trastornos, tanto infrecuentes como relativamente habituales. Estos análisis pueden resolver la incertidumbre diagnóstica, proporcionar una base para el consejo genético y, en algunos casos, servir como preludio de un tratamiento específico. Los análisis genéticos adoptarán un papel cada vez más destacado en todos los aspectos de la

**TABLA 78-2.** Categorías de profesionales en el campo de la genética (Estados Unidos)

| PROFESIONAL              | FORMACIÓN  | CERTIFICACIÓN                            | FUNCIÓN  |
|--------------------------|--|--|--|
| Genetista médico         | Licenciado en medicina y residencia en genética médica   | American Board of Medical Genetics       | Diagnóstico y tratamiento de pacientes con trastornos genéticos                                    |
| Asesor genético          | Master en ciencias   | American Board of Genetic Counseling     | Consejo genético y coordinación asistencial  |
| Genetista de laboratorio | Doctor o licenciado en medicina y becario de investigación durante 2 años                            | American Board of Medical Genetics       | Supervisión de las pruebas de laboratorio (citogenética, genética bioquímica y genética molecular) |
| Enfermera genetista      | Práctica avanzada de enfermería en genética (master) o enfermería de genética clínica (bachillerato) | Genetic Nursing Credentialing Commission | Asistencia de enfermería de los pacientes con trastornos genéticos                                 |

práctica pediátrica. Las variaciones genéticas de las enzimas implicadas en el metabolismo de los fármacos son la causa de las diferencias existentes en el efecto terapéutico y la toxicidad, y deberían tenerse en cuenta a la hora de determinar la posología de los fármacos. En función de su genoma, cada persona responderá de un modo distinto a cada tipo de fármaco. Para lograr la personalización del tratamiento médico habrá que ajustar dicho tratamiento a las variaciones individuales del metabolismo, sensibilidad y susceptibilidad a la toxicidad de los medicamentos. Los análisis genéticos pasarán a sustentar una elevada proporción de todas las decisiones médicas y se incorporarán íntimamente a la asistencia médica habitual. Además, también se utilizarán en análisis predictivos para determinar la predisposición a una enfermedad, hasta tal punto que estos análisis pueden llevar a la adopción de estrategias destinadas a prevenir la enfermedad o a mejorar el pronóstico (v. cap. 83).

**GENÉTICA Y PRÁCTICA PEDIÁTRICA.** En Estados Unidos, los profesionales de la genética (tabla 78-2) son aquellos médicos que completan programas de residencia en genética y que logran la certificación del American Board of Medical Genetics, reconocida por el American Board of Medical Specialties. Los asesores genéticos reciben un grado de máster en consejo genético y una certificación del American Board of Medical Genetics. También hay profesionales de enfermería genética que reciben una formación avanzada en genética después de su plan de estudios de enfermería.

En las enfermedades monogénicas infrecuentes, el pediatra trabajará estrechamente con especialistas de muchas disciplinas (tabla 78-3). Las medidas terapéuticas se centrarán en lograr un diagnóstico correcto, aconsejar a la familia sobre la historia natural y el tratamiento de la enfermedad, así como sobre el riesgo de recidiva, y en la aplicación de un plan de acciones terapéuticas. A medida que aumenta el campo de acción de los análisis genéticos, el pediatra cada vez se enfrentará más a tener que diagnosticar enfermedades relativamente infrecuentes susceptibles de recibir tratamiento o a identificar a los niños que están en riesgo en función de los antecedentes familiares y que pueden no haber mostrado aún síntomas de la enfermedad. Puede que se desarrollen baterías de análisis para problemas comunes complejos, como el retraso del desarrollo. Algunos trastornos en los que el tratamiento precoz es fundamental pueden añadirse a las baterías de detección selectiva neonatal o de la primera infancia; otros serán objeto de directrices de práctica clínica. Los **antecedentes familiares** se convertirán en una herramienta cada vez más útil para reconocer a los niños en riesgo, que pueden someterse a análisis y a quienes a continuación se les puede ofrecer estrategias personalizadas de prevención o tratamiento. Los análisis genéticos respaldarán cada vez con más frecuencia las decisiones terapéuticas cotidianas en las enfermedades habituales que no suelen considerarse genéticas,

**ASPECTOS ÉTICOS.** El análisis, diagnóstico y tratamiento genéticos deben realizarse con un alto grado de confidencialidad, evitando cualquier estigma para el paciente. La discriminación genética debería ser ilegal, porque los efectos sutiles o no tan sutiles de presentar un diagnóstico genético personal o familiar pueden afectar en ocasiones a la contratación laboral o a la posibilidad de suscribir un seguro sanitario o de vida. Nada es tan personal como el material genético de cada persona. La decisión

**TABLA 78-3.** Papel del pediatra, especialista y genetista en la asistencia de los niños con enfermedades infrecuentes y habituales

| TIPO DE ENFERMEDAD                              | PEDIATRA  | ESPECIALISTA  | GENETISTA   | MEDICO |
|---|---|---|---|--------|
| Enfermedad monogénica o cromosómica infrecuente | Identificar los signos y síntomas; derivar al paciente; apoyar a la familia; ocuparse de la asistencia longitudinal | Tratar los problemas específicos de la especialidad           | Realizar el diagnóstico, consejo genético y asistencia longitudinal; aconsejar sobre la interpretación de los resultados de los análisis; discutir el tratamiento basado en la genética |        |
| Enfermedad multifactorial habitual              | Recurrir a los análisis genéticos para dirigir el tratamiento   | Recurrir a los análisis genéticos para dirigir el tratamiento | Diseñar e interpretar los análisis; ocuparse de los casos complejos; realizar consejo familiar; discutir el tratamiento basado en la genética   |        |

de someterse a análisis genéticos es complicada. La determinación sobre si realizar un análisis genético en un niño es incluso más difícil, porque el niño no siempre puede participar en las discusiones al respecto. La decisión final depende de en qué medida los resultados del análisis ayudarán o perjudicarán al niño. El interés de éste siempre es el aspecto fundamental; por tanto, una discusión abierta de los pros y los contras del análisis siempre debería centrarse en los intereses del niño. Las pruebas de diagnóstico molecular suelen usarse para diagnosticar síndromes malformativos, retraso mental u otras discapacidades en las que existe un beneficio claro para el niño. En otros casos, la decisión sobre si deben realizarse estas pruebas en el niño es más difícil.

Las políticas referentes a los análisis genéticos en niños han sido abordadas de forma conjunta por la American Society of Human Genetics and American College of Medical Genetics (*Amer J Hum Genet* 1995;57:1233-1241) y por la American Academy of Pediatrics (*Pediatr* 2001;107:1451-1455). La AAP ha formulado las siguientes recomendaciones:

1. Las pruebas establecidas de detección selectiva neonatal deberían revisarse y evaluarse periódicamente para permitir que se modifique el programa o para eliminar los componentes ineficaces. La introducción de nuevas pruebas de detección selectiva neonatal debería realizarse mediante protocolos de investigación cuidadosamente controlados.
2. Los análisis genéticos, al igual que la mayoría de los esfuerzos diagnósticos o terapéuticos para los niños, requieren un proceso de consentimiento informado de los progenitores y la conformidad de los niños mayores. Se recomienda que los programas de detección selectiva neonatal evalúen los protocolos según los que se obtiene el consentimiento informado de los progenitores. La frecuencia de los rechazos informados debería controlarse. Es obligatorio investigar para mejorar la eficacia y efectividad del consentimiento informado para la detección selectiva neonatal.
3. La AAP no respalda el uso generalizado de los análisis o la detección selectiva de portadores en niños o adolescentes. Se deben realizar investigaciones adicionales sobre este tema. Los riesgos y beneficios de la detección selectiva de portadores en la población pediátrica deberían evaluarse en ensayos clínicos controlados de forma cuidadosa antes de ofertarla a gran escala. La detección de portadores en adolescentes embarazadas o en algunas adolescentes que estén pensando en quedarse embarazadas puede ser apropiada.
4. Los análisis genéticos de trastornos que se inicien en la edad adulta deberían diferirse hasta dicha época o hasta que los adolescentes interesados en el análisis hayan desarrollado las capacidades maduras de toma de decisiones. La AAP considera que los análisis genéticos de los niños y adolescentes para predecir trastornos de inicio tardío son inadecuados cuando no se ha demostrado que la información genética reduzca la morbilidad y mortalidad mediante intervenciones iniciadas en la infancia.
5. Dado que es posible que la detección selectiva y los análisis genéticos no sean bien comprendidos, los pediatras deben proporcionar a los progenitores la información y asesoramiento necesarios sobre los límites del conocimiento genético y de las posibilidades terapéuticas, los posibles perjuicios que pueden causarse al adquirir cierta información genética (tales como las posibilidades de daño psicológico, estigmatización y discriminación), así como sobre los trastornos médicos y la discapacidad, además de los posibles tratamientos y servicios para los niños con enfermedades genéticas. Los pediatras pueden recibir ayuda a la hora de manejar muchos de los aspectos complejos que intervienen en los análisis genéticos gracias a la colaboración con genetistas, asesores genéticos y profesionales sanitarios de medicina neonatal.
- E. La AAP respalda la expansión de ofertas educativas sobre genética humana para estudiantes de medicina, residentes y médicos en ejercicio, así como la expansión de programas de formación para profesionales de genética.

Boright AP, Kere J, Scherer SW: The genetics of childhood disease and development: A series of review articles. *Pediatr Res* 2003;53:4-9.

Braude P: Preimplantation diagnosis for genetic susceptibility. *N Engl J Med* 2006;355:541-543.

Burton PR, Tobin MJ, Hopper JL: Key concepts in genetic epidemiology. *Lancet* 2005;366:941-950.

Greely HT: Banning genetic discrimination. *N Engl J Med* 2005;353:865-867.

Guttmacher AE, Collins FS: Genomic medicine—A primer. *N Engl J Med* 2002;347:1512-1520.

Hall JG, Powers EK, McLivaine RT, et al: The frequency and financial burden of genetic disease in a pediatric hospital. *Am J Med Genet* 1978;1:417.

McCandless SE, Brunger JW, Cassidy SB: The burden of genetic disease on inpatient care in a children's hospital. *Am J Hum Genet* 2004;74:121-127.

Srevenson DA, Carey JC: Contribution of malformations and genetic disorders to mortality in a children's hospital. *Am J Med Genet A* 2004;126:393-397.

## Capítulo 79 ■ El genoma humano

### Bruce R. Korf

El conocimiento de la estructura y función del ADN marcó el comienzo de la era de la biología molecular, con una comprensión cada vez mayor de los procesos de replicación, transcripción y traducción del ADN, y de procesamiento de las proteínas. Muchas enfermedades genéticas se pueden comprender a nivel molecular, lo que da lugar a análisis de diagnóstico específicos y a los tratamientos apropiados. El Proyecto Genoma Humano, que ha culminado con la secuenciación del genoma humano, ha hecho posible estudiar casi cualquier gen humano y explorar las funciones de los genes en las enfermedades infrecuentes y habituales. También se ha hecho evidente que el genoma es algo más que un almacenamiento codificado de información para producir proteínas.

El genoma humano consta de unos 25.000 genes, que son las unidades individuales de herencia de todos los rasgos. Las células reproductivas o de la línea germinal contienen una copia (N) de este complemento genético y son **haploides**, mientras que las células somáticas (de la línea no germinal) contienen dos copias completas (2N) y son **diploides**. Los genes se organizan en largos segmentos de ADN, que, durante la división celular, se compactan en estructuras intrincadas junto con proteínas para formar los cromosomas. Cada célula somática tiene 46 cromosomas (22 pares de autosomas, o cromosomas no sexuales, y 1 par de cromosomas sexuales [XY en el varón, XX en la mujer]). Las células germinales (óvulo, espermatozoide) contienen 22 autosomas y 1 cromosoma sexual, lo que suma un total de 23. En la fecundación se reconstituye el complemento cromosómico diploide completo de 46 en el embrión.

La mayor parte del material genético está contenido en el núcleo celular. Las mitocondrias (los orgánulos celulares productores de energía) contienen su propio genoma específico. El **cromosoma mitocondrial** consiste en una porción circular de ADN bicatenario, que contiene 16.568 pares de bases (pb) de ADN y está completamente secuenciado. Las proteínas que forman la mitocondria pueden sintetizarse en la misma mitocondria (a partir de la información contenida en el genoma mitocondrial) o producirse a partir de la información contenida en el genoma nuclear y transportarse al orgánulo. Todas las mitocondrias son de origen materno (porque el espermatozoide no suele aportar mitocondrias a los óvulos fertilizados); las distintas mitocondrias existentes en una única célula con diversos genomas reflejan las líneas maternas de las que descienden.

**FUNDAMENTOS DE GENÉTICA MOLECULAR.** El dogma central de la genética molecular es que la información codificada en el ADN localizado predominantemente en el núcleo celular se transcribe a un ARN mensajero (ARNm), que a continuación se transporta al citoplasma, donde se traduce en proteínas. Un gen es una unidad que consta de una región reguladora y una región codificante donde se almacena la información correspondiente a la secuencia de aminoácidos de una proteína específica.

El ADN consiste en un par de cadenas de un esqueleto de monosacárido-fosfato unidas por bases púricas y pirimidínicas para formar una **doble hélice** (fig. 79-1). El monosacárido del ADN es la desoxirribosa. Las pirimidinas son la citosina (C) y la timina (T), mientras que las purinas son la guanina (G) y la adenina (A). Las bases están unidas por puentes de hidrógeno, de modo que la A siempre se empareja con la T y la G con la C. Cada hebra de la doble hélice tiene polaridad, con un fosfato libre en un extremo (5') y un grupo hidroxilo no unido en el monosacárido situado en el otro extremo (3'). Las dos hebras están orientadas con una polaridad opuesta entre sí en la doble hélice.

La replicación del ADN sigue el emparejamiento de bases de la hebra paterna de ADN. Las dos hebras originales se desdobl原因 mediante la rotura de los puentes de hidrógeno existentes entre los pares de bases. ¡Los nucleótidos libres, consistentes en una base unida a un monosacárido-fosfato, forman nuevos puentes de hidrógeno con sus bases complementarias en la hebra paterna; la enzima **ADN polimerasa** crea nuevos enlaces fosfodiéster. La replicación de los cromosomas comienza simultáneamente en múltiples sitios, formando burbujas de replicación que se expanden en ambas direcciones hasta que toda la molécula de ADN (ero-



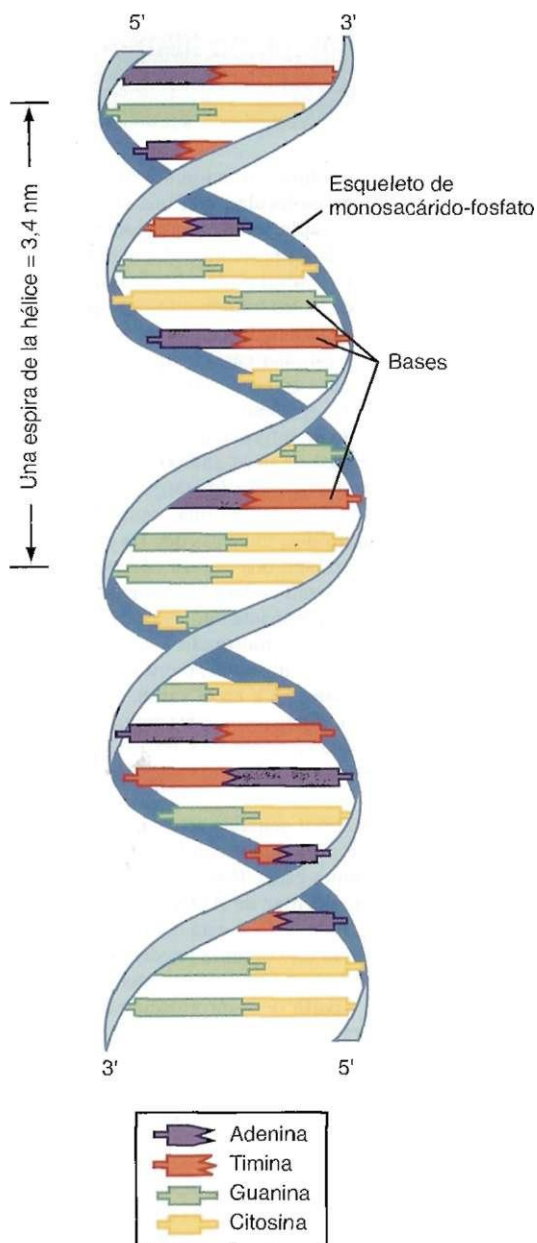


Figura 79-1. Doble hélice del ADN, con el esqueleto de monosacárido-fosfato y las bases nitrogenadas. (De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, y cols, [eds.]: *Medical Genetics*, 2.ª ed. Se. I.ouis, Mosby, 1999, pág. 8.)

mosoma) se replica. Los errores en la replicación del ADN, o mutaciones inducidas por mutágenos ambientales, como la radiación o las sustancias químicas, se detectan y pueden corregirse por los sistemas de reparación del ADN.

Un gen prototipo consta de una región reguladora, segmentos denominados **exones** que codifican la secuencia de aminoácidos de una proteína y segmentos interpuestos denominados **intrones** (fig. 79-2). La transcripción comienza en la región promotora y continúa a lo largo de toda la longitud del gen para formar un ARNm. A continuación, los intrones se eliminan y los exones se empalman juntos para formar un mensajero maduro, que seguidamente se exporta al citoplasma, donde el ARNm se une a los ribosomas y se traduce en una proteína.

La transcripción se inicia con la unión de la ARN polimerasa a la región promotora proximal al comienzo de la secuencia codificante. Varias proteínas específicas se unen a la región para reprimir o desreprimir la transcripción mediante el despliegue de la cromatina, que es un comple-

jo de ADN y proteínas histónicas. La producción de estas proteínas reguladoras (**factores de transcripción**) es lo que determina cuándo un gen se encuentra activado o desactivado. Algunos genes situados en cromosomas específicos en áreas definidas se desactivan de forma más o menos permanente mediante metilación **epigenética** de las bases citosina que están adyacentes a las guaninas (bases CpG). La regulación génica es flexible y sensible, de modo que los genes se activan o desactivan durante el desarrollo o en respuesta a estímulos ambientales.

La transcripción se produce a lo largo de toda la longitud del gen, sintetizando el ARNm en dirección 5' a 3'. El ARN, al igual que el ADN, es una cadena de monosacárido-fosfato con pirimidinas y purinas. El monosacárido en este caso es la ribosa; el uracilo sustituye a la timina en el ARN. La ARN polimerasa lee una hebra de ADN para copiar una secuencia complementaria de ARN. En el extremo 5' del ARN se añade una «capucha» consistente en una molécula de 7-metilguanosina, con un enlace 5'-5', y en la mayoría de los transcritos se añaden de forma enzimática varios cientos de bases adenina en el extremo 3' después de la transcripción. El procesamiento de ARNm tiene lugar en el núcleo y consiste en la escisión de los intrones y el empalme de los exones entre sí. Unas secuencias específicas en el inicio y el final de los intrones marcan los sitios donde la maquinaria de empalme actuará sobre el transcrito. En algunos casos puede haber patrones con especificidad tisular para el empalme, de modo que el mismo transcrito primario puede producir múltiples proteínas diferentes.

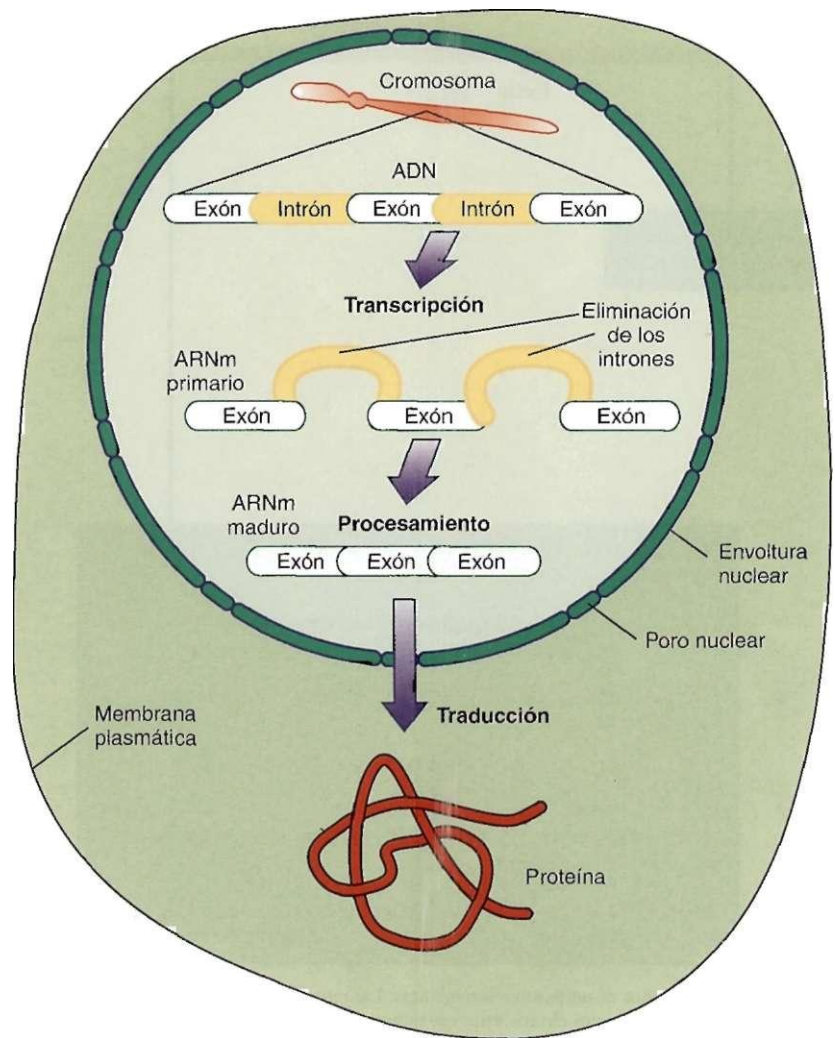
El transcrito procesado se exporta a continuación al citoplasma, donde se une a los ribosomas, que son complejos de ARN y proteínas. El código genético se lee a continuación en tripletes de bases, de modo que cada triplete corresponde a un aminoácido específico o proporciona una señal que termina la traducción. Los codones tripletes son reconocidos por ARN de transferencia (ARNt) que contienen un «anticodón» complementario y se unen al aminoácido correspondiente, tras lo que lo llevan al péptido en crecimiento. Cada aminoácido nuevo se une de forma enzimática al péptido, y cada vez que esto sucede el ribosoma avanza un «paso» de un codón triplete a lo largo del ARNm. Al final se alcanza un codón de terminación, punto en el que la traducción finaliza y el péptido se libera. En algunas proteínas puede haber modificaciones **postraduccionales**, como la unión de glúcidos (glucosilación); a continuación, la proteína se transporta a su destino intra o extracelular mediante mecanismos de transporte que reconocen distintas porciones del péptido.

**VARIACIÓN GENÉTICA.** El proceso de síntesis proteica a partir de un gen está sujeto a perturbaciones en múltiples niveles debido a alteraciones de la secuencia de codificación (fig. 79-3). Los cambios en la región promotora pueden provocar una alteración de la regulación génica, como un aumento o disminución de la tasa de transcripción, una incapacidad de activar el gen o una activación del mismo en un momento inadecuado o en las células incorrectas. Los cambios en la secuencia codificante pueden provocar una sustitución de un aminoácido por otro (**mutación de aminoácido** o **missense**) o dar lugar a un codón de terminación en lugar del codón de un aminoácido. Algunos cambios de bases aisladas no afectan al aminoácido, pues puede haber varios codones que correspondan a un mismo aminoácido (**mutación silenciosa**). Las sustituciones de aminoácidos pueden tener un grave efecto sobre la función de la proteína si las propiedades químicas del aminoácido sustituido son muy distintas a las del habitual, o bien pueden tener un efecto sutil o nulo sobre dicha función si el aminoácido sustituido presenta una similitud química con el original.

Los cambios genéticos también pueden consistir en **inserciones** o **deleciones**. Cuando estas alteraciones afectan a un múltiplo no íntegro de tres bases en la secuencia codificante, se produce un **desplazamiento del marco de lectura**, lo que modifica el emparejamiento de las bases en tripletes. Esto da lugar a que se traduzca una secuencia incorrecta de aminoácidos, y por lo general, se acaba formando un codón de terminación. La inserción o deleción de un múltiplo íntegro de tres bases en la secuencia codificante insertará o provocará la deleción del número correspondiente de aminoácidos en la proteína. Las inserciones o deleciones a mayor escala pueden alterar una secuencia codificante o provocar la deleción completa de todo un gen o grupo de genes.

Las mutaciones suelen clasificarse en dos grupos: las que producen un aumento de la función o las que causan una pérdida de la misma. Una **mutación con ganancia de función** puede dar lugar a un aumento de la capacidad de la molécula proteica para realizar una o más funciones normales, o, con mayor frecuencia, puede originar la sobreexpresión o ex-

Figura 79-2. Resumen de los pasos que llevan del ADN a las proteínas. La replicación y la traducción se producen en el núcleo celular. A continuación el ARNm se transporta al citoplasma, donde tiene lugar su traducción en secuencias de aminoácidos que forman la proteína. (De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, y cols. feds.]: *Medical Genetics*, 2.<sup>a</sup> ed. St. Louis, Mosby, 1999, pág. 12.)



presión inapropiada de un producto genico. Las mutaciones con ganancia de función producen con más frecuencia trastornos autosómicos dominantes (v. cap. 80). La **enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1A**, o **atrofia muscular peronea**, que es la forma más habitual de neuropatía periférica crónica infantil, se debe a una duplicación del gen de la proteína 22 de la mielina periférica, que provoca una sobreexpresión del producto genico. La mutación con ganancia de función que se produce en la **acondroplasia**, la forma más frecuente de las displasias con extremidades cortas, ejemplifica el aumento de la función de una proteína normal. La acondroplasia se debe a una mutación del receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), que produce la activación del receptor, incluso en ausencia del factor de crecimiento fibroblástico (FGF). Las **mutaciones con pérdida de función** suelen observarse en las enfermedades autosómicas recesivas, en las que la pérdida del 50% de la actividad enzimática en el heterocigoto sigue permitiendo una función normal. De forma alternativa, las mutaciones con pérdida de función pueden provocar trastornos en los que el 50% del producto genico sea insuficiente para la función normal (**haploinsuficiencia**). Las mutaciones con pérdida de función pueden tener un efecto negativo dominante cuando el producto proteico anómalo interfiere con la función del producto proteico normal.

Otra categoría de mutaciones puede conferir una propiedad nueva a la proteína sintetizada, sin alterar sus funciones normales. En la **drepanocitosis** se sustituye un aminoácido en la molécula de hemoglobina, sin afectar a la capacidad de la proteína para el transporte de oxígeno. Sin

embargo, a diferencia de la hemoglobina normal, en condiciones de desoxigenación, las cadenas de la hemoglobina drepanocítica se agregan y forman fibras que deforman los eritrocitos. Una última categoría de mutaciones da lugar a la expresión anómala de un gen en el espacio y el tiempo. Muchos genes causantes de cáncer (**oncogenes**) son reguladores normales de la proliferación celular durante el desarrollo; cuando se expresan en la vida adulta, y en células en las que no suelen expresarse, pueden dar lugar a una neoplasia.

Las deleciones pueden tener una extensión variable e, incluso cuando no son visibles a nivel citogenético, pueden afectar a varios genes; las de este tipo suelen denominarse **microdeleciones**. Mediante diversas reorganizaciones se pueden originar los trastornos denominados **síndromes de genes contiguos**. El clínico debe estar alerta ante esta posibilidad cuando se presenta una serie inusualmente diversa de características clínicas en un paciente o ante la presencia de características adicionales a un proceso conocido. Por ejemplo, debido a la íntima proximidad física de una serie de genes, distintas deleciones que afectan al brazo corto del cromosoma X pueden producir individuos con distintas combinaciones de las siguientes características: ictiosis, síndrome de Kalmann, albinismo ocular, retraso mental, condrodisplasia punteada y talla baja. Las características individuales de cada caso dependen de la afectación de estos genes y de la pérdida de secuencias de ADN en la reorganización subyacente. Se han descrito otros muchos síndromes de deleción en seres humanos, tales como los de Smith-Magenis, Rubinstein-Taybi, DiGeorge, William y Prader-Willi.

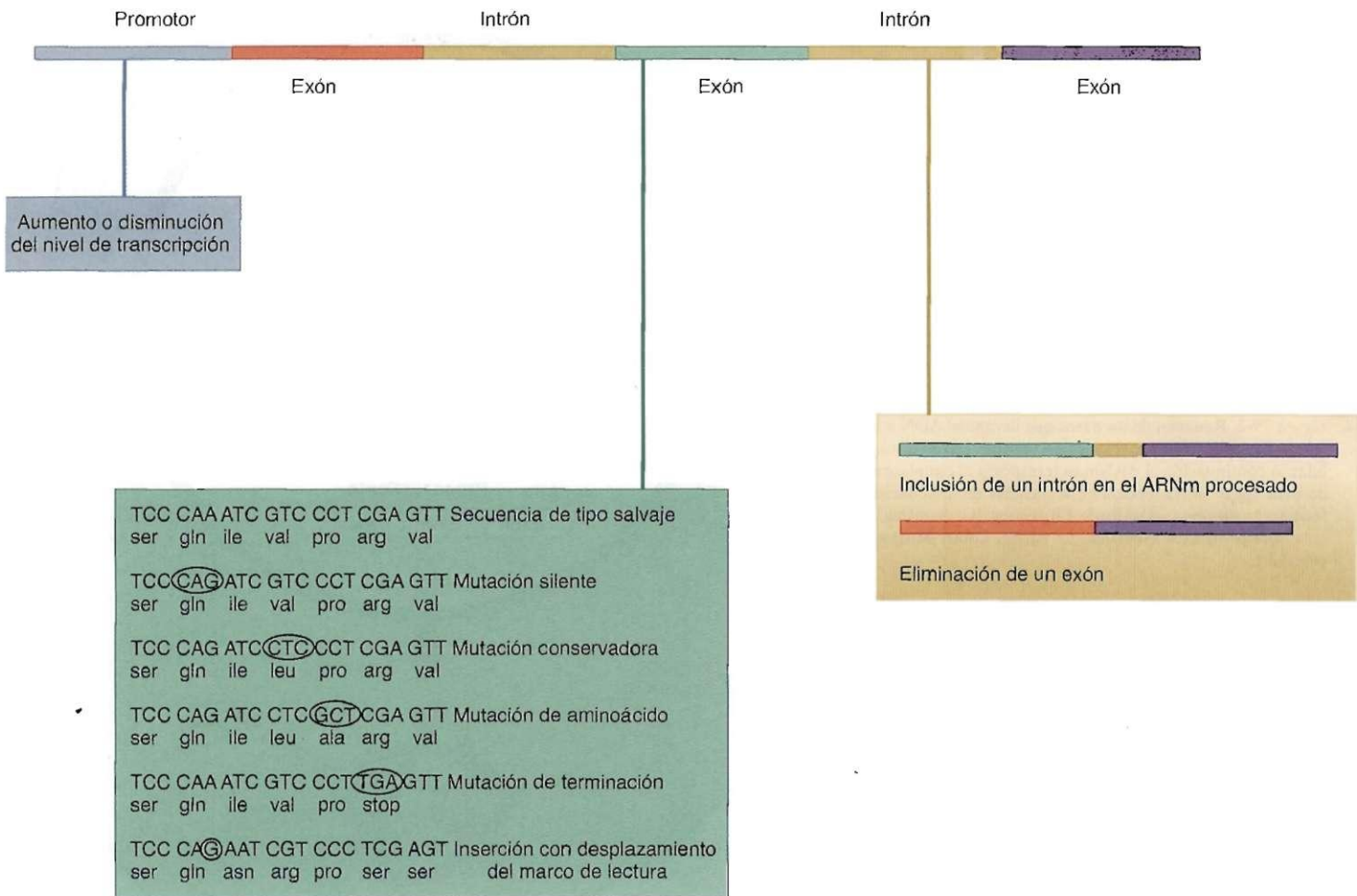


Figura 79-3. Varios tipos de mutaciones intragénicas. Las mutaciones del promotor alteran la velocidad de transcripción o la regulación génica. Los cambios de bases en los exones pueden tener varios efectos, como se muestra en la figura. Las mutaciones en los intrones pueden llevar a la inclusión de algunas secuencias intrónicas en el ARNm procesado final, o pueden provocar que se salte algún exón.

Las reorganizaciones del tipo de las translocaciones también se producen en las células somáticas. Las mejor comprendidas son las reorganizaciones que se producen en las células linfoides. Algunas de ellas son necesarias para la formación de inmunoglobulina funcional en los linfocitos B y los receptores para el reconocimiento de antígenos en los linfocitos T. Unos segmentos de gran tamaño de ADN, que codifican las regiones variables y constantes de las inmunoglobulinas o del receptor del linfocito T, se encuentran físicamente unidos en un estadio específico durante el desarrollo del linfocito inmunocompetente. Las reorganizaciones tienen lugar durante el desarrollo del linaje celular linfóide en el ser humano y dan lugar a la gran diversidad de moléculas de inmunoglobulina y de receptor del linfocito T. Debido a esta reorganización del ADN posterior a la línea germinal, no hay dos personas, ni siquiera gemelos monocigóticos, que sean verdaderamente idénticas, porque los linfocitos maduros de cada uno habrán experimentado reordenaciones aleatorias del ADN en estos loci.

Los estudios de la secuencia del genoma humano revelan que dos personas cualesquiera difieren en alrededor de una de cada 1.000 bases. Algunas de estas diferencias son silentes; otras dan lugar a los cambios que explican diferencias fenotípicas (color del pelo o de los ojos, aspecto físico); algunas tienen relevancia médica, al causar trastornos monogénicos como la drepanocitosis o al explicar la susceptibilidad a enfermedades habituales como el asma. Las variantes genéticas dentro del mismo gen son frecuentes en la población y se denominan **polimorfismos**. Pueden ser silentes o sutiles, o bien causar efectos fenotípicos significativos.

**CORRELACIONES GENOTIPO-FENOTIPO EN LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS.** El genotipo es la constitución genética de una persona y se refiere a qué versión alternativa concreta (**alelo**) de un gen está presente en una localización específica (**locus**). El fenotipo es el conjunto de características estructurales, bioquímicas y fisiológicas observadas en una persona, determinadas por el genotipo, y se refiere a los efectos estructurales y funcionales observados de un alelo mutante en un locus específico. Muchas mutaciones provocan fenotipos predecibles. Por tanto, la identificación de una mutación específica en una persona suele poder utilizarse para predecir la evolución clínica y para planificar las estrategias terapéuticas apropiadas.

El síndrome del QT largo ejemplifica un trastorno con unas correlaciones genotipo-fenotipo predecibles (v. cap. 435.5). Este síndrome (su fenotipo) puede estar causado por mutaciones en varios genes (genotipos), que se denominan *LQT1*, *LQT2* y *LQT3*. Todos ellos codifican canales iónicos cardíacos. El riesgo de complicaciones cardíacas (síncope, parada cardíaca abortada, o muerte súbita) es mayor con las mutaciones situadas en el locus *LQT1* (63%) o *LQT2* (46%) que entre los pacientes con mutaciones en el locus *LQT3* (18%). Además, los pacientes con mutaciones del gen *LQT1* padecen la mayoría de sus episodios durante el ejercicio y pocas veces durante el reposo o el sueño; los que tienen las mutaciones de *LQT2* y *LQT3* soñan más propensos a tener episodios durante el sueño o el reposo, y pocas veces durante el ejercicio.

Las mutaciones del gen de la fibrilina-1 asociadas al síndrome de Marfan representan otro ejemplo de correlaciones predecibles entre ge-



notipo y fenotipo (v. cap. 700). Este síndrome se caracteriza por la combinación de manifestaciones esqueléticas, oculares y aórticas. La forma más grave de su evolución consiste en la disección de la raíz aórtica y muerte súbita. El gen de la fibrilina-1 está compuesto por 65 exones, y se han encontrado mutaciones en casi todos ellos. La localización de la mutación en el seno del gen (genotipo) puede desempeñar un papel significativo a la hora de determinar la gravedad de la enfermedad (fenotipo). El síndrome de Marfan neonatal está causado por mutaciones en los exones 24-27 y 31-32, mientras que las formas más leves se deben a mutaciones de los exones 59-65 y 37 y 41.

Las correlaciones genotipo-fenotipo se han observado de forma ocasional en la fibrosis quística (FQ) (v. cap. 400). La FQ es una enfermedad pulmonar crónica causada por mutaciones en el gen del regulador de la conductancia transmembrana (CFTR) de la FQ. Se han identificado más de 1.000 mutaciones distintas. La más frecuente es la mutación AF508, que supone el 70% de todas las mutaciones y se asocia a un cuadro de enfermedad grave. Se han identificado varias mutaciones asociadas a formas leves de la enfermedad, tales como 3272-26A<sup>^</sup>G, 3849+10 kb C<sup>^</sup>T, 1VS8-5T y 2789+5G<sup>^</sup>A. Los pacientes con al menos un alelo 3272-26A<sup>^</sup>G y un segundo alelo mutado (heterocigoto compuesto) asociado a una forma grave de la enfermedad son más propensos a ser diagnosticados más tarde y tienen una mejor función pulmonar, una menor incidencia de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y una función pancreática normal. No se han observado homocigotos para esta mutación y puede que no tengan enfermedad clínica. Al contrario, los pacientes con mutaciones 2183AA—>G, ya sean homo o heterocigotos con otra mutación FQ, son más propensos a tener una forma grave y precoz de la enfermedad. Las personas con esta mutación tendían a tener una afectación pancreática grave, retraso del crecimiento, una afectación pulmonar variable y fallecían a una edad relativamente joven.

Con cualquier mutación determinada, los genes modificadores para un producto génico diferente pueden atenuar el fenotipo del gen mutado. Cuando la drepanocitosis se cohereda con el gen de la persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal, la expresión fenotípica de la drepanocitosis es menos grave. Los genes modificadores de la FQ pueden influir en el desarrollo del ileo meconial congénita, o en la colonización por *P. aeruginosa*. Los genes modificadores también pueden afectar a las manifestaciones de la enfermedad de Hirschsprung, la neurofibromatosis de tipo 2, la crancosinosis y la hiperplasia suprarrenal congénita. La combinación de mutaciones genéticas que producen un déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la enfermedad de Gilbert (promotor de la glucuronil transferasa) agravan la hiperbilirrubinemia fisiológica neonatal.

**PROYECTO DEL GENOMA HUMANO.** El mapeo génico se realiza mediante análisis de ligamiento, que se basa en el principio de que los alelos situados en dos loci genéticos localizados próximos entre sí se segregarán juntos en una familia a menos que se separen por recombinación genética. La frecuencia de recombinación entre los loci es una medida de distancia física. Se ha identificado un conjunto de loci genéticos polimórficos, que se encuentra estrechamente espaciado a lo largo de todo el genoma humano y podría utilizarse para mapear cualquier rasgo genético.

El mapeo físico del genoma implica el aislamiento de segmentos del genoma humano con longitudes que van de cientos o miles hasta unos cuantos millones de pares de bases e incluirlos en microorganismos como bacterias o levaduras. Los sistemas de secuenciación automatizada permiten determinar la secuencia de bases de estos segmentos. A continuación, los segmentos pueden volver a unirse estudiando la secuencia de regiones de solapamiento y relacionando los segmentos secuenciados con marcadores polimórficos del mapa génico. Una estrategia alternativa consiste en fragmentar todo el genoma en porciones aleatorias, secuenciar los fragmentos y después utilizar una computadora para ordenarlos en función de los segmentos que se solapan.

El análisis del genoma humano ha producido también varios hallazgos sorprendentes. El número de genes aún no se conoce con precisión, pero parece estar alrededor de los 25.000. Esto es menor de lo esperado y está en el mismo rango de muchos organismos más simples. Sin embargo, el número de proteínas codificadas es mucho mayor, debido a la presencia de regiones promotoras alternativas en algunos genes, al empalme alternativo y a las modificaciones postraduccionales.

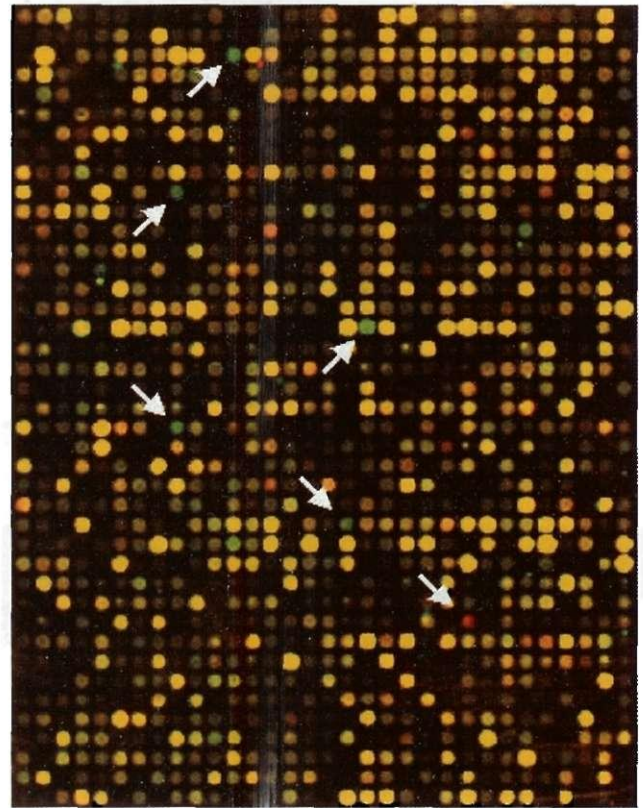


Figura 79-4. Micromatriz con 36.000 oligonucleótidos. La micromatriz se expuso al ARN de fibroblastos normales (marcados en rojo; v. flechas) y de fibroblastos de un paciente con una enfermedad de Niemann-Pick tipo C (marcados en verde). Las flechas indican las regiones en las que existía una intensa señal de hibridación con ARN normal o patológico. Esta micromatriz se empleó para buscar genes con una elevada expresión en los fibroblastos de los pacientes. (De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, y cols, eds.: *Medical Genetics*, 3.ª ed. St. Louis, Mosby, 2006, pág. 116.)

También resulta evidente que la mayor parte del genoma no codifica proteínas (menos del 5% se transcribe y se traduce). Muchas secuencias transcritas no se traducen, sino que representan genes que codifican ARN dotados de un papel regulador. Una elevada proporción del genoma consiste en secuencias repetidas que se intercalan entre los genes. Algunas de ellas son elementos genéticos transponibles que tienen la capacidad de moverse de un sitio a otro del genoma. Otros son elementos estáticos que se expandieron y dispersaron en el pasado durante la evolución humana. Otras secuencias repetidas pueden desempeñar un papel estructural. También hay regiones de duplicación de regiones genómicas. Estas duplicaciones son sustratos para la evolución y permiten que los motivos genéticos se copien y se modifiquen para que desempeñen nuevas funciones en la célula. Las duplicaciones también pueden formar la base para la reorganización cromosómica, permitiendo que los segmentos de los cromosomas no homólogos se emparejen durante la meiosis e intercambien material. Ésta es otra fuente de cambio evolutivo, y también actúa como origen potencial de inestabilidad cromosómica, dando lugar a anomalías congénitas o a cáncer.

La disponibilidad de la secuencia del genoma permite el estudio de grandes grupos de genes, así como la búsqueda de patrones de expresión génica o de alteración del genoma. Se han diseñado micromatrices que permiten el análisis de cientos o de miles de genes en un pequeño fragmento de vidrio. Los patrones de expresión génica proporcionan el rasgo característico de estados patológicos especiales, como el cáncer, o de respuesta a un tratamiento (fig. 79-4).



Christensen K, Murray JC: What genome-wide association studies can do for medicine. *N Engl J Med* 2007;356:1094-1097.

Cordell HJ, Clayton DG: Genetic association studies. *Lancet* 2005;366:1121-1130.

Hattersley AT, McCarthy MI: What makes a good genetic association study? *Lancet* 2005;366:1315-1323.

Jarvis JN, Centola M: Gene-expression profiling: Time for clinical application? *Lancet* 2005;365:199-200.

Lander KS, Linton LM, Birren B, et al: Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409(6822):860-921.

McGhee SA, McCabe KRB: Genome-wide testing: genomic medicine. *Pediatr Res* 2006;60:243-244.

Teare MD, Barrett JH: Genetic linkage studies. *Lancet* 2005;366:1036-1044.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al: The sequence of the human genome. *Science* 2001;291(5507):1304.

## Capítulo 80 ■ Patrones de herencia genética Nathaniel H. Robin

**HISTORIA FAMILIAR Y NOTACIÓN DEL ÁRBOL GENEALÓGICO.** La historia familiar sigue siendo la herramienta fundamental de detección selectiva para los pediatras a la hora de identificar el riesgo que presenta un paciente de desarrollar un amplio rango de enfermedades, desde trastornos multifactoriales tales como la diabetes y el trastorno por déficit de atención, a alecciones monogénicas como la osteogénesis imperfecta y la fibrosis quística. Mediante una historia familiar detallada el médico puede determinar el modo de transmisión genética y los riesgos de los miembros de la familia. Dado que no todo el agolpamiento familiar de la enfermedad se debe a factores genéticos, la historia familiar también pueden identificar factores ambientales y conductuales comunes que influyan en la aparición de la enfermedad. El objetivo principal de la historia familiar es identificar la susceptibilidad genética y la piedra angular de dicha historia es un árbol genealógico sistemático y estandarizado.

Un **árbol genealógico** proporciona una representación gráfica de la estructura y los antecedentes médicos de una familia. La persona que proporciona la información se denomina **probando** y suele indicarse por una flecha. Cuando se recoge la información se debe ser sistemático y utilizar símbolos y configuraciones estándar (fig. 80-1), de modo que cualquier persona pueda leer y comprender la información. Se suele obtener un árbol genealógico de tres generaciones como método de detección selectiva inicial para cada nuevo paciente con el fin de identificar los posibles trastornos genéticos que se segregan en el seno de la familia, el patrón de herencia y el riesgo para el paciente. Cuanto más cercana sea la relación del probando con la persona de la familia que presenta el trastorno genético, mayor será el complemento genético compartido. Los familiares de **primer grado**, como un progenitor, un hermano por parte de ambos padres o un hijo comparten un promedio de la mitad de su información genética; los primos hermanos comparten un 1/8. En ocasiones, una enfermedad en un familiar más lejano puede crear un riesgo más elevado; por este motivo, puede ser necesario establecer un árbol genealógico más extenso para identificar el riesgo en algunos trastornos. Unos antecedentes de un primo materno lejano con retraso mental por un síndrome del X frágil pueden tener poca relevancia para el lactante varón que se está estudiando, o pueden significar que este niño presenta un riesgo elevado de sufrir dicho síndrome.

### HERENCIA MENDELIANA

Existen tres formas clásicas de herencia genética: **autosómica dominante**, **autosómica recesiva** y **ligada al X**. Estas variedades se denominan formas de herencia mendeliana, debido a Gregor Mendel, el monje del siglo XIX cuyos experimentos llevaron a establecer las leyes de **segregación de las características**, **dominancia** y **mezcla independiente**. Estas leyes siguen siendo los fundamentos de la herencia monogénica. Con la herencia mendeliana, un único gen es *necesario y suficiente*



Figura 80-1. Notación de un árbol genealógico. Símbolos habitualmente utilizados en las representaciones de árboles genealógicos. Aunque no existe un sistema uniforme de notación de estos árboles, los símbolos que se muestran aquí concuerdan con las últimas recomendaciones establecidas por los profesionales del campo del consejo genético. (De Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, y cois.: Recommendations for standardized pedigree nomenclature. *J Genet Counsel* 1995;4:267-279.)

para provocar un fenotipo específico. Esto contrasta con otras formas de rasgos determinados genéticamente, como las enfermedades con impronta, los trastornos por repetición de tripletes y los rasgos multifactoriales, en los que otros factores influyen en si la enfermedad se presentará en alguien que porte el cambio genético.

**Herencia autosómica dominante.** La herencia autosómica dominante está determinada por la presencia de un gen anómalo en uno de los autosomas (cromosomas 1-22). Los genes situados en estos cromosomas aparecen en parejas, de modo que cada progenitor contribuye a una copia. En los rasgos autosómicos dominantes, uno de los genes emparejados tiene un efecto sobre el fenotipo que domina al del otro gen del par. El fenotipo no sólo se refiere a las manifestaciones físicas, sino también a las características conductuales o a las diferencias detectables mediante pruebas de laboratorio, como las anomalías bioquímicas.

El árbol genealógico de un trastorno autosómico dominante (fig. 80-2) presenta varias características. 1) El trastorno se transmite según un patrón vertical (de progenitores a hijos) y aparece en múltiples generaciones. Esto se ilustra por el individuo 1.1 (v. fig. 80-2), que transmite el gen mutado a II.2 y II.5. 2) Un individuo afectado tiene un 50% (1/2) de posibilidades de transmitir los genes perjudiciales en cada gestación y, por tanto, de tener un hijo afectado por el trastorno. Esto se denomina **riesgo de recurrencia** del trastorno. 3) Los individuos no afectados (miembros de la familia que no manifiestan el rasgo) no transmiten la enfermedad a sus hijos. 4) Los varones y las mujeres se ven afectados por igual. Aunque no es una característica en sí misma, 5) el hallazgo de una transmisión de varón a varón confirma esencialmente la herencia autosómica dominante. La transmisión vertical también puede observarse en los rasgos ligados al X. Sin embargo, dado que un padre transmite su cromosoma Y a su hijo varón, la transmisión de varón a varón no puede observarse en los rasgos ligados al X. Por tanto, la transmisión de varón a varón descarta una herencia ligada al X como explicación posible. Aunque la transmisión de varón a varón también puede producirse en los genes ligados al Y, existen muy pocos trastornos de este tipo, en comparación con los miles de ellos que tienen un patrón de herencia autosómica dominante.

Aunque la transmisión de los progenitores a los hijos es característica de la herencia autosómica dominante, en muchos pacientes con un

trastorno autosómico dominante no hay antecedentes de afectación en miembros de la familia. Esto tiene varias posibles razones: en primer lugar, el paciente puede representar una **mutación de novo**; en segundo lugar, muchas enfermedades autosómicas dominantes tienen una **penetrancia incompleta**, lo que significa que no todas las personas que portan la mutación tienen manifestaciones fenotípicas. En un árbol genealógico esto puede aparecer como el salto de una generación, en la que el individuo no afectado vincula a dos personas afectadas (fig. 80-3). Existen muchas posibles razones por las que un trastorno puede mostrar una penetrancia incompleta, tales como el efecto de genes modificadores, factores ambientales, el sexo y la edad. En tercer lugar, las personas con la misma mutación autosómica dominante manifestarán el trastorno en distintos grados. Esto se denomina **expresión variable** y es una característica de muchas enfermedades autosómicas dominantes. En cuarto lugar, algunas mutaciones genéticas espontáneas no se producen en el óvulo o el espermatozoide que forman el cigoto, sino en una célula del embrión en desarrollo. Estos fenómenos se denominan **mutaciones somáticas**. El fenotipo resultante provocado por una mutación somática puede ser variable, pero suele ser más leve que si todas las células contuviesen la mutación. En el **mosaicismo de la línea germinal**, la mutación se produce en las células que componen la línea germinal de la que derivan los óvulos o espermatozoides. Un mosaico de la línea germinal no tendrá manifestaciones de la enfermedad, sino que producirá múltiples óvulos o espermatozoides que portan la mutación.

**Herencia autosómica recesiva.** La herencia autosómica recesiva implica la existencia de mutaciones en ambas copias de un gen. Son ejemplos de este tipo de herencia la fibrosis quística y la drepanocitosis. Las características de los rasgos autosómicos recesivos (fig. 80-4) son 1) **transmisión horizontal**, es decir, la observación de múltiples miembros afectados de una fratría en la misma generación, pero la ausencia de familiares afectados en otras generaciones; 2) un riesgo de recurrencia del 25% para los progenitores que ya tengan un hijo afectado; 3) los varones y las hembras se afectan por igual, aunque algunos rasgos exhiben una expresión diferente entre ambos sexos (cáncer de ovario, hipospadias), y 4) mayor frecuencia de consanguinidad, sobre todo para los rasgos infrecuentes.

La posibilidad de que cualquiera de los dos progenitores porte un alelo mutante idéntico aumenta si la pareja es consanguínea. La **consanguinidad** es una relación de descendencia de un antepasado común. La consanguinidad entre los progenitores de un niño con sospecha de tener un trastorno genético implica (pero no demuestra) una herencia autosómica recesiva. Aunque las uniones consanguíneas son infrecuentes en la sociedad occidental, en otras partes del mundo (sur de India, Japón, Oriente Medio) son habituales. El riesgo de presentar un trastorno gene-

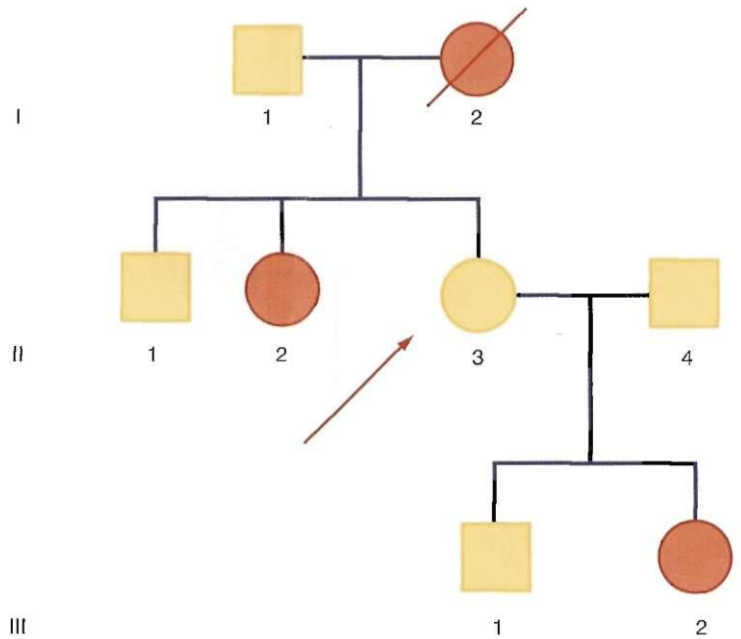


Figura 80-3. Penetrancia incompleta. Esta familia segrega un síndrome de cáncer familiar, la poliposis adenomatosa familiar. El individuo II.3 es un portador obligado, pero no hay signos que sugieran la enfermedad. Se denomina no-penetrante.

tico para la descendencia de un matrimonio entre primos hermanos (6-8%) es alrededor del doble que el riesgo de la población general (3-4%). Existen algunas poblaciones genéticamente aisladas (pequeñas poblaciones separadas por la geografía, motivos religiosos, culturales o del idioma) en las que los trastornos recesivos infrecuentes son más habituales que en la población general. Incluso aunque la consanguinidad puede que no sea mayor en estas poblaciones, debido a la limitada elección de pareja, la posibilidad de que una pareja de una región genéticamente aislada tenga un hijo con una enfermedad autosómica recesiva puede ser igual de elevada que la observada en los matrimonios entre primos hermanos. Se han desarrollado programas de selección

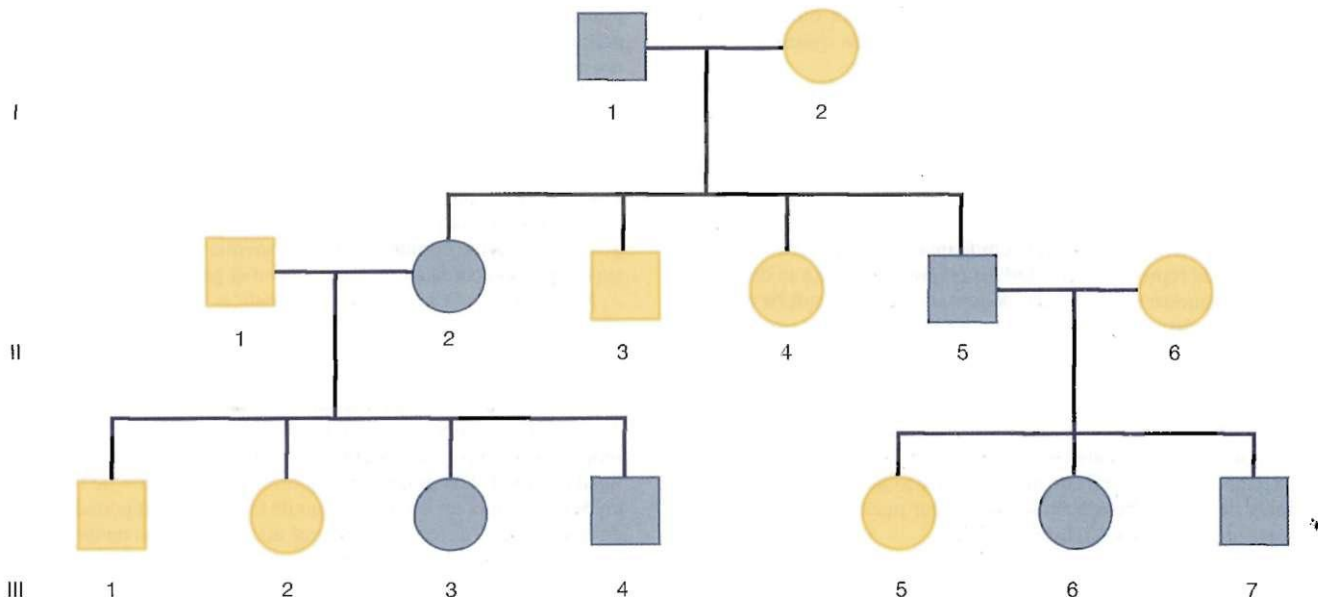


Figura 80-2. Árbol genealógico de la herencia autosómica dominante, donde se muestra la herencia típica de una forma de hipoacusia neurosensorial (gen *DFNA5*) que sigue este patrón. En azul se muestran los pacientes afectados.

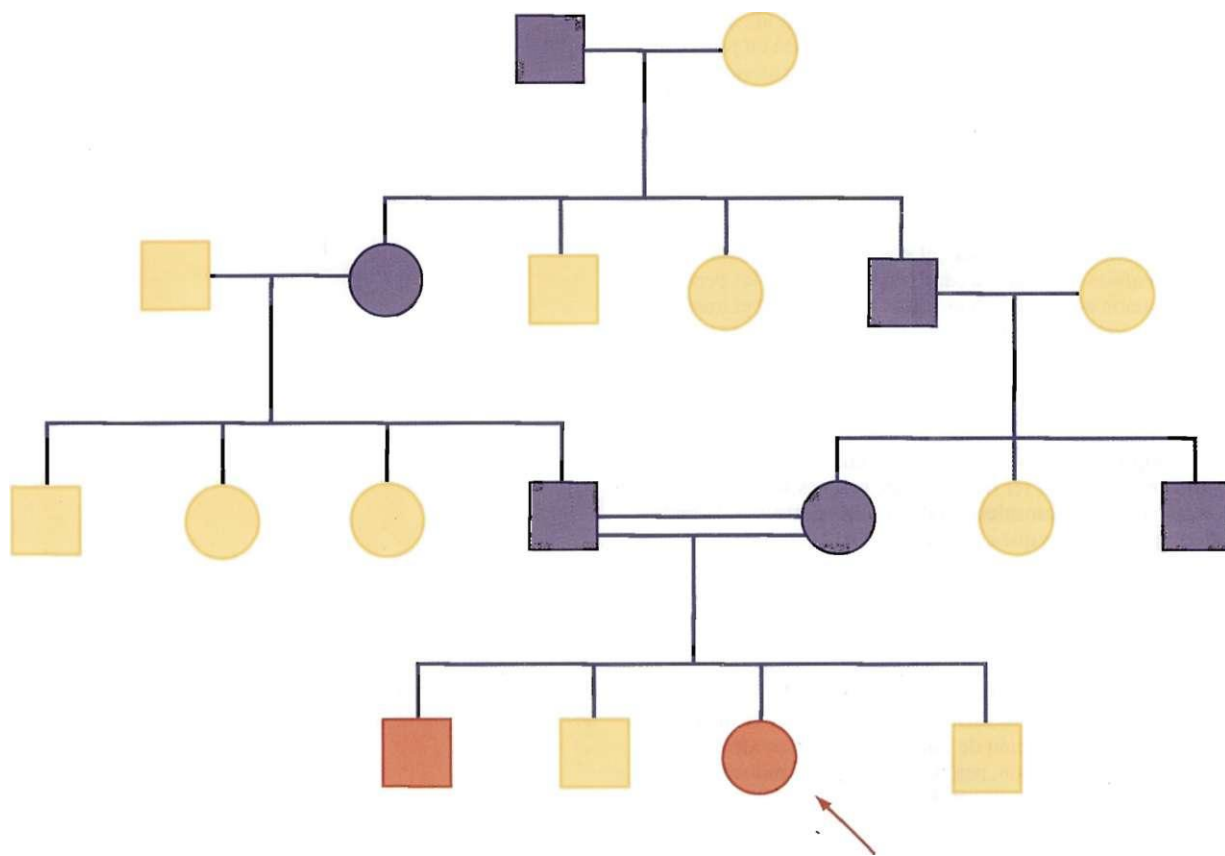


Figura 80-4. Árbol genealógico de la herencia autosómica recesiva con consanguinidad paterna. Los portadores se representan en púrpura y los pacientes afectados en rojo.

en estos grupos para detectar los heterocigotos con riesgo de tener hijos afectados. Diversas enfermedades autosómicas recesivas son mas frecuentes entre los judíos Ashkenazi que en la población general. Las directrices prácticas nacionales de Estados Unidos recomiendan aplicar la detección selectiva asintomática en judíos Ashkenazi para la enfermedad neurodegenerativa de Tay-Sachs y para la enfermedad de Canavan. Se está considerando la detección de portadores para otros trastornos (anemia de Fanconi, enfermedad de Gaucher, fibrosis quística, disautonomía familiar, nesidioblastosis) para esta población.

La prevalencia de portadores de algunos genes autosómicos recesivos en ciertas poblaciones más amplias es inusualmente elevada. En tales casos se propone la existencia de una ventaja del heterocigoto. Las frecuencias de portadores de la drepanoeritosis en la población africana y de fibrosis quística en la población de Europa del norte son mucho más elevadas de lo que sería de esperar por mutaciones de novo. Es posible que los portadores heterocigotos hayan tenido una ventaja en términos de supervivencia y de reproducción sobre los no portadores. En la drepanoeritosis se ha propuesto que el estado de portador puede conferir cierta resistencia al paludismo; en la fibrosis quística sucede algo similar frente al cólera o a las infecciones por *Escherichia coli* enteropatógena. Se recomienda realizar la detección del estado de portador basada en la población para la fibrosis quística en las personas del norte de Europa y con ascendencia judía Ashkenazi, así como la de la drepanoeritosis en aquellas con ascendencia africana.

Si se conoce la frecuencia de una enfermedad autosómica recesiva, la frecuencia del estado heterocigoto o portador puede calcularse a partir de la **fórmula de Hardy-Weinberg**:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

donde  $p$  es la frecuencia de un alelo del par y  $q$  es la frecuencia del otro. Por ejemplo, si la frecuencia de la fibrosis quística en los estadounidenses de raza blanca es de  $1/2.500$  ( $p^2$ ), entonces puede calcularse la fre-

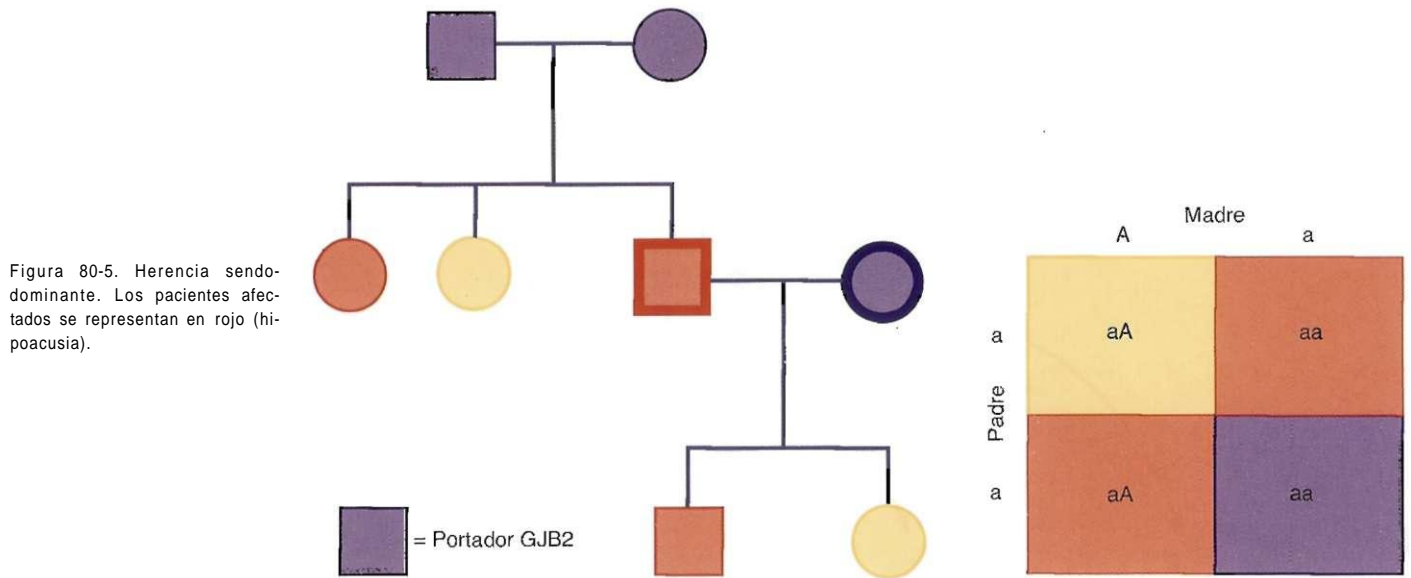
cuencia del heterocigoto ( $2pq$ ): si  $p^2 = \frac{1}{51,00}$ , entonces  $p = \sqrt{\frac{1}{51}}$  y  $q = \sqrt{\frac{49}{51}}$   
 $2pq = 2 \times \frac{1}{51} \times \frac{49}{51}$ , o aproximadamente  $\frac{98}{2601}$ , es decir, un 3,92%.

Es probable que cada ser humano tenga varios genes recesivos perjudiciales infrecuentes. Dado que estos genes mutantes no suelen identificarse mediante pruebas de laboratorio, el adulto heterocigoto suele conocer la existencia de estos genes recesivos perjudiciales tras el nacimiento de un hijo homocigoto (y, por tanto, afectado). Los progenitores emparentados tienen una probabilidad mucho mayor de ser heterocigotos para los mismos genes recesivos perjudiciales porque tienen un antepasado común.

**Herencia pseudodominante.** Este tipo de herencia se refiere a la observación de una transmisión aparentemente dominante (de un progenitor a un hijo) de un trastorno autosómico recesivo conocido (fig. 80-5). Esto sucede cuando una persona homocigota afectada tiene una pareja que es un portador heterocigoto, y es más probable que suceda con rasgos relativamente comunes, como la anemia drepanocítica o la hipoacusia congénita debida a una mutación en el gen de la *conexina* 26.

**Herencia ligada al X.** Las características de esta herencia (fig. 80-6) son las siguientes: 1) Los varones se ven afectados con más frecuencia y gravedad que las mujeres. 2) Las mujeres portadoras no suelen verse afectados, o si se ven afectados es de un modo más leve que los varones. 3) Los varones afectados sólo tendrán hijas portadoras. No tienen la posibilidad de tener un hijo afectado (la transmisión de varón a varón excluye la herencia ligada al X y se encuentra en la herencia autosómica dominante y ligada al Y). 4) Las mujeres portadoras tienen un 25% de riesgo de tener un hijo afectado, un 25% de riesgo de tener una hija portadora y un 50% de posibilidades de tener un hijo que no herede el gen mutado ligado al X.

Una mujer puede presentar en ocasiones signos de un rasgo ligado al X de forma similar a los varones. Esto puede suceder por una inactivación no aleatoria del cromosoma X, por la homocigosidad de un rasgo ligado al X, o por la presencia de una anomalía de una cromosoma sexual (mujer 45,Xo46,XY).



La inactivación del cromosoma X se produce en una fase precoz del desarrollo e implica la inactivación aleatoria e irreversible de la mayoría de los genes presentes en un cromosoma X de cada célula (fig. 80-7). En algunos casos, un número predominante de células puede inactivar el mismo cromosoma X, lo que da lugar a la expresión fenotípica de una mutación ligada al X si ésta reside en el cromosoma activo. Esto puede suceder debido al azar o a la selección contra las células que hayan inactivado un cromosoma X normal si el otro porta una reordenación estructural.

Existen algunos trastornos ligados al cromosoma X, denominados **dominantes ligados al X**, en los que las mujeres portadoras suelen manifestar signos anómalos. Un varón afectado tendrá sólo hijas afectadas e hijos sanos, y la mitad de la descendencia de una mujer afectada también lo estará (fig. 80-8). Algunos trastornos dominantes ligados al X son letales en los varones. Un ejemplo es la incontinencia de pigmento (v. cap. 651). El árbol genealógico sólo muestra mujeres afectadas y una relación global de 2:1 de hembras respecto a varones con un mayor número de abortos (fig. 80-9).

**HERENCIA LIGADA AL Y.** Existen pocos rasgos ligados al Y, que presentan sólo una transmisión de varón a varón y únicamente se afectan los varones (fig. 80-10). La mayoría de los genes ligados al Y están relacionados con la determinación del sexo masculino y la reproducción, y se asocian a infertilidad. Por tanto, es infrecuente observar una transmisión familiar de un trastorno ligado al Y. Los avances en las tecnologías de reproducción asistida pueden permitir la transmisión familiar de la infertilidad masculina.

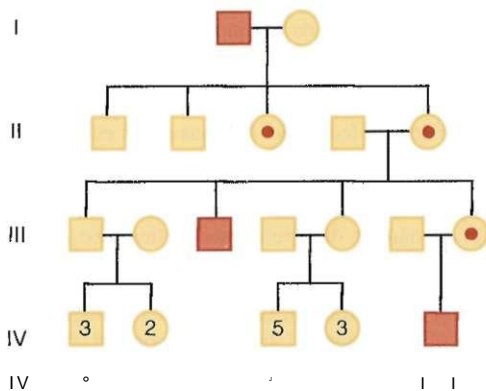


Figura 80-6. Árbol genealógico que muestra una herencia recesiva ligada al X. (De Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*, 6.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.)

Hay que hacer una reseña especial sobre la región pseudoautosómica del cromosoma Y, una región pequeña de homología compartida tanto por Xp como por Yp. En esta región se encuentran muy pocos genes. Uno de ellos es *SHOX*. Las mutaciones heterocigotas del gen *SHOX* provocan la **discondrosteosis de Leri-Weil**, una displasia esquelética infrecuente que implica el arqueamiento bilateral de los antebrazos con luxaciones del cubito en la muñeca y talla baja generalizada. Las mutaciones homocigotas provocan el cuadro mucho más grave de **enanismo mesomélico de Langer**.

**HERENCIA DIGENICA.** Este tipo de herencia explica la aparición de **retinitis pigmentaria (RP)** en los hijos de progenitores que portan cada uno un gen distinto asociado a la RP. Ambos progenitores tienen una visión normal, como sería de esperar, pero los hijos que sean **dobles heterocigotos** desarrollan RP. Los árboles genealógicos digénicos (fig. 80-11) presentan características de herencia tanto autosómica dominante (transmisión vertical) como autosómica recesiva (riesgo de recurrencia del 25%). Una pareja en la que ambos progenitores sean portadores de dos genes distintos puede tener hijos afectados. Sin embargo, cualquier hijo podría transmitir ambas mutaciones a su descendencia, al igual que en la herencia autosómica dominante.

**HERENCIA SEUDOGENÉTICA Y AGRUPAMIENTO FAMILIAR.** Existen algunas razones no genéticas para la aparición de una enfermedad en varios miembros de una familia; esto puede simular una transmisión genética. Las posibles explicaciones son los factores ambientales, la exposición a **teratógenos** y la existencia de factores aún no determinados e indefinidos. Varios hermanos pueden tener asma debido a la exposición al humo de cigarrillos de sus progenitores. Una mujer puede tener varios hijos con talla baja, retraso del desarrollo y un aspecto facial anómalo debido al consumo de alcohol durante la gestación. De forma alternativa, la enfermedad puede ser muy frecuente en la población general. El cáncer de mama afectará al 11% de todas las mujeres; puede que varias mujeres de una misma familia desarrollen cáncer de mama debido a factores aún no determinados. Suele ser posible diferenciar las familias con síndromes de alto riesgo de cáncer determinados genéticamente, como el asociado a la mutación del gen *BRCA1*, por su menor edad de aparición del cáncer de mama en múltiples miembros de la familia.

## HERENCIA NO TRADICIONAL

Algunas enfermedades genéticas se heredan de un modo que no sigue los patrones mendelianos clásicos. Este patrón no tradicional de herencia engloba las enfermedades mitocondriales, las enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes y los defectos por impronta.



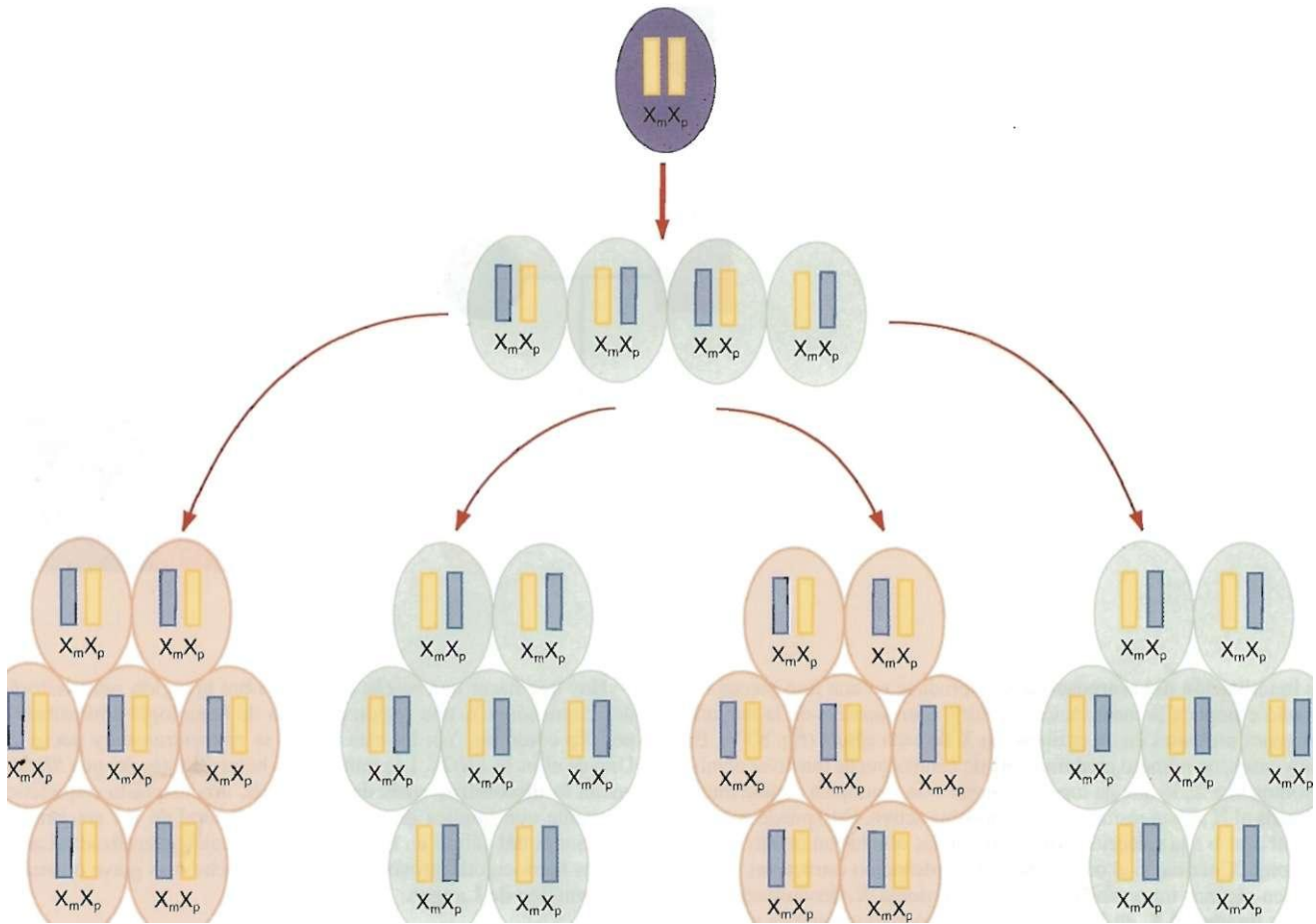


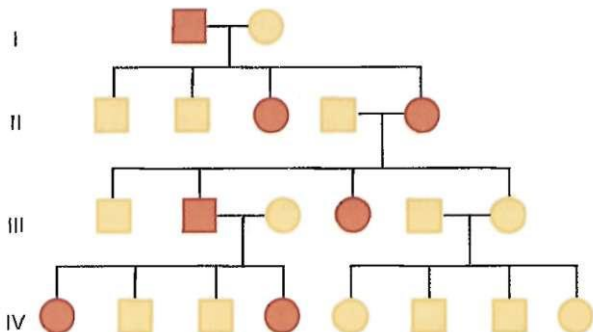
Figura 80-7. Inactivación del cromosoma X.

**Herencia mitocondrial.** El genoma mitocondrial de una persona deriva por completo de su madre (fig. 80-12). El espermatozoide contiene pocas mitocondrias, la mayoría de las cuales se desprenden después de la fertilización. Las enfermedades mitocondriales presentan una herencia materna; una mujer con una enfermedad mitocondrial sólo tendrá hijos afectados de ambos sexos, mientras que un varón afectado no tendrá descendencia con la enfermedad (fig. 80-13). Aunque este patrón hereditario puede explicarse por una herencia autosómica dominante o ligada al X, sugiere una base mitocondrial (tabla 80-1).

Las mitocondrias son la fuente celular de energía, de modo que los órganos más afectados por la presencia de mitocondrias anómalas son los que tienen mayores necesidades energéticas, como el cerebro, el músculo,

el corazón y el hígado (v. caps. 87.4, 358 y 598). Las manifestaciones comunes son el retraso del desarrollo, crisis comiciales, insuficiencia cardíaca, disminución de la fuerza e hipotonía, así como problemas auditivos y visuales. Entre los ejemplos se encuentran los síndromes **M E L A S** (miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de vómitos), **M E R R F** (epilepsia mioclónica asociada a **afibras** rojas rasgadas) y de **Kearns-Sayre** (oftalmoplejía, retinopatía pigmentosa y miocardiopatía) (v. cap. 598). Las manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales pueden ser muy variables. Las células pueden contener una mezcla de mitocondrias mutantes y sanas, lo que se denomina **heteroplasmia**. La segregación desigual de mitocondrias mutantes y normales (ventaja replicativa) puede producir diferencias significativas en la expresión de un rasgo mitocondrial en el óvulo y en distintas células de un individuo o de distintos hijos de una mujer portadora. Debido a esto, la madre puede ser asintomática. En los hijos no afectados, las manifestaciones patológicas tienden a aparecer cuando el 50-60% de las mitocondrias portan una delección única amplia o cuando el 80-90% tiene una mutación puntual.

**Enfermedades por expansión de repeticiones de triplete.** Estas enfermedades se distinguen por la naturaleza dinámica especial de la mutación causante de la enfermedad. Algunas de las enfermedades por expansión de repeticiones de triplete son el síndrome del X frágil, la distrofia miotónica, la enfermedad de Huntington, los trastornos espinocerebelosos y algunas otras (tabla 80-2). Estas enfermedades se deben a la expansión del número de repeticiones de tres pares de bases. El gen del X frágil, *FMRI*, tiene normalmente entre 5 y 50 triplete CCG. Un error en la replicación puede dar lugar a la expansión de este número, lo que se denomina **premutación**. En el caso del X frágil la premutación consta de 50-200 repeticiones. Las personas con una premutación se encuentran en riesgo de que el gen se expanda aún más en meiosis posteriores, lo que entraría en el rango de la mutación completa. En el X frágil este límite se encuentra por encima de las 200 repeticiones. Cuando se alcanza este valor el gen *FMRI* se hipermetila, y se pierde la produc-

Figura 80-8. Árbol genealógico con un patrón que demuestra una herencia dominante ligada al X. (De Nussbaum R.L., McInnes R.R., Willard H.F.: *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*, 6.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.)

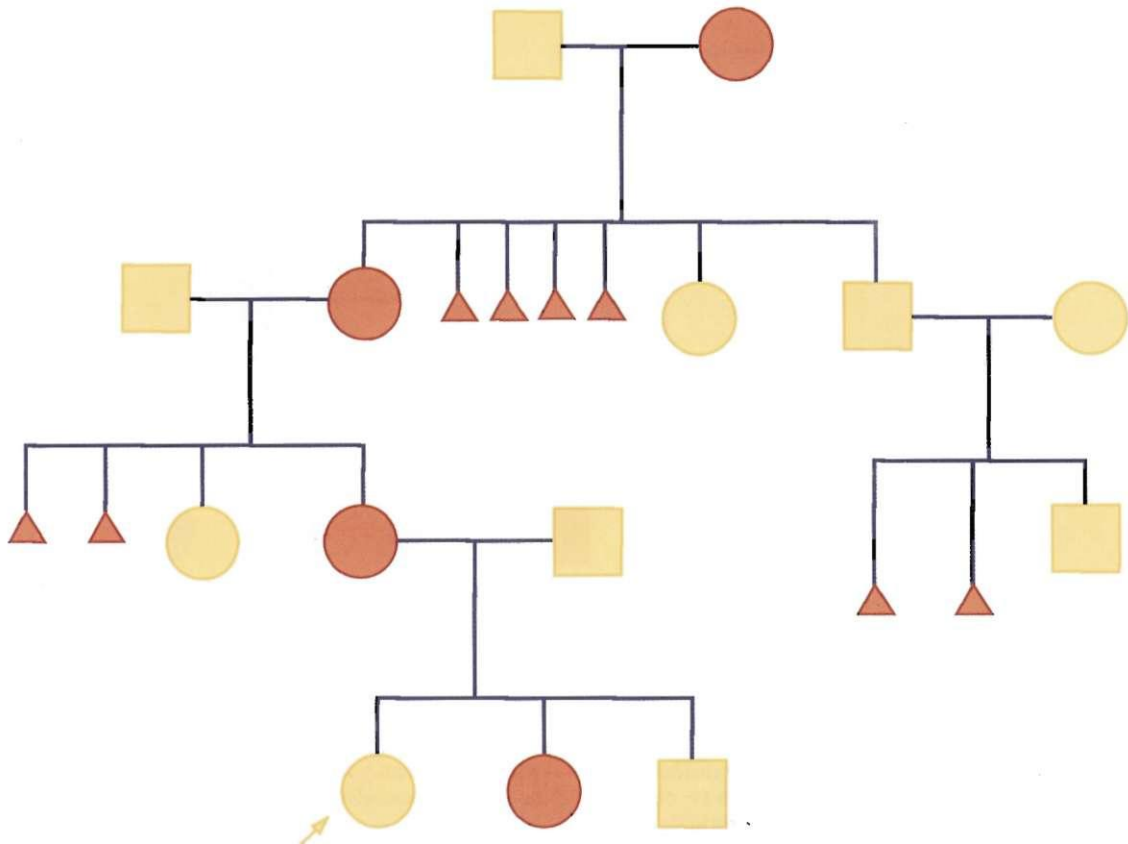


Figura 80-9. Árbol genealógico de una enfermedad dominante ligada al X con letalidad masculina, como la incontinencia de pigmento.

ción de la proteína que codifica. Algunos varones portadores de la premutación desarrollan un síndrome en la edad adulta caracterizado por ataxia, temblor y deterioro cognitivo.

El efecto de la expansión es distinto en otros genes. En la **enfermedad de Huntington**, la expansión provoca que el producto génico tenga un efecto nuevo y tóxico sobre las neuronas de los ganglios basales. En la mayoría de los trastornos de repetición de tripletes existe una correlación clínica con el tamaño de la expansión, de modo que una expansión más extensa provoca una mayor gravedad y/o que la enfermedad apa-

rezca a una edad más temprana. La observación de una mayor gravedad del trastorno y de una edad más temprana de inicio en las generaciones posteriores se denomina **anticipación genética** y es una característica definitoria de las enfermedades por expansión de repeticiones de tripletes (fig. 80-14).

**Impronta genética.** Las dos copias de la mayoría de los genes son equivalentes desde el punto de vista funcional. En un pequeño número, sólo una de ellas se transcribe. El gen activo será el heredado de un progenitor específico, mientras que la otra copia se silencia en asociación

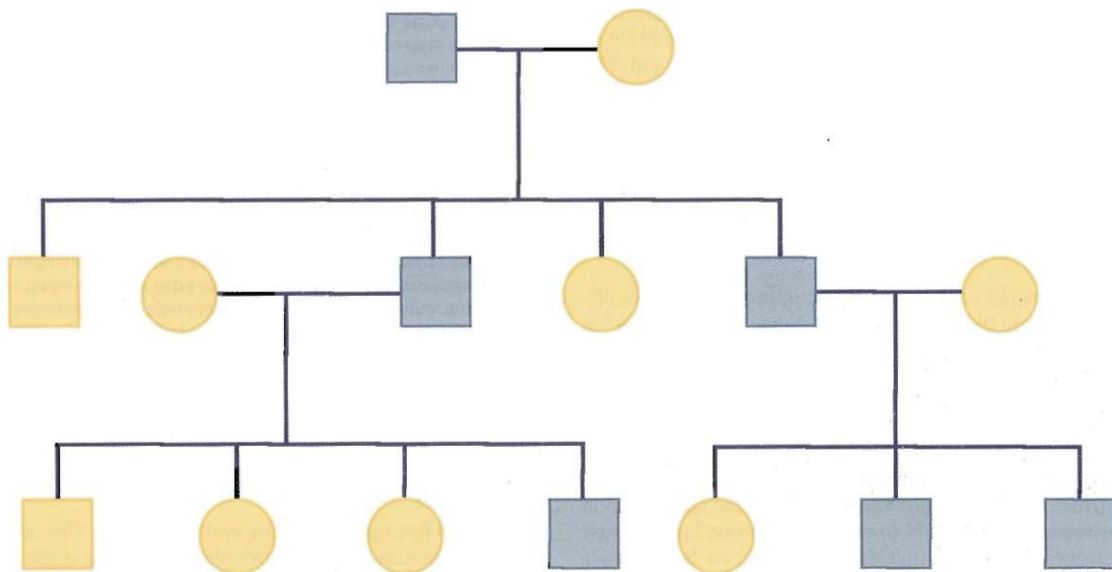


Figura 80-10. Herencia ligada al Y. Los pacientes afectados se representan en azul.

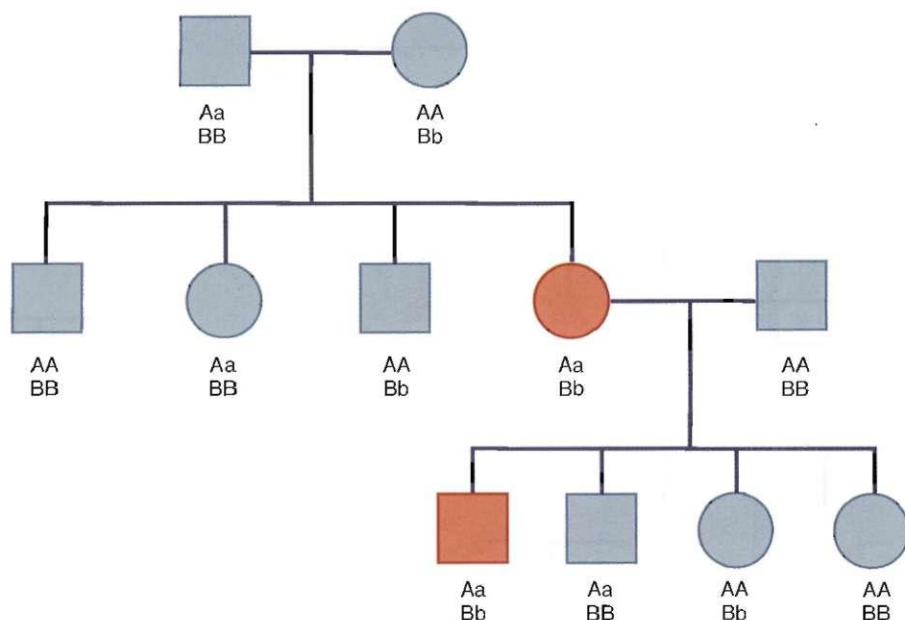


Figura 80-11. Árbol genealógico eugénico.

con la metilación del ADN (**modificación epigenética** de un gen no debida a una mutación del ADN). En la impronta la expresión génica depende del progenitor del que proviene el cromosoma (v. cap. 81). Las enfermedades por impronta se deben a un desequilibrio de las copias activas de un gen determinado, lo que puede ocurrir por varios motivos. Los **síndromes de Prader-Willi** y de **Angelman**, que son dos enfermedades distintas asociadas a una alteración del desarrollo, son ilustrativos. Ambos se asocian a microdeleciones del cromosoma 15q11-12. La microdelección que se produce en el síndrome de Prader-Willi siempre se encuentra en el cromosoma 15 de origen paterno, mientras que en el síndrome de Angelman se trata de la copia materna. El gen *UBE3* es el gen específico del síndrome de Angelman y, como era de esperar, la copia paterna del gen *UBE3* se silencia por mecanismos transcripcionales en el cerebro.

La **disomía uniparental** (DUP), un fenómeno infrecuente en el que un niño hereda ambas copias de un cromosoma del mismo progenitor, es otro mecanismo genético que puede provocar los síndromes de Prader-Willi y de Angelman. La herencia de ambos cromosomas 15 de la madre es una situación funcionalmente idéntica a la delección de la región 15q12 paterna y producirá un síndrome de Prader-Willi. Alrededor del 30% de los casos de Prader-Willi se deben a una DUP15 paterna, mientras que la DUP15 materna supone sólo el 3% de los casos de síndrome de Angelman (v. cap. 81).

Una **mutación** en un gen con impronta es otra causa. Las mutaciones del gen *UBE3* suponen casi el 30% de los pacientes con síndrome de Angelman y también dan lugar a una transmisión familiar. La causa más infrecuente es una mutación en el centro de impronta, que da lugar a una incapacidad para establecer la impronta. En una mujer la incapacidad de restablecer la impronta del cromosoma 15 paterno dará lugar a la transmisión de copias no activas del gen *UBE3*, y el niño presentará un síndrome de Angelman.

Aparte de la región 15q12, otras regiones con impronta de interés clínico son las del brazo corto del cromosoma 11 (donde se encuentran los genes del síndrome de Beckwith-Wiedemann y de la nesidioblastosis) y el brazo largo del cromosoma 7 (la disomía uniparental materna de la región 7q se ha asociado a algunos casos de talla baja idiopática y de síndrome de Russell-Silver).

La impronta de un gen puede producirse durante la gametogénesis o en la fase inicial del desarrollo embrionario (reprogramación). Los genes pueden inactivarse o activarse por varios mecanismos tales como la metilación o desmetilación del ADN (o desacetilación de las histonas) con distintos patrones de (des)metilación observados en las regiones cromosómicas paternas o maternas susceptibles de impronta. Algunos genes muestran una impronta específica tisular. Existe una mayor incidencia de trastornos por impronta asociados a la fertilización in vitro o a

la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (síndromes de Beckwith-Wiedemann y Angelman). También se han descrito casos de retinoblastoma asociados a las técnicas de reproducción asistida.

**HERENCIA MULTIFACTORIAL/POLIGÉNICA.** La herencia multifactorial implica a los rasgos que se deben a una combinación de factores heredados, ambientales y estocásticos (fig. 80-15). Los rasgos multifactoriales difieren de la herencia poligénica, que se aplica a los rasgos resultantes de los efectos aditivos de múltiples genes. Los rasgos multifactoriales se segregan en el seno de las familias, pero no presentan un patrón de herencia constante o reconocible. Sus características son las siguientes:

1. Existe una tasa similar de recurrencia (por lo general, del 3-5%) entre todos los familiares de 1.º grado (progenitores, hermanos, hijos del niño afectado). Es infrecuente encontrar un incremento sustancial del riesgo de familiares emparentados más distantes que el 2.º grado respecto al caso índice.
2. El riesgo de recurrencia se relaciona con la incidencia de la enfermedad.
3. Algunos trastornos tienen una predilección por uno de los sexos, como lo indica una incidencia desigual entre varones y mujeres. La estenosis pilórica es más habitual en varones, mientras que la luxación congénita de cadera es más frecuente en mujeres. Cuando existe una alteración de la relación entre sexos, el riesgo es mayor en los familiares de un caso índice del sexo afectado con menos frecuencia. El riesgo de un hijo varón de una mujer afectada con estenosis pilórica infantil es del 18%, en comparación con un valor del 5% en los hijos varones de un varón afectado. La mujer ha transmitido una mayor susceptibilidad genética a su descendencia.
4. La probabilidad de que ambos gemelos monocigóticos estén afectados por la misma malformación es menor del 100%, pero es mucho mayor que la posibilidad de que ambos miembros de una pareja de gemelos dicigóticos estén afectados. La frecuencia de concordancia para gemelos monocigóticos oscila del 21 al 63%. Esta distribución contrasta con la de la herencia mendeliana, en la que los gemelos monocigóticos siempre comparten la enfermedad, debido a un único gen mutante.
5. El riesgo de recurrencia aumenta cuando están afectados varios miembros de la familia; estos casos suelen ser los más problemáticos para distinguir entre una etiología multifactorial y otra mendeliana. Un ejemplo sencillo es que el riesgo de recurrencia del labio leporino y paladar hendido unilaterales para una pareja con un hijo afectado es del 4%, que aumenta al 9% si tiene dos hijos afectados.
6. El riesgo de recurrencia puede ser mayor cuando la enfermedad es más grave. El lactante que tiene una enfermedad de Hirschsprung con afectación de un segmento largo tiene una mayor probabilidad de tener un hermano afectado que el que tiene una forma de la enfermedad de segmento corto.

Existen dos tipos de rasgos multifactoriales. Uno muestra una variación continua, en la que la normalidad se define según un rasgo estadístico y las personas que quedan fuera de dicho rango (por lo general de dos desviaciones estándar) se consideran «anómalas» (inteligencia, presión arterial, talla, perímetro craneal). La descendencia representa una





**TABLA 80-1.** Ejemplos representativos de enfermedades debidas a mutaciones del ADN mitocondrial y su herencia

| ENFERMEDAD                                      | FENOTIPO  | MUTACIÓN MAS FRECUENTE DE LA MOLÉCULA DEL ADN MITOCONDRIAL   | HOMOPLASMA FRENTE A HETEROPLASMA | HERENCIA                         |
|---|---|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Neuropatía óptica hereditaria de Leber          | Muerte rápida del nervio óptico, que provoca ceguera en adultos jóvenes                                   | Sustitución Arg340His en el gen <i>ND1</i> del complejo I de la cadena de transporte de electrones; otras mutaciones de aminoácidos del complejo I | Homoplásmica (generalmente)      | Materna                          |
| NARP, enfermedad de Leigh                       | A/europatía, ataxia, retinitis pigmentaria, retraso del desarrollo, retraso mental, acidosis láctica      | Mutaciones puntuales en el gen de la subunidad 6 de la ATPasa  | Heteroplásmica                   | Materna                          |
| MELAS   | encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica, pseudoictus; puede manifestarse sólo como diabetes mellitus | Mutación puntual en el ARNt <sup>Asp</sup>   | Heteroplásmica                   | Materna                          |
| MEPIRF  | Epilepsia mioclónica, fibras rojas rasgadas en el músculo, ataxia, hipoacusia neurosensorial              | Mutación puntual en el ARNt <sup>Val</sup>   | Heteroplásmica                   | Materna                          |
| Hipoacusia                                      | Hipoacusia neurosensorial progresiva, a menudo inducida por antibióticos aminoglucósidos                  | Mutación A1555G en el ARNr 12S   | Homoplásmica                     | Materna                          |
| Oftalmoplejía externa progresiva crónica (OEPC) | Hipoacusia neurosensorial no sintomática  | Mutación A7445G en el ARNr 12S   | Homoplásmica                     | Materna                          |
| Síndrome de Pearson                             | Debilidad progresiva de los músculos extraoculares  | Mutación puntual común MELAS en el ARNt <sup>Val</sup> ; amplias deleciones similares al SKS   | Heteroplásmica                   | Materna si mutaciones puntuales  |
| Síndrome de Kearns-Sayre (SKS)                  | Insuficiencia pancreática, pancitopenia, acidosis láctica   | Deleciones amplias   | Heteroplásmica                   | Esporádica, mutaciones somáticas |
| Síndrome de Kearns-Sayre (SKS)                  | OEP de inicio precoz con bloqueo cardíaco, pigmentación retiniana   | Gran deleción de 5 kb  | Heteroplásmica                   | Esporádica, mutaciones somáticas |

De Nussbaum RL, McInnes HR, Willard HF (eds.): *Thompson and Thompson Genetics in Medicine*, 6.<sup>a</sup> ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001, pag. 246**TABLA 80-2.** Enfermedades asociadas a las expansiones repetidas

| ENFERMEDAD  | DESCRIPCIÓN   | SECUENCIA REPETIDA       | RANGO NORMAL, RANGO ANÓMALO                 | PROGENITOR EN EL QUE SUELE PRODUCIRSE LA EXPANSIÓN  | LOCALIZACIÓN DE LA EXPANSIÓN |
|---|---|--------------------------|---|---|------------------------------|
| <b>Categoría 1</b>  |   |                          |   |   |                              |
| Enfermedad de Huntington                                      | Pérdida del control motor, demencia, trastorno afectivo   | CAG                      | 6-34; 36-100 o más                          | Más a menudo a través del padre   | Exón                         |
| Atrofia muscular espinal y bulbar                             | Enfermedad de la motoneurona de inicio adulto asociada a insensibilidad a los andrógenos                              | CAG                      | 11-34; 40-62                                | Más a menudo a través del padre   | Exón                         |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 1                                | Ataxia, disartria y dismetría progresivas   | CAG                      | 6-39; 41-81                                 | Más a menudo a través del padre   | Exón                         |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 2                                | Ataxia y disartria progresivas  | CAG                      | 15-29; 35-59                                | —   | Exón                         |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph) | Distonía, atrofia muscular distal, ataxia, oftalmoplejía externa  | CAG                      | 13-36; 68-79                                | Más a menudo a través del padre   | Exón                         |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 6                                | Ataxia, disartria y nistagmo progresivos  | CAG                      | 4-16; 21-27                                 | —   | Exón                         |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 7                                | Ataxia, disartria y degeneración retiniana progresivas  | CAG                      | 7-35; 38-200                                | Más a menudo a través del padre   | Exón                         |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 17                               | Ataxia, demencia, bradicinesia y dismetría progresivas  | CAG                      | 29-42; 47-55                                | —   | Exón                         |
| Atrofia dentadorubral-palidolusiana/síndrome de Haw-River     | Atrofia cerebelosa, ataxia, epilepsia mioclónica, coreoatetosis, demencia   | CAG                      | 7-25; 49-88                                 | Más a menudo a través del padre   | Exón                         |
| <b>Categoría 2</b>  |   |                          |   |   |                              |
| Seudocondroplasia/displasia epifisaria múltiple               | Talla baja, laxitud articular, artropatía degenerativa  | GAG                      | 5; 6-7                                      | —   | Exón                         |
| Distrofia muscular oculofaríngea                              | Debilidad proximal de las extremidades, disfagia, ptosis  | GCG                      | 6; 7-13                                     | —   | Exón                         |
| Displasia cleidocraneal                                       | Talla baja, suturas craneales abiertas con cráneo prominente, hipoplasia clavicular, dedos cortos, anomalías dentales | GCG, GCT, GCA            | 17; 27 (expansión observada en una familia) | —   | Exón                         |
| Simpodactilia   | Polidactiliaysindactilia  | GCG, GCT, GCA            | 15-22-25                                    | —   | Exón                         |
| <b>Categoría 3</b>  |   |                          |   |   |                              |
| Distrofia miotónica (DM1; cromosoma 19)                       | Atrofia muscular, arritmia cardíaca, cataratas, alopecia frontal  | CTG                      | 5-37; 100 a varios miles                    | Cualquiera de los progenitores, pero la expansión a la forma congénita a través de la madre     | Región no traducida 3'       |
| Distrofia miotónica (DM2; cromosoma 3)                        | Atrofia muscular, arritmia cardíaca, cataratas, alopecia frontal  | CCTG                     | <75; 75-11.000                              | —   | Región no traducida 3'       |
| Ataxia de Friedreich  | Ataxia progresiva de las extremidades, disartria, miocardiopatía hipertrófica, debilidad piramidal en las piernas     | GAA                      | 7-2; 200-900 o más                          | Herencia autosómica recesiva, de forma que los alelos enfermos se heredan de ambos progenitores | Intrón                       |
| Síndrome del X frágil (FRAXA)                                 | Retraso mental, orejas y mandíbula grandes, macroorquidia en los varones  | CGG                      | 6-52; 200-2.000 o más                       | Exclusivamente a través de la madre   | Región no traducida 5'       |
| Síndrome frágil (FRAXE)                                       | Retraso mental leve   | GCC                      | 6-35; >200                                  | Más a menudo a través de la madre   | Región no traducida 5'       |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 8                                | Ataxia de inicio adulto, disartria, nistagmo  | CTG                      | 16-37; 107-127                              | Más a menudo a través de la madre   | Región no traducida 3'       |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 10                               | Ataxia y crisis cólicas   | ATTCT                    | 12-16; 800-4.500                            | Más a menudo a través del padre   | Intrón                       |
| Ataxia espinocerebelosa tipo 12                               | Ataxia, trastornos de los movimientos oculares; edad variable en el momento del inicio                                | CAG                      | 7-28; 66-78                                 | —   | Región no traducida 5'       |
| Epilepsia mioclónica progresiva tipo 1                        | Convulsiones de inicio en la juventud, mioclonía, demencia  | Motivo repetido de 12-pb | 2-3; 30-75                                  | Herencia autosómica recesiva, de forma que los alelos enfermos se heredan de ambos progenitores | Región no traducida 5'       |

De Borde LB, Carey DC, Bamshad MJ, White RL: *Medical Genetics*, 3.<sup>a</sup> ed. San. Luis, Mosby, 2006, pag. 82

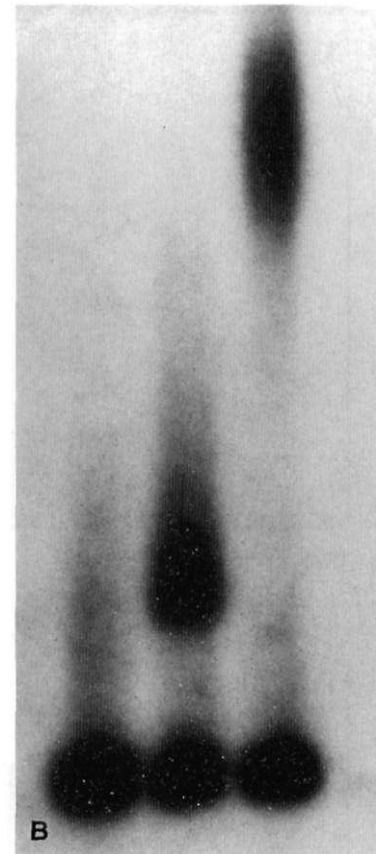
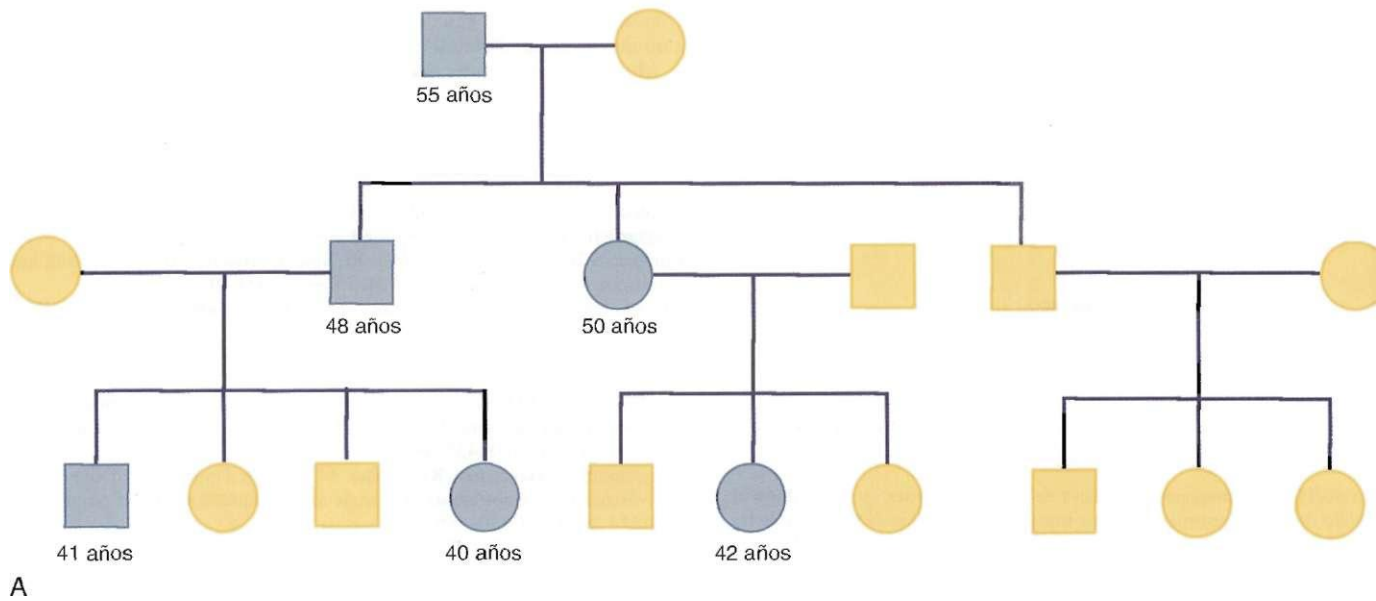


Figura 80-14. A, Árbol genealógico de la distrofia miotónica que ilustra el fenómeno de anticipación. En este caso, la edad de inicio en los miembros afectados de la familia con una enfermedad autosómica dominante es menor en las generaciones más recientes. F.n azul, los pacientes afectados. B, Autorradiografía de un análisis de inmunotransferencia de Southern blot del gen de la distrofia miotónica en tres individuos. El individuo A es homocigoto para un alelo de 4-5 repeticiones, que en este caso muestra 175 repeticiones; este individuo tiene distrofia miotónica. El individuo C también está afectado por la distrofia miotónica y tiene un alelo normal y otro causante de la enfermedad con alrededor de .900 repeticiones. (B, Por cortesía de los Dres. Kennerh y Elaine Lyon, University of Utah Health Sciences Center. De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, y cois.: *Medical Genetics*, 32 ed. St. Louis, Mosby, 2006, pág. 81.)

media modificada de sus progenitores, y los factores nutricionales y ambientales desempeñan una función significativa.

En el caso de otros rasgos multifactoriales, la distinción entre lo normal y lo anómalo es más clara (estenosis pilórica, defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas y labio leporino-paladar hendido). Tales rasgos siguen un modelo de umbral (fig. 80-16). Se ha propuesto la existencia de una distribución de predisposición debida a factores genéticos y no genéticos en la población. Las personas que exceden una predisposición umbral se ven afectadas por el rasgo.

El balance entre factores genéticos y ambientales se demuestra en los defectos del tubo neural. Los factores genéticos están implicados por el mayor riesgo de recurrencia que tienen los progenitores de un hijo afectado en comparación con la población general. Este riesgo es del **17 %**, menor del que sería de esperar si el rasgo estuviese causado por un único gen. El papel de los factores ambientales no genéticos se ve aún más respaldado por el hecho de que el riesgo de recurrencia puede disminuirse hasta un 70% si la futura madre ingiere 4 mg/día de ácido fólico desde 3 meses antes de la concepción. Otro ejemplo es el que una varia-

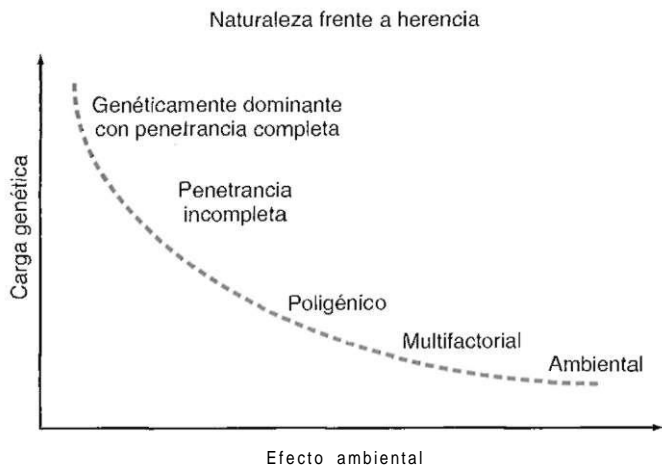


Figura 80-15. La disminución progresiva de la carga genética que contribuye al desarrollo de una enfermedad crea una transición suave en la distribución de las enfermedades en un diagrama etiológico. En teoría, ninguna enfermedad está completamente libre de la influencia de los factores genéticos y ambientales. (De Bomprezzi R, Kovanen PE, Martin R: New approaches to investigating heterogeneity in complex traits. *J Med Genet* 2003;40:553-559, Reproducida con autorización del BMJ Publishing Group.)

ción de secuencia del gen del factor 6 regulador del interferón se asocia a un mayor riesgo de labio leporino y paladar hendido.

Muchas enfermedades que aparecen en la edad adulta se comportan como si estuviesen causadas por herencia multifactorial. La diabetes, la arteriopatía coronaria y la esquizofrenia son ejemplos de ello.

- Allegrucci C, Denning C, Priddle H, et al: Stem-cell consequences of embryo epigenetic defects. *Lancet* 2004;364:206-208.
- Bomprezzi R, Kovanen PE, Martin R: New approaches to investigating heterogeneity in complex traits. *J Med Genet* 2003;40:553-559.
- Clayton-Smith J: Genomic imprinting as a cause of disease. *IJA/I* 2003;327:1121-1122.
- Gosden RG, Feinberg AP: Genetics and epigenetics—nature's pen-and-pencil set. *N Engl J Med* 2007;356:731-733.
- Jacob S, Moley KH: Gametes and embryo epigenetic reprogramming affect developmental outcome: Implication for assisted reproductive technologies. *Pediatr Res* 2005;58:437-446.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Leehey MA, et al: Penetrance of the fragile X-associated tremor/ataxia syndrome in a permutation carrier population. *JAMA* 2004;291:460-468.
- Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, et al: Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet* 2003;40:62-64.
- Teebi AS, ElShanti EI: Consanguinity: Implications for practice, research and policy. *Lancet* 2006;367:970-971.

## Capítulo 81 Citogenética

### 1

La citogenética clínica es el estudio de los cromosomas: su estructura, herencia y anomalías. Las anomalías cromosómicas se encuentran en alrededor del 1 % de los nacidos vivos y son responsables de una gran proporción de abortos precoces, de malformaciones congénitas múltiples y de casos de retraso mental. Tienen un papel significativo en el desarrollo de neoplasias.

El análisis cromosómico está indicado en niños con anomalías congénitas múltiples y/o rasgos dismórficos. Está indicado en las mujeres embarazadas de edad materna avanzada (>35 años). También es obligatorio en pacientes con 1) dos malformaciones graves y/o tres malformaciones leves, 2) problemas del crecimiento y desarrollo precoces, tales como genitales ambiguos o retraso mental, 3) problemas de fertilidad o abortos recurrentes (>3) y 4) un familiar de primer grado con una anomalía cromosómica estructural conocida o sospechada.

**MÉTODOS DE ANÁLISIS CROMOSÓMICO.** Los estudios citogenéticos suelen realizarse en linfocitos de la sangre periférica, aunque también pueden utilizarse los fibroblastos cultivados. Los estudios cromosómicos prenatales se efectúan con células obtenidas del líquido amniótico, del tejido de las vellosidades coriónicas y de la sangre fetal, o bien mediante diagnóstico preimplantación, con el análisis de un blastómero. Los estudios citogenéticos de la médula ósea tienen un papel significativo en el control de los tumores, sobre todo en los pacientes con leucemia.

Las anomalías cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales y se deben a errores en la división celular. Existen dos tipos de división celular: mitosis, que se produce en la mayoría de las células somáticas, y meiosis, que se limita a la producción de células germinales.

En la mitosis se producen dos células hijas genéticamente idénticas a partir de una única célula progenitora. La duplicación del ADN ya se ha producido durante la interfase, por lo que al comienzo de la mitosis el cromosoma consiste en dos hebras de ADN unidas por el centrómero. La mitosis tiene cuatro fases: profase, metafase, anafase y telofase. La profase se caracteriza por la condensación del ADN. También durante la profase, la membrana nuclear y el nucléolo desaparecen y se forma el huso mitótico. En la metafase, los cromosomas están compactados al máximo y son claramente visibles como estructuras diferenciadas. Los cromosomas se alinean en el centro de la célula y las fibras del huso co-

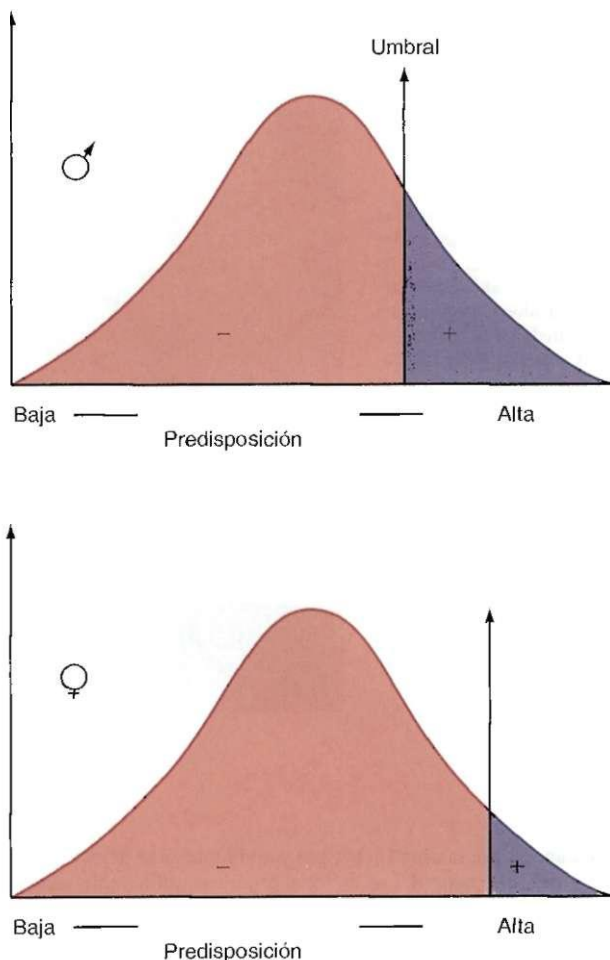
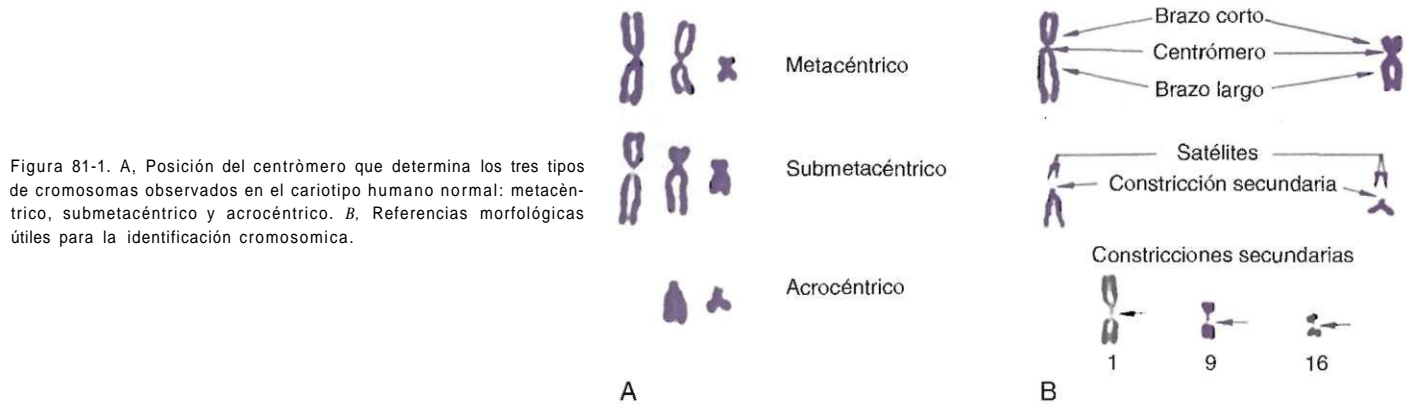


Figura 80-16. Modelo de umbral de transmisión de rasgos con herencia multifactorial. Distribución de predisposición debida a factores genéticos y no genéticos en la población. Las personas que exceden una predisposición umbral se ven afectadas por el rasgo.



nectan los centrómeros de cada cromosoma y se extienden hasta los centríolos situados en ambos polos del huso mitótico (fig. 81-1). En la anafase, los cromosomas se dividen a lo largo de sus ejes longitudinales para formar dos cromátidas hijas, que a continuación migran a los polos opuestos de la célula. La telofase se caracteriza por la formación de las dos nuevas membranas nucleares y los nucléolos, la duplicación de los centríolos y la división citoplásmica para formar las dos células hijas.

La **meiosis** comienza en el ovocito femenino durante la vida fetal y se completa años o décadas después. En los varones comienza en una célula espermatogónica concreta en algún momento entre la adolescencia y la vida adulta y se completa en unos pocos días. La meiosis está precedida por la replicación del ADN, de modo que al final, cada uno de los 46 cromosomas consta de dos cromátidas. En la meiosis, una **célula diploide** ( $2n = 46$  cromosomas) se divide para formar **células haploides** ( $n = 23$  cromosomas). La meiosis consiste en dos ciclos principales de división celular. En la meiosis I, cada uno de los pares de cromosomas homólogos se empareja con precisión, de modo que puede producirse una **recombinación genética**, que implica un intercambio entre dos hebras de ADN (**entrecruzamiento**). Esto da lugar a una remodelación de los alelos en los cromosomas recombinados. A continuación, cada célula hija recibe uno de cada uno de los 23 cromosomas homólogos. En la ovogénesis, una de las células hijas recibe la mayor parte del citoplasma y se convierte en el óvulo, mientras que la otra célula se convierte en el primer corpúsculo polar. La meiosis II es similar a una división mitótica, pero sin la fase previa de duplicación del ADN (replicación). Cada uno de los 23 cromosomas se divide en sentido longitudinal, y las cromátidas homólogas mitran a los polos opuestos de la célula. Esto da lugar a cuatro espermatogonias, o a un óvulo y a un segundo corpúsculo polar, cada uno de ellos con una dotación haploide ( $n = 23$  cromosomas). Por consiguiente, la meiosis cumple dos funciones cruciales: reduce el número de cromosomas de diploide (46) a haploide (23), de modo que tras la fertilización se recupera un número diploide, y permite que se produzca la recombinación genética.

Durante la meiosis o la mitosis suelen producirse dos errores de la división celular, que pueden dar lugar a un número anómalo de cromosomas. El primero es la **no disyunción**, en el que dos cromosomas no se separan, por lo que migran juntos a una de las nuevas células, lo que da lugar a una célula con dos copias del cromosoma y a otra sin ninguna copia. El segundo es el **retraso de la anafase**, en el que una cromátida o cromosoma se pierde porque no logra moverse con la suficiente rapidez durante la anafase para incorporarse a una de las nuevas células hijas (fig. 81-2).

Para el análisis cromosómico las células se cultivan (durante períodos variables según el tipo celular), se detienen en mitosis durante la metafase (o profase), se exponen a una solución hipotónica, se fijan y a continuación se tiñen. El método más frecuente de tinción es el de trip-sina-Giemsa, que produce un patrón de bandas G o GTG, que es una combinación específica de bandas oscuras (G-positivas) y claras (G-negativas). Se dispone de otras muchas técnicas de bandeado y de tinciones especiales, tales como la quinacrina (bandeo-Q), inverso (bandeo-R) y de centrómero (bandeo-C) para su empleo en determinadas circunstan-

cias. Las extensiones de cromosomas metafásicos se evalúan en primer lugar mediante el microscopio y a continuación sus imágenes se capturan mediante una cámara de vídeo y se almacenan en una computadora. Los cromosomas homólogos de una extensión metafásica pueden emparejarse y ordenarse de forma sistemática en un cariotipo. Los cromosomas se organizan por tamaño en pares, de modo que el autosoma de mayor tamaño se denomina cromosoma 1 y el más pequeño cromosoma 22. Los cromosomas sexuales (X e Y) constituyen el par 23. Una descripción del cariotipo consta de 2 o 3 partes: 1) el número de cromosomas, 2) la dotación de los cromosomas sexuales y 3) cualquier anomalía observada. Un cariotipo normal es 46,XX para las mujeres y 46,XY para los varones (fig. 81-3). Si existen anomalías se anotan después de la dotación de los cromosomas sexuales.

Aunque el sistema aceptado a nivel internacional para la clasificación de los cromosomas humanos se basa en gran medida en la longitud y el patrón de bandas de cada cromosoma, la posición del centrómero respecto a los extremos del cromosoma también es una característica distintiva útil (v. fig. 81-1). El centrómero divide el cromosoma en dos, de

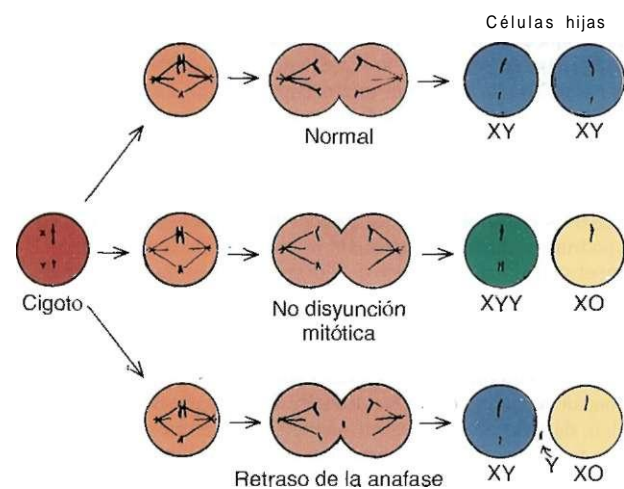


Figura 81-2. Formación de mosaicismo. Los cromosomas X e Y se emplean para ilustrar dos errores frecuentes que provocan la aparición de poblaciones celulares con anomalías cromosómicas. En la mitosis normal (parte superior), los cromosomas duplicados se separan y se incorporan a las células hijas. Si un cromosoma replicado no se separa, se produce una no disyunción mitótica (centro). En ocasiones se produce una separación normal, pero uno de los miembros no migra. Esto se denomina retraso de la anafase (parte inferior). (Con autorización de Wisniewski LP, Hirschhorn K: *A Guide to Human Chromosome Defects*, 2ª ed. White Plains, Nueva York, March of Dimes Birth Defects Foundation, Birth Defects: Original Article Series, vol. 16, sec. 6, 1980.)



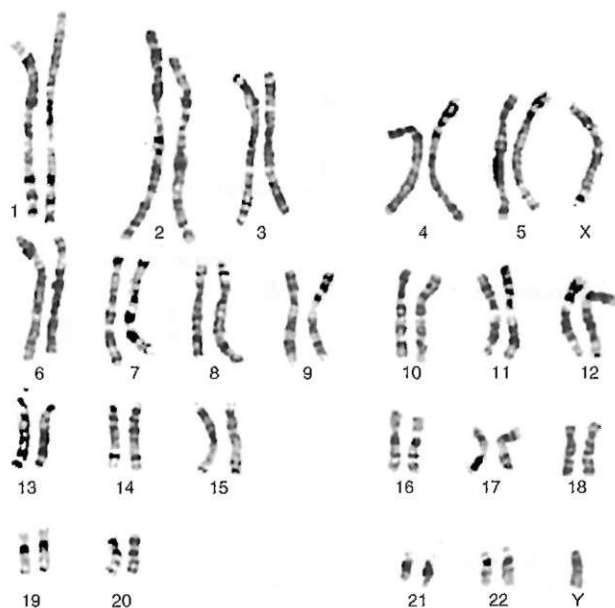


Figura 81-3. Cariotipo de un varón normal con los cromosomas en profase tardía. Los cromosomas son mayores y se observa un mayor número de bandas que cuando se fotografían en metafase.

modo que el brazo corto se denomina brazo p y el largo brazo q. Un signo más o menos antes del número de un cromosoma indica que existe un cromosoma extra o ausente, respectivamente. En la tabla 81-1 se muestran algunas de las abreviaturas utilizadas para la descripción de los cromosomas y sus anomalías. Una extensión cromosómica en metafase suele mostrar 350-500 bandas. Los cromosomas en profase y prometafase son más largos, están menos condensados y suelen mostrar 500-850 bandas. El análisis de alta resolución es útil para detectar anomalías cromosómicas sutiles que de otra forma podrían no reconocerse.

La técnica de **hibridación in situ con fluorescencia (FISH)** se emplea para identificar la presencia, ausencia o reordenación de segmentos específicos de ADN. La FISH consiste en el uso de una única secuencia de ADN marcada con un colorante fluorescente, que se expone a un ADN monocatenario en un portaobjetos de microscopio. La sonda se empareja con su secuencia complementaria de ADN y a continuación puede visualizarse mediante microscopía de fluorescencia (fig. 81-4). En las células en interfase puede determinarse el número de copias de un segmento específico de ADN. En las extensiones de cromosomas en metafase puede documentarse el número de copias de la secuencia de ADN, así como la localización cromosómica exacta de cada copia de la sonda. La FISH es especialmente útil para detectar deleciones muy pequeñas que podrían escapar a su apreciación con el análisis de bandeado-G. Mediante el análisis cromosómico de alta resolución es muy difícil reconocer deleciones menores de 5-10 millones de pares de bases (5-10 Mb) de tamaño; la FISH puede detectar con Habilidad deleciones de tan sólo 1 Mb. Esto ha permitido la caracterización clínica de varios síndromes de microdelección. Además de las sondas específicas de genes o de locus, se dispone de mezclas complejas de ADN de una parte de un brazo cromosómico, de todo un brazo cromosómico, o de un cromosoma completo para la tinción con fluorescencia de amplias secciones cromosómicas o de cromosomas completos. Las mezclas de sondas se denominan pinturas cromosómicas (fig. 81-5).

El **cariotipo espectral (SKY)** y la **FISH multicolor (M-FISH)** son técnicas citogenéticas moleculares similares que emplean 24 sondas de pintura cromosómica distintas y 5 fluorocromos para visualizar simultáneamente cada cromosoma en una extensión metafásica. Cada una de las 24 pinturas cromosómicas distintas se marca con una combinación diferente de las 5 tinciones fluorescentes (que emiten a distintas longitudes de onda). Cada uno de los 22 autosomas y los cromosomas X e Y tienen sus propios espectros específicos de longitudes de onda de fluorescencia. Se requiere el uso de filtros, cámaras y programas informáticos de

procesamiento especiales para identificar cada cromosoma. Las técnicas SKY y M-FISH son especialmente útiles para identificar las complejas reorganizaciones cromosómicas que se observan en muchos tumores.

La **hibridación genómica comparativa (CGH)** es un método basado en la FISH que puede usarse como una pantalla ancha genómica para medir las diferencias en el número de copias de una secuencia concreta de ADN o de segmentos cromosómicos entre dos muestras distintas de ADN. La técnica consiste en marcar de forma diferencial el ADN de un paciente con una tinción fluorescente (verde) y el ADN normal de referencia con otra tinción fluorescente (rojo). Se mezclan cantidades iguales de las muestras de ADN con los dos marcados y a continuación se emplean como sonda de pintura para la FISH con cromosomas metafásicos normales. La relación entre la fluorescencia verde y roja se mide a lo largo de cada cromosoma. Las regiones de amplificación del ADN del paciente mostrarán un exceso de fluorescencia verde, mientras que las regiones de pérdida de ADN del paciente mostrarán un exceso de fluorescencia roja. Si el ADN del paciente y el control están representados por igual, la relación verde:rojo será de 1:1 y los cromosomas tendrán un aspecto amarillo.

Las micromatrices basadas en CGH de alta resolución (CGH mediante matriz) tienen una preparación de la sonda igual a la CGH tradicional, pero en lugar de hibridar la sonda con las extensiones de cromosomas metafásicos, unos clones de inserto grande (como cromosomas bacterianos artificiales; BAC) dispersos en las micromatrices actúan como objetivo. La resolución de la CGH mediante matriz sólo está limitada por el tamaño del inserto y por la distancia entre los clones, mientras que la CGH cromosómica tiene una resolución de sólo 5-10 Mb.

TABLA 81-1. Algunas abreviaturas utilizadas para la descripción de los cromosomas y sus anomalías

| ABREVIATURA | SIGNIFICADO           | EJEMPLO                | ENTIDAD   |
|-------------|-----------------------|------------------------|---|
| XX          | Mujer                 | 46.XX                  | Cariotipo femenino normal   |
| XY          | Varón                 | 46.XY                  | Cariotipo masculino normal  |
| [##]        | Número (#) de células |                        | Número de células en cada clon  |
| cen         | Centrómero            |                        |   |
| del         | Delección             | 4B,XY,del(5p)          | Varón con delección de una parte del brazo corto del cromosoma 5  |
| der         | Derivado              |                        | Cromosoma con reordenación estructural  |
| dup         | Duplicación           |                        |   |
| ins         | Insertión             |                        |   |
| inv         | Inversión             | 46,XY,inv(2)(p21q31)   | Varón con inversión pericéntrica del cromosoma 2 con puntos de rotura en las bandas p21 y q31                           |
| ish         | FISH en metafase      |                        | Se refiere a la hibridación in situ   |
| nuc ish     | FISH en interfase     |                        | Se refiere a la hibridación in situ   |
| mar         | Marcador              | 47,XY,+mar             | Varón con material cromosómico extra, no identificado   |
| mos         | Mosaico               | mos 45,X[14]/46,XX[16] | Mosaicismo del síndrome de Turner (el análisis de 30 células demostró que 14 células eran 45Xy y 16 células eran 46,XX) |
| p           | Brazo corto           |                        |   |
| q           | Brazo largo           |                        |   |
| r           | Cromosoma en anillo   | 46,X,r(X)(p21q27)      | Mujer con un cromosoma X normal y un cromosoma X en anillo  |
| t           | Translocación         | t(2;8)(q33;q24.1)      | Intercambio de material entre los cromosomas 2 y 8 con puntos de rotura en las bandas 2q33 y 8q24.1                     |
| ter         | Terminal              |                        |   |
| /           | Separación            | 45X-Y/46.XY            | Líneas o clones distintos   |
| +           | Ganancia              | 47,XX,+21              | Mujer con trisomía 21   |
|             | Pérdida               | 45.XY-21               | Varón con monosomía 21  |

## ADN cromosómico en el portaobjetos

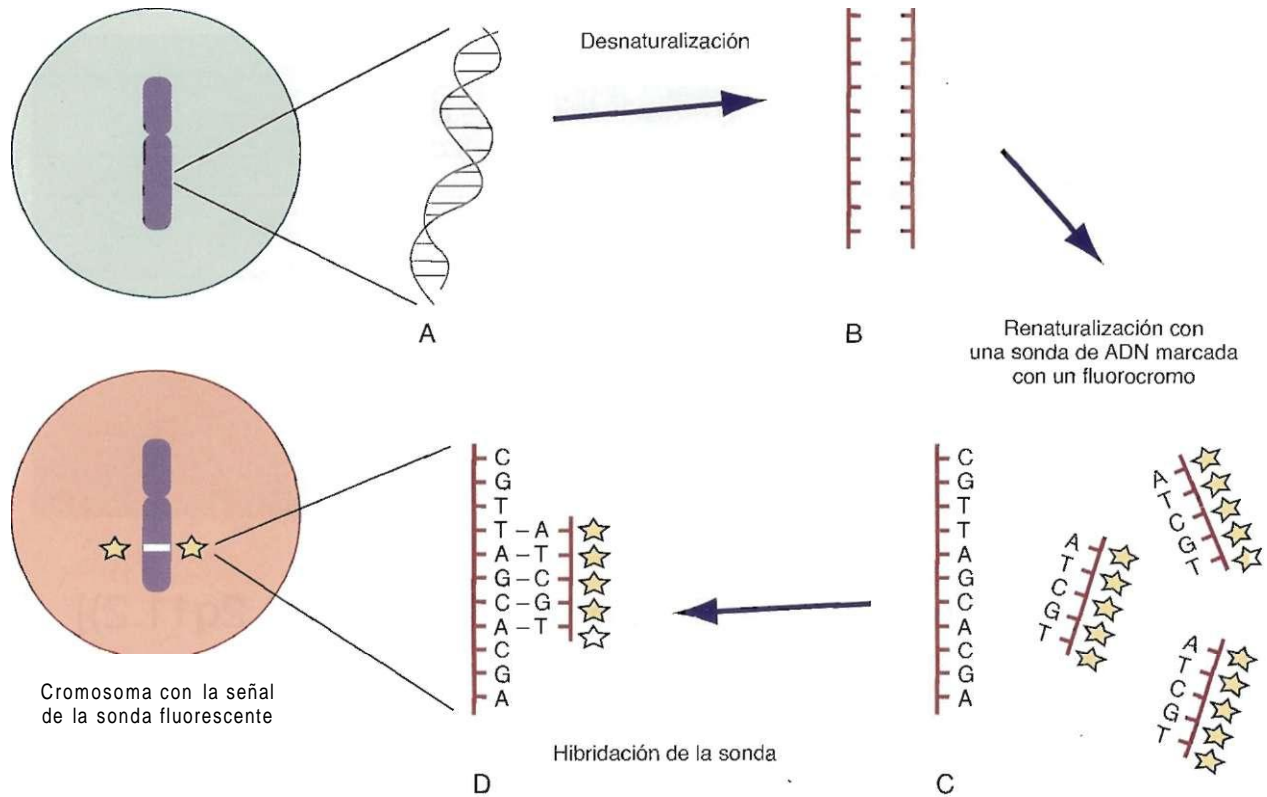


Figura 81-4. La hibridación in situ con fluorescencia (FISH) consiste en la desnaturalización del ADN bicatenario que se encuentra en los cromosomas en metafase o en los núcleos en interfase en preparaciones citogenéticas situadas en portaobjetos (A) para dar lugar a ADN monocatenario (B). El ADN unido al portaobjetos (in situ) se renaturaliza o se vuelve a unir a continuación en presencia de un exceso de copias de una secuencia o sonda monocatenaria de pares de bases de ADN marcadas con un fluorocromo (C). La sonda se une o se «hibrida» a los sitios donde existe una secuencia de ADN complementario (D) en el genoma cromosómico. La señal de la sonda se visualiza y se obtiene su imagen en el cromosoma mediante microscopía de fluorescencia. (De Lin RL, Cherry AM, Bangs CD, y cols.: FISHing for answers: The use of molecular cytogenetic techniques in adolescent medicine practice. En Hyme HE, Greydanus D jeds.j: *Genetic Disorders in Adolescents*. State of the Art Reviews. Adolescent Medicine. Filadelfia, Hanley and Belfus, 2002, págs. 305-313.)

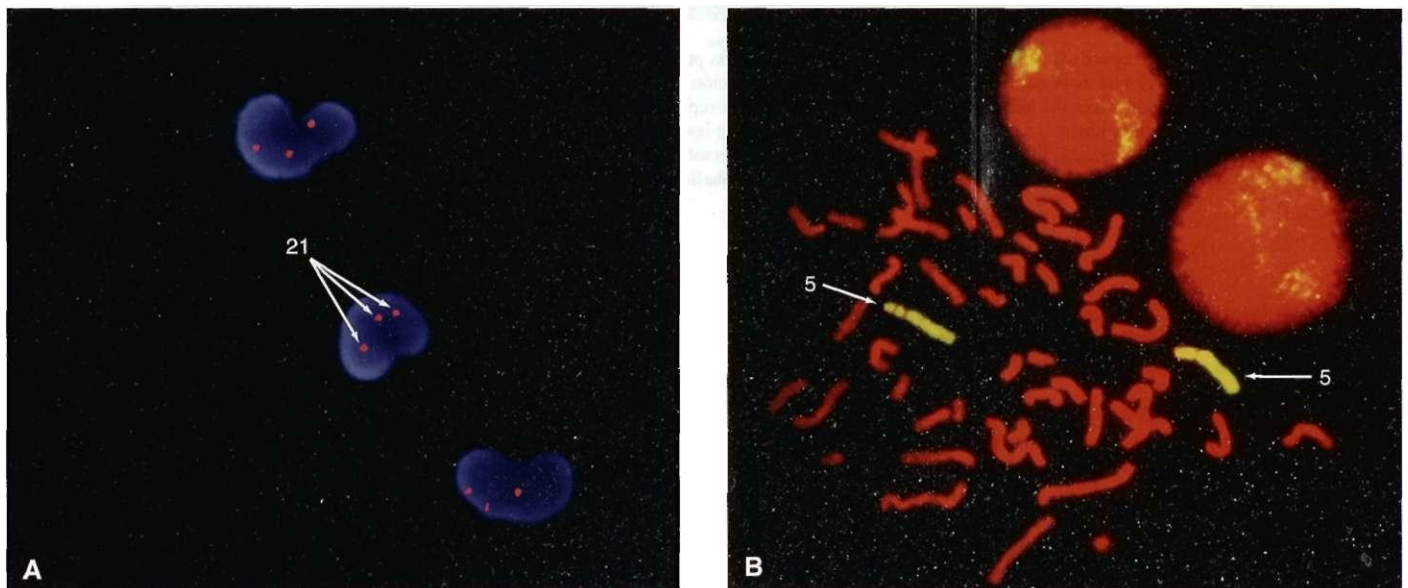


Figura 81-5. A, Análisis mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH) de células de sangre periférica en interfase procedentes de un paciente con síndrome de Down, utilizando una sonda específica del cromosoma 21. Las tres señales rojas marcan la presencia de 3 cromosomas 21. B, Análisis mediante FISH de una extensión de cromosomas metafásicos de una persona clínicamente normal utilizando una pintura cromosómica total específica para el cromosoma 5. Ambos cromosomas 5 aparecen totalmente mareados (amarillo) en toda su longitud.

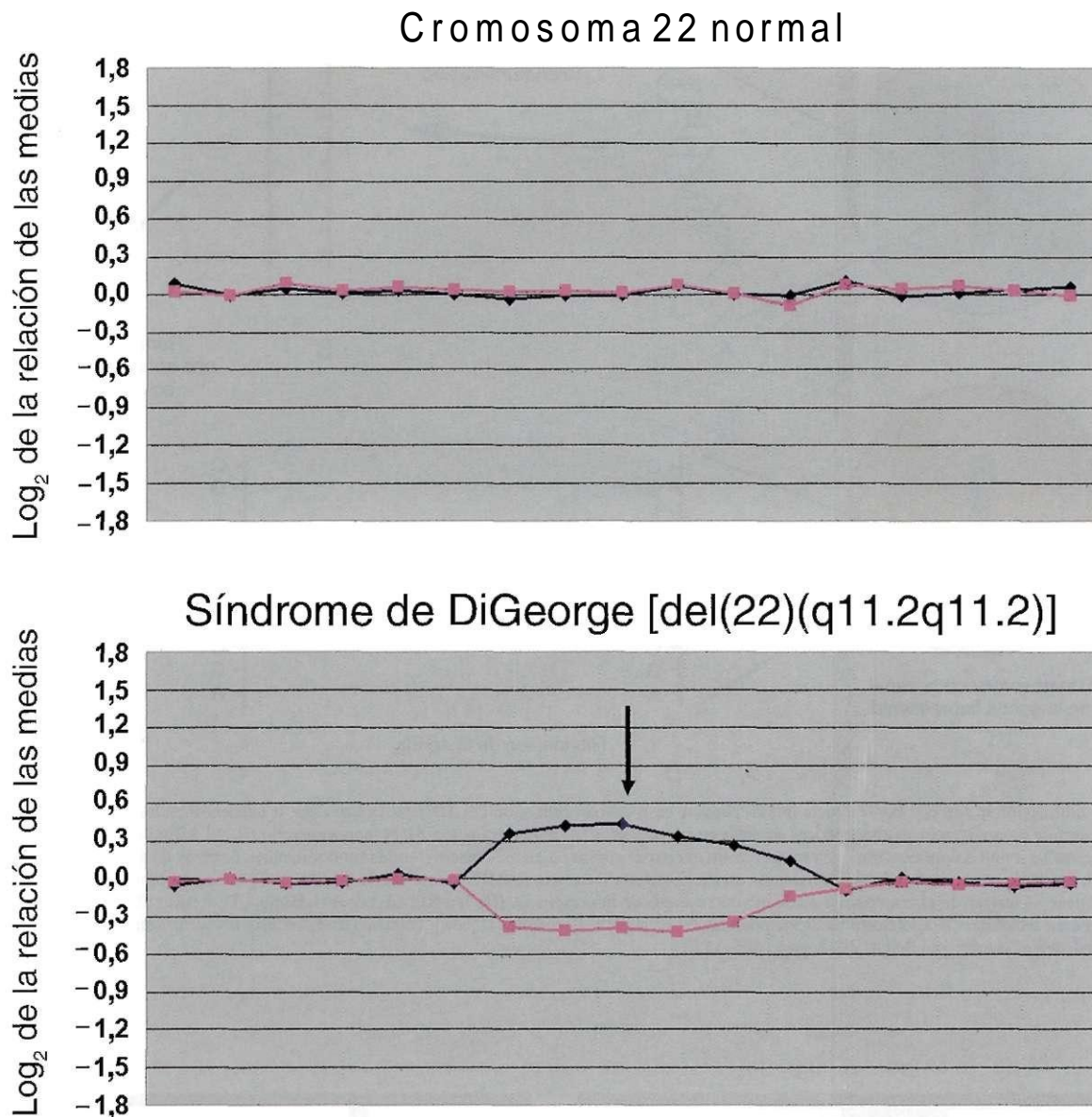


Figura 81-6. Gráficas representativas de CGH mediante matriz pertenecientes a una persona normal de control y a un paciente con una delección 22q11.2 observada en el síndrome de DiGeorge. Cada clon se dispone a lo largo del eje  $x$  según su localización en el cromosoma, con los clones más distales/teloméricos del brazo p en la izquierda y los clones más distales/teloméricos del brazo q en la derecha. El trazado azul representa las relaciones del primer portaobjetos (control Cy5/paciente Cy3), y el trazado rosa representa las relaciones obtenidas en el segundo portaobjetos en el que las tinciones se han invertido (paciente Cy5/control Cy3). La representación superior es el gráfico normal de un cromosoma 22. El gráfico inferior corresponde a una persona con un síndrome de DiGeorge en el que los clones de la región de la delección crítica han sufrido una delección (flecha). (Gráficos por cortesía de BA Bejjani y LG Shaffer, Signature Genomic Laboratories, LLC.)

La CGH basada en matrices dirigida es una técnica eficaz y eficiente para detectar aberraciones cromosómicas crípticas, que puede ser de gran ayuda para la FISH y el análisis cromosómico convencional (fig. 81-6).

#### ANOMALÍAS DEL NÚMERO DE CROMOSOMAS

**Aneuploidía y poliploidía.** Las células humanas contienen un múltiplo de 23 cromosomas ( $n = 23$ ). Una célula haploide ( $n$ ) tiene 23 cromosomas (óvulo o espermatozoide). Si los cromosomas de una célula son un múltiplo exacto de 23 (46, 69, 92 en el ser humano), la célula se denomina euploide. Las células poliploides o heteroploides son células euploides con una cantidad superior al número diploide de 46 ( $2n$ ) cromosomas. Aunque las concepciones poliploides no suelen ser viables, la presencia de mosaicismo con una línea normal desde el punto de vista cariotípico puede permitir la supervivencia. Las células anómalas que no contienen un múltiplo de 23 cromosomas se denominan células **aneuploides**. La aneuploidía es la anomalía cromosómica humana más fre-

cuente y más relevante desde el punto de vista clínico, y aparece en al menos el 3-4% de todos los embarazos reconocidos con medios clínicos.

Las células triploides, que cuentan con tres juegos de cromosomas ( $3n$ ), son viables en forma de mosaico. Los lactantes triploides pueden nacer vivos, pero no sobreviven mucho tiempo. La triploidía suele deberse a la fertilización por dos espermatozoides (dispermia). El fallo de una de las divisiones meióticas, que da lugar a un óvulo o espermatozoide diploide, también puede producir una triploidía. El fenotipo de una concepción triploide depende del origen del juego extra de cromosomas. Si es de origen paterno dará lugar a una mola hidatiforme. Si el origen es materno se produce un aborto espontáneo.

Las aneuploidías suelen consistir en monosomías o trisomías. La **monosomía**, que puede ser completa o parcial, tiene lugar cuando sólo está presente uno en vez de los dos cromosomas normales en una célula que por lo demás es diploide. En el ser humano todas las monosomías autosómicas completas parecen ser letales al principio del desarrollo; la

supervivencia es posible en las formas mosaico. Una excepción es la monosomía del cromosoma X (cariotipo 45,X), que se observa en el síndrome de Turner,

La causa más frecuente de aneuploidía es la no disyunción, es decir, la incapacidad de los cromosomas para separarse normalmente durante la meiosis (v. fig. 81-2). La no disyunción puede producirse durante la meiosis I o II, o durante la mitosis. Después de una no disyunción meiótica, el gameto resultante carece de un cromosoma o bien tiene dos copias, lo que da lugar a un cigoto monosómico o trisómico, respectivamente.

La trisomía, que se caracteriza por la presencia de 3 copias de un cromosoma concreto en lugar de las 2 normales, es la forma más frecuente de aneuploidía. La trisomía puede ser completa y presentarse en todas las células, o puede aparecer en forma de mosaico. La mayoría de las personas con trisomía muestran un fenotipo constante y específico, que depende del cromosoma implicado. La FISH suele utilizarse en la detección prenatal de la aneuploidía fetal y en el diagnóstico rápido de recién nacidos con sospecha de tener una trisomía.

Los principales trastornos numéricos de los cromosomas son 3 trisomías autosómicas (trisomías 21, 18 y 13) y 4 tipos de aneuploidías cromosómicas sexuales: síndrome de Turner (generalmente 45,X), síndrome de Klinefelter (47,XXY), 47,XXX y 47,XYY. El tipo más frecuente con gran diferencia de trisomía en nacidos vivos es la trisomía 21 (cariotipo 47,XX,+21 o 47,XY,+21), denominada síndrome de Down. Las trisomías 18 y 13 también son relativamente frecuentes y se asocian a una serie característica de anomalías congénitas y retraso mental (tabla 81-2).

El síndrome de Down se asocia a deterioro cognitivo y a rasgos faciales y dismórficos característicos (figs. 81-7 a 81-9). Las personas afectadas son más propensas a tener cardiopatías congénitas (comunicación auriculoventricular, comunicación interventricular, defectos aislados del septum secundum auricular, persistencia del conducto arterioso, tetralogía de Fallot), anomalías digestivas, leucemia, enfermedad de Alzheimer, inmunodeficiencia, hipotiroidismo, diabetes mellitus y problemas auditivos y visuales (tabla 81-3). La mayoría de los varones con síndrome de

TABLA 81-2. Trisomías cromosómicas y sus signos clínicos

| SÍNDROME                         | INCIDENCIA           | MANIFESTACIONES CLÍNICAS   |
|----------------------------------|----------------------|--|
| Trisomía 13, síndrome de Patau   | 1/10.000 nacimientos | Labio leporino a menudo en la línea media; dedos flexionados con polidactilia; hipertelorismo ocular, nariz bulbosa; orejas malformadas de implantación baja; microcefalia con anomalías craneales; malformaciones cerebrales, sobre todo holoprosencefalia; microftalmia, malformaciones cardíacas; defectos del cuero cabelludo; hipoplasia o ausencia de las costillas; anomalías viscerales y genitales  |
| Trisomía 18, síndrome de Edwards | 1/6.000 nacimientos  | Bajo peso al nacer, puños cerrados con el dedo índice solapado sobre el 3.º dedo y el 5.º solapado sobre el 4.º, caderas estrechas con limitación de la abducción, esternón corto, pies en mecedora, microcefalia, occipucio prominente, micrognatia, malformaciones cardíacas y renales, retraso mental; el 95% de los casos son mortales en el 1.º año   |
| Trisomía 21, síndrome de Down    | 1/600-800 nacimiento | Hipotonía, cara plana, fisuras palpebrales y pliegues epicanáticos orientados hacia arriba e inclinados, iris moteados (puntos de Brushfield); grados variables de retraso mental y de retraso del crecimiento; displasia de la pelvis, malformaciones cardíacas y pliegue palmar único; manos cortas y anchas, hipoplasia de la falange media del 5.º dedo, atresia duodenal y paladar ojival; el 5% de los pacientes con síndrome de Down se debe a una translocación—t(14q21 q), t(15q21 q) y t(13q21 q)—en la que el fenotipo es el mismo que en el síndrome de Down |
| Trisomía 8, mosaicismo           | 1/20.000 nacimientos | Cara larga, frente alta y prominente, nariz ancha respingona, labio inferior grueso y evertido, microrretrognatia, orejas de implantación baja, paladar ojival y en ocasiones hendido; anomalías osteoarticulares frecuentes; retraso mental moderado  |

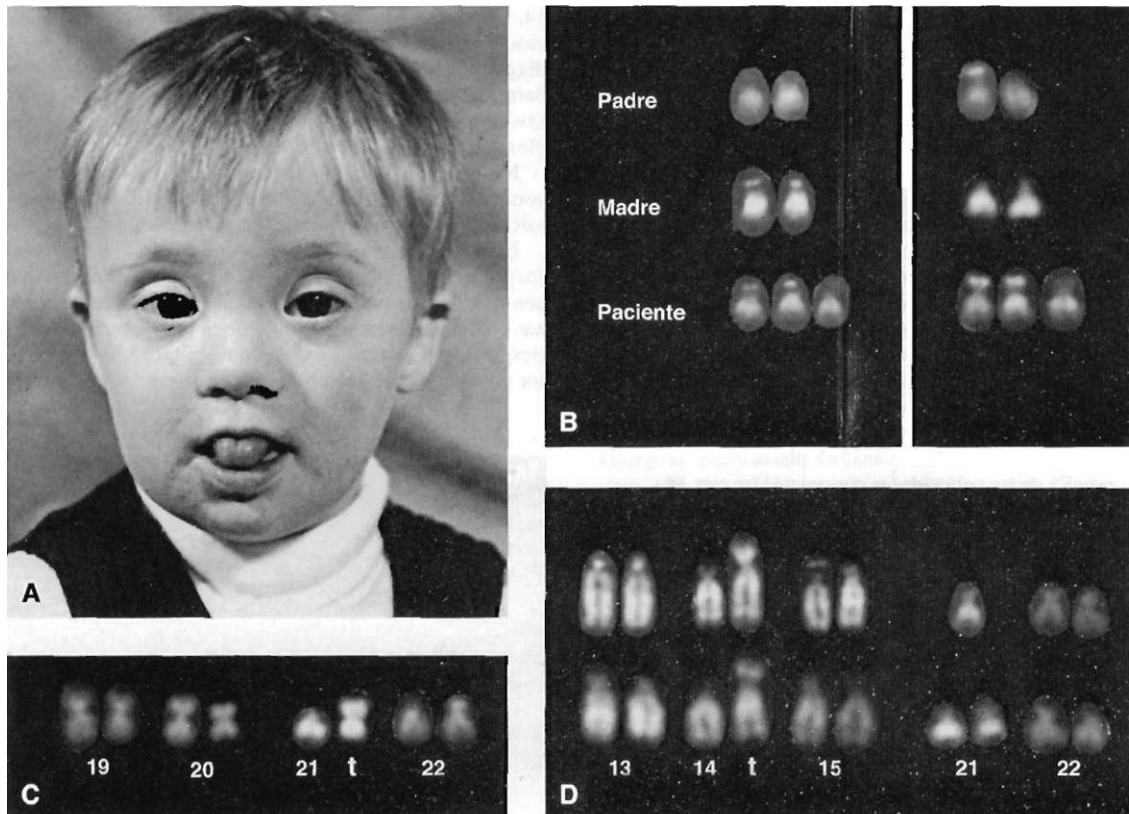


Figura 81-7. Cariotipos parciales de pacientes con síndrome de Down. A, Paciente con trisomía 21. B, Cromosoma 21 de 2 pacientes y sus progenitores. Izquierda, Dos de los cromosomas de un paciente con satélites intensamente fluorescentes fueron transmitidos por la madre. Derecha, Otros 2 cromosomas del paciente con satélites brillantes procedentes de la no disyunción paterna en la segunda división meiótica. C, Translocación 21q21q. D, Translocación 14q21q en una madre (parte superior) y su hijo afectado (parte inferior).





Figura 81-8. Patrónes dérmicos característicos de la palma de un niño con síndrome de Down: un único pliegue de flexión, trirradio axial (flecha) en posición distal, un área de patrón característico en la palma entre el tercer y cuarto dedos, y asas cubitales en los 10 dedos de las manos. (De Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*, 6.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2004, pág. 160.)

Down son estériles, mientras que algunas mujeres han podido reproducirse. Las personas con síndrome de Down suelen beneficiarse de los programas destinados a la estimulación, desarrollo y educación. También se benefician de una orientación anticipadora, que establece el protocolo de detección selectiva, evaluación y asistencia de los pacientes con síndromes genéticos y trastornos crónicos. La expectativa de vida de los niños con síndrome de Down es de alrededor de 50 años.

El síndrome de Down es el trastorno cromosómico más frecuente y la causa genética independiente más común de retraso mental moderado. Su incidencia en nacidos vivos es de alrededor de 1/750; la incidencia en la concepción es más del doble de esta cifra. La aparición de trisomía 21, así como de otras trisomías autosómicas, aumenta con la edad materna avanzada (>35 años). Debido a este aumento del riesgo las mujeres de esta edad deberían recibir consejo genético y someterse a pruebas diagnósticas prenatales (detección selectiva mediante análisis plasmáticos, ecografía, amniocentesis y estudio de las vellosidades coriónicas) (v. cap. 96).

Incluso aunque las mujeres más jóvenes tienen un riesgo menor, representan el 50% de todas las madres con niños afectados por el síndrome de Down, debido a su mayor tasa de natalidad global. Todas las mujeres deberían someterse a la detección selectiva del síndrome de Down en el segundo trimestre de la gestación mediante 3 análisis plasmáticos maternos (P-hCG libre, estríol no conjugado y a-fetoproteína). Aún más eficaz, con una tasa de detección del 95%, es un método de detección que emplea la edad materna y el grosor de la translucencia nuchal junto con la P-hCG plasmática materna, la PAPP-A (proteína A plasmática asociada al embarazo), el estríol no conjugado y la a-fetoproteína. El aumento de la concentración de la a-fetoproteína plasmática materna también se relaciona con otros trastornos fetales congénitos, como los defectos del cierre del tubo neural y los defectos de los aparatos digestivo y genitourinario.

En alrededor del 95% de los casos de síndrome de Down hay 3 copias del cromosoma 21. El origen del cromosoma supernumerario es materno en el 97% de los casos, debido a errores en la meiosis. La mayoría de



Figura 81-9. Pie prensil en un niño de 1 mes. (De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H: *Atlas of Clinical Syndromes: A Visual Guide to Diagnosis*, 3.ª ed. St. Louis, iVlosby, 1989.)

ellos se produce en la meiosis 1 materna (78%). Alrededor del 1% de las personas son mosaicos, en los que algunas células tienen 46 cromosomas, mientras que otro 4% de personas tiene una **translocación** que implica al cromosoma 21. La mayoría de las translocaciones en el síndrome de Down son fusiones en el centrómero entre los cromosomas 13, 14, 15 o 21, denominadas translocaciones robertsonianas. Las translocaciones pueden ser de novo o heredadas. De forma excepcional se han diagnosticado casos de síndrome de Down en pacientes con sólo una parte del brazo largo del cromosoma 21 triplicada (**trisomía parcial**). Los pacientes con síndrome de Down sin anomalías cromosómicas visibles son los menos frecuentes.

No es posible distinguir los fenotipos de personas con trisomía 21 completa de las que tienen una translocación. Los pacientes que son mosaicos tienden a presentar un fenotipo más leve.

El análisis cromosómico está indicado en las personas en quienes se sospecha un síndrome de Down. Si se identifica una translocación, deben realizarse estudios cromosómicos en los progenitores para determinar cuál de ellos es el portador de la translocación, lo que comporta un riesgo elevado de recurrencia de tener otro hijo afectado. Este progenitor también puede tener otros familiares en riesgo. Los portadores de la

TABLA 81-3. Trastornos adicionales en los niños con síndrome de Down

|  | Mayor riesgo de padecer                             |
|--|---|
| Atresia duodenal                                 | Leucemia: LMA, LLA                                  |
| Páncreas anular                                  | Mielodisplasia                                      |
| Fistula traqueoesofágica                         | Síndrome linfoproliferativo transitorio             |
| Enfermedad de Hirschsprung                       | Enfermedad celíaca                                  |
| Talla baja                                       | Hipotiroidismo                                      |
| Esternón corto                                   | Diabetes mellitus                                   |
| Braquicefalia                                    | Obesidad  |
| Retraso del cierre de las fontanelas             | Errores refractivos                                 |
| Tres fontanelas                                  | Estrabismo  |
| Hipoplasia del seno frontal                      | Prolapso de la válvula mitral                       |
| Laxitud articular periférica                     | Hipoacusia transmisiva y/o neurosensorial           |
| Inestabilidad atlóaxoidea (subluxation C1-C2)    | Apnea obstructiva del sueño                         |
| Espacio excesivo entre los dedos 1.º y V del pie | Epilepsia   |
| Piel moteada en la lactancia                     | Enfermedad de Alzheimer                             |
| Piel seca y tosca en la adolescencia             | Trastornos conductuales por oposición               |
|  | Trastorno de hiperactividad con déficit de atención |

**TABLA 81-4.** Otras aneuploidías infrecuentes y aneuploidías autosómicas parciales

| TRASTORNO   | CARIOTIPO        | MANIFESTACIONES CLÍNICAS  |
|-------------|------------------|---|
| Trisomía 8  | 47.XX/XY.+8      | Los retrasos del crecimiento y mental son variables. La mayoría de los pacientes son mosaicos. La presencia de pliegues plantares y palmares profundos es característica.   |
| Trisomía 9  | 47.XX/XY+9       | La mayoría de los pacientes son mosaicos. Las características clínicas consisten en malformaciones craneofaciales (frente alta, microftalmia, orejas malformadas y de implantación baja, nariz bulbosa) y esqueléticas (contracturas articulares) y defectos cardíacos (60%).                                       |
| Trisomía 16 | 47.XX/XY+16      | Es la aneuploidía autosómica observada con más frecuencia en abortos espontáneos. El riesgo de recurrencia es inapreciable.   |
| Tetrasomía  | 47,XX/XY,+i(12p) | Denominada síndrome de Pallister-Killian. Pelo escaso en la parte anterior del cuero cabelludo, las cejas y las pestañas, frente prominente, mejillas rechonchas, filtro largo con labio superior fino y configuración en arco de cupido. Se han descrito casos con polidactilia y bandas de hiper/hipopigmentación |

translocación (21 ;21) presentan un riesgo de recurrencia del 100% de tener un niño con anomalías cromosómicas. Un desequilibrio de la dotación genómica contribuye de forma directa e indirecta al fenotipo del síndrome de Down y a su variación fenotípica.

Las tablas 81-4 y 81-5 ofrecen más información sobre otras aneuploidías y aneuploidías autosómicas parciales (figs. 81-10 a 81-13).

ANOMALÍAS DE LA ESTRUCTURA CROMOSÓMICA

**Translocaciones.** Las translocaciones, que consisten en la transferencia de material de un cromosoma a otro, se producen con una frecuencia de 1/500 lactantes humanos nacidos vivos. Pueden heredarse de un progenitor portador o aparecer de novo, sin que existan otros familiares afectados. Las translocaciones pueden ser recíprocas o robertsonianas (fig. 81-14).

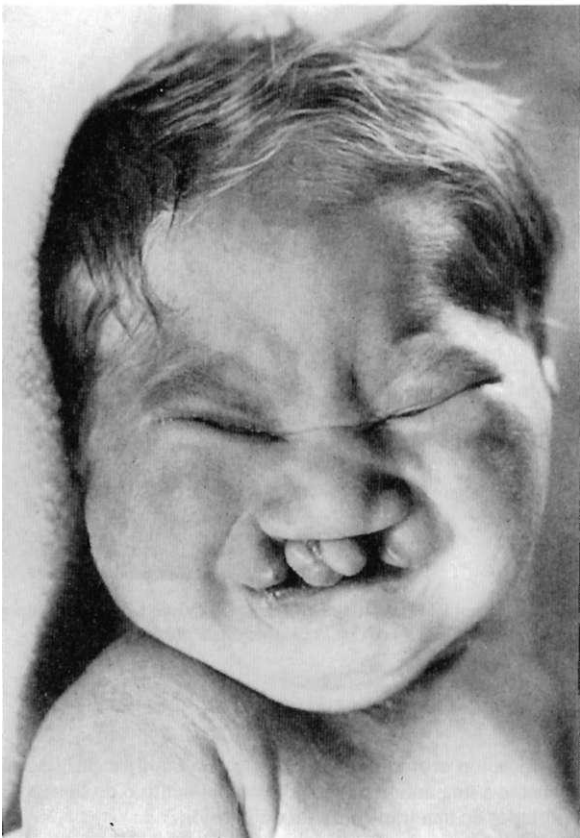


Figura 81-10. Aspecto facial de un niño con trisomía 13. (De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H: *Atlas of Clinical Syndromes: A Visual Guide to Diagnosis*, 3.ª ed. St. Louis, Mosby, 1989.)

**TABLA 81-5.** Hallazgos que pueden encontrarse en las trisomías 13 y 18

|                | TRISOMÍA 13  | TRISOMÍA 18   |
|----------------|--|---|
| Craneofaciales | Defectos del cuero cabelludo (p. ej., aplasia del cutis)<br>Microftalmia, anomalías corneales<br>Labio leporino y paladar hendido en el 60-80% de los casos<br>Microcefalia<br>Microftalmia<br>Frente inclinada hacia atrás<br>Holoprosencefalia (arrinencefalia)<br>Hemangiomas capilares<br>Hipoacusia | Aspecto pequeño y prematuro<br>Fisuras palpebrales muy juntas<br>Nariz estrecha y alas nasales hipoplásicas<br>Diámetro bifrontal estrecho<br>Occipucio prominente<br>Micrognatia<br>Labio leporino o paladar hendido<br>Microcefalia |
| Tórax          | Cardiopatía congénita (p. ej., CIV, CAP y CIA) en el 80% de los casos<br>Costillas posteriores delgadas (ausencia de costillas)  | Cardiopatía congénita (p. ej., CIV, CAP y CIA)<br>Esternón corto, pezones pequeños  |
| Extremidades   | Solapamiento de los dedos de las manos y de los pies (clínodactilia)<br>Polidactilia<br>Hipoplasia ungueal, uñas hiperconvexas   | Abducción limitada de las caderas<br>Clínodactilia y solapamiento de los dedos de la mano; índice sobre el 3.º y 5.º sobre el 4.º; puño cerrado<br>Pie en mecedora<br>Hipoplasia ungueal  |
| Generales      | Retraso del desarrollo grave y retraso del crecimiento pre y posnatal<br>Anomalías renales<br>Proyecciones nucleares en los neutrófilos<br>Sólo el 5% vive más de 6 meses  | Retraso grave del desarrollo y retraso del crecimiento pre y posnatal<br>Parto prematuro, polihidramnios<br>Hernias inguinal o abdominal<br>Sólo el 5% vive más de 1 año  |

De Behrman RE, Kliegman RM : *Nelson Essentials of Pediatrics*, 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2002, pág. 142. CAP, Conducto arterioso persistente; CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular.

Las translocaciones recíprocas se deben a roturas de cromosomas no homólogos con intercambio recíproco de los segmentos rotos. Los portadores de una translocación recíproca suelen tener un fenotipo normal, pero presentan un mayor riesgo de aborto, debido a una translocación recíproca no equilibrada, y de tener descendencia con anomalías cromosómicas. Las translocaciones no equilibradas se deben a anomalías de la segregación/entrecruzamiento de los cromosomas portadores de la translocación en las células germinales.

Las translocaciones robertsonianas implican a dos cromosomas acrocéntricos (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22) que se fusionan cerca de la región centromérica, con la pérdida subsiguiente de los brazos cortos. Debido a que los brazos cortos de los 5 pares de cromosomas acrocéntricos tienen múltiples copias de genes del ARN ribosómico, la pérdida del brazo corto de 2 cromosomas acrocéntricos no tiene efectos perjudiciales. El cariotipo resultante tiene sólo 45 cromosomas, incluido el cromosoma translocado, que está compuesto por el brazo largo de los dos cromosomas fusionados. Los portadores de translocaciones robertsonianas suelen presentar un fenotipo normal. Sin embargo, tienen un mayor riesgo de aborto y de tener una descendencia anómala no equilibrada.

**Inversiones.** Una inversión requiere que un único cromosoma se rompa en dos puntos; a continuación, el fragmento roto se invierte y se une en el mismo cromosoma. Las inversiones se producen en 1 de cada 100 nacidos vivos. Existen dos tipos de inversiones: pericéntricas y paracéntricas. En las inversiones pericéntricas las roturas se encuentran en los dos brazos opuestos del cromosoma e incluyen al centrómero. Suelen descubrirse porque modifican la posición del centrómero. Las roturas en las inversiones paracéntricas sólo se producen en un brazo. Los portadores de inversiones suelen mostrar un fenotipo normal, pero tienen un mayor riesgo de aborto y de descendencia con anomalías cromosómicas.

**Deleciones y duplicaciones.** Las deleciones pueden ser Simples, con pérdida de un fragmento del cromosoma, o pueden producirse junto con una duplicación de otro segmento del cromosoma, lo que da lugar a



Figura 81-11. Trisomía 18: solapamiento de los dedos de las manos e hipoplasia ungual. (De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H: *Atlas of Clinical Syndromes: A Visual Guide to Diagnosis*, 3.<sup>a</sup> ed. St. Louis, Mosby, 1989.)

una translocación cromosómica recíproca no equilibrada. Esta última suele deberse a una anomalía del entre-cruzamiento o de la segregación en un portador de una translocación o inversión.

Las deleciones pueden localizarse en el extremo del cromosoma o en los segmentos intermedios. Un portador de una deleción es monosómico para la información genética del segmento perdido. Las deleciones suelen asociarse a retraso mental y malformaciones. Las deleciones más frecuentes en las preparaciones cromosómicas habituales son 1p-, 4p-, 5p-, 9p-, 11p-, 13q-, 18p-, 18q- y 21q- (tabla 81-6 y fig. 81-15). Las deleciones pueden observarse en las preparaciones cromosómicas habituales; las deleciones y translocaciones mayores de 5-10 Mb suelen visualizarse al microscopio.

Las técnicas de bandeado de alta resolución, la FISH y los estudios de ADN pueden revelar deleciones que son demasiado pequeñas para observarse en las extensiones cromosómicas ordinarias o habituales. Las

**microdeleciones** son deleciones cromosómicas pequeñas, de las que la mayor sólo puede detectarse con estudios cromosómicos en profase y/o con sondas de ADN. En las deleciones submicroscópicas, el fragmento perdido sólo puede detectarse utilizando FISH o estudios de ADN/moleculares.

La presencia de material genético extra procedente del mismo cromosoma se denomina **uplicación**. Las duplicaciones o trisomías parciales (segmentarias) son menos frecuentes que las trisomías completas. Las duplicaciones pueden ser esporádicas o deberse a una segregación anómala en portadores de una translocación o inversión.

Las microdeleciones y microduplicaciones suelen afectar a regiones que incluyen varios genes, de forma que las personas afectadas tienen un fenotipo característico. Cuando una deleción de este tipo afecta a más de un único gen, el trastorno se denomina **síndrome del gen contiguo** (tabla 81-7).

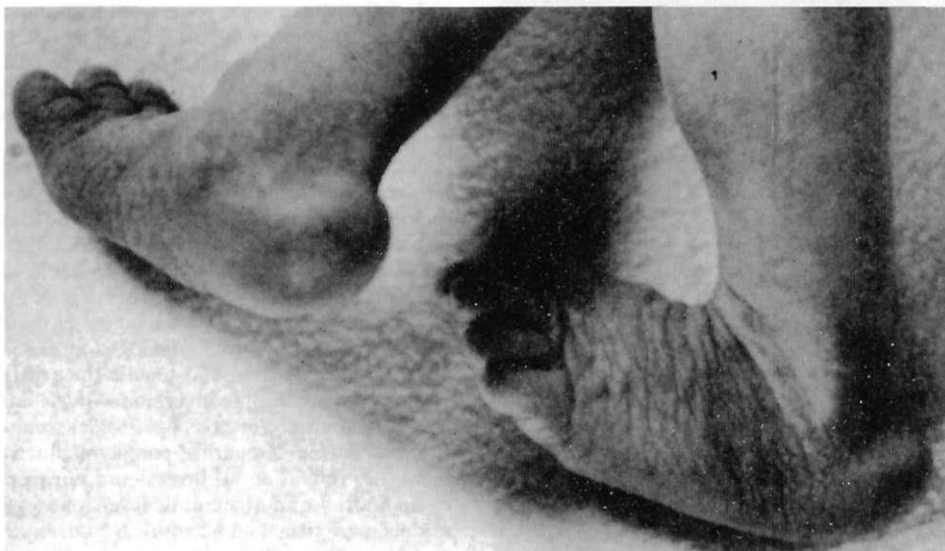


Figura 81-12. Trisomía 18: pie en mecedora (protrusión de los calcáneos). (De Wiedemann HR, Kunze J, Dibbern H: *Atlas of Clinical Syndromes: A Visual Guide to Diagnosis*, 3<sup>TM</sup> ed. St. Louis, Mosby, 1989.)



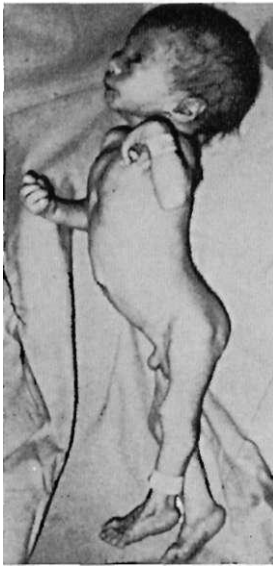


Figura 81-13. Lactante varón con trisomía 18 a los 4 días de edad. Obsérvese el occipucio prominente, la micrognatia, las orejas de implantación baja, el esternón corto, la pelvis estrecha, el calcáneo prominente y las anomalías en flexión de los dedos de las manos.

**TABLA 81-6.** Deleciones frecuentes y sus manifestaciones clínicas

| DELECCIÓN | ANOMALÍAS CLÍNICAS  |
|-----------|---|
| 4p-       | Síndrome de Wolf-Hirschhorn. Las características principales son una cara típica de «casco griego», con hipertelorismo ocular, glabella prominente y prominencia frontal; microcefalia, dolicocefalia, hipoplasia de la cuenca ocular, ptosis, estrabismo, nistagmo, pliegues epicánticos bilaterales, labio leporino y paladar hendido, nariz picuda con puente prominente, hipospadias, malformaciones cardíacas y retraso mental             |
| 5p-       | Síndrome de maullido de gato. Las principales características son hipotonía, talla baja, llanto típico, microcefalia con protrusión de la sutura metópica, cara de luna, hipertelorismo, pliegues epicánticos biatetales, paladar ojival, puente nasal ancho y plano y retraso mental   |
| 9p-       | Las características principales son dismorfia craneofacial con trigonocefalia, fisuras palpebrales inclinadas, exoftalmos discreto, cejas arqueadas, puente nasal plano y ancho, cuello corto con pterygium colli, anomalías genitales, dedos de las manos y de los pies largos, malformaciones cardíacas y retraso mental  |
| 13q-      | Las características principales son peso bajo al nacer, retraso del crecimiento y retraso mental grave. Las características faciales son microcefalia, puente nasal plano y ancho, hipertelorismo, ptosis y micrognatia. Las malformaciones oculares son frecuentes. Las manos tienen pulgares hipoplásicos o ausentes y sindactilia  |
| 18p-      | Algunos pacientes (15%) tienen una afectación grave y presentan malformaciones cefálicas y oculares, labio leporino y paladar hendido, así como grados variables de retraso mental. La mayoría (80%) sólo tiene malformaciones menores y retraso mental leve  |
| 18q-      | Las principales características son hipotonía con posición «de rana», con las piernas flexionadas, en rotación lateral y en hiperabducción. La cara es típica, con depresión de su tercio medio y protrusión aparente de la mandíbula, ojos en situación profunda, labio superior corto, labio inferior evertido (boca de «carpa»); el antihélix de las orejas es muy prominente; grados variables de retraso mental y personalidad beligerante |
| 21q-      | Las características principales son hipertoniá, microcefalia, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, paladar ojival, puente nasal prominente, orejas grandes de implantación baja, micrognatia y grados variables de retraso mental. Puede haber malformaciones esqueléticas   |

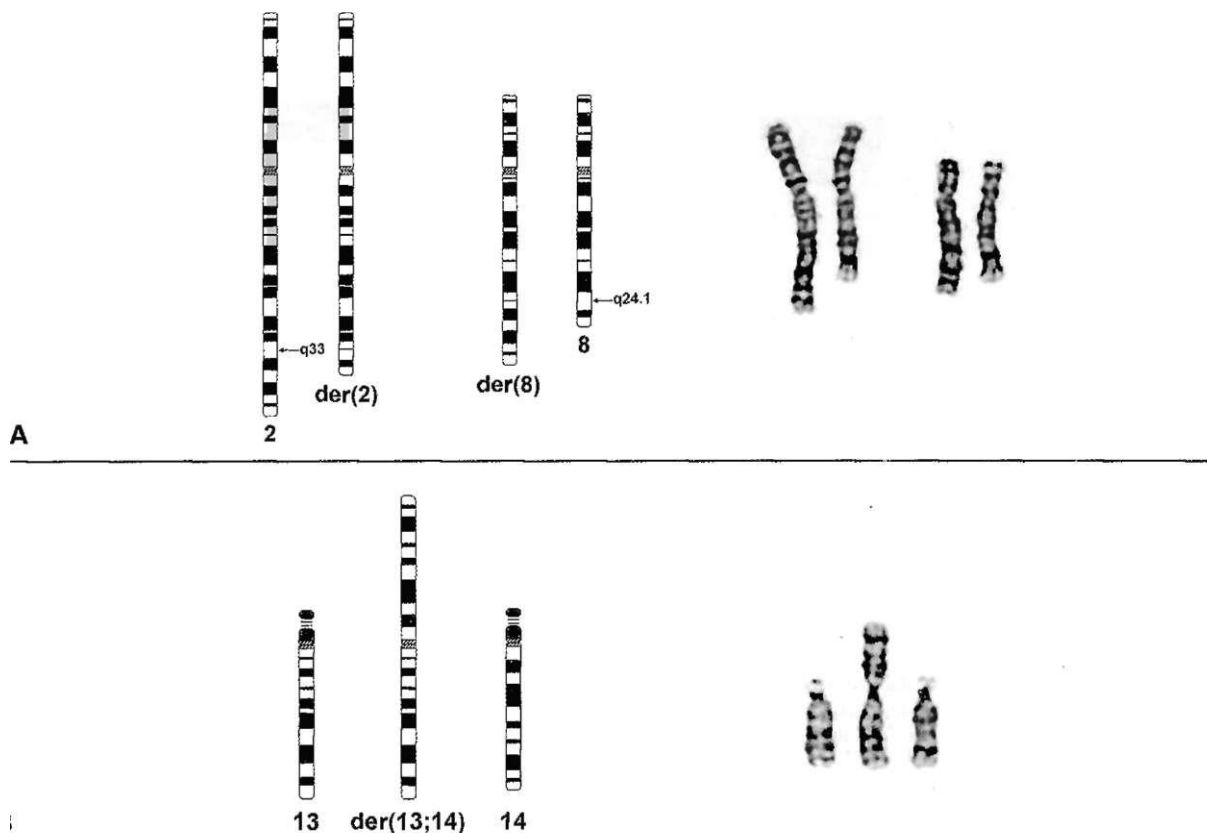


Figura 81-14. A, Diagrama esquemático (izquierda) y cariotipo parcial con bandeado G (derecha) de una translocación recíproca entre el cromosoma 2 (azul) y el cromosoma 8 (rosa). Los puntos de rotura se encuentran en el brazo largo (q) de ambos cromosomas, en las bandas 2q33 y 8q24.1 con el intercambio recíproco de material entre los cromosomas derivados (der) 2 y 8. Esta translocación se encuentra equilibrada, sin ganancia ni pérdida netas de material. La nomenclatura de este intercambio es t(2;8)(q33;q24.1). B, Diagrama esquemático (izquierda) y cariotipo parcial con bandeado G (derecha) de una translocación robertsoniana entre los cromosomas 13 (azul) y 14 (rosa). Los puntos de rotura se encuentran en el centrómero (banda q10) de ambos cromosomas con fusión de los brazos largos en un único cromosoma derivado y pérdida del material del brazo corto (p). La nomenclatura de este intercambio es der(13;14)(q10;q10).



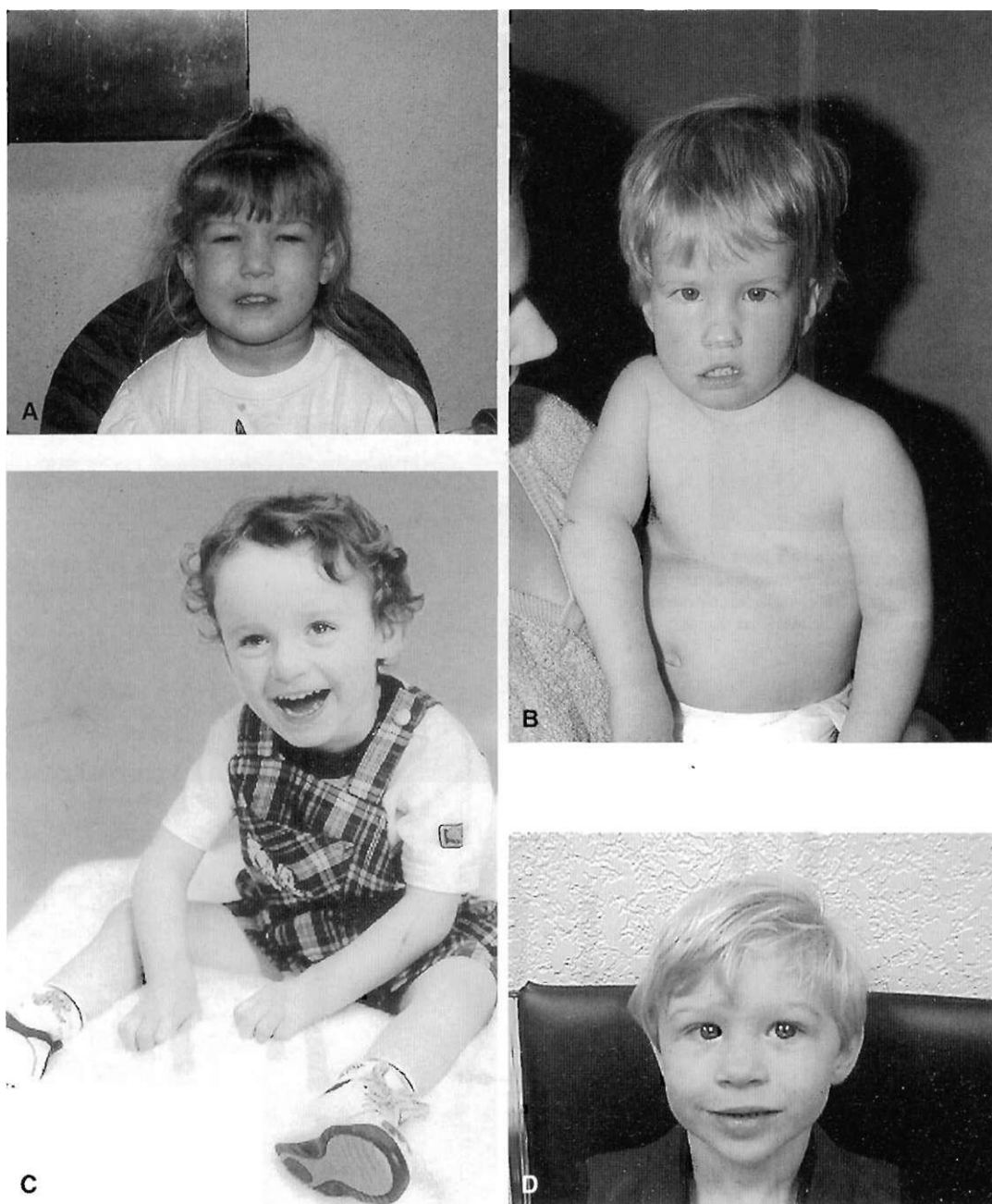


Figura 81-15. A, Niño con síndrome velocardiofacial (deleción 22q1 1.2). B, Niño con síndrome de Prader-Willi (deleción 15q1 1-13). C, Niño con síndrome de Angelman (deleción 15q1 1-13). D, Niño con síndrome de Williams (deleción 7q11.23). (De Lin RL, Cherry AM, Bangs CD, y cols.: *FISHing for answers: The use of molecular cytogenetic techniques in adolescent medicine practice*. En Hyme HE, Greydanus D [eds.]: *Genetic Disorders in Adolescents*. State of the Art Reviews. Adolescent Medicine. Filadelfia, Hanly and Belfus, 2002, págs. 305-313.)

Las regiones subteloméricas suelen estar implicadas en las reorganizaciones que no pueden visualizarse con técnicas habituales de citogenética. Los telómeros, que son los extremos distales de los cromosomas, son regiones con una gran cantidad de genes. Las pequeñas deleciones/duplicaciones o reorganizaciones (translocaciones, inversiones) subteloméricas pueden ser relativamente comunes en el retraso mental inespecífico asociado a anomalías leves. Las reorganizaciones subteloméricas se han encontrado en el 3-7% de los niños con retraso mental moderado-leve y en el 0,5% de los niños con retraso mental leve. Las características clínicas (>30%) consisten en talla baja, microcefalia, hipertelorismo, anomalías nasales y óticas, así como criptorquidia en los varones. Este grupo también se caracteriza por antecedentes familiares de retraso mental y una mayor probabilidad de retraso del crecimiento que

comienza en el período prenatal. Tanto los síndromes de reorganizaciones subteloméricas como los de microdeleción/microduplicación se diagnostican mediante FISH o con otros métodos moleculares.

**Inserciones.** Las inserciones se producen cuando un fragmento de un cromosoma roto en dos puntos se incorpora a una rotura en otra parte de un cromosoma. Por tanto, se requiere un total de 3 roturas, que pueden producirse entre dos cromosomas distintos o en el mismo. Las inserciones, que son una forma de translocación no recíproca, son infrecuentes. Los portadores de una inserción tienen un riesgo de que su descendencia presente deleciones o duplicaciones del segmento insertado.

**Isocromosomas.** Los isocromosomas consisten en dos copias del mismo brazo cromosómico unidas mediante un único centrómero y que forman una imagen especular entre sí. Los isocromosomas autosómicos

descritos con más frecuencia tienden a implicar a cromosomas con brazos cortos. Algunos de los brazos cromosómicos más frecuentes implicados en esta formación son 5p, 8p, 9p, 12p, 18p y 18q. Las personas con 46 cromosomas de los que uno es un isocromosoma son monosómicas para los genes situados en el brazo perdido y trisómicos para el que se encuentra en el isocromosoma.

**CROMOSOMAS MARCADORES Y EN ANILLO.** Los cromosomas marcadores son infrecuentes y suelen consistir en fragmentos cromosómicos que son demasiado pequeños para poder identificarse con citogenética de bandas; suelen asociarse a los 46 cromosomas normales. La mayoría son esporádicos (70%); a menudo se observa mosaicismo (50%) debido a la inestabilidad mitótica del cromosoma marcador. La incidencia en lactantes recién nacidos es de 1/3.300 y en personas con retraso mental de 1/300. Su fenotipo varía de la normalidad a la presencia de anomalías graves.

Los cromosomas en anillo, que se encuentran para todos los cromosomas humanos, son infrecuentes. Un cromosoma en anillo se forma cuando ambos extremos del cromosoma sufren una deleción y los extremos restantes se unen para formar un anillo. En función de la cantidad de material cromosómico que falta o que sobra (si el anillo se añade a los cromosomas normales), un paciente con un cromosoma en anillo puede tener un fenotipo normal, o bien presentar retraso mental y múltiples anomalías congénitas.

**ANEUPLOIDÍA DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES.** Alrededor de 1/400 varones y 1/650 mujeres tienen alguna forma de anomalía de los cromosomas sexuales. Consideradas en conjunto, éstas son las anomalías cromosómicas más frecuentes que se observan en lactantes nacidos vivos, niños y adultos. Pueden ser tanto estructurales como numéricas y pueden estar presentes en todas las células o en forma de mosaico. Las personas afectadas con estas anomalías pueden tener pocos o ningún problema físico o del desarrollo (tabla 81-8).

**TABLA 81-8. Anomalías de los cromosomas sexuales**

| TRASTORNO                               | CARIOTIPO                            | INCIDENCIA APROXIMADA                                      |
|---|--------------------------------------|--|
| Síndrome de Klinefelter                 | 47.XXY<br>48.XXXY                    | 1/575-1/1.000 varones<br>1/50.000-1/80.000 nacidos varones |
|   | Otros (48.XXXY; 49, XXXYY; mosaicos) |  |
| Síndrome XYY                            | 47,XYY                               | 1/800-1.000 varones  |
| Otras anomalías de los cromosomas X o Y |                                      | 1/1.500 varones  |
| Varones XX                              | 46.XX                                | 1/20.000 varones   |
| Síndrome de Turner                      | 45,X                                 | 1/2.500-1/5.000 mujeres                                    |
|   | Variantes y mosaicos                 |  |
| Trisomía X                              | 47.XXX                               | 1/1.000 mujeres  |
|   | 8.XXXX y 49.XXXXX                    | Infrecuente  |
| Otras anomalías del cromosoma X         |                                      | 1/3.000 mujeres  |
| Mujeres XY                              | 46.XY                                | 1/20.000 mujeres   |

**Síndrome de Turner.** El síndrome de Turner, trastorno consistente en la ausencia completa o parcial del segundo cromosoma sexual, se define por una combinación de características fenotípicas (tabla 81-9). La mitad de las pacientes con síndrome de Turner tiene una dotación cromosómica 45,X. La otra mitad presenta mosaicismo y anomalías estructurales diversas de los cromosomas X o Y. La edad de los progenitores no es un factor en la aparición de la anomalía 45,X; sus variantes se producen en alrededor de 1/5.000 mujeres nacidas vivas. En el 75% de las pacientes el cromosoma perdido es de origen paterno. La anomalía 45,X es una de las alteraciones cromosómicas asociadas con más frecuencia a aborto espontáneo. Se ha estimado que el 95-99% de las concepciones 45,X sufre un aborto.

**TABLA 81-7. Síndromes de microdeleción/gen contiguo y sus manifestaciones clínicas**

| DELECCIÓN        | SÍNDROME                                       | MANIFESTACIONES CLÍNICAS  |
|------------------|--|---|
| 1p36             | Deleción 1p                                    | Retraso del crecimiento, rasgos dismórficos con puente nasal plano, orejas anómalas, ojos en situación profunda, hipoacusia, crisis comiciales, retraso mental  |
| 5q35             | Sotos (50%)                                    | Hipercrecimiento, macrocefalia, manos y pies grandes, rasgos faciales distintivos, alteraciones mentales  |
| 6p25             | Axenfeld-Riei                                  | Malformación de Axenfeld-Rieger, hipoacusia, cardiopatías congénitas, anomalías dentales, retraso del desarrollo, dismorfia facial  |
| 7q11.23          | Williams                                       | Cara redonda con mejillas y labios rellenos, iris estrellado, estrabismo, estenosis aórtica supraauricular y otras malformaciones cardíacas, grados variables de retraso mental, personalidad amigable  |
| 8011             | 8p11   | Síndrome de Kallman tipo 2, esferocitosis, anomalías congénitas múltiples, retraso mental   |
| 8p23.1           |  | Microcefalia, retraso del desarrollo, CIA, CIV, estenosis pulmonar, anomalías conductuales congénitas   |
| 8q24.1-q24.13    | Langer-Giedion o trico-rino-falángico, tipo II | Pelo escaso, epifisis cónicas múltiples, exostosis cartilaginosas múltiples, punta de la nariz bulbosa, cartilago alar engrosado, nariz respingona, filtro prominente, orejas grandes protruyentes, retraso mental leve                                     |
| 9q22             | Gorlin   | Carcinomas basocelulares múltiples, queratocistomas odontogénicos, punteado palmoplantar, calcificación de la hoz del cerebro   |
| 9q34             | Deleción 9q34                                  | Cara típica con sinofris, narinas antevertidas, labio superior en tienda, protrusión lingual, hipoplasia mediofacial, defectos cardíacos del troncocono, retraso mental   |
| 10p12-p13        | DiGeorge 2                                     | Muchas de las características de los síndromes de DiGeorge 1 y velocardiofacial   |
| 11p11.2-p14      | Potocki-Shaffer                                | Exostosis múltiples, agujeros parietales agrandados, craneosinostosis, dismorfia facial, retraso mental   |
| 11p13            | WAGR   | Hipernefoma (tumor de Wilms), aniridia, hipoplasia genital masculina de grados variables, gonadoblastoma, cara larga, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, ptosis, nariz picuda, orejas escasamente formadas y de implantación baja, retraso mental |
| 11q24.1-11qter   | Jacobsen                                       | Retraso mental y del crecimiento, anomalías cardíacas y digitales, trombocitopenia  |
| 15q11-q13(pat)   | Prader-Willi                                   | Hipotonía grave al nacer, obesidad, talla baja (sensible a la hormona del crecimiento), manos y pies pequeños, hipogonadismo, retraso mental  |
| 15q11-q13(mat)   | Angelman                                       | Hipotonía, pelo claro, hipoplasia mediofacial, prognatismo, crisis comiciales, movimientos atáxicos bruscos, ataques incontrolables de risa, retraso mental grave   |
| 15q21            | Deleción 15q21                                 | Retraso del crecimiento, nariz picuda, labio superior fino, manos y pies pequeños, retraso mental   |
| 16p13.3          | Rubinstein-Taybi                               | Microcefalia, ptosis, nariz picuda con filtro bajo, pulgares anchos y dedos de los pies grandes, retraso mental   |
| 17p11.2          | Smith-Magenis                                  | Btaquilcefalia, hipoplasia mediofacial, prognatismo, miopía, paladar hendido, talla baja, problemas conductuales, retraso mental  |
| 17p13.3          | Miller-Dieker                                  | Microcefalia, lisencefalia, paquigiria, frente estrecha, genitales externos masculinos hipoplásicos, retraso del crecimiento, crisis comiciales, retraso mental profundo  |
| 20p12            | Síndrome de Alagille                           | Escasez de conductos biliares con colestasis; defectos cardíacos, en especial estenosis de la arteria pulmonar; anomalías oculares (embriotoxina posterior); defectos esqueléticos, como vértebras en mariposa; nariz larga con zona media ancha            |
| 22q11.2          | Síndrome velocardiofacial-DiGeorge             | Hipoplasia o agenesia del timo y las glándulas paratiroides, hipoplasia de la oreja y del conducto auditivo externo, anomalías cardíacas del troncocono, paladar hendido, talla baja, problemas conductuales  |
| Deleción 22q13.3 |  | Hipotonía, retraso del desarrollo, crecimiento normal o acelerado, ptosis, uñas de los pies displásicas, orejas anómalas, barbilla puntiaguda   |
| Xp21.2-p21.3     |  | Distrofia muscular de Duchenne, retinitis pigmentaria, hipoplasia suprarrenal, retraso mental, déficit de glicerol cinasa   |
| Xp22.2-p22.3     |  | Ictiosis, síndrome de Kallmann, retraso mental, condrodisplasia punteada  |
| Xp22.3           | Microftalmia con defectos lineales (MLS)       | Microftalmia, defectos cutáneos lineales, poikiloderma, cardiopatías congénitas, crisis comiciales, retraso mental  |

TABLA 81-9. Trastornos asociados al síndrome de Turner

|  |
|--|
| Talla baja   |
| Linfedema congénito  |
| Riñón en herradura   |
| Luxación rotuliana   |
| Cubito valgo   |
| Deformidad de Madelung (condrodisplasia de la epifisis radial distal)                                      |
| Luxación congénita de cadera   |
| Escoliosis   |
| Pezones separados  |
| Tórax en escudo  |
| Pliegue nuchal redundante (higroma quístico intrauterino)  |
| Implantación baja del pelo en la zona posterior de la cabeza   |
| Coartación aórtica   |
| Válvula aórtica bicúspide  |
| Anomalías de la conducción cardíaca  |
| ¿Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico?  |
| Disgenesia gonadal (infertilidad, amenorrea primaria)  |
| Gonadoblastoma (si existe material del cromosoma Y)  |
| Discapacidades del aprendizaje (habilidades motoras perceptivas no verbales y visuoespaciales) (en el 70%) |
| Retraso del desarrollo (en el 10%)   |
| Torpeza social   |
| Hipotiroidismo (adquirido en el 15-30%)  |
| Diabetes mellitus tipo 2 (resistencia a la insulina)   |
| Estrabismo   |
| Cataratas  |
| Daltonismo para el rojo-verde (al igual que en los varones)  |
| Otitis media recurrente  |
| Hipoacusia neurosensorial  |
| Enfermedad intestinal inflamatoria   |
| ¿Enfermedad celiaca?   |

El fenotipo de la recién nacida puede consistir en talla baja, orejas prominentes, cuello alado y edema de las manos y los pies, pero muchas recién nacidas tienen un fenotipo normal (fig. 81-16). Las niñas mayores y las mujeres adultas tienen talla baja y presentan varios rasgos dismórficos. Es frecuente que existan cardiopatías (40%) y anomalías renales estructurales (60%). Las cardiopatías más habituales son la válvula aórtica bicúspide, la coartación aórtica, la estenosis aórtica y el prolapso de la válvula mitral. Las gónadas suelen ser cintillas de tejido fibroso (**disgenesia gonadal**). Existe una amenorrea primaria y una ausencia de caracteres sexuales secundarios. Estas niñas deberían someterse a análisis endocrinológicos periódicos (v. cap. 587). Las pacientes tienden a presentar una inteligencia normal, pero cuentan con un mayor riesgo de tener problemas conductuales y déficit de la percepción espacial y mo-

TABLA 81-10. Trastornos asociados con el síndrome de Noonan

|   |   |
|---|---|
| Talla baja  | Cuello corto alado                            |
| Retraso del crecimiento                                       | Tórax en escudo                               |
| Pliegues epilépticos  | Pectus excavatum o carinatum                  |
| Ptoxis  | Escoliosis                                    |
| Hipertelorismo  | Cubito valgo                                  |
| Puente nasal bajo   | Estenosis de la válvula pulmonar              |
| Fisuras palpebrales con inclinación descendente               | Miocardopatía hipertrófica                    |
| Miopia  | Comunicación interauricular (CÍA)             |
| Nistagmo  | Tetralogía de Fallot                          |
| Orejas de implantación baja                                   | Criptorquidia                                 |
| Maloclusión dental  | Micropenia                                    |
| Implantación baja del pelo en la parte posterior de la cabeza | Trastornos hemorrágicos, como trombocitopenia |

tora. La AAP ha publicado directrices para la supervisión sanitaria de las niñas con síndrome de Turner.

Alrededor del 10% de los pacientes con **mosaicism!** 45,X/46,XY tienen genitales externos ambiguos o femeninos. El 90% restante tendrá unos genitales masculinos externos de aspecto normal. Se estima que esta variante representa alrededor del 6% de los pacientes con síndrome de Turner y una línea celular, Y presentarán masculinización. Las mujeres fenotípicas con mosaicismo 45,X/46,XY tienen un 15-30% de riesgo de desarrollar un **gonadoblastoma**. El riesgo de los pacientes con fenotipo masculino y testículos externos no es tan elevado, pero se recomienda seguir una vigilancia de la aparición de tumores. La AAP ha recomendado el uso de análisis mediante FISH para buscar un mosaicismo del cromosoma Y en todas las pacientes 45,X. Si se identifica material del cromosoma Y, se recomienda realizar una gonadectomía laparoscópica.

El **síndrome de Noonan** es un trastorno autosómico dominante debido en algunos pacientes (60%) a una mutación en el gen *PTPNI*, que codifica una tirosina cinasa no receptora (SHP-2) en el cromosoma 12q24.1. Las características comunes al síndrome de Noonan son talla baja, implantación baja del pelo en la zona posterior de la cabeza, tórax en escudo, cardiopatía congénita y cuello corto o alado (tabla 81-10). A diferencia del síndrome de Turner, el de Noonan afecta a ambos sexos y tiene un patrón distinto de cardiopatías congénitas.

**Síndrome de Klinefelter.** El 80% de los niños con síndrome de Klinefelter tiene un cariotipo masculino con un cromosoma X extra (47,XXY); el 20% restante tiene un grado mayor de aneuploidía sexual cromosómica (48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY), mosaicismo (46,XY/47,XXY) o cromosomas X con anomalías estructurales. Cuanto mayor sea la aneuploidía, más grave será la alteración sexual y mental y la dismorfia. Las

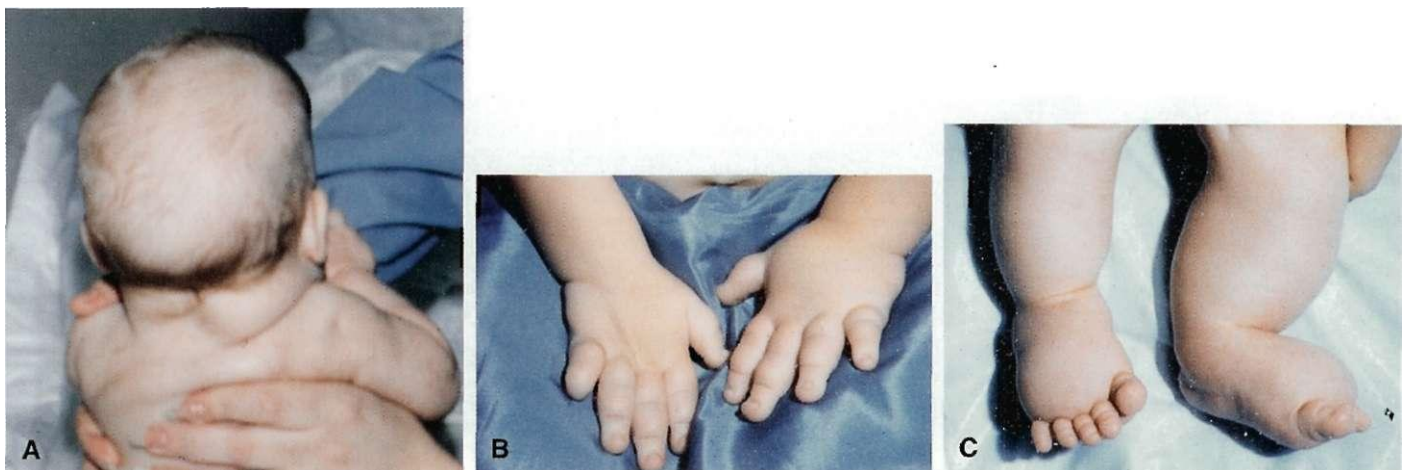


Figura 81-16. Piel nuchal redundante (A) y edema de las manos (B) y pies (C) en el síndrome de Turner. (De VP, McCauley E: Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-1238. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

personas con síndrome de Klinefelter son varones; este síndrome es la causa más frecuente de hipogonadismo e infertilidad en varones y la aneuploidía cromosómica sexual más habitual en el ser humano (v. cap. 584). La incidencia es de alrededor de 1/575 varones nacidos vivos. Los errores de no disyunción paterna en la meiosis I suponen el 50% de los casos.

La pubertad se produce a la edad normal, pero los testículos mantienen un tamaño pequeño. Los pacientes desarrollan tarde las características sexuales secundarias; el 50% tendrá ginecomastia. Debido a que muchos pacientes con síndrome de Klinefelter tienen un fenotipo normal hasta la pubertad, suelen quedar sin diagnosticar hasta la edad adulta, cuando su infertilidad ayuda a realizar la identificación clínica. Las personas con una dotación 46,XY/47,XXY tienen un mejor pronóstico de función testicular. Aunque las personas con síndrome de Klinefelter no tienen retraso mental, presentan déficit del lenguaje y de las funciones ejecutivas.

47,YYY. La incidencia de 47,YYY es de alrededor de 1/800-1.000 varones. Muchos casos quedan sin diagnosticar, pues la mayoría de las personas afectadas tiene un aspecto y una fertilidad normales. El cromosoma Y extra se debe a una no disyunción en la meiosis II paterna. Las personas con esta anomalía tienen una inteligencia normal, pero presentan un riesgo de tener dificultades del aprendizaje y una conducta hiperactiva.

**SITIOS FRÁGILES.** Los sitios frágiles son regiones de los cromosomas que muestran una tendencia a la separación, rotura o atenuación bajo condiciones de crecimiento concretas. Su aspecto en la tinción es el de una discontinuidad. Se han identificado al menos 120 loci cromosómicos, muchos de ellos heredables, como sitios frágiles en el genoma humano (v. tabla 80-1). Un sitio frágil que tiene relevancia clínica es el que se encuentra en el brazo largo del cromosoma Xq27.3, asociado al **síndrome del X frágil**. Este síndrome supone el 3% de los casos de varones con retraso mental. Existe otro sitio frágil en el cromosoma X (FRAXE en Xq28) que también se ha implicado con casos de retraso mental leve. Los puntos de rotura del FRA1 IB (11q23.3) se asocian al síndrome de Jacobsen. Los sitios frágiles también pueden desempeñar un papel en la oncogénesis.

Las principales **manifestaciones clínicas** del síndrome del X frágil en los varones afectados son el retraso mental, la conducta autista, la macroorquidia, talla alta y rasgos faciales característicos. La macroorquidia puede no ser evidente hasta la pubertad. Los rasgos faciales, que consisten en cara alargada y prognatismo, se hacen más evidentes con la edad. Las mujeres afectadas con el X frágil presentan grados variables de retraso mental y/o problemas del aprendizaje. El diagnóstico del X frágil es posible por su caracterización molecular y por la observación que se asocia con un segmento de ADN expandido. La expansión afecta a un área del gen que contiene un número variable de repeticiones de nucleótidos (CGG).

**MOSAICISMO.** El mosaicismo describe a una persona que tiene 2 o más líneas celulares distintas derivadas de un único cigoto y suele deberse a una no disyunción mitótica (v. fig. 81-2). El estudio del tejido placentario procedente de muestras de vellosidades coriónicas tomadas la 10.<sup>a</sup> semana de gestación o antes ha demostrado que el 2% o más de todas las concepciones son mosaicos para una anomalía cromosómica. Con excepción de los cromosomas 13, 18 y 21, las trisomías autosómicas completas suelen ser inviábiles; la presencia de una línea celular normal puede permitir que estas otras concepciones trisómicas sobrevivan hasta el parto. Dependiendo del punto en el que la nueva línea celular surge durante la fase inicial de la embriogénesis, el mosaicismo puede estar presente en algunos tejidos, pero no en otros. El mosaicismo de la línea germinal, que consiste en la presencia de mosaicismo en las líneas germinales de la gónada, se asocia a un mayor riesgo de recurrencia de un niño afectado.

**Síndrome de Pallister-Killian.** Este trastorno se caracteriza por cara tosca, anomalías de la pigmentación cutánea, alopecia localizada, hernias diafragmáticas, anomalías cardiovasculares, politelia y retraso mental profundo. El síndrome se debe al mosaicismo del isocromosoma 12p. La presencia del isocromosoma 12p en las células da lugar a la existencia de 4 copias de 12p en las células afectadas. El isocromosoma 12p se cultiva preferentemente en fibroblastos y pocas veces se encuentra en los linfocitos. Las anomalías observadas en las personas afectadas reflejan

probablemente la presencia de células anómalas durante la fase precoz de la embriogénesis.

**Hipomelanosis de Ito.** Esta entidad se caracteriza por la presencia de lesiones hipopigmentadas maculares uni o bilaterales, en forma de remolinos, franjas y parches (v. cap. 652). También puede haber anomalías oculares del sistema musculoesquelético y del sistema nervioso central. Los pacientes con hipomelanosis de Ito tienen dos líneas celulares distintas desde el punto de vista genético. Las anomalías cromosómicas en mosaico que se han observado afectan tanto a los autosomas como a los cromosomas sexuales y se han demostrado en alrededor del 50% de los pacientes. Puede que el mosaicismo no sea visible en los estudios cromosómicos derivados de linfocitos; es más probable encontrarlos cuando los cromosomas se analizan a partir de fibroblastos cutáneos. Es posible que las distintas líneas celulares no siempre se deban a anomalías cromosómicas observables, sino a mutaciones monogénicas o a otros mecanismos.

**SÍNDROMES DE INESTABILIDAD CROMOSÓMICA.** Estos síndromes, que antes se denominaban síndromes de rotura cromosómica, se caracterizan por un mayor riesgo de neoplasias malignas y de fenotipos específicos. Muestran una herencia autosómica recesiva y tienen una mayor frecuencia de rotura y/o reorganización cromosómicas, tanto espontánea como inducida. Se deben a defectos específicos de la reparación del ADN, del control del ciclo celular y de la apoptosis. La inestabilidad cromosómica resultante da lugar a un mayor riesgo de desarrollar neoplasias. Los síndromes clásicos de inestabilidad cromosómica son la anemia de Fanconi, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Nijmegen, el síndrome ICF (inmunodeficiencia, inestabilidad del centrómero, anomalías faciales) y los síndromes de Roberts, de Werner y de Bloom.

**DISOMÍA UNIPARENTAL.** La disomía uniparental (DUP) se produce cuando ambos cromosomas de un par de cromosomas de una persona diploide normal se han heredado de un único progenitor. La **isodisomía uniparental** significa que los dos cromosomas son idénticos, mientras que en la **heterodisomía uniparental** los dos cromosomas son distintos miembros de un par, heredados ambos de un progenitor. El resultado fenotípico de la DUP varía según el cromosoma implicado, el progenitor que contribuya a los cromosomas y si se trata de una isodisomía o de una heterodisomía. En la DUP se observan tres tipos de efectos fenotípicos: 1) los relacionados con los genes que tienen impronta, es decir, la ausencia de un gen que se expresa sólo cuando se hereda de un progenitor de un sexo concreto, 2) los relacionados con enfermedades autosómicas recesivas y 3) los relacionados con un aneuploide vestigial que produce mosaicismo (v. cap. 80).

En la isodisomía uniparental ambos cromosomas (y, por tanto, los genes) del par son idénticos. Esto es especialmente relevante cuando el progenitor es portador de una enfermedad autosómica recesiva. Si la descendencia de un progenitor portador tiene una disomía uniparental con isodisomía para un cromosoma que porta un gen anómalo, habrá dos copias de este gen y el fenotipo corresponderá al de la enfermedad autosómica recesiva; el niño tiene una enfermedad autosómica recesiva incluso aunque sólo un progenitor sea portador de dicha enfermedad. Se estima que todos los seres humanos son portadores de 5-8 genes autosómicos recesivos anómalos. Se han descrito casos de varias enfermedades autosómicas recesivas debidas a disomía uniparental: atrofia muscular espinal, fibrosis quística, hipoplasia del cartílago y el pelo, y (3-talasemias y síndrome de Bloom. La posibilidad de isodisomía uniparental también debería considerarse cuando una persona esté afectada por más de una enfermedad recesiva, porque los genes anómalos de ambas enfermedades podrían portarse en el mismo cromosoma isodisómico. La isodisomía uniparental es una causa *infrecuente* de trastornos con herencia recesiva.

La **disomía uniparental materna** que afecta a los cromosomas 2, 7, 14 y 15, así como la **disomía uniparental paterna** que afecta a los cromosomas 6, 11, 15 y 20 se asocian a anomalías fenotípicas del crecimiento y la conducta. La DUP materna 7 se asocia a un fenotipo similar al síndrome de Russell-Silver con crecimiento intrauterino retardado. Estos efectos fenotípicos pueden estar relacionados con la impronta (v. Impronta más adelante).

La DUP del cromosoma 15 se encuentra en algunos casos de síndrome de Prader-Willi y de síndrome de Angelman. En el síndrome de Pra-



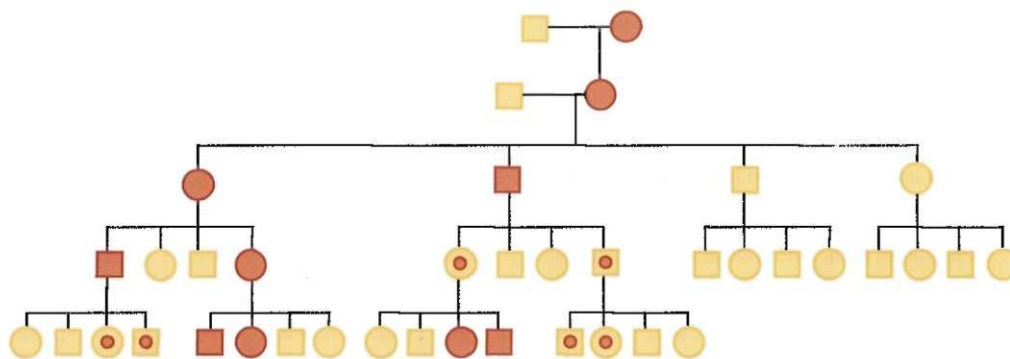


Figura 81-17. En un árbol genealógico sugerente de impronta paterna los efectos fenotípicos se producen sólo cuando el gen se transmite por la madre, pero no si se transmite por el padre. Se ven afectados el mismo número de varones y de mujeres, sin que haya afectación fenotípica en cada generación. Un transmisor que no manifiesta el rasgo da una pista del sexo del progenitor que transmite la información genética expresada; en otras palabras, en la impronta paterna se «saltan» mujeres que no manifiestan el rasgo.

der-Willi alrededor del 60% de los casos tiene una DUP materna (pérdida del cromosoma 15 paterno). En cerca del 5% de las personas con síndrome de Angelman se observa una DUP del cromosoma 15 paterno (falta el cromosoma 15 materno). Se piensa que el fenotipo de ambos síndromes (Prader-Willi y Angelman) en los casos de DUP se debe a la falta de la contribución funcional del cromosoma 15 de un progenitor concreto. Estos hallazgos sugieren que existen diferencias en la función de algunas regiones del cromosoma 15, dependiendo de si se heredan de la madre o del padre.

Lo más probable es que la disomía uniparental se produzca cuando un embarazo se inicia como una trisomía. La mayoría de las trisomías son mortales, y el feto sólo sobrevive si una línea celular pierde uno de los cromosomas extra para convertirse en disómica. En el 33% de las ocasiones la línea celular disómica es uniparental. Por lo general, la línea celular viable crece más que la línea celular trisómica. Cuando la trisomía mosaico se encuentra en el diagnóstico prenatal, debe tenerse cuidado para determinar si se ha producido una disomía uniparental y si el cromosoma implicado es una de las disomías en las que se conoce la asociación con anomalías fenotípicas. Siempre hay que recordar que algunas células residuales trisómicas estarán presentes en algunos tejidos, dando lugar a malformaciones o a disfunción. La presencia de agregados de células trisómicas puede justificar el espectro de anomalías que se observan en las personas con DUP.

**IMPRONTA.** La impronta genómica se produce cuando la expresión genotípica depende del origen parental de algunos genes y segmentos de cromosomas. La expresión del material genético depende del sexo del progenitor del que se deriva. La impronta genómica se sospecha a partir

de un árbol genealógico (figs. 81-17 y 81-18) con una transmisión inusual. Es probable que la impronta se produzca en muchas partes distintas del genoma humano, pero se piensa que es especialmente relevante en la expresión de los genes relacionados con el desarrollo, el crecimiento, el cáncer y la conducta.

La impronta en el ser humano se observa por las diferencias fenotípicas encontradas en los síndromes de Prader-Willi y de Angelman, que se asocian a la delección y a la disomía uniparental de la misma región del cromosoma 15. Por tanto, en una disomía materna uniparental también falta el segmento paterno del cromosoma 15, lo que da lugar al síndrome de Prader-Willi. En este síndrome, cuando se produce la delección siempre es del cromosoma 15 de origen paterno, lo que sugiere que el fenotipo del síndrome de Prader-Willi se debe a la falta de la información genética de origen paterno que se encuentra en ese segmento del cromosoma 15. Por el contrario, cuando existe una delección de un cromosoma 15 en el síndrome de Angelman, el cromosoma con dicha delección siempre es de origen materno, y la DUP siempre es paterna, es decir, falta la información materna. Es probable que existan otros muchos trastornos con este tipo de efecto dependiente del progenitor de origen.

**ANOMALÍAS CITOGENÉTICAS ADQUIRIDAS.** En la mayoría de las células tumorales pueden encontrarse modificaciones citogenéticas adquiridas (clónales). El análisis cromosómico es una herramienta esencial para la clasificación de muchas enfermedades hematológicas. La mayoría de las leucemias muestran anomalías cromosómicas numéricas, reordenaciones estructurales (sobre todo translocaciones), o ambas (v. cap. 495). Muchas de las anomalías cromosómicas son de tipo no alea-

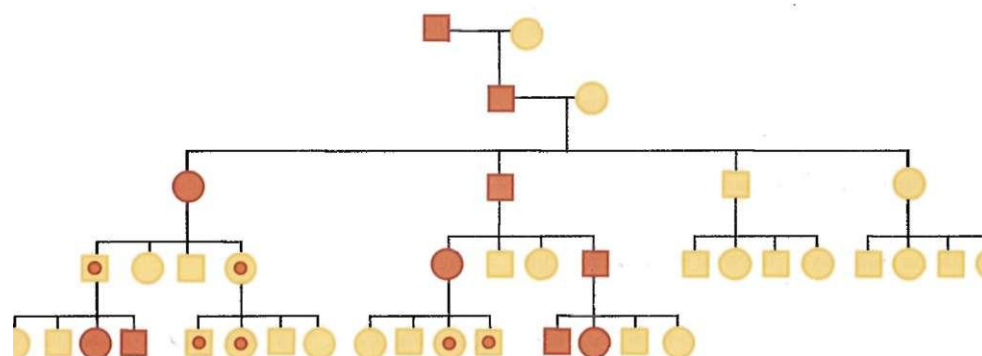


Figura 81-18. En un árbol genealógico sugerente de impronta materna los efectos fenotípicos se producen sólo cuando el gen se transmite por el padre, pero no si se transmite por la madre. Se ven afectados el mismo número de varones y de mujeres, sin que haya afectación fenotípica en cada generación. Un transmisor que no manifiesta el rasgo da una pista del sexo del progenitor que transmite la información genética expresada; en otras palabras, en la impronta materna se «saltan» varones que no manifiestan el rasgo.

torio y han demostrado ser útiles para diagnosticar el subtipo de leucemia y para predecir el pronóstico del tratamiento. Esto es especialmente cierto en el caso de la leucemia linfoblástica aguda (LLA).

**DIAGNÓSTICO PRENATAL.** El diagnóstico prenatal está indicado cuando existe una enfermedad familiar, materna o fetal que representa un mayor riesgo de malformaciones, anomalías cromosómicas o enfermedad genética. La edad materna avanzada (>35 años), que se asocia a un mayor riesgo de aneuploidías, es la razón más habitual para el diagnóstico prenatal. El análisis cromosómico y el consejo genético también son obligatorios en caso de 1) un resultado anómalo en las pruebas de detección selectiva, 2) una anomalía cromosómica en un hijo previo, un progenitor o un familiar cercano, 3) un hijo previo con múltiples anomalías congénitas en quien no se ha realizado un estudio cromosómico y 4) la necesidad de determinar el sexo fetal en los embarazos de riesgo de trastornos graves ligados al X en los que no se dispone de pruebas diagnósticas específicas de diagnóstico prenatal (v. cap. 83).

El diagnóstico prenatal que utiliza muestras celulares o tisulares para realizar los estudios genéticos cromosómicos, bioquímicos o moleculares se puede llevar a cabo empleando varias técnicas, tales como la amniocentesis transabdominal, la toma de muestras de vellosidades coriónicas o de sangre fetal, y el diagnóstico genético preimplantación. Además, se han detectado células fetales y ADN fetal libre en la circulación materna, y pueden ser de ayuda en el diagnóstico prenatal de enfermedades fetales (v. cap. 96).

Alfirevic Z, Ncilon JP: Antenatal screening for Down's syndrome. *BMJ* 2004;329:811-812.

Antonarakis SK, Lyle R, Dermitzakis ET, et al: Chromosome 21 and Down syndrome: From genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet* 2004;5:725-738.

Bandyopadhyay R, Heller A, Knox-DuBois C, et al: Parental origin and timing of de novo Robertsonian translocation formation. *Am J Hum Genet* 2002;71:1456-1462.

Bejani BA, Saleki R, Ballif BC, et al: Use of targeted array-based CGH for the clinical diagnosis of chromosomal imbalance: Is less more? *Am J Med Genet* 2005;134A:259-267.

Bondy CA, Van PL, Bakalov VK, et al: Prolongation of the cardiac QTc interval in Turner syndrome. *Medicine* 2006;85:75-81.

Caine A, Maltby AE, Parkin CA, et al: Prenatal detection of Down's syndrome by rapid aneuploidy testing for chromosomes 13, 18, and 21 by FISH or PCR without a full karyotype: A cytogenetic risk assessment. *Lancet* 2005;366:123-128.

Carrel AE, Moerchen V, Myers SE, et al: Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr* 2004;145:744-749.

Cicero S, Bindra R, Rcmbouskos G, et al: Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003;23:306-310.

Crolla JA, Youings SA, Ennis S, et al: Supernumerary marker chromosomes in man: Parental origin, mosaicism and maternal age revisited. *Eur J Hum Genet* 2005;13:154-160.

Cunniff C; American Academy of Pediatrics Committee on Genetics: Prenatal screening and diagnosis for pediatricians. *Pediatrics* 2004;114:889-894.

De Vries BBA, Lees M, Knight SJ, et al: Clinical studies of submicroscopic subtelomeric rearrangements: A checklist. *J Med Genet* 2001;38:145-150.

Douglas SD: Down syndrome: Immunologic and epidemiologic associations—Enigmas remain. *J Pediatr* 2005;147:723-725.

Dyken ME, Ein-Dyken DC, Poulton S, et al: Prospective Polysomnographic analysis of obstructive sleep apnea in Down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:655-660.

Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA: Risk of death for children with Down syndrome and sepsis. *J Pediatr* 2005;147:748-752.

Gibson PA, Newton RW, Selby IC, et al: Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child* 2005;90:574-578.

Giccuell C, Rossignol S, Cabrol S, et al: Fpimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 15p15 in Silver-Russell syndrome. *Nat Genet* 2005;37:1003-1007.

Heffner LJ: Advanced maternal age—Flow old is too old? *N Engl J Med* 2004;351:1927-1929.

Jacquemont S, Flagerman RJ, Hagerman PJ, Leehey MA: Fragile-X syndrome and fragile X associated tremor/ataxia syndrome: two faces of FMRI. *Lancet Neurol* 2007;6:45-55.

Kleefstra T, Yntema HG, Nillscen WM, et al: MECP2 analysis in mentally retarded patients: Implications for routine DNA diagnostics. *Eur J Hum Genet* 2004;12:24-28.

Lafranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al: Klinefelter's syndrome. *Lancet* 2004;364:273-283.

Malone ED, Canick JA, Ball REI, et al: First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:2001-2010.

Massa G, Verlinde F, De Schepper J, et al: Trends in age at diagnosis of Turner syndrome. *Arch Dis Child* 2005;90:267-268.

Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, et al: Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. *Am J Med Genet* 2005;135A:150-154.

Neilson JP: Optimising prenatal diagnosis of Down's syndrome. *BMJ* 2006;332:433-434.

Rappold GA, Shanske A, Saenger P: All shook up by SEIOX deficiency. *J Pediatr* 2005;147:422-424.

Rio M, Molinari F, Heuertz S, et al: Automated fluorescent genotyping detects 10% of cryptic subtelomeric rearrangements in idiopathic syndromic mental retardation. *J Med Genet* 2002;39:266-270.

Robin NH, Shprintzen RJ: Defining the clinical spectrum of deletion 22q11.2. *J Pediatr* 2005;147:90-96.

Roizen NJ, Patterson D: Down's syndrome. *Lancet* 2003;361:1281-1288.

Schubert S, Zenker M, Rowe SL, et al: Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2006;38:331-336.

Schwartz S, Graf MD: Microdeletion syndromes: Characteristics and diagnosis. *Methods Mol Biol* 2002;204:275-290.

Sybert VP, McCauley E: Turner's syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:1227-1238.

Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, et al: Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genetics* 2007;39:75-79.

Vissers LELM, van Ravenswaaij CMA, Admiraal R, et al: Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* 2004;36:955-957.

Walter S, Sandig K, Hinkel GK, et al: Subtelomere FISH in 50 children with mental retardation and minor anomalies, identified by a checklist, selects 10 rearrangements including a de novo balanced translocation of chromosomes 17p13.3 and 20q13.33. *Am J Med Genet* 2004;128A:364-373.

Wapner R, Thorn E, Simpson JL, et al: First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003;349:1405-1412.

Warburton D, Dallaire L, Thangavelu M, et al: Trisomy recurrence: A reconsideration based on North American data. *Am J Hum Genet* 2004;75:376-385.

Yagi H, Furutani Y, Hamada H, et al: Role of TBXJ in human de122q11.2 syndrome. *Lancet* 2003;362:1366-1373.

Youings S, Ellis K, Ennis S, et al: A study of reciprocal translocations and inversions detected by light microscopy with special reference to origin, segregation, and recurrent abnormalities. *Am J Med Genet* 2004;126A:46-60.

Zenker M, Gemot Buheitel G, Rauch R, et al: Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome. *J Pediatr* 2004;144:368-374.

## Capítulo 82 ■ La genética en las enfermedades comunes

Helen N. Lyon y Bruce R. Korf

Los estudios genéticos son útiles para establecer el diagnóstico y el tratamiento de trastornos pediátricos infrecuentes, a menudo permiten aliviar el sufrimiento, ampliar la expectativa de vida y, en el caso de la detección selectiva neonatal, evitar las lesiones antes de que se desarrollen los síntomas. Los estudios genéticos también pueden identificar las causas de enfermedades más frecuentes, como el asma y la obesidad. Es fundamental conocer las complejas y múltiples vías que llevan al desarrollo de estrategias preventivas adecuadas (incluida la detección selectiva en padres asintomáticos), así como los tratamientos eficaces y específicos.

Las enfermedades pediátricas comunes suelen ser multifactoriales, de modo que la combinación de muchos genes y factores ambientales

desencadenan una secuencia compleja de acontecimientos que desemboca en la enfermedad. Cada persona tiene variaciones en su dotación genética; las interacciones de las variantes génicas de dicha persona entre sí y con el ambiente determinan la susceptibilidad a la enfermedad. La complejidad de la combinación de los factores incrementa la dificultad de encontrar las variantes que provocan la enfermedad. Las herramientas genéticas disponibles son la secuencia completa del genoma humano, las bases de datos públicas de las variantes genéticas y el mapa del haplotipo humano. La incorporación de estas herramientas a estudios de población amplios y bien diseñados constituye el campo de la **epidemiología genética**.

## 821 • PRINCIPALES ESTRATEGIAS EN EL ESTUDIO DE LOS TRASTORNOS PEDIÁTRICOS HABITUALES

En la figura 82-1 se muestra un modelo de la contribución genética a la salud. La predisposición genética está presente en todas las personas desde la concepción. En ocasiones, esta predisposición es predominante y da lugar a una enfermedad monogénica, como la fibrosis quística o la drepanocitosis. En la mayoría de las ocasiones, la predisposición está latente al nacer, pero a lo largo del tiempo contribuye a la aparición de trastornos médicos específicos, sobre todo tras la exposición a factores ambientales. El objetivo de la genética médica es identificar los factores genéticos con la esperanza de que no se produzca la aparición de la enfermedad, ya sea evitando los factores ambientales desencadenantes o instaurando tratamientos que reduzcan el riesgo. En las personas que cruzan el umbral de la enfermedad el objetivo consiste en comprender mejor la patogenia, con la esperanza de que esto sugerirá mejores estrategias terapéuticas.

Un punto de partida en el análisis genético de un rasgo complejo es obtener evidencias que respalden una contribución genética y estimar el peso relativo de los factores genéticos y ambientales (fig. 82-2). Esto se lleva a cabo determinando si un rasgo se agrupa en las familias y si se observa en personas emparentadas con más frecuencia que en la población general. Los posibles modelos de herencia se establecen mediante estos **análisis de segregación**. El peso relativo de los factores de riesgo genéticos y no genéticos puede estimarse mediante el análisis de los componentes de varianza, y la cantidad de variabilidad de un rasgo que se debe a factores heredados se denomina **heredabilidad** del rasgo. Las regiones cromosómicas con genes que pueden contribuir a la susceptibilidad a la enfermedad pueden localizarse mediante **mapeo de ligamiento**, que lo-

caliza las regiones del ADN que se heredan en las familias con la enfermedad específica. Los **estudios de asociación** genética se dirigen a determinar el riesgo relativo de la enfermedad en personas con variantes genéticas específicas. La detección del efecto modesto de cada variante y las interacciones con los factores ambientales requiere estudios de un poder estadístico adecuado.

Tanto el mapeo de ligamiento como los estudios de asociación requieren marcadores a lo largo del ADN que puedan determinarse o **genotiparse** con técnicas de laboratorio a gran escala. Los marcadores que suelen usarse son los microsatélites y los **polimorfismos de nucleótidos únicos** (acrónimo inglés, SNP) (fig. 82-3). Aunque todos los seres humanos tienen el mismo material genético, el genoma de cada persona es ligeramente diferente. Una comparación de cualquiera de las dos copias de la misma región del genoma revelará que alrededor de 1 de cada 1.200 bases es diferente, por lo general en forma de un SNP. La mayoría de los SNP identificados por comparación de dos cromosomas son comunes y representan, esencialmente, el equivalente de un dialecto genético, o diferencias aleatorias de la codificación sin relevancia o consecuencias funcionales. Algunos de estos polimorfismos alterarán la función biológica de un gen, ya sea por afectar a la estructura de la proteína o por alterar la localización, cantidad o momento en el que se sintetiza dicha proteína. Algunas de estas alteraciones funcionales pueden influir en la susceptibilidad a la enfermedad.

Los resultados de los estudios genéticos son los **fenotipos** clínicos y pueden representar un diagnóstico clínico de la enfermedad, o una medición específica o un rasgo relacionado con la enfermedad. Un fenotipo puede medirse por la presencia o ausencia de una enfermedad como rasgo cualitativo, o utilizando un marcador de la enfermedad, como las pruebas de función respiratoria en el asma o el índice de masa corporal en la obesidad, como rasgo cuantitativo. Un fenotipo homogéneo es ideal para evitar los resultados conflictivos resultantes del estudio de un rasgo derivado de una o más etiologías. La **heterogeneidad genética** consiste en un rasgo que se produce por más de un mecanismo genético. El desarrollo de un rasgo o de una enfermedad a partir de un mecanismo distinto da lugar a una **fenocopia**, cuya aparición disminuirá la detectabilidad del gen responsable. Una variante concreta de un gen puede que no dé lugar al mismo resultado, y este **efecto pleiotrópico** de cada variante depende de otros efectos genéticos y exposiciones ambientales.

Existen muchos factores que pueden complicar la segregación y los estudios de heredabilidad. Muchas enfermedades que aparecen en familias puede parecer que saltan una generación; una persona podría heredar un **alelo** (unidad heredada, segmento de ADN o cromosoma) y no mostrar ningún signo de enfermedad, fenómeno que se denomina

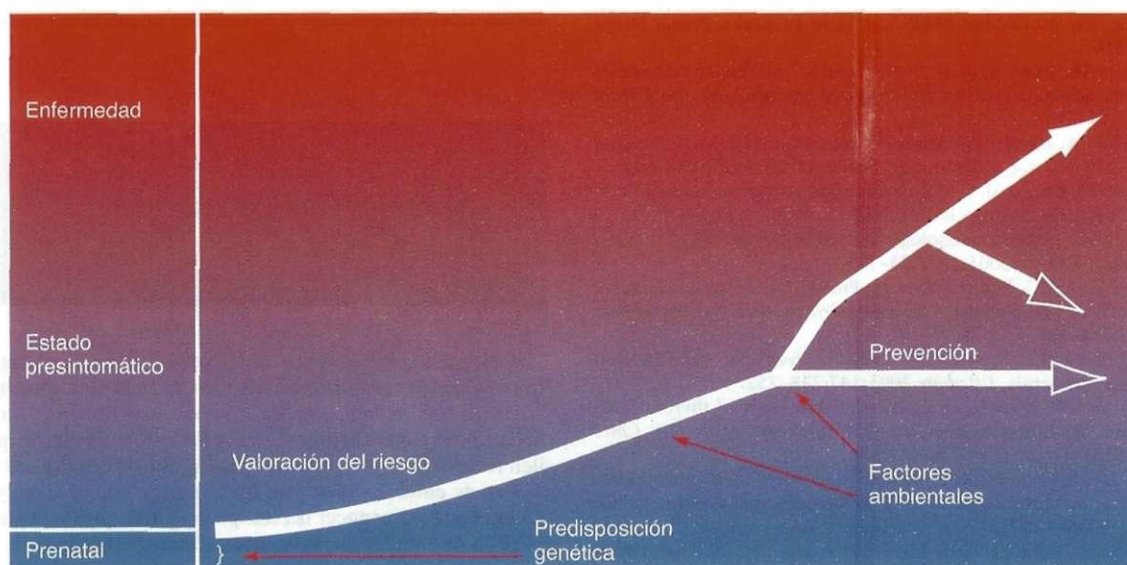


Figura 82-1. Modelo de la influencia de la genética en la salud. Cada persona hereda cierta predisposición genética a tener un riesgo de enfermedad, pero en las enfermedades multifactoriales esto no es suficiente para producir la enfermedad por sí misma. A lo largo del tiempo, la exposición a los factores ambientales lleva de un estado presintomático a otro patológico. La identificación de los genes responsables del riesgo puede permitir el desarrollo de estrategias de prevención o de tratamientos.



$$V_P = \underbrace{V_A + V_D}_{\text{Varianza genética}} + \underbrace{V_{AMB} + V_I}_{\text{Varianza ambiental}} + \underbrace{COVG_{AMB} + V_M}_{\text{Varianza de la medición}}$$

$V_A$  = Varianza genética aditiva  
 $V_D$  = Desviación debida a la dominancia y epistasia  
 $V_{AMB}$  = Varianza ambiental  
 $V_I$  = Varianza de la interacción  
 $COVG_{AMB}$  = Covarianza de la genética y el ambiente

Figura 82-2. Concepto de heredabilidad. La varianza fenotípica puede subdividirse en varianza genética, varianza ambiental, la covarianza entre ambas y la varianza de la medición. La varianza genética puede dividirse aún más en los efectos aditivos y las interacciones entre los genes (epistasia); la varianza ambiental también puede dividirse en efectos aditivos e interactivos. La heredabilidad se define como la proporción de varianza fenotípica explicada por la varianza genética. Se puede estimar la heredabilidad en sentido estricto a partir de la correlación de un rasgo cuantitativo entre familiares, como se muestra en la tabla.

| Relación                        | Heredabilidad                   |
|---------------------------------|---------------------------------|
| Gemelos monocigóticos           | $h^2 = r$                       |
| Hermanos o gemelos dicigóticos  | $h^2 = 2r$                      |
| Un progenitor-Un hijo           | $h^2 = 2r$                      |
| Media de los progenitores-Hijos | $h^2 = r/\sqrt{0,5} = r/0,7071$ |
| Primos hermanos                 | $h^2 = 8r$                      |
| Tío-sobrino                     | $h^2 = 4r$                      |

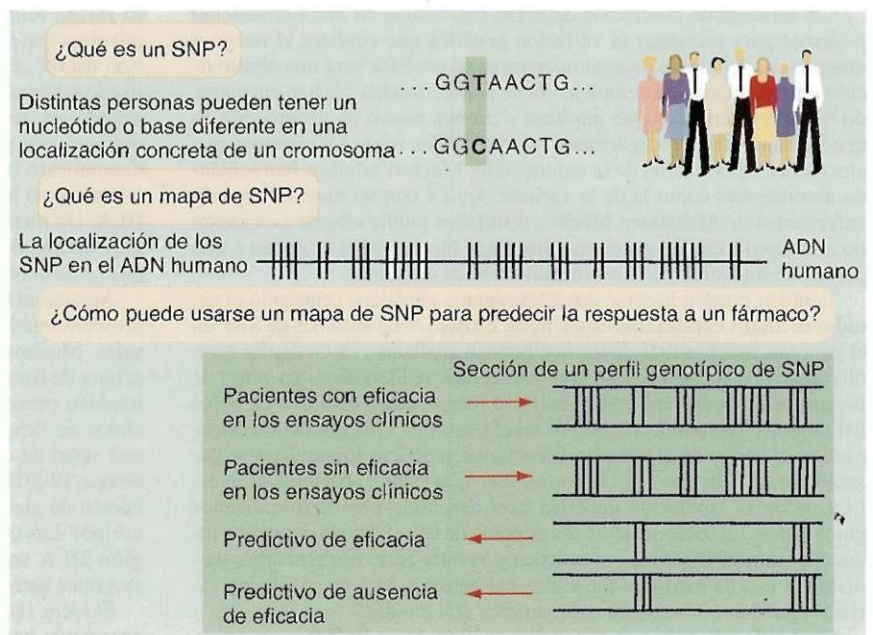
**penetrancia incompleta.** Algunas enfermedades manifiestan sus signos sólo en una fase avanzada de la vida, mientras que otras se hacen evidentes cuando el niño crece; los participantes en estudios podrían clasificarse de forma errónea como no afectados que en realidad tienen el gen patológico. Muchas enfermedades comunes se manifiestan con grados variables de gravedad en las familias y esta **expresividad variable** es otro factor que podría llevar a una clasificación errónea de las personas.

Para maximizar la capacidad de detectar un gen con asociación patológica es necesario medir las exposiciones ambientales y explicarlas en una población. La interacción entre los genes y el ambiente se denomina **epistasia**. Los efectos epistáticos podrían afectar a la expresividad de un rasgo, así como a la penetrancia. Un ejemplo de ello es la deficiencia de G6PD. Una persona podría portar el gen alterado y tener un

déficit de la enzima, aunque nunca tendrá una crisis hemolítica a menos que se exponga a un estrés oxidativo. Las personas con propensión heredada a tener un melanoma maligno y que viven en regiones geográficas menos soleadas o que limitan su exposición al sol puede que nunca expresen el fenotipo del cáncer. Puede que el asma en algunas personas susceptibles sólo se desarrolle tras la exposición a algunos antígenos o contaminantes.

**Mapeo de ligamiento.** Los estudios de ligamiento se usaron en el pasado para aislar los genes que provocan síndromes genéticos infrecuentes; se han utilizado métodos modificados para identificar las regiones cromosómicas ligadas a enfermedades más comunes. Los estudios de ligamiento consisten en marcar segmentos del genoma de una persona con marcadores que permitan la identificación de segmentos que se han

Figura 82-3. Distintas combinaciones de polimorfismos de nucleótido único (SNP) se encuentran en distintas personas. Las localizaciones de estos SNP pueden precisarse en mapas de genes humanos. Después se pueden utilizar para crear perfiles que se asocian con diferencias de la respuesta a un fármaco, como la eficacia y la ausencia de eficacia. (Adaptada de Roses A: Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 2000;405:857-865. Copyright 2000. Reimpresión con autorización de Macmillan Publishers Ltd.)





heredado en la familia junto con una enfermedad. Los marcadores suelen ser **microsatélites** o **SNP** que definen cuál es el tipo de alelo que porta cualquier persona. El tipo de alelo se denomina **genotipo**. Los análisis de ligamiento de las enfermedades comunes han mostrado resultados heterogéneos. Los factores como la heterogeneidad, la pleiotropía, la expresividad variable y una penetrancia reducida, además de la variabilidad de la exposición ambiental, debilitan el poder de los estudios de ligamiento en los rasgos complejos.

**Asociación genética.** En las enfermedades comunes multifactoriales, los análisis de asociación pueden ser más adecuados para detectar pequeños efectos que los estudios de ligamiento. Los estudios de asociación genética son similares a los estudios de asociación de enfermedades tradicionales, en los que el genotipo de una persona se emplea como factor predictivo de una enfermedad o rasgo. El objetivo consiste en identificar los alelos reales existentes en un locus que confieren el riesgo de padecer una enfermedad. Se emplean tres diseños básicos: 1) un diseño de casos-controles, donde se compara la frecuencia de un alelo en las personas afectadas con su frecuencia en personas no afectadas, 2) un estudio basado en la población, en el que un incremento de un rasgo cuantitativo o medición continua se correlaciona con el genotipo y 3) un análisis basado en la familia, en el que se analiza la transmisión de los alelos a la descendencia afectada y no afectada. Este último tipo de análisis, denominado **análisis de desequilibrio de transmisión** (acrónimo inglés, TDT), trata de buscar un alelo que se transmite a una persona afectada con más frecuencia que el otro alelo. Si no existe asociación entre un alelo y la enfermedad, la transmisión de cada alelo debería ser igual, con una relación 50/50 para cada uno. Si un alelo confiere un riesgo de enfermedad, la relación de transmisión estará distorsionada, de modo que un alelo presentará una mayor transmisión a los hijos afectados. El éxito de los tres tipos de análisis de asociación depende del diseño de un estudio dotado de una potencia estadística adecuada, con el número suficiente de personas, y con la medición precisa de un rasgo para evitar una clasificación errónea debido a la expresividad variable o a la penetrancia reducida y para minimizar el efecto de la heterogeneidad genética y la pleiotropía. En los estudios amplios basados en la población, la confusión debida al origen étnico o a la estratificación de la población podría distorsionar los resultados. Algunas variantes genéticas son más frecuentes en personas de un grupo étnico concreto, lo que puede provocar una asociación aparente de una variante con una enfermedad, cuando la tasa de la enfermedad resulta ser superior en ese grupo. Esta asociación no sería una auténtica asociación entre un alelo y la enfermedad, pues la asociación se confundiría por el origen étnico, lo que suele denominarse **estratificación de la población**. Los análisis basados en la familia que emplean el TDT son inmunes a la estratificación de la población, porque la asociación no es con un alelo específico, sino con una distorsión de la transmisión en las personas afectadas en el seno de una familia.

Los estudios de asociación deberían convertirse en una herramienta poderosa para encontrar la variación genética que confiere el riesgo a una persona; el efecto de cualquier variante genética será una contribución muy pequeña a la compleja vía de la enfermedad. Se han encontrado muchas genéticas que implican a un gen nuevo en un proceso, lo que ha motivado investigaciones más profundas sobre los sistemas que afectarán a la evolución de la enfermedad. Muchos estudios han señalado asociaciones como la de la variante *ApoE4* con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer. Muchos resultados publicados de asociación no son reproducibles; puede que los datos incoherentes se deban a una potencia estadística y a una estratificación insuficientes.

También pueden hacerse descubrimientos genéticos centrando el estudio en **alelos candidatos** específicos. Existen 5-10 millones de SNP en el genoma, muchos más de los que pueden analizarse en cualquier estudio único de asociación. Los SNP candidatos se identifican en genes de los que se sospecha una contribución al riesgo, quizá debido a un papel fisiológico o bioquímico conocido en el trastorno. Una limitación destacada es el hecho de que las contribuciones genéticas imprevistas se pasarán por alto, lo que impide aprovechar la posible capacidad de la estrategia de la asociación genética para descubrir nuevos mecanismos patológicos. La secuenciación del genoma de cada persona detectaría todas las variantes, pero no es práctica y resulta cara. Sin embargo, mediante el uso de patrones conocidos del genoma, la mayoría de las variantes pueden evaluarse en cada persona con rapidez.

Los SNP se disponen en el genoma en bloques de 10.000 pares de bases o más que no se han interrumpido por recombinación a lo largo de

las generaciones; los SNP de un bloque forman una unidad heredada denominada **haplotipo**. El proyecto **HapMap** ha definido estos bloques en cuatro poblaciones de todo el mundo, lo que ha proporcionado medidas de las relaciones entre los SNP en los bloques. Esto permite seleccionar los SNP que son intermediarios o «etiquetas» de un bloque haplotípico. La genotipificación de este subconjunto más pequeño de SNP detecta la mayor parte de la variación común de una región con muchos menos genotipos. Las estimaciones actuales muestran que 500.000 SNP son suficientes para representar alrededor del 90% de la variación del genoma humano. El HapMap está disponible como base de datos pública, y constituye una fuente útil para el diseño de estudios de asociación que pueden ajustarse a poblaciones específicas.

## 82.2 • SITUACIÓN ACTUAL DE LA GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES COMUNES EN LA INFANCIA

El impacto de los estudios genéticos de enfermedades pediátricas comunes se está empezando a comprender. Puede que pronto sea posible la prevención e intervención utilizando los resultados válidos de asociación genética para identificar los niños en riesgo. Tres ejemplos de enfermedades sometidas a intensos estudios para determinar los factores de riesgo genético son la diabetes mellitus tipo 1, el asma y la obesidad.

### DIABETES MELLITUS TIPO 1

La diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) es la enfermedad pediátrica multifactorial poligénica mejor caracterizada (v. cap. 590). Se trata de una enfermedad frecuente con un fenotipo bien definido y evidencias de componentes ambientales y genéticos. Los estudios de ligamiento realizados en familias con un hijo afectado ofrecen muchos loci que parecen estar uniformemente ligados a un mayor riesgo de DMT1. Se ha encontrado que unas pocas variantes génicas confieren el riesgo de padecer la enfermedad, y se han identificado algunos factores ambientales, como infecciones virales que desencadenan el proceso autoinmunitario. Aunque hay formas sindrómicas infrecuentes, como el síndrome de Wollram, que se deben a mutaciones monogénicas conocidas, la mayoría de los niños en quienes se diagnostica la DMT1 tiene una etiología actualmente no identificada.

Las estimaciones de heredabilidad de la DMT1 son de un 66-72%, con una concordancia en gemelos del 30-50%. Aunque estos estudios pueden estar confundidos por un ambiente compartido, es evidente que, al menos en parte, existe un componente heredado del riesgo de DMT1. El riesgo relativo para un niño de la población general es del 0,4%, mientras que para el hermano de un niño con diabetes es 15 veces superior, del 6%. El Consorcio de Diabetes Tipo 1 ([www.t1dgc.org](http://www.t1dgc.org)) ha realizado un metaanálisis de todos los datos de ligamiento. También ha diseñado un sistema uniforme de nomenclatura, de modo que a las regiones con posibilidad de ligamiento se les ha asignado un número, denominado **IDDM 1-18**. Muchos estudios iniciales detectaron un ligamiento en el locus MHC en el cromosoma 6p21 en el seno de la región HLA. Un metaanálisis de estos estudios de ligamiento mostró una señal muy intensa de ligamiento con una puntuación LOD de 65 en este locus, que se ha denominado **IDDM1**.

Aunque el locus **HLA/IDDM1** se ha estudiado de forma exhaustiva, presenta muchas dificultades para detectar alteraciones genéticas causales. Muchos de los genes de la región tienen funciones similares y actúan de forma concertada con el sistema inmunitario Tfi2. La región también presenta **desequilibrio de ligamiento (DL)**; muchos de los alelos de riesgo propuestos se heredan juntos, lo que dificulta aislar una señal de cualquiera de ellos como responsable directa del mayor riesgo. El 30% de los niños diagnosticados de DMT1 tiene la combinación de alelos en este locus que codifica para **HLA-DQ2/DQ8** (genotipo). Las combinaciones de alelos (haplotipos) en dos loci de la región HLA son alelos de riesgo; ninguno de estos ha identificado variantes causales características.

El locus **IDDM2** engloba el gen de la insulina (*INS*). Los estudios de asociación han identificado variantes de este gen que conferían riesgo de DMT1. Una región repetida (denominada **VNTR**, acrónimo inglés

de **repetición tándem de número variable**) cercana al gen *INS* se ha asociado a riesgo de diabetes, con la existencia de correlación entre una mayor repetición y un riesgo superior de DMT1. El mecanismo de la disfunción génica debida a la repetición no se conoce, y es muy probable que esté en DL con otra variante que sí altera la función o interacción a predisponer a una persona a tener diabetes.

Una variante del gen *CTLA4* se encuentra en la región codificante de este gen, lo que sugiere que un cambio funcional de la proteína podría provocar susceptibilidad. En otros estudios se ha encontrado que una variante en la región 3' no traducida en DL con el SNP codificante es un factor predictivo de riesgo aún mejor. Este SNP se encontraba en la región promotora del gen, lo que podría sugerir también un papel funcional en la regulación de la transcripción. El mecanismo por el que las alteraciones de este gen incrementan la susceptibilidad a la DMT1 requiere una búsqueda exhaustiva de los genes reguladores que pueden interactuar con la región promotora.

## OBESIDAD

La obesidad infantil en Estados Unidos está aumentando a una velocidad alarmante (v. cap. 44). La obesidad es una enfermedad multifactorial, de la que aún se desconocen muchos de sus factores contribuyentes. Es probable que sea un fenotipo heterogéneo resultante de la disfunción de muchas vías distintas. Los factores contribuyentes pueden ser un ambiente moderno repleto de calorías y la baja actividad física, que combinados con unos genes de riesgo heredados dan lugar a la obesidad.

Anteriormente, la obesidad infantil era lo bastante infrecuente, de modo que ante un niño obeso era obligatorio considerar la existencia de síndromes raros como un déficit de POMC (proopiomelanocortina), el síndrome de Prader-Willi y el síndrome de Bardet-Biedl. Varios estudios han sugerido que la obesidad infantil se debe a genes infrecuentes que actúan como un rasgo recesivo y pueden explicar una mayor fracción de la variación de la masa corporal. El receptor 4 de la melanocortina (*MC4R*) es un ejemplo de un gen con mutaciones recesivas que se encuentran en el 3% de los niños con obesidad grave de inicio precoz. No se ha encontrado que los polimorfismos del *MC4R* se asocien con la obesidad poligénica habitual observada en la población general.

Las formas comunes de obesidad muestran un patrón complejo de segregación familiar. Los estudios en familias y en gemelos proporcionan estimaciones de heredabilidad que oscilan del 30 al 70%, con una estimación típica del 50%, lo que significa que alrededor de la mitad de la variación de la masa corporal en una población se debe a factores heredados.

El **índice de masa corporal** (IMC) es un fenotipo que se obtiene en muchos estudios de cohortes. Los estudios de ligamiento del genoma completo han demostrado evidencias de regiones de ligamiento en cada cromosoma, pero se ha detectado una serie de regiones en varios estudios que pueden albergar genes asociados con la obesidad común. Los estudios de ligamiento en los niños han dado lugar al descubrimiento de mutaciones raras en genes como el de la leptina y el de la melanocortina que explican algunos de los casos de obesidad grave de inicio precoz; no se ha encontrado de modo constante que estos genes contribuyan a la obesidad común.

Los estudios también se han centrado en los genes candidatos en los que se piensa que existe una implicación en las vías relacionadas con la obesidad, como la transducción de señales de la insulina, la oxidación de los ácidos grasos y la regulación del apetito. Se han descrito más de 100 asociaciones genéticas con la obesidad en genes candidatos posicionales y funcionales, aunque muy pocos de estos hallazgos son reproducibles; ninguno ha dado lugar a un método novedoso de prevención o de tratamiento de la obesidad común. Se ha descrito que los haplotipos del **receptor de la grelina**, *ENPPI*, **leptina** y **proteína 2 de transducción de la señal de la insulina** están asociados con la obesidad común, aunque sólo se ha replicado el hallazgo del gen *INSIG2*.

## ASMA

El asma es una enfermedad infantil frecuente; su incidencia está aumentando a una velocidad epidémica (v. cap. 143). En Estados Unidos el asma es más prevalente en niños de origen hispano y afroamericano. La atopía y el asma son heredables. El asma es un diagnóstico heterogéneo

y se define como un estrechamiento reversible de las vías respiratorias con obstrucción, asociado a un broncoespasmo de las vías respiratorias de pequeño calibre y a inflamación. Puede deberse a la disregulación de las células inflamatorias Th2 con mayores concentraciones plasmáticas de IgE. Los niños que tengan los dos progenitores afectados con asma tienen un 60% más de riesgo de atopía. Las probabilidades de diagnóstico de asma en niños de 3-6 años se duplican en los niños con los dos progenitores afectados en lugar de con uno solo. Los estudios con gemelos realizados en Suecia y Finlandia han encontrado una estimación de la heredabilidad del asma del 80%, con una concordancia mucho mayor en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos. Los niños de madres asmáticas tienen un mayor riesgo que los de padres asmáticos, lo que sugiere la posibilidad de mecanismos intrauterinos que influyan en el riesgo de desarrollar la enfermedad.

La exposición intrauterina al tabaco y el asma materno se asocian a mayores concentraciones de IgE en los lactantes y a una mayor incidencia de asma. Las infecciones pulmonares precoces por el virus respiratorio sincitial (VRS), rinovirus y la neumonía por *Chlamydia* también se han implicado en el desarrollo de asma. Se han demostrado asociaciones con exposiciones ambientales, como la endotoxina, las cucarachas y los alérgenos de los ácaros del polvo, así como con partículas de gasóleo. Se ha demostrado que la ausencia de exposición a una serie diferente de patógenos aumenta la disregulación inmunitaria y el asma, como propone la **hipótesis de la higiene**. La exposición a los parásitos en la primera infancia se ha correlacionado con la protección contra el asma y la atopía.

El asma tiene marcadores cuantificables, como las pruebas de función respiratoria. Los estudios de ligamiento del asma y sus marcadores han demostrado un cierto solapamiento de regiones de ADN en los cromosomas 5q, 6p, 12q y 13q. El ligamiento a la región 20p13 ha motivado la realización de estudios de asociación en el gen *ADAM33* (un miembro de la familia del dominio desintegrina y metaloproteasa); este hallazgo no se ha reproducido. Las interleucinas 4 y 13 se han asociado con una mayor concentración de IgE, mientras que las IL-4 y 10 se asocian a resistencia de la vía respiratoria, medida mediante el VEMS. El aumento de la concentración de TNF $\alpha$ : en las secreciones bronquiales ha llevado a estudiar los polimorfismos en este gen comparando las concentraciones y la gravedad del asma.

En el asma infantil existe una gran variabilidad de la respuesta a la medicación. Los estudios de cohortes amplias en niños (como el Childhood Asthma Management Program y el Tucson Children's Respiratory Study) han ofrecido evidencias de la existencia de subgrupos de niños con asma que difieren en la historia natural de la enfermedad, así como en la respuesta a los fármacos. Los niños muestran una amplia variabilidad en la respuesta a los inhibidores de los leucotrienos y a los corticoides, otro aspecto heterogéneo del fenotipo asmático. Se ha demostrado que la variación del receptor (**3**), influye en la respuesta al tratamiento con **p**-agonistas. Un genotipo concreto del receptor provoca una resistencia a los efectos estabilizadores y dilatadores del fármaco.

**RESUMEN.** Está claro que aún faltan muchas cosas por descubrir sobre las enfermedades comunes que afectan a la mayoría de los niños. La aparición de tratamientos satisfactorios y de estrategias de prevención dependerá de la diferenciación de las complejas vías según las que muchos pequeños cambios e interacciones ambientales pueden actuar en orden para que una persona alcance el umbral de desarrollo de la enfermedad. Las técnicas de terapia génica podrían aplicarse como tratamientos centrados en modificar el auténtico factor de riesgo genético, pero requerirán que se identifiquen objetivos específicos en las vías patológicas. Los esfuerzos realizados en el pasado, para aportar un gen que sustituya al gen imitado tuvieron un cierto éxito, pero chocaron con la limitación del rechazo de los vectores por parte del huésped. Los nuevos descubrimientos prometen una modulación más precisa de los productos génicos mediante el uso de técnicas como la iARN (interferencia de ARN) con moléculas sintéticas de ARN dirigidas a genes específicos.

Las nuevas herramientas de las que disponen los investigadores han permitido la detección de varios genes nuevos y vías de enfermedades comunes, y la aparición de los estudios de asociación del genoma completo promete acelerar estos resultados. Las interacciones entre alelos de riesgo verificables y factores ambientales, así como las interacciones epistáticas, serán cada vez más posibles. Los estudios de asociación del genoma completo proporcionarán grandes cantidades de datos, que requerirán nuevas herramientas analíticas para determinar los verdaderos

efectos e interacciones. Estos análisis de asociación del genoma completo prometen poner de relieve muchas variantes genéticas que, relacionadas entre sí y con los factores ambientales, dilucidarán las vías que llevan a las enfermedades comunes, lo cual permitirá diseñar tratamientos y, en última instancia, formas de prevenir la enfermedad.

- Altshuler D, et al: A haplotype map of the human genome. *Nature* 2005;437:1299-1320.
- Balicki D, Bender R: Gene therapy of human disease. *Medicine* 2002;81:69-86.
- Bracken MB, Belanger K, Cookson WO, et al: Genetic and perinatal risk factors for asthma onset and severity: A review and theoretical analysis. *Epidemiol Rev* 2002;24:176-189.
- Carroll W: Asthma genetics: Pitfalls and triumphs. *Paediatr Respir Rev* 2005;6:68-74.
- Cavazzana-Calvo M, Fischer A: Efficacy of gene therapy for SCID is being confirmed. *Lancet* 2004;364:2155-2156.
- Escobar DM, Scacheri CG: Pharmacologic and genetic therapy for childhood muscular dystrophies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001;1:168-174.
- Ferry N, Heard JM: Fiver-directed gene transfer vectors. *Hum Gene Ther* 1998;9:1975-1981.
- Fischer A: Gene therapy of lymphoid primary immunodeficiencies. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:557-562.
- Grimm D, Kay MA: Therapeutic short hairpin RNA expression in the liver: viral targets and vectors. *Gene Therapy* 2006;13(6):563-575.
- High KA: Gene transfer as an approach to treating hemophilia. *Gene Res* 2001;8:137-144.
- Flirschhorn JN: Genetic epidemiology of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2003;4:87-100.
- Kaiser J: Seeking the cause of induced leukemias in X-SCID trial. *Science* 2003;299:495.
- Kozarsky KF: Gene therapy for cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2001;1:197-202.
- Kvovon FIE, Belanger K, Bracken MB: Effect of pregnancy and stage of pregnancy on asthma severity: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1201-1210.
- Lyon FIN, Hirschhorn JN: Genetics of common forms of obesity: A brief overview. *Am J Clin Nutr* 2005;82:215S-217S.
- Liu F, Huang L: Development of non-viral vectors for systemic gene delivery. *CoRR/Release* 2002;18:259-266.
- McCormick F: Cancer gene therapy: Fringe or cutting edge? *Nat Rev Cancer* 2001;1:130-141.
- Onengut-Gumuscu S, Concannon P: The genetics of type 1 diabetes: Lessons learned and future challenges. *Autoimmun* 2005;25:S34-S39.
- Richardson PD, Kren BT, Steer CJ: Gene repair in the new age of gene therapy. *Hepatology* 2002;35:512-518.
- Schmidt-Wolf GD, Schmidt-Wolf IG: Immunomodulatory gene therapy for hematological malignancies. *Br J Haematol* 2002;117:23-32.
- Thomas CE, Ehrhardt A, Kay MA: Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. *Nature Review Genetics* 2003;4(5):346-358.
- Weiss ST, Raby BA: Asthma genetics 2003. *Hum Mol Genet* 2004;13(Spec No 1):R83-R89.
- Yoon JW, Jim HS: Recent advances in insulin gene therapy for type 1 diabetes. *Trends Mol Med* 2002;8:62-68.

amplia. La página de Internet [www.genetests.org](http://www.genetests.org) proporciona una base de datos de las pruebas disponibles.

Las enfermedades monogénicas pueden analizarse según dos estrategias: análisis de ligamiento y análisis directo de mutaciones. El primero se emplea si el gen responsable se ha mapeado pero aún no se ha identificado, o si es poco práctico encontrar mutaciones específicas, por lo general debido al gran tamaño y al mayor número de mutaciones diferentes en algunos genes. El análisis directo de la mutación es la opción preferida y se facilita a medida que la secuencia del genoma humano se esclarece cada vez más y mejoran las tecnologías para el análisis de mutaciones.

El análisis de ligamiento implica rastrear un rasgo genético en una familia utilizando marcadores polimórficos estrechamente ligados como sustituto del rasgo (fig. 83-1). Requiere analizar una familia extensa y es vulnerable a varios errores, como la recombinación genética, la heterogeneidad genética y el diagnóstico incorrecto del probando. La recombinación genética se produce entre cualquier par de loci, de modo que la frecuencia es proporcional a la distancia entre ellos. Este problema puede mejorarse por el uso de marcadores muy estrechamente ligados y, si es posible, empleando marcadores que flanquean el gen específico. La heterogeneidad genética puede ser problemática para un análisis basado en el ligamiento si existen múltiples loci distintos que puedan provocar el mismo fenotipo, lo que conlleva el riesgo de que el locus estudiado no sea el responsable de la enfermedad en la familia. Un diagnóstico incorrecto del probando también lleva a rastrear el gen equivocado. El análisis de ligamiento sigue siendo útil para varias enfermedades genéticas. Es fundamental ofrecer el consejo genético a la familia para explicar las complejidades de interpretación de los resultados del análisis.

El análisis directo de la mutación evita los errores de los análisis de ligamiento mediante la detección de la mutación específica del gen. La estrategia concreta utilizada se adapta a la biología del gen que se está analizando. En algunas enfermedades se producen una o varias mutaciones distintas en todas las personas afectadas. Esto es lo que sucede en la drepanocitosis, en la que la misma sustitución individual de una base se produce en todas las personas que tienen la enfermedad. En otras enfermedades puede haber muchas mutaciones posibles que explican el trastorno en distintas personas. La fibrosis quística es un ejemplo de ello: se han encontrado alrededor de mil mutaciones distintas en el gen *CFTR*. El análisis de mutaciones sería difícil, porque ninguna técnica individual detectará todas las mutaciones posibles.

Los análisis directos de mutación se interpretan a la luz de 3 factores: validez analítica, validez clínica y utilidad clínica. La validez analítica

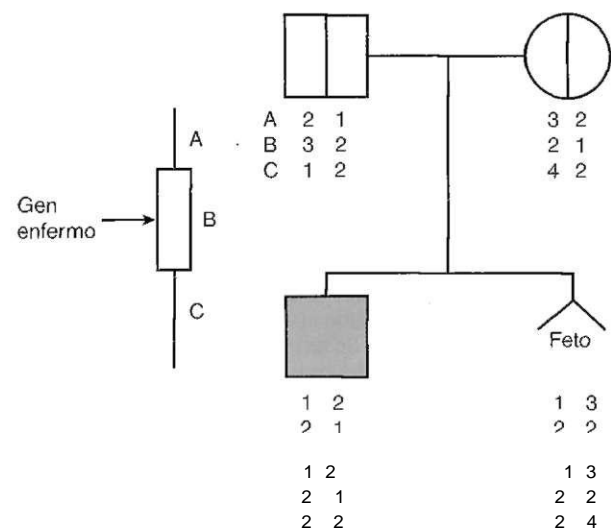


Figura 83-1. Utilización del análisis de ligamiento en el diagnóstico prenatal (Je una enfermedad autosómica recesiva. Ambos progenitores son portadores y tienen un hijo afectado. Los números que aparecen bajo los símbolos indican los alelos en 3 loci polimórficos: A, B y C. El locus B se encuentra en el gen enfermo. El hijo afectado heredó los alelos A, B y C de su padre y los alelos 3, 2 de su madre. El hijo no afectado heredó los alelos A, B y C de su padre y los alelos 2, 1 de su madre. El hijo afectado se reproduce con una mujer no relacionada que tiene alelos 1, 2 en el locus A; 2, 1 en el locus B; y 1, 3 en el locus C. Ellos tienen un hijo afectado que heredó los alelos A, B y C de su padre y los alelos 2, 1 de su madre. El hijo no afectado heredó los alelos A, B y C de su padre y los alelos 1, 3 de su madre. El hijo afectado se reproduce con una mujer no relacionada que tiene alelos 1, 2 en el locus A; 2, 1 en el locus B; y 1, 3 en el locus C. Ellos tienen un hijo afectado que heredó los alelos A, B y C de su padre y los alelos 2, 1 de su madre. El hijo no afectado heredó los alelos A, B y C de su padre y los alelos 1, 3 de su madre.

## Capítulo 83 ■ Integración de la genética en la práctica pediátrica Bruce R. Korf

**PRUEBAS GENÉTICAS.** Las pruebas genéticas consisten en el análisis del material genético para obtener información relacionada con el estado de salud de una persona utilizando el análisis cromosómico (v. cap. 81) o pruebas basadas en el ADN.

**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS.** Las pruebas genéticas diagnósticas ayudan a explicar una serie de signos y/o síntomas de una enfermedad. La lista de trastornos para los que se dispone de pruebas genéticas específicas es

es la precisión de la prueba, ¿detecta la prueba correctamente la presencia o ausencia de la mutación? La mayoría de las pruebas genéticas tienen una validez analítica muy elevada, asumiendo que no se ha producido un error humano, como una mezcla de la muestra. Tales errores son posibles, y a diferencia de la mayoría de las pruebas, es improbable que una prueba genética se repita, puesto que se asume que el resultado no variará a lo largo del tiempo. Por tanto, los errores humanos pueden pasarse por alto durante períodos prolongados.

La **validez clínica** es el grado en el que la prueba predice correctamente la presencia o ausencia de la enfermedad. Pueden producirse resultados de la prueba tanto falsos positivos como falsos negativos. Los **resultados falsos positivos** son más probables en las pruebas predictivas que en las de tipo diagnóstico. Un factor contributivo destacado es la **no penetrancia**; una persona con un genotipo de riesgo puede que no exprese la enfermedad. Otro factor es el hallazgo de una variante genética de significado desconocido. La detección de una variación de la secuencia de bases en una persona afectada no demuestra que sea la causa de su enfermedad. Se emplean varias líneas de evidencia para establecer la patogenicidad. Entre ellas pueden citarse: encontrar la variante sólo en las personas afectadas, inferir que la variante altera la función del producto génico, determinar si el aminoácido alterado por la mutación se conserva en la evolución y si la mutación se segrega con la enfermedad en la familia. En algunos casos, puede no ser posible estar seguro de si la variante es patogénica o incidental.

Los **resultados falsos negativos** reflejan la incapacidad de detectar una mutación en una persona afectada. Esto se produce sobre todo en las enfermedades donde la heterogeneidad genética (heterogeneidad alélica o del locus génico) es la norma. Es difícil detectar todas las mutaciones posibles en el seno de un gen, puesto que las mutaciones pueden variar tanto en localización dentro del gen como en el tipo de mutación. La secuenciación directa pasará por alto las delecciones o reorganizaciones de los genes, y las mutaciones pueden encontrarse en secuencias no codificantes, como intrones o en el promotor; una prueba negativa de ADN no excluye necesariamente un diagnóstico.

La **utilidad clínica** es el grado en el que los resultados de una prueba guían el tratamiento clínico. Para las pruebas genéticas, la utilidad clínica consiste en establecer un diagnóstico que obvie la necesidad de una investigación adicional o que guíe la vigilancia o el tratamiento. Los resultados de las pruebas también pueden utilizarse como base para el consejo genético. Existen algunas enfermedades en las que es posible realizar pruebas genéticas, pero en las que su resultado no añade nada a la valoración clínica. Si el diagnóstico y las implicaciones genéticas ya están claras, puede que no sea necesario continuar las pruebas genéticas.

**PRUEBAS PREDICTIVAS.** Las pruebas genéticas predictivas consisten en la realización de pruebas en una persona que esté en riesgo de desarrollar una enfermedad genética (**presintomática**), por lo general apoyándose en los antecedentes familiares, aunque no manifieste signos ni síntomas. Esto suele realizarse en enfermedades que muestran una penetrancia dependiente de la edad; la probabilidad de manifestar signos y síntomas se incrementa con la edad, como en el cáncer o en la enfermedad de Huntington.

Hay que tener una precaución especial con las pruebas predictivas, porque la presencia de una mutación genética no significa necesariamente que se desarrollará la enfermedad. Muchas de las enfermedades con penetrancia dependiente de la edad presentan una penetrancia incompleta. Una persona que herede una mutación puede que nunca desarrolle signos de la enfermedad. Han surgido preocupaciones porque una prueba de ADN positiva puede provocar la estigmatización de una persona y tal vez no proporcione información que oriente el tratamiento médico. La estigmatización podría causar estrés psicológico, pero también discriminación, consistente en la negación de seguros de salud, de vida o de discapacidad, o bien de un empleo (v. cap. 78). Suele aceptarse que las pruebas genéticas predictivas deberían realizarse en los niños si sus resultados beneficiasen al tratamiento médico del niño. De lo contrario, la prueba debería diferirse hasta que el niño haya crecido hasta ser capaz de comprender los riesgos y beneficios de la prueba y pueda conceder su consentimiento informado. Cada estado y país ofrecen grados variables de protección contra la discriminación basada en las pruebas genéticas; en Estados Unidos, la legislación federal aún no ha pasado por el congreso de dicho país.

**PRUEBAS DE PREDISPOSICIÓN.** Es de esperar que pueda disponerse de pruebas genéticas que predecirán el riesgo de enfermedad; las enfermedades comunes tienen una etiología multifactorial; puede haber distintos genes que contribuyan al riesgo de cualquier enfermedad específica (v. cap. 82). La mayoría de las variantes genéticas en las que se ha encontrado una correlación con el riesgo de una enfermedad común añaden pequeños incrementos de riesgo relativo, que probablemente en la mayoría de los casos sea demasiado pequeño para orientar el tratamiento. Sin embargo, es posible que a medida que se descubran más genes que contribuyen a las enfermedades comunes se pondrán de manifiesto ejemplos de variantes que confieren niveles más significativos de riesgo. También es posible que si se analizan varios genes juntos se obtendrá más información sobre el riesgo de lo que cualquier variante de un gen individual ofrecería. Los fundamentos de las pruebas de predisposición consisten en que los resultados llevarían a estrategias orientadas a la reducción del riesgo. Esto podría incluir la evitación de las exposiciones ambientales que incrementarían el riesgo de enfermedad, la vigilancia médica o, en algunos casos, un tratamiento farmacológico. La utilidad de las pruebas de predisposición deberá valorarse de forma crítica mediante estudios pronósticos a medida que se desarrollen estas pruebas.

**PRUEBAS FARMACOGENÉTICAS.** Los polimorfismos en los genes del metabolismo de fármacos pueden dar lugar a patrones característicos de absorción, metabolismo, excreción o eficacia de fármacos (v. caps. 56 y 82). El conocimiento de los genotipos individuales orientará el tratamiento farmacológico, lo que permitirá personalizar la elección del fármaco y la posología para evitar la toxicidad y ofrecer una respuesta terapéutica.

### 83.1 • CONSEJO GENÉTICO

El consejo genético es un proceso de comunicación en el que se explica la contribución genética a la salud, junto con los riesgos específicos de transmisión de un rasgo, y las opciones para tratar la enfermedad y su herencia (tabla 83-1). Es de esperar que quien ofrece el consejo presente la información de un modo neutro y no directivo, y que ofrezca apoyo a la persona o familia para afrontar las decisiones que deben adoptarse.

El consejo genético ha evolucionado de un modelo de atención que se desarrolló en el contexto del diagnóstico prenatal y la pediatría (v. tabla 83-1). En el diagnóstico prenatal la tarea consiste en valorar el riesgo de que una pareja tenga un niño con una enfermedad genética y aconsejar a la pareja sobre las alternativas para manejar ese riesgo, tales como las opciones reproductivas (inseminación artificial, diagnóstico genético prenatal o preimplantación). En pediatría la tarea consiste en establecer un diagnóstico en un niño, proporcionarle asistencia a lo largo del tiempo y aconsejar a los pacientes sobre el riesgo de recurrencia, así como sobre las opciones para enfrentarse a dicho riesgo.

El papel del consejo genético se ha ampliado, sobre todo con los avances realizados en la comprensión de la genética de las enfermedades de inicio en la edad adulta o comunes. El consejo genético tiene un papel fundamental en la valoración del riesgo de cáncer, sobre todo en el de mama y ovario o de colon, para los que se dispone de pruebas genéticas bien definidas destinadas a valorar el riesgo en una persona concreta.

**COMUNICACIÓN CON LAS FAMILIAS.** El tipo de información que se proporciona a una familia depende de la urgencia de la situación, de la necesidad de tomar decisiones y de la necesidad de recoger información adicional. Existen tres situaciones en las que el consejo genético es especialmente relevante.

La primera es en el **diagnóstico prenatal** de una anomalía congénita o enfermedad genética. La necesidad de obtener la información es urgente, porque la familia a menudo debe decidir si continúa o si interrumpe el embarazo. También deben considerarse los riesgos para la madre. El segundo tipo de situación se produce cuando un niño nace con una anomalía congénita o enfermedad genética potencialmente mortal. Se deben tomar decisiones de inmediato respecto al soporte que debe proporcionarse al niño y sobre si deberían aplicarse ciertos tipos



**TABLA 83-1.** Indicaciones de consejo genético

|   |
|---|
| Edad avanzada de los progenitores   |
| Edad materna > 35 años  |
| Edad paterna > 50 años  |
| Hijo previo con o antecedentes familiares de                              |
| Anomalia congénita  |
| Dismorfia   |
| Retraso mental  |
| Defecto aislado al nacer  |
| Trastorno metabólico  |
| Anomalia cromosómica  |
| Enfermedad monogénica   |
| Enfermedad genética de inicio en la edad adulta (análisis presintomático) |
| Cáncer  |
| Enfermedad de Huntington  |
| Consanguinidad  |
| Exposición a teratógenos (laboral, consumo)                               |
| Abortos recurrentes o infertilidad  |
| Anomalías en la detección selectiva prenatal                              |
| a-fetoproteína materna plasmática   |
| Triple detección selectiva materna o variante de esta prueba              |
| Ecografía fetal   |
| Cariotipo fetal   |
| Detección selectiva de heterocigotos basada en el riesgo étnico           |
| Drepanocitosis  |
| Enfermedades de Tay-Sachs, Canavan o Gaucher                              |
| Talasemias  |
| Seguimiento de análisis genéticos neonatales anómalos                     |

de tratamiento. La tercera situación surge más adelante en la vida cuando 1) se establece un diagnóstico con implicaciones genéticas, 2) una pareja está planeando tener hijos y hay antecedentes familiares de un problema genético, tal como el hecho de que un miembro de la pareja porte una translocación o un gen anómalo de una enfermedad autosómica recesiva o ligada al X, 3) un adolescente o adulto joven tiene antecedentes familiares de una enfermedad genética de inicio en la edad adulta (enfermedad de Huntington, cáncer de mama), 4) existen características poco habituales y falta o no es posible un diagnóstico y 5) se sospecha una exposición a una sustancia tóxica o teratógena. Suele ser necesario tener varias entrevistas con la familia englobada en esta tercera categoría. La urgencia no es un problema tan preocupante como asegurarse de que tendrán toda la información y las opciones de las que se disponga.

**CONSEJO GENÉTICO.** Proporcionar la información precisa a las familias requiere 1) recapitular una historia familiar cuidadosa y elaborar un árbol genealógico que recoja los familiares del paciente (incluidos los abortos, mortinatos y personas fallecidas) con su sexo, edad y estado de salud, hasta los parientes de tercer grado incluidos, 2) obtener información de las historias clínicas sobre la persona afectada (en algunos casos también sobre otros familiares), 3) documentar los antecedentes prenatales, del embarazo y del parto, 4) revisar la última información médica, de laboratorio y genética disponible respecto a la enfermedad, 5) realizar una exploración física cuidadosa de la persona afectada (fotografías, determinaciones) y de las personas aparentemente no afectadas de la familia, 6) establecer o confirmar el diagnóstico mediante las pruebas diagnósticas disponibles, 7) ofrecer a la familia información sobre grupos de ayuda y 8) proporcionar nueva información a la familia a medida que se disponga de ella (es necesario establecer un mecanismo de actualización).

Las sesiones de consejo genético deben englobar la siguiente información:

**La enfermedad o enfermedades específicas.** Si se establece y se confirma un diagnóstico específico, debería discutirse con la familia y ofrecerle información por escrito. Sin embargo, el diagnóstico a menudo corresponde a un espectro (tiro de muchos tipos de artrogriposis) o es

clínico en lugar de basado en pruebas de laboratorio. En estas situaciones la familia debe comprender los límites de los conocimientos actuales y que investigaciones adicionales probablemente ofrecerán una información mejor en el futuro.

**Conocimiento del diagnóstico de la enfermedad concreta.** Aunque no siempre es posible establecer un diagnóstico exacto, lograr la mayor precisión posible es esencial. Las estimaciones del riesgo de recurrencia para varios familiares dependen de un diagnóstico preciso. Cuando no puede establecerse éste (como sucede con muchos casos de anomalías congénitas múltiples), deberían discutirse los diversos diagnósticos diferenciales con la familia y ofrecer una información empírica. Si se dispone de pruebas diagnósticas específicas deberían comentarse.

**Historia natural de la enfermedad.** Es fundamental comentar la historia natural de la enfermedad genética concreta en la familia. Las personas afectadas y sus familias tendrán preguntas sobre el pronóstico y el posible tratamiento que pueden responderse sólo si se conoce la historia natural. Si existen otros posibles diagnósticos diferenciales, también debe discutirse su historia natural. Si la enfermedad se asocia a un espectro de pronósticos clínicos o complicaciones, se deben comentar el peor y el mejor de todas las posibilidades, así como el tratamiento y la derivación al especialista apropiado.

**Aspectos genéticos de la enfermedad y riesgo de recurrencia.** Esta información es relevante para la familia, porque todos los miembros de la misma deben conocer sus opciones reproductivas. La genética del trastorno puede explicarse con ayudas visuales (imágenes de cromosomas). Se debe proporcionar una estimación precisa de los riesgos de incidencia y recurrencia para distintos miembros de la familia, incluidas las personas no afectadas. Si no puede establecerse un diagnóstico definitivo, es necesario utilizar riesgos de recurrencia empíricos. El consejo genético debería ofrecer a las personas la información necesaria para comprender las distintas opciones y dejar a los pacientes que tomen sus propias decisiones informadas sobre el embarazo, la adopción, la inseminación artificial, el diagnóstico prenatal, la detección selectiva, la detección de portadores y la interrupción del embarazo. Puede ser necesario realizar más de una sesión de consejo genético.

**Diagnóstico prenatal y prevención.** Se dispone de muchos métodos distintos de diagnóstico prenatal, que dependen del trastorno genético específico (v. cap. 96). El uso de la ecografía permite el diagnóstico prenatal de anomalías anatómicas tales como las cardiopatías congénitas. La amniocentesis y la toma de muestras de vellosidades coriónicas se utilizan para obtener tejido fetal destinado al análisis de anomalías cromosómicas, trastornos bioquímicos y estudios de ADN. El muestreo de la sangre o el plasma materno se emplea para algunos tipos de detección selectiva. Se pueden recuperar células fetales del cordón umbilical o de la sangre materna para su análisis, aunque las madres pueden albergar células de todos los embarazos previos.

**Tratamientos y derivación.** Varias enfermedades genéticas requieren una atención especializada. Las pacientes con síndrome de Turner suelen necesitar una evaluación por parte de un endocrinólogo. La prevención de las complicaciones conocidas es una prioridad. El ajuste psicológico de la familia requiere una intervención específica.

**Grupos de ayuda.** Se han constituido numerosos grupos de autoapoyo para proporcionar información y para sufragar la investigación sobre enfermedades genéticas y no genéticas específicas. Una parte significativa del consejo genético consiste en informar sobre estos grupos a los pacientes y en sugerir una persona de contacto para las familias. Muchos grupos han establecido páginas de Internet con información muy útil.

**Seguimiento.** Se debería alentar a las familias para continuar haciendo preguntas y para mantenerse informados con los nuevos datos sobre la enfermedad específica. Los nuevos descubrimientos suelen influir en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades genéticas específicas. Los grupos de autoapoyo son una fuente adecuada de nueva información.

**Consejo no directivo.** El consejo genético suele ser no directivo; las opciones sobre la reproducción se dejan a criterio de las familias para que decidan lo que es adecuado para ellas. El papel del consejero (médico, asesor genético, enfermera, genetista médico) consiste en informar en términos comprensibles y subrayar el abanico de las opciones disponibles.

### 832 • TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS

Las enfermedades genéticas suelen ser de tipo crónico; pocas son susceptibles de tratamientos curativos. Sin embargo, se dispone de muchas opciones terapéuticas. Todas las personas/familias deberían recibir informaciones sobre la enfermedad, consejo genético, orientación anticipativa y un seguimiento médico adecuado. Se dispone de tratamiento quirúrgico para muchas enfermedades que se asocian a anomalías congénitas o a predisposición a tumores. Entre los recursos disponibles con información para los pacientes pueden citarse las siguientes instituciones estadounidenses: National Organization of Rare Disorders ([www.rarediseases.org](http://www.rarediseases.org)), Genetie Alliance ([www.geneticalliance.org](http://www.geneticalliance.org)), National Library of Medicine ([www.nlm.nih.gov/medlineplus/genetic-disorders.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/genetic-disorders.htm)) y un gran número de páginas de Internet sobre enfermedades específicas. Los tratamientos médicos concretos para las enfermedades genéticas pueden clasificarse en los tipos fisiológico, farmacológico y sustitutivo.

**TRATAMIENTOS FISIOLÓGICOS.** Los tratamientos fisiológicos intentan mejorar el fenotipo de una enfermedad genética mediante la modificación de la fisiología de la persona afectada. El propio defecto subyacente no se altera por el tratamiento. Los tratamientos fisiológicos se emplean en los **errores innatos del metabolismo**. Consisten, entre otros, en las modificaciones de la dieta (p. ej., evitación de la fenilalanina en las personas con fenilketonuria), suplementación con coenzimas para algunos pacientes con acidemia metilmalónica, aporte de sustratos para excretar amoníaco en los pacientes con trastornos del ciclo de la urea, tratamiento con bisfosfonatos para los que tienen osteogénesis imperfecta con el fin de reducir las fracturas óseas y evitar el consumo de cigarrillos en las personas con déficit de **ai**-antitripsina. Los tratamientos fisiológicos pueden ser muy eficaces, pero suele ser necesario mantenerlos de por vida, puesto que no afectan al trastorno genético subyacente. Muchos de estos tratamientos son más eficaces cuando se inician a una edad temprana, antes de que se haya producido un daño irreversible, lo que constituye el fundamento de la detección selectiva neonatal para los errores innatos del metabolismo.

**TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS.** Muchos tratamientos fisiológicos emplean fármacos (p. ej., para eliminar el amoníaco en los pacientes con trastornos del ciclo de la urea). Los tratamientos farmacológicos apuntan directamente a una vía celular defectuosa que está alterada por un producto génico anómalo o ausente. Existen relativamente pocos tratamientos de este tipo. Un ejemplo es el desarrollo del imatinib para tratar la leucemia mieloide crónica (LMC). La LCM suele asociarse a una translocación cromosómica 9;22 (el cromosoma Filadelfia), que crea una proteína de fusión de BCR y el oncogén *Abl*. El imatinib es una molécula pequeña que bloquea la unión del ATP a la proteína de fusión; es muy eficaz en el tratamiento de la LMC y de otras neoplasias malignas.

**TRATAMIENTOS SUSTITUTIVOS.** Los tratamientos sustitutivos consisten en la reposición de un metabolito enzima, órgano o incluso un gen específico ausente. La **reposición enzimática** es un componente del tratamiento de la fibrosis quística para controlar la malabsorción intestinal.

Las enzimas pancreáticas se administran fácilmente por vía oral, puesto que deben llegar al tubo digestivo. Las estrategias de reposición enzimática son eficaces para algunas enfermedades por depósito lisosómico. Las enzimas se dirigen al lisosoma mediante la modificación con manosa-6-fosfato, que se une a un receptor específico. Este receptor también está presente en la superficie celular, de modo que las enzimas lisosómicas con residuos manosa-6-fosfato expuestos pueden infundirse en la sangre, de donde pasan a las células y se transportan a los lisosomas. Se dispone de tratamientos sustitutivos enzimáticos para las enfermedades de Gaucher y de Fabry, algunas mucopolisacaridosis y la enfermedad de Pompe.

El **trasplante de órganos** es una estrategia potencialmente eficaz para sustituir un gen defectivo. Además de realizar el trasplante para sustituir los tejidos dañados, el trasplante hepático o de médula ósea también se emplea en varias enfermedades, sobre todo en errores innatos del metabolismo, y trastornos hematológicos o inmunitarios. Un trasplante con éxito es esencialmente curativo, aunque puede conllevar riesgos y efectos secundarios significativos (v. cap. 134).

La reposición de un gen defectivo (terapia génica) puede ofrecer un método menos invasivo para curar una enfermedad genética (v. cap. 82).

- Alliance of Genetic Support Groups: *Directory of National Genetic Voluntary Organizations*, 35 Wisconsin Circle, Suite 440, Chevy Chase, MD 20815-7015.
- Bartels DM, LeRoy BS, McCarthy P, et al: Nondirectiveness in genetic counseling: A survey of practitioners. *Am J Med Genet* 1997;72:172-179.
- Bowles-Biesecker B, Marteau TM: The future of genetic counseling: An international perspective. *Nat Genet* 1999;22:133-137.
- Burke W: Genetic testing. *N Engl J Med* 2002;347:1867-1876.
- Farrell MH, Certain LK, Farrell PM: Genetic counseling and risk communication services of newborn screening programs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:120-126.
- Fryer AE: Clinical genetic services: Activity, outcome, effectiveness and quality. Summary of a report of the Clinical Genetics Committee of the Royal College of Physicians. *J Roy Coll Physicians Lond* 1997;31:624-627.
- Geneclinics: [geneclinics@geneclinics.org](mailto:geneclinics@geneclinics.org).
- Hayflick SJ, Eiff MP, Carpenter F, et al: Primary care physicians' utilization and perceptions of genetics services. *Genet Med* 1998;1:13-21.
- Holtzman NA, Watson MS: Promoting safe and effective genetic testing in the United States: Final report of the task force on genetic testing, Bethesda, MD, Human Genome Research Institute, 1997.
- Hubbard R, Lewontin RC: Pitfalls of genetic testing. *N Engl J Med* 1996;334:1192-1194.
- Preimplantation genetic diagnosis—For or against humanity? *Lancet* 2004; 364:1729-1730.
- Press N, Browner CH: Characteristics of women who refuse an offer of prenatal diagnosis: Data from the California maternal serum alpha fetoprotein blood test experience. *Am J Med Genet* 1998;78:433-445.
- Sermon K, Van Steirteghem A, Liebaers I: Preimplantation genetic diagnosis. *Lancet* 2004;363:1633-1640.
- Verlinsky Y, Rechitsky S, Sharapova T, et al: Preimplantation HLA testing. *JAMA* 2004;291:2079-2085.
- Verlinsky Y, Rechitsky S, Vedinsky O, et al: Preimplantation diagnosis for sonic hedgehog mutation causing familial holoprosencephaly. *N Engl J Med* 2003;348:1449-1454.

# Parte X ■ Enfermedades metabólicas

## Capítulo 84 ■ Introducción a los errores congénitos del metabolismo sanguíneo

Iraj Rezvani

Muchas enfermedades de la infancia están causadas por mutaciones en los genes que codifican proteínas específicas. Estas mutaciones pueden traducirse en alteraciones de la estructura primaria de la proteína o de la cantidad de proteína sintetizada. La capacidad funcional de la proteína, tanto si es una enzima, un receptor, un medio de transporte, una membrana o un elemento estructural, se encuentra afectada de una forma relativa o grave. Estos trastornos bioquímicos hereditarios se denominan en general errores congénitos del metabolismo.

La mayoría de las mutaciones no tienen consecuencias clínicas y representan diferencias polimorfas que sirven para diferenciar a las personas (*polimorfismo genético*). Algunas de ellas ocasionan estados mórbidos que oscilan desde leves a mortales. Los errores congénitos del metabolismo graves suelen presentarse en el período neonatal o poco tiempo después.

En un gran número de trastornos metabólicos es posible, tanto tecnológica como económicamente, realizar pruebas para detectar su presencia durante los primeros días de vida, antes de que cualquier manifestación clínica de la enfermedad se torne evidente (tablas 84-1 y 84-2). La instauración de un tratamiento precoz previene a menudo los efectos perjudiciales de estas enfermedades, especialmente los que afectan al sistema nervioso central. Las pruebas de detección selectiva masivas también identifican formas leves de errores congénitos del metabolismo, algunos de los cuales puede que nunca produzcan manifestaciones clínicas a lo largo de la vida del paciente. Las implicaciones psicosociales potenciales de dichos hallazgos pueden ser devastadoras y deben ser tenidas en consideración. En la actualidad, es posible realizar el diagnóstico intrauterino de la mayoría de las enfermedades genéticas, que se emplea de forma sistemática para detectar los fetos afectados en la población de riesgo (v. cap. 96).

Los niños con errores congénitos del metabolismo presentan uno o varios signos o síntomas de un amplio espectro, entre los que figuran: acidosis metabólica, vómitos persistentes, retraso del crecimiento, retraso del desarrollo, hipoglucemia, concentraciones sanguíneas o urinarias elevadas de un determinado metabolito (aminoácido, ácido orgánico o amoníaco), un olor característico (tabla 84-3) o anomalías físicas, tales como hepatomegalia. El diagnóstico se facilita al tener en cuenta los trastornos que aparecen en el período neonatal independientemente de las enfermedades que surgen en momentos posteriores de la vida.

**PERÍODO NEONATAL.** Los errores congénitos del metabolismo que causan *manifestaciones clínicas* en el período neonatal suelen ser graves y suelen determinar el fallecimiento del paciente si no se instaura el tratamiento adecuado de forma precoz. Los hallazgos clínicos suelen ser inespecíficos y similares a los observados en los lactantes con septicemia. Los errores congénitos del metabolismo deben tenerse en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial en los lactantes con estados graves y, cuando el índice de sospecha es elevado, se deben efectuar estudios especiales (fig. 84-1).

Generalmente, los lactantes con alteraciones metabólicas son normales en el momento del nacimiento; sin embargo, signos y síntomas tales como letargo, dificultad de alimentación, convulsiones y vómitos se observan ya a las pocas horas de nacer. El antecedente de deterioro clínico en un neonato previamente normal debe indicar la presencia de un error congénito del metabolismo. En ocasiones, los vómitos son tan intensos

como para señalar el diagnóstico de una estenosis pilórica, que habitualmente no está presente, aunque puede surgir de forma simultánea en estos lactantes. En los lactantes con hipoglucemia (v. caps. 92 y 107) o hipocalcemia (v. caps. 48 y 572) se observa también la existencia de letargo, dificultad de alimentación, convulsiones y coma. La determinación de las concentraciones sanguíneas de glucosa o calcio confirma generalmente el diagnóstico de estas alteraciones. Dado que la mayoría de los errores congénitos del metabolismo se heredan con un carácter autosómico recesivo, los antecedentes de consanguinidad o muerte en el período neonatal deben aumentar el grado de sospecha de estos trastornos. Algunas de estas alteraciones tienen una incidencia elevada en determinados grupos de población. La tirosinemia de tipo 1 es más frecuente entre los canadienses de origen francés de Quebec que en la población general. Por consiguiente, el conocimiento de este antecedente étnico del paciente ayuda para establecer el diagnóstico. Generalmente, la *exploración física* revela hallazgos inespecíficos, relacionándose la mayoría de los signos con el sistema nervioso central. La hepatomegalia es un dato frecuente en una serie de errores congénitos del metabolismo. En ocasiones, un olor peculiar ofrece una inestimable ayuda para realizar el diagnóstico (v. tabla 84-3). El médico que trata a un lactante enfermo debe oler al paciente y sus excreciones; por ejemplo, los pacientes con enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce desprenden un olor inconfundible a jarabe de arce en su orina y cuerpo.

El diagnóstico suele precisar diversos *estudios analíticos* específicos. Generalmente, las determinaciones de las concentraciones séricas de amoníaco, bicarbonato y pH son útiles inicialmente para diferenciar las principales causas de trastornos metabólicos (v. fig. 84-1). La elevación del amoníaco en sangre suele estar causada por errores de las enzimas del ciclo de la urea. Los lactantes con concentraciones sanguíneas elevadas de amoníaco por defectos en el ciclo de la urea tienen, a menudo, valores séricos de pH y bicarbonato normales; si no se determina la concentración de amoníaco en sangre pueden continuar sin ser diagnosticados y sucumbir a su enfermedad. La elevación de la cifra sérica de amoníaco se ha observado también en algunos lactantes con determinadas acidemias orgánicas. Estos lactantes presentan un cuadro de acidosis muy grave debido a la acumulación de ácidos orgánicos en los líquidos corporales.

Cuando los valores sanguíneos de amoníaco, pH y bicarbonato son normales, se debe tener en cuenta la presencia de otras aminoacidopatías (como hiperglicinemia) o galactosemia; los lactantes con galactosemia presentan también hipoglucemia, cataratas, hepatomegalia, ascitis e ictericia.

La mayoría de los errores congénitos del metabolismo en el período neonatal son mortales si no se inicia inmediatamente el *tratamiento* específico. El diagnóstico concreto, incluso en los casos en los que la muerte parece inevitable, es de gran importancia para el consejo genético de la familia (v. cap. 83). Se deben realizar todos los esfuerzos posibles para determinar el diagnóstico mientras el lactante permanece con vida; la exploración posmortem no siempre es de utilidad. El diagnóstico específico puede establecerse por la medición de los metabolitos anormales en los fluidos corporales, por el análisis de la actividad de la enzima específica o por la identificación del gen mutado.

**NIÑOS TRAS EL PERÍODO NEONATAL.** La mayoría de los errores congénitos del metabolismo que causan síntomas en los primeros días de vida presentan variantes más leves con un inicio más insidioso. En ocasiones, estas formas no se diagnostican durante el período neonatal y el diagnóstico se retrasa durante meses o incluso años. Las manifestaciones clínicas iniciales en estos niños suelen ser inespecíficas y se pueden atribuir a lesiones perinatales no identificadas.

Las manifestaciones clínicas, tales como retraso mental, déficit motor, síntomas regresivos, convulsiones, miopatía, vómitos recurrentes y miocardiopatía, son los hallazgos más comunes en los niños más mayores. Puede existir un patrón episódico o intermitente, con episodios de

**TABLA 84-1. Enfermedades recomendadas por el ACMG para ser incluidas en la pruebas de detección selectiva en el recién nacido\*****ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS**

Acidemia isovalérica  
 Aciduria glutárica tipo I  
 Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica  
 Déficit múltiple de carboxilasas  
 Acidemia metilmalónica, por deficiencia de mutasa  
 Deficiencia de 3-Metilcrotonil-CoA carboxilasa  
 Acidemia metilmalónica, formas Cbl A y Cbl B  
 Acidemia propiónica  
 Deficiencia de beta-cetotilasa

**ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS**

Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media  
 Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena muy larga  
 Déficit de L-3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena larga  
 Deficiencia de la proteína trifuncional  
 Defecto en la captación de carnitina

**ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS**

Fenilcetonuria  
 Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce  
 Homocistinuria  
 Citrulinemia  
 Acidemia argininosuccínica  
 Tirosinemia tipo I  
**HEMOGLOBINOPATÍAS**  
 Drepanocitosis  
 Hemoglobina S-/J-talasemia  
 Enfermedad por hemoglobina SC

**OTRAS ENFERMEDADES**

Hipotiroidismo congénito  
 Déficit de biotinidasa  
 Hiperplasia suprarrenal congénita  
 Galactosemia  
 Déficit auditivo  
 Fibrosis quística

\*El grupo de trabajo del ACMG (Sociedad Americana de Genética Médica) también recomendaba declarar 25 enfermedades adicionales («objetivos secundarios») que pueden detectarse a través de la pruebas de detección selectiva, pero que no reúnen los criterios de las enfermedades primarias. En el momento actual, existen variaciones interestatales en las pruebas de detección selectiva realizadas en los recién nacidos. En la dirección <http://genes1-us.uthscsa.edu>, existe un listado de las enfermedades de las que se realizan pruebas para la detección selectiva en cada estado.

Cbl A, Cobalamina A; Cbl B, cobalamina B; CoA, coenzima A.

De: Natzwicz M: Newborn screening—Setting evidence-based policy for protection. *NEnglJMed* 2005;353:867-870. Copyright © 2005 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.

**TABLA 84-2. Enfermedades secundarias («declaración únicamente») recomendadas por el ACMG****ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS ORGÁNICOS**

Acidemia metilmalónica, tipos Cbl C y Cbl D  
 Aciduria 2-metil 3-hidroxi butírica  
 Déficit de isobutil-CoA deshidrogenasa  
 Déficit de 2-metilbutiril-CoA deshidrogenasa  
 Aciduria 3-metilglutacónica  
 Acidemia malónica

**ENFERMEDADES DE LA OXIDACIÓN DE LOS ÁCIDOS GRASOS**

Déficit de L-3-hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena media/corta  
 Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de ácidos grasos de cadena corta  
 Déficit de cetoacil-CoA tioasa de ácidos grasos de cadena media  
 Acidemia glutárica tipo 2  
 Déficit de carnitina palmitoiltransferasa I  
 Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II  
 Déficit de carnitina acilcarnitina translocasa  
 Déficit de dienoil-CoA reductasa

**ENFERMEDADES DEL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS**

Hiperfenilalaninemia, benigna (no FCU)  
 Tirosinemia Tipo 2  
 Tirosinemia Tipo 3  
 Defectos en la biosíntesis del cofactor bipterina  
 Defectos en la regeneración del cofactor bipterina  
 Argininemia  
 Hipermetioninemia  
 Citrulinemia Tipo 2

**HEMOGLOBINOPATÍAS**

Variantes de hemoglobina (incluida la hemoglobina E)

**OTRAS ENFERMEDADES**

Déficit de galactosa epimerasa  
 Déficit de galactocinasa

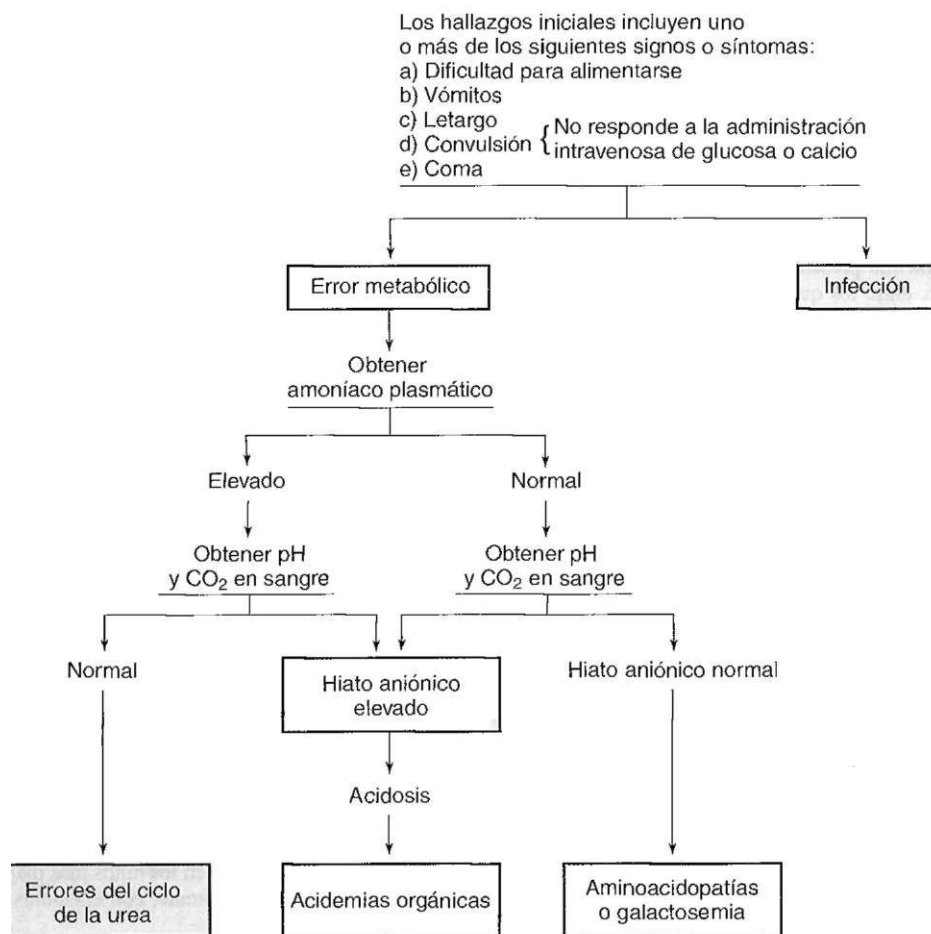


Figura 84-1. Abordaje clínico de un recién nacido sospecho de padecer un trastorno metabólico. Este esquema es una guía para aclarar algunos de los trastornos metabólicos neonatales. Aunque existen algunas excepciones, resulta apropiada para la mayoría de los casos.



**TABLA 84-3. Errores congénitos del metabolismo de los aminoácidos asociados a un olor anormal**

| ERROR CONGENITO DEL METABOLISMO                  | OLOR DE LA ORINA                |
|--|---------------------------------|
| Acidemia glutárica (tipo II)                     | Pies sudorosos, acre            |
| Hawkinsinuria                                    | Piscina                         |
| Acidemia isovalérica                             | Pies sudorosos, acre            |
| Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce | Jarabe de arce                  |
| Hipermethioninemia                               | Col hervida                     |
| Déficit múltiple de carboxilasas                 | Orina de gato                   |
| Enfermedad de la orina con olor a lúpulo         | Similar al lúpulo               |
| Fenilcetonuria                                   | Moho o ratones                  |
| Trimetilaminuria                                 | Pescado crudo                   |
| Tirosinemia                                      | Col hervida, mantequilla rancia |

manifestaciones clínicas agudas separados por otros en los que parece que no existe enfermedad alguna. Generalmente, los episodios son desencadenados por el estrés o una lesión catabólica inespecífica, tal como una infección. El niño puede morir durante uno de estos episodios agudos. En cualquier niño con una o varias de las siguientes manifestaciones clínicas se debe considerar la presencia de errores congénitos del metabolismo: retraso mental sin causa aparente, retraso o regresión en el desarrollo, déficit motores o convulsiones, olor inusual, especialmente durante una enfermedad aguda, episodios intermitentes de vómitos sin causa aparente, acidosis, deterioro mental o coma, hepatomegalia, litiasis renal o debilidad muscular o miocardiopatía.

Gl'orse SD, Dezaleux C: Newborn screening for inherited metabolic disease. *Lancet* 2007;369:5-6.

Marsden D, Larson C, Levy LIL: Newborn Screening for metabolic disorders. *J Pediatr* 2006; 148:577-584.

McBryde KD, Kershaw DB, Bunchman TE, et al: Renal replacement therapy in the treatment of confirmed or suspected in born errors of metabolism. *J Pediatr* 2006;148:770-778.

Waisbren SE: Newborn Screening for metabolic disorders. *JAMA* 2006;296:99.3-994.

## Capítulo 85 ■ Trastornos del metabolismo de los aminoácidos

### Capítulo 85 Trastornos del metabolismo de los aminoácidos

#### 85.1 • FENILALANINA • Iraj Rezvani

La fenilalanina es un aminoácido esencial. La fenilalanina de la dieta que no se utiliza para la síntesis de proteínas se degrada normalmente mediante la vía metabólica de la tirosina (fig. 85-1). El déficit de la enzima fenilalanina hidroxilasa o de su cofactor tetrahidrobiopterina causa una acumulación de fenilalanina en los líquidos corporales y el sistema nervioso central (SNC). La gravedad de la hiperfenilalaninemia depende del grado de déficit de la enzima y puede oscilar desde concentraciones plasmáticas muy elevadas ( $>20$  mg/dl o  $>1.200$  pmol/l, fenilcetonuria clásica [FCU]) hasta otras ligeramente elevadas (2-6 mg/dl o 120-360 pmol/l). En los lactantes afectados con cifras plasmáticas  $>20$  mg/dl, el exceso de fenilalanina se metaboliza y origina fenilcetonas (fenilpiruvato y fenilacetato; v. fig. 85-1), que se excretan por la orina y dan origen al término *fenilcetonuria* (FCU). Estos metabolitos no desempeñan ningún papel en la patogenia de la lesión del SNC en pacientes con FCU y su presencia en los líquidos corporales sólo pone de manifiesto la gravedad de la enfermedad. El cerebro es el principal órgano afectado por la hiperfenilalaninemia. La lesión del SNC en los pacientes afectados se debe a la elevada concentración de fenilalanina en el tejido cerebral, que interfiere en el transporte cerebral de otros aminoácidos neutros (tirosina, triptófano). Existen algunos casos de adultos con FCU clásica e inteligencia normal

que nunca han sido tratados con dieta con restricción de fenilalanina. Mediante técnicas de espectroscopia por resonancia magnética (ERM) y resonancia magnética (RM), se observó que el contenido de fenilalanina en el cerebro de estos pacientes era muy similar al de los sujetos normales.

**FENILCETONURIA CLÁSICA (FCU).** Cuando la hiperfenilalaninemia grave (concentraciones plasmáticas de fenilalanina  $>20$  mg/dl) no se trata, se traduce invariablemente en la aparición de signos y síntomas de la FCU clásica, excepto en contadas ocasiones imprevisibles.

**Manifestaciones clínicas.** El lactante afectado es normal en el momento del nacimiento. El retraso mental surge gradualmente y puede no ser evidente durante los primeros meses de vida. Generalmente, es grave y la mayoría de los pacientes requieren atención institucional si su enfermedad sigue sin recibir tratamiento. En ocasiones, la presencia de vómitos graves que conducen al diagnóstico erróneo de estenosis pilórica es un síntoma inicial. Los niños más mayores que no han sido tratados se vuelven hiperactivos y presentan movimientos sin propósito alguno, balanceo rítmico y atetosis.

En la exploración física, estos lactantes presentan una complexión más ligera que los hermanos sanos. Algunos manifiestan un exantema seborreico o eccematoso que suele ser leve y desaparece al crecer el niño. Estos niños tienen un olor desagradable a ácido fenilacético que se ha descrito como a «ratones o moho». En la exploración neurológica no se encuentran hallazgos específicos. La mayoría de los lactantes son hipertónicos, con unos reflejos tendinosos profundos hiperactivos. Aproximadamente el 25% tiene crisis convulsivas y más del 50% presenta alteraciones en el electroencefalograma. Otros hallazgos frecuentes en los niños no tratados son: microcefalia, maxilares prominentes con espaciamento de los dientes, hipoplasia del esmalte y retraso del crecimiento. Las manifestaciones clínicas de la FCU clásica se observan en muy pocas ocasiones en los países que cuentan con programas de cribado neonatal de FCU.

**FORMAS MÁS LEVES DE HIPERFENILALANINEMIA, HIPERFENILALANINEMIAS SIN FCU.** En algunos programas de cribado de FCU se han identificado lactantes en los que la concentración plasmática inicial de fenilalanina es superior a la normal (2 mg/dl, 120 pmol/l) pero  $<20$  mg/dl (1.200 pmol/l). Estos lactantes no excretan fenilcetonas. Clínicamente, estos lactantes permanecen asintomáticos, pero se puede producir una lesión cerebral progresiva conforme van creciendo. Estos pacientes tienen deficiencias de fenilalanina hidroxilasa o de su cofactor tetrahidrobiopterina (BLE) más leves que las que presentan los lactantes con FCU clásica. Se han realizado diferentes intentos para clasificar a estos pacientes en distintos subgrupos dependiendo del grado de hiperfenilalaninemia, aunque este sistema tiene pocas ventajas clínicas o terapéuticas. Al igual que en la FCU clásica, el déficit de BH<sub>4</sub> se debe investigar en todos los lactantes con formas leves de hiperfenilalaninemia (v. más adelante).

**Diagnóstico.** Debido a la aparición gradual de las manifestaciones clínicas de la hiperfenilalaninemia, el diagnóstico precoz sólo se puede realizar mediante un programa de cribado aplicado a todos los recién nacidos (v. más adelante). En los lactantes con resultado positivo, el diagnóstico se debe confirmar mediante la determinación cuantitativa de fenilalanina en plasma. La identificación y la determinación de fenilcetonas en orina no tienen cabida en ningún programa de cribado. Sin embargo, en países y lugares en que no se desarrollan estos programas, la identificación de fenilcetonas en la orina mediante el uso de cloruro férrico es un método sencillo para diagnosticar a los lactantes con alteraciones neurológicas y del desarrollo. Una vez que el diagnóstico de hiperfenilalaninemia se ha establecido, se debe descartar el déficit del cofactor (BH<sub>4</sub>) en todos los lactantes afectados mediante la realización de los estudios adecuados (v. más adelante).

**Cribado neonatal de la hiperfenilalaninemia.** En EE.UU. y otros países, se han desarrollado métodos eficaces y relativamente baratos para efectuar programas masivos de cribado de hiperfenilalaninemia en los recién nacidos. El análisis de inhibición bacteriana de Guthrie, que fue el 1.º método utilizado para este fin, ha sido reemplazado por métodos cuantitativos más precisos (fluorométricos y espectrometría de masas en tándem). Todos estos métodos requieren unas pocas gotas de sangre, que se colocan en un papel de filtro y se envían a un laboratorio central para su análisis. La fenilalanina sanguínea en los lactantes afe-

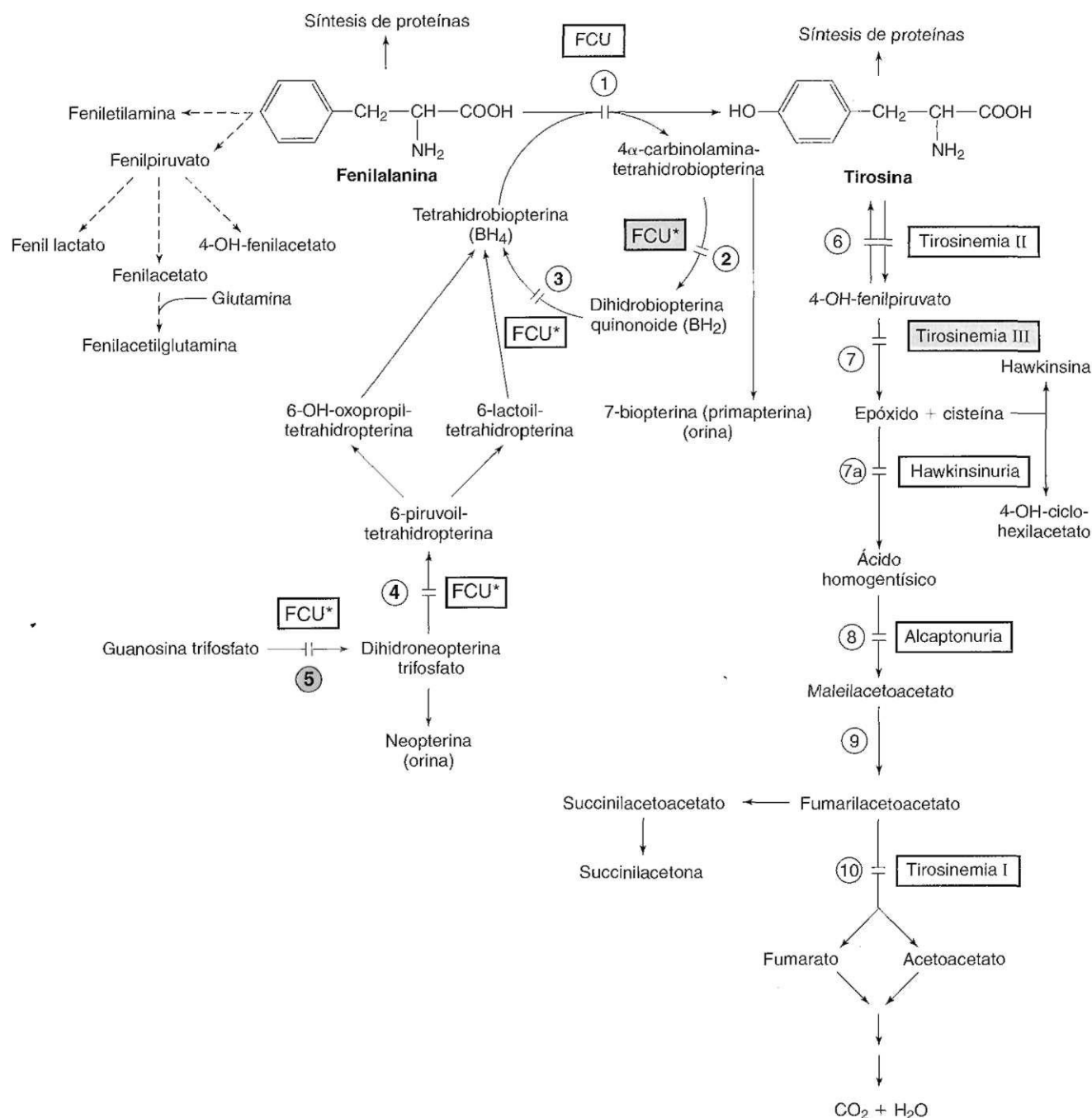


Figura 85-1. Vías metabólicas de fenilalanina y tirosina. Los errores congénitos se representan mediante dos líneas paralelas que cruzan la *flecha* de la reacción. Las vías metabólicas de la síntesis del cofactor BFL se representan en color *violeta*. FCU\* se refiere a los errores del metabolismo de BFL que afectan a fenilalanina, tirosina y triptófano hidroxilasa. (v. figs. 85-2 y 85-5). Enzimas: (1) fenilalanina hidroxilasa, (2) carbinolamina deshidratasa, (3) dibidrobiopteridina reductasa, (4) 6-piruviltetrabidropterina sintetasa, (5) guanosina trifosfato (GTP) ciclodrolasa, (6) tirosina aminotransferasa, (7a) reordenación intramolecular, {7 + 7a} 4-bidroxifenilpiruvato dioxigenasa, (8) dioxigenasa del ácido homogentísico, (9) maleilacetacetato isomerasa, (10) fumarilacetacetato hidroxilasa.

tados por FCU puede alcanzar concentraciones diagnósticas ya al cabo de 4 horas después de nacer, incluso en ausencia de ingestión de proteínas. No obstante, se recomienda que la sangre para la prueba de detección se obtenga durante las primeras 24-48 horas de vida tras el consumo de proteínas para reducir la posibilidad de falsos negativos, especialmente en las formas más leves.

**Tratamiento.** El objetivo del tratamiento consiste en reducir la fenilalanina en el organismo. Existen en el mercado formulaciones con un contenido bajo o nulo de este aminoácido. La dieta se debe empezar tan pronto como se haya realizado el diagnóstico. Generalmente, se acepta que los lactantes con concentraciones plasmáticas de fenilalanina persistentes  $>6$  mg/dl (360 pmol/l) deben ser tratados con dieta con restric-

ción de fenilalanina igual que los que presentan FCU clásica. Actualmente, no se recomienda restricción dietética alguna en los lactantes cuyas cifras de fenilalanina oscilan entre 2 y 6 mg/dl. Las concentraciones plasmáticas de fenilalanina en los pacientes tratados se deben mantener lo más cercanas posible a los valores normales. Dado que la fenilalanina no es sintetizada por el organismo, el «tratamiento excesivo» puede originar un déficit de fenilalanina que se manifiesta con letargo, retraso del desarrollo, anorexia, anemia, exantema, diarrea y muerte; además, la tirosina puede llegar a ser un aminoácido esencial en esta alteración y se debe asegurar su aporte adecuado. Existe controversia con respecto al grado «permisible» de hiperfenilalaninemia residual en los pacientes tratados. En general, se cree que las concentraciones plasmáticas de fe-

nilalanina se deben mantener entre 2 y 6 mg/dl (120-360  $\mu$ mol/l) al menos durante los 12 primeros años de vida. La duración del tratamiento dietético también es motivo de controversia. La suspensión del tratamiento, incluso en la edad adulta, puede causar un deterioro del cociente intelectual y de la función cognoscitiva. Actualmente se recomienda que todos los pacientes sigan con la dieta con restricción de fenilalanina durante toda su vida.

La administración oral del **eofactor tetrahidrobiopterina (BPF)** a los pacientes con formas más leves de hiperfenilalaninemia por déficit de fenilalanina hidroxilasa puede reducir la concentración plasmática de fenilalanina sin la necesidad de seguir una dieta baja en fenilalanina. La reducción importante en la concentración plasmática de fenilalanina (>30%) también se ha observado en algunos pacientes con FCU clásica tras la administración de una dosis única (10 mg/kg) de BH<sub>4</sub> oral. La respuesta a la BH<sub>4</sub> no puede predecirse de manera consistente en función del genotipo, en especial en los pacientes heterocigotos compuestos. El tratamiento dietético de la hiperfenilalaninemia requiere un control estricto de las concentraciones sanguíneas de fenilalanina, información adecuada sobre nutrición y materiales educativos bien diseñados para el paciente y su familia. El tratamiento apropiado de estos pacientes se logra mejor a través de un centro regional de tratamiento.

**Embarazo en mujeres con hiperfenilalaninemia (FCU materna).** Las mujeres embarazadas con hiperfenilalaninemia que no reciben dieta con restricción de fenilalanina presentan un riesgo elevado de tener hijos con retraso mental, microcefalia y cardiopatías congénitas. Estas complicaciones se relacionan con las elevadas concentraciones plasmáticas de fenilalanina en la madre durante el embarazo y no con el defecto genético de la FCU en el feto. Las madres que han sido tratadas con anterioridad por hiperfenilalaninemia deben mantener el tratamiento dietético antes y durante el embarazo y se deben realizar todos los esfuerzos posibles para mantener las concentraciones sanguíneas de fenilalanina en valores inferiores a 6 mg/dl (360  $\mu$ mol/l) durante toda la gestación. A todas las mujeres con hiperfenilalaninemia en edad de procrear se les debe asesorar acerca de los riesgos de alteraciones congénitas en sus hijos.

**HIPERFENILALANINEMIA POR DÉFICIT DEL COFACTOR BH<sub>4</sub>.** En el 1-2% de los lactantes con hiperfenilalaninemia la alteración reside en una de las enzimas necesarias para la síntesis o el reciclado del eofactor BH<sub>4</sub> (fig. 85-2). A estos lactantes se les diagnostica de FCU pero, a pesar de un control adecuado de la fenilalanina plasmática, sufren un deterioro neurológico. La BH<sub>4</sub> es un eofactor de fenilalanina, tirosina y triptófano hidroxilasas. Las dos últimas son esenciales para la biosíntesis de los neurotransmisores dopamina (v. fig. 85-2) y serotonina (v. fig. 85-5). La BH<sub>4</sub> también es un eofactor de la óxido nítrico sintetasa que cataliza la for-

mación de óxido nítrico a partir de la arginina. El diagnóstico del déficit de BH<sub>4</sub> se realiza precozmente, ya que en todos los pacientes con FCU e hiperfenilalaninemia se realizan pruebas diagnósticas para valorar la posible existencia de un déficit de este eofactor.

La BH<sub>4</sub> se sintetiza a partir de guanosina trifosfato a través de varias reacciones enzimáticas (v. fig. 85-1). Se ha descrito que el déficit de cuatro enzimas conlleva un déficit de formación de BH<sub>4</sub>. Más de la mitad de los pacientes notificados tienen un déficit de 6-piruviltetrahidropterina sintetasa (PTPS).

**Manifestaciones clínicas.** Los lactantes con déficit de eofactor se diagnostican durante los programas de cribado de FCU debido a la existencia de hiperfenilalaninemia. Las concentraciones plasmáticas de fenilalanina pueden ser tan altas como las observadas en la FCU clásica o estar dentro del intervalo de las presentes en las formas más leves de hiperfenilalaninemia. Las manifestaciones neurológicas, tales como ausencia del control de la cabeza, hipotonía del tronco (hipotonía neonatal), babeo, dificultades para deglutir y crisis convulsivas mioclónicas, aparecen después de los 3 meses de edad a pesar de un tratamiento dietético apropiado.

**Diagnóstico.** El déficit de BH<sub>4</sub> y el error enzimático responsable se diagnostican mediante la realización de una de las siguientes pruebas: determinación de neopterin (producto de la oxidación de la dihidro-neopterin trifosfato) y biopterina (producto de la oxidación de dihidrobiopterina y tetrahidrobiopterina) en los líquidos corporales, especialmente orina (v. fig. 85-1). En los pacientes con déficit de guanosina trifosfato (GTP) ciclohidrolasa, la excreción urinaria de ambos productos es muy baja. En los pacientes con déficit de 6-piruviltetrahidropterina sintetasa, existe una notable elevación de la excreción de neopterin y una disminución de la de biopterina. En los pacientes con déficit de dihidropteridina reductasa, la neopterin es normal, pero la biopterina se encuentra muy elevada. La excreción de biopterina está aumentada en el déficit de esta enzima, ya que la quinonoide dihidrobiopterina no puede ser reciclada a BH<sub>4</sub>. Los pacientes con déficit de carbinolamina deshidratasa excretan 7-biopterina (un isómero poco frecuente de la biopterina) en la orina.

**PRUEBA DE SOBRECARGA DE BH<sub>4</sub>.** Una dosis oral de BH<sub>4</sub> (20 mg/kg) normaliza la fenilalanina plasmática en los pacientes con déficit de BH<sub>4</sub> al cabo de 4-8 horas. La fenilalanina plasmática debe estar elevada (>400  $\mu$ mol/l) para poder interpretar estos resultados. Esto se puede lograr mediante la suspensión del tratamiento dietético durante los 2 días anteriores a la prueba o la administración de una sobrecarga de fenilalanina (100 mg/kg) 3 horas antes de realizarla.

**ANÁLISIS ENZIMÁTICO.** La actividad de la dihidropterina reductasa se puede medir en las manchas de sangre seca presentes en el

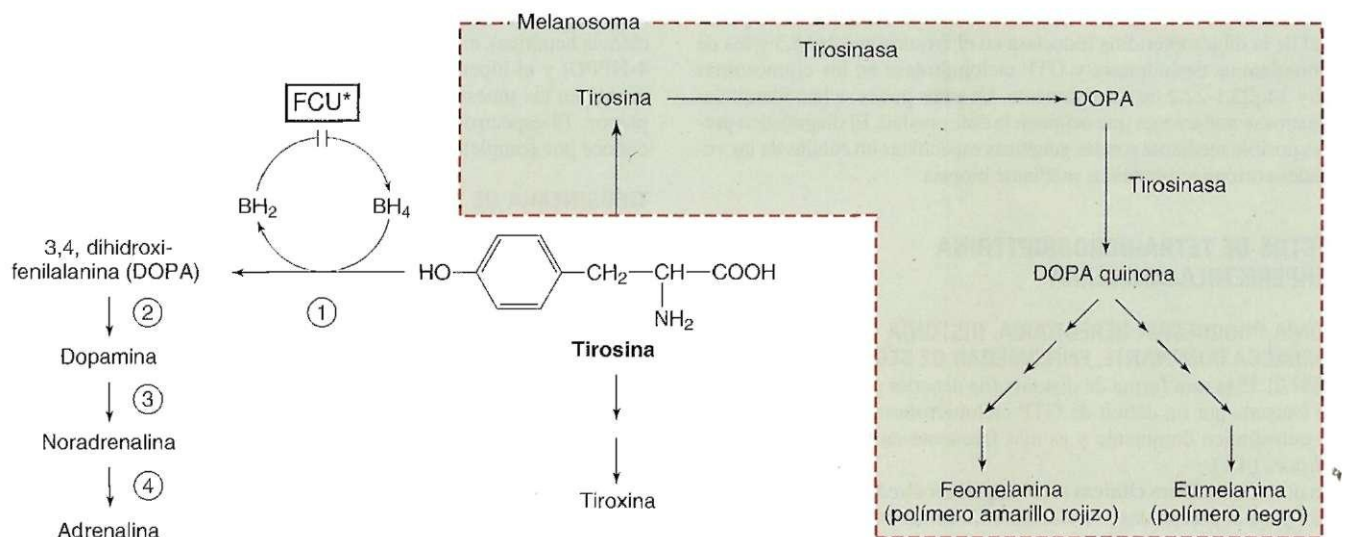


Figura 85-2. Otras vías metabólicas en las que interviene el metabolismo de la tirosina. FCU\* indica hiperfenilalaninemia por un déficit de tetrahidropterina (BH<sub>4</sub>) (v. fig. 85-1). Enzimas: (1) tirosina hidroxilasa, (2) descarboxilasa de L-aminoácido aromático (AADC), (3) dopamina hidroxilasa, (4) feniletanolamina-N-metiltransferasa (PNMT).

papel de filtro utilizado para el cribado. La actividad de la 6-piruvilte-trahidropterina sinilasa se puede medir en el hígado, el riñón y los hematíes. La actividad de la carbinolamina deshidratase se puede determinar en el hígado y las células mononucleares estimuladas con citocinas (interferón  $\gamma$ ) o los fibroblastos (la actividad de la enzima suele ser muy baja en las células no estimuladas).

**Tratamiento.** Los objetivos del tratamiento consisten en corregir la hiperfenilalaninemia y restaurar el déficit de neurotransmisores en el SNC.

El control de la hiperfenilalaninemia es importante en los pacientes con déficit de cofactor, ya que las concentraciones elevadas de fenilalanina interfieren en el transporte de los precursores (tirosina, triptófano) de los neurotransmisores en el cerebro. La cifra de fenilalanina plasmática se debe mantener lo más cerca posible de los valores normales ( $<6$  mg/dl). Esto se puede lograr mediante la combinación de dieta con bajo contenido en fenilalanina y administración oral de BH<sub>4</sub>. Los lactantes con déficit de GTP ciclohidrolasa o de PTPS responden más prontamente al tratamiento con BH<sub>4</sub> (5-10 mg/kg/día) que aquéllos con déficit de dihidropterina reductasa. En estos últimos pacientes puede ser necesario el uso de dosis elevadas, de hasta 20 mg/kg/día. La BH<sub>4</sub> para uso terapéutico está comercializada, aunque es costosa.

La administración de los neurotransmisores deficitarios (L-dopa y 5-hidroxitriptófano) está recomendada incluso cuando el tratamiento con BH<sub>4</sub> normaliza la concentración plasmática de fenilalanina. La BH<sub>4</sub> no penetra fácilmente en el cerebro para restaurar la síntesis de neurotransmisores. En los pacientes con déficit de dihidropteridina reductasa se recomienda también la administración de ácido fólico.

Se observa **hiperprolactinemia** en los pacientes con déficit de BH<sub>4</sub> y puede deberse al déficit de dopamina (que es el principal factor inhibidor de la prolactina) en la región hipotalámica. La determinación de las concentraciones séricas de prolactina es un método adecuado para controlar la adecuada reposición de los neurotransmisores en los pacientes afectados.

Algunos fármacos, como Irimeloprima-sulfametoxazol, metotrexato y otros fármacos antileucémicos, son inhibidores de la actividad enzimática de la dihidropteridina y se deben utilizar con gran precaución en los pacientes con déficit de BH<sub>4</sub>.

**Genética y prevalencia.** Todos los déficit que causan hiperfenilalaninemia son hereditarios y se transmiten con carácter autosómico recesivo. La prevalencia de FCU en EE.UU. está comprendida entre 1:14.000 y 1:20.000 nacidos vivos. La prevalencia de hiperfenilalaninemia sin FCU se estima que es de 1:50.000. La enfermedad es más frecuente en la raza blanca y los nativos norteamericanos, siendo menos prevalente en la raza negra, los hispanoamericanos y los asiáticos.

El gen de la fenilalanina hidroxilasa está localizado en el cromosoma 12q24.1 y en las familias afectadas se han identificado numerosas mutaciones que originan la enfermedad. La mayoría de los pacientes son heterocigotos para dos alelos mutados diferentes. El gen de la FTP sintetasa, la causa más frecuente de déficit de BH<sub>4</sub>, reside en el cromosoma 11q22.3-23.3, el de la dihidropteridina reductasa en el cromosoma 4p15.3 y los de la carbinolamina deshidratase y GTP ciclohidrolasa en los cromosomas 10q22 y 14q22.1-22.2, respectivamente. En estos genes se han identificado numerosas mutaciones que originan la enfermedad. El diagnóstico prenatal es posible mediante sondas genéticas específicas en células de las vellosidades coriónicas obtenidas mediante biopsia.

## DEFECTOS DE TETRAHIDROBIOPTERINA SIN HIPERFENILALANINEMIA

**DISTONIA PROGRESIVA HEREDITARIA, DISTONIA SENSIBLE A DOPA AUTOSÓMICA DOMINANTE, ENFERMEDAD DE SEGAWA (V. TAMBIÉN CAP. 597.3).** Esta rara forma de distonía fue descrita por 1 vez en Japón y está causada por un déficit de GTP ciclohidrolasa. Se hereda con carácter autosómico dominante y es más frecuente en las mujeres que en los varones (4:1).

Las **manifestaciones clínicas** suelen aparecer alrededor de los 5-6 años de edad y están precedidas por una distonía de las extremidades inferiores que se puede extender al resto de miembros en el transcurso de unos pocos años. En algunos pacientes, la distonía de las extremidades inferiores se precede de tortícolis, distonía de los brazos y alteración de la coordinación. Generalmente, el desarrollo del paciente es normal al ini-

cio. Los síntomas tienen habitualmente una importante variación diurna, empeorando al final del día y mejorando con el sueño. Los signos de Parkinson pueden estar presentes o surgir posteriormente al avanzar la edad. Los pacientes pueden estar incorrectamente diagnosticados bajo el epígrafe de parálisis cerebral. En algunos casos se ha notificado una aparición tardía de la enfermedad en la edad adulta.

En las **pruebas complementarias** no se detecta la presencia de hiperfenilalaninemia, pero en el líquido cefalorraquídeo se encuentran concentraciones reducidas de BH<sub>4</sub> y neopterina. La dopamina y su metabolito (ácido homovanílico) también están reducidos en el líquido cefalorraquídeo. Se cree que el déficit enzimático es menos intenso en esta enfermedad que en la forma autosómica del déficit de GTP ciclohidrolasa, que se asocia a hiperfenilalaninemia (v. anteriormente). La existencia de portadores asintomáticos indica que otros factores o genes desempeñan un papel importante en la patogenia del fenotipo. El portador asintomático puede ser identificado midiendo la relación entre las concentraciones plasmáticas de fenilalanina y tirosina tras administrar una dosis oral de fenilalanina (100 mg/kg). En el portador asintomático la relación se incrementa de modo significativo ( $\approx 3$  veces por encima del valor normal a las 2 horas).

El **diagnóstico** se confirma por la presencia de concentraciones reducidas de BH<sub>4</sub> y neopterina en el líquido cefalorraquídeo, la determinación de la actividad de la enzima y la identificación del gen defectuoso (v. anteriormente). Clínicamente, se debe realizar el diagnóstico diferencial de esta enfermedad con otras causas de distonía y parkinsonismo en la infancia, especialmente con los déficit de tirosina hidroxilasa (v. cap. 85.2) y de descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos. El patrón diurno de distonía es un hallazgo clínico importante a favor del déficit de GTP ciclohidroxilasa.

El **tratamiento** con L-dopa, junto con un inhibidor periférico de la dopa descarboxilasa, suele producir una mejoría espectacular.

## 85.2 • TIROSINA • Grant A. Mitchell e Iraj Rezvani

La tirosina, obtenida a partir de las proteínas ingeridas y sintetizada endógenamente a partir de la fenilalanina, se usa para la síntesis proteica y es un precursor de la dopamina, la noradrenalina, la adrenalina, la melatonina y la tiroxina. El exceso de tirosina se metaboliza a dióxido de carbono y agua (v. fig. 85-1). La hipertirosinemia se observa en los casos de déficit de tirosina aminotransferasa, 4-hidroxi-fenilpiruvato dioxigenasa (4-HPPD) o fumaril-acetoacetato hidrolasa (FAH). Los déficit de otras enzimas involucradas en la degradación de la tirosina causan un aumento escaso o nulo de la concentración de tirosina en sangre. La **hipertirosinemia adquirida** aparece en la disfunción hepatoceleular grave (insuficiencia hepática), el escorbuto (la vitamina C es el cofactor de la enzima 4-HPPD) y el hipertiroidismo. La hipertirosinemia es un artefacto frecuente en las muestras sanguíneas obtenidas en el período posprandial precoz. El espectro clínico de las **hipertirosinemias hereditarias** no se conoce por completo.

**TIROSINEMIA DE TIPO I (TIROSINOSIS, TIROSINEMIA HEREDITARIA, TIROSINEMIA HEPATORRENAL).** En esta enfermedad, causada por el déficit de la enzima FAH, la elevación moderada de la tirosina sérica se asocia a una afectación grave de hígado, riñón y nervios periféricos. Estos hallazgos pueden deberse a la acumulación de los metabolitos de la degradación de la tirosina, especialmente de succinilacetona.

**Manifestaciones clínicas.** El lactante afectado suele presentarse entre los 2-6 meses de edad, pero raramente presenta síntomas de modo precoz, al cabo de las 2 primeras semanas de vida, o permanece con aspecto sano durante el 1 año de vida. Cuanto más precoz es la aparición de los síntomas, peor es el pronóstico. La mortalidad en el primer año es del 60% en los lactantes con síntomas antes de los 2 primeros meses de edad, pero disminuye al 4% en los que presentan síntomas tras los 6 primeros meses de vida.

Los principales órganos afectados son el hígado, los nervios periféricos y el riñón. Una **crisis hepática** aguda anuncia generalmente el inicio



de la enfermedad y su desencadenante habitual es una enfermedad intercurrente que produce un estado calabólico. Es frecuente observar fiebre, irritabilidad, vómitos, hemorragia, hepatomegalia, ictericia, concentraciones séricas elevadas de transaminasas e hipoglucemia. También puede existir un olor que recuerda a la col cocida, debido al aumento de los metabolitos de la metionina. La mayoría de las crisis hepáticas se resuelven espontáneamente, aunque pueden progresar a insuficiencia hepática y muerte. Entre las crisis, con frecuencia persisten diferentes grados de retraso de crecimiento, hepatomegalia y alteraciones de la coagulación. La cirrosis y finalmente el carcinoma hepatocelular aparecen con el paso del tiempo. El carcinoma es poco frecuente antes de los dos años de edad.

Los episodios de **neuropatía periférica** aguda semejantes a la porfiria aguda se aprecian en =40% de los niños afectados. Estas crisis, desencadenadas generalmente por una infección leve, se caracterizan por dolor intenso, a menudo en las piernas, asociado a hipertonía de la cabeza y el tronco, vómitos, fleo paralítico y, ocasionalmente, lesiones autoinducidas en la lengua o la mucosa bucal. La debilidad intensa y la parálisis aparecen en =30% de los episodios y pueden conllevar a una insuficiencia respiratoria con necesidad de ventilación mecánica. Estas crisis suelen durar 1-7 días.

La **afectación renal** se manifiesta por un síndrome similar al de Fanconi con acidosis inetabólica con hiato aniónico normal, hiperfosfatemia, hipofosfalemia y raquitismo resistente a la vitamina D. A menudo, al realizar una ecografía se observa la presencia de nefromegalia y algún grado de nefroalelisis.

En ocasiones se observa la existencia de una miocardiopatía hipertrófica en estos lactantes.

**Pruebas complementarias.** En los pacientes no tratados, las pruebas de función hepática se encuentran alteradas con un patrón característico. La concentración de  $\alpha$ -fetoproteína se encuentra elevada, a menudo de manera importante, y los factores de coagulación sintetizados en el hígado se encuentran disminuidos en la mayoría de los pacientes. La concentración de transaminasas se encuentra elevada, en especial durante los episodios hepáticos agudos. La concentración de bilirrubina sérica se encuentra aumentada en la insuficiencia hepática. El aumento de la concentración de  $\alpha$ -fetoproteína sérica se observa en la sangre del cordón umbilical de los lactantes afectados, lo que indica una lesión intrauterina del hígado. La concentración plasmática de tirosina depende de la dieta; la concentración de tirosina posee un menor valor diagnóstico que la de succinilacetona (v. más adelante). Las elevaciones de las concentraciones plasmáticas de metionina y otros aminoácidos, características de la insuficiencia hepática, también pueden encontrarse presentes. La hiperfosfatemia y la hipofosfatemia son frecuentes. Puede existir aminoaciduria generalizada. La concentración de ácido 5-aminolevulínico en orina puede encontrarse elevada (debido probablemente a la inhibición de la 5-aminolevulínico hidratasa por la succinilacetona). La elevación de la concentración de succinilacetona en suero y orina es diagnóstica (v. fig. 85-1).

El **diagnóstico** suele establecerse mediante la demostración del aumento de la concentración de succinilacetona en orina o sangre. Los métodos de detección selectiva neonatal detectan la hipertirosinemia; sólo una minoría de pacientes con tirosinemia tipo I se identifica mediante estos métodos. La succinilacetona, que no se detecta con los métodos de detección selectiva actuales, es el metabolito que se prefiere evaluar en primer lugar. La tirosinemia tipo 1 debe diferenciarse de otras causas de hepatitis e insuficiencia hepática en lactantes, tales como galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, enfermedad neonatal por depósito de hierro, hepatitis de células gigantes y eitrulinemia tipo II (v. cap. 85.11).

**Tratamiento y resultado.** La dieta baja en fenilalanina y tirosina puede retrasar, pero no detener, la progresión de la enfermedad. El **tratamiento de elección** es la nitisona (NTBC, 2-(nitro-4-trifluorometilbenzoi)-L3-ciclohexanediona), que inhibe la degradación de la tirosina a 4-HPPD (v. fig. 85-1). Este tratamiento evita las crisis hepáticas y neurológicas. Los pacientes tratados con nitisona también deben seguir una dieta baja en fenilalanina y tirosina. Aunque la nitisona detiene o enlentece la progresión de la enfermedad, gran parte del daño hepático previo al tratamiento no es reversible. Por tanto, los pacientes deben ser vigilados para descartar la aparición de un **carcinoma hepatocelular**. En las pruebas de imagen, la presencia de un nódulo hepático suele indicar la existencia de cirrosis generalizada. La distinción precisa entre los nodu-

los benignos y los malignos es difícil de establecer mediante las técnicas de imagen. El trasplante hepático es un tratamiento eficaz y reduce el riesgo de padecer un carcinoma hepatocelular. El impacto del tratamiento con nitisona sobre la necesidad de realizar un trasplante hepático todavía es motivo de estudio, aunque depende del estadio de la enfermedad en el momento de iniciar el tratamiento.

**Genética y prevalencia.** La tirosinemia de tipo I es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen de la FAH se ha localizado en el cromosoma 15q. Se han identificado numerosas mutaciones. El análisis del ADN resulta útil para el diagnóstico molecular prenatal y para el estudio de grupos de riesgo de sufrir mutaciones específicas, como los francocanadienses de la región de Saguenay-Lac Saint Jean de la provincia de Quebec. La tirosinemia tipo 1 afecta a todas las razas; la ausencia de ascendencia escandinava o francocanadiense no excluye el diagnóstico. La prevalencia de la enfermedad se estima que es de 1/1.846 nacidos vivos en la región de Saguenay-Lac Saint Jean. La prevalencia mundial se calcula que oscila entre 1/100.000 y 1/120.000. El diagnóstico prenatal se ha conseguido mediante la determinación de succinilacetona en el líquido amniótico, el análisis enzimático en amniocitos o biopsias de vellosidades coriónicas y el análisis del ADN.

**TIROSINEMIA DE TIPO II (SÍNDROME DE RICHNER-HANHART, TIROSINEMIA OCULOCUTÁNEA).** Este raro trastorno autosómico recesivo se debe al déficit de la enzima tirosina aminotransferasa y se traduce en hiperqueratosis punteada palmoplantar, úlceras corneales herpetiformes y retraso mental (v. fig. 85-1). Las manifestaciones oculares de lagrimeo excesivo, enrojecimiento, dolor y fotofobia a menudo aparecen antes que las lesiones cutáneas. Las lesiones corneales se supone que se deben al depósito de tirosina. A diferencia de las úlceras herpéticas, las lesiones corneales de la tirosinemia tipo 11 líen poco con fluoresceína y a menudo son bilaterales. Las lesiones cutáneas, que aparecen más tarde en la vida, incluyen placas hiperqueratósicas dolorosas y no pruriginosas en las plantas de los pies y las palmas de las manos y en las yemas de los dedos. El retraso mental se observa en menos del 50% de los pacientes y suele oscilar entre leve y moderado.

Los resultados anormales de las **pruebas complementarias** consisten solamente en hipertirosinemia importante (20-25 mg/dl; 110-2.750 pmol/l) y tirosinuria. Sorprendentemente, el ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos también se encuentran aumentados en orina a pesar de encontrarse en una posición posterior al bloqueo metabólico (v. fig. 85-1). Se cree que ello es debido al cortocircuito de la tirosina por otras transaminasas cuando existe una elevación de la concentración de tirosina. La enfermedad está causada por un déficit de la fracción citosólica de la tirosina aminotransferasa hepática. En contraste con la tirosinemia de tipo I, las funciones hepática y renal, así como las concentraciones séricas de otros aminoácidos, son normales.

El **diagnóstico** se establece mediante el análisis de la concentración de tirosina plasmática. La hipertirosinemia mantenida en el contexto de una dieta sin restricciones también se observa en la insuficiencia hepática. La concentración de tirosina plasmática es más elevada en la tirosinemia tipo 11 y la insuficiencia hepática no cursa con las manifestaciones oculocutáneas. El diagnóstico de tirosinemia tipo 11 puede confirmarse mediante el análisis de la actividad de la tirosina aminotransferasa en el hígado o mediante el análisis del gen mutado en el ADN.

El **tratamiento** con dieta con bajo contenido en tirosina y fenilalanina mejora las alteraciones bioquímicas y puede traducirse en una curación de las lesiones cutáneas y oculares. Algunas observaciones apoyan la afirmación aceptable de que la restricción precoz de tirosina en la dieta puede evitar el retraso mental. El gen de la tirosina aminotransferasa está localizado en el cromosoma 16q; se han identificado varias mutaciones diferentes. Casi la mitad de los casos notificados tienen ascendencia italiana.

**TIROSINEMIA DE TIPO III (DÉFICIT PRIMARIO DE 4-HPPD).** Sólo se han notificado unos pocos casos; casi todos fueron detectados durante la determinación de aminoácidos realizada por presentar diversos signos neurológicos. Existe la duda de si este déficit enzimático causa alguna alteración clínica. La edad de inicio de la enfermedad ha oscilado entre 1-17 meses de vida. Los pacientes pueden presentar retraso del desarrollo, crisis convulsivas, ataxia intermitente y comportamiento autodestructivo. No se han encontrado alteraciones hepáticas o renales. Los programas de detección selectiva neonatal pueden identificar a lactantes asintomáticos.

El diagnóstico se sospecha en niños con aumento moderado de forma mantenida de las concentraciones plasmáticas de tirosina (350-700  $\mu\text{mol/l}$ ) y la presencia de ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos (ácido 4-hidroxifenilacético y ácido 4-hidroxifenilacético) en orina. El diagnóstico se confirma mediante la demostración de la baja actividad de la enzima 4-HPPD en la biopsia hepática o la presencia de mutaciones en el gen de la 4-HPPD.

Dada la asociación posible con anomalías neurológicas, la reducción de la concentración plasmática de tirosina mediante restricciones dietéticas es razonable. También resulta lógico administrar vitamina C, el co-factor de la 4-HPPD. La enfermedad se hereda con un patrón autosómico recesivo. El gen de la 4-HPPD se localiza en el cromosoma 12q24-qter.

**TIROSINEMIA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO.** En un pequeño número de neonatos, la tirosina plasmática alcanza concentraciones elevadas de hasta 60  $\text{mg/dl}$  (3.300  $\mu\text{mol/l}$ ) durante las 2 primeras semanas de vida. La mayoría de los lactantes afectados son prematuros y están recibiendo dietas con alto contenido proteico. La enfermedad se debe probablemente al retraso en la maduración de la 4-HPPD (v. fig. 85-1). En algunos pacientes aparece letargo, dificultad para la alimentación y disminución de la actividad motriz, pero en la mayoría de las ocasiones los lactantes no presentan síntoma alguno y es la detección de una concentración sanguínea elevada de fenilalanina durante el proceso de cribado de FCU lo que hace que el médico fije su atención en ellos. Los resultados de las pruebas complementarias incluyen una elevación notable de la tirosina plasmática con un aumento moderado de la fenilalaninemia plasmática. La presencia de una hipertirosinemia pronunciada diferencia esta enfermedad de la fenilcetonuria. El ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos (ácido 4-hidroxifenilacético y ácido 4-hidroxifenilacético) están también presentes en la orina. Generalmente, la hipertirosinemia desaparece espontáneamente en el primer mes de vida. Esta enfermedad se corrige precozmente mediante la reducción de la cantidad de proteínas en la dieta (a 2  $\text{g/kg/24 h}$ ) y la administración de vitamina C (200-400  $\text{mg/24 h}$ ). Se han notificado casos de déficit intelectual leve en lactantes a término con esta enfermedad, pero no se ha comprobado una relación causal concluyente con la hipertirosinemia.

**HAWKINSINURIA.** Esta enfermedad rara (denominada según el apellido de la primera familia afectada) está ocasionada por una mutación de la enzima 4-HPPD que cataliza una reacción parcial y libera un compuesto intermedio, que se utiliza con fines diagnóstico (v. fig. 85-1). Este compuesto intermedio se reduce a la forma de ácido 4-hidroxyciclohexilacético (4-HCAA) o reacciona con el glutatión para sintetizar el infrecuente ácido orgánico hawkinsina (ácido 2-L-cisteína-S-il-1 -4-dihidroxyciclohex-5-en-1-il-acético), de modo que aparece un déficit de glutatión secundario.

Los pacientes con esta alteración sólo son sintomáticos durante la infancia. Los síntomas generalmente aparecen después del destete con la introducción de una dieta con alto contenido proteico. Los hallazgos descritos son: acidosis metabólica grave, cetosis, retraso del desarrollo, hepatomegalia y un olor inusual (a piscina). El desarrollo mental suele ser normal.

Los niños y los adultos afectados excretan en la orina los ácidos orgánicos 4-HCAA, ácido 4-hidroxifenilpirúvico y sus metabolitos (ácido 4-hidroxifenilacético y ácido 4-hidroxifenilacético), 5-oxoprolina (perteneciente al déficit secundario de glutatión) y hawkinsina. La concentración de tirosina plasmática suele ser normal.

El tratamiento consiste en una dieta con bajo contenido proteico (leche materna) o una dieta con bajo contenido en fenilalanina y tirosina. Se recomienda administrar dosis elevadas de vitamina C (hasta 1.000  $\text{mg/24 h}$ ). Después del primer año de vida no se necesita tratamiento. En los pacientes no emparentados con hawkinsinuria se ha identificado la misma mutación, una sustitución de Ireonina por el codón normal de alanina en la posición 33 del gen de la 4-HPPD.

**ALCAPTONURIA.** Esta enfermedad es poco frecuente (incidencia = 1/250.000) y se transmite con carácter autosómico recesivo. Está originada por un déficit de la oxidasa del ácido homogentísico, que da lugar a la acumulación de grandes cantidades de este ácido en el organismo, con su posterior excreción en la orina (v. fig. 85-1).

Las manifestaciones clínicas de la alcaptonuria son ocrónosis y artritis, que se manifiestan en la edad adulta. El único signo de esta enfermedad en los niños es el ennegrecimiento de la orina en bipedestación.

Esto se debe a la oxidación y polimerización del ácido homogentísico. La orina con pH ácido puede que no se torne oscura incluso hasta muchas horas después. Este signo puede que no se observe nunca, por lo que el diagnóstico se retrasa hasta la edad adulta. La ocrónosis se manifiesta clínicamente en forma de manchas oscuras en la esclera o el cartílago auricular, y se debe a la acumulación del polímero negro del ácido homogentísico. La artritis puede ser discapacitante y aparece en casi todos los sujetos afectados con edad avanzada. Afecta a las articulaciones grandes (columna vertebral, cadera y rodilla) y generalmente es más grave en los varones. Al igual que en la artritis reumatoide, la artritis presenta exacerbaciones agudas, pero los hallazgos radiológicos son típicos de la artrosis, con estrechamiento característico de los espacios intervertebrales y calcificación de los discos intervertebrales. Se ha observado la presencia de una elevada incidencia de cardiopatías (valvulitis mitral y aórtica, calcificación de las válvulas cardíacas e infarto de miocardio).

El diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de una excreción masiva de ácido homogentísico en orina. La enzima se expresa sólo en el hígado y los riñones. El gen de la alcaptonuria se ha localizado en el cromosoma 3q, habiéndose identificado diferentes mutaciones que causan la enfermedad. La alcaptonuria es más frecuente en la República Dominicana y en Eslovaquia.

No existe un tratamiento eficaz para esta enfermedad. La nitisinona (v. tratamiento de la tirosinemia tipo I) inhibe la síntesis de homogentísico. Su administración a los pacientes con alcaptonuria antes de que se produzca el depósito de pigmento puede resultar útil en la prevención de la artritis.

**DÉFICIT DE TIROSINA HIDROXILASA (PARKINSONISMO INFANTIL, DISTONÍA AUTOSÓMICA RECESIVA SENSIBLE A DOPA)** [V. CAP. 597.3]. La tiroxina hidroxilasa cataliza la formación de L-dopa a partir de la tirosina (v. fig. 85-2). El déficit de esta enzima se ha descrito en un pequeño número de niños con distonía y parkinsonismo. El cuadro clínico recuerda al de la distonía autosómica dominante debida al déficit de GTP ciclohidrolasa (v. cap. 85.1). Todavía no se ha apreciado en su totalidad el espectro de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas, tales como movimientos espasmódicos de las extremidades que llevan a espasticidad y rigidez muscular, ausencia de expresión facial, ptosis, babeo, crisis oculogíras y parkinsonismo, pueden empezar en las primeras etapas de la lactancia. En algunos pacientes se ha observado la presencia de retraso psicomotriz.

Los resultados de las pruebas complementarias incluyen una reducción de la concentración de dopamina y su metabolito, el ácido homovanílico (AHV), y concentraciones normales de tetrahidrobiopterina y neopterin en el líquido cefalorraquídeo. Las concentraciones séricas de prolactina suelen estar elevadas.

El diagnóstico de esta enfermedad se debe tener en cuenta en cualquier paciente con distonía y parkinsonismo. Se debe descartar la presencia de un déficit de GTP ciclohdroxilasa mediante la realización de pruebas específicas para detectarlo (v. anteriormente). El diagnóstico se confirma por las pruebas complementarias (v. anteriormente) y los estudios genéticos.

El tratamiento con L-dopa se acompaña de una mejoría muy importante. Sin embargo, recientemente se ha descrito la existencia de pacientes no respondedores a L-dopa. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la tirosina hidroxilasa se localiza en el cromosoma 1 lp.

**ALBINISMO.** El albinismo está causado por errores en la biosíntesis y distribución de la melanina (tabla 85-1). La melanina se sintetiza en los melanocitos a partir de la tirosina en el melanosoma, que es una organela intracelular rodeada de membrana. Los melanocitos proceden de la cresta neural embrionaria y migran a piel, ojos (coroides e iris) y folículos pilosos. La melanina de! ojo no se secreta hacia los tejidos adyacentes, mientras que el pigmento de la piel y los folículos pilosos se secreta hacia la epidermis y el tallo piloso. La tasa de melanogénia es muy baja en el ojo, pero muy alta en la piel y el cabello. Todavía no se conoce por completo la vía metabólica de la síntesis de melanina (v. fig. 85-2). Los productos finales son dos pigmentos: *feomelanina*, que es un pigmento amarillo rojizo, y *eumelanina*, que es un pigmento marrón negruzco.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en el albinismo generalizado consisten en una hipopigmentación de la piel y el cabello. Los pa-

**TABLA 85-1. Clasificación del albinismo**

| TIPO  | GEN                  | CROMOSOMA |
|---|----------------------|-----------|
| <b>ALBINISMO OCULOCUTÁNEO (AOC)</b>                 |                      |           |
| AOC <sub>1</sub> (déficit de tirosinasa)            | TYR                  | 11q       |
| AOC <sub>2</sub> A (déficit grave)                  | TYR                  | 11q       |
| AOC <sub>2</sub> B (déficit leve) <sup>a</sup>      | TYR                  | 11q       |
| AOC <sub>3</sub> (tirosinasa positiva) <sup>b</sup> | P (ojo rosa diluido) | 15q       |
| Síndromes de Prader-Willi y Angelman                | P                    | 15q       |
| AOC <sub>4</sub> (AOC rojizo)                       | TYRP1 <sup>**</sup>  | 9p        |
| Síndrome de Hermansky-Pudlak                        | HPS1                 | 10q       |
| Síndrome de Chédiak-Higashi                         | CHS1                 | 1q        |
| <b>ALBINISMO OCULAR</b>                             |                      |           |
| AO <sub>1</sub> (tipo cascadas de Nettleship)       | O A                  | XP        |
| <b>ALBINISMO LOCALIZADO</b>                         |                      |           |
| Piebalismo  | MITF                 | 4q        |
| Síndrome de Waardenburg 1 y III                     | PAX3                 | 2q        |
| Síndrome de Waardenburg II                          | MITF                 | 3p        |

<sup>a</sup>Incluye variantes amish, con mínima cantidad de pigmento, albinismo amarillo, platina y sensible a la temperatura.

<sup>b</sup>Proteína relacionada con la tirosinasa-1.

<sup>c</sup>Incluye AOC marrón.

cientes con afectación de los ojos pueden tener estrabismo, fotofobia, disminución de la agudeza visual y presencia de un reflejo rojo. Los iris son translúcidos y rosados en la infancia y cambian a azulados o marrones con la edad. La visión binocular (estereoscópica) está ausente debido a la decusación y el trayecto anormal de las fibras ópticas en el quiasma. En los pacientes con albinismo, aproximadamente el 90% de las fibras del nervio óptico de un ojo cruza al otro lado en el quiasma. Este error también causa unos potenciales visuales evocados asimétricos. La ceguera y el cáncer de piel son las principales secuelas tardías del albinismo en sus formas graves. La melanina también está presente en la cóclea. Los sujetos albinos pueden ser más sensibles a los fármacos ototóxicos Lúes como la gentamicina.

Se han identificado numerosas formas clínicas de albinismo. Algunas de las aparentemente diferentes formas están causadas por distintas mutaciones en el mismo gen. Se han identificado varios genes localizados en diferentes cromosomas que participan en la melanogénia (v. tabla 85-1). Los intentos para diferenciar los tipos de albinismo basándose en la forma de herencia, la actividad de la tirosinasa y la extensión de la hipopigmentación han fracasado. La siguiente clasificación se basa en la distribución del albinismo en el organismo y en el tipo de gen mutado. No se abordan todas las enfermedades asociadas con albinismo. Se remite a los lectores interesados a fuentes más completas (v. bibliografía).

**Albinismo oculocutáneo (AOC) (generalizado).** La ausencia de pigmento es generalizada, de modo que afecta a piel, cabello y ojos. Existen tres formas genéticamente distintas: AOC<sub>1</sub>, AOC<sub>2</sub>, AOC<sub>3</sub>. La falta de pigmento suele ser más grave en los pacientes con AOC<sub>1</sub>, sin embargo, estos tipos pueden ser indistinguibles desde el punto de vista clínico debido a un grado importante de solapamiento. Todos se heredan con carácter autosómico recesivo.

**AOC<sub>1</sub> (ALBINISMO POR DÉFICIT DE TIROSINASA).** El error en estos pacientes reside en el gen de la tirosinasa, localizado en el cromosoma 11q. Se han identificado múltiples alelos mutados. La mayoría de los sujetos afectados son heterocigotos para los dos alelos mutados diferentes. La enfermedad se subdivide en AOC<sub>2</sub>A y AOC<sub>2</sub>B si nos basamos en la actividad enzimática y, en menor medida, en las manifestaciones clínicas.

**AOC<sub>2</sub>A (AOC tirosinasa negativo).** Una serie de mutaciones en el gen de la tirosinasa hacen que la enzima se torne completamente inactiva. Los pacientes con esta forma suelen presentar los casos más graves de albinismo generalizado. Clínicamente, la ausencia de pigmento en la piel (blanco lechoso), el cabello (blanco) y los ojos (iris rojo grisáceo) es evidente en el momento del nacimiento y permanece inalterable durante toda la vida. No se broncean y no aparecen nevos pigmentados ni pecas.

**AOC<sub>2</sub>B.** Estas mutaciones del gen de la tirosinasa se traducen en enzimas con una cierta actividad residual. Estos pacientes, aunque en el

momento de nacer están completamente despigmentados, son capaces de desarrollar algo de pigmento con la edad y se vuelven rubios pálidos, con ojos azul pálido o avellana. Aparecen nevos pigmentados y se pueden broncear. En el pasado, estos pacientes se subdividieron en diferentes grupos, según el grado de pigmentación, y se creía que eran genéticamente diferentes. El albinismo sensible a la temperatura constituye una forma interesante de esta enfermedad en la que la tirosinasa se torna más activa en las partes más frías del organismo, tales como las extremidades. Estos pacientes carecen de pigmento en el cuero cabelludo y el tronco, pero desarrollan algo de pigmento en los brazos y las piernas.

**AOC<sub>2</sub> (ALBINISMO TIROSINASA POSITIVO).** Es la forma más frecuente de albinismo generalizado y es especialmente frecuente en los sujetos negros de origen africano. Los pacientes muestran alguna pigmentación de la piel y los ojos en el momento del nacimiento y continúan produciendo pigmento durante toda su vida. El cabello es amarillo al nacer y puede oscurecerse con la edad. Tienen nevos pigmentados y pecas, pero no se broncean. Desde el punto de vista clínico, es difícil distinguir esta forma de la AOC<sub>1</sub>B. Estos pacientes tienen una actividad de la tirosinasa normal. El error está localizado en el gen *p* (ojo rosa diluido), localizado en el cromosoma 15q. Este gen produce la proteína *p*, que es una proteína de la membrana del melanosoma cuya función no se conoce en su totalidad. Los pacientes con los síndromes de Prader-Willi y Angelman que tienen delección del cromosoma 15 carecen de una copia del gen AOC<sub>2</sub> y presentan una dilución pigmentaria leve (v. cap. 80).

**AOC<sub>3</sub> (ALBINISMO ROJIZO).** Esta forma se ha identificado sólo en africanos, afroamericanos y nativos de Nueva Guinea. Los pacientes tienen el cabello rojizo y la piel marrón rojiza al llegar a la edad adulta. En la juventud, las manifestaciones clínicas se pueden confundir con las que aparecen en el AOC<sub>2</sub>. Los pacientes con AOC<sub>3</sub> pueden sintetizar feomelanina pero no eumelanina. La mutación tiene lugar en el gen de la proteína relacionada con la tirosinasa-1 (*TYRP1*), cuya función todavía se desconoce.

**SÍNDROME DE HERMANSKY-PUDLAK.** Este síndrome engloba una serie de enfermedades causadas cada una de ellas por mutaciones de uno de los siete genes *HPS1* a *HPS7*. Estos genes son necesarios para la normalidad de la estructura y la función de las organelas derivadas de los lisosomas, como los melanosomas y los cuerpos densos plaquetarios. En la mayoría, un AOC tirosinasa-positivo de gravedad muy variable se asocia a disfunción plaquetaria (debido a la ausencia de cuerpos densos plaquetarios) y acumulación de material ceroides en los tejidos del organismo. La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo y es más frecuente en Puerto Rico (tipos 1 y 3, frecuencia alrededor de 1:2.000). Es habitual una tendencia hemorrágica, asociada a menudo a epistaxis y un tiempo de hemorragia prolongado. El material ceroides es histoquímicamente similar al que se halla en la lipofuscinosis ceroides neuronal. La acumulación de este material en los tejidos se traduce en una neumopatía restrictiva, enfermedad intestinal inflamatoria, insuficiencia renal y miocardiopatía en la 3.<sup>a</sup> o 4.<sup>a</sup> década de la vida. La mayoría de los pacientes tiene la mutación en el gen *HPS1*, que está localizado en el cromosoma 10q.

**SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI.** Los pacientes con esta enfermedad autosómica recesiva poco frecuente presentan un albinismo parcial y predisposición a la infección, con presencia de granulos lisosómicos gigantes peroxidasa positivos en el interior de los granulocitos (v. cap. 129). Estos pacientes tienen un número reducido de melanosomas que son anormalmente grandes (macromelanosomas). Los que sobreviven a la primera infancia pueden desarrollar neoplasias linfoproliferativas. En estos pacientes se han identificado mutaciones en el gen *CHS1* (localizado en el brazo largo del cromosoma 1).

**Albinismo ocular (AO).** El albinismo se limita a los ojos. Todos los hallazgos oculares del albinismo están presentes en estos pacientes (v. anteriormente). La forma recesiva ligada al cromosoma X (AO<sub>x</sub>) se ha disgregado de este grupo, constituyendo una entidad separada. Se cree que la mayoría de los casos de albinismo ocular autosómico recesivo son variantes leves del AOC<sub>2</sub>.

**ALBINISMO OCULAR 1 (AO<sub>1</sub>, DE TIPO CASCADAS DE NETTLESHIP).** Sólo los varones homocigotos presentan las manifestaciones completas, mientras que las mujeres heterocigotas portadoras tienen una cierta pigmentación retiniana anormal. El gen causante de esta enfermedad está localizado en el brazo corto del cromosoma X.

También se ha comunicado la existencia de un albinismo ocular ligado al cromosoma X con sordera neurosensorial de inicio tardío.

**Albinismo localizado.** Este trastorno se caracteriza por áreas localizadas de hipopigmentación de la piel y el cabello, que puede estar presente en el momento del nacimiento o desarrollarse a lo largo de la vida.

**PIEBALDISMO.** En esta enfermedad hereditaria autosómica dominante, el paciente suele nacer con un mechón de pelo blanco. La piel subyacente está despigmentada. Además, generalmente existen máculas blancas en la cara, el tronco y las extremidades. El mechón de pelo blanco y la piel despigmentada están desprovistos de melanocitos. En los pacientes afectados se ha observado la presencia de mutaciones en el gen *KIT*.

**SÍNDROME DE WAARDENBURG.** En este síndrome, la presencia de un desplazamiento lateral de los ángulos internos de los ojos, un puente nasal ancho, una heterocromía del iris y una sordera neurosensorial se asocian a la existencia de un mechón de pelo blanco. Esta enfermedad se hereda con carácter autosómico dominante. Se han descrito cuatro tipos de síndrome. Los pacientes con el tipo I cursan con desplazamiento de los ángulos internos de los ojos. La enfermedad está causada por mutaciones en el gen *PAX3*. Los pacientes con el tipo II tienen ángulos internos normales y en algunos pacientes se ha observado la presencia de mutaciones en el gen *MITF*. Los pacientes con el tipo III manifiestan todos los hallazgos que se observan en el tipo I, junto con hipoplasia y contracluras (de las extremidades superiores). La alteración genética se encuentra en el gen *PAX3*. El tipo IV se asocia a la enfermedad de Hirschsprung, es heterogéneo y en diferentes pacientes se han identificado mutaciones en diferentes genes (*EDN3*, *EDNRB* o *SOX10*).

## 85.3 • METIONINA • iraj Rezvani y David S. Rosenblatt

El catabolismo normal del aminoácido esencial metionina genera S-adenosilmetionina (que actúa como donante de grupos metilo para la metilación de diferentes compuestos en el organismo) y cisteína, que se forma a través de una serie de reacciones denominadas trans-sulfuración (fig. 85-3).

**HOMOCISTINURIA (HOMOCISTINEMIA).** Normalmente, la mayor parte de la homocisteína, un compuesto intermedio de la degradación de la metionina, se metila de nuevo para originar metionina. Esta reacción de ahorro de metionina está catalizada por la enzima metionina sintetasa, que requiere un metabolito del ácido fólico (5-metiltetrahidrofolato) como donante de grupos metilo y un metabolito de la vitamina B<sub>12</sub> (metilcobalamina) como cofactor (v. fig. 85-3). Sólo el 20-30% de la homocisteína total (y su dímero homocistina) se encuentra libre en el plasma de las personas normales. El resto está unido a las proteínas plasmáticas como disulfuros mixtos. Se han identificado tres formas principales de homocistinemia y homocistinuria.

Homocistinuria debida al déficit de cistationina b sintetasa (homocistinuria clásica). Es la alteración congénita más frecuente del metabolismo de la metionina. Aproximadamente el 40% de los pacientes responde al tratamiento con dosis elevadas de vitamina B<sub>6</sub> y suele tener manifestaciones clínicas más leves que los que no responden a este tratamiento. Estos pacientes poseen una cierta actividad enzimática residual.

Los lactantes con esta enfermedad son normales en el momento del nacimiento. Las manifestaciones clínicas durante la lactancia son inespecíficas e incluyen retraso del crecimiento y del desarrollo. El diagnóstico se realiza generalmente después del tercer año de vida, cuando se produce la subluxación del cristalino (ectopia del cristalino). Esto causa una miopía grave e iridodonesis (temblor del iris). Posteriormente aparecen astigmatismo, glaucoma, estafiloma, cataratas, desprendimiento de retina y atrofia óptica. Es frecuente el retraso mental progresivo. No obstante, se han notificado casos con inteligencia normal. En un estudio internacional en el que participaron 600 pacientes, los valores del CI oscilaron entre 10 y 135. Los valores de CI más altos se observaron en los pacientes sensibles a la vitamina B<sub>6</sub>. En más del 50% de los casos se constató la presencia de alteraciones psiquiátricas y del comporta-

miento. Las convulsiones se presentan en ~ el 20% de las ocasiones. Los pacientes con homocistinuria presentan alteraciones esqueléticas que recuerdan a las del síndrome de Marfan (v. cap. 700); generalmente son altos y delgados, con extremidades alargadas y aracnodactilia. Es frecuente encontrar escoliosis, pectus excavatum o carinatum, genu valgo, pie cavo, arco del paladar elevado y apiñamiento de los dientes. A menudo, estos niños tienen una tez blanquecina, ojos azules y un rubor peculiar en la zona malar. La osteoporosis generalizada, especialmente de la columna vertebral, constituye el principal hallazgo radiográfico. Es frecuente la aparición de episodios tromboembólicos que afectan a los vasos tanto pequeños como grandes, en especial a los vasos cerebrales, y suceden a cualquier edad. La atrofia óptica, la parálisis, el cor pulmonale y la hipertensión grave (debida a los infartos renales) se encuentran entre las consecuencias graves de la tromboembolia, que está causada por alteraciones en las paredes vasculares y un aumento de la adhesividad de las plaquetas secundario a la elevación de las concentraciones de homocistina. El riesgo de tromboembolia aumenta tras las intervenciones quirúrgicas. El neumotorax espontáneo y la pancreatitis aguda son complicaciones raras.

La elevación tanto de metionina como de homocistina (u homocisteína) en los líquidos corporales constituye el hallazgo analítico diagnóstico. Se debe estudiar la orina recientemente excretada para detectar la presencia de homocistina, ya que esta sustancia es inestable y puede desaparecer al guardar la orina. La concentración de cistina es baja o ausente en el plasma. El diagnóstico se confirma mediante análisis de enzimas en muestras de biopsia hepática, cultivos de fibroblastos o linfocitos estimulados con fitohemaglutinina, o bien mediante análisis de ADN.

El tratamiento con dosis elevadas de vitamina B<sub>6</sub> (200-1.000 mg/24 h) produce una notable mejoría en la mayoría de los pacientes que responden a este tratamiento. El grado de respuesta a la vitamina B<sub>6</sub> puede ser diferente en las distintas familias afectadas. Algunos pacientes no responden debido a la depleción de folato. No se debe considerar que un paciente no es sensible al tratamiento con vitamina B<sub>6</sub> hasta que se ha añadido ácido fólico (1-5 mg/24 h) al régimen terapéutico. En los sujetos que no responden a la vitamina B<sub>6</sub>, se recomienda la restricción del aporte de metionina, junto con la administración de cisteína. La necesidad de una dieta restrictiva y la duración de ésta en los pacientes con la forma sensible a la vitamina B<sub>6</sub> actualmente sigue siendo tema de debate. En algunos casos de esta variante, la adición de betaína evita la necesidad de una dieta restrictiva. La betaína (trimetilglicina, 6-9 g/24 h para adultos y 200-250 mg/kg/día en niños) disminuye la concentración de homocisteína en los líquidos corporales al remediar la homocisteína a metionina (v. fig. 85-3), lo que puede resultar en una mayor elevación de la concentración de metionina plasmática. Este tratamiento consigue una mejoría clínica (evita los episodios vasculares) en pacientes insensibles a la vitamina B<sub>6</sub>. Se ha descrito un caso de edema cerebral en un paciente con homocistinuria insensible a vitamina B<sub>6</sub> que no siguió las recomendaciones dietéticas durante el tratamiento con betaína. La administración de dosis elevadas de vitamina C (1 g/día) ha mejorado la función endotelial. La eficacia clínica a largo plazo se desconoce.

Se han notificado más de 100 embarazos en mujeres con la forma clásica de homocistinuria con resultados favorables tanto para la madre como para el niño. La mayoría de los niños nacieron a término y normales. En un número reducido de madres se produjeron episodios tromboembólicos posparto. Todos menos uno de los 38 varones afectados han tenido una descendencia normal.

El cribado neonatal de la homocistinuria clásica se realiza a nivel mundial y se ha estimado una prevalencia que oscila entre 1/200.000 y 1/350.000. La enfermedad parece ser más frecuente en Nueva Gales del Sur, Australia (1/60.000) e Irlanda. El tratamiento precoz de los pacientes identificados en el programa de cribado ha producido resultados favorables. La media del CI de 16 pacientes con la forma que no responde a la vitamina B<sub>6</sub> pero que fueron tratados precozmente en la infancia fue de 94 ± 4. La luxación del cristalino pudo evitarse en algunos pacientes.

La homocistinuria se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la cistationina pi-sintetasa está localizado en el cromosoma 21q22.3. Es factible realizar el diagnóstico prenatal mediante la realización de un análisis enzimático en cultivos de células amnióticas o de vellosidades



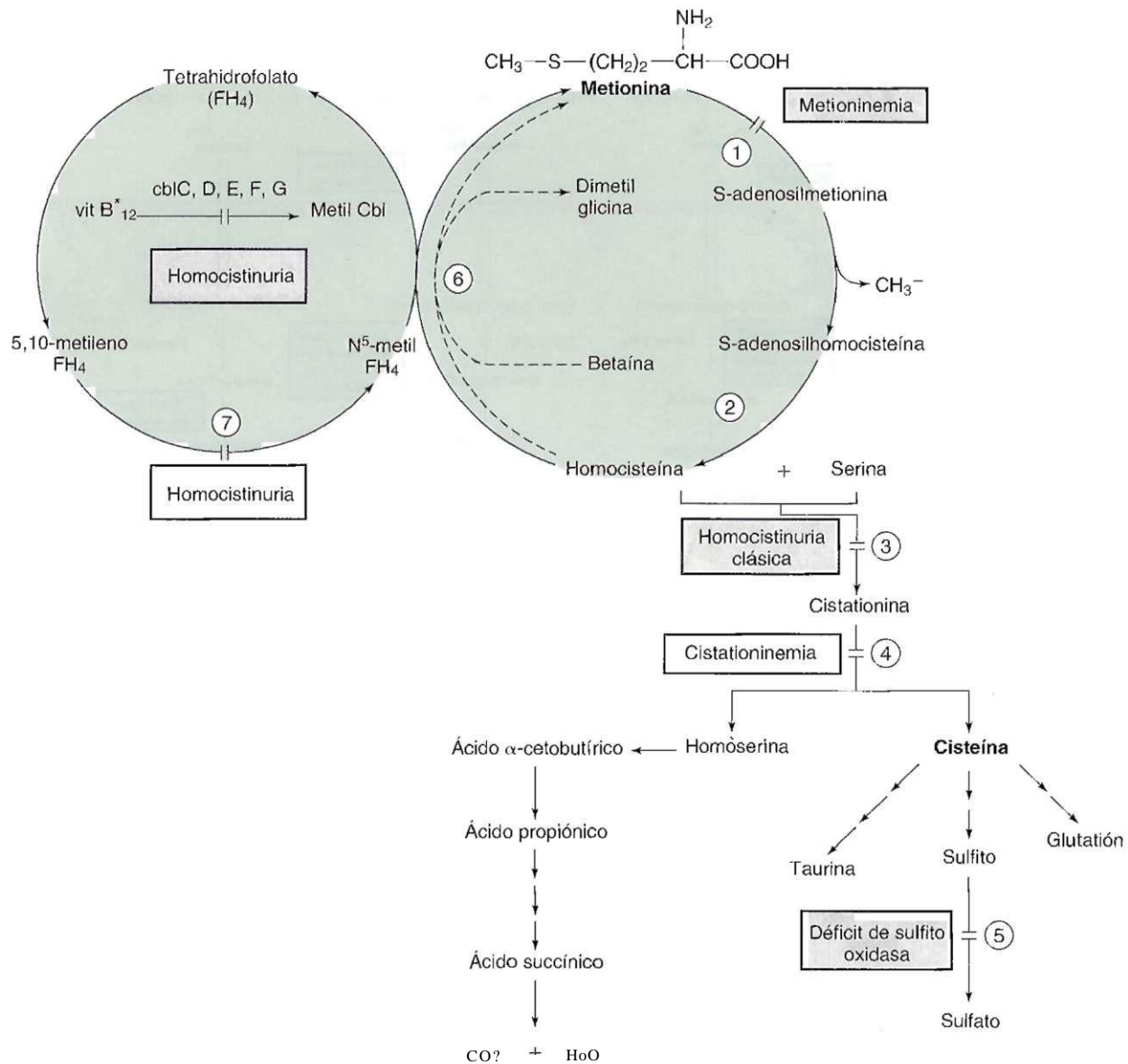


Figura 85-3. Vías metabólicas de los aminoácidos que contienen azufre. Enzimas: (1) metionina adenosiltransferasa, (2) adenosilhomocisteína hidrolasa, (3) cistionina sintetasa, (4) cistionasa, (5) sulfito oxidasa, (6) betaina homocisteína metiltransferasa, (7) metionina sintetasa, (8) metileno-tetrahydrofolato reductasa.

coriónicas, o mediante análisis del ADN. En diferentes familias se han identificado muchas mutaciones que causan la enfermedad. La mayoría de los pacientes son heterocigotos para los dos diferentes alelos. Los portadores heterocigotos suelen ser asintomáticos; las manifestaciones tromboembólicas y la cardiopatía coronaria son más frecuentes en este grupo que en la población general.

Homocistinuria por defectos en la formación de metilcobalamina. La metilcobalamina es el cofactor de la enzima metionina sintetasa que cataliza la remetilación de homocisteína a metionina. Existen al menos cinco errores distintos en el metabolismo intracelular de la cobalamina que interfieren en la formación de metilcobalamina. Para comprender mejor el metabolismo de la cobalamina se recomienda revisar la acidemia metilmalónica (v. cap. 85.6 y figs. 85-3 y 85-5). Los cinco errores se denominan *cb/C*, *cblD*, *cblE* (metionina sintetasa reductasa), *cblG* (metionina sintetasa) y *cWF*. Los pacientes con los errores *cblC*, *cblD*, *cblF* tienen, además de homocistinuria, acidemia metilmalónica debido a que la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina está alterada (v. cap. 85.6).

Los pacientes con los errores *cWE* y *cWG* son incapaces de sintetizar metilcobalamina y manifiestan una homocistinuria sin acidemia metil-

malónica (v. fig. 85-4); sólo se conoce la existencia de menos de 40 pacientes con cada una de estas enfermedades.

Las manifestaciones clínicas son similares en los pacientes que presentan todos estos errores. A los pocos meses de vida aparecen vómitos, dificultad para alimentarse, letargo, hipotonía y retraso del desarrollo. Sin embargo, una paciente con *cb/G* permaneció asintomática (salvo por un leve retraso del desarrollo) hasta los 21 años, cuando manifestó dificultad para caminar y entumecimiento de las manos. Los resultados de las pruebas complementarias deparan la existencia de anemia megaloblástica, homocistinuria e hipometioninemia. La presencia de anemia megaloblástica permite diferenciar estos procesos de la homocistinuria debida al déficit de metileno-tetrahydrofolato reductasa (v. a continuación). La presencia de hipometioninemia permite diferenciar ambos procesos de déficit de cistionina (3 sintetasa (variantemente)).

El diagnóstico se establece mediante la realización de estudios complementarios en cultivos de fibroblastos. El diagnóstico prenatal se efectúa mediante estudios en cultivos de células amnióticas. El gen *cME* (*MTRR*) se localiza en el cromosoma 5p15.3-p15.2 y el *cblG* (*MTR*) en el cromosoma 1q43. Se han descrito diversas mutaciones que producen

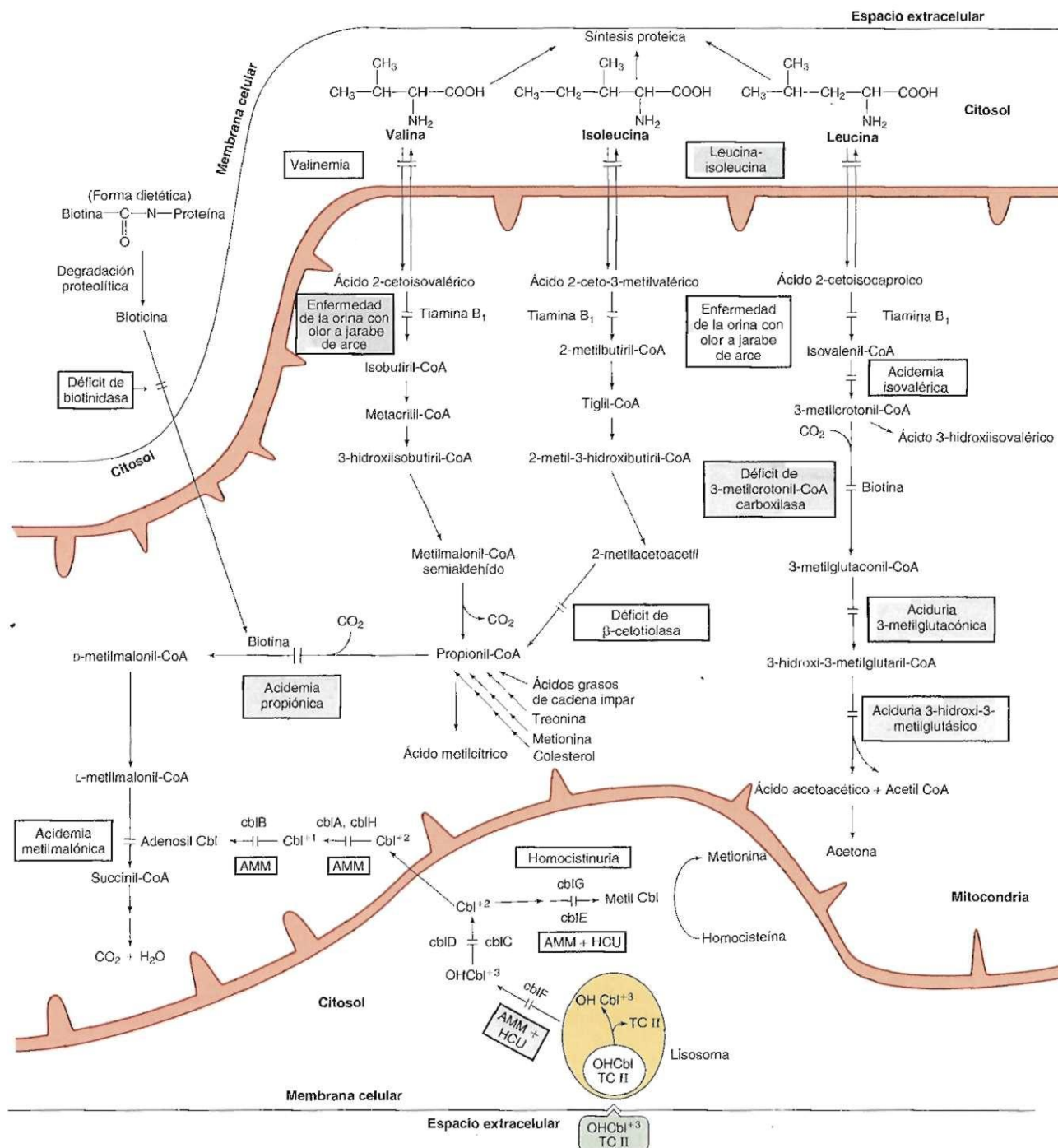


Figura 85-4. Vías metabólicas de los aminoácidos de cadena ramificada, biotina y vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina). AiVIM, Acidemia metilmalónica; HCU, homocistinuria; Cbl, cobalamina; OH Cbl, hidroxicobalamina; cbl, defecto en el metabolismo de la cobalamina; TC, transcobalamina.

la enfermedad, como una frecuente mutación sin sentido (PI 173L) en el gen *IVFTR*.

El **tratamiento** con vitamina B<sub>12</sub> en la forma de hidroxicobalamina (1-2 mg/24 h) se usa para corregir los hallazgos clínicos y bioquímicos. Los resultados varían entre ambas enfermedades y entre hermanos.

Homocistinuria debida al déficit de metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Esta enzima reduce el 5-10 metileno tetrahidrofolato a la forma de 5-metilenotetrahidrofolato que proporciona el grupo metilo necesario para la remetilación de la homocisteína a metionina (v. fig. 85-3).

La intensidad del déficit enzimático y las **manifestaciones clínicas** varían ampliamente entre las diferentes familias afectadas. Los hallaz-

gos clínicos varían desde apnea, crisis convulsivas, microcefalia, coma y muerte a retraso del desarrollo, ataxia, alteraciones motoras o incluso manifestaciones psiquiátricas. En algunos casos sólo se ha notificado la presencia de vasculopatía y neuropatía periférica prematuras. Los adultos con déficit enzimático grave pueden encontrarse completamente asintomáticos. La exposición al anestésico óxido nítrico (que inhibe la metionina sintetasa) puede resultar en deterioro neurológico y muerte en los pacientes con déficit de MTHFR.

Los resultados de las **pruebas complementarias** incluyen homocistinemia moderada y homocistinuria. La concentración de metionina es baja o inferior al límite normal. Este hallazgo permite diferenciar esta enfermedad de la homocistinuria clásica causada por el déficit de cista-

lioniina sintetasa. La ausencia de anemia megaloblástica permite diferenciar esta enfermedad de la homocistinuria debida a la síntesis de metilcobalamina (v. anteriormente). En estos pacientes también se ha observado la presencia de tromboembolia vascular. El **diagnóstico** se puede confirmar mediante el análisis enzimático en cultivos de fibroblastos y leucocitos, o mediante el hallazgo de la mutación causal en el gen *MTHFR*.

Se han descrito diferentes polimorfismos en el gen *MTHFR*. Dos de ellos (677C > T y 1298A > C) pueden afectar la concentración plasmática total de homocisteína y han sido estudiados como posibles factores de riesgo para una gran variedad de trastornos médicos, desde defectos congénitos a enfermedad vascular e incluso riesgo de cáncer, pronóstico de supervivencia en leucemia y riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer. Hasta la fecha, los estudios apoyan el papel del polimorfismo 677C > T como un factor de riesgo de sufrir defectos del tubo neural. Aunque se dispone de una prueba clínica para la detección del polimorfismo, todavía no se ha determinado su valor predictivo en un paciente dado.

Se ha intentado el **tratamiento** del déficit grave de MTHFR con una combinación de ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina B<sub>6</sub>, metionina y betaina. De todos ellos, el tratamiento precoz con betaina parece ser el más beneficioso.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo; el gen de esta enzima se localiza en el cromosoma 1p36.3 y se han descrito numerosas mutaciones que producen la enfermedad. El diagnóstico prenatal puede realizarse midiendo la actividad de la enzima MTHFR en cultivos de vellosidades coriónicas o amniocitos, mediante estudios de ligamiento familiares o mediante el análisis de ADN de la mutación.

**HIPERMETIONINEMIA.** La **hipermetioninemia secundaria** aparece en caso de hepatopatía, tirosinemia de tipo 1 y homocistinuria clásica. También se ha observado la presencia de hipermetioninemia en niños prematuros y en algunos lactantes a término que reciben dietas con alto contenido proteico en los que representa un retraso en la maduración de la enzima metionina adenosiltransferasa. La disminución de la ingestión proteica suele resolver la alteración. La **hipermetioninemia primaria** causada por el déficit de metionina adenosiltransferasa hepática (v. fig. 85-3) se ha observado en un reducido número de pacientes. La mayoría de estos pacientes habían sido diagnosticados en el período neonatal durante el proceso de cribado de homocistinuria. Los casos con actividad enzimática residual permanecen asintomáticos durante toda su vida a pesar de la hipermetioninemia persistente. Algunos se quejan de un olor inusual (col hervida). Unos pocos pacientes con déficit enzimático completo presentan alteraciones neurológicas relacionadas con desmielinización (retraso mental, distonía, dispraxia). El gen de la metionina adenosiltransferasa se localiza en el cromosoma 10q22 y se han identificado varias mutaciones que ocasionan la enfermedad. Un nuevo déficit, el de glicina N-metiltransferasa, también causa hipermetioninemia aislada.

**CISTATIONINEMIA (CISTATIONINURIA).** La cistationinuria secundaria surge en pacientes con déficit de vitamina B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, hepatopatía (sobre todo, lesión causada por galactosemia), tirototoxicosis, hepatoblastoma, neuroblastoma, ganglioblastoma y errores en la remetilación de la homocisteína.

El déficit de cistationinasa se traduce en cistationinuria masiva y cistationinemia leve o moderada. La cistationina no se detecta normalmente en sangre. El déficit de esta enzima se transmite con carácter autosómico recesivo y su prevalencia se estima que afecta alrededor de 1/14.000 recién nacidos vivos. En los sujetos afectados se ha notificado la presencia de una amplia gama de manifestaciones clínicas. La ausencia de un cuadro clínico constante y la existencia de cistationinuria en un determinado número de personas normales indican que el déficit de cistationinasa puede carecer de significado clínico. La mayor parte de los casos comunicados responden a la administración oral de vitamina B<sub>6</sub> (>100 mg/24 h). Cuando se detecta cistationinuria en un paciente, el tratamiento con vitamina B<sub>6</sub> parece estar indicado, aunque todavía no se ha comprobado su efecto beneficioso. El gen que codifica la cistationinasa se localiza en el cromosoma 16.

## 85.4 • CISTEÍNA/CISTINA • Ira] Rezvani

La cisteína es un aminoácido no esencial que contiene azufre y se sintetiza a partir de la metionina (v. fig. 85-3). En presencia de oxígeno, dos moléculas de cisteína se oxidan para formar cistina. Las alteraciones más frecuentes del metabolismo de la cisteína/cistina, cistinuria (v. cap. 547) y cistinosis (v. cap. 529.3), se tratan más adelante.

**DÉFICIT DE SULFITO OXIDASA (DÉFICIT DE COFACTOR DEL MOLIBDENO).** En el último paso del metabolismo de la cisteína, el sulfito se oxida a sulfato mediante la sulfito oxidasa y el sulfato se excreta en la orina (v. fig. 85-3). Esta enzima requiere un complejo molibdeno-pterina denominado eofactor del molibdeno. Este eofactor también es necesario para la función de otras dos enzimas humanas, la xantina deshidrogenasa (que oxida a xantina e hipoxantina a ácido úrico) y la aldehído oxidasa. En la síntesis del eofactor participan tres enzimas, codificadas por tres genes diferentes. Los genes se localizan en los cromosomas 14q24, 6p21.3 y 5q1.1. El déficit de cualquiera de las tres enzimas produce un déficit del eofactor con un fenotipo idéntico. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes diagnosticados de déficit de sulfito oxidasa padecía realmente un déficit del eofactor de molibdeno. Ambas enfermedades se transmiten con carácter autosómico recesivo.

Tanto el déficit de la enzima como el del eofactor producen las mismas **manifestaciones clínicas**. A las pocas semanas del nacimiento aparecen rechazo del alimento, vómitos, crisis convulsivas graves intratables (tónicas, clónicas, mioclónicas) y retraso importante del desarrollo. La luxación bilateral del cristalino es un hallazgo frecuente en los pacientes que sobreviven al período neonatal.

Estos niños excretan en su orina grandes cantidades de sulfito, tiosulfato, S-sulfocisteína, xantina e hipoxantina. Las concentraciones urinaria y sérica de ácido úrico y la urinaria de sulfato están disminuidas. Se debe usar orina fresca con fines diagnósticos y para la determinación cuantitativa de sulfito, ya que la oxidación a temperatura ambiente da lugar a resultados falsos negativos.

El **diagnóstico** se confirma mediante la determinación de sulfito oxidasa y del eofactor del molibdeno en fibroblastos y biopsias hepáticas, respectivamente. El diagnóstico prenatal es posible mediante la realización de un análisis de la actividad de la sulfito oxidasa en cultivos de células amnióticas y en muestras de vellosidades coriónicas.

No existe ningún **tratamiento** eficaz y la mayoría de los niños muere durante los 2 primeros años de vida. Se desconoce la prevalencia de estos déficit.

## 85.5 • TRIPTÓFANO • Ira] Rezvani

El triptófano es un aminoácido esencial y un precursor del ácido nicotínico y la serotonina (fig. 85-5). Se han descrito supuestos déficit de diferentes enzimas involucradas en el catabolismo del triptófano, pero no se ha identificado ninguna entidad clínica diferente. La enfermedad de Hartnup causa una alteración en la absorción del triptófano.

**ENFERMEDAD DE HARTNUP.** En esta enfermedad autosómica recesiva, denominada según el apellido de la primera familia afectada, existe un defecto en el transporte de los aminoácidos monoamino-monocarboxílicos (aminoácidos neutros) a través de la mucosa intestinal y los túbulos renales. La mayoría de los niños con la enfermedad de Hartnup permanecen asintomáticos. La fotosensibilidad cutánea es la principal **manifestación clínica** en los casos sintomáticos inusuales. La piel se torna áspera y rojiza después de la exposición moderada al sol y, cuando la exposición es más prolongada, surge un exantema similar al de la pelagra. El exantema es pruriginoso y parece un eccema crónico. Estos cambios de la piel se han observado en lactantes muy pequeños, de tan sólo 10 días de edad. Algunos pacientes presentan una ataxia intermitente que se manifiesta como desequilibrio y deambulación con una base de sustentación amplia. La ataxia dura unos pocos días y generalmente se resuelve de forma espontánea. El desarrollo mental suele ser normal. Sin embargo, dos pacientes de la familia diagnosticada originalmente de esta enfermedad tenían retraso mental. Se ha observado la presencia

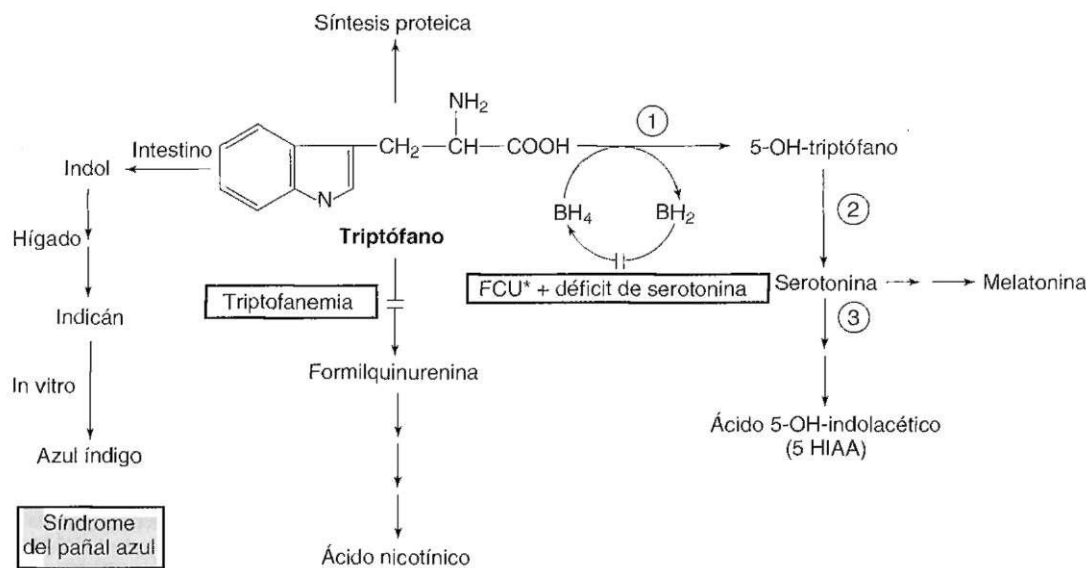


Figura 85-5. Vías metabólicas del triptófano. FCU\* indica hiperfenilalaninemia debida a déficit de tetrahidrobipterina (v. fig. 85-1). Enzimas: (1) triptófano hidrolasa; (2) descarboxilasa de 1-aminoácidos aromáticos (AADC); (3) monoaminooxidasa (MAO).

de alteraciones psicológicas episódicas tales como irritabilidad, inestabilidad, emocional, depresión y tendencias suicidas. Estos trastornos suelen asociarse a los brotes de ataxia. En algunos casos se han observado estatura baja y glositis alrífica.

La mayor parte de los niños diagnosticados de enfermedad de Hartnup como consecuencia del programa de cribado neonatal permanecen asintomáticos. Esto indica que existen otros factores que intervienen en la patogenia de esta enfermedad.

El principal hallazgo analítico es la aminoaciduria, que está limitada a los aminoácidos neutros (alanina, serina, treonina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, lirosina, triptófano, histidina). La excreción urinaria de prolina, hidroxiprolina y arginina permanece normal. Esto sirve para diferenciar la enfermedad de Hartnup de otras causas de aminoaciduria generalizada, como el síndrome de Fanconi. Generalmente, la concentración plasmática de los aminoácidos neutros es normal. Este hallazgo aparentemente inesperado se debe a que estos aminoácidos se absorben como dipéptidos, y el sistema de transporte de péptidos de pequeño tamaño está intacto en la enfermedad de Hartnup. En algunos pacientes se pueden encontrar grandes cantidades de derivados del indol (especialmente, de indican) debido a la descomposición del triptófano por las bacterias intestinales.

El diagnóstico se establece mediante la naturaleza intermitente de los síntomas y los hallazgos urinarios anteriormente descritos.

El tratamiento con ácido nicotínico o nicotinamida (50-300 mg/24 h) y una dieta rica en proteínas produce una respuesta favorable en los pacientes sintomáticos. Debido a la naturaleza intermitente de las manifestaciones clínicas, la eficacia de estos tratamientos es difícil de evaluar. La prevalencia de la enfermedad se estima en 1/30.000. El pronóstico materno-fetal es positivo en las mujeres embarazadas. Todavía no se ha identificado el gen causante de esta enfermedad.

## 85.6 • VALINA, LEUCINA, ISOLEUCINA Y ACIDEMIAS ORGÁNICAS RELACIONADAS • Iraj Rezvani y David S. Rosenblatt\*

Los primeros pasos de la degradación de estos tres aminoácidos esenciales, los aminoácidos de cadena ramificada, son similares (v. fig. 85-4). Los metabolitos intermedios son ácidos orgánicos y el déficit de cual-

quiera de las enzimas que participan en este proceso causa acidosis, excepto en el caso de las transaminasas. En estas circunstancias, los ácidos orgánicos originados por el bloqueo enzimático se acumulan en los líquidos del organismo y se excretan por la orina. Estas alteraciones causan a menudo una acidosis metabólica, que generalmente aparece en los primeros días de vida. Aunque la mayoría de los hallazgos clínicos son inespecíficos, algunas manifestaciones clínicas proporcionan importantes pistas sobre la naturaleza del déficit enzimático. En la figura 85-6 se muestra la forma de abordar el diagnóstico de estos trastornos en los lactantes con sospecha de acidemia orgánica. El diagnóstico definitivo se realiza habitualmente mediante la identificación y determinación de los ácidos orgánicos específicos en los líquidos corporales (sangre, orina), el análisis enzimático y la identificación del gen imitado.

Las acidemias orgánicas no se limitan sólo a los errores de las vías catabólicas de los aminoácidos de cadena ramificada. Entre los trastornos que causan acumulación de otros ácidos orgánicos figuran los derivados de la lisina (v. cap. 85.13), los asociados al ácido láctico (v. cap. 87) y las acidemias dicarboxílicas asociadas a una degradación defectuosa de los ácidos grasos (v. cap. 86.1).

**ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE (E00JA).** La descarboxilación de la leucina, la isoleucina y la valina se lleva a cabo por un sistema enzimático complejo (deshidrogenasa de los α-cetoácidos de cadena ramificada) que utiliza a la tiamina pirofosfato (vitamina B<sub>6</sub>) como coenzima. Esta enzima mitocondrial está formada por cuatro subunidades: E<sub>1</sub>, E<sub>p</sub>, E<sub>2</sub> y E<sub>3</sub>. La subunidad E<sub>2</sub> se comparte con otras dos deshidrogenasas del organismo, piruvato deshidrogenasa y α-cetoglutarato deshidrogenasa. El déficit de este sistema enzimático causa E00JA (v. fig. 85-4), denominada así por el olor dulce a jarabe de arce que desprenden los líquidos corporales, especialmente la orina. Basándose en los hallazgos clínicos y la respuesta a la administración de tiamina, se han identificado cinco fenotipos diferentes de E00JA.

**E00JA clásica.** Esta forma presenta las manifestaciones clínicas más graves. Los lactantes afectados, que son normales en el momento de nacer, desarrollan dificultad para la alimentación y vómitos durante la 1 semana de vida y al cabo de unos días presentan letargo y coma. La exploración física revela hipertonicidad y rigidez muscular con opistótonos graves. Los períodos de hipertonicidad alternan con momentos de flacidez. Los síntomas neurológicos se confunden generalmente con sepsis generalizada y meningitis. Puede producirse edema cerebral, la mayoría de los lactantes tiene convulsiones y también suelen presentar hipoglucemia. A diferencia de la mayoría de estados hipoglucémicos, la

\*David S. Rosenblatt participó en esta sección en la acidemia merilmalónica.



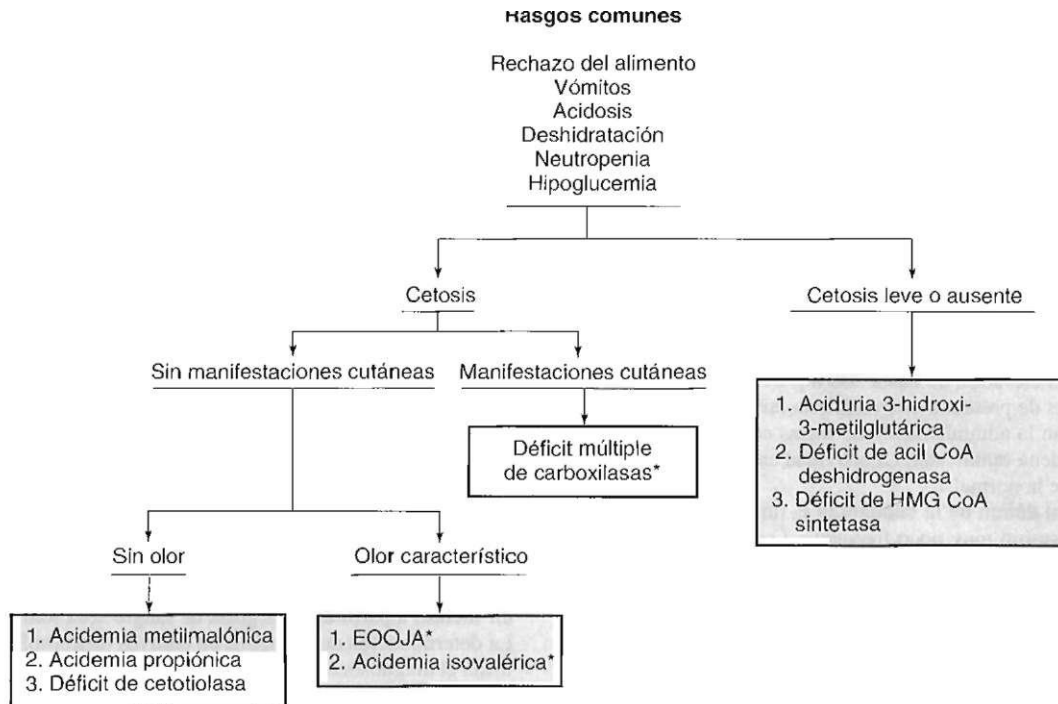


Figura 85-6. Abordaje clínico de los lactantes con academia orgánica, los asteriscos indican enfermedades en las que los pacientes tienen un olor característico (v. texto y tabla 84-2). F.OOJA, Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

corrección de la glucemia no mejora la enfermedad clínica. Las pruebas complementarias sistemáticas no suelen ser reveladoras, excepto por una acidosis metabólica. En los pacientes no tratados sobreviene la muerte durante las primeras semanas o meses de vida.

El diagnóstico se sospecha por el peculiar olor a jarabe de arce que se nota en la orina, el sudor y el cerumen (v. fig. 85-6). Generalmente, se confirma mediante el análisis de aminoácidos que muestra una notable elevación de las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina, valina y aloisoleucina (eslereoisómero de la leucina que normalmente no se encuentra en sangre) y una disminución de la alanina. La cifra de leucina suele ser mayor que la de los otros tres aminoácidos. La orina contiene concentraciones elevadas de leucina, isoleucina y valina y de sus respectivos cetoadidos. Estos cetoadidos se pueden detectar cualitativamente al añadir a la orina unas gotas del reactivo 2,4-dinitrofenilhidracina (al 0,1 % en HCl 0,1 N). En los casos positivos se forma un precipitado amarillo de 2,4-dinitrofenilhidrazona. Las pruebas de neuroimagen durante el estado agudo pueden mostrar la presencia de edema cerebral, que es más prominente en el cerebelo, tronco del encéfalo dorsal, pedúnculo cerebral y cápsula interna. Tras la recuperación del estado agudo y con el paso de los años, en las pruebas de neuroimagen se aprecia hipomielinización y atrofia cerebral. La actividad enzimática puede medirse en los leucocitos y en los cultivos de fibroblastos.

El tratamiento del estado agudo está orientado a la hidratación y la eliminación rápida de los aminoácidos de cadena ramificada y de sus inmetabolitos de los tejidos y líquidos del organismo. Debido a que el aclaramiento renal de estas sustancias es escaso, la hidratación por sí sola no produce una mejoría rápida. La diálisis peritoneal y la hemodiálisis son los tratamientos más eficaces en los lactantes graves y se deben instaurar lo más precozmente posible. Al cabo de 24 horas se suele observar una disminución significativa de las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina y valina. La administración de calorías y nutrientes suficientes por vía intravenosa u oral debe corregir el estado catabólico del paciente. El edema cerebral puede precisar tratamiento con manitol, furosemida o solución salina hipertónica.

El tratamiento, tras la recuperación del proceso agudo, requiere la administración de una dieta con bajo contenido en aminoácidos de ca-

dena ramificada. En el mercado pueden adquirirse fórmulas sintéticas desprovistas de leucina, isoleucina y valina. Debido a que estos aminoácidos no se pueden sintetizar endógenamente, se deben añadir pequeñas cantidades de ellos en la dieta, debiéndose calibrar cuidadosamente la cantidad administrada mediante la realización de análisis de su concentración plasmática. En los lactantes afectados cuya concentración plasmática de isoleucina resulta muy baja aparece un cuadro clínico que recuerda a la acrodermatitis enteropática. La adición de isoleucina a la dieta determina una recuperación rápida y completa. Los pacientes con EOOJA deben seguir la dieta durante toda su vida. En un pequeño número de casos con EOOJA clásica se ha realizado un trasplante hepático con resultados prometedores. Estos niños son capaces de tolerar una dieta normal.

El pronóstico a largo plazo de los afectados sigue siendo reservado. En cualquier situación estresante, tal como infección o intervención quirúrgica, especialmente en la mitad de la infancia, puede aparecer una cetoadidosis grave, edema cerebral y muerte. Los déficits mentales y neurológicos constituyen secuelas frecuentes.

EOOJA intermitente. En esta forma de EOOJA, niños aparentemente normales presentan vómitos, olor a jarabe de arce, ataxia, letargo y coma durante cualquier situación de estrés o catabólica, tal como una infección o intervención quirúrgica. Durante estas crisis, las pruebas complementarias no se pueden diferenciar de las observadas en la forma clásica y el niño puede morir. El tratamiento de la crisis aguda de EOOJA intermitente es similar al de la forma clásica. Tras la recuperación, se recomienda administrar una dieta con bajo contenido en aminoácidos de cadena ramificada, aunque la dieta normal se tolera perfectamente. La actividad de la deshidrogenasa en los pacientes con la forma intermitente es mayor que en la variante clásica y puede alcanzar el 5-20% de la actividad normal.

EOOJA leve (intermedia). En esta forma, los niños afectados manifiestan una enfermedad leve tras el período neonatal. Las manifestaciones clínicas son insidiosas y se limitan al sistema nervioso central. Los pacientes tienen retraso mental leve o moderado (generalmente después de los 5 meses de edad), con o sin crisis convulsivas. Presentan el olor típico de jarabe de arce y excretan en la orina pequeñas cantidades de aminoácidos de cadena ramificada y sus derivados cetoadi-

dos. Las concentraciones plasmáticas de leucina, isoleucina y valina están moderadamente aumentadas, mientras que las de lactato y piruvato son normales. El diagnóstico se suele realizar durante una enfermedad intercurrente, cuando pueden aparecer los signos y síntomas de la EOOJA clásica. La actividad de la deshidrogenasa es del 3-30% de la normal. Dado que los pacientes con EOOJA sensible a la tiamina suelen tener manifestaciones similares a las que se observan en la variante clásica, se recomienda ensayar el tratamiento con tiamina. Es necesario administrar una dieta semejante a la que se aplica en la EOOJA clásica.

EOOJA sensible a la tiamina. Algunos niños con formas leves o intermedias de EOOJA tratados con dosis elevadas de tiamina presentan una mejoría importante, tanto clínica como bioquímica. Aunque algunos responden al tratamiento con tiamina a dosis de 10 mg/24 horas, otros requieren dosis más elevadas, de hasta 200 mg/24 horas durante al menos 3 semanas antes de presentar una respuesta favorable. Estos pacientes también precisan la administración de dietas con bajo contenido en aminoácidos de cadena ramificada. La actividad enzimática en estos casos es del 2-40% de la normal.

EOOJA debida al déficit de la subunidad E<sub>1</sub> (dihidrolipoil deshidrogenasa). Es un trastorno muy poco frecuente. Los pacientes presentan acidosis láctica, además de unos signos y síntomas similares a los de la EOOJA intermedia, ya que la subunidad E<sub>1</sub> también es un componente de la piruvato deshidrogenasa y la  $\alpha$ -cetooglutarato deshidrogenasa. Después de los 2 meses de edad se observa la aparición de una lesión neurológica progresiva, que se manifiesta por hipotonía y retraso del desarrollo. Los movimientos anormales progresan a ataxia. La muerte puede ocurrir durante la primera infancia.

Los resultados de las pruebas complementarias incluyen acidosis láctica persistente con concentraciones plasmáticas elevadas de lactato, piruvato y alanina. Las concentraciones plasmáticas de los aminoácidos de cadena ramificada están moderadamente aumentadas. Los pacientes excretan en la orina grandes cantidades de láctido, piruvato y  $\alpha$ -glutarato, así como de los tres ectoácidos de cadena ramificada.

No existe ningún tratamiento para esta enfermedad. La restricción en la dieta de los aminoácidos de cadena ramificada y los tratamientos con dosis elevadas de tiamina, biotina y ácido lipoico han demostrado ser ineficaces.

Genética y prevalencia de la EOOJA. Todas las formas de EOOJA se heredan con carácter autosómico recesivo. El gen de cada subunidad reside en diferentes cromosomas. El gen de la subunidad E<sub>1</sub> se localiza en el cromosoma 19q13.1-q13.2, el de la subunidad E<sub>2</sub> en el cromosoma 6p22-p21, el de la subunidad E<sub>3</sub> en el cromosoma 1p31 y el de la subunidad E<sub>4</sub> en el cromosoma 7q31-q32. En los pacientes con diferentes formas de EOOJA se han identificado distintas mutaciones que provocan la enfermedad. Un determinado fenotipo está causado por varios genotipos. Se ha puesto de manifiesto que los pacientes de diferentes familias con la forma clásica de EOOJA tienen mutaciones en los genes de E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> y E<sub>3</sub>. La mayoría de los afectados son heterocigotos y heredan dos alelos mutados diferentes.

La prevalencia se estima en 1/185.000. La forma clásica de EOOJA es más prevalente en la antigua orden de los menonitas en EE.UU. y se calcula que la prevalencia es de 1/358. Los pacientes de esta población son homocigotos para una determinada mutación (Y394N) en el gen de la subunidad E<sub>1</sub>.

La detección precoz de la EOOJA es posible mediante métodos de cribado neonatal. El diagnóstico prenatal se realiza mediante el análisis enzimático en cultivos de amniocitos, los cultivos de vellosidades coriónicas, el análisis directo de las vellosidades coriónicas y la identificación del gen mutado.

En mujeres con diferentes formas de EOOJA se han dado casos de embarazos normales sin que se hayan observado alteraciones en sus hijos. Durante el embarazo y el posparto se ha observado la aparición de episodios de descompensación metabólica en estas mujeres.

ACIDEMIA ISOVALÉRICA. Esta enfermedad infrecuente se debe al déficit de isovaleril coenzima A (CoA) deshidrogenasa (v. fig. 85-5).

Las manifestaciones clínicas en la forma aguda consisten en vómitos y acidosis grave en los primeros días de vida. A continuación aparecen letargo, convulsiones y coma y puede producirse la muerte si no se instaura el tratamiento indicado. Los vómitos llegan a ser tan intensos

que indican la presencia de una estenosis pilórica. El característico olor a «pies sudados» puede estar presente (v. fig. 85-6). Los lactantes que sobreviven a este episodio agudo sufrirán la forma intermitente durante toda su vida. También existe una forma más leve de enfermedad (*forma intermitente crónica*), en la que la primera manifestación clínica (vómitos, letargo, acidosis o coma) no aparece hasta que el niño tiene unos cuantos meses o años. En ambas formas surgen episodios agudos de descompensación metabólica ante cualquier estado catabólico, como una infección. Los métodos sensibles de cribado neonatal han identificado un fenotipo de la enfermedad más leve y potencialmente asintomático; algunos hermanos más mayores de estos recién nacidos afectados poseían un genotipo y unas alteraciones bioquímicas idénticas, sin ninguna manifestación clínica.

Las pruebas complementarias durante las crisis agudas revelan ceoacidosis, neutropenia, trombocitopenia y, en ocasiones, pancitopenia. Algunos pacientes presentan hipocalcemia, hiperglucemia e hiperamonniemia moderada o grave. El aumento de la concentración plasmática de amoníaco indica una alteración en el ciclo de la urea. Sin embargo, en este último caso el lactante no está acidótico (v. fig. 85-6).

El diagnóstico se confirma al poner de manifiesto una notable elevación del ácido isovalérico y de sus metabolitos (isovalerilglicina, ácido 3-hidroxiisovalérico) en los líquidos corporales, especialmente la orina. La isovalerilcarnitina es la principal sustancia en plasma y se puede medir incluso a partir de unas gotas de sangre seca sobre un papel de filtro. La determinación de la enzima en cultivos de fibroblastos cutáneos confirma el diagnóstico.

El tratamiento de la crisis aguda tiene como objetivo hidratar al paciente, corregir el estado catabólico (proporcionando la cantidad adecuada de calorías por vía oral o intravenosa), corregir la acidosis metabólica (mediante la perfusión de bicarbonato sódico) y eliminar el exceso de ácido isovalérico. Debido a que la isovalerilglicina tiene un aclaramiento renal elevado, se recomienda administrar glicina (250 mg/kg/24 h) para aumentar la formación de isovalerilglicina. La L-carnitina (100 mg/kg/24 h. v.o.) también incrementa la eliminación de ácido isovalérico mediante la generación de isovalerilcarnitina, que se excreta por la orina. En los pacientes con hiperamonniemia (amoníaco en sangre >200 ttM) se deben usar métodos de eliminación del amoníaco sanguíneo (v. cap. 85.11). Cuando estas medidas terapéuticas fracasan, puede ser necesario utilizar una exanguinotransfusión o diálisis peritoneal. Tras recuperarse de una crisis aguda, el paciente debe recibir una dieta con bajo contenido en proteínas (1,0-1,5 g/kg/24 h) y recibir suplementos de glicina y carnitina. Se han notificado casos de pancreatitis (aguda o recurrente) en los supervivientes. La administración precoz del tratamiento adecuado permite un desarrollo normal del paciente.

El diagnóstico prenatal se ha realizado mediante la determinación de isovalerilglicina en el líquido amniótico, los análisis enzimáticos en cultivo de amniocitos y la identificación del gen mutado. Se han descrito casos de embarazo con resultados favorables tanto para la madre como para el niño. En EE.UU., así como en otros países, se usan métodos de cribado neonatal masivo. La acidemia isovalérica se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen se encuentra en el cromosoma 15q14-15q15 y se han identificado numerosas mutaciones que producen la enfermedad. La prevalencia de la enfermedad se calcula entre 1/62.500 (en regiones de Alemania) y 1/250.000 (en EE.UU.).

DÉFICIT MÚLTIPLE DE CARBOXILASAS (DEFECTOS DE LA UTILIZACIÓN DE BIOTINA). La biotina es una vitamina hidrosoluble que actúa como un cofactor para las cuatro enzimas carboxilasas: piruvato carboxilasa, acetil CoA carboxilasa, propionil CoA carboxilasa y 3-metilcrotonil-CoA-carboxilasa. Estas dos últimas participan en las vías metabólicas de leucina, isoleucina y valina (v. fig. 85-4).

La biotina de la dieta está unida a las proteínas; la biotina libre se genera en el intestino por la acción de las enzimas digestivas, mediante las bacterias intestinales y quizá mediante la biotinidasa. Esta última enzima, que se encuentra en el suero y la mayoría de los tejidos del organismo, es también esencial para el reciclaje de la biotina en el organismo al liberarla de las apoenzimas (carboxilasas, v. fig. 85-4). La biotina libre debe formar un enlace peptídico covalente con la apoproteína de las cuatro carboxilasas para activarlas (holocarboxilasa). Esta unión está catali-

/acia por la holocarboxilasa sintetasa. El déficit de esta enzima o de la biotinidasa se traduce en un funcionamiento inadecuado de todas las carboxilasas y en acidemia orgánica.

**Déficit de holocarboxilasa sintetasa (déficit múltiple de carboxilasas: forma infantil o precoz).** Los lactantes con esta enfermedad poco frecuente, que se transmite con carácter autosómico recesivo, presentan síntomas en las primeras semanas de vida. Estos síntomas aparecen durante un periodo que oscila desde unas pocas horas después del nacimiento hasta los 21 meses de vida. **Clínicamente**, los lactantes afectados que parecen normales en el momento de nacer manifiestan alteraciones respiratorias (taquipnea y apnea) poco después. Cuando la enfermedad no se trata, se observa un exantema eritematoso generalizado con exfoliación y alopecia (parcial o total), retraso del crecimiento, irritabilidad, crisis convulsivas, letargo y coma. El retraso del desarrollo es frecuente. La inmunodeficiencia se pone de manifiesto como una predisposición a las infecciones. La orina tiene un olor peculiar, que se ha descrito como similar al de la orina de gato. El exantema, cuando está presente, permite diferenciar esta enfermedad de las acidemias orgánicas (v. fig. 85-6).

Los resultados de las **pruebas complementarias** incluyen acidosis metabólica, cetosis, hiperamonemia y la presencia en los líquidos corporales de varios ácidos orgánicos, entre los que cabe citar ácido láctico, ácido 3-metilcrotonico, 3-metilcrotonilglicina, ligilglicina, metilcitrato y ácido 3-hidroxiisovalérico. El **diagnóstico** se confirma mediante el análisis enzimático en linfocitos y cultivos de fibroblastos. La enzima mutada suele tener un valor de  $K_m$  elevado para la biotina. La actividad enzimática se restablece mediante la administración de dosis altas de biotina.

El **tratamiento** con biotina (10 mg/día, por vía oral) se suele traducir en una mejoría de las manifestaciones clínicas y puede normalizar las alteraciones bioquímicas. El diagnóstico y el tratamiento precoces son cruciales para prevenir la lesión neurológica irreversible. Sin embargo, en algunos casos no se logra la resolución completa ni siquiera con dosis elevadas de biotina (hasta 80 mg/día).

El gen de la holocarboxilasa sintetasa se localiza en el cromosoma 21q22.1 y en las familias afectadas se han identificado numerosas mutaciones que causan enfermedad. El diagnóstico prenatal se ha realizado analizando la actividad enzimática en cultivos de células amnióticas y midiendo los metabolitos intermedios (3-hidroxiisovalerato y metilcitrato) en líquido amniótico. Las mujeres embarazadas que habían tenido previamente hijos con déficit de holocarboxilasa sintetasa recibieron tratamiento con biotina al final del embarazo. Sus hijos fueron normales al nacer, pero todavía no se conoce con seguridad la eficacia del tratamiento ni el resultado final.

**Déficit de biotinidasa (déficit múltiple de carboxilasas: forma juvenil o tardía).** La ausencia de biotinidasa se traduce en un déficit de biotina. Los lactantes con este déficit presentan **manifestaciones clínicas** semejantes a las observadas en caso de déficit de holocarboxilasa sintetasa pero, a diferencia de lo que ocurre en este último caso, los síntomas surgen tardíamente, cuando el niño tiene varios meses o años de edad, aunque también pueden aparecer precozmente al cabo de 1 semana de vida. Por tanto, el término «forma tardía» no se aplica a todos los casos y puede resultar erróneo. El retraso se debe probablemente a la presencia de una cantidad suficiente de biotina libre procedente de la madre o la lactante. Pueden observarse dermatitis atópica o seborreica, alopecia, ataxia, crisis convulsivas mioclonicas, hipotonía, retraso del desarrollo, sordera neurosensorial e inmunodeficiencia (debido a anomalías de los linfocitos T). Se ha descrito un pequeño número de niños con dermatitis seborreica resistente al tratamiento y déficit parcial (15-30% de actividad) de la enzima, asintomáticos por lo demás, en los que la dermatitis se resolvió con la administración de biotina. En los programas de cribado se han identificado niños y adultos asintomáticos con este déficit enzimático. En la mayoría de los casos se ha puesto de manifiesto un déficit parcial de la actividad de la enzima.

Las **pruebas complementarias** y el patrón de ácidos orgánicos en los líquidos corporales recuerdan a los asociados al déficit de holocarboxilasa sintetasa (v. anteriormente). El **diagnóstico** se establece mediante la determinación de la actividad enzimática en suero. En la actualidad existe disponible un método simplificado de cribado neonatal masivo que se emplea en EE.UU. y en otros países.

El **tratamiento** con biotina libre (5-20 mg/24 h) origina una buena respuesta clínica y bioquímica. También se recomienda la administración de biotina en los casos de déficit parcial de biotinidasa.

Se estima que la prevalencia de esta enfermedad autosómica recesiva es de 1/60.000. El gen de la biotinidasa está localizado en el cromosoma 3p25 y en las familias afectadas se han identificado numerosas mutaciones que producen la enfermedad. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad de la enzima en las células amnióticas y la identificación del gen mutado.

**Déficit múltiple de carboxilasas debido al déficit de biotina en la dieta.** El déficit adquirido de biotina puede surgir en lactantes que reciben nutrición parenteral sin adición de biotina, en pacientes que reciben anticonvulsivos de forma prolongada (fenitoína, primidona, carbamazepina) y en niños con síndrome de intestino corto o diarrea crónica que están recibiendo fórmulas con bajo contenido en biotina. La ingestión excesiva de huevos crudos también causa un déficit de biotina, ya que la proteína avidina de la clara del huevo fija la biotina y evita su absorción. Los lactantes con déficit de biotina presentan dermatitis, alopecia e infecciones cutáneas por *Candida*.

**DÉFICIT AISLADO 3 METILCROTONIL COA CARBOXILASA.** Esta enzima es una de las cuatro carboxilasas del organismo que requieren biotina como cofactor (v. fig. 85-4). Se debe establecer el diagnóstico diferencial entre el déficit aislado de esta enzima y las alteraciones del metabolismo de la biotina (déficit múltiple de carboxilasas) que causan una disminución de la actividad de las 4 carboxilasas. La 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa es una enzima heteromérica compuesta por las subunidades a (contiene biotina) y (3).

Las **manifestaciones clínicas** son muy variables, oscilando entre un inicio neonatal mortal con acidosis, hipotonía intensa y crisis convulsivas y adultos asintomáticos. En la forma grave de la enfermedad los lactantes afectados que han presentado una evolución normal desarrollan un episodio agudo de vómitos, hipotonía, letargo y convulsiones tras una infección leve. La muerte puede ocurrir durante el episodio agudo.

Los resultados de las **pruebas complementarias** durante el episodio agudo comprenden acidosis leve o moderada, cetosis, hipoglucemia intensa, hiperamonemia y concentraciones séricas elevadas de transaminasas hepáticas. En la orina se encuentran grandes cantidades de ácido 3-hidroxiisovalérico y 3-metilcrotonilglicina. La excreción urinaria del ácido 3-metilcrotonico no suele estar aumentada en esta enfermedad debido a que el 3-metilcrotonil CoA se transforma en ácido 3-hidroxiisovalérico. Es frecuente hallar un déficit secundario grave de carnitina. Desde el punto de vista bioquímico, se debe diferenciar este trastorno del déficit múltiple de carboxilasas (v. anteriormente), en que el ácido láctico y los metabolitos del ácido propiónico están presentes en los líquidos corporales, así como el ácido 3-hidroxiisovalérico. El **diagnóstico** se confirma mediante la determinación de la actividad enzimática en cultivos de fibroblastos. Para establecer el diagnóstico definitivo es necesario documentar la actividad normal de las otras carboxilasas.

Se recomienda realizar un **tratamiento** intensivo de los episodios agudos con hidratación, perfusión intravenosa de glucosa y álcalis. Estos pacientes no responden al tratamiento con biotina. Los pacientes descritos en el pasado como sensibles a la biotina lo más probable es que sufriesen una deficiencia múltiple de carboxilasas debido a un déficit de biotinidasa (v. anteriormente). El tratamiento a largo plazo incluye una dieta con bajo contenido en leucina, junto con la administración oral de L-carnitina (75-100 mg/kg/24 h) y la prevención de situaciones catabólicas. En estos pacientes se espera un crecimiento y un desarrollo normales.

La enfermedad se hereda con un carácter autosómico recesivo. El gen de la subunidad a (*MCCI*) se encuentra en el cromosoma 3q25-27 y el de la subunidad (3) (*MCC2*) en el cromosoma 5q12-13. La mutación en cualquiera de estos genes ocasiona un déficit de actividad de la enzima. Un fenotipo similar puede estar causado por un genotipo diferente. En las familias afectadas se han detectado varias mutaciones que provocan enfermedad. Los programas de cribado neonatal con espectrometría de masas en tándem han identificado un inesperado alto número de lactantes con déficit de 3-metilcrotonil CoA carboxilasa (1/50.000), lo que indica que esta enfermedad puede ser una de las acidemias orgánicas más frecuente en ciertas poblaciones.

**ACIDURIA 3-METILGLUTACÓNICA.** Al menos se conocen tres enfermedades hereditarias que se asocian a la excreción excesiva de ácido 3-metilglutacónico por orina. El déficit de la enzima 3-metilglutaconil CoA hidratasa (v. fig. 85-4) sólo se ha documentado en una de las enfermedades (tipo I). En las otras dos enfermedades la actividad de la enzima es normal, a pesar de la existencia de una aciduria 3-metilglutacónica moderada.

Aciduria 3-metilglutacónica de tipo I (déficit de 3-metilglutaconil CoA hidratasa) [v. fig. 85-4]. Esta enfermedad autosómica recesiva poco frecuente se manifiesta por retraso del habla, movimientos coreoatetoides, atrofia óptica, retraso psicomotriz leve y aparición de acidosis metabólica durante un estado catabólico. También se ha descrito la existencia de adultos afectados asintomáticos. Los pacientes excretan grandes cantidades de ácido 3-metilglutacónico y moderadas de ácido 3-hidroxiisovalérico y ácido 3-metilglutárico. El déficit de 3-metilglutaconil CoA hidratasa se ha puesto de manifiesto en cultivos de fibroblastos y linfoblastos. Se ha recomendado administrar una dieta con bajo contenido en proteínas como **tratamiento**. Los efectos beneficiosos de este tratamiento sobre el curso clínico de la enfermedad son dudosos. En un paciente, la administración de L-carnitina se tradujo en una mejoría clínica. El gen de la enzima (*AUH*) se localiza en el cromosoma 9.

Aciduria 3-metilglutacónica de tipo II (miocardiopatía ligada al cromosoma X, neutropenia, retraso del crecimiento y aciduria 3-metilglutacónica con 3-metilglutaconil CoA hidratasa normal, síndrome de Barth). Las **manifestaciones clínicas** de esta enfermedad, que generalmente aparecen poco después del nacimiento, incluyen **miocardiopatía** dilatada (se manifiesta como dificultad respiratoria e insuficiencia cardíaca), hipotonía, retraso del crecimiento y neutropenia moderada o grave. En algunos pacientes se ha observado la presencia de aciduria láctica o hipoglucemia leves. Cuando el paciente sobrevive a la infancia, puede ocurrir una cierta mejoría con la edad. El desarrollo cognoscitivo suele ser normal, a pesar del retraso en la función motriz.

Los resultados de las **pruebas complementarias** incluyen un aumento leve o moderado de la excreción urinaria de los ácidos 3-metilglutacónico, 3-metilglutárico y 2-etilhidracrílico. La neutropenia es un hallazgo frecuente. En algunos casos se observa acidosis láctica, hipoglucemia y una ultraestructura mitocondrial anormal. A diferencia de lo que sucede en la aciduria 3-metilglutacónica de tipo I, la excreción urinaria de ácido 3-hidroxiisovalérico no está aumentada. La cardiolipina total y las subclases de cardiolipina se encuentran muy reducidas en los cultivos de los fibroblastos cutáneos de estos pacientes. Este hallazgo puede resultar útil para establecer el diagnóstico.

Esta enfermedad se transmite ligada al cromosoma X con carácter recesivo. El gen se ha localizado en el cromosoma Xq28 y se han identificado varias mutaciones causantes de enfermedad. La actividad de la enzima 3-metilglutaconil CoA hidratasa es normal. Todavía no se conoce la causa por la que aumenta la excreción de los ácidos orgánicos. No existe ningún **tratamiento** para esta enfermedad.

Aciduria 3-metilglutacónica de tipo III (síndrome de atrofia óptica de Costeff). Las **manifestaciones clínicas** en estos pacientes consisten en atrofia óptica de comienzo precoz y posterior aparición de movimientos coreoatetoides, espasticidad, ataxia, disartria y ligero retraso del desarrollo. Todos los pacientes descritos menos uno son judíos iraquíes que viven en Israel. Estos sujetos excretan cantidades moderadas de ácido 3-metilglutacónico y ácido 3-metilglutárico. Al igual que ocurre en la aciduria 3-metilglutacónica tipo II, todavía no se sabe la causa del aumento de la excreción de estos ácidos. La actividad de la enzima 3-metilglutaconil CoA hidratasa es normal. La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enfermedad (*OPAS*) se halla en el cromosoma 19q 13.2-13.3. No existe ningún **tratamiento** eficaz disponible.

**DÉFICIT DE P-CETOTIOLASA (DÉFICIT DE ACETOACETIL-COA TÍO LASA MITOCONDRIAL).** Esta enzima mitocondrial reversible escinde la 2-metilacetoacetil CoA (v. fig. 85-4) o la acetoacetil CoA en una dirección y sintetiza estos compuesto en una acción inversa (fig. 85-7).

Las **manifestaciones clínicas** son bastante variables, oscilando entre un curso asintomático en el adulto hasta episodios graves de acidosis que empiezan en el primer año de vida. Estos niños tienen episodios in-

termitentes de cetosis y acidosis sin causa aparente, que suelen aparecer tras infecciones intercurrentes y responden rápidamente al tratamiento con líquidos y bicarbonato administrados por vía intravenosa. Durante las crisis es posible observar una hiperamonemia leve o moderada. En casos aislados, se ha notificado la presencia de hipoglucemia o hiperglucemia. Entre los episodios, el niño se encuentra completamente asintomático y tolera bien una dieta con contenido proteico normal. En la mayoría de los niños el desarrollo mental es normal. Los episodios pueden ser diagnosticados erróneamente como una intoxicación por salicilatos debido a la similitud de los hallazgos clínicos y la interferencia de las concentraciones elevadas en sangre de acetoacetato con el análisis colorimétrico de salicilatos.

Las **pruebas complementarias** durante la crisis aguda revelan acidosis, cetosis e hiperamonemia. La orina contiene grandes cantidades de 2-metilacetoacetato y de su producto de descarboxilación, butanona, 2-metil-3-hidroxiacetato y tiglicina. Concentraciones más bajas de estos metabolitos urinarios persisten durante los períodos en que el paciente parece normal. También puede estar presente una hiperglicemia leve. Se deben diferenciar los hallazgos clínicos y bioquímicos de los observados en las acidemias propiónica y metilmalónica (v. más adelante). El **diagnóstico** se define mediante el análisis enzimático en cultivos de fibroblastos o la identificación del gen mutado.

El **tratamiento** de los episodios agudos consiste en hidratación y perfusión de bicarbonato para corregir la acidosis; se puede usar una solución de glucosa al 10% para reducir al mínimo el estado catabólico. Se recomienda la restricción de la ingestión de proteínas en la dieta (1-2 g/kg/24 h) como tratamiento a largo plazo. También se recomienda la administración oral de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h) para prevenir el posible déficit de carnitina secundario. El pronóstico a largo plazo para alcanzar una vida normal parece muy favorable. Existen tres casos de pacientes que fueron al instituto y uno a la universidad. Todos los pacientes presentaban metabolitos anómalos en los líquidos corporales. Se han comunicado embarazos con resultados excelentes tanto para la madre como para el hijo.

La patogenia de la cetosis en esta enfermedad no se ha explicado adecuadamente ya que, en este déficit enzimático, cabe esperar una alteración de la síntesis de cetona (v. fig. 85-7). Se ha postulado que el exceso de acetil CoA producido por otras fuentes se emplea como sustrato para la síntesis de 3-hidroxi 3-metilglutaril (HMG) CoA en el hígado.

Esta enfermedad es hereditaria y se transmite con carácter autosómico recesivo y puede ser más prevalente de lo que se ha apreciado hasta este momento. Su prevalencia es mayor en Túnez. El gen (*ACAT1*) de esta enzima (*T<sub>1</sub>*) se localiza en el cromosoma 11q22.3-23.1.

**DÉFICIT DE ACETOACETIL COATIOLASA CITOSÓLICA.** Esta enzima cataliza la síntesis citosólica de acetoacetil CoA a partir de dos moles de acetil CoA (v. fig. 85-7). La acetoacetil CoA citosólica es el precursor de la síntesis hepática del colesterol. La acetoacetil CoA tiolasa es una enzima completamente diferente de la tiolasa mitocondrial (v. anteriormente y fig. 85-4). Las **manifestaciones clínicas** en los pacientes con este déficit enzimático tan poco frecuente son similares a las observadas en la acidemia mevalónica (v. más adelante). En los primeros meses de vida aparece un retraso grave y progresivo del desarrollo, hipotonía y movimientos coreoatetoides. Las **pruebas complementarias** son inespecíficas, pudiéndose apreciar concentraciones elevadas de lactato, piruvato, acetoacetato y 3-hidroxiacetato en sangre y orina. Un paciente presentaba concentraciones normales de acetoacetato y 3-hidroxiacetato. El **diagnóstico** se confirma al demostrar el déficit de la actividad de la tiolasa citosólica en una biopsia hepática o cultivos de fibroblastos, o por el análisis del ADN. Todavía no hay ningún **tratamiento** disponible para esta enfermedad. El gen de este trastorno se localiza en el cromosoma 6q25.3-q26.

Déficit de 3-hidroxi 3-metilglutaril (HMG) CoA sintetasa mitocondrial. Esta enzima cataliza la síntesis de HMG-CoA a partir de acetoacetil CoA en la mitocondria. Este paso es de crucial importancia en la síntesis de los cuerpos cetónicos en el hígado (v. fig. 85-7). Sólo se han descrito unos pocos pacientes con este déficit. Las formas de presentación y los resultados fueron similares en todos los pacientes. Los síntomas y los signos de hipoglucemia aguda se presentaron después de una



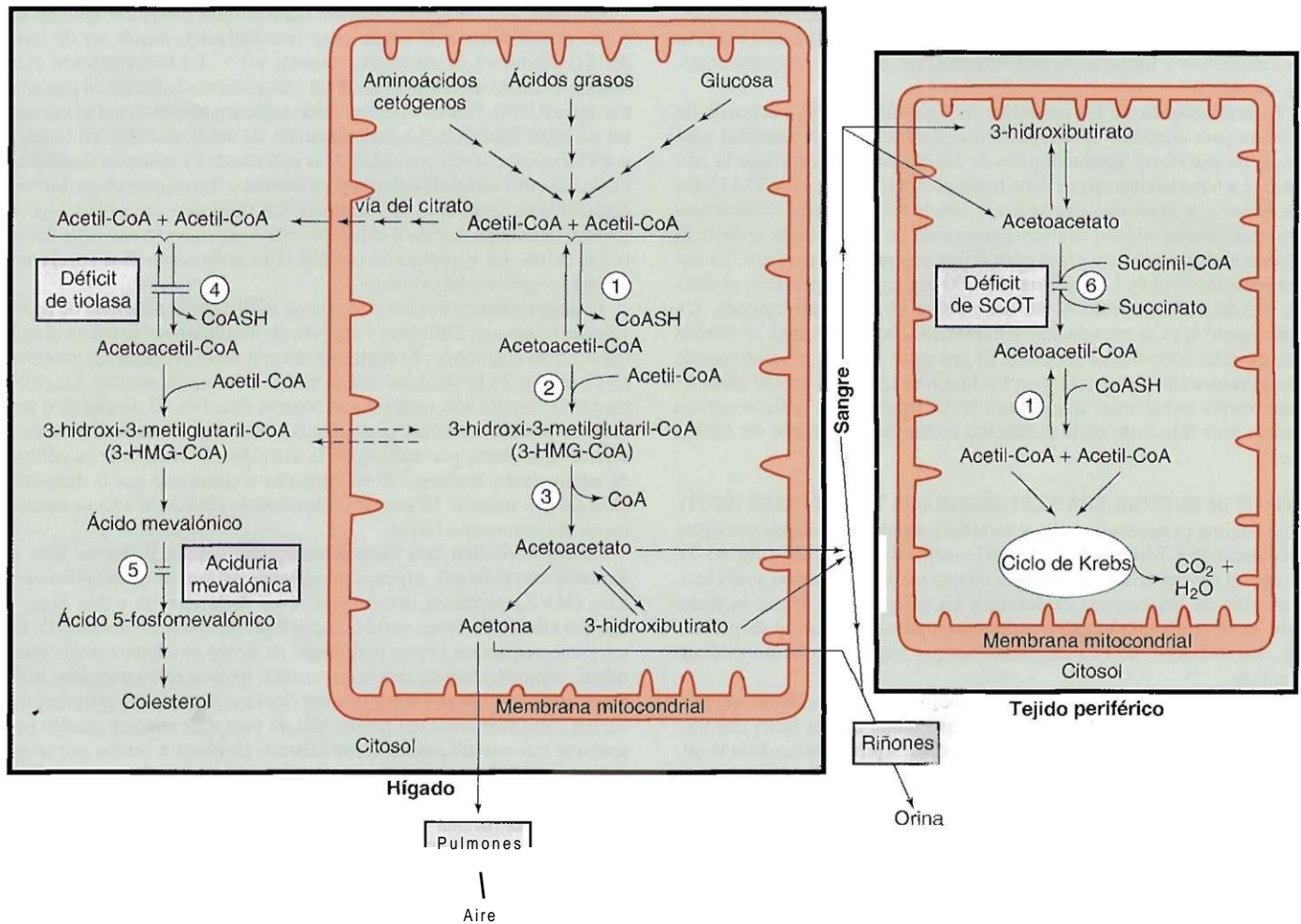


Figura 85-7. Síntesis (hígado) y metabolismo (tejidos periféricos) de los cuerpos cetónicos y el colesterol. Enzimas: (1) aeetoaeetyl-CoA tiolasa mitocondrial, (2) FIMG-CoA sintetasa, (3) HMG-CoA liasa, (4) acetoacetyl-CoA tiolasa citosólica, (5) mevalónico cinasa, (6) succinil CoA, (7) 3-cetoácido CoA transferasa (SCOT).

enfermedad aguda (gastroenteritis). La edad en el momento de presentación osciló entre 18 meses y 6 años. Todos los niños estaban asintomáticos antes de los episodios y volvieron a la normalidad después de la recuperación (excepto por una leve hepatomegalia con infiltración grasa). Ninguno de los pacientes sufrió un segundo episodio, quizá como resultado de las medidas preventivas para evitar el ayuno prolongado durante las enfermedades intercurrentes subsiguientes. La hepatomegalia fue un hallazgo físico observado en todos los pacientes. En las pruebas complementarias se detectó hipoglucemia, acidosis con cetosis leve o sin cetosis, elevación de las pruebas de función hepática y aciduria dicarboxilica masiva. Los hallazgos clínicos y de laboratorio pueden confundirse con los observados en pacientes con defectos en el metabolismo de los ácidos grasos (v. cap. 86.1). A diferencia de esta última enfermedad, las concentraciones plasmáticas de acilcarnitina conjugada son normales en los pacientes con déficit de HMG-CoA sintetasa. En estos pacientes el ayuno produce las alteraciones bioquímicas y clínicas descritas.

El tratamiento consiste en aportar las calorías adecuadas y evitar los períodos de ayuno prolongados. No se necesita restringir la ingestión de proteínas en la dieta.

Esta enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de esta alteración está localizado en el cromosoma 1p13-p12 y se han identificado varias mutaciones causantes de enfermedad. Se debe tener en cuenta esta enfermedad en cualquier niño con hipoglucemia en ayunas y quizá sea más frecuente de lo que se creía hasta ahora.

**ACIDURIA 3-HIDROXI-3-METILGLUTÁRICA.** Esta enfermedad se debe al déficit de HMG-CoA liasa (v. fig. 85-4). Esta enzima cataliza la

conversión de HMG-CoA en acetoacetyl-CoA y es una enzima que limita la cetogénesis (v. fig. 85-7). Clínicamente, >60% de los pacientes se vuelve sintomático entre los 3 y 11 meses de edad, mientras que el 30% presenta síntomas en los primeros días de vida. Un niño permaneció asintomático hasta los 15 años. Los episodios de vómitos, hipoglucemia grave, hipotonía, acidosis con cetosis leve o sin ella y deshidratación conducen rápidamente a letargo, ataxia y coma. Estos episodios aparecen a menudo durante un estado calabólico, tal como ayuno o una infección intercurrente. La hepatomegalia es frecuente. Estas manifestaciones pueden confundirse con el síndrome de Reye, o déficit de acil CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD). Los pacientes suelen estar clínicamente asintomáticos entre las crisis; un caso murió de miocardiopatía aguda a la edad de 7 meses durante una enfermedad febril. Generalmente, el desarrollo es normal, aunque en los pacientes con episodios prolongados de hipoglucemia se observa retraso mental y crisis convulsivas con alteraciones de la sustancia blanca en la RM.

Los resultados de las pruebas complementarias comprenden hipoglucemia, hiperamonemia moderada o grave y acidosis. Puede haber una cetosis leve (v. fig. 85-7). La excreción urinaria de ácido 3-hidroxi-3-metilglutárico y otros metabolitos intermediarios del catabolismo de la leucina (ácidos 3-metilglutacónico y 3-hidroxiisovalérico) está muy aumentada. Estos ácidos orgánicos se excretan en la orina como conjugados de carnitina, lo que se traduce en un déficit secundario de ésta. Los ácidos glutárico y adípico también se encuentran elevados en la orina durante las crisis agudas. El diagnóstico se confirma mediante un análisis enzimático en cultivos de fibroblastos, leu-

cocitos y muestras hepáticas, o por la identificación del gen mutado. El diagnóstico prenatal es posible con análisis de enzimas en cultivos de amniocitos y biopsias de vellosidades coriónicas o mediante análisis del ADN.

El **tratamiento** de los episodios incluye hidratación, perfusión de glucosa para controlar la hipoglucemia, aportación de la cantidad adecuada de calorías y administración de bicarbonato para corregir la acidosis. La hiperamoniemia se debe tratar precozmente (v. cap. 85.11). En pacientes con hiperamoniemia grave puede ser necesario realizar una exanguinotransfusión o diálisis peritoneal. Se recomienda reducir la ingestión de proteínas y grasa para el tratamiento a largo plazo. La administración oral de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h) previene el déficit secundario de carnitina. Se debe evitar el ayuno prolongado. Un niño murió tras la vacunación sistemática. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la HMG-CoA liasa reside en el cromosoma 1pter-p33 y en las familias afectadas se han identificado varias mutaciones que causan la enfermedad. El defecto génico parece más frecuente en la población árabe, especialmente en Arabia Saudí.

**DÉFICIT DE SUCCINIL COA3 CETOÁCIDO COA TRANSFERASA (SCOT).** Esta enzima es necesaria para el metabolismo de los cuerpos cetónicos (acetoacetato y 3-hidroxiacetato) en los tejidos periféricos (v. fig. 85-7). El déficit de esta enzima se traduce en una menor utilización y una acumulación de los cuerpos cetónicos y en cetoacidosis. Hasta la fecha sólo se ha notificado la enfermedad en un número reducido de pacientes. Sin embargo, no es infrecuente porque muchos casos no se diagnostican.

La presentación consiste en un episodio agudo de cetoacidosis grave, sin causa aparente, en un lactante que había tenido hasta ese momento un crecimiento y desarrollo normales. Aproximadamente la mitad de los pacientes lo presentan en la primera semana de vida y en todos aparece antes de los 2 años. El episodio agudo está desencadenado generalmente por una infección intercurrente o un estado catabólico. Durante estos episodios el paciente puede morir. Entre las crisis suele persistir una cetosis subclínica crónica. El desarrollo suele ser normal.

Las **pruebas complementarias** durante el episodio agudo son inespecíficas e incluyen acidosis metabólica y cetonuria con concentraciones elevadas de acetoacetato 3-hidroxiacetato en sangre y orina. La glucemia suele ser normal, aunque en dos recién nacidos con cetoacidosis grave se describió la existencia de hipoglucemia. Los aminoácidos plasmáticos suelen ser normales. El **diagnóstico** se establece al demostrar el déficit de la actividad de la enzima en cultivo de fibroblastos o mediante el análisis del ADN.

El **tratamiento** de los episodios agudos se basa en hidratación, corrección de la acidosis y administración de una dieta con un contenido adecuado de calorías. Se recomienda el tratamiento a largo plazo con una dieta con alto contenido en hidratos de carbono y evitar situaciones catabólicas. *Esta enfermedad debe tenerse en consideración en cualquier lactante con crisis de cetoacidosis sin causa aparente.* El trastorno se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enzima está localizado en el cromosoma 5p13 y en las familias afectadas se han detectado diversas mutaciones que causan la enfermedad.

**ACIDURIA MEVALÓNICA.** El ácido mevalónico es un metabolito intermedio de la síntesis del colesterol y se convierte en ácido 5-fosfomevalónico por la acción de la enzima mevalonato cinasa (v. fig. 85-7). Existen dos formas de la enfermedad, según las manifestaciones clínicas.

Forma grave de aciduria mevalónica. Las **manifestaciones clínicas** consisten en retraso mental, retraso del crecimiento, hipotonía, ataxia, hepatoesplenomegalia, cataratas y dismorfia facial (dolicocefalia, protuberancia frontal, pabellones auriculares caídos, inclinación descendente de los ojos y pestañas largas). En todos los pacientes se han observado crisis recurrentes caracterizadas por fiebre, vómitos, diarrea, artralgias, edema, linfadenopatía, un mayor aumento de la hepatoesplenomegalia y exantema morbiliforme. Estos episodios duran 4-5 días y recurren hasta 25 veces al año. Durante estas crisis el paciente puede morir.

Las **pruebas complementarias** deparan una elevación notable del ácido mevalónico en la orina, cuya concentración puede ser de hasta 56.000 pmol/mol de creatinina (normal <0,3). La concentración plasmática de ácido mevalónico también está aumentada (hasta 54 pmol/dl; normal <0,004). Éste es el único ácido orgánico anormal que se encuentra en estos pacientes. La concentración de ácido mevalónico tiende a correlacionarse con la gravedad de la enfermedad y aumenta durante las crisis. La cifra sérica de colesterol es normal o ligeramente baja. La concentración en suero de creatina cinasa (CK) está muy aumentada. La velocidad de sedimentación y el leucotrieno 4 sérico están elevados durante las crisis. La exploración seriada del cerebro con RM revela una atrofia progresiva del cerebelo.

El **diagnóstico** se confirma mediante análisis de la actividad de la mevalonato cinasa en linfocitos y cultivos de fibroblastos. No existe ningún tratamiento disponible. El **tratamiento** con dosis elevadas de prednisona (2 mg/kg/24 h) produce una mejoría de las crisis agudas. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación del ácido mevalónico en el líquido amniótico, por análisis de la actividad de la enzima en cultivos de amniocitos y muestras de vellosidades coriónicas o por la demostración del gen mutado. El gen de la mevalonato cinasa (MVK) se encuentra en el cromosoma 12q24.

Fiebre periódica con hipergammaglobulinemia D (forma leve de aciduria mevalónica). Algunas mutaciones del gen de la mevalonato cinasa (MVK) producen deficiencias leves de la enzima y dan lugar al **cuadro clínico** de fiebre periódica con hiperinmunoglobulinemia D. Estos pacientes sufren brotes periódicos de fiebre asociada a dolor abdominal, vómitos, diarrea, artralgias, artritis, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías y exantema morbiliforme (incluso petequias y púrpura) que suelen comenzar antes del primer año de vida. Los ataques pueden presentarse tras vacunaciones, traumatismos menores o estrés; por lo general se producen cada 1-2 meses y duran 2-7 días. Los pacientes se encuentran asintomáticos entre los ataques agudos. Las **pruebas complementarias** revelan la elevación de la concentración sérica de inmunoglobulina gamma D (IgD); la IgA también se encuentra elevada en el 80% de los pacientes. Durante los ataques agudos puede observarse leucocitosis, elevación de la proteína C reactiva y aciduria mevalónica leve. La elevación de la concentración sérica de IgD diferencia esta enfermedad de la fiebre mediterránea familiar.

El **tratamiento** de los ataques agudos sigue siendo sintomático. La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo; la mayoría de los pacientes son blancos y proceden de países de Europa occidental (60% son holandeses o franceses). La actividad enzimática suele ser alrededor de un 5-15% de la normal. La patogenia de la enfermedad sigue siendo desconocida. Se han identificado diversas mutaciones del gen (localizado en el cromosoma 12q24) causantes de enfermedad, pero una de ellas (V377I) se encuentra presente en el 80% de los casos. El pronóstico a largo plazo suele ser bueno, pero unos pocos pacientes sufren la aparición de amiloidosis.

**ACIDEMIA PROPIÓNICA (DÉFICIT DE PROPIONIL COA CARBOXILASA).** El ácido propiónico es un metabolito intermedio del catabolismo de isoleucina, valina, treonina, metionina, ácidos grasos de cadena impar y colesterol. Normalmente se carboxila a ácido metilmalónico por la enzima mitocondrial propionil CoA carboxilasa, que requiere biotina como cofactor (v. fig. 85-4). La enzima se compone de dos subunidades diferentes,  $\alpha$  y  $\beta$ . La biotina se une a la subunidad  $\alpha$ .

Los **hallazgos clínicos** son inespecíficos. En la forma grave de la enfermedad, los pacientes presentan síntomas en los primeros días o semanas de vida. Dificultad para alimentarse, vómitos, hipotonía, letargo, deshidratación y signos clínicos de cetoacidosis grave progresan rápidamente hacia el coma y la muerte. Las crisis ocurren en -30% de los lactantes afectados. Cuando sobreviven a la I.<sup>a</sup> crisis, pueden surgir episodios similares durante una infección intercurrente, estreñimiento o tras la ingestión de una dieta con alto contenido proteico. El retraso mental moderado o grave y las alteraciones neurológicas, tales como distonía, coreoatetosis, temblor y signos piramidales, son secuelas frecuentes en los supervivientes de más edad. En las formas más leves, los lactantes mayores tienen retraso mental sin crisis agudas de cetosis. Algunos de los afectados presentan episodios de cetoacidosis grave, sin causa aparente, separados por períodos aparentemente normales. Los programas

de cribado neonatal masivo han identificado formas más leves de la enfermedad; algunos de estos lactantes se encontraban completamente asintomáticos en el momento del diagnóstico. La gravedad de las manifestaciones clínicas puede variar dentro de la misma familia; en un caso, un hermano fue diagnosticado a los 5 años mientras que la hermana de 13 años, con el mismo grado de déficit enzimático, permanecía asintomática.

Las **pruebas complementarias** durante la crisis aguda revelan acidosis metabólica grave con aumento del hiato aniónico, cetosis, neutropenia, trombocitopenia e hipoglucemia. La hiperamoniemia moderada o grave es frecuente; la concentración plasmática de amoníaco se suele correlacionar con la gravedad de la enfermedad. La determinación del amoníaco en plasma es especialmente útil para determinar la estrategia terapéutica durante los episodios de exacerbación en los pacientes con diagnóstico establecido. La patogenia de la hiperamoniemia no es bien conocida. La hiperglicinemia es un hallazgo frecuente. El aumento de las concentraciones de glicina en plasma y orina también se observa en caso de acidemia metilmalónica. Antes de que se descubriera el déficit enzimático específico, esta enfermedad se denominaba en conjunto *hiperglicinemia celósica*. Las concentraciones de ácido propiónico y metilcitrónico (probablemente sintetizados a partir de la condensación del propionil CoA con ácido oxalacético) están notablemente elevadas en el plasma y la orina de los lactantes con acidemia propiónica. En la orina también se observa ácido 3-hidroxiisovalérico, propionilglicina y otros metabolitos intermedios del catabolismo de la isoleucina, tales como ácido tiglico, tiglicina y ácido 2-metiloacetico. Generalmente, en los períodos entre las crisis, persiste una elevación moderada de las concentraciones sanguíneas de amoníaco, glicina y los ácidos orgánicos mencionados anteriormente. La TC y la RM del cerebro revelan la presencia de atrofia cerebral, desmielinización y alteraciones en el globo pálido y los ganglios basales. Estos hallazgos representan infartos antiguos causados por accidentes cerebrovasculares que pueden ocurrir durante el episodio agudo de descompensación metabólica. Esta complicación (**accidente cerebrovascular metabólico**) también puede aparecer en pacientes con otras acidemias orgánicas y es la principal causa de secuelas neurológicas.

El **diagnóstico** de la acidemia propiónica se debe diferenciar del déficit múltiple de carboxilasas (v. anteriormente y fig. 85-6). Los lactantes con esta última enfermedad tienen manifestaciones cutáneas y excretan grandes cantidades de ácido láctico, ácido 3-metilcrotonico y ácido 3-hidroxiisovalérico, además de cantidades importantes de ácido propiónico. La hiperamoniemia indica la existencia de un defecto genético en el ciclo de la urea. Los lactantes con trastornos en el ciclo de la urea no suelen estar acidóticos (v. fig. 84-1). El diagnóstico definitivo de la acidemia propiónica se establece mediante la determinación de la actividad de la enzima en leucocitos y cultivos de fibroblastos.

El **tratamiento** de las crisis agudas incluye la hidratación, la corrección de la acidosis y la disminución de los estados catabólicos mediante la aportación de la cantidad adecuada de calorías a través de hiperalimentación parenteral. La cantidad mínima de proteína (0,25 g/kg/24 h), preferentemente una proteína con poco contenido en precursores del propionato, se debe administrar en el líquido de alimentación parenteral muy precozmente en el curso del tratamiento. Para reducir la posible formación de ácido propiónico por las bacterias intestinales, se debe realizar precozmente la esterilización de la flora intestinal mediante el uso de antibióticos (neomicina o metronidazol por vía oral). También se debe tratar el estreñimiento. Los pacientes con acidemia propiónica pueden presentar un déficit de carnitina, debido probablemente a la pérdida por la orina de propionilcarnitina, formada a partir del ácido orgánico acumulado. La administración de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h por v.o. o 10 mg/kg/24 h por v.i.) normaliza la oxidación del ácido graso y mejora la acidosis. En los casos con hiperamoniemia concomitante se deben usar medidas terapéuticas para reducir el amoníaco en sangre (v. cap. 85.11). Los pacientes graves con acidosis e hiperamoniemia intensas requieren diálisis peritoneal o hemodiálisis para eliminar el amoníaco y otras sustancias tóxicas de un modo eficaz. Aunque los lactantes con acidemia propiónica verdadera no suelen responder al tratamiento con biotina, ésta se debe administrar (10 mg/24 h, v.o.) a todos los lactantes durante la 1.ª crisis y hasta que se confirme el diagnóstico definitivo.

El tratamiento a largo plazo consiste en una dieta con bajo contenido en proteínas (1,0-1,5 g/kg/24 h) y la administración de L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h, v.o.). Las proteínas sintéticas con escasos precursores del propionato (isoleucina, valina, metionina y treonina) se emplean para aumentar la cantidad de proteína en la dieta (hasta 1,5-2 g/kg/24 h), ya que causan mínimos cambios en la formación de propionato. El suplemento excesivo de estas proteínas puede causar un déficit de aminoácidos esenciales. Para evitar este problema, las proteínas naturales deben conformar la mayor parte de las proteínas de la dieta (50-75%). Algunos pacientes pueden requerir un tratamiento alcalino crónico para corregir la acidosis crónica. La concentración de amoníaco en la sangre se suele normalizar entre las crisis y generalmente no se precisa el tratamiento de la hiperamoniemia de forma crónica. Las situaciones catabólicas que desencadenan crisis agudas (infecciones, estreñimiento) deben tratarse precozmente y de forma intensiva. Para asegurar el equilibrio adecuado entre la dieta y el éxito del tratamiento, es necesario controlar el pH de la sangre, los aminoácidos, el contenido de propionato y sus metabolitos en orina y los parámetros de crecimiento.

El pronóstico a largo plazo es reservado. La muerte puede sobrevenir durante la crisis aguda. El desarrollo psicomotriz normal es posible, en especial en las formas leves identificadas por medio de los programas de detección selectiva, pero la mayoría de los niños identificados clínicamente presentan algún grado de déficit de desarrollo neurológico permanente, tal como distonía, corea y signos piramidales, a pesar del tratamiento adecuado. Estos hallazgos neurológicos pueden ser secuelas de un accidente cerebrovascular metabólico acaecido durante la descompensación aguda (v. anteriormente).

El diagnóstico prenatal se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática en cultivos de células amnióticas o en muestras de vellosidades coriónicas, mediante la determinación de metilnitrito en el líquido amniótico o mediante la identificación del gen imitado.

La acidemia propiónica se hereda con carácter autosómico recesivo y puede identificarse mediante los programas de cribado neonatal masivos. Es más prevalente en Arabia Saudí (1:2.000-1:5.000). El gen de la subunidad  $\alpha$  (gen *PCCA*) se localiza en el cromosoma 13q22 y el de la subunidad  $\beta$  (gen *PCCB*) en el cromosoma 3q21-q22. Se han identificado numerosas mutaciones en cualquiera de los dos genes en distintos pacientes. En las mujeres afectadas se han descrito embarazos con evolución normal.

**ACIDEMIAMETILMALÓNICA.** El ácido metilmalónico es un isómero del ácido succínico que normalmente deriva del ácido propiónico como parte del catabolismo de isoleucina, valina, treonina, metionina, colesterol y ácidos grasos de cadena impar. Dos enzimas intervienen en la conversión del ácido D-metilmalónico en ácido succínico, la metilmalonil CoA racemasa (que sintetiza el L-isómero) y la metilmalonil CoA mutasa (que convierte al ácido L-metilmalónico en ácido succínico) (v. fig. 85-4). Esta última enzima requiere adenosilcobalamina, un metabolito de la vitamina B<sub>12</sub>, como coenzima. El déficit tanto de la mutasa como de su coenzima origina la acumulación de ácido metilmalónico y sus precursores en los líquidos corporales. No se ha confirmado la existencia de un déficit de racemasa.

Se han identificado al menos dos formas de déficit de la apoenzima mutasa. Se han designado *nuil*, que significa sin actividad enzimática detectable, y *muf* que indica una actividad residual, aunque anormal, de la mutasa. La mayoría de los pacientes con acidemia metilmalónica que se han notificado tienen un déficit de la apoenzima mutasa (*nuil* o *muf*). Estos sujetos no responden al tratamiento con vitamina B<sub>12</sub>. En el resto de los casos con acidemia metilmalónica el déficit reside en la síntesis de adenosilcobalamina.

Defectos en el metabolismo de la vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina). La vitamina B<sub>12</sub> de la dieta requiere factor intrínseco, una glucoproteína secretada por las células parietales gástricas, para su absorción en el íleon terminal. En la sangre se transporta por haptocorrina (TCI) y transejbalamina II (TCII). El complejo de transejbalamina II-cobalamina (TCII-Cbl) es reconocido por un receptor específico de la membrana celular y penetra en la célula por endocitosis. El complejo TCII-Cbl se hidroliza en el lisosoma, liberándose cobalamina libre en el interior del citosol (v. fig. 85-4). El cobalto de la molécula se reduce en el citosol de tres valencias (cob[III]alamina) a dos (cob[II]alamina) antes de que pe-

netre en la mitocondria, en donde tiene lugar otro proceso de reducción (cob[II]alamina). Esta última sustancia reacciona con la adenosina para generar adenosilcobalamina (coenzima de la metilmalonil CoA mutasa). La cobalamina libre en el citosol puede sufrir una serie de pasos enzimáticos, que todavía no se comprenden muy bien, para formar metilcobalamina (coenzima de la metionina sintetasa; v. fig. 85-3).

Se han identificado al menos ocho alteraciones diferentes en el metabolismo intracelular de la cobalamina. Se designan desde cWA hasta H (*cbl*) representa una alteración en cualquier paso del metabolismo de la cobalamina). *cbl A*, *cbl W* y *cbl B* originan solamente acidemia metilmalónica; *cbl B* está causada por un déficit de adenosilcobalamina transferasa. En los pacientes con defectos *cbl C*, *cbl D* y *cbl F* está alterada la síntesis de adenosilcobalamina y metilcobalamina, lo que origina homocistinuria además de acidemia metilmalónica. Las anomalías *cbl E* y *cbl G* afectan sólo a la síntesis de metilcobalamina, produciendo homocistinuria sin aciduria metilmalónica, aunque habitualmente con anemia megaloblástica.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con acidemia metilmalónica debida a *nuil*\*, *muí*\*, *cbl A*, *cbl B* y *cbl W* son similares. Existe una amplia variedad en la presentación clínica, oscilando entre recién nacidos muy graves hasta adultos asintomáticos, independientemente de la naturaleza de la alteración enzimática o las anomalías bioquímicas. En las formas graves aparece letargo, dificultad para la alimentación, vómitos, taquipnea (debida a acidosis) e hipotonía en los primeros días de vida, que progresan a coma y muerte si el paciente no recibe el tratamiento adecuado. Los lactantes que sobreviven a la 1.ª crisis continúan presentando episodios metabólicos similares durante estados catabólicos (como infecciones) o después de la ingestión de dietas con alto contenido en proteínas. Entre las crisis agudas, el paciente generalmente sigue presentando hipotonía y dificultad para la alimentación con retraso del crecimiento. En las formas más leves, los pacientes pueden cursar más tardíamente con hipotonía, retraso del crecimiento y retraso del desarrollo. También se han publicado casos de pacientes asintomáticos con las alteraciones bioquímicas típicas de la acidemia metilmalónica. Es importante tener en cuenta que el desarrollo mental y el CI de los pacientes con acidemia metilmalónica permanecen dentro del intervalo de la normalidad a pesar de las crisis repetidas e independientemente de la naturaleza del déficit enzimático. En un estudio de pacientes con diferentes formas de enfermedad, el retraso mental se observó sólo en el 47% de los casos. Una adolescente con déficit *muf* tenía un CI de 129.

La naturaleza episódica de la enfermedad y sus alteraciones bioquímicas se confunden con las de la ingestión de etilenglicol (anticongelante). El valor máximo del propionato en el análisis se confunde con el del etilenglicol.

Los resultados de las pruebas complementarias incluyen cetosis, acidosis, anemia, neutropenia, trombocitopenia, hiperglicinemia, hiperamoniemia, hipoglucemia y grandes cantidades de ácido metilmalónico en los líquidos corporales (v. fig. 85-6). El ácido propiónico y sus metabolitos, 3-hidroxipropionato y metilcitrato, también se encuentran en la orina. La hiperamoniemia indica la presencia de defectos genéticos de las enzimas del ciclo de la urea. Los pacientes que sufren defectos en las enzimas del ciclo de la urea no presentan acidosis (v. fig. 84-1). La patogenia de la hiperamoniemia no es bien conocida.

El diagnóstico se confirma mediante la determinación de la incorporación de propionato o la actividad de la mutasa, la realización de estudios de complementación en cultivos de fibroblastos o mediante la identificación del gen mutado.

El tratamiento de las crisis agudas es semejante al que se usa para las crisis de los pacientes con acidemia propiónica (v. anteriormente). La única diferencia es que, en lugar de biotina, se utilizan dosis elevadas (1 mg/24 h) de vitamina B<sub>12</sub>. El tratamiento a largo plazo consiste en la administración de una dieta con bajo contenido en proteínas (1,0-1,5 g/kg/24 h) y L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h, v.o.) y vitamina B<sub>12</sub> (1 mg/24 h en pacientes con defectos en el metabolismo de la vitamina B<sub>12</sub>; la dosis se puede reducir en relación con la respuesta clínica). La composición proteica de la dieta es similar a la que se recomienda en los pacientes con acidemia propiónica. Habitualmente, es necesario administrar tratamiento alcalino de forma crónica para corregir la acidosis crónica, especialmente durante la lactancia y la primera infancia. Las concentraciones de amoníaco en sangre suelen normalizarse entre las cri-

sis y en muy pocas ocasiones se precisa administrar tratamiento de la hiperamoniemia de forma crónica. El estreñimiento y las situaciones de estrés pueden desencadenar crisis agudas (p. ej., infecciones), debiéndose prevenir o tratar precozmente.

La inadecuada ingestión oral secundaria a la falta de apetito es una complicación frecuente y molesta en el tratamiento a largo plazo de estos pacientes. Por tanto, en el inicio del tratamiento se debe considerar la posibilidad de aplicar alimentación entérica (mediante sonda nasogástrica o gastrostomía). Es necesario controlar estrechamente el pH de la sangre, las concentraciones plasmáticas de aminoácidos, las cifras plasmáticas y urinarias de metilmalonato y los parámetros de crecimiento para asegurar el adecuado equilibrio entre la dieta y el éxito del tratamiento. En un paciente se ha descrito un déficit de glutatión que responde a dosis elevadas de ascorbato. El trasplante de hígado y el combinado de hígado y riñón se han intentado con resultados variables.

El pronóstico depende de la gravedad de los síntomas y la aparición de complicaciones (v. más adelante). En general, los pacientes con déficit de apoenzima mutasa (*muf* o *muf*) tienen un pronóstico menos favorable, y aquellos con defectos de *cbl A* tienen mejor evolución que los que presentan alteración de *cbl B*.

En los supervivientes se han observado algunas complicaciones. En unos pocos pacientes se han apreciado infartos cerebrales, especialmente en los ganglios basales (globo pálido) y la cápsula interna, durante los episodios agudos de descompensación metabólica («accidente cerebrovascular metabólico»). Estos pacientes han sobrevivido con importantes secuelas extrapiramidales (temblor, distonía) y piramidales (paraplejía). Tampoco se conoce con exactitud la patogenia de esta complicación.

En algunos pacientes más mayores afectados por la enfermedad se ha descrito el desarrollo de insuficiencia renal crónica que precisa trasplante renal. Esta complicación se ha observado en todas las formas genéticas de la enfermedad. En algunos de estos casos se ha constatado una nefritis tubulointersticial, que se considera la principal causa de la insuficiencia renal. Todavía no se conoce con exactitud su patogenia.

En pacientes afectados jóvenes, de tan sólo 13 meses, se ha descrito una pancreatitis aguda y recurrente. Esta complicación puede ser la causa de un número considerable de hospitalizaciones en estos niños.

La prevalencia de la enfermedad se estima en 1/48.000. Todas las alteraciones que causan acidemia metilmalónica se heredan con carácter autosómico recesivo. Los eficaces programas de cribado neonatal masivo utilizan el método de espectrometría de masas en tándem. El gen de la mutasa se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 y se han identificado al menos 160 mutaciones diferentes en el gen *mur*, incluidas diferentes mutaciones específicas de ciertos grupos étnicos. Se han descrito casos de neonatos con acidemia metilmalónica y diabetes grave debidas a la ausencia de células  $\beta$ , junto con una isodisomía uniparental paterna del cromosoma 6. En algunos pacientes afectados se han identificado mutaciones en el gen *cbl A* (*MMAA*, localizado en el cromosoma 4q31-q31.2) y en el gen *cbl B* (*MMAB*, localizado en el cromosoma 12q24). Todavía no se ha identificado el gen de la alteración cWH.

También se han comunicado casos de embarazo con resultado normal tanto para la madre como para el niño.

**ACIDURIA METILMALÓNICA COMBINADA Y HOMOCISTINURIA (DEFECTOS *cbl C*, *cbl D* Y *cbl F*).** Se han notificado casi 200 pacientes con acidemia metilmalónica y homocistinuria por defectos *cbl C*, *cbl D* y *cbl F* (v. figs. 85-3 y 85-4). La mayoría de los pacientes tiene la forma *cbl C* y se han identificado cinco pacientes con el defecto *cbl D* y nueve pacientes con el *cbl F*. El defecto *cbl C* se subdivide en la actualidad en dos variantes, una con disfunción únicamente de la metionina sintetasa y otro con disfunción de la metilmalonil CoA mutasa.

Los hallazgos neurológicos son prominentes en los pacientes con defectos *cbl C* y *cbl D*. La mayoría de los pacientes con la forma cWC presenta síntomas en los primeros meses de vida, tales como retraso del crecimiento, letargo, dificultad para alimentarse, retraso mental y crisis convulsivas. Se han notificado casos con inicio tardío y desarrollo súbito de demencia y mielopatía. En los sujetos con la alteración *cbl C* era frecuente la anemia megaloblástica. En los líquidos del organismo se de-



teó a menudo un aumento de la concentración de ácido metilmalónico y homocisteína. A diferencia de los pacientes con homocistinuria clásica, la concentración plasmática de metionina es inferior a la normal. En estos casos no se ha observado hiperamoniemia ni hiperglicinemia. Los dos primeros pacientes con defectos *cWF* eran de sexo femenino y aparecieron los siguientes síntomas en las 3 primeras semanas de vida: dificultad para alimentarse, retraso del crecimiento y del desarrollo y estomatitis persistente. La 1.ª paciente no tenía anemia megaloblástica ni homocistinuria, pero ambos signos estaban presentes en la 2.ª lactante. Ambas presentaban una acidemia metilmalónica moderada. Una paciente no fue diagnosticada hasta los 10 años y presentaba rasgos indicativos de artritis reumatoide, alteración de la pigmentación cutánea y encefalopatía. En los pacientes con defectos *chlF* se ha observado malabsorción de vitamina B<sub>12</sub>.

La experiencia en el tratamiento de pacientes con defectos *chlC*, *chlD* y *chlF* es limitada. La administración de dosis elevadas de hidroxibalamina (1-2 mg/24 h) junto con betaína (6-9 g/24 h) parece producir una mejoría bioquímica, pero con escaso efecto clínico. En los pacientes con la forma *chlC*, las principales complicaciones consisten en anemia hemolítica sin causa aparente, hidrocefalia e insuficiencia cardíaca congestiva. El gen del defecto *chlC* se localiza en el cromosoma 1.

Los pacientes con defectos *chlE* y *chlG* no tienen acidemia metilmalónica (v. cap. 85.3).

## 85.7 • GLICINA • Iraj Rezvani

La glicina es un aminoácido no esencial que se sintetiza principalmente a partir de la serina y la treonina. La principal vía catabólica requiere la compleja enzima que desdobla la glicina, la cual separa el 1.º carbón de la glicina y lo convierte en dióxido de carbono (fig. 85-8). La proteína que desdobla la glicina es una multienzima mitocondrial compuesta por cuatro proteínas: proteína P, proteína H, proteína T y proteína L, codificadas por cuatro genes diferentes.

**HIPERGLICINEMIA.** La elevación de la concentración de glicina en los líquidos corporales se observa en las acidemias propiónica y metilmalónica y en ambos casos se denomina hiperglicinemia cetósica, ya que se producen episodios de acidosis y cetosis graves. La patogenia de la hiperglicinemia en estas alteraciones no se conoce por completo, aunque en algunos pacientes se ha comprobado que el sistema enzimático que desdobla la glicina está inhibido por diversos ácidos orgánicos. El término hiperglicinemia no cetósica se reserva para la enfermedad causada por el déficit congénito del sistema enzimático que desdobla la glicina (v. fig. 85-8). En este trastorno existe hiperglicinemia sin cetosis.

**HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA (HNC), ENCEFALOPATÍA POR GLICINA.** Se han identificado cuatro formas de HNC: neonatal, infantil, de inicio tardío y transitoria.

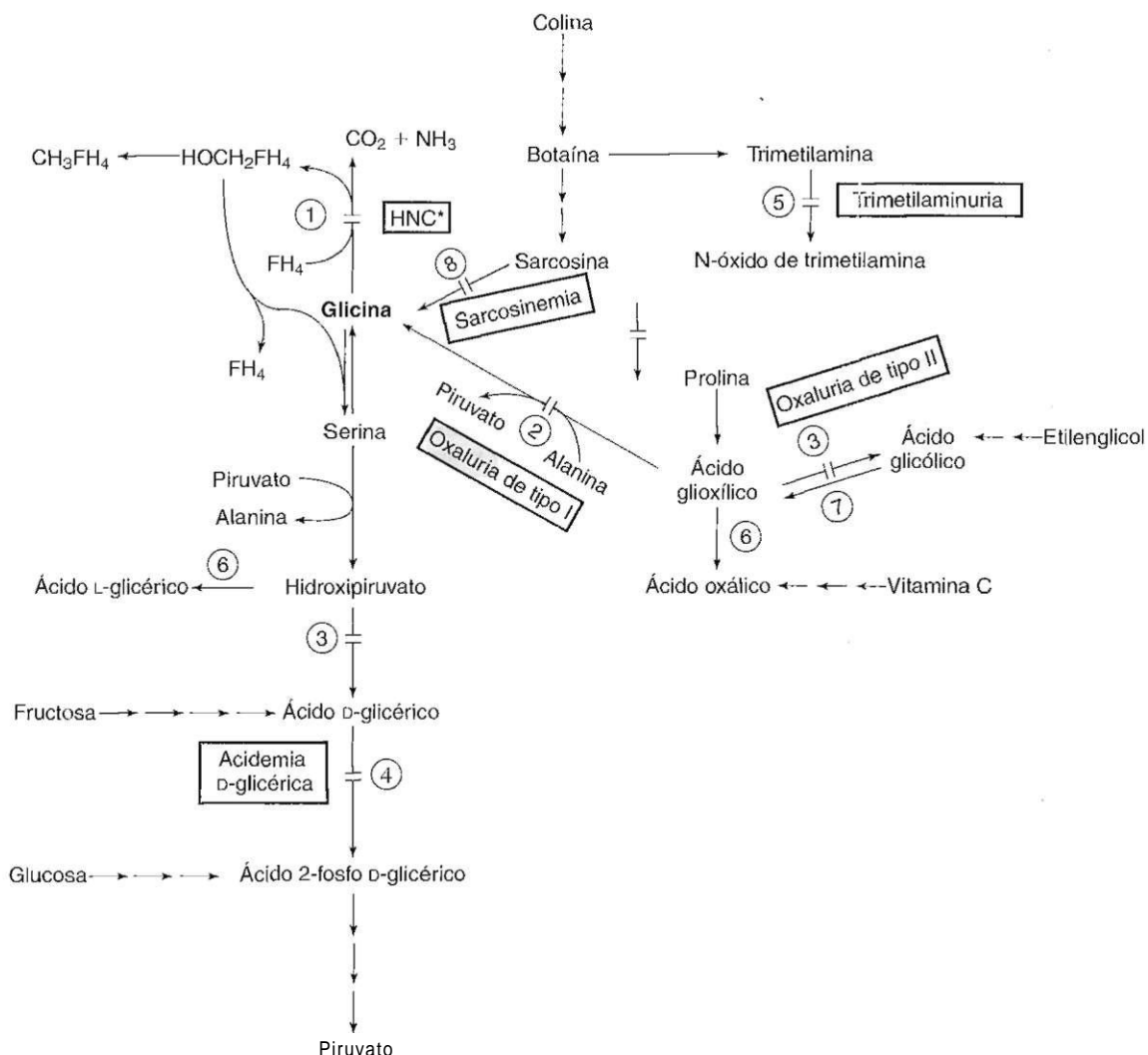


figura 85-8. Vías metabólicas de la glicina y el ácido glicólico. Enzimas: (1) enzima que desdobla la glicina, (2) alanina:glioxilato aminotransferasa, (3) ácido D-glicérico deshidrogenasa, (4) glicerato cinasa, (5) trimetilamina oxidasa, (6) lactato deshidrogenasa, (7) glicolato oxidasa, (8) sarcosina deshidrogenasa. FHj, tetrahidrofolato; HNC\*, hiperglicinemia no cetósica.

**Hiperglicinemia neonatal.** Se trata de la forma más frecuente de HNC. Las **manifestaciones clínicas** aparecen durante los primeros días de vida (entre el sexto y el octavo día después del nacimiento). La dificultad para alimentarse, la incapacidad de succión, el letargo y la hipotonía profunda progresan rápidamente a coma profundo, apirea y muerte. Las convulsiones, especialmente las crisis mioclónicas y el hipo, son frecuentes.

Las **pruebas complementarias** revelan una hiperglicinemia moderada o grave (hasta 8 veces el valor normal) e hiperglicinuria. La inequívoca elevación de la concentración de glicina en el líquido cefalorraquídeo (15 a 30 veces su valor normal) y la alta proporción de glicina en el líquido cefalorraquídeo con respecto a su cifra plasmática (valor  $>0,08$ ), son valores diagnósticos de HNC. El pH del suero es normal y la concentración plasmática de serina suele ser baja.

Aproximadamente el 30% de los lactantes afectados muere a pesar del tratamiento de apoyo que se les administra. Los que sobreviven presentan un retraso psicomotriz profundo y crisis convulsivas incurables (mioclónicas o tonieoclónicas generalizadas). En algunos supervivientes se ha observado **hidrocefalia**, que precisó derivación, e **hipertensión pulmonar**.

**HNC infantil.** Estos lactantes previamente normales manifiestan **signos y síntomas** de HNC neonatal (v. anteriormente) después de los 6 meses de edad. Las crisis convulsivas son a menudo el signo de presentación de la enfermedad. Este trastorno parece ser una forma más leve y los lactantes suelen sobrevivir. El retraso mental no es tan profundo como en la variante neonatal.

Las **pruebas complementarias** en estos pacientes arrojan resultados idénticos a los de la variante neonatal.

**HNC de inicio tardío, forma episódica leve.** Las principales **manifestaciones clínicas** consisten en diplejía espástica progresiva, atrofia óptica y movimientos corcoalestósicos. La edad de inicio oscila entre los 2 y 33 años. En algunos pacientes pueden aparecer de forma episódica durante una infección intercurrente síntomas de delirio, corea y parálisis de la mirada vertical. El desarrollo mental suele ser normal, aunque en algunos pacientes se ha notificado un retraso mental leve. Las crisis convulsivas sólo se han observado en un caso.

Los resultados de las **pruebas complementarias** son similares a los de la forma neonatal, pero menos pronunciados.

**HNC transitoria.** La mayoría de las manifestaciones clínicas y analíticas de esta variante son indistinguibles de las que aparecen en la forma neonatal. Sin embargo, entre la 2.<sup>a</sup> y la 8.<sup>a</sup> semanas de vida se normalizan las concentraciones elevadas de glicina en el plasma y el líquido cefalorraquídeo (LCR) y puede tener lugar una recuperación clínica completa. La mayoría de estos pacientes se desarrolla normalmente sin alteraciones neurológicas, pero en algunos casos puede existir retraso mental. No se conoce la etiología de la enfermedad, aunque se cree que es debida a la inmadurez del sistema enzimático.

Se debe establecer el diagnóstico diferencial de todas las formas de HNC con la hiperglicinemia católica, la aciduria D-glicérica (v. más adelante) y la ingestión de ácido valproico. Este último origina un aumento moderado de las concentraciones de glicina en sangre y orina. La repetición del análisis tras la suspensión del fármaco confirma el diagnóstico.

El **diagnóstico** se realiza mediante el análisis de la enzima en muestras hepáticas o cerebrales o mediante la identificación de la mutación. En la variante neonatal, la actividad enzimática está próxima a cero, mientras que en las otras formas existe una cierta actividad residual. En la mayoría de los pacientes con la forma neonatal, la alteración de la enzima reside en la proteína P; el defecto en el resto de los casos radica en la proteína T. El análisis enzimático en tres pacientes con las formas infantil y de inicio tardío ha revelado la presencia en dos de ellos de una alteración en la proteína T y de un defecto de la proteína H en uno.

No existe **tratamiento** eficaz. La exanguinotransfusión, la restricción de glicina en la dieta y la administración de benzoato o folato sódico no han modificado el resultado neurológico. Los fármacos que neutralizan el efecto de la glicina sobre las células neuronales, tales como estricnina, diazepam y dextrometorfano, sólo han mostrado algún efecto beneficioso en casos de formas leves de la enfermedad.

La HNC se hereda con carácter autosómico recesivo. La prevalencia no se conoce, pero la enfermedad es bastante frecuente en el norte de

Finlandia (1/12.000). El gen de la proteína P está localizado en el cromosoma 9p22, el de la proteína H en el cromosoma 16p24 y el de la proteína T en el cromosoma 3p21-p21.1. Se han identificado varias mutaciones causantes de la enfermedad. El diagnóstico prenatal se realiza mediante el análisis de la actividad de la enzima en muestras procedentes de la biopsia de vellosidades coriónicas o mediante la identificación del gen mutado.

**SARCOSINEMIA.** Se han observado concentraciones aumentadas de sarcosina (N-metil-glicina) tanto en sangre como en orina, pero no se ha atribuido un cuadro clínico constante a esta alteración metabólica. Es un error congénito que afecta a la sarcosina deshidrogenasa, la enzima que transforma la sarcosina en glicina (v. fig. 85-8). El gen de esta enzima se localiza en el cromosoma 9q33-q34.

**ACIDURIA D-GLICÉRICA.** El ácido D-glicérico es un metabolito intermedio del metabolismo de la serina y la fructosa (v. fig. 85-8). Se han identificado al menos dos formas de esta enfermedad poco frecuente. En una de ellas, las manifestaciones clínicas de encefalopatía grave (hipotonía, crisis convulsivas y déficit mental y motor) y los datos analíticos de hiperglicinemia e hiperglicinuria sugirieron una hiperglicinemia no cetósica. Estos pacientes excretaban grandes cantidades de ácido D-glicérico (esta sustancia no se encuentra en la orina en condiciones normales). Los estudios enzimáticos indicaron la existencia de un déficit de la glicerato cinasa en un paciente y de una disminución de la actividad de la D-glicérico deshidrogenasa en otro.

En la otra variante, los principales hallazgos son la acidosis metabólica y el retraso del desarrollo. Este lactante excretaba cantidades notables de ácido D-glicérico sin hiperglicinemia. No se sabe cuál es el defecto enzimático en este paciente.

No existe un tratamiento eficaz disponible. La restricción de fructosa mejoró las crisis convulsivas en un caso.

**TRIMETILAMINURIA.** La trimetilamina se genera normalmente en el intestino a partir de la descomposición de la colina y el óxido de trimetilamina ingeridos en la dieta por las bacterias intestinales. Los huevos y el hígado son las principales fuentes de colina y el pescado es la principal fuente de óxido de trimetilamina. La trimetilamina se absorbe y oxida en el hígado por la acción de la trimetilamina oxidasa (monooxigenasas que contienen flavina), transformándose en óxido de trimetilamina, que es inodoro y se excreta por la orina (v. fig. 85-8). El déficit de esta enzima se traduce en la excreción masiva de trimetilamina en la orina. Se han notificado varios casos de pacientes con trimetilaminuria asintomáticos. Existe un olor corporal insoportable que recuerda al pescado crudo y que tiene importantes implicaciones sociales y psicosociales. La restricción de pescado, huevos, hígado y otras fuentes de colina (tales como nueces y semillas) en la dieta reduce de manera significativa el olor. El gen de la trimetilamina oxidasa reside en el cromosoma 1q23-q25.

**HIPOXALURIA Y OXALOSIS.** Normalmente, el ácido oxálico procede, en su mayor parte, de la oxidación del ácido glioxílico y, en menor medida, de la oxidación del ácido ascórbico (v. fig. 85-8). El ácido glioxílico se genera a partir de la oxidación del ácido glicólico en los peroxisomas. Todavía no se conoce con exactitud cuál es la fuente del ácido glicólico. Los alimentos que contienen ácido oxálico, tales como la espinaca y el ruibarbo, son las principales fuentes exógenas de esta sustancia. El ácido oxálico no puede sufrir un mayor grado de metabolización en el ser humano y se elimina en la orina en forma de oxalatos. El oxalato cálcico es relativamente soluble en agua y precipita en los tejidos (riñones y articulaciones) cuando su concentración aumenta en el organismo.

Se ha observado una **hiperoxaluria secundaria** en los casos de déficit de piridoxina (cofactor para la alanino-glioxilato aminotransferasa, v. fig. 85-8), tras la ingestión de etilenglicol o de dosis elevadas de vitamina C, tras la administración de metoxiflurano (que se oxida directamente a ácido oxálico) y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o resección amplia del intestino (**hiperoxaluria entérica**). Una hiperoxaluria aguda mortal puede surgir tras la ingestión de plantas con alto contenido en ácido oxálico, tales como la acedera. La precipitación del oxalato cálcico en los tejidos causa hipocalcemia, necrosis hepática,

insuficiencia renal, arritmias cardíacas y muerte. La dosis mortal de ácido oxálico se calcula que está comprendida entre 5 y 30 gramos.

La **hiperoxaluria primaria** es una alteración genética infrecuente en la que se acumulan grandes cantidades de oxalatos en el organismo. Se han identificado dos tipos de hiperoxaluria primaria. El término **oxalosis** se refiere al depósito de oxalato calcico en el tejido parenquimatoso.

Hiperoxaluria primaria de tipo I. Esta enfermedad poco común es la hiperoxaluria primaria más frecuente. Está causada por un déficit de la enzima alanino-glioxilato aminotransferasa peroxisómica, que se expresa sólo en los peroxisomas hepáticos y requiere piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) como cofactor. En ausencia de esta enzima, el ácido glioxílico, que no puede ser transformado en glicina, se transfiere al citosol, en donde se transforma en ácido oxálico por un proceso de oxidación en los peroxisomas (v. fig. 85-8).

La edad de presentación es muy variable. La mayoría de los pacientes se vuelve sintomática antes de los 5 años de edad. En el 10% de los casos, los síntomas surgen antes del primer año (oxaluria neonatal). Las **manifestaciones clínicas** iniciales están relacionadas con la litiasis renal y la nefrocalcinosis. El cólico renal y la hematuria asintomática conducen a un deterioro gradual de la función renal, que se manifiesta por retraso del crecimiento y uremia. Cuando la enfermedad no recibe tratamiento, la mayoría de los pacientes muere antes de los 20 años por insuficiencia renal. La artritis aguda es una manifestación muy poco frecuente y se puede realizar el diagnóstico erróneo de gota, ya que el ácido úrico suele estar elevado en los pacientes con hiperoxaluria de tipo 1. También se han descrito formas tardías de la enfermedad que aparecen durante la edad adulta. En algunos pacientes se produce pérdida visual por el desarrollo de retinopatía cristalina y neuropatía óptica.

El **hallazgo analítico** más importante es un aumento de la excreción urinaria de oxalato (excreción normal 10-50 mg/24 h). La presencia de cristales de oxalato en el sedimento urinario es de muy poca ayuda para el diagnóstico, ya que estos cristales se ven con frecuencia en sujetos normales. La excreción urinaria de ácido glicólico y ácido glioxílico está incrementada. El **diagnóstico** se confirma por el análisis de la enzima en muestras hepáticas o mediante la identificación del gen mutado.

El **tratamiento médico** no ha tenido éxito. En algunos casos, la administración de dosis elevadas de piridoxina reduce la excreción urinaria de oxalato. El trasplante renal en pacientes con insuficiencia renal no ha mejorado el resultado en la mayoría de los casos porque la oxalosis recidiva en el riñón trasplantado. En unos pocos pacientes, el trasplante combinado de hígado y riñón se ha traducido en una disminución significativa del oxalato en sangre y orina, y éste puede ser el tratamiento más eficaz de esta enfermedad.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enzima reside en el cromosoma 2q36-q37. En los pacientes con esta enfermedad se han descrito varias mutaciones de este gen. La mutación más habitual hace que la enzima tenga como objetivo la mitocondria en lugar del peroxisoma. La actividad enzimática in vitro de estos pacientes puede alcanzar el nivel observado en los heterocigotos obligados. Sin embargo, la función sigue siendo deficiente in vivo. Se estima que el 30% de los pacientes con hiperoxaluria de tipo I presenta esta alteración.

El diagnóstico prenatal se efectúa mediante la determinación de la actividad de la enzima hepática fetal obtenida por biopsia con aguja y mediante el análisis del ADN de vellosidades coriónicas.

Hiperoxaluria primaria de tipo II (aciduria L-glicérica). Esta enfermedad se debe al déficit del complejo enzimático D-glicerato deshidrogenasa (hidroxipiruvato reductasa)/glioxilato reductasa (v. fig. 85-8). La falta de actividad de esta enzima se traduce en la acumulación de dos metabolitos intermedios, hidroxipiruvato (cetoácido de la serina) y ácido glioxílico. Ambas sustancias experimentan una metabolización posterior por la acción de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), transformándose en ácido L-glicérico y ácido oxálico, respectivamente. Alrededor del 30% de los pacientes declarados son indios saultaux-jibway de Manitoba.

**Clínicamente**, estos pacientes no se diferencian de los sujetos con hiperoxaluria de tipo 1. La litiasis renal, que cursa con cólicos renales y hematuria, puede aparecer antes de los 2 años. La insuficiencia renal es

menos frecuente en esta enfermedad que en la hiperoxaluria tipo 1; la orina contiene grandes cantidades de ácido L-glicérico, además de concentraciones elevadas de oxalato (en condiciones normales, el ácido L-glicérico no está presente en la orina). La excreción urinaria de ácido glicólico y ácido glioxílico no está aumentada. La presencia de ácido L-glicérico sin aumento de las concentraciones de ácido glicólico y glioxílico en orina permite diferenciar este tipo de la hiperoxaluria de tipo I. El gen se localiza en el cromosoma 9cen.

No existe ningún **tratamiento** eficaz.

**DÉFICIT DE CREATINA.** La creatina se sintetiza en el hígado, el páncreas y los riñones a partir de la arginina y la glicina (fig. 85-9) y se transporta a los músculos y el cerebro, en los que existe una actividad elevada de la enzima creatina cinasa. La fosforilización y desfosforilización de la creatina por esta enzima junto con la adenosina difosfato y trifosfato (ADP/ATP) proporciona reacciones fosfato de gran energía en estos órganos. La creatina se transforma, sin participación de enzimas, en creatinina a una velocidad diaria constante, y se excreta por la orina. Se conocen tres enfermedades genéticas causantes de déficit de creatina en los tejidos. Dos se deben al déficit de las enzimas implicadas en la biosíntesis de creatina. Las enzimas son la arginina-glicina aminotransferasa (AGAT) y la guanidina-acetato metiltransferasa (GAMT) (v. fig. 85-9). Ambas enfermedades responden bien a la administración de suplementos de creatina. La tercera enfermedad está producida por el defecto en el transportador de la creatinina (CRTR) y no responde a la administración de creatinina.

Las **manifestaciones clínicas** de los tres defectos son similares, están relacionadas con el cerebro y los músculos y pueden aparecer en las primeras semanas o meses de vida. El retraso del desarrollo, el retraso mental, el retraso en el habla y las crisis convulsivas son comunes. En el déficit grave de GAMT se observan movimientos distónicos hipercinéticos.

Los resultados de las **pruebas complementarias** incluyen una disminución de la creatina y la creatinina en sangre y orina en los pacientes con déficit de AGAT y GAMT. La elevación notable de guanidinoacetato en sangre, orina y, especialmente, LCR es un dato diagnóstico del déficit de GAMT. En los pacientes con déficit de AGAT se observa una disminución de la concentración de guanidinoacetato. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) demuestra tanto la ausencia de creatina y de creatina fosfato (en los tres trastornos) como la presencia de altas concentraciones de guanidinoacetato en el cerebro (en el déficit de GAMT). La RM revela una señal de hiperintensidad en el globo pálido. El **diagnóstico** del déficit de AGAT o GAMT se confirma mediante la determinación de la enzima en hígado, cultivos de fibroblastos o linfoblastos estimulados o mediante el análisis del ADN del gen. El diagnóstico de CRTR se confirma mediante análisis genético o estudio de la captación de creatina por los fibroblastos.

El **tratamiento** con monohidrato de creatina (350 mg-2 g/kg/día) por vía oral produce una mejoría llamativa del tono muscular y el desarrollo mental global y normaliza los hallazgos de la RM y electroencefalogramas en los pacientes con déficit de AGAT y GAMT. Se considera que el tratamiento precoz asegura un desarrollo normal. No existe tratamiento disponible para el déficit de CRTR.

Los déficit de AGAT y GAMT se transmiten con carácter autosómico recesivo. El déficit de CRTR se transmite ligado al cromosoma X. La prevalencia del déficit de estas enzimas es desconocida; se han identificado cuatro pacientes con déficit de GAMT (tres de la misma familia) entre 180 pacientes ingresados por patologías mentales graves. Este trastorno se debe tener en cuenta en cualquier paciente con alteraciones cerebrales y musculares, ya que el tratamiento origina una respuesta muy favorable.

## 85.8 • SERINA • Iraj Rezvani

La serina es un aminoácido no esencial sintetizado a partir de la glucosa y la glicina (v. fig. 85-9).

**DÉFICIT DE 3-FOSFOGLICERATO DESHIDROGENASA.** El déficit de esta enzima produce deficiencia corporal de serina y glicina. Las **manifestaciones clínicas**, que aparecen en los primeros pocos meses de vida, con-

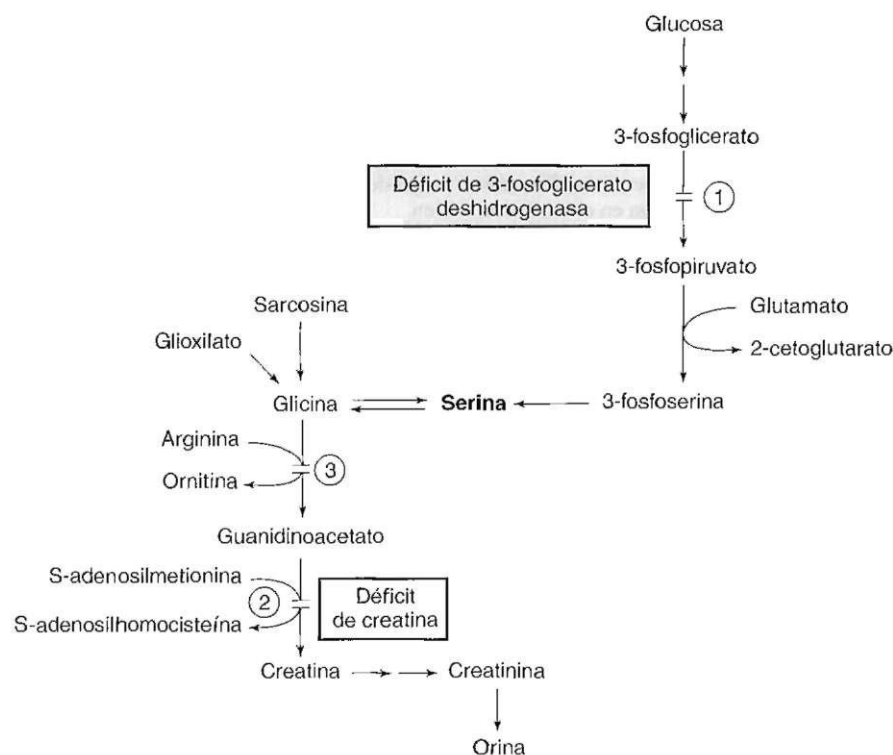


Figura 85-9. Vías metabólicas de la síntesis de serina y creatina. Enzimas: (1) 3-fosfoglicerato deshidrogenasa, (2) guanidinoacetato metiltransferasa, (3) arginina:glicina aminotransferasa (AGAT).

sisten en microcefalia, retraso psicomotor grave y crisis convulsivas intratables. Los pacientes también pueden presentar retraso del crecimiento, tetraplejía espástica, nistagmo, cataratas, hipogonadismo y anemia megaloblástica.

Las pruebas complementarias revelan unas concentraciones de serina y glicina bajas en el plasma y muy bajas en el LCR. En la orina no se encuentra ningún ácido orgánico anormal. La resonancia magnética cerebral muestra atenuación importante de la sustancia blanca y mielinización incompleta.

El diagnóstico se confirma mediante la determinación de la actividad de la enzima en cultivos de fibroblastos y mediante el análisis del ADN.

El tratamiento con serina (200-600 mg/kg/24 h, v.o.), de modo aislado o asociado con glicina (200-300 mg/kg/24 h) normaliza las concentraciones de serina en sangre y LCR. Este tratamiento produce una mejoría importante de todos los hallazgos clínicos, excepto del retraso psicomotor; las crisis convulsivas disminuyen a los pocos días de iniciar el tratamiento y pueden desaparecer por completo. La microcefalia mejora en los lactantes afectados más pequeños. Existen pruebas que indican que el retraso psicomotor puede prevenirse si el tratamiento se inicia en los primeros días de vida.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. El gen de la enzima 3-fosfoglicerato deshidrogenasa se halla en el cromosoma 1q12. En diferentes familias se han identificado algunas mutaciones causantes de la enfermedad. El diagnóstico prenatal se realiza mediante análisis del ADN en una familia con hijos afectados. Los estudios ecográficos han demostrado que la administración de serina a la madre corrigió la microcefalia en el feto afectado. La respuesta favorable de esta enfermedad a un tratamiento tan sencillo hace que se deba tener en consideración en cualquier niño con microcefalia y alteraciones neurológicas tales como retraso psicomotriz o trastorno convulsivo.

## 85.9 • PROLINA • Iraj Rezvani

La prolina y la hidroxiprolina se encuentran en grandes cantidades en el colágeno. Ninguno de estos dos aminoácidos se detecta en condiciones normales en la orina en sus formas libres, excepto al inicio de la lactan-

cia. La excreción de hidroxiprolina «lijada» (dipéptidos y tripéptidos que contienen hidroxiprolina) refleja el recambio del colágeno y está aumentada en las enfermedades en que existe un recambio acelerado, tales como el raquitismo o el hiperparatiroidismo.

**HIPERPROLINEMIA.** Se han descrito dos tipos de esta rara enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo. La *hiperprolinemia de tipo I* se debe al déficit de prolina (deshidrogenasa) y el *tipo II* al de ácido A'-pinolina-5-carboxílico deshidrogenasa (fig. 85-10). Ninguno de los dos tipos causa una manifestación clínica específica. En ambos se aprecia un aumento de la concentración plasmática de prolina (más pronunciada en el tipo II) y prolinuria. La hidroxiprolina y la glicina también se excretan en cantidades anormales en la orina debido a la saturación del mecanismo de reabsorción tubular por la prolinuria masiva. La presencia de ácido A'-piitolina-5-carboxílico deshidrogenasa en plasma y orina establece la diferencia entre el tipo II y el I. No se recomienda administrar ningún tratamiento a los sujetos afectados.

El gen de la prolina deshidrogenasa se localiza en el cromosoma 22q1.2 y se han identificado varias mutaciones causantes de la enfermedad; algunas mutaciones se asocian con un mayor riesgo de esquizofrenia. La microdelección del cromosoma 22q1.2 produce síndrome velocardiofacial (DiGeorge, Shprintzen). En un estudio, ocho de 15 pacientes con este síndrome también presentaban hiperprolinemia tipo I. Se ha sugerido que los pacientes con hiperprolinemia deben ser estudiados (mediante análisis FISH) para detectar de modo selectivo la presencia de microdelecciones del cromosoma 22q1.2. El gen de la ácido A'-pirrolina-5-carboxílico deshidrogenasa se localiza en el cromosoma lp36.

**DÉFICIT DE PROLIDASA.** Durante la degradación del colágeno se liberan imidopéptidos (tales como glicilprolina) que son escindidos por la acción de la prolidasa tisular. Esta enzima requiere manganeso para su actividad adecuada. El déficit de prolidasa, que se hereda con carácter autosómico recesivo, se traduce en la acumulación de imidopéptidos en los líquidos del organismo.

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad y la edad de comienzo son muy variables (de 19 meses a 19 años) e incluyen úlceras cutáneas dolorosas y recurrentes que generalmente se localizan en las manos y las piernas. Otras lesiones cutáneas que pueden preceder en varios



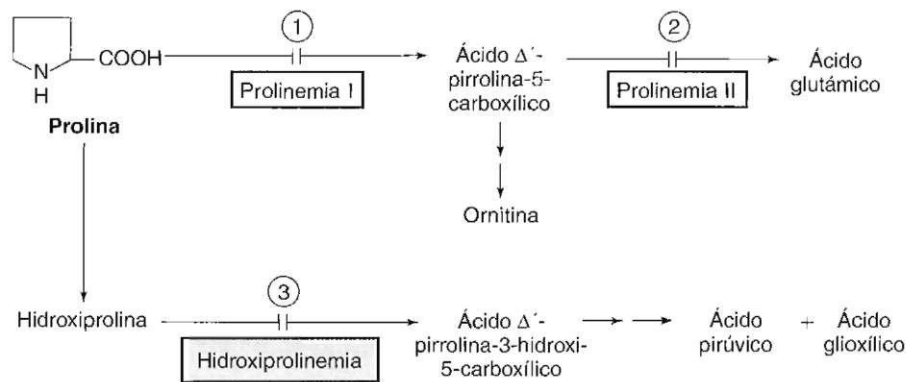


Figura cS5-IU. Vías metabólicas de la prolina. Enzimas: (1) prolina oxidasa, (2) ácido  $\Delta^1$ -pirrolina-5-carboxílico deshidrogenasa, (3) hidroxiprolina oxidasa.

años a las úlceras consisten en un exantema maculopapular eritematoso y descamativo, púrpura y telangiectasias. La mayoría de las úlceras se infectan. La curación de las úlceras puede durar 4-7 meses. La mayor parte de los pacientes presenta también un déficit motor y motor grave y predisposición a las infecciones (otitis media recurrente, sinusitis, infección respiratoria, esplenomegalia). La infección es la causa de la muerte. Algunos pacientes presentan alteraciones craneofaciales, tales como ptosis, proptosis ocular y suturas craneales prominentes. También se han descrito casos de pacientes asintomáticos. En los niños afectados de una familia se desarrolló un lupus eritematoso disseminado (LED); se debe descartar un déficit de prolidasa en los pacientes jóvenes con LED. Las altas concentraciones de imidopéptidos excretados por la orina son diagnósticas. El análisis enzimático se realiza en hematíes o cultivos de fibroblastos cutáneos.

La administración por vía oral de prolina, ácido ascórbico y manganeso y el uso de prolina y glicina por vía tópica se traduce en una mejoría de las úlceras de las piernas. Estos tratamientos no son eficaces en todos los casos.

El gen de la prolidasa se ha localizado en el cromosoma 19cen-q13.11, habiéndose identificado varias mutaciones que causan enfermedad en distintas familias.

## 85.10 • ÁCIDO GLUTÁMICO • Iraj Rezvani

El glutatión ( $\gamma$ -glutamylcysteinylglycine) es el principal producto del ácido glutámico en el organismo. Este tripeptido ubicuo se sintetiza y se degrada mediante un ciclo complejo denominado ciclo  $\gamma$ -glutamílico (fig. 85-11). Debido a su radical sulfhidroilo libre (-SH) y a su abundancia en la célula, el glutatión protege a otras sustancias que contienen radicales sulfhidroilos (tales como enzimas y coenzima A) de la oxidación. También interviene en la desintoxicación de los peróxidos, incluido el peróxido de hidrógeno, así como en mantener el contenido celular en un estado de reducción. La anemia hemolítica es la consecuencia más frecuente del déficit de glutatión. El glutatión también participa en el transporte de aminoácidos a través de la membrana celular mediante el ciclo  $\gamma$ -glutamílico.

**DÉFICIT DE GLUTATIÓN SINTETASA (FIG. 85-11).** Se han detectado tres variantes de esta enfermedad. En la forma grave, que se debe a un déficit generalizado de la enzima, la acidosis grave y la 5-oxoprolinuria masiva constituyen la regla. En la forma leve, en la que el déficit de la enzima sólo causa una carencia de glutatión en los hematíes, no se ha observado 5-oxoprolinuria ni acidosis. También puede presentarse una forma moderada en la que la anemia hemolítica se asocia con grados variables de acidosis y 5-oxoprolinuria. En todas las formas, los pacientes presentan una anemia hemolítica secundaria al déficit de glutatión. Todas las variantes son raras (sólo se han descrito un total de 65 pacientes).

Déficit de glutatión sintetasa, forma grave (acidemia piroglutámica, 5-oxoprolinuria grave) y forma moderada. Las manifestaciones

clínicas de esta enfermedad aparecen en los primeros días de vida e incluyen acidosis metabólica, ictericia y anemia hemolítica leve o moderada. La acidosis crónica continúa tras la recuperación. Aparecen episodios similares de acidosis potencialmente mortal durante los cuadros de gastroenteritis o de infección o tras intervenciones quirúrgicas. Con el paso del tiempo aparecen lesiones neurológicas progresivas que se manifiestan como retraso mental, tetraparesia espástica, ataxia, temblores, disartria y crisis convulsivas. En algunos pacientes se observa una predisposición a la infección debido probablemente a una disfunción de los granulocitos. Los pacientes con la forma moderada presentan una acidosis más leve y menos 5-oxoprolinuria que los pacientes afectados por la forma grave. Las manifestaciones neurológicas también están ausentes.

Los resultados de las pruebas complementarias ponen de manifiesto acidosis, anemia hemolítica leve o moderada y 5-oxoprolinuria. También se encuentra una alta concentración de 5-oxoprolina en sangre. El contenido de glutatión de los hematíes está disminuido de forma notable. Se cree que el aumento de la síntesis de 5-oxoprolina en esta enfermedad se debe a la conversión de la  $\gamma$ -glutamylcisteína en 5-oxoprolina por la acción de la enzima  $\gamma$ -glutamyl cyclotransferase (v. fig. 85-11). La síntesis de  $\gamma$ -glutamylcisteína está incrementada porque ha desaparecido el efecto inhibitor del glutatión sobre la enzima  $\gamma$ -glutamylcisteína sintetasa. En varios tipos de células, como los hematíes, se ha demostrado la existencia de un déficit glutatión sintetasa.

El tratamiento de la crisis aguda consiste en hidratación, corrección de la acidosis (mediante la perfusión de bicarbonato sódico) y medidas correctoras de la anemia y la hiperbilirrubinemia. La administración crónica de sustancias alcalinas suele ser necesaria por tiempo indefinido. Se ha recomendado la administración de cantidades elevadas de vitaminas C y E. Se debe evitar el uso de fármacos y oxidantes que producen hemólisis y estados catabólicos. La administración oral de análogos del glutatión ha tenido una respuesta variable.

El diagnóstico prenatal se realiza mediante la determinación de la 5-oxoprolina en el líquido amniótico, el análisis de la actividad enzimática en cultivos de células amnióticas o muestras de vellosidades coriónicas y el análisis del ADN del gen. Se ha notificado un caso de embarazo de una mujer afectada (forma moderada) con resultado favorable tanto para la madre como para el niño.

**Déficit de glutatión sintetasa, forma leve.** Esta forma se ha observado únicamente en un reducido número de pacientes. La anemia hemolítica leve o moderada constituye la única manifestación clínica. En algunos casos se ha notificado esplenomegalia. El desarrollo mental es normal y no hay acidosis metabólica ni aumento de la concentración de 5-oxoprolina. Esta enfermedad se debe a la mutación del gen que codifica la enzima glutatión sintetasa. Probablemente, estas mutaciones vuelven a la enzima inestable, pero con una función catalítica normal. La tasa acelerada de recambio de la enzima no tiene consecuencias para todos los tejidos con síntesis proteica normal, excepto para los hematíes en los que la ausencia de síntesis proteica se traduce en un déficit grave de glutatión. El tratamiento es el propio de la anemia hemolítica y se debe evitar el uso de fármacos y oxidantes que pueden desencadenar el proceso hemolítico.

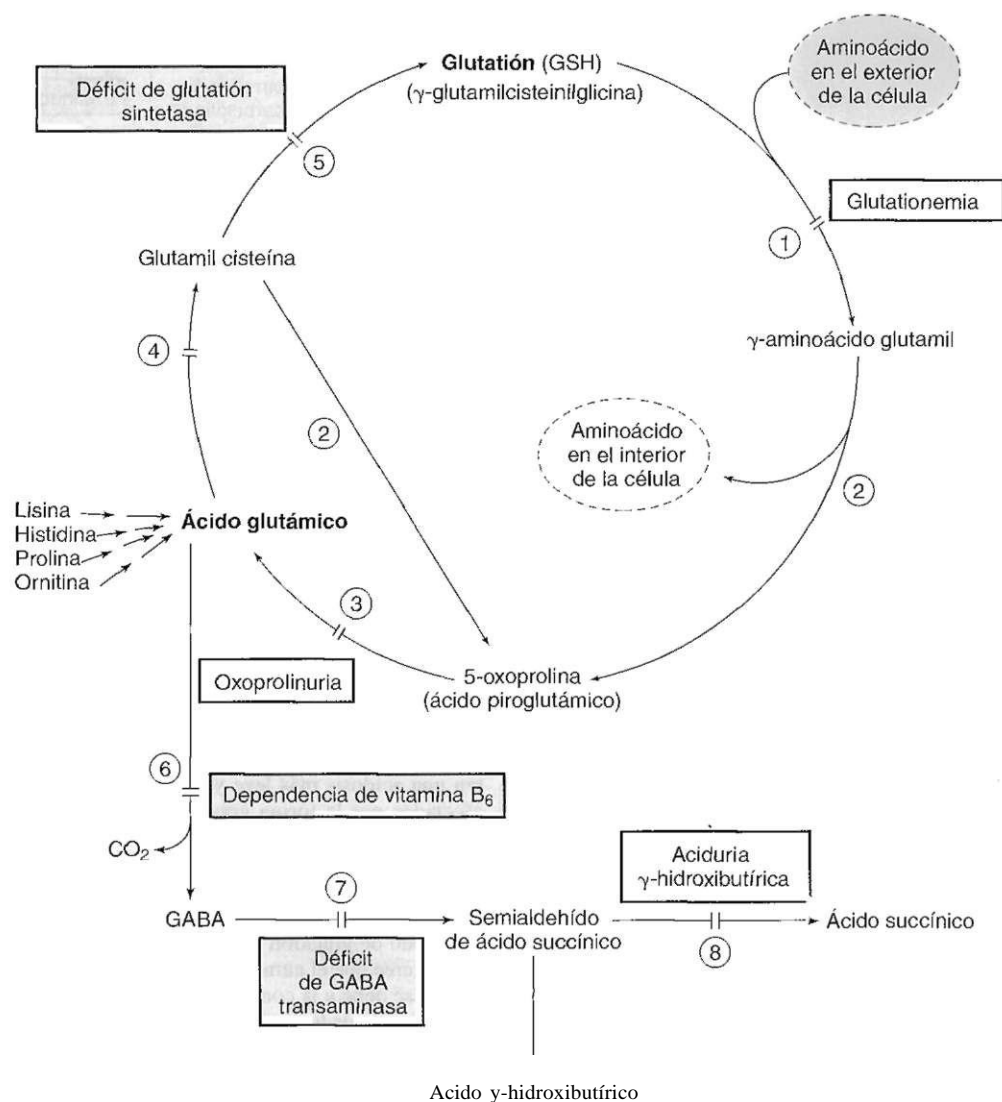


Figura 85-11. El ciclo  $\gamma$ -glutámico. Se presentan las alteraciones de la síntesis y degradación del glutatión. Enzimas: (1)  $\gamma$ -glutamilo transpeptidasa, (2)  $\gamma$ -glutamilo ciclo-transferasa, (3) 5-oxoprolinasa, (4)  $\gamma$ -glutamilo cisteína sintetasa, (5) glutatión sintetasa, (6) descarboxilasa del ácido glutámico, (7) GABA transaminasa, (8) semialdehído succínico deshidrogenasa.

Todas las variantes de la enfermedad se transmiten con carácter autosómico recesivo. El gen de esta enzima está localizado en el cromosoma 20q11.2. En las familias afectadas se han identificado diferentes mutaciones que causan la enfermedad.

**Déficit de 5-oxoprolinasa (5-oxoprolinuria).** El déficit de glutatión sintetasa es la principal causa de 5-oxoprolinuria masiva (v. anteriormente). En una serie de enfermedades metabólicas y adquiridas, tales como quemaduras graves, síndrome de Stevens-Johnson, homocistinuria, defectos del ciclo de la urea y tirosinemia de tipo I, se ha comunicado la existencia de una 5-oxoprolinuria moderada.

Se ha identificado un número reducido de personas con 5-oxoprolinuria moderada (4-10 g/día) debida al déficit de 5-oxoprolinasa. Todavía no se ha identificado un cuadro clínico específico para esta enfermedad. En dos pacientes se ha observado retraso mental. También se han descrito casos de sujetos asintomáticos con déficit de la enzima. Por consiguiente, no está claro si el déficit de 5-oxoprolinasa tiene alguna consecuencia clínica. No se recomienda tratamiento alguno.

**Déficit de  $\gamma$ -glutamilo cisteína sintetasa.** El déficit de esta enzima sólo se ha comprobado en un reducido número de pacientes. La anemia hemolítica crónica es la manifestación clínica más constante. Las crisis agudas de hemólisis aparecen tras la exposición a sulfamidas. En dos hermanos se diagnosticó en la edad adulta la presencia de neuropatía pe-

riérica y degeneración espinocerebelosa. Los datos analíticos de anemia hemolítica están presentes en todos los casos. También puede existir aminoaciduria generalizada debido a que el ciclo  $\gamma$ -glutámico participa en el transporte de los aminoácidos al interior de las células (v. fig. 85-11). El tratamiento es el propio de la anemia hemolítica, así como evitar fármacos y oxidantes que puedan desencadenar el proceso hemolítico. La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo.

**GLUTATIONEMIA (DÉFICIT DE  $\gamma$ -GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA [GGT]).** Esta enzima se halla presente en todas las células que poseen funciones de excreción y absorción. Es especialmente abundante en riñones, páncreas, intestino e hígado, y también se halla en la bilis. La determinación de esta enzima en sangre es una práctica habitual para evaluar las enfermedades hepáticas y biliares.

El déficit de esta enzima causa una elevación de la concentración de glutatión en los líquidos del organismo, pero la cifra intracelular permanece normal. Este déficit se ha notificado en un pequeño número de pacientes, por lo que el alcance de las manifestaciones clínicas todavía no está bien definido. En tres casos se observó retraso mental leve y moderado y alteraciones graves del comportamiento. En dos hermanas con esta enfermedad, una de ellas tenía la inteligencia normal de un adulto y la otra, sin embargo, presentaba un síndrome de Prader-Willi.

Los resultados de las pruebas complementarias comprenden una elevación notable de la concentración urinaria de glutatión (hasta 1 g/día), y-glutamilsteína y cisteína. Ninguno de los pacientes presentó aminoaciduria generalizada, tal y como cabría esperar en el déficit de esta enzima (v. fig. 85-11).

El diagnóstico se confirma mediante la determinación de la actividad de la enzima en leucocitos y cultivos de fibroblastos cutáneos. No existe ningún tratamiento disponible.

La enfermedad se hereda con carácter autosómico recesivo. La enzima GGT es una proteína compleja que está codificada, al menos, por siete genes.

**ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO DEL ÁCIDO  $\gamma$ -AMINO-BUTÍRICO (GABA).** La descarboxilación del ácido glutámico mediante la ácido glutámico descarboxilasa (GAD) es la principal vía de síntesis de GABA en el cerebro y otros órganos, especialmente los riñones y las células P del páncreas. Esta enzima requiere la presencia de piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) como cofactor (v. fig. 85-11). Se han identificado dos enzimas GAD (GAD<sub>65</sub> y GAD<sub>67</sub>). La GAD<sub>65</sub> es la principal enzima en el cerebro y la GAD<sub>67</sub> lo es en las células P del páncreas. Los anticuerpos frente a GAD<sub>65</sub> son los principales marcadores de la diabetes de tipo I y el síndrome del hombre rígido, respectivamente. El gen de GAD<sub>65</sub> está localizado en el cromosoma 10p11-23 y el de GAD<sub>67</sub> en el cromosoma 2q31. La eliminación del gen (*knock-out*) GAD<sub>67</sub> en ratones da lugar a la aparición de fisura palatina. Un estudio en humanos ha demostrado la asociación de las mutaciones del gen GAD<sub>65</sub> con el labio leporino.

**Dependencia de la piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) con crisis convulsivas.** Esta enfermedad autosómica recesiva está causada por el déficit de GABA en el cerebro, que probablemente está originado por la disminución de la actividad de la GAD. La principal manifestación clínica consiste en crisis convulsivas que generalmente surgen durante las primeras horas de vida y no responden al tratamiento anticonvulsivo convencional. La administración de dosis elevadas de vitamina B<sub>6</sub> (10-100 mg/kg) se traduce habitualmente en una notable mejoría tanto de las crisis convulsivas como de las alteraciones electroencefalográficas. Se han descrito formas de inicio tardío (puede presentarse a los 5 años). Por tanto, se ha recomendado administrar vitamina B<sub>6</sub> en cualquier lactante con crisis convulsivas que no responden al tratamiento. El tratamiento suele durar toda la vida. En algunos casos se han observado otras alteraciones neurológicas, como retraso del habla.

Las pruebas complementarias han revelado un aumento de la concentración de glutamato y una disminución de la de GABA tanto en el cerebro como en el líquido cefalorraquídeo.

Todavía no se conoce con exactitud la patogenia de esta enfermedad. Aunque el aumento de la Km de la enzima GAD por su cofactor (vitamina B<sub>6</sub>) en el cerebro parece la explicación lógica, no se ha observado ninguna alteración de la actividad de GAD en el cerebro. Los estudios del ADN de los genes de GAD<sub>65</sub> y GAD<sub>67</sub> han puesto de manifiesto la ausencia de mutaciones. Los estudios de ligamiento han localizado esta enfermedad en el brazo largo del cromosoma 5q31.2, una localización completamente diferente de las determinadas para los genes de la GAD.

El tratamiento con dosis elevadas de vitamina B<sub>6</sub> es necesario de por vida.

**Déficit de GABA transaminasa.** Se trata de una enfermedad autosómica recesiva muy poco frecuente que se ha observado en tres lactantes de dos familias diferentes. Las manifestaciones clínicas comprenden retraso psicomotriz, grave, hipotonía, hiperreflexia, letargo y crisis convulsivas refractarias. En la descripción original de dos hermanos se constató un aumento del crecimiento lineal, no así en el tercer paciente. En el líquido cefalorraquídeo se observó un incremento de las concentraciones de GABA y P-alanina. En la autopsia del cerebro se observó leucodistrofia. Se demostró la existencia de un déficit de GABA tanto en el cerebro como en los linfocitos. No hay ningún tratamiento disponible. El tratamiento con vitamina B<sub>6</sub> ha sido ineficaz. El gen que codifica esta enzima se localiza en el cromosoma 16p13.3.

**Aciduria  $\gamma$ -hidroxibutírica (déficit de semialdehído succínico deshidrogenasa).** Se han publicado más de 150 pacientes con déficit de esta enzima (v. fig. 85-11). Las manifestaciones clínicas, que generalmente comienzan al inicio de la lactancia, consisten en retraso mental leve o moderado, retraso en el habla, hipotonía intensa, ataxia y crisis convulsivas. Otras alteraciones asociadas son apraxia oculomotora, coreo-

atetosis, rasgos auristas y comportamiento agresivo. La ataxia mejora con la edad.

Las pruebas complementarias deparan una elevación notable de la concentración de ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico (hasta 200 veces el valor normal) en sangre, líquido cefalorraquídeo (hasta 1.200 veces el valor normal) y orina (hasta 800 veces su valor normal). No existe acidosis. La excreción urinaria de ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico disminuye con la edad. También puede estar aumentada la concentración de glicina en plasma, orina y líquido cefalorraquídeo.

El diagnóstico se confirma mediante la determinación de la actividad de la enzima en los linfocitos. El diagnóstico prenatal se realiza mediante la determinación de ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico en el líquido amniótico y el análisis de la actividad de la enzima en los amniocitos o en muestras de vellosidades coriónicas.

El tratamiento ha demostrado ser ineficaz. En algunos pacientes, la administración de vigabatrina produce una cierta mejoría de la ataxia y el estado mental.

La enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen de la semialdehído succínico deshidrogenasa se ha localizado en el cromosoma 6p22. Se han identificado varias mutaciones causantes de la enfermedad en diferentes familias.

Todavía no se conoce con exactitud el papel del ácido  $\gamma$ -hidroxibutírico en la patogenia de esta enfermedad, ya que su administración, tanto en el ser humano como en animales, ha dado lugar a efectos contradictorios. El  $\gamma$ -hidroxibutirato (GHB) se ha usado ilegalmente como droga recreativa con efecto anestésico y como droga facilitadora de abuso sexual (v. también cap. 113).

**Déficit congénito de glutamina.** Esta rara enfermedad se debe al déficit de glutamina sintetasa. La glutamina se encuentra ausente del plasma, orina y LCR, pero la concentración plasmática de glutamato permanece normal. Entre sus manifestaciones se encuentran las malformaciones cerebrales (anomalías en el desarrollo de las circunvoluciones, lesiones en la sustancia blanca), insuficiencia multiorgánica, entre la que se encuentra la respiratoria, y muerte neonatal. Puede heredarse con un patrón autosómico. El gen se localiza en el cromosoma 1q31.

## 85.11 • CICLO DE LA UREA E HIPERAMONIEMIA (ARGININA, CITRULINA, ORNITINA) • Iraj Rezvani

El catabolismo de los aminoácidos resulta en la producción de amoníaco libre, que es muy tóxico para el sistema nervioso central. El amoníaco pierde su toxicidad al convertirse en urea mediante una serie de reacciones conocidas como ciclo de Krebs-Henseleit o ciclo de la urea (fig. 85-12). Para la síntesis de la urea se requiere la participación de 5 enzimas: carbamilsulfato sintetasa (CPS), ornitina transcarbamilasa (OTC), argininosuccinato sintetasa (AS), argininosuccinato liasa (AL) y arginasa. Una sexta enzima, la A-acetilglutamato sintetasa, se precisa para la síntesis de A'-acetilglutamato, que es el activador de la enzima CPS. Se ha observado la existencia de déficit individuales de estas enzimas. Tienen una prevalencia global estimada de 1/30.000 nacidos vivos y son la causa genética más frecuente de hiperamoniemia neonatal.

**CAUSAS GENÉTICAS DE HIPERAMONIEMIA.** Además de los déficit genéticos de las enzimas del ciclo de la urea, se observa un aumento considerable de la concentración plasmática de amoníaco en otros errores congénitos del metabolismo (tabla 85-2).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERAMONIEMIA.** En el período neonatal, los síntomas y signos están relacionados principalmente con la disfunción cerebral y son similares independientemente de la causa de la hiperamoniemia. El lactante afectado es normal en el momento de nacer, pero al cabo de unos días de ingerir proteínas se vuelve sinjuntático. Los síntomas de rechazo del alimento, vómitos, taquipnea y letargo progresan rápidamente hacia el coma profundo. Las convulsiones son frecuentes. La exploración física pone de manifiesto la presencia de hepatomegalia además de signos neurológicos de coma profundo. En lactantes y niños más mayores, la hiperamoniemia aguda se manifiesta con vómitos y alteraciones neurológicas tales como ataxia, confusión





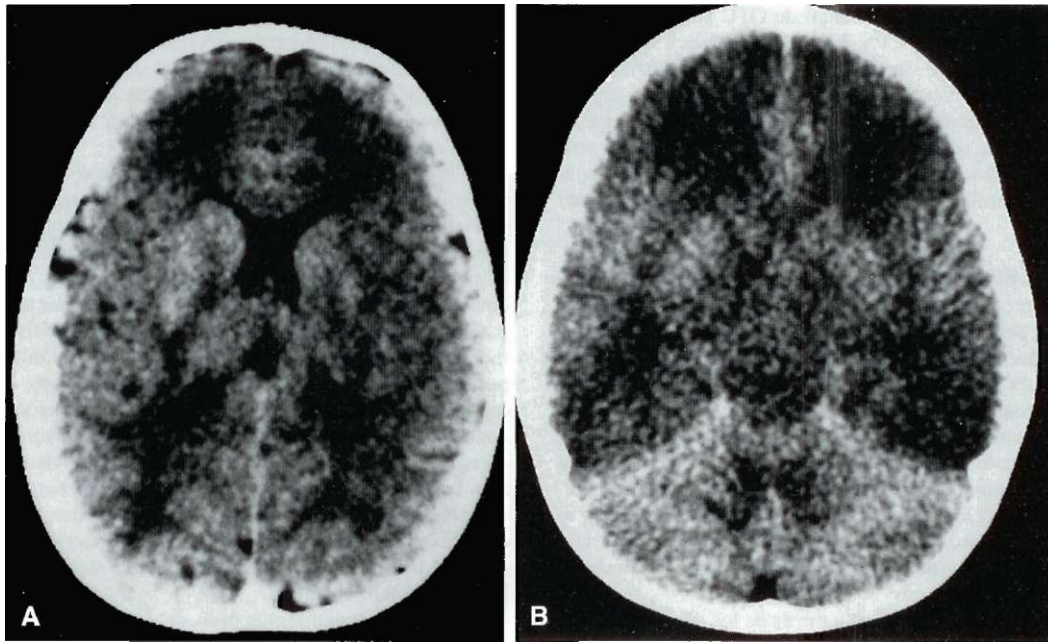


Figura 85-13. Tomografía axial computarizada de la cabeza de un paciente con encefalopatía hiperamoniémica en un caso complejo de déficit de ornitina transcarbamilasa. A, Imagen obtenida en el momento del ingreso hospitalario. B, Imagen obtenida 24 horas más tarde, en la que se observa edema hemisférico bilateral con desaparición de los espacios ocupados por líquido cefalorraquídeo. (De Brusilow SW: Hyperammonemic encephalopathy. *Medicine* 2002;81:240.)

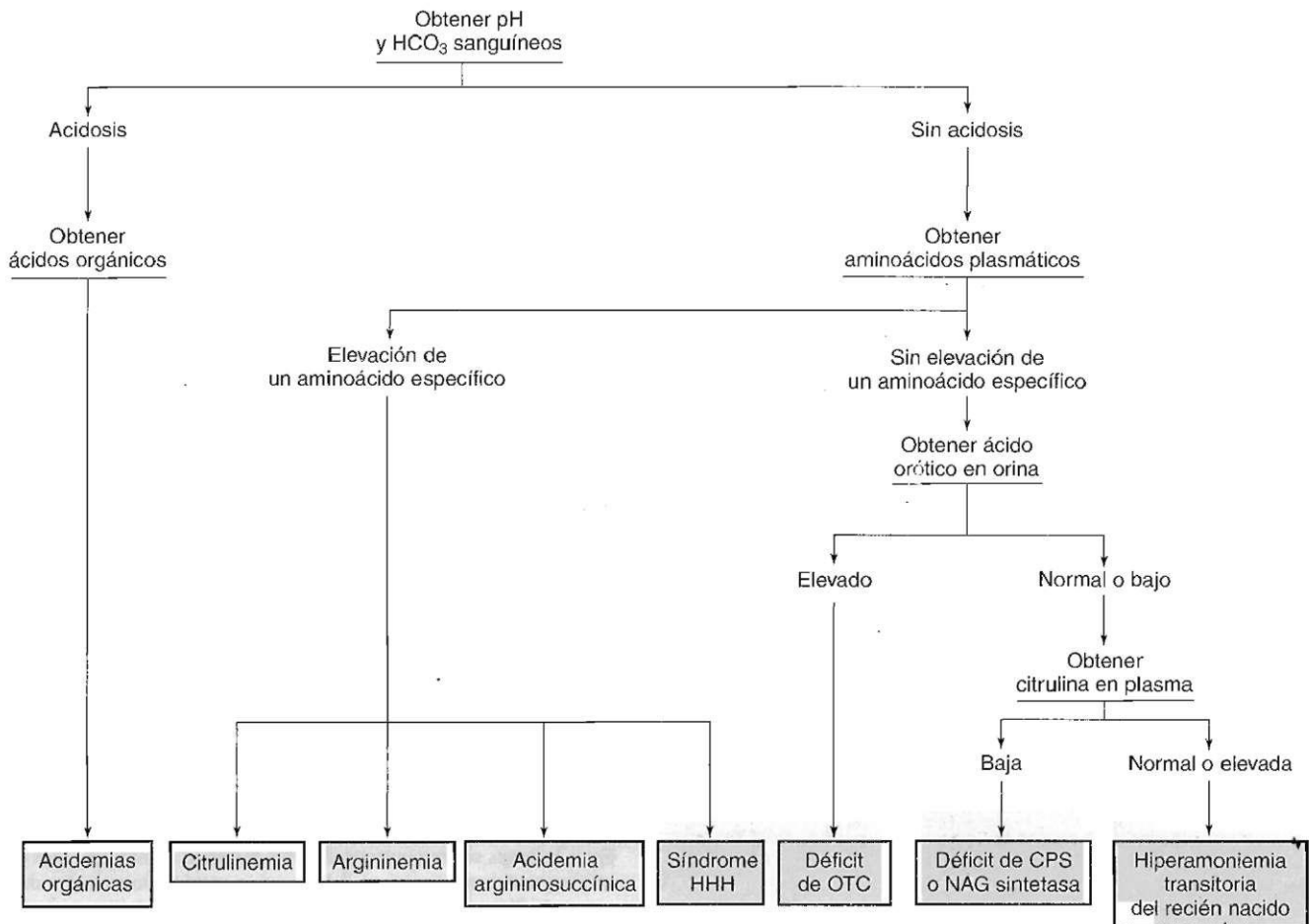


Figura 85-14. Abordaje clínico de un recién nacido con hiperamoniemia sintomática. CPS, Carbamil fosfato sintetasa; NAG, N-acerilglutamato; OTC, ornitina transcarbamilasa; síndrome HHH, hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocirulinemia.

del ácido orótico en los pacientes con déficit de OTC permite diferenciar esta enfermedad del déficit de CPS. Los casos de déficit de AS, AL y arginasa presentan un aumento significativo de las concentraciones de citrulina, ácido argininosuccínico u ornitina, respectivamente. Para establecer el diagnóstico diferencial entre el déficit de CPS y el de *N*-acetilglutamato (NAG) sintetasa es necesario realizar un análisis de las respectivas enzimas. Sin embargo, la mejoría clínica que se aprecia tras la administración de carbamylglutamato por vía oral señala un déficit de NAG sintetasa.

**TRATAMIENTO DE LA HIPERAMONIEMIA AGUDA.** La hiperamoniemia aguda se debe tratar precozmente. El objetivo del tratamiento consiste en eliminar el amoníaco del organismo y administrar una cantidad de calorías y aminoácidos adecuada para interrumpir la degradación de las proteínas endógenas (tabla 85-3). La administración de las calorías, líquidos y electrolitos adecuados se debe realizar por vía intravenosa. Los lípidos por vía intravenosa (1 g/kg/24 h) son una fuente eficaz de calorías. Para prevenir el estado catabólico, en el líquido intravenoso se debe añadir una cantidad mínima de proteínas (0,25 g/kg/24 h), preferentemente en forma de aminoácidos esenciales. Tan pronto como se observe una mejoría clínica suficiente, se debe iniciar la alimentación oral con formulaciones con bajo contenido en proteínas (0,5-1 g/kg/24 h) a través una de sonda nasogástrica.

Dado que la eliminación de amoníaco a través de los riñones es escasa, se puede acelerar mediante la formación de sustancias con aclaramiento renal elevado. El benzoato sódico forma ácido hipúrico a partir de la glicina endógena (v. fig. 85-12). Cada mol de benzoato elimina un mol de amoníaco en forma de glicina. El fenilacetato se conjuga con la glutamina para formar fenilacetilglutamina, que se excreta rápidamente por la orina. Un mol de fenilacetato elimina 2 moles de amoníaco como glutamina (v. fig. 85-12).

La administración de arginina es eficaz en el tratamiento de la hiperamoniemia causada por un déficit de las enzimas del ciclo de la urea (excepto en pacientes con déficit de arginasa), ya que proporciona ornitina y NAG al ciclo de la urea (v. fig. 85-12). En los pacientes con citrulinemia, 1 mol de arginina reacciona con 1 mol de amoníaco (como carbamyl fosfato) para formar citrulina. En los sujetos con acidemia argininosuccínica, 2 moles de amoníaco (como carbamyl fosfato y aspartato) reaccionan con la arginina para generar ácido argininosuccínico. La citrulina y el ácido argininosuccínico son mucho menos tóxicos y se excretan más fácilmente por el riñón que el amoníaco. La administración de arginina está indicada en los pacientes con déficit de CPS u OTC, ya que la arginina se transforma en un aminoácido esencial en estas enfermedades. La administración de citrulina (200 mg/kg/24 h) es beneficiosa para los pacientes con déficit de OTC, dado que 1 mol de citrulina puede aceptar 1 mol de amoníaco (como ácido aspártico) para formar arginina. En los pacientes con déficit de arginasa, la administración de arginina y citrulina está contraindicada. El déficit de arginasa es una enfermedad poco frecuente en la que es muy difícil que la hiperamoni-

mia sea uno de los signos de presentación de la enfermedad. En los pacientes en los que la hiperamoniemia es secundaria a acidemias orgánicas, el tratamiento con arginina está contraindicado, ya que no cabe esperar que produzca ningún beneficio. En los recién nacidos con la 1.ª crisis de hiperamoniemia se debe usar arginina hasta que se establezca el diagnóstico definitivo.

El benzoato, el fenilacetato y la arginina se pueden administrar conjuntamente para lograr el máximo efecto terapéutico. Después de la primera dosis, se sigue con una perfusión continua hasta que el paciente se recupere del estado agudo (v. tabla 85-3). Tanto el benzoato como el fenilacetato suelen comercializarse en forma de soluciones concentradas y que se deben diluir apropiadamente (solución al 1-2%) para administrarlos por vía intravenosa. Las dosis terapéuticas recomendadas de ambas sustancias aportan al paciente una cantidad importante de sodio, que se debe contar como parte de las necesidades diarias de sodio. Existe disponible una preparación comercial de benzoato sódico y fenilacetato sódico para su utilización intravenosa (Mediéis Pharmaceutical Corporation, [www.medicis.com](http://www.medicis.com)). En los recién nacidos con hiperbilirrubinemia, tanto el benzoato como el fenilacetato se deben usar con precaución, ya que pueden desplazar la bilirrubina de la albúmina (v. cap. 102.4). En estos lactantes, es aconsejable reducir la bilirrubina a una concentración segura antes de administrar benzoato o fenilacetato.

Cuando los tratamientos precedentes no producen un cambio apreciable en la concentración de amoníaco en sangre en el plazo de unas horas se debe utilizar hemodiálisis o diálisis peritoneal. La exanguinotransfusión tiene poco efecto en la reducción del amoníaco total del organismo. Sólo se debe usar cuando no se puede emplear precozmente la diálisis o cuando el paciente es un recién nacido con hiperbilirrubinemia (v. anteriormente). Aunque la hemodiálisis es el tratamiento más eficaz para eliminar el amoníaco, es técnicamente difícil de llevar a cabo y puede no estar disponible fácilmente. La diálisis peritoneal es el método más práctico y rápido para el tratamiento de los pacientes con hiperamoniemia grave. A las pocas horas de iniciarse la diálisis peritoneal se suele apreciar un descenso significativo de la concentración de amoníaco en plasma, así como un regreso a los valores normales a las 48 horas de haberse iniciado este tratamiento. En los pacientes en los que la hiperamoniemia se debe a una acidemia orgánica, la diálisis peritoneal elimina del organismo tanto el ácido orgánico como el amoníaco.

Para evitar la posible síntesis de amoníaco por las bacterias intestinales, se debe iniciar precozmente la administración oral de neomicina y lactulosa mediante una sonda nasogástrica. Entre la normalización del amoníaco y la mejoría del estado neurológico del paciente puede transcurrir un intervalo considerable de tiempo. Pueden ser necesarios varios días hasta que el lactante alcance un estado de alerta completo.

**Tratamiento a largo plazo.** Una vez que el niño se encuentra alerta, el tratamiento se debe ajustar según la causa subyacente de la hiperamoniemia. En general, todos los pacientes requieren un cierto grado de restricción proteica en la dieta (1-2 g/kg/24 h), independientemente del déficit enzimático que presenten. En caso de déficit de las enzimas del ciclo de la urea, la administración crónica de benzoato (250-500 mg/kg/24 h), fenilacetato (250-500 mg/kg/24 h) y arginina (200-400 mg/kg/24 h) o citrulina (en pacientes con déficit de OTC, 200-400 mg/kg/24 h), es eficaz para mantener las concentraciones de amoníaco en sangre dentro de los valores normales. En lugar de fenilacetato se puede usar fenilbutirato, ya que puede suceder que ni el paciente ni la familia acepten su olor desagradable. Existe disponible una preparación comercial del compuesto para su uso oral (Buphenyl, Mediéis Pharmaceutical Corporation). También se ha recomendado administrar suplementos de carnitina, ya que tanto el benzoato como el fenilacetato causan una depleción de carnitina, aunque todavía se deben confirmar sus efectos beneficiosos en estos pacientes. En unos pocos pacientes con diferentes tipos de defectos del ciclo de la urea se han observado lesiones cutáneas similares a las de la acrodermatitis euteropática. Estas lesiones se cree que son debidas al déficit de aminoácidos esenciales, especialmente arginina, debido a una restricción excesiva de proteínas en la dieta. Se deben evitar las situaciones catabólicas que desencadenan hiperamoniemia. En los pacientes con déficit de CPS, OTC y AS, los ataques de hiperamoniemia pueden verse precipitados por la administración de valproato.

TABLA 85-3. Tratamiento de la hiperamoniemia aguda en un lactante

1. Aportar por vía intravenosa las calorías, líquidos y electrolitos apropiados (glucosa al 10% y lípidos intravenosos 1 g/kg/24 h). Añadir una cantidad mínima de proteínas, preferentemente en forma de una mezcla de aminoácidos esenciales (0,25 mg/kg/24 h) durante las primeras 24 horas de tratamiento
2. Administrar dosis de saturación de las siguientes sustancias:  
Para añadir a 20 ml/kg de glucosa al 10% en goteo durante 1-2 horas  
250 mg/kg (5,5 g/nm<sup>2</sup>) de benzoato sódico\*  
250 mg/kg (5,5 g/nm<sup>2</sup>) de fenilacetato sódico\*  
200-600 mg/kg (4-12 g/nm<sup>2</sup>) de clorhidrato de arginina\* en solución al 10%
3. Perfusión continua de benzoato sódico\* (250-500 mg/kg/24 h), fenilacetato sódico\* (250-500 mg/kg/24 h) y arginina (200-600 mg/kg/24 h) tras la dosis inicial. Estas sustancias se deben añadir diariamente al líquido intravenoso
4. Iniciar diálisis peritoneal o hemodiálisis si el tratamiento anterior no produce una disminución apreciable de la concentración de amoníaco en plasma

\*Estas sustancias suelen ser soluciones preparadas al 1-2% para uso intravenoso. El sodio administrado de esta manera se debe contar como parte de las necesidades diarias de sodio.

\*La dosis más elevada se recomienda en el tratamiento de los pacientes con citrulinemia y aciduria argininosuccínica. La arginina no está recomendada en los pacientes con déficit de arginina ni en aquellos cuya hiperamoniemia es secundaria a una acidemia orgánica.

**DÉFICIT DE CARBAMILFOSFATO SINTETASA (CPS) Y «-ACETILGLUTAMATO (NAG) SINTETASA (V. FIG. 85-12).** El déficit de estas dos enzimas origina manifestaciones clínicas y bioquímicas similares. La edad de presentación, así como la gravedad de los síntomas, son muy variables. Generalmente, los lactantes afectados se vuelven sintomáticos en los primeros días de vida, presentando signos y síntomas de hiperamoniemia (rechazo del alimento, vómitos, letargo, convulsiones y coma). Las formas tardías (hasta los 32 años) pueden aparecer como un episodio agudo de hiperamoniemia en un sujeto aparentemente normal. Durante estos episodios puede sobrevenir el coma y la muerte del paciente (una paciente de 26 años previamente asintomática falleció por hiperamoniemia durante el parto). También se ha observado la existencia de formas intermedias con retraso mental e hiperamoniemia crónica subclínica intercaladas entre los episodios agudos de hiperamoniemia.

Las **pruebas complementarias** revelan una hiperamoniemia sin aumento de la concentración plasmática de ningún aminoácido específico. La elevación notable de las cifras plasmáticas de glutamina y alanina que se observa en estos pacientes es secundaria a la hiperamoniemia. El ácido orótico urinario suele ser bajo o no estar presente (v. fig. 85-14).

El **tratamiento** de los episodios agudos de hiperamoniemia y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se han descrito anteriormente (v. tabla 85-3). La administración oral de carbamilglutamato resulta beneficiosa en los pacientes con déficit de NAG sintetasa. Por tanto, es importante establecer la diferencia entre los déficit de CPS y NAG sintetasa mediante el análisis de su actividad en muestras hepáticas obtenidas por biopsia. El déficit de NAG sintetasa es raro en EE.UU.

El déficit de CPS se transmite con carácter autosómico recesivo. La enzima se encuentra presente normalmente en el hígado y el intestino. El gen se ha localizado en el cromosoma 2q35. En las diferentes familias afectadas, se han identificado varias mutaciones que causan la enfermedad. La prevalencia de esta enfermedad es desconocida.

**DÉFICIT DE ORNITINA TRANSCARBAMILASA (OTC) (V. FIG. 85-12).** Esta enfermedad se transmite ligada al cromosoma X y con carácter parcialmente dominante. Los varones homocigotos presentan una forma de afectación más grave que las mujeres heterocigotas. Éstas pueden tener una forma leve de la enfermedad, aunque la mayoría (=75%) son asintomáticas. Se trata del defecto del ciclo de la urea más frecuente.

Las **manifestaciones clínicas** en un varón recién nacido suelen ser similares a las de la hiperamoniemia (v. anteriormente), presentándose en los primeros días de vida. Las formas leves de la enfermedad se observan a menudo en mujeres heterocigotas y algunos varones. Las **variantes leves** cursan, de forma característica, con manifestaciones episódicas que pueden aparecer a cualquier edad (generalmente después de la lactancia). Los episodios de hiperamoniemia (manifestados por vómitos y alteraciones neurológicas tales como ataxia, confusión mental, agitación y tendencia a la lucha) están separados por períodos de bienestar. Estos episodios suelen aparecer tras la ingestión de una dieta con alto contenido en proteínas y en estados catabólicos tales como infecciones. Durante estas crisis puede surgir un coma hiperamoniémico, edema cerebral (v. fig. 85-13) y la muerte del paciente. El desarrollo mental puede seguir su curso normal. Sin embargo, es frecuente encontrar un retraso mental leve o moderado. En los supervivientes se ha observado litiasis biliar sin que se conozca con exactitud su patogenia.

La hiperamoniemia es el principal **dato analítico** durante la crisis aguda, sin aumento de la concentración plasmática de ningún aminoácido específico. La elevación notable de las cifras plasmáticas de glutamina y alanina que se aprecia en estos pacientes es secundaria a la hiperamoniemia. El incremento significativo de la excreción urinaria de ácido orótico permite diferenciar esta enfermedad del déficit de CPS (v. fig. 85-14). Los orotatos pueden precipitar en la orina como arenillas o piedras. Las alteraciones analíticas pueden volver a la normalidad en los períodos entre las crisis. Se debe realizar el diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y todas las que cursan con crisis agudas durante la infancia. En particular, la intolerancia a la proteína lisínica (v. cap. 85-13) recuerda en gran medida las características clínicas y bioquímicas del déficit de OTC; no obstante, en los pacientes con este déficit no se constata un aumento de la excreción urinaria de lisina, ornitina y arginina ni una elevación de las concentraciones de citrulina en sangre, que son los rasgos más característicos de la intolerancia a la proteína lisínica.

El **diagnóstico** se confirma mediante el análisis de la actividad de la enzima que normalmente sólo está presente en el hígado, o mediante la identificación del gen mutado. El diagnóstico prenatal se puede efectuar mediante biopsia hepática fetal y análisis del ADN procedente de muestras de vellosidades coriónicas. Las mujeres heterocigotas portadoras asintomáticas se pueden identificar mediante la administración de una sobrecarga oral de proteínas, lo que aumenta las concentraciones de amoníaco en sangre y de ácido orótico en orina. Para detectar a las portadoras también se ha utilizado la prueba de la sobrecarga de alopurinol, que determina un ascenso significativo de la excreción urinaria de orotidina. Las portadoras asintomáticas suelen tener una disfunción cerebral leve.

El **tratamiento** de los episodios de hiperamoniemia aguda y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se expone en secciones anteriores del presente capítulo. En los pacientes con déficit de OTC se usa citrulina en vez de arginina. El trasplante de hígado es satisfactorio como forma de tratamiento definitivo en los pacientes con déficit de OTC bien controlados que no han sufrido episodios múltiples de hiperamoniemia.

El gen de la ornitina transcarboxilasa se ha localizado en el cromosoma X (Xp21.1). En distintos pacientes se han identificado muchas mutaciones (>200) que producen la enfermedad. El grado de déficit de la enzima y el genotipo dictaminan la gravedad del fenotipo en la mayoría de los casos. Las madres de los lactantes afectados son portadoras del gen mutado. Una madre de dos varones afectados poseía un genotipo normal, lo que sugiere que la madre presentaba un mosaicismo gonadal.

**DÉFICIT DE ÁCIDO ARGININOSUCCÍNICO SINTETASA (AS) (CITRULINE MÍA) (V. FIG. 85-12).** Se han identificado dos variantes de citrulinemia con diferencias clínicas y genéticas. La forma clásica (tipo I) se debe al déficit de la enzima AS. La forma del adulto (tipo II) está causada por el déficit de una proteína de transporte mitocondrial, denominada citrina.

Citrulinemia tipo I (citrulinemia clásica, CTLN 1). Esta enfermedad está producida por el déficit de AS (v. fig. 85-12) y sus manifestaciones clínicas son variables en función del grado de déficit enzimático. Se han identificado dos formas principales de la enfermedad. La **forma neonatal o grave**, que es la forma más frecuente, aparece en los primeros días de vida con signos y síntomas de hiperamoniemia (v. anteriormente). En la **forma leve o subaguda** los hallazgos clínicos, como retraso del crecimiento, vómitos frecuentes, retraso del desarrollo y pelo seco o quebradizo, aparecen gradualmente después del primer año de vida. La hiperamoniemia aguda, desencadenada por un estado catabólico intercurrente, puede facilitar el diagnóstico.

Los resultados de las **pruebas complementarias** son similares a los que se observan en los pacientes con déficit de OTC, diferenciándose únicamente en que la concentración plasmática de citrulina está muy elevada (50-100 veces sobre el valor normal) en caso de citrulinemia tipo I (v. fig. 85-14). La excreción urinaria de ácido orótico se encuentra moderadamente aumentada y también puede haber cristalluria por la precipitación de orotatos. El **diagnóstico** se confirma por análisis de la actividad de la enzima en cultivos de fibroblastos o mediante análisis del ADN. El diagnóstico prenatal se realiza mediante análisis de la actividad enzimática en cultivos de células amnióticas o mediante análisis del ADN de las células obtenidas de la biopsia de vellosidades coriónicas.

El **tratamiento** de los episodios de hiperamoniemia aguda y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se exponen en secciones previas de este capítulo. La concentración plasmática de citrulina permanece elevada en todo momento y puede aumentar aún más tras la administración de arginina. Aunque el pronóstico es desfavorable para los neonatos sintomáticos, los pacientes con enfermedad leve suelen reaccionar bien ante una dieta con bajo contenido en proteínas junto al tratamiento con benzoato sódico y arginina. El déficit mental leve o moderado es una secuela frecuente, incluso en los casos bien tratados.

La citrulinemia se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen se localiza en el cromosoma 9q34. En diferentes familias afectadas se han identificado varias mutaciones que causan esta enfermedad. La mayoría de los pacientes son heterocigotos para dos alelos diferentes. La prevalencia de la enfermedad es desconocida.

Citrulinemia por déficit de citrina (citrulinemia tipo II, CTLN 2). La citrina es una proteína de transporte mitocondrial codificada por un gen (*SCL25A13*) localizado en el cromosoma 7q21.3. Una de las funciones

de esta proteína es el transporte de aspartato desde la mitocondria al citoplasma. El aspartato es necesario para convertir la citrulina en ácido argininosuccínico (v. fig. 85-12). El déficit de citrina produce modificaciones en el ciclo de la urea. En el hígado de estos pacientes existe un déficit de actividad de la AS, pero no se han encontrado mutaciones en el gen de esta enzima. Se postula que el déficit de citrina o su gen mutado interfieren con la traslación del ARNm de la enzima AS en el hígado. La mutación del gen de la citrina da lugar a dos entidades clínicamente distintas. La enfermedad se presenta casi exclusivamente en Japón.

Colestasis intrahepática neonatal (citrulinemia tipo II-forma neonatal). Las **manifestaciones clínicas** y las **alteraciones analíticas**, que suelen presentarse a los 3 meses de edad, consisten en ictericia colestásica con hiperbilirrubinemia directa (conjugada) leve a moderada, hipoproteinemia grave, alteraciones de la coagulación (elevación del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial), elevación de la actividad de la  $\gamma$ -glutamyltranspeptidasa (GGTP) y fosfatasa alcalina séricas. Las transaminasas hepáticas suelen encontrarse normales. Las concentraciones plasmáticas de amoníaco y citrulina suelen encontrarse normales, pero se han descrito elevaciones moderadas. También pueden observarse elevaciones en las concentraciones plasmáticas de metionina, tirosina, alanina y treonina. En algunos pacientes existe una elevación de la concentración sérica de galactosa; todas las enzimas que participan en el metabolismo de la galactosa son normales. La etiología de la hipergalactosemia es desconocida. La concentración sérica de  $\alpha$ -fetoproteína también se encuentra muy elevada. Estos hallazgos son similares a los observados en la tirosinemia tipo 1, pero a diferencia de esta última enfermedad, la excreción urinaria de succinilacetona no se encuentra elevada (v. cap. 85.2). La biopsia hepática revela infiltración grasa, colestasis con dilatación de los canalículos y un grado moderado de fibrosis. La enfermedad por lo general es autolimitada, y la mayoría de los lactantes se recupera de modo espontáneo al cumplir el año de edad únicamente con tratamiento sintomático y de sostén. La hiperamoniemia y la hiper-citrulinemia, en caso de estar presentes, deben tratarse con una dieta baja en proteínas y otras medidas adecuadas (v. anteriormente). En algunos casos se ha producido un cuadro de insuficiencia hepática que ha precisado trasplante hepático. Aunque la enfermedad se presenta casi exclusivamente en Japón, el diagnóstico debe tenerse en cuenta en cualquier síndrome de hepatitis neonatal con colestasis. Los datos sobre el pronóstico a largo plazo y la evolución natural de la enfermedad son limitados; se ha observado la evolución hacia la forma del adulto (v. más adelante) tras un periodo de varios años aparentemente asintomáticos.

Citrulinemia tipo II, forma del adulto (citrulinemia de aparición en el adulto, citrulinemia tipo II-forma leve). Esta forma se presenta de modo repentino en un paciente previamente sano, y se manifiesta con síntomas neuropsiquiátricos como desorientación, delirio, conducta aberrante, temblor y psicosis franca. La enfermedad cursa con un grado moderado de hiperamoniemia e hiper-citrulinemia. La edad de aparición es por lo general entre los 20 y los 40 años (rango de 11 a 79 años). Los pacientes que se recuperan del primer episodio sufrirán episodios recurrentes y la mayoría fallecerá pocos años después de ser diagnosticados, principalmente de edema cerebral. Las principales complicaciones entre los supervivientes son la pancreatitis, la hiperlipidemia y el hepatoma. El **tratamiento** médico en su mayor parte ha sido ineficaz para la prevención de episodios futuros. El tratamiento más efectivo es el trasplante hepático.

En las familias afectadas en Japón se han identificado diversas mutaciones causantes de la enfermedad. La patogenia de la citrulinemia tipo II (formas neonatal y del adulto) sigue siendo enigmática. Aunque la frecuencia del gen anómalo es muy elevada en Japón (1:20.000 homocigotos), la enfermedad clínica presenta una frecuencia de sólo 1:100.000; lo que indica que un número elevado de pacientes homocigotos permanece asintomático. Sólo se ha identificado un reducido número de pacientes que no sean japoneses.

**DÉFICIT DE ARGININOSUCCINATO LIASA (ACIDURIA ARGININOSUCCÍNICA)** [V. FIG. 85.12]. La gravedad de las **manifestaciones clínicas** y **bioquímicas** varía considerablemente. En la **forma neonatal**, se aprecian signos y síntomas de hiperamoniemia grave (v. anteriormente) en los primeros días de vida y la mortalidad suele ser elevada. Los lactantes que sobreviven al primer episodio agudo evolucionan clínicamente a la forma subaguda. En la **forma subaguda o tardía**, el re-

traso mental constituye el principal hallazgo y se asocia a retraso del crecimiento y hepatomegalia. Las alteraciones del pelo, caracterizadas por sequedad y fragilidad, tienen un valor diagnóstico especial. En algunos de los supervivientes se ha observado litiasis biliar. Las crisis agudas de hiperamoniemia grave surgen con frecuencia durante estados catabólicos.

Las **pruebas complementarias** revelan hiperamoniemia, elevación moderada de las enzimas hepáticas, aumento inespecífico de las concentraciones plasmáticas de glutamina y alanina, incremento moderado de la cifra plasmática de citrulina (inferior al observado en los cuadros de citrulinemia) y elevación notable del valor plasmático de ácido argininosuccínico (v. fig. 85-14). En la mayoría de los analizadores de aminoácidos, el ácido argininosuccínico aparece en el interior de la zona correspondiente a isoleucina o metionina, lo que origina confusión en el momento del diagnóstico. El ácido argininosuccínico se puede encontrar también en cantidades elevadas en la orina y el líquido cefalorraquídeo. La concentración en el líquido cefalorraquídeo suele ser más alta que la plasmática. Normalmente, la enzima está presente en los hematíes, el hígado y en cultivos de fibroblastos. El diagnóstico prenatal se basa en la determinación de la actividad de la enzima en cultivos de células amnióticas o en la identificación del gen mutado. El ácido argininosuccínico también está elevado en el líquido amniótico de los fetos afectados.

El **tratamiento** de los episodios de hiperamoniemia aguda y el tratamiento a largo plazo de la enfermedad se exponen en las primeras páginas del presente capítulo. El retraso mental, la hepatomegalia persistente con elevaciones leves de las enzimas hepáticas y la tendencia hemorrágica debida a las alteraciones de los factores de la coagulación son secuelas frecuentes de la enfermedad. Esta enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo, con una prevalencia de  $\approx 1/70.000$  nacidos vivos. El gen se localiza en el cromosoma 7cen-q1 1.2.

**DÉFICIT DE ARGINASA (HIPERARGININEMIA)** [V. FIG. 85-12]. Este trastorno se transmite con carácter autosómico recesivo. En el ser humano existen dos arginasas genéticamente diferentes. Una es citosólica (A1) y se expresa en el hígado y los hematíes y la otra (A2) se encuentra en las mitocondrias renales y cerebrales. El gen de la enzima citosólica, que es la deficitaria en los pacientes con déficit de arginasa, se localiza en el cromosoma 6q23. El papel de la enzima mitocondrial no es bien conocido; su actividad se encuentra elevada en los pacientes con argininemia, pero carece de efecto protector. Se han identificado varias mutaciones que originan la enfermedad en distintos pacientes.

Las **manifestaciones clínicas** de esta enfermedad infrecuente son muy diferentes de las observadas en el déficit de las enzimas del ciclo de la urea. El inicio es insidioso y durante los primeros meses de vida, e incluso algunas veces durante los primeros años, el lactante suele permanecer asintomático. La presencia de una **diplejía espástica progresiva** con entrecruzamiento de las extremidades inferiores, movimientos coreoatetósicos y pérdida de los acontecimientos claves para el desarrollo del niño en un lactante previamente normal indican una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central. Dos niños estuvieron en proceso de observación durante varios años con el diagnóstico de parálisis cerebral hasta que se confirmó el diagnóstico de déficit de arginasa. En esta enfermedad el retraso mental es progresivo y las crisis convulsivas son frecuentes, pero no se suelen observar episodios de hiperamoniemia graves. Existe hepatomegalia en algunos casos. También se ha descrito una forma neonatal aguda mortal con crisis convulsivas intratables y edema cerebral.

Las **pruebas complementarias** deparan una elevación notable de la arginina en plasma y LCR (v. fig. 85-14). La concentración de ácido orótico en orina está moderadamente elevada. La cifra plasmática de amoníaco puede ser normal o ligeramente alta. La excreción urinaria de arginina, lisina, cisteína y ornitina suele estar aumentada, pero también se han observado casos con concentración normal de estas sustancias en orina. Por tanto, la determinación de los aminoácidos en plasma es un paso crucial en el diagnóstico de la argininemia. Los compuestos guanídínicos (ácido  $\alpha$ -ceto-guanidinoválico, ácido arginínico) están muy elevados en la orina. El **diagnóstico** se confirma mediante el análisis de la actividad de la arginasa en los hematíes.

El **tratamiento** consiste en dieta baja en proteínas, sin arginina. La administración de proteínas sintéticas constituidas por aminoácidos



esenciales suele producir un descenso notable de la concentración plasmática de arginina y una mejoría de las alteraciones neurológicas. La composición de la dieta y el aporte diario de proteínas se deben controlar mediante determinaciones frecuentes de la concentración plasmática de los aminoácidos. El benzoato sódico (250-375 mg/kg/24 h) también es eficaz para controlar la hiperamoniemia cuando se encuentre presente; con este tratamiento se ha observado una disminución de la concentración de arginina plasmática. El retraso mental es una secuela frecuente de la enfermedad. Un paciente presentó diabetes tipo I a la edad de 9 años mientras la argininemia estaba bajo control.

**HIPERAMONIEMIA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO.** Aunque la concentración plasmática de amoniaco está dentro de los valores normales en los recién nacidos a término y sanos, los niños con muy bajo peso al nacer pueden manifestar una hiperamoniemia transitoria leve (40-50  $\mu\text{mol/l}$ ), con una duración de 6-8 semanas. Estos lactantes están asintomáticos y los estudios de seguimiento hasta durante 18 meses de edad no han revelado ningún déficit neurológico importante.

En algunos recién nacidos se han observado casos de hiperamoniemia transitoria grave. La mayoría de los lactantes afectados son prematuros y tienen síndrome de dificultad respiratoria leve. El coma hiperamoniémico puede surgir en los 2-3 primeros días de vida y ocasionar la muerte del lactante si no se inicia el tratamiento inmediatamente. Las pruebas analíticas revelan una hiperamoniemia notable (concentración plasmática de amoniaco de hasta 4.000  $\mu\text{mol/l}$ ) con aumento moderado de las cifras plasmáticas de glutamina y alanina. El valor de los aminoácidos que son productos intermedios del ciclo de la urea suele estar normal, excepto la concentración de citrulina, que puede estar moderadamente elevada. Se desconoce la etiología de esta enfermedad. La actividad de las enzimas del ciclo de la urea es normal. El tratamiento de la hiperamoniemia se debe iniciar de forma precoz y se debe continuar enérgicamente (v. anteriormente). Es frecuente la recuperación sin secuelas y la hiperamoniemia no recurre incluso con una dieta con un contenido proteico normal.

**ORNITINA.** La ornitina es uno de los metabolitos intermedios del ciclo de la urea que no se incorpora a las proteínas naturales. Más bien, se forma en el citosol a partir de la arginina y debe ser transportada al interior de la mitocondria, en donde se usa como sustrato de la enzima OTC para generar citrulina. Dos enzimas catabolizan el exceso de ornitina, la ornitina 5-aminotransferasa, que es una enzima mitocondrial y convierte la ornitina en un precursor de la prolina, y la ornitina descarboxilasa, que reside en el citosol y transforma la ornitina en putrescina (v. fig. 85-12). Dos trastornos genéticos se traducen en hiperornitinemia: la atrofia en círculos de la retina (atrofia *gyrata*) y el síndrome de hiperamoniemia-hiperornitinemia-homocitrulinemia.

**Atrofia en círculos coroidoretiniana (gyrata).** Es una enfermedad rara que se transmite con carácter autosómico recesivo y está causada por un déficit de la enzima ornitina 5-aminotransferasa (v. fig. 85-12). Cerca del 30% de los casos descritos proceden de Finlandia. Las manifestaciones clínicas están limitadas a los ojos y comprenden ceguera nocturna, miopía, pérdida de la visión periférica y cataratas subcapsulares posteriores. Estos cambios comienzan entre los 5 y 10 años y progresan hasta la ceguera completa en la cuarta década de la vida. Las lesiones atónicas de la retina recuerdan a las circunvoluciones cerebrales. Estos pacientes suelen tener una inteligencia normal. La concentración de ornitina está aumentada en 10 a 20 veces su valor normal (400-1.400  $\mu\text{mol/l}$ ). No hay hiperamoniemia ni elevación de los otros aminoácidos. De hecho, las concentraciones plasmáticas de glutamato, glutamina, lisina, creatina y creatinina están disminuidas moderadamente. Algunos pacientes responden parcialmente a la administración de dosis altas de piridoxina (500-1.000 mg/24 h). La dieta con bajo contenido en arginina, junto con la administración de lisina, prolina y creatina, reduce la concentración plasmática de ornitina y produce una cierta mejoría clínica. El gen de la ornitina 5-aminotransferasa se halla en el cromosoma 10q26. En diferentes familias afectadas se han identificado numerosas mutaciones (al menos 60) que causan la enfermedad.

**SÍNDROME DE HIPERAMONIEMIA-HIPERORNITINEMIA-HOMOCITRULINEMIA (SÍNDROME HHH).** Esta enfermedad poco frecuente, que se transmite con carácter autosómico recesivo, está causada por una altera-

ción del sistema de transporte de la ornitina desde el citosol al interior de la mitocondria, lo que origina una acumulación de ornitina en el citosol y un déficit de ornitina en el interior de la mitocondria. La primera da lugar a hiperornitinemia y la última a una interrupción del ciclo de la urea e hiperamoniemia (v. fig. 85-12). Probablemente, la homocitrulina se forma a partir de la reacción de la carbamil fosfato mitocondrial con la lisina debido al déficit intramitocondrial de ornitina. Las manifestaciones clínicas de hiperamoniemia aparecen poco después del nacimiento o se retrasan hasta la edad adulta. Los episodios agudos de hiperamoniemia se manifiestan por rechazo del alimento, vómitos y letargo; durante la lactancia puede producirse coma. Cuando no se diagnostica la enfermedad aparecen signos neurológicos progresivos, tales como debilidad de las extremidades inferiores, aumento de los reflejos tendinosos profundos, espasticidad, clono, crisis convulsivas y retraso psicomotriz de diferentes grados. En estos pacientes no se han observado hallazgos clínicos oculares.

Las pruebas complementarias ponen de manifiesto unas concentraciones plasmáticas de ornitina y homocitrulina aumentadas, además de hiperamoniemia. La restricción de la ingestión de proteínas mejora la hiperamoniemia. La administración de ornitina provoca una mejoría clínica en algunos casos. El gen de esta enfermedad (*SLC25A15*) se localiza en el cromosoma 13q14.

## 85.12 • HISTIDINA • Iraj Rezvani

La histidina es un aminoácido esencial únicamente durante la infancia. No se conoce con exactitud su síntesis en los niños más mayores ni en el adulto. La histidina se degrada a ácido glutámico través de la vía del ácido urocánico. Hay varias enfermedades genéticas relacionadas con la vía catabólica de la histidina, pero ninguna tiene consecuencias clínicas.

## 85.13 • LISINA • Iraj Rezvani

La principal vía catabólica de la lisina supone su condensación con ácido  $\alpha$ -cetoglutarico para formar sacaropina. A continuación, la sacaropina se degrada a semialdehído de ácido  $\alpha$ -aminoalifático y ácido glutámico. Estos dos primeros pasos están catalizados por la enzima  $\alpha$ -aminoalifático semialdehído sintetasa, que tiene dos actividades, lisina-cetoglutarato reductasa y sacaropina deshidrogenasa (fig. 85-15). En una vía catabólica secundaria, la lisina se transamina en primer lugar y posteriormente se condensa en la forma cíclica, el ácido pipécólico. Esta es la principal vía metabólica para la D-lisina en el organismo y para la L-lisina en el cerebro (v. fig. 85-15).

La *hiperlisinemia*, la *acidemia  $\alpha$ -aminoalifática* y la *acidemia  $\alpha$ -cetoglutarato* son tres enfermedades debidas a alteraciones congénitas del metabolismo de la lisina. Las personas con estos trastornos suelen encontrarse asintomáticas.

**ACIDURIA GLUTÁRICA DE TIPO I.** El ácido glutámico es un producto intermedio en la degradación de la lisina (v. fig. 85-15), la hidroxilisina y el triptófano. La aciduria glutárica de tipo I, causada por un déficit de glutaril CoA deshidrogenasa, se debe diferenciar de la aciduria glutárica de tipo II, que es una enfermedad clínica y bioquímicamente diferente originada por alteraciones en el sistema de transporte de los electrones (v. cap. 86.1).

**Manifestaciones clínicas.** Los lactantes afectados con aciduria glutárica de tipo I pueden desarrollarse normalmente hasta los 2 años. La *macrocefalia* constituye un hallazgo frecuente en estos niños. Los síntomas de hipotonía, pérdida del control de la cabeza, coreoatetosis, crisis convulsivas, rigidez generalizada, opistótonos y distonía pueden aparecer súbitamente en lactantes aparentemente normales tras una infección leve. Generalmente, la recuperación tras esta primera crisis es lenta, de modo que persisten algunas anomalías neurológicas residuales, especialmente distonía y movimientos extrapiramidales. Durante las infecciones intercurrentes suelen aparecer episodios agudos similares al primero. En algunos casos, estos signos y síntomas surgen progresiva-

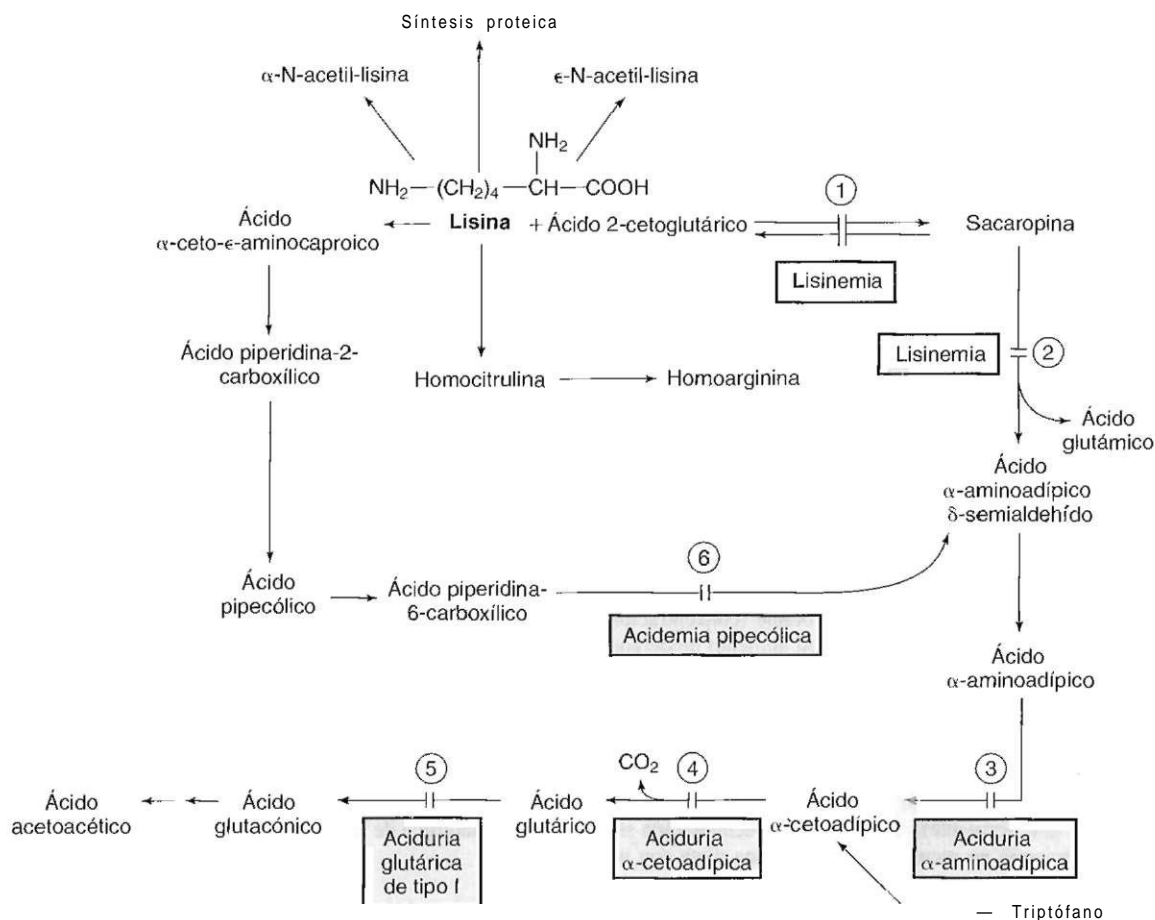


Figura 85-15- Rutas del metabolismo de la lisina. Enzimas: (1) lisina cetoglutarato reductasa, (2) sacaropina deshidrogenasa, (3) ácido α-aminoadípico transerasa, (4) ácido α-cetoadípico deshidrogenasa, (5) glutaril CoA deshidrogenasa, (6) α-aminoadípico semialdehído oxidasa.

menté durante los primeros años de vida y la hipotonía y la coreoatetosis progresan, de forma gradual, a rigidez, y distonía. En estos pacientes suele haber episodios agudos de descompensación metabólica con vómitos, celosis, crisis convulsivas y coma tras procesos infecciosos u otros estados catabólicos. La muerte sobreviene normalmente en la primera década de la vida durante uno de estos episodios. En la mayoría de los pacientes la capacidad intelectual suele permanecer relativamente normal.

**Pruebas complementarias.** Durante los episodios agudos aparece acidosis metabólica leve o moderada y cetosis. En algunos casos se ha observado hipoglucemia, hiperamonemia y elevación de las transaminasas séricas. En orina, sangre y LCR se suelen detectar concentraciones elevadas de ácido glutámico. En la orina también puede existir ácido 3-hidroxi-glutámico. Este hallazgo permite establecer la diferencia entre los tipos I y II de la aciduria glutárica. En el tipo II, es el ácido 2-hidroxi-glutámico el que suele estar elevado en lugar del ácido 3-hidroxi-glutámico. Las cifras plasmáticas de aminoácidos suelen estar dentro de los valores normales. Los hallazgos de laboratorio pueden ser insignificantes durante el período comprendido entre las crisis agudas. También se han notificado casos de niños gravemente afectados sin aciduria glutárica. En alguno de ellos, el ácido glutámico sólo está elevado en el líquido cefalorraquídeo. Por tanto, se debe medir la actividad de la enzima glutaril CoA deshidrogenasa en leucocitos o cultivos de fibroblastos en todo niño con distonía progresiva y discinesia. La TC y la RM del cerebro revelan la presencia de macrocefalia, dilatación de los ventrículos laterales, atrofia cortical, fibrosis y atrofia del núcleo estriado (pulamen y caudado).

**Tratamiento.** Una dieta con bajo contenido en proteínas (especialmente con restricción de lisina y triptófano) y las dosis altas (200-300 mg/24 h) de riboflavina (la coenzima de la glutaril CoA deshidrogenasa) y L-carnitina (50-100 mg/kg/24 h, v.o.) producen una disminución significativa de la concentración de ácido glutámico en los líquidos corporales, pero el

efecto clínico es variable. En algunos de los niños afectados, la administración de un análogo de GABA (baclofeno) y de ácido valproico ha dado lugar a una mejoría clínica.

Esta enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. Se desconoce su prevalencia, pero es más frecuente en Suecia y entre la población de la antigua orden de los amish, en EE.UU. El gen está localizado en el cromosoma 19p13.2 y se han descrito numerosas mutaciones causantes de la enfermedad en diferentes familias. En todos los pacientes de la antigua orden de los amish de la comarca de Lancaster se encuentra una única mutación (A421V).

El diagnóstico prenatal se realiza mediante la demostración de unas concentraciones altas de ácido glutámico en el líquido amniótico, el análisis de la actividad enzimática en los amniocitos o muestras de vellosidades coriónicas, o la identificación del gen mutado.

**INTOLERANCIA A LA PROTEÍNA LISINÚRICA (INTOLERANCIA PROTEICA FAMILIAR).** Esta enfermedad autosómica recesiva rara se debe a un defecto del transporte de los aminoácidos canónicos, lisina, ornitina y arginina, tanto en el riñón como en el intestino. A diferencia de los pacientes con cistinuria, la excreción urinaria de cistina no está aumentada. La mitad de los casos se ha comunicado en Finlandia, en donde se calcula que la prevalencia es de 1/60.000 nacidos vivos.

Las manifestaciones clínicas consisten en rechazo del alimento, náuseas, aversión a las proteínas, vómitos y diarrea leve, que se pueden traducir en retraso del crecimiento, emaciación e hipotonía. Los niños alimentados con leche materna suelen permanecer asintomáticos hasta poco después del destete. Esto se debe al bajo contenido proteico de la leche materna. Los episodios de hiperamonemia pueden aparecer tras la ingestión de una dieta rica en proteínas. La hepatoesplenomegalia leve o moderada, la osteoporosis, la fragilidad del pelo, las extremidades delgadas con moderada adiposidad central y el retraso del crecimiento son

hallazgos clínicos frecuentes en los pacientes todavía no diagnosticados. El desarrollo mental suele ser normal, pero en el 20% de los casos hay un retraso mental moderado. Una **neumonitis intersticial** manifestada por fiebre, tos y disnea se presenta como un episodio agudo o como un proceso crónico progresivo. Algunos pacientes no han sido diagnosticados hasta que aparecieron las manifestaciones pulmonares. En el 65% de los sujetos sin manifestaciones clínicas de afectación pulmonar, se observan signos de fibrosis pulmonar en la radiografía torácica. En los pacientes más mayores surgen crisis agudas de proteinosis pulmonar con afectación renal que recuerda a una glomerulonefritis, que pueden ser mortales.

Las **pruebas complementarias** ponen de manifiesto la presencia de hiperamoniemia y elevación de la concentración urinaria de ácido orótico, que solamente surgen después de la ingestión de proteínas. El amoníaco en sangre y la excreción urinaria de ácido orótico suelen ser normales en ayunas. Las concentraciones plasmáticas de lisina, arginina y ornitina suelen estar ligeramente disminuidas, pero las cifras urinarias de estos aminoácidos, especialmente la lisina, están muy aumentadas. No se conoce con exactitud el mecanismo de producción de la hiperamoniemia. Todas las enzimas del ciclo de la urea son normales. Se cree que la hiperamoniemia está relacionada con una alteración del ciclo de la urea secundaria a un déficit de arginina y ornitina. Sin embargo, en pacientes con cistinuria que también tienen alteraciones del transporte de lisina, arginina y ornitina, tanto en el riñón como en el intestino, no se observa hiperamoniemia. Las concentraciones plasmáticas de alanina, glutamina, serina, glicina, prolina y citrulina suelen estar aumentadas. Estas anomalías pueden ser secundarias a la hiperamoniemia y no son específicas de esta enfermedad.

En estos pacientes también se ha constatado anemia leve y elevación de las concentraciones séricas de ferritina, láctico deshidrogenasa (LDH) y globulina transportadora de tiroxina. Se debe establecer el diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y la hiperamoniemia causada por defectos del ciclo de la urea (v. cap. 85.11), especialmente en las mujeres heterocigotas con déficit de OTC. En los pacientes con este último déficit, no se observa un aumento de la excreción urinaria de lisina, ornitina y arginina ni de la concentración plasmática de citrulina.

En esta enfermedad, el defecto de transporte radica en la membrana basolateral de los enterocitos y el epitelio tubular renal. Esto explica que los aminoácidos canónicos sean incapaces de cruzar estas células cuando se administran como dipéptidos. La lisina en forma de dipéptido cruza la membrana luminal de los enterocitos pero se hidroliza en el citoplasma, liberando moléculas de lisina. La lisina libre es incapaz de cruzar la membrana basolateral y difunde de nuevo hacia la luz.

El **tratamiento** con una dieta con bajo contenido en proteínas (1-1.5 g/kg/24 h), junto con citrulina (3-8 g/día), consigue una mejoría bioquímica y clínica. Los episodios de hiperamoniemia se deben tratar lo antes posible (v. cap. 85.11). La administración de lisina no es útil, ya que se absorbe muy poco y tiende a producir diarrea y dolor abdominal. El tratamiento con dosis elevadas de prednisona y lavado broncoalveolar resulta eficaz en el tratamiento de las complicaciones pulmonares agudas.

El gen de la intolerancia a la proteína lisinúrica (*SLC7A7*) se localiza en el cromosoma 14q11.2 y se han identificado varias mutaciones causantes de la enfermedad en diferentes familias. En los embarazos de mujeres afectadas se han observado las siguientes complicaciones: anemia, trombocitopenia, toxemia y hemorragias. No obstante, los recién nacidos son normales.

## 85.14 • ÁCIDO ASPÁRTICO (ENFERMEDAD DE CANAVAN) • Reuben K. Matalón

El ácido A-acetilaspártico es un derivado del ácido aspártico y se sintetiza en el cerebro, en donde se encuentra en concentraciones elevadas, de forma similar al ácido glutámico. Se desconoce cuál es su función, pero el déficit de la enzima aspartoacilasa, que separa el radical A-acetilo del ácido A-acetilaspártico se asocia con la enfermedad de Canavan, en la que aparecen cantidades excesivas de ácido A'-acetilaspártico en la orina.

**ENFERMEDAD DE CANAVAN.** La enfermedad de Canavan se transmite con carácter autosómico recesivo y se caracteriza por una degeneración espongiiforme de la sustancia blanca del cerebro, que conduce a una forma grave de leucodistrofia. Es más prevalente en los descendientes de judíos asquenazíes que en otros grupos étnicos.

**Etiología y anatomía patológica.** El déficit de la enzima aspartoacilasa causa una acumulación de ácido A'-acetilaspártico en el cerebro, especialmente en la sustancia blanca, y excreción urinaria masiva de este ácido. En la sangre y el LCR también se hallan cantidades excesivas de ácido A-acetilaspártico. En la sustancia blanca se aprecia una notable vacuolización e inflamación de los astrocitos. La microscopia electrónica pone de manifiesto la presencia de mitocondrias deformadas. Conforme progresa la enfermedad, los ventrículos se dilatan como consecuencia de la atrofia cerebral.

**Manifestaciones clínicas.** La gravedad de la enfermedad de Canavan abarca un amplio espectro. Los lactantes suelen parecer normales al nacer y es posible que los síntomas de la enfermedad no se manifiesten hasta los 3-6 meses de edad cuando surge macrocefalia, hipotonía grave y ausencia del control de la cabeza. A medida que el niño crece, se hacen evidentes las manifestaciones clínicas. Estos niños se vuelven hiperreflexicos e hipertónicos y puede observarse rigidez articular. A medida que se hacen mayores aparecen crisis convulsivas y atrofia óptica. En el primer año de vida surgen dificultades para tomar el alimento, escaso aumento de peso y reflujo gastroesofágico. Durante el segundo y tercer año aparece dificultad para la deglución y puede ser necesario administrar el alimento por sonda nasogástrica o incluso practicar una gastrostomía permanente. La mayoría de los pacientes muere en la 1 década de vida; sin embargo, con una mejor atención sanitaria sobreviven hasta el 2.º decenio.

**Enfermedad de Canavan atípica.** Algunos pacientes con la enfermedad de Canavan pueden presentar un alelo leve (Y288C), una sustitución de tirosina con cisteína o una sustitución (R71H) o de arginina con histidina. Estos pacientes presentan un retraso muy leve, por lo que no se sospecha la enfermedad. La excreción de ácido A-acetilaspártico en orina se encuentra moderadamente aumentada, lo que suscita la sospecha de que se trate de la enfermedad de Canavan. En la RM cerebral se observa una imagen diferente, no una enfermedad difusa de la sustancia blanca, sino un aumento de las intensidades de las señales en los ganglios basales, lo que puede confundir con la enfermedad mitocondrial.

**Diagnóstico.** Tanto la TC como la RM revelan una degeneración de la sustancia blanca, principalmente en los hemisferios cerebrales, con menor afectación del cerebelo y el tronco del encéfalo (fig. 85-16). Puede ser necesario realizar evaluaciones repetidas. La espectroscopia por resonancia magnética (ERM) realizada al mismo tiempo que la RM pone de manifiesto un valor alto de ácido A-acetilaspártico, lo que indica la existencia de esta enfermedad. El diagnóstico diferencial debe incluir la enfermedad de Alexander, que es una leucodistrofia con macrocefalia. La progresión suele ser lenta en la enfermedad de Alexander y la hipotonía no es tan pronunciada como en la enfermedad de Canavan. La biopsia cerebral muestra una degeneración esponjiiforme de las fibras miélicas, inflamación de los astrocitos y alargamiento de las mitocondrias. El diagnóstico definitivo se establece mediante el hallazgo de cantidades aumentadas de ácido A-acetilaspártico en orina o sangre, con déficit de aspartoacilasa en los cultivos de fibroblastos cutáneos. El método bioquímico es la opción preferida para el diagnóstico. La concentración de ácido A-acetilaspártico en la orina normal es mínima ( $24 \pm 16$  pmol/mmol de creatinina), mientras que en los pacientes con enfermedad de Canavan oscila en torno a  $1.440 \pm 873$   $\mu$ mol/mmol de creatinina. También se pueden detectar cifras altas de ácido A-acetilaspártico en plasma, LCR y tejido cerebral. La actividad de la aspartoacilasa en los fibroblastos de los portadores obligados es la mitad o menos de la actividad en condiciones normales.

El gen de la aspartoacilasa se ha clonado y se han identificado las mutaciones que producen la enfermedad de Canavan. En la población judía asquenazí existen dos mutaciones predominantes. La 1.ª es la sustitución de un aminoácido (E285A) en la que el ácido glutámico es sustituido\*por alanina. Esta mutación es la más frecuente y comprende el 83% de los 100 alelos mutados examinados en los pacientes judíos asquenazíes. La segunda mutación más frecuente consiste en el cambio de 'tirosina por una mutación antisentido que origina una detención de la secuencia de codificación (Y231X). Esta mutación comprende el 13% de los 100 ale-

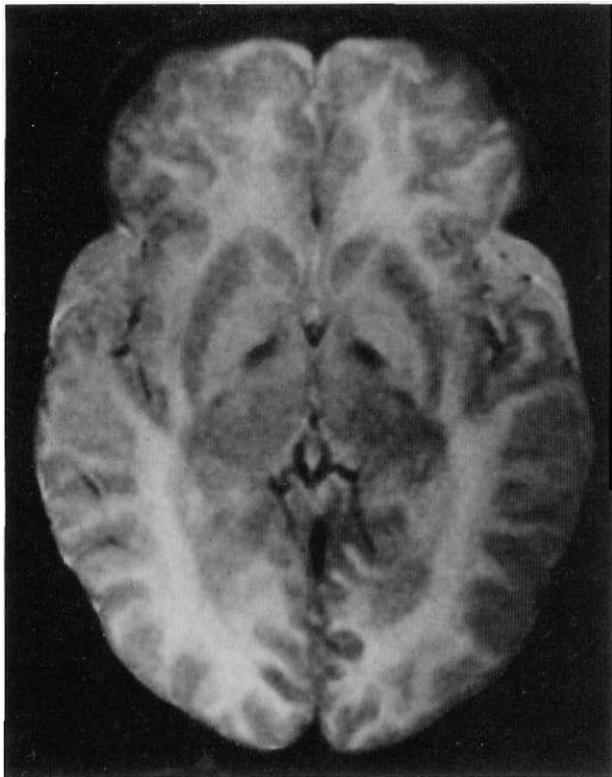


Figura S5-16. RiVI axial potenciada en T de un paciente de 2 años con enfermedad de Canavan. Se observa un engrasamiento extenso de la sustancia blanca.

los mutados. En las poblaciones no judías se han observado más mutaciones y las dos que afectan a los judíos son poco frecuentes. La sustitución de alanina por ácido glutámico (A305E) supone el 40% de los 62 alelos mutados en los pacientes no judíos. En la enfermedad de Canavan es importante obtener el diagnóstico molecular, ya que permitirá un asesoramiento adecuado de la familia y el diagnóstico prenatal. Cuando no se conocen las mutaciones, el diagnóstico prenatal se basa en la concentración de ácido *N*-acetilaspartílico en el líquido amniótico. En los judíos asquenazíes, la frecuencia de portadores puede ser alta, de hasta 1 por cada 36, un valor muy próximo al de la enfermedad de Tay-Sachs. Es posible que sea necesario efectuar un cribado de la enfermedad de Canavan en los judíos asquenazíes.

**Tratamiento y prevención.** No existe ningún tratamiento disponible. Los problemas para la alimentación y las crisis convulsivas se deben tratar de forma individualizada. El consejo genético, la detección de los portadores y el diagnóstico prenatal son los únicos métodos de prevención. En dos niños con enfermedad de Canavan se han introducido, mediante inyección en los ventrículos, liposomas con el gen de la aspartoalilasa humana, pero sus resultados no han sido alentadores.

#### General

- Crombez F, Koch R, Cederbaum S: Pitfalls in newborn screening. *J Pediatr* 2005;147:119-120.
- Holtzman NA: Expanding newborn screening. *JAMA* 2003;290:2606-2608.
- McKusick VA: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Available at [www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=omim)
- Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al: Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. *Am J Transplant* 2005;11:2754-2763.
- Natowicz M: Newborn screening—Setting evidence-based policy for protection. *N Engl J Med* 2005;353:867-870.
- Schulz A, Lindner M, Kohlrunner D, et al: Expanded newborn screening for inborn errors of metabolism by electrospray ionization-random mass spectrometry: Results, outcome, and implications. *Pediatrics* 2003;111:1399-1406.

- Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.
- Waisbren SE, Albers S, Amato S, et al: Effect of expanded newborn screening for biomedical genetic disorders on child outcomes and parental stress. *JAMA* 2003;290:2564-2572.

#### Fenilalanina

- Blau N, Koch R, Matalon R, et al: New development in phenylketonuria and tetrahydrobiopterin research. *Mol Genet Metab (Suppl 1)* 2005;86:1-156.
- Blau N, Seriver Cr: New approaches to treat PKU: How far are we? *Mol Genet Metab* 2004;81:1-2.
- Crone Mr, van Spronsen FJ, Oudshoorn K, et al: Behavioural factors related to metabolic control in patients with phenylketonuria. *Inher Metab Dis* 2005;28:627-637.
- Desviat Lr, Perez B, Belanger-Quintana A, et al: Tetrahydrobiopterin responsiveness: Results of the BH4 loading test in 31 Spanish PKU patients and correlation with their genotype. *Mol Genet Metab* 2004;83:157-162.
- Gassio R, Fuste E, Lopez-Sala A, et al: School performance in early and continuously treated phenylketonuria. *Pediatr Neurol* 2005;33:267-271.
- Koch R: Maternal phenylketonuria: The importance of early control during pregnancy. *Arch Dis Child* 2005;90:114-115.
- Koch R, de la Cruz F, Azen CG, et al: The maternal phenylketonuria collaborative study: New developments and the need for new strategies. *Pediatrics* 2003;112(Suppl):1513-1584.
- Levy HL, Guldberg P, Guttler F, et al: Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: Report from the maternal PKU collaborative study. *Pediatr Res* 2001;49:636-642.
- Matalon R, Koch R, Michals-Matalon K, et al: Biopterin responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med* 2004;6:27-32.
- Muntau AC, Roschinger W, Habich M, et al: Tetrahydrobiopterin as an alternative treatment for mild phenylketonuria. *N Engl J Med* 2002;347:2122-2132.
- Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N: Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann Neurol* 2003;54:S32-S45.
- Waisbren SE, Hanley W, Levy ILL, et al: Outcome at age 4 years in offspring of women with maternal phenylketonuria: The maternal PKU collaborative study. *JAMA* 2000;283:756-762.
- Walter JH, White FJ, Hall SK, et al: How practical are recommendations for dietary control in phenylketonuria? *Lancet* 2002;360:55-57.

#### Tirosina

- Cerone R, Fantasia AR, Castellano E, et al: Pregnancy and tyrosinaemia type II. *Inher Metab Dis* 2002;25:317-318.
- Crone J, Moslinger D, Bodamer OA, et al: Reversibility of cirrhotic regenerative liver nodules upon NTBC treatment in a child with tyrosinaemia type I. *Acta Paediatr* 2003;92:625-628.
- Dionisi-Vivi C, Hoffmann GF, Leuzzi V, et al: Tyrosine hydroxylase deficiency with severe clinical course: Clinical and biochemical investigations and optimization of therapy. *J Pediatr* 2000;136:560-562.
- Ellaway CJ, Holme E, Standing S, et al: Outcome of tyrosinaemia type III. *Inher Metab Dis* 2001;24:824-832.
- Fnrukawa Y: Update on dopa-responsive dystonia: Locus heterogeneity and biochemical features. *Adv Neurol* 2004;94:127-138.
- Held PK: Disorders of tyrosine catabolism. *Mol Genet Metab* 2006;88:103-106.
- Magera MJ, Gunawardena ND, Hahn SH, et al: Quantitative determination of succinylacetyl in dried blood spots for newborn screening of tyrosinemia type I. *Mol Genet Metab* 2006;88:16-21.
- Macasai MS, Schwartz TL, Finkle D, et al: Tyrosinemia type II: Nine cases of ocular signs and symptoms. *Am J Ophthalmol* 2001;132:522-527.
- Madan V, Gupta U: Tyrosinaemia type II with diffuse plantar keratoderma and self-mutilation. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:54-56.
- Moller LB, Romstad A, Paulsen M, et al: Pre- and postnatal diagnosis of tyrosine hydroxylase deficiency. *Prenat Diagn* 2005;25:671-675.
- Phornphutkul C, Inrnone WJ, Perry MB, et al: Natural history of alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002;347:2111-2121.
- Russell-Eggitt I: Albinism. *Ophthalmol Clin North Am* 2001;14:533-546.
- Schiller A, Wevers RA, Steenbergen GC, et al: Long-term course of L-dopa responsive dystonia caused by tyrosine hydroxylase deficiency. *Neurology* 2004;63:1524-1526.
- Techakittiroj C, Cunningham A, Hooper PF, et al: High protein diet mimics hypertyrosinemia in newborn infants. *J Pediatr* 2005;146:281-282.



Tomita Y, Suzuki T: Genetics of pigmentary disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004;131C:75-81.

Van Spronsen FJ, Bijleveld CM, van Maldegem BT, Wijburg FA: Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2-nitro-4,3-trifluoro-methylbenzoyl)-l-3-cyclohexanedione treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:90-93.

## Metionina

Carmel R, Green R, Roesnblatt DS, Watkins D: Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Genetic diseases and polymorphisms. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003;62-81.

Lawson-Yuen A, Levy HL: The use of betaine in the treatment of elevated homocysteine. *Mol Genet Metab* 2006;88:201-207.

Lee SJ, Lee DH, Yoo HW, et al: Identification and functional analysis of cystathionine beta-synthase gene mutations in patients with homocystinuria. *Hum Genet* 2005;50:648-654.

Lerner-Ellis JP, Tirone JC, Pawelek PD, et al: Identification of the gene responsible for methylmalonic aciduria and homocystinuria, *cblC* type. *Nat Genet* 2006;38:93-100.

Morel CF, Scott P, Christenson F, et al: Prenatal diagnosis for severe methyl-enetetrahydrofolate reductase deficiency by linkage analysis and enzymatic assay. *Mol Genet Metab* 2005;85:115-120.

Selzer RR, Rosenblatt DS, Iaxova R, Hogan K: Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *N Engl J Med* 2003;349:45-50.

Sibani S, Leclerc D, Weisberg IS, et al: Characterization of mutations in severe methyl-enetetrahydrofolate reductase deficiency reveals an FAD-responsive mutation. *Hum Mut* 2003;21:509-520.

Topaloglu AK, Sansaricq C, Suyderman SE: Influence of metabolic control on growth in homocystinuria due to cystathionine B-synthase deficiency. *Pediatr Res* 2001;49:796-798.

Ueland PM, Holm PI, Hustad S: Betaine: A key modulator of one-carbon metabolism and homocysteine status. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1069-1075.

Vilaseca MA, Guarero ML, Martinez de Salinas M, et al: Two successful pregnancies in pyridoxine-nonresponsive homocystinuria. *Inherit Metab Dis* 2004;27:775-777.

Yaghmai R, Kashani AH, Greaghty MT, et al: Progressive cerebral edema associated with high methionine levels and betaine therapy in a patient with cystathionine beta-synthase (CBS) deficiency. *Am J Med Genet* 2002;108:57-63.

Yap S, Rushe H, Howard PM, et al: The intellectual abilities of early treated individuals with pyridoxine-nonresponsive homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Inherit Metab Dis* 2001;24:437-447.

## Cistefna/cistina, triptófano

Karakas E, Wilson HL, Graf TN, et al: Structural insights into sulfite oxidase deficiency. *Biol Chem* 2005;280:33506-33515.

Kleta R, Bernardini I, Arcos-Burgos M, et al: Molecular basis of the Harnrup disorder. *Mol Genet Metab* 2005;84:226.

Leimkuhler S, Charcosset M, Latour P, et al: Ten novel mutations in the molybdenum cofactor genes *MOCS1* and *MOGS2* and in vitro characterization of a *MOCS2* mutation that abolishes the binding ability of molybdopterin synthase. *Hum Genet* 2005;117:565-570.

Tan WH, Eichler FS, Hoda S, et al: Isolated sulfite oxidase deficiency: A case report with a novel mutation and review of the literature. *Pediatrics* 2005;116:757-766.

## Valina, leucina, isoleucina y acidemias orgánicas relacionadas

Acquaviva C, Benoist JR, Callebaut I, et al: N219Y, a new frequent mutation among *mut* forms of methylmalonic acidemia in Caucasian patients. *Eur J Hum Genet* 2001;9:577-582.

Anikster Y, Kleta R, Shaag A, et al: Type III 3-methylglutaconic aciduria (optic atrophy plus syndrome, or Costeff optic atrophy syndrome): Identification of the *OPA3* gene and its founder mutation in Iraqi Jews. *Am J Hum Genet* 2001;69:1218-1224.

Barshop BA, Khanna A: Domino hepatic transplantation in maple syrup urine disease. *N Engl J Med* 2005;353:2410-2411.

Barth PG, Valianpour F, Bowen VM, et al: X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome): An update. *Am J Med Genet* 2004;126A:349-354.

Baumgartner MR: Molecular mechanism of dominant expression in 3-methylcrotonyl CoA carboxylase deficiency. *Inherit Metab Dis* 2005;28:301-309.

Bodner-Leidecker A, Wende U, Saudubray JM, et al: Branched-chain L-amino acid metabolism in classical maple syrup urine disease after orthotopic liver transplantation. *Inherit Metab Dis* 2000;23:805-818.

Chakrapani A, Sivakumar P, McKiernan PJ, et al: Merabolic stroke in methylmalonic acidemia five years after liver transplantation. *Pediatr* 2002;140:261-263.

Dantas MF, Suormala T, Randolph A, et al: 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency: Mutation analysis in 28 probands, 9 symptomatic and 19 detected by newborn screening. *Hum Mutat* 2005;26:164.

Desviat LR, Perez B, Perez-Cerda C, et al: Propionic acidemia: Mutation update and functional and structural effects of the variant alleles. *Mol Genet Metab* 2004;83:28-37.

D'Ossualdo A, Picco P, Caroli F, et al: MVK mutations and associated clinical features in Italian patients affected with autoinflammatory disorders and recurrent fever. *Eur J Hum Genet* 2005;13:314-320.

Ensenauer R, Vockley J, Willard J, et al: A common mutation is associated with a mild, potentially asymptomatic phenotype in patients with isovaleric acidemia diagnosed by newborn screening. *Am J Hum Genet* 2004;75:1136-1142.

Fukao T, Scriver CR, Kondo N, et al: The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. *Mol Genet Metab* 2001;72:109-114.

Harding CO, Pillers DA, Steiner RD, et al: Potential for misdiagnosis due to lack of combined methylmalonic aciduria/hyperhomocystinemia (*cblC*) in the neonate. *Perinatol* 2003;23:384-386.

Hoffmann B, Helbling C, Schadowaldt P, Wendel U: Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD. *Pediatr Res* 2006;59:17-20.

Houten SM, Frenkel J, Rijkers GT, et al: Temperature dependence of mutant mevalonate kinase activity as a pathogenic factor in hyper-IgD and periodic fever syndrome. *Hum Mol Genet* 2002;22:3115-3124.

Hymes J, Stanley CM, Wolf B: Mutation in BTB causing biotinidase deficiency. *Hum Mutat* 2001;18:375-381.

Kayser M: Disorders of ketone production and utilization. *Mol Genet Metab* 2006;87:281-283.

Koeberl DD, Millington DS, Smith WE, et al: Evaluation of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening. *Inherit Metab Dis* 2003;26:25-35.

Lerner-Ellis JP, Gradinger AB, Watkins D, et al: Mutation and biochemical analysis of patients belonging to the *cblB* complementation class of vitamin B<sub>12</sub>-dependent methylmalonic aciduria. *Mol Genet Metab* 2006;87:219-225.

Longo N, Fukao T, Singh R, et al: Succinyl-CoA:3-ketoacid transferase (SCOT) deficiency in a new patient homozygous for an R217X mutation. *Inherit Metab Dis* 2004;27:691-692.

Mardach R, Verity MA, Cederbaum SD: Clinical, pathological, and biochemical studies in a patient with propionic acidemia and fatal cardiomyopathy. *Mol Genet Metab* 2005;85:286-290.

Morel CF, Scott P, Christensen E, et al: Prenatal diagnosis for severe methyl-enetetrahydrofolate reductase deficiency by linkage analysis and enzymatic assay. *Mol Genet Metab* 2005;85:115-120.

Morel CF, Watkins D, Scott P, et al: Prenatal diagnosis for methylmalonic acidemia and inborn errors of vitamin B<sub>12</sub> metabolism and transport. *Mol Genet Metab* 2005;86:160-171.

Morrone A, Malyagia S, Donati MA, et al: Clinical findings and biochemical and molecular analysis of four patients with holocarboxylase synthetase deficiency. *Am J Med Genet* 2002;111:10-18.

Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, et al: Diagnosis and treatment of maple syrup disease: A study of 36 patients. *Pediatrics* 2002;109:999-1008.

Moslinger D, Muhl A, Suormala T, et al: Molecular characterization and neuropsychological outcome of 21 patients with profound biotinidase deficiency detected by newborn screening and family studies. *Eur J Pediatr* 2003;162:S46-S49.

Nellis MM, Kasinski A, Carlson M, et al: Relationship of causative genetic mutations in maple syrup urine disease with their clinical expression. *Mol Genet Metab* 2003;80:189-195.

Prasad C, Nurko S, Borovoy J, Korson MS: The importance of gut motility in the metabolic control of propionic acidemia. *Pediatr* 2004;144:532-535.

Prietsch V, Mayateper E, Krastel H, et al: Mevalonate kinase deficiency: Enlarging the clinical and biochemical spectrum. *Pediatrics* 2003;111:258-261.

Sass JO, Hofmann M, Skladal D, et al: Propionic acidemia revisited: A workshop report. *Clin Pediatr (Phila)* 2004;43:837-843.

Valianpour F, Waners RJA, Overmars H, et al: Cardiolipin deficiency in X-linked cardioskeletal myopathy and neutropenia (Barth syndrome,

- MIM 302060): A study in cultured skin fibroblasts. / *Pediatr* 2002;141:729-733.
- Varvogli L, Rcpetto GM, Waisbren SE, et al: High cognitive outcome in an adolescent with //----methylmalonic acidemia. *Am J Med Genet* 2000;96:192-195.
- Wolf N1, Rahman S, Clayton IT, Zschocke J: Mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency: Identification of two further patients carrying two novel mutations. *Eur J Pediatr* 2003;162:279-280.
- Worgan LC, Niles K, Tirone JC, et al: The spectrum of mutations in *mut* methylmalonic acidemia and identification of a common Hispanic mutation and haplotype. *Hum Mutat* 2006;27:31-43.
- Yorifuji T, Muroi J, Uematsu A, et al: Living related liver transplantation for neonatal-propionic acidemia. / *Pediatr* 2000;137:572-574.

## Glicina

- Almeida LS, Verboeven NM, Roos B, et al: Creatine and guanidinoacetate: Diagnostic markers for inborn errors in creatine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab* 2004;82:214-219.
- Caldeira Araujo H, Smit W, Verhoeven NM, et al: Guanidinoacetate methyltransferase deficiency identified in adults and a child with mental retardation. *Am J Med Genet A* 2005;133:122-127.
- Coehat P, Nogecria PCK, iVlahmoud MA, et al: Primary hyperoxaluria in infants: Medicoethical and economic issues. *J Pediatr* 1999;135:746-750.
- Dampure CJ: Molecular etiology of primary hyperoxaluria type I: New directions for treatment. *Am J Nephrol* 2005;25:303-310.
- Dinopoulos A, Matsubara Y, Kure S: Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. *Mol Genet Metab* 2005;86:61-69.
- Hoover-Hong JE, Shah S, Van Hove JL, et al: Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology* 2004;63:1847-1853.
- Jamieson NV, European PHI Transplantation Study Group: A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PHI): The European PHI transplant registry experience 1984-2004. *Am J Nephrol* 2005;25:282-289.
- Milliner DS: The primary hyperoxalurias: An algorithm for diagnosis. *Am J Nephrol* 2005;25:154-160.
- Rosenberg EH, Almeida LS, Klccfstra T, et al: High prevalence of SLC6A8 deficiency in X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75:97-105.
- Sellner L, Hdkins E, Greed I, Lewis B: Detection of mutations in the glycine decarboxylase gene in patients with nonketotic hyperglycinaemia. *Mol Genet Metab* 2005;84:167-171.
- Stromberger C, Bodamr OA, Stockler-Ipsiroglu S: Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2003;26:299-308.
- Verhoven NM, Salomons GS, Jakobs C: Laboratory diagnosis of defects of creatine biosynthesis and transport. *Clin Chim Acta* 2005;361:1-9.

## Serina

- de Koning TJ, Klomp LW: Serine-deficiency syndromes. *Curr Opin Neurol* 2004;17:197-204.
- de Koning TJ, Klomp LW, van Oppen AC, et al: Prenatal and early postnatal treatment in 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2004;364:2221-2222.
- Pollitt RF, Sharrard MJ: Treating rare inborn errors of metabolism. *Lancet* 2004;364:2158-2160.

## Prolins

- Horlino A, Lupi A, Vaghi P, et al: Mutation analysis of five new patients affected by prolidase deficiency: The lack of enzyme activity causes necrosis-like cell death in cultured fibroblasts. *Hum Genet* 2002;111:314-322.
- Lupi A, DeRiso A, Torre SD, et al: Characterization of new PEPD allele causing prolidase deficiency in two unrelated patients: Natural-occurrent mutations as a tool to investigate structure-function relationship. / *Hum Genet* 2004;49:500-506.

## Acido glutámico

- Gordon N: Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH) (4-hydroxybutyric aciduria, gamma-hydroxybutyric aciduria). *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8:261-265.
- Haberle J, Gorg B, Rutsch H, et al: Congenital glutamine deficiency with glutamine synthetase mutations. *N Engl J Med* 2005;353:1926-1933.

- Medina-Kauwe LK, Tobin AJ, DeMeirleir L, et al: 4-Aminobutyrate aminotransferase (GABA transaminase) deficiency. / *Inherit Metab Dis* 1999;22:414-427.
- Njalsson R: Glutathione synthetase deficiency. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:1939-1945.
- Njalsson R, Ristoff E, Carlsson K, et al: Genotype, enzyme activity, glutathione level, and clinical phenotype in patients with glutathione synthetase deficiency. *Hum Genet* 2005;116:384-389.
- Pearl PL, Gibson KM: Clinical aspects of the disorders of GABA metabolism in children. *Curr Opin Neurol* 2004;17:107-113.
- Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT, et al: Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2003;60:1413-1417.
- Ristoff E, Larsson A: Oxidative stress in inborn errors of metabolism: Lessons from glutathione deficiency. / *Inherit Metab Dis* 2002;25:223-226.
- Wong CG, Bottiglieri T, Snead OC III: GABA, gamma-hydroxybutyric acid, and neurological disease. *Ann Neurol* 2003;54:S3-S12.

## Ciclo de la urea

- Anadioris G, Ierardi-Curro L, Kaplan PB, et al: Ornithine transcarbamylase deficiency and pancreatitis. / *Pediatr* 2001;138:123-124.
- Arvio P, Arvio M: Progressive nature of aspartylglucosaminuria. *Acta Paediatr* 2002;91:255-257.
- Brusilow SW: Hyperammonemic encephalopathy. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:240-249.
- Crombez EA, Cederbaum SD: Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab* 2005;84:243-251.
- Ensenauer R, Tuchman M, El-Youssef M, et al: Management and outcome of neonatal-onset ornithine transcarbamylase deficiency following liver transplantation at 60 days of life. *Am J Hum Genet* 2005;84:363-366.
- Gropman AL, Batshaw ML: Cognitive outcome in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004;81:S58-S62.
- Haberle J, Koch HG: Genetic approach to prenatal diagnosis in urea cycle defects. *Prenat Diagn* 2004;24:378-383.
- Horsten SP, McCowan TC, Goenzen TC, et al: Isolated hepatocyte transplantation in an infant with a severe urea cycle disorder. *Pediatrics* 2003;111:1262-1267.
- Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D: Gyrate atrophy of the choroid and retina: Further experience with long-term reduction of ornithine levels in children. *Arch Ophthalmol* 2002;120:146-153.
- Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D, Reed GH: Use of an arginine-restricted diet to slow progression of visual loss in patients with gyrate atrophy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:982-984.
- Kleijer WJ, Gamsen V H, Linnebank M, et al: Clinical, enzymatic, and molecular genetic characterization of a biochemical variant type of argininosuccinic aciduria: Prenatal and postnatal diagnosis in five unrelated families. / *Inherit Metab Dis* 2002;25:499-510.
- Korman SH, Kanazawa N, Abu-Libdeh B, et al: Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria syndrome with evidence of mitochondrial dysfunction due to a novel SLC25A15 (*ORNT1*) gene mutation in a Palestinian family. / *Neurol Sci* 2004;218:53-58.
- Linnebank M, Tschiedel E, Haberle J, et al: Argininosuccinate lyase (ASL) deficiency: Mutation analysis in 27 patients and a completed structure of the human ASL gene. *Hum Genet* 2002;111:350-359.
- McBride KL, Miller G, Carter S, et al: Developmental outcomes with early orthotopic liver transplantation for infants with neonatal-onset urea cycle defects and a female patient with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics* 2004;114:e523-e526.
- Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al: Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: A review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl* 2005;11:1332-1342.
- Nagasaka H, Komatsu H, Ohura T, et al: Nitric oxide synthesis in ornithine transcarbamylase deficiency: Possible involvement of low NO synthesis in clinical manifestations of urea cycle defect. / *Pediatr* 2004;145:259-262.
- Nieolaides P, Liebsch D, Dale N, et al: Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child* 2002;86:54-56.
- Picker JD, Puga AC, Levy HL, et al: Arginase deficiency with lethal neonatal expression: Evidence for the glutamine hypothesis of cerebral edema. / *Pediatr* 2003;142:349-352.
- Robinson T, Costello DJ, Lynch T, et al: Fatal presentation of ornithine transcarbamylase deficiency in a 62-year-old man and family studies. / *Inherit Metab Dis* 2004;27:285-288.
- Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, et al: Metabolic derangements in deficiency of citrin, a liver-type mitochondrial aspartate-glutamate carrier. *Hepatol Res* 2005;33:181-184.
- Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, et al: Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: Involvement of the

- MIM 302060): A study in cultured skin fibroblasts. / *Pediatr* 2002;141:729-733.
- Varvogli L, Repetto GM, Waisbren SE, et al: High cognitive outcome in an adolescent with mr/r-methylmalonic acidemia. *Am J Med Genet* 2000;96:192-195.
- Wolf NI, Rahman S, Clayton PT, Zschocke J: Mitochondrial HMG-CoA synthase deficiency: Identification of two further patients carrying two novel mutations. *Eur J Pediatr* 2003;162:279-280.
- Worgan LC, Niles K, Tirone JC, et al: The spectrum of mutations in methylmalonic acidemia and identification of a common Hispanic mutation and haplotype. *Hum Mutat* 2006;27:31-43.
- Yorifuji T, Muroi J, Uematsu A, et al: Living related liver transplantation for neonatal-propionic acidemia. / *Pediatr* 2000;137:572-574.

## Glicina

- Almeida LS, Verhoeven NM, Roos B, et al: Creatine and guanidinoacetate: Diagnostic markers for inborn errors in creatine biosynthesis and transport. *Mol Genet Metab* 2004;82:214-219.
- Caldeira Araujo H, Smit W, Verhoeven NM, et al: Guanidinoacetate methyltransferase deficiency identified in adults and a child with mental retardation. *Am J Med Genet A* 2005;133:122-127.
- Cochat P, Nogueria PCK, Mahmond MA, et al: Primary hyperoxaluria in infants: Medical, ethical and economic issues. / *Pediatr* 1999;135:746-750.
- Dampure CJ: Molecular etiology of primary hyperoxaluria type 1: New directions for treatment. *Am J Nephrol* 2005;25:303-310.
- Dinopoulos A, Matsubara Y, Kure S: Atypical variants of nonketotic hyperglycinemia. *Mol Genet Metab* 2005;86:61-69.
- Hoover-Fong JE, Shah S, Van Hove JL, et al: Natural history of nonketotic hyperglycinemia in 65 patients. *Neurology* 2004;63:1847-1853.
- Jamieson NV, European PHI Transplantation Study Group: A 20-year experience of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PHI): The European PHI transplant registry experience 1984-2004. *Am J Nephrol* 2005;25:282-289.
- Milliner DS: The primary hyperoxalurias: An algorithm for diagnosis. *Am J Nephrol* 2005;25:154-160.
- Rosenberg EH, Almeida LS, Kleefstra T, et al: High prevalence of SLC6A8 deficiency in X-linked mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004;75:97-105.
- Sellner L, Edkins E, Greed L, Lewis B: Detection of mutations in the glycine decarboxylase gene in patients with nonketotic hyperglycinemia. *Mol Genet Metab* 2005;84:167-171.
- Stromberger C, Bodamer OA, Stockler-Ipsiroglu S: Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. / *Inherit Metab Dis* 2003;26:299-308.
- Verhoeven NM, Salomons GS, Jakobs C: Laboratory diagnosis of defects of creatine biosynthesis and transport. *Clin Chim Acta* 2005;361:1-9.

## Serina

- de Koning TJ, Klomp LW: Serine-deficiency syndromes. *Curr Opin Neurol* 2004;17:197-204.
- de Koning TJ, Klomp LW, van Oppen AC, et al: Prenatal and early postnatal treatment in 3-phosphoglycerate-dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2004;364:2221-2222.
- Pollitt RJ, Sharrard MJ: Treating rare inborn errors of metabolism. *Lancet* 2004;364:2158-2160.

## Prolina

- Forlino A, Lupi A, Vaghi P, et al: Mutation analysis of five new patients affected by prolidase deficiency: The lack of enzyme activity causes necrosis-like cell death in cultured fibroblasts. *Hum Genet* 2002;111:314-322.
- Lupi A, DeRiso T, Torre SD, et al: Characterization of new PFPD allele causing prolidase deficiency in two unrelated patients: Natural-occurring mutations as a tool to investigate structure-function relationship. / *Hum Genet* 2004;49:500-506.

## Acido glutámico

- Gordon N: Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency (SSADH) (4-hydroxybutyric aciduria, gamma-hydroxybutyric aciduria). *Eur J Paediatr Neurol* 2004;8:261-265.
- Haberle J, Gorg B, Rutsch F, et al: Congenital glutamine deficiency with glutamine synthetase mutations. *N Engl J Med* 2005;353:1926-1933.

- Medina-Kauwe LK, Tobin AJ, DeMeirleir L, et al: 4-Aminobutyrate aminotransferase (GABA transaminase) deficiency. / *Inherit Metab Dis* 1999;22:414-427.
- Njalsson R: Glutathione synthetase deficiency. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:1939-1945.
- Njalsson R, Ristoff E, Carlsson K, et al: Genotype, enzyme activity, glutathione level, and clinical phenotype in patients with glutathione synthetase deficiency. *Hum Genet* 2005;116:384-389.
- Pearl PL, Gibson KM: Clinical aspects of the disorders of GABA metabolism in children. *Curr Opin Neurol* 2004;17:107-113.
- Pearl PL, Gibson KM, Acosta MT, et al: Clinical spectrum of succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency. *Neurology* 2003;60:1413-1417.
- Ristoff E, Larsson A: Oxidative stress in inborn errors of metabolism: Lessons from glutathione deficiency. / *Inherit Metab Dis* 2002;25:223-226.
- Wong CG, Bottiglieri T, Snead OC III: GABA, gamma-hydroxybutyric acid, and neurological disease. *Ann Neurol* 2003;54:S3-S12.

## Ciclo de la urea

- Anadiotis G, Ierardi-Curto L, Kaplan PB, et al: Ornithine transcarbamylase deficiency and pancreatitis. / *Pediatr* 2001;138:123-124.
- Arvio P, Arvio M: Progressive nature of aspartylglucosaminuria. *Acta Paediatr* 2002;91:255-257.
- Brusilow SW: Hyperammonemic encephalopathy. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:240-249.
- Crombez EA, Cederbaum SD: Hyperargininemia due to liver arginase deficiency. *Mol Genet Metab* 2005;84:243-251.
- Ensenauer R, Tuchman M, El-Youssef M, et al: Management and outcome of neonatal-onset ornithine transcarbamylase deficiency following liver transplantation at 60 days of life. *Mol Genet Metab* 2005;84:363-366.
- Gropman AL, Batshaw ML: Cognitive outcome in urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004;81:S58-S62.
- Haberle J, Koch HG: Genetic approach to prenatal diagnosis in urea cycle defects. *Prenat Diagn* 2004;24:378-383.
- Horslen SP, McCovyan TC, Goenzen TC, et al: Isolated hepatocyte transplantation in an infant with a severe urea cycle disorder. *Pediatrics* 2003;111:1262-1267.
- Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D: Gyrate atrophy of the choroid and retina: Further experience with long-term reduction of ornithine levels in children. *Arch Ophthalmol* 2002;120:146-153.
- Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Valle D, Reed GF: Use of an arginine-restricted diet to slow progression of visual loss in patients with gyrate atrophy. *Arch Ophthalmol* 2004;122:982-984.
- Kleijer WJ, Garrisen VH, Linnebank M, et al: Clinical, enzymatic, and molecular genetic characterization of a biochemical variant type of argininosuccinic aciduria: Prenatal and postnatal diagnosis in five unrelated families. / *Inherit Metab Dis* 2002;25:499-510.
- Korman SH, Kanazawa N, Abu-Libdeh B, et al: Hyperornithinemia, hyperammonemia, and homocitrullinuria syndrome with evidence of mitochondrial dysfunction due to a novel SLC25A15 (ORNT1) gene mutation in a Palestinian family. / *Neurol Sci* 2004;218:53-58.
- Linnebank M, Tschiedel E, Haberle J, et al: Argininosuccinate lyase (ASL) deficiency: Mutation analysis in 27 patients and a completed structure of the human ASL gene. *Hum Genet* 2002;111:350-359.
- McBride KL, Miller G, Carter S, et al: Developmental outcomes with early orthotopic liver transplantation for infants with neonatal-onset urea cycle defects and a female patient with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics* 2004;114:e523-e526.
- Morioka D, Kasahara M, Takada Y, et al: Current role of liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders: A review of the worldwide English literature and 13 cases at Kyoto University. *Liver Transpl* 2005;11:1332-1342.
- Nagasaka H, Komatsu H, Ohara T, et al: Nitric oxide synthesis in ornithine transcarbamylase deficiency: Possible involvement of low NO synthesis in clinical manifestations of urea cycle defect. / *Pediatr* 2004;145:259-262.
- Nicolaides P, Liebsch D, Dale N, et al: Neurological outcome of patients with ornithine carbamoyltransferase deficiency. *Arch Dis Child* 2002;86:54-56.
- Pickar JD, Puga AC, Levy HL, et al: Arginase deficiency with lethal neonatal expression: Evidence for the glutamine hypothesis of cerebral edema. / *Pediatr* 2003;142:349-352.
- Robinson T, Costello DJ, Lynch T, et al: Fatal presentation of ornithine transcarbamylase deficiency in a 62-year-old man and family studies. / *Inherit Metab Dis* 2004;27:285-288.
- Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, et al: Metabolic derangements in deficiency of citrin, a liver-type mitochondrial aspartate-glutamate carrier. *Hepatol Res* 2005;33:181-184.
- Saheki T, Kobayashi K, Iijima M, et al: Adult-onset type II citrullinemia and idiopathic neonatal hepatitis caused by citrin deficiency: Involvement of the

- aspartate glutamate carrier for urea synthesis and maintenance of the urea cycle. *Mol Genet Metab* 2004;81:S20-S26.
- Santinelli R, Costagliola C, Tolone C, et al: how-protein diet and progression of retinal degeneration in gyrate atrophy of the choroid and retina: A 26-year follow-up. *Inherit Metab Dis* 2004;27:187-196.
- Scaglia F, O'Brien WE, Henry J, et al: An integrated approach to the diagnosis and prospective management of partial ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatrics* 2002;109:150-152.
- Summar M, Tuchman M: Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001;138:S6-S10.
- Tazawa Y, Kobayashi K, Abukawa D, et al: Clinical heterogeneity of neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency: Case reports from 16 patients. *Mol Genet Metab* 2004;83:213-219.
- Wileken B: Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004;81:S86-S91.
- Zammarchi E, Ciani F, Pasquini E, et al: Neonatal onset of hyperornithinemia, hyperammonemia, homocitrullinemia syndrome with favorable outcome. *J Pediatr* 1997;131:440-443.

Lisina

- Bjurgstad KB, Goodman SI, Freed CR: Age at symptom onset predicts severity of motor impairment and clinical outcome of glutaric aciduria type I. *J Pediatr* 2000;137:681-686.
- Kolker S, Ramaekers VT, Zschocke J, et al: Acute encephalopathy despite early therapy in a patient with homozygosity for E365K in the glutamyl coenzyme A dehydrogenase gene. *J Pediatr* 2001;138:277-279.
- Palacin M, Bertrán J, Chillarón J, et al: Lysinuric protein intolerance: Mechanisms of pathophysiology. *Mol Genet Metab* 2004;81:S27-S37.
- Sperandio MP, Annunziata P, Ammendola V, et al: Lysinuric protein intolerance: Identification and functional analysis of mutations of the *SLC7A7* gene. *Hum Mutat* 2005;25:410.
- Strauss KA: Glutaric aciduria type I: A clinician's view of progress. *Brain* 2005;128:697-699.
- Strauss KA, Puffenberger EG, Robinson DL, Morton DH: Type I glutaric aciduria, part 1: Natural history of 77 patients. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2003;121:38-51.

Acido aspártico

- Leone P, Janson CG, Bilianuk L, et al: Aspartoacylase gene transfer to the mammalian central nervous system with therapeutic implications for Canavan disease. *Ann Neurol* 2000;48:27-38.
- Matalon R, Michals K: Molecular basis of Canavan disease. *Eur J Paediatr Neurol* 1998;2:69-76.
- Matalon R, Michals-Matalon K: Spongy degeneration of the brain, Canavan disease: Biochemical and molecular findings. *Front Biosci* 2000;5:307-311.
- Surendran S, Bamforth FJ, Chan A, et al: Mild elevation of N-acetylaspartic acid and macrocephaly: Diagnostic problem. *Child Neurol* 2003;18:809-812.
- Tacke U, Olbrich H, Sass JO, et al: Possible genotype-phenotype correlations in children with mild clinical course of Canavan disease. *Neuropediatrics* 2005;36:252-255.
- Topcu M, Erdem G, Saatsi I, et al: Clinical and magnetic resonance imaging features of L-2-hydroxyglutaric aciduria: Report of three cases in comparison with Canavan disease. *J Child Neurol* 1996;11:373-377.
- Yalcinkaya C, Benbir G, Salomons GS, et al: Atypical MRI findings in Canavan disease: A patient with a mild course. *Neuropediatrics* 2005;36:336-339.

tante durante los períodos prolongados de ayuno, durante los períodos de menor ingesta calórica debido a enfermedades gastrointestinales o de mayor gasto energético, como ocurre durante las enfermedades febriles. Bajo estas condiciones el organismo usa predominantemente la grasa como fuente de energía en lugar de los hidratos de carbono. Los ácidos grasos también son una fuente de energía importante en el ejercicio del músculo esquelético y son el sustrato preferido en el corazón. En estos tejidos, los ácidos grasos se oxidan completamente a dióxido de carbono y agua. Los cuerpos cetónicos [3-hidroxibutirato y acetoacetato son los productos finales de la oxidación hepática de los ácidos grasos, los cuales no se pueden oxidar en el hígado, pero sirven como importante sustrato energético en los tejidos periféricos, especialmente en el cerebro.

Se han identificado alteraciones genéticas en casi todos los pasos conocidos de la oxidación de los ácidos grasos y todas ellas se transmiten con carácter recesivo (tabla 86-1).

Las manifestaciones clínicas afectan característicamente a los tejidos con un nivel elevado de [i-oxidación, como el hígado, el músculo esquelético y el músculo cardíaco. La presentación más frecuente es en forma de un episodio agudo de coma e hipoglucemia potencialmente mortales inducidos por un período de ayuno, debido a una cetogénesis hepática defectuosa. Otras manifestaciones son: miocardiopatía crónica, debilidad muscular o rabdomiólisis aguda inducida por el ejercicio. Los defectos de la oxidación de los ácidos grasos pueden ser asintomáticos durante los períodos no asociados al ayuno. Los cuadros que se presentan de forma aguda pueden diagnosticarse erróneamente como un síndrome de Reye o, en los casos mortales, como un síndrome de muerte súbita del lactante. Las alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos se pueden pasar por alto, ya que la única clave específica para el diagnóstico puede ser el hallazgo de unas concentraciones inapropiadamente bajas de cetonas en la orina de lactantes con hipoglucemia. Los trastornos genéticos de la utilización corporal de la cetona pueden pasar desapercibidos dado que la cetosis es un hallazgo esperado en la hipoglucemia del ayuno. En algunas circunstancias, las manifestaciones clínicas parecen estar originadas por los efectos tóxicos de los metabolitos de los ácidos grasos más que por una producción inadecuada de energía. Entre estas circunstancias figuran enfermedades (LCHAD, CPT-IA, SCAD, TFP, v. posteriormente) en las que la presencia de afectación fetal (homocigoto) aumenta el riesgo de una enfermedad potencialmente mortal en la madre heterocigoto, dando lugar a un hígado graso agudo del embarazo o una preeclampsia con síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia). Las malformaciones cerebrales y renales se han descrito en déficit graves de flavoproteína de transferencia de electrones (ETF), ETF deshidrogenasa (EFT-DH) y carnitina palmitoiltransferasa (CPT-II), pudiendo reflejar la toxicidad intrauterina de los metabolitos de los ácidos grasos. El déficit de LCHAD puede cursar con degeneración retiniana progresiva y hepatopatía crónica progresiva. Los programas de cribado neonatal que utilizan espectrometría de masas en tándem (MS/MS) detectan las acilcarnitinas características que se observan en muchas de estas enfermedades y permiten el diagnóstico presintomático. Los programas de cribado han proporcionado pruebas de que todas las alteraciones combinadas de la oxidación de los ácidos grasos están entre los errores congénitos del metabolismo más frecuentes.

Las figuras 86-1 y 86-2 muestran los pasos de la oxidación de un ácido graso de cadena larga típico. En el ciclo de la carnitina, los ácidos grasos se transportan a través de la barrera de la membrana mitocondrial interna como ésteres de acilcarnitina. En el interior de la mitocondria, sucesivos pasos por el ciclo de cuatro pasos de la fi-oxidación transforman el ácido graso activado-coenzima A (CoA) en unidades de acetil-coenzima A (CoA). En cada uno de estos pasos de la [3-oxidación se necesitan isoenzimas específicas de dos a tres cadenas de diferente longitud para acomodar los diferentes tipos de ácidos grasos acil CoA. La vía de la transferencia de electrones transporta los electrones generados en el 1.º paso de la (3-oxidación (acil CoA deshidrogenada) a la cadena de transporte de electrones para la formación de adenosina trifosfato (ATP), mientras que los electrones generados en el tercer paso (3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa) entran en la cadena respiratoria por el complejo 1. La mayoría de los acetil-CoA formados en la Pj-oxidación hepática fluye por la vía de la cetogénesis para formar (3-hidroxibutirato y acetoacetato.

## Capítulo 86 ■ Defectos del metabolismo de los lípidos

### 86.1 • TRASTORNOS DE LA P-OXIDACIÓN MITOCONDRIAL DE LOS ÁCIDOS GRASOS • Charles A. Stanley y Michael J. Bennett

La [3-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos es una vía metabólica esencial en la producción de energía. Es una vía especialmente impor-



**TABLA 86-1. Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos mitocondriales—Características clínicas y bioquímicas**

| DÉFICIT ENZIMÁTICO  | GEN            | FENOTIPO CLÍNICO   | PRUEBAS DE LABORATORIO   |
|---|----------------|--|--|
| Transportador de carnitina                                  | <i>OCTN2</i>   | Miocardiopatía, miopatía esquelética, hepatopatía, muerte súbita, fibroelastosis endocárdica, diagnóstico mediante cribado prenatal y en el RN   | 4 Carnitina total y libre, acilcarnitinas, acilglicina y ácidos orgánicos <sup>a</sup> normales  |
| Transportador de ácidos grasos de cadena larga              | <i>FATP1-6</i> | Rara, insuficiencia hepática aguda en la infancia que requiere trasplante hepático   | Ácidos grasos C <sub>16</sub> -C <sub>22</sub> , intracelulares disminuidos, oxidación de ácidos grasos reducida   |
| Carnitina palmitoil transferasa-I                           | <i>CPT-I</i>   | Insuficiencia hepática, miopatía esquelética, tubulopatía renal y muerte súbita. Diagnóstico mediante cribado prenatal y en el RN, preeclampsia materna, asociado en algunos pacientes con síndrome HELLP                                  | Carnitina libre normal o ↓, acilcarnitinas, acilglicina y ácidos orgánicos normales  |
| Carnitina translocasa                                       | <i>CACT</i>    | Insuficiencia hepática crónica progresiva, T persistente de NH <sub>4</sub> , miocardiopatía hipertrofica  | Carnitina libre normal o ↓, perfil de acilcarnitina anormal  |
| Carnitina palmitoil transferasa-II                          | <i>CPT-II</i>  | Tipos de inicio precoz y tardío. Insuficiencia hepática, encefalopatía, miocardiopatía, cambios quísticos renales, diagnóstico mediante cribado en el RN   | Carnitina libre normal o ↓, perfil de acilcarnitina anormal  |
| Acil CoA deshidrogenasa de cadena corta                     | <i>SCAD</i>    | Presentación de benigna a grave, desde encefalopatía a miopatía progresiva. Diagnóstico posible mediante cribado en el RN, preeclampsia materna, asociado en algunos pacientes con síndrome HELLP  | Carnitina libre normal o ↓, elevación de ácido etilmalónico en orina, perfil de acilcarnitina inconsistentemente anormal   |
| Acil CoA deshidrogenasa de cadena media                     | <i>MCAD</i>    | Hipoglucemia, encefalopatía hepática, muerte súbita. Diagnóstico posible mediante cribado en el RN, preeclampsia materna, asociado raramente en algunos casos con síndrome HELLP   | Carnitina libre normal o ↓, T acilglicina y ácidos grasos libres C <sub>6</sub> -C <sub>10</sub> plasmáticos, T acilcarnitina C <sub>6</sub> -C <sub>10</sub>            |
| Acil CoA deshidrogenasa de cadena muy larga                 | <i>VLCAD</i>   | Miocardiopatía dilatada, arritmias, hipoglucemia y esteatosis hepática. Inicio tardío, rabiomólisis inducida por estrés, miopatía episódica, Diagnóstico posible mediante cribado prenatal y en el RN                                      | Carnitina libre normal o ↓, T acilcarnitina C <sub>12</sub> -C <sub>22</sub> , C <sub>18</sub> , y ácidos grasos libres C <sub>14</sub> -C <sub>22</sub> plasmáticos     |
| ETF deshidrogenasa <sup>a</sup>                             | <i>ETF-DH</i>  | Hipoglucemia de ayuno no cetótica, alteraciones congénitas, hepatopatía, miocardiopatía y miopatía esquelética leves   | Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↓ acilcarnitina, y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina                 |
| Flavoproteína de transferencia de electrones-a <sup>+</sup> | <i>a-ETF</i>   | Hipoglucemia de ayuno no cetótica, alteraciones congénitas, también se han descrito hepatopatía, miocardiopatía y miopatía esquelética   | Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, T acilcarnitina, y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina                 |
| Flavoproteína de transferencia de electrones-p <sup>+</sup> | <i>p-ETF</i>   | Hipoglucemia de ayuno, alteraciones congénitas, también se han descrito hepatopatía, miocardiopatía y miopatía esquelética   | Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, T acilcarnitina, y de ácidos orgánicos y acilglicinas en orina                 |
| L-3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena corta          | <i>SCHAD</i>   | Hipoglucemia, hiperinsulinemia, miocardiopatía, miopatía. Diagnóstico posible mediante cribado en el RN  | Carnitina libre normal o ↓, elevación de los ácidos grasos libres acilcarnitinas plasmáticas y ácidos orgánicos urinarios inconsistentemente anormales                   |
| L-3-hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga          | <i>LCHAD</i>   | Diagnóstico posible mediante cribado en el RN, preeclampsia materna, síndrome HELLP, y asociación frecuente con AFLP   | Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, T ácidos grasos libres, T carnitinas C <sub>16</sub> -OH y C <sub>18</sub> -OH |
| Proteína trifuncional mitocondrial                          | <i>MTP</i>     | Miopatía cardíaca y esquelética grave, hipoglucemia, acidosis, hiper NH <sub>4</sub> , muerte súbita, elevación de las enzimas hepáticas, retinopatía. Preeclampsia materna, síndrome HELLP y asociación frecuente con AFLP                | Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, ↓ ácidos grasos libres, ↓ carnitinas C <sub>16</sub> -OH y C <sub>18</sub> -OH |
| 3-cetoacil-CoA tiolasa de cadena larga                      | <i>LKAT</i>    | Presentación neonatal grave, hipoglucemia, acidosis, T de la creatinina cinasa, miocardiopatía, neuropatía y muerte precoz. La variante de inicio tardío cursa con miopatía. Preeclampsia materna, frecuente asociación con síndrome HELLP | Carnitina libre normal o ↓, aumento de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, T ácidos grasos libres, T 2-trans, 4-cis decadienilcarnitina                   |
| 2,4-dienoil-CoA reductasa                                   | <i>DECR1</i>   | Un único paciente descrito, hipotonía en el recién nacido, principalmente miopatía esquelética grave e insuficiencia respiratoria. Hipoglucemia rara   | Carnitina libre normal o ↓, ↓ de la relación entre acilcarnitina y carnitina libre, acilglicina y ácidos orgánicos urinarios normales                                    |
| HMG CoA sintetasa   | <i>HMGCS2</i>  | Hipocetosis e hipoglucemia, raramente miopatía   | Aumento de los ácidos grasos plasmáticos totales, los estudios enzimáticos en fibroblastos pueden ser diagnósticos   |
| HMG CoA liasa   | <i>HMGCL</i>   | Hipocetosis e hipoglucemia, raramente miopatía   | Carnitina libre normal, T C <sub>16</sub> -OH y metilglutaril-carnitina, los estudios enzimáticos en fibroblastos pueden ser diagnósticos                                |

<sup>a</sup>Conocida también como acidemia glutárica tipo II.

HELLP, Hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia; RN, recién nacido.

De: Shekawat PS, Matern D, Strauss AW: Fetal fatty oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: Impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management. *Pediatrics* 2005;117:78R-84R.

## DEFECTOS DEL CICLO DE LA β-OXIDACIÓN

**DÉFICIT DE ACIL COA DESHIDROGENASA DE ÁCIDOS GRASOS CADENA MEDIA (MCAD).** El MCAD es la alteración más frecuente de la oxidación de los ácidos grasos. Esta enfermedad presenta un notable efecto «fundador»: la mayoría de los pacientes tiene ancestros de Europa noroccidental y la mayor parte son heterocigotos con respecto a una única mutación antisentido común: una transición A → G en la posición 985 de la cadena de ADN c que cambia una lisina por ácido glutámico en la posición 329 (K329E).

**Manifestaciones clínicas.** Los pacientes suelen presentar entre el 3.<sup>o</sup> mes y el 3.<sup>o</sup> año de vida episodios de enfermedad aguda desencadenados por el ayuno prolongado de más de 12-16 horas de duración. Los signos y síntomas incluyen vómitos y letargo que progresan rápidamente a coma, crisis convulsivas y parada cardiorrespiratoria. Puede presentarse un síndrome de muerte súbita del lactante. El hígado puede encontrarse ligeramente aumentado de tamaño con depósito de grasa. Las crisis son poco frecuentes durante los primeros meses de vida, debido posiblemente al mayor número de tomas en los lactantes de menor edad. Los niños de

más edad afectados tienen un mayor riesgo de padecer la enfermedad, ya que empiezan a ayunar durante la noche o están expuestos a situaciones de estrés por ayuno durante las enfermedades infantiles intercurrentes. Se han notificado casos de inicio de la enfermedad en los primeros días de vida en recién nacidos que inadvertidamente estaban en ayunas antes de comenzar con éxito la lactancia materna. En ocasiones, el diagnóstico de MCAD se ha realizado en adolescentes y adultos previamente sanos, lo que indica que incluso los pacientes «asintomáticos» durante el período neonatal tienen riesgo de manifestar una descompensación metabólica si se exponen a períodos de ayuno suficientemente prolongados.

**Pruebas complementarias.** Durante los episodios agudos suele haber hipoglucemia. Las concentraciones plasmática y urinaria de cetona son inapropiadamente bajas (hipoglucemia hipocetonémica). Debido a la hipocetonemia relativa, no hay acidemia metabólica o es muy leve. Las pruebas de función hepática son anormales, con elevación de las enzimas hepáticas (ALT, AST), elevación de los niveles plasmáticos de amoníaco y prolongación del tiempo de protrombina (TP) y del tiempo de tromboplastina parcial (TTP). La biopsia hepática durante la enfermedad aguda

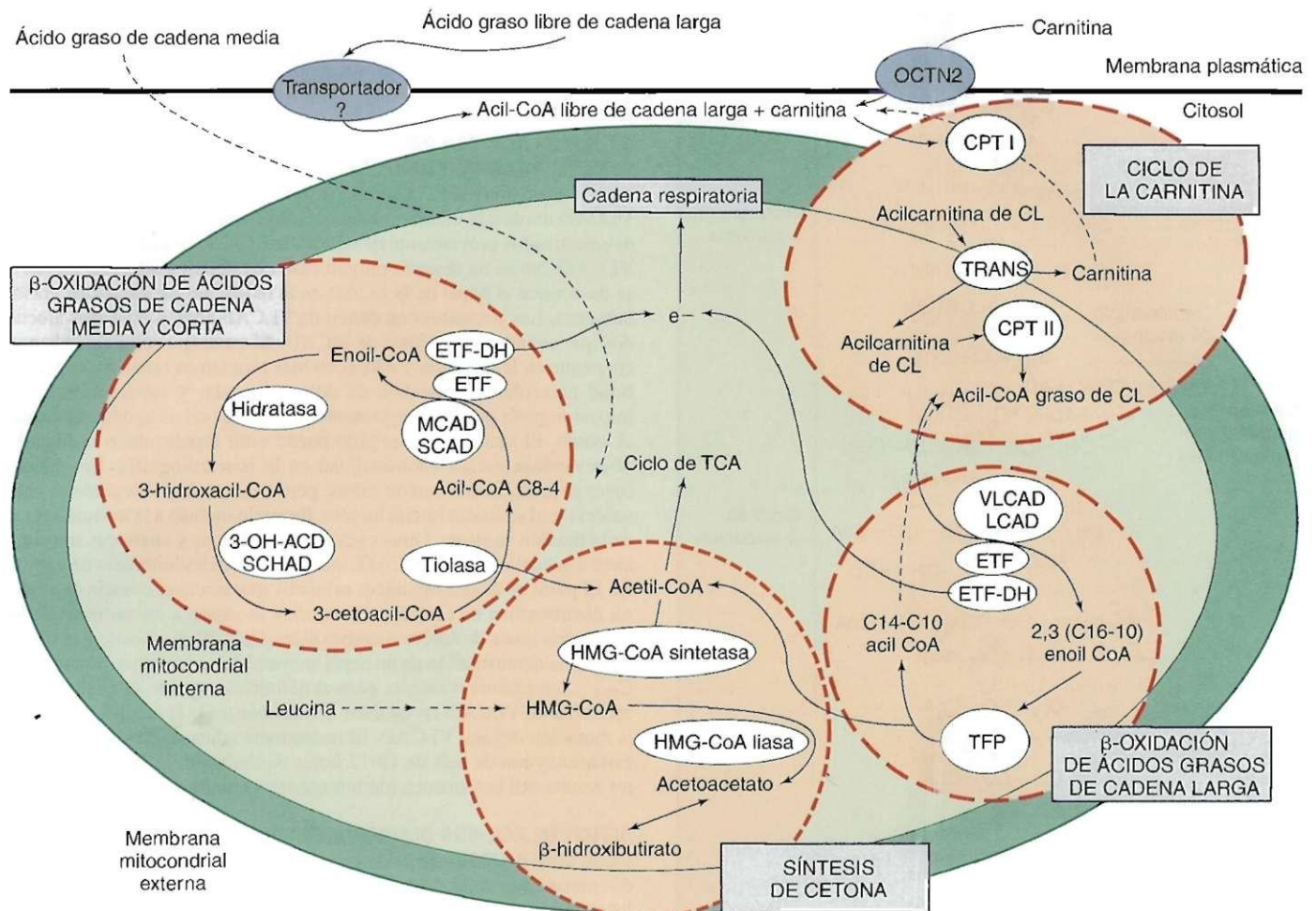


Figura 86-1. Oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. La carnitina penetra en la célula mediante la acción del transportador de catión orgánico/carnitina (OCTN2). El palmitato, un típico ácido graso de cadena larga con 16 átomos de carbono, se transporta a través de la membrana plasmática y puede activarse para formar acil-CoA graso de cadena larga (01.). Posteriormente, se incorpora al ciclo de la carnitina, donde se transesterifica por la carnitina palmitoiltransferasa-I (CPT-I), transloca a través de la membrana mitocondrial interna mediante la carnitina/acilcarnitina translocasa (TRANS) y reconvierte en acil-CoA graso de cadena larga por la carnitina palmitoiltransferasa-II (CPT-II) para la  $\beta$ -oxidación. La acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD/LCAD) dirige la formación de (C16:0) 2,3 enoil-CoA. La proteína trifuncional (TFP) contiene las actividades enoil-CoA hidratasa (hidratasa), 3-OH-ácido deshidrogenasa (3-OH-ACD) y  $\beta$ -cerotilasa (tiolasa). Se producen acetyl-CoA, FADH y NADH. Los ácidos grasos de cadena media y corta (C8-4) pueden penetrar en la matriz mitocondrial independientemente del ciclo de la carnitina. Se necesita la presencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCAD), acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta (SCAD) e hidroxi acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (SCHAD). Posteriormente, el acetil-CoA puede incorporarse al ciclo de Krebs (TCA). Los electrones son transportados desde FADH hasta la cadena respiratoria mediante la flavoproteína de transferencia de electrones (ETF) y la flavoproteína deshidrogenasa de transferencia de electrones (ETF-DH). El NADH se incorpora a la cadena de transporte de electrones mediante el complejo I. El acetil-CoA se puede transformar en hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) por la acción de la p-hidroxi-B-metilglutaril-CoA sintetasa (HMG-CoA sintetasa) y posteriormente el cuerpo cetónico acetoacetato mediante la acción de la p-hidroxi-p-metilglutaril-CoA liasa (HMG-CoA liasa).

muestra esteatosis microvesicular o macrovesicular debido al acumulo de triglicéridos. Durante el ayuno o los períodos de enfermedad aguda, los perfiles de ácidos orgánicos en la orina detectados mediante cromatografía/espectrometría de masas revelan unas concentraciones inapropiadamente bajas de cetonas y una elevación de la cifra de los ácidos dicarboxílicos de cadena media (ácidos adipico, subérico y sebáico) que proceden de la oxidación omega microsómica y peroxisómica de los ácidos grasos. Las concentraciones plasmática y tisular de carnitina total están reducidas entre el 25% y el 50% con respecto a sus valores normales, mientras que la fracción de carnitina total esterificada está aumentada. Este patrón de déficit secundario de carnitina se observa en casi todas las alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos y refleja la competición por el transporte en la membrana citoplásmica entre las concentraciones elevadas de acilcarnitina y carnitina libre. Los déficit de transportador de membrana plasmática de carnitina, CPT-1A y [3-hidroxi-p-metilglutaril CoA (HMG-CoA) sintetasa constituyen excepciones significativas a esta regla.

Entre los marcadores diagnósticos se encuentran la elevación de los niveles plasmáticos de metabolitos  $C_{16:1}$ ,  $C_{16:2}$  y  $C_{16:3}$  de acilcarnitina y el aumento de los niveles de acilglicinas (hexanoil-, suberil- y 3-fenilpropionil glicinas) en orina. Los programas de cribado metabólico neonatal con

espectrometría de masas en tándem pueden diagnosticar a los lactantes presintomáticos basándose en la detección de las acilcarnitinas anómalas en manchas de sangre en papel de filtro. En muchos casos, el diagnóstico se confirma mediante el hallazgo de la frecuente mutación A985G. En lactantes con acilcarnitinas características en las pruebas de cribado se ha detectado una segunda mutación frecuente, T199C. Resulta interesante que este alelo no se ha observado hasta la fecha en pacientes con MCAD sintomáticos, por lo que puede representar una mutación leve.

**Tratamiento.** La enfermedad aguda se debe tratar precozmente con líquidos intravenosos con glucosa al 10% para tratar o prevenir la hipoglucemia y suprimir la lipólisis lo más rápidamente posible (v. cap. 92). El tratamiento crónico consiste en evitar el ayuno. Esto suele requerir simplemente ajustes de la dieta para asegurar que los períodos de ayuno nocturnos están limitados a <10-12 horas. La restricción de la grasa en la dieta y la administración de carnitina son objeto de controversia. Todavía no se ha establecido si los pacientes con la mutación T199C precisan intervención terapéutica activa.

**Pronóstico.** Hasta el 25% de los pacientes no diagnosticados muere durante la 1 crisis de la enfermedad. Con frecuencia existen antecedentes de un hermano fallecido debido a un déficit de MCAD no diagnosti-

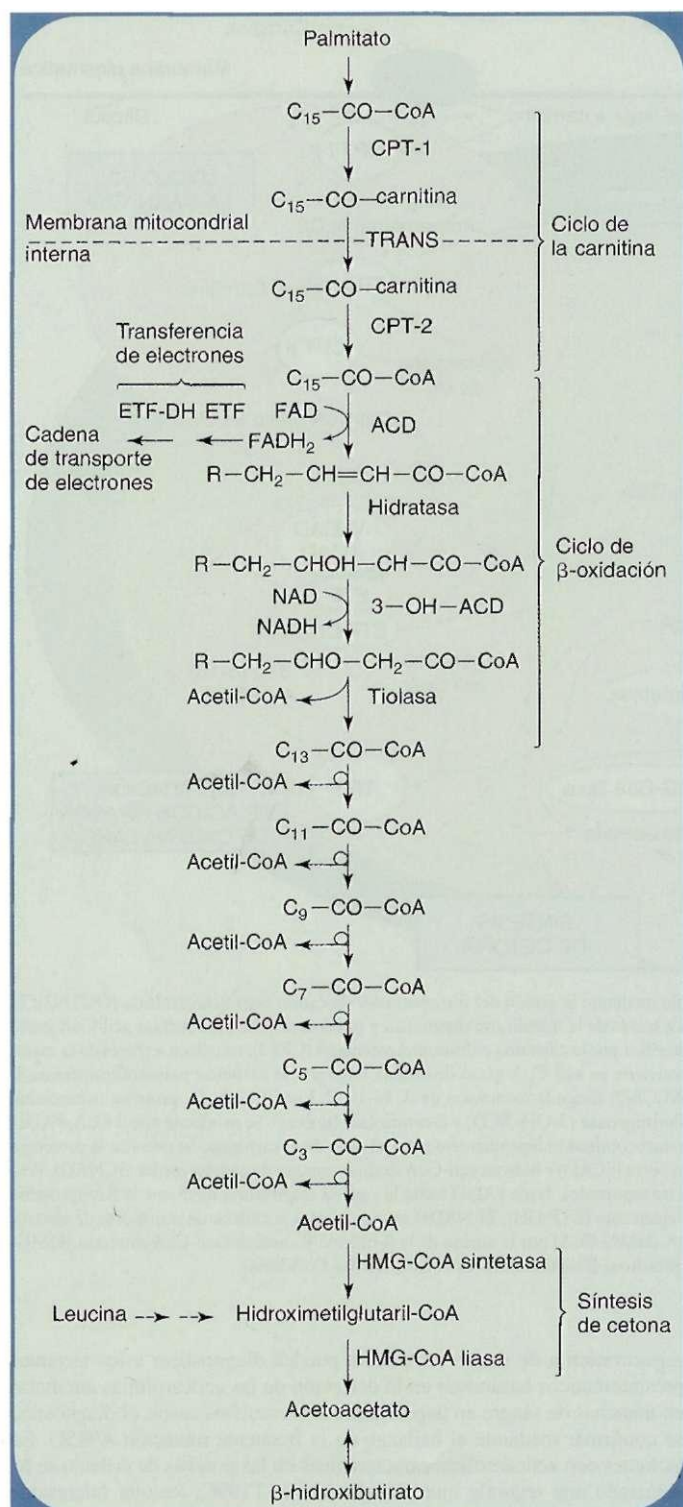


Figura 86-2. Vía metabólica de la oxidación mitocondrial del palmitato, ácido graso de cadena larga típico de 16 átomos de carbono. Las enzimas incluidas en este proceso son: carnitina palmitoiltransferasa (CPT) 1 y 2, carnitina/acilcarnitina translocasa (TRANS), flavoproteína de transferencia de electrones (ETF), ETF-deshidrogenasa (ETF-DH), acil-CoA deshidrogenasa (ACD), enoil-CoA hidratasa (hidratasa), 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa (3-OH-ACD), B-cetotiolasa (tiolasa), B-hidroxi-B-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) sintetasa y liasa.

cado. Algunos pacientes pueden tener una lesión cerebral permanente durante la crisis de hipoglucemia grave. El pronóstico de los supervivientes sin daño cerebral es excelente, ya que en el déficit de MCAD no se produce debilidad muscular ni miocardiopatía. La intolerancia al ayu-

no mejora con la edad y disminuye el riesgo de enfermar. El 50% de las personas afectadas nunca ha sufrido episodios, por lo que es importante estudiar a los hermanos de los pacientes para detectar a familiares asintomáticos.

**DÉFICIT DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA MUY LARGA (VLCAD).** El déficit de VLCAD se denominó originariamente déficit de LCAD antes de que se conociera la existencia de la VLCAD unida a la membrana mitocondrial interna. Todos los pacientes diagnosticados previamente de déficit de LCAD presentan un déficit de VLCAD. No se ha descrito ningún caso con déficit aislado de LCAD y se desconoce el papel de la LCAD en la oxidación de los ácidos grasos humanos. Los pacientes con déficit de VLCAD suelen estar más afectados que aquellos con déficit de MCAD. El trastorno se inicia más precozmente en la lactancia y cursa con más problemas crónicos, con debilidad muscular y episodios de dolor muscular y rabdomiólisis. La miocardiopatía puede estar presente durante las crisis agudas asociadas al ayuno. El ventrículo izquierdo puede estar hipertrofiado o dilatado, observándose escasa contractilidad en la ecocardiografía. En algunos casos se produce una muerte súbita, pero la mayoría de los pacientes que sobrevive al episodio inicial mejora, llegando incluso a la normalización de la función cardíaca. Otras características físicas y analíticas son similares a las del déficit de MCAD, incluido el déficit secundario de carnitina. El perfil de ácidos orgánicos urinarios muestra la existencia de aciduria dicarboxílica no cetósica. En la orina se observa un aumento de las concentraciones de ácidos dicarboxílicos C<sub>14</sub>. El diagnóstico se sospecha por la demostración de un perfil anormal de acilcarnitina con mancha CH-1, 140 en plasma o sangre, pero el definitivo requiere el análisis de la actividad de VLCAD en cultivos de fibroblastos o el análisis directo de la mutación del gen VLCAD. El tratamiento consiste principalmente en evitar el ayuno de más de 10-12 horas de duración. En algunos pacientes resulta útil la alimentación intragástrica continua.

**DÉFICIT DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA (SCAD).** Se ha descrito un pequeño número de pacientes con dos mutaciones nulas del gen de SCAD y fenotipo variable. La mayoría de los pacientes diagnosticados de déficit de SCAD presenta cambios polimórficos de ADN en el gen SCAD así como actividad residual elevada. Los dos polimorfismos más frecuentes son G185S y R147W. En la actualidad se cree que se trata de cambios de susceptibilidad, que requieren una segunda mutación genética, todavía desconocida, para expresar un fenotipo clínico. Estos pacientes no presentan hipoglucemia hipocetósica. La miopatía esquelética parece predominar en la mayoría de las ocasiones, pero no se ha identificado ningún fenotipo clínico constante. Algunos pacientes tienen una acidosis metabólica grave. Los signos neurológicos están presentes en la mayoría de los casos, aunque los sujetos con afectación leve pueden estar asintomáticos. El diagnóstico se establece por los niveles elevados de butirilcarnitina en las manchas en sangre o plasma y el aumento de la excreción urinaria de ácido etilmalónico y butirilglutina. Estas alteraciones metabólicas son más pronunciadas en los pacientes con mutaciones nulas y se presentan de modo variable en los pacientes homocigotos para el polimorfismo. La confirmación diagnóstica requiere el análisis de las mutaciones. Algunas de las manifestaciones clínicas indican un síndrome de toxicidad, debido quizá a la acumulación de metabolitos de ácidos grasos de cadena larga. Se ha publicado el caso de un paciente con cetogenia normal, lo que implica que no existe alteración de la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga.

El tratamiento consiste en limitar el estado de estrés producido por el ayuno y la grasa en la dieta.

**DÉFICIT DE PROTEÍNA TRIFUNCIONAL MITOCONDRIAL (TFP)/3-HIDROXIACIL-COA DESHIDROGENASA DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA LARGA (LCHAD).** El déficit de LCHAD es el segundo defecto más frecuente de la oxidación de los ácidos grasos. La enzima LCHAD forma parte de la proteína trifuncional mitocondrial (TFP) que también contiene otras dos enzimas de la β-oxidación, la enoil-CoA hidratasa de ácidos grasos de cadena larga y la β-ceto-tiolasa de ácidos grasos de cadena larga. Es una proteína hetero-octamérica formada por 4 cadenas α y 4 β, que proceden de genes distantes con una región promotora común. En algunos pacientes sólo está afectada la actividad de la LCHAD (déficit de LCHAD), mientras que en otros se observa un déficit de las tres acti-



vidades (déficit de TFP). Las manifestaciones clínicas comprenden crisis de hipoglucemia hipocetósica aguda similar a las del déficit de MCAD; los pacientes presentan, con frecuencia, signos de enfermedad más grave, tales como miocardiopatía, calambres y debilidad muscular y función hepática anormal (colestasis). Los efectos tóxicos de los metabolitos de los ácidos grasos pueden producir retinopatía pigmentaria, insuficiencia hepática progresiva, neuropatía periférica y rabdomiólisis. En las madres heterocigotas portadoras de fetos homocigotos afectados por un déficit de LCHAD/TFP se han constatado casos de hígado graso agudo del embarazo, síndrome HELLP (hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas, plaquetopenia) y complicaciones obstétricas que ponen en peligro la vida de la madre. Puede presentarse un síndrome de muerte súbita del lactante. El diagnóstico se establece por la elevación de e-hidroxi acilcarnitinas de ácidos de longitudes de cadena  $C_{16}-1s''$  mancha de sangre o plasma. El perfil de ácidos orgánicos urinarios en estos pacientes revela un aumento de las concentraciones de ácidos 3-hidroxidicarboxílicos de longitudes de cadena  $C_{16}-1s''$ . Es frecuente hallar un déficit secundario de carnitina en estos pacientes. En más del 60% de los casos con déficit de LCHAD se detecta la frecuente mutación E474Q en la subunidad  $\alpha$ . En el feto, esta mutación se asocia de forma significativa con complicaciones obstétricas, pero otras mutaciones en cualquiera de las subunidades también pueden asociarse con enfermedad materna.

El tratamiento es equiparable al de los déficit de MCAD y LCAD/VLCAD, es decir, evitar el estado de estrés producido por el ayuno. Algunos investigadores han sugerido que la administración de aceite con triglicéridos de cadena media y ácido docosahexanoico (DHA) pueden resultar eficaces. El trasplante hepático no mejora las anomalías metabólicas.

**DÉFICIT DE 3-HIDROXIACIL-COA DESHIDROGENASA DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA (SCHAD).** Se han descrito muy pocos casos de este error congénito. Sólo se han comunicado cinco pacientes en los que se comprobaron mutaciones de SCHAD. Cuatro casos en tres familias con mutaciones recesivas de la SCHAD se presentaron con episodios de hipoglucemia hipocetósica debidas a hiperinsulinismo. A diferencia de los pacientes con otras formas de trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, estos pacientes requirieron tratamiento específico del hiperinsulinismo para evitar la hipoglucemia recurrente. Un quinto niño presentó una insuficiencia hepática fulminante a los 10 meses de edad y era heterocigoto compuesto para dos mutaciones diferentes de la SCHAD. Otros casos notificados se refieren a un niño con ataques de hipoglucemia en ayunas y mioglobulinuria asociadas con déficit de SCHAD en el músculo pero no en los fibroblastos cultivados, tres niños con hepatopatía mortal y un lactante que falleció súbitamente de modo inesperado. Esta variabilidad fenotípica puede deberse a heterogeneidad genética. Todavía no se han identificado marcadores metabólicos específicos del déficit de SCHAD, lo que hace que el diagnóstico sea especialmente difícil.

## DEFECTOS DEL CICLO DE LA CARNITINA

**DEFECTO DEL TRANSPORTE DE LA CARNITINA EN LA MEMBRANA PLASMÁTICA (DÉFICIT PRIMARIO DE CARNITINA).** El déficit primario de carnitina es la única enfermedad en que el déficit de carnitina es la causa, en lugar de la consecuencia, de una alteración de la oxidación de los ácidos grasos. La miocardiopatía progresiva con o sin debilidad de los músculos esqueléticos es la forma de presentación más frecuente y tiene su inicio entre 1 y 4 años. Un pequeño número de pacientes debutan con hipoglucemia hipocetósica en ayunas en el 1.º año de vida antes de que la miocardiopatía se vuelva sintomática. El defecto subyacente afecta al transportador de carnitina dependiente del gradiente de sodio de la membrana plasmática que está presente en corazón, músculo y riñones. Este transportador es responsable de mantener la concentración intracelular de carnitina en valores entre 20 y 50 veces superiores a los plasmáticos y también de conservar la carnitina renal.

La presencia de unas concentraciones extremadamente bajas de carnitina en plasma y músculo (1-2% del valor normal) ayuda a establecer el diagnóstico de este trastorno. En los padres heterocigotos, la cifra plasmática de carnitina es  $\approx 50\%$  de la normal. La cetogenia en ayunas puede ser normal porque el transporte de carnitina en el hígado también lo es, pero puede alterarse si se interrumpe el aporte de carnitina. El per-

fil de ácidos orgánicos urinarios revela un patrón de aciduria dicarboxílica hipocetósica cuando la oxidación hepática de los ácidos grasos está alterada, siendo por lo demás normal. La alteración del transporte de carnitina se puede demostrar clínicamente mediante la intensa reducción del umbral renal de carnitina o in vitro mediante el análisis del consumo de carnitina en cultivos de fibroblastos o linfoblastos. La mutación del transportador de catión orgánico/carnitina (*OCTN2*) es la causa de esta enfermedad. El tratamiento con dosis farmacológicas de carnitina (100-200 mg/kg/día, v.o.) es muy eficaz para corregir la miocardiopatía y la debilidad muscular, así como cualquier trastorno de la cetogenia en ayunas. Con el tratamiento, la concentración de carnitina total en el músculo continúa siendo  $<5\%$  de la cifra normal.

**DÉFICIT DE CARNITINA PALMITOILTRANSFERASA IA (CPT-IA).** Se han descrito varias docenas de lactantes y niños con déficit de la isoenzima hepática y renal de CPT-IA. Las manifestaciones clínicas engloban hipoglucemia hipocetósica y, en ocasiones, pruebas de función hepática muy alteradas. Raramente puede cursar con acidosis tubular renal. Ni el corazón ni los músculos esqueléticos están afectados, ya que la isoenzima muscular no está alterada. El perfil de ácidos orgánicos urinarios en ayunas muestra una aciduria dicarboxílica  $C_{16}$ , hipocetósica, pero puede ser normal. En el análisis de la acilcarnitina plasmática se observa principalmente carnitina libre con poca cantidad de carnitina acilada. Esta observación se utiliza para establecer el diagnóstico de CPT-IA en las pruebas de cribado neonatal mediante espectrometría de masas en tándem. El déficit de CPT-IA es el único trastorno de la oxidación de los ácidos grasos en que la concentración de carnitina total en plasma está elevada hasta un 150-200% de su valor normal. Esto se puede explicar por el hecho de que los efectos inhibidores de las acilcarnitinas de cadena larga sobre el transportador de carnitina en el túbulo renal no están presentes en el déficit de CPT-IA. El defecto enzimático se puede demostrar en cultivos de fibroblastos y linfoblastos. En un único caso publicado, el déficit de CPT-IA en el feto se ha asociado a hígado graso agudo del embarazo en la madre. El tratamiento es similar al usado en el déficit de MCAD, tratando de evitar situaciones donde sea necesaria la cetogénesis por ayuno.

**DÉFICIT DE CARNITINA-ACILCARNITINA TRANSLOCASA (CACT).** Este trastorno del transportador de proteínas de la membrana mitocondrial interna para las acilcarnitinas grasas bloquea la entrada de los ácidos grasos de cadena larga en la mitocondria para su oxidación. El fenotipo clínico de esta enfermedad se caracteriza por un defecto grave y generalizado de la oxidación de los ácidos grasos. La mayoría de los recién nacidos presenta crisis de hipoglucemia inducida por el ayuno, hiperamoniemia y colapso cardiorrespiratorio. Todos los neonatos sintomáticos presentan miocardiopatía y debilidad muscular. También se han notificado algunos casos con déficit parcial de translocasa y una enfermedad más leve sin afectación cardíaca. Ni en la orina ni en la sangre se observa ningún ácido orgánico específico, aunque se han publicado casos de aumento de las concentraciones plasmáticas de acilcarnitinas de cadena larga. El diagnóstico se realiza mediante cultivos de fibroblastos o linfoblastos. Se ha clonado el gen de la enzima y se han identificado varias mutaciones en los pacientes. El tratamiento es semejante al de otros defectos de la oxidación de los ácidos grasos.

**DÉFICIT DE CARNITINA PALMITOILTRANSFERASA II (CPT-II).** Se han descrito tres formas de déficit de CPT-II. La presentación prenatal de esta enfermedad se asocia a un déficit grave de la enzima y muerte neonatal y se ha observado en varios casos de neonatos con riñones displásicos, malformaciones cerebrales y anomalías faciales leves. El déficit grave de la enzima se asocia a una variante de inicio en la lactancia. Esta forma comparte todas las manifestaciones clínicas y analíticas del déficit de CACT. La forma más leve se asocia a rabdomiólisis episódica en la edad adulta. El 1.º episodio no suele aparecer hasta los últimos años de la infancia o los primeros de la edad adulta. El ejercicio prolongado puede desencadenar estas crisis. Estos pacientes presentan dolor muscular y mioglobulinuria que puede ser lo bastante intensa como para causar insuficiencia renal. Las concentraciones séricas de creatina cinasa están elevadas hasta 5.000-100.000 U/l. No se ha descrito hipoglucemia en ayuno, aunque éste puede contribuir a las crisis de mioglobulinuria. La biopsia muscular muestra un aumento del depósito de grasa neutra. La presenta-



ción miopática del déficit de CPT-II se asocia con una mutación frecuente, S113L. Durante la lactancia o la primera infancia se presenta una forma intermedia de déficit de CPT-II con un cuadro de insuficiencia hepática inducida por el ayuno, miocardiopatía y miopatía esquelética con hipoglucemia hipocetósica, pero sin las graves alteraciones del desarrollo existentes en la forma de presentación neonatal. Este patrón es más parecido al observado en el déficit de VLCAD y el tratamiento es idéntico. Los pacientes suelen ser heterocigotos para una de las mutaciones graves y una de las mutaciones más leves.

El **diagnóstico** se establece demostrando el déficit enzimático en músculo u otros tejidos y en cultivos de fibroblastos. También se puede hacer un análisis de la mutación.

## DEFECTOS DE LA VÍA DE TRANSFERENCIA DE ELECTRONES

**DÉFICIT DE FLAVOPROTEÍNA DE TRANSFERENCIA DE ELECTRONES (ETF) Y FLAVOPROTEÍNA DESHIDROGENASA DE TRANSFERENCIA DE ELECTRONES (ETF-DH) (ACIDURIA GLUTÁRICA DE TIPO 2, DÉFICIT MÚLTIPLE DE DESHIDROGENACIÓN DE ACIL-COA).** La ETF y la ETF-DH tienen como función la transferencia de electrones a la cadena de transporte de electrones mitocondrial a partir de reacciones de deshidrogenación catalizadas por VLCAD, MCAD y SCAD, así como por la glutaril-CoA deshidrogenasa y, al menos, cuatro enzimas involucradas en la oxidación de los aminoácidos de cadena ramificada. Los déficit de ETF y ETF-DH ocasionan una enfermedad que combina las características de la alteración de la oxidación de los ácidos grasos y el trastorno de la oxidación de varios aminoácidos. El déficit completo de cualquiera de estas proteínas se asocia a una enfermedad grave en el recién nacido caracterizada por acidosis, hipoglucemia, coma, hipotonía, miocardiopatía y un olor inusual a pies sudados debido a la inhibición de la isovaleril CoA deshidrogenasa. Algunos neonatos afectados presentan dismorfia facial y riñones poliquísticos, similares a los observados en el déficit grave de CPT-II, lo que indica que los efectos tóxicos de la acumulación de metabolitos pueden tener lugar en el útero.

El **diagnóstico** se puede realizar a partir del perfil de ácidos orgánicos urinarios, que muestra alteraciones correspondientes al bloqueo de la oxidación de ácidos grasos (ácido etilmalonato y ácidos dicarboxílicos C<sub>4</sub>-L), lisina (glutarato) y aminoácidos de cadena ramificada (isovaleril, isobutiril y a-metilbutiril glicina). Los lactantes con afectación grave no sobreviven más allá del período neonatal.

Los **deficit parciales** de ETF y ETF-DH producen una enfermedad parecida al déficit de MCAD u otros trastornos más leves de la oxidación de los ácidos grasos. Estos pacientes tienen crisis de coma hipocetósico en ayunas. El perfil de ácidos orgánicos urinarios revela principalmente una elevación de los ácidos dicarboxílico y etilmalonato, que proceden de los metabolitos intermedios de los ácidos grasos de cadena corta. También se encuentran presentes déficit secundarios de carnitina. Algunos pacientes con formas leves de déficit de ETF y ETF-DH pueden beneficiarse con el tratamiento con dosis elevadas de riboflavina, que es el cofactor de la vía de transferencia de electrones.

## DEFECTOS EN LA VÍA DE SÍNTESIS DE CETONAS

**DÉFICIT DE P-HIDROXI-p-METIL GLUTARIL-COA (HMG CoA) SINTETASA.** La HMG-CoA sintetasa es la enzima que limita la conversión en cetonas del acetil-CoA, procedente de la P-oxidación de los ácidos grasos en el hígado. Recientemente se han identificado varios casos de esta alteración. Se manifiesta con hipoglucemia hipocetósica en estados de ayuno sin signos de afectación cardíaca ni de la función del músculo esquelético. El perfil de ácidos orgánicos urinarios sólo muestra la presencia de aciduria dicarboxílica hipocetósica. Las concentraciones plasmáticas y lisular de carnitina son normales a diferencia de lo que sucede en el resto de los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos. Otra sintetasa presente en el citosol para la biosíntesis de coleslerol no está afectada. El déficit de HMG-CoA sintetasa se expresa sólo en el hígado y no se puede demostrar en los cultivos de fibroblastos. Se ha clonado el gen de esta enzima y se han caracterizado mutaciones en los afectados. La evitación del ayuno suele ser el tratamiento adecuado.

**DÉFICIT DE p-HIDROXI-p-METIL GLUTARIL-COA LIASA.** Véase el capítulo 85.6.

## DEFECTOS EN LA UTILIZACIÓN DE CETONAS

Las cetonas P-hidroxibutirato y acetoacetato son los productos finales de la oxidación de los ácidos grasos hepáticos y son importantes como sustrato energético para el cerebro durante estados de ayuno. Dos errores en la utilización de cetonas en el cerebro y otros tejidos periféricos se presentan como episodios de coma «hipercetósico» con o sin hipoglucemia.

**DÉFICIT DE SUCCINIL-COA3-CETOÁCIDO COATRANSFERASA(SCOT).** Se han notificado varios casos de déficit SCOT. La presentación característica consiste en la aparición de episodios recurrentes de cetoacidosis grave en un lactante inducidos por el ayuno. Los niveles de acilcarnitina plasmática y las alteraciones de los ácidos orgánicos urinarios no distinguen esta enfermedad de otras causas de cetoacidosis. El **tratamiento** de los episodios requiere perfusión de glucosa y elevadas cantidades de bicarbonato hasta alcanzar la estabilidad metabólica. Todos los sujetos presentan hipercetonemia, incluso entre los episodios catabólicos. La SCOT es responsable de la activación del acetoacetato en los tejidos periféricos usando la succinil-CoA como donante para formar acetoacetyl-CoA. El déficit de actividad enzimática se puede demostrar en cerebro, músculo y fibroblastos. Se ha clonado el gen de esta enzima y se han identificado numerosas mutaciones.

**DÉFICIT DE P-CETOTIOLASA.** Véase el capítulo 85.6.

- Andresen BS, Dobrowolski SF, O'Reilly L, et al: Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD) mutations identified by MS/MS-based prospective screening of newborns differ from those observed in patients with clinical symptoms: Identification and characterization of a new, prevalent mutation that results in mild MCAD deficiency. *Am J Hum Genet* 2001;68:1408-1418.
- Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buns C, et al: Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: Biochemical, molecular and medical aspects. *Mol Aspects Med* 2004; 25:495-520.
- Clayton PT, Eaton S, Aynsley-Green A, et al: Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest* 2001;108:457-465.
- Den Boer MEJ, Dionisi-Vici C, Chakrapani A, et al: Mitochondrial trifunctional protein deficiency: A severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *J Pediatr* 2003;142:s684-s688.
- Den Boer MEJ, Wanders RJA, Morris AAM, et al: Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: Clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics* 2002;109:99-104.
- Elpeleg ON, Hammerman C, Saada A, et al: Antenatal presentation of carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Am J Med Genet* 2001;102:183-187.
- Fukao T, Mitchell GA, Song XQ, et al: Succinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase (SCOT): Cloning of the human SCOT gene, tertiary structural modeling of the human SCOT monomer, and characterization of three pathogenic mutations. *Genomics* 2000;68:144-151.
- Gregersen N, Andresen BS, Corydon MJ, et al: Mutation analysis in mitochondrial fatty acid oxidation defects: Exemplified by acyl-CoA dehydrogenase deficiencies, with special focus on genotype-phenotype relationship. *Hum Mutat* 2001;18:169-189.
- Klose DA, Kolker S, Heinrich B, et al: Incidence and short-term outcome of children with symptomatic presentation of organic acid and fatty acid oxidation disorders in Germany. *Pediatrics* 2002;110:1204-1210.
- Mathur A, Sims HF, Gopalakrishnan D, et al: Molecular heterogeneity in very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency causing pediatric cardiomyopathy and sudden death. *Circulation* 1999;99:1337-1343.
- Shekhawat PS, Matern D, Strauss AW: Fetal fatty acid oxidation disorders, their effect on maternal health and neonatal outcome: Impact of expanded newborn screening on their diagnosis and management. *Pediatr Res* 2005; 57:78R-86R.
- Stanley CA, Bennett MJ, Mayatepek E: Disorders of mitochondrial fatty acid oxidation and related metabolic pathways. In: Fernandes J, Saudubray J-M, Van den Bergh G, Walter JH (eds). *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment* 4th edition: Heidelberg: Springer-Verlag, 2006 pp.175-188.
- Wilcken B, Haas M, Joy P, et al: Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet* 2007;369:37-42.

Yang Z, Yamada J, Zhao Y, et al: Prospective screening for pediatric mitochondrial protein defects in pregnancies complicated by liver disease. *JAMA* 2002;288:2163-2166.

## 86.2 • TRASTORNOS DE LOS ÁCIDOS GRASOS

### DE CADENA MUY LARGA • Hugo W. Moser

#### TRASTORNOS PEROXISÓMICOS

Las enfermedades peroxisómicas son alteraciones genéticamente determinadas causadas por la incapacidad para formar o mantener el peroxisoma o por el déficit de la función de una enzima que normalmente se localiza en este orgánulo. Estas enfermedades causan una discapacidad grave en la infancia y se producen más a menudo y presentan un abanico de fenotipos más amplio de lo que se había reconocido en el pasado.

**ETIOLOGÍA.** Las enfermedades peroxisómicas se subdividen en dos categorías principales (tabla 86-2).

En la categoría A, **los trastornos de la biogénesis peroxisómica (TBP)**, el defecto básico radica en la incapacidad para importar una o más proteínas al interior del peroxisoma. En la categoría B, **la alteración afecta a una sola proteína peroxisómica**. El peroxisoma está presente en todas las células, excepto en los hematíes maduros, y es un orgánulo subcelular rodeado de una membrana simple, habiéndose identificado más de 50 de las enzimas presentes en él. Algunas participan en la formación y descomposición del peróxido de hidrógeno, mientras que otras están relacionadas con el metabolismo de los lípidos y los aminoácidos. La mayoría de las enzimas peroxisómicas se sintetizan primero en su forma madura en los polirribosomas libres y penetran en el citoplasma. Las proteínas que están destinadas al peroxisoma contienen unas secuencias específicas para fijarse al peroxisoma (PTS). La mayoría de las proteínas de la matriz peroxisómica contienen PTS 1, una secuencia de tres aminoácidos en el extremo carboxílico. PTS2 es la secuencia amino-terminal, que es crucial para importar las enzimas que intervienen en el metabolismo del plasmalógeno y los ácidos grasos de ca-

TABLA 86-2. Clasificación de las enfermedades peroxisómicas

|   |  |
|---|--|
| A: TRASTORNOS DEL SISTEMA DE IMPORTACIÓN PEROXISÓMICA |  |
| A1  | Síndrome de Zellweger                      |
| A2  | Adrenoleucodistrofia neonatal              |
| A3  | Enfermedad de Refsum infantil              |
| A4  | Condrodisplasia rizomélica punteada        |
| B: TRASTORNOS DE ENZIMAS PEROXISÓMICAS AISLADAS       |  |
| B1  | Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X |
| B2  | Déficit de acil-CoA oxidasa                |
| B3  | Déficit enzimático bifuncional             |
| B4  | Déficit de tiolasa peroxisómica            |
| B5  | Enfermedad de Refsum clásica               |
| B6  | Déficit de 2-metilacil-CoA racemasa        |
| B7  | Déficit de DHAP aciltransferasa            |
| B8  | Déficit de alquil-DHAP sintetasa           |
| B9  | Aciduria mevalónica                        |
| B10   | Aciduria glutárica de tipo III             |
| B11   | Hiperoxaluria de tipo I                    |
| B12   | Acatasemia                                 |

dena ramificada. La importación de proteínas conlleva una serie de complejas reacciones en las que participan al menos 23 proteínas diferentes. Estas proteínas se denominan peroxinas y se codifican por los genes *PEX*. La tabla 86-3 muestra un resumen de los genes *PEX* que son defectuosos en situaciones patológicas humanas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Excepto la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X), todas las enfermedades peroxisómicas mostradas en la tabla 86-2 son autosómicas recesivas. La ALD-X es el trastorno más frecuente, estimándose su incidencia en 1/17.000. La incidencia combinada del resto de alteraciones peroxisómicas se calcula en 1/50.000.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** La ausencia o reducción del número de peroxisomas es patognomónica de las alteraciones de la biogénesis del peroxisoma. En la mayoría de las enfermedades existen sacos membranosos que contienen proteínas integrales de la membrana peroxisómica que carecen del complemento normal de las proteínas de la matriz. Son los peroxisomas «fantasmas». Las alteraciones anatomopatológicas se observan en muchos órganos e incluyen anomalías profundas y características

TABLA 86-3. Factores de la biogénesis peroxisómica (PEX) y su alteración en los TBP humanos

| PEROXINA <sup>†</sup> | CARACTERÍSTICAS   | GRUPO DE COMPLEMENTACIÓN |       |     | N.º DE PACIENTES ESTUDIADOS EN KKI |               |           |
|-----------------------|---|--------------------------|-------|-----|------------------------------------|---------------|-----------|
|                       |   | KKI                      | JAPÓN | AMS | KKI                                | FENOTIPO      | CROMOSOMA |
| 1                     | AAA ATPasa de 143 kd  | 1                        | E     | 2   | 99                                 | ZS, NALD, IRD | 7q21-22   |
| 2                     | proteína de la membrana peroxisómica integral fijadora de C <sub>26</sub> H <sub>4</sub> , zinc de 35-52 kd | 10                       | F     | 5   | 2                                  | ZS            |           |
| 3                     | proteína de la membrana peroxisómica integral de 51-52 kd   |                          |       |     |                                    |               |           |
| 4                     | enzima de conjugación con ubiquitina asociada a los peroxisomas de 21-24 kd                                 |                          |       |     |                                    |               |           |
| 5                     | receptor PTS 1  | 2                        |       | 4   | 2                                  | ZS, NALD      | 12p13,3   |
| 6                     | AAA ATPasa de 12-127 kd   | 4                        | C     | 3   | 16                                 | ZS, NALD      | 6p21,1    |
| 7                     | receptor PTS 2  | 11                       |       | 1   | 43                                 | RCDP          | 6q22-24   |
| 8                     | proteína asociada a los peroxisomas de 71-81 kd   |                          |       |     |                                    |               |           |
| 9                     | proteína de la membrana peroxisómica Integral de 42 kd  |                          |       |     |                                    |               |           |
| 10                    | proteína de la membrana peroxisómica Integral fijadora de C <sub>26</sub> H <sub>4</sub> , zinc             | 7                        | B     |     | 5                                  | ZS, NALD      | 8q21,1    |
| 11                    | proteína de la membrana peroxisómica involucrada en la proliferación peroxisómica de 27-32 kd               |                          |       |     |                                    |               |           |
| 12                    | proteína de la membrana peroxisómica integral fijadora con C <sub>26</sub> H <sub>4</sub> , zinc de 48 kd   | 3                        |       |     | 6                                  | ZS, NALD, IRD |           |
| 13                    | proteína de la membrana peroxisómica Integral fijadora con SH-3 de 40-43 kd                                 |                          | H     |     | 2                                  | ZS, NALD      |           |
| 14                    | proteína de membrana integral de 41 kd  |                          |       |     |                                    |               |           |
| 15                    | proteína citosólica de 48 kd  |                          |       |     |                                    |               |           |
| 16                    | proteína de la membrana peroxisómica periférica de 39 kd  | 9                        | D     |     | 1                                  | ZS            |           |
| 17                    | proteína de la membrana intrínseca peroxisómica? de 27-30 kd  |                          |       |     |                                    |               |           |
| 18                    | proteína de la membrana peroxisómica con dominio de dedo de zinc de 35-39 kd                                |                          |       |     |                                    |               |           |
| 19                    | proteína de la membrana peroxisómica prenilatada  | 8                        | d     |     | 7                                  | ZS            |           |
|                       |   |                          | A     |     |                                    | ZS, NALD, IRD |           |
|                       |   |                          | G     |     |                                    | ZS            |           |
| 26                    | ? factor de unión Pex1 p y Pex6p  |                          |       |     |                                    |               |           |

Ams, Amsterdam; KKI, Kennedy Krieger Institute.

Tomada de Moser HW: Genotype-phenotype correlation in disorders of peroxisome biogenesis. *Mol Genet Metab* 1999; 68:316.

**TABLA 86-4. Datos analíticos anormales frecuentes en los trastornos de la biogénesis de los peroxisomas**

|   |
|---|
| Ausencia de peroxisomas o reducción de su número  |
| Catalasa en el citosol  |
| Déficit de síntesis y disminución de la concentración tisular de plasmalógenos                          |
| Déficit de oxidación y acumulación anormal de ácidos grasos de cadena muy larga                         |
| Déficit de oxidación y acumulación dependiente de la edad de ácido titánico                             |
| Defectos en algunos pasos de la formación de ácidos biliares y acumulación de los productos intermedios |
| Defectos en la oxidación y acumulación del ácido L-pipecólico   |
| Aumento de la excreción urinaria de ácidos dicarboxílicos   |

de la migración neuronal, cirrosis micronodular del hígado, quistes renales, condrodisplasia punteada, cataratas congénitas, glaucoma, retinopatía, cardiopatías congénitas y rasgos dismórficos.

**PATOGENIA.** Es probable que todos los cambios patológicos sean secundarios a las alteraciones del peroxisoma. Muchas enzimas peroxisómicas no cumplen su función en los TBP (tabla 86-4). Las enzimas que están disminuidas o ausentes se sintetizan pero se degradan de forma anormalmente rápida, ya que están desprotegidas fuera del peroxisoma. Todavía no se conoce con exactitud cómo las funciones defectuosas del peroxisoma conducen a las manifestaciones anatomopatológicas generalizadas.

Los TBP se asocian a alteraciones de la importación determinadas genéticamente. Se han subdividido en 12 grupos de complementación. En diez de estos grupos, se han definido los defectos moleculares (v. tabla 86-3). El patrón y la gravedad de los rasgos anatomopatológicos varían con la naturaleza de las alteraciones de la importación y el grado en que está afectada la importación. Estos defectos génicos provocan enfermedades que fueron denominadas antes de que se conociera su relación con el peroxisoma, a saber, síndrome de Zellweger (SZ), adrenoleucodistrofia neonatal (ALDN), enfermedad de Refsum infantil (ERI) y condrodisplasia rizomiélica punteada (CDRP). Actualmente se considera que las tres primeras forman un espectro clínico continuo, siendo el SZ la más grave y la ERI la menos grave. Pueden estar causadas por 11 defectos génicos diferentes, que implican principalmente a la importación de las proteínas que contienen la señal diana PTS1, sin que se puedan diferenciar a partir de las características clínicas. La gravedad clínica varía con el grado de afectación de la importación de la proteína. Las mutaciones que eliminan por completo la importación de proteínas se asocian a menudo al fenotipo SZ, mientras que la mutación antisentido, en la que se conserva cierto grado de importación, origina alguno de los fenotipos más leves. La alteración de *PEX7*, que afecta a la importación de las proteínas que utiliza PTS2, se asocia a CDRP. Los defectos de *PEX7* que afectan parcialmente a la importación se asocian a fenotipos más leves, algunos de los cuales se parecen a la enfermedad de Refsum clásica.

Las enfermedades genéticas en que se afectan enzimas peroxisómicas aisladas suelen tener manifestaciones clínicas más restringidas y se presentan después del período neonatal y con cierta frecuencia en la adolescencia o la edad adulta. Las manifestaciones clínicas pueden estar relacionadas con la alteración bioquímica. La insuficiencia suprarrenal primaria de la ALD-X está causada por una acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA) en la corteza suprarrenal y la neuropatía periférica de la enfermedad de Refsum se debe a la acumulación de ácido fitánico en las células de Schwann y la mielina.

**TBP con fenotipos leves o atípicos.** Los recién nacidos con el síndrome de Zellweger muestran alteraciones llamativas y constantes que son fácilmente reconocibles. El aspecto facial típico (frente elevada, ausencia de inclinación de las hendiduras palpebrales, arcos supraorbitarios hipoplásicos y pliegues epicánticos; fig. 86-3), la debilidad e hipotonía graves, las crisis convulsivas neonatales y las alteraciones oculares (cataratas, glaucoma, opacificación corneal, manchas de Brushfield, retinopatía pigmentaria y displasia del nervio óptico) son manifestaciones clínicas de capital importancia para el diagnóstico. Debido a la hipotonía y al aspecto «mongoloide» se puede sospechar la presencia de un síndrome de Down. Los lactantes con síndrome de Zellweger no suelen vivir más que unos pocos meses. Más del 90% presenta retraso del crecimiento posnatal. En la tabla 86-5 se muestra una lista de las principales anomalías.

Los pacientes con ALD neonatal muestran muy pocos rasgos dismórficos y en ocasiones ninguno. Las crisis convulsivas neonatales son frecuentes. También está presente un cierto grado de desarrollo psicomotriz, aunque está gravemente afectado y puede regresar después de los 3-5 años, probablemente debido a una leucodistrofia progresiva. Actualmente, algunos pacientes están en una situación estable en la tercera o cuarta década de su vida, aunque discapacitados. La hepatomegalia y la alteración de la función hepática, la degeneración pigmentaria de la retina y la afectación grave de la audición siempre están presentes. La función corticosuprarrenal suele estar deteriorada, pero no suele haber un cuadro claro de enfermedad de Addison. No existe condrodisplasia punteada ni quistes renales.

Los pacientes con enfermedad de Refsum infantil sobreviven hasta la segunda década de vida o más. Son capaces de caminar, aunque la marcha puede ser atáxica y de base amplia. La función cognoscitiva está gravemente afectada. Todos los pacientes tienen hipoacusia neurosensorial y degeneración pigmentaria de la retina. También presentan rasgos dismórficos moderados, tales como pliegues epicánticos, puente de la nariz plano y pabellones auriculares bajos. La hipotonía precoz y la hepatomegalia con alteración de la función hepática son frecuentes. Las concentraciones plasmáticas de colesterol y de lipoproteínas de alta y baja densidad suelen estar moderadamente reducidas. La condrodisplasia punteada y los quistes corticales renales no están presentes. La autopsia revela la presencia de cirrosis micronodular y unas glándulas suprarrenales hipoplásicas pequeñas. En el cerebro se observa una hipoplasia grave de la capa granular cerebelosa y la localización ectópica de células de Purkinje en la capa molecular. Se transmite con carácter autosómico recesivo.



Figura 86-3. Cuatro pacientes con síndrome cerebroheparorrenal de Zellweger. Hay que destacar la frente elevada, los pliegues epicánticos y la hipoplasia supra-orbitaria y de la región media de la cara. (Cortesía del Dr. Hans Zellweger)

**TABLA 86-5. Principales anomalías clínicas en el síndrome de Zellweger**

| ANOMALÍA                                  | CASOS CON INFORMACIÓN SOBRE LA CARACTERÍSTICA |    | CASOS EN QUE EXISTÍA LA CARACTERÍSTICA |     |
|---|---|----|--|-----|
|   | N.º   | %  | N.º                                    | %   |
| Frente elevada                            | 60  | 53 | 58                                     | 97  |
| Occipucio plano                           | 16  | 14 | 13                                     | 81  |
| Fontanelas anchas, suturas amplias        | 57  | 50 | 55                                     | 96  |
| Reborde orbitario superficial             | 33  | 29 | 33                                     | 100 |
| Puente nasal bajo/ancha                   | 23  | 20 | 23                                     | 100 |
| Epicanto                                  | 36  | 32 | 33                                     | 92  |
| Arco palatino elevado                     | 37  | 32 | 35                                     | 95  |
| Deformidad del oído externo               | 40  | 35 | 39                                     | 97  |
| Micrognatia                               | 18  | 16 | 18                                     | 100 |
| Piegues cutáneos redundantes en el cuello | 13  | 11 | 13                                     | 100 |
| Manchas de Brushfield                     | 6   | 5  | 5                                      | 83  |
| Catarata/opacificación corneal            | 35  | 31 | 30                                     | 86  |
| Glaucoma                                  | 12  | 11 | 7                                      | 58  |
| Pigmentación anómala de la retina         | 15  | 13 | 6                                      | 40  |
| Palidez de la papila óptica               | 23  | 20 | 17                                     | 74  |
| Hipotonía grave                           | 95  | 83 | 94                                     | 99  |
| Respuesta de Moro anómala                 | 26  | 23 | 26                                     | 100 |
| Hiporreflexia o areflexia                 | 57  | 50 | 56                                     | 98  |
| Dificultad para succionar                 | 77  | 68 | 74                                     | 96  |
| Alimentación por sonda                    | 26  | 23 | 26                                     | 100 |
| Crisis convulsivas                        | 61  | 54 | 56                                     | 92  |
| Retraso psicomotriz                       | 45  | 39 | 45                                     | 100 |
| Deterioro de la audición                  | 21  | 18 | 9                                      | 40  |
| Nistagmo                                  | 37  | 32 | 30                                     | 81  |

De Heymans HAS: Cerebro-hepato-renal (Zellweger) syndrome: Clinical and biochemical consequences of peroxisomal dysfunctions. Thesis, University of Amsterdam, 1984.

Algunos pacientes con TBP tienen fenotipos más leves y atípicos. En estos casos, la enfermedad se manifiesta con neuropatía periférica o retinopatía, alteración de la visión y cataratas en la infancia, adolescencia o edad adulta y, pueden haber sido diagnosticados de una enfermedad de Charcot-Marie Tooth o el síndrome de Usher. Algunos pacientes han sobrevivido hasta la 5.ª década de la vida. Los defectos en *PEX7*, que con mayor frecuencia producen el fenotipo CDRP, también pueden causar

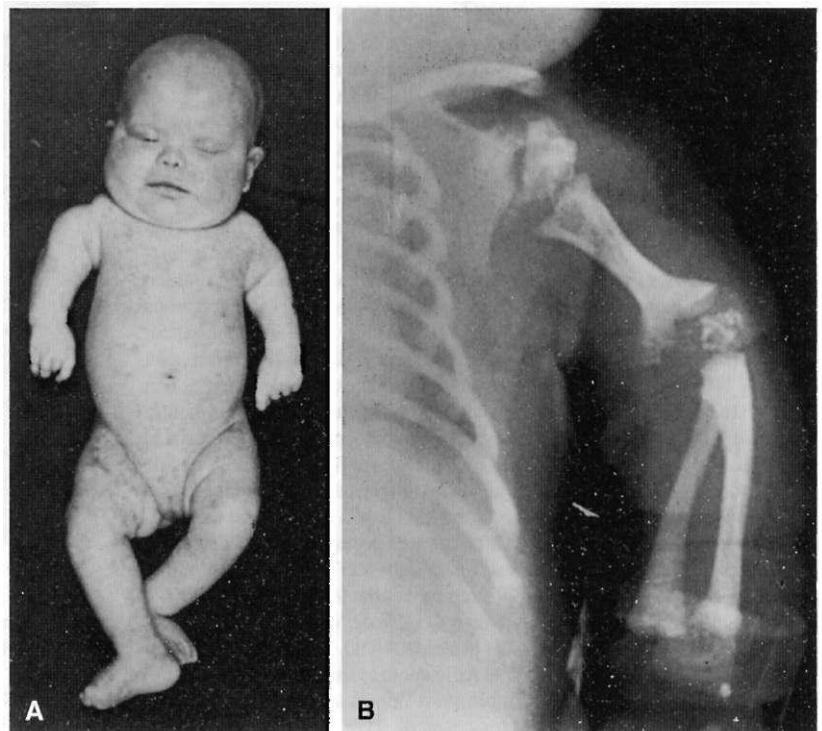
un fenotipo más leve con manifestaciones clínicas similares a las de la enfermedad de Refsum clásica (déficit de fitanol CoA hidroxilasa).

Condrodisplasia rizomiélica punteada (CDRP). Esta enfermedad se caracteriza por focos dispersos de calcificación en el interior del cartílago hialino y se asocia a sordera, cataratas (72%) y malformaciones múltiples debidas a las contracturas. Los cuerpos vertebrales tienen una hendidura coronal rellena de cartílago como consecuencia de una detención embrionaria. La desproporcionadamente corta estatura afecta a las regiones proximales de las extremidades (fig. 86-4A). Las alteraciones radiológicas consisten en acortamiento de los huesos proximales de las extremidades, metáfisis en forma de copa y trastornos de la osificación (fig. 86-4B). Los valores de longitud, peso y perímetro cefálicos están por debajo del percentil 3 y estos niños son retrasados mentales profundos. En el 25% de los casos también se observan alteraciones cutáneas como las que aparecen en la eritrodermia ictiosiforme.

Defectos aislados de la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos. Las enfermedades denominadas de B1 a B3 (v. tabla 86-2) se relacionan con una de las tres enzimas involucradas en la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos. Sus manifestaciones clínicas son semejantes a las del espectro constituido por síndrome de Zellweger/ALD neonatal/enfermedad de Refsum infantil y se diferencian de los TBP mediante pruebas analíticas. Los defectos de una enzima bifuncional son frecuentes y se encuentran en el 15% de los pacientes con el fenotipo de síndrome de Zellweger/ALD neonatal/enfermedad de Refsum infantil. Los pacientes con déficit aislado de acil-CoA oxidasa presentan un fenotipo más leve parecido al de la ALD neonatal.

Defectos aislados de la síntesis de plasmalógeno. Los plasmalógenos son lípidos en los que el 1 carbono del glicerol está unido a un alcohol en lugar de a un ácido graso. Se sintetizan a través de una compleja serie de reacciones, cuyos dos primeros pasos están catalizados por las enzimas peroxisómicas dihidroxiacetona fosfato alquil transferasa y sintetasa. El déficit de cualquiera de estas dos enzimas (B4 y B5 en la tabla 86-2) conduce a un fenotipo que clínicamente no se puede diferenciar del trastorno de la importación peroxisómica de proteínas denominado CDRP. Esta última alteración está causada por un defecto de *PEX7*, el receptor de los peroxisomas para la secuencia 2. Esta enfermedad comparte con los trastornos B4 y B5 el déficit de plasmalógenos, pero además presenta una alteración de la oxidación titánica. El hecho de que las enfermedades B4 y B5 se asocian al fenotipo completo de CDRP indica que el déficit de plasmalógenos es suficiente para provocarlo.

Figura 86-4. A, Recién nacido con condrodisplasia rizomiélica punteada (CDRP). Obsérvense el notable acortamiento de las extremidades proximales, la depresión del puente de la nariz, el hipertelorismo y las extensas lesiones cutáneas descamativas. B, Obsérvense el llamativo acortamiento del húmero y el punteado epifisario en las articulaciones del hombro y el codo. (Cortesía de! Dr. John R Dorst)





**Enfermedad de Refsum clásica.** La enzima defectuosa (fitanoil CoA oxidasa) se localiza en el peroxisoma. Las manifestaciones de la enfermedad de Refsum clásica comprenden alteraciones de la visión por retinitis pigmentaria, ictiosis, neuropatía periférica, ataxia y, en ocasiones, arritmias cardíacas. A diferencia de la enfermedad de Refsum infantil, la función cognoscitiva es normal y no existen malformaciones congénitas. La enfermedad de Refsum clásica no se suele manifestar hasta los primeros años de la edad adulta, aunque las anomalías visuales tales como ceguera nocturna, ictiosis y neuropatía periférica pueden aparecer en la infancia y adolescencia. Es importante realizar el diagnóstico precozmente, ya que la instauración de una dieta con bajo contenido en ácido fitánico puede corregir la neuropatía periférica y prevenir la progresión de las manifestaciones visuales y del sistema nervioso central. El fenotipo de la enfermedad de Refsum clásica también puede deberse a defectos en *PEX7*.

**Déficit de 2-metilacil-CoA racemasa.** Esta alteración está causada por el déficit de una enzima que origina una acumulación de ácidos grasos de cadena ramificada (ácidos titánico y pristánico) y ácidos biliares. Los pacientes presentan una neuropatía periférica del adulto y también, en ocasiones, una degeneración pigmentaria de la retina.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Se pueden observar tres grados de complejidad en las pruebas analíticas de las enfermedades peroxisómicas.

**Grado 1: ¿Tiene el paciente un trastorno peroxisómico?** Esta pregunta se puede resolver mediante pruebas no invasivas que suelen estar disponibles (tabla 86-6). La determinación de las concentraciones plasmáticas de VLCFA es la prueba más utilizada. Aunque tales cifras suele estar elevadas en muchos pacientes con alteraciones peroxisómicas, no siempre es así. La excepción más importante es la CDRP, en la cual las concentraciones de VLCFA son normales, mientras que el valor plasmático de ácido titánico está aumentado y la concentración eritrocitaria de plasmalógeno está disminuida. En algunas otras enfermedades peroxisómicas, las alteraciones bioquímicas son todavía más restringidas. Por tanto, se recomienda realizar una serie de pruebas que incluyan las concentraciones plasmáticas de ácidos fitánico y pristánico y eritrocitarias de plasmalógenos. Las técnicas de espectrometría de masas en tándem también permiten realizar una determinación cuantitativa adecuada de los ácidos biliares en plasma y orina. Esta serie de pruebas se puede efectuar con muestras de 2 ml de sangre venosa y permite detectar la mayoría de los defectos peroxisómicos. Cuando los resultados de estas pruebas son normales es muy poco probable que exista una alteración peroxisómica.

**Grado 2: ¿Cuál es la naturaleza precisa de la enfermedad peroxisómica?** En la tabla 86-6 se muestra un listado de las principales anomalías bioquímicas en los diferentes trastornos peroxisómicos. Cuando las pruebas antes mencionadas se combinan junto con el cuadro clínico, suele ser suficiente para identificar la naturaleza precisa de la alteración. Las concentraciones plasmáticas elevadas de VLCFA permiten establecer el diagnóstico preciso de ALD-X en los varones. La reducción notable de la concentración eritrocitaria de plasmalógenos, junto con el aumento de la cifra plasmática de ácido fitánico, confirma el diagnóstico preciso en los pacientes que presentan las características clínicas de CDRP. La enfermedad de Refsum clásica se puede diagnosticar al demostrar un aumento de la concentración de ácido titánico junto con un valor normal o reducido de ácido pristánico, mientras que en el déficit de la enzima D-bifuncional y de la 2-metilacil CoA racemasa las concentraciones de ácido pristánico y titánico se encuentran elevadas. La identificación precisa de algunas alteraciones peroxisómicas requiere estudios más amplios en cultivos de fibroblastos cutáneos. Esto puede ser necesario para establecer el diagnóstico diferencial entre los TBP y los defectos de enzimas bifuncionales. En los pacientes con TBP, no existen peroxisomas y la catalasa se halla en la fracción particulada. Los estudios en fibroblastos también son necesarios para identificar la naturaleza de la anomalía molecular en los TBP. La justificación clínica de estos estudios especializados depende de las circunstancias individuales. La definición exacta del defecto en un probando mejora la precisión del diagnóstico prenatal en los embarazos de riesgo y es necesaria para la detección de los portadores. También tiene valor para definir el pronóstico. La caracterización precisa tiene valor pronóstico en los pacientes con defectos de *PEX1*. Esta alteración está presente en el 60% de los pacientes con TBP y el 50% con defectos de *PEX1* tiene el alelo G843D, que se asocia a un fenotipo mucho más leve que el que se halla en otras mutaciones.

**Grado 3: ¿Cuál es el defecto molecular?** En la tabla 86-3 se pone de manifiesto que en la mayoría de los casos de TBP se ha determinado la

**TABLA 86-6. Trastornos peroxisómicos que afectan a la oxidación de los ácidos grasos: pruebas diagnósticas**

| ENFERMEDAD                             | PRUEBA       | HALLAZGO                        |
|--|--------------|---------------------------------|
| Síndrome de Zellweger                  | Plasma       | VLCFA                           |
| Adrenoleucodistrofia neonatal          |              | Ácido titánico                  |
| Enfermedad de Refsum infantil          |              | Ácido pristánico                |
|  |              | Ácido plasmalógeno              |
|  |              | Ácido biliar                    |
|  | Hematíes     | Concentraciones de plasmalógeno |
|  | Fibroblastos | Concentraciones de VLCFA        |
|  |              | Oxidación de VLCFA              |
|  |              | Síntesis de plasmalógeno        |
|  |              | Oxidación titánica y pristánica |
|  |              | Localización de la catalasa     |
|  |              | Inmunocitoquímica               |
|  |              | Complementación ADN             |
| Condrodisplasia rizomielica punteada   | Plasma       | Ácido titánico                  |
|  | Hematíes     | Concentraciones de plasmalógeno |
|  | Fibroblastos | Síntesis de plasmalógeno        |
|  |              | Oxidación de ácido titánico     |
|  |              | ADN                             |
| ALD ligada al cromosoma X homocigota   | Plasma       | VLCFA                           |
|  | Fibroblastos | Concentraciones de VLCFA        |
|  |              | Oxidación de VLCFA              |
|  |              | Immunorreactividad de ALDP      |
| ALD ligada al cromosoma X heterocigota | Plasma       | ADN                             |
|  |              | VLCFA                           |
|  | Fibroblastos | Concentraciones de VLCFA        |
|  |              | Immunorreactividad de ALDP      |
|  |              | ADN                             |
| Déficit de enzima bifuncional          | Plasma       | VLCFA                           |
|  |              | Ácido titánico                  |
|  |              | Ácido pristánico                |
|  |              | Ácidos biliares                 |
|  | Fibroblastos | Concentraciones de VLCFA        |
|  |              | Oxidación de ácido pristánico   |
|  |              | Localización de la catalasa     |
|  |              | Enzima                          |
| Déficit de acil-CoA oxidasa            | Plasma       | VLCFA                           |
|  | Fibroblastos | Concentraciones de VLCFA        |
|  |              | Oxidación de VLCFA              |
|  |              | Enzima                          |
| Déficit de 2-metil acil-CoA racemasa   | Plasma       | Ácido pristánico                |
|  |              | Ácidos biliares                 |
|  | Fibroblastos | Oxidación del ácido pristánico  |
|  |              | Enzima                          |
| Enfermedad de Refsum clásica           | Plasma       | Ácido fitánico                  |
|  | Fibroblastos | Ácido pristánico                |
|  |              | Enzima                          |

ALD, Adrenoleucodistrofia; VLCFA, ácidos grasos de cadena muy larga

anomalía molecular. Su definición en un probando, disponible en la actualidad en algunos laboratorios, es esencial para detectar a los portadores y acelera el diagnóstico prenatal.

**DIAGNOSTICO.** Existen varias pruebas analíticas no invasivas que permiten el diagnóstico preciso y precoz de las enfermedades peroxisómicas.

cas (v. tabla 86-6). El desafío en los TBP radica en establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que pueden causar hipotonía, crisis convulsivas, retraso del crecimiento o rasgos dismórficos. Los médicos con experiencia reconocen fácilmente el síndrome de Zellweger clásico por sus manifestaciones clínicas. Los pacientes con TBP no suelen mostrar el espectro clínico completo de la enfermedad y quizá sólo se identifiquen por las pruebas analíticas. Las características clínicas que sirven como indicación para la realización de estas pruebas diagnósticas incluyen retraso psicomotriz intenso, debilidad muscular e hipotonía, rasgos dismórficos, crisis convulsivas neonatales, retinopatía, glaucoma y cataratas, déficit auditivo, hepatomegalia y alteración de la función hepática y condrodisplasia punteada. La presencia de una o más de estas alteraciones aumenta la posibilidad de padecer esta enfermedad. También se han descrito formas atípicas más leves que cursan con neuropatía periférica.

Algunos pacientes con defectos aislados de la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos (grupo B) se asemejan a los del grupo A y se pueden detectar mediante la determinación de unas concentraciones elevadas de VLCFA.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial entre los pacientes con CDRP y otras enfermedades que también causan condrodisplasia punteada. Además de la embriopatía warfarínica y el síndrome de Zellweger, estos trastornos incluyen la forma autosómica dominante leve de condrodisplasia punteada (síndrome de Conradi-Hunermann), que se caracteriza por una mayor supervivencia, ausencia de acortamiento grave de las extremidades e intelecto generalmente normal, una forma dominante ligada al cromosoma X y una forma recesiva ligada al cromosoma X asociada a la delección de la porción terminal del brazo corto del cromosoma X. La sospecha clínica de CDRP se basa en la presencia de acortamiento de las extremidades, retraso psicomotriz e ictiosis. Las concentraciones de plasmalógenos anormalmente bajas en los hematíes y la alteración de la capacidad de síntesis de plasmalógenos en los cultivos de fibroblastos cutáneos constituyen las pruebas analíticas más decisivas. Estas anomalías bioquímicas no están presentes en otros tipos de condrodisplasia punteada. La condrodisplasia punteada puede asociarse también a un déficit de 3 $\beta$ -hidroxi-esteroide-A', A'-isomerasa, una enzima implicada en la biosíntesis de colesterol.

**COMPLICACIONES.** Los pacientes con síndrome cerebrohepatorrenal de Zellweger tienen múltiples discapacidades que afectan al tono muscular y la deglución, anomalías cardíacas, hepatopatía y crisis convulsivas. Estas alteraciones se tratan sintomáticamente, pero el pronóstico es malo y la mayoría muere en los primeros meses de vida. Los pacientes con CDRP pueden presentar una paraparesia debido a la compresión de la base del cerebro.

**PREVENCIÓN.** Véanse los capítulos 83 y 84.

**TRATAMIENTO.** La dieta con bajo contenido en ácido titánico constituye el tratamiento más eficaz, de la enfermedad de Refsum clásica.

La intervención multidisciplinar y precoz, incluidas terapia ocupacional y fisioterapia, prótesis auditivas, comunicación alternativa, nutrición y apoyo para los padres, ha mostrado tener éxito en los casos con formas más leves de trastornos de la importación peroxisómica. Aunque la mayoría de los pacientes continúa en un estado de retraso profundo o grave, algunos mejoran notablemente en sus capacidades de autoayuda y otros permanecen en una situación estable en la adolescencia o incluso al comienzo de la tercera década de vida.

Para mitigar algunas de las anomalías bioquímicas secundarias se pueden administrar, por vía oral, 50-100 mg/24 horas de ácido docosahexanoico, tanto en la forma de etil éster como en la de triglicérido en que uno de los ácidos grasos se ha sustituido por ácido docosahexanoico. Este tratamiento normaliza las concentraciones plasmáticas y eritrocitarias de esta sustancia con importantes funciones fisiológicas en la retina y el cerebro, pero cuya concentración está muy reducida en los pacientes con TBP, ya que el último paso de su síntesis tiene lugar en el peroxisoma. Se han notificado casos aislados con mejoría clínica. La administración oral de ácido cólico y ácido quenodesoxicólico, a dosis de 100-250 mg/24 horas, resulta eficaz para reducir las concentraciones probablemente tóxicas de los ácidos biliares.

**CONSEJO GENÉTICO.** Todas las enfermedades peroxisómicas, excepto la hiperoxaluria tipo 1, se pueden diagnosticar prenatalmente en el primer o segundo trimestre de embarazo. Las pruebas son similares a las descritas para el diagnóstico posnatal (v. tabla 86-6) y usan muestras de vellosidades coriónicas y amniocitos. Se han controlado más de 300 embarazos y se han identificado más de 60 fetos afectados sin posibilidad de error. Ya que el riesgo de recurrencia es del 25%, se debe asesorar a las parejas con un niño afectado sobre la posibilidad del diagnóstico prenatal. En la ALD ligada al cromosoma X y en las enfermedades en que se ha identificado la anomalía molecular, es posible detectar a los sujetos heterocigotos (v. tabla 86-3).

## ADRENOLEUCODISTROFIA (LIGADA AL CROMOSOMA X)

La ALD ligada al cromosoma X es una enfermedad determinada genéticamente y asociada a la acumulación de VLCFA saturados y una disfunción progresiva de la corteza suprarrenal y la sustancia blanca del sistema nervioso central y periférico.

**ETIOLOGÍA.** La alteración bioquímica clave es la acumulación en los tejidos de VLCFA saturados de cadena ramificada, con una longitud de 24 carbonos o más. El exceso de ácido hexacosanoico (C26:0) es la manifestación más notable y característica. Esta acumulación de ácidos grasos está causada por el déficit congénito de la degradación peroxisómica de los ácidos grasos. La anomalía bioquímica clave radica en una disfunción de la lignoceroil-CoA ligasa peroxisómica, la enzima que cataliza la formación de CoA derivada de los VLCFA. El gen alterado (*ABCD1*) codifica una membrana peroxisómica (ALDP). Se han identificado más de 400 mutaciones diferentes y la mayoría de las familias tiene una mutación que es «privativa» (exclusiva de su descendencia). Las mutaciones pueden encontrarse actualizadas en la página web <http://www.x-ald.nl>. El gen se ha localizado en el cromosoma Xq28. Se desconoce el mecanismo por el que la ALDP origina la acumulación de VLCFA y la anatomía patológica de la ALD-X.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La mínima incidencia de ALD-X en varones es de 1:21.000 y se ha estimado que la incidencia combinada de ALD-X en varones y mujeres heterocigotas es de 1:17.000. Todas las razas están afectadas. A menudo, en los miembros de una misma familia hay diferentes fenotipos.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** Mediante microscopía electrónica se pone de manifiesto la presencia de las características inclusiones citoplásmicas laminares en las células corticosuprarrenales, las células de Leydig de los testículos y los macrófagos del sistema nervioso. Estas inclusiones probablemente consisten en colesterol esterificado con VLCFA. Son más numerosas en las células de la zona fasciculada de la corteza suprarrenal, que al principio está distendida por la presencia de lípidos y más tarde se atrofia.

El sistema nervioso muestra dos tipos de lesiones. En la forma cerebral infantil grave y la forma adulta rápidamente progresiva, la desmielinización se asocia a una respuesta inflamatoria, que se expresa por la acumulación de linfocitos perivasculares y es más intensa en la región parietooccipital. En la forma adulta de progresión lenta, la adrenomielo-neuropatía (AMN), la axonopatía distal que afecta a las vías largas de la médula espinal, constituye el principal hallazgo. La respuesta inflamatoria es leve o está ausente.

**PATOGENIA.** La disfunción suprarrenal es posiblemente una consecuencia directa de la acumulación de VLCFA. Las células de la zona fasciculada están distendidas con lípidos anormales. El colesterol esterificado con VLCFA es relativamente resistente a las éster hidrolasas del colesterol estimuladas por la corticotropina (ACTH) y esto limita la capacidad para convertir el colesterol en esféroides activos. Además, el exceso de C26:0 aumenta la viscosidad de la membrana citoplásmica, lo que interfiere en los receptores y otras funciones celulares.

No existe correlación entre el fenotipo neurológico y la naturaleza de la mutación o la gravedad de la anomalía bioquímica determinada por las concentraciones plasmáticas de VLCFA, ni tampoco entre el grado de afectación suprarrenal y del sistema nervioso. La gravedad de la en-

fermedad y la velocidad de progresión están relacionadas con la intensidad de la respuesta inflamatoria. Esta puede estar mediada por citocinas y puede suponer una respuesta autoinmunitaria desencadenada de forma desconocida por el exceso de VLCFA. Se ha implicado la participación de un antígeno CD 1 lipídico. El daño mitocondrial y el estrés oxidativo también pueden tener un papel patogénico. Aproximadamente la mitad de los pacientes no presenta respuesta inflamatoria. Se postula la existencia de un gen modificador que establece el «termostato» para la respuesta inflamatoria.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Existen cinco fenotipos relativamente distintos, tres de los cuales aparecen en la infancia con síntomas y signos. En todos ellos, el desarrollo suele ser normal durante los tres o cuatro primeros años.

En la **forma cerebral infantil** de ALD, los síntomas surgen más a menudo entre los 4 y 8 años (21 meses en el caso más precoz publicado). Las manifestaciones más frecuentes son hiperactividad, que se suele confundir con un trastorno por déficit de atención, y empeoramiento del rendimiento escolar en un niño que hasta ese momento había sido buen estudiante. La **discriminación auditiva** suele estar afectada, aunque la percepción de tonos está conservada. Esto se pone de manifiesto mediante la dificultad para utilizar el teléfono y el mal resultado en las pruebas de inteligencia en que los datos se presentan verbalmente. La orientación espacial suele estar alterada. Otros síntomas iniciales consisten en alteraciones de la visión, ataxia, dificultad para escribir, crisis convulsivas y estrabismo. A menudo, las anomalías visuales están causadas por una afectación de la corteza cerebral que determina una capacidad visual variable y aparentemente inconstante. Las **crisis convulsivas** se producen en casi todos los pacientes y pueden ser la 1.<sup>a</sup> manifestación de la enfermedad. En algunos casos debuta con hipertensión intracraneal o con masas unilaterales. En el 85% de los pacientes, la respuesta del cortisol al estímulo de ACTH está alterada y se observa hiperpigmentación. Sin embargo, en la mayoría de los casos con este fenotipo la disfunción suprarrenal sólo se reconoce después de que la enfermedad se ha diagnosticado por los síntomas cerebrales. La ALD cerebral infantil tiende a progresar rápidamente, con aumento de la espasticidad y parálisis y pérdida de la visión y la audición, así como de la capacidad para hablar y deglutir. El intervalo medio que transcurre entre el 1.<sup>o</sup> síntoma neurológico y el estado vegetativo es de 1,9 años. Los pacientes pueden continuar en este estado vegetativo durante 10 años o más.

Con el término de **ALD del adolescente** se designa a pacientes que presentan síntomas neurológicos entre los 10 y 21 años. Las manifesta-

ciones recuerdan a las de la ALD cerebral infantil, excepto en que la progresión es más lenta.

En aproximadamente el 10% de los pacientes, la enfermedad debuta de forma aguda con estado epiléptico, crisis suprarrenales, encefalopatía aguda o coma.

La **adrenomieloneuropatía** se manifiesta al final de la adolescencia o la edad adulta en forma de paraparesia progresiva causada por la degeneración de las vías largas de la medula espinal. Aproximadamente la mitad de los casos presenta afectación de la sustancia blanca cerebral.

El fenotipo de «**sólo Addison**» es una enfermedad importante e infra-diagnosticada. El 25% de todos los varones con enfermedad de Addison presenta el defecto bioquímico de ALD. Muchos de estos pacientes tienen el sistema neurológico intacto, mientras que otros manifiestan signos neurológicos sutiles. Muchos adquieren la adrenomieloneuropatía en la edad adulta.

El término «ALD asintomática» se aplica a personas con el defecto bioquímico de ALD pero sin trastornos neurológicos o endocrinos. Casi todos los afectados por esta alteración genética terminan presentando síntomas neurológicos y sólo unos pocos se mantienen asintomáticos incluso en la sexta y séptima década de la vida.

Aproximadamente el 50% de las mujeres heterocigotas presenta un síndrome semejante a la adrenomieloneuropatía, pero es más leve y de inicio más tardío. La insuficiencia suprarrenal es poco frecuente.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y RADIOGRÁFICAS.** El hallazgo analítico más específico e importante es la presencia de unas concentraciones elevadas de VLCFA en plasma, hematíes y cultivos de fibroblastos cutáneos. La prueba se debe realizar en un laboratorio con experiencia en este procedimiento. En todos los varones con ALD ligada al cromosoma X y = en el 85% de las mujeres portadoras se obtiene un resultado positivo. El análisis de la mutación es el método más fiable para la identificación de las personas portadoras.

**TC y RM.** Los pacientes con ALD cerebral infantil y ALD del adolescente muestran lesiones en la sustancia blanca cerebral que son características con respecto a la localización y los patrones de atenuación en la RM. En el 80% de los casos, las lesiones son asimétricas y afectan a la sustancia blanca periventricular en los lóbulos parietal posterior y occipital. Aproximadamente el 50% muestra una guirnalda de material de contraste acumulado en situación adyacente y anterior con respecto a las lesiones hipodensas posteriores (fig. 86-5A). Esta zona corresponde a las áreas de intensa infiltración linfocítica perivascular en que la barrera hematoencefálica se rompe. En el 12% de los pacientes, las lesiones iniciales son frontales. También pueden existir lesiones unilaterales con

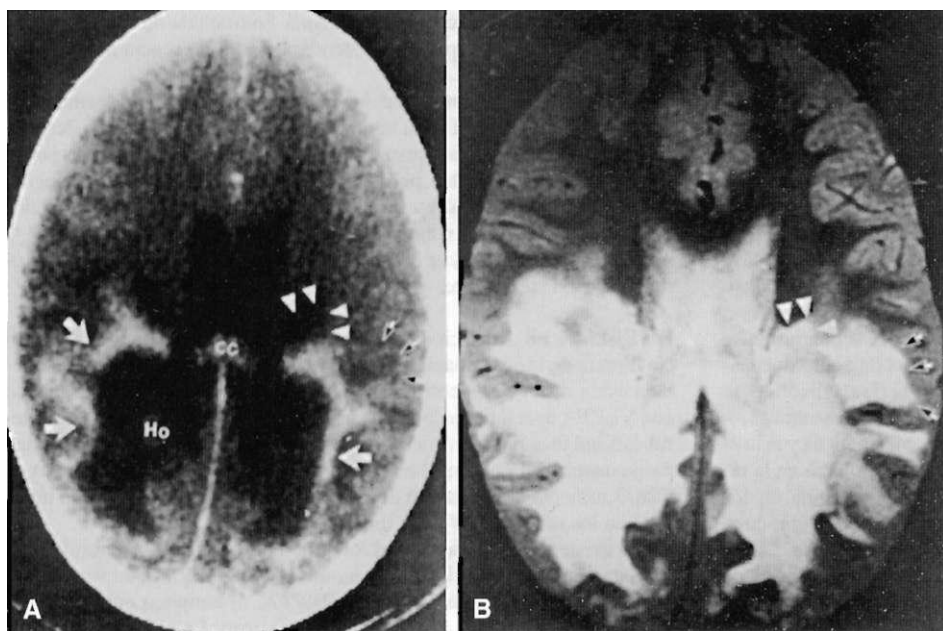


Figura 86-5. A, Anomalías en la TC con contraste en una adrenoleucodistrofia (ALD) con típica localización parietooccipital, que muestran zonas inactivas hipodensas bilaterales simétricas (HO). La zona periférica de hipodensidad con aumento de actividad está señalada con flechas. Compárese la zona de hipodensidad anteriormente comentada (puntas de flecha) con la que se observa en la RM en B. CC, cuerpo calloso. B, RM del mismo paciente y la misma zona que se muestra en la TC. La RM ponderada en T2 muestra una señal de intensidad elevada de la sustancia blanca parietooccipital anormalmente brillante. La afectación subcortical se observa mejor en la RM. La separación de las zonas activas se aprecia mejor en la TC, ya que tanto las zonas inactivas como las activas se ven en áreas de señal alta. Sin embargo, se supone que estas distinciones importantes que proporciona la TC también se podrán demostrar cuando se cuente con contraste i.v. (contraste paramagnético). Obsérvese la afectación hipodensa de la TC (puntas de flecha y flechas en A) en comparación con las lesiones con buena resolución de la RM en B. [De Kumar AJ, Rosenbaum WE, Naidu S, y cols.: Adrenoleukodystrophy: Correlating MR imaging with CT. *Radiology* 1987; 165:497-504.]

efecto de masa que indican la presencia de tumor cerebral. La RM proporciona una delimitación más clara entre la sustancia blanca normal y anormal que la que ofrece la TC y revela anomalías que no se detectan con la TC (fig. 86-5/J).

**Deterioro de la función suprarrenal.** Más del 85% de los pacientes con la forma de ALD cerebral infantil tiene concentraciones plasmáticas elevadas de ACTH y un aumento por debajo de lo normal de la cortisolemia tras la inyección intravenosa de 250 µg de ACTH.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Las manifestaciones más tempranas de la ALD cerebral infantil son difíciles de diferenciar de los trastornos de la atención y las alteraciones del aprendizaje más frecuentes. La progresión rápida, los signos de demencia y la dificultad en la discriminación auditiva indican una ALD. Incluso en los estadios precoces, la TC y la RM muestran cambios anormales muy llamativos. Otras leucodistrofias (v. caps. 599 y 612.10) y la esclerosis múltiple (v. cap. 600.1) presentan hallazgos radiográficos similares. El diagnóstico definitivo depende de la demostración del exceso de VLCFA que se observa en la ALD ligada al cromosoma X y en las otras alteraciones peroxisómicas. Estos últimos se pueden diferenciar de la ALD ligada al cromosoma X por su presentación clínica durante el período neonatal.

Las formas cerebrales de ALD se manifiestan con hipertensión intracraneal y lesiones unilaterales con efecto de masa. Se han diagnosticado erróneamente como gliomas, incluso después de la biopsia cerebral, y algunos pacientes han recibido radioterapia antes de que se haya realizado el diagnóstico correcto. La determinación de los VLCFA en plasma y la biopsia cerebral son las pruebas más fiables para establecer el diagnóstico diferencial.

La ALD cerebral del adolescente o el adulto se puede confundir con trastornos psiquiátricos, cuadros de demencia o epilepsia. La demostración de las lesiones de la sustancia blanca mediante TC o RM es la pista para el diagnóstico de la ALD. Los análisis de VLCFA son confirmatorios.

Clínicamente no se puede diferenciar la ALD de otras formas de enfermedad de Addison, por lo que se recomiendan análisis de la concentración de VLCFA en todos los varones con enfermedad de Addison. Los pacientes con ALD no suelen tener anticuerpos frente al tejido suprarrenal en el plasma.

**COMPLICACIONES.** La insuficiencia suprarrenal es una complicación evitable. Los problemas neurológicos más difíciles son los relacionados con el reposo en cama, contracturas, coma y alteraciones de la deglución. Otras complicaciones consisten en trastornos del comportamiento y lesiones asociadas a defectos de la orientación espacial, el deterioro de la visión y la audición y las crisis convulsivas.

**TRATAMIENTO.** La administración de corticosteroides para la insuficiencia suprarrenal es eficaz (v. cap. 576). Puede salvar la vida del paciente y aumenta la fuerza global y el bienestar general, pero no modifica el curso de la discapacidad neurológica.

**Trasplante de médula Ósea.** El trasplante de médula ósea (TMO) resulta beneficioso en los pacientes con signos precoces de desmielinización inflamatoria que es característica de la discapacidad neurológica de rápida evolución en niños y adolescentes con fenotipo de ALD ligada al cromosoma X. El TMO es una técnica de alto riesgo y se debe seleccionar a los pacientes con mucho cuidado. No se conoce el mecanismo por el que produce el efecto beneficioso. Las células procedentes de la médula ósea expresan ALDP, la proteína que es deficitaria en la ALD-X, y el 50% de las células microgliales del cerebro proceden de la médula ósea. Es posible que el reemplazo de las células afectadas por otras que contienen el gen normal produzca un cambio suficiente del medio cerebral, de tal modo que se corrija la anomalía metabólica cerebral. El efecto favorable puede estar también causado por la modificación de la respuesta inflamatoria del cerebro. El seguimiento durante 5-10 años de los niños y adolescentes con afectación cerebral precoz ha puesto de manifiesto una estabilización y en algunos casos hasta la mejoría. Por otra parte, el TMO no ha deparado efectos favorables en los pacientes que ya tienen afectación cerebral grave e incluso puede acelerar la progresión de la enfermedad en estas circunstancias. Se ha observado que el CI no verbal tiene valor predictivo y el trasplante no se

recomienda en caso de un CI no verbal inferior a 80. Desafortunadamente, en más de la mitad de los pacientes diagnosticados por síntomas neurológicos, la enfermedad está tan avanzada que no son candidatos para el trasplante.

Es mejor tener en cuenta el TMO en los pacientes neurológicamente asintomáticos o con afectación leve. El cribado de los familiares en riesgo de pacientes sintomáticos es más eficaz para detectar a estos pacientes. La determinación de las concentraciones plasmáticas de VLCFA en los pacientes con enfermedad de Addison también puede identificar a los candidatos a recibir un TMO. El TMO no está recomendado en sujetos sin afectación cerebral demostrable debido a su elevado riesgo (mortalidad del 10-20%) y al hecho de que hasta el 50% de los pacientes con ALD-X no tratados no desarrolla desmielinización inflamatoria cerebral. La RM es también de vital importancia para tomar la decisión de si se hace o no el trasplante. Las anomalías observadas en la RM preceden a las alteraciones neurológicas o neuropsicológicas clínicamente relevantes. La RM del cerebro se debe efectuar a intervalos de 6 o 12 meses en los niños y adolescentes asintomáticos entre los 3 y 15 años. Cuando la RM es normal, el TMO no está indicado. Cuando se observan anomalías cerebrales, se deberá evaluar al paciente a intervalos de 3 meses para determinar si son progresivas, realizando también una cuidadosa evaluación neurológica y neuropsicológica. Cuando se confirma la existencia de afectación progresiva, se debe considerar la posibilidad del TMO. La espectroscopia por resonancia magnética mejora la capacidad para determinar si la afectación cerebral es progresiva. No se sabe si el TMO tiene un efecto favorable sobre la afectación no inflamatoria de la médula espinal en los adultos con fenotipo de adrenomieloneuropatía.

**Tratamiento con aceite de Lorenzo.** La administración de aceite de Lorenzo a los niños asintomáticos reduce por un factor de dos o superior el riesgo de desarrollar el fenotipo cerebral infantil. El aceite de Lorenzo (una mezcla de gliceril trioleate y gliceril trierucato en proporción 4:1) junto con un régimen dietético está recomendado en los niños menores de 8 años, neurológicamente asintomáticos y con RM cerebral normal, pero deben ser supervisados estrechamente. Se deben realizar controles de la función suprarrenal y RM cerebrales. En los pacientes que desarrollan alteraciones progresivas en la RM se debe valorar el trasplante de células precursoras hematopoyéticas cuando los cambios se encuentran todavía en fases iniciales. No se ha observado que el aceite de Lorenzo altere la progresión de la enfermedad en los pacientes que ya presenten afectación cerebral.

**Otros tratamientos.** La administración de interferón-3 e inmunosupresores no ha sido eficaz. Se ha propuesto la administración de lovastatina y 4-fenilbutirato y se han realizado ensayos clínicos para probar su eficacia. La terapia génica se ha mostrado prometedora en cultivos celulares y en el modelo murino de ALD-X, pero todavía no está disponible para uso en seres humanos.

**Tratamiento de apoyo.** Los trastornos neurológicos y conductuales progresivos asociados a la forma infantil de ALD son un problema muy difícil de sobrellevar para la familia. Los pacientes con ALD requieren el establecimiento de un programa de control de la situación y de cooperación entre la familia, el médico, las enfermeras a domicilio, la dirección del colegio y los psicopedagogos. Además, los grupos de apoyo de padres suelen ser de gran utilidad (United Leukodystrophy Foundation, 2304 Highland Drive, Sycamore, IL 60178). La comunicación con la dirección del colegio es importante, ya que según la ley pública 94-142, los niños con ALD se consideran aptos para recibir servicios especiales al igual que otros sujetos con alteraciones de la salud o con discapacidad múltiple. Según el ritmo de progresión de la enfermedad, las necesidades especiales pueden variar desde servicios de relativo bajo nivel dentro de un programa escolar normal y la enseñanza en el hogar y el hospital para los niños que no se pueden desplazar.

Los restos terapéuticos varían según el estadio de la enfermedad. Los estadios precoces se caracterizan por cambios sutiles en el afecto, el comportamiento y la atención. La comunicación y el asesoramiento por la dirección del colegio son de vital importancia. Los cambios en el ciclo de sueño-vigilia pueden solucionarse con el uso prudente de sedantes durante la noche tales como hidrato de cloral (10-50 mg/kg), pentobarbital (5 mg/kg) y difenhidramina (2-3 mg/kg).

Conforme progresa la leucodistrofia, la modulación del tono muscular y el apoyo de la función muscular bulbar son los principales hechos



a tener en cuenta. Baelofeno es el fármaco más eficaz para el tratamiento de los episodios agudos de espasmos musculares dolorosos. Se administra a dosis que se aumentan gradualmente (5 mg/12 h-25 mg/24 h). También se pueden usar otros fármacos con la preocupación de controlar los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas. El control muscular bulbar se pierde al progresar la leueodistrofia. Aunque esto se trata inicialmente mediante el cambio a una dieta blanda y purés, la mayoría de los pacientes requiere finalmente una sonda nasogástrica o gastrostomía. Al menos un tercio de los casos tiene crisis convulsivas focales o generalizadas que generalmente responden al tratamiento antiepiléptico convencional.

**CONSEJO GENÉTICO Y PREVENCIÓN.** El consejo genético y la prevención primaria y secundaria de la ALD-X son de vital importancia. Se debe ofrecer un cribado familiar ampliado a todos los familiares en situación de riesgo; un programa condujo a la identificación de más de 250 varones asintomáticos afectados y de 1.200 mujeres heterocigotas para ALD-X. El análisis de plasma permite una identificación exacta de los varones afectados en los que las concentraciones plasmáticas de VLCFA ya están aumentadas en el día de su nacimiento. La identificación de los varones asintomáticos permite la instauración del tratamiento con corticoides cuando sea necesario y evita la aparición de crisis suprarrenales, que pueden ser mortales. El control con RM cerebral permite también la identificación de los pacientes que son candidatos al TMO en un estadio en que este procedimiento tiene las mayores posibilidades de éxito. Se recomienda realizar el análisis plasmático de VLCFA en todos los varones con enfermedad de Addison. La ALD-X es la causa de insuficiencia suprarrenal en >25% de los niños con enfermedad de Addison de etiología desconocida. La identificación de las mujeres heterocigotas es más difícil que la de los varones afectados. Las concentraciones plasmáticas de VLCFA son normales en el 15-20% de ellas y el hecho de no percatarse de esto conduce a errores graves en el consejo genético. Cuando las concentraciones de VLCFA son normales tanto en plasma como en cultivos de fibroblastos cutáneos, el riesgo de resultados falsos negativos se reduce pero no se elimina. El análisis del ADN permite la identificación precisa de los portadores siempre que la mutación haya sido identificada en un miembro de la familia, y es la técnica recomendada para la identificación de las mujeres heterocigotas. El análisis de la mutación está disponible en determinados servicios.

El diagnóstico prenatal de los fetos masculinos afectados se puede conseguir mediante la determinación de las concentraciones de VLCFA en cultivos de amniocitos y células de vellosidades coriónicas y el análisis de la mutación. Cuando se identifica a un nuevo paciente con ALD ligada al cromosoma X, se debe construir un árbol genealógico detallado y realizar todos los esfuerzos posibles para identificar a las mujeres portadoras y los varones afectados. Estas investigaciones deben ir acompañadas de una cuidadosa y comprensiva atención de los aspectos sociales, emocionales y éticos durante el asesoramiento.

## Trastornos peroxisómicos

- Baumgartner MR, Poll-The BT, Verhoeven NM, et al: Clinical approach to inherited peroxisomal disorders: A series of 27 patients. *Ann Neurol* 1998;44:720-730.
- Ferdinandusse S, Ylänmäki MS, Gloerich J, et al: Mutational spectrum of D-bifunctional protein deficiency and structure-based genotype-phenotype analysis. *Am J Hum Genet* 2006;78:112-124.
- Martínez M, Pineda M, Vidal R, et al: Docosahexaenoic acid—A new therapeutic approach to peroxisomal-disorder patients: Experience with two cases. *Neurology* 1993;43:1389-1397.
- Moser HW: Genotype-phenotype correlations in disorders of peroxisome biogenesis. *Mol Genet Metab* 1999;68:316-327.
- Motley AM, Brites P, Gerez L, et al: Mutational spectrum in the PEX7 gene and functional analysis of mutant alleles in 78 patients with rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1. *Am J Hum Genet* 2002;70:612-624.
- Preuss N, Brosius U, Biermanns M, et al: PEX1 mutations in complementation group 1 of Zellweger spectrum patients correlate with severity of disease. *Pediatr Res* 2002;51:706-714.

- Steinberg S, Chen L, Wei L, Moser A, et al: The PEX gene screen: Molecular diagnosis of peroxisome biogenesis disorders in the Zellweger syndrome spectrum. *Mol Genet Metab* 2004;83:252-263.
- Walter C, Gootjes J, Mooijer PA: Disorders of peroxisome biogenesis due to mutations in PEX1: Phenotypes and PEX1 protein levels. *Am J Hum Genet* 2001;69:35-48.
- Wanders RJ, Jansen GA, Skjeldal OH: Refsum disease, peroxisomes and phytanic acid oxidation: A review. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001;60:1021-1031.

## Adrenoleucodistrofia (ligada al cromosoma X)

- Bezman L, Moser AB, Raymond GV, et al: Adrenoleukodystrophy: Incidence, new mutation rate, and results of extended family screening. *Ann Neurol* 2001;49:512-517.
- Boehm CD, Cutting GR, Lachtermacher MB, et al: Accurate DNA-based diagnostic and carrier testing for X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Genet Metab* 1999;66:128-136.
- Kemp S, Pujol A, Waterham HR, et al: X-linked adrenoleukodystrophy mutation database: Role in diagnosis and clinical correlations. *Hum Mutat* 2001;18:499-515.
- Moser AB, Kreiter N, Bezman L, et al: Plasma very long chain fatty acids in 3,000 peroxisome disease patients and 29,000 controls. *Ann Neurol* 1999;45:100-110.
- Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, et al: X-linked adrenoleukodystrophy: Overview and prognosis as a function of age and brain magnetic resonance imaging abnormality: A study involving 372 patients. *Neuropediatrics* 2000;31:227-239.
- Moser HW, Raymond GV, Dubey P: Adrenoleukodystrophy: New approaches to a neurodegenerative disease. *JAMA* 2005;294:3131-3134.
- Moser HW, Raymond GV, Lu SE, et al: Follow-up of 89 Lorenzo's Oil treated asymptomatic adrenoleukodystrophy patients. *Arch Neurol* 2005;62:1073-1080.
- Peters C, Charnas LR, Tan Y, et al: Cerebral X-linked adrenoleukodystrophy: The international hematopoietic cell transplantation experience from 1982 to 1999. *Blood* 2004;104:881-888.
- Stephenson DJ, Bezman L, Raymond GV: Acute presentation of childhood adrenoleukodystrophy. *Neuropediatrics* 2000;31:293-297.
- Van Geel BM, Assies J, Haverkort EB, et al: Progression of abnormalities in adrenomyeloneuropathy and neurologically asymptomatic X-linked adrenoleukodystrophy despite treatment with "Lorenzo's oil." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:290-299.

## 863 • TRASTORNOS DEL METABOLISMO

### Y EL TRANSPORTE DE LAS UPOPROTEÍNAS • William A. Neal

#### EPIDEMIOLOGÍA DE LOS LÍPIDOS SANGUÍNEOS Y LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La asociación entre la ingestión de grasa y la concentración plasmática de colesterol fue demostrada hace casi un siglo. La cardiopatía coronaria (CC) era más frecuente entre los norteamericanos bien alimentados que en los europeos del período de posguerra que sufrían el racionamiento de los alimentos. El Seven Countries Study evaluó las diferencias geográficas, étnicas y de clase social en los pacientes con CC de diferentes países del mundo y encontró una asociación estrecha entre la ingesta de grasas saturadas, el colesterol plasmático y la mortalidad debida a la CC. En 1960, la concentración plasmática media de colesterol total entre los norteamericanos era de 220 mg/dl. En 1991, la concentración se redujo a una media de 205 mg/dl.

En 1977, el Cooperative Lipoprotein Phenotyping Study observó que existe una relación inversa entre los niveles de HDL y la CC. Los ensayos clínicos iniciados en 1970 para estudiar las medidas dietéticas y farmacológicas dirigidas hacia la modulación de la concentración de colesterol, proporcionaron en última instancia la base de los programas de cribado y de tratamiento promulgados por el National Cholesterol Education Program (NCEP). Las mejoras adicionales en el conocimiento de la base molecular han caracterizado mejor las alteraciones

fenotípicas y han contribuido a lograr estrategias terapéuticas más dirigidas.

De todas las enfermedades crónicas más frecuentes, ninguna está tan claramente influenciada por factores genéticos y ambientales como la CC. Esta enfermedad multifactorial se asocia estrechamente con la edad avanzada y el sexo masculino, aunque cada vez es más aparente que las cardiopatías se encuentran infravaloradas entre las mujeres. El tabaquismo duplica el riesgo de padecer la enfermedad a lo largo de la vida. El sedentarismo y la ingesta elevada de grasas saturadas, con la obesidad consiguiente, aumenta el riesgo a través de diferencias en las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas aterogénicas. Los antecedentes familiares son un reflejo de la influencia combinada del estilo de vida y de la predisposición genética a padecer una cardiopatía precoz. El riesgo de cardiopatía prematura asociado con antecedentes familiares positivos es 1,7 veces más elevado que en las familias sin dichos antecedentes.

La patogenia de la aterosclerosis comienza durante la infancia. En las víctimas de las guerras de Corea y Vietnam se observaron ateromas y formación de placas sorprendentemente avanzados en las arterias coronarias y en la aorta. El Johns Hopkins Precursors Study demostró que los estudiantes de medicina varones de raza blanca con concentraciones plasmáticas de colesterol en el cuartil más bajo presentaban una incidencia de CC tres décadas después de tan sólo el 10%, mientras que la incidencia en los que presentaban concentraciones en el cuartil más alto era del 40%. El Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study demostró una relación significativa entre el peso del paquete graso abdominal y la extensión de la aterosclerosis encontrada en la autopsia de individuos de 15-34 años de edad. El Bogalusa Heart Study, que evaluó a más de 3.000 niños y adolescentes de raza blanca y negra, ha proporcionado el estudio longitudinal más completo que relaciona la presencia y la gravedad de los factores de riesgo de CC con la gravedad de la aterosclerosis de forma semicuantificable.

La «hipótesis del origen fetal» se basa en la observación de que los niños nacidos con bajo peso poseen una mayor incidencia de cardiopatías en la edad adulta. Los estudios epidemiológicos apoyan la teoría de que las enfermedades prenatales y posnatales precoces pueden afectar al estado de salud en la vida adulta. Los niños que en el momento del parto son grandes para su edad gestacional y aquellos expuestos durante la gestación a un cuadro de diabetes u obesidad materna poseen un riesgo superior de desarrollar con el tiempo el «síndrome metabólico» (resistencia a la insulina, diabetes tipo II, obesidad, CC). La lactancia materna confiere a los lactantes prematuros un beneficio cardioprotector a largo plazo en los 13 a 16 años posteriores. Los adolescentes criados con lactancia materna presentaban concentraciones más bajas de proteína C reactiva y una relación entre LDL y HDL un 14% inferior que los lactantes criados con leches preparadas.

La pobreza también se ha asociado con numerosos factores negativos para la salud. El Young Hearts Project realizado en Irlanda del Norte ha demostrado que los factores de riesgo conductuales se asocian con el estado socioeconómico, y están bien establecidos en la adolescencia, incluso aunque no existan diferencias biológicas aparentes.

## LÍPIDOS SANGUÍNEOS Y ATEROGENESIS

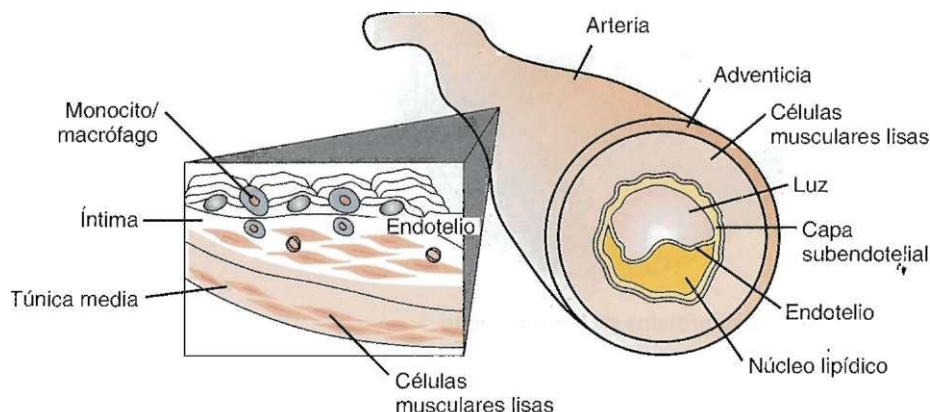
Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre la hipercolesterolemia, definida como la elevación del nivel plasmático de colesterol total, y la enfermedad aterosclerótica. Los avances en las técnicas de laboratorio clínico para la medición de otras partículas lipoproteicas seleccionadas han aumentado el conocimiento del papel de los lípidos sanguíneos en las enfermedades cardíacas. La capacidad de medir los subcomponentes de las diferentes clases de partículas lipídicas, así como los marcadores de la inflamación, han contribuido al mejor conocimiento del proceso de aterogénesis y de rotura de las placas que dan lugar a los síndromes coronarios agudos. La aterosclerosis afecta principalmente a las arterias coronarias, pero también puede afectar a la aorta, las arterias de las extremidades inferiores y las arterias carótidas.

Se cree que las fases iniciales del desarrollo de la aterosclerosis comienzan por la disfunción del endotelio vascular y del grosor de las túnicas íntima y media, que tiene lugar en los niños preadolescentes con factores de riesgo como obesidad o hipercolesterolemia familiar. El complejo proceso de penetración de la túnica íntima que tapiza la luz vascular puede deberse a una variedad de lesiones, entre las que se encuentra la presencia de partículas LDL oxidantes y de elevada toxicidad. Los linfocitos y los monocitos penetran el revestimiento endotelial lesionado, donde se transforman primero en macrófagos cargados con partículas de LDL y por último en células espumosas. Dicha acumulación es compensada por las partículas HDL capaces de eliminar los depósitos lipídicos de la pared vascular. Para la formación de la placa resulta fundamental un proceso inflamatorio (elevación de la proteína C reactiva) que afecta a los macrófagos y a la pared arterial. El depósito de lípidos en el revestimiento subendotelial de la pared arterial se observa microscópicamente como un veteado de grasa, que puede ser en cierto grado reversible. Un estadio posterior del desarrollo de la placa consiste en la interrupción de las células de músculo liso arteriales estimulado por la liberación de citocinas tisulares y factores de crecimiento. El ateroma se compone de un núcleo de sustancia grasa separado de la luz por colágeno y músculo liso (fig. 86-6). El crecimiento de la placa aterosclerótica puede resultar en isquemia del tejido irrigado por la arteria. La inflamación crónica en el interior del ateroma, producida quizá por agentes infecciosos como *Chlamydia pneumoniae*, conduce a la inestabilidad de la placa y a su rotura posterior. La adherencia plaquetaria se sigue de la formación de un coágulo en el sitio de rotura, lo que produce un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular.

## METABOLISMO Y TRANSPORTE DE LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas se asocian con la diabetes mellitus y la aterosclerosis prematura. Las lipoproteínas son complejos solubles de lípidos y proteínas que efectúan el transporte de la grasa absorbida de la dieta o la síntesis hepática de tejido adiposo para su utilización y almacenamiento. La grasa de la dieta es transportada

Figura 86-6. La etapa inicial del desarrollo de la aterosclerosis comienza con la penetración del revestimiento de la túnica íntima del vaso por células inflamatorias. El depósito de lípidos en el revestimiento subendotelial de la pared arterial termina por producir interrupciones de las células de músculo liso y da lugar a un núcleo lipídico ateromatoso que obstruye la luz. La inflamación crónica produce inestabilidad en la placa, que conduce a su rotura y a la oclusión completa de la luz del vaso por la formación del coágulo.



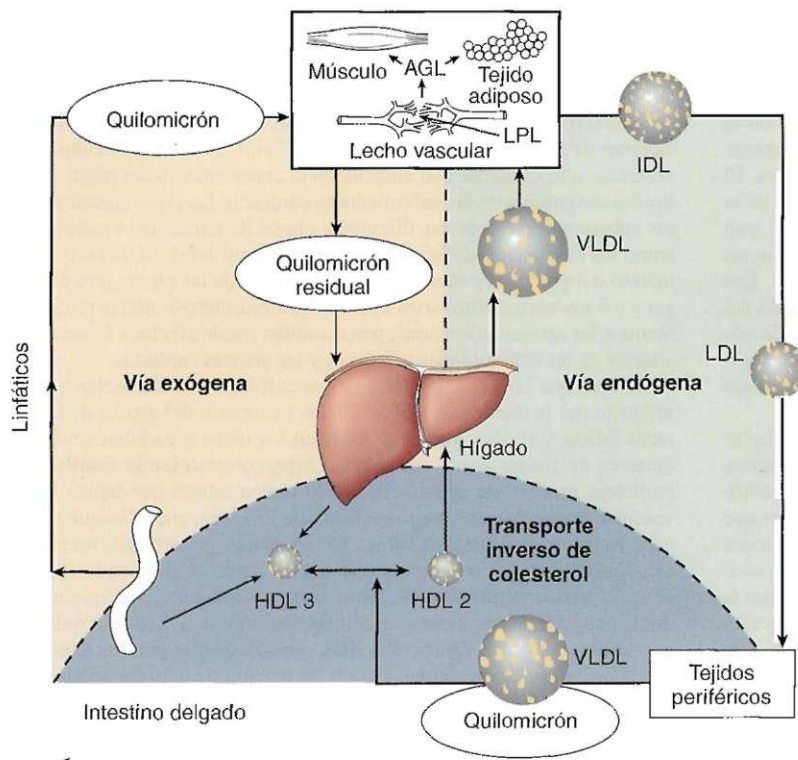


Figura 86-7. Vías exógena, endógena e inversa del colesterol. La vía exógena transporta la grasa de la dieta en forma de quilomicrones desde el intestino delgado hasta el hígado y los tejidos periféricos. La vía endógena consiste en la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) desde el hígado y su catabolismo hacia lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y de baja densidad (LDL). Los triglicéridos son hidrolizados de las partículas VLDL por acción de la lipoproteína lipasa (LPL) en el lecho vascular, produciendo ácidos grasos libres (AGL) que serán utilizados y almacenados en los tejidos muscular y adiposo. El metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) es responsable del transporte del exceso de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado, para ser excretados en la bilis. Las partículas HDL-3 nacientes derivadas del hígado y del intestino delgado son esterificadas en partículas HDL-2 más maduras mediante el movimiento mediado por enzimas de quilomicrones y VLDL en el núcleo de las HDL, que es eliminado de la circulación mediante endocitosis.

desde el intestino delgado como quilomicrones. Los lípidos sintetizados por el hígado como lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) son catabolizados a lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) participan principalmente en el metabolismo de los quilomicrones y las VLDL, así como en el transporte del colesterol. Los ácidos grasos libres (AGL) no esterificados son lípidos metabólicamente activos derivados de la lipólisis de los triglicéridos almacenados en el tejido adiposo, unidos a la albúmina para circular en el plasma (fig. 86-7).

Las lipoproteínas se componen de un núcleo central de triglicéridos y ésteres de colesterol (EC) rodeados por fosfolípidos, colesterol y proteínas (fig. 86-8). La densidad de las diferentes clases de lipoproteínas es inversamente proporcional a la relación entre el componente lipídico y proteico (fig. 86-9).

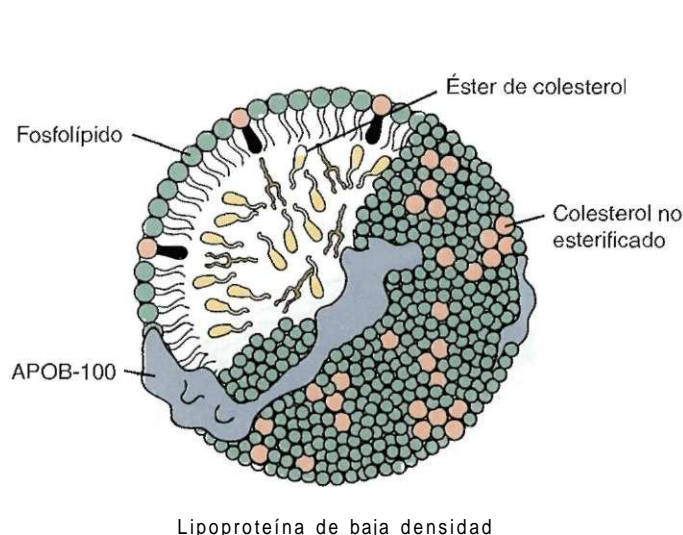


Figura 86-8. Modelo esquemático de una lipoproteína de baja densidad (LDL). La lipoproteína se compone de un núcleo central de ésteres de colesterol rodeado de fosfolípidos, colesterol y proteínas.

Las proteínas constituyentes se conocen como apolipoproteínas (tabla 86-7). Son responsables de diversas funciones metabólicas, además de poseer un papel estructural, ser cofactores de inhibidores de vías enzimáticas y mediadores de lipoproteínas de unión a receptores de la superficie celular. La apoA es la principal apolipoproteína de las HDL. La apoB se encuentra presente en las LDL, VLDL, IDL y los quilomicrones. La apoB-100 deriva del hígado, mientras que la apoB-48 lo hace del intestino delgado. Las apoC-I, C-II y C-III son pequeños péptidos importantes en el metabolismo de los triglicéridos. Asimismo, la apoE, que se encuentra presente en las VLDL, HDL y en los quilomicrones residuales, desempeña un papel importante en la eliminación de triglicéridos.

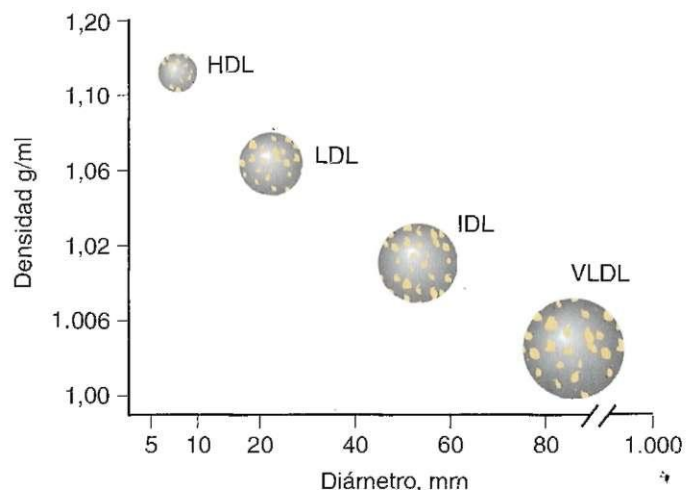


Figura 86-9. La densidad de los distintos tipos de lipoproteínas es inversamente proporcional a la relación entre lípidos y proteínas. Como el lípido es menos denso que la proteína, cuanto más lípido contenga la partícula, más grande y menos densa será. HDL, lipoproteína de alta densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de densidad muy baja.

**TABLA 86-7. Características de las principales lipoproteínas**

| LIPOPROTEÍNA*            | ORIGEN                                  | TAMAÑO (nm) | DENSIDAD (g/ml) | COMPOSICIÓN % |        | APOLIPOPROTEÍNAS*                       |
|--------------------------|---|-------------|-----------------|---------------|--------|---|
|                          |   |             |                 | PROTEÍNA      | LÍPIDO |   |
| Quilomicrones            | Intestino                               | 80-1.200    | <0,95           | 1-2           | 98-99  | C-I, C-II, OHI, E, A-I, A-II, A-IV B-48 |
| Quilomicrones residuales | Quilomicrones                           | 40-150      | <1,0006         | 6-8           | 92-94  | B-48, E                                 |
| VLDL                     | Hígado, intestino                       | 30-80       | 0,95-1,006      | 7-10          | 90-93  | 8-100, 01, C-II, OHI                    |
| IDL                      | VLDL                                    | 25-35       | 1,006-1,019     | 11            | 89     | 8-100, E                                |
| LDL                      | VLDL                                    | 18-25       | 1,019-1,063     | 21            | 79     | B-100                                   |
| HDL                      | Hígado, intestino, VLDL y quilomicrones | 5-20        | 1,125-1,210     | 32-57         | 43-68  | A-I, A-II, A-IV C-I, C-II, OHI D, E     |

\*Las lipoproteínas se componen de un núcleo de triglicéridos y esterios de colesterol rodeado de fosfolípidos, colesterol y proteínas. Las proteínas constituyentes se conocen como apolipoproteínas.

HDL, Lipoproteína de alta densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de densidad muy baja.

**TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS EXÓGENOS (DE LA DIETA).** Toda la grasa de la dieta, con la excepción de los triglicéridos de cadena media, es transportada eficientemente hacia la circulación a través del drenaje linfático desde la mucosa intestinal. Los triglicéridos (TG) y los EC se combinan con apoA y apoB-48 en la mucosa intestinal para formar quilomicrones, que son transportados a la circulación periférica a través del sistema linfático. Las partículas de HDL aportan apoC-II a los quilomicrones, necesarias para la activación de la lipoproteína lipasa (LPL) del endotelio capilar del tejido adiposo, cardíaco y muscular esquelético. Los ácidos grasos libres son oxidados, reesterificados para su almacenamiento como triglicéridos, o liberados a la circulación unidos a albúmina para su transporte hacia el hígado. Tras la hidrólisis del núcleo de triglicéridos del quilomicron, las partículas de apoC vuelven a las HDL. La contribución posterior de la apoE de las HDL al resto del quilomicron facilita la unión de la partícula a los receptores hepáticos de LDL (LDL-R). En el interior del hepatocito el resto del quilomicron puede incorporarse a las membranas, puede ser secretado de nuevo como lipoproteína a la circulación, o puede secretarse como ácido biliar. Normalmente, toda la grasa de la dieta desaparece en las 8 horas de la última ingesta, excepto en los pacientes con alteraciones del metabolismo de los quilomicrones. La hiperlipidemia posprandial es un factor de riesgo de sufrir aterosclerosis. Las alteraciones del transporte de quilomicrones y de quilomicrones residuales pueden resultar en su absorción por las paredes de los vasos sanguíneos y dar lugar a células espumosas, debido a la ingestión de los EC por los macrófagos, lo que constituye la etapa más precoz en el desarrollo del veteado graso.

**TRANSPORTE DE LOS LÍPIDOS ENDÓGENOS DESDE EL HÍGADO.** La vía de las lipoproteínas endógenas pasa por la síntesis y la secreción hepática de VLDL y su catabolismo a IDL y LDL. Los ácidos grasos utilizados en la síntesis hepática de VLDL derivan principalmente de la captación a partir de la circulación. Las VLDL parece que son transportadas desde el hígado tan pronto como son sintetizadas, y se componen de triglicéridos, esterios de colesterol, fosfolípidos y apoB-100. Las partículas nacientes de VLDL secretadas a la circulación se combinan con apolipoproteínas C y E. El tamaño de la partícula de VLDL está determinado por la cantidad de triglicérido presente, disminuyendo progresivamente de tamaño a medida que los TG son hidrolizados por acción de la LPL, produciendo ácidos grasos libres que son utilizados o almacenados en el músculo y en el tejido adiposo. La hidrólisis de ~ el 80% de los TG presentes en las partículas de

VLDL produce partículas de IDL que contienen una misma cantidad de colesterol y TG. Las IDL residuales restantes son convertidas a LDL para ser repartidas a los tejidos periféricos o al hígado. La apoE se une a la partícula de IDL residual para permitir la unión a la célula y la posterior incorporación al lisosoma. Los pacientes con déficit de apoE2 o de lipasa hepática de triglicéridos (HTGL) acumulan IDL en plasma.

Las partículas de LDL representan ~ el 70% del colesterol plasmático en la población normal. Los receptores de LDL se encuentran presentes sobre la superficie de casi todas las células. La mayor parte de las LDL son captadas por el hígado, y el resto son transportadas a los tejidos periféricos, como las glándulas suprarrenales y las gónadas, para la síntesis de esféroides. La dislipemia se ve influida de modo importante por la actividad de los LDL-R. La eficacia con la que las VLDL son convertidas en LDL también resulta importante para la homeostasis lipídica.

**TRANSPORTE DE HDL Y TRANSPORTE INVERSO DE COLESTEROL.** Como la secreción hepática de partículas lipídicas en la bilis es el único mecanismo por el que el colesterol puede ser eliminado del cuerpo, el transporte del exceso de colesterol desde las células periféricas es una función de las HDL de importancia capital. Las HDL poseen una gran carga de apoA-I que contiene lipoproteínas, que no es aterogénica, a diferencia de las lipoproteínas B. Las partículas nacientes de HDL, pobres en colesterol, secretadas por el hígado y el intestino delgado son esterificadas a partículas HDL-2 más maduras por la acción de la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), que facilita el movimiento de los quilomicrones y las VLDL en el núcleo de las HDL. Las HDL-2 pueden transferir esterios de colesterol hacia las apoB lipoproteínas, un proceso mediado por las proteínas transportadoras de esterios de colesterol (CETP); o la partícula rica en colesterol puede ser eliminada del plasma por endocitosis, completando el transporte inverso de colesterol. El déficit de HDL puede ser genético (déficit de apoA-I) o secundario a la elevación de los TG plasmáticos.

## HIPERLIPOPROTEINEMIAS

### HIPERCOLESTEROLEMIA (TABLA 86-8)

**Hipercolesterolemia familiar (HF).** La HF es un trastorno codominante autosómico monogénico producido por mutaciones que afectan al receptor de las LDL. Se caracteriza por una importante elevación de

**TABLA 86-8. Hiperlipoproteinemias**

| ENFERMEDAD   | LIPOPROTEÍNAS ELEVADAS | HALLAZGOS CLÍNICOS                                     | GENÉTICAS | INCIDENCIA ESTIMADA |
|--|------------------------|--|-----------|---------------------|
| Hipercolesterolemia familiar                         | LDL                    | Xantomas tendinosos, CC                                | AD        | 1/500               |
| Déficit familiar de ApoB-100                         | LDL                    | Xantomastendinosos, CC                                 | AD        | 1/1.000             |
| Hipercolesterolemia autosómica recesiva              | LDL                    | Xantomas tendinosos, CC                                | AR        | <1/1.000.000        |
| Sitosterolemia                                       | LDL                    | Xantomastendinosos, CC                                 | AR        | <1/1.000.000        |
| Hipercolesterolemia poligénica                       | LDL                    | CC   |           | 1/30?               |
| Hiperlipidemia combinada familiar (HLCF)             | LDL, TG                | CC   | A D       | 1/200               |
| Disbetalipoproteinemia familiar                      | LDL, TG                | Xantomas tuberoeruptivos, vasculopatía periférica      | AD        | 1/10.000            |
| Quilomicronemia familiar (Frederickson tipo I)       | TG/T                   | Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis | AR        | 1/1.000.000         |
| Hipertrigliceridemia familiar (Frederickson tipo IV) | TGT                    | ± CC   | A D       | 1/500               |
| Hipertrigliceridemia familiar (Frederickson tipo V)  | TG/T                   | Xantomas ± CC  | AD        |                     |
| Déficit familiar de lipasa hepática                  | VLDL                   | CC   | AR        | <1/1.000.000        |

AD, Autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; CC, cardiopatía coronaria; LDL, lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos; VLDL, lipoproteínas de densidad muy baja.





Figura 86-10. Xantoma en el tendón de Aquiles (hipercolesterolemia familiar heterocigota). (De Durrington P: Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362:717-731.)

la concentración del colesterol LDL, enfermedades cardiovasculares prematuras y xantomas tendinosos. Los estudios moleculares han identificado cinco tipos de mutaciones que afectan la capacidad de unión de colesterol LDL al receptor de LDL. De las casi 800 mutaciones descritas, algunas producen una síntesis defectuosa de receptores de LDL («sin receptores») y otras causan una unión o liberación inadecuadas entre el receptor y la lipoproteína. Las mutaciones «sin receptores» producen fenotipos más graves que las mutaciones con receptores defectuosos.

**HF homocigota.** Los pacientes con HF homocigota heredan dos genes anormales de los receptores de LDL, lo que se traduce en una elevación marcada de los niveles de colesterol plasmático, con valores entre los 500 y los 1.200 mg/dl. La concentración de triglicéridos es normal o ligeramente elevada, y los niveles de HDL pueden encontrarse levemente reducidos. El trastorno afecta a 1/1.000.000 habitantes. Los pacientes sin receptores poseen una actividad del receptor de LDL <2% de lo normal, mientras que los pacientes con receptores defectuosos pueden presentar una actividad de hasta el 25% de la normal, y un mejor pronóstico.

El pronóstico es malo con independencia del tipo de alteración del receptor de LDL. La aterosclerosis grave con afectación de la raíz aórtica y de las arterias coronarias se presenta al inicio o en la mitad de la infancia. Estos niños suelen presentar xantomas, que pueden engrosar el tendón de Aquiles o los tendones extensores de las manos, o lesiones subcutáneas en las manos, codos, rodillas o nalgas (figs. 86-10, 86-11 y 86-12). Puede existir arco senil. Interesa conocer la existencia de ante-



Figura 86-11. Xantomas palmares estriados. (De Durrington P: Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362:717-731.)



Figura 86-12. Xantomas eruptivos en la superficie extensora del antebrazo. (De Durrington P: Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362:717-731.)

cedentes familiares, ya que las cardiopatías prematuras son muy prevalentes entre los parientes de ambos progenitores. El diagnóstico puede confirmarse midiendo la actividad del receptor de LDL en los cultivos de fibroblastos cutáneos. La expresión fenotípica de la enfermedad puede valorarse midiendo la actividad del receptor en la superficie de los linfocitos utilizando técnicas de clasificación celular.

Los pacientes homocigotos no tratados raramente sobreviven la edad adulta. Pueden presentarse síntomas de insuficiencia coronaria y la muerte súbita es frecuente. En muchos niños se recomienda la aféresis de LDL para eliminar selectivamente las partículas de LDL de la circulación, lo que enlentece la progresión de la aterosclerosis. El trasplante hepático también ha resultado útil para reducir los niveles de LDL, pero las complicaciones relacionadas con la inmunosupresión son frecuentes. Los inhibidores de la HMG CoA reductasa a menudo son eficaces, en función del tipo de defecto de receptor de LDL presente. El tratamiento combinado con ezetimibe, que bloquea selectivamente la absorción intestinal de colesterol, suele producir una mayor disminución de los niveles de LDL y ha sustituido en gran parte el uso de secuestradores de ácidos biliares.

**HF heterocigota.** La HF heterocigota es una de las mutaciones de un único gen más frecuentes asociadas con síndromes coronarios agudos y CC aterosclerótica en adultos. Su prevalencia en la población mundial es de  $\approx 1/500$  habitantes, pero su frecuencia puede ser tan alta como 1/250 en poblaciones concretas, como entre los francocanadienses, afrikaners, y libaneses cristianos, debido al efecto fundador de nuevas mutaciones únicas.

Las cardiopatías son las responsables de más de la mitad de todas las muertes en la sociedad occidental. La patogenia de la CC es tanto ambiental como genética, y las complejas interrelaciones existentes entre ambos factores determinan la expresión fenotípica de la enfermedad.

Los chinos con HF heterocigota que viven en China poseen una concentración media de colesterol LDL de 168 mg/dl, mientras que los inmigrantes chinos con la enfermedad que residen en Canadá presentan niveles medios de 288 mg/dl. Es de esperar que esta gran disparidad en las concentraciones de lipoproteínas entre las diferentes áreas geográficas se iguale a medida que la dieta y la actividad física en la población china se aproxime a la del mundo occidental industrializado.

Como la HF heterocigota es una enfermedad codominante con una penetrancia casi completa, el 50% de los parientes de primer grado de los individuos afectados presentará la enfermedad, así como el 25% de los parientes de segundo grado. Se estima que la HF afecta a 10 millones de pacientes en todo el mundo. Los síntomas de CC pueden presentarse a una edad media de 45-48 años en los varones y una década después en las mujeres.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) se ha fijado como objetivo la búsqueda de estrategias de intervención individualizada para la HF debido al gran efecto conseguido sobre la morbilidad y la mortalidad. Un porcentaje de población relativamente pequeño representa un porcentaje desproporcionadamente alto del total de las cardiopatías. La expresión clínica de la enfermedad es clara y el tratamiento es eficaz.

No se puede dejar de poner énfasis en la importancia de los antecedentes familiares a la hora de sospechar la posibilidad de la HF. De hecho, la decisión de controlar los niveles de colesterol plasmático en un niño se basa en la existencia de antecedentes familiares de CC prematura y/o hipercolesterolemia en los padres.

Los niveles plasmáticos de colesterol LDL no permiten el diagnóstico inequívoco de HF heterocigota, pero los valores suelen ser el doble de los normales para la edad debido a la existencia de un alelo ausente o disfuncional. El programa norteamericano MED-PED («el diagnóstico precoz evita muertes prematuras», «make early diagnosis-prevent early death»), con base en Utah, ha formulado criterios diagnósticos. En Reino Unido y Holanda existen criterios similares con variaciones menores. El diagnóstico en las familias con HF bien definida es previsible en función de los valores de LDL. Para diagnosticar a familias sin diagnóstico previo se deben utilizar criterios más estrictos, exigiendo pruebas sólidas de un patrón de herencia autosómica y valores de LDL más elevados. Para una concentración de colesterol total de 310 mg/dl, tan sólo el 4% de sujetos en la población general presentará HF, mientras que el 95% de los parientes de primer grado de casos conocidos padecerá la enfermedad. La probabilidad matemática de padecer HF, verificada por técnicas de genética molecular, se obtuvo de una cohorte de población norteamericana, y puede no ser aplicable a otros países.

El descubrimiento de unos niveles de colesterol muy elevados en un niño debe motivar el estudio de los familiares adultos de primer y segundo grado (cribado de colesterol «inverso»). Un niño menor de 18 años con una concentración de colesterol plasmático total de 270 mg/dl y/o LDL-C de 200 mg/dl posee un 88% de probabilidades de padecer HF. Si existe un familiar de primer grado con HF probada, el diagnóstico en el niño es prácticamente seguro (tabla 86-9). Por el contrario, para el diagnóstico de una HF probable en un niño cuyos familiares de primer grado poseen HF conocida, se requiere sólo una elevación moderada del colesterol total, con niveles de 220 mg/dl (LDL-C 155 mg/dl).

El tratamiento de los niños con HF debe comenzarse con una dieta rigurosa baja en grasas (v. después). La dieta como medida única no suele ser suficiente para reducir los niveles de colesterol plasmático a niveles aceptables (LDL-C < 130 mg/dl). El comité de expertos en concentraciones sanguíneas de colesterol en niños y adolescentes del National Cholesterol Education Program ha promulgado directrices sobre cuándo se debe iniciar el tratamiento para reducir los niveles de colesterol en niños de al menos 10 años de edad. El tratamiento se debe considerar si el LDL-C es > 160 mg/dl y existen antecedentes sólidos de cardiopatías prematuras en la familia, o > 190 mg/dl incluso sin que existan antecedentes familiares positivos, por ejemplo, si el niño es adoptado y no se dispone de antecedentes familiares.

En la actualidad, los secuestradores de ácidos biliares no suelen utilizarse debido al escaso cumplimiento por parte del paciente y al escaso beneficio, aunque su seguridad es un hecho probado. El ezetimibe bloquea la absorción de colesterol en el aparato gastrointestinal y sus efectos secundarios son leves. Los datos preliminares sugieren que el ezeti-

**TABLA 86-9. Porcentaje de jóvenes menores de 18 años en los que es de esperar que padezcan HF en función de la concentración de colesterol y la existencia de parientes próximos con HF**

| COL TOTAL<br>(MG/DL) | COL. LDL<br>(MG/DL) | PORCENTAJE CON HF A DICHO NIVEL |         |         |        |
|----------------------|---------------------|---------------------------------|---------|---------|--------|
|                      |                     | GRADO DE PARENTESCO             |         |         | POBLAC |
|                      |                     | PRIMERO                         | SEGUNDO | TERCERO |        |
| 180                  | 122                 | 7,2                             | 2,4     | 0,9     | 0,01   |
| 190                  | 130                 | 13,5                            | 5,0     | 2,2     | 0,03   |
| 200                  | 138                 | 26,4                            | 10,7    | 4,9     | 0,07   |
| 210                  | 147                 | 48,1                            | 23,6    | 11,7    | 0,19   |
| 220                  | 155                 | 73,1                            | 47,5    | 27,9    | 0,54   |
| 230                  | 164                 | 90,0                            | 75,0    | 56,2    | 1,8    |
| 240                  | 172                 | 97,1                            | 93,7    | 82,8    | 6,3    |
| 250                  | 181                 | 99,3                            | 97,6    | 95,3    | 22,2   |
| 260                  | 190                 | 99,9                            | 99,5    | 99,0    | 57,6   |
| 270                  | 200                 | 100,0                           | 99,9    | 99,8    | 88,0   |
| 280                  | 210                 | 100,0                           | 100,0   | 100,0   | 97,8   |
| 290                  | 220                 | 100,0                           | 100,0   | 100,0   | 99,6   |
| 300                  | 230                 | 100,0                           | 100,0   | 100,0   | 99,9   |
| 310                  | 240                 | 100,0                           | 100,0   | 100,0   | 100,0  |

Col., colesterol; HF, hipercolesterolemia familiar; LDL, lipoproteínas de baja densidad.

De: Williams FIR, Hunt SC, Schumacher MC, y cols.: Diagnosing heterozygous familial hypercholesterolemia using new practical criteria validated by molecular genetics. *Am J Cardiol* 1993;72:171-176.

mibe reduce el colesterol total 20-30 mg/dl. Este fármaco no ha sido evaluado en ensayos clínicos controlados en niños. Los inhibidores de la HMG CoA reductasa se han convertido en el tratamiento de elección de la HF debido a su eficacia elevada y al riesgo aceptable de sus efectos secundarios. Existe la suficiente experiencia clínica con el uso de este tipo de fármacos en niños para documentar que son igual de eficaces en los niños como en los adultos, y que el riesgo de presentar elevación de las enzimas hepáticas y miositis no es superior al de los adultos (v. después).

**Déficit familiar de ApoB-100 (DFB).** El DFB es una enfermedad autosómica dominante indistinguible de la HF heterocigota. Los niveles de colesterol LDL se encuentran elevados y los triglicéridos presentan valores normales. Los adultos a menudo presentan xantomas tendinosos y los pacientes padecen CC prematura. El DFB está causado por mutaciones en la región de unión del receptor de la apoB-100, el ligando del receptor de LDL, con una frecuencia estimada de 1/700 habitantes en las culturas occidentales. Suele deberse a la sustitución de glutamina por arginina en la posición 3500 de la apoB-100, lo que se traduce en una disminución de la capacidad del receptor de LDL para fijar colesterol LDL, afectando así a su eliminación de la circulación. Las pruebas de laboratorio especializadas pueden distinguir el DFB de la HF, pero esta distinción no es necesaria, excepto con fines de investigación, ya que el tratamiento es el mismo.

**Hipercolesterolemia autosómica recesiva (HAR).** Esta rara enfermedad, producida por un defecto en la endocitosis hepática mediada por el receptor de LDL, se manifiesta clínicamente con hipercolesterolemia grave, con niveles intermedios entre los observados en la HF homocigota y heterocigota. Su frecuencia es desproporcionadamente superior en los sardos, y responde moderadamente al tratamiento con inhibidores de la HMG CoA reductasa.

**Sitosterolemia.** Es una rara enfermedad autosómica recesiva caracterizada por la absorción intestinal excesiva de esteróles vegetales. La sitosterolemia está producida por mutaciones en el sistema transportador con cásete de unión al ATP, que es responsable de limitar la absorción de esteróles vegetales en el intestino delgado y estimular la excreción biliar de las pequeñas cantidades absorbidas. La concentración plasmática de colesterol puede encontrarse muy elevada, acompañándose de xantomas tendinosos y aterosclerosis prematura. El diagnóstico puede confirmarse comprobando la elevación de la concentración plasmática de sitosterol. El tratamiento con inhibidores de la HMG-CoA reductasa no resulta eficaz, pero los inhibidores de la absorción de colesterol, como el ezetimibe, y los secuestradores de ácidos biliares sí lo son.

**Hipercolesterolemia poligénica.** La elevación primaria del colesterol LDL entre los niños y los adultos suele ser poligénica. Los pequeños

efectos de numerosos genes se ven afectados por influencias ambientales (dieta). La concentración de colesterol plasmático se encuentra ligeramente elevada y la concentración de triglicéridos es normal. La hipercolesterolemia poligénica aparece en familias que comparten un mismo estilo de vida, pero no sigue patrones hereditarios predecibles, como en los defectos de lipoproteínas debidos a alteraciones de un único gen. El tratamiento de los niños con hipercolesterolemia poligénica se dirige a la adopción de un estilo de vida saludable: reducir el consumo de grasas saturadas y totales y practicar al menos 1 hora diaria de alguna actividad física. Las medicaciones reductoras del colesterol raramente son necesarias.

#### HIPERCOLESTEROLEMIA CON HIPERTRIGLICERIDEMIA

Hiperlipidemia combinada familiar (HLCF). Se trata de una enfermedad autosómica dominante caracterizada por la elevación moderada del colesterol LDL plasmático y de los triglicéridos, y la disminución del colesterol HDL. Es el trastorno lipídico primario más frecuente, afectando a 1/200 individuos. No se ha identificado una única alteración metabólica que relacione la HLCF con la aterogénesis, pero es un hecho bien documentado que = el 20% de los pacientes en los que se presenta una CC a los 60 años de edad padece HLCF. Los antecedentes familiares de cardiopatía prematura son generalmente positivos. Para realizar un diagnóstico formal se requiere que al menos dos familiares de primer grado posean signos de una de las tres variantes de dislipidemia: 1) percentil de colesterol LDL >90%; 2) de colesterol LDL y triglicéridos >90%, y 3) de triglicéridos >90%. Los pacientes pueden cambiar de un fenotipo a otro. Los xantomas no son una característica de la HLCF. La elevación de los niveles plasmáticos de apoB y de partículas LDL densas pequeñas apoya/i el diagnóstico.

Los niños y los adultos con HLCF presentan adiposidad, hipertensión e hiperinsulinemia, signos indicativos de la presencia de un *síndrome metabólico*. El diagnóstico formal de este síndrome múltiple, definido por el NCEP's Adult Treatment Panel III (ATP III), identifica seis componentes principales: obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión, resistencia a la insulina con o sin defectos en la tolerancia a la glucosa, signos de inflamación vascular e hipercoagulabilidad. Se estima que el 30% de los adultos con sobrepeso cumple los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico, incluyendo dos tercios de pacientes con HLCF. Los hispanos y los habitantes del sudeste asiático del subcontinente indio son especialmente susceptibles.

Los mecanismos que asocian la adiposidad visceral con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 11 no son bien conocidos. Una posible explicación es que la carga del retículo endoplasmático debida a la obesidad conduce a la supresión de las señales del receptor insulínico y por tanto a la resistencia a la insulina y al aumento de la respuesta inflamatoria. Se desconoce la relación existente entre este proceso y la aterogénesis. Se asume que la hipercolesterolemia, y con menos seguridad la hipertrigliceridemia, confieren un riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares a los pacientes con HLCF. Cuando se incluyen las características del síndrome metabólico en modelos logísticos, las características ecológicas compartidas se vuelven aparentes. La adiposidad visceral aumenta con la edad y su importancia en los niños como factor de riesgo de sufrir cardiopatías y diabetes es limitada por la relativa escasez de datos. Aunque con fines de investigación se realiza la medición longitudinal de la circunferencia de la cintura y de la grasa abdominal mediante RM, el índice de masa corporal (IMC) sigue siendo el método para evaluar la adiposidad en la práctica pediátrica.

El síndrome metabólico ilustra perfectamente la interacción entre la genética y los factores ambientales. La susceptibilidad genética resulta esencial para explicar la cardiopatía prematura en los pacientes con HLCF. El estilo de vida poco sano, la dieta de mala calidad y la inactividad física contribuyen a la obesidad y a las características acompañantes del síndrome metabólico.

El pilar fundamental del tratamiento es la modificación del estilo de vida. Entre estas medidas se incluyen una dieta baja en grasas saturadas, grasas trans y colesterol, así como la reducción del consumo de azúcares simples. El aumento del consumo diario de frutas y verduras resulta importante, al igual que el realizar diariamente 1 hora de una actividad física moderada. El cumplimiento a menudo es un problema entre los niños y sus padres, pero los pequeños pasos graduales tienen más posibilidades de éxito que las estrategias agresivas para perder peso. Es muy im-

portante que las personas al cuidado del niño participen en el proceso. Los niveles de triglicéridos plasmáticos suelen responder de modo considerable a la restricción dietética, en especial a la reducción en la cantidad de bebidas edulcoradas consumidas. Los niveles de colesterol plasmático pueden reducirse un 10-15%, pero si los niveles de colesterol LDL persisten >160 mg/dl, se debe considerar iniciar tratamiento farmacológico.

Disbetalipoproteinemia familiar (DBLF, hiperlipoproteinemia tipo III). La DBLF está producida por mutaciones en el gen de la apolipoproteína E (apoE), que cuando se asocia a influencias ambientales, como dietas hipercalóricas, con alto contenido en grasas, o a una ingesta de alcohol elevada, resulta en un tipo de hiperlipidemia mixto. Los pacientes suelen presentar elevaciones de grado parecido del colesterol y los triglicéridos. El colesterol LDL suele encontrarse normal a diferencia de otros cuadros con hipertrigliceridemia asociados con niveles reducidos de HDL. Esta rara enfermedad afecta a 1/10.000 personas. La apoE media la eliminación de los quilomicrones y las VLDL residuales de la circulación al unirse a los receptores de la superficie hepática. El gen polimórfico *apoE* se expresa en tres isoformas: *apoEi*, *apoE2* y *apoE4*. *E4* es el alelo «normal» presente en la mayoría de la población. La isoforma *apoE2* posee una menor afinidad por el receptor LDL y su frecuencia es de = un 7%. Alrededor del 1 % de la población es homocigota para *apoE2/E2*, la mutación más frecuente asociada con la DBLF, pero sólo una minoría expresa la enfermedad. La expresión requiere enfermedades precipitantes, como diabetes, obesidad, nefropatías o hipotiroidismo. Los pacientes homocigotos para *apoE4/E4* corren más riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer de inicio tardío.

La mayoría de los pacientes con DBLF se presenta en la vida adulta con xantomas característicos. Los xantomas tuberoeruptivos parecen racimos de pequeñas uvas sobre las rodillas, nalgas y codos. También es típico observar una importante decoloración amarillenta de los pliegues de las manos (xantomas palmáres). La aterosclerosis, que a menudo se presenta como vasculopatía periférica, suele manifestarse en la 4.ª o 5.ª década. Los niños pueden presentar una erupción menos característica y suele ocurrir tras una enfermedad precipitante.

El diagnóstico de DBLF se establece mediante electroforesis de lipoproteínas, en la que se demuestra una banda beta ancha que contiene lipoproteínas residuales. La medición directa de las VLDL mediante ultracentrifugación puede realizarse en laboratorios especializados en lípidos. Una relación VLDL/triglicéridos totales >0,3 apoya el diagnóstico. Puede efectuarse el tipaje del gen *apoE* para evaluar la homocigosidad *apoE2*, lo que confirma el diagnóstico en presencia de los hallazgos físicos característicos. Un resultado negativo no descarta necesariamente la enfermedad, ya que otras mutaciones del gen *apoE* pueden producir manifestaciones incluso más graves.

El tratamiento farmacológico de la DBLF es necesario para reducir la probabilidad de padecer aterosclerosis sintomática en los adultos. Los inhibidores de la HMG CoA reductasa, el ácido nicotínico y los fibratos resultan eficaces. La DBLF responde bien a las restricciones dietéticas recomendadas.

HIPERTRIGLICERIDEMIAS. Las enfermedades familiares de las lipoproteínas ricas en triglicéridos incluyen variantes tanto frecuentes como raras del sistema de clasificación de Frederickson. Entre estas patologías se encuentran la quilomicronemia (tipo I), la hipertrigliceridemia familiar (tipo IV) y la más grave hipertrigliceridemia y quilomicronemia combinada (tipo V). El déficit de lipasa hepática (LH) también produce una hiperlipidemia combinada similar.

Quilomicronemia familiar (hiperlipidemia tipo I). Este raro defecto de un único gen, al igual que la hipercolesterolemia familiar, es debido a mutaciones que afectan a la eliminación de apoB lipoproteínas. El déficit o la ausencia de lipoproteína lipasa (LPL) o su cofactor apoC-II, que facilita la lipólisis por la LPL, produce una elevación importante de los quilomicrones plasmáticos ricos en triglicéridos. Los niveles de colesterol HDL se encuentran disminuidos. Como la eliminación de estas partículas se encuentra muy reducida, el plasma presenta un aspecto turbio incluso después de períodos de ayuno prolongado (fig. 86-13). La quilomicronemia debida al déficit de LPL se asocia con una elevación leve de los triglicéridos, lo que no ocurre cuando la causa es el déficit o la ausencia de apoC-II. Ambas son enfermedades autosómicas recesivas y su frecuencia es =1/1.000.000. La enfermedad suele manifestarse en la





Figura 86-13. Plasma con aspecto lechoso de un paciente con dolor abdominal agudo. (De Durrington P: Dyslipidaemia. *Lancet* 2003; 362:717-731.)

infancia con pancreatitis aguda. Pueden aparecer xantomas eruptivos en los brazos, rodillas y nalgas y puede cursar con hepatoesplenomegalia. El diagnóstico se establece midiendo la actividad lipolítica de triglicéridos. El tratamiento de la quilomicronemia consiste en la restricción total de la grasa de la dieta y en la administración de suplementos de vitaminas liposolubles. Los triglicéridos de cadena media que son absorbidos por el sistema venoso portal pueden aumentar la ingesta de grasa total, y la administración de aceites de pescado puede resultar beneficiosa.

**Hipertrigliceridemia familiar (HTGF, hiperlipidemia tipo IV).** La HTGF es una enfermedad autosómica dominante de etiología desconocida, que se presenta en = 1/500 personas. Se caracteriza por la elevación de los triglicéridos plasmáticos > del percentil 90 (250-1.000 mg/dl). A menudo se acompaña de una ligera elevación del colesterol plasmático y una disminución de las HDL. La HTGF no suele manifestarse hasta la edad adulta, aunque se expresa en = el 20% de los niños afectados. A diferencia de la HLCF, se cree que la HTGF no es muy aterogénica. Lo más probable es que esté causada por un catabolismo defectuoso de las VLDL, o menos a menudo, por la producción excesiva de este tipo de lipoproteínas.

Para establecer el diagnóstico se debe contar con al menos un familiar de primer grado afecto de hipertrigliceridemia. La HTGF debe distinguirse de la HLCF y de la DBLF, ya que estos últimos trastornos requieren un tratamiento más enérgico para evitar la enfermedad coronaria o la vasculopatía periférica. La diferenciación suele ser posible por la clínica, ya que la HTGF se acompaña de niveles de colesterol LDL más bajos, pero la medición de unos niveles normales de apoB puede resultar útil en las situaciones ambiguas.

En ocasiones puede observarse una hipertrigliceridemia más grave caracterizada por niveles elevados de quilomicrones y de partículas VLDL (tipo V de Frederickson). La concentración de triglicéridos a menudo es > 1.000 mg/dl. La enfermedad no suele encontrarse en los niños. A diferencia de la quilomicronemia (tipo I de Frederickson), no existe déficit de apoC-III o LPL. A diferencia de los pacientes con hipertrigliceridemia tipo IV, estos pacientes a menudo desarrollan xantomas eruptivos en la edad adulta. La primera manifestación de la enfermedad puede ser una pancreatitis aguda. Al igual que ocurre con otras hipertrigliceridemias, la ingesta excesiva de alcohol y el tratamiento estrogénico pueden agravar la enfermedad.

Las causas secundarias de hipertrigliceridemia transitoria deben ser descartadas antes de establecer el diagnóstico de HTGF. La hipertrigliceridemia puede empeorar con dietas ricas en azúcares e hidratos de carbono simples, por una ingesta excesiva de alcohol, así como por tratamientos estrogénicos. En los adultos y en los adolescentes se debe descartar un consumo excesivo de bebidas gaseosas y edulcoradas, ya

que es frecuente encontrar a personas que ingieren diariamente bebidas de gran tamaño o muchas latas de 33 centilitros de refrescos. Cuando cesa esta práctica muchas veces se observa una espectacular reducción de los niveles de triglicéridos así como una pérdida de peso entre los que padecían obesidad. Los niveles de colesterol HDL tienden a aumentar a medida que el IMC se estabiliza.

Entre las enfermedades pediátricas asociadas con hiperlipidemia se encuentran el hipotiroidismo, el síndrome nefrótico, la atresia biliar, las enfermedades por depósito de glucógeno, la enfermedad de Niemann-Pick, la enfermedad de Tay-Sachs, el lupus eritematoso diseminado, la hepatitis y la anorexia nerviosa (tabla 86-10).

Ciertos fármacos, como la isotretinoína, los diuréticos tiazídicos, los anticonceptivos orales, los corticoides, los (3-bloqueantes, los inmunosupresores y los inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento de la infección por el VIH, empeoran la hiperlipidemia.

El tratamiento de la hipertrigliceridemia infantil raramente requiere medicación, a no ser que persistan niveles > 1.000 mg/dl aun después de reducir las grasas, azúcares e hidratos de carbono de la dieta y de realizar mayor actividad física. En estos casos el objetivo es evitar los episodios de pancreatitis. La utilización de fibratos y niacina, habitual en los adultos con hipertrigliceridemia, no se recomienda en los niños. Los inhibidores de la HMG CoA reductasa son razonablemente eficaces para reducir los niveles de triglicéridos, y existe bastante más experiencia que documenta la seguridad y la eficacia de este tipo de fármacos hipolipemiantes en los niños.

**Déficit de lipasa hepática.** El déficit de lipasa hepática es una enfermedad autosómica recesiva muy poco frecuente que produce una elevación de los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos. La lipasa hepática (LH) hidroliza los triglicéridos y fosfolípidos en VLDL residuales e IDL, lo que evita su conversión en LDL. Las concentraciones de colesterol HDL suelen estar elevadas en vez de reducidas, lo que sugiere el diagnóstico. La confirmación d-; laboratorio se establece midiendo la actividad de la LH en plasma heparinizado.

#### TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS HDL

**Hipoalfalipoproteinemia primaria.** La disminución aislada del colesterol HDL es una enfermedad familiar que a menudo sigue un patrón que sugiere una herencia autosómica dominante, pero puede presentarse sin que existan antecedentes familiares. Es la enfermedad más frecuente del metabolismo de las HDL. Se define como una concentración de colesterol HDL < al percentil 10 según género y edad, con cifras plasmáticas normales de colesterol LDL y triglicéridos. La relación entre esta pa-

**TABLA 86-10. Causas secundarias de hiperlipidemia**

|   |
|---|
| <b>HIPERCOLESTEROLEMIA</b>  |
| Hipotiroidismo  |
| Síndrome nefrótico  |
| Colestasis  |
| Anorexia nerviosa   |
| Fármacos: progesterona, tiazidas, tegretol, ciclosporina                |
| <b>HIPERTRIGLICERIDEMIA</b>   |
| Obesidad  |
| Diabetes tipo II  |
| Alcohol   |
| Insuficiencia renal   |
| Sepsis  |
| Estrés  |
| Síndrome de Cushing   |
| Embarazo  |
| Hepatitis   |
| SIDA, inhibidores de proteasas  |
| Fármacos: esteroides anabolizantes, (3 bloqueantes, estógenos, tiazidas |
| <b>HDL DISMINUIDO</b>   |
| Tabaquismo  |
| Obesidad  |
| Diabetes tipo II  |
| Malnutrición  |
| Fármacos: (3 bloqueantes, esteroides anabolizantes                      |
| HDL, Lipoproteína de alta densidad.                                     |



tología y el desarrollo más rápido de aterosclerosis es incierta. Parece relacionarse con la reducción de la síntesis de apoA-I y el aumento del catabolismo de las HDL. Se deben descartar causas secundarias de reducción del colesterol HDL, como el síndrome metabólico y enfermedades raras como el déficit de LCAT y la enfermedad de Tangier.

**Hiperalfalipoproteinemia familiar.** Se trata de una enfermedad rara que protege de la CC a los miembros de la familia. La concentración plasmática de HDL supera los 80 mg/dl.

**Déficit familiar de apoA-I.** Las mutaciones del gen *apoA-I* pueden resultar en la ausencia completa de HDL plasmática. Las HDL nacientes se producen en el hígado y en el intestino delgado. El colesterol libre de las células periféricas es esterificado por la LCAT, lo que permite la formación de partículas de HDL maduras. La apoA-I es necesaria para la normal función enzimática de la LCAT. El acumulo resultante de colesterol libre en la circulación conduce con el tiempo a la formación de opacidades corneales, xantomas planos y aterosclerosis prematura. Algunos pacientes, sin embargo, pueden presentar mutaciones de *apoA-I* que resultan en un catabolismo muy rápido de las proteínas, no asociado con aterogénesis, a pesar de presentar niveles de colesterol HDL de 15-30 mg/dl.

**Enfermedad de Tangier.** Se trata de una enfermedad autosómica dominante asociada con niveles de colesterol HDL <5 mg/dl. Está producida por mutaciones de la ABCAI, una proteína que facilita la unión del colesterol celular a apoA-I. El resultado es la acumulación de colesterol libre en el sistema reticuloendotelial, que produce hepatoesplenomegalia y unas amígdalas hipertróficas y anaranjadas características. La neuropatía periférica intermitente puede producirse por el acumulo de colesterol en las células de Schwann. El diagnóstico debe sospecharse en los niños con amígdalas hipertróficas de color anaranjado y niveles de colesterol HDL extremadamente reducidos.

**Déficit familiar de lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT).** Las mutaciones que afectan a la LCAT interfieren con la esterificación del colesterol, lo que impide la formación de partículas HDL maduras. Este trastorno se asocia con el catabolismo rápido de apoA-I. El colesterol libre circulante en plasma se encuentra muy elevado, lo que se traduce en la formación de opacidades corneales y unos niveles de colesterol HDL <10 mg/dl. El déficit parcial de LCAT se conoce como la enfermedad «con ojo de pez». El déficit completo cursa con anemia hemolítica e insuficiencia renal progresiva al inicio de la vida adulta. Se cree que esta rara enfermedad no produce aterosclerosis prematura. La confirmación mediante pruebas de laboratorio se basa en la demostración de la disminución de la esterificación plasmática de colesterol.

**Déficit de proteína transportadora de esteres de colesterol (CETP).** Las mutaciones que afectan al gen de la CETP se localizan en el cromosoma 16y21. La CETP facilita la transferencia de lipoproteínas entre las HDL maduras y las VLDL y los quilomicrones, regulando de ese modo la cantidad de colesterol que va a transportarse al hígado para ser excretado con la bilis. Alrededor de la mitad de las partículas de HDL maduras son eliminadas de la circulación por los receptores de HDL presentes en la superficie hepática. La otra mitad de los esteres de colesterol del núcleo de las HDL se intercambia con triglicéridos en el núcleo de las lipoproteínas apoB (VLDL, IDL, LDL) para su transporte al hígado. El déficit homocigoto de CETP se ha observado en grupos de poblaciones japonesas con niveles de colesterol HDL muy elevados (>150 mg/dl).

**TRASTORNOS ASOCIADOS A CONCENTRACIONES BAJAS DE COLESTEROL.** Los trastornos de metabolismo de las lipoproteínas que contienen apoB y del colesterol intracelular se asocian con hipocolesterolemia.

**Abetalipoproteinemia.** Esta enfermedad autosómica recesiva infrecuente está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína microsómica de transporte de triglicéridos, necesaria para el transporte de lípidos a los quilomicrones nacientes en el intestino delgado y a las VLDL en el hígado. El resultado es la ausencia de quilomicrones, VLDL, LDL y apoB, y niveles muy bajos de colesterol y triglicéridos plasmáticos. La malabsorción de grasa, la diarrea y las alteraciones del crecimiento se presentan al inicio de la edad infantil. La degeneración espinocerebelosa, secundaria al déficit de vitamina E, se manifiesta con pérdida de los reflejos tendinosos profundos que progresan a ataxia y espasticidad de las extremidades inferiores en la vida adulta. Los pacien-

tes con abetalipoproteinemia también presentan una retinopatía pigmentaria progresiva asociada con una reducción de la visión nocturna y de la visión de colores, que con el tiempo progresa a la ceguera. Los síntomas neurológicos y la retinopatía pueden confundirse con la ataxia de Friedreich. La diferenciación entre estas entidades se realiza por la presencia de malabsorción y acantocitosis en las extensiones de sangre periférica de los pacientes con abetalipoproteinemia. Muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad son el resultado de la malabsorción de las vitaminas liposolubles, como las vitaminas E, A y K. El tratamiento precoz con suplementos vitamínicos, en especial de vitamina E, puede enlentecer el desarrollo de secuelas neurológicas. La vitamina E es transportada normalmente desde el intestino delgado hacia el hígado a través de los quilomicrones, donde depende de la vía endógena de las VLDL para ser repartida a la circulación y a los tejidos periféricos. Los padres de los niños con abetalipoproteinemia poseen niveles plasmáticos normales de apoB y lípidos.

**Hipobetalipoproteinemia familiar.** La hipobetalipoproteinemia familiar homocigota cursa con síntomas muy parecidos a los de la abetalipoproteinemia, pero el patrón hereditario es autosómico codominante. La enfermedad está producida por mutaciones en el gen que codifica la síntesis de apoB-100. Se distingue de la abetalipoproteinemia en que los padres heterocigotos de los probandos poseen concentraciones plasmáticas de colesterol LDL y apoB inferiores a la mitad de los valores normales. Los pacientes heterocigotos no presentan síntomas ni secuelas.

La incapacidad selectiva de secretar apoB-48 del intestino delgado produce un trastorno similar a la abetalipoproteinemia o a la hipobetalipoproteinemia homocigota. En este trastorno, que en ocasiones se denomina enfermedad de Anderson, la deficiente absorción de quilomicrones produce esteatorrea y déficit de vitaminas liposolubles. La concentración plasmática de apoB-100 se encuentra en valores normales en esta enfermedad, gracias a la secreción hepática normal.

**Síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SSLO).** Los pacientes con SSLO a menudo presentan anomalías congénitas múltiples y retraso del desarrollo causado por la disminución de la concentración de colesterol y de precursores acumulados (tablas 86-11 y 86-12). El estudio familiar revela un patrón hereditario autosómico recesivo. Las mutaciones del gen *DHCR7* (7 deshidrocolesterol-A' reductasa) producen un déficit de la enzima microsomal DHCR7, que es necesaria en los últimos pasos de la síntesis del colesterol. Se desconoce por qué los defectos en la síntesis del colesterol producen malformaciones congénitas, pero como el colesterol es un componente fundamental de la mielina, el desarrollo neuroló-

**TABLA 86-11. Principales características clínicas del síndrome de Smith-Lemli-Opitz: anomalías frecuentes (>50% de los pacientes)**

#### CRÁNEO-FACIALES

- Microcefalia
- Blefaroptosis
- Anteversión de las narinas
- Retromicrognatia
- Implantación baja y rotación posterior de los pabellones auriculares
- Hendidura palatina en la línea media
- Crestas alveolomaxilares amplias
- Cataratas (<50%)

#### ANOMALÍAS ESQUELÉTICAS

- Sindactilia de los dedos de los pies III/III
- Polidactilia postaxial (<50%)
- Deformidad en equinovaro (<50%)

#### ANOMALÍAS GENITALES

- Hipospadias
- Criptorquidia
- Ambigüedad sexual (<50%)

#### DESARROLLO

- Retraso del crecimiento pre y posnatal
- Problemas de alimentación
- Retraso mental
- Trastornos del comportamiento

De Haas D, Kiley RI, Hoffmann GF: Inherited disorders of cholesterol biosynthesis. *Neuropediatrics* 2001;32:113-122.

**TABLA 86-12. Malformaciones características de los órganos internos en pacientes con afectación grave por un síndrome de Smith-Lemli-Opitz****SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

Hipoplasia del lóbulo frontal  
Dilatación de los ventrículos  
Agenesia del cuerpo calloso  
Hipoplasia cerebelosa  
Holoprosencefalia

**CARDIOVASCULARES**

Canal auriculoventricular  
Comunicación interauricular de tipo ostium secundum  
Conducto arterioso persistente  
Comunicación interventricular membranosa

**APARATO URINARIO**

Hipoplasia o aplasia renal  
Quistes renales corticales  
Hidronefrosis  
Duplicación ureteral

**DIGESTIVAS**

Enfermedad de Hirschsprung  
Estenosis pilórica  
Dismotilidad refractaria  
Hepatopatía colestásica y no colestásica progresiva

**PULMONARES**

Hipoplasia pulmonar  
Lobulación anormal

**ENDOCRINAS**

Insuficiencia suprarrenal

De Haas D, Kelley RI, Hoffmann GF: Inherited disorders of cholesterol biosynthesis. *Neuropediatrics* 2001;32:113-122.

gico se encuentra gravemente alterado. La incidencia del SSLO se estima en 1/20.000-60.000 nacimientos en la población blanca, con cifras algo más elevadas en hispanos y más reducidas en los pacientes de ascendencia africana.

Pueden producirse abortos espontáneos de los fetos con SSLO. Los pacientes con SSLO tipo II a menudo fallecen al final del período neonatal. La supervivencia es poco probable cuando la concentración de colesterol plasmático es <20 mg/dl. Las mediciones de laboratorio deben realizarse mediante cromatografía de gases, ya que las técnicas estándar para el análisis de las lipoproteínas miden los precursores del colesterol, lo que puede arrojar un resultado falso positivo. Los casos más leves pueden no manifestarse hasta la infancia tardía. Las características fenotípicas varían desde la microcefalia, las malformaciones cardíacas y cerebrales y los fallos multiorgánicos hasta las manifestaciones dismórficas más sutiles y el retraso leve del desarrollo. El tratamiento consiste en

los suplementos de colesterol (yema de huevo) y posiblemente los inhibidores de la HMG CoA reductasa para evitar la síntesis de precursores tóxicos proximales al bloqueo enzimático.

**TRASTORNOS DEL METABOLISMO INTRACELULAR DEL COLESTEROL**

**Xantomosis cerebrotendinosa.** Esta enfermedad autosómica recesiva se presenta clínicamente al final de la adolescencia con xantomas tendinosos, cataratas y neurodegeneración progresiva. Está producida por la acumulación tisular de ácidos biliares intermedios que son derivados hacia colestanol debido a mutaciones en el gen de la esterol 27-hidroxilasa. Esta enzima es necesaria para la síntesis mitocondrial normal de ácidos biliares en el hígado. El tratamiento precoz con ácido quenodesoxicólico reduce los niveles de colesterol y evita el desarrollo de síntomas.

**Enfermedad por almacenamiento de esteres de colesterol (EAEC) y enfermedad de Wolman.** Estas enfermedades autosómicas recesivas se deben a la ausencia de lipasa ácida lisosómica. Una vez que el colesterol LDL es incorporado al interior celular mediante endocitosis, se transfiere a los lisosomas, donde es hidrolizado mediante la lipasa lisosómica. La falta de hidrólisis por la ausencia total de la enzima produce la acumulación intracelular de esteres de colesterol. La hepatoesplenomegalia, la esteatorrea y el retraso del crecimiento aparecen al inicio de la infancia, y la muerte suele tener lugar al año de vida. En la EAEC, una variante menos grave de la enfermedad de Wolman, existe actividad baja, pero detectable, de la lipasa ácida.

**Enfermedad de Niemann-Pick tipo C.** Este trastorno del transporte intracelular de colesterol se caracteriza por el acumulo de colesterol y esfingomielina en el sistema nervioso central y el sistema reticuloendotelial. La muerte debida a esta enfermedad neurológica autosómica recesiva suele tener lugar en la adolescencia.

**PATRONES DE LIPOPROTEÍNAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.** En la tabla 86-13, adaptada principalmente de los Lipid Research Clinics Population Studies, se expone la distribución de las concentraciones de lipoproteínas en los jóvenes norteamericanos de varias edades. La concentración plasmática de colesterol total aumenta rápidamente desde los 68 mg/dl al nacer hasta una concentración prácticamente del doble al finalizar el período neonatal. Hasta llegar a la pubertad tiene lugar una elevación muy gradual de la concentración de colesterol total, hasta alcanzar una concentración media de 160 mg/dl. Durante la pubertad la concentración de colesterol total disminuye. En los varones este descenso se debe a una pequeña reducción del colesterol HDL, y en las mujeres es secundario a la ligera disminución del colesterol LDL. Los niveles plasmáticos de colesterol pueden analizarse razonablemente bien a medida que crece el paciente. La elevación de los niveles de colesterol tiende a agruparse en familias, lo que refleja las influencias genéticas y ambientales.

**TABLA 86-13 Concentraciones plasmáticas de colesterol y triglicéridos en la infancia y la adolescencia: medias y percentiles**

|                  | TRIGLICÉRIDOS TOTALES (MG/DL) |       |                 |                 |                 | COLESTEROL TOTAL (MG/DL) |       |                 |                 |                 | COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (MG/DL) |       |                 |                 |                 | COLESTEROL UNIDO A LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (MG/DL)* |                 |                 |       |                 |
|------------------|-------------------------------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|---|-------|-----------------|-----------------|-----------------|--|-----------------|-----------------|-------|-----------------|
|                  | 5 <sup>o</sup>                | MEDIA | 75 <sup>o</sup> | 90 <sup>o</sup> | 95 <sup>o</sup> | 5 <sup>o</sup>           | MEDIA | 75 <sup>o</sup> | 90 <sup>o</sup> | 95 <sup>o</sup> | 5 <sup>o</sup>  | MEDIA | 75 <sup>o</sup> | 90 <sup>o</sup> | 95 <sup>o</sup> | 5 <sup>o</sup>   | 10 <sup>o</sup> | 25 <sup>o</sup> | MEDIA | 95 <sup>o</sup> |
| Cordón umbilical | 14                            | 34    | —               | —               | 84              | 42                       | 68    | —               | —               | 103             | 17  | 29    | —               | —               | 50              | 13   | —               | —               | 35    | 60              |
| 1-4 años         |                               |       |                 |                 |                 |                          |       |                 |                 |                 |   |       |                 |                 |                 |  |                 |                 |       |                 |
| Niños            | 29                            | 56    | 68              | 85              | 99              | 114                      | 155   | 170             | 190             | 203             | —   | —     | —               | —               | —               | —  | —               | —               | —     | —               |
| Niñas            | 34                            | 64    | 74              | 95              | 112             | 112                      | 156   | 173             | 188             | 200             | —   | —     | —               | —               | —               | —  | —               | —               | —     | —               |
| 5-9 años         |                               |       |                 |                 |                 |                          |       |                 |                 |                 |   |       |                 |                 |                 |  |                 |                 |       |                 |
| Niños            | 28                            | 52    | 58              | 70              | 85              | 125                      | 155   | 168             | 183             | 189             | 63  | 93    | 103             | 117             | 129             | 38   | 42              | 49              | 56    | 74              |
| Niñas            | 32                            | 64    | 74              | 103             | 126             | 131                      | 164   | 176             | 190             | 197             | 68  | 100   | 115             | 125             | 140             | 36   | 38              | 47              | 53    | 73              |
| 10-14 años       |                               |       |                 |                 |                 |                          |       |                 |                 |                 |   |       |                 |                 |                 |  |                 |                 |       |                 |
| Niños            | 33                            | 63    | 74              | 94              | 111             | 124                      | 160   | 173             | 188             | 202             | 64  | 97    | 109             | 122             | 132             | 37   | 40              | 46              | 55    | 74              |
| Niñas            | 39                            | 72    | 85              | 104             | 120             | 125                      | 160   | 171             | 191             | 205             | 68  | 97    | 110             | 126             | 136             | 37   | 40              | 45              | 52    | 70              |
| 15-19 años       |                               |       |                 |                 |                 |                          |       |                 |                 |                 |   |       |                 |                 |                 |  |                 |                 |       |                 |
| Niños            | 38                            | 78    | 88              | 125             | 143             | 118                      | 153   | 168             | 183             | 191             | 62  | 94    | 109             | 123             | 130             | 30   | 34              | 39              | 46    | 63              |
| Niñas            | 36                            | 73    | 85              | 112             | 126             | 118                      | 159   | 176             | 198             | 207             | 59  | 96    | 111             | 129             | 137             | 35   | 38              | 43              | 52    | 74              |

\*Hay que destacar que para el colesterol HDL se usan percentiles diferentes.

Los datos de sangre del cordón umbilical proceden de Strong W: Atherosclerosis: Its pediatric roots. En Kaplan N, Stamler J (eds.): *Prevention of Coronary Heart Disease*. Filadelfia, WB Saunders, 1983. Los datos para los niños de 1-4 años de las tablas 6, 7, 20 y 21 y el resto de datos de las tablas 24, 25, 32, 33, 36 y 37 en *Lipid Research Clinics Population Studies Data Book*, Vol. 1, *The Prevalence Study*. NIH publication N3 80-1527. Washington, D.C., National Institutes of Health, 1980.

Entre los niños y los adolescentes se considera como aceptable una concentración de colesterol total <170 mg/dl, límite entre 170-199 mg/dl y elevada si es >200 mg/dl. La concentración de colesterol LDL se considera normal para valores <110 mg/dl, límite de 110 a 129 mg/dl y elevada si es >130 mg/dl. Los niveles de colesterol HDL deben ser >40 mg/dl.

**ESTUDIO DEL COLESTEROL PLASMÁTICO.** El comité de expertos en concentraciones sanguíneas de colesterol en niños y adolescentes del NCEP estableció las directrices para realizar mediciones de colesterol, que fueron publicadas en 1991. El comité recomendó un abordaje *selectivo* para realizar el cribado, basándose en los siguientes criterios:

Realice mediciones en los niños y adolescentes cuyos padres o abuelos padezcan enfermedades documentadas de las arterias coronarias antes de los 55 años de edad.

Realice mediciones en la descendencia de todo adulto que presente concentraciones plasmáticas de colesterol >240 mg/dl.

Realice mediciones en los niños y adolescentes en los que no sea posible conocer sus antecedentes familiares, en especial en los que presenten otros factores de riesgo.

La American Academy of Pediatrics y la American Heart Association (AHA) han aprobado dichos criterios. Si se aplican estas normas, se debería realizar un cribado en el 25% de los jóvenes norteamericanos, que representa el grupo con más probabilidades de presentar hipercolesterolemia de base familiar. Se calcula en 59% el porcentaje de niños con elevación de la concentración plasmática de colesterol que no serán detectados por la falta de generalización del cribado, lo que origina una controversia y confusión importantes. El basarse en los antecedentes familiares de cardiopatía prematura o en el conocimiento de que los niveles de colesterol en los padres es >240 mg/dl es considerado por algunos demasiado poco sensible y difícil de aplicar.

El fundamento básicamente es sólido, aunque hay que admitir que dichas recomendaciones se encuentran con problemas de cumplimiento. Si existen antecedentes familiares de cardiopatía aterosclerótica prematura grave, la descendencia poseerá un riesgo significativamente mayor de padecer dislipidemias que los niños que carezcan de dichos antecedentes familiares. Lo contrario se aplica a los niños que no cumplen los criterios para realizar el cribado; al no ser probable que presenten una firme predisposición genética a padecer cardiopatías. El 59% de los niños con hipercolesterolemia no detectada por los pediatras siguiendo las recomendaciones es probable que presente elevaciones moderadas del colesterol debido a factores ambientales, como la dieta y el estilo de vida sedentario. Las estrategias de prevención primaria aplicables al conjunto de la población comprenden la práctica diaria de actividad física y una dieta baja en grasas saturadas. Los niños y los adolescentes en los que se considera la administración de fármacos reductores del colesterol casi siempre son identificados correctamente siguiendo las recomendaciones en curso.

El diagnóstico y el tratamiento precoz de los pacientes con riesgo de CC prematura debido a susceptibilidad genética es una estrategia de salud pública importante. Se estima que no más del 20% de los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota está diagnosticado, y <10% recibe un tratamiento adecuado. Un estudio detallado del Reino Unido ha establecido la relación coste-beneficio de la «cascada de cribado», lo que incluye la localización y el estudio de los miembros de la familia de un paciente con HF. El coste-beneficio es incluso superior cuando se realizan cribados en la población joven, ya que se ganan más años de vida tras instaurar un tratamiento preventivo.

Está bien documentado que muchos padres desconocen sus propios niveles de colesterol, lo que hace problemático el uso de los criterios anteriores. Las pruebas de que el estudio del colesterol en los niños puede producir trastornos psicológicos infantiles son menos convincentes, al igual que la preocupación por que el estudio generalizado podría conducir al uso excesivo de medicaciones reductoras del colesterol. La preocupante epidemia de obesidad infantil, que afecta al 50% de los niños en poblaciones desfavorecidas de alto riesgo, respalda los estudios de cribado extensos para identificar a pacientes con síndrome metabólico. Si el estudio va a realizarse para detectar hipertrigliceridemia y/o reducción de los niveles de colesterol HDL por la existencia de obesidad como factor de riesgo de padecer cardiopatías o diabetes tipo 2, es preferible obtener un perfil lipídico en ayunas en vez de una medición del colesterol plasmático total con independencia del período de ayuno. Las recomendaciones del NECP no especifican a qué edad debe estudiarse a

los niños con factores de riesgo. La edad de cinco años es razonable, ya que las medidas dietéticas en estos niños con hipercolesterolemia pueden instaurarse con seguridad en estas etapas del desarrollo neurológico.

**VALORACIÓN DEL RIESGO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA.** El NCEP recomienda la valoración del riesgo basada en los niveles de colesterol LDL (fig. 86-14). El intervalo de seguimiento y la modificación de la dieta son determinados por la gravedad de la dislipemia. La hipercolesterolemia límite (LDL 110-129 mg/dl) debe suscitar la instauración de una dieta paso I de la AHA:

Las calorías consumidas como grasa no deben exceder el 30% de las calorías totales consumidas al día.

Las calorías consumidas como grasas saturadas no deben superar el 10% de las calorías totales diarias.

La ingesta de colesterol total debe ser <300 mg/dl al día.

Se deben proporcionar instrucciones encaminadas a evitar otros factores de riesgo de padecer cardiopatías, como es el tabaquismo. El niño debe ser revisado en 1 año.

La persistencia de niveles elevados de colesterol LDL >130 mg/dl indica la necesidad de realizar un estudio y modificaciones del estilo de vida más exhaustivos. Se debe realizar una historia clínica y una exploración física, así como pruebas complementarias adicionales destinadas a descartar causas secundarias de hiperlipidemia (v. tabla 86-10). Se deben realizar estudios de cribado del colesterol a otros miembros de la familia. Si el nivel de colesterol LDL no alcanza el objetivo mínimo de encontrarse en valores <130 mg/dl, se debe iniciar la dieta recomendada por el paso II de la AHA. Esta dieta permite el mismo consumo medio de grasas, no superior al 30% de las calorías totales, pero restringe las grasas saturadas a <7-8% de las grasas y la ingesta de colesterol a <200 mg/día. Las pruebas complementarias, la medición del peso y la altura para el cálculo del índice de masa corporal (IMC) y la revisión de la dieta debe realizarse cada 3-6 meses.

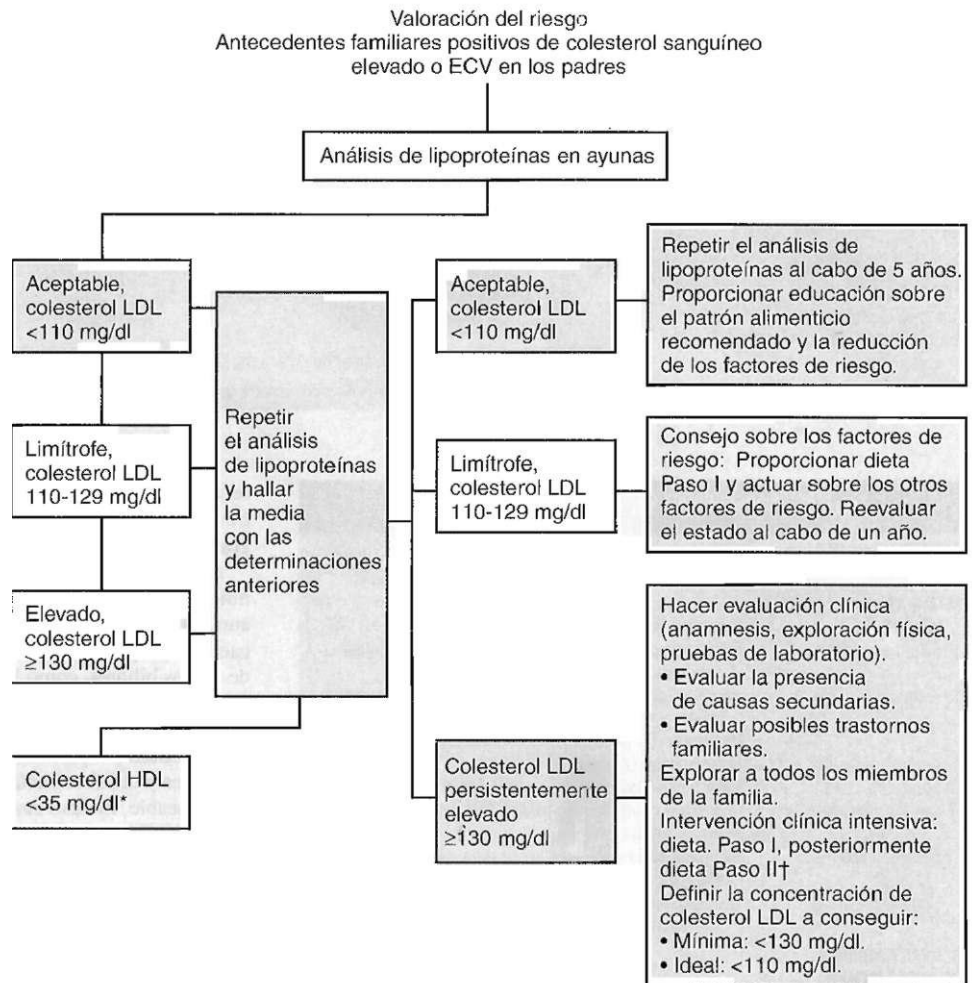
La revisión de 2004 del NECP ATP III elevó el nivel mínimo aceptable de colesterol LDL de 35 mg/dl a 40 mg/dl. Si existe una disminución de los niveles de colesterol HDL, se deben dar consejos dirigidos al control del peso, evitar el tabaquismo y realizar actividad física a diario.

En los lactantes < de 2 años no se recomienda limitar las grasas o el colesterol debido a la rapidez del crecimiento y el desarrollo, que afecta especialmente al sistema nervioso central y a la posibilidad de inducir un retraso del crecimiento. Sin embargo, se desaconseja la sobrealimentación ya que cada vez es más frecuente que los lactantes y los niños pequeños en edad de aprender a andar presenten un peso superior al que les corresponde por su altura según el estándar publicado por los centros para el control y prevención de enfermedades (CDC) norteamericanos. El mito de que «un niño más grande es un niño más sano» todavía persiste.

La seguridad de una dieta cardiosaludable entre los niños de 3-19 años ha sido establecida por el National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 111). A pesar de reducir la cantidad media de ingesta de grasas con respecto al segundo estudio, no se encontraron signos de alteraciones del crecimiento o del estado nutricional. El estudio prospectivo y bien controlado Dietary Intervention Study in Children (DISC) comparó niños que seguían una dieta baja en grasas del paso I de la AHA con niños que seguían una dieta «habitual» con un 33-34% de las calorías provenientes de las grasas y un 13% de grasas saturadas. No se observaron diferencias entre los grupos con respecto a la altura, el peso, los micronutrientes o el bienestar psicológico. Los niños que seguían una dieta baja en grasas presentaban niveles más bajos de colesterol LDL.

El Committee on Nutrition of the American Academy of Pediatrics sugiere que los niños >2 años que consuman menos calorías provenientes de las grasas deberían comer más cereales, frutas, verduras, productos lácteos desnatados, legumbres, carnes magras, aves, pescado y otros alimentos ricos en proteínas. Las dietas ricas en grasas y pobres en hidratos de carbono se han popularizado en la última década como método para perder peso. Se desaconseja la ingesta de grasa no controlada, al igual que no controlar el consumo de azúcares e hidratos de carbono. Los hidratos de carbono deben representar el 55% de las calorías, debiendo lograrse mediante el consumo de hidratos de carbono complejos como pasta, ciertas verduras, patatas, legumbres, cereales y pan integral.

Figura 86-14. Diagrama de flujo de la clasificación, la educación y el seguimiento de los niños basado en las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL). ECV, enfermedad cardiovascular; FIDL, lipoproteína de alta densidad. (De Williams CL, Flagman LL, Daniels SR, y cols.: Cardiovascular health in childhood. *Circulation* 2002; 106: 143-60.)



\*Si se detecta la presencia de colesterol HDL bajo, se debe aconsejar a los pacientes sobre el tabaquismo, la dieta pobre en grasas saturadas, la actividad física y la reducción del peso (si existe sobrepeso).  
†En los pacientes con edad >10 años y con colesterol LDL >190 mg/dl (o >160 mg/dl con factores de riesgo adicionales), se debe considerar el tratamiento farmacológico si la dieta no consigue alcanzar las concentraciones definidas como objetivo.

Las proteínas deben representar ~ el 15-20% de las calorías, y deben contener todos los ácidos grasos esenciales. La exclusión de carne o pescado de la dieta necesita ser sustituida por una mezcla sana de proteínas vegetales con el propósito de lograr un balance de nutrientes adecuado. Por tanto, los alimentos con un contenido de fibra elevado, como la fruta, la verdura y los cereales están recomendados por su excelente contenido en nutrientes como componentes de un patrón dietético bajo en grasas saturadas. Los niños deberían comer cinco o más piezas de fruta y verduras al día. Las verduras y sopas congeladas y enlatadas deben elegirse con bajo contenido en sodio.

Si se siguen estas recomendaciones dietéticas, se consumen las calorías suficientes para lograr un crecimiento y desarrollo óptimos sin favorecer la obesidad. En la sociedad actual el cumplimiento por parte del niño o de sus cuidadores supone un desafío. Los niños aprenden los hábitos alimentarios que observan en sus padres. La adopción con éxito de una dieta saludable es mucho más probable que ocurra si las comidas y los aperitivos servidos en casa se preparan para toda la familia en vez de para un único hijo. En ocasiones se debe recordar a los abuelos y a otros familiares distintos a los padres que no consientan caprichos a los niños que deben seguir una dieta restringida. El incremento de la obesidad está suscitando que algunos distritos escolares limiten la disponibilidad de bebidas azucaradas y ofrezcan en sus cafeterías ofertas más nutritivas.

El mayor sedentarismo en nuestra juventud está contribuyendo al mayor número de obesos a nivel nacional, lo que a su vez está incrementando la prevalencia de otros factores de riesgo como la hipertensión y la

dislipidemia. La National Association for Sport and Physical Education (NASPE) recomienda que los niños realicen al menos 60 minutos de actividad física apropiada para su edad durante la mayoría de los días de la semana. Se desaconsejan los períodos de inactividad prolongada (>2 horas) durante el día, como por ejemplo ver televisión u otras actividades con pantallas durante más de 2 horas.

Tratamiento farmacológico (tablas 86-14 y 86-15). El comité de expertos en concentraciones sanguíneas de colesterol en niños y adolescentes del NCEP recomienda valorar el tratamiento farmacológico de la hiperlipidemia si el niño tiene al menos 10 años de edad y ha seguido un período adecuado de restricción dietética de al menos 6 meses de duración sin que se hayan logrado los objetivos terapéuticos. Se debe considerar el tratamiento farmacológico cuando:

- La concentración de colesterol LDL sigue >190 mg/dl.  
La concentración de colesterol LDL sigue >160 mg/dl y existen antecedentes familiares positivos de enfermedades cardiovasculares (CC) prematuras antes de los 55 años de edad o existen dos o más factores de riesgo distintos de la CC a pesar de haber intentado modificaciones del estilo de vida,

Estas recomendaciones arbitrarias, pero prácticas, se basan en la probabilidad estadística de que el niño padezca una forma de dislipidemia hereditaria, como la hipercolesterolemia familiar (HF). Se eligió la edad de 10 años por ser la edad a la que se ha observado la formación del veteado graso en las arterias coronarias y en la aorta. Las recomendaciones especifican también que en raras ocasiones el tratamiento puede iniciar-



TABLA 86-14. Fármacos empleados en el tratamiento de la hiperlipidemia

| FÁRMACO   | MECANISMO DE ACCIÓN   | INDICACIÓN                                  | DOSIS INICIAL                    |
|---|---|---|----------------------------------|
| Inhibidores de la HMG CoA reductasa (estatinas) | i la síntesis de colesterol y VLDL<br>t los receptores hepáticos de LDL | Elevación de las LDL                        | 5-80 mg/24 h, antes de acostarse |
| Secuestradores de ácidos biliares               | t la bilis y la excreción   | Elevación de las LDL                        |                                  |
| Colestiramina                                   |   |   | 4-32 g/día                       |
| Colestipol                                      |   |   | 5-40 g/día                       |
| Ácido nicotínico                                | i la síntesis hepática de VLDL  | Elevación de las LDL<br>Elevación de los TG | 100-2.000 mg/8 h                 |
| Derivados de ácido fibrótico                    | T la LPL  | Elevación de los TG                         | 600 mg/12 h                      |
| Gemfibrozilo                                    | I las VLDL  |   |                                  |
| Aceites de pescado                              | i la producción de VLDL   | Elevación de los TG                         | 3-10 g/día                       |
| Inhibidores de la absorción de colesterol       |   |   |                                  |
| Ezetamibe                                       | 4 la absorción intestinal de colesterol                                 | Elevación de las LDL                        | 10 mg/día                        |

LDL, Lipoproteins de baja densidad; LPL, lipoproteins lipasa; TG, triglicérido; VLDL, lipoproteína de densidad muy baja.

TABLA 86-15. Efectos secundarios de los fármacos hipolipemiantes

| FÁRMACO Y LUGAR O TIPO DE EFECTO            | EFECTO   |
|---|--|
| <b>ESTATINAS</b>                            |  |
| Piel  | Exantema   |
| Sistema nervioso                            | Pérdida de concentración, alteración del sueño, cefalea, neuropatía periférica   |
| Hígado                                      | Hepatitis, pérdida de apetito, pérdida de peso y aumento de las aminotransferasas séricas dos o tres veces por encima del límite superior del intervalo normal |
| Aparato digestivo                           | Dolor abdominal, náuseas, diarrea  |
| Músculos                                    | Dolor o debilidad muscular, miositis (generalmente con creatina cinasa sérica >1.000 U/l), rabdomiólisis con insuficiencia renal                               |
| Sistema inmunitario                         | Síndrome similar al lupus (lovastatina, simvastatina y fluvastatina)   |
| Unión a proteínas                           | Disminución de la fijación de warfarina (lovastatina, simvastatina y fluvastatina)   |
| <b>RESINAS FIJADORAS DE ÁCIDOS BILIARES</b> |  |
| Aparato digestivo                           | Plenitud abdominal, náuseas, gas, estreñimiento, hemorroides, fisura anal, activación de diverticulitis, disminución de la absorción de vitamina D en niños    |
| Hígado                                      | Elevación leve de las aminotransferasas séricas, que puede empeorar por el tratamiento concomitante con estatinas  |
| Sistema metabólico                          | Aumento de los triglicéridos séricos, aproximadamente un 10% (mayor aumento en pacientes con hipertrigliceridemia)   |
| Electrolitos                                | Acidosis hiperclorémica en niños y pacientes con insuficiencia renal (colestiramina)   |
| Interacciones farmacológicas                | Unión a warfarina, digoxina, diuréticos tiazídicos, tiroxina, estatinas  |
| <b>ÁCIDO NICOTÍNICO</b>                     |  |
| Piel  | Sofocos, piel seca, prurito, ictiosis, acantosis nigricans   |
| Ojos  | Conjuntivitis, edema macular cistoideo, desprendimiento de retina  |
| Aparato respiratorio                        | Obstrucción nasal  |
| Corazón                                     | Arritmias supraventriculares   |
| Aparato digestivo                           | Pirosis, deposiciones blandas o diarrea  |
| Hígado                                      | Aumento leve de las aminotransferasas séricas, hepatitis con náuseas y astenia   |
| Músculos                                    | Miositis   |
| Sistema metabólico                          | Hiper glucemia (incidencia, aproximadamente 5%; mayor en pacientes con diabetes), aumento del 10% del ácido úrico sérico                                       |
| <b>FIBRATOS</b>                             |  |
| Piel  | Exantema   |
| Aparato digestivo                           | Malestar gástrico, dolor abdominal (principalmente gemfibrozilo), bilis con saturación de colesterol, aumento del 1%-2% de la incidencia de colestitis         |
| Aparato genitourinario                      | Disfunción eréctil (principalmente clofibrato)   |
| Músculos                                    | Miositis con alteración de la función renal  |
| Proteínas plasmáticas                       | Interferencia en la unión de warfarina, requiere reducción de un 30% de la dosis de warfarina  |
| Hígado                                      | Aumento de las aminotransferasas séricas   |

Tomada de Knopp RH: Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* WS; 341:498-512.

se antes, como cuando se encuentran concentraciones de colesterol extremadamente elevadas en un paciente con antecedentes familiares de gran prevalencia de enfermedad coronaria precoz.

La gran experiencia obtenida con el tratamiento farmacológico en los niños y los adolescentes con hiperlipidemia en los últimos 15 años ha aumentado las opciones terapéuticas, mejorado el cumplimiento y la eficacia. En el pasado, el principal pilar terapéutico eran los secuestradores de ácidos biliares, como la colestiramina y el colestipol, debido a que no eran absorbidos sistémicamente. La interrupción de la circulación enterohepática de los ácidos biliares estimula la síntesis hepática de nuevos ácidos biliares a partir de colesterol. Los efectos secundarios gastrointestinales y el sabor hacía que el cumplimiento terapéutico fuese menor a lo deseable, incluso cuando existían pocas opciones viables.

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa, conocidos como estatinas, son muy eficaces para reducir la concentración de colesterol LDL y reducir la inflamación de la placa, disminuyendo por tanto la probabilidad de sufrir un episodio coronario agudo en un adulto con factores de riesgo a las pocas semanas de iniciar la medicación. En conjunto, su mecanismo de acción es el bloqueo de la biosíntesis intrahepática de colesterol, lo que estimula la producción de más receptores de LDL en la superficie celular. El NCEP ATP aconseja reducir de modo agresivo las LDL hasta valores <70 mg/dl en los pacientes con coronariopatía conocida. Esta información es importante porque los niños que cumplen criterios para iniciar medicación reductora del colesterol casi siempre habrán heredado la enfermedad de un padre. No resulta infrecuente que durante el cuidado del niño surja la posibilidad de realizar un cribado y tratamiento en los padres y abuelos. Las estatinas son igual de eficaces en los niños, en los que pueden reducir a la mitad la concentración de colesterol LDL cuando es necesario. También producen una disminución moderada de los triglicéridos y una elevación desigual del colesterol HDL. Las estatinas mejoran el grosor de las tunicas íntima y media en las arterias carótidas de los pacientes de 8-18 años. Antes de iniciar el tratamiento se deben tener en cuenta sus efectos secundarios, principalmente la disfunción hepática, y más raramente la rabdomiólisis con insuficiencia renal secundaria. Sin embargo, hasta la fecha no existen datos que indiquen que las complicaciones sean más frecuentes en los niños que en los adultos, y las molestias en los músculos esqueléticos no parecen ser un problema importante. Las estatinas están contraindicadas en los pacientes con hepatopatías activas y durante el embarazo y la lactancia. Las enzimas hepáticas deben controlarse periódicamente en los niños y se debe medir la creatina fosfocinasa (CPK) si se presenta dolor o debilidad muscular. El tratamiento debe interrumpirse si las enzimas hepáticas se elevan tres veces respecto a los valores normales. Se debe volver a hacer hincapié en que los niños que presenten elevaciones moderadas del colesterol, como las observadas en la hipercolesterolemia poligénica, no son candidatos por lo general al tratamiento con estatinas, debido a sus efectos secundarios.

Otras medicaciones reductoras del colesterol, como el ácido nicotínico y los fibratos, son mucho menos empleadas en los niños que los secuestradores de ácidos biliares y las estatinas. El ácido nicotínico se ha utilizado de modo selectivo en niños con hipertrigliceridemia marcada con riesgo de pancreatitis aguda, aunque la restricción de azúcares e hidratos de carbono complejos de la dieta suele resultar en una reducción importante de la concentración de triglicéridos.

El ezetimibe resulta útil en la población pediátrica por su eficacia y sus escasos efectos secundarios. El ezetimibe reduce el colesterol LDL plasmático al bloquear la absorción de esteroles en los enterocitos. El fármaco se comercializa como tratamiento adjunto a las estatinas cuando con éstas no se consiguen reducir suficientemente los niveles de lípidos plasmáticos en los adultos. No se han realizado ensayos clínicos amplios que evalúen la utilización del ezetimibe como monoterapia en los niños. Sin embargo, existen suficientes publicaciones en la literatura que documentan la gran eficacia de esta medicación sin que aparezcan efectos secundarios preocupantes, de modo que el pediatra puede sentirse seguro a la hora de recomendar este fármaco en vez de una estatina en un paciente con hipercolesterolemia moderada. La dosis es de 10 mg una vez al día. Los padres preocupados por la posibilidad del tratamiento con estatinas de por vida son por lo general más receptivos al uso de ezetimibe. Con independencia del fármaco elegido para el niño o el adolescente que precise tratamiento, el objetivo es reducir la concentración de colesterol a valores <130 mg/dl, o mejor <110 mg/dl. No existen motivos para tratar de reducir más la concentración de LDL como se hace en los adultos con más factores de riesgo.

- Austin MA, Flutter CIT, Zimmern RL, et al: Familial hypercholesterolemia and coronary heart disease: A huge association review. *Am J Epidemiol* 2004;160:421-429.
- De Jongh S, Ose I, Szamosi T, et al: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002;106:2231-2237.
- Demerath F, Murarova V, Spangler E, et al: School-based obesity screening in rural Appalachia. *Prev Med* 2003;37:553-560.
- Durrington P: Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717-731.
- Goldberg AC, Aditi S, Ji L, et al: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79:620-629.
- Grundy SM, Hansen R, Smith SC, et al: Clinical management of metabolic syndrome: Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management. *Circulation* 2004;109:551-556.
- Hopkins PN, Heiss G, Ellison C, et al: Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: A case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation* 2003;108:519-523.
- Eeren T: Cascade genetic screening for familial hypercholesterolemia. *Clin Genet* 2004;66:483-487.
- Merkens ES, Connor WE, Link EM, et al: Effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res* 2004;56:726-732.
- Raitakari OT: Arterial abnormalities in children with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004;363:342-343.
- Singhal A, Cole TJ, Fawcett M, et al: Breast milk feeding and lipoprotein profile in adolescents born preterm: Follow-up of a prospective randomized study. *Lancet* 2004;363:1571-1578.
- Wiegman A, Fluitman BA, de Groot E, et al: Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *JAMA* 2004;292:331-337.

## 86.4 • ÜPIDOSIS • Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick

Las enfermedades por depósito lisosómico de lípidos representan diversos trastornos debidos al déficit hereditario de una hidrolasa lisosómica que conduce a la acumulación lisosómica del sustrato específico de cada enzima (tabla 86-16). Con la excepción de la enfermedad de Wolman y la enfermedad por almacenamiento de esteres de colesterol, los sustratos lipídicos comparten una estructura común que incluye un núcleo de ceramida (2-N-acil-esfingosina) a partir del cual se derivan los diferentes esfingolípidos mediante sustitución de hexosas, fosforilcolina o uno o más de los residuos de ácido siálico en el grupo hidroxilo terminal de la molécula de ceramida. Se conoce la vía metabólica de los esfingolípidos en el tejido nervioso (fig. 86-15) y los órganos viscerales (fig. 86-16). Cada paso catabólico tiene un defecto genéticamente determinado. Dado que

los esfingolípidos son componentes esenciales de todas las membranas celulares, la incapacidad para degradarlos y su posterior acumulación originan alteraciones fisiológicas y morfológicas, así como manifestaciones clínicas características de las enfermedades por depósito lisosómico de lípidos (v. tabla 86-16). La acumulación lisosómica progresiva de glucosfingolípidos en el sistema nervioso central da lugar a degeneración neurológica, mientras que la acumulación en las células viscerales ocasiona organomegalias, trastornos del esqueleto, infiltración pulmonar y otras manifestaciones. La acumulación de un sustrato en un tejido específico depende de su distribución normal en el organismo.

Las pruebas diagnósticas para identificar a las personas afectadas se basan en la determinación de la actividad de las enzimas específicas en leucocitos aislados o en cultivos de fibroblastos. En la mayoría de las enfermedades, es posible realizar una identificación de los portadores y un diagnóstico prenatal. El diagnóstico específico es esencial para prestar consejo genético a la familia. La caracterización de los genes que codifican las enzimas concretas necesarias para el metabolismo de los esfingolípidos permite el desarrollo de opciones terapéuticas, tales como el tratamiento de reposición con enzima recombinante y la terapia génica. La identificación de las mutaciones que causan una enfermedad determinada mejora el diagnóstico, la detección prenatal y la identificación de los portadores. En algunos trastornos (enfermedad de Gaucher), ha sido posible establecer correlaciones genotipo-fenotipo que predicen su gravedad y permiten un consejo genético más preciso. La herencia es autosómica recesiva, excepto en la enfermedad de Fabry ligada al cromosoma X.

**GANGLIOSIDOSIS GM.** La gangliosidosis GM, suele aparecer en la primera infancia (enfermedad tipo 1), aunque se han descrito casos de inicio juvenil (tipo 2). Ambas variantes son autosómicas recesivas y se deben al déficit de actividad de la  $\beta$ -galactosidasa, una enzima lisosómica codificada por un gen situado en el cromosoma 3 (3p21.33). Aunque la enfermedad se caracteriza por una acumulación patológica de gangliosidos GM, en los lisosomas de las células nerviosas y viscerales, tal acumulación es más pronunciada en el cerebro. Además, el sulfato de queratano, un mucopolisacárido, se acumula en el hígado y se excreta por la orina de los pacientes con gangliosidosis GM. El gen de la  $\beta$ -galactosidasa ha sido aislado y secuenciado y se han identificado las mutaciones que causan tanto el tipo I como el 2.

Las **manifestaciones clínicas** de la forma infantil de gangliosidosis GM (enfermedad tipo 1) pueden ser evidentes en el recién nacido en forma de hepatoesplenomegalia, edema y erupciones cutáneas (**angioqueratoniata**). Se suele presentar durante los 6 primeros meses de vida con retraso del desarrollo seguido de retraso psicomotor progresivo y el inicio de crisis epilépticas tónico-clónicas. También es evidente la existencia de una cara típica, con implantación baja de los pabellones auriculares, abombamiento frontal, depresión del puente nasal y surco nasolabial anormalmente largo. Hasta el 50% de los afectados presenta una **mancha macular de color rojo-cereza**. También se observa hepatoesplenomegalia y trastornos esqueléticos similares a los de la mucopolisacaridosis, tales como prominencia anterior de las vértebras, aumento del tamaño de la silla turca y engrosamiento del cráneo. Hacia el final del primer año de vida, la mayoría de los pacientes están sordos y ciegos y tienen una afectación neurológica grave caracterizada por rigidez de descebración. La muerte suele sobrevenir durante el tercer o cuarto año de vida. La forma de inicio juvenil de gangliosidosis GM, (tipo 2) es clínicamente diferente, con una edad de inicio variable. Los síntomas neurológicos, tales como ataxia, disartria, retraso mental y espasticidad, suelen ser la forma de presentación en los pacientes afectados. El deterioro es de evolución lenta; los sujetos pueden sobrevivir hasta la cuarta década de la vida. Estos pacientes no tienen afectación visceral, trastornos faciales ni esqueléticos como los observados en el tipo I. No existe tratamiento específico para ninguna de las dos formas de gangliosidosis GM.

En los niños con las características clínicas típicas anteriormente comentadas se debe sospechar esta enfermedad y el **diagnóstico** se confirma mediante la demostración del déficit de actividad de la  $\beta$ -galactosidasa en leucocitos de sangre periférica o cultivos de fibroblastos cutáneos. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades que comparten algunas de las características de la gangliosidosis GM, como la de Hurler (mucopolisacaridosis tipo 1), la de células I y la de Niemann-Pick (ENP) tipo A, mediante la constatación del déficit de la enzima específica. Los portadores de la enfermedad se detectan me-

**TABLA 86-16.** Hallazgos diferenciales en las enfermedades por depósito lisosómico de lípidos

| NOMENCLATURA   | DEFECTO ENZIMÁTICO                       | HIDROPESÍA FETAL | RASGOS FACIALES TOSCOS | DISOSTOSIS MÚLTIPLES | HEPATOESPLENOMEGALIA | AFECTACIÓN CARDÍACA | INSUFICIENCIA CARDÍACA | DETERIORO MENTAL | MIOCLONIA | ESPASTICIDAD | NEUROPATÍA PERIFÉRICA | MANCHA ROJO CEREZA | OPACIFICACIÓN CORNEAL | ANGIOQUERATOMA | LINFOCITOS VACUOLADOS | ↑ GAG (ORINA) | ↑ PATOLÓGICO DE OLIGOSACÁRIDOS |
|--|--|------------------|------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|------------------------|------------------|-----------|--------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|----------------|-----------------------|---------------|--------------------------------|
| <b>MUCOLIPIDOSIS</b>   |  |                  |                        |                      |                      |                     |                        |                  |           |              |                       |                    |                       |                |                       |               |                                |
| Mucopolidosis II, enfermedad de células I  | AAcetilglucosaminilfosfotransferasa      | (+)              | ++                     | +                    | +                    | ++                  | ++                     | ++               | -         | -            | -                     | -                  | (+)                   | -              | +                     | -             | -                              |
| Mucopolidosis III, pseudo-Hurler   | AAcetilglucosaminilfosfotransferasa      | -                | +                      | (+)                  | -                    | (+)                 | -                      | (+)              | -         | -            | -                     | -                  | +                     | -              | +                     | -             | -                              |
| Mucopolidosis IV   | Desconocido                              | -                | -                      | +                    | -                    | (+)                 | -                      | (+)              | -         | -            | -                     | -                  | -                     | -              | -                     | +             | -                              |
| <b>ESFINGOLIPIDOSIS</b>  |  |                  |                        |                      |                      |                     |                        |                  |           |              |                       |                    |                       |                |                       |               |                                |
| Enfermedad de Fabry  | a-Galactosidasa                          | -                | -                      | -                    | +                    | -                   | -                      | -                | -         | -            | -                     | -                  | +                     | ++             | -                     | -             | -                              |
| Enfermedad de Farber   | Ceramidasa                               | -                | -                      | (+)                  | ++                   | +                   | -                      | -                | -         | -            | +                     | (+)                | -                     | -              | -                     | -             | -                              |
| Galactosialidosis  | P-Galactosidasa y sialidasa              | (+)              | ++                     | ++                   | +                    | ++                  | (+)                    | +                | +         | -            | +                     | +                  | +                     | +              | +                     | -             | +                              |
| Gangliosidosis G <sub>M1</sub>   | 6-Galactosidasa                          | (+)              | ++                     | +                    | (+)                  | ++                  | -                      | (+)              | -         | ++           | +                     | +                  | +                     | +              | -                     | -             | +                              |
| Gangliosidosis G <sub>M2</sub> (enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de Sandhoff) | p-Hexosaminidasas A y B                  | -                | -                      | (+)                  | -                    | ++                  | +                      | +                | -         | ++           | -                     | -                  | -                     | -              | -                     | -             | +                              |
| Gaucher tipo I   | Glucocerebrosidasa                       | -                | -                      | +                    | -                    | -                   | -                      | -                | -         | -            | -                     | -                  | -                     | -              | -                     | -             | +                              |
| Gaucher tipo II  | Glucocerebrosidasa                       | (+)              | -                      | +                    | -                    | ++                  | +                      | +                | -         | -            | -                     | -                  | -                     | -              | -                     | -             | +                              |
| Gaucher tipo III   | Glucocerebrosidasa                       | (+)              | -                      | +                    | -                    | +                   | (+)                    | (+)              | -         | -            | -                     | -                  | -                     | -              | -                     | -             | +                              |
| Niemann-Pick tipo I (= A y B)  | Esfingomielinasa                         | (+)              | -                      | ++                   | -                    | +                   | (+)                    | -                | (+)       | -            | (+)                   | (+)                | (+)                   | -              | +                     | -             | -                              |
| Leucodistrofia metacromática   | Arlsulfatasa A                           | -                | -                      | -                    | -                    | ++                  | -                      | +                | ++        | +            | ++                    | (+)                | -                     | -              | -                     | -             | -                              |
| Enfermedad de Krabbe   | P-Galactocerebrosidasa                   | -                | -                      | -                    | -                    | ++                  | -                      | +                | ++        | +            | ++                    | (+)                | -                     | -              | -                     | -             | -                              |
| <b>TRASTORNOS DEL ALMACENAMIENTO DE LOS LÍPIDOS</b>                              |  |                  |                        |                      |                      |                     |                        |                  |           |              |                       |                    |                       |                |                       |               |                                |
| Niemann-Pick tipo II (= C y D)   | Transporte intracelular del colesterol   | -                | -                      | (+)                  | -                    | +                   | -                      | -                | -         | -            | -                     | (+)                | -                     | -              | +                     | -             | -                              |
| Enfermedad de Wolman   | Lipasa ácida                             | (+)              | -                      | +                    | (+)                  | -                   | -                      | -                | -         | -            | -                     | (+)                | -                     | -              | +                     | -             | -                              |
| Lipofuscinosis ceroides infantil (Santa vuori-Hantia)                            | Palmitoil-proteintioestetasa (CLN1)      | -                | -                      | -                    | -                    | +                   | +                      | +                | +         | -            | -                     | -                  | -                     | -              | +                     | -             | -                              |
| Lipofuscinosis ceroides infantil tardía (Jansky-Bielschowsky)                    | Peptidasa insensible a pepstatina (CLN2) | -                | -                      | -                    | -                    | +                   | +                      | +                | +         | -            | -                     | -                  | -                     | -              | +                     | -             | -                              |
|  | Variantes en Finlandia (CLN5)            |                  |                        |                      |                      |                     |                        |                  |           |              |                       |                    |                       |                |                       |               |                                |
|  | Turquía (CLN7) e Italia (CLN6)           |                  |                        |                      |                      |                     |                        |                  |           |              |                       |                    |                       |                |                       |               |                                |
| Lipofuscinosis ceroides juvenil (Spielmeier-Vogt)                                | CLN3, proteína de membrana               | -                | -                      | -                    | -                    | +                   | -                      | (+)              | -         | -            | -                     | -                  | -                     | -              | (+)                   | -             | -                              |
| Lipofuscinosis ceroides del adulto (Kufs, Pary)                                  | CLN4, probablemente heterogénea          | (+)              | -                      | -                    | -                    | +                   | -                      | -                | -         | -            | -                     | -                  | -                     | -              | (+)                   | -             | -                              |
| <b>OLIGOSACARIDOSIS</b>  |  |                  |                        |                      |                      |                     |                        |                  |           |              |                       |                    |                       |                |                       |               |                                |
| Aspartilglucosaminuria   | Aspartilglucosaminasa                    | -                | +                      | (+)                  | (+)                  | +                   | -                      | -                | -         | -            | -                     | -                  | (+)                   | (+)            | +                     | -             | +                              |
| Fucosidosis  | a-Fucosidasa                             | -                | ++                     | (+)                  | +                    | ++                  | +                      | +                | +         | -            | -                     | -                  | -                     | (+)            | +                     | -             | +                              |
| a-Manosidosis  | cc-Manosidasa                            | -                | ++                     | +                    | -                    | ++                  | -                      | (+)              | -         | -            | -                     | ++                 | (+)                   | +              | -                     | -             | +                              |
| p-Manosidosis  | P-Manosidasa                             | -                | +                      | (+)                  | -                    | +                   | -                      | +                | +         | -            | -                     | -                  | (+)                   | -              | -                     | -             | +                              |
| Enfermedad de Schindler  | a-A/-acetilgalactosaminidasa             | -                | -                      | -                    | -                    | +                   | +                      | +                | -         | -            | -                     | -                  | -                     | -              | -                     | -             | +                              |
| Sialidosis I   | Sialidasa                                | (+)              | -                      | -                    | -                    | -                   | ++                     | +                | +         | +            | ++                    | (+)                | -                     | +              | -                     | -             | +                              |
| Sialidosis II  | Sialidasa                                | (+)              | ++                     | +                    | +                    | ++                  | (+)                    | -                | -         | -            | ++                    | -                  | +                     | +              | +                     | -             | +                              |

++, notable; +, suele estar presente; (+), inconstante o aparece tardíamente en el curso de la enfermedad; -, ausente.

Dif. Diferente; GAL, glucosaminoglucanos.

Modificada de Hoffman GF, Nyhan WL, Zschoke J, y cols.: *Storage Disorders in Inherited Metabolic Diseases*. Lippincott, Williams & Wilkins, Filadelfia, 2002, págs. 346-351.

dante la determinación de la actividad enzimática en leucocitos o cultivos de fibroblastos cutáneos. El diagnóstico prenatal se realiza mediante la determinación de la actividad enzimática en cultivos de amniocitos o de vellosidades coriónicas.

**GANGLIOSIDOSIS GM<sub>1</sub>.** La gangliosidosis GM<sub>1</sub> incluye la enfermedad de Tay-Sachs y la enfermedad de Sandhoff; las dos se deben al déficit de actividad de (3-hexosaminidasa y la acumulación lisosómica de gangliosidos GM<sub>1</sub>, especialmente en el sistema nervioso central. Ambas enfermedades se han clasificado en formas de inicio infantil, juvenil y en la edad adulta según la edad de inicio y las características clínicas. La (3-hexosaminidasa se presenta bajo la forma de 2 isoenzimas: (3-hexosaminidasa A, que está compuesta por dos subunidades, a y fi, y P-hexosaminidasa B, que tiene dos subunidades (3. El déficit de (3-hexosaminidasa es consecuencia de mutaciones en el gen de la subunidad a y causa la enfermedad de Tay-Sachs, mientras que las mutaciones en el gen de la subunidad P originan un déficit tanto de cx-hexosaminidasa como de P-hexosaminidasa, lo que provoca la enfermedad de Sandhoff. Ambas

enfermedades son autosómicas recesivas. La enfermedad de Tay-Sachs tiene predilección por la población judía asquenazí y la frecuencia de portadores es aproximadamente de 1/25.

Se han identificado más de cincuenta mutaciones y la mayoría se asocian a las formas infantiles de la enfermedad. En los portadores judíos asquenazíes de la enfermedad de Tay-Sachs, tres mutaciones representan >98% de los alelos mutantes, incluido uno asociado a la forma de inicio en la edad adulta. Las mutaciones que causan las formas subagudas o crónicas determinan la formación de proteínas enzimáticas con actividad enzimática residual, cuyas concentraciones se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Los pacientes con la variante infantil de la enfermedad de Tay-SachJS presentan manifestaciones clínicas en la lactancia de pérdida de las habilidades motoras, reacción de sobresalto aumentada, palidez macular y manchas retinianas de color rojo cereza (v. tabla 86-16). Los lactantes afectados suelen desarrollarse con normalidad hasta los 4-5 meses de edad cuando se percibe una disminución del contacto ocular y la aparición de una respuesta de sobresalto exagerada al ruido (hiperacusia).

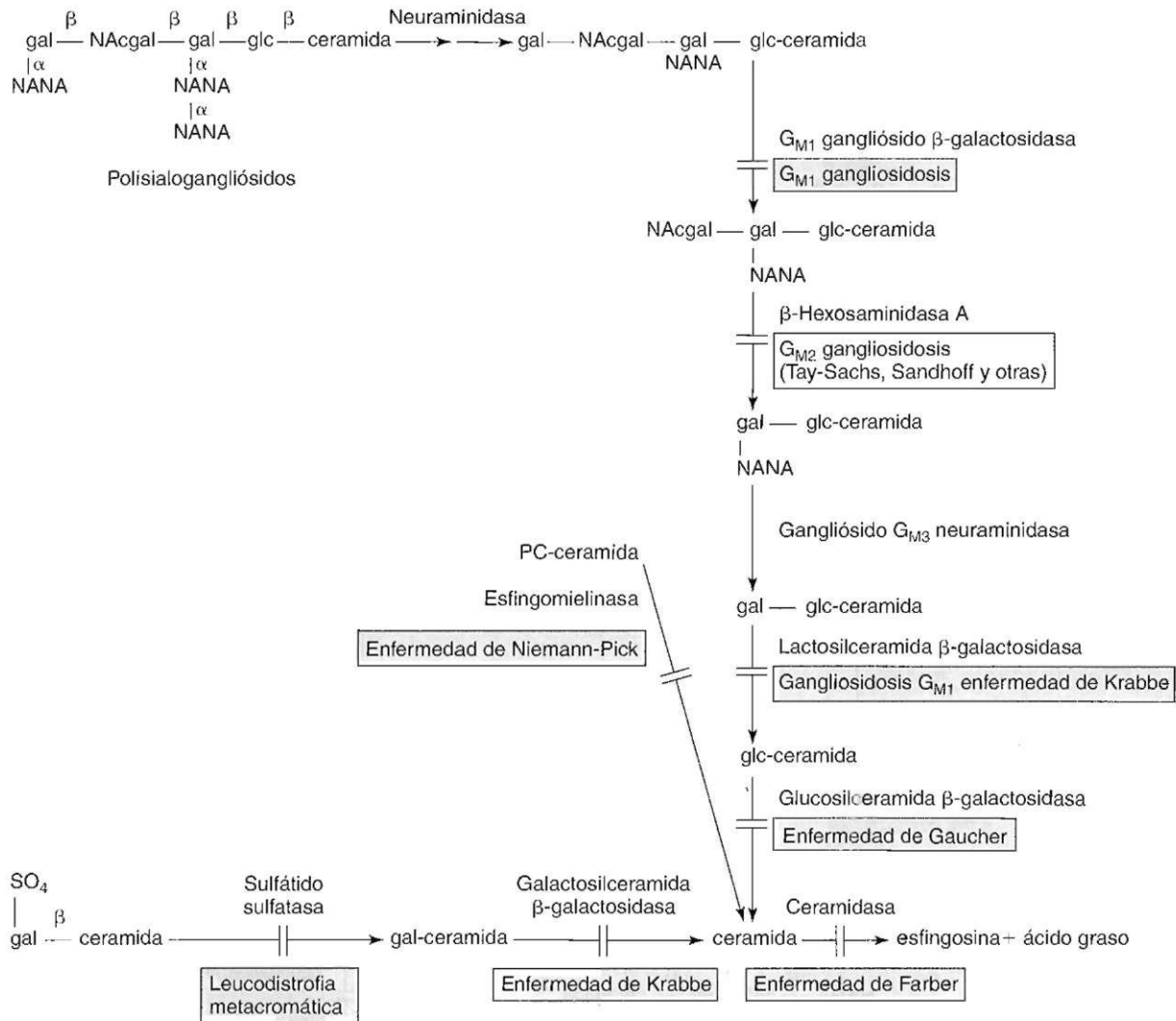


Figura 86-15. Vías metabólicas (de los esfingolípidos en el tejido nervioso). Se presenta el nombre de la enzima que cataliza cada reacción junto con el nombre del sustrato sobre el que actúa. Los errores congénitos se muestran en forma de *barras* que cruzan las reacciones, *flechas*, y el nombre del defecto o defectos asociados se muestra en el interior del *recuadro* más próximo. Los gangliósidos se denominan según la nomenclatura de Svennerholm. La configuración anómérica se da sólo al inicio de la molécula. Gal, Galactosa; glc, glucosa; NACgal, N-acetilgalactosamina; NANA, ácido N-acetilneuramínico; PC, fosforilcolina.

Puede aparecer **macrocefalia**, no asociada a hidrocefalia. En el segundo año de vida, las crisis epilépticas requieren tratamiento anticonvulsivo. La degeneración neurológica es imparable y la muerte sobreviene hacia el cuarto o quinto año de vida. La forma de inicio juvenil cursa con ataxia y disartria y puede no asociarse a la mancha macular de color rojo cereza.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Sandhoff son semejantes a las de la enfermedad de Tay-Sachs. Sin embargo, los lactantes con enfermedad de Sandhoff tienen hepatoesplenomegalia, afectación cardíaca y trastornos óseos leves. La forma juvenil cursa con ataxia, disartria y deterioro mental, pero sin organomegalias ni mancha macular de color rojo cereza. No existe tratamiento disponible para ninguna de estas dos enfermedades.

El diagnóstico de la forma infantil de la enfermedad de Tay-Sachs se suele sospechar en lactantes con síntomas neurológicos y mancha rojo cereza. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la determinación de las concentraciones de p-hexosaminidasa A y B en leucocitos. Ambas enfermedades se pueden diferenciar mediante pruebas enzimáticas, ya que en la de Tay-Sachs sólo hay un déficit de la isoenzima P-hexosaminidasa A, mientras que en la de Sandhoff existe un déficit de (3-hexosaminidasas A y B. Los embarazos con riesgo de ambas enfermedades se pueden controlar mediante el diagnóstico prenatal por amniocentesis o

biopsia de vellosidades coriónicas. También es posible identificar a los portadores de la enfermedad mediante la determinación de las (3-hexosaminidasas A y B. De hecho, en la enfermedad de Tay-Sachs se recomienda realizar un cribado antes del embarazo en todas las parejas en las que al menos un miembro tiene ascendencia asquenazí para identificar a las parejas con riesgo. Estos estudios pueden efectuarse mediante la determinación del grado de actividad de la (3-hexosaminidasa A en leucocitos de sangre periférica o plasma. También se deben realizar estudios moleculares para identificar de forma más selectiva a los portadores y llevar a cabo el diagnóstico prenatal en las parejas con riesgo mediante la determinación enzimática y el genotipo. La incidencia de la enfermedad de Tay-Sachs se ha reducido notablemente desde la introducción del programa de cribado de portadores en la población judía asquenazí. El cribado en los recién nacidos es posible mediante la determinación de marcadores específicos de glucoesfingolípidos.

**ENFERMEDAD DE GAUCHER.** Esta enfermedad es una lipidosis multisistémica caracterizada por problemas hematológicos, organomegalias y afectación del esqueleto, que se suele manifestar en forma de dolor óseo y fracturas patológicas (v. tabla 86-16). Es la enfermedad por depósito lisosómico más frecuente y la alteración genética más prevalente entre los judíos asquenazíes. Existen tres subtipos clínicos definidos por la



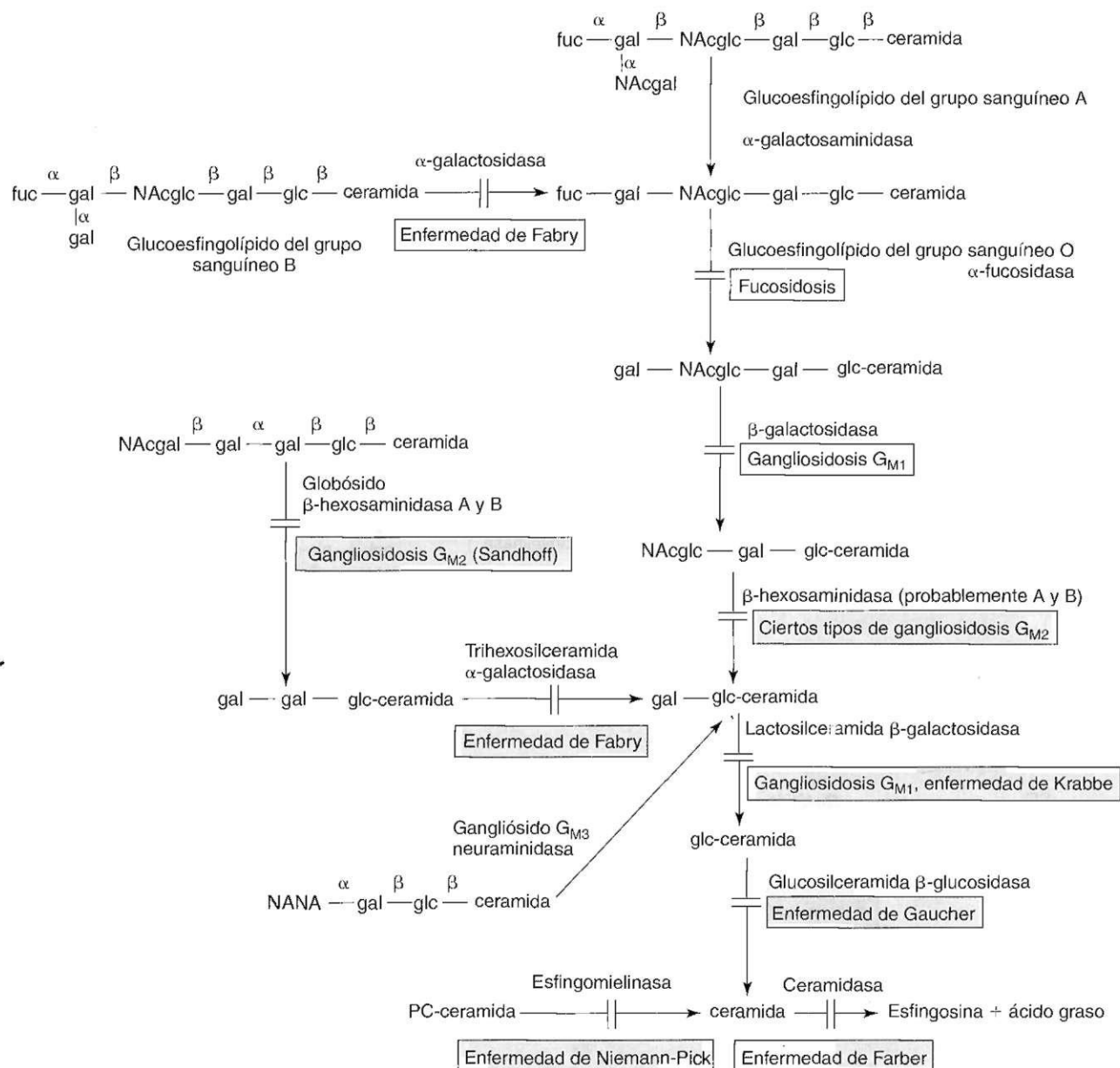


Figura 86-16. Vías metabólicas en la degradación de los esfingolípidos presentes en las visceras y los hematíes y leucocitos. Véase también el texto de la figura 86-15. Fuc, Fucosa; NAcglc, N-acetilglucosamina.

ausencia o presencia y progresión de las manifestaciones neurológicas: tipo 1, forma del adulto o no neuropática; tipo 2, forma infantil o neuropática aguda, y tipo 3, forma juvenil o de Norrbotten. Todos son autosómicos recesivos. El tipo 1, que representa el 99% de los casos, tiene una sorprendente predilección por los judíos asquenazíes, con una incidencia de 1/1.000 y una frecuencia de portadores de 1/18.

La enfermedad de Gaucher se debe al déficit de actividad de una hidrolasa lisosómica, la ácido  $\beta$ -glucosidasa, que es codificada por un gen localizado en el cromosoma 1 q21-q31. El déficit enzimático conlleva una acumulación de sustratos glucolipídicos no degradados, especialmente glucosilceramida, en las células del sistema reticuloendotelial. Este depósito progresivo se traduce en infiltración de la médula ósea, hepatoesplenomegalia progresiva y complicaciones esqueléticas. Cuatro mutaciones, N370S, L444P, 84insG e IVS2, representan el 95% de los alelos mutados en los pacientes de la población judía asquenazí, lo que permite el cribado de esta enfermedad. Se han observado correlaciones entre el genotipo y el fenotipo, lo que determina la base molecular de la heterogeneidad clínica observada en la enfermedad de Gaucher

tipo 1, que presenta una amplia variedad de grados de gravedad y de edad de inicio. Los pacientes homocigotos con respecto a la mutación N370S tienen un inicio más tardío, con un curso más lento que los heterocigotos.

La edad en la que surgen por primera vez las **manifestaciones clínicas** de la enfermedad de Gaucher tipo 1 es muy variable, pudiendo aparecer en la primera infancia o en la edad adulta tardía, aunque los síntomas se inician en la adolescencia en la mayoría de los casos. En el momento de presentación, los pacientes pueden manifestar hematomas debido a trombocitopenia, astenia crónica secundaria a anemia, hepatomegalia con o sin alteración de las pruebas de función hepática, esplenomegalia y dolor óseo. En ocasiones, los pacientes presentan afectación pulmonar en el momento de inicio de la enfermedad. Los pacientes en los que la enfermedad se manifiesta en la primera década de la vida no suelen ser judíos y tienen retraso del crecimiento y un curso más maligno. Algunos casos se detectan fortuitamente durante la evaluación de otras enfermedades, o como parte de exploraciones sistemáticas; en estos casos, la enfermedad tiene un curso más leve o in-

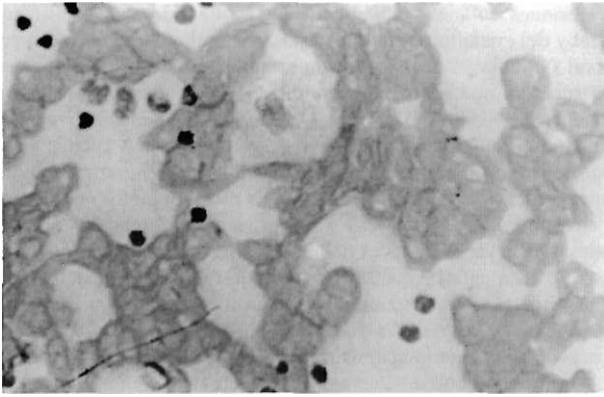


Figura 86-17. Células esplénicas de un paciente con enfermedad de Gaucher. Se muestra una célula esplénica característica repleta de glucocerebroside.

cluso benigno. En los pacientes sintomáticos, la esplenomegalia es progresiva y puede transformarse en masiva. La mayoría de los sujetos presenta signos radiológicos de afectación esquelética, tales como deformación de la región distal del fémur en forma de matraz de Erlenmeyer. La afectación ósea es clínicamente evidente en más del 20% de los pacientes y cursa con dolor óseo y fracturas patológicas. Las lesiones líticas pueden surgir en los huesos largos, tales como fémur, costillas y pelvis. La osteoesclerosis puede ser evidente en edades tempranas. También se pueden producir crisis óseas con dolor intenso e inflamación. La hemorragia secundaria a trombocitopenia se manifiesta con epistaxis o hematomas y a menudo se pasa por alto hasta que aparecen otros síntomas. Con excepción del niño con retraso intenso del crecimiento que presenta un retraso del desarrollo secundario a los efectos de la enfermedad crónica, el desarrollo y la inteligencia suelen ser normales.

El rasgo anatomopatológico característico de la enfermedad de Gaucher es la célula de Gaucher en el sistema reticuloendotelial, especialmente en la médula ósea (fig. 86-17). Estas células, que tienen entre 20-100  $\mu\text{m}$  de diámetro, presentan un aspecto característico de papel arrugado, debido a las inclusiones intracitoplásmicas de sustrato. El citoplasma de la célula de Gaucher reacciona intensamente con la tinción de ácido peryódico de Schiff. La presencia de esta célula en la médula ósea y las muestras tisulares suele indicar una enfermedad de Gaucher, aunque también se detecta en casos de leucemia granulocítica y mieloma.

La **enfermedad de Gaucher tipo 2** es mucho menos frecuente y no presenta predilección étnica ninguna. Se caracteriza por una degeneración neurológica de evolución rápida, con afectación visceral extensa y muerte en el transcurso de los dos primeros años de vida. Se manifiesta en la infancia con aumento del tono muscular, estrabismo y organomegalias. El retraso del crecimiento y el estridor causado por el laringoespasmó son síntomas típicos de esta enfermedad. Tras un período de varios años de regresión psicomotriz, la muerte obedece a la afectación respiratoria. La **enfermedad de Gaucher tipo 3** cursa con manifestaciones clínicas intermedias entre las observadas en los tipos 1 y 2. El inicio tiene lugar en la infancia y la muerte a la edad de 10-15 años. Tiene predilección por la población norrbottniana de Suecia, en donde la incidencia es de 1/50.000. La afectación neurológica existe, pero aparece más tarde y es menos grave que en el tipo 2. El tipo 3 se clasifica a su vez en dos subtipos, 3a y 3b, según la extensión de la afectación neurológica y la presencia de miotonía y demencia (tipo 3a) o parálisis supranuclear aislada de la mirada (tipo 3b).

La enfermedad de Gaucher se debe tener en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial de los pacientes con organomegalias sin causa aparente que presentan hematomas fácilmente, tienen dolor óseo o una combinación de estas manifestaciones. Generalmente, la exploración de la médula ósea revela la presencia de células de Gaucher. Todos los posibles diagnósticos se deben confirmar mediante la determinación de la actividad de P-glucosidasa en leucocitos aislados o cultivos de fibroblastos. La identificación de los portadores se puede realizar me-

dante análisis enzimático con confirmación de los resultados mediante pruebas moleculares en la mayoría de las familias judías. El cribado se debe ofrecer a todos los miembros de la familia, teniendo en cuenta que la heterogeneidad es tan importante, incluso entre los hermanos, que permite el diagnóstico de sujetos afectados asintomáticos. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad enzimática en vellosidades coriónicas o cultivos de células del líquido amniótico.

El **tratamiento** de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 1 incluye el tratamiento enzimático con ácido P-glucosidasa recombinante (imiglucerasa). La mayoría de los síntomas que no afectan al aparato locomotor (organomegalia, índices hematológicos) son reversibles mediante la administración semanal, por perfusión intravenosa, de una dosis inicial citoreductora de enzima (60 UI/kg). El mantenimiento mensual de este tratamiento mejora la estructura ósea, disminuye el dolor óseo e induce un crecimiento compensador en los niños afectados. En un pequeño número de pacientes se ha realizado un trasplante de médula ósea que es curativo, aunque conlleva morbilidad y mortalidad elevadas, lo que hace que la selección del candidato sea muy limitada. Aunque la reposición enzimática no altera la progresión neurológica de los pacientes con enfermedad de Gaucher tipo 2 y 3, se ha utilizado en pacientes seleccionados a modo de tratamiento paliativo, en especial en pacientes con enfermedad tipo 3 con afectación visceral grave. Se están evaluando tratamientos alternativos, como la utilización de fármacos diseñados para reducir la síntesis de glucosilceramida mediante la inhibición química de la glucosilceramida sintetasa y se está trabajando en el desarrollo de terapia génica para la enfermedad tipo 1.

**ENFERMEDAD DE NIEMANN-PICK (ENP).** La descripción original de la ENP se conoce en la actualidad como ENP tipo A. Es una enfermedad mortal de la infancia que se caracteriza por retraso del crecimiento, hepatoesplenomegalia y degeneración neurológica rápidamente progresiva que conduce a la muerte a los 2-3 años de edad. El tipo B es una forma no neuropática que se observa en niños y adultos, mientras que el tipo C es una variante neuropática debida a la alteración del transporte del colesterol. Todos los tipos se heredan con carácter autosómico recesivo y muestran diferentes síntomas clínicos (v. tabla 86-16).

Los tipos A y B son consecuencia del déficit de actividad de la esfingomielinasa, una enzima lisosómica codificada por un gen localizado en el cromosoma 11(1 p15.1-p15.4). La alteración enzimática se traduce en la acumulación de esfingomielina, un fosfolípido ceramídico, y otros lípidos en el sistema monocito-macrófago, la principal localización patológica. El depósito progresivo de esfingomielina en el sistema nervioso central conduce a la degeneración neurológica observada en el tipo A y la acumulación en otros tejidos da lugar a las manifestaciones de enfermedad sistémica presentes en el tipo B, como una enfermedad pulmonar progresiva en algunos casos. El gen de la esfingomielinasa acidil ha sido secuenciado y se conocen varias mutaciones que causan los tipos A y B.

Las **manifestaciones clínicas** y el curso del tipo A son uniformes y se caracterizan por un aspecto normal en el momento de nacer (aunque en ocasiones el período neonatal se complica por la presencia de ictericia prolongada). La hepatoesplenomegalia, las linfadenopatías moderadas y el retraso psicomotriz son evidentes hacia los 6 meses de edad, seguidas de una regresión del desarrollo neurológico. La muerte suele producirse a los 3 años. Al avanzar la edad, la pérdida de la función motora y el deterioro de las capacidades intelectuales son progresivamente debilitantes y, en los últimos estadios, la espasticidad y la rigidez son evidentes. Los lactantes afectados pierden el contacto con su entorno. A diferencia del estereotipo del fenotipo A, la presentación y el curso del tipo B son más variables. La mayoría de los casos se diagnostica durante la lactancia o la infancia al detectar hepatomegalia o esplenomegalia en el transcurso de una exploración física sistemática. En el momento del diagnóstico, los pacientes con el tipo B presentan generalmente signos de afectación pulmonar en forma de una infiltración reticular difusa o nodular fina en la radiografía torácica. Los **síntomas respiratorios** suelen manifestarse en la edad adulta. En la mayoría de los casos, la hepatoesplenomegalia es especialmente notable en la infancia, pero con el crecimiento la protuberancia abdominal disminuye y se hace menos evidente. En los pacientes con afectación leve

la esplenomegalia quizá no se delecte hasta la edad adulta y sólo presentan manifestaciones clínicas mínimas.

En algunos pacientes con el tipo B, la disminución de la difusión pulmonar causada por la infiltración alveolar se torna evidente al final de la infancia o al inicio de la edad adulta y progresa con la edad. Las personas con afectación grave presentan un compromiso pulmonar significativo a los 15 o 20 años. Estos pacientes tienen valores de P<sub>O</sub>, bajos y disnea con el ejercicio. También se han descrito casos de bronconeumonías potencialmente mortales y cor pulmonale. Los pacientes con afectación grave también muestran afectación hepática que conduce a una cirrosis con peligro vital, hipertensión portal y ascitis. La pancitopenia clínicamente significativa por **hiperesplenismo** secundario puede requerir una esplenectomía parcial o completa; si es posible, hay que evitarla, ya que suele causar una progresión de la enfermedad pulmonar con riesgo para la vida del paciente. En general, los casos de tipo B no tienen afectación neurológica y presentan un CI normal. Algunos pacientes con el tipo B tienen una mancha macular de color rojo cereza o halos y síntomas neurológicos sutiles (neuropatía periférica).

El tipo C suele debutar con ictericia neonatal prolongada, pero el paciente suele parecer normal hasta el primer o segundo año de vida, para posteriormente presentar una degeneración neurológica de progresión lenta. La hepatoesplenomegalia es menos grave que en los tipos A y B y puede sobrevivir hasta la edad adulta. En el tipo C, la alteración bioquímica subyacente es un trastorno del transporte del colesterol que conduce a la acumulación de esfingomielina y colesterol en los lisosomas y una reducción parcial de la actividad de la esfingomielinasa ácida (v. cap. 86.3).

En el tipo B, la esplenomegalia suele ser la 1.ª manifestación detectada, id principio de la infancia; sin embargo, en los casos de enfermedad muy leve, la esplenomegalia puede ser muy sutil y pasar desapercibida hasta la adolescencia o la edad adulta. La presencia de las características células de ENP en los aspirados de medula ósea apoya el diagnóstico del tipo B de la ENP. No obstante, los pacientes con el tipo C también tienen extensos infiltrados de células de ENP en la medula ósea y, por tanto, todos los casos sospechosos se deben evaluar enzimáticamente para confirmar el diagnóstico clínico mediante la determinación de la actividad de la esfingomielinasa ácida en leucocitos de sangre periférica, cultivos de fibroblastos o linfoblastos o una combinación de estas células. Los pacientes con los tipos A y B tienen concentraciones muy bajas (1-10%) mientras que aquellos con el tipo C presentan una menor disminución de la actividad de la esfingomielinasa ácida. La identificación enzimática de los portadores de ENP es problemática. Sin embargo, en las familias en las que se ha identificado la anomalía molecular específica, se puede realizar un análisis específico de su estado de heterocigosidad mediante análisis del ADN. El diagnóstico prenatal de los tipos A y B se realiza de forma segura mediante la determinación de la actividad de la esfingomielinasa ácida en cultivos de amniocitos o vellosidades coriónicas; el análisis molecular de las células fetales puede proporcionar el diagnóstico concreto o servir como prueba confirmatoria. El diagnóstico clínico del tipo C se ve respaldado por la tinción filipina positiva en cultivos de fibroblastos o la identificación de una mutación específica en el gen ENP.

No existe **tratamiento** específico para la ENP. El trasplante ortotópico de hígado en lactantes con el tipo A y el trasplante de células amnióticas en la forma grave del tipo B se han practicado con un éxito escaso o nulo. El trasplante de medula ósea en un pequeño número de pacientes con el tipo B fue eficaz al reducir el volumen del bazo y el hígado, el contenido de esfingomielina en el hígado, el número de células de Niemann-Pick en la medula ósea y la infiltración pulmonar detectada en la radiografía. Sin embargo, en las biopsias hepáticas obtenidas 33 meses después del trasplante se observó únicamente la reducción moderada del depósito de esfingomielina. Hasta la fecha el trasplante pulmonar no se ha realizado en los pacientes con el tipo B gravemente enfermos, aunque se ha descrito el caso de dos pacientes que fueron sometidos a lavados pulmonares completos, con éxito variable.

El tratamiento con enzimas y la terapia génica constituyen posibles tratamientos futuros. Actualmente, la afectación neurológica grave descarta el tratamiento de los tipos A y C.

**ENFERMEDAD DE FABRY.** Esta enfermedad es un error congénito del metabolismo de los glucoesfingolípidos caracterizado por angioquerato-

mas (lesiones cutáneas telangiectásicas), hipohidrosis, opacificación corneal y del cristalino, acroparestesias y vasculopatía renal, cardíaca o cerebral (v. tabla 86-16). Se transmite ligada al cromosoma X con carácter recesivo que se manifiesta en los varones afectados y tiene una prevalencia de 1/40.000 varones. Los varones afectados con formas de inicio tardío y actividad residual de la  $\alpha$ -galactosidasa A pueden presentar cardiopatías y/o nefropatías como miocardiopatía hipertrófica e insuficiencia renal. Las mujeres heterocigotas para el fenotipo clásico pueden encontrarse asintomáticas o tan gravemente afectadas como los varones. Dicha variabilidad es debida a la inactivación aleatoria del cromosoma X. La enfermedad está causada por el déficit de actividad de  $\alpha$ -galactosidasa A, una enzima lisosómica codificada por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma X (Xq22). La alteración enzimática provoca una acumulación sistémica de glucoesfingolípidos neutrales, sobre todo globotriaosilceramida, especialmente en el plasma y los lisosomas del endotelio vascular y las células del músculo liso. En los varones afectados, la progresión del depósito vascular de glucoesfingolípidos se traduce en isquemia e infarto, lo que origina las principales manifestaciones de la enfermedad. El ADNc y las secuencias genómicas que codifican la  $\alpha$ -galactosidasa A han identificado más de 200 mutaciones en el gen de la  $\alpha$ -galactosidasa A, que son responsables de esta enfermedad por depósito lisosómico y entre ellas figuran sustituciones de aminoácidos, reordenamientos de genes y alteraciones del ensamblaje del ARNm.

Los varones afectados con el fenotipo clásico presentan lesiones cutáneas, acroparestesias, hipohidrosis y alteraciones oculares, mientras que los varones con los fenotipos de inicio tardío no manifiestan estos hallazgos clínicos y presentan cardiopatías y/o nefropatías en la vida adulta. Los clásicos **angioqueratomas** generalmente aparecen en la infancia y pueden llevar al diagnóstico precoz. Aumentan de tamaño y número con la edad y oscilan entre escasamente visibles y de varios mm de diámetro. La lesión es punteada, de color rojo oscuro o negro azulado y plana o ligeramente elevada. No se blanquea con la presión y las mayores muestran una ligera hiperqueratosis. Las lesiones tienen la característica de ser más densas entre el ombligo y las rodillas, en el área «del bañador», si bien pueden estar presentes en cualquier zona, incluso en la mucosa oral. Se localizan a menudo en caderas, muslos, glúteos, ombligo, abdomen inferior, escroto y glándula, con una tendencia hacia la simetría. Se han descrito formas sin lesiones cutáneas. La sudoración normalmente disminuye o cesa por completo. Las opacidades corneales y las lesiones características del cristalino, que se observan en la exploración física con la lámpara de hendidura, están presentes en los varones afectados y en el 70% de los sujetos heterocigotos asintomáticos. La tortuosidad vascular conjuntival y retiniana es frecuente y se debe a la afectación vascular sistémica.

El **dolor** es el síntoma más debilitante en la infancia y adolescencia. Las **crisis de Fabry**, con una duración comprendida entre varios minutos y varios días, consisten en dolor lancinante y ardiente en las manos, los pies y la parte proximal de las extremidades y suele estar asociado a ejercicio, astenia o fiebre o a una combinación de estos factores. Habitualmente, estas acroparestesias se tornan menos habituales en la tercera y cuarta décadas de la vida, aunque en algunos varones son más frecuentes y graves. Los episodios de dolor abdominal y en los flancos remedian una apendicitis o cólico renal.

Los principales síntomas se deben a la afectación progresiva del sistema vascular. Al principio de la enfermedad se observan cilindros, hematíes e inclusiones lipídicas con características «cruces de Malta» birrefringentes en el sedimento urinario. Entre la segunda y la cuarta décadas de la vida aparecen proteinuria, isostenuria y deterioro gradual de la función renal, junto con azoemia. Los hallazgos cardiovasculares engloban hipertensión, hipertrofia del ventrículo izquierdo, dolor anginoso, isquemia miocárdica o infarto e insuficiencia cardíaca. La insuficiencia mitral es la lesión valvular más frecuente. El hallazgo de alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas es frecuente. Las manifestaciones cerebrovasculares obedecen a la afectación multifocal de pequeños vasos. Otros síntomas son bronquitis crónica y disnea, linfedema en las piernas sin hipoproteinemia, diarrea episódica, osteoporosis y retraso del crecimiento y la pubertad. La muerte suele suceder por uremia o vasculopatía cardíaca o cerebral. Antes de que existiera la posibilidad de realizar el tratamiento con hemodiálisis o trasplante renal, la edad media de muerte de los

varones afectados era de 41 años. Las variantes cardíacas de inicio tardío con actividad residual de  $\alpha$ -galactosidasa A cursan con cardiopatía y pueden presentar proteinuria moderada, pero la función renal suele ser normal para su edad. Las manifestaciones cardíacas consisten en la hipertrofia de la pared ventricular izquierda y el tabique interventricular y anomalías electrocardiográficas propias de miocardiopatía. Otros tienen infartos de miocardio y/o miocardiopatía hipertrófica.

El diagnóstico en los varones con la forma clásica se realiza más fácilmente a partir de los antecedentes clínicos de acroparestesias dolorosas, hipohidrosis, presencia de lesiones cutáneas características y detección de las opacidades corneales y lesiones del cristalino típicas. Esta enfermedad se suele diagnosticar erróneamente como fiebre reumática, eritromelalgia o neurosis. Las lesiones cutáneas se deben diferenciar de los angioqueratomas benignos del escroto (enfermedad de Fordyce) o los angioqueratomas circunscritos. Se han notificado angioqueratomas idénticos a los que se hallan en la enfermedad de Fabry en la fucosidosis, la aspartilglucosaminuria, la gangliosidosis GM1, la galactosialidosis, el déficit de  $\alpha$ -A-acetilgalactosaminidasa y la sialidosis. Las variantes de inicio tardío se han identificado entre los pacientes sometidos a hemodiálisis crónica. Al igual que las variantes cardíacas, estas variantes renales no cursan con las manifestaciones clásicas precoces, como son los angioqueratomas, las acroparestesias, la hipohidrosis o las opacidades corneales. El diagnóstico de la variante clásica y el resto de formas se confirma bioquímicamente mediante la demostración del notable descenso de la actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A en plasma, leucocitos aislados o cultivos de fibroblastos o linfoblastos.

Las mujeres heterocigotas presentan opacificaciones corneales, lesiones cutáneas aisladas y actividad intermedia de la  $\alpha$ -galactosidasa A en plasma o células. Pocas mujeres heterocigotas tienen manifestaciones tan graves como las que presentan los varones afectados. Sin embargo, las mujeres con riesgo en familias con enfermedad de Fabry se deben diagnosticar mediante el análisis directo de la mutación específica de su familia. La detección prenatal de los varones afectados se efectúa al poner de manifiesto el déficit de actividad de la  $\alpha$ -galactosidasa A o la mutación específica de la familia en las vellosidades coriónicas o en cultivos de amniocitos obtenidos mediante amniocentesis en el segundo trimestre de embarazo. La enfermedad de Fabry puede detectarse en potencia mediante los estudios de cribado neonatales.

Anteriormente, el tratamiento de la enfermedad de Fabry era inespecífico y limitado al tratamiento de apoyo, que incluía el uso de fenitoína o carbamazepina para disminuir la frecuencia y la gravedad de las acroparestesias crónicas y las crisis periódicas de dolor agudo. La hemodiálisis y el trasplante renal son procedimientos terapéuticos que salvan la vida del sujeto en caso de insuficiencia renal. La  $\alpha$ -galactosidasa recombinante (Fabrazyme, Genzyme Corporation, Cambridge, MA; Replagal, TKT Corporation, Cambridge, MA) es un tratamiento de reposición enzimática seguro y eficaz, administrado a dosis de 1 mg/kg cada dos semanas.

**FUCOSIDOSIS.** La fucosidosis es una enfermedad autosómica recesiva infrecuente causada por el déficit de actividad de la  $\alpha$ -fucosidasa y la acumulación de glucosfingolípidos, glucoproteínas y oligosacáridos que contienen fucosa en los lisosomas de hígado, cerebro y otros órganos (v. tabla 86-16). El gen de la  $\alpha$ -fucosidasa está en el cromosoma 1 (1p24) y se conocen mutaciones específicas. Aunque este trastorno afecta a todas las razas, la mayoría de los pacientes son italianos o norteamericanos. Existe una gran variedad en el fenotipo clínico y en los pacientes más afectados se manifiesta en el primer año de vida con retraso del desarrollo y características somáticas similares a las de la mucopolisacaridosis. Entre estas características somáticas figuran abombamiento frontal, hepatoesplenomegalia, rasgos faciales toscos y macroglosia. La acumulación en el sistema nervioso central ocasiona una degeneración neurológica inexorable y los pacientes mueren durante la infancia. Los sujetos con formas más leves tienen angioqueratomas y una mayor supervivencia. No existe ningún tratamiento específico para esta enfermedad, que se diagnostica mediante la demostración del déficit de actividad de la  $\alpha$ -fucosidasa en leucocitos de sangre periférica y cultivos de fibroblastos. Es posible identificar a

los portadores y realizar el diagnóstico prenatal mediante la determinación de la actividad enzimática.

**ENFERMEDAD DE SCHINDLER.** Se trata de una enfermedad neurodegenerativa autosómica recesiva causada por el déficit de actividad de la  $\alpha$ -A-acetilgalactosaminidasa y una acumulación de sialo y asialoglucopéptidos y oligosacáridos (v. tabla 86-16). El gen de esta enzima se ha localizado en el cromosoma 22 (22q13.1-13.2). La enfermedad es clínicamente heterogénea y se han identificado dos fenotipos principales. El tipo I es una distrofia neuroaxonal, cuyo inicio tiene lugar en la lactancia. Los lactantes afectados se desarrollan normalmente durante los 9-15 primeros meses de vida, pero a continuación presentan una degeneración neurológica de evolución rápida que provoca retraso psicomotriz grave, ceguera cortical y frecuentes crisis elípticas mioclónicas. El tipo II se caracteriza por edad de inicio variable, retraso leve y angioqueratomas. No existe tratamiento específico para ninguna de las dos formas. El diagnóstico se realiza mediante la demostración del déficit enzimático en leucocitos o cultivo de fibroblastos cutáneos.

**LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA.** La leucodistrofia metacromática (LMC) es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a la sustancia blanca y se debe al déficit de arilsulfatasa A (ASA), una enzima necesaria para la hidrólisis de los glucosfingolípidos fosfatados. Otra forma de LMC está causada por el déficit de la proteína activadora de los esfingolípidos (SAP1), que es necesaria para la formación del complejo sustrato-enzima. El déficit de esta actividad enzimática se traduce en un almacenamiento de glucosfingolípidos sulfatados en la sustancia blanca, lo que produce desmielinización y degeneración neurológica. El gen de la ASA se localiza en el cromosoma 22 (22q13.31qter) y se sabe que aparecen mutaciones específicas en dos grupos que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas de la forma infantil tardía, que es la más frecuente, suelen aparecer entre los 12 y 18 meses de edad y consisten en: irritabilidad, incapacidad para caminar e hiperextensión de las rodillas con genu recurvatum. Los reflejos tendinosos están disminuidos o ausentes. El adelgazamiento muscular, la debilidad y la hipotonía se vuelven evidentes y conducen a un estado de suma debilidad. Conforme la enfermedad progresa, aparecen nistagmo, crisis epilépticas mioclónicas, atrofia óptica y tetraparesia, produciéndose la muerte en la primera década de la vida (v. tabla 86-16). La forma juvenil presenta un curso más lento y el inicio tiene lugar tardíamente, incluso a los 20 años. Esta forma cursa con trastornos de la marcha, deterioro mental, incontinencia urinaria y dificultades emocionales. La variante adulta, que surge después de la segunda década de la vida, tiene manifestaciones clínicas similares a las de la forma juvenil aunque las dificultades emocionales y la psicosis son las características más destacadas. Tanto en la forma juvenil como en la adulta también se observan demencia, crisis epilépticas, disminución de los reflejos y atrofia óptica. El signo anatomopatológico característico de la LMC es el depósito de cuerpos metacromáticos en la sustancia blanca del cerebro, que se tiñen notablemente con la tinción de ácido peryódico de Schiff y azul alcian. Las inclusiones neuronales se pueden observar en el mesencéfalo, la protuberancia, el bulbo raquídeo, la retina y la médula espinal y la desmielinización afecta al sistema nervioso periférico. El trasplante de médula ósea conlleva la normalización de las concentraciones enzimáticas en sangre periférica, pero no existe evidencia clara de su eficacia clínica en lo que respecta a la evolución neurológica. El tratamiento de soporte sigue siendo la medida principal.

El diagnóstico de LMC se debe sospechar en los pacientes que presentan manifestaciones clínicas de leucodistrofia. El descenso de la velocidad de conducción nerviosa, el aumento de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo, los depósitos metacromáticos en las muestras procedentes del nervio sural y los granulos metacromáticos en el sedimento urinario son factores que indican una LMC. La confirmación del diagnóstico se basa en la demostración de la reducción de la actividad de ASA en leucocitos o cultivos de fibroblastos cutáneos. El déficit de proteína activadora de los esfingolípidos se diagnostica mediante la determinación de la concentración de SAP1 en cultivos de fibroblastos con anticuerpos específicos frente a esta proteína. La detección de los portadores y el diagnóstico prenatal se llevan a cabo en todas las formas de la enfermedad.



**DÉFICIT MÚLTIPLE DE SULFATASA.** Es una enfermedad autosómica recesiva causada por el déficit de actividad de tres enzimas: arilsulfatasas A, B y C. En la corteza cerebral y los tejidos viscerales se observa la acumulación de sulfátidos, mucopolisacáridos, sulfatos esteroideos y gangliósidos, lo que ocasiona un fenotipo clínico con las características de la **leucodistrofia** y la **mucopolisacaridosis**. También puede aparecer **ictiosis** grave. La detección de los portadores y el diagnóstico prenatal se pueden realizar mediante la determinación de la actividad enzimática. No existe tratamiento específico para el déficit múltiple de sulfatasa y sólo se usa el tratamiento de soporte.

**ENFERMEDAD DE KRABBE.** Enfermedad infantil mortal, autosómica recesiva que también se conoce como leucodistrofia de células en forma de globo. Se debe al déficit de la actividad enzimática de la galactocerebrosidasa y a la acumulación de galactosilceramida en la sustancia blanca, sustancia que en condiciones normales se encuentra casi exclusivamente en la vaina de mielina. El gen de la galactocerebrosidasa se encuentra en el cromosoma 14 (14q31) y se conocen las mutaciones específicas que causan la enfermedad. La forma **infantil** de la enfermedad de Krabbe es rápidamente progresiva y se presenta precozmente en la infancia con irritabilidad, crisis epilépticas e hipertonía (v. tabla 86-16). La atrofia óptica es evidente en el primer año de vida y el desarrollo mental está gravemente afectado. Al progresar la enfermedad tanto la atrofia óptica como el retraso del desarrollo mental se hacen evidentes. Los niños afectados presentan opistótonos y mueren antes del tercer año de vida. También existe una segunda forma **infantil tardía** de la enfermedad de Krabbe que se presenta después del segundo año de vida. Los sujetos afectados y los pacientes tienen una evolución similar a la de la forma infantil precoz. El trasplante de médula ósea se ha ensayado en varios pacientes con la forma de inicio tardío pero sin resultados significativos. En los primeros 2 meses de vida el trasplante de sangre del cordón umbilical en los pacientes presintomáticos resulta en la recuperación y normalización de los niveles plasmáticos de galactocerebrosidasa. Los acontecimientos clave para el desarrollo, la mielinización cerebral y las funciones cognitivas se encuentran prácticamente dentro de lo esperado para la edad hasta los 3 años. Sin embargo, algunos pacientes presentan retraso del habla leve o moderado y retraso motor leve o grave. El diagnóstico de la enfermedad de Krabbe se basa en la demostración del déficit enzimático específico en leucocitos o en cultivos de fibroblastos cutáneos. Las pruebas para realizar la detección de los portadores y el diagnóstico prenatal están disponibles.

**ENFERMEDAD DE FARBER.** Se trata de una enfermedad autosómica recesiva causada por el déficit de ceramidasa, una enzima lisosómica, y una acumulación de ceramida en diferentes tejidos, especialmente en las articulaciones. Los síntomas pueden aparecer precozmente, en el primer año de vida, y se observa una inflamación dolorosa de la articulación y formación de nodulos (fig. 86-18), que en ocasiones se diagnostica como artritis reumatoide. Al progresar la enfermedad, la formación de nodulos o granulomas en las cuerdas vocales puede conducir a ronquera y dificultades respiratorias. El retraso del crecimiento es frecuente. En algunos pacientes se aprecia una disfunción moderada del sistema nervioso central (v. tabla 86-16). Los pacientes pueden morir en la adolescencia por neumonías recurrentes. Actualmente, no existe tratamiento específico para esta enfermedad. El diagnóstico se debe sospechar en pacientes con nodulos sobre las articulaciones sin otros hallazgos propios de la artritis reumatoide. En estos casos, se debe determinar la actividad de la ceramidasa en cultivos de fibroblastos cutáneos o en leucocitos. Existen pruebas para la detección de portadores y el diagnóstico prenatal.

**ENFERMEDAD DE WOLMAN Y ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE ESTERES DE COLESTEROL (EDEC).** Ambas enfermedades son autosómicas recesivas y se deben al déficit de lipasa ácida lisosómica y la acumulación de esteres de colesterol y triglicéridos en las células espumosas histiocíticas de la mayoría de los órganos viscerales. El gen de la lipasa ácida lisosómica se encuentra en el cromosoma 10 (10q24-q25). La enfermedad de Wolman es el fenotipo clínico más grave y produce la muerte del paciente durante la lactancia. Las características clínicas de la enfermedad se hacen evidentes en el primer año de vida y entre ellas cabe citar retraso del crecimiento, vómitos incoercibles, distensión abdominal, estea-



Figura 86-18. Antebrazo de una niña de 18 meses con enfermedad de Färber. Destaca la presencia de inflamación dolorosa de la articulación y formación de nodulos. Se sospechaba que la niña padecía una artritis reumatoide.

torrea y hepatoesplenomegalia (v. tabla 86-16). Generalmente, existe hiperlipidemia. También puede aparecer disfunción hepática y fibrosis. La **calcificación de las glándulas suprarrenales** es patognomónica de esta enfermedad. La muerte suele sobrevenir en el plazo de 6 meses.

La EDEC es menos grave y puede que no se diagnostique hasta la edad adulta. La hepatomegalia puede ser la única alteración detectable, pero los afectados tienen un elevado riesgo de aterosclerosis prematura. La calcificación de las glándulas suprarrenales no es una característica de esta enfermedad.

El diagnóstico y la identificación de los portadores se basan en la determinación de la actividad de la lipasa ácida en leucocitos o cultivos de fibroblastos cutáneos. El diagnóstico prenatal depende de la determinación de las concentraciones disminuidas de la enzima en cultivos de vellosidades coriónicas o amniocitos. No existe tratamiento específico para ninguna de las dos enfermedades, aunque en los pacientes con EDEC (v. cap. 86.3) se ha usado tratamiento farmacológico para suprimir la síntesis del colesterol, junto con colestiramina y modificación de la dieta.

Charrow J, Anderson HC, Kaplan P, et al: Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type 1 Gaucher disease: Consensus recommendations. *J Pediatr* 2004;144:112-120.

Clark JTR: Narrative review: Fabry disease. *Ann Intern Med* 2007;146:425-433.

Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al: Fabry disease, an under-recognized multi-systemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med* 2003;138:338-346.

Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, et al: Gaucher's disease. *Lancet* 2001;358:324-337.

Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, et al: Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med* 2005;20:2069-2080.

Johnson WG: The clinical spectrum of hexosaminidase deficiency diseases. *Neurology* 1981;31:1453-1456.

Kaplan P, Anderson HC, Kacena KA, Yee JD: the clinical and demographic characteristics of nonneuropathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:603-608.

Meikle PJ, Ranieri E, Simonsen H, et al: Newborn screening for lysosomal storage disorders: Clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics* 2004;114:909-916.

Mistry PK, Abrahamov A: A practical approach to diagnosis and management of Gaucher's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10:817-838.

Schuchman EH, Desnick RJ: Types A and B Niemann Pick disease. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.

Wilcox WR, Banika/emi M, Guffon N, et al: Long-term safety and efficacy of enzyme replacement therapy for Fabry disease. *Am J Hum Genet* 2004;75:65-74.

## 86.5. • MUCOLIPIDOSIS Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick

La enfermedad de las células I (mucopolidrosis II [ML-II]) y la pseudopolidrosis de Hurler (mucopolidrosis III [ML-III]) están bioquímicamente relacionadas y son trastornos autosómicos recesivos que comparten algunas de las características clínicas del síndrome de Hurler. Ambas se deben al transporte anormal de enzimas lisosómicas recién sintetizadas que, en condiciones normales, tienen como destino el lisosoma por la presencia de residuos de manosa-6-fosfato que son reconocidos por receptores específicos de la membrana lisosómica. Estos marcadores de reconocimiento de manosa-6-fosfato se sintetizan en una reacción de dos pasos en el aparato de Golgi que está mediada por dos enzimas. Tanto en la ML-II como en la ML-III hay un déficit de la enzima que cataliza el 1.º paso, UDP-V-acetilglucosamina:A'-acetilglucosamina-1-fosforiltransferasa. Este déficit enzimático se traduce en un destino anormal de las enzimas lisosómicas que se secretan a la matriz extracelular. Debido a que las enzimas lisosómicas precisan el medio ácido del lisosoma para actuar, los pacientes con este déficit presentan una acumulación de diferentes sustratos debido al déficit celular de todas las enzimas lisosómicas. El diagnóstico de ML-II y ML-III se establece mediante la determinación de la actividad de las enzimas lisosómicas en suero, en donde están elevadas, o al demostrar la disminución de su concentración en cultivos de fibroblastos cutáneos. Es posible realizar una determinación directa de la actividad de la fosforiltransferasa, así como la detección de portadores y el diagnóstico prenatal mediante la determinación de la actividad de las enzimas lisosómicas en cultivos celulares. El estudio de cribado neonatal mediante espectroscopia de masas en tándem puede detectar la enfermedad de las células I.

**ENFERMEDAD DE LAS CÉLULAS I.** Esta enfermedad comparte muchas de las manifestaciones clínicas del síndrome de Hurler, aunque no existe mucopolisacariduria y el inicio de la enfermedad es más precoz (v. tabla 86-16). Algunos pacientes tienen síntomas clínicos evidentes en el momento del nacimiento, tales como rasgos faciales toscos, alteraciones craneofaciales, limitación de los movimientos articulares e hipotonía. En el feto se puede hallar una hidropesía no inmunológica. En el resto de los pacientes, la enfermedad debuta en el primer año de vida con retraso psicomotriz grave, rasgos faciales toscos y manifestaciones esqueléticas tales como cifoescoliosis y cifosis lumbar. Los pacientes también pueden presentar una luxación congénita de la cadera, hernias inguinales e hipertrofia gingival. El retraso psicomotriz grave y progresivo conduce a la muerte en la primera infancia. No existe tratamiento para estas enfermedades.

**SEUDOPOLIDISTROFIA DE HURLER.** La pseudopolidrosis de Hurler es una enfermedad menos grave que la enfermedad de las células I, de inicio más tardío y en la que se han notificado casos de supervivencia en la edad adulta. Los niños afectados manifiestan a los 4-5 años rigidez articular y talla baja. La destrucción progresiva de la articulación de la cadera y la disostosis múltiple son evidentes. Los hallazgos radiológicos característicos son: alas ilíacas bajas, aplanamiento de la epífisis femoral proximal con deformidad de la cabeza femoral (valgo) e hipoplasia del tercio anterior de las vértebras lumbares. Los hallazgos oftalmológicos incluyen opacificación corneal, retinopatía y astigmatismo, pero las enfermedades visuales son poco frecuentes (v. tabla 86-16). Algunos pacientes tienen discapacidad para aprender o retraso mental. El tratamiento, que debe incluir medidas ortopédicas, es sintomático.

## Capítulo 87 ■ Defectos del metabolismo de los hidratos de carbono

### Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

La síntesis y la degradación de los hidratos de carbono proporcionan la energía que necesita la mayoría de los procesos metabólicos. Tres monosacáridos -glucosa, galactosa y fructosa- y un polisacárido, glucógeno, son los hidratos de carbono más importantes. En la figura 87-1 se muestran las vías bioquímicas más importantes de estos hidratos de carbono. La glucosa es el principal sustrato del metabolismo energético. Una fuente continua de glucosa a partir del aporte de la dieta, la gluconeogénesis y la glucogenólisis mantienen las concentraciones sanguíneas de glucosa en sus valores normales. El metabolismo de la glucosa genera adenosina trifosfato (ATP) mediante la glucólisis (conversión de la glucosa o el glucógeno en piruvato) o la fosforilación oxidativa mitocondrial (conversión del piruvato en dióxido de carbono y agua) o ambas. Las fuentes dietéticas de glucosa proceden de la ingestión de polisacáridos, principalmente almidón y disacáridos, tales como lactosa, maltosa y sacarosa. El aporte oral de glucosa es intermitente y poco fiable. La síntesis de novo de la glucosa a partir de aminoácidos, alanina principalmente (gluconeogénesis), contribuye a mantener el estado euglicémico, pero este proceso requiere tiempo para activarse. La descomposición del glucógeno hepático determina una rápida liberación de glucosa, lo que mantiene una concentración constante de glucosa en la sangre. El glucógeno también es la principal fuente de energía almacenada en el músculo, de modo que proporciona glucosa para la actividad muscular durante el ejercicio. La galactosa y la fructosa son monosacáridos que aportan energía para el metabolismo celular; su papel es menos importante que el de la glucosa. La galactosa procede de la lactosa (galactosa + glucosa) que se encuentra en la leche y sus derivados y constituye una importante fuente de energía en los lactantes, aunque 1.º se metaboliza a glucosa. La galactosa (sintetizada exógena o endógenamente a partir de la glucosa) también es un componente importante de ciertos glucolípidos, glucoproteínas y glucosaminoglicanos. Las dos fuentes dietéticas de fructosa son la sacarosa (fructosa + glucosa, sorbitol) y la propia fructosa presente en frutas, verduras y miel.

Los trastornos del metabolismo del glucógeno causan típicamente una acumulación del mismo en los tejidos, de donde procede la denominación de *enfermedades por depósito de glucógeno* (tabla 87-1). Los trastornos de la gluconeogénesis o de la vía glucolítica, incluido el metabolismo de la galactosa y la fructosa, no se traducen en una acumulación de glucógeno (v. tabla 87-1). Los trastornos del metabolismo del piruvato en el proceso de conversión del piruvato en dióxido de carbono y agua a través de la fosforilación oxidativa mitocondrial suelen asociarse a acidosis láctica y cierta acumulación de glucógeno en los tejidos.

## 87.1 • ENFERMEDADES POR DEPÓSITO DE GLUCÓGENO • Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

Los trastornos del metabolismo del glucógeno, las enfermedades por depósito de glucógeno (EDG), se deben al déficit de varias enzimas o proteínas transportadoras de las vías del metabolismo del glucógeno (v. fig. 87-1). El glucógeno que se encuentra en estas enfermedades es anormal en cuanto a cantidad, calidad o ambas. Las EDG (glucogenosis) se clasifican en tipos numéricos de acuerdo con el orden cronológico en que fueron identificadas. Esta clasificación numérica todavía se usa ampliamente, al menos hasta el número VII. Las glucogenosis se pueden clasificar también según el órgano afectado y las manifestaciones clínicas en glucogenosis hepáticas y musculares (v. tabla 87-1).

Existen más de 12 formas de glucogenosis. Los déficit de glucosa-6-fosfatasa (tipo I),  $\alpha$ -glucosidasa ácida lisosómica (tipo II), enzima desramificadora (tipo III) y fosforilasa cinasa hepática (tipo IX) son los más frecuentes en la infancia, mientras que el de miofosforilasa (tipo V, enfermedad de McArdle) es el más habitual en los adolescentes y los adultos. La frecuencia de todas las formas de glucogenosis es de  $\approx 1/20.000$  nacidos vivos.

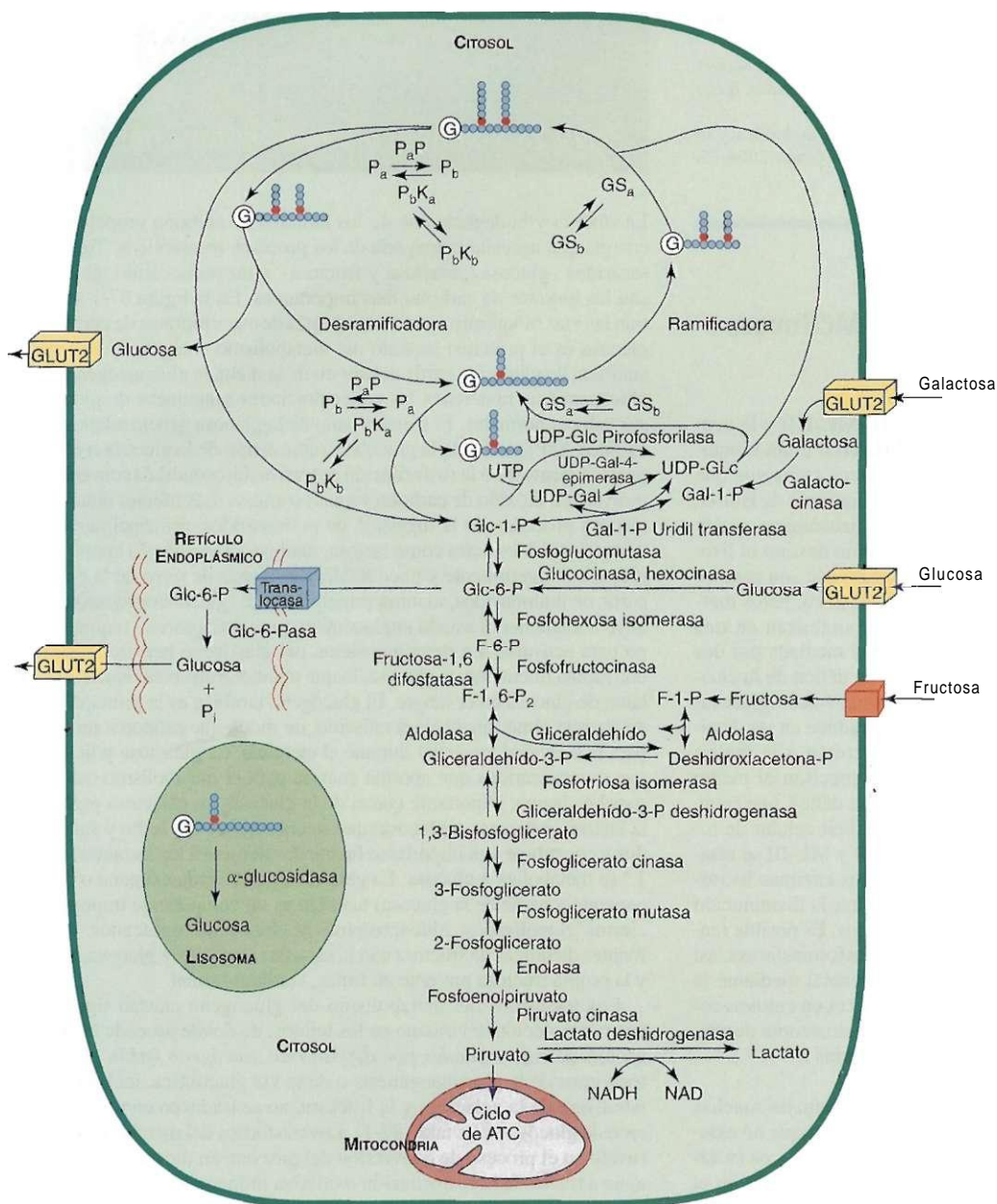


Figura 87-1. Vías metabólicas relacionadas con las glucogenosis y los trastornos de galactosa y fructosa. GS<sub>1</sub>, glucógeno sintetasa activa; GS<sub>0</sub>, glucógeno sintetasa inactiva; P<sub>1</sub>, fosforilasa activa; P<sub>0</sub>, fosforilasa inactiva; P.P, fosforilasa a fosfatasa; PfkK, fosforilasa b cinasa activa; P<sub>1</sub>/K<sub>1</sub>, fosforilasa b cinasa inactiva; G, glucógeno, el iniciador de la síntesis de glucógeno; UDP, uridina difosfato; GLUT-2, transportador 2 de glucosa; NAD/NADH, nicotinamida-adenina dinucleótido. (Modificada de Beaudet AR: Glycogen storage disease. En Isselbacher KJ, y cols. eds.: *Harrison's Principles of internal Medicine*, 13.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1994. Reproducida con autorización de The McGraw-Hill Companies.)

## GLUCOGENOSIS HEPÁTICAS

Las glucogenosis que afectan principalmente al hígado comprenden los déficit de glucosa-6-fosfatasa (tipo I), enzima desramificadora (tipo III), enzima ramificadora (tipo IV), fosforilasa hepática (tipo VI), fosforilasa cinasa (tipo IX, anteriormente tipo Vía), glucógeno sintetasa (tipo 0) y transportador 2 de la glucosa. Dado que el metabolismo hepático de los hidratos de carbono es responsable de la homeostasis plasmática de la glucosa, este grupo de enfermedades suele causar hipoglucemia en ayunas y hepatomegalia. Algunas formas (tipo III, tipo IV, tipo IX) pueden asociarse a cirrosis. Otros órganos también se encuentran afectados y pueden manifestarse con disfunción renal en el tipo I y miopatía (esquelética y/o miocardiopatía) en los tipos III y IV, así como en algunas formas raras de déficit de fosforilasa cinasa.

**GLUCOGENOSIS DE TIPO I (DÉFICIT DE GLUCOSA 6-FOSFATASA O TRANSLOCASA, ENFERMEDAD DE VON GIERKE).** La glucogenosis de tipo I está causada por la ausencia o el déficit de actividad de la glucosa-6-fosfatasa en hígado, riñón y mucosa intestinal. Se divide en dos subtipos: tipo Ia, en el que existe un déficit de la enzima glucosa-6-fosfatasa, y tipo Ib, en el cual hay un déficit de la translocasa que transporta la glu-

cosa-6-fosfatasa a través de la membrana microsómica. Los defectos en ambos tipos (Ia y Ib) generan una conversión hepática inadecuada de la glucosa-6-fosfatasa en glucosa a través de una glucogenólisis y gluconeogénesis normales, y determinan que las personas afectadas presenten hipoglucemia en ayunas.

La glucogenosis de tipo I es autosómica recesiva. El gen estructural de la glucosa-6-fosfatasa se localiza en el cromosoma 17q21 y el de la translocasa en el cromosoma 11q23. Se conocen las mutaciones más frecuentes responsables de esta enfermedad. Es posible realizar detección de portadores y diagnóstico prenatal mediante pruebas diagnósticas basadas en el ADN.

**Manifestaciones clínicas.** Los pacientes con glucogenosis de tipo I debutan en el período neonatal con hipoglucemia y acidosis láctica; esta enfermedad se suele presentar a los 3-4 meses de edad con hepatomegalia o crisis hipoglucémicas. Estos niños suelen tener una cara similar, a la de las muñecas, con mejillas redondeadas, extremidades delgadas, baja estatura y abdomen protuberante debido a la hepatomegalia masiva. Los riñones también están aumentados de tamaño, mientras que el bazo y el corazón son normales.

La hipoglucemia, la acidosis láctica, la hiperuricemia y la hiperlipidemia constituyen los signos bioquímicos característicos de esta enferme-

**TABLA 87-1. Características de los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono**

| TRASTORNOS  | DEFECTOS BÁSICOS   | CUADRO CLÍNICO  | COMENTARIOS  |
|---|--|---|--|
| <b>GLUCOGENOSIS HEPÁTICA</b>  |  |   |  |
| Tipo/nombre común   |  |   |  |
| Ia/Von Gierke   | Glucosa-6-fosfatasa  | Retraso del crecimiento, hepatomegalia, hipoglucemia, concentraciones sanguíneas elevadas de lactato, colesterol, triglicéridos y ácido úrico   | Frecuente, hipoglucemia grave  |
| Ib  | Glucosa-6-fosfato translocasa  | Igual que el tipo Ia, con hallazgos adicionales de neutropenia y disfunción de los neutrófilos  | 10% de tipo Ia   |
| II/Pompe Lactante   | Maltasa ácida (α-glucosidasa ácida)  | Cardiomegalia, hipotonía, hepatomegalia; inicio: nacimiento-6 meses   | Frecuente, insuficiencia respiratoria que conduce a la muerte a los 2 años   |
| IIIa/Cori o Forbes  | Déficit de enzima desramificadora hepática y muscular (amilo, 1,6 glucosidasa)   | Infancia: hepatomegalia, retraso del crecimiento, debilidad muscular, hipoglucemia, hiperlipidemia, concentraciones de transaminasas elevadas; los síntomas hepáticos mejoran con la edad | Frecuente, hipoglucemia de gravedad intermedia                               |
| IIIb  | Déficit de enzima desramificadora hepática, actividad enzimática muscular normal | Síntomas hepáticos similares a los del tipo IIIa; sin síntomas musculares   | 15% de tipo III  |
| IV/Andersen   | Enzima ramificadora  | Retraso del crecimiento, hipotonía, hepatomegalia, esplenomegalia, cirrosis progresiva (la muerte se produce generalmente antes de los 5 años), concentraciones de transaminasas elevadas | Existen formas neuromusculares poco frecuentes                               |
| VI/Hers   | Fosforilasa hepática   | Hepatomegalia, hipoglucemia leve, hiperlipidemia y cetosis  | Poco frecuente, glucogenosis benigna   |
| Déficit de fosforilasa cinasa   | Fosforilasa cinasa   | Hepatomegalia, hipoglucemia leve, hiperlipidemia y cetosis  | Frecuente, glucogenosis benigna  |
| Déficit de glucógeno sintetasa  | Glucógeno sintetasa  | Somnolencia y cansancio al principio de la mañana, hipoglucemia en ayunas y cetosis   | Disminución del almacenamiento del glucógeno hepático                        |
| Síndrome de Fanconi-Bickel  | Transportador 2 de glucosa (GLUT-2)  | Retraso del crecimiento, raquitismo, hepato y nefromegalia, disfunción tubular renal, alteración de la utilización de la glucosa y la galactosa   | Expresión de GLUT-2 en hígado, riñón, páncreas e intestino                   |
| <b>GLUCOGENOSIS MUSCULAR</b>  |  |   |  |
| Tipo/nombre común   |  |   |  |
| Enfermedad de Danon   | Proteína 2 de membrana lisosómica (LAMP2)  | Miocardopatía hipertrófica  | Poco frecuente, ligada al cromosoma X  |
| Déficit de PRKAG2   | Proteína cinasa y activada por AMP   | Miocardopatía hipertrófica  | Autosómica dominante   |
| Juvenil   | Maltasa ácida (α-glucosidasa ácida)  | Miopatía, miocardopatía variable; Inicio: infancia  | Actividad enzimática residual  |
| Adulto  | Maltasa ácida (α-glucosidasa ácida)  | Miopatía, insuficiencia respiratoria; inicio: edad adulta   | Actividad enzimática residual  |
| V/McArdle   | Miofosforilasa   | Intolerancia al ejercicio, calambres musculares, aumento de la fatigabilidad  | Frecuente, predominancia masculina   |
| VII/Tarui   | Fosfofructocinasa  | Intolerancia al ejercicio, calambres musculares, anemia hemolítica, mioglobinuria   | Prevalente en los japoneses y judíos asquenazíes                             |
| Déficit de fosfoglicerato cinasa  | Fosfogliceratocinasa   | Como el tipo V  | Poco frecuente, ligada al cromosoma X  |
| Déficit de fosfoglicerato mutasa  | Subunidad M de la fosfoglicerato mutasa  | Como el tipo V  | Poco frecuente, la mayoría son afroamericanos                                |
| Déficit de lactato deshidrogenasa   | Subunidad M de la lactato deshidrogenasa   | Como el tipo V  | Poco frecuente   |
| <b>TRASTORNOS DE LA GALACTOSA</b>   |  |   |  |
| Galactosemia con déficit de transferasa   | Galactosa-1-fosfato uridiltransferasa  | Vómitos, hepatomegalia, cataratas, aminoaciduria, retraso del crecimiento   | Los pacientes afroamericanos tienden a presentar síntomas más leves          |
| Déficit de galactocinasa  | Galactocinasa  | Cataratas   | Benigna  |
| Déficit generalizado de uridina difosfato galactosa 4-epimerasa                 | Uridina difosfato galactosa 4-epimerasa  | Similar al déficit de transferasa con hipotonía y sordera nerviosa  | Existen formas benignas  |
| <b>TRASTORNOS DE LA FRUCTOSA</b>  |  |   |  |
| Fructosuria esencial  | Fructocinasa   | Sustancia reductora en orina  |  |
| Intolerancia hereditaria a la fructosa  | Fructosa-1-fosfato aldolasa  | Aguda: vómitos, sudores, letargo<br>Crónica: retraso del crecimiento, insuficiencia hepática  | Buen pronóstico con restricción de fructosa                                  |
| <b>TRASTORNOS DE LA GLUCONEOGÉNESIS</b>   |  |   |  |
| Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa   | Fructosa-1, 6-difosfatasa  | Hipoglucemia episódica, apnea, acidosis   | Buen pronóstico, evitar el ayuno   |
| Déficit de fosfoenolpiruvato carboxilcinasa                                     | Fosfoenolpiruvato carboxilcinasa   | Hipoglucemia, hepatomegalia, hipotonía, retraso del crecimiento   | Poco frecuente   |
| <b>TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL PIRUVATO</b>                                  |  |   |  |
| Defecto del complejo de la piruvato deshidrogenasa                              | Piruvato deshidrogenasa  | Desde inicio neonatal grave y mortal hasta inicio tardío leve, acidosis láctica, retraso psicomotriz y retraso del crecimiento  | Generalmente se debe a alteración de la subunidad E1 a ligada al cromosoma X |
| Déficit de piruvato carboxilasa   | Piruvato carboxilasa   | Igual que el anterior   | Poco frecuente, autosómica recesiva  |
| Trastornos de la cadena respiratoria (enfermedad de la fosforilación oxidativa) | Complejo I a V, muchas mutaciones del ADN mitocondrial                           | Heterogénea con afectación multisistémica   | Herencia mitocondrial  |
| <b>TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS PENTOSAS</b>                               |  |   |  |
| Pentosuria  | L-xilulosa reductasa   | Sustancia reductora en orina  | Benigna  |
| Déficit de transaldolasa  | Transaldolasa  | Cirrosis e insuficiencia hepática, miocardopatía  | Autosómica recesiva  |
| Déficit de ribosa-5-fosfato isomerasa   | Ribosa-5-fosfato-isomerasa   | Leucoencefalopatía progresiva y neuropatía periférica   |  |



dad. La hipoglucemia y la acidosis láctica pueden surgir tras un corto período de ayuno. La hiperuricemia está presente en niños pequeños, pero la gota no suele manifestarse antes de la pubertad. A pesar de la notable hepatomegalia, las concentraciones de transaminasas hepáticas suelen ser normales o estar ligeramente aumentadas. También puede haber diarrea (se desconoce su mecanismo). Los hematomas y la epistaxis son frecuentes y se asocian a un tiempo de hemorragia prolongado como consecuencia de la alteración de la agregación y la adherencia plaquetarias.

El plasma tiene un aspecto «lechoso» como consecuencia de la notable elevación de las concentraciones de triglicéridos. El colesterol y los fosfolípidos también están aumentados, pero de una forma no tan llamativa. La alteración lipídica recuerda a la hiperlipidemia de tipo IV y se caracteriza por un aumento de las cifras de lipoproteínas de muy baja densidad y baja densidad y por un perfil apolipoproteico único que consta de un incremento de las concentraciones de apo B, C y E con valores normales o reducidos de apo A y D. El aspecto histológico del hígado se caracteriza por una distensión generalizada de los hepatocitos por el glucógeno y la grasa. Las vacuolas lipídicas son particularmente grandes y prominentes. Existe escasa fibrosis.

Todos estos hallazgos son comunes a los dos tipos, pero el **Ib** cursa además con infecciones bacterianas recurrentes debido a la **neutropenia** y la disfunción de los neutrófilos. Es frecuente la ulceración de las mucosas oral e intestinal y la **enfermedad intestinal inflamatoria**. Se han notificado casos excepcionales de tipo Ib sin neutropenia y de tipo Ia con neutropenia.

Aunque la glucogenosis de tipo I afecta principalmente al hígado, suelen estar involucrados múltiples sistemas orgánicos. La pubertad se suele retrasar en los pacientes con esta enfermedad. Prácticamente todas las mujeres tienen hallazgos ecográficos relacionados con **ovarios poliquísticos**, aunque no se observan otros síntomas del síndrome del ovario poliquístico (acné e hirsutismo). No se sabe si este hallazgo afecta a la ovulación y la fertilidad a largo plazo. Se han descrito múltiples casos de embarazos exitosos en mujeres adultas con glucogenosis tipo I. Los síntomas de gota suelen comenzar alrededor de la pubertad debido a la hiperuricemia que presentan desde mucho tiempo atrás. Existe un mayor riesgo de **pancreatitis** como consecuencia de los trastornos lipídicos. La dislipidemia, junto con el aumento de la agregación eritrocítica, predispone a padecer aterosclerosis. La aterosclerosis prematura no ha sido claramente documentada, salvo en casos muy excepcionales. La alteración de la agregación plaquetaria y el aumento de las defensas antioxidantes para evitar la peroxidación lipídica pueden actuar como mecanismos protectores y ayudan a reducir el riesgo de aterosclerosis. Las fracturas frecuentes y los signos radiológicos de **osteopenia** son frecuentes; el contenido mineral óseo está reducido incluso en los pacientes prepuberales.

Hacia la segunda o tercera década de la vida, la mayoría de los pacientes con el tipo I presenta **adenomas hepáticos** que pueden sangrar y en algunos casos se transforman en neoplasias malignas. En algunos supervivientes de la enfermedad a largo plazo puede producirse **hipertensión pulmonar**.

La **nefropatía** es otra complicación y la mayoría de los pacientes con glucogenosis de tipo I mayores de 20 años tienen proteinuria. Muchos presentan también hipertensión, litiasis renal, nefrocalcinosis y alteración del aclaramiento de creatinina. En los estadios iniciales de la disfunción renal se suele detectar hiperfiltración glomerular, aumento del flujo plasmático renal y microalbuminuria, e incluso pueden surgir antes del inicio de la proteinuria. En los pacientes más jóvenes, la hiperfiltración y la hiperperfusion pueden ser los únicos signos de afectación renal. Al avanzar la nefropatía, la glomerulosclerosis segmentaria y focal y la fibrosis intersticial se tornan evidentes. En algunos casos, la función renal se deteriora y progresa a insuficiencia renal, requiriendo diálisis y trasplante renal. Otras alteraciones renales son: amiloidosis, síndrome de tipo Fanconi, hipocitraturia, hipercalcemia y defecto de la acidificación tubular renal distal.

**Diagnóstico.** El diagnóstico de la glucogenosis de tipo I se sospecha por la forma de presentación clínica y las alteraciones de las pruebas complementarias, como la hipoglucemia, acidosis láctica, hiperuricemia e hiperlipidemia. La neutropenia se presenta en los pacientes con glucogenosis tipo Ib, típicamente tras los primeros 2-3 años de vida. La administración de glucagon o adrenalina determina un aumento pequeño o nulo de la glucemia, mientras que la concentración de lactato se eleva considerablemente. Antes de clonar los genes de la glucosa-6-fosfatasa o la glucosa-6 fosfato translocasa, el diagnóstico definitivo requería la práctica de una biopsia hepática. El análisis de las mutaciones de los ge-

nes ofrece en la actualidad un método diagnóstico no invasivo para la mayoría de los pacientes con glucogenosis de tipo Ia y Ib.

**Tratamiento.** El tratamiento está diseñado para mantener normal la glucemia, lo que se consigue mediante la perfusión nasogástrica continua de glucosa o la administración oral de almidón de maíz (maicena) crudo. La alimentación por sonda nasogástrica se puede introducir al principio de la lactancia a partir del diagnóstico. Puede consistir en una fórmula enteral elemental o contener solamente glucosa o polímero de glucosa con el fin de proporcionar la glucosa suficiente para mantener la normoglucemia durante la noche. Durante el día se dan frecuentes tomas de alimento con alto contenido en hidratos de carbono.

El almidón de maíz crudo actúa como una forma de liberación lenta de glucosa y se puede introducir a dosis de 1,6 g/kg cada 4 horas en los lactantes <2 años. La respuesta de los lactantes es variable. A medida que el niño se hace mayor, el régimen de almidón de maíz se puede administrar cada 6 horas a dosis de 1,75 a 2,5 g/kg de peso corporal. Debido a que en la glucogenosis tipo I la fructosa y la galactosa no se pueden convertir directamente en glucosa, se deben restringir estos azúcares de la dieta. La sucrosa (azúcar de mesa, azúcar en caña, otros ingredientes), la fructosa (fruta, zumos, jarabe de maíz rico en fructosa), la lactosa (productos lácteos) y el sorbitol deben reducirse o limitarse. Debido a estas restricciones dietéticas, las vitaminas y minerales como el calcio y la vitamina D pueden ser deficitarios, por lo que se deben administrar suplementos para evitar déficit nutricionales. El tratamiento dietético mejora la hiperuricemia, la hiperlipidemia y la función renal, retrasando el desarrollo de la insuficiencia renal. Sin embargo, este tratamiento no es eficaz para normalizar completamente las concentraciones de ácido úrico y lípidos en sangre en algunos pacientes a pesar de un buen control metabólico, especialmente después de la pubertad. El control de la hiperuricemia se mejora con el uso de alopurinol, un inhibidor de la xantina oxidasa. La hiperlipidemia se puede reducir con hipolipemiantes, como los inhibidores de la HMG-CoA reductasa y fibrato (v. cap. 86). La microalbuminuria, un indicador precoz de la disfunción renal en la enfermedad de tipo I, se trata con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Los suplementos de citrato son beneficiosos en los pacientes con hipocitraturia para prevenir o mejorar la nefrocalcinosis y el desarrollo de cálculos renales.

El tratamiento de los pacientes con glucogenosis de tipo Ib, los factores estimuladores de colonias de granulocitos y de granulocitos-macrófagos son eficaces para corregir la neutropenia, disminuyendo el número y la gravedad de las infecciones bacterianas y mejorando la enfermedad intestinal inflamatoria crónica.

El **trasplante hepático ortotópico** es un posible tratamiento curativo de la glucogenosis de tipo I, pero las complicaciones a corto y largo plazo inherentes a este tratamiento lo han transformado en el último recurso terapéutico, generalmente en pacientes con cáncer hepático, adenomas hepáticos múltiples, alteraciones metabólicas resistentes al tratamiento médico y/o insuficiencia hepática. Los adenomas de gran tamaño (>2 cm) que aumentan rápidamente de tamaño y/o número pueden requerir resecciones hepáticas parciales. Los adenomas de menor tamaño (<2 cm) se pueden tratar con inyecciones percutáneas de etanol o mediante embolización arterial transcatheteral.

Antes de aplicar cualquier procedimiento quirúrgico, se debe evaluar el estado de la coagulación y establecer un buen control metabólico. El tiempo de hemorragia prolongado se puede normalizar mediante el uso de una perfusión intravenosa de glucosa en las 24-48 horas previas a la operación. El uso de l-deamino-8-D-arginina vasopresina (DDAVP) reduce las complicaciones hemorrágicas. Se debe evitar la administración de la solución de Ringer lactato, ya que contiene lactato y no glucosa. La concentración de glucosa se debe mantener dentro de los valores normales durante toda la intervención quirúrgica mediante el uso de suero glucosado al 10%.

**Pronóstico.** Anteriormente, numerosos pacientes con glucogenosis de tipo I morían a edades jóvenes, y los que sobrevivían tenían un pronóstico reservado. Las complicaciones a largo plazo suelen aparecer en los adultos cuya enfermedad no se ha tratado adecuadamente durante la infancia. Actualmente, el diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz han mejorado el resultado. La nefropatía y la formación de adenomas hepáticos con riesgo potencial de transformación maligna siguen siendo complicaciones graves.

**GLUCOGENOSIS DE TIPO III (DÉFICIT DE ENZIMA DESRAMIFICADORA, DEXTRINOSIS LIMITE).** La glucogenosis de tipo III está causada por un déficit de actividad de la enzima desramificadora del glucógeno. La en-

zima desramificadora junto con la fosforilasa, es responsable de la degradación completa del glucógeno. Cuando existe un déficit de la enzima desramificadora, la catabolización del glucógeno es incompleta y se produce una acumulación de un glucógeno anormal con cadenas ramificadas externas cortas que recuerdan acumulaciones de dextrina límite. El déficit de la enzima desramificadora del glucógeno causa hepatomegalia, hipoglucemia, talla corta, miopatía esquelética variable y miocardiopatía variable. Generalmente, la enfermedad afecta al hígado y los músculos y se denomina glucogenosis de tipo IIIa. En el 15% de los casos, parece afectar sólo al hígado y se clasifica como tipo IIIb.

La glucogenosis de tipo III es una enfermedad autosómica recesiva que se ha notificado en diferentes grupos étnicos, aunque su frecuencia es relativamente elevada en los judíos no asquenazíes de origen norteafricano (sefarditas). El gen de la enzima desramificadora está localizado en el cromosoma 1p21. Se han identificado más de 30 mutaciones; dos mutaciones del exón 3 (17delAG y Q6X) se han asociado específicamente a la glucogenosis de tipo IIIb. Es posible realizar una detección de portadores y el diagnóstico prenatal mediante pruebas basadas en el ADN o análisis de mutaciones.

**Manifestaciones clínicas.** Durante la lactancia y la infancia, esta enfermedad no se puede diferenciar de la glucogenosis de tipo I, ya que la hepatomegalia, la hipoglucemia, la hiperlipidemia y el retraso del crecimiento son comunes a ambas (fig. 87-2). La esplenomegalia puede estar presente, pero los riñones no están aumentados de tamaño. En la mayoría de los pacientes con glucogenosis de tipo III, la hepatomegalia y los síntomas hepáticos mejoran con la edad y generalmente se resuelven tras la pubertad. Pueden aparecer cirrosis e insuficiencia hepática. También se han descrito casos de carcinoma hepatocelular, generalmente en pacientes con cirrosis hepática progresiva. La frecuencia de adenomas en los pacientes con glucogenosis tipo III es mucho menor que en los pacientes con el tipo I. Además, la relación entre los adenomas hepáticos y la transformación maligna en la glucogenosis tipo III no está clara. Sólo se ha descrito un único caso de malignización de un adenoma. En los casos de afectación muscular (tipo IIIa), la debilidad muscular es generalmente mínima durante la infancia, si bien llega a ser grave después de la tercera o cuarta década de vida, como evidencian la debilidad y la atrofia muscular lentamente progresivas. La miopatía no sigue

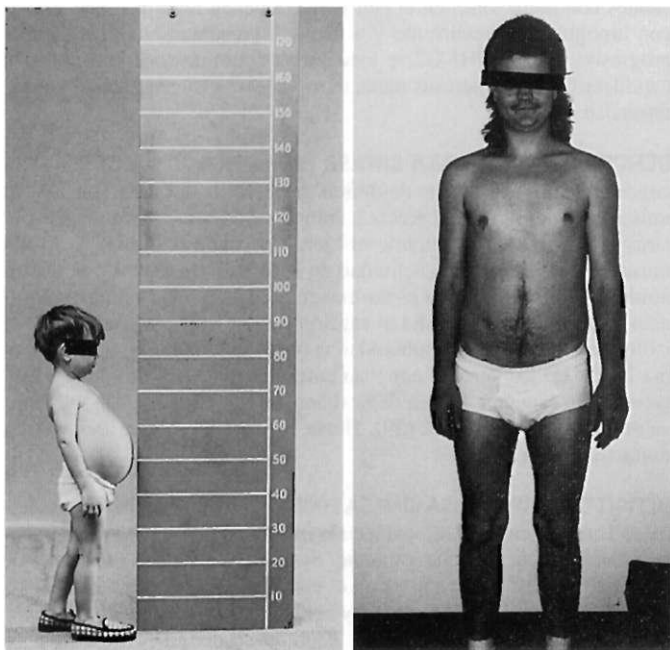


Figura 87-2. Crecimiento y desarrollo en un paciente con glucogenosis de tipo IIIb. El paciente tiene un déficit de la enzima desramificadora hepática, pero la actividad enzimática en el músculo es normal. En la infancia presentaba hepatomegalia, hipoglucemia y retraso del crecimiento. Después de la pubertad ya no presentó hepatomegalia ni hipoglucemia y su altura final fue normal. No tiene debilidad muscular ni atrofia, a diferencia de lo que sucede en los pacientes con el tipo IIIa, en los que se observa una miopatía progresiva en la edad adulta.

ningún patrón particular de afectación, pudiendo afectarse tanto los músculos proximales como los distales. La electromiografía revela una miopatía ampliamente extendida; las pruebas de conducción nerviosa pueden ser anormales. La hipertrofia ventricular es un hallazgo frecuente, pero la disfunción cardíaca evidente es poco habitual. En algunos pacientes, los síntomas hepáticos son tan leves que el diagnóstico no se realiza hasta la edad adulta, cuando muestran síntomas y signos de enfermedad neuromuscular. El diagnóstico inicial se ha confundido con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. Los ovarios poliquísticos son frecuentes, pero la fertilidad no está reducida.

La hipoglucemia y la hiperlipidemia son habituales. A diferencia de la glucogenosis de tipo I, la elevación de las concentraciones de transaminasas hepáticas y la cetosis en ayunas son prominentes, mientras que las cifras de lactato y ácido úrico en sangre suelen ser normales. La concentración sérica de creatina cinasa puede resultar útil para identificar a los pacientes con afectación muscular, aunque las concentraciones normales no descartan déficit de la enzima muscular. La administración de glucagón 2 horas después de la ingestión de hidratos de carbono provoca un aumento normal de la glucemia; tras una noche en ayunas, el glucagón no modifica la cifra de glucemia.

**Diagnóstico.** El aspecto histológico del hígado se caracteriza por una distensión generalizada de los hepatocitos por la presencia de glucógeno y de tabiques fibrosos. La fibrosis y la escasez de grasa permiten diferenciar la glucogenosis de tipo III del tipo I. La fibrosis, que oscila desde fibrosis periportal mínima hasta cirrosis micronodular, parece ser no progresiva en la mayoría de los casos. En algunos pacientes con glucogenosis tipo III es posible encontrar cirrosis franca.

Los pacientes con miopatía y síntomas hepáticos tienen un déficit generalizado de la enzima (tipo IIIa). El déficit de actividad de la enzima se pone de manifiesto no sólo en el hígado y el músculo, sino también en otros tejidos, como corazón, hematíes y cultivos de fibroblastos. Los pacientes con síntomas hepáticos sin signos clínicos o analíticos de miopatía presentan un déficit de la enzima desramificadora sólo en el hígado, conservando la actividad de la enzima en el músculo (tipo IIIb). El diagnóstico definitivo requiere el análisis de la enzima en el hígado o el músculo. El análisis de la mutación proporciona un método no invasivo para el diagnóstico y la determinación del subtipo en la mayoría de los pacientes.

**Tratamiento.** El tratamiento dietético es menos estricto que en la glucogenosis de tipo I. Los pacientes no necesitan restringir la ingesta de fructosa o galactosa. Si existe hipoglucemia, suele ser eficaz la administración de comidas frecuentes ricas en hidratos de carbono, con suplementos de almidón de maíz o alimentación por sonda nasogástrica durante la noche. La dieta rica en proteínas durante el día, junto con la perfusión enteral de proteínas durante la noche, también es eficaz para prevenir la hipoglucemia y evitar el catabolismo de las proteínas endógenas, ya que las proteínas se emplean como sustrato para la gluconeogénesis, una vía metabólica que está intacta en la glucogenosis de tipo III. No existe ningún tratamiento satisfactorio para la miopatía progresiva aparte de seguir dietas ricas en proteínas y realizar ejercicio. El trasplante hepático se ha realizado en pacientes con cirrosis en estadio terminal o carcinoma hepático.

**GLUCOGENOSIS DE TIPO IV (DÉFICIT DE ENZIMA RAMIFICADORA, AMILOPECTINOSIS O ENFERMEDAD DE ANDERSEN).** El déficit de actividad de la enzima ramificadora causa una acumulación de glucógeno anormal con escasa solubilidad. La enfermedad se denomina glucogenosis de tipo IV o amilopectinosis ya que el glucógeno anormal tiene pocos puntos de ramificación, más unidades de glucosa con enlaces a 1-4 y cadenas externas más largas, lo que determina una estructura semejante a la amilopectina.

La glucogenosis de tipo IV se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen de la enzima ramificadora del glucógeno está localizado en el cromosoma 3p21. Se han identificado las mutaciones responsables de la glucogenosis de tipo IV y su caracterización en pacientes concretos resulta útil para predecir el resultado clínico. Algunas mutaciones tienen buen pronóstico y no cursan con hepatopatía progresiva.

**Manifestaciones clínicas.** Esta enfermedad es clínicamente variable. La forma más frecuente y clásica se caracteriza por una cirrosis hepática progresiva y se manifiesta durante los primeros 18 meses de vida con hepatoesplenomegalia y retraso del crecimiento. La cirrosis progresa a hipertensión portal, ascitis, varices esofágicas e insuficiencia hepática,

que suele conducir a la muerte hacia los 5 años de edad. Pocos pacientes sobreviven sin progresión de la hepatopatía.

Se ha comunicado una variante nenromuscular de esta enfermedad. Los pacientes pueden manifestarse en el momento del nacimiento con hipotonía grave, atrofia muscular y afectación neurológica, con muerte en el período neonatal; otros pueden presentarse al final de la infancia con miopatía o miocardiopatía o en la edad adulta con una disfunción difusa del sistema nervioso central y periférico acompañada por una enfermedad secundaria a la acumulación de cuerpos de poliglucosano en el sistema nervioso central (también denominada enfermedad de los cuerpos de poliglucosano del adulto). En esta última, se debe realizar una biopsia de nervio o analizar los leucocitos para confirmar el diagnóstico, ya que el déficit de la enzima ramificadora está limitado a estos tejidos.

**Diagnóstico.** El depósito lisular de materiales similares a la amilopectina se puede demostrar en hígado, corazón, músculo, piel, intestino, cerebro, médula espinal y nervio periférico. Los hallazgos anatomopatológicos hepáticos se caracterizan por cirrosis micronodular e inclusiones basófilas, teñidas débilmente, en los hepatocitos. Estas inclusiones están formadas por material almacenado y agrupado toscamente, que es positivo con la tinción de ácido peryódico de Schiff y parcialmente resistente a la digestión por diastasa. El microscopio electrónico muestra, además de las partículas convencionales de glucógeno a y P, una acumulación de agregados fibrilares que son típicos de la amilopectina. Las diferentes propiedades de tinción de las inclusiones citoplásmicas y los hallazgos de la microscopía electrónica son diagnósticos. Sin embargo, se han observado polisacaridosis con características anatomopatológicas que recuerdan a la enfermedad de tipo IV, pero sin correlación enzimática. El diagnóstico definitivo se efectúa mediante la demostración del déficit de actividad de la enzima ramificadora en hígado, músculo, cultivos de fibroblastos cutáneos o leucocitos. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad de la enzima en cultivos de amniocitos o vellosidades coriónicas.

**Tratamiento.** No existe tratamiento específico para la glucogenosis de tipo IV. En caso de insuficiencia hepática progresiva se ha realizado trasplante hepático, pero no se conoce su eficacia a largo plazo, ya que se trata de una enfermedad multisistémica.

**GLUCOGENOSIS DE TIPO VI (DÉFICIT DE FOSFORILASA HEPÁTICA, ENFERMEDAD DE HERS).** Se han documentado algunos casos de déficit de fosforilasa. En estos pacientes, la enfermedad tiene un curso benigno y cursa con hepatomegalia y retraso del crecimiento al comienzo de la infancia. La hipoglucemia, la hiperlipidemia y la hiper cetosis suelen ser leves en caso de que estén presentes. Las concentraciones de ácido láctico y ácido úrico son normales. El corazón y los músculos esqueléticos no están afectados. La hepatomegalia y el retraso del crecimiento mejoran con la edad y generalmente desaparecen alrededor de la pubertad. El tratamiento es sintomático. La dieta rica en hidratos de carbono y la alimentación frecuente son eficaces para prevenir la hipoglucemia. La mayoría de los pacientes no requiere tratamiento específico. La glucogenosis tipo VI es una enfermedad autosómica recesiva. El diagnóstico se basa en el análisis enzimático en la biopsia hepática. El gen de la fosforilasa hepática (PYGL) está localizado en el cromosoma 14q21-22 y posee 20 exones. Se conocen muchas mutaciones en este gen. En los menonitas se ha identificado una mutación en la zona de empalme en el intrón 13.

**GLUCOGENOSIS DE TIPO IX (DÉFICIT DE FOSFORILASA CINASA).** Esta enfermedad representa un grupo heterogéneo de glucogenosis. La fosforilasa, la enzima que limita la glucogenólisis, es activada por una cascada de reacciones enzimáticas en las que participan la adenilato ciclase, la proteína cinasa dependiente de la adenosina monofosfato cíclica (proteína cinasa A) y la fosforilasa cinasa. Esta última tiene cuatro subunidades (a, P, y, 8), cada una de ellas codificada por genes diferentes situados en distintos cromosomas y expresados de forma diversa en los tejidos. Esta cascada de reacciones es estimulada principalmente por el glucagón. Esta glucogenosis puede estar causada por el déficit de cualquiera de las enzimas que intervienen en la vía metabólica, siendo el más frecuente el déficit de fosforilasa cinasa.

La clasificación numérica del déficit de fosforilasa cinasa es confusa, comprendiendo desde el tipo VIIa hasta el VIII o IX. Es aconsejable no usar esta designación y clasificar las diferentes enfermedades de acuerdo con el órgano afectado y el modo de transmisión.

**DÉFICIT DE FOSFORILASA CINASA HEPÁTICA LIGADO AL CROMOSOMA X.** El déficit de fosforilasa cinasa hepática ligado al cromosoma X es la glucogenosis hepática más frecuente. Además de en el hígado, la actividad de la enzima puede estar disminuida en los hematíes y los leucocitos, pero es normal en el músculo. Generalmente, se manifiesta entre el primer y el quinto año de vida con retraso del crecimiento y hallazgo accidental de hepatomegalia. El colesterol, los triglicéridos y las enzimas hepáticas están aumentados levemente. Puede aparecer cetosis tras el ayuno. Las concentraciones de lactato y ácido úrico son normales. La respuesta de la glucemia al glucagón es normal. La hepatomegalia y las anomalías bioquímicas sanguíneas se normalizan con la edad. La mayoría de los adultos alcanzan finalmente una altura normal y suelen estar asintomáticos a pesar del déficit persistente de fosforilasa cinasa. El aspecto anatomopatológico del hígado muestra unos hepatocitos distendidos por la presencia de glucógeno. La acumulación de glucógeno (partículas P, forma de roseta) tiene un aspecto deshilacliado o roto y es menos compacta que el glucógeno de la glucogenosis de tipo I o III. También se puede observar la formación de tabiques fibrosos y de cambios inflamatorios de bajo grado.

El gen estructural de la isoforma hepática común de la subunidad a de la fosforilasa cinasa está localizado en el cromosoma X (aL, en Xp22.2). Se conocen mutaciones de este gen.

**DÉFICIT AUTOSÓMICO DE FOSFORILASA CINASA HEPÁTICA Y MUSCULAR.** Se han publicado varios casos de déficit de fosforilasa cinasa en el hígado y las células sanguíneas que se transmiten con carácter autosómico. Al igual que en la forma ligada al cromosoma X, la hepatomegalia y el retraso del crecimiento aparecen al principio de la infancia y son los síntomas predominantes. Algunos pacientes también presentan hipotonía muscular. En unos pocos casos, se ha demostrado la presencia de una actividad reducida de la enzima en el músculo. En el gen autosómico de la subunidad P del gen >K (cromosoma 16q12-q13) se han detectado mutaciones que causan el déficit de fosforilasa cinasa hepática y muscular transmitido de manera autosómica.

**DÉFICIT AUTOSÓMICO DE FOSFORILASA CINASA HEPÁTICA.** Esta variante de déficit de fosforilasa cinasa se debe a mutaciones en el gen de la isoforma testicular/hepática de la subunidad y (TL, PHKG2). A diferencia del curso benigno de la forma ligada al cromosoma X, los pacientes con mutaciones en el gen PHKG2 tienen fenotipos más graves con hipoglucemia recurrente y a menudo presentan cirrosis hepática progresiva. El gen PHKG2 se localiza en el cromosoma 16p12.1 y se han identificado numerosas mutaciones de este gen causantes de la enfermedad.

**DÉFICIT DE FOSFORILASA CINASA ESPECÍFICA DEL MÚSCULO.** Se conocen muy pocos casos de déficit de fosforilasa cinasa limitado al músculo. La enfermedad afecta a ambos sexos con calambres musculares y mioglobinuria durante el ejercicio o con debilidad y atrofia muscular progresivas. La actividad de la fosforilasa cinasa está disminuida en el músculo, pero es normal en el hígado y las células sanguíneas. No hay hepatomegalia ni cardiomegalia. El gen estructural de la isoforma muscular de la subunidad a (aM) se localiza en el cromosoma Xq12. En los varones con esta enfermedad se han constatado mutaciones en este gen. El gen de la subunidad y (yM, PHKG1) se localiza en el cromosoma 7p12 (29). Hasta la fecha no se han identificado mutaciones en este gen.

**DÉFICIT DE FOSFORILASA CINASA LIMITADO AL CORAZÓN.** Esta enfermedad cursa con miocardiopatía en la infancia que progresa rápidamente a insuficiencia cardíaca y muerte. Se ha demostrado la existencia de un déficit de fosforilasa cinasa en el corazón, con actividad enzimática normal en el músculo esquelético y el hígado.

**Diagnóstico.** Para establecer el diagnóstico definitivo del déficit de fosforilasa cinasa es preciso demostrar la ausencia de actividad enzimática en los tejidos afectados. La fosforilasa cinasa se puede cuantificar en los leucocitos y los hematíes pero, como la enzima tiene múltiples isoformas, el diagnóstico se puede pasar por alto si no se realizan pruebas en hígado, músculo o corazón en ciertos casos.

**Tratamiento.** El tratamiento del déficit de fosforilasa cinasa hepática consta de una dieta rica en hidratos de carbono y comidas frecuen-

tes para prevenir la hipoglucemia. La mayoría de los pacientes no requiere tratamiento específico. El pronóstico de la forma ligada al cromosoma X y de ciertas formas autosómicas es bueno. Los pacientes con mutaciones en la subunidad y suelen presentar un curso clínico más grave con hepatopatía progresiva. No existe tratamiento para la variante mortal de déficit aislado de fosforilasa cinasa muscular, salvo el trasplante cardíaco.

**DÉFICIT DE GLUCÓGENO SINTETASA (GLUCOGENOSIS DE TIPO 0).** El déficit de glucógeno sintetasa hepática origina una disminución pronunciada del glucógeno almacenado en el hígado. La enfermedad aparece en la infancia con somnolencia al principio de la mañana (antes de tomar el desayuno), palidez, vómitos y astenia y, en ocasiones, convulsiones asociadas a hipoglucemia e hipercetonemia. Las concentraciones de lactato y alanina en sangre son bajas y no existe hiperlipidemia ni hepatomegalia. La hiperglucemia prolongada, la glucosuria y la elevación del lactato con una concentración normal de insulina tras la administración de glucosa o tras una comida indican la presencia de un déficit de glucógeno sintetasa. El diagnóstico definitivo requiere la realización de una biopsia hepática para medir la actividad de la enzima o la identificación de mutaciones en el gen de la glucógeno sintetasa hepática, localizado en el cromosoma 12p12.2. El tratamiento consiste en comidas frecuentes, ricas en proteínas, y suplementos de almidón de maíz crudo durante la noche.

**GLUCOGENOSIS HEPÁTICA CON SÍNDROME RENAL DE FANCONI (SÍNDROME DE FANCONI-BICKEL).** Esta enfermedad autosómica recesiva es poco frecuente y está causada por defectos del transportador 2 de la glucosa (GLUT 2), que transporta la glucosa hacia el interior y el exterior de los hepatocitos, las células P pancreáticas y las membranas basolaterales de las células epiteliales del intestino y el riñón. La enfermedad se caracteriza por una disfunción tubular renal proximal, un deterioro de la utilización de la glucosa y la galactosa y una acumulación de glucógeno en el hígado y el riñón.

Los niños afectados suelen presentarse en el primer año de vida con retraso del crecimiento, raquitismo y abdomen protuberante debido a la hepatomegalia y a la nefromegalia. Los hallazgos analíticos incluyen glucosuria, fosfatúria, aminoaciduria generalizada, disminución de bicarbonato, hipofosfemia, aumento de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina y signos radiológicos de raquitismo. Puede haber hipoglucemia leve en ayunas e hiperlipidemia. Las concentraciones de transaminasas hepáticas, lactato plasmático y ácido úrico suelen ser normales. Las pruebas de tolerancia oral a la galactosa o la glucosa muestran intolerancia, que podría explicarse por la pérdida funcional de GLUT-2 que impide la captación de estos azúcares.

La biopsia lisular muestra una acumulación llamativa de glucógeno en los hepatocitos y las células del lóbulo renal proximal, debido probablemente a la alteración del transporte de la glucosa en estos órganos.

No existe un tratamiento específico. El retraso del crecimiento persiste en la edad adulta. El tratamiento sintomático con reposición de agua, electrolitos y vitamina D, restricción de la ingestión de galactosa y una dieta similar a la usada en la diabetes mellitus, con comidas frecuentes pero pequeñas y un aporte calórico adecuado mejora el crecimiento.

## GLUCOGENOSIS MUSCULARES

El papel del glucógeno en el músculo consiste en proporcionar sustratos para generar ATP para la contracción muscular. Las glucogenosis musculares se dividen en líneas generales en 2 grupos. El 1 grupo se caracteriza por miocardiopatía hipertrófica, debilidad y atrofia progresivas de los músculos esqueléticos o ambas y está representado por el déficit de la enzima lisosómica  $\alpha$ -glucosidasa ácida que degrada el glucógeno (glucogenosis de tipo II) y los déficit de la proteína 2 de la membrana lisosómica (LAMP2) y de la proteína cinasa  $\gamma$ 2 activada por AMP (PR-KAG2). El segundo grupo engloba trastornos de la energía muscular caracterizados por dolor muscular, intolerancia al ejercicio, mioglobulinuria y predisposición al cansancio. Este grupo incluye el déficit de miofosforilasa (enfermedad de McArdle, tipo V) y los de fosfofructocinasa (tipo VII), fosfogliceratocinasa, fosfoglicerato mutasa y lactato

deshidrogenasa. Algunos de estos últimos pueden asociarse también a una hemólisis compensada, lo que indica un trastorno más generalizado del metabolismo de la glucosa.

**GLUCOGENOSIS DE TIPO II (DÉFICIT DE  $\alpha$ 1,4-GLUCOSIDASA ÁCIDA LISOSÓMICA, ENFERMEDAD DE POMPE).** La enfermedad de Pompe, conocida también como glucogenosis de tipo II o déficit de maltasa ácida, está causada por un déficit de actividad de la  $\alpha$ 1,4-glucosidasa (maltasa ácida), una enzima responsable de la degradación del glucógeno en los lisosomas. El déficit de esta enzima produce acumulo de glucógeno en los lisosomas en múltiples tejidos y tipos celulares, siendo las células de músculo liso, esquelético y cardíaco las más gravemente afectadas. La enfermedad se caracteriza por una acumulación de glucógeno en los lisosomas, en contraste con su acumulación en el citoplasma en otras glucogenosis.

La enfermedad de Pompe se transmite con carácter autosómico recesivo y tiene una incidencia de 1/40.000 nacidos vivos. El gen de la  $\alpha$ 1,4-glucosidasa ácida se localiza en el cromosoma 17q25.2. Se han identificado múltiples mutaciones patogénicas que pueden resultar útiles para delimitar los fenotipos. Un ejemplo es la mutación en la zona de empalme (IVS1-13T→G), que se observa a menudo en los pacientes de ascendencia caucásica con la forma de inicio tardío.

**Manifestaciones clínicas.** La enfermedad engloba diversos fenotipos; todos ellos presentan miopatía, pero la edad de inicio, el órgano afectado y la gravedad clínica son diferentes. La enfermedad de Pompe de inicio infantil generalmente es mortal si no se instaura el tratamiento específico. Los lactantes afectados se presentan en los primeros meses de vida con hipotonía, debilidad muscular generalizada con «aspecto de bebé hipotónico», dificultad para alimentarse, macroglosia, hepatomegalia y miocardiopatía hipertrófica. La muerte suele sobrevenir a la edad de 1 año por insuficiencia cardiorrespiratoria o infecciones respiratorias. La enfermedad de inicio juvenil y en el adulto (formas de inicio tardío) se caracteriza por la ausencia de afectación cardíaca grave y el pronóstico a corto plazo menos grave. Los síntomas pueden comenzar a cualquier edad y se relacionan con la disfunción progresiva de los músculos esqueléticos. El cuadro clínico está dominado por una debilidad lentamente progresiva de los músculos proximales, con afectación del tronco y mayor alteración de los miembros inferiores que de los superiores. Los músculos de la cintura pélvica, los paravertebrales y el diafragma son los grupos musculares más afectados. Al progresar la enfermedad, el paciente queda postrado en silla de ruedas y precisa ventilación artificial. En algunos casos, el síntoma inicial es la insuficiencia respiratoria manifestada por somnolencia, cefalea matinal, ortopnea y disnea de esfuerzo, que finalmente provocan una alteración de la respiración durante el sueño e insuficiencia respiratoria. La insuficiencia respiratoria es una causa importante de morbilidad y mortalidad en este trastorno. La muerte puede producirse desde la primera infancia hasta avanzada la edad adulta, en función de la velocidad de progresión de la enfermedad y del grado de afectación de los músculos respiratorios.

**Hallazgos analíticos.** Comprenden unas concentraciones séricas elevadas de creatina cinasa, aspartato aminotransferasa y lactato deshidrogenasa. En la forma infantil el 1.º síntoma detectado suele ser la presencia de cardiomegalia masiva en la radiografía de tórax. En el electrocardiograma puede observarse un complejo QRS de gran voltaje y un intervalo PR acortado. Los hallazgos electrocardiográficos revelan engrosamiento de ambos ventrículos y/o del tabique interventricular y/u obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo. La biopsia muscular muestra vacuolas que se tiñen positivamente para el glucógeno y aumento de la fosfatasa ácida debido probablemente a un incremento compensador de las enzimas lisosómicas. La microscopia electrónica revela una acumulación de glucógeno en el interior del saco membranoso y el citoplasma. La electromiografía pone de manifiesto las características alteraciones miopáticas con excesiva irritabilidad eléctrica de las fibras musculares y descargas pseudomioclonicas. La creatina cinasa sérica siempre está elevada en los pacientes adultos. Según cuál sea el músculo del que se toma la muestra o en el que se realiza la prueba, el aspecto histológico muscular en la electromiografía puede ser normal. Resulta conveniente explorar los músculos afectados.

**Diagnóstico.** La prueba confirmatoria para diagnosticar la enfermedad de Pompe es el análisis enzimático que demuestra el déficit de la



oc-glucosidasa ácida. Este análisis suele realizarse en el músculo, los cultivos de fibroblastos cutáneos, las manchas de sangre seca, los leucocitos o las células mononucleares sanguíneas, empleando como sustrato maltosa, glucógeno o 4-metilumbelíferil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (4MUG). El déficit generalmente es más grave en la forma infantil que en la juvenil y del adulto. Se suele preferir el análisis en fibroblastos cutáneos a la biopsia muscular porque es un procedimiento menos invasivo y presenta la ventaja de mantener una línea celular para su uso futuro y por proporcionar información sobre la actividad enzimática residual. Los análisis realizados en muestras de sangre poseen la ventaja de ser rápidos. La biopsia muscular puede proporcionar resultados con mayor rapidez y proporcionar información adicional acerca del contenido de glucógeno y de la zona de depósito en el interior o en el exterior de los lisosomas de las células musculares. Una limitación importante de la biopsia muscular en los pacientes con la variante de aparición tardía es la variabilidad de la anatomía patológica y del acumulo de glucógeno en diferentes músculos y en el interior de las fibras musculares; de modo que la histología muscular y el contenido de glucógeno puede variar en función de la zona de donde se obtenga la biopsia muscular. También deben tenerse en cuenta los riesgos anestésicos. El diagnóstico prenatal con amniocitos o vellosidades coriónicas está disponible para la forma infantil mortal.

**Tratamiento.** Las opciones terapéuticas se limitaban a las medidas de apoyo y los cuidados paliativos. Los ensayos clínicos con tratamiento de reposición enzimática (TRE) han sido prometedores y para el tratamiento de la enfermedad de Pompe existe disponible TRE con myozyme. La  $\alpha$ -glucosidasa ácida recombinante es capaz de mejorar las funciones cardíaca y del músculo esquelético (fig. 87-3). La dieta rica en proteínas es útil en las formas de la enfermedad de inicio tardío. El soporte ventilatorio nocturno debe emplearse en los casos indicados. Esta medida mejora la calidad de vida y es especialmente beneficiosa durante los períodos de descompensación respiratoria.

**GLUCOGENOSIS QUE SIMULAN UNA MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA.** El déficit de proteína 2 de la membrana lisosómica (LAMP2, también conocida como enfermedad de Danon) y de proteína cinasa  $\gamma$ 2 activada por AMP (PRKAG2) produce el acumulo de glucógeno en el corazón y el músculo esquelético. Estos pacientes manifiestan principalmente una miocardiopatía hipertrófica, pero pueden diferenciarse de las miocardiopatías hipertróficas secundarias a causas habituales

debidas a defectos en los genes de las proteínas sarcoméricas por las alteraciones electrofisiológicas, en especial la preexcitación ventricular y los defectos de conducción. El inicio de los síntomas cardíacos, como el dolor torácico, las palpitaciones, el síncope y el paro cardíaco puede tener lugar entre los 8 y los 15 años en el déficit de LAMP2, a edades más precoces que la media de los pacientes con déficit de PRKAG2, que es de 33 años. El pronóstico del déficit de LAMP2 es malo, por la insuficiencia cardíaca terminal progresiva al inicio de la vida adulta. La miocardiopatía debida a mutaciones PRKAG es compatible con la supervivencia a largo plazo, aunque algunos pacientes pueden necesitar el implante de un marcapasos y un tratamiento antiarrítmico agresivo.

**GLUCOGENOSIS DE TIPO V (DÉFICIT DE FOSFORILASA MUSCULAR, ENFERMEDAD DE MCARDLE).** Esta enfermedad se debe al defecto en la actividad de la fosforilasa muscular. La ausencia de esta enzima limita la formación de ATP muscular mediante glucogenólisis, lo que se traduce en una acumulación de glucógeno, y es el prototipo de la alteración de la energía muscular. El déficit de miofosforilasa afecta a la división de las moléculas de glucosil de la cadena recta de glucógeno.

**Manifestaciones clínicas.** Los síntomas suelen surgir al final de la infancia o en la vida adulta y se caracterizan por intolerancia al ejercicio con calambres o dolor muscular. Dos tipos de actividad tienden a causar los síntomas: un ejercicio breve de gran intensidad, como hacer un sprint o portar cargas pesadas y una actividad menos intensa pero sostenida, como subir escaleras o cuestras. La mayoría de los pacientes puede realizar ejercicio moderado, como caminar por una superficie plana, durante un tiempo prolongado. Muchos experimentan un fenómeno característico de «segundo impulso». Si ralentizan el paso o se detienen al 1.º síntoma de dolor muscular pueden reiniciar el ejercicio más fácilmente. Debido a la miopatía subyacente, estos pacientes pueden presentar riesgo de miositis y rabdomiólisis inducida por estatinas.

Casi la mitad de los afectados presenta una orina de color burdeos tras el ejercicio como consecuencia de la mioglobulinuria secundaria a la rabdomiólisis inducida por el ejercicio. La mioglobulinuria intensa después del ejercicio intenso puede causar una insuficiencia renal aguda. En muy pocos casos, los hallazgos electromiográficos pueden indicar la presencia de miopatía inflamatoria y se establece el diagnóstico erróneo de polimiositis.

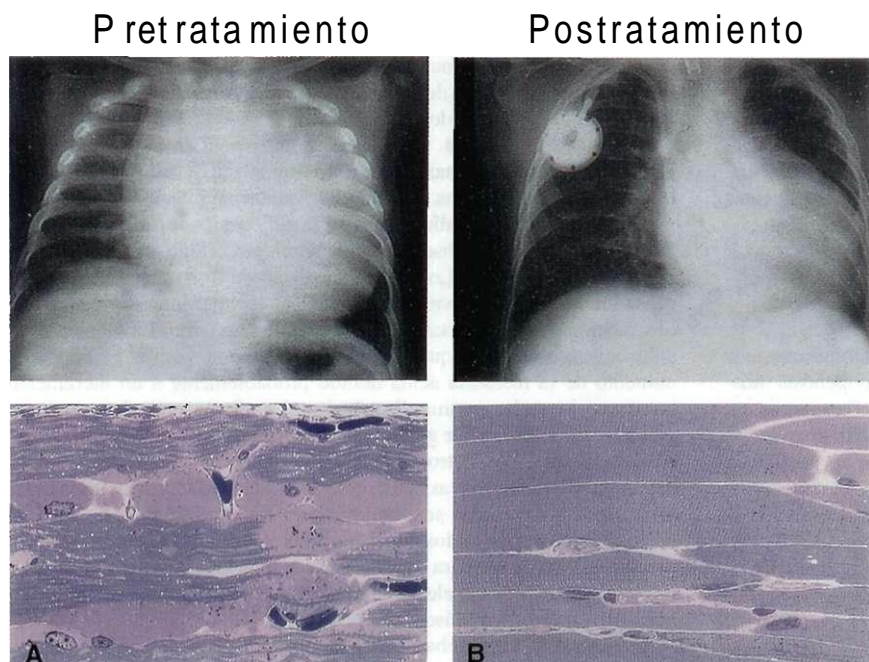


Figura 87-3. Radiografía torácica y estudio histológico muscular de un paciente con enfermedad de Pompe de inicio infantil antes (A) y después (B) del tratamiento de reposición enzimática. Observe la disminución del tamaño cardíaco y del glucógeno muscular con el tratamiento. (Modificada de Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, y cols.: Recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001;3:132-138.)

La concentración de creatina cinasa sérica suele estar elevada durante el reposo y aumenta tras el ejercicio. El ejercicio también incrementa las concentraciones de amoníaco, inosina, hipoxantina y ácido lúrico en sangre. Estas últimas alteraciones se atribuyen al reciclaje acelerado de los nucleótidos purínicos musculares debido a la insuficiente formación de ATP. La glucogenosis de tipo V es una enfermedad autonómica recesiva. El gen de la fosforilasa muscular (PYGM) se ha localizado en el cromosoma 11q13.

La heterogeneidad clínica es infrecuente en la glucogenosis de tipo V, pero se han descrito casos de enfermedad de inicio tardío sin síntomas hasta la octava década de la vida y casos mortales de inicio precoz con hipotonía, debilidad muscular generalizada e insuficiencia respiratoria progresiva.

**Diagnóstico.** La prueba de esfuerzo isquémico ofrece un método de diagnóstico rápido en los pacientes con miopatía metabólica. La ausencia de aumento de las concentraciones de lactato en sangre y la elevación exagerada de las cifras de amoníaco en sangre indican una glucogenosis muscular y una alteración de la conversión del glucógeno o la glucosa muscular en lactato. La respuesta anormal al ejercicio isquémico no está limitada a la glucogenosis de tipo V. Otras anomalías de la glucogenólisis o glucólisis muscular producen resultados similares (déficit de fosfofructocinasa muscular, fosfoglicerato cinasa, fosfoglicerato mutasa y lactato deshidrogenasa).

La resonancia magnética con fósforo (RM P<sup>31</sup>) permite una evaluación no invasiva del metabolismo muscular. Los pacientes con glucogenosis de tipo V no presentan disminución del pH celular pero sí una reducción excesiva de fosfocreatina en respuesta al ejercicio. El diagnóstico se debe confirmar mediante la evaluación enzimática del músculo. Una mutación antisentido común (R49X) en el exón 1 se encuentra en el 90% de los pacientes blancos, y la delección de un único codón en el exón 17 se observa en el 61% de los pacientes japoneses. Otras mutaciones frecuentes en pacientes blancos (G204S en el exón 5 y K542T en el exón 14) posibilitan el diagnóstico basado en el ADN y la detección de portadores de la enfermedad de McArdle en las 2 poblaciones.

**Tratamiento.** Evitar el ejercicio enérgico evita la aparición de los síntomas; no obstante, se recomienda realizar ejercicio regular y moderado para mejorar la capacidad de ejercicio. La administración de sucrosa antes del ejercicio puede mejorar mucho la tolerancia en estos pacientes. La dieta rica en proteínas puede incrementar la resistencia muscular y la administración de creatina mejora la función muscular en algunos casos. La longevidad no suele estar afectada.

**GLUCOGENOSIS DE TIPO VII (DÉFICIT DE FOSFOFRUCTOCINASA HEPÁTICA, ENFERMEDAD DE TARUI).** La glucogenosis de tipo VII se debe al déficit de fosfofructocinasa muscular, que cataliza la conversión dependiente de ATP de fructosa-6-fosfato en fructosa-1,6-difosfato y es la enzima clave de la regulación de la glucólisis. La fosfofructocinasa está formada por 3 subunidades (M [músculo], L [hígado, en inglés *liver*] y P [plaquetas]) que están codificadas por genes distintos y se expresan de forma diferente en los tejidos. El músculo esquelético contiene sólo la subunidad M y los hematíes contienen un híbrido de las formas L y M. La enfermedad de tipo VII es consecuencia del déficit de la isoenzima M, que causa un déficit enzimático completo en el músculo y parcial en los hematíes.

La glucogenosis de tipo VII es una enfermedad autosómica recesiva y es prevalente entre la población japonesa y los judíos asquenazíes. El gen de la fosfofructocinasa muscular está localizado en el cromosoma 1cen-1q32. Un defecto de ensamblaje y la delección de un nucleótido en el gen de la fosfofructocinasa se encuentran en el 95% de los alelos mutados de los judíos asquenazíes. En esta población es posible realizar un diagnóstico molecular.

**Manifestaciones clínicas.** Seis síntomas del tipo VII son distintivos: 1) la intolerancia al ejercicio, generalmente evidente en la infancia, es más grave en la enfermedad de tipo V y puede asociarse a náuseas, vómitos e intenso dolor muscular; el ejercicio vigoroso causa calambres musculares intensos y mioglobinuria. 2) Hemólisis compensada, puesta de manifiesto por un aumento de la concentración sérica de bilirrubina y un recuento elevado de reticulocitos. 3) La hiperuricemia es frecuente y aumenta con el ejercicio muscular hasta alcanzar un grado más grave que la observada en la glucogenosis de tipos V o III. 4) Presencia de glu-

cógeno anormal que recuerda a la amilopectina en las fibras musculares; es positivo para la tinción con ácido peryódico de Schiff, pero resistente a la digestión por diastasa. 5) La intolerancia al ejercicio es particularmente aguda tras comidas ricas en hidratos de carbono, ya que la glucosa no se puede utilizar en el músculo e inhibe la lipólisis y, por tanto, priva al músculo de los ácidos grasos y la cetona. Sin embargo, los pacientes con glucogenosis de tipo V pueden metabolizar la glucosa presente en la sangre procedente de la glucogenólisis hepática y la glucosa exógena; en realidad, la perfusión de glucosa mejora la tolerancia al ejercicio en los sujetos con el tipo V. 6) Ausencia del fenómeno espontáneo del segundo impulso debido a la incapacidad para metabolizar la glucosa sanguínea.

Existen dos formas del tipo VII poco frecuentes. Una de ellas aparece en la infancia con hipotonía y debilidad de las extremidades y evolución a una miopatía rápidamente progresiva que provoca la muerte hacia los 4 años de edad. La otra forma afecta a los adultos y se caracteriza por debilidad muscular lentamente progresiva más que por calambres musculares y mioglobinuria.

**Diagnóstico.** Para establecer el diagnóstico se debe demostrar el déficit bioquímico o histoquímico enzimático en el músculo. La ausencia de la isoenzima M de la fosfofructocinasa también se puede demostrar en células sanguíneas y fibroblastos.

**Tratamiento.** No existe un tratamiento específico. Es aconsejable evitar el ejercicio extenuante para prevenir los episodios agudos de calambres musculares y mioglobinuria.

**OTRAS GLUCOGENOSIS MUSCULARES CON ALTERACIÓN DE LA ENERGÍA MUSCULAR.** Seis déficit enzimáticos adicionales -fosfogliceratocinasa, fosfoglicerato mutasa, lactato deshidrogenasa, fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa A, piruvato cinasa muscular y cc-enolasa en la vía de la glucólisis terminal- causan síntomas y signos de alteración de la energía muscular similares a los de las glucogenosis de tipos V y VII. La incapacidad del lactato sanguíneo para aumentar en respuesta al ejercicio es una prueba diagnóstica útil y se puede usar para hacer el diagnóstico diferencial entre las glucogenosis musculares y los trastornos del metabolismo de los lípidos, tales como el déficit de carnitina palmitoil transferasa II y el déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga. Las concentraciones de glucógeno muscular pueden ser normales en las enfermedades que afectan a la glucólisis terminal, por lo que es necesario el análisis de la actividad enzimática muscular para establecer el diagnóstico definitivo. No hay tratamiento específico. Evitar el ejercicio extenuante previene las crisis agudas de calambres musculares y mioglobinuria. Se debe evitar el tratamiento con fármacos como las estatinas y en los pacientes que vayan a ser anestesiados se deben tener en cuenta las precauciones a seguir para evitar la hipertermia maligna.

## 87.2 • TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LA GALACTOSA • Pnya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

La leche y los productos lácteos contienen lactosa, que es la principal fuente de galactosa. El metabolismo de la galactosa produce energía para el metabolismo celular mediante su conversión en glucosa-1-fosfato (v. tabla 87-1). La galactosa también desempeña un papel importante en la formación de galactósidos, entre los que se incluyen glucoproteínas, glucolípidos y glucosaminoglucanos. La galactosemia denota una concentración elevada de galactosa en la sangre y se halla en 3 diferentes trastornos congénitos del metabolismo de la galactosa producidos por el déficit de 1 de las siguientes enzimas: galactosa-1-fosfato uridil transferasa, galactocinasa y uridina difosfato galactosa-4-epimerasa. El término *galactosemia*, aunque adecuado para cualquiera de estas enfermedades, designa generalmente el déficit de transferasa.

**GALACTOSEMIA POR DÉFICIT DE GALACTOSA-1-FOSFATÓ URIDIL TRANSFERASA.** Se conocen dos tipos de déficit: Los lactantes con déficit enzimático total o casi total (galactosemia clásica) y los que padecen

un déficit parcial de transferasa. La **galactosemia clásica** es una enfermedad grave cuyos primeros síntomas aparecen típicamente en la 2.ª mitad de la 1 semana de vida. Su incidencia es de 1/60.000. El recién nacido recibe elevadas cantidades de lactosa (hasta el 40% en la leche materna y en ciertas leches preparadas), que está formada por glucosa y galactosa a partes iguales. Sin la enzima de transferencia, el lactante es incapaz de metabolizar la galactosa-1-fosfato, cuya acumulación causa lesiones en riñones, hígado y cerebro. Estas lesiones pueden empezar prenatalmente en el feto afectado por la galactosa transplacentaria procedente de la dieta de las madres heterocigotas o de la formación endógena de galactosa en el feto.

**Manifestaciones clínicas.** El diagnóstico del déficit de uridil transferasa se debe tener en cuenta en los recién nacidos o lactantes con cualquiera de los síntomas siguientes: ictericia, fiepatomegalia, vómitos, hipoglucemia, convulsiones, letargo, irritabilidad, dificultades para alimentarse, escasa ganancia de peso o dificultad para recuperar el peso al nacimiento, aminoaciduria, cataratas nucleares, hemorragia vitrea, insuficiencia hepática, cirrosis hepática, ascitis, esplenomegalia y retraso mental. Los síntomas son más leves y mejoran cuando la leche se elimina temporalmente y es sustituida por nutrición intravenosa o sin lactosa. Los pacientes con galactosemia tienen un mayor riesgo de sepsis neonatal por *Escherichia coli*; el inicio de la sepsis suele preceder al diagnóstico de galactosemia. La muerte por insuficiencia hepática y renal y sepsis puede producirse en cuestión de días. Cuando el diagnóstico no se realiza en el momento del nacimiento, las lesiones del hígado (cirrosis) y el cerebro (retraso mental) se vuelven cada vez más graves e irreversibles.

El **déficit parcial de transferasa** suele ser asintomático. Es más frecuente que la galactosemia clásica y se diagnostica mediante el cribado neonatal debido a la elevación moderada de la concentración sérica de galactosa y/o a la menor actividad de la transferasa. La galactosemia se debe tener en cuenta en todos los recién nacidos o lactantes que presentan retraso del crecimiento o alguno de los síntomas anteriormente mencionados. La microscopía óptica y electrónica del tejido hepático revela infiltración grasa, formación de pseudoacinos y, finalmente, cirrosis macronodular. Estos cambios son propios de una enfermedad metabólica, pero no indican el déficit enzimático exacto.

**Diagnóstico.** El diagnóstico preliminar de galactosemia se realiza mediante la demostración de una sustancia reductora en varias muestras de orina recogidas mientras el paciente está recibiendo leche humana, leche de vaca u otra fórmula con lactosa. La sustancia reductora encontrada en la orina con Clinitesl (glucosa, galactosa, otras) se puede identificar por cromatografía o una prueba enzimática específica para la galactosa. Es posible detectar galactosuria si la última toma de leche se remonta a menos de unas pocas horas y el niño no vomita en exceso. Los resultados de la prueba Clinislix son negativos porque los materiales de la prueba dependen de la acción de la glucosa oxidasa, que es específica de la glucosa y no reacciona con la galactosa. Sin embargo, debido al síndrome tubular renal proximal, el niño gravemente enfermo también puede excretar glucosa junto con aminoácidos. Dado que la galactosa es lesiva para los pacientes con galactosemia, no se deben usar pruebas diagnósticas de provocación dependientes de la administración oral o intravenosa de galactosa. El análisis enzimático directo empleando eritrocitos establece el diagnóstico. Para no pasar por alto el diagnóstico, se debe confirmar que el paciente no recibió una transfusión sanguínea antes de obtener la muestra de sangre. El déficit de actividad de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa se puede demostrar en los hemolizados de hematíes que también muestran un aumento de la concentración de galactosa-1-fosfato.

**Genética.** La galactosemia por déficit de transferasa es una enfermedad autosómica recesiva. Existen varias formas enzimáticas de galactosemia. La variante Duarle, una sustitución de un único aminoácido (N314D), presenta una disminución de la actividad enzimática celular, pero no suele tener importancia clínica. Algunos pacientes afroamericanos tienen síntomas más leves a pesar de la ausencia de actividad mensurable de la transferasa en los hematíes; estos sujetos mantienen el 10% de la actividad de la enzima en el hígado y la mucosa intestinal, mientras que la mayoría de los pacientes blancos no tiene actividad detectable en ninguno de estos tejidos. En los afroamericanos, la mutación S135L representa el 62% de los alelos y esta mutación es responsable de una enfermedad de curso más leve. En la po-

blación blanca, las mutaciones Q188R y K285N representan el 70% de los alelos y se asocian a enfermedad grave. La detección de portadores y el diagnóstico prenatal se pueden efectuar por análisis enzimático directo en amniocitos y vellosidades coriónicas, así como por pruebas basadas en el ADN.

**Tratamiento y pronóstico.** Debido a que en el recién nacido se realiza el cribado de la galactosemia, los pacientes se identifican y tratan con prontitud. Existen disponibles varios sustitutos de la leche (hidrolizados de caseína, preparaciones basadas en semillas de soja). La eliminación de la galactosa en la dieta corrige el retraso del crecimiento y la disfunción renal y hepática. Las cataratas regresan y la mayoría de los pacientes no tiene defectos de la visión. El diagnóstico y el tratamiento precoces han mejorado el pronóstico de la galactosemia; no obstante, el seguimiento a largo plazo ha puesto de manifiesto que los pacientes manifiestan insuficiencia ovárica con amenorrea primaria o secundaria, disminución de la densidad mineral ósea, retraso del desarrollo y discapacidades del aprendizaje, cuya gravedad aumenta con la edad. La mayoría manifiesta trastornos del habla, pero un grupo reducido presenta crecimiento escaso y alteración de la función motora y del equilibrio (con o sin ataxia evidente). El control relativo de las concentraciones de galactosa-1-fosfato no siempre se correlaciona con el resultado a largo plazo, lo que indica que otros factores, tales como la presencia de galactitol elevado, la disminución de uridina difosfato galactosa (UDP-galactosa, donante para los galactolípidos y las proteínas) y la formación endógena de galactosa pueden ser también responsables.

**DÉFICIT DE GALACTOCINASA.** La galactocinasa normalmente cataliza la fosforilación de la galactosa. En esta enfermedad, los principales metabolitos acumulados son la galactosa y el galactitol. Se han descrito dos genes que codifican la galactocinasa; el GK1 en el cromosoma 17q24 y el GK2 en el cromosoma 15. Las cataratas suelen ser la única manifestación del déficit de galactocinasa; el seudotumor cerebral es una complicación infrecuente. Por lo demás, el lactante afectado es asintomático. Los portadores heterocigotos pueden tener cataratas preseniles. Los pacientes afectados tienen unas concentraciones sanguíneas de galactosa aumentadas, siempre que hayan sido alimentados con preparaciones que contengan lactosa. El diagnóstico se realiza demostrando la ausencia de actividad de la galactocinasa en los hematíes o los fibroblastos. La actividad de la transferasa es normal. El tratamiento consiste en la restricción de galactosa en la dieta.

**DÉFICIT DE URIDINA DIFOSFATO GALACTOSA 4-EPIMERASA.** Los metabolitos acumulados anormalmente son similares a los del déficit de transferasa; sin embargo, existe también un aumento de la UDP-galactosa celular. Existen 2 formas distintas de déficit de epimerasa. La 1.ª es la variante benigna, descubierta accidentalmente a través de programas de cribado neonatal. Las personas afectadas son saludables y no tienen problemas y el déficit enzimático está limitado a los leucocitos y los hematíes. No precisa tratamiento. La 2.ª forma de déficit de epimerasa es grave y las manifestaciones clínicas remedian las del déficit de transferasa, con síntomas añadidos de hipotonía y sordera nerviosa. El déficit enzimático es generalizado y los síntomas clínicos responden a la restricción de la galactosa en la dieta. Aunque esta forma de galactosemia es poco frecuente, se debe tener en cuenta en los pacientes sintomáticos con concentraciones de galactosa-1-fosfato detectables y que tienen una actividad normal de la transferasa. El diagnóstico se confirma mediante el análisis de la epimerasa en los eritrocitos.

Los pacientes con la variante grave de déficit de epimerasa no pueden sintetizar galactosa a partir de glucosa y son galactosa dependientes. Dado que la galactosa es un componente esencial de muchas de las proteínas estructurales del sistema nervioso, los pacientes siguen una dieta con restricción de galactosa en vez de una con ausencia total de galactosa.

Los lactantes con la variante leve de déficit de epimerasa no precisan tratamiento. Se aconseja realizar análisis de orina para detectar sustancias reductoras y excluir una aminoaciduria a las pocas semanas del diagnóstico, mientras el lactante sigue todavía alimentándose con preparaciones que contienen lactosa.

El gen de la UDP-galactosa 4-epimerasa está localizado en el cromosoma 1 en 1p36. La detección de los portadores es posible mediante la determinación de la actividad de la epimerasa en los hematíes. El diag-

nóstico prenatal de la forma grave del déficit de epimerasa se puede realizar mediante un análisis enzimático en cultivos de células del líquido amniótico.

### 87.3 • DEFECTOS DEL METABOLISMO DE LA FRUCTOSA • Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

Se conocen dos errores congénitos en la vía especializada del metabolismo de la fructosa: la fructosuria benigna o esencial y la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF). El déficit de fructosa-1,6-bisfosfatasa, aunque en sentido estricto no se considera un defecto de la vía especializada de la fructosa, se describe en el capítulo 87.4.

**DÉFICIT DE FRUCTOCINASA (FRUCTOSURIA BENIGNA O ESENCIAL).** El déficit de fructocinasa no se asocia a ninguna manifestación clínica. Es un hallazgo accidental que se suele hacer porque la orina de los pacientes asintomáticos contiene una sustancia reductora. No precisa tratamiento y el pronóstico es excelente. Se transmite con carácter autosómico recesivo y tiene una incidencia de 1/120.000. El gen que codifica la fructocinasa se localiza en el cromosoma 2p23.3.

La fructocinasa cataliza el 1.º paso del metabolismo de la fructosa de la dieta: conversión de fructosa en fructosa 1-fosfato (v. fig. 87-1). Sin esta enzima, la fructosa ingerida no se metaboliza. Su concentración aumenta en la sangre y se excreta por la orina, ya que prácticamente no existe umbral renal para la fructosa. Los resultados del Clinitest revelan la sustancia reductora en la orina, que mediante cromatografía puede identificarse como fructosa.

**DÉFICIT DE FRUCTOSA 1,6-BIFOSFATO ALDOLASA (ALDOLASA B) (INTOLERANCIA HEREDITARIA A LA FRUCTOSA).** El déficit de fructosa-1,6-bisfosfato aldolasa es una enfermedad grave de los lactantes que aparece con la ingestión de alimentos que contienen fructosa y está causada por el déficit de actividad de la fructosa aldolasa B en el hígado, el riñón y el intestino. Esta enzima cataliza la hidrólisis de la fructosa-1,6-bisfosfato en triosa fosfato y gliceraldehído fosfato. Esta misma enzima hidroliza también la fructosa 1-fosfato. El déficit de actividad de esta enzima causa una acumulación rápida de fructosa-1-fosfato y el inicio de síntomas de intoxicación grave cuando el sujeto se expone a la fructosa.

**Epidemiología y genética.** Se desconoce la incidencia real de la intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF), pero puede ser tan elevada como 1/26.000. El gen de la aldolasa B se encuentra en el cromosoma 9q22.3. Se conocen varias mutaciones que originan una intolerancia hereditaria a la fructosa. La identificada con más frecuencia en los noreuropeos es una mutación antisentido única, la transversión G→C en el exón 5, lo que conlleva la sustitución de la alanina de la posición 149 por prolina. Esta mutación, junto con otras 2, representa el 80-85% de la intolerancia hereditaria a la fructosa en Europa y Estados Unidos. El diagnóstico de intolerancia hereditaria a la fructosa se puede hacer por análisis directo del ADN.

**Manifestaciones clínicas.** Los pacientes con IHF están perfectamente sanos y asintomáticos hasta que ingieren fructosa o sacarosa (azúcar de mesa) (generalmente, fruta, zumo de fruta o cereal azucarado). Los síntomas pueden presentarse tempranamente al poco de nacer si en la dieta se introducen alimentos o fórmulas que contienen estos azúcares. Algunos pacientes son muy sensibles a la fructosa, mientras que otros pueden tolerar cantidades moderadas (de hasta 250 mg/kg/día). La ingesta media de fructosa en las sociedades occidentales es de 1-2 g/kg/día. Las manifestaciones clínicas precoces recuerdan a la galactosemia e incluyen ictericia, hepatomegalia, vómitos, letargo, irritabilidad y convulsiones. Los hallazgos analíticos comprenden un tiempo de coagulación prolongado, hipoalbuminemia, elevación de las concentraciones de bilirrubina y transaminasa y disfunción tubular proximal. La ingestión aguda de fructosa produce hipoglucemia sintomática, siendo más grave el cuadro clínico cuanto mayor sea la ingesta. El consumo crónico provoca un retraso del crecimiento y hepatopatía. Si la ingestión de fructosa continúa, los episodios hipoglucémicos recurrentes y la insuficiencia hepática y renal progresan, lo que lleva finalmente a la muerte.

**Diagnóstico.** La presencia de una sustancia reductora en la orina durante un episodio hace sospechar la presencia del déficit de esta enzima. La prueba intravenosa de tolerancia a la fructosa, que debe realizarse con gran cuidado, es el primer paso para diagnosticar este trastorno. Esta prueba causa un descenso rápido y en 1.º lugar del fosfato sérico, seguido posteriormente de la glucemia, y después de un aumento del ácido úrico y el magnesio. La prueba oral de tolerancia no se debe realizar porque los pacientes pueden enfermar de forma aguda. El diagnóstico definitivo se realiza por análisis de la actividad de la fructosa aldolasa B en el hígado. El diagnóstico genético se encuentra disponible para la mayoría de los pacientes. A nivel mundial, una mutación común (sustitución de *Pro* por *Ala* en la posición 149) representa el 53% de los alelos de la IHF.

**Tratamiento.** El tratamiento consiste en la total eliminación de todas las fuentes de sacarosa, fructosa y sorbitol de la dieta. Esto puede ser difícil de llevar a cabo, ya que estos azúcares se usan ampliamente como aditivos, incluso en la mayoría de las preparaciones farmacéuticas. Con tratamiento, las disfunciones hepática y renal mejoran y es frecuente alcanzar el grado de crecimiento correspondiente. Conforme el paciente madura, los síntomas se vuelven más leves, incluso tras la ingestión de fructosa y el pronóstico a largo plazo es bueno. Debido a que los pacientes evitan de forma voluntaria la ingestión de sacarosa, presentan pocas caries dentales.

### 87.4 • TRASTORNOS DEL METABOLISMO INTERMEDIARIO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO ASOCIADOS A ACIDOSIS LÁCTICA • Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

La acidosis láctica aparece en caso de defectos del metabolismo de los hidratos de carbono que interfieren en la conversión de piruvato en glucosa a través de la vía de la gluconeogénesis o en dióxido de carbono y agua a través de las enzimas mitocondriales del ciclo del ácido cítrico. La figura 87-4 muestra las principales vías metabólicas. La gluconeogénesis de tipo I, el déficit de fructosa-1,6-bisfosfatasa y el déficit de fosfoenolpiruvato son trastornos de la gluconeogénesis asociados a acidosis láctica. El déficit del complejo piruvato deshidrogenasa, los defectos de la cadena respiratoria y el déficit de piruvato carboxilasa son trastornos de la vía metabólica del piruvato que causan acidosis láctica. La acidosis láctica también se produce en los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, las acidurias orgánicas (v. caps. 85.6, 85.10 y 86.1) o las enfermedades de la utilización de la biotina. Estos trastornos se diferencian fácilmente por unos perfiles anormales de acilcarnitina y aminoácidos en la sangre y la presencia inusual de ácidos orgánicos en la orina. En los lactantes y niños con acidosis sin causa aparente se deben determinar los perfiles sanguíneos de lactato y acilcarnitina y la existencia en la orina de estos ácidos orgánicos, especialmente si existe un aumento del hiato aniónico (v. cap. 55).

La acidosis láctica no relacionada con una alteración enzimática aparece en casos de hipoxemia. En esta circunstancia, así como en los trastornos de la cadena respiratoria, la concentración sérica de piruvato puede permanecer normal (<1,0 mg/dl con aumento del cociente lactato:piruvato), mientras que suele estar aumentada cuando la acidosis láctica se debe a un déficit enzimático en la gluconeogénesis o el complejo piruvato deshidrogenasa (tanto el lactato como el piruvato están elevados y el cociente es normal). El lactato y el piruvato se deben medir en la misma y en múltiples muestras de sangre cuando el paciente es sintomático, ya que la acidosis láctica puede ser intermitente. En la figura 87-5 se muestra un algoritmo del diagnóstico diferencial de la acidosis láctica.

#### TRASTORNOS DE LA GLUCONEOGÉNESIS

**DÉFICIT DE GLUCOSA-6 FOSFATASA (GLUCOGENOSIS DE TIPO I).** La gluconeogénesis de tipo I es la única asociada a una acidosis láctica significativa. La acidosis metabólica crónica predispone a estos pacientes a padecer osteopenia. Tras un ayuno prolongado, la acidosis asociada a hipoglucemia es un trastorno potencialmente mortal (v. cap. 87.1).



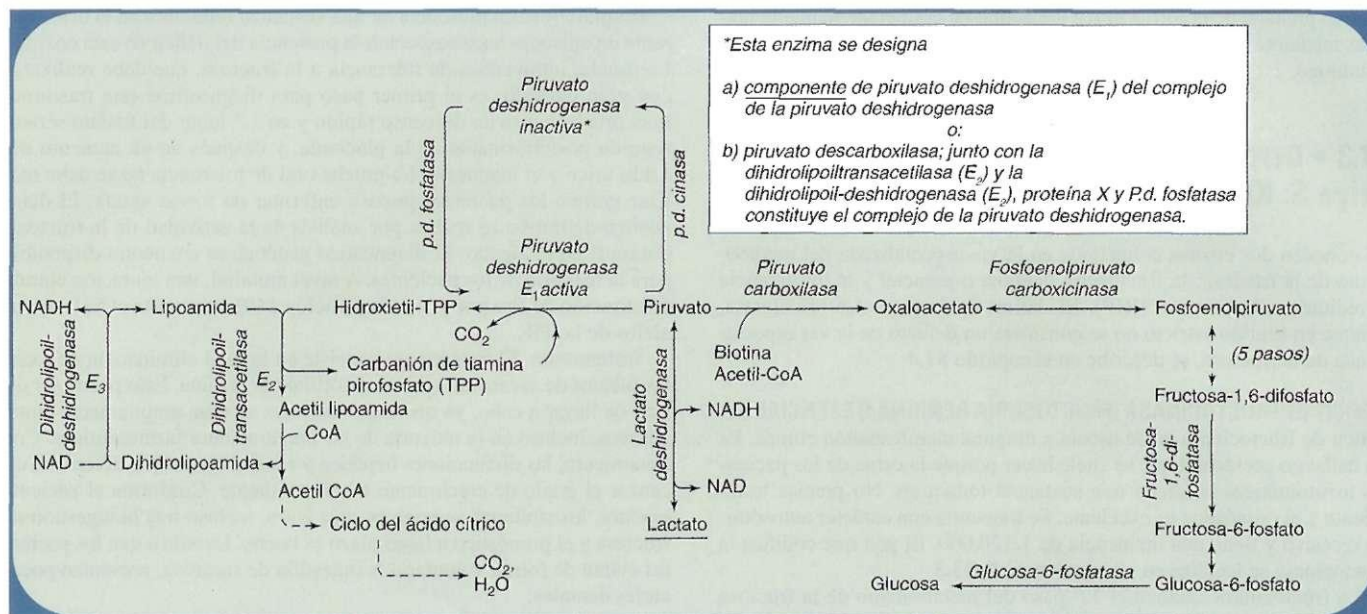


Figura 87-4. Reacciones enzimáticas del metabolismo de los hidratos de carbono, cuyos trastornos pueden originar acidosis láctica, elevación del piruvato e hipoglucemia. El complejo de la piruvato deshidrogenasa comprende, además de E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> y E<sub>3</sub>, una proteína extra que contiene lipoato (no mostrada), denominada proteína X, y piruvato deshidrogenasa fosfatasa.

**DÉFICIT DE FRUCTOSA-1,6-DIFOSFATASA.** El déficit de fructosa-1,6-difosfatasa afecta a la formación de glucosa a partir de todos los precursores gluconeogénicos, incluida la fructosa de la dieta. La hipoglucemia se produce cuando las reservas de glucógeno son limitadas o se agotan. Las manifestaciones clínicas se caracterizan por episodios de acidosis potencialmente mortal, hipoglucemia, hiperventilación, convulsiones y coma. En alrededor de la 1/2 de los casos, el déficit se presenta en la 1.ª semana de vida. En los lactantes y los niños pequeños, los episodios están desencadenados por infecciones febriles y gastroenteritis si disminuye la ingestión oral de alimentos. La frecuencia de los ataques disminuye con la edad. Los hallazgos analíticos incluyen una glucemia baja, unas concentraciones elevadas de lactato y ácido úrico y acidosis metabólica. A diferencia de la intolerancia hereditaria de la fructosa, no suele existir aversión a los dulces. Las funciones tubular renal y hepática son normales.

El diagnóstico se establece mediante la demostración del déficit en una biopsia hepática o intestinal. En algunos casos, el déficit de la enzima se puede demostrar también en los leucocitos. El gen que codifica a la fructosa-1,6-difosfatasa está localizado en el cromosoma 9q22. Es posible realizar una detección de portadores y un diagnóstico prenatal, ya que se han caracterizado las mutaciones. El tratamiento de los episodios agudos consiste en corregir la hipoglucemia y la acidosis mediante una perfusión intravenosa de glucosa; la respuesta es generalmente rápida. Evitar el ayuno, el tratamiento agresivo de las infecciones y la restricción de fructosa y sacarosa en la dieta pueden prevenir la aparición de más episodios. Los hidratos de carbono de liberación lenta, como el almidón de maíz, son útiles para la prevención a largo plazo de la hipoglucemia. Los pacientes que sobreviven a la infancia se desarrollan normalmente.

**DÉFICIT DE FOSFOENOLPIRUVATO CARBOXICINASA (PEPCK).** La PEPCK es una enzima clave en la gluconeogénesis que cataliza la conversión de oxaloacetato en fosfoenolpiruvato (v. fig. 87-4). El déficit de PEPCK es un déficit enzimático tanto mitocondrial como citosólico, codificado por 2 genes diferentes.

Se han notificado sólo unos pocos casos de esta enfermedad. Las características clínicas son heterogéneas y las principales manifestaciones consisten en hipoglucemia, acidemia láctica, hepatomegalia, hipotonía, retraso del desarrollo y retraso del crecimiento. La afectación puede ser multisistémica, con déficit neuromuscular, daño hepatocelular, disfun-

ción renal y miocardiopatía. El diagnóstico se basa en la reducción de la actividad de PEPCK en hígado, fibroblastos y linfocitos. Los fibroblastos y los linfocitos no son adecuados para el diagnóstico de la forma con déficit de PEPCK citosólica porque estos tejidos sólo poseen PEPCK mitocondrial. Para evitar la hipoglucemia, los pacientes deben ser tratados con hidratos de carbono de liberación lenta, como el almidón de maíz, y debe evitarse el ayuno.

## TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL PIRUVATO

El piruvato se origina a partir de la glucosa y de otros monosacáridos, del lactato y de la alanina. Es metabolizado a través de 4 sistemas enzimáticos: lactato deshidrogenasa, alanina aminotransferasa, piruvato carboxilasa y complejo de la piruvato deshidrogenasa. El déficit de subunidad M de la lactato deshidrogenasa causa una intolerancia al ejercicio y mioglobulinuria (v. cap. 87.1). El déficit genético de alanina aminotransferasa no se ha observado en seres humanos.

**DÉFICIT DEL COMPLEJO DE LA PIRUVATO DESHIDROGENASA.** En el interior de la mitocondria el piruvato es convertido en acetil coenzimaA (acetil CoA) por el complejo de la piruvato deshidrogenasa (PDHC), que cataliza la oxidación de piruvato a acetil CoA, que entra después en el ciclo del ácido tricarboxílico para generar ATP. El complejo consta de 5 componentes: E<sub>1</sub>, descarboxilasa a-cetoácida; E<sub>2</sub>, dihidrolipoil trans-ciclase; E<sub>3</sub>, dihidrolipoil deshidrogenasa; proteína X, una proteína extra que contiene lipoato, y piruvato deshidrogenasa fosfatasa. El déficit más frecuente es el de la E<sub>1</sub> (v. fig. 87-4).

El déficit del complejo de la piruvato deshidrogenasa es el más frecuente de los trastornos que producen acidemia láctica y disfunción del sistema nervioso central. Esta última aparece porque el cerebro obtiene su energía principalmente a partir de la oxidación de la glucosa. La acetil CoA cerebral se sintetiza casi exclusivamente a partir de piruvato.

Los trastornos de la E<sub>1</sub> se deben a mutaciones en el gen que codifica la subunidad a de la E<sub>1</sub>, la cual está ligada al cromosoma X. Aunque esté ligada al cromosoma X, su déficit es un problema tanto en los varones como en las mujeres, incluso aunque en las mujeres sólo 1 alelo aE<sub>1</sub> sufre la mutación.

**Manifestaciones clínicas.** La enfermedad tiene un amplio espectro de manifestaciones, desde una forma neonatal más grave hasta otra de

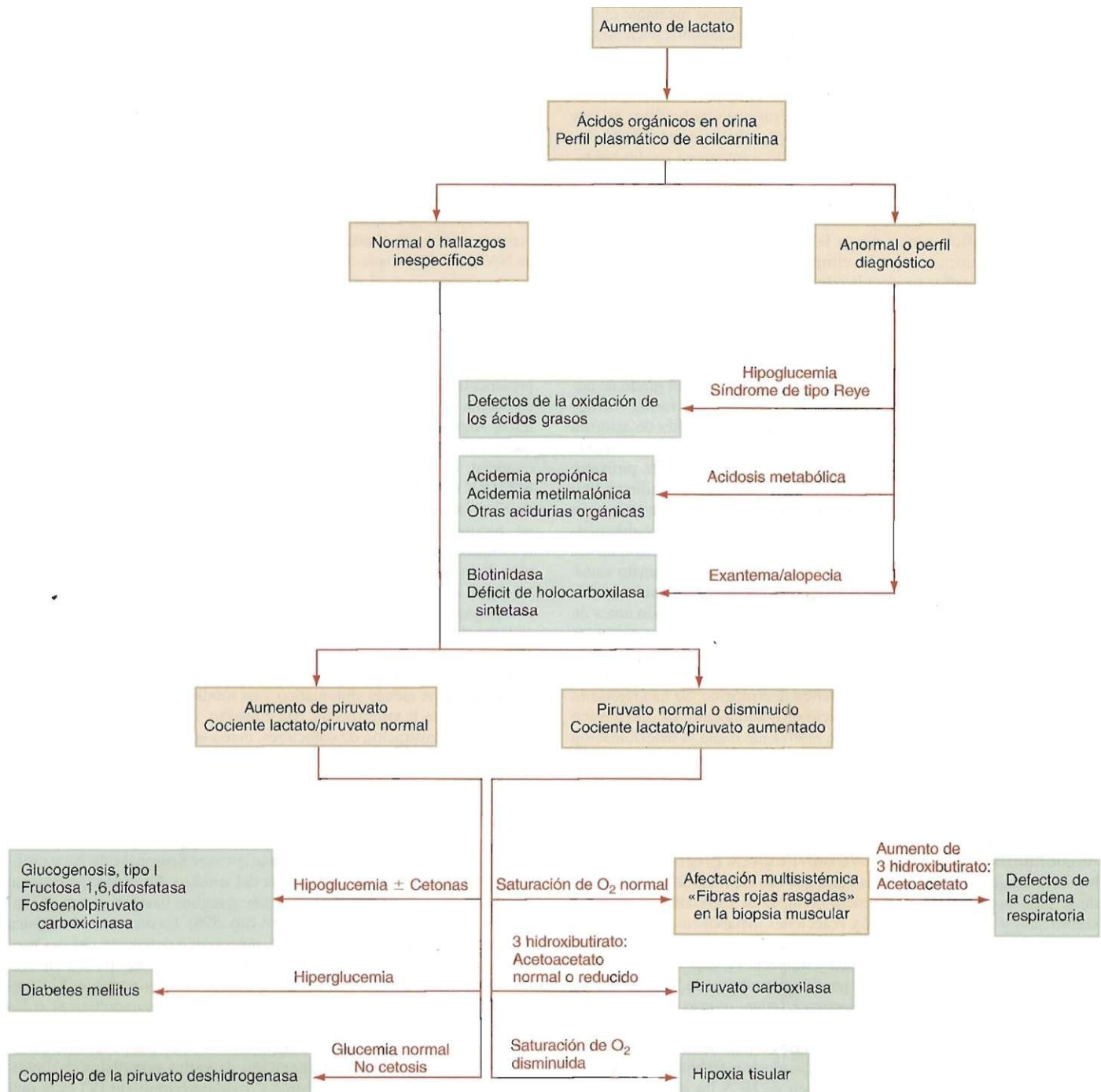


Figura 87-5. Algoritmo del diagnóstico diferencial de la acidosis láctica.

inicio tardío más leve. El inicio neonatal se asocia a acidosis láctica mortal, lesiones quísticas de la sustancia blanca, **agenesia del cuerpo calloso** y un déficit enzimático más grave. El inicio infantil puede ser mortal o asociarse a retraso psicomotriz y acidosis láctica crónica, lesiones quísticas en el tronco encefálico y alteraciones patológicas de los ganglios basales que recuerdan a la **enfermedad de Leigh**. Los niños más mayores, generalmente varones, presentan menos acidosis, poseen una mayor actividad enzimática y manifiestan ataxia con dietas ricas en hidratos de carbono. La inteligencia puede ser normal. Los pacientes de todas las edades pueden presentar **rasgos faciales dismórficos** similares a los de la fetopatía alcohólica.

Los trastornos de E<sub>2</sub> y de proteína X-lipoato son poco frecuentes y producen un retraso psicomotriz grave. La alteración de E<sub>2</sub>, lipoamida

deshidrogenasa origina un déficit no sólo de la actividad del complejo de piruvato deshidrogenasa, sino también de los complejos de cc-cetoglutarato y deshidrogenasa cetoácida de cadena ramificada. También se ha notificado un déficit de piruvato deshidrogenasa fosfatasa. Estos otros trastornos del PDHC tienen manifestaciones clínicas comprendidas en el espectro asociado al déficit de PDHC debido a ausencia de E<sub>2</sub>.

**Tratamiento.** En general, el pronóstico es malo excepto en los pocos casos en los que la mutación se asocia a una alteración de la afinidad por la tiamina pirofosfato, que puede responder a los suplementos de tiamina. Dado que los hidratos de carbono pueden agravar la acidosis láctica, se recomienda administrar una dieta cetógena. Se ha encontrado que la dieta disminuye la concentración de lactato en sangre, pero no se ha observado ningún beneficio. Una posible estrategia terapéutica consiste en

mantener cualquier PDHC residual en su forma activa mediante el uso de **dicloroacetato**, un inhibidor de la E1 cinasa. En algunos pacientes se ha visto un efecto beneficioso por el control de la acidosis láctica posprandial.

**DÉFICIT DE PIRUVATO CARBOXILASA.** La piruvato carboxilasa es una enzima mitocondrial que contiene biotina y resulta esencial para la gluconeogénesis. Cataliza la transformación de piruvato en oxaloacetato. La enzima también es fundamental para el funcionamiento del ciclo de Krebs como proveedora de oxaloacetato y participa en la lipogénesis y en la formación de aminoácidos no esenciales. Las **manifestaciones clínicas** de este déficit varían desde la acidosis láctica neonatal grave acompañada de hiperamonemia, eitrulinemia e hiperlisinemia (**tipo B**) hasta la acidosis láctica moderada o leve de inicio tardío con retraso del desarrollo (**tipo A**). En ambos tipos, los pacientes que sobreviven suelen tener un retraso psicomotriz grave con crisis epilépticas, espasticidad y microcefalia. Algunos presentan cambios patológicos en el tronco del encéfalo y los ganglios basales que recuerdan a la **enfermedad de Leigh**. La gravedad clínica parece estar relacionada con el grado de actividad residual de la enzima. También se ha descrito una forma «benigna» de déficit de PC caracterizada por episodios recurrentes de acidosis láctica y déficit neurológico leve. Los hallazgos analíticos se caracterizan por unas concentraciones sanguíneas elevadas de lactato, piruvato, alanina y cetonuria. En el tipo B, las cifras de amoníaco, citrulina y urea en sangre también están elevadas, lo que puede indicar una alteración primaria del ciclo de la urea. El mecanismo está causado probablemente por una depleción de oxaloacetato, que origina una reducción de las concentraciones de aspartato, un sustrato de la argininosuccinato sintetasa en el ciclo de la urea (v. cap. 85.11). El **tratamiento** consiste en evitar el ayuno y en realizar una comida con hidratos de carbono antes de acostarse. Durante los episodios agudos de acidosis láctica los pacientes deben recibir glucosa en infusión intravenosa continua. Los suplementos de aspartato y citrato restauran las anomalías metabólicas, pero no se sabe si este tratamiento previene el déficit neurológico. Se han realizado trasplantes hepáticos, pero su beneficio es desconocido. El diagnóstico del déficit de piruvato carboxilasa se realiza mediante la determinación de la actividad de la enzima en hígado o cultivos de fibroblastos cutáneos y debe diferenciarse del déficit de holocarboxilasa sintetasa o de biotinidasa.

**DÉFICIT DE PIRUVATO CARBOXILASA SECUNDARIO A CARENIA DE HOLOCARBOXILASA SINTETASA O BIOTINIDASA.** El déficit de holocarboxilasa sintetasa (HCS) o biotinidasa, que son enzimas del metabolismo de la biotina, causa una deficiencia múltiple de carboxilasas (piruvato carboxilasa y otras carboxilasas y reacciones metabólicas que necesitan biotina) y manifestaciones clínicas asociadas al correspondiente déficit, así como exantema, acidosis láctica y alopecia (v. cap. 85.6). El curso del déficit de HCS o biotinidasa puede ser prolongado, con exacerbaciones intermitentes de acidosis láctica crónica, retraso del crecimiento, crisis epilépticas e hipotonía que conducen a espasticidad, letargo, coma y muerte. También se han notificado formas de inicio tardío más leves. Los hallazgos analíticos incluyen acidosis metabólica y ácidos orgánicos anormales en orina. En el déficit de HCS las concentraciones plasmática y urinaria de biotina son normales. El **diagnóstico** se puede hacer en fibroblastos cutáneos y linfocitos mediante el análisis de la actividad de la HCS y, en el caso de la biotinidasa, en el suero mediante el análisis con una tira reactiva. El **tratamiento** consiste en administrar biotina, 5-20 mg/día, que generalmente es eficaz si el tratamiento se inicia antes del desarrollo de la lesión cerebral. Los pacientes identificados mediante cribado neonatal y tratados con biotina permanecen asintomáticos.

Los déficit de las dos enzimas son autosómicos recesivos. Los genes de la HCS y la biotinidasa están localizados en los cromosomas 21q22 y 3p25, respectivamente. Se han identificado mutaciones específicas de razas en el gen de la HCS. Dos mutaciones frecuentes (del7/ins3 y R538C) del gen de la biotinidasa explican el 52% de los alelos mutantes en los pacientes sintomáticos con déficit de biotinidasa.

**DEFECTOS DE LA CADENA RESPIRATORIA MITOCONDRIAL (ENFERMEDAD DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA).** La cadena respiratoria mitocondrial cataliza la oxidación de las moléculas energéticas y transfiere

los electrones al oxígeno molecular con una transducción concomitante de energía en ATP (fosforilación oxidativa). La cadena respiratoria forma ATP a partir de la nicotinamida-adenina-dinucleótido (NADH) o FADH<sub>2</sub> e incluye 5 complejos específicos (I: NADH-coenzima Q reductasa; II: succinato-coenzima Q reductasa; III: coenzima QH<sub>2</sub> citocromo C reductasa; IV: citocromo C oxidasa; V: ATP sintetasa). Cada complejo está formado por 4-35 proteínas y, a excepción del complejo II (que es codificado únicamente por genes nucleares), están codificados por ADN nuclear o mitocondrial (heredado sólo de la madre a través de herencia mitocondrial). Los defectos de cualquiera de los complejos o el sistema de ensamblaje producen una acidosis láctica crónica, debida probablemente a cambio en el estado redox con aumento de las concentraciones de NADH. A diferencia de lo que sucede en el déficit de PDHC o de piruvato carboxilasa, el músculo esquelético y el corazón suelen estar afectados en los trastornos de la cadena respiratoria y en la biopsia muscular se suelen observar «fibras rojas rasgadas» (indican proliferación mitocondrial) (v. fig. 87-5). Debido a la naturaleza ubicua de la fosforilación oxidativa, la alteración de la cadena respiratoria mitocondrial representa un amplio conjunto de manifestaciones clínicas y se debe tener en cuenta en los pacientes de cualquier edad con afectación multisistémica. Algunos déficit recuerdan a la **enfermedad de Leigh**, mientras que otros causan miopatías infantiles, como **MELAS** (miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios de tipo ictus), **MERRF** (epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas) y **síndrome de Kearns-Sayre** (oftalmoplejía externa, acidosis, degeneración retiniana, bloqueo cardíaco, miopatía e hiperproteínorrea) [tabla 87-2; v. también caps. 598.2 y 610.4]. El diagnóstico requiere la determinación de la actividad de la enzima en los tejidos y/o el análisis de la mutación en el ADN mitocondrial (ADNmt) (fig. 87-6). El análisis de los complejos de la fosforilación oxidativa I-IV en mitocondrias intactas aisladas de células musculares esqueléticas lisas es el método más sensible para el diagnóstico de los trastornos mitocondriales. Los criterios específicos pueden ayudar a realizar el diagnóstico (tabla 87-3). El **tratamiento** sigue siendo sintomático y no modifica de forma significativa el resultado de la enfermedad. Sin embargo, algunos pacientes responden a la administración de cofactores, como la coenzima Q<sub>10</sub> más L-carnitina a dosis farmacológicas.

**ENFERMEDAD DE LEIGH (ENCEFALOMIELOPATÍA NECROSANTE SUBAGUDA).** La enfermedad de Leigh es una enfermedad neurológica heterogénea que sigue siendo una descripción neuropatológica caracterizada por desmielinización, gliosis, necrosis, escasez neuronal relativa y proliferación capilar en áreas específicas del cerebro. En orden decreciente de gravedad, las regiones afectadas son: ganglios basales, tronco del encéfalo, cerebelo y corteza cerebral (v. cap. 598). La presentación clásica es la aparición de hipotonía central, regresión o detención del desarrollo y signos de afectación de los ganglios basales o del tronco encefálico en un lactante. La presentación clínica es muy variable. El diagnóstico suele confirmarse por las lesiones anatomopatológicas o los signos radiológicos simétricos que afectan a los ganglios basales, el tronco encefálico y los núcleos subtalámicos. Los pacientes con enfermedad de Leigh tienen una alteración de varios complejos enzimáticos. La disfunción de la citocromo C oxidasa (complejo IV) es la más notificada, seguida de las de NADH-coenzima Q reductasa (complejo I), PDHC y piruvato carboxilasa. Las mutaciones del gen nuclear *SURF1*, que codifica un factor involucrado en la biogénesis de la citocromo C oxidasa, y las mutaciones del ADN mitocondrial en la región 6 que codifica la ATPasa, son hallazgos moleculares frecuentes en estos pacientes.

## 875 • TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS PENTOSAS • Priya S. Kishnani y Yuan-Tsong Chen

Alrededor del 90% del metabolismo de la glucosa en el cuerpo se realiza por la vía glucolítica, y el 10% restante a través de la vía de la hexosa monofosfato. La vía de la hexosa monofosfato lleva a la formación de pentosas, a la vez que proporciona NADH. Uno de los metabolitos es la ribosa-5-fosfato, que se utiliza en la biosíntesis de ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos. A través de reacciones mediadas por la transcetola-

**TABLA 87-2.** Heterogeneidad clínica y genética de los trastornos relacionados con las mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmt)\*

| SÍNTOMAS, SIGNOS Y HALLAZGOS                 | DELECCIONES GIGANTES EN EL ADNmt |     |    | MUTACIÓN EN EL ARN DE TRANSFERENCIA |       | MUTACIÓN EN EL ARN RIBOSÓMICO | MUTACIÓN EN EL ARN MENSAJERO |      |      |
|--|----------------------------------|-----|----|-------------------------------------|-------|-------------------------------|------------------------------|------|------|
|  | SKS                              | OEP | PS | MERRF                               | MELAS | AID                           | NARRP                        | MILS | LHON |
| <b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>              |                                  |     |    |                                     |       |                               |                              |      |      |
| Crisis convulsivas                           | —                                | —   | —  | +                                   | +     | —                             | —                            | +    | —    |
| Ataxia                                       | +                                | —   | —  | +                                   | +     | —                             | +                            | ±    | —    |
| Mioclónia                                    | —                                | —   | —  | +                                   | ±     | —                             | —                            | —    | —    |
| Retraso psicomotor                           | —                                | —   | —  | —                                   | —     | —                             | —                            | +    | —    |
| Regresión psicomotora                        | +                                | —   | —  | ±                                   | +     | —                             | —                            | —    | —    |
| Hemiparesia y hemianopsia                    | —                                | —   | —  | —                                   | +     | —                             | —                            | —    | —    |
| Ceguera cortical                             | —                                | —   | —  | —                                   | +     | —                             | —                            | —    | —    |
| Cefalea tipo migraña                         | —                                | —   | —  | —                                   | +     | —                             | —                            | —    | —    |
| Distonía                                     | —                                | —   | —  | —                                   | +     | —                             | —                            | +    | ±    |
| <b>SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO</b>           |                                  |     |    |                                     |       |                               |                              |      |      |
| Neuropatía periférica                        | ±                                | —   | —  | ±                                   | ±     | —                             | +                            | —    | —    |
| <b>MÚSCULO</b>                               |                                  |     |    |                                     |       |                               |                              |      |      |
| Debilidad e intolerancia al ejercicio        | +                                | +   | —  | +                                   | +     | —                             | +                            | +    | —    |
| Oftalmoplejía                                | +                                | +   | ±  | —                                   | —     | —                             | —                            | —    | —    |
| Ptoxis                                       | +                                | +   | —  | —                                   | —     | —                             | —                            | —    | —    |
| <b>OÍD</b>                                   |                                  |     |    |                                     |       |                               |                              |      |      |
| Retinopatía pigmentaria                      | +                                | —   | —  | —                                   | —     | —                             | +                            | ±    | —    |
| Atrofia óptica                               | —                                | —   | —  | —                                   | —     | —                             | ±                            | ±    | +    |
| <b>SANGRE</b>                                |                                  |     |    |                                     |       |                               |                              |      |      |
| Anemia sideroblástica                        | ±                                | —   | +  | —                                   | —     | —                             | —                            | —    | —    |
| <b>SISTEMA ENDOCRINO</b>                     |                                  |     |    |                                     |       |                               |                              |      |      |
| Diabetes mellitus                            | ±                                | —   | —  | —                                   | ±     | —                             | —                            | —    | —    |
| Estatura baja                                | +                                | —   | —  | +                                   | +     | —                             | —                            | —    | —    |
| Hipoparatiroidismo                           | ±                                | —   | —  | —                                   | —     | —                             | —                            | —    | —    |
| <b>CORAZÓN</b>                               |                                  |     |    |                                     |       |                               |                              |      |      |
| Trastornos de conducción                     | +                                | —   | —  | —                                   | ±     | —                             | —                            | —    | ±    |
| Miocardopatía                                | ±                                | —   | —  | —                                   | ±     | +                             | —                            | ±    | —    |
| <b>SISTEMA GASTROINTESTINAL</b>              |                                  |     |    |                                     |       |                               |                              |      |      |
| Disfunción pancreática exocrina              | ±                                | —   | +  | —                                   | —     | —                             | —                            | —    | —    |
| Seudoobstrucción intestinal                  | —                                | —   | —  | —                                   | +     | —                             | —                            | —    | —    |
| <b>OÍD, NARIZ Y GARGANTA</b>                 |                                  |     |    |                                     |       |                               |                              |      |      |
| Sordera neurosensorial                       | ±                                | —   | —  | +                                   | +     | +                             | ±                            | —    | —    |
| <b>RIÑÓN</b>                                 |                                  |     |    |                                     |       |                               |                              |      |      |
| Síndrome de Fanconi                          | ±                                | —   | ±  | —                                   | ±     | —                             | —                            | —    | —    |
| <b>PRUEBAS DE LABORATORIO</b>                |                                  |     |    |                                     |       |                               |                              |      |      |
| Acidosis láctica                             | +                                | ±   | +  | +                                   | +     | —                             | —                            | ±    | —    |
| Fibras rojas rasgadas en la biopsia muscular | +                                | +   | ±  | +                                   | +     | —                             | —                            | —    | —    |
| <b>HERENCIA</b>                              |                                  |     |    |                                     |       |                               |                              |      |      |
| Materna                                      | —                                | —   | —  | +                                   | +     | —                             | +                            | +    | +    |
| Esporádica                                   | +                                | +   | +  | —                                   | —     | —                             | —                            | —    | —    |

\*Las constelaciones características de síntomas y signos se encuentran recuadradas.

+, presencia de un síntoma, signo, o hallazgo; —, ausencia de un síntoma, signo o hallazgo; ±, posible presencia de un síntoma, signo o hallazgo; LHON, Neuropatía óptica hereditaria de Leber; MELAS, encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios de tipo lctus; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MILS, síndrome de Leigh de herencia materna; NARP, neuropatía, ataxia, y retinosis pigmentaria; OEP, oftalmoplejía externa progresiva; SIA, sordera inducida por aminoglicosidos; SKS, síndrome de Kearns-Sayre; SP, síndrome de Pearson.

De DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003;348:2656-2628. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.

**TABLA 87-3.** Criterios de Walker modificados de aplicación en los niños remitidos para evaluación de enfermedades mitocondriales

|                    | CRITERIOS MAYORES   | CRITERIOS MENORES   |
|--------------------|---|---|
| <b>Clínica</b>     | Encefalopatía CR clínicamente completa <sup>1</sup> o citopatía mitocondrial que cumpla los 3 criterios <sup>1</sup>                                | Síntomas compatibles con un defecto de la CR <sup>1</sup>   |
| <b>Histología</b>  | >2% de fibras rojas rasgadas (FRR) en músculo esquelético   | Menor cantidad de FRR, SSAM, o alteraciones mitocondriales extensas en la microscopía electrónica   |
| <b>Enzimología</b> | Fibras citocromo c oxidasa negativas o actividad residual de un complejo CR <20% en un tejido; <30% en una línea celular, o <30% en 2 o más tejidos | Demstración basada en anticuerpos de un defecto de la CR o actividad residual < un complejo CR 20-30% en un tejido, 30-40% en una línea celular o 30-40% en 2 o más tejidos |
| <b>Funcional</b>   | Cantidad de síntesis de ATP en los fibroblastos >3 DE por debajo de la media  | Cantidad de síntesis de ATP en los fibroblastos 2-3 DE por debajo de la media, o fibroblastos incapaces de crecer en un medio con galactosa                                 |
| <b>Molecular</b>   | Mutación nuclear o del ADNmt de patogenia indiscutible  | Mutación nuclear o del ADNmt de patogenia probable  |
| <b>Metabólico</b>  |   | Uno o más indicadores metabólicos de alteración de la función metabólica  |

ATP, Adenosina trifosfato; CR, cadena respiratoria; SSAM, acumulación subsarcoplásmica mitocondrial.

<sup>1</sup>Enfermedad de Leigh, enfermedad de Alpers, LIND, Síndrome de Pearson. Síndrome de Kearns-Sayre, MELAS, MERRF, NARP, MNGIE, y LHON.

<sup>1</sup>1) Combinación no explicada de síntomas multisistémicos que son esencialmente patognomónicos de un trastorno de la CR, 2) curso clínico progresivo con episodios de exacerbación o antecedentes familiares que apoyan con solidez una mutación del ADNmt, 3) se han excluido otros posibles trastornos metabólicos o no metabólicos mediante las pruebas apropiadas.

<sup>2</sup>Clinica pediátrica adicional: mortinatalidad asociada con escasez de movimiento Intrauterino, muerte o colapso neonatal, trastornos del movimiento, retraso del crecimiento grave, hipotonía neonatal, e hipertonía neonatal como criterios clínicos menores.

De Scaglia F, Towbin JA, Cralgen WJ, y cols.: Clinical spectrum, morbidity and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrías* 2004;114:925-931.



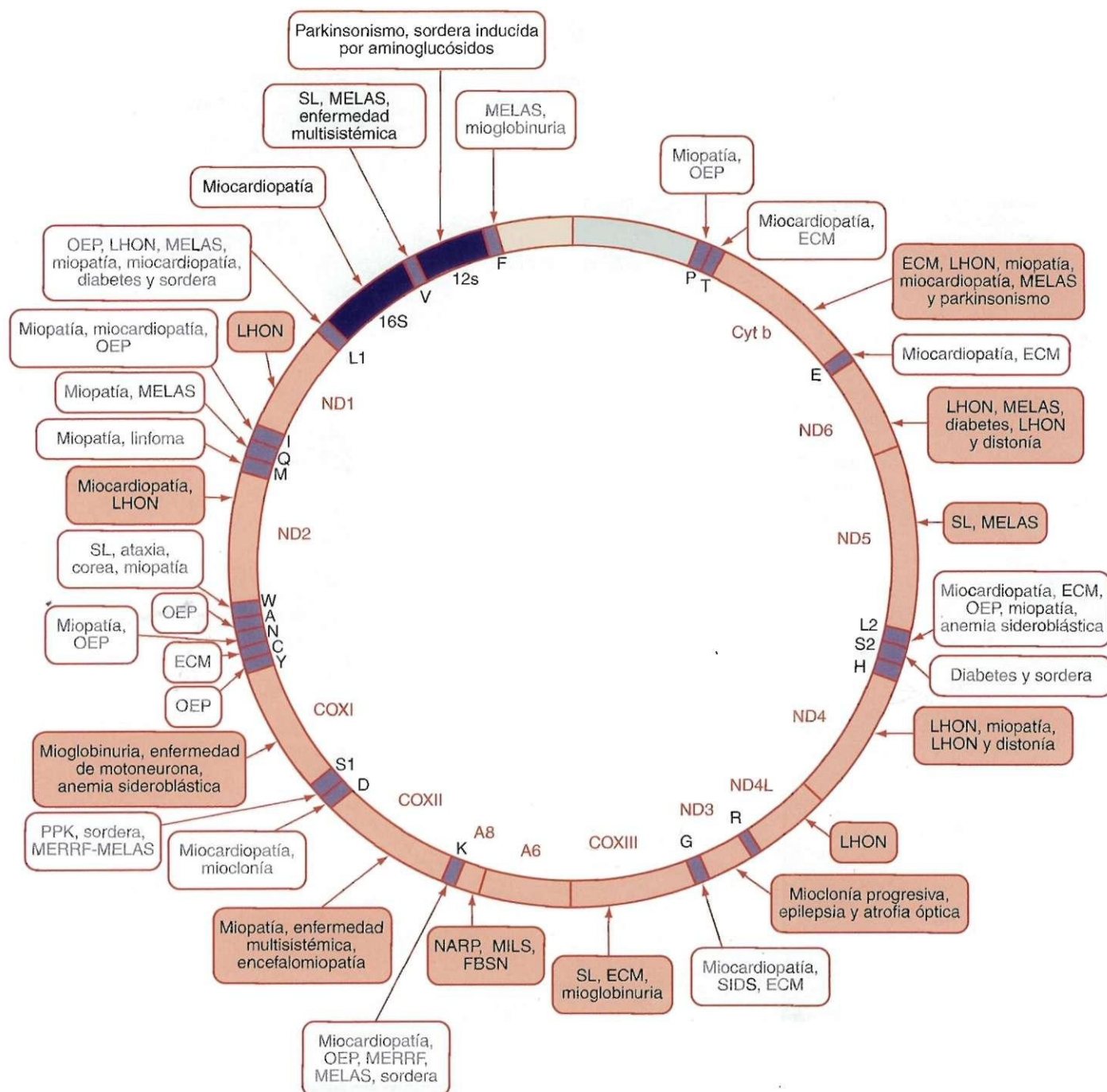


Figura 87-6. Mutaciones del genoma mitocondrial humano causantes de enfermedades. Los trastornos que se asocian con frecuencia o de modo importante con mutaciones de un gen particular se muestran en *negrita*. Los trastornos debidos a mutaciones que afectan a la síntesis de las proteínas mitocondriales se muestran en *azul*. Las enfermedades producidas por mutaciones en los genes que codifican proteínas se muestran en *rojo*. ECM, Encefalomiopatía; FBSN, necrosis estriada bilateral familiar; LHON, neuropatía óptica hereditaria de Leber; SL, síndrome de Leigh; MELAS, encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios tipo ictus; MEERR, epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; MILS, síndrome de Leigh de herencia materna; NARP, neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria; OEP, oftalmoplejía externa progresiva; PPK, queratoderma palmoplantar; y SIDS, síndrome de muerte súbita del lactante. (De DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003;348:2656-2668. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)

sa y la transaldolasa, las pentosa fosfato pueden convertirse de nuevo en fructosa-6-fosfato y glucosa-6-fosfato.

**PENTOSURIA ESENCIAL.** La pentosuria esencial es un trastorno benigno observado principalmente en judíos asquenazíes que se transmite de modo autonómico recesivo. La orina contiene L-xilulosa, que es excretada en cantidades elevadas debido a un bloqueo en la conversión de

L-xilulosa a xilitol debido al déficit de xilitol deshidrogenada. La enfermedad suele, descubrirse accidentalmente en un análisis de orina para sustancias reductoras y no precisa tratamiento.

**DÉFICIT DE TRANSALDOLASA.** Hasta la fecha sólo se han notificado 2 pacientes: 1 se presentó con cirrosis hepática y hepatoesplenomegalia en la infancia precoz y el otro se presentó con hepatopatía neonatal gra-

ve y miocardiopatía. Las alteraciones bioquímicas revelaron concentraciones elevadas de arabilol, ribitol y eitrítol en orina. El análisis enzimático en los linfoblastos/fibroblastos reveló la disminución de la actividad de la transaldolasa, que fue confirmada por mutaciones en el gen de la transaldolasa.

**DÉFICIT DE RIBOSA-5-FOSFATO ISOMERASA.** Sólo se ha notificado 1 caso de esta enfermedad. El varón afectado sufría retraso psicomotor temprano y desarrolló epilepsia a la edad de 4 años. A partir de entonces cursó con una lenta regresión neurológica, ataxia cerebelar importante, cierta espasticidad, atrofia óptica y neuropatía sensitivomotora leve. Las RM cerebrales realizadas a los 11 y a los 14 años demostraron la existencia de alteraciones extensas en la sustancia blanca cerebral. La espectroscopia protónica por resonancia magnética (ERM) reveló concentraciones elevadas de ribitol y D-arabilol. Estos pentitoles también se encontraron aumentados en la orina y el plasma, similar a lo observado en el paciente con déficit de transaldolasa. En los análisis enzimáticos en fibroblastos cultivados se observó actividad deficiente de la ribosa-5-fosfato isomerasa, lo que fue confirmado mediante estudio molecular.

- Amaliitano A, Bcngur AR, Morse RP, et al: Recombinant human acid alpha-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: Results of a phase I/II clinical trial. *Genet Med* 2001;3:132-138.
- Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al: Glycogen storage disease presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005;352:362-372.
- Bachrach BE, Weinstein DA, Orbo-iYlelander AI, et al: Glycogen synthase deficiency (glycogen storage disease type O) presenting with hyperglycemia and glucosuria: Report of three new mutations. *J Pediatr* 2002;140:781-783/
- Bosch AM, Grootenhuys MA, Bakker HD, et al: Living with classical galactosemia: Health-related quality of life consequences. *Pediatrics* 2004;113:e423-e428.
- Chamoles NA, Niizawa G, Blanco M, et al: Glycogen storage disease type II: Enzymatic screening in dried blood spots on filter paper. *Clin Chim Acta* 2003;347:97-s102.
- Chen YT: Glycogen storage diseases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 1521-1551.
- Crimi M, Papadimitriou A, Galbiati S, et al: A new mitochondrial DNA mutation in N1J3 gene causing severe Leigh syndrome with early lethality. *Pediatr Res* 2004;55:842-846.
- De Meirleir L: Defects of pyruvate metabolism and the Krebs cycle. *J Child Neurol* 2002;17(Suppl 3):S26-S34.
- Den Boer MEJ, Dionisi-Vici C, Chakrapani A, et al: Mitochondrial trifunctional protein deficiency: A severe fatty acid oxidation disorder with cardiac and neurologic involvement. *J Pediatr* 2003;142:684-689.
- DiMauro S, Schon EA: Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003;348:2656-2668.
- Elpeleg O: Inherited mitochondrial DNA depletion. *Pediatr Res* 2003;54:153-159.
- Franco LM, Krishnamurthy V, Bali D, et al: hepatocellular carcinoma in glycogen storage disease type Ia: A case series. *J Inher Metab Dis* 2005;28:153-162.
- Garcoa-Cazorla A, De Lonlay P, Nassogne MC, et al: Long-term follow-up of neonatal mitochondrial cytopathies: A study of 57 patients. *Pediatrics* 2005;116:1170-1177.
- Haller RG, Vissing J: No spontaneous second wind in muscle phosphofructokinase deficiency. *Neurology* 2004;62:82-86.
- Holron JB, Walter JH, Tyfield IA, et al: Galactosemia. In Scriver CM, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 1553-1587.
- Huck JH, Verhoeven NM, Struys FA, et al: Ribose-5-phosphate isomerase deficiency: New inborn error in the pentose phosphate pathway associated with a slowly progressive leukoencephalopathy. *Am J Hum Genet* 2004;74:745-751.
- Huntsman RJ, Sinclair DB, Bhargava R, Chan A: Atypical presentations of Leigh syndrome: A case series and review. *Pediatr Neurol* 2005;32:334-340.
- Kishnani PS, Howell RR: Pompe disease in infants and children. *J Pediatr* 2004;144:S35-S43.
- Livingstone C, Al Riyami S, Wilkins P, Ferns GA: McArdle's disease diagnosed following statin-induced myositis. *Ann Clin Biochem* 2004;41:338-340.

- Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al: Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics* 2004;114:925-931.
- Scheers I, Bachy V, Stephenne X, Sokal EM: Risk of hepatocellular carcinoma in liver mitochondrial respiratory chain disorders. *J Pediatr* 2005;146:414-417.
- Shen JJ, Chen YT: Molecular characterization of glycogen storage disease type III. *Curr Mol Med* 2002;2:167-175.
- Shoffner JM: Oxidative phosphorylation diseases. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2367-2423.
- Staepoole PW, Kerr DS, Barnes C, et al: Controlled Clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics* 2006;117:1519-1531.
- Uusimaa J, Finnila S, Remes AM, et al: Molecular epidemiology of childhood mitochondrial encephalomyopathies in a Finnish population: Sequence analysis of entire mtDNA of 17 children reveals heteroplasmic mutations in [RNA Arg, tRNA Glu, and tRNA Leu(UUR) genes. *Pediatrics* 2004;114:443-450."
- Van den Hout JMP, Kamphoven JHJ, Winkel LPF, et al: Long-term intravenous treatment of pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from milk. *Pediatrics* 2004;113:e448-e457.
- Verhoeven NM, Wallot M, Huck JH, et al: A newborn with severe liver failure, cardiomyopathy and transaldolase deficiency. *J Inher Metab Dis* 2005;28:169-179.
- Vissing J, Haller RG: The effect of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *N Engl J Med* 2003;349:2503-2509.
- Webb AL, Singh RH, Kennedy MJ, Elsas LJ: Verbal dyspraxia and galactosemia. *Pediatr Res* 2003;53:396-402.
- Weber P, Seholi S, Baumgartner ER: Outcome in patients with profound biotinidase deficiency: Relevance of newborn screening. *Dev Med Child Neurol* 2004;46:481-484.
- Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, et al: Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: A three-year follow-up. *Ann Neurol* 2004;55:495-502.
- Zeviani M, Di Donato S: Mitochondrial disorders. *Brain* 2004;127:2153-2172.

## 87.6 • TRASTORNOS DE LA DEGRADACIÓN Y ESTRUCTURA DE LAS GLUCOPROTEÍNAS • Margaret M. McGovern y Robert J. Desnick

Los trastornos de la degradación y la estructura de las glucoproteínas comprenden varias enfermedades por depósito lisosómico debidas a defectos de la degradación de las glucoproteínas y alteraciones congénitas de las glucoproteínas (DCG), que no están relacionados fisiopatológicamente. Las glucoproteínas son macromoléculas formadas por cadenas de oligosacáridos unidas a núcleos peptídicos. Se sintetizan por 2 vías, la de la glucosiltransferasa, que sintetiza oligosacáridos unidos por enlaces O-glucosídicos a residuos de serina o treonina, y la del dolicol, relacionada con los lípidos, que sintetiza oligosacáridos unidos por enlaces N-glucosídicos a asparagina.

Las enfermedades por depósito lisosómico de glucoproteínas obedecen a un déficit de las enzimas que normalmente participan en la degradación de los oligosacáridos e incluyen sialidosis, galactosialidosis, aspartilglucosaminuria y a-manosidosis. En algunos casos, la alteración subyacente que conduce a la acumulación de glucoproteína también se traduce en una degradación anormal de otras clases de macromoléculas que contienen uniones similares a las de los oligosacáridos, tales como ciertos glucolípidos y proteoglucanos. En estos casos, el déficit enzimático subyacente provoca una acumulación de glucoproteínas y glucolípidos. La clasificación de estos tipos de trastornos como lipidoses o glucoproteinoses depende de la naturaleza de la sustancia almacenada de forma predominante. Los trastornos de las glucoproteínas se caracterizan en general por transmitirse con un carácter autosómico recesivo y tener un curso progresivo, que recuerda al observado en las mucopolisacaridoses.

**SIALIDOSIS Y GALACTOSIALIDOSIS.** La sialidosis es una enfermedad autosómica recesiva causada por el déficit primario de neuraminidasa, debido a mutaciones en el gen que codifica esta proteína, que se localiza en el cromosoma 10. Por otro lado, la galactosidosis se debe al déficit de 2 enzimas lisosomales, la neuraminidasa y la fl-galactosidasa. La pérdida de estas actividades enzimáticas se debe a mutaciones en un gen localizado en el cromosoma 20, que codifica la proteína protectora/cathepsina A (PPCA), que estabiliza estas actividades enzimáticas. La neuraminidasa rompe normalmente las uniones siálicas terminales de diferentes oligosacáridos y glucoproteínas. Su déficit origina una acumulación de oligosacáridos y la excreción urinaria de oligosacáridos con ácido siálico terminal y sialilglucopéptidos. Se observa un almacenamiento patológico de este sustrato en muchos tejidos de los pacientes afectados, tales como hígado, médula ósea y cerebro.

El **fenotipo clínico** asociado al **déficit de neuraminidasa** es variable e incluye la sialidosis de tipo I, que generalmente se presenta en la segunda década de la vida con mioclonía y la presencia de mancha de color rojo cereza. Estos pacientes se caracterizan típicamente por los trastornos de la marcha, la mioclonía y los trastornos visuales. Por otro lado, la **sialidosis tipo II** presenta tres variantes: congénita, infantil y juvenil. Las formas congénita e infantil están causadas por el déficit de neuraminidasa y de P-galactosidasa. Durante la lactancia, la **enfermedad de tipo II congénita** se caracteriza por hidropesía fetal, ascitis neonatal, hepatoesplenomegalia, punteado de las epífisis, manguito perióstico y mortinatalidad o muerte neonatal. La **forma tipo II infantil** se presenta en el primer año de vida con disostosis múltiple, retraso mental moderado, visceromegalias, opacificación corneal, mancha de color rojo cereza y crisis epilépticas. La **forma tipo II juvenil**, que en ocasiones se denomina *galactosialidosis*, tiene una edad de inicio variable comprendida entre la lactancia y la edad adulta. En la lactancia, el fenotipo es similar al de la gangliosidosis GM<sub>1</sub>, con edema, ascitis, displasia y mancha de color rojo cereza. Los pacientes con la variante de inicio más tardío tienen disostosis múltiple, visceromegalias, retraso mental, dismorfia, opacificación corneal, deterioro neurológico progresivo y manchas de color rojo cereza bilaterales. No existe tratamiento específico para ninguna de las formas de la enfermedad, aunque los estudios en modelos animales han demostrado una mejoría fenotípica tras el trasplante de médula ósea. El diagnóstico de la sialidosis y la galactosialidosis se realiza mediante la demostración del déficit enzimático específico. El diagnóstico prenatal también es posible mediante el uso de cultivos de células amnióticas.

**ASPARTILGLUCOSAMINURIA (AGU).** Se trata de una enfermedad por depósito lisosómico autosómica recesiva y rara, excepto en Finlandia, donde la frecuencia de portadores es de 1/36. Está causada por el déficit de actividad de aspartilglucosaminidasa y la posterior acumulación de aspartilglucosamina, especialmente en hígado, bazo y tiroides. El gen de esta enzima se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 4 y el ADNc ha sido clonado y secuenciado. En la población finesa, una única mutación en este gen (C163S) se encuentra presente en la mayoría de los alelos mutantes, mientras que fuera de Finlandia se han descrito un gran número de mutaciones. En los afectados con AGU, la enfermedad suele aparecer en el primer año de vida con infecciones recurrentes, diarrea y hernias. Posteriormente, se suelen observar rasgos faciales toscos y talla corta. Otros síntomas son: laxitud articular, macroglosia, voz ronca, opacificaciones del cristalino similares a cristal, hipotonía y espasticidad. Generalmente, el desarrollo psicomotriz es normal hasta los 5 años de edad, cuando se observa una disminución. Los trastornos del comportamiento son típicos y el CI en los adultos afectados suele ser <40. Es frecuente que sobrevivan hasta la edad adulta, siendo la neumonía y otras causas pulmonares las más frecuentes de muerte antes de este momento. El diagnóstico definitivo requiere la determinación de la enzima en leucocitos de sangre periférica. En los finlandeses, es posible realizar el diagnóstico molecular mediante el análisis del ADN para detectar la mutación C163S. Algunos pacientes han recibido un trasplante de médula alógena, pero este tratamiento no ha probado ser eficaz y no existe ningún tratamiento específico disponible. Se ha descrito el diagnóstico prenatal mediante la determinación de la concentración

de aspartilglucosaminidasa en cultivos de amniocitos y de vellosidades coriónicas.

**a-MANOSIDOSIS.** Esta enfermedad autosómica recesiva está causada por un déficit de actividad de la a-manosidasa y una acumulación de las moléculas ricas en manosa. El gen que codifica esta enzima se ha localizado en el cromosoma 19p13.2-q12, aunque el ADNc no ha sido clonado. Los afectados tienen un cuadro clínico heterogéneo. Existe una forma infantil grave, conocida como enfermedad de tipo I, y otra juvenil más leve o enfermedad de tipo II. Todos los pacientes presentan retraso psicomotriz, rasgos faciales toscos y disostosis múltiple. Sin embargo, la variante infantil se caracteriza por un deterioro mental más rápido y la muerte suele producirse entre los 3 y 10 años. Los pacientes con la forma infantil también tienen una mayor afectación del aparato locomotor y hepatoesplenomegalia. La variante juvenil se caracteriza porque los síntomas aparecen en la primera infancia o la adolescencia con rasgos somáticos más leves y sobreviven hasta la edad adulta. En los pacientes con enfermedad de tipo II se ha observado hipoacusia, sinovitis destructiva, pancitopenia y paraplejía espástica. No existe tratamiento específico para esta enfermedad. El diagnóstico se realiza mediante la demostración del déficit de actividad de a-manosidasa en leucocitos y cultivos de fibroblastos, siendo también posible realizar el diagnóstico prenatal.

**TRASTORNOS CONGÉNITOS DE LA GLUCOSILACIÓN (TCG).** Los TCG son un grupo heterogéneo de enfermedades autosómicas recesivas causadas por defectos en el procesamiento y la síntesis de la porción hidrocarbonada de las glucoproteínas.

Existen al menos 22 trastornos diferenciados; el tipo Ia es el más frecuente (tabla 87-4). Un grupo principal está representado por defectos en la biosíntesis o la transferencia de cadenas de azúcares desde un oligosacárido precursor unido a lípidos hacia una proteína nueva en el retículo endoplasmático (grupo Ia a IL). El grupo II (Ha a II<sub>f</sub>) se caracteriza por defectos en el procesamiento en el aparato de Golgi de la cadena de azúcar unida al N. Los trastornos no definidos se asignan temporalmente al grupo X.

Un marcador bioquímico característico de la enfermedad es la presencia de transferrina con déficit de hidratos de carbono en suero y líquido cefalorraquídeo. Las características clínicas más consistentes de la enfermedad son el retraso psicomotor de gravedad variable, los rasgos faciales dismórficos (mandíbula y orejas prominentes) y los pezones invertidos. En los lactantes se presentan alteraciones neurológicas frecuentes, como atrofia cerebelar (fig. 87-7), hipotonía, debilidad, hiperreflexia y episodios similares a ictus.

En la infancia se observa ataxia, atrofia muscular, disminución de los reflejos tendinosos profundos, marcha de puntillas y episodios continuos similares a ictus. Estos últimos pueden estar relacionados con coagulopatías caracterizadas por el déficit de factor XI, proteína C y antitrombina III. El estrabismo es un hallazgo constante y la retinitis pigmentaria es frecuente. También se ha descrito retraso del crecimiento, disfunción hepática, degeneración retiniana y anomalías esqueléticas, que incluyen contracturas, cifoescoliosis y tórax en quilla, todas las cuales son secundarias a los efectos neurológicos de esta enfermedad. También se observa derrame pericárdico en pacientes más mayores y miocardiopatía hipertrófica obstructiva en los lactantes.

El estudio de la transferrina ha revelado que la **atrofia olivoponto-cerebelosa** infantil es una forma grave de algunos TCG. La lipodistrofia con acumulación prominente de grasa en los glúteos es un rasgo diferencial. En los pacientes con retraso mental, hipoplasia cerebelosa, disfunción hepática y episodios similares a ictus, o en los pacientes con diferentes combinaciones de las alteraciones detalladas en el párrafo precedente, se debe considerar la posibilidad de alguna de estas enfermedades. El diagnóstico se confirma mediante análisis del patrón de transferrina con enfoque isoeléctrico. Aunque se ha intentado realizar un diagnóstico prenatal mediante análisis de la transferrina, el resultado no es fiable. El tratamiento de estas enfermedades es sintomático, excepto para la CDGIb, que responde a la manosa oral (100-150 mg/kg/día cada 4-6 h) y posiblemente la CDGIc, que puede responder a la fucosa oral (25 mg/kg/8 h).

**TABLA 87-4. Características de los trastornos congénitos de la glucosilación (TCG)**

| NOMBRE         | DEFECTO   | ALTERACIONES MORFOLÓGICAS   | SIGNOS NEUROLÓGICOS  | SIGNOS DIGESTIVOS  | OTROS SIGNOS  |
|----------------|---|---|--|--|---|
| CDG1a          | Fosfomanomutasa 2<br>M6P → M1P<br>Incidencia 1:80.000   | Distribución inadecuada de la<br>grasa: cintura estrecha, grasa<br>en axilas, ingles y glúteos<br>Puente nasal alto<br>Mandíbula prominente<br>Orejas grandes<br>Pezones invertidos | Hipotonía<br>Hiporreflexia<br>Estrabismo<br>Ataxia: atrofia o hipoplasia<br>olivopontocerebelosa<br>Retraso mental (CI 40-60)<br>Episodios similares a ictus<br>Infartos cerebrales hemorrágicos<br>Poli neuropatía<br>Atrofia muscular<br>Escoliosis<br>Estenosis del canal vertebral<br>Cifosis<br>Degeneración retiniana pigmentaria<br>Contracturas<br>Crisis epilépticas<br>Desarrollo normal | Escasa alimentación<br>Retraso del crecimiento<br>Déficit de carnitina<br>Diarrea<br>Insuficiencia hepática  | Miocardopatía<br>Derrame pericárdico<br>Síndrome nefrótico<br>Tubulopatía renal<br>Infecciones graves<br>Hipogonadismo<br>Ausencia de pubertad<br>Déficit de TBG<br>4 concentraciones de:<br>antitrombina III,<br>a. -glucoproteína ácida,<br>oti-antitripsina, ferritina,<br>ceruloplasmina, proteínas<br>C+S, factor XI,<br>complemento C1,<br>C3a, C4a |
| CDG1b          | Fosfomanosa<br>isomerasa<br>F6P → M6P   | Ninguna   |  | Enteropatía con pérdida<br>de proteínas<br>Retraso del crecimiento<br>Diarrea crónica intratable<br>Fibrosis hepática<br>Hipogluceemia<br>hiperinsulinémica<br>Vómitos | Coagulopatía<br>i proteínas C, S,<br>antitrombina III   |
| CDG1c          | Glucosiltransferasa:<br>evita la incorporación<br>de glucosa a la luz<br>del retículo<br>endoplásmico | Ninguna   | Similar a CDG1a pero más leve<br>Hipoplasia cerebelosa leve<br>Ausencia de neuropatía<br>Degeneración retiniana pigmentaria<br>Crisis epilépticas  | Retraso del crecimiento  | Edema palpebral recurrente<br>Infecciones frecuentes<br>Coagulopatía  |
| CDG1d          | Manosiltransferasa:<br>evita la incorporación<br>de manosa a la luz<br>del retículo<br>endoplásmico   | Bóveda palatina elevada<br>Microcefalia   | Retraso del desarrollo<br>Crisis epilépticas (graves)<br>Atrofia del SNC   | Retraso del crecimiento  | Coagulopatía  |
| CDG1e          | Dolicoil-fosfato-<br>manosa sintetasa:<br>el DPM dona manosa  | Bóveda palatina elevada<br>Microcefalia<br>Hendiduras palpebrales inclinadas<br>como en el síndrome de Down<br>Hemangiomas<br>Brazos cortos<br>Manos pequeñas<br>Uñas displásicas   | Retraso del desarrollo<br>Hipotonía<br>Crisis epilépticas (graves)<br>Ceguera cortical •<br>Hiperreflexia<br>Retraso de la mielinización   | Retraso del crecimiento  | i CPK   |
| CDG1la         | Al-acetilglucosaminil<br>transferasa II   | Alteraciones morfológicas<br>faciales   | Movimientos estereotipados<br>de las manos<br>Crisis epilépticas<br>Retraso del desarrollo<br>Ausencia de neuropatía<br>o hipoplasia cerebelosa  | Retraso del crecimiento  | Coagulopatía  |
| CDG1lb         | Glucosidasa I   | Alteraciones morfológicas<br>faciales   | Hipotonía<br>Crisis epilépticas<br>Retraso mental  | Hepatomegalia  | Coagulopatía  |
| CDG1lc         | Transportador I<br>de GDP-fucosa  | Alteraciones morfológicas<br>faciales   | Retraso del desarrollo<br>Hipotonía  | Retraso del crecimiento  | Infecciones recurrentes<br>con leucocitosis   |
| CDGxo          | Desconocido   | Similar a CDG1a   | Hipotonía  | Diarrea intratable   | Hidropesía no inmunitaria   |
| CDG1x          | No clasificado  | Microcefalia  | Crisis epilépticas<br>Hipoplasia cerebelosa<br>Retraso del desarrollo  | Retraso del crecimiento  | Cataratas<br>Trombocitopenia<br>Tubulopatía renal<br>Desmineralización de los<br>huesos distales  |
| CDG-I          | gen MLG8*   | Alteraciones morfológicas faciales  | Crisis epilépticas<br>Hipotonía<br>Retraso del desarrollo  | Diarrea crónica<br>Enteropatía con pérdida<br>de proteínas<br>Hepatopatía crónica  | Coagulopatía<br>Microquistes renales<br>Síndrome nefrótico  |
| CDG-variante X | Desconocido   | Ninguna   | Ninguno  | Criptogénica asintomática<br>Hepatopatía crónica   | Coagulopatía  |
| CDGIIx         | Desconocido   | Ninguna   | Retraso del desarrollo<br>Hipotonía<br>Atrofia cerebral  | Diarrea crónica<br>Cirrosis hepática   | Infecciones recurrentes   |

\*enzima, doliquil-glucosa fosfato; manosa 9-N acetilglucosamina 2-PP-Dol-a-1,3-glucosil transferasa.

DPM, Dolicoil-fosfato-manosa; FGP, fructosa-6-fosfato; M6P, manosa-6-fosfato; M1P, manosa-1-fosfato; SNC, sistema nervioso central; T B G , globulina fijadora de hormona tiroidea.



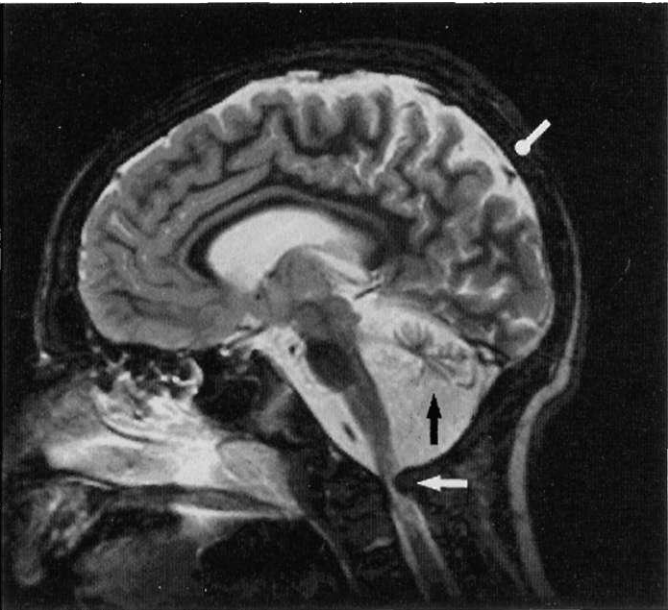


Figura 87-7. RVI cerebral sagital potenciada en T2 en la que se observa compresión importante de la médula espinal con mielopatía (flecha blanca), junto con atrofia cerebelar (flecha negra) y atrofia cortical del lóbulo parietal (flecha roma). (De Schade van Westrum SM, Nederkoorn PJ, Schuurman PR, y cols.: Skeletal dysplasia and myelopathy in congenital disorder of glycosylation type 1A. / *Pediatr* 2006; 1-45:115-117.)

Collins Ali, Ferriero DM: The expanding spectrum of congenital disorders of glycosylation. / *Pediatr* 2005;147:728-730.

Denecke J, Kranz C, Von Kleist-Retzow JCh, et al: Congenital disorder of glycosylation type Id: clinical phenotype, molecular analysis, prenatal diagnosis, and glycosylation of fetal proteins. *Pediatr Res* 2005;58:248-253.

Dinopoulos A, Mohamed I, Jones B, et al: Radiologic and neurophysiologic aspects of stroke-like episodes in children with congenital disorder of glycosylation Type 1a. *Pediatr* 2007;119:e768-e772.

Eklund EA, Sun E, Westphal V, et al: Congenital disorder of glycosylation (CDG)-Ih patient with a severe hepato-intestinal phenotype and evolving central nervous system pathology. / *Pediatr* 2005;147:847-880.

Leroy JG: Congenital disorders of N-glycosylation including diseases associated with O- as well as N-glycosylation defects. *Pediatr Res* 2006;60: 643-656.

Mandato C, Biive L, Miura Y, et al: Cryptogenic liver disease in four children: A novel congenital disorder of glycosylation. *Pediatr Res* 2006;59:293-298.

Miura Y, Tay SK, Aw MM, et al: Clinical and biochemical characterization of a patient with congenital disorder of glycosylation (CDG) t1x. / *Pediatr* 2005;147:851-853.

Schade van Westrum SM, Nederkoorn PJ, Schuurman PR, et al: Skeletal dysplasia and myelopathy in congenital disorder of glycosylation type 1A. / *Pediatr* 2006;148:115-117.

Capítulo 88 ■ Mucopolisacaridosis

Jürgen Spranger

Las mucopolisacaridosis son enfermedades hereditarias, progresivas, causadas por mutaciones de los genes que codifican las enzimas lisosómicas, necesarias para degradar los glucosaminoglucanos (mucopolisacáridos ácidos). Los glucosaminoglucanos (GAG) son hidratos de carbono complejos de cadena larga, compuestos por ácidos uróni-

eos, aminoazúcares y azúcares neutros. Los glucosaminoglucanos más importantes son el condroitín-4-sulfato, el condroitín-6-sulfato, el heparán sulfato, el dermatán sulfato, el queratán sulfato y el hialuronano. Estas sustancias son sintetizadas y, con la excepción del hialuronano, se unen a proteínas para formar proteoglucanos, elementos fundamentales de la base del tejido conectivo y de las membranas celulares y nucleares. La degradación de los proteoglucanos comienza con la eliminación proteolítica del núcleo de proteínas seguida de la degradación por pasos del resto de glucosaminoglucano. Los defectos en esta degradación debido a la ausencia o a la disminución importante de la actividad de las enzimas lisosómicas imitadas resultan en la acumulación intralisosómica de fragmentos de GAG (fig. 88-1). En la célula se acumulan lisosomas distendidos, que interfieren con la función celular y producen el patrón característico de alteraciones clínicas, radiológicas y bioquímicas (tabla 88-1, fig. 88-2). Dentro de este patrón pueden reconocerse enfermedades que se desarrollan a partir de la acumulación intracelular de diferentes productos de degradación (tabla 88-2). En general, los defectos en la degradación del heparán sulfato se asocian más estrechamente con las deficiencias mentales, y las alteraciones de la degradación del dermatán sulfato, condroitín sulfatos y queratán sulfato, con las alteraciones mesenquimales. La expresión variable de una entidad concreta se debe a las mutaciones alélicas y a la diferente actividad residual de las enzimas mutadas. Las mutaciones alélicas del gen que codifica la L-iduronidasa pueden dar lugar a una enfermedad de Hurler grave con mortalidad precoz o a una enfermedad de Scheie leve que únicamente se manifiesta con limitaciones en la motilidad articular, alteraciones esqueléticas leves y opacidades corneales. Las mucopolisacaridosis son enfermedades autosómicas recesivas, con la excepción de la enfermedad de Hunter, que es recesiva ligada al cromosoma X. Su frecuencia global es de 3,5/100.000 a 4,5/100.000. El subtipo más frecuente es la MPS-IIL seguida de la MPS-I y la MPS-II.

ENTIDADES CLÍNICAS

**MUCOPOLISACARIDOSIS I.** La MPS I es debida a mutaciones del gen **WA** localizado en el cromosoma 4p16.3, que codifica la **cx-L-iduronidasa**. El análisis de mutaciones revela 2 alelos principales, **W402X** y **Q70X**, que representan más de la **V**<sub>2</sub> de los alelos de la **MPS-I** en la población blanca. Las mutaciones introducen codones de parada con la consiguiente ausencia de enzima funcional (alelos nulos); la homocigosidad o la heterocigosidad compuesta dan lugar a la enfermedad de Hurler. Otras mutaciones se presentan en 1 solo paciente o en unos pocos.

El déficit de **cx-L-iduronidasa** produce un amplio espectro clínico, desde la grave enfermedad de Hurler hasta las enfermedades de Scheie más leves. Las mutaciones sin sentido homocigotas producen **MPS I** graves, mientras que en las mutaciones con cambio de sentido es más probable que se conserve cierta actividad enzimática residual, dando lugar a formas más leves de la enfermedad.

TABLA 88-1. Patrón de reconocimiento de las mucopolisacaridosis

| MANIFESTACIONES           | TIPO DE MUCOPOLISACARIDOSIS |     |    |     |     |    |     |
|---------------------------|-----------------------------|-----|----|-----|-----|----|-----|
|                           | I-H                         | I-S | II | III | IV  | VI | VII |
| Retraso mental            | +                           | -   | +  | +   | -   |    | +   |
| Rasgos faciales toscos    | +                           | (+) | +  | +   |     | +  | ±   |
| Opacidades corneales      | +                           | +   | -  | -   | (+) | +  | ±   |
| Visceromegalia            | +                           | (+) | +  | (+) |     | +  | +   |
| Estatura baja             | +                           |     | +  |     | ±   | +  | +   |
| Contracturas articulares  | +                           | +   | +  | -   |     | +  | +   |
| Disostosis múltiple       | +                           | (+) | +  | (+) | ±   | +  |     |
| Inclusiones leucocitarias | +                           | (+) | +  | +   |     | +  | +   |
| Mucopolisacariduria       | +                           | +   | +  | +   | ±   | +  | +   |

I-H, Enfermedad de Hurler; I-S, enfermedad de Scheie; II, enfermedad de Hunter; III, enfermedad de Sanfilippo; IV, enfermedad de Morquio; VI, enfermedad de Maroteaux-Lamy; VII, enfermedad de Sly.

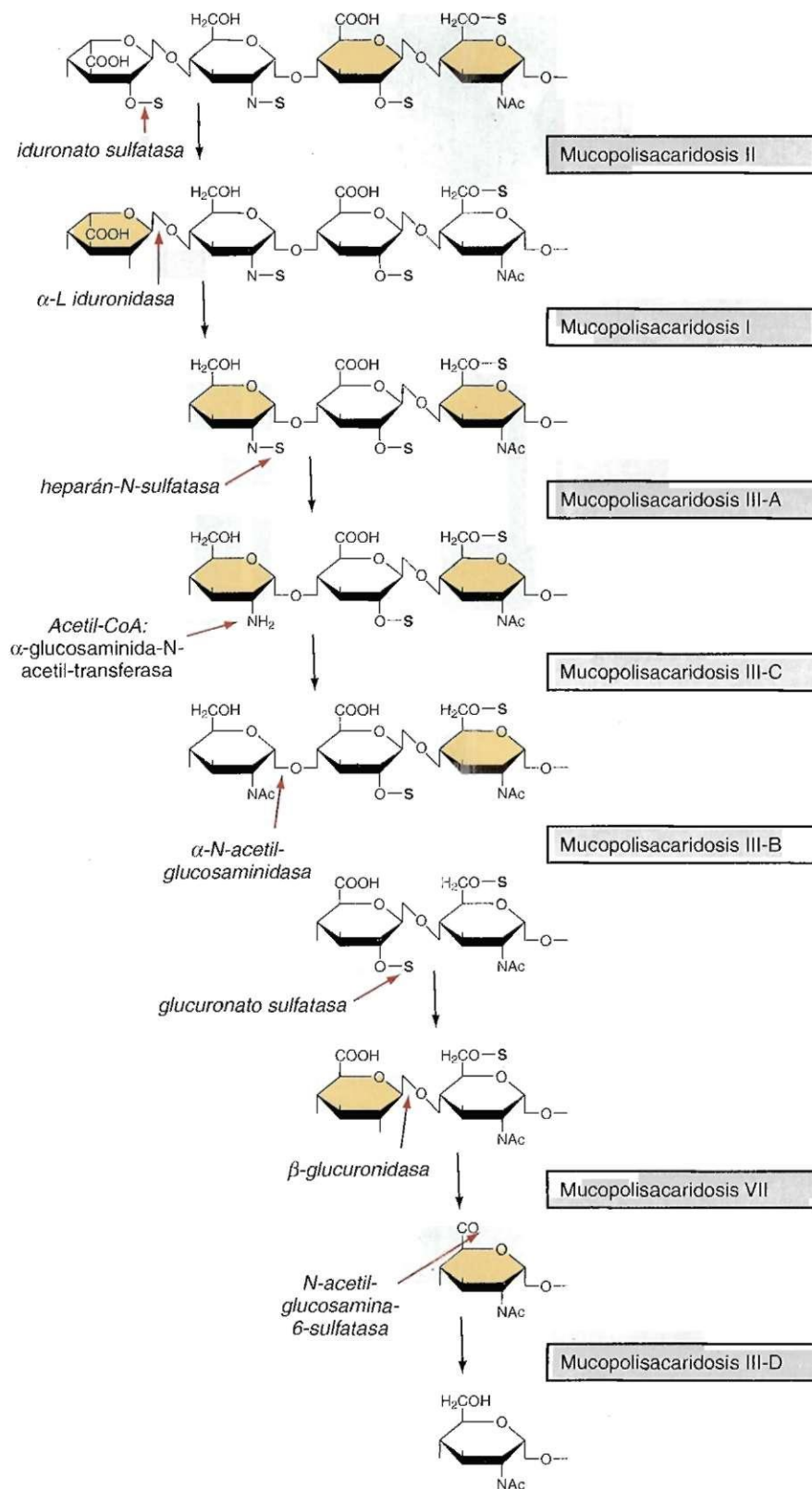


Figura S8-1. Degradación del heparán sulfato y mucopolisacaridosis resultantes del déficit de enzimas individuales. Algunas de las enzimas también participan en la degradación de otros glucosaminoglucanos (no mostrado).



**MPS-I                      MPS-II                      MPS-III                      MPS-SV                      MPS-VI**

Figura 88-2. Pacientes con varios tipos de mucopolisacaridosis. I: Enfermedad de Hurler, 3 años; II: enfermedad de Hunter, 12 años; III: enfermedad de Sanfilippo, 4 años; IV: enfermedad de Morquio, 10 años; VI: enfermedad de Maroteaux, 15 años.

TABLA 88-2. Mucopolisacaridosis: aspectos bioquímicos, moleculares y clínicos

| TIPO DE MPS | EPONIMO                  | HERENCIA | GEN CROMOSOMA           | PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS   | DÉFICIT ENZIMÁTICO   | ANÁLISIS                     | NÚMERO MIM         |
|-------------|--------------------------|----------|-------------------------|--|--|------------------------------|--------------------|
| I-H         | Pfaundler-Hurler         | AR       | /04 4p16.3              | Fenotipo Hurler grave, retraso mental, opacidad corneal, muerte generalmente antes de los 14 años                                      | a-L-iduronidasa  | LRCa.Vc                      | 252.800            |
| I-S         | Scheie                   | AR       | /04 4p16.4              | Rigidez articular, opacidad corneal, valvulopatía aórtica, inteligencia normal, sobrevive hasta la edad adulta                         | a-L-iduronidasa  | L,F,Ca,Vc                    | 607.014            |
| I-HS II     | Hurler-Scheie Hunter     | AR RLX   | /EW4p16.4 IDS Xq27.3-28 | Fenotipo intermedio entre I-H y I-S<br>Curso grave similar a I-H pero con córneas transparentes  | a-L-iduronidasa<br>Iduronato sulfato sulfatasa             | L,F,Ca,Vc<br>S.F.LA<br>Ca.Vc | 607.015<br>309.900 |
| III-A       | Sanfilippo A             | AR       | H5S17q25.3              | Curso leve: características menos pronunciadas, manifestación tardía, sobrevive hasta la edad adulta con retraso mental leve o ausente | Heparan-S-sulfamidasa                                      | L,F,Ca,Vc                    | 252.900<br>605.270 |
| III-B       | Sanfilippo B             | AR       | AMffilLM7q21            |  | N-ac-a-glucosaminidasa                                     | S,F,Ca,Vc                    | 252.920            |
| III-C       | Sanfilippo C             | AR       | HGSNAT 8p11-q13         |  | Ac-CoA-glucosaminida-N-acetiltransferasa                   | F,Ca                         | 252.930            |
| III-D       | Sanfilippo D             | AR       | GA/5I2q14               |  | N-ac-glucosamina-6-sulfato sulfatasa                       | F,Ca                         | 252.940<br>607.664 |
| IV-A        | Morquio A                | AR       | S4UVS16q24.3            | Enanismo con tronco corto, opacidades corneales tenues, displasia ósea característica; altura final <125 cm                            | N-ac-galactosamina-6-sulfato sulfatasa                     | L.RCa                        | 253.000            |
| IV-B        | Morquio B                | AR       | G6fI7 3p21.33           | Igual que IV-A, pero más leve; altura en adultos >120 cm   | (3-Galactosidasa)  | L,F,Ca,Vc                    | 253.010<br>230.500 |
| VI          | Maroteaux-Lamy           | AR       | 4f?S(?) 5q11-q13        | Fenotipo de Hurler con opacidad corneal importante pero inteligencia normal; expresión leve, moderada o grave en diferentes familias   | N-ac-galactosamina-a-4-sulfato sulfatasa (arilsulfatasa B) | IRC a                        | 253.200            |
| VII         | Sly                      | AR       | GUSB7q21.11             | Variable desde hidropesía fetal a dismorfismo leve; inclusiones granulocitarias densas   | (5-glucuronidasa)  | S.RCa.Vc                     | 253.220            |
| IX          | Déficit de hialuronidasa | AR       | HME7 3p21.3             | Masas periarticulares, sin fenotipo de Hurler  | Hialuronidasa 1  | S                            | 601.492            |

Ca, Células amnióticas cultivadas; F, fibroblastos cultivados; L, leucocitos; LA, líquido amniótico; MIM, catálogos de herencia mendeliana en el hombre; S, suero; Ve, vellosidades coriónicas.

**Enfermedad de Hurler.** Esta forma de MPS I (MPS I-H) es una enfermedad progresiva grave con afectación de múltiples órganos y tejidos que causa muerte prematura, generalmente hacia los 10 años de edad. El lactante con síndrome de Hurler es normal al nacer, pero a menudo presenta hernias inguinales. El diagnóstico se hace entre los 6 y 24 meses con signos de hepatoesplenomegalia, rasgos faciales toscos, opacificación corneal, macroglosia, frente prominente, rigidez articular, talla baja y displasia esquelética (v. fig. 88-2). La miocardiopatía aguda se observa en algunos lactantes menores de 1 año. La mayoría de los pacientes tiene infecciones recurrentes de las vías respiratorias superiores y los oídos, respiración ruidosa y secreción nasal copiosa y persistente. La valvulopatía cardíaca con insuficiencia, especialmente de las válvulas mitral y aórtica, aparece regularmente, al igual que el estrechamiento de las arterias coronarias. La enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, más notable durante el sueño, puede precisar traqueostomía. La enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, la infección respiratoria y las complicaciones cardíacas son las causas más habituales de muerte.

La mayoría de los niños con síndrome de Hurler tiene habilidades lingüísticas muy limitadas debido al retraso del desarrollo, la hipoacusia combinada, neurosensorial y conductiva, y la macroglosia. También se puede observar una dilatación ventricular progresiva con hipertensión intracraneal catizada por hidrocefalia comunicante. La opacificación corneal, el glaucoma y la degeneración retiniana son frecuentes. En las radiografías se observa la displasia esquelética característica, conocida como **disóstosis múltiple** (figs. 88-3 y 88-4). Los cambios radiológicos más precoces consisten en el engrasamiento de las costillas y los cuerpos vertebrales ovoides. Entre las alteraciones esqueléticas, aparte de las que se exponen en las figuras, se encuentra la trabeculación irregular de las diálisis de los huesos largos con meráfisis y epífisis irregulares. Al progresar la enfermedad, aparece macrocefalia, con engrasamiento de la bóveda craneal, cierre prematuro de las suturas lambdaeidea y sagital, órbitas poco profundas, ensanchamiento de la silla turca y espaciamiento anómalo de los dientes con quistes dentígeros.

**Enfermedad de Hurler-Scheie.** El fenotipo clínico de la MPS I-H/S es intermedio entre las enfermedades de Hurler y Scheie y se caracteriza por afectación somática progresiva, que comprende disóstosis múltiples con escasa o nula disfunción intelectual. El inicio de los síntomas se suele producir entre los 3 y 8 años, siendo frecuente la supervivencia hasta la edad adulta. La afectación cardíaca y la obstrucción de las vías respiratorias superiores contribuyen a la morbilidad clínica. Algunos pacientes tienen espondilolistesis, que puede causar una compresión de la médula espinal.

**Enfermedad de Scheie.** La MPS I-S es un trastorno comparativamente más leve caracterizado por rigidez articular, valvulopatía aórtica, opacificación corneal y disóstosis múltiple leve. El inicio de los síntomas significativos suele tener lugar después de los 5 años y el diagnóstico se realiza entre los 10 y 20 años. Los pacientes con enfermedad de Scheie tienen una inteligencia y una estatura normales, pero también una afectación articular y ocular significativa. A menudo aparece un síndrome del túnel carpiano. Los síntomas oftalmológicos incluyen opacificación corneal, glaucoma y degeneración retiniana. En algunos casos surge una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias que causa apnea del sueño y requiere traqueostomía. La valvulopatía aórtica es frecuente y en algunos pacientes es preciso sustituir esta válvula.

**MUCOPOLÍSACARIDOSIS II.** La enfermedad de Hunter (MPS II) es un trastorno que se transmite ligado al cromosoma X y se debe al déficit de iduronato 2-sulfatasa (IDS). El gen que codifica la IDS está localizado en el cromosoma Xq28. Se han identificado mutaciones puntuales del gen *IDS* en alrededor del 80% de los pacientes con MPS II. En el resto de los pacientes se han encontrado delecciones o reordenaciones importantes del gen *IDS*, que suelen asociarse con un fenotipo clínico más grave (v. fig. 88-2). La enfermedad de Hunter se manifiesta casi exclusivamente en varones, aunque se ha observado en algunas mujeres, lo que se explica por la inactivación sesgada del cromosoma X que porta el gen normal.

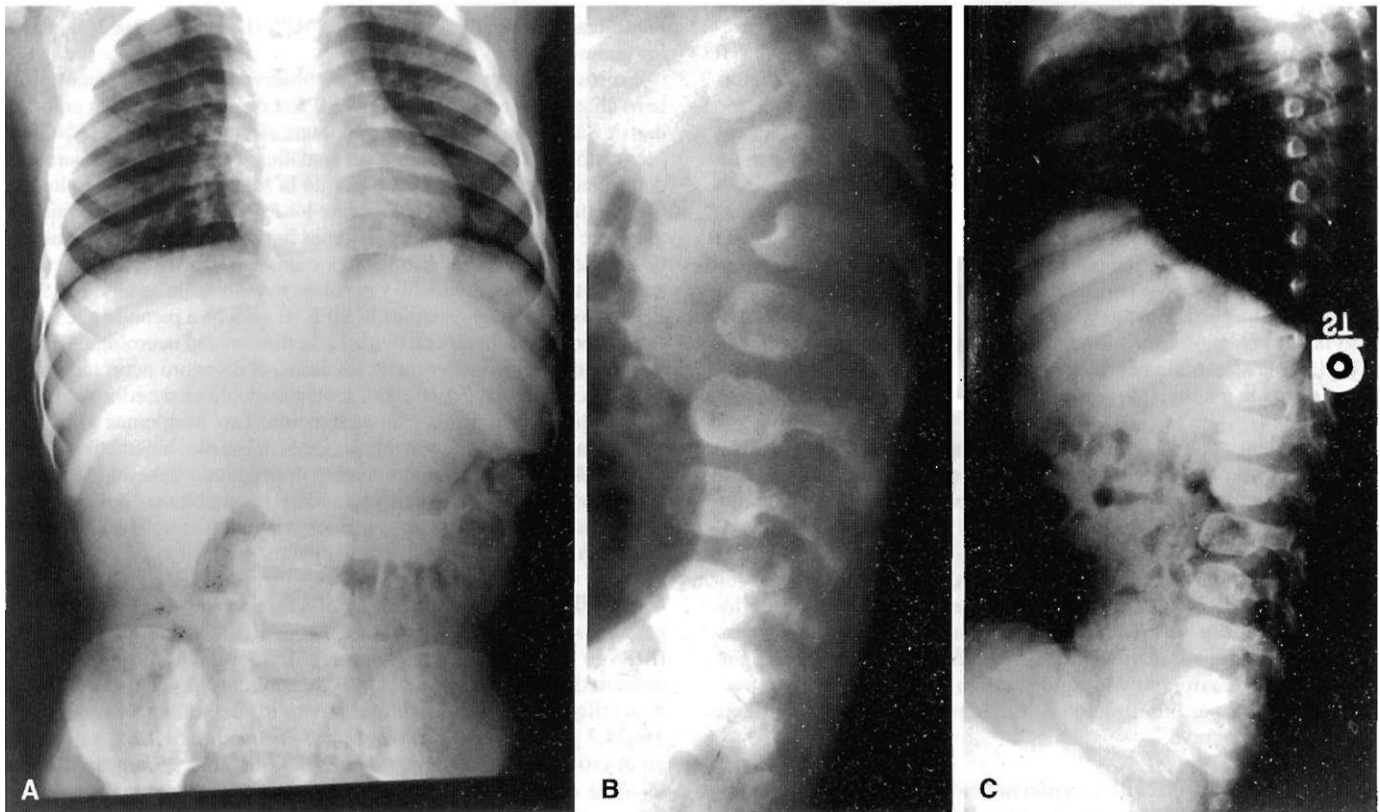


Figura 88-3. Disóstosis múltiple. A, Enfermedad de Sanfilippo, 4 años: costillas ensanchadas. B, Enfermedad de Sanfilippo, 4 años: cuerpos vertebrales de configuración ovoides, inmadura. C, Enfermedad de Hurler, 18 meses: hipoplasia antero-superior de L-1 que confiere un aspecto en anillo.



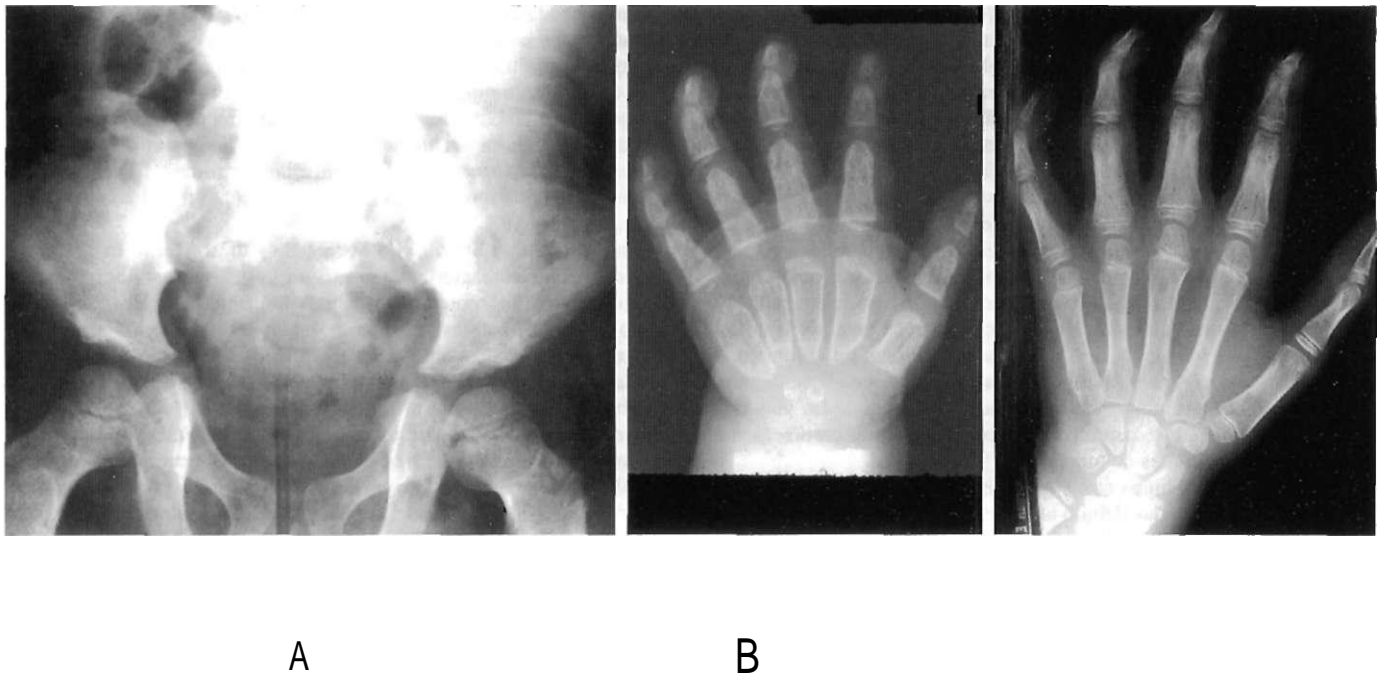


Figura 88-4. Disóstosis múltiple. A, Mucopolisacaridosis (MPS) 1-FI, 10 años. Las porciones inferiores de los huesos ilíacos son hipoplásicas, resultando en rotación ilíaca y aplanamiento de la fosa acetabular. Los cuellos femorales se encuentran en posición de valgo. B, MPS-1FI, 4 años. Los metacarpios y las falanges son anormalmente cortos, anchos y deformados, con afilamiento proximal de los metacarpios y falanges en forma de bala. La trabeculación ósea es tosca y las corticales se encuentran adelgazadas. C, MPS-1-S, 13 años. Los huesos del carpo son pequeños y dan lugar a una configuración de los dedos en V. Los huesos tubulares cortos se encuentran bien formados. La flexión de las falanges media y distal II-V se debe a contraeturas articulares.

La importante heterogeneidad molecular explica el extenso espectro clínico de la enfermedad de Hunter. Los pacientes con MPS II grave cursan con síntomas similares a los de la enfermedad de Hurler, excepto por la ausencia de opacificación corneal y la progresión algo más lenta del deterioro somático y del SNC. Los rasgos faciales toscos, la talla baja, la disóstosis múltiple, la rigidez articular y el retraso mental se manifiestan entre los 2 y 4 años de edad. En algunos pacientes se observan pápulas cutáneas agrupadas. Los pacientes asiáticos y africanos pueden presentar manchas mongólicas extensas desde el nacimiento, lo que puede ser un marcador precoz de la enfermedad. El depósito gastrointestinal origina una diarrea crónica. La hidrocefalia comunicante y la paraplejía espástica pueden presentarse debido al engrasamiento meníngeo. En los pacientes con afectación grave, la afectación neurológica extensa y de progresión lenta suele preceder a la muerte, que generalmente sobreviene entre los 10 y 15 años de edad.

Los pacientes con la forma leve poseen una esperanza de vida prolongada, mínima afectación del SNC y una progresión más lenta del deterioro somático, con inteligencia preservada en la edad adulta. Se han descrito supervivencias hasta los 65 y 87 años de edad, y algunos pacientes tuvieron descendencia. Las características somáticas son semejantes a las de la enfermedad de Hurler, pero más leves, con una velocidad de progresión mucho más reducida. La altura de los adultos puede superar los 150 cm. La afectación de las vías respiratorias, la valvulopatía cardíaca, la alteración de la audición, el síndrome del túnel carpiano y la rigidez articular son habituales y pueden causar una pérdida funcional importante, tanto en la variante leve como en la grave.

**MUCOPOLISACARIDOSIS III. La enfermedad de Sanfilippo (MPS III)** comprende 4 enfermedades clínicamente similares pero con heterogeneidad genética. Cada una se debe al déficit de una enzima diferente implicada en la degradación del heparán sulfato (v. fig. 88-1). Se han

identificado mutaciones en todas las MPS III en las que se han aislado los genes.

En los pacientes con MPS III se observan variaciones fenotípicas, pero en grado menor que en otras MPS. Los pacientes con la enfermedad de Sanfilippo se caracterizan por una afectación grave del SNC y de progresión lenta, con enfermedad somática leve. Esta desproporcionada afectación del SNC es distintiva de la MPS III. El inicio de los síntomas clínicos suele producirse entre los 2 y 6 años en un niño que previamente parecía normal. Los síntomas iniciales consisten en retraso del desarrollo, hiperactividad con comportamiento agresivo, pelo tosco, hirsutismo, trastornos del sueño y hepatoesplenomegalia leve (v. fig. 88-2). El retraso en el diagnóstico de la MPS III se debe a menudo a los síntomas físicos leves, la hiperactividad y la enfermedad neurológica de progresión lenta. En la mayoría de los casos, el deterioro neurológico grave aparece entre los 6 y 10 años, acompañado de un deterioro rápido de las habilidades sociales y de adaptación. Los problemas graves del comportamiento, tales como alteraciones del sueño, hiperactividad descontrolada, rabietas, comportamiento destructivo y agresión física, son frecuentes. El retraso mental profundo y los problemas del comportamiento suelen apreciarse en pacientes con una fuerza física normal, lo que dificulta especialmente su tratamiento.

**MUCOPOLISACARIDOSIS IV. La enfermedad de Morquio (MPS IV)** está causada por el déficit de la A'-acetilgalactosamina-6-sulfatasa (MPS IV A) o de la (3-galactosidasa (MPS IV-B). Ambas producen un defecto de la degradación del queratán sulfato. El gen que codifica la /V-acetilgalactosamina-6-sulfatasa está localizado en el cromosoma 16q24.3 y el gen que codifica la P-galactosidasa, *GLB1*, se localiza en el cromosoma 3p21.33. Además del queratán sulfato, la P-galactosidasa cataliza el gangliósido  $G_{M2}$ , y la mayoría de las mutaciones del gen *GLB1* producen gangliosidosis generalizada, un conjunto de trastornos neurodegenerativos asociados con disóstosis múltiple. La mutación W273L del gen *GLB1*, ya sea en estado homocigoto, o he-

lerooigoto compuesto, produce con frecuencia la enfermedad de Morquio B.

Los dos tipos de enfermedad de Morquio se caracterizan por enanismo con tronco corto, depósitos finos en la cornea, displasia esquelética diferente de la observada en otras mucopolisacaridosis y conservación de la inteligencia. La MPS IV-A suele ser más grave que la MPS IV-B. La altura de los adultos es < 125 cm en la primera enfermedad y > 150 cm en la segunda. Sin embargo, la variabilidad en la expresión de ambos subtipos es elevada. La aparición de genu valgo, cifosis, retraso del crecimiento con tronco y cuello cortos y marcha de pato con tendencia a caerse constituyen los síntomas precoces de la MPS IV (v. fig. 88-2). Otras manifestaciones extraesqueléticas son opacificación corneal leve, dientes pequeños con un esmalte anormalmente fino, formación frecuente de caries, y ocasionalmente, hepatomegalia y lesiones valvulares cardíacas. La inestabilidad de la apófisis odontoides y la laxitud ligamentosa suelen encontrarse presentes y pueden causar inestabilidad y subluxación atlóaxoidea potencialmente mortal. El tratamiento quirúrgico de la columna vertebral cervical superior, generalmente mediante una fusión vertebral posterior antes del desarrollo de la mielopatía cervical, puede salvar la vida del paciente.

**MUCOPOLISACARIDOSIS VI.** La enfermedad de Maroteaux-Lamj (MPS VI) se debe a mutaciones del gen *ARSB*, localizado en el cromosoma 5q11-13, que codifica la A-acetilgalactosamina-4-sulfatasa (aril-sulfatasa B). Se caracteriza por una afectación somática de leve a grave, como se observa en la MPS I, pero con una inteligencia conservada. La afectación somática de la forma grave de MPS VI se caracteriza por opacificación corneal, rasgos faciales toscos, rigidez articular, cardiopatía valvular, hidrocefalia comunicante y disostosis múltiples (v. fig. 88-2). En la variante grave, el crecimiento puede ser normal durante los primeros años de vida, pero finalmente se detiene después de los 6-8 años de edad. Las formas leves e intermedias de la enfermedad de Maroteaux-Lamy se confunden fácilmente con el síndrome de Scheie. La compresión medular por el engrosamiento de la duramadre en el canal cervical superior con la consiguiente mielopatía es habitual en los pacientes con MPS VI.

**MUCOPOLISACARIDOSIS VII.** El síndrome de Sly (MPS VII) se debe a mutaciones del gen *GUSB*, localizado en el cromosoma 7q21.11. Las mutaciones producen déficit de (3-glucuronidasa, acumulación intracelular de fragmentos de glucosaminoglucanos y un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas. La forma más grave se presenta como una hidropesía fetal no inmunitaria mortal y puede detectarse intraútero mediante ecografía. Algunos recién nacidos con afectación grave pueden sobrevivir algunos meses y presentar, o desarrollar, signos de depósito lisosómico, como engrosamiento cutáneo, visceromegalia y disostosis múltiple. Las formas menos graves de MPS VII se presentan en los primeros años de vida con características de la MPS-I, pero una progresión más lenta. Las opacidades corneales son variables. Los pacientes en los que el trastorno se manifiesta después del 4.º año de vida presentan alteraciones esqueléticas o disostosis múltiple, pero su inteligencia es normal y sus córneas suelen encontrarse transparentes. Pueden diagnosticarse casualmente si en un frotis sanguíneo se observan inclusiones granulocíticas toscas.

**MUCOPOLISACARIDOSIS IX.** El trastorno se debe a una mutación del gen *HYAL1*, localizado en el cromosoma 3p21.2-21.2, que codifica 1 de las 3 hialuronidasas. Los hallazgos clínicos en la única paciente conocida, una niña de 14 años, consistieron en nodulos periarticulares de tejido blando bilaterales, almacenamiento lisosómico de GAG en los histiocitos, signos de dismorfia craneofacial leve, talla baja, movimiento articular normal e inteligencia normal. Las únicas alteraciones radiográficas fueron la presencia de pequeñas erosiones en ambos acetábulos.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las radiografías de tórax, columna vertebral, pelvis y manos resultan útiles para detectar los signos precoces de disostosis múltiple (v. figs. 88-3 y 88-4). Las liras reactivas semicuantitativas para valorar la excreción

urinaria de GAG son rápidas, baratas y útiles para la evaluación inicial, pero están sujetas a resultados tanto falsos positivos como negativos. La cuantificación química de sustancias que contienen ácido uránico es precisa para valorar la excreción urinaria total de GAG. El análisis cuantitativo de un solo GAG por varios métodos, o de oligosacáridos mediante espectrometría de masas en tándem revela perfiles específicos de cada tipo. La enfermedad de Morquio a menudo se pasa por alto en los análisis de orina, pero puede diagnosticarse de modo fiable en el suero utilizando anticuerpos monoclonales frente al queratán sulfato. En cualquier paciente con sospecha de una MPS debida a síntomas clínicos, resultados radiológicos y pruebas de detección de GAG en la orina, se debe confirmar el diagnóstico definitivo mediante un análisis enzimático. El suero, los leucocitos y los cultivos de fibroblastos se usan como fuente de tejidos para medir las enzimas lisosómicas (v. tabla 88-2). El diagnóstico prenatal está disponible para todas las mucopolisacaridosis y se realiza en cultivos de células del líquido amniótico y en biopsias de vellosidades coriónicas. La determinación de GAG en el líquido amniótico no es un método fiable. La identificación de los portadores en el síndrome de Hunter, una enfermedad ligada al cromosoma X, requiere el análisis del gen *IDS* una vez que se conozca la mutación específica o la disposición cromosómica en la familia que se está estudiando. El diagnóstico molecular en los pacientes con otras mucopolisacaridosis o en los portadores conocidos requiere un abordaje específico. Se está intentando desarrollar métodos para el cribado rutinario de los recién nacidos.

Las mucopolisacaridosis y las oligosacaridosis se manifiestan con las mismas características clínicas y radiográficas que las mucopolisacaridosis (v. caps 86.4 y 86.5). En estas enfermedades, la excreción urinaria de glucosaminoglucanos no se encuentra elevada. Los rasgos faciales tipo Hurler, las contracturas articulares, la disostosis múltiple y el aumento de la excreción urinaria de GAG diferencian las mucopolisacaridosis de otras enfermedades neurodegenerativas o que cursen con enanismo.

## TRATAMIENTO

El trasplante de médula ósea de familiares o de personas no emparentadas, o el trasplante de sangre del cordón umbilical, produce una mejoría clínica significativa de la enfermedad somática en las MPS I, II y VI. Entre sus efectos clínicos se encuentran el aumento de la supervivencia, la mejoría de la hepatoesplenomegalia, rigidez articular, aspecto de la cara, cambios cutáneos guijarrosos de la MPS II, apnea obstructiva del sueño, cardiopatía, hidrocefalia comunicante e hipoacusia. La actividad enzimática en el suero y la excreción urinaria de GAG se normalizan. El trasplante no mejora de manera significativa el estado neuropsicológico de los pacientes con MPS si ya existía retraso mental en el momento del trasplante. Esto es cierto para las MPS I-H, II y III. Los pacientes con MPS I en los que se ha realizado el trasplante antes de los 24 meses de edad y con un índice de desarrollo mental basal superior a 70 presentan una mejoría del resultado a largo plazo. El trasplante precoz en la MPS II puede tener el mismo efecto. El trasplante en la MPS IV estabiliza o mejora las manifestaciones cardíacas, la postura y la motilidad articular. El trasplante de células precursoras no corrige las alteraciones esqueléticas u oculares, que deben ser tratadas con las técnicas ortopédicas y oftalmológicas apropiadas. El trasplante de sangre del cordón umbilical es el tratamiento de elección en los niños con MPS I-H, y posiblemente MPS II, antes de los 2 años de edad, pero se debe valorar la mortalidad relacionada con el trasplante o el rechazo primario, que se presenta en «30% de los pacientes, frente a otras opciones terapéuticas.

La reposición enzimática con enzimas recombinantes es un método aprobado para el tratamiento de los pacientes con MPS I, II y VI. Reduce la organomegalia, mejora el ritmo de crecimiento y la motilidad articular y reduce el número de episodios de apnea del sueño y la excreción urinaria de GAG. Las enzimas no atraviesan la barrera hematoencefálica, por lo que no evitan el deterioro del desarrollo neurocognitivo. Por tanto, este tratamiento se reserva para pacientes con afectación leve del sistema nervioso central. También está recomenda-

do en pacientes jóvenes antes del trasplante de células precursoras, para estabilizar las manifestaciones extraneurales. La combinación del tratamiento de reposición enzimática y el trasplante de células precursoras puede ser el mejor tratamiento. La irudonato-2-sulfatasa recombinante mejora las manifestaciones no neurológicas de la enfermedad de Hunter, y la N-Ac-gal4-sulfatasa recombinante ha sido probada con éxito en pacientes con MPS VI.

La prevención primaria, a través del consejo genético y la prevención terciaria para evitar o tratar complicaciones, sigue siendo el pilar del tratamiento de soporte pediátrico. El tratamiento multidisciplinar de las complicaciones respiratorias y cardiovasculares, la hipoacusia, el síndrome del túnel carpiano, la compresión medular, la hidrocefalia y otras complicaciones, puede mejorar en gran medida la calidad de vida de los

pacientes y sus familias (tabla 88-3). La naturaleza progresiva de la afectación clínica en los pacientes con MPS establece la necesidad de una evaluación especializada y coordinada.

**TABLA 88-3. Tratamiento de las mucopolisacaridoses**

| ENFERMEDAD                                   | PREDOMINANTEMENTE EN | TRATAMIENTO  |
|--|----------------------|--|
| <b>NEUROLÓGICA</b>                           |                      |  |
| Hidrocefalia                                 | MPS I, II, VI, VII   | Exploración del fondo de ojo, TC, derivación ventriculoperitoneal  |
| Cefaleas crónicas                            | Todas                | V. alteraciones de conducta  |
| Alteraciones de conducta                     | MPS III              | Tratamiento farmacológico o conductual, en ocasiones   |
| Alteraciones del ritmo sueño/vigilia         | MPS III              | TC, derivación ventriculoperitoneal  |
| Crisis epilépticas                           | MPS I, II, III       | Melatonina   |
| Hipoplasia odontoidea                        | MPS IV               | EEG, anticonvulsivantes  |
| Compresión de la médula espinal              | Todas                | RM cervical, fusión cervical superior  |
| <b>OFTALMOLÓGICA</b>                         |                      |  |
| Opacidad corneal                             | MPS I, VI, VII       | Laminectomía, escisión durai   |
| Glaucoma                                     | MPS I, VI, VII       | Trasplante corneal   |
| Degeneración retiniana                       | MPS I, II            | Medicación, cirugía  |
| <b>OÍDO, VÍAS RESPIRATORIAS</b>              |                      |  |
| Otitis media recurrente                      | MPS I, II, VI, VII   | Luz nocturna   |
| Alteraciones de la audición                  | Todas menos MPS IV   | Tubos de ventilación   |
| Obstrucción                                  | Todas menos MPS III  | Audiometría, ayudas auditivas  |
| <b>CARDÍACA</b>                              |                      |  |
| Valvulopatía cardíaca                        | MPS I, II, VI, VII   | Adenoidectomía, amigdalectomía, tratamiento broncodilatador, CPAC nocturna, escisión con láser de las lesiones traqueales, traqueostomía |
| Insuficiencia coronaria                      | MPS I, II, VI, VII   | Profilaxis de endocarditis, recambio valvular  |
| Arritmias                                    | MPS I, II, VI, VII   | Tratamiento médico   |
| <b>ORAL, GASTROINTESTINAL</b>                |                      |  |
| Hipertrofia gingival, alteraciones dentarias | MPS I, II, VI, VII   | Fármacos antiarrítmicos, marcapasos  |
| Diarrea crónica                              | MPS I                | Cuidado dental   |
| <b>MUSCULOESQUELÉTICA</b>                    |                      |  |
| Rigidez articular                            | Todas menos MPS IV   | Modificación de la dieta, loperamida   |
| Debilidad                                    | Todas                | Fisioterapia   |
| Falta de alineación                          | Todas                | Fisioterapia, silla de ruedas  |
| grosera de huesos largos                     | Todas                | Osteotomías correctoras  |
| Síndrome del túnel carpiano                  | MPS I, II, VI, VII   | Electromiografía, descompresión quirúrgica   |
| <b>ANESTESIA</b>                             |                      |  |
|  | Todas excepto MPS I  | Evitar la luxación atlaxoidea, emplear videointubación laringoscópica angulada y tubos endotraqueales pequeños                           |

CPAP, Presión positiva continua en la vía respiratoria.

- Allen JL: Treatment of respiratory system (not just lung) abnormalities in mucopolysaccharidosis I. / *Pediatr* 2004;144:561-562.
- Beesley CE, Meaney CA, Greenland G, et al: Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: Frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. *Hum Genet* 2001;109:503-511.
- Broadhead DM, Kirk JM, Burt A, et al: Full expression of Hunter's disease in a female with an X-chromosome deletion leading to non-random inactivation. *Clin Genet* 1986;30:392-398.
- Cheng Y, Verp MS, Knutel T, Hibbard JU: Mucopolysaccharidosis type VII as a cause of recurrent non-immune hydrops fetalis. / *Perinat Med* 2003;31:535-537.
- Fuller M, Rozaklis T, Ramsay SL, et al: Disease-specific markers for the mucopolysaccharidoses. *Pediatr Res* 2004;56:733-738.
- Grewal SS, Wynn R, Abdenur JE, et al: Safety and efficacy of enzyme replacement therapy in combination with hematopoietic stem cell transplantation in Hurler syndrome. *Genet Med* 2005;7:143-146.
- Harmatz P, Gíngliani R, Schwartz I, et al: Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multinational study of recombinant human N-acetylgalactosamine 4-sulfatase (recombinant human arylsulfatase Bor RHASB) and follow-on, open-label extension study. / *Pediatr* 2006;148:533-539.
- Harmatz P, Whitley CV, Waber L, et al: Enzyme replacement therapy in mucopolysaccharidosis VI (Maroteaux-Lamy syndrome). / *Pediatr* 2004;144:574-580.
- Hershkovitz E, Young E, Cooper A, et al: Bone marrow transplantation for Maroteaux-Lamy syndrome. / *Inherit Metab Dis* 1999;22:50-62.
- Ito K, Ochiai T, Suzuki H, et al: The effect of haematopoietic stem cell transplant on papules with 'pebbly' appearance in Hunter's syndrome. *Br J Dermatol* 2004;151:207-211.
- Meikle PJ, Ranieri E, Skimonsen H, et al: Newborn screening for lysosomal storage disorders: Clinical evaluation of a two-tier strategy. *Pediatrics* 2004;114:909-914.
- Muenzer J: The mucopolysaccharidoses: A heterogeneous group of disorders with variable pediatric presentations. / *Pediatr* 2004;44:S27-S33.
- Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L: Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet A* 2003;123A:310-313.
- Ochiai T, Ito K, Okada T, et al: Significance of extensive Mongolian spots in Hunter's syndrome. *Br J Dermatol* 2003;148:1173-1178.
- Robertson SP, Klug GL, Rogers JG: Cerebrospinal fluid shunts in the management of behavioural problems in Sanfilippo syndrome (MPS III). / *Pediatr* 1998;157:653-655.
- Souillet G, Guffon N, Maire I, et al: Outcome of 27 patients with Hurler's syndrome transplanted from either related or unrelated haematopoietic stem cell sources. *Bone Marrow Transplant* 2003;31:1105-1117.
- Staba SL, Escolar ML, Poe M, et al: Cord-blood transplants from unrelated donors in patients with Hurler's syndrome. *New Engl J Med* 2004;350:1960-1969.
- Tomatsu S, Okamura K, Taketani T, et al: Development and testing of new screening method for keratan sulfate in mucopolysaccharidosis IVA. *Pediatr Res* 2004;55:592-597.
- Triggs-Raine B, Salo T J, Zhang H, et al: Mutations in HYAL1, a member of a tandemly distributed multigene family encoding disparate hyaluronidase activities, cause a newly described lysosomal disorder, mucopolysaccharidosis IX. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999;96:6296-6300.
- Vellodi A, Young E, Cooper A, et al: Long-term follow-up following bone marrow transplantation for Hunter disease. / *Inherit Metab Dis* 1999;22:638-648.
- Wilcox WR: Lysosomal storage disorders: The need for better pediatric recognition and comprehensive care. / *Pediatr* 2004;144: S3-S14.
- Wraith JE, Clarke LA, Beck M: Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: A randomized, double-blinded, placebo-controlled multinational study of recombinant human  $\alpha$ -iduronidase (Laronidase). / *Pediatr* 2004;144:581-588.

## Capítulo 89 ■ Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas

James C. Harris

### Capítulo 89 Trastornos del metabolismo de purinas y pirimidinas

Los trastornos hereditarios del metabolismo de purinas y pirimidinas engloban un amplio espectro de enfermedades con diferentes manifestaciones, entre las que figuran hiperuricemia, insuficiencia renal aguda, litiasis renal, gota, déficit neurológico inexplicable (crisis epilépticas, debilidad muscular, movimientos coreoatetoides y distónicos), discapacidad del desarrollo, retraso mental, autolesiones compulsivas y agresión, comportamiento de tipo autista, anemia inexplicable, retraso del crecimiento, predisposición a infecciones recurrentes (inmunodeficiencia) y sordera. Todos los miembros de la familia identificados deben someterse a pruebas de cribado.

Las purinas participan en todos los procesos biológicos; todas las células requieren un aporte equilibrado de purinas para su crecimiento y supervivencia. Las purinas constituyen la principal fuente de energía celular a través de la adenosina trifosfato (ATP) y, junto con las pirimidinas, son la fuente para el ARN y ADN que almacena, transcribe y traduce la información genética. Las purinas proporcionan las coenzimas básicas NAD y NADH para la regulación metabólica y desempeñan un papel destacado en la transducción y traducción (GTP, AMPc, GMPc). Los nucleótidos metabólicamente activos están formados por bases purínicas (guanina y adenina) y pirimidínicas (citocina, uridina y timina) que poseen nitrógeno heterocíclico. En la figura 89-1 se muestran los pasos iniciales de la síntesis de purinas. Estas se forman principalmente a partir de fuentes endógenas y, en condiciones normales, las purinas de la dieta suelen desempeñar una función pequeña. El producto final del metabolismo de las purinas en los seres humanos es el ácido úrico (2,6,8-trioxipurina).

El ácido úrico no es un marcador específico de enfermedad, por lo que se debe determinar la causa de su elevación. La concentración de ácido úrico en cualquier momento depende de la reserva de nucleótidos purínicos, que procede de la síntesis de novo de purinas, el catabo-

lismo de los ácidos nucleicos tisulares y el aumento del recambio de las purinas preformadas. El ácido úrico es poco soluble y se debe excretar continuamente para evitar su acumulación tóxica en el organismo. Su excreción renal consta de los siguientes componentes: 1) filtración glomerular, 2) reabsorción en el túbulo contorneado proximal, 3) secreción en las proximidades de la zona terminal del túbulo proximal y 4) reabsorción limitada en las proximidades de las regiones secretoras. Por tanto, la eliminación renal del ácido úrico es resultado de la excreción tubular renal y depende de su concentración sérica y de un mecanismo homeostático para evitar la hiperuricemia. Como la excreción tubular renal es mayor en los niños que en los adultos, en los niños, la concentración sérica de ácido úrico es menos fiable como indicador de su síntesis que en los adultos y, por consiguiente, puede ser necesario medir la concentración en orina para determinar una producción excesiva en ellos. El aclaramiento de una pequeña porción de ácido úrico se realiza por el tubo digestivo (secreción biliar e intestinal). Debido a su escasa solubilidad en condiciones normales, el ácido úrico se halla cerca de los límites máximos tolerables y las pequeñas alteraciones en su producción o solubilidad o los cambios en la secreción determinan la aparición de concentraciones séricas elevadas. En la insuficiencia renal, la excreción de urato está aumentada en las nefronas residuales y el tubo digestivo. Una mayor síntesis de ácido úrico se observa en procesos malignos, síndrome de Reye, síndrome de Down, psoriasis, anemia drepanocítica, cardiopatía cianótica congénita, reposición de enzima pancreática, glucogenosis de tipos I, III, IV y V, intolerancia de la fructosa hereditaria, déficit de acil-coenzima A deshidrogenasa y gota.

El metabolismo de las purinas y las pirimidinas se puede dividir en dos vías biosintéticas y una catabólica. La 1.<sup>a</sup>, o vía de novo, comprende una biosíntesis en múltiples pasos de estructuras de anillo fosforilado a partir de precursores como el  $\text{CO}_2$ , la glicina y la glutamina. Los nucleótidos purínicos y pirimidínicos son producidos a partir de ribosa-5-fosfato y carbamil fosfato, respectivamente. La segunda, una vía de recuperación en un único paso, recupera bases purínicas y pirimidínicas procedentes de la ingestión o el catabolismo (v. figs. 89-1, 89-2 y 89-3). En la síntesis de novo, los nucleósidos guanosina, adenosina, citidina, uridina y timidina se forman por la adición de ribosa-1-fosfato a las bases purínicas guanina y adenina y las pirimidínicas citosina, uracilo y ti-

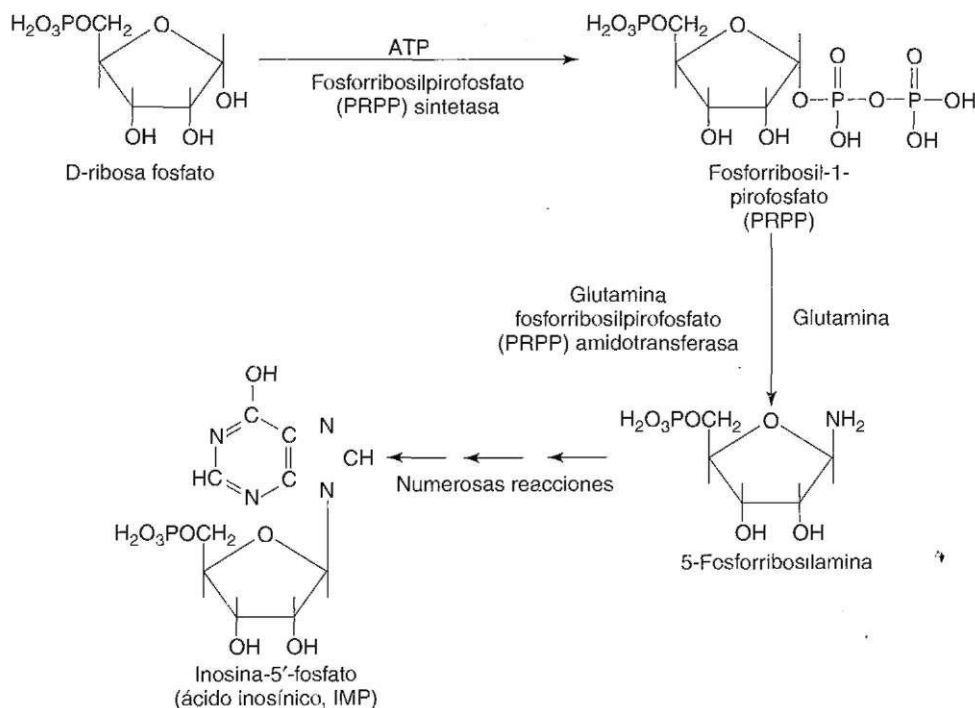


Figura 89-1. Pasos iniciales en la biosíntesis del anillo de purina.



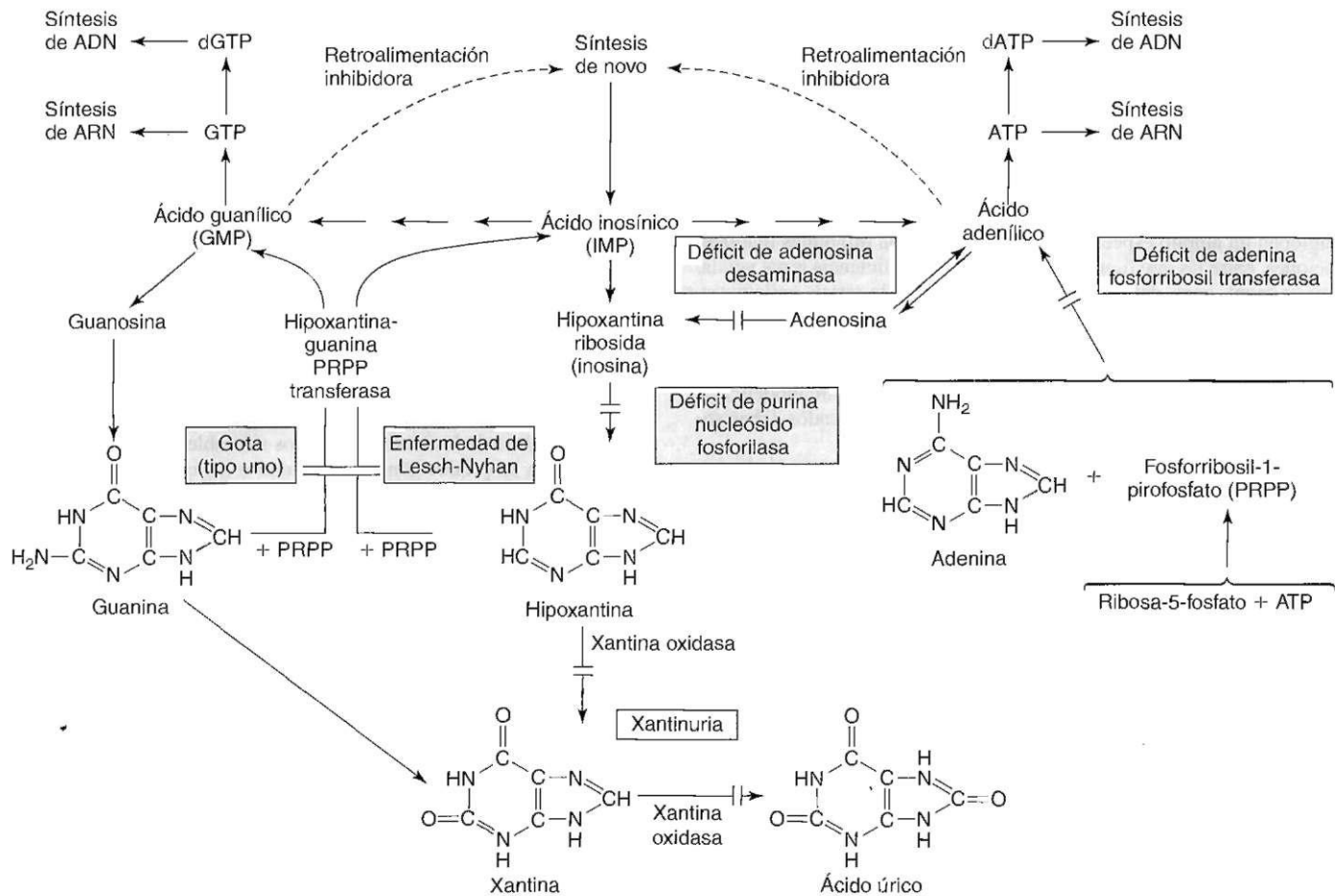


Figura 89-2. Vías del metabolismo y recuperación de purinas.

mina. La fosforilación de estos nucleósidos da lugar a nucleótidos monofosfato, difosfato y trifosfato. En condiciones normales, la vía metabólica de recuperación predomina sobre las de biosíntesis. La síntesis es más activa en los tejidos con una velocidad elevada de recambio celular, tales como el epitelio intestinal, la piel y la médula ósea. El ácido úrico es el producto final del catabolismo de las purinas, mientras que el de las pirimidinas origina productos intermedios del ciclo del ácido cítrico. Sólo una pequeña fracción de las purinas recicladas cada día se degrada y excreta.

Los errores congénitos de la **síntesis** de nucleótidos purínicos incluyen: 1) hiperactividad de la fosforribosilpirofosfato sintetasa, 2) déficit de adenilsuccinasa y 3) déficit de 5-amino-4-imizolecarboxamida (AICA) ribósido (AICA-ribosiduria). Las enfermedades por alteraciones del **catabolismo** de purinas comprenden: 4) déficit de adenosina monofosfato (AMP) desaminasa muscular, 5) déficit de adenosina desaminasa, 6) déficit de purina nucleósido fosforilasa y 7) déficit de xantina oxidoreductasa. Los trastornos secundarios a anomalías en la vía de **recuperación** de purinas engloban: 8) déficit de hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa (HPRT) y 9) déficit de adenina fosforribosiltransferasa (APRT).

Los **errores congénitos** del metabolismo de las **pirimidinas** comprenden trastornos de la síntesis de pirimidina y de la degradación de nucleótidos pirimidínicos. Entre los trastornos se encuentran: 1) aciduria orótica hereditaria (déficit de uridina monofosfato sintetasa), 2) déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), 3) déficit de dihidropirimidina (DPH), 4) déficit de [γ-ureidopropionasa, 5) déficit de UMPH-1 (anteriormente, déficit de pirimidina 5'-nucleotidasa), 6) reducción de nucleósidos de pirimidina e hiperactividad de la 5'-nucleotidasa citosólica, 7) déficit de timidina cinasa 2, y 8) déficit de timidina fosforilasa.

## GOTA

La gota se manifiesta con hiperuricemia, nefrolitiasis de ácido úrico y artritis inflamatoria aguda. La artritis gotosa se debe al depósito de cristales de urato monosódico que causan inflamación en las articulaciones y los tejidos periarticulares. La presentación más frecuente es la afectación monoarticular, de forma característica en la articulación metatarsofalángica del dedo gordo del pie. Los depósitos de cristales de urato monosódico se denominan tofos y pueden observarse en los puntos de inserción de los tendones en codos, rodillas y pies o en el hélix del pabellón auricular. La **gota primaria** suele aparecer en varones de edad media y obedece a una hiperproducción de ácido úrico, una disminución de su excreción renal o a ambos factores. En la mayoría de los casos, se desconoce su etiología bioquímica y se considera de carácter poligénico. Cuando la hiperuricemia y la gota surgen en la infancia suele tratarse de una **gota secundaria**, el resultado de otra enfermedad en que existe una rápida destrucción tisular o recambio celular que conduce a un aumento de la formación o una disminución de la excreción de ácido úrico. La gota acompaña a cualquier enfermedad que cursa con una reducción del aclaramiento del ácido úrico: durante el tratamiento de procesos cancerosos o en casos de deshidratación, acidosis láctica, cetoadicidosis, inanición, tratamiento diurético e insuficiencia renal. El exceso de purinas, el alcohol y la ingestión de hidratos de carbono aumentan la concentración de ácido úrico.

La **gota se relaciona con enfermedades hereditarias** en tres trastornos enzimáticos diferentes que causan hiperuricemia. Consisten en la forma grave del déficit de HPRT (enfermedad de Lesch-Nyhan) y el déficit parcial de HPRT, la hiperactividad de PP-ribosa-P sintetasa y la glucogenosis de tipo I (déficit de glucosa-6-fosfatasa) [v. cap. 87.1]. En las dos primeras, la base de la hiperuricemia es la hiperproducción

con ELN y los controles en casi todas las determinaciones neuropsicológicas realizadas.

**Genética.** El gen *HPRT* se ha localizado en el brazo largo del cromosoma X (q26-q27). Se conoce la secuencia de aminoácidos completa de *HPRT* (=44 kb, 9 exones). La enfermedad afecta a varones; la aparición en mujeres es muy poco frecuente y se atribuye a una desactivación no aleatoria del cromosoma X normal. La ausencia de *HPRT* impide el metabolismo normal de la hipoxantina, lo que causa una síntesis excesiva de ácido lúrico y manifestaciones clínicas de gota, que precisan tratamiento farmacológico (alopurinol). El déficit enzimático produce una acumulación de hipoxantina en el líquido cefalorraquídeo, pero no de ácido úrico; el ácido lúrico no se forma en el cerebro y no cruza la barrera hematoencefálica. La hiperuricemia y el exceso de hipoxantina no causan alteraciones del comportamiento, ya que los pacientes con déficit parcial de *HPRT*, las formas con hiperuricemia, no se automutilan y los lactantes con hiperuricemia aislada desde el nacimiento no presentan un comportamiento automutilante.

Se calcula que la prevalencia de la enfermedad de Lesch-Nyhan clásica es de 1/100.000 a 1/380.000 habitantes. No se conoce la incidencia de las otras variantes. Los pacientes con la forma clásica de ELN no suelen sobrevivir más allá de la tercera década de vida por el compromiso renal o respiratorio. La duración media de la vida puede ser normal en caso de déficit parcial de *HPRT* sin afectación renal grave.

**Anatomía patológica.** En los estudios detallados mediante técnicas anatomopatológicas y microscopía electrónica de las regiones cerebrales afectadas no se han documentado anomalías cerebrales específicas. La RM pone de manifiesto una reducción de volumen de los ganglios basales. En tres casos en los que se realizó la autopsia se detectaron anomalías en el metabolismo de los neurotransmisores. En los tres casos las concentraciones de *HPRT* eran muy bajas (<1% en tejido del núcleo estriado y 1-2% respecto a controles en el tálamo y corteza cerebral). Existía una pérdida funcional del 65 al 90% de los terminales dopamínicos nigroestriados y mesolímbicos, aunque las células de la sustancia negra no mostraban una reducción de dopamina. Las principales regiones del cerebro afectadas son: núcleo caudado, putamen y núcleo accumbens. Se ha propuesto que los cambios neuroquímicos pueden acompañarse de alteraciones funcionales, debido posiblemente a una disminución de la arborización o ramificación de las dendritas más que a una pérdida de células. Una anomalía de los neurotransmisores se demuestra por las variaciones en ellos y sus metabolitos en el líquido cefalorraquídeo y se confirma mediante tomografía por emisión de positrones de la función dopamínica. Se ha documentado una reducción del transportador presináptico de dopamina en los núcleos caudado y putamen de seis pacientes.

Se desconoce el mecanismo por el cual la *HPRT* produce síntomas neurológicos y conductuales. El metabolismo de la hipoxantina y la guanina está afectado; la guanosina trifosfato (GTP) y la adenosina ejercen efectos importantes en los tejidos nerviosos. Existe una relación funcional entre los nucleósidos purínicos y el sistema dopamínico que incluye a la guanina, el precursor de GTP. La unión de la dopamina a su receptor causa activación (receptor D<sub>1</sub>) o inhibición (receptor D<sub>2</sub>) de la adenilciclase. Ambos efectos sobre los receptores están mediados por las proteínas G (proteínas que fijan GTP) dependientes de la guanosina difosfato (GDP) en el intercambio GDP/GTP para la activación celular. Los sistemas de la dopamina y la adenosina también están relacionados a través del papel de la adenosina como factor neuroprotector en la prevención de la neurotoxicidad. Los agonistas de la adenosina simulan las acciones bioquímicas y conductuales de los antagonistas de la dopamina, mientras que los antagonistas del receptor de adenosina actúan como agonistas funcionales de la dopamina. La reducción de dopamina en el cerebro se ha puesto de manifiesto en cepas de ratones imitantes con déficit de *HPRT*.

**Manifestaciones clínicas.** En el momento del nacimiento, los lactantes con ELN no tienen una disfunción neurológica evidente. Al cabo de varios meses, el retraso del desarrollo, la discapacidad intelectual y los signos neurológicos se hacen manifiestos. Antes de los 4 meses de edad, se aprecian hipotonía, vómitos recurrentes y dificultad con las secreciones. Hacia los 8-12 meses, aparecen signos extrapiramidales, principalmente movimientos distónicos. En algunos casos la espasticidad puede resultar evidente en este momento, pero en otros se manifiesta más adelante.

Generalmente, la función cognoscitiva suele presentar valores comprendidos en el intervalo leve a moderado de discapacidad intelectual, aunque algunos casos se encuentran en el límite bajo normal. La inteligencia global puede estar infraestimada debido a que los valores de las pruebas están influidos por la dificultad para realizarlas como consecuencia de las alteraciones del movimiento y el habla disártrica.

La edad de inicio de la automutilación oscila entre el primer año de vida y, en ocasiones, los 10 años. Esta automutilación ocurre aunque todas las funciones sensoriales, incluido el dolor, están intactas. Generalmente, el comportamiento automutilante comienza con el hecho de morderse a uno mismo, aunque con el tiempo surgen otros patrones. De forma característica, los dedos, la boca y la mucosa bucal están mutilados. Las mordeduras son intensas, causan lesiones tisulares y pueden determinar la amputación de los dedos y la pérdida importante de tejido alrededor de los labios (fig. 89-4). En ocasiones se debe realizar una extracción de los dientes primarios. El patrón de mordeduras puede ser asimétrico, con una mutilación más importante en la región izquierda o derecha del organismo. El tipo de comportamiento es diferente del observado en otras discapacidades intelectuales con automutilación en los que pegarse y golpearse la cabeza son las manifestaciones iniciales más frecuentes. La intensidad del comportamiento automutilante suele requerir la sujeción del paciente. Cuando se retiran las sujeciones, las personas con ELN pueden parecer aterrorizadas y suelen meterse el dedo en la boca. El paciente puede solicitar que se le apliquen las sujeciones para evitar los movimientos del codo; cuando se colocan o reemplazan las sujeciones, el paciente parece relajado y de mejor humor. El habla disártrica causa problemas de comunicación interpersonal; los niños con mayor funcionalidad se pueden expresar por sí mismos y participan en el tratamiento verbal.

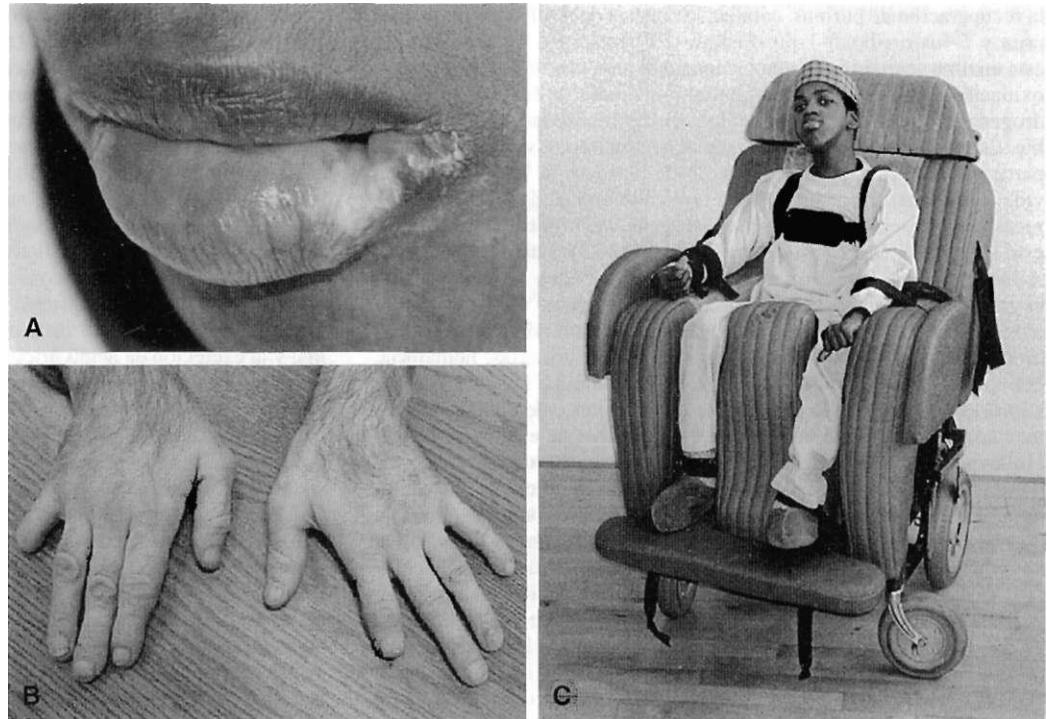
La automutilación se presenta como un comportamiento compulsivo que el niño intenta controlar, pero que a menudo no puede resistir. Los niños más mayores pueden solicitar la ayuda de otras personas y avisarles cuando se encuentran suficientemente bien para que les retiren las sujeciones. En algunos casos, este comportamiento se sigue de autolesiones deliberadas. Las personas con ELN también pueden mostrar un comportamiento agresivo compulsivo y lesionar a otras personas mediante pellizcos, agarramientos o golpes o mediante formas verbales de agresión. Después de esto, el paciente se disculpa explicando que este comportamiento está fuera de su control. Otras alteraciones del comportamiento consisten en golpearse la cabeza o las extremidades, meterse los dedos en los ojos y vómitos psicógenos.

**Diagnóstico.** La presencia de distonía junto con automutilación de la boca y los dedos indica una enfermedad de Lesch-Nyhan. En los casos de déficit parcial de *HPRT*, el diagnóstico se fundamenta en una hiperuricemia aislada o en hiperuricemia y alteración distónica del movimiento. Las concentraciones séricas de ácido úrico que superan los valores de 4-5 mg/dl y el cociente de ácido úricoxreatinina en orina de 3:4 o mayor son muy sugestivas de déficit de *HPRT*, especialmente cuando se asocian a síntomas neurológicos. El diagnóstico definitivo requiere la realización de un análisis de la enzima, *HPRT* en usados de hematíes. Los pacientes con la variante clásica de la ELN tienen aproximadamente un 0% de actividad enzimática mientras que los casos con las formas parciales muestran una actividad de entre el 1,5% y el 60%. El análisis de *HPRT* en fibroblastos cutáneos intactos ofrece una buena correlación entre la actividad enzimática y la gravedad de la enfermedad. Las técnicas moleculares se usan para secuenciar al gen e identificar a los portadores.

El diagnóstico diferencial engloba otras causas de hipotonía y distonía infantil. En un primer momento, los niños con ELN suelen ser diagnosticados erróneamente de una parálisis cerebral atetóide. Cuando se sospecha una parálisis cerebral en un niño con una evolución prenatal, perinatal y posnatal normal, se debe tener en cuenta la posibilidad de la ELN. El déficit parcial de *HPRT* se asocia a insuficiencia renal aguda en la infancia y, por tanto, el conocimiento de la posibilidad de este déficit parcial es de vital importancia.

La comprensión de la alteración molecular ha conducido a un tratamiento farmacológico eficaz para la acumulación del ácido úrico y los tofos artríticos, la litiasis renal y la neuropatía. La reducción del ácido úrico no influye por sí sola en los aspectos neurológicos y el comporta-

Figura 89-4. Autolesiones en un paciente con enfermedad de Lesch-Nyhan. Las lesiones del labio (A) y de los dedos (B) fueron autoprovocadas. El tratamiento de este problema implica el cubrimiento de cualquier parte potencialmente peligrosa de la silla de ruedas junto a sujeciones protectoras (C). (De Visser JE, Bar PR, Jinah FIA: Lesch-Nyhan disease and the basal ganglia. *Brain Res Rev* 2000;32:449-475.)



miento de la ELN. A pesar de recibir tratamiento para el aumento del ácido úrico desde el nacimiento, el comportamiento y los síntomas neurológicos no se modifican. La insuficiencia renal y la automutilación son las complicaciones más importantes de la ELN.

**Tratamiento.** El tratamiento médico de esta enfermedad se centra en la prevención de la insuficiencia renal mediante farmacoterapia de la hiperuricemia con aumento de la ingesta de líquidos, álcalis y alopurinol. El tratamiento con alopurinol debe ser controlado porque la excreción urinaria de oxipurinas es sensible al alopurinol, lo que produce un aumento de la concentración de xantina, que es muy insoluble. La automutilación puede reducirse a través de terapias del comportamiento y el uso de sujeción, extracción de los dientes o ambos. En un paciente fue beneficiosa la inyección de toxina botulínica en los músculos maseteros. El uso de fármacos para reducir la ansiedad y la espasticidad presenta resultados variables. El tratamiento farmacológico es sintomático y se centra en el control de la ansiedad, la estabilización del humor y la reducción del comportamiento autolesivo. El diazepam resulta útil para los síntomas de ansiedad y la carbamazepina o la gabapentina para la estabilización del humor. Cada una de estas medicaciones disminuye el comportamiento autolesivo al ayudar a reducir la ansiedad y estabilizar el humor.

En algunos casos se ha realizado un trasplante de médula ósea (TMO), basándose en la posibilidad de que la lesión del SNC obedezca a una toxina metabólica circulante. Algunos lactantes han muerto por las complicaciones del TMO. En un adulto en que el trasplante de médula ósea tuvo éxito no hubo cambios de los síntomas neurológicos ni del comportamiento. En este caso, la determinación de los receptores de dopamina mediante tomografía por emisión de positrones antes y después del TMO no mostró variaciones en la densidad de los receptores después del trasplante. En la actualidad no existen pruebas de que el TMO sea un tratamiento beneficioso; sigue siendo un tratamiento experimental y potencialmente peligroso.

Dos pacientes recibieron exanguinotransfusiones parciales cada 2 meses durante 3-4 años. La actividad de la HGPRT eritrocítica fue del 10 al 17% de la normal durante este período, pero no se observaron cambios de los síntomas neurológicos ni del comportamiento. Se han descrito nacimientos de varones normales tras un diagnóstico ge-

nético preimplantación satisfactorio y una fecundación in vitro para la ELN.

En los programas terapéuticos se debe tratar tanto la motivación para la autolesión como sus bases biológicas. Las técnicas conductistas por sí solas, usando métodos de condicionamiento operante, no han demostrado ser adecuadas como tratamiento general. Aunque las técnicas conductistas han tenido algunos éxitos en la reducción de la automutilación, su uso generalizado fuera de los límites experimentales está limitado y los pacientes pueden retornar a su comportamiento autolesivo previo en condiciones de estrés. Los métodos conductistas también se pueden centrar en la reducción del comportamiento autolesivo mediante el tratamiento de la ansiedad fóbica asociada al hecho de estar sin sujeciones. Las técnicas más comunes son la desensibilización sistemática, la extinción y el reforzamiento diferencial de otros (competitivos) comportamientos. Se ha recomendado tratar el estrés para ayudar a los pacientes a desarrollar mecanismos de afrontamiento más eficaces. Los pacientes con ELN no responden a electroshock ni a técnicas conductistas aversivas similares. Cuando se utilizan estos métodos aversivos se observa un aumento del comportamiento autolesivo.

La sujeción (día y noche) y las técnicas dentales son métodos empleados con frecuencia para prevenir la autolesión. El tiempo durante el que se aplica la sujeción se relaciona con la edad de inicio del comportamiento autolesivo. Los niños con ELN pueden participar en la toma de decisiones con respecto al uso de sujeciones y a su tipo. El tiempo de aplicación de las sujeciones puede disminuirse con programas sistemáticos de tratamiento del comportamiento. A muchos pacientes se les extraen los dientes para evitar la automutilación. Otros usan protectores bucales diseñados por un dentista. La mayoría de los padres señala que la reducción del estrés y el conocimiento de las necesidades del paciente son los factores más eficaces para disminuir el comportamiento autolesivo. Las técnicas conductistas positivas de refuerzo del comportamiento apropiado se consideran eficaces por casi la mitad de las familias.

**DÉFICIT DE ADENINA FOSFORIBOSILTRANSFERASA (APRT).** La adenina fosforibosiltransferasa (APRT), una enzima que participa en

la recuperación de purinas, cataliza la síntesis de AMP a partir de adenina y 5-fosforribosil-1-piro-fosfato (PP-ribosa-P). La ausencia de esta enzima se traduce en una incapacidad para usar la adenina y en la oxidación de la adenina acumulada, por medio de la xantina deshidrogenasa, en 2,8-dihidroxiadenina, que es extremadamente insoluble. Este déficit está presente desde el nacimiento, y se hace patente a partir de los 5 meses o de forma tardía hasta en la 7.ª década de la vida. **Genética:** la enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo y presenta una notable heterogeneidad clínica. El gen *APRT* está localizado en el cromosoma 16q (16q24.3) y abarca 2,8 kb de ADN genómico. Existe un modelo murino en el que se ha eliminado el gen *APRT* (*knockout*) que reproduce exactamente el proceso de la enfermedad. Las **manifestaciones clínicas** comprenden la formación de cálculos renales con crisaluria, infecciones urinarias, hematuria, cólicos renales, disuria e insuficiencia renal aguda. La presencia de manchas marrones en los pañales de los lactantes o de cristales de color marrón amarillento en la orina es indicativo de esta enfermedad. **Hallazgos analíticos:** Las concentraciones urinarias de adenina, 8-hidroxiadenina y 2,8-hidroxiadenina están elevadas, mientras que el ácido úrico plasmático es normal. El déficit puede ser completo (tipo I) o parcial (tipo II) y este último se ha descrito en Japón. El diagnóstico se basa en la concentración de enzima residual en Usados eritrocíticos. Los cálculos renales, compuestos de 2,8-dihidroxiadenina, son radiotransparentes, blandos y se aplastan fácilmente. Estos cálculos no son distinguibles de los de ácido úrico mediante las pruebas rutinarias, siendo precisa la cromatografía líquida de alta presión (HPLC), la detección mediante radiación infrarroja o ultravioleta, la espectroscopia de masa (MS), la cristalografía radiográfica o la electroforesis capilar para su diagnóstico, en especial para distinguirlos de los cálculos del déficit de HPRT.

El **tratamiento** consiste en una ingestión elevada de líquidos, restricción de las purinas en la dieta y alopurinol, que inhibe la conversión de adenina en sus metabolitos, la excreción de 2,8-hidroxiadenina y la formación de cálculos. Se debe evitar la alcalinización de la orina porque, a diferencia de lo que sucede con el ácido úrico, la solubilidad de la 2,8-hidroxiadenina no aumenta hasta que el pH es de 9. La litotricia con ultrasonidos puede ser eficaz. El pronóstico depende de la función renal en el momento del diagnóstico. El tratamiento precoz es crítico para la prevención de los cálculos, ya que la insuficiencia renal grave acompaña a su reconocimiento tardío.

## TRASTORNOS DE LA SÍNTESIS DE LOS NUCLEÓTIDOS PURÍNICOS

**HIPERACTIVIDAD DE LA FOSFORRIBOSILPIROFOSFATO (PRPP) SINTETASA.** La PRPP es un sustrato que interviene esencialmente en la síntesis de todos los nucleótidos y es importante en la regulación de la síntesis de novo de los nucleótidos purínicos y pirimidínicos. Esta enzima forma PRPP a partir de la ribosa-5-fosfato y ATP como se muestra en las figuras 89-1 y 89-2. El PRPP es el 1º producto intermedio de la síntesis de novo de los nucleótidos purínicos que conduce a la formación de inosina monofosfato. La hiperactividad de la enzima causa un aumento de la formación de PRPP. Dado que la PRPP amidotransferasa, la primera enzima de la síntesis de novo, no se satura fisiológicamente por el PRPP, la síntesis de los nucleótidos purínicos aumenta y, con ella, la formación de ácido úrico. La hiperactividad de la PRPP sintetasa es uno de los pocos trastornos hereditarios en los que existe un aumento de la actividad enzimática.

**Genética:** la hiperactividad de la fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRS) es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X y presenta dos fenotipos clínicos con diferentes grados de gravedad. Se han clonado y secuenciado tres ADNc de PRS diferentes. Dos formas están ligadas al cromosoma X, Xq22-q24 y Xp22.2-p22.3 (escapa a la inactivación del cromosoma X), respectivamente, y están expresadas ampliamente; la tercera está localizada en el cromosoma 7 humano y parece que sólo se transcribe en los testículos. Aunque el defecto está ligado al cromosoma X debe descartarse en un niño o en un adulto joven de cualquier sexo con hiperuricemia y/o hiperuricosuria y con ac-

tividad de HPRT normal en eritrocitos usados. Las **manifestaciones clínicas** de la forma más grave en los varones homocigotos afectados incluyen signos de hiperproducción de ácido úrico que son evidentes en la lactancia o la primera infancia, retraso del desarrollo neurológico y, en algunos casos, sordera neurosensorial. Se ha descrito hipotonía, retraso de los principales acontecimientos del desarrollo motor, ataxia y comportamiento de tipo autista. Las mujeres portadoras heterocigotas también presentan gota y alteración de la audición. El tipo de inicio juvenil tardío o al principio de la edad adulta se encuentra en varones con gota o urolitiasis de ácido úrico pero que no presentan signos neurológicos. Se desconoce el mecanismo de los síntomas neurológicos. **Hallazgos analíticos:** la concentración sanguínea de ácido úrico puede estar elevada dos a tres veces por encima de su valor normal y la excreción de ácido úrico se encuentra aumentada. El **diagnóstico** requiere análisis enzimático en hematíes y cultivos de fibroblastos. Se debe hacer el diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y el déficit parcial de HPRT que afecta a la vía metabólica de rescate que también ocasiona un déficit neurológico de HPRT o hiperuricemia sin síntomas neurológicos.

El **tratamiento** se efectúa con alopurinol, que inhibe la xantina oxidasa, la última enzima de la vía catabólica de las purinas. La síntesis de ácido úrico está reducida y se reemplaza por hipoxantina, que es más soluble que la xantina. La dosis inicial de alopurinol en niños es de 10-20 mg/kg/24 horas y se debe ajustar para mantener las concentraciones normales de ácido úrico en plasma. En ocasiones, se pueden formar cálculos de xantina. Es necesario administrar una dieta con bajo contenido en purinas (sin vísceras, judías secas y sardinas), un aporte elevado de líquido y alcalinizar la orina para establecer un pH urinario de 6-6,5. Estas medidas controlan la hiperuricemia y la nefropatía por urato, pero no modifican los síntomas neurológicos. No existe tratamiento conocido para las complicaciones neurológicas.

**DÉFICIT DE ADENILSUCCINATO LIASA (ADSL).** Este trastorno es un déficit hereditario de la síntesis de novo de purinas en humanos. La adenilsuccinato liasa (ADSL) cataliza dos vías en la síntesis de novo y el reciclaje de los nucleótidos purínicos. En la síntesis de novo de los nucleótidos purínicos se produce la transformación de succinilaminoimidazol carboxamida ribotida (SAICAR) en aminoimidazol carboxamida ribotida (AICAR) y en el ciclo de los nucleótidos purínicos tiene lugar la transformación de adenilsuccinato (S-AMP) en adenosina monofosfato (AMP), el último es el segundo paso de la conversión de inosina monofosfato (IMP) en AMP. El déficit de ADSL causa una acumulación en orina, líquido cefalorraquídeo y, en menor medida, en plasma de SAICA ribosida (SAICAR) y succiniladenosina (S-Ado), los derivados desfosforilados de SAICAR y S-AMP, respectivamente. **Genética:** se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen se ha localizado en el cromosoma 22q 13.1-q 13.2 y se han identificado -20 mutaciones. Las exploraciones **analíticas** revelan la presencia de succinilpurinas en la orina y el líquido cefalorraquídeo, que normalmente no son detectables.

Las **manifestaciones clínicas** comprenden diferentes grados de retraso mental, acompañados generalmente por crisis epilépticas o comportamientos de tipo autista (escaso contacto ocular y conductas repetitivas). A menudo las primeras manifestaciones de esta enfermedad son las crisis epilépticas neonatales y la encefalopatía epiléptica infantil grave. Otros pacientes muestran una discapacidad intelectual moderada o grave asociada en ocasiones a retraso del crecimiento e hipotonía muscular. En un caso notificado, una niña presentaba una discapacidad intelectual leve. La forma con retraso mental profundo se denomina tipo I, la variante con discapacidad intelectual leve es la tipo II. Otros sujetos tienen un patrón de síntomas clínicos intermedio con retraso moderado del desarrollo psicomotriz, crisis epilépticas, estereotipos y agitación. **Anatomía patológica:** la TC y la RM del cerebro revelan hipotrofia o **hipoplasia del cerebelo**, especialmente del vermis. Se ha propuesto que los síntomas, más que por el déficit de nucleótidos de purina, pueden deberse a los efectos neurotóxicos de la acumulación de succinil purinas. La proporción de S-Ado/SAICAR se ha relacionado con la gravedad del fenotipo, lo que indica que SAI-



CAr es la sustancia más tóxica y que S-Ado podría ser neuroprotectora. El diagnóstico mediante pruebas complementarias se basa en la presencia en orina y líquido cefalorraquídeo de SAICAr y S-Ado, que suelen ser indetectables en condiciones normales. Ningún tratamiento ha resultado eficaz. Es posible realizar el diagnóstico prenatal. En lactantes y niños con retraso psicomotriz y/o crisis epilépticas inexplicables, se recomienda un cribado sistemático con la prueba de Bratton-Marshall.

**DÉFICIT DE 5-AMINO-4-IMIDAZOLCARBOXAMIDA (AICA) RIBOSIDA (AICA-RIBOSIDURIA).** La AICA ribosida es el producto desfosforilado de la AICAR, también denominado ZMP. En el déficit de AICA ribosida se acumula este producto, junto a sus difosfatos y trifosfatos, en los hematíes y en los fibrocitos. El defecto enzimático se encuentra en la conversión de AICAR en FAICAR (formil-AICAR), catalizado por la enzima bifuncional AICAR transformilasa/IMP ciclohidrolasa (ATIC). En esta enfermedad existe déficit de transformilasa en los fibroblastos. **Genética:** se trata de un error hereditario de la biosíntesis de purinas debido a la mutación del gen *ATIC* que controla la actividad de la AICAR transformilasa. En un caso notificado, existía un déficit importante de AICAR transformilasa, mientras que el nivel de IMP ciclohidrolasa era un 40% del normal. **Características clínicas:** la enfermedad se ha descrito en una lactante con discapacidad intelectual grave, epilepsia, rasgos dismórficos (frente prominente y sutura metópica, braquicefalia, boca grande con labio superior fino, orejas de implantación baja, clitoris prominente debido a la fusión de los labios menores) y ceguera congénita. **Hallazgos analíticos:** el cribado en la orina con la prueba de Bratton-Marshall resultó en la identificación de esta enfermedad. No se ha descrito ningún tratamiento eficaz.

## TRASTORNOS POR ANOMALÍAS DEL CATABOLISMO DE LAS PURINAS

**DÉFICIT DE MIOADENILATO DESAMINASA (DÉFICIT DE ADENOSINA MONOFOSFATO DESAMINASA MUSCULAR).** La mioadenilato desaminasa es una isoenzima de la AMP desaminasa específica del músculo que está activa en el músculo esquelético. Durante el ejercicio, la desaminación del AMP origina un aumento de las concentraciones de IMP y amoníaco en proporción con el trabajo realizado por el músculo. Se conocen dos formas de déficit de mioadenilato desaminasa: 1) una hereditaria (primaria) que puede ser asintomática o cursar con calambres o mialgias con el ejercicio y 2) una forma secundaria asociada a otras enfermedades neuromusculares o reumatológicas. Las manifestaciones clínicas más frecuentes consisten en debilidad muscular aislada, cansancio, mialgias tras ejercicio moderado o vigoroso y calambres. Las mialgias se relacionan con un aumento de la concentración sérica de creatina cinasa y alteraciones electromiográficas detectables. No se observa atrofia muscular ni cambios histológicos en la biopsia. La edad de inicio puede ser muy temprana, a los 8 meses de vida, pero en ~25% de los casos la aparición de la enfermedad se produce entre los 2 y 12 años. En familiares asintomáticos se ha identificado el defecto de esta enzima. Se han detectado formas secundarias del déficit de AMP desaminasa en la enfermedad de Werding-Hoffmann, el síndrome de Kugelberg-Welander, las polineuropatías y la esclerosis lateral amiotrófica (v. cap. 611). La alteración metabólica afecta al ciclo de los nucleótidos purínicos. Las enzimas que participan en este ciclo son la AMP desaminasa, la adenilosuccinato sintetasa y la adenilosuccinasa (v. fig. 89-2). Se ha propuesto que la disfunción muscular en el déficit de AMP desaminasa se debe a la alteración de la producción de energía durante la contracción muscular. No se sabe con exactitud cómo los sujetos pueden ser portadores del déficit y estar asintomáticos. Además de la disfunción muscular, como causa de gota primaria se ha propuesto una mutación de la AMP desaminasa hepática, que conduciría a una hiperproducción de ácido úrico.

La variante hereditaria de esta enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. El gen responsable de la codificación de la

AMP desaminasa muscular, *AMP-DI*, está localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (1p13-21). Los estudios poblacionales revelan que este alelo mutante se encuentra con elevada frecuencia en la población caucásica. Se puede realizar un cribado de la enfermedad mediante una prueba de ejercicio con isquemia en el antebrazo. La elevación normal del amoníaco en el plasma venoso tras el ejercicio que se observa en los sujetos normales no se aprecia en los que padecen un déficit de AMP desaminasa. El diagnóstico final se hace mediante análisis histoquímicos o bioquímicos de una biopsia muscular. La forma primaria se distingue por el hallazgo de una concentración de enzima <2%, con una cantidad escasa o nula de enzima inmunoprecipitable. A los afectados se les recomienda hacer ejercicio con precaución para prevenir la rabdomiólisis y la mioglobinuria. Aunque no se ha documentado ningún tratamiento completamente eficaz, se ha propuesto que el aumento de la velocidad de reposición de la reserva de ATP podría ser beneficioso. Utilizando esta hipótesis, se ha descrito que el tratamiento con ribosa (2-60 g/24 h, por vía oral, en dosis divididas) o xilitol, que se transforma en ribosa, mejora la resistencia y la fuerza muscular en algunos casos, pero resulta ineficaz en otros. En el futuro, el abordaje genético podrá ser posible para tratar los casos hereditarios, mientras que el control de la enfermedad subyacente es esencial en los secundarios.

**DÉFICIT DE ADENOSINA DESAMINASA.** Véase el capítulo 125.1

**DÉFICIT DE PURINA NUCLEÓSIDO FOSFORILASA.** Véase el capítulo 125.2.

**DÉFICIT DE XANTINA OXIDOREDUCTASA, DÉFICIT DEL COFACTOR MOLIBDENO/XANTINURIA HEREDITARIA.** La xantina oxidoreductasa (XOR) es la enzima catalítica en el paso final del catabolismo de las purinas y oxida la hipoxantina en xantina, así como esta última en ácido úrico. Dado que la XOR existe en dos formas, xantina deshidrogenasa y xantina oxidasa, su déficit se denomina también déficit de xantina deshidrogenasa/xantina oxidasa (XDH/XO). La xantina, el precursor inmediato del ácido úrico, es menos soluble que el ácido úrico en orina y el déficit de la enzima causa xantinuria. El déficit de XOR aparece de forma aislada (xantinuria tipo I), combinado con un déficit de aldehído oxidasa (xantinuria tipo II) o en combinación con un déficit de aldehído oxidasa y sulfito oxidasa (déficit del cofactor molibdeno). La forma aislada determina el reemplazo casi total del ácido úrico por hipoxantina y xantina. Los pacientes pueden oxidar el alopurinol a oxipurinal por medio de la aldehído oxidasa. Los pacientes con la forma aislada suelen estar asintomáticos o presentar síntomas leves; sin embargo, los cálculos renales, que no suelen ser visibles en las radiografías, constituyen un riesgo de lesión renal y pueden aparecer a cualquier edad. Los depósitos de xantina cristalina en el músculo ocasionan dolor muscular después del ejercicio. En muy pocos casos, se ha descrito la aparición de cálculos de xantina como consecuencia de la administración de alopurinol. En el tipo II, la presentación clínica es similar a la que se observa en el tipo I. Los pacientes con el tipo II de la enfermedad poseen déficit de ambas oxidasas y no pueden metabolizar el alopurinol. El déficit del cofactor molibdeno (incapacidad para sintetizar el cofactor molibdeno) afecta a las tres molibdenozimas y, al igual que el déficit aislado de sulfito oxidasa, da lugar a problemas de alimentación en el período neonatal, crisis epilépticas neonatales, aumento o disminución del tono muscular, subluxación del cristalino, discapacidad intelectual grave y muerte en la primera infancia.

Los tipos I y II se transmiten con carácter autosómico recesivo. El gen de la XOR está localizado en el cromosoma 2p22. En las dos formas, el diagnóstico se establece mediante la determinación de la concentración plasmática de ácido úrico. El ácido úrico plasmático es éajo (<1 mg/dl), mientras que la xantina está elevada en plasma y orina. El ácido úrico urinario se encuentra reducido y reemplazado por xantina e hipoxantina. En el déficit de cofactor molibdeno, también existe una excreción excesiva de sulfito y otros metabolitos que contienen azufre.

Para el diagnóstico enzimático es preciso realizar una biopsia yeyunal o hepática, ya que son los únicos tejidos que contienen cantidades apreciables de xantina oxidoreductasa en el ser humano. La sulfito oxidasa y el cofactor molibdeno se pueden medir en el hígado y los fibroblastos. Aunque el déficit aislado es generalmente benigno, se recomienda el tratamiento con una dieta con bajo contenido en purina y aumento de la ingestión de líquidos. En los sujetos con actividad residual de xantina oxidoreductasa se ha recomendado el uso de alopurinol, que bloquea completamente la transformación de hipoxantina en xantina, mucho menos soluble. El pronóstico del déficit del cofactor molibdeno es muy malo y los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no han tenido éxito. En el futuro, este trastorno puede ser uno de los candidatos para recibir terapia génica somática.

## TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS PIRIMIDINAS

Las pirimidinas son los componentes básicos del ADN y el ARN y participan en la formación de coenzimas y de intermediarios activos en el metabolismo de los hidratos de carbono y los fosfolípidos, la glucuronidación en los procesos de detoxificación y la glucosilación de proteínas y lípidos. La síntesis de pirimidina difiere de la de purinas en que el anillo simple de pirimidina primero se relaciona y luego se une a la ribosa fosfato para formar uridina 5'-monofosfato (UMP). Las bases pirimidínicas uracilo y timidina sufren un proceso de degradación en cuatro pasos (v. fig. 89-3). Se conocen ocho enfermedades del metabolismo de las pirimidinas. El punto final del metabolismo de las purinas, el ácido úrico, puede medirse con facilidad; sin embargo, no existe un compuesto equivalente en el metabolismo de las pirimidinas. La primera alteración, la aciduria orótica hereditaria, afecta a la síntesis de novo, mientras que el resto suponen una hiperactividad (en un síndrome) o defectos en la vía catabólica de las pirimidinas. Los trastornos del catabolismo pueden presentarse con anemia, alteraciones neurológicas o trastornos mitocondriales multisistémicos. Los primeros tres pasos de la degradación de la timidina y el uracilo, respectivamente, usan las mismas enzimas (DPD, DPH y UP). Estos tres pasos producen la transformación del uracilo en (3-alanina. Cada vez hay más datos que apuntan a que las pirimidinas desempeñan un papel importante en la regulación del sistema nervioso. Se piensa que los síntomas clínicos se deben a la reducción de la función neurotransmisora de la (3-alanina. Clínicamente, estas enfermedades poco comunes pueden pasar desapercibidas porque los síntomas no son muy específicos; sin embargo, se deben considerar como posibles causas de anemia y enfermedad neurológica y constituyen una contraindicación del tratamiento de los pacientes cancerosos con algunos análogos de pirimidinas.

**ACIDURIA ORÓTICA HEREDITARIA (Déficit tipo 1 de uridina monofosfato sintetasa).** Este trastorno de la síntesis de pirimidinas se asocia a un déficit de actividad de las dos últimas enzimas de la síntesis de novo de las pirimidinas, orotato fosforribosiltransferasa (OPRT) y orotidina-5'-monofosfato descarboxilasa (ODC). Las actividades de estas dos enzimas residen en dominios separados de un único polipéptido codificado por un único gen. Esta proteína bifuncional, uridina 5'-monofosfato (UMP) sintetasa, cataliza los dos pasos de la transformación de ácido orótico en UMP, pasando por orotidina monofosfato (OMP). La aciduria orótica hereditaria produce una acumulación excesiva de ácido orótico. **Genética:** esta enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo. Un único gen codifica dos dominios funcionales. El gen de la UMP sintetasa se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 3 (3q13). Las alteraciones genéticas del metabolismo relacionadas con cuatro de las seis enzimas asociadas al ciclo de la urea ocasionan una aciduria orótica secundaria a la depleción de PP-ribosa-P debido a un aumento importante del flujo a través de la síntesis de novo. **Clínicamente,** los pacientes con aciduria orótica hereditaria (déficit tipo 1 de UMP sintetasa) tienen una anemia megaloblástica hipocrómica y macrocítica que no respon-

de al tratamiento habitual (hierro, ácido fólico y B<sub>12</sub>) y pueden tener leucopenia. La enfermedad suele manifestarse en los primeros meses de vida. Si no se trata, esta enfermedad origina retrasos del desarrollo y el crecimiento, discapacidad intelectual, cardiopatía, estrabismo, cristalluria y ocasionalmente obstrucción ureteral. La función renal suele ser normal. Los heterocigotos presentan una aciduria orótica leve, pero por lo demás no están afectados. Los síntomas clínicos pueden estar relacionados con la depleción de los nucleótidos pirimidínicos. Los metabolitos procedentes de varios fármacos (5-azauridina, alopurinol) producen una aciduria orótica secundaria y orotidinuria mediante la inhibición específica de la ODC. La aciduria orótica también surge asociada a nutrición parenteral, déficit de aminoácidos esenciales y síndrome de Reye. El defecto enzimático se puede demostrar en hígado, linfoblastos, hematíes, leucocitos y cultivos de fibroblastos cutáneos. Existen pruebas disponibles para el diagnóstico prenatal y la detección de portadores. En el déficit de ODC (déficit tipo 2 de UMP sintetasa), la clínica se acompaña de alteraciones neurológicas sin anemia megaloblástica. En los casos notificados se observó orotidinuria y aciduria orótica.

En la mayoría de los casos, la administración de uridina, a dosis de 50-300 mg/kg/día, es un tratamiento eficaz y produce una mejoría clínica y una reducción de la excreción de ácido orótico. El tratamiento se debe administrar de por vida. El uracilo es ineficaz ya que, a diferencia de las purinas, la recuperación de las pirimidinas tiene lugar a nivel de los nucleósidos (uridina). En los casos sin complicaciones, el pronóstico a largo plazo es bueno; sin embargo, las malformaciones congénitas y otras alteraciones asociadas influyen de forma negativa en el resultado.

**DÉFICIT DE DIHIDROPIRIMIDINA DESHIDROGENASA (DPD).** La DPD cataliza el paso inicial y limitante de la degradación de las bases pirimidínicas uracilo y timidina. La DPD se ha identificado en la mayoría de los tejidos, siendo los linfocitos los que presentan una mayor actividad de esta enzima. **Genética:** el déficit de DPD se transmite con carácter autosómico recesivo y el gen de esta enzima está localizado en el cromosoma 1p22. Se conocen, al menos, 32 polimorfismos. Se estima que la frecuencia de heterocigotos alcanza hasta el 3%. Las manifestaciones clínicas en los niños consisten en crisis epilépticas, discapacidad intelectual y retraso motor. El retraso del crecimiento, la microcefalia, el comportamiento de tipo autista y las alteraciones oftalmológicas son síntomas menos frecuentes. Algunos pacientes no presentan alteraciones del desarrollo, pero sí síntomas neurológicos más leves y trastornos del lenguaje. En la mayoría de los casos, existe un periodo inicial de desarrollo psicomotriz normal seguido por retraso del desarrollo. Los síntomas se relacionan con la alteración de la homeostasis de uracilo, timidina y (3-alanina. La DPD es la enzima inicial y limitante de la velocidad del catabolismo del fármaco antineoplásico 5-fluorouracilo (5-FU), por lo que es responsable del 80% de su catabolismo. Los pacientes con déficit parcial de esta enzima tienen riesgo de presentar una toxicidad grave asociada al 5-FU. En los pacientes adultos, la neurotoxicidad (cefalea, somnolencia, ilusiones visuales y deterioro de la memoria) vinculada con la pirimidinemia que se produce tras el tratamiento de los procesos cancerosos con 5-FU se ha descrito en sujetos previamente sanos.

El diagnóstico prenatal es posible. **Hallazgos analíticos:** el déficit de DPD se caracteriza por un fenotipo variable con acumulación de timidina y uracilo en orina, plasma y líquido cefalorraquídeo y sin actividad en los fibroblastos. Las pruebas diagnósticas usan la cromatografía de líquidos de alta presión (HPLC) o la cromatografía de gases/espectroscopia de masas (CG/EM). El déficit de DPD se puede confirmar, de forma alternativa, mediante la determinación de la enzima en cultivos de fibroblastos y leucoblastos. Las concentraciones de ácido úrico son normales. Dado que la (3-alanina tiene una estructura similar al ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y la glicina, se ha propuesto que puede afectar a la neurotransmisión inhibitoria. No existe ningún tratamiento establecido para esta enfermedad; sin embargo, los pacientes con crisis epilépticas responden a la medicación anticonvulsiva. Los pacientes con déficit de DPD no deben recibir 5-FU y se debe sospechar

la existencia de este déficit cuando aparecen síntomas neurológicos después del tratamiento antineoplásico con 5-FU.

**DÉFICIT DE DIHIDROPIRIMIDINASA (DPH) (DIHIDROPIRIMIDINURIA).** La DPH es la segunda enzima en la degradación en tres pasos del uracilo y la timidina que da lugar a un aumento de la excreción urinaria. El déficit de DPH se caracteriza por una mayor excreción urinaria de dihidrouracilo y dihidrotimina, así como de uracilo y timina. El fenotipo clínico es variable. **Genética:** la enfermedad se transmite con carácter autosómico recesivo y el gen se ha localizado en el cromosoma 8q22. Un estudio no encontró una diferencia significativa en la actividad residual entre las diferentes mutaciones observadas en los sujetos sintomáticos y asintomáticos. La prevalencia en una muestra de la población japonesa es del 0,1%. Las manifestaciones clínicas en tres casos no relacionados incluyeron crisis epilépticas con rasgos dismórficos y retraso del crecimiento en dos de ellos. En un programa de cribado de trastornos de la degradación de las pirimidinas realizado en Japón, se identificaron tres lactantes no relacionados entre sí y dos adultos que permanecieron asintomáticos a pesar de la acumulación de los productos de degradación de las pirimidinas en los líquidos corporales. **Hallazgos analíticos:** el cribado de ácidos orgánicos mediante CG/EM puede identificar cantidades aumentadas de estas sustancias en la orina. Las pruebas de sobrecarga oral con uracilo, dihidrouracilo, timidina y dihidrotimina se han usado para el diagnóstico diferencial entre esta enfermedad y el déficit de DPD. En los casos sintomáticos, se ha intentado el tratamiento con P-alanina con resultados variables. Aunque no ha sido descrito, cabe esperar una mayor sensibilidad al fluorouracilo, debido a su papel en el metabolismo pirimidínico.

**N-CARBAMIL- $\beta$ -AMINOACIDURIA (DÉFICIT DE (3-UREIDOPROPIONASA).** Las bases pirimidínicas uracilo y timina se degradan a P-alanina y ácido P-aminoisobutírico, respectivamente, por la acción consecutiva de tres enzimas. La P-ureidopropionasa (UP) es la tercera enzima en esta vía metabólica y su déficit origina N-carbamil-P-aminoaciduria. En un caso notificado, el análisis de la orina mostró concentraciones elevadas de N-carbamil-P-alanina y de ácido N-carbamil-P-aminoisobutírico. La enzima se expresa únicamente en el hígado y en una biopsia hepática no se pudo detectar actividad alguna de la P-ureidopropionasa. **Genética:** el gen de la P-ureidopropionasa se ha localizado en el cromosoma 22q11.2 mediante hibridación in situ fluorescente. Las manifestaciones clínicas en un caso notificado comprendieron hipotonía muscular, movimientos distónicos y retraso grave del desarrollo. **Pruebas complementarias:** la neurohistopatología afecta tanto a la sustancia blanca como a la gris. El déficit de UP determina la acumulación patológica de 3-UPA en los líquidos corporales. La 3-UPA actúa como una neurotoxina endógena a través de la inhibición del metabolismo energético mitocondrial, lo que desencadena mecanismos excitotóxicos dependientes de la energía secundarios. No hay tratamiento conocido para el déficit de ureidopropionasa.

**DÉFICIT DE URIDINA MONOFOSFATO HIDROLASA1 (DÉFICIT DE PIRIMIDINA 5'-NUCLEOTIDASA).** La maduración eritrocítica se acompaña de la degradación del ARN y la liberación de mononucleótidos. La pirimidina 5'-nucleotidasa es la enzima de la degradación del ciclo de recuperación de las pirimidinas y cataliza la hidrólisis de los 5'-nucleótidos de las pirimidinas para transformarlos en sus correspondientes nucleósidos. El déficit enzimático produce una acumulación de concentraciones elevadas de citidina y uridina en los hematíes de los pacientes afectados, lo que a su vez produce hemólisis. El déficit de pirimidina 5'-nucleotidasa in vivo es compensado, al menos parcialmente, por otras nucleosidasas, o quizá por otras vías metabólicas de nucleótidos. **Genética:** es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo y se debe a la alteración de un gen localizado en el cromosoma 7 (7p15). En los pacientes homocigotos, el déficit de pirimidina 5'-nucleotidasa se manifiesta clínicamente con un defecto limitado a los hematíes, que se caracteriza por anemia hemolítica no esferocítica con punteado basófilo. Otras manifestaciones características

son la esplenomegalia, el aumento de la bilirrubina indirecta y la hemoglobulinuria. El plomo es un potente inhibidor de la pirimidina 5'-nucleotidasa, por lo que la concentración de plomo debe estudiarse siempre que se observe a la vez un cuadro de anemia hemolítica, déficit de pirimidina 5'-nucleotidasa y punteado basófilo. Para realizar el diagnóstico es preciso demostrar el déficit completo de la principal isoenzima, la uridina monofosfato hidrolasa-1. El déficit de esta enzima se debe sospechar en los pacientes con anemia hemolítica no esferocítica y punteado basófilo. La anemia suele ser moderada y las transfusiones raramente son necesarias. No existe tratamiento específico. La esplenectomía no ha demostrado ser un tratamiento eficaz. A diferencia del déficit congénito, el déficit de pirimidina 5'-nucleotidasa adquirido, inducido por plomo es tratable.

**DEPLECIÓN DE NUCLEÓSIDOS PIRIMIDÍNICOS E HIPERACTIVIDAD DE 5'-NUCLEOTIDASA CITOSÓLICA.** La depleción de nucleósidos pirimidínicos y la hiperactividad de la 5'-nucleotidasa citosólica pueden provocar trastornos del neurodesarrollo. Cuatro pacientes no relacionados entre sí mostraron una actividad de la pirimidina 5'-nucleotidasa fibroblástica entre 6 y 10 veces superior a su valor normal con sustratos purínicos y pirimidínicos. Los estudios en los cultivos de fibroblastos obtenidos de estos pacientes revelaron una incorporación normal de las bases purínicas a los nucleótidos, así como una disminución de la incorporación de uridina y ácido orótico. Las manifestaciones clínicas incluyen retraso del desarrollo, crisis epilépticas, ataxia, infecciones recurrentes, déficit grave del lenguaje, hiperactividad, tiempo de atención corto y conducta agresiva, que aparecen en los primeros años de vida. Los pacientes afectados tienen alteraciones en el electroencefalograma (EEG). El análisis metabólico es normal excepto por una hipouricosuria persistente. Se ha propuesto que el aumento de la actividad catabólica y la disminución de la recuperación de las pirimidinas causan un déficit de nucleótidos pirimidínicos. El tratamiento se realiza con uridina por vía oral, por sus efectos para detener el aumento del catabolismo de los nucleótidos. En todos los pacientes tratados con uridina se observó mejora en el lenguaje y el comportamiento y disminución de la actividad epiléptica al suspender el tratamiento antiepiléptico y de la frecuencia de infecciones.

**DÉFICIT DE TIMIDINA FOSFORILASA.** La timidina fosforilasa cataliza la transformación de timidina en timina. Esta enzima se conoce también como factor de crecimiento de las células endoteliales derivado de las plaquetas, debido a sus propiedades angiogénicas, o «gliostatina», lo que indica sus efectos inhibidores sobre la proliferación de las células gliales. Se ha implicado en el metabolismo de los nucleósidos mitocondriales. En los pacientes las concentraciones plasmáticas de timidina son superiores a 20 veces su valor en los controles. La ausencia de función de timidina fosforilasa causa encefalomiopatía neurogastrointestinal mitocondrial (ENGIM), una enfermedad autosómica recesiva con alteraciones del ADN mitocondrial. **Genética:** se trata de una enfermedad autosómica recesiva. El gen que codifica la timidina fosforilasa, identificado como gen MNGIE, está localizado en el cromosoma 22q13.32-qter. Las manifestaciones clínicas de la ENGIM engloban ptosis, oftalmoparesia externa progresiva, dismotilidad y malabsorción gastrointestinal, caquexia, neuropatía periférica, miopatía muscular esquelética y leucoencefalopatía. **Pruebas complementarias:** en las biopsias musculares se observan típicamente alteraciones en las mitocondrias. El diagnóstico se establece por el análisis de la actividad de la timidina fosforilasa en leucocitos de sangre periférica. El aumento de timidina produce desequilibrios en el conjunto de nucleótidos mitocondriales, lo que se traduce en alteraciones del ADN mitocondrial a través de una vía metabólica de recuperación de timidina específica de la mitocondria. El tratamiento de soporte está indicado.

**DÉFICIT DE TIMIDINA CINASA 2 (TK2).** La timidina cinasa 2 (TK2) es una enzima fundamental en la síntesis de precursores del ADN mitocondrial (ADMt). El déficit de TK produce depleción de ADNmt específica de tejidos. La TK normalmente fosforila la desoxitimidina, la

desoxicitidina y la desoxiuridina. **Genética:** el gen se localiza en el cromosoma 16q22. **Clínicamente** los pacientes con déficit de TK presentan miopatía grave y depleción del ADNmt en la infancia. No existe tratamiento específico. El **tratamiento** de soporte está indicado.

- Augoustides-Savvopoulou P, Papachristou F, Fairbanks I.D, et al: Partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency as the unsuspected cause of renal disease spanning three generations: A cautionary tale. *Pediatrics* 2002;109:F(7).
- Cameron JS, Mora F, Simmonds HA: Gout, uric acid and purine metabolism in paediatric nephrology. *Pediatr Nephrol* 1993;7:105-118.
- Cameron JS, Simmonds HA: Hereditary hyperuricemia and renal disease. *Semin Nephrol* 2005;25:9-18.
- Dabrowski F, Smathers SA, Ralstrom CS, et al: Botulinum toxin as a novel treatment for self-mutilation in Lesch-Nyhan Syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:636-639.
- Jinnah HA, De Gregorio I, Harris JC, et al: The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res* 2000;463:309-326.
- Löffler M, Fairbanks I.D, Zameit K, et al: Pyrimidine pathways in health and disease. *Mol Med* 2005;11:430-437.
- Marinaki AM, Fscuredo F, Duley JA, et al: Genetic basis of hemolytic anemia caused by pyrimidine 5' nucleotidase deficiency. *Blood* 2001;97:3327-3332.
- Nishino I, Spina J, A, Hirano M: MNGIE: From nuclear DNA to mitochondrial DNA. *Neuromuscul Disord* 2001;11:7-10.
- Nyhan WF: Disorders of purine and pyrimidine metabolism. *Mol Genet Metab* 2005;86:25-33.
- Nyhan WF, Vuong I.U, Broock R: Prenatal diagnosis of Lesch-Nyhan disease. *Prenat Diagn* 2003;23:807-809.
- Race V, Marie S, Vincent MF, et al: Clinical, biochemical and molecular genetic correlations in adenylosuccinate lyase deficiency. *Hum Mol Genet* 2000;9:2159-2165.
- Schretlen DJ, Harris JC, Park K, et al: Neurocognitive functioning in Lesch-Nyhan disease and partial hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Int Neuropsychol Soc* 2001;7:805-812.
- Schretlen DJ, Ward J, Meyer SM, et al: Behavioral aspects of Lesch-Nyhan disease and its variants. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:673-677.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, Vol. 2, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2513-2702.
- Simmonds HA, Duley JA, Fairbanks LD, et al: When to investigate for purine and pyrimidine disorders: Introduction and review of clinical and laboratory indications. *Inherit Metab Dis* 1997;20:214-226.
- van Gennip AH, van Kuilenburg AB: Defects of pyrimidine degradation: Clinical, molecular, and diagnostic aspects. *Adv Exp Med Biol* 2000;486:233-241.
- Wong DF, Flarris JC, Naido S, et al: Dopamine transporters are markedly reduced in Lesch-Nyhan disease in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5539-5543.

SPHG afectan al gen *LMNA*, que codifica la lámina A/C. Aproximadamente el 90% de los individuos con SPHG presenta una mutación identificable en el gen *LMNA*.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los niños con progeria suelen parecer normales en la primera infancia, pero manifestaciones tales como cianosis mediofacial, «nariz esculpida» y «esclerodermia» indican la existencia de este síndrome en el momento de nacer. Un retraso profundo del crecimiento se produce durante el primer año de vida. La cara característica, la alopecia, la pérdida de la grasa subcutánea, la postura anómala, la rigidez de las articulaciones y los cambios en los huesos y la piel se suelen hacer evidentes durante el segundo año de vida (fig. 90-1). El desarrollo motor y mental es normal. Las manifestaciones clínicas dominantes incluyen talla baja, peso claramente bajo para la estatura, disminución de la grasa subcutánea, cabeza desproporcionadamente grande para el tamaño de la cara, micrognatia, venas del cuero cabelludo prominentes, alopecia generalizada, ojos prominentes, retraso y anomalías de la dentición, tórax piriforme, clavículas cortas y distróficas, postura de «montar a caballo», marcha arrastrando los pies con base amplia, coxa valga, extremidades delgadas, articulaciones rígidas y prominentes e imposibilidad de completar la maduración sexual.

Los signos a menudo presentes consisten en una piel delgada, tirante, seca, arrugada y con manchas marrones en diferentes áreas, piel esclerodermatosa en el abdomen inferior, la zona proximal de los muslos y los glúteos, venas superficiales prominentes, ausencia de pestañas y cejas, fontanela anterior abierta de forma persistente, punta de la nariz picuda y esculpida, cianosis nasolabial tenue, labios finos, orejas salientes, ausencia de lóbulos auriculares, voz fina y de tono agudo, uñas distróficas y radiotransparencia progresiva de las falanges terminales y porción distal de las clavículas (acro-osteólisis). El diagnóstico diferencial incluye la displasia mandibular-acra, el síndrome de Cockayne, el síndrome de Hallermann-Sliereff y el síndrome progeroide neonatal (Weidmann-Rautenstrauch). El **síndrome de Werner** es otra enfermedad con envejecimiento prematuro debida principalmente a mutaciones del gen de la ADN helicasa (tabla 90-1).

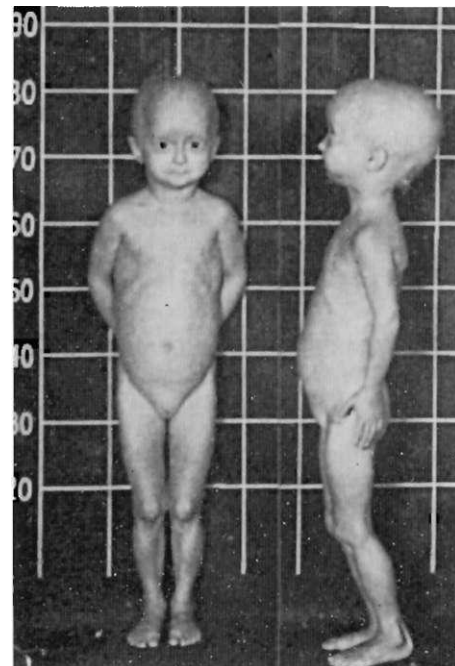


Figura 90-1. Niña de 4,5 años, con altura correspondiente a 1,75 años y edad ósea de 4 años. (De Wilkins L: *Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*, 32 ed. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1965.)

## Capítulo 90 ■ Progeria

W. Ted Brown

El rasgo más llamativo de la progeria es que recuerda a un envejecimiento acelerado. Este síndrome infrecuente, también denominado síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford (SPHG), tiene una incidencia de 1/8.000.000 de personas. Los niños afectados no maduran sexualmente ni se reproducen como consecuencia de un grave retraso del crecimiento. No se ha observado transmisión de padres a hijos. El diagnóstico clínico del SPHG se basa en el reconocimiento de las características clínicas comunes y en la exclusión de otros síndromes con manifestaciones parecidas. Las únicas mutaciones asociadas al



**TABLA 90-1. Características de los síndromes de Werner y de Hutchinson-Gilford**

| CARACTERÍSTICA               | SÍNDROME DE WERNER       | SÍNDROME DE HUTCHINSON-GILFORD   |
|------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Número MIM                   | 277700                   | 176670                           |
| Gen(es) causante(s)          | <i>Wt1</i> , <i>LMNA</i> | <i>LMNA</i>                      |
| Genética                     | Autosómico recesivo      | Esporádico, autosómico dominante |
| Inicio                       | Adultos jóvenes          | Infancia                         |
| Pelo canoso                  | +                        | +                                |
| Alopecia                     | Patrón masculino         | Total                            |
| Adelgazamiento cutáneo       | +                        | +                                |
| Pérdida de tejido subcutáneo | +                        | +                                |
| Calcificación cutánea        | +                        | +                                |
| Ulceración en tobillos       | +                        | +                                |
| Hiperqueratosis              | +                        | +                                |
| Cataratas                    | +                        | +                                |
| Estatuta baja                | +                        | +                                |
| Coxa valga                   | -                        | +                                |
| Hipoplasia mandibular        | -                        | +                                |
| Aterosclerosis               | +                        | +                                |
| Osteopenia/osteoporosis      | +                        | +                                |
| Atrofia laríngea (voz aguda) | +                        | +                                |
| Atrofia timpánica            | +                        | +                                |
| Diabetes                     | Variable                 | +                                |
| Hipogonadismo                | +                        | +                                |
| Propensión al cáncer         | +                        | +                                |

MIM, Número en el catálogo de herencia meielidiana en el hombre; +, presente; -, ausente. Modificada de Hegele RA: Drawing the line in progeria syndromes. *Lancet* 2003;362:416-417.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Se observan diferentes grados de resistencia a la insulina (en ocasiones diabetes mellitus insulino dependiente), alteraciones del colágeno, aumento del metabolismo y anomalías inconstantes del colesterol sérico y otros lípidos, pero no existen trastornos demostrables de la función de tiroides, paratiroides, hipófisis y suprarrenales.

**PATOGENIA MOLECULAR.** La lámina nuclear, una capa que contiene proteínas y se encuentra unida a la membrana nuclear interna, está compuesta por una familia de polipéptidos. Los componentes principales son las láminas A, B1, B2 y C. Las láminas A y C están formadas por el ensamblaje alternativo de la transcripción del gen *LMNA*. Las láminas B1 y B2 están codificadas por genes distintos. La lámina A se sintetiza normalmente como una molécula precursora (prelámina A). El ensamblaje alternativo en el exón 10 origina dos ARNm diferentes que codifican la prelámina A y la lámina C. La prelámina A, con 664 aminoácidos, posee 98 aminoácidos carboxiterminales únicos. La lámina C posee seis aminoácidos carboxiterminales únicos. Como la prelámina A contiene un grupo CAAX (cisteína-alifático-alifático-cualquier aminoácido) en su extremo carboxilo, se ve modificada mediante farnesilación, no así la lámina C. Tras la farnesilación, la escisión de los tres últimos aminoácidos y la mediación del C-terminal, tiene lugar una escisión proteolítica interna que elimina los últimos 15 aminoácidos codificadores, lo que produce lámina A madura con 646 aminoácidos. La mutación SPHG más frecuente es la mutación G608G (GGC > GGT) en el exón 11. Esta mutación origina la activación de un punto de unión críptico en el exón 11, que resulta en la producción de una transcripción que elimina 50 aminoácidos cerca del C-terminal. La mutación G608G del SPHG y la unión anormal consiguiente producen prelámina A, que conserva el grupo CAAX, pero carece del punto de escisión endoproteolítica. La mutación del SPHG actúa como una mutación negativa dominante.

Una lista creciente de otras enfermedades, conocidas como laminopatías, se asocia con diferentes mutaciones en *LMNA*. Entre las mismas se encuentran la distrofia muscular de Emery-Dreifuss tipo 2, la miocardiopatía dilatada familiar y los defectos del sistema de conducción, la lipodistrofia parcial familiar tipo Dunnigan, la distrofia muscular de cinturas tipo IB, la enfermedad de Charcol-Marie-Tooth 2B1, la displasia mandibulo-aera y el síndrome de Werner atípico (v. tabla 90-1).

**PRONOSTICO.** Los niños con progeria suelen tener una aterosclerosis grave y la muerte sobreviene como consecuencia de complicaciones de cardiopatías o enfermedad cerebrovascular, generalmente entre los 5 y 20 años, con una mediana de esperanza de vida de =13 años. En algunos casos se han comunicado cataratas y tumores pero no se detectan muchos de los cambios asociados al envejecimiento normal de los adultos, tales como presbiacusia, presbiopía, arco senil, artrosis, cambios de personalidad senil o enfermedad de Alzheimer.

**TRATAMIENTO.** No existe tratamiento específico para esta enfermedad. Existe una fundación ([www.progeriaresearch.org](http://www.progeriaresearch.org)) que mantiene un registro de progeria para ayudar a establecer el diagnóstico y definir más claramente la incidencia y las bases moleculares de esta enfermedad.

Brown VT, Gordon LB, Collis FS: Hutchinson-Gilford progeria syndrome. In Gene Reviews at Gene Tests: Medical Genetics Informarion Resource (database online). Available at <http://www.gcnets.org/updated> August 2006).

Capell BC, Erdos MR, Madigan JP, et al: Inhibiting farnesylation of progerin prevents the characteristic nuclear blebbing of Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:12879-12884.

Chen L, Lee L, Kudlow A, et al: *LMNA* mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet* 2003;363:440-445.

Eriksson M, Brown WT, Gordon LB, et al: Recurrent de novo point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 2003;423:293-298.

Hegele RA: Drawing the line in progeria syndromes. *Lancet* 2003;362:416-417.

## Capítulo 91 ■ Porfirias

Karl E. Anderson, Chul Lee y Robert J. Desnick

Las porfirias son enfermedades metabólicas producidas por el déficit de enzimas específicas de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Estas enzimas son más activas en la médula ósea y el hígado. En el momento de manifestarse estas enfermedades, tiene lugar la acumulación de 1 o más compuestos intermedios en estos tejidos. Las porfirias eritropoyéticas, en las que la sobreproducción de productos intermedios de la vía del hemo se produce principalmente en las células eritroides de la médula ósea, se presentan generalmente al nacimiento o en la primera infancia con fotosensibilidad cutánea, o en el caso de la porfiria eritropoyética congénita, incluso intraútero, en forma de hidropesía no inmunológica. La mayor parte de las porfirias son hepáticas; la sobreproducción y acumulación inicial de los precursores de porfirinas o de porfirinas ocurre en primer lugar en el hígado. Los mecanismos reguladores de la biosíntesis del hemo en el hígado son distintos a los presentes en la médula ósea, lo que puede justificar la activación de las porfirias hepáticas durante la vida adulta en vez de hacerlo durante la infancia. Las formas homocigotas de las porfirias hepáticas pueden manifestarse clínicamente antes de la pubertad y los niños heterocigotos asintomáticos pueden presentar síntomas inespecíficos no relacionados. Los padres con frecuencia solicitan información acerca del pronóstico a largo plazo, el tratamiento de estas enfermedades y los fármacos que pueden utilizarse con seguridad para tratar otros trastornos frecuentes.

Las secuencias de ADN y las localizaciones cromosómicas están establecidas para los genes humanos de las enzimas implicadas en esta vía, y se han encontrado múltiples mutaciones relacionadas con la enfermedad para cada porfiria. Todas las porfirias hereditarias, excepto tres, pre-

sentan una herencia autosómica dominante. Aunque el diagnóstico inicial de las porfirias mediante métodos bioquímicos sigue siendo esencial, resulta especialmente importante en los niños confirmar el diagnóstico demostrando la(s) mutación(es) genética(s) específica(s).

## VÍA DE LA BIOSÍNTESIS DEL GRUPO HEMO

El grupo hemo es necesario para una variedad de hemoproteínas, como la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos respiratorios, y las enzimas citocromo P450 (CIP). Se cree que las 8 enzimas que participan en la vía de la biosíntesis del grupo hemo son activas en todos los tejidos. La síntesis de la hemoglobina en las células precursoras eritroides representa el 85% de la síntesis diaria de grupo hemo en humanos. En los hepatocitos tiene lugar el resto de la síntesis, principalmente para la obtención de CIP, que son especialmente abundantes en el retículo endoplásmico (RE) hepático, y son recambiadas más rápidamente que muchas otras hemoproteínas, como las citocromos respiratorios mitocondriales. Como se muestra en la figura 91-1, los productos intermedios de las vías son los precursores de las porfirinas, el ácido 8-aminolevulínico (ALA, también conocido como ácido 5-aminolevulínico) y el porfobilinógeno (PBG), y las porfirinas (principalmente en forma reducida, conocidas como porfirinógenos). Al menos en el ser humano, estos productos intermedios no se acumulan en cantidades importantes en condiciones normales o tienen funciones fisiológicas importantes.

El déficit de cada enzima de la vía, con la excepción de la I.<sup>a</sup>, se asocia con una porfiria diferente (tabla 91-1). La 1.<sup>a</sup> enzima, la ALA sintetasa (ALAS) presenta dos formas. Una forma específica de las células eritroides, denominada ALA2, es deficiente en la anemia sideroblástica ligada al cromosoma X, debido a mutaciones del gen *ALAS2* en el cromosoma Xp11.2. La forma más extendida de esta enzima, denominada ALAS1, se encuentra en todos los tejidos, incluido el hígado, y su gen se localiza en el cromosoma 3p21.1. No se han descrito mutaciones de la ALAS1 relacionadas con enfermedades.

La regulación de la síntesis del grupo hemo es diferente en los dos tejidos principales en los que tiene lugar dicha síntesis. La biosíntesis hepática del grupo hemo está controlada principalmente por la ALAS I. La síntesis de ALAS I hepática está regulada por una reserva de grupo hemo «libre» (v. fig. 91-1), que puede verse aumentada por grupo hemo de

nueva síntesis o por el liberado de las hemoproteínas, destinado al catabolismo de la biliverdina por la hemo oxigenasa.

En el eritrón los mecanismos reguladores permiten la producción de cantidades muy importantes de grupo hemo necesario para la síntesis de hemoglobina. La respuesta al estímulo para la síntesis de la hemoglobina se produce durante la diferenciación celular, dando lugar al aumento del número de células. A diferencia de lo que ocurre en el hígado, el grupo hemo también posee un papel estimulante para la síntesis de hemoglobina, y la estimulación de la síntesis del grupo hemo en las células eritroides se acompaña de un aumento no sólo de la ALAS2, sino también de la inducción secuencial de otras enzimas que participan en la biosíntesis del grupo hemo. Se conocen diferentes transcripciones eritroides-específicas y no eritroides o «de gestión interna» (*housekeeping*) para las primeras 4 enzimas de la vía. Las diferentes formas de la ALAS son codificadas por genes localizados en cromosomas distintos, pero para cada una de las otras 3, las transcripciones eritroides y no eritroides se transcriben mediante promotores alternativos del mismo gen. El grupo hemo también regula la velocidad de su síntesis en las células eritroides mediante el control del transporte de hierro en los reticulocitos.

Los productos intermedios de la vía biosintética del grupo hemo son convertidos en grupo hemo de manera eficiente, y solo se excreta una pequeña cantidad de dichos productos. Algunos pueden sufrir modificaciones químicas antes de ser excretados. Mientras que los precursores de porfirinas ALA y PBG son incoloros, no fluorescentes, y se excretan por orina sin modificar en gran parte, el PBG puede degradarse en productos coloreados como la porfobilina, un pigmento marrónáceo, o bien polimerizarse espontáneamente a uroporfirinas. Las porfirinas son de color rojo y muestran una fluorescencia roja brillante cuando son expuestas a luz ultravioleta de longitud de onda larga. Los porfirinógenos, que son incoloros y no fluorescentes, son la forma reducida de las porfirinas, que, cuando se acumulan, se autooxidan fácilmente dando lugar a las porfirinas correspondientes fuera de la célula. Sólo los isómeros de coproporfirinógeno y uroporfirinógeno de tipo III son convertidos a grupo hemo (v. fig. 91-1).

El ALA y el PBG son excretados por la orina. La excreción de porfirinas y porfirinógenos en la orina o la bilis está determinada por el número de grupos carboxilo. Las que poseen muchos grupos carboxilo, como la uroporfirina (octacarboxil porfirina) y la heptacarboxil porfirina, son hidrosolubles y se excretan por la orina con facilidad. Las que poseen menor número de grupos carboxilo, como la protoporfirina (di-

**TABLA 91-1.** Las porfirias humanas, las mutaciones (homocigotas o heterocigotas de enzimas específicas de la vía de biosíntesis del hemo) causantes, el momento de presentación habitual y las clasificaciones de cada enfermedad basadas en los principales sitios de hiperproducción de los productos intermedios de la vía del hemo (hepáticas vs eritropoyéticas) o los síntomas principales (neurovisceral aguda vs cutánea)

| ENFERMEDAD (ABREVIATURA)   | ENZIMA (ABREVIATURA)                        | MUTACIONES DE ESTA ENZIMA   | PRESENTACIÓN                 | CLASIFICACIONES |                |                   |         |
|--|---|---|------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|---------|
|  |   |   |                              | HEPÁTICA        | ERITROPOYÉTICA | AGUDA/NEUROLÓGICA | CUTÁNEA |
| Porfiria por déficit de ácido 8-aminolevulínico deshidratasa (PDA) | Ácido 8-aminolevulínico deshidratasa (ALAD) | Homocigota  | Principalmente tras pubertad | X               | X*             | X                 |         |
| Porfiria aguda intermitente (PAI)                                  | Porfobilinógeno desaminasa (PBGD)           | Heterocigota  | Tras pubertad                | X               |                | X                 |         |
| PAI homocigota   |   | Homocigota  | Infancia                     | X               | X              | X                 |         |
| Porfiria eritropoyética congénita (PEC)                            | Uroporfirinógeno III sintetasa (UROS)       | Homocigota  | Intraútero o lactantes       |                 | X              |                   | X       |
| Porfiria cutánea tarda (PCT) tipo 1                                | Uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD)      | Ninguna   | Adultos                      | X               |                |                   | X       |
| PCT tipo 2*  |   | Heterocigota  | Adultos                      | X               |                |                   |         |
| PCT tipo 3   |   | Ninguna   | Adultos                      | X               |                |                   |         |
| Porfiria hepatoeritropoyética (PHE)                                |   | Homocigota  | Infancia                     | X               | X*             |                   | X       |
| Coproporfiria hereditaria (CPH)                                    | Coproporfirinógeno oxidasa (CPO)            | Heterocigota  | Tras pubertad                | X               |                | X                 | X       |
| CPH homocigota   |   | Homocigota  | Infancia                     | X               | X              | X                 | X       |
| Porfiria variegata (PV)  | Protoporfirinógeno oxidasa (PPO)            | Heterocigota  | Tras pubertad                | X               |                | X                 | X       |
| PV homocigota  |   | Homocigota  | Infancia                     | X               | X              | X                 | X       |
| Protoporfiria eritropoyética (PPE)                                 | Ferroquelatasa (FeC)                        | Heterocigota (heteroalélica con alelo normal de baja expresividad) u homocigota | Infancia                     |                 | X              |                   | X       |

\*La PDA y la PHE se consideran principalmente porfirias hepáticas, pero la elevación marcada de la zinc protoporfirina eritrocítica sugiere un componente eritropoyético.

\*La PCT se debe a la inhibición de la UROD hepática. La herencia autosómica dominante del déficit parcial de UROD es un factor predisponente en casos clasificados como PCT familiar (tipo 2).

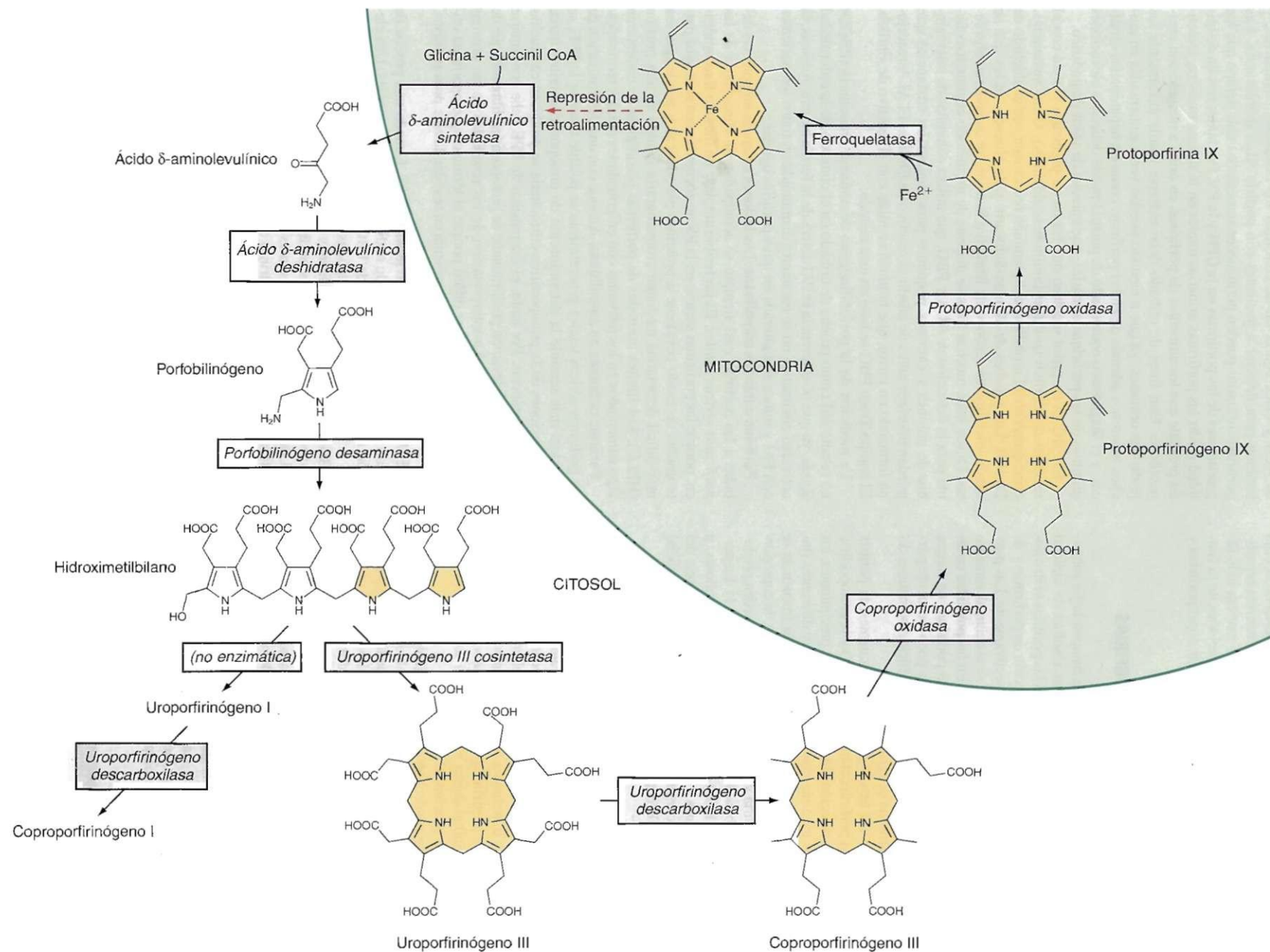


Figura 91-1. Enzimas y productos intermedios de la vía de biosíntesis del grupo hemo. La vía está regulada en el hígado por el producto final, el grupo hemo, principalmente por represión de la retroalimentación (flecha discontinua).



carboxil porfirina) no son hidrosolubles y se excretan a través de la bilis y las heces. La coproporfirina (tetracarboxil porfirina) se excreta repartida entre la bilis y la orina. Como la coproporfirina I se excreta más fácilmente por la bilis que la coproporfirina III, las alteraciones de la función hepatobiliar pueden aumentar la excreción total de coproporfirina y la proporción entre estos isómeros.

## CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LAS PORFIRIAS

Existen dos sistemas de clasificación que reflejan la fisiopatología subyacente o las características clínicas. Ambos sistemas resultan de utilidad para el diagnóstico y tratamiento (v. tabla 91-1). En las porfirias **eritropoyéticas** y **hepáticas**, la fuente del exceso de producción de porfirinas y de sus precursores son la médula ósea y el hígado, respectivamente. Las **porfirias agudas** producen síntomas neurológicos que se asocian al aumento del ALA y/o el PBG, precursores de las porfirinas. En las **porfirias cutáneas**, la fotosensibilidad se debe al transporte de las porfirinas en sangre desde el hígado o la médula ósea hasta la piel. La muy poco frecuente **porfiria dual** hace referencia a la coincidencia de dos déficit enzimáticos diferentes de la vía de la biosíntesis del grupo hemo.

Se debe destacar que en las tres porfirias más frecuentes, la porfiria aguda intermitente (PAI), la porfiria cutánea tarda (PCT) y la protoporfiria eritropoyética (PPE), la presentación clínica, los factores precipitantes, los métodos diagnósticos y los tratamientos eficaces son muy diferentes (tabla 91-2). La PPE es probablemente la porfiria que con más frecuencia se manifiesta antes de la pubertad. Dos de las 4 porfirias agudas, la coproporfiria hereditaria (CPH) y la porfiria variegata (PV), también pueden producir lesiones que son indistinguibles de las de la PCT (v. tabla 91-1). La porfiria eritropoyética congénita (PEC) produce más lesiones ampollas, a menudo con infección secundaria y mutilación. La PPE se diferencia del resto de porfirias cutáneas por cursar de forma aguda con fotosensibilidad sin formación de ampollas tras la exposición a la luz solar.

**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO PARA EL DESPISTAJE.** Si los síntomas o los signos sugieren el diagnóstico de porfiria deben emplearse pruebas de laboratorio específicas y sensibles de despistaje. Si una prueba de cribado o de despistaje es significativamente anormal, se deben realizar pruebas más exhaustivas para establecer el tipo de porfiria. El uso excesivo de pruebas de laboratorio para el cribado puede dar lugar a gastos innecesarios e incluso a retrasos diagnósticos. En los pacientes con antecedentes de porfiria, las pruebas de laboratorio que eran la base del diagnóstico original deben revisarse, y si se consideran inadecuadas, se deben realizar pruebas adicionales.

La **porfiria aguda** debe sospecharse en los pacientes con síntomas neurovisceral, como el dolor abdominal pospuberal, cuando la evaluación clínica inicial no sugiere otra causa. Deben medirse *en orina* los *precursores de las porfirinas* (ALA y PBG). Los niveles de PBG urinario se encuentran aumentados prácticamente siempre durante los ataques agudos de PAI, CPH y PV, y no aumentan sustancialmente en ninguna otra situación médica. Por tanto, esta medición es sensible y específica. Todos los centros médicos principales deberían contar con un método para diagnosticar de manera rápida la presencia de PBG urinario, como el equipo Trace PBG (Trace America/Trace Diagnostics, Louisville, CO). Los resultados en las muestras de orina en **mancha (micción única)** son muy informativos, ya que durante los ataques agudos de porfiria son de esperar elevaciones muy importantes. La recogida de orina de 24 horas puede retrasar el diagnóstico de modo innecesario. La misma muestra de orina en mancha debe conservarse para la determinación cuantitativa

de ALA y PBG, con el fin de confirmar los resultados cualitativos, y también para detectar a pacientes con porfiria ALA deshidratada. Las porfirinas urinarias pueden permanecer aumentadas más tiempo que los precursores de las porfirinas en la CPH y la PV. Por tanto, resulta de utilidad medir las porfirinas urinarias totales en la misma muestra, teniendo presente que los aumentos de porfirinas en orina a menudo son inespecíficos. Con fines de cribado debe evitarse medir únicamente las porfirinas urinarias, ya que a menudo pueden verse aumentadas en muchos trastornos además de en las porfirias, como en hepatopatías crónicas, y el diagnóstico equivocado de porfiria puede deberse a elevaciones mínimas de las porfirinas urinarias, que carecen de valor diagnóstico.

El PBG es un pirrol incoloro que forma un pigmento violeta con el reactivo de Ehrlich (p-dimetilaminobenzaldehído). Otras sustancias, principalmente el urobilinógeno, también reaccionan con el aldehído de Ehrlich. Las pruebas de Watson-Schwartz y de Hoesch, en las que se añade inicialmente reactivo de Ehrlich a la orina, se consideran obsoletas. Desde hace muchos años se dispone de un método cuantitativo fiable para la detección de ALA y PBG, que utiliza columnas de intercambio de aniones y cationes pequeños para separar las sustancias que puedan interferir antes de añadir el reactivo de Ehrlich. El ALA reacciona formando un pirrol, que también se mide con el reactivo de Ehrlich. El equipo Trace PBG se basa en este método.

La medición de la porfobilinógeno desaminasa eritrocitaria (PBGD) no resulta útil como prueba de cribado en el contexto de la enfermedad aguda, ya que no diferencia la PAI activa de la forma latente. Además, la actividad enzimática no se encuentra disminuida en todos los pacientes con PAI y nunca está alterada en otras porfirias agudas.

**Porfirias cutáneas ampollas.** Las lesiones cutáneas ampollas debidas a las porfirias casi siempre se acompañan de elevaciones de las *porfirinas séricas totales*. Es preferible emplear un método fluorométrico, porque las porfirinas séricas en la PV se encuentran en su mayor parte unidas de modo covalente a proteínas plasmáticas y puede que sea más difícil detectarlas mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Los límites normales de porfirinas plasmáticas se encuentran algo aumentados en los pacientes con enfermedades renales terminales.

**Porfirias cutáneas no ampollas.** Aunque con una determinación de las porfirinas séricas totales generalmente es posible detectar la PPE, se considera más sensible la determinación de protoporfiria eritrocitaria. Las elevaciones de la protoporfiria eritrocitaria se producen en muchas otras circunstancias. Por tanto, el diagnóstico de PPE debe confirmarse demostrando la elevación predominante de protoporfiria libre más que de zinc protoporfiria. La interpretación de los resultados de las pruebas complementarias puede ser difícil porque el término «protoporfiria eritrocitaria libre» en ocasiones representa en realidad la zinc protoporfiria.

**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS CONFIRMATORIAS.** Cuando una prueba de cribado es positiva está justificado realizar pruebas adicionales. Una elevación marcada de los niveles de PBG puede observarse en la PAI, la CPH o la PV. Estas porfirias agudas pueden diferenciarse midiendo la PBGD eritrocitaria, las porfirinas urinarias (empleando la misma muestra en mancha de orina) las porfirinas fecales y las porfirinas séricas. Las diferentes porfirias causantes de lesiones cutáneas ampollas se diferencian midiendo las porfirinas en orina, heces y plasma. Una vez que se confirma el diagnóstico mediante pruebas bioquímicas, es importante confirmarlo mediante estudios de ADN. En las secciones siguientes se proporcionan más detalles de cada tipo de porfiria.

**PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA LAS PORFIRIAS SUBCLÍNICAS.** A menudo resulta complicado diagnosticar o «descartar» una porfiria en los

**TABLA 91-2. Las tres porfirias humanas más frecuentes y sus características principales**

|               |                    | SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN                           | FACTORES AGRAVANTES  | PRUEBAS DE CRIBADO MÁS IMPORTANTES     | TRATAMIENTO  |
|---------------|--------------------|--|--|--|--|
| Porfiria      | aguda intermitente | Neurológicos                                       | Fármacos (principalmente inductores de P450), progesterona, restricción dietética    | Porfobilinógeno urinario               | Hemina, glucosa  |
| Porfiria      | cutánea tarda      | Ampollas cutáneas y fragilidad (crónica)           | Hierro, alcohol, tabaquismo, estrógenos, hepatitis C, VIH, hidrocarburos halogenados | Porfirinas plasmáticas (o urinarias)   | Flebotomía, hidroxycloerquina o cloroquina a dosis bajas |
| Protoporfiria | eritropoyética     | Dolor y tumefacción cutánea (principalmente aguda) |  | Porfirinas eritrocitos (o plasmáticas) | β-caroteno   |

pacientes que presentaron síntomas sugerentes meses o años atrás o en los familiares de pacientes con porfirias agudas, en los que las porfirinas y sus precursores pueden encontrarse en valores normales. En estos casos puede ser necesario realizar pruebas más exhaustivas y derivar al paciente a un especialista y a un laboratorio especializado en la materia. Antes de evaluar a los familiares, se debe haber realizado un diagnóstico de certeza en el caso inicial, y se deben revisar los resultados de las pruebas complementarias para elegir las pruebas a realizar en los miembros de la familia. En caso necesario se deben repetir las pruebas en el caso inicial o en otro miembro de la familia. La identificación en el caso inicial de una mutación causante de la enfermedad facilita enormemente la detección de otros portadores del gen.

### **PORFIRIA POR DÉFICIT DE ÁCIDO o-AMINOLEVULÍNICO DESHIDRATASA (PDA)**

Se trata de la porfiria humana descrita más recientemente y en ocasiones se denomina *porfiria de Doss*, en honor del investigador que describió los 2 primeros casos. El término *plumboporfiria* resalta la semejanza entre esta enfermedad y el saturnismo, pero puede implicar incorrectamente que es debida a la exposición al plomo.

**ETIOLOGÍA.** Esta porfiria se debe al déficit de la ácido 5-aminolevulínico deshidratasa (ALAD) y se hereda de modo autosómico recesivo. Sólo se han confirmado 6 casos mediante análisis de mutaciones. La prevalencia del déficit heterocigoto de ALAD se ha estimado en <1% en Alemania y -2% en Suecia.

**PATOLOGÍA Y PATOGENIA.** La ALAD cataliza la condensación de dos moléculas de ALA para formar el pirrol PBG (v. fig. 91-1). La enzima es inhibida por varias sustancias químicas endógenas y exógenas. La ALAD es la principal proteína fijadora de plomo en los hematíes, y el plomo puede desplazar a los átomos de zinc de la enzima. La actividad de la ALAD eritrocitaria también es un índice sensible de exposición al plomo.

Todos los casos de PDA heredan una mutación de la ALAD diferente de cada progenitor. Se han identificado once mutaciones de la ALAD, principalmente mutaciones puntuales, en las que algunas expresan actividad parcial, como el mantenimiento parcial de la síntesis del grupo hemo. La cantidad de actividad enzimática residual puede predecir la gravedad fenotípica de esta enfermedad. Los estudios inmunohistoquímicos en 3 casos demostraron una proteína enzimática no funcional que presentaba reacción cruzada con anticuerpos anti-ALAD. Los casos de aparición tardía asociados con enfermedad mieloproliferativa pueden ser heterocigotos o presentar una mutación somática, con expansión de un clon afectado de células eritroides.

La PDA a menudo se clasifica como una porfiria hepática, aunque no se ha establecido el sitio de hiperproducción del ALA. Un paciente con enfermedad grave de aparición reciente recibió un trasplante hepático que no produjo una mejoría bioquímica o clínica significativa, lo que podría indicar que el origen del exceso de productos intermedios no era hepático. El exceso de coproporfirina III urinaria en la PDA podría originarse por el metabolismo del ALA en porfirinógenos, en un tejido distinto del tejido en el que tiene lugar la hiperproducción de ALA. La administración de dosis elevadas de ALA a sujetos normales también se acompaña de coproporfinuria importante. El aumento de la protoporfirina eritrocitaria puede ser explicado, al igual que en todas las otras porfirias homocigotas, por la acumulación en las células eritroides de la médula ósea de productos intermedios del comienzo de la vía durante la síntesis de hemoglobina, seguido por su transformación en protoporfirina una vez finalizada la síntesis de hemoglobina. Al igual que ocurre en otras porfirias agudas, la patogenia de los síntomas neurológicos no es bien conocida (v. sección que trata la PAI).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En la mayoría de los casos los síntomas son parecidos a los de otras porfirias agudas, como los ataques de dolor abdominal y la neuropatía. Los factores precipitantes, como la exposición a sustancias nocivas, no son evidentes en la mayor parte de los casos. Cuatro de los 6 casos descritos eran varones adolescentes. Un lactante sueco presentó una enfermedad más grave con alteraciones

neurológicas y retraso del crecimiento. Un varón belga de 63 años desarrolló una neuropatía motora aguda al mismo tiempo que sufría un trastorno mieloproliferativo.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Las concentraciones urinarias de ALA, coproporfirina III y zinc protoporfirina eritrocitaria se encuentran notablemente elevadas. La concentración urinaria de PBG se encuentra dentro de los valores normales o ligeramente aumentada. La actividad de ALAD en los hematíes se encuentra muy reducida y ambos progenitores presentan un descenso de la actividad de esta enzima de aproximadamente el 50% y una concentración normal de ALA en orina.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Las otras 3 porfirias agudas se caracterizan por el aumento notable de ALA y PBG. Por el contrario, en la PDA el ALA se encuentra muy aumentado, no así el PBG. El déficit importante de ALAD eritrocitaria y un descenso de la actividad enzimática del 50% en los padres apoyan el diagnóstico. Se deben excluir otras causas de déficit de ALAD, como el saturnismo. La succinilacetona, similar estructuralmente al ALA, se acumula en la tirosinemia hereditaria tipo I, inhibe la ALAD y puede producir un aumento de la excreción urinaria de ALA y manifestaciones clínicas parecidas a las de la porfiria aguda. Se ha descrito el déficit adquirido, idiopático de ALAD. A diferencia del saturnismo, la actividad deficiente de la ALAD no vuelve a la normalidad mediante la adición in vitro de reactivos sulfidrilos, como el ditioneitol. Aunque no se encuentre otra causa del déficit de ALAD, resulta esencial confirmar el diagnóstico de PDA mediante estudios moleculares.

**TRATAMIENTO.** La experiencia terapéutica es limitada, pero es similar a otras porfirias agudas. La glucosa parece no ser muy eficaz, pero se administra en los casos leves. El tratamiento con hemina ha sido aparentemente efectivo en las crisis agudas en los varones adolescentes. Las infusiones semanales evitaban las crisis en 1 de estos casos. El tratamiento con hemina no fue eficaz ni desde el punto de vista clínico ni desde el bioquímico en los niños suecos con enfermedad grave y produjo respuesta bioquímica pero no mejoría clínica en el varón belga con la forma de presentación tardía, que presentaba neuropatía periférica, pero no crisis agudas. La hemina también es eficaz para tratar los síntomas parecidos a los de la porfiria que se presentan en la tirosinemia hereditaria, y puede reducir de modo importante los niveles de ALA y coproporfirina urinarios en el saturnismo. Se aconseja evitar fármacos que resulten perjudiciales en otras porfirias agudas. El trasplante hepático no resultó eficaz en el niño con la forma grave de la enfermedad.

**PRONÓSTICO.** El pronóstico generalmente es bueno en los casos típicos, aunque pueden producirse crisis recurrentes. La evolución fue desfavorable en el niño sueco con la forma más grave de la enfermedad, y es variable en los adultos que presentan la forma de aparición tardía asociada a trastornos mieloproliferativos.

**PREVENCIÓN Y CONSEJO GENÉTICO.** Los padres heterocigotos deben conocer el riesgo que presentan los hijos posteriores de padecer la enfermedad, al igual que en cualquier otra enfermedad autosómica recesiva. El diagnóstico intraútero es posible, pero no se ha notificado.

### **PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE (PAI)**

Este trastorno también se denomina *porroloporfiria*, *porfiria sueca* o *porfiria intermitente aguda* y es el tipo más frecuente de porfiria aguda en la mayoría de los países.

**ETIOLOGÍA.** La PAI se debe al déficit de actividad enzimática de la forma de gestión interna (*housekeeping*) de la PBG desaminasa (PBGD). Esta enzima también se conoce como hidroximetilbilano (HMB) sintetasa; el término antiguo uroporfirinógeno I sintetasa se considera obsoleto. La PBGD cataliza la desaminación y la condensación de 4 moléculas de PBG para formar un tetrapirrol lineal, el HMB (también conocido como preuroporfirinógeno; v. fig. 91-1). Un cofactor dipirrometano único fija los productos pirrólicos intermedios en la zona catalítica hasta que se unen 6 pirróles (incluyendo el cofactor dipirrólico) de manera li-



neal, Iras lo que se libera el tetrapirrol HMB. La apo-desaminasa genera el cofactor dipirrólico para (orinar la holo-desaminasa, y esto ocurre más fácilmente a partir de HMB que de PBG. De hecho, las concentraciones elevadas de PBG pueden inhibir la formación de holo-desaminasa. El producto HMB puede transformarse en un compuesto cíclico de modo no enzimático para formar uroporfirinógeno 1 no fisiológico, pero en presencia de la siguiente enzima de la vía, se transforma más rápidamente para originar uroporfirinógeno III.

Las formas eritroide y de gestión interna (*housekeeping*) de la enzima son codificadas por un solo gen, localizado en el cromosoma 11 (1q24.1>q24.2), que contiene 15 exones. Las 2 isoenzimas son proteínas monoméricas y difieren sólo en una leve diferencia de peso molecular (=40 y 42kd, respectivamente); resultan de la unión alternativa de los exones 1 y 2. La isoenzima eritroide-específica es codificada del exón 2 al 15, y el promotor eritroide, cene actúa solo en las células eritroides, se localiza inmediatamente superior al exón 2. La isoenzima de gestión interna es codificada desde los exones 1 y 3 al 15, y su promotor se encuentra inmediatamente superior al exón 1. Las secuencias cis fijan los factores fijadores de ADN eritroide-específicos NF-E1 y NF-E2, lo que da lugar a la expresión del promotor eritroide. El promotor de gestión interna funciona en todos los tipos celulares, incluidas las células eritroides.

El patrón hereditario de la PAI es autosómico dominante, existen casos homocigotos muy raros que se presentan en la infancia. En numerosos grupos de población con PAI, incluyendo la población negra, se han identificado más de 200 mutaciones *PBGD* como mutaciones sin sentido, de sentido equivocado, de unión, inserciones y delecciones. La mayoría de las mutaciones se encuentra en 1 o en pocas familias. Pero, debido a los efectos de fundación, algunas son más frecuentes en ciertas zonas geográficas, como, el norte de Suecia (W198X), Holanda (R116W), Argentina (G116R), Nueva Escocia (R173W) y Suiza (W283X). En «3% de los casos pueden encontrarse mutaciones de novo. La *porfiria de Chester* fue descrita inicialmente como una variante de porfiria aguda en una familia numerosa inglesa, pero se descubrió que era debida a una mutación *PBGD*. La naturaleza de la mutación *PBGD* no justifica la gravedad de la presentación clínica, que varía enormemente entre diferentes familias.

La mayoría de las mutaciones da lugar a que la actividad de las isoenzimas eritroide y de gestión interna sea aproximadamente la mitad de la normal y a una cantidad de sus respectivas proteínas enzimáticas del 50% de la normal en todos los tejidos de los pacientes heterocigotos. En «5% de los pacientes con PAI sin relación de parentesco existe un déficit de la isoenzima de gestión interna, pero la isoenzima específica de las células eritroides es normal. Las mutaciones que producen esta variante suelen encontrarse en el exón 1 o su sitio donante 5' de unión o en el codón de inicio de traslación. Los métodos inmunoquímicos pueden diferenciar las mutaciones CRIM-positivas (es decir, que presentan un exceso de material inmunológico con reactividad cruzada [CRIM] relativa a la actividad de la enzima mutada), mientras que las mutaciones CRIM-negativas o no sintetizan una proteína enzimática mutada, o la proteína es inestable y no es detectable inmunológicamente empleando anticuerpos anti-PBGD. Se ha descrito el caso de un niño con PAI homocigota que heredó una mutación CRIM-positiva diferente de cada progenitor.

**PATOLOGÍA Y PATOGENIA.** Se cree que la inducción de la enzima hepática limitante de velocidad ALAS1 se encuentra en la base de las exacerbaciones agudas de esta y de las demás porfirias agudas. La PAI permanece latente (asintomática) en la gran mayoría de los portadores heterocigotos de mutaciones *PBGD*, lo que suele ser casi siempre el caso antes de la pubertad. Cuando no existen antecedentes de síntomas agudos, la excreción de precursores de porfirinas suele ser normal, lo que indica que la mitad de la actividad normal de la PBGD hepática es suficiente y la actividad de la ALAS1 hepática no se encuentra aumentada. Muchos factores no genéticos que resultan en la expresión clínica de la PAI, como ciertos fármacos y hormonas esteroideas, poseen la capacidad de inducir ALAS1 y CIP hepáticos. Cuando existe un aumento de la síntesis hepática de grupo hemo, la actividad de la PBGD del 50% puede resultar limitante, y pueden acumularse ALA, PBG y otros productos intermedios de la vía de síntesis del grupo hemo. Además, la síntesis del grupo hemo se ve afectada y la represión de la ALAS1 hepática mediada por el grupo hemo es menos eficaz.

Sin embargo, no se ha demostrado que la actividad de la PBGD hepática permanezca constante en valores de =50% del valor normal durante las

crisis y remisiones de PAI, como sí ocurre en los eritrocitos. Un estudio previo indicaba que durante el ataque agudo la actividad enzimática en el hígado es considerablemente inferior al 50% de la actividad normal. La actividad de la PBGD hepática puede verse aún más reducida una vez activada la PAI si, como se ha sugerido recientemente, el exceso de PBG interfiere con la unión del cofactor dipirrometano para esta enzima. También parece probable que factores genéticos desconocidos en la actualidad desempeñen un papel patogénico en, por ejemplo, pacientes que siguen sufriendo crisis incluso cuando evitan los factores precipitantes.

El hecho de que la PAI curse casi siempre de manera latente antes de la pubertad sugiere que factores endocrinos, niveles addtos de hormonas esteroideas, son importantes para la expresión clínica. Los síntomas son más frecuentes en las mujeres, lo que apunta al papel de las hormonas femeninas. Las crisis premenstruales probablemente son debidas a la progesterona endógena. Las porfirias agudas en ocasiones son agravadas por esferoides exógenos, como los anticonceptivos orales que contienen progestinas. De manera sorprendente, el embarazo suele tolerarse bien, lo que sugiere que cambios metabólicos beneficiosos pueden mejorar los efectos de las concentraciones elevadas de progesterona.

Los fármacos que resultan poco seguros en las porfirias agudas (tabla 91-3) son los que poseen la capacidad de inducir ALAS1 hepática, lo que se asocia estrechamente con la inducción de CIP. La griseofulvina es un ejemplo de un compuesto químico que puede aumentar el recambio del grupo hemo al estimular la destrucción de CIP específicas para formar un inhibidor de ferroquelatasas (FeC, la última enzima de la vía), como la N-metil protoporfirina. Los antibióticos de la familia de las sulfonamidas son nocivos, pero aparentemente no inducen la síntesis hepática de grupo hemo. El etanol y otros alcoholes son inductores de la ALA sintetasa y algunas CIP.

**TABLA 91-3. Fármacos considerados seguros o no seguros en las porfirias agudas**

| NO SEGUROS  | SEGUROS                    |
|---|----------------------------|
| Barbitúricos*   | Analgésicos opioides       |
| Sulfonamidas*   | Aspirina                   |
| Meprobamato* (también mebutamato,* tibutamato*)                 | Paracetamol                |
| Carisoprodol  | Fenotiazinas               |
| Glutetimida*  | Penicilina y derivados     |
| Metiprilol  | Estreptomina               |
| Etoclorvinol*   | Glucocorticoides           |
| Mefenitoína   | Bramuras                   |
| Fenitoína*  | Insulina                   |
| Succinimidas  | Atropina                   |
| Carbamazepina*  | Cimetidina                 |
| Clonazepam  | Ranitidina*                |
| Ptimidona*  | Acetaminofen (paracetamol) |
| Ácido valproico*  | Acetazolamida              |
| Pirazolonas (aminopirina, antipirina)                           | Aloprinolol                |
| Griseofulvina*  | Amiloride                  |
| Ergóticos   | Betanidina                 |
| Metoclopramida*   | Bumetanida                 |
| Rifampicina*  | Cimetidina                 |
| Pitazinamida*   | Cumarinas                  |
| Diclofenaco*  | Fluoxetina                 |
| Progesterona and progestinas sintéticas*                        | Gabapentina                |
| Danazol*  | Gentamicina                |
| Alcohol   | Guanetidina                |
| Inhibidores de la ECA (especialmente enalapril)                 | Ofloxacina                 |
| Bloqueantes de los canales de calcio (especialmente nifedipino) | Propranolol                |
| Ketoconazol   | Succinilcolina             |
| Rifampicina   | Tetraciclina               |

Este listado parcial no incluye toda la información disponible acerca de la seguridad de los fármacos en las porfirias agudas. Se deben consultar otras fuentes para obtener información de los fármacos que no aparecen en la tabla.

\*En EE.UU. en la ficha técnica de estos fármacos se advierte que su uso debe hacerse con precaución, están contraindicados en las porfirias o puede aparecer un cuadro de porfiria como efecto adverso. Los estrógenos también se consideran perjudiciales en las porfirias, pero su efecto negativo en las porfirias agudas se ha basado principalmente en la experiencia con el uso de combinaciones estrogénicas-progestina. Aunque los estrógenos pueden agravar la PCT, existen pocos indicios de que resulten perjudiciales en las porfirias agudas.

\*En EE.UU. su uso en pacientes con porfiria debe hacerse con precaución, según aparece en la ficha del fármaco. Sin embargo, este fármaco es considerado seguro por otras fuentes.

Los factores nutricionales, principalmente la reducción de la ingesta de calorías e hidratos de carbono, como puede ocurrir en ciertas enfermedades o en los regímenes de adelgazamiento, puede aumentar la excreción de precursores de porfirinas e inducir crisis de porfiria. El aumento de la ingesta de hidratos de carbono puede reducir las crisis. Recientemente se ha descubierto que la ALAS1 hepática se encuentra regulada por el receptor activado por el proliferador de los peroxisomas y coactivador la (PGC-1 $\alpha$ ), lo que puede representar una conexión importante entre el estado nutricional y las porfirias agudas.

Existen otros factores implicados. Los compuestos químicos del humo de los cigarrillos, como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, pueden inducir CIP hepáticas y la síntesis del grupo hemo. Una encuesta realizada a pacientes con PAI encontró una asociación entre tabaquismo y las crisis repetidas de porfiria. Las crisis pueden deberse al estrés metabólico y a las alteraciones nutricionales asociadas a enfermedades graves, infección o cirugía.

Las observaciones clínicas indican el efecto aditivo de múltiples factores predisponentes, como fármacos, hormonas endógenas, factores nutricionales y tabaquismo. La exposición a fármacos y otros factores precipitantes es menos probable que produzcan una crisis en los pacientes que no han presentado síntomas recientes que en aquellos con síntomas de porfiria recientes y frecuentes.

**Mecanismos neurológicos.** El mecanismo de la lesión neural en las porfirias agudas es mal conocido. No existen pruebas convincentes que apoyen la hipótesis de que la síntesis del grupo hemo se encuentra reducida en el sistema nervioso. Se ha sugerido que las manifestaciones cerebrales de la PAI pueden deberse al vasoespasmio producido por la disminución de la producción de óxido nítrico por la óxido nítrico sintetasa (una  $\alpha$ -hemoproteína). La hipótesis más apoyada en la actualidad es que uno o más de los precursores del grupo hemo, o quizá algún producto derivado, es neurotóxico. El aumento de la concentración de ALA en la PAL CPH, PV, PDA, saturnismo y tirosinemia hereditaria tipo 1, que presentan manifestaciones neurológicas similares, sugiere que esta sustancia o algún derivado puede ser neuropático. Las porfirinas derivadas del ALA, una vez que es captado por las células, pueden ser potencialmente tóxicas. El ALA también puede reaccionar con receptores de ácido Y-aminobutírico (GABA). El único caso descrito de una mujer con PAI grave que mejoró notablemente tras recibir un trasplante hepático alógeno apoya la hipótesis de que los precursores hepáticos del grupo hemo son los causantes de las manifestaciones neurológicas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La PAI afecta a todas las razas y constituye la porfiria aguda más frecuente, con una prevalencia de  $\approx 5/100.000$ . En Suecia se ha estimado una prevalencia de  $7,7/100.000$ , incluyendo los casos latentes con precursores de porfirinas normales. La prevalencia mucho mayor en el norte de Suecia ( $60-100/100.000$ ) se debe a una mutación común y al efecto fundador. La prevalencia conjunta de PAI y PV en Finlandia es de  $\approx 3,4/100.000$ . Un estudio entre pacientes psiquiátricos crónicos estadounidenses empleando la determinación de PBGD en hemáties encontró una prevalencia elevada ( $210/100.000$ ) de déficit de PBGD, pero un estudio en México observó una prevalencia similar en pacientes psiquiátricos y en controles. El cribado de la población mediante la determinación de la PBGD sintetasa eritrocitaria o el análisis de ADN reveló una prevalencia de  $\approx 200$  heterocigotos/ $100.000$  en Finlandia y 1 caso en cada 1.675 ( $60/100.000$ ) en Francia. Por tanto, los portadores de mutaciones PBGD que pueden producir PAI pueden ser frecuentes. La hipótesis de que la PAI podría explicar la leyenda del vampirismo tampoco tiene fundamento y describe la enfermedad de modo negativo. La teoría de que los pacientes con enfermedades poco conocidas, como el síndrome de sensibilidad química múltiple, presentan realmente una porfiria aguda también carece de fundamento y se basa en criterios diagnósticos inadecuados.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones neurovisceralas de las porfirias agudas pueden presentarse en cualquier momento tras la pubertad, pero raramente antes. Resulta excepcional que en los primeros años de la infancia se presenten alteraciones neurológicas graves y los ataques agudos son inexistentes.

En los pacientes heterocigotos, los ataques agudos se caracterizan por una constelación de síntomas inespecíficos, que pueden volverse graves y potencialmente mortales. El dolor abdominal ocurre en el 85-95% de

los casos, suele ser grave, continuo, mal localizado, en ocasiones de tipo cólico y acompañado de signos de íleo, como distensión abdominal y disminución de los borborismos. Las náuseas, vómitos y estreñimiento son frecuentes, y puede producirse un aumento de los borborismos y diarrea. La disfunción vesical puede producir polaquiuria y disuria. La taquicardia, el signo más frecuente, se presenta hasta en el 80% de las crisis. A menudo se acompaña de hipertensión, agitación, temblor fino e hipersudación, que se atribuyen a la hiperactividad simpática y al aumento de las catecolaminas. Otras manifestaciones frecuentes son los síntomas mentales; el dolor en las extremidades, cabeza, cuello o tórax; la debilidad muscular; y las alteraciones sensitivas. Como todas estas manifestaciones son más neurológicas que inflamatorias, el dolor abdominal a la palpación, la fiebre o la leucocitosis son mínimos o inexistentes.

La neuropatía porfirica es principalmente motora y parece deberse a degeneración axonal más que a desmielinización. La afectación sensitiva se traduce en dolor en las extremidades, que puede describirse como muscular u óseo, y entumecimiento, parestesias y disestesias. La paresia puede producirse al principio de la crisis, pero con mayor frecuencia se trata de una manifestación tardía de la misma, que no es reconocida ni tratada adecuadamente. Más raramente puede presentarse una neuropatía grave cuando el dolor abdominal es leve o inexistente. La debilidad motora comienza con mayor frecuencia en los músculos proximales de las extremidades superiores y progresa a la periferia de las extremidades inferiores. Suele ser simétrica, pero en ocasiones puede ser asimétrica o focal. Inicialmente, los reflejos tendinosos pueden encontrarse poco afectados o ser hiperactivos y con el tiempo disminuyen o desaparecen. Los nervios craneales, con más frecuencia el V y el X, pueden verse afectados, y se han descrito casos de ceguera por afectación de los nervios ópticos y los lóbulos occipitales. Las manifestaciones más frecuentes de afectación del sistema nervioso central son las crisis epilépticas, la ansiedad, el insomnio, la depresión, la desorientación, las alucinaciones y la paranoia. Las crisis epilépticas pueden deberse a hiponatremia, a la misma porfiria o a otra causa no relacionada. La depresión crónica y otros síntomas mentales se presentan en algunos pacientes, pero a menudo su atribución a la porfiria es difícil.

La hiponatremia es frecuente durante las crisis agudas. El mecanismo más probable es la secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH), pero resulta difícil de documentar, y deben considerarse otros mecanismos de forma individualizada. La depleción de sal por la pérdida renal excesiva de sodio, las pérdidas gastrointestinales y la ingesta deficitaria se han señalado como las causas de la hiponatremia en la PAL. En algunos pacientes se encontraron reducciones inexplicables del volumen sanguíneo total y del volumen de hemáties; en estos casos, el aumento de la secreción de ADH podría tratarse de una respuesta fisiológica adecuada. Otras alteraciones electrolíticas pueden ser la hipomagnesemia y la hipercalcemia.

La crisis suele resolverse muy rápidamente, a no ser que el tratamiento se retrase. El dolor abdominal puede desaparecer en pocas horas y la paresia en pocos días. Incluso la neuropatía motora grave puede mejorar a lo largo de meses o varios años, pero puede dejar cierta debilidad residual. La progresión de la neuropatía a un cuadro de parálisis respiratoria, bulbar y muerte es poco común si se instaura el tratamiento adecuado y se eliminan los fármacos nocivos. Las arritmias cardíacas pueden dar lugar a un cuadro de muerte súbita.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Las concentraciones de ALA y PBG se encuentran muy aumentadas durante la crisis aguda y pueden disminuir tras la misma, aunque generalmente permanecen elevadas a menos que la enfermedad se vuelva asintomática por un período prolongado. Un estudio poblacional sueco indicó que pueden presentarse síntomas sugerentes de porfiria durante la infancia, a diferencia de los adultos, incluso aunque en la orina no se encuentren aumentados los precursores porfiricos. Sin embargo, este estudio no realizó una comparación con la frecuencia de aparición de dichos síntomas en un grupo de niños control.

Las porfirinas también se encuentran muy elevadas, lo que explica la orina rojiza de los pacientes con PAL. Se trata principalmente de uro $\alpha$ -porfirinas, que pueden formarse no enzimáticamente a partir de PBG. Pero, como las porfirinas urinarias que se encuentran elevadas son predominantemente isómeros III, es probable que su formación sea en gran parte enzimática, lo que podría producirse si el exceso de ALA de síntesis hepática entra en células de otros tejidos y es convertido a continuación

en porfirinas a través de la vía de biosíntesis del grupo hemo. Se cree que la coloración marronácea de la orina es debida a la porfobilina, un producto de degradación del PBG, y a los dipirrimetanos. En la PAI las porfirinas fecales totales y las porfirinas séricas se encuentran en valores normales o levemente aumentados. La protoporfirina eritrocitaria puede encontrarse levemente aumentada en los pacientes con PAI manifiesta.

La actividad de la PBGD eritrocitaria es de aproximadamente la mitad de la normal en la mayor parte de los pacientes (70-80%) con PAL. Sin embargo, los límites normales son amplios y se superponen parcialmente con los límites de los pacientes heterocigotos. Como se ha mencionado, la PBGD es muy dependiente del envejecimiento del eritrocito, y un aumento en la eritropoyesis debido a una enfermedad concurrente en un paciente con PAI puede aumentar la actividad hasta valores normales.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** La elevación del PBG urinario establece que un paciente presenta I de las 3 porfirias agudas más frecuentes (v. tabla 91-2). Se prefiere medir el PBG sérico cuando coexiste una nefropatía grave, pero es menos sensible cuando la función renal es normal. La medición del ALA en orina es menos sensible que la de PBG y también menos específica, pero detectará la PDA, el cuarto tipo de porfiria aguda. En la mayoría de los pacientes existe una disminución de la actividad de PBGD en los hematíes, lo que ayuda para confirmar el diagnóstico en un paciente con PBG elevado. Sin embargo, por los motivos expuestos con anterioridad, la normalidad de la actividad enzimática en los hematíes no excluye la PAL. La medición de la PBGD en los hematíes resulta bastante útil para realizar un cribado en los miembros de la familia de un paciente con PAI conocida que presente una actividad enzimática baja en los hematíes. Sin embargo, el 5-15% de los pacientes puede clasificarse incorrectamente mediante el estudio enzimático. Este estudio no resulta útil en lactantes menores de 4 meses, en los que la enzima puede encontrarse aumentada fisiológicamente en los hematíes. La actividad de la PBGD eritrocitaria puede encontrarse falsamente baja si el procesamiento, almacenamiento o transporte de la muestra han sido incorrectos. Algunos laboratorios comerciales realizan la medición simultánea de múltiples enzimas de la vía de la biosíntesis del grupo hemo, pero esta práctica es menos fiable que los análisis que utilizan sustratos específicos. El hallazgo de una disminución de la actividad de ALAD y PBGD eritrocitarias sugiere que el resultado es poco fiable.

El conocimiento de la mutación PBGD en una familia permite la identificación fiable de otros portadores del gen. El déficit de PBGD puede documentarse en el feto mediante la medición de la actividad enzimática en las células del líquido amniótico, o lo que es más fiable, mediante el hallazgo de una mutación PBGD en estas células.

**COMPLICACIONES.** La PAI y otras porfirias agudas se asocian con frecuencia con alteraciones leves de la función hepática. El riesgo de sufrir una hepatopatía más avanzada y carcinoma hepatocelular también aumenta durante la vida adulta, quizá 60-70 veces, incluso en los pacientes asintomáticos con elevación de las porfirinas o de sus precursores. Un reducido número de pacientes que sufrieron esta neoplasia presentaba elevaciones de la  $\alpha$ -fetoproteína sérica. Por tanto, en la actualidad se recomienda realizar pruebas de cribado, al menos anualmente, mediante ecografía u otra técnica de imagen a los pacientes con porfirias agudas, en especial si superan los 50 años.

El riesgo de hipertensión crónica y alteración de la función renal parece ser mayor en la PAL. La hipertensión o el posible efecto nefrotóxico del ALA pueden explicar la alteración de la función renal observada en la PAI, que puede progresar a insuficiencia renal grave y requerir un trasplante renal.

En algunos pacientes con PAI se producen elevaciones de la concentración sérica de tiroxina debido al aumento de la globulina fijadora de tiroxina. En esta enfermedad, la hipercolesterolemia y la elevación de colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) parecen ser menos frecuentes de lo que se creía anteriormente.

## TRATAMIENTO

**Hemina.** La hemina intravenosa, combinada con medidas de soporte y sintomáticas, es el tratamiento de elección de la mayoría de las crisis agudas de porfiria. El tratamiento precoz con hemina se acompaña de una respuesta clínica y bioquímica favorable, que es menor cuando éste se retrasa. Ya no se recomienda comenzar el tratamiento con hemina en

una crisis grave únicamente después de que fracase el tratamiento con glucosa intravenosa durante varios días. Los ataques leves, sin manifestaciones graves como paresia e hiponatremia, pueden tratarse inicialmente con glucosa intravenosa. Tras su administración intravenosa, la hemina se une a la hemopexina y a la albúmina sérica y es captada principalmente en los hepatocitos. Tras su entrada al hepatocito, la hemina aumenta la reserva reguladora de grupo hemo, inhibe la síntesis de ALASI hepática y reduce de manera importante la sobreproducción de precursores porfirínicos.

En Estados Unidos la hemina\* se encuentra disponible para su administración intravenosa como una preparación de hematina liofilizada. Los productos de degradación comienzan a formarse tan pronto como el producto liofilizado es reconstituido con agua estéril, y son los responsables de la flebitis del punto de infusión y del efecto anticoagulante transitorio. La pérdida del acceso venoso debido a la flebitis es común tras administraciones repetidas. La estabilización de la hematina liofilizada mediante reconstitución con albúmina humana al 30% puede evitar estos efectos adversos, y se recomienda especialmente cuando se utiliza una vena periférica para la infusión. Entre los efectos adversos poco frecuentes de la hemina se encuentran la fiebre, el dolor, el malestar general, la hemólisis, la anafilaxia y el colapso circulatorio. El arginato de hemina, una preparación de hemina más estable, se encuentra disponible en Europa y Sudáfrica.

El tratamiento con hemina debe iniciarse sólo después de haber confirmado inicialmente el diagnóstico de porfiria aguda por la elevación importante de la concentración de PBG en orina (lo que se determina más rápidamente empleando un equipo, como ha sido comentado con anterioridad). Cuando se cuenta con informes diagnósticos previos, no es preciso confirmar el aumento de PBG en cada crisis recurrente, siempre que por el cuadro clínico se excluyan otros trastornos que puedan causar los síntomas. La dosis estándar de hemina para el tratamiento de las crisis de porfiria aguda es de 3-4 mg/kg/día durante 4 días. Las dosis inferiores tienen menos efecto sobre la excreción de precursores de porfirinas y probablemente su beneficio clínico sea inferior. Se está investigando el resultado de la combinación del tratamiento con hemina e inhibidores de la degradación del grupo hemo, como la estaño protoporfirina o la estaño mesoporfirina, para prolongar la eficacia de la hemina administrada.

**Medidas generales y de soporte.** Los fármacos que pueden agravar las porfirias (v. tabla 91-3) deben ser interrumpidos siempre que sea posible, y deben identificarse otros factores precipitantes. La hospitalización está justificada, excepto si el ataque es leve, para el tratamiento del dolor grave, las náuseas y vómitos, para la administración de hemina y fluidos, y para el control de la capacidad vital, el estado nutricional, la función neurológica y los electrolitos. El dolor suele precisar analgésicos opiodes; el riesgo de adicción tras la recuperación de la crisis aguda es bajo. Las fenotiazinas, como la clorpromazina, se emplean para el tratamiento de las náuseas, los vómitos, la ansiedad y la agitación. El hidrato de cloral o las dosis bajas de benzodiazepinas de acción corta pueden administrarse para tratar la agitación o el insomnio. Los fármacos bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos pueden resultar útiles durante las crisis agudas para controlar la taquicardia y la hipertensión, pero pueden ser peligrosos en pacientes con hipovolemia e insuficiencia cardíaca incipiente, ya que en esta situación el aumento de la secreción de catecolaminas puede ser un mecanismo compensador importante.

**Administración de hidratos de carbono.** Los efectos de los hidratos de carbono sobre la inhibición de la ALASI hepática y la reducción de la excreción de precursores de porfirinas son escasos en comparación con los del tratamiento con hemina. Por tanto, únicamente las crisis leves (dolor ligero, sin paresia o hiponatremia) son tratadas mediante cargas de hidratos de carbono. En ocasiones las soluciones de polímeros de glucosa por vía oral son toleradas. La dosis recomendada de glucosa intravenosa en los adultos hospitalizados por crisis de porfiria es de 300 g,

\*Hemina es el nombre genérico de todas las preparaciones de grupo hemo empleadas para su administración intravenosa. Hemina también es un término químico que hace referencia a la forma oxidada (férrica) del grupo hemo (hierro protoporfirina IX), y suele aislarse como cloruro de hemina. En soluciones alcalinas, el cloruro es sustituido por el ion hidroxilo, formando hidroxihemo, o hematina.

generalmente en solución al 10%. Las cantidades de hasta 500 g al día pueden ser más eficaces, pero el mayor volumen puede favorecer la hiponatremia.

**Reposición enzimática.** El tratamiento con PBGD eritrocitaria recombinante humana se está estudiando en la actualidad. Cuando se administra por vía intravenosa a pacientes asintomáticos, se reducen de manera importante los niveles de PBGD circulante sin acompañarse de efectos adversos. Se están efectuando estudios acerca de su eficacia en el tratamiento de las crisis agudas. Los primeros estudios sobre el tratamiento genético, que empleaban fibroblastos de pacientes y de ratones con déficit de PBGD o ratones a los que se administraban plásmidos adenovíricos o no virales que codificaban la enzima normal, han demostrado la corrección del defecto metabólico.

**Otros tratamientos.** El trasplante hepático resultó eficaz en 1 paciente con PAI grave. Sin embargo, se precisan más pruebas de su eficacia antes de poder recomendar su práctica. La cimetidina, un inhibidor de CIP bien conocido, puede evitar las formas experimentales de porfiria inducidas por agentes químicos, en las que se produce la activación de estas enzimas, pero estos modelos no son muy relevantes para la PAI humana. El uso del fármaco se basa en observaciones no controladas.

**Crisis epilépticas y otras complicaciones.** Las crisis epilépticas debidas a hiponatremia u otros desequilibrios electrolíticos pueden no precisar tratamiento prolongado con fármacos anticonvulsivantes, la mayor parte de los cuales posee cierta capacidad para agravar las porfirias agudas. Los bromuros, la gabapentina, y posiblemente la vigabatrina, son fármacos seguros. El clonazepam puede resultar menos perjudicial que la fenitoína o los barbitúricos. El control de la hipertensión puede ayudar a la prevención de la insuficiencia renal crónica, que puede progresar y hacer necesario el trasplante renal.

**Fármacos seguros y poco seguros.** Los pacientes suelen controlar bien los fármacos que no deben utilizar. En la tabla 91-6 se enumeran algunos fármacos de los que se conoce o se sospecha firmemente su seguridad o peligrosidad en las porfirias agudas. La European Porphyria Initiative y la American Porphyria Foundation proporcionan listados actualizados, más extensos, en sus páginas web interactivas ([www.porphyrria-europe.com](http://www.porphyrria-europe.com)), ([www.porphyrriafoundation.com](http://www.porphyrriafoundation.com)). Se carece de información relativa a la seguridad de numerosos fármacos, en especial para los de reciente introducción, y en ocasiones las opiniones son conflictivas.

Las progestinas exógenas, generalmente combinadas con estrógenos, pueden inducir crisis de porfiria. Los estrógenos no suelen ser perjudiciales cuando se administran de modo aislado en animales o en cultivos de hepatocitos. Los corticoides sintéticos con un sustituto etinil pueden destruir las CIP hepáticas, por lo que probablemente deban ser evitados en los pacientes con porfiria aguda. El danazol está especialmente contraindicado.

**Otras consideraciones.** La cirugía mayor debe ser realizada con seguridad en los pacientes con porfiria aguda, en especial cuando deban evitarse los barbitúricos. Se recomienda utilizar halotano como anestésico por inhalación y propofol y midazolam como fármacos para la inducción intravenosa.

El embarazo suele ser bien tolerado, lo que es sorprendente, ya que la concentración de progesterona, un inductor potente de la ALAS I hepática, se encuentra muy elevada durante el embarazo. Sin embargo, algunas mujeres sufren crisis durante el embarazo, que en ocasiones se relacionan con el descenso de calorías de la dieta o con la toma de metoprolol, un fármaco contraindicado, que en ocasiones se utiliza para tratar la hiperemesis gravídica.

La diabetes mellitus y otras enfermedades endocrinas no son factores desencadenantes conocidos de las crisis porfíricas. De hecho, la aparición de un cuadro de diabetes mellitus, con la hiperglucemia resultante, puede reducir la frecuencia de las crisis y disminuir la concentración de precursores de porfirinas en los pacientes con PAI.

**PRONÓSTICO.** El pronóstico de los pacientes con porfirias agudas ha mejorado notablemente en las últimas décadas. En Finlandia, por ejemplo, el 74% de los pacientes con PAI o PV consideraba disfrutar de una vida normal y menos de 1/3 sufrió crisis recurrentes durante varios años de seguimiento. En los pacientes con síntomas agudos, las crisis recurrentes se presentaron con mayor frecuencia en los 3 años siguientes. Además, sólo el 6% de los portadores de genes que nunca habían sufrido crisis comenzó a presentar síntomas. El mejor pronóstico puede de-

pender de la detección más temprana, el mejor tratamiento de las crisis agudas y la sustitución de los fármacos perjudiciales, como los barbitúricos y las sulfonamidas, por fármacos más seguros. Sin embargo, un reducido número de pacientes puede seguir sufriendo crisis recurrentes, dolor crónico y otros síntomas, incluso aunque eviten los factores precipitantes conocidos.

**PREVENCIÓN.** Para prevenir las crisis resulta importante identificar los múltiples factores incitantes y evitarlos lo máximo posible. Se deben revisar los fármacos utilizados para tratar las enfermedades concurrentes. Como los factores dietéticos a menudo no son aparentes, puede resultar útil consultar con un médico especialista en dietética. Se recomienda seguir una dieta bien equilibrada, con alto contenido en hidratos de carbono (60-70% de las calorías totales) y suficiente para mantener el peso corporal. Existen pocas pruebas que apoyen que el aporte adicional de hidratos de carbono en la dieta ayude a evitar las crisis, y pueden dar lugar a que el paciente gane peso. Los pacientes que deseen perder peso deberían hacerlo gradualmente y cuando se encuentren clínicamente estables. El déficit de hierro, que puede detectarse por la concentración baja de ferritina sérica, debe corregirse.

Los análogos de la GnRH, que suprimen la ovulación, pueden ser muy eficaces para evitar las frecuentes crisis recurrentes de la fase lútea, pero es importante realizar evaluaciones ginecológicas básicas y de seguimiento, así como mediciones de la densidad ósea. Para evitar la desmineralización ósea pueden utilizarse estrógenos transdérmicos o un bifosfonato. La administración de hemina una o dos veces a la semana puede evitar las crisis frecuentes, no cíclicas, de porfiria en algunos pacientes.

**CONSEJO GENÉTICO.** Los niños con antecedentes familiares de porfiria suelen acudir al pediatra con fines diagnósticos y de asesoramiento. Se debe revisar la información y los resultados de las pruebas complementarias del familiar con diagnóstico de porfiria con el fin de guiar las pruebas que deben realizarse al niño, que serán diferentes en función del tipo de porfiria aguda. La mutación identificada en el probando debe buscarse en el niño. Si el niño ha heredado la mutación, se debe proporcionar el asesoramiento adecuado para evitar el uso de fármacos potencialmente perjudiciales. También se debe explicar que la gran mayoría de los pacientes que hereda una mutación PBGD nunca presenta síntomas, y que el pronóstico de los que sí los presentan es favorable. Por tanto, es de esperar una vida normal, con buena salud, en especial si se evitan los fármacos y factores perjudiciales y si los síntomas, en caso de presentarse, se diagnostican y tratan con rapidez. Dado el pronóstico favorable en la mayoría de los portadores de mutaciones, incluso durante la gestación, el embarazo no se desaconseja. El diagnóstico prenatal de las porfirias agudas es menos importante que el de muchas otras enfermedades hereditarias. La herencia de una mutación PBGF debe mantenerse como información confidencial y no debe interferir en el ámbito laboral ni a la hora de contratar un seguro.

## PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA (PEC)

Esta rara enfermedad, conocida también como *enfermedad de Gündiei*, suele presentarse con fotosensibilidad poco después del nacimiento, o intraútero, como un cuadro de hidropesía no inmunitaria.

**ETIOLOGÍA.** La PEC es una enfermedad autosómica recesiva debida al déficit marcado de uroporfirinógeno III sintetasa (UROS). Se han identificado numerosas mutaciones de la UROS entre las familias con PEC. La enfermedad de aparición tardía en adultos probablemente se asocie con enfermedades mieloproliferativas y la expansión de un clon de eritroblastos portador de una mutación de la UROS.

**PATOLOGÍA Y PATOGENIA.** La UROS, cuya concentración se encuentra muy reducida en la PEC, cataliza la inversión del anillo pirrólico D del HMB (el anillo pirrólico que aparece en el extremo derecho de la molécula presentada en la fig. 91-1) y la rápida transformación cíclica del tetrapirrol lineal para formar uroporfirinógeno III. Esta enzima también se conoce como uroporfirinógeno eosintetasa. La enzima humana es un monómero. El gen de la enzima se localiza en el cromosoma 10q25.3->q26.3, y contiene 10 exones. Los transcritos eritroides y

de gestión interna se generan por promotores alternativos, pero codifican la misma enzima. El transcrito de gestión interna contiene el exón 1 (no traducido) que se fragmenta en los exones 2B hasta el 10, mientras que el transcrito eritroide contiene el exón 2A (no traducido) que también se fragmenta en los exones 2B hasta el 10. El promotor de gestión interna está situado en dirección 3' al exón 1, mientras que el promotor proximal específico de células eritroides está situado en dirección 3' al exón 2A y contiene sitios de unión del factor de transcripción eritroide, como GATA1 y NF-E2. Por tanto, aunque exista una regulación específica de células eritroides, el producto enzimático es el mismo en todos los tejidos.

En la PEC se acumulan cantidades elevadas de HMB en las células eritroides durante la síntesis de hemoglobina, que sufren transformación cíclica no enzimática y originan uroporfirinógeno I, que se autooxida para dar lugar a uroporfirina I. Parte del uroporfirinógeno I que se acumula es metabolizado a coproporfirinógeno I, que también es acumulado al no ser un sustrato de la coproporfirinógeno oxidasa. Por tanto, la uroporfirina I y la coproporfirina I se acumulan en la médula ósea y después se encuentran en los hematíes circulantes, el plasma, la orina y las heces.

En la PEC se han identificado distintas mutaciones de la UROS, como mutaciones sin sentido o de sentido equivocado, deleciones e inserciones grandes o pequeñas, defectos de empalme y mutaciones puntuales de rama intrónica. En el promotor específico de células eritroides se han identificado, al menos, 4 mutaciones. Muchos pacientes heredan una mutación diferente de cada progenitor y la mayoría de las mutaciones se ha detectado en 1 o en pocas familias. Una excepción la constituye una mutación frecuente, la C73R, que se localiza en un punto caliente (*hot spot*) mutacional y se encontró en el 33 % de los alelos.

Las correlaciones fenotípicas-genotípicas se basan en la expresión *in vitro* de las distintas mutaciones de la PEC y la gravedad de las manifestaciones fenotípicas asociadas. El alelo C73R, que se asocia con un fenotipo grave en los homocigotos o en los pacientes heterocigotos para C73R y otra mutación que expresa una reducida actividad residual, resultan en <1 % de la actividad enzimática normal. Los pacientes con el alelo C73R y heterocigotos para otras mutaciones que expresan más actividad residual presentan formas más leves de la enfermedad.

La **hemólisis** es una manifestación frecuente de la PEC. El exceso de porfirinas en los hematíes circulantes produce daño celular, quizá por un mecanismo fototóxico, que da lugar a hemólisis intravascular y a un mayor aclaramiento esplénico de hematíes. La eritropoyesis ineficaz, con destrucción intramedular de los hematíes cargados de porfirinas y el catabolismo del grupo hemo, también es importante. La expansión de la médula ósea debido a la hiperplasia eritroide puede contribuir a la **pérdida ósea**. El déficit de nutrientes en ocasiones produce hipoplasia eritroide. A pesar del déficit marcado de UROS, la producción de grupo hemo en la médula ósea se encuentra incrementada debido a la hemólisis y al aumento compensador de la producción de hemoglobina. Sin embargo, esto se produce a costa del acumulo de cantidades importantes de HMB, que son convertidas en porfirinógenos y porfirinas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En los casos graves, la PEC puede producir la muerte del feto o puede diagnosticarse durante el período fetal por un cuadro de anemia hemolítica intrauterina e **hidropesía fetal no inmunitaria**. La PEC puede asociarse con hiperbilirrubinemia neonatal y **la fototerapia puede inducir fotosensibilidad grave de modo no intencionado**.

Los hallazgos más característicos son la presencia de orina rojiza o la coloración rosada de la orina de los pañales o del meconio poco tiempo después de nacer (fig. 91-2). Tras la exposición a la luz solar aparecen lesiones ampollosas graves en las zonas de piel fotoexpuestas, como la cara o las manos, cuadro denominado como *hidroa estival*, por ser más grave durante el verano, cuando la exposición a la luz solar es mayor (fig. 91-3). Las vesículas, bullas, fragilidad, hipertriosis, cicatrización, engrasamiento y áreas de hipo e hiperpigmentación son muy parecidas a las observadas en la PCT, pero generalmente mucho más graves. Las infecciones y las cicatrices en ocasiones producen lesiones faciales y en los dedos, córnea, orejas y uñas. Las porfirinas se depositan durante la vida intrauterina en la dentina y el hueso. Bajo la luz normal los dientes presentan una coloración rojiza-marrónácea, un aspecto denominado **eritrodontia**, y bajo luz ultravioleta de longitud de onda larga muestran fluorescencia rojiza (fig. 91-4). Numerosos pacientes presentan hemólisis y esplenomegalia. La respuesta compensadora de la médula ósea



Figura 91-2. Pórfiria eritropoyética congénita. En el pañal de un lactante afectado puede observarse la orina de color rojo. (De Paller AS, Macini AJ: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 3.ª ed. Filadelfia, Elsevier Saunders, 2006, pág. 517.)

puede ser adecuada, en especial en los casos más leves. Sin embargo, los pacientes con fenotipos graves a menudo precisan transfusiones. La esplenomegalia puede contribuir a la anemia y producir leucopenia y trombocitopenia, que puede dar lugar a cuadros hemorrágicos importantes. No existen síntomas neurológicos ni sensibilidad a fármacos, hormonas o a la restricción de hidratos de carbono. El hígado puede lesionarse por la sobrecarga de hierro o la hepatitis postransfusional.

Los casos más leves de PEC sin eritrodontia en los que los síntomas aparecen en la vida adulta pueden parecerse más a la PCT. Estos casos de inicio tardío probablemente se asocian con trastornos mieloproliferativos y expansión de un clon celular portador de una mutación somática de la UROS.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** La excreción de porfirinas urinarias y la concentración de porfirinas circulantes se encuentran mucho más elevadas que en el resto de las porfirias. La excreción de porfirinas en orina, principalmente de uroporfirina I y coproporfirina I, puede ser de hasta 50-100 mg/día. El ALA y el PBG se encuentran en valores normales. Las porfirinas fecales se encuentran muy aumentadas, fundamentalmente la coproporfirina I.

En la PEC el aumento de las porfirinas eritrocitarias es a costa principalmente de la uroporfirina I y coproporfirina I. Estas porfirinas también se encuentran incrementadas en la médula ósea, el bazo, el plasma, y en menor grado, el hígado. El patrón de las porfirinas en los hematíes está influido por el estado de la eritropoyesis y la maduración eritroide. En algunos pacientes con PEC predomina la protoporfirina, y en 1 de dichos pacientes se produjo un aumento de los niveles de uroporfirina y coproporfirina cuando la eritropoyesis fue estimulada por la extracción de sangre.



Figura 91-3. Pórfiria eritropoyética congénita. Vesículas, ampollas y costras en áreas expuestas al sol. (De Paller AS, Macini AJ: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 3.ª ed. Filadelfia, Elsevier Saunders, 2006, pág. 517.)





Figura 91-4. Porfiria eritropoyéica congenita. Dientes marronáceos que presentan fluorescencia en la exploración con la lámpara de Wood. (De: Paller AS, Mancini AJ: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 3.ª ed. Filadelfia, Elsevier Saunders, 2006, pág. 517.)

**DIAGNOSTICO Y DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.** El diagnóstico de PEC debe documentarse mediante la caracterización completa del patrón de porfirinas y la identificación de las mutaciones subyacentes. En los casos de inicio tardío se debe sospechar y estudiar en detalle la posibilidad de que exista un trastorno mieloproliferativo y una mutación somática de la UROS.

El cuadro clínico puede ser muy parecido al de la porfiria hepatoeritropoyética (PHE), pero el patrón de porfirinas en la orina y las heces de los pacientes con PHE recuerda al de la PCT. En la PEC es raro encontrar como rasgo predominante la elevación de protoporfirina en los hematíes, que es un hallazgo característico de la PPE, la PHE y los raros casos homocigotos de PA1, CPH y PV. La PPE también se diferencia por la normalidad de las porfirinas en orina y el aumento de la protoporfirina eritrocharía libre, mientras que en otras enfermedades la protoporfirina que se encuentra aumentada forma complejos con el zinc.

La PEC debe sospecharse en los cuadros de hidropesía no inmunitaria o anemia hemolítica intrauterina. Si la enfermedad se diagnostica en esta etapa, pueden considerarse las transfusiones intrauterinas y ayuda a evitar los cuadros cicatriciales graves por fotosensibilidad secundarios a la fototerapia suministrada para tratar la hiperbilirrubinemia. El diagnóstico prenatal es posible si se observa una coloración rojiza-marronácea y un aumento de las porfirinas en el líquido amniótico, midiendo las porfirinas en los hematíes y el plasma fetal, midiendo la actividad de la UROS en cultivos de células del líquido amniótico, o identificando las mutaciones del gen UROS en las vellosidades coriónicas o en cultivos de células del líquido amniótico.

**TRATAMIENTO.** La evitación de la luz del sol, los traumatismos cutáneos y el tratamiento precoz de cualquier infección cutánea son muy importantes en el tratamiento de la PEC (v. tabla 91-4). Los filtros solares tópicos y los fj-carotenos en ocasiones resultan beneficiosos. Las transfusiones para lograr una concentración de hemoglobina suficiente que disminuya la eritropoyesis de manera significativa, pueden ser bastante eficaces para reducir la concentración de porfirinas y la fotosensibilidad. El tratamiento simultáneo con deferoxamina para disminuir la sobrecarga de hierro e hidroxiurea para suprimir aún más la eritropoyesis pueden proporcionar un beneficio adicional. La esplenectomía produce una reducción de la hemolisis y disminuye la necesidad de realizar transfusiones en algunos casos. El tratamiento con carbón vegetal por vía oral puede aumentar la pérdida de porfirinas fecales, pero contribuye poco en los casos más graves. La administración de hemina intravenosa puede ser parcialmente eficaz, pero no se ha estudiado en profundidad y parece poco probable que el efecto beneficioso se mantenga a largo plazo. La cloroquina no ha resultado ser beneficiosa.

Se debe considerar el trasplante de médula ósea o de células precursoras, que reducen de modo importante la concentración de porfirinas y la fotosensibilidad y aumentan la supervivencia a largo plazo, en especial en los casos de enfermedad grave. En el futuro se espera contar con tratamientos genéticos. Hasta el momento, se ha subclonado el ADNc de

la UROS en vectores retrovirales, que han sido utilizados para la transducción de fibroblastos y linfoblastos de pacientes con PEC, lo que resulta en niveles importantes de expresión enzimática. También se ha logrado la transducción de células progenitoras hematopoyéticas y de células eritroides primordiales.

**PRONOSTICO.** El pronóstico es favorable en los casos más leves y en los pacientes con formas más graves de la enfermedad tratados con transfusiones que logran suprimir, al menos parcialmente, la eritropoyesis y la producción de porfirinas en la médula ósea. El trasplante de médula ósea o de células precursoras resulta eficaz.

**PREVENCIÓN Y CONSEJO GENÉTICO.** El consejo genético es importante en las familias afectadas, ya que la PEC puede diagnosticarse antes del nacimiento y los fenotipos graves pueden identificarse a menudo mediante el estudio de las mutaciones de la UROS.

### PORFIRIA CUTANEA TARDA (PCT)

Se trata de la porfiria humana más frecuente y de más fácil tratamiento (v. tabla 91-2). Se manifiesta en la mitad de la vida adulta o más adelante y es rara en niños. Antiguamente se conocía como *porfiria sintomática*, *PCT sintomática* o *porfiria idiosincrática*. La causa subyacente es el déficit adquirido de uroporfirinógeno descarboxilasa (UROD) específica del hígado con contribuciones de varios tipos de factores genéticos. En la PCT familiar se encuentran mutaciones de la UROD. La forma homocigota de PCT familiar es la PHE, que cursa con una presentación más grave, generalmente en la infancia.

**ETIOLOGÍA.** La PCT se debe al déficit marcado de UROD hepática. Este déficit enzimático debe ser importante (-20% o menos de la actividad normal) para que se manifieste la PCT. Su desarrollo se atribuye a la generación hepática de un inhibidor de la UROD. Este inhibidor, que no ha sido caracterizado, deriva de un producto intermedio de la vía de síntesis del grupo hemo, como el uroporfirinógeno. Las CIP, como la CIP1A2, así como el hierro, participan en su formación (fig. 91-5). Aunque exista una disminución importante de la actividad de la UROD hepática, la cantidad de proteína enzimática medida por métodos inmunoquímicos se encuentra en su nivel determinado genéticamente.

La UROD cataliza la descarboxilación de las 4 cadenas laterales de ácido acético del uroporfirinógeno (un octacarboxil porfirinógeno) para formar coproporfirinógeno (un tetracarboxil porfirinógeno) (v. fig. 91-1). La reacción enzimática tiene lugar de modo secuencial, en el sentido de las agujas del reloj, con la formación intermedia de hepta-, hexa- y

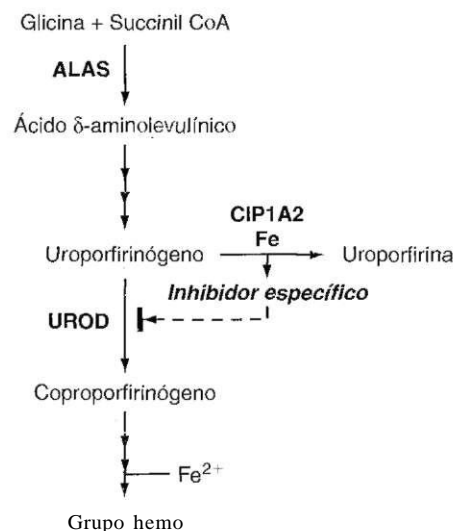


Figura 91-5. Formación de un inhibidor específico de la uroporfirinógeno descarboxilasa en el hígado de pacientes con porfiria cutánea tarda. ALAS, Ácido 8-aminolevulínico sintetasa; CIP1A2, citocromo P450 1A2; UROD, uroporfirinógeno descarboxilasa.

penlacarboxil porlirinógenos. El uroporfirinógeno III, en comparación con otros isómeros de uroporfirinógenos, es el sustrato preferido. La UROD humana es un dímero que presenta los dos sitios activos yuxtapuestos. El gen de la UROD se localiza en el cromosoma 1p34 y contiene 10 exones y 1 solo promotor. Por tanto, el gen se transcribe como un único ARNm en todos los tejidos.

La mayoría de los pacientes con PCT (=80%) carece de mutaciones UROD y se considera que presentan una forma esporádica de la enfermedad (tipo 1). Los pacientes heterocigotos con mutaciones UROD presentan una PCT familiar (tipo 2). Entre las mutaciones descritas existen mutaciones sin sentido, de sentido equivocado, de empalme, diversas delecciones pequeñas o grandes e inserciones pequeñas. Sólo se han identificado unas pocas en más de 1 familia. Un reducido número de estas mutaciones pueden localizarse cerca del sitio activo, pero la mayoría parece afectar a regiones con papeles estructurales importantes. La heterocigosidad para una mutación UROD no es suficiente para producir PCT, a no ser que también se haya generado un inhibidor de la UROD. Como la penetrancia del rasgo genético es baja, muchos pacientes con PCT familiar carecen de antecedentes familiares de la enfermedad.

La inducción de ALAS I hepática no es una característica importante de la PCT, aunque el alcohol puede aumentar levemente dicha enzima. El hierro y los estrégnos tampoco son inductores potentes de la ALAS I y los fármacos que inducen la ALAS I y las CIP son implicados con menos frecuencia en la PCT que en las porfirias agudas.

Las lesiones cutáneas ampollosas se deben a las porfirinas liberadas del hígado. Tras la exposición a la luz solar se generan especies de oxígeno reactivas en la piel, se activa el sistema de complemento y se lesionan los lisosomas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las diferentes prevalencias probablemente se relacionan con variaciones geográficas de los factores predisponentes, como la hepatitis C y el consumo de etanol. La incidencia anual en el Reino Unido fue estimada en 2-5/1.000.000 y la prevalencia en Estados Unidos y en la República Checa y Eslovaquia se estimó en =1/25.000 y 1/5.000, respectivamente. La enfermedad es prevalente en los banlúes de Sudáfrica asociada a la sobrecarga de hierro. La PCT es más frecuente en varones, posiblemente debido al mayor consumo de alcohol. En las mujeres se asocia con frecuencia al uso de estrégnos.

En 1950 se produjo un brote masivo de PCT en las regiones del este de Turquía. El trigo destinado a la siembra, tratado con hexaclorobenceno como fungicida, fue consumido por la población durante una época de escasez de alimentos. Se han notificado otros casos y brotes pequeños de PCT tras la exposición a otros compuestos químicos, como di- y trichlorofenoles y 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-/>dioxina (TCDD, dioxina). En la mayoría de los casos las manifestaciones mejoraron cuando cesó la exposición. Sin embargo, se han notificado casos en los que las manifestaciones se presentaron muchos años después de la exposición a los compuestos químicos.

**PATOLOGÍA Y PATOGENIA.** La PCT se clasifica actualmente en tres tipos parecidos clínicamente. La síntesis hepática de un inhibidor de la UROD desempeña un papel importante en los 3 tipos. Aproximadamente, el 80% de los pacientes con PCT tipo 1 (esporádica) carece de mutaciones UROD y la actividad de la UROD es normal en los tejidos extrahepáticos. En la PCT familiar (tipo 2), la mutación UROD se asocia con un déficit parcial (=50%) de la UROD en los tejidos extrahepáticos. El nivel enzimático determinado genéticamente también es del 50% en el hígado, pero es mucho menor cuando se genera un inhibidor de la UROD y la enfermedad se vuelve activa clínicamente. El tipo 3 es raro y consiste en una PCT con actividad normal de la UROD en más de un miembro de la familia. En el tipo 3 no se han identificado mutaciones UROD ni otra base genética, y la ocurrencia familiar es la única característica que la diferencia del tipo 1.

Las CIP, especialmente la CIPYIA2, pueden catalizar la oxidación del uroporfirinógeno a uroporfirina. La actividad de la uroporfirinógeno oxidasa (URO-OX) aumenta con hierro, y conduce a la formación de un inhibidor de la UROD (v. fig. 91-5). La CIPYIA2 parece esencial para el desarrollo de uroporiria en roedores, ya que los ratones en los que se ha eliminado el gen CIPYIA2 (*knockout*) no sufren porfiria experimental. Los estudios en animales en los que se elimina el gen CIP2E1 indican que esta enzima también puede contribuir. Los ratones con alteraciones de un alelo UROD y de 1 o 2 de los alelos HFE proporcionan un mode-

lo importante para el estudio de la PCT sin necesidad de administrar productos químicos halogenados.

**FACTORES DE SUSCEPTIBILIDAD.** Los siguientes factores se han implicado en el desarrollo de la PCT, y pueden coexistir en el mismo paciente.

**Hierro.** Para sufrir una PCT resulta fundamental que la cantidad de hierro en el hígado sea normal o se encuentre aumentada. El tratamiento mediante flebotomías para reducir la carga hepática de hierro produce remisiones. La concentración sérica de ferritina suele encontrarse en el límite alto de la normalidad o moderadamente aumentada, y la histología hepática suele mostrar una tinción de hierro aumentada. La prevalencia de la mutación C282Y del gen HFE, que es la principal causa de hemocromatosis en la población blanca, se encuentra aumentada en la PCT tipo 1 y 2, y =10% de los pacientes es homocigoto para la mutación C282Y. En el sur de Europa, donde la prevalencia de la mutación C282Y es menor, la mutación H63D se asocia con mayor frecuencia. La PCT puede ocurrir cuando se produce una sobrecarga secundaria de hierro.

**Hepatitis C.** Esta infección vírica es muy prevalente en los pacientes con PCT en la mayoría de las zonas geográficas; en Estados Unidos, por ejemplo, está presente en el 56-74% de los casos, una prevalencia similar a la notificada previamente para el sur de Europa. La prevalencia de la hepatitis C en los pacientes con PCT es inferior en el norte de Europa (<20%). La esteatosis y el estrés oxidativo asociados a la hepatitis C pueden favorecer la generación mediada por hierro de especies de oxígeno reactivas y de un inhibidor de la UROD.

**VIH.** Muchos informes sugieren que la infección por el VIH puede contribuir al desarrollo de PCT, aunque con menor frecuencia que la hepatitis C. El mecanismo es desconocido.

**Etanol.** Desde hace tiempo se reconoce la asociación entre el alcohol y la PCT, que puede ser explicada por la generación de especies de oxígeno activas, que pueden producir daño oxidativo, lesiones mitocondriales, depleción de glutatión reducido y de otras defensas antioxidantes, aumento de la producción de endotoxinas y activación de las células de Kupffer.

**Tabaquismo y enzimas citocromo P450.** El tabaquismo no ha sido estudiado en profundidad como factor de susceptibilidad, pero se asocia con frecuencia con el consumo de alcohol en los pacientes con PCT. Puede inducir las CIP hepáticas y estrés oxidativo. Se cree que las CIP hepáticas son importantes para oxidar el uroporfirinógeno y generar un inhibidor de la UROD (v. fig. 91-5). En la PCT humana se han implicado polimorfismos genéticos de CIP1A2 y 1A1. En 2 estudios se observó que la frecuencia de un genotipo inducible fue más frecuente en los pacientes con PCT que en los controles.

**Estado antioxidante.** El déficit de ácido ascórbico ha sido implicado en el desarrollo de uroporiria en modelos de laboratorio y en pacientes con PCT. En una serie, la concentración plasmática de ascorbato se encontraba reducida de modo importante en el 84% de los pacientes con PCT. También se ha descrito una disminución de la concentración sérica de carotenoides, lo que sugiere aún más que el estrés oxidativo de los hepatocitos juega un papel importante en la PCT.

**Estrégnos.** El uso de anticonceptivos orales que contengan estrégnos o el tratamiento de sustitución estrogénica posmenopáusico se asocian con frecuencia con la PCT (tipo 1 y 2) en las mujeres. La PCT en ocasiones se presenta durante el embarazo, aunque no se conoce si el riesgo es superior.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

**Manifestaciones cutáneas.** La PCT se reconoce fácilmente por las lesiones cutáneas ampollosas y costrosas en el dorso de las manos, que son las partes más expuestas a la luz solar de todo el cuerpo, y algo menos en los antebrazos, cara, orejas, cuello, piernas y pies. Las ampollas llenas de líquido suelen romperse y quedar denudadas o pueden volverse costrosas, cicatrizar lentamente e infectarse. Característicamente, la piel del dorso de las manos es friable, y los traumatismos leves pueden producir ampollas o denudar la piel. La formación de vesículas puede verse precedida o seguirse de la aparición de placas blancas pequeñas, denominadas *milio*. La hipertriosis e hiperpigmentación facial también son frecuentes. La cicatrización grave y el engrasamiento de la piel expuesta a la luz solar pueden parecerse a la esclerodermia. En la biopsia cutánea se observa formación de ampollas subepidérmicas y depósito de material PAS-positivo alrededor de los vasos sanguíneos y material fibrilar fino en la unión dermoepidérmica, que puede relacionarse con la

excesiva fragilidad cutánea. También se producen depósitos de IgG, otras inmunoglobulinas y complemento en la unión dermoepidérmica y alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos. Las lesiones cutáneas y los cambios histológicos no son específicos de la PCT. Los mismos hallazgos se observan en la PV y CPH, y se parecen a los de la PEC y la PHE, pero suelen ser menos graves. El inicio de la enfermedad en la infancia es raro, y se observa con más frecuencia en el tipo 2.

**Alteraciones hepáticas.** La PCT casi siempre se asocia con alteraciones hepáticas inespecíficas, especialmente la elevación de las transaminasas y la  $\gamma$ -glutamilttranspeptidasa, incluso en ausencia de un consumo excesivo de alcohol o de hepatitis C. La mayoría de los hallazgos histológicos, como la necrosis, la inflamación, el aumento del hierro y de la grasa son inespecíficos. Los hallazgos más específicos son la fluorescencia roja del tejido hepático, y las inclusiones aciculares, fluorescentes y birrefringentes que supuestamente son depósitos de porfirinas. En la microscopía electrónica estas inclusiones se localizan en los lisosomas y en las mitocondrias se observan inclusiones paracristalinas. La distorsión de la arquitectura lobulillar y la cirrosis son más frecuentes en los casos de enfermedad de larga evolución.

El riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular es superior; en la PCT se han notificado incidencias del 4 al 47%. Estos tumores raramente contienen gran cantidad de porfirinas.

**Otros hallazgos y asociaciones.** La etiología de la eritrocitosis leve o moderada que se observa en algunos pacientes adultos no es bien conocida, aunque la enfermedad pulmonar crónica debida al tabaquismo puede influir. En los pacientes con factores genéticos predisponentes, como el déficit hereditario parcial de UROD o el genotipo *HFE* C282Y/C282Y, el inicio de los síntomas puede comenzar antes. La sobrecarga de hierro secundaria a enfermedades como la mielofibrosis y las nefropatías terminales puede asociarse a la PCT. La enfermedad puede ser especialmente grave en pacientes con enfermedad renal terminal, porque la falta de excreción urinaria da lugar a que la concentración plasmática de porfirinas sea mucho más elevada, y el exceso de porfirinas es difícil de eliminar por diálisis. La PCT es más frecuente de lo que cabría esperar en los pacientes con lupus eritematoso diseminado y otras enfermedades inmunológicas, pero la base de esta asociación es desconocida.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** En la PCT las porfirinas se acumulan en el hígado, principalmente en forma oxidada más que como porfirinógenos, lo que se traduce en la fluorescencia roja inmediata que se observa en el parénquima hepático. El acumulo tiene lugar a lo largo de semanas o meses, y a continuación las porfirinas pueden aparecer en plasma y ser transportadas a la piel, produciendo fotosensibilidad. Sólo se requiere un pequeño incremento en la síntesis de productos intermedios de la vía de biosíntesis del grupo hemo y poco o ningún aumento de la ALAS1 hepática para explicar el aumento de la excreción de porfirinas.

El déficit de UROD hepática produce un patrón complejo de exceso de porfirinas, que inicialmente se acumulan como porfirinógenos y a continuación son oxidadas no enzimáticamente para producir las porfirinas correspondientes (uro-, hepta-, hexa- y pentacarboxil porfirinas e isocoproporfirinas). La uroporfirina y la heptacarboxil porfirina predominan en la orina, con cantidades menores de coproporfirina y penta- y hexacarboxil porfirina. Una vía que normalmente es menos importante se ve acentuada por el déficit de UROD; en ella, el pentacarboxil porfirinógeno es oxidado por la coproporfirinógeno oxidasa (CPO, la siguiente enzima de la vía) para formar isocoproporfirinógeno, un tetracarboxil porfirinógeno alifático. En comparación con los valores normales, las porfirinas urinarias se encuentran más aumentadas que las porfirinas fecales. Sin embargo, en la PCT la cantidad total de porfirinas excretadas en las heces supera a las eliminadas por la orina, y la excreción total de isómeros de tipo III (incluyendo isocoproporfirinas, que derivan principalmente de los isómeros tipo III) es superior a la de isómeros tipo I. Quizá por ser el uroporfirinógeno III el sustrato preferido de la UROD, el exceso de uroporfirina en la PCT es predominantemente de isómero I. La hepta- y la hexacarboxil porfirina son en su mayor parte isómeros III, y la pentacarboxil porfirina y la coproporfirina son mezclas aproximadamente iguales de isómeros I y III.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Las porfirinas siempre se encuentran aumentadas en el plasma de pacientes con PCT y manifestaciones clínicas, por lo que la determinación de porfirinas totales en

plasma es muy útil con fines de cribado. Un valor normal descarta la PCT y otras porfirias que producen lesiones cutáneas ampollosas. Si se encuentran aumentadas, resulta útil determinar la máxima emisión de fluorescencia del plasma a pH neutro, porque un máximo próximo a los 619 nm es característico de la PCT (así como de la PEC y la CPH), y, lo que es más importante, excluye a la PV, que presenta una fluorescencia máxima muy diferente. El aumento de las porfirinas en orina, con predominio de la uroporfirina y de la heptacarboxil porfirina, es un signo confirmatorio. La determinación de las porfirinas urinarias resulta menos útil con fines de cribado inicial porque en las hepatopatías y en otras enfermedades se producen elevaciones inespecíficas, especialmente de coproporfirina. El ALA urinario puede encontrarse ligeramente aumentado y el PBG es normal.

La PCT familiar (tipo 2) y la esporádica (tipo 1) pueden diferenciarse por la disminución de la actividad de la UROD eritrocítica (en el tipo 2), o de modo más fiable, si se encuentra la mutación *UROD* relacionada con la enfermedad. El tipo 3 se diferencia del tipo 1 únicamente por la existencia de PCT en un familiar. Los hallazgos bioquímicos de la PHE son similares a los de la PCT, pero con un incremento marcado adicional de la zinc protoporfirina eritrocítica.

La seudoporfiria (también conocida como pseudo-PCT) se presenta con lesiones cutáneas que se parecen mucho a las de la PCT, pero no se acompaña de elevaciones importantes de las porfirinas en plasma. En ocasiones se ven implicados fármacos fotosensibilizantes, como los antiinflamatorios no esteroideos. La PCT y la seudoporfiria pueden presentarse en pacientes con nefropatías terminales.

**COMPLICACIONES.** Las ampollas cutáneas pueden romperse e infectarse, dando lugar a una celulitis. En los casos más graves en pacientes con nefropatías terminales, las infecciones repetidas pueden ser mutilantes, como en la PEC. La seudoesclerodermia, con cicatrización, contracción y calcificación de la piel y el tejido subcutáneo, es una complicación rara. Otras complicaciones, como la hepatopatía grave y el carcinoma hepatocelular ya han sido comentadas.

**TRATAMIENTO.** En el tratamiento de la PCT pueden elegirse 2 métodos eficaces y específicos, la flebotomía o las dosis bajas de hidroxycloroquina, y la eliminación de los factores de susceptibilidad, cuando sea posible. El diagnóstico de PCT debe ser firme y se deben excluir las enfermedades que producen lesiones cutáneas idénticas, ya que éstas no responden a los tratamientos utilizados en la PCT. El tratamiento puede iniciarse generalmente tras demostrar el aumento de las porfirinas totales en plasma y una vez excluida la PV mediante el análisis del espectro de fluorescencia a pH neutro, mientras se obtienen los resultados de los estudios urinarios y fecales. Los pacientes deben ser interrogados acerca del consumo de alcohol, estrógenos (en las mujeres) y el hábito tabáquico, que deben interrumpirse. Se deben hacer análisis para diagnosticar la existencia de hepatitis C, infección por VIH o mutaciones *HFE*. Algunos factores de susceptibilidad influyen sobre la elección del tratamiento.

La flebotomía se considera el tratamiento estándar, y es efectiva tanto en niños como en adultos con PCT por reducir el contenido de hierro hepático. El tratamiento es guiado por la concentración de ferritina plasmática (o sérica) y la concentración de porfirina. Para evitar una anemia sintomática se deben controlar la hemoglobina y el hematocrito. En los adultos se extrae una unidad de sangre (~450 ml) a intervalos de ~2 semanas hasta alcanzar el objetivo de conseguir una concentración de ferritina sérica próxima al límite bajo de la normalidad (=15 ng/ml). A menudo es suficiente con un total de 6-8 flebotomías. Después de alcanzar este objetivo, la concentración de porfirinas plasmáticas sigue disminuyendo desde los niveles previos al tratamiento (generalmente 10-25 pg/dl) hasta los niveles inferiores al límite superior de la normalidad (=1 pg/dl), por lo general tras varias semanas más. El tratamiento se sigue de la desaparición gradual de las lesiones cutáneas, en ocasiones hasta de la esclerodermia. Las alteraciones de la función hepática pueden mejorar, y la siderosis hepática, las inclusiones aciculares y la fluorescencia roja del parénquima hepático desaparecerán. Aunque la remisión suele durar incluso aunque la concentración de ferritina recupere con el tiempo los valores normales, es aconsejable controlar los niveles de porfirinas y volver a realizar flebotomías si comienzan a incrementarse. Las infusiones de deferoxamina, un quelante del hierro, pueden emplearse cuando las flebotomías estén contraindicadas.

Cuando las flebotomías están contraindicadas o son mal toleradas, puede administrarse como alternativa cloroquina o hidroxiclороquina a dosis bajas. Las dosis normales de estas 4-aminoquinolinas antipalúdicas aumentan la concentración de porfirinas urinarias y aumentan la fotosensibilidad en los pacientes con PCT, lo cual refleja la eliminación de porfirinas hepáticas. Esta respuesta se acompaña de lesión hepatocelular aguda, con fiebre, malestar general, náuseas y aumento de las transaminasas séricas, pero se sigue de la remisión completa de la porfiria. Estos efectos adversos de las dosis normales se evitan en gran parte con la administración de dosis bajas (125 mg de cloroquina o 100 mg de hidroxiclороquina, la 1/2 de un comprimido normal, dos veces a la semana), que puede mantenerse hasta que se normalicen las porfirinas urinarias o plasmáticas. Existe cierto riesgo de retinopatía, que puede minimizarse con la hidroxiclороquina. No existen estudios prospectivos que comparen este tratamiento con la flebotomía. Las dosis bajas de cloroquina pueden no ser eficaces en pacientes homocigotos para la mutación C282Y en el gen *HFE*. Por tanto, el grado de exceso de hierro en el hígado puede influir sobre la respuesta al tratamiento. El mecanismo de acción de las 4-aminoquinolinas en la PCT es desconocido, pero es bastante específico, ya que estos fármacos no resultan útiles en otras porfirias.

En los pacientes con PCT y hepatitis C, la PCT debe tratarse en primer lugar, ya que esta enfermedad es más sintomática y puede tratarse de un modo más rápido y eficaz. El tratamiento de la PCT mediante flebotomía puede no ser posible una vez que el tratamiento con interferón-ribavirina se ve complicado por la aparición de anemia. Además, el tratamiento de la hepatitis C puede ser más eficaz una vez que se ha reducido el hierro. La resistencia de la hepatitis C al tratamiento con interferón-ct o interferon pegilado y ribavirina ha sido notificada en pacientes tratados previamente de PCJ, pero no existen estudios prospectivos (v. cap. 355).

La PCT a menudo es más grave y difícil de tratar en los pacientes con nefropatía terminal. Aunque a menudo se contraindica realizar una flebotomía inicial, la administración de eritropoyetina puede corregir la anemia, movilizar el hierro y permitir las flebotomías en muchos casos. La respuesta también puede producirse tras el trasplante renal, debido en parte a la reanudación de la producción de eritropoyetina endógena.

Para la detección temprana del carcinoma hepatocelular se aconseja realizar en todos los pacientes con PCT pruebas de diagnóstico por imagen hepáticas y determinaciones de la  $\alpha$ -fetoproteína sérica, cada 6-12 meses. El hallazgo de una actividad reducida de la UROD eritrocitaria o de una mutación *UROD* identifica a los pacientes con predisposición genética, lo que no altera el tratamiento, pero resulta útil para proporcionar consejo genético (v. más adelante).

**PRONÓSTICO.** La PCT es la porfiria de más fácil tratamiento, y la remisión completa se consigue mediante flebotomías o dosis bajas de hidroxiclороquina. Existe poca información acerca del índice de recurrencias y el pronóstico a largo plazo. Existe un mayor riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular, y algunos factores de susceptibilidad, como la hepatitis C, pueden dar lugar a complicaciones, incluso una vez que la PCT se encuentre en remisión.

**PREVENCIÓN Y CONSEJO GENÉTICO.** Los pacientes con PCT pueden estar preocupados por el riesgo que pueden presentar otros miembros de la familia. Las mutaciones *UROD* hereditarias suelen ser detectables o pueden ser excluidas midiendo la actividad de la UROD eritrocítica, aunque los estudios de ADN son más sensibles. Los parientes de enfermos con mutaciones *UROD* poseen un riesgo superior de desarrollar la enfermedad, y pueden estar más motivados al abandono de conductas perjudiciales, como el consumo de alcohol y el tabaquismo o las prácticas asociadas al contagio de la hepatitis C y el VIH. Sin embargo, estos consejos deben darse a todos los pacientes. El hallazgo de mutaciones *HFE*, y especialmente la C282Y, debe dar lugar a la práctica de estudios de cribado en los familiares, algunos de los cuales pueden ser homocigotos para C282Y, lo que justificaría realizar controles de por vida de la concentración de ferritina sérica.

## PORFIRIA HEPATOERITROPOYÉTICA

La porfiria hepatoeritropoyética (PHE) es la forma homocigota de la PCT familiar (tipo 2) y se parece clínicamente a la PEC. El exceso de

porfirinas se origina principalmente en el hígado, con un patrón consistente con déficit grave de UROD. Esta rara enfermedad no presenta predilección por ninguna raza en particular.

**ETIOLOGÍA.** La PHE es un trastorno autosómico recesivo, aunque la mayoría de los pacientes ha heredado una mutación diferente de progenitores no emparentados. A diferencia de lo que ocurre en la mayor parte de las mutaciones, en la PCT familiar (tipo 2), la mayoría de las que producen PHE se asocian con la expresión de cierta actividad enzimática residual. Al menos un genotipo se asocia con la excreción predominante de pentacarboxil porfirina.

**PATOLOGÍA Y PATOGENIA.** En la PHE el exceso de porfirinas se origina principalmente en el hígado, aunque el incremento sustancial de la zinc protoporfirina eritrocítica indica que la vía de la biosíntesis del grupo hemo también se encuentra alterada en las células eritroides de la médula ósea. Aparentemente, los porfirinógenos se acumulan en la médula ósea, mientras la síntesis de hemoglobina es más activa y son metabolizados a protoporfirina una vez que dicha síntesis se ha completado. Las lesiones cutáneas se deben a la fotoactivación de las porfirinas en la piel, al igual que en otras porfirias cutáneas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Al igual que la PEC, esta enfermedad suele manifestarse con lesiones cutáneas ampollosas, hipertrichosis, cicatrización y orina de color rojo en la lactancia o durante la infancia. Los cambios cutáneos esclerodermoides en ocasiones son importantes. Se han descrito casos leves poco frecuentes. Las enfermedades concurrentes que afecten a la función hepática pueden modificar la gravedad de la enfermedad. Por ejemplo, la hepatitis A hizo que la enfermedad se manifestase en un niño de 2 años, y el cuadro mejoró al recuperarse la función hepática.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIA.** Los hallazgos bioquímicos se asemejan a los de la PCT por la acumulación y excreción de uroporfirina, heptacarboxil porfirina e isocoprotoporfirina. Pero, además, se observa un aumento importante de la zinc protoporfirina eritrocítica.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** La PHE se diferencia de la PEC por el aumento tanto de la uroporfirina y heptacarboxil porfirina como de las isocoprotoporlinas. En la PEC, el exceso de porfirinas eritrocíticas es fundamentalmente a costa de uroporfirina y coproporfirina en vez de protoporfirina. En la PPE, las lesiones cutáneas ampollosas son raras, el exceso de protoporfirina eritrocítica es de la forma libre y no de la que forma complejos con el zinc, y las porfirinas urinarias son normales.

**TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.** Evitar la exposición a la luz solar es muy importante en esta enfermedad, al igual que en la PEC. La administración de carbón vegetal por vía oral resultó útil en un caso grave asociado con disritropoyesis. Las flebotomías son de escaso o ningún beneficio. El pronóstico depende de la gravedad del déficit enzimático y puede ser favorable si puede evitarse la luz solar. La transferencia genética mediada por retrovirus corrigió la porfiria en células linfoblastoides transducidas de pacientes con PHE, lo que sugiere que con el tiempo será posible disponer de tratamiento genético.

**PREVENCIÓN Y CONSEJO GENÉTICO.** Como parte del consejo genético a las familias afectadas, es posible diagnosticar la PHE intraútero, ya sea mediante el análisis de porfirinas en el líquido amniótico o mediante estudios de ADN.

## COPROPORFIRIA HEREDITARIA (CPH)

Esta porfiria hepática autosómica dominante se debe al déficit de coproporfirinógeno oxidasa (CPO). La enfermedad cursa con crisis agudas, al igual que la PAL. Puede existir fotosensibilidad cutánea, pero es mucho menos frecuente que en la PV. En la infancia pueden presentarse casos homocigotos, poco frecuentes.

**ETIOLOGÍA.** En todas las células estudiadas de pacientes con CPH se encuentra un déficit parcial (>50%) de la actividad de la CPO. En los



casos homocigotos el déficit es mucho más grave. La CPO humana es un dímero compuesto por subunidades de  $\approx 39$ kd, y no contiene metales ni grupos prostéticos. La enzima requiere oxígeno molecular y se localiza en el espacio intermembranos mitocondrial. Un único sitio activo de la enzima cataliza la descarboxilación oxidativa de 2 de los 4 grupos de ácido propiónico del coproporfirinógeno III para formar los 2 grupos vinilos en las posiciones 2 y 4 de los anillos A y B, respectivamente, del protoporfirinógeno IX (v. fig. 91-1). La mayor parte del tricarbóxil porfirinógeno intermedio, denominado *harderoporfinógeno*, no es liberado antes de sufrir la segunda descarboxilación y producir protoporfirinógeno IX. El coproporfirinógeno I no es un sustrato de esta enzima.

El gen de la CPO humana contiene 7 exones y se localiza en el cromosoma 3q12.1. Un solo promotor contiene elementos para la expresión de formas específicas de células eritroides y de gestión interna. En la CPH se han descrito diferentes mutaciones del gen de la CPO, predominando las mutaciones de sentido equivocado y ausencia de correlación entre fenotipo y genotipo. La *harderoporfiria*, una variante bioquímica de la CPH, se debe a mutaciones de la CPO que alteran la unión del sustrato, dando lugar a la liberación prematura de *harderoporfinógeno*.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La CPH es menos frecuente que la PAI y la PV, pero su prevalencia no se ha estimado en profundidad. La enfermedad no posee predilección por ninguna raza en particular. La CPH homocigota es poco frecuente y se manifiesta durante la infancia. La *harderoporfiria*, una variante de CPH distinguible bioquímicamente, se ha observado tanto en formas homocigotas como heterocigotas.

**PATOLOGÍA Y PATOGENIA.** El aumento de ALA y PBG durante las crisis agudas puede explicarse por la inducción de la ALAS1 y por la actividad relativamente baja en condiciones normales de la PBGD hepática. La ALAS1 hepática se encuentra aumentada durante las crisis agudas, pero se normaliza cuanto la enfermedad se encuentra latente y la excreción de precursores de porfirinas es normal. Como la concentración hepática de coproporfirinógeno III es probablemente menor que la Km de la CPO, la velocidad de la reacción es probable que esté determinada en parte por la concentración del sustrato. El sustrato coproporfirinógeno parece perderse más fácilmente del hepatocito que, por ejemplo, el uroporfirinógeno, en especial cuando la síntesis del grupo hemo es estimulada. En la CPH la coproporfirina y el coproporfirinógeno son transportados a la bilis y se excretan por la orina, y no parecen acumularse en el hígado.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los síntomas son idénticos a los de la PAI, excepto porque las crisis son generalmente más leves y ocasionalmente aparecen lesiones cutáneas, que recuerdan a las de la PCT. Puede cursar con neuropatía motora grave y parálisis respiratoria. Al igual que otras porfirias agudas, la CPH casi siempre es latente antes de la pubertad y los síntomas son más frecuentes en mujeres adultas. Las crisis son precipitadas por los mismos factores que producen las crisis de PAI, como el ayuno, los anticonceptivos orales esteroideos y las elevaciones hormonales durante la fase lútea del ciclo menstrual. Las hepatopatías concomitantes pueden aumentar la retención de porfirinas y la fotosensibilidad. El riesgo de desarrollar un carcinoma hepatocelular se encuentra aumentado, como en otras porfirias agudas.

Las características clínicas de la CPH homocigota, que se manifiesta al inicio de la infancia, pueden consistir en ictericia, anemia hemolítica, hepatoesplenomegalia y fotosensibilidad cutánea. Estos síntomas suelen ser bastante diferentes de los observados en los heterocigotos.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Los precursores porfirínicos ALA y PBG se encuentran aumentados durante las crisis agudas, pero pueden disminuir más rápidamente que en la PAL. Los aumentos importantes de coproporfirina III en orina y heces son más persistentes. En los casos homocigotos, la excreción de porfirinas puede encontrarse aumentada de manera más importante y se acompaña de elevaciones notables de la zinc protoporfirina eritrocitaria. La *harderoporfiria* se caracteriza por un aumento marcado de la excreción fecal de *harderoporfirina* (tricarbóxil

porfirina) y coproporfirina. La concentración de porfirinas plasmáticas suele ser normal o ligeramente aumentada.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El diagnóstico de CPH se establece fácilmente en los pacientes con enfermedad clínicamente manifiesta, aunque la concentración urinaria de ALA, PBG y uroporfirina puede normalizarse más rápidamente que en la PAL. La coproporfirina III urinaria se encuentra aumentada. Sin embargo, las porfirinas urinarias, en especial la coproporfirina, pueden encontrarse elevadas en muchas enfermedades, como en hepatopatías, por lo que los incrementos leves pueden no ser clínicamente significativos y pueden conducir a un diagnóstico incorrecto de CPH. En la CPH las porfirinas fecales son principalmente coproporfirina (isómero III), mientras que en la PV la coproporfirina III y la protoporfirina a menudo se encuentran aumentadas aproximadamente en igual proporción. Las porfirinas plasmáticas suelen encontrarse en valores normales en la CPH y aumentadas en la PV.

La proporción entre coproporfirina III fecal y coproporfirina I es muy sensible para detectar heterocigotos latentes (especialmente adultos). Los análisis para la CPO, una enzima mitocondrial, requieren células como los linfocitos, y no se encuentran fácilmente disponibles. La identificación de una mutación CPO en un caso índice facilita mucho los estudios de cribado en los miembros de la familia.

**TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.** Las crisis agudas de CPH se tratan como las de la PAI, con hemina intravenosa. Se deben identificar y evitar los factores precipitantes. La colestiramina puede poseer cierto valor para el tratamiento de la fotosensibilidad asociada a disfunción hepática. La flebotomía y la cloroquina no son eficaces. Los análogos de la GnRH pueden ser efectivos para prevenir las crisis cíclicas. El pronóstico suele ser más favorable que el de la PAL.

**PREVENCIÓN Y CONSEJO GENÉTICO.** Son los mismos que para el resto de porfirias agudas.

## PORFIRIA VARIEGATA (PV)

Esta porfiria hepática se debe al déficit de protoporfirinógeno oxidasa (PPO) y se hereda de modo autosómico dominante. La enfermedad se denomina *variegata* porque puede presentar manifestaciones neurológicas o cutáneas. También se conoce como *porfiria variegata*, *protocopro-porfiria* y *porfiria genética sudafricana*. En la infancia existen casos raros sintomáticos de PV homocigota.

**ETIOLOGÍA.** La PPO se encuentra reducida a la mitad de los valores normales en todas las células estudiadas de pacientes con PV. La enzima se encuentra mucho más reducida en los raros casos de PV homocigota, en la que los progenitores presentan una actividad enzimática de aproximadamente la mitad de la normal.

La PPO humana es un homodímero que contiene FAD y se localiza en el lado citosólico de la membrana mitocondrial interna. Los dominios de unión a la membrana pueden acoplarse a la FeC humana, la siguiente enzima de la vía, que se localiza en el lado opuesto de la membrana. La PPO cataliza la oxidación del protoporfirinógeno IX a protoporfirina IX, por la eliminación de 6 átomos de hidrógeno (v. fig. 91-1). La enzima requiere oxígeno molecular. El sustrato se oxida con facilidad no enzimáticamente a protoporfirina en condiciones aeróbicas, o si se exporta al citosol, la PPO es muy específica por el protoporfirinógeno IX, y es inhibida por tetrapirroles, como el grupo hemo, la biliverdina y la bilirrubina, y ciertos herbicidas que causan acumulación de protoporfirina e inducen fototoxicidad en las plantas. La inhibición por la bilirrubina puede explicar la disminución de la actividad de la PPO en la enfermedad de Gilbert.

El gen de la PPO humana se localiza en el cromosoma 1q22-q23 y consiste en 12 exones codificantes y 1 no codificante. En diferentes tejidos se produce un sólo transcrito de la PPO, pero las secuencias de unión de elementos transcripcionales putativos pueden permitir la expresión específica de células eritroides. En las familias con PV se han descrito numerosas mutaciones de la PPO. La mutación de sentido equivocado R59W es prevalente en Sudáfrica. No se han identificado correlaciones

convincientes entre genotipo y fenotipo. Es más probable que las mutaciones de los casos homocigotos de PV codifiquen proteínas enzimáticas con actividad residual.

**EPIDEMIOLOGÍA.** En la mayoría de los países la PV es menos frecuente que la PAL. La mutación R59W es muy prevalente en la población blanca sudafricana ( $\approx 3/1.000$ ). Este ejemplo de deriva genética o «efecto fundador» se ha localizado en un varón o en su esposa, que emigraron desde Holanda a Sudáfrica en 1688. En Finlandia la prevalencia es de  $\approx 1,3/100.000$ , casi tan frecuente como la PAL.

**PATOLOGÍA Y PATOGENIA.** Las crisis agudas se presentan en una minoría ( $\approx 25\%$ ) de los pacientes con déficit helerocigoto de PPO, y a menudo pueden deberse al uso de fármacos, corticoides y factores nutricionales que desempeñan un papel patogénico en otras porfirias agudas. El protoporfirinógeno IX se acumula y se autooxida a protoporfirina IX. El coproporfirinógeno III puede acumularse, debido a la asociación funcional estrecha entre la PPO de la membrana mitocondrial interna y la CPO del espacio intermembranoso. El contenido de porfirinas hepático no se encuentra incrementado. El aumento de las porfirinas plasmáticas consiste en conjugados porfirinas-péplidos, que pueden formarse a partir de protoporfirinógeno. El aumento de ALA y PBG durante las crisis agudas puede explicarse, al igual que en la CPH, por la inducción de la ALAS1 por factores precipitantes, y por la actividad relativamente baja en condiciones normales de la PBGD hepática. Además, la PBGD es inhibida por el protoporfirinógeno, el sustrato de la PPO.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los síntomas se manifiestan en algunos heterocigotos después de la pubertad. Los síntomas neurovisceral se presentan como crisis agudas idénticas a las de la PAI, pero generalmente más leves y a menudo su desenlace no suele ser mortal. Los fármacos, corticoides y las alteraciones nutricionales, como el ayuno, que son nocivas en la PAI, también pueden inducir crisis de PV. Las crisis se presentan por igual en varones y mujeres, al menos en Sudáfrica. La fragilidad cutánea, las vesículas, las ampollas, la hiperpigmentación y la hipertriosis en las zonas expuestas al sol son mucho más frecuentes que en la CPH. Pueden presentarse con independencia de los síntomas neurovisceral, y su duración puede ser mayor. Los anticonceptivos orales pueden precipitar las manifestaciones cutáneas. Las crisis agudas se han vuelto menos comunes y las manifestaciones cutáneas son con más frecuencia la forma de presentación inicial, lo que puede deberse al asesoramiento y diagnóstico más precoz. Al igual que en otras porfirias agudas, en la PV está incrementado el riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular.

Los síntomas de la PV homocigota comienzan en la lactancia o en la infancia. Esos niños suelen sufrir fotosensibilidad grave, síntomas neurológicos, convulsiones, alteraciones del desarrollo y, en ocasiones, retraso del crecimiento, pero no sufren crisis agudas.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** El ALA y PBG urinario y la uroporfirina se encuentran aumentados durante las crisis agudas, pero a menudo en valores inferiores a los de la PAL. Durante la fase de remisión estos compuestos se encuentran en valores normales o sólo ligeramente aumentados. Las porfirinas plasmáticas, la coproporfirina III fecal y urinaria y la coproporfirina III y protoporfirina fecales se encuentran aumentadas de modo más persistente durante las crisis. Los niveles de zinc protoporfirina eritrocítica se encuentran muy aumentados en la PV homocigota, y pueden encontrarse ligeramente aumentados en los casos heterocigotos.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** La PV es fácilmente distinguible de la PAI y de la CPH, que también cursan con crisis agudas y elevaciones del PBG. El análisis de las porfirinas plasmáticas resulta especialmente útil, porque en la PV las porfirinas plasmáticas se encuentran estrechamente unidas a proteínas, lo que produce un espectro de emisión de fluorescencia característico a pH neutro. Las porfirinas fecales se encuentran elevadas, con cantidades aproximadamente iguales de coproporfirina III y protoporfirina. En los casos de PV asintomáticos, la detección fluorométrica de porfirinas plasmáticas es más sensible que el análisis de porfirinas en heces. El análisis de la PPO en células que contengan mitocondrias, como los linfocitos, es

sensible para identificar portadores asintomáticos, pero no están disponibles en todos los centros.

**TRATAMIENTO.** Las crisis agudas se tratan como las de la PAI. La hemina es beneficiosa en las crisis agudas, pero no para los síntomas cutáneos. La protección de la luz solar es importante en los pacientes con síntomas cutáneos, recomendándose las prendas de vestir de manga larga, guantes, sombreros de ala ancha y filtros de protección solar opacos. La exposición a la luz ultravioleta de luz de onda corta, que no excita las porfirinas, puede aumentar la pigmentación cutánea y proporcionar cierta protección. La flebotomía y la cloroquina no son eficaces. Resultan sorprendentes los casos notificados en los que el carbón vegetal activado administrado por vía oral aumentó los niveles de porfirinas y empeoró las manifestaciones cutáneas.

**PRONÓSTICO Y PREVENCIÓN.** El mejor pronóstico de los pacientes con PV puede atribuirse a las mejoras terapéuticas, al diagnóstico más temprano y a la detección de los casos latentes. Al igual que en la PAI, las crisis agudas cíclicas en las mujeres pueden evitarse con análogos de GnRH. El diagnóstico de PV o de cualquier otra porfiria aguda no debería dificultar la obtención de seguros, porque el pronóstico suele ser favorable tras el diagnóstico.

**CONSEJO GENÉTICO.** Es igual al del resto de porfirias agudas.

#### PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA (PPE)

En esta enfermedad autosómica dominante se acumula protoporfirina debido al déficit parcial de FeC, la última enzima de la vía de síntesis del grupo hemo. La PPE se denomina en ocasiones *protoporfirita* o *protoporfiria eritrohepática*, aunque el hígado no contribuye sustancialmente a la producción del exceso de protoporfirina en los casos no complicados.

**ETIOLOGÍA.** La FeC, la enzima deficitaria en la PPE, cataliza el último paso de la síntesis del grupo hemo, que consiste en la inserción de iones ferrosos ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en la protoporfirina IX (v. fig. 91-1). La enzima también se conoce como *hemo sintetasa* o *prothemo ferriasa*. La enzima humana es un dímero, y cada homodímero contiene un grupo  $[\text{2Fe-2S}]$ , que puede poseer un papel en la conexión entre los homodímeros. La FeC se encuentra en la membrana mitocondrial interna, y su sitio activo está expuesto a la matriz mitocondrial. Puede asociarse con el complejo I de la cadena de transporte electrónico mitocondrial y el sustrato de hierro ferroso puede producirse mediante oxidación por la nicotinamida adenina dinucleótido (NADH). La FeC es específica de la forma reducida del hierro, pero puede catalizar otros metales, como el  $\text{Zn}^{2+}$  y el  $\text{Co}^{2+}$ , y otras dicarboxil porfirinas. En la PPE, la acumulación de protoporfirina libre más que de zinc protoporfirina indica que la síntesis de la última depende de la actividad in vivo de la FeC.

El gen de la FeC humana se localiza en el cromosoma 18q21.3, posee una sola secuencia promotora y contiene 11 exones. Se han descrito dos ARNm de  $\approx 1,6$  y  $\approx 2,5\text{kb}$ , lo que puede explicarse por el uso de 2 señales de poliadenilación alternativas. El transcrito de mayor tamaño es más abundante en las células eritroides murinas, lo que sugiere la regulación específica de la FeC por las células eritroides. En la PPE se han descrito distintas mutaciones de la FeC, como mutaciones sin sentido, de sentido equivocado, de empalme, delecciones grandes y pequeñas y una inserción.

Para que la enfermedad se exprese se requiere la herencia de 2 alelos asociados con la disminución de la actividad de la FeC, lo que es consistente con actividades de FeC tan bajas como del 15-25% de la actividad normal en los pacientes con PPE. En la mayoría de los pacientes, una mutación incapacitante de un alelo FeC se combina con un polimorfismo común que afecta al otro alelo, lo que produce cantidades de la enzima menores de las normales. Este polimorfismo de nucleótido simple intrónico, IVS3-48T/C, resulta en la expresión de un ARNm de empalme aberrante que es degradado por un mecanismo de desintegración del ARN mediado por una mutación sin sentido, que disminuye el nivel de estado estable del ARNm de la FeC. La herencia de la PPE en la mayoría de las familias afectadas se califica correctamente como autosómica

dominante, porque el polimorfismo IVS3-48T7C por sí mismo no produce la enfermedad, incluso en los casos homocigotos. Sin embargo, en unas pocas familias se han encontrado 2 mutaciones de la FeC y un patrón hereditario autosómico recesivo. La PPE con herencia autosómica recesiva ocurre de modo natural en modelos bovinos y murinos. Otro mecanismo posible y menos frecuente es la interacción entre una subunidad defectuosa y una subunidad normal de forma «dominante-negativa» que da lugar a un dímero no funcionante, de modo que sólo el 25% de los dímeros con 2 subunidades normales poseería actividad enzimática.

En las variantes de PPE, la actividad de la FeC es normal, y tanto la protoporfirina libre como la zinc protoporfirina se encuentran aumentadas. En estos casos, se postula un defecto genético de la distribución del hierro a la FeC normal.

La PPE en ocasiones se asocia con síndromes mielodisplásicos y la expansión de un clon de células hematopoyéticas con delección de un alelo *FeC*. En estos casos la enfermedad se manifiesta tardíamente.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La PPE es la 3.<sup>a</sup> porfiria más frecuente, aunque su prevalencia no se conoce con exactitud (v. tabla 91-2). La enfermedad se ha descrito principalmente en la población blanca, pero se presenta también en otros grupos, incluida la población negra. El polimorfismo IVS3-48T/C es frecuente en los blancos y en los habitantes del este asiático, pero es raro en los africanos, lo que sería predictivo de una prevalencia más baja de la enfermedad en los pacientes de origen africano.

**PATOLOGÍA Y PATOGENIA.** En los pacientes con PPE, el déficit de FeC afecta a todos los tejidos, pero se cree que el origen del exceso de porfirina; se encuentra en los reticulocitos de la médula ósea. Parte de las mismas alcanza la circulación y llega a la piel. La protoporfirina acumulada en los eritrocitos circulantes, que ya no sintetizan grupo hemo o hemoglobina, también contribuye. El hígado funciona como un órgano excretor del exceso de porfirinas más que como la fuente de las mismas. El déficit de FeC en tejidos disintos a la médula ósea puede ser importante, ya que los estudios de trasplante de tejido en los ratones sugieren que la fotosensibilidad cutánea y la lesión hepática sólo se producen cuando existe déficit de FeC en estos tejidos.

Los pacientes con PPE presentan una sensibilidad máxima a la luz de 400 nm, lo que corresponde a la denominada banda de Sorel (el pico estrecho de absorción máxima característico de la protoporfirina y otras porfirinas). Al absorber la luz, las porfirinas alcanzan un estado de energía excitada y liberan energía en forma de fluorescencia, oxígeno singlet y olías especies de oxígeno reactivas. El daño tisular se acompaña de peroxidación lipídica, oxidación de aminoácidos, entrecruzamiento de proteínas en las membranas celulares y lesión de las células endoteliales de los capilares. Dicho daño puede estar mediado por la fotoactivación del sistema del complemento y la liberación de histamina, cininas y factores quimiotácticos. El daño agudo repetido produce engrasamiento de las paredes vasculares y depósitos perivascuales por el acumulo de componentes séricos. El depósito de material amorfo que contiene inmunoglobulinas, componentes del complemento, glucoproteínas, glucosaminoglucanos ácidos y lípidos alrededor de los vasos sanguíneos se produce en la dermis superior.

Existen pocos indicios de que en la PPE exista hemolisis o alteraciones de la eritropoyesis. Sin embargo, en la médula ósea de algunos pacientes se observa acumulo de hierro en los eritroblastos y sideroblastos en anillo, lo que sugiere que el déficit de FeC en ocasiones altera la síntesis del grupo hemo en las células eritroides.

La lesión hepática que se desarrolla en una pequeña proporción de pacientes con PPE se atribuye al exceso de protoporfirina, que no es hidrosoluble y se excreta sólo mediante captación hepática y excreción biliar. Parte puede ser reabsorbida por el intestino y alcanzar la circulación enterohepática. El exceso de protoporfirina puede reducir la síntesis y el flujo hepático biliar, formar estructuras cristalinas en los hepatocitos y alterar la función mitocondrial.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los síntomas debidos a la fotosensibilidad cutánea comienzan en la infancia, y consisten en dolor, enrojecimiento y prurito que se manifiestan minutos después de la exposición a la luz solar. La tumefacción puede parecerse al edema angioneurótico. Estos síntomas se denominan urticaria solar y suelen empeorar en la pri-

mavera y el verano. Pueden presentarse Petequias y lesiones purpúricas, pero no suelen aparecer ampollas. Los cambios crónicos pueden consistir en liquenificación, pseudovesículas coriáceas, estriación labial y cambios ungueales, pero los cambios de pigmentación y la cicatrización pronunciada son poco frecuentes. La neuropatía se presenta sólo en algunos pacientes con descompensación hepática grave.

A menos que se produzcan complicaciones hepáticas o de otro tipo, la concentración de protoporfirina y los síntomas de fotosensibilidad se mantienen muy estables durante muchos años en la mayoría de los pacientes. En la PPE los factores que empeoran las porfirias hepáticas tienen poca o ninguna importancia. La anemia raramente es importante. En ocasiones existe anemia leve con hipocromía y microcitosis, y la depleción de los depósitos de hierro puede ser relativamente frecuente incluso en ausencia de anemia. Durante el embarazo se ha descrito una hipertrigliceridemia leve inexplicada, niveles algo reducidos de protoporfirina eritrocítica y una mayor tolerancia a la luz solar.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** La concentración de protoporfirina, principalmente en su forma libre, se encuentra muy aumentada en los eritrocitos circulantes de los pacientes con PPE. En una variante de PPE sin déficit de FeC existe un aumento de de la zinc protoporfirina y de la protoporfirina libre, aunque la forma libre sigue siendo la que predomina. La protoporfirina también se encuentra aumentada en la médula ósea, el plasma, la bilis y las heces. En los casos de PPE no complicados las otras porfirinas y sus precursores se encuentran normales.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El diagnóstico de PPE se confirma principalmente por el hallazgo de una concentración notablemente aumentada de protoporfirina eritrocítica, principalmente en su forma libre, sin formar complejos con zinc. La concentración de zinc protoporfirina eritrocítica se encuentra aumentada en algunas porfirias homocigotas, en los déficit de hierro, el saturnismo, la anemia de las enfermedades crónicas, los trastornos hemolíticos y muchos otros trastornos eritrocíticos. Como muchas de las técnicas que estudian la protoporfirina eritrocítica o «protoporfirina eritrocítica libre» miden tanto la protoporfirina libre como la unida a zinc, y las técnicas específicas que miden las protoporfirinas libres no unidas a metales se encuentran menos disponibles, los estudios que encuentran elevaciones de la protoporfirina eritrocítica deben ser interpretados con precaución.

En la PPE, el aumento de la concentración plasmática de porfirina total a menudo es inferior al que se observa en otras porfirias cutáneas. Se debe tener mucho cuidado para evitar la exposición a la luz solar durante el procesamiento de la muestra, porque en la PPE las porfirinas plasmáticas son particularmente sensibles a la fotodegradación. Otros hallazgos son los niveles normales de porfirinas urinarias y de sus precursores.

La medición de la actividad de la FeC requiere células que contengan mitocondrias y la técnica no se encuentra disponible con facilidad. Para identificar variantes de PPE es importante la demostración de una actividad normal de la FeC y una proporción mayor a la esperada de zinc protoporfirina en los hematíes. Los estudios de ADN cada vez son más importantes para confirmar el modo de herencia y con fines de consejo genético.

En la PPE el desarrollo de complicaciones hepáticas mortales se acompaña de la alteración de las pruebas de función hepática, la elevación de los niveles plasmáticos y eritrocitarios de protoporfirina y de un aumento de la fotosensibilidad. El aumento de porfirinas urinarias, coproporfirina especialmente, puede deberse a la disfunción hepática.

**COMPLICACIONES.** Los cálculos biliares que contienen protoporfirina en ocasiones son sintomáticos y precisan colestectomía. La hepatopatía se presenta en el 1-2% de los pacientes con PPE, incluidos niños, y puede volverse crónica o progresar rápidamente a la muerte por insuficiencia hepática. La enfermedad hepática es, en ocasiones, la principal forma de presentación de la PPE. El dolor en la región abdominal superior puede indicar obstrucción biliar, y una laparotomía para excluir esta posibilidad puede ser innecesaria y perjudicial. Las condiciones concurrentes que afectan la función hepática, como la hepatitis vírica, el consumo de alcohol, el déficit de hierro, el ayuno o los anticonceptivos orales esteroideos, pueden intervenir. En la histología hepática puede observarse un depósito marcado de protoporfirina en los hepatocitos y

los canalículos biliares. Los pacientes con insuficiencia hepática protoporfírica, que representa un fenotipo grave, poseen con mayor frecuencia «mutaciones nulas» y el polimorfismo IVS3-48T/C en el alelo no mutado, pero algunos pueden poseer 2 alelos mudados y herencia autosómica recesiva. La médula ósea es probablemente la principal fuente de protoporfirina, incluso en los pacientes con PPE e insuficiencia hepática.

**TRATAMIENTO.** La exposición a la luz solar debe evitarse cuando sea posible, lo que se ve facilitado por el uso de prendas de tejido tupido. En algunos pacientes el beta-caroteno oral produce una mejoría clínica y una mayor tolerancia a la luz, generalmente 1-3 meses después de comenzar el tratamiento. En la mayoría de los adultos la dosis de 120-180 mg/día mantiene la concentración sérica de caroteno en los límites recomendados de 600-800 mg/dl, pero pueden ser necesarias dosis de hasta 300 mg/día. Es de esperar que aparezca decoloración cutánea leve debido a la carotinemia. El fármaco recomendado es Solatene (Tisheon), que fue diseñado para el tratamiento específico de esta enfermedad, a diferencia de los productos nutritivos que están menos estandarizados. El beta-caroteno puede inhibir al oxígeno singlete o a los radicales libres, pero no altera de modo considerable la concentración de porfirinas circulantes. La mejor tolerancia a la luz solar puede dar lugar al bronceado de la piel, que proporcionará protección adicional. La cisteína oral también puede inhibir a las especies de oxígeno excitadas, y más recientemente se ha observado que en la PPE aumenta la tolerancia a la luz solar.

Otras medidas para oscurecer la piel también pueden resultar de utilidad. Esto puede lograrse mediante fototerapia con UV-B de banda estrecha o con productos tópicos como la dihidroxiacetona o la lausona (naftoquinona). Se debe evitar la restricción calórica y los fármacos o preparaciones hormonales que alteren la función excretora hepática, y el déficit de hierro debe corregirse en caso de existir.

El tratamiento de la hepatalopía protoporfírica debe individualizarse y los resultados no son predecibles. El ácido ursodesoxicólico puede ser de cierta utilidad en las fases iniciales. La colesilamina o el carbón vegetal activado pueden interrumpir la circulación enterohepática de protoporfirina, estimula su excreción fecal y reduce el contenido hepático de protoporfirina. La esplenectomía puede ser beneficiosa cuando la PPE se complica con hemólisis y esplenomegalia. La resolución espontánea puede ocurrir, en especial si intervienen otras causas de hepatalopía reversible, como hepatitis viral o consumo excesivo de alcohol. Aparte de las medidas expuestas, la exanguinotransfusión, el intercambio plasmático y la hemina intravenosa pueden resultar útiles para suprimir la producción de protoporfirina eritroide y hepática.

Los pacientes con PPE y hepatalopía, tras recibir transfusiones o un trasplante hepático, desarrollan una neuropatía motora parecida a la observada en las porfirias agudas, que en ocasiones es reversible. En los pacientes con hepatalopía porfirica, las luces artificiales, como las luces del quirófano utilizadas durante el trasplante hepático u otra cirugía, pueden producir fotosensibilidad grave, con quemaduras cutáneas y periloneales extensas y follotraumatismo de los eritrocitos circunantes.

El trasplante hepático puede considerarse si la hepatalopía continúa progresando. Pero como la hepatalopía puede recurrir en el hígado trasplantado debido a la producción continuada de un exceso de protoporfirina por parte de la médula ósea, también debe considerarse el trasplante de médula ósea (TMO) si existe un donante compatible. El TMO mejoró la hepatalopía en un modelo de proloporfiria murina, y condujo a la remisión de la proloporfiria en un paciente sometido a un TMO por una leucemia mielógena aguda. El tratamiento genético está siendo estudiado en modelos murinos. Por ejemplo, un tratamiento genético dual permitió la selección de células precursoras hematopoyéticas con expresión específica en las células eritroides del gen terapéutico de la FeC, lo que produjo un incremento progresivo de hemáties normales y una corrección de la fotosensibilidad.

**PRONOSTICO.** Los pacientes con PPE típica sufren fotosensibilidad a lo largo de toda la vida, pero por lo demás, su esperanza de vida es normal. La hepatalopía protoporfírica a menudo es mortal; sin embargo, su incidencia es baja.

**PREVENCIÓN.** Los síntomas pueden prevenirse evitando la luz solar. La evitación de agentes que puedan producir daño hepático puede contribuir a prevenir las complicaciones hepáticas.

**CONSEJO GENÉTICO.** Los estudios de ADN cada vez son más importantes para el consejo genético, en especial en las familias en las que un niño o un adulto presentan hepatalopía protoporfírica. Los estudios por lo general serán capaces de identificar una mutación FeC discapacitante y el polimorfismo IVS3-48T/C. Sin embargo, en algunas familias con PPE se han encontrado 2 mutaciones asociadas con la enfermedad, con un patrón hereditario autosómico recesivo. La PPE puede mejorar durante el embarazo.

## PORFIRIA DUAL

La *porfiria dual* hace referencia a pacientes con porfiria que presentan déficit de más de una enzima de la vía de biosíntesis del grupo hemo. En estos casos resulta importante la documentación molecular. Por ejemplo, un patrón poco común de porfirinas y de sus precursores en un paciente que se presentó con una crisis aguda fue explicado por mutaciones heterocigotas en los genes *CPO* y *ALAD*. Se han descrito familias con miembros que presentan PCT y PAI, CPH o PV en las que los pacientes desarrollan síntomas neurovisceroles o cutáneos. En un paciente con síntomas de PAI y PCT se encontraron mutaciones *PBGD* y *UROD*. En un lactante con porfiria grave se encontró mediante determinaciones enzimáticas que había heredado un déficit de CPO de un progenitor y un déficit de UROS de los dos progenitores. La coexistencia de déficit de UROS y UROD ha sido descrita en un paciente con porfiria eritropoyética. También se ha notificado una familia con déficit conjunto de *PBGD* y CPO.

## PORFIRIA DE ORIGEN TUMORAL

En muy raras ocasiones los tumores hepatocelulares contienen, y se cree que producen, cantidades elevadas de porfirinas, pero son casos que no se han estudiado en profundidad. Los carcinomas hepatocelulares que complican la PCT y las porfirias hepáticas agudas generalmente no son tumores que contengan cantidades elevadas de porfirinas. En pacientes con síndromes mielodisplásicos o mieloproliferativos pueden desarrollarse porfirias eritropoyéticas con el paso del tiempo, debido a la expansión clonal de células eritroides que contiene un déficit enzimático específico.

## General

Anderson KE, Sassa S, Bishop DF, Desnick RJ: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemias and the porphyrias. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, vol II, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 2991-3062.

Hifr RJ, Meissner PN: An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa. *Medicine* 2005;84:48-60.

Kauppinen R: Porphyrias. *Lancet* 2005;365:241-252.

## Porfiria eritropoyética congenita

Dupuis-Girod S, Akkari V, Ged C, et al: Successful match-unrelated donor bone marrow transplantation for congenital erythropoietic porphyria (Gunther disease). *Eur J Pediatr* 2005;164:104-107.

Piomelli S, Poh-Fitzpatrick MB, Seaman G, et al: Complete suppression of the symptoms of congenital erythropoietic porphyria by long-term treatment with high-level transfusions. *N Engl J Med* 1986;314:1029-1031.

Solis C, Aizencang GI, Astrin KH, et al: Uroporphyrinogen III synthase erythroid promoter mutations in adjacent GATA1 and GP2 elements cause congenital erythropoietic porphyria. *J Clin Invest* 2001;107:753-762.

Verstraeten L, Van Regemortel N, Pardou A, et al: Biochemical diagnosis of a fatal case of Gunther's disease in a newborn with hydrops-fetalis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31:121-128. ➤

## Porfiria aguda intermitente

Andant C, Pay FI, Bogard C, et al: Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: Frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol* 2000;32:933-939.



- Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al: Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005; 142:439-450.
- Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RL: Acute porphyrias: Pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis* 1998;18:43-52.
- Solis C, Mai'tine/-Bormcojo A, Naidich TP, et al: Acute intermittent porphyria: Studies of the severe homozygous dominant disease provide insights into the neurologic attacks in acute porphyrias. *Arch Neurol* 2004;61: 1764-1770.
- Soonawalla ZF, Orug T, Badminton MN, et al: Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet* 2004;363:705-706.
- Winkler M, Anderson KE: Vampires, porphyria and the media: The medicalization of a myth. *Perspect Biol Med* 1990;33:598-611.

#### Coproporfirina hereditaria y porfiria variegata

- Flift RJ, Meissner PN: An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: Evidence that acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:48-60.
- Long C, Smyth SJ, Woolf J, et al: Detection of latent variegate porphyria by fluorescence emission spectroscopy of plasma. *Br J Dermatol* 1993;129: 9-13.
- Martasck P: Hereditary coproporphyria. *Semin Liver Dis* 1998;18:25-32.

#### Porfiria cutanea tarda

- Egger NG, Goeger DE, Payne DA, et al: Porphyria cutanea tarda: Multiplicity of risk factors including FIFE mutations, hepatitis C, and inherited uroporphyrinogen decarboxylase deficiency. *Dig Dis Sci* 2002;47:419-426.
- Elder GH: Porphyria cutanea tarda and related disorders. In Kadish KM, Smith K, Guillard R (eds): *Porphyria Handbook*, parr II, vol 14. San Diego, Academic Press, 2003, pp 67-92.

#### Protoporfirina eitrópoyética

- Cox TM: Protoporphyria. In Kadish KM, Smith K, Guillard R (eds): *Porphyria Handbook*, part II, vol 14. San Diego, Academic Press, 2003, pp 121-149.
- Goodwin KG, Kell \X'J, Iaidler P, et al: Photosensitivity and acute liver injury in myeloproliferative disorder secondary to late-onset protoporphyria caused by deletion of a ferrochelatase gene in hematopoietic cells. *Blood* 2006;107:60-62.
- Magnus IA, Jarrett A, Prankert TAJ, Rimington C: Erythropoietic protoporphyria: A new porphyria syndrome with solar urticaria due to protoporphyriaemia. *Lancet* 1961;2:448-451.
- McGuire BM, Bonkovsky HE, Carithers RL Jr, et al: Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria liver disease. *Liver Transpl* 2005;11: 1590-1596.

lores que alteren la función cerebral se ha desarrollado un elaborado sistema regulador.

La defensa frente a la hipoglucemia está integrada por el sistema nervioso autónomo y por hormonas que actúan conjuntamente para aumentar la formación de glucosa a través de la modulación enzimática de la glucogenólisis y la gluconeogénesis al mismo tiempo que limitan el uso de glucosa en la periferia. La hipoglucemia representa una alteración en una o varias de las complejas interacciones que normalmente integran la homeostasis de la glucosa durante la alimentación y el ayuno. Este proceso resulta especialmente importante en los neonatos, en los que existe una brusca transición desde la vida intrauterina, caracterizada por la dependencia del aporte transplacentario de glucosa, a la extrauterina, caracterizada por la capacidad autónoma para mantener la euglucemia. Debido a que la prematuridad o la insuficiencia placentaria limitan los depósitos de nutrientes en los tejidos y a que las anomalías genéticas de las enzimas u hormonas pueden ser evidentes en el neonato, la hipoglucemia es frecuente en el período neonatal.

#### DEFINICIÓN

En los neonatos, no siempre existe una clara correlación entre la glucemia y las manifestaciones clínicas clásicas de hipoglucemia. La ausencia de síntomas no indica que la concentración de glucosa sea normal y no haya descendido a valores inferiores a los óptimos para mantener el metabolismo cerebral. Existen pruebas de que la hipoxemia y la isquemia pueden potenciar el papel de la hipoglucemia en la producción de una lesión cerebral permanente. Por tanto, no se ha determinado todavía cuál es el límite inferior aceptable de glucemia en los recién nacidos con una enfermedad concomitante que ya dificulte el metabolismo cerebral (v. cap. 107). Además de la preocupación por las posibles secuelas neurológicas, intelectuales y psicológicas en momentos posteriores de la vida, muchos médicos recomiendan que cualquier valor de glucemia <50 mg/dl en neonatos debe considerarse sospechoso y tratarse enérgicamente. Esto es especialmente aplicable tras las 2-3 primeras horas de vida, cuando la glucosa ha alcanzado su valor más bajo; posteriormente, la glucemia empieza a aumentar y alcanza valores de 50 mg/dl o superiores tras 12-24 horas. En los lactantes mayores y los niños, una glucemia <50 mg/dl (10-15% mayor en plasma o suero) representa hipoglucemia.

#### IMPORTANCIA Y SECUELAS

El metabolismo cerebral adulto justifica la mayor parte del recambio de glucosa basal total. En lactantes y niños pequeños, la mayoría de la síntesis de glucosa hepática endógena se dedica al metabolismo cerebral. Además, en todas las edades existe una correlación entre la formación de glucosa y el peso estimado del cerebro.

Debido a que el cerebro crece más rápidamente en el primer año de vida y que la mayor proporción del recambio de glucosa se utiliza para el metabolismo cerebral, la hipoglucemia mantenida o repetida en lactantes y niños puede retrasar el desarrollo y la función cerebrales. La hipoglucemia aislada transitoria de corta duración no parece asociarse con estas graves secuelas. En el cerebro en fase de crecimiento rápido, la glucosa también constituye una fuente de lípidos de membrana y, junto con la síntesis de proteínas, puede proporcionar proteínas estructurales y la mielinización, que son importantes para la maduración normal del cerebro. En condiciones de hipoglucemia intensa y mantenida, estos sustratos estructurales cerebrales pueden ser degradados hasta productos intermedios utilizables para obtener energía, tales como lactato, piruvato, aminoácidos y cetoácidos, que pueden mantener el metabolismo cerebral a expensas del crecimiento del cerebro. La capacidad del cerebro del recién nacido para captar y oxidar los cuerpos cetónicos es, aproximadamente, cinco veces superior a la del adulto. Sin embargo, la capacidad del hígado para producir cuerpos cetónicos se encuentra limitada en el neonato, especialmente en presencia de hiperinsulinemia, lo que inhibe de forma aguda la salida hepática de glucosa, la lipólisis y la cetogénesis, de manera que se priva al cerebro de fuentes alternativas de energía. Aunque el cerebro puede metabolizar las cetonas, estas fuentes de energía alternativas no pueden sustituir por completo a la glucosa

## Capítulo 92 ■ Hipoglucemia

### Mark A. Sperling

La glucosa desempeña un papel fundamental en la economía energética y es una fuente de almacenamiento de energía en forma de glucógeno, grasa y proteína (v. cap. 87). La glucosa es una fuente de energía inmediata y proporciona 38 mol de adenosina trifosfato (ATP) por mol de glucosa oxidada. Es esencial para el metabolismo energético cerebral porque suele ser el sustrato preferido y su uso justifica prácticamente el consumo total de oxígeno en el cerebro. La captación de glucosa por el cerebro se realiza a través de una molécula transportadora de glucosa o de moléculas que no están reguladas por la insulina. El transporte cerebral de glucosa es un proceso de difusión facilitada mediado por un transportador que es independiente de la glucemia. El déficit de transportadores de glucosa cerebral ocasiona crisis epilépticas debido a las bajas concentraciones de glucosa en el cerebro y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (hipogluorraquia) a pesar de una glucemia normal. Para mantener la glucemia e impedir que disminuya a va-

como fuente de energía esencial del sistema nervioso central (SNC). El hecho de privar al cerebro de su principal fuente de energía durante la hipoglucemia y la limitada disponibilidad de fuentes alternativas de energía durante la hiperinsulinemia tienen consecuencias adversas predecibles sobre el metabolismo y el crecimiento del cerebro: menor consumo de oxígeno cerebral y mayor degradación de los componentes estructurales endógenos con destrucción de la integridad funcional de la membrana. La hipoglucemia conduce de este modo a una alteración permanente del crecimiento y la función del cerebro. Los efectos potenciadores de la hipoxia agravan la lesión cerebral o son responsables de ella cuando los valores de glucemia no están dentro del intervalo hipoglucémico clásico.

El retraso mental y las crisis epilépticas recurrentes son las secuelas más importantes a largo plazo de la hipoglucemia grave y prolongada. Los efectos sutiles sobre la personalidad también son posibles, pero todavía no han sido definidos claramente. Las secuelas neurológicas permanentes están presentes en 25-50% de los pacientes con hipoglucemia sintomática recurrente grave menores de 6 meses. Estas secuelas se traducen en cambios anatomopatológicos caracterizados por atrofia de los surcos cerebrales, mielinización reducida de la sustancia blanca cerebral y atrofia de la corteza cerebral. No hay infartos si la hipoxia-isquemia no contribuyó a las manifestaciones cerebrales y el cerebelo no está afectado cuando la hipoglucemia es la única agresión. Estas secuelas son más probables cuando las fuentes alternativas de energía están limitadas, como sucede con la hiperinsulinemia, cuando los episodios de hipoglucemia son repetidos o prolongados y cuando se acompañan de hipoxia. No existe un conocimiento preciso de la relación entre la duración o la gravedad de la hipoglucemia y el desarrollo neurológico posterior del niño. Aunque menos frecuente, la hipoglucemia en niños mayores también provoca alteraciones neurológicas a largo plazo por muerte neuronal, debido en parte a excitotoxinas cerebrales liberadas durante la hipoglucemia.

## SUSTRATOS, ENZIMAS E INTEGRACIÓN HORMONAL EN LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

EN EL RECIÉN NACIDO (V. CAP. 107). En condiciones no estresantes, la glucosa fetal procede totalmente de la madre a través de la circulación placentaria. Por tanto, la concentración de glucosa fetal suele reflejar la materna, aunque es ligeramente más baja. La liberación de catecolaminas, que ocurre en las situaciones de estrés fetal, como hipoxia, moviliza la glucosa y los ácidos grasos libres (AGL) fetales mediante mecanismos (5-adrenérgicos, lo que refleja la actividad (3-adrenérgica en el hígado y el tejido adiposo fetales. Las catecolaminas inhiben también la insulina fetal y estimulan la liberación de glucagón.

La interrupción brusca de la transferencia de glucosa materna al feto en el momento del parto impone una necesidad inmediata de movilizar la glucosa endógena. Tres acontecimientos relacionados facilitan esta transición: cambios en las hormonas, cambios en sus receptores y cambios en la actividad de las enzimas esenciales. Al cabo de unos minutos a horas del nacimiento tiene lugar un aumento brusco de la concentración de glucagón, de 3 a 5 veces con respecto a su valor previo. Generalmente, la concentración de insulina disminuye inicialmente y permanece dentro del intervalo basal durante varios días sin mostrar la respuesta rápida habitual a los estímulos fisiológicos tales como la glucosa. También es característica la presencia de un incremento llamativo de la secreción espontánea de catecolaminas. La adrenalina también puede aumentar la secreción de hormona del crecimiento por mecanismos a-adrenérgicos; la concentración de esta hormona está elevada al nacer. Actuando conjuntamente, estos cambios hormonales del nacimiento movilizan la glucosa a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, activan la lipólisis y promueven la cetogénesis. Como resultado de estos procesos, la glucemia se estabiliza tras el descenso transitorio que se produce después del nacimiento, los depósitos hepáticos de glucógeno se vacían rápidamente a las pocas horas de nacer y la gluconeogénesis a partir de la alanina, el principal aminoácido gluconeogénico, representa el 10% del recambio de glucosa en el recién nacido durante las primeras horas de vida. Las concentraciones de AGL también se incrementan bruscamente en relación con los aumentos de glucagón y adrenalina, lo que se sigue de una elevación de los cuerpos cetónicos. De este modo, la glucosa se reserva parcialmente para su utilización en el

cerebro, mientras que los AGL y los cuerpos cetónicos proporcionan fuentes alternativas de energía para los músculos, así como los factores gluconeogénicos esenciales, como la acetil-coenzima A (CoA) y la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida-adenina (NADH) procedente de la oxidación hepática de los ácidos grasos, que es necesario para llevar a cabo la gluconeogénesis.

Al principio del período posnatal, la respuesta del páncreas endocrino favorece la secreción de glucagón para que se mantenga la concentración de glucosa. Estos cambios adaptativos en la secreción hormonal se corresponden con otros similares en los receptores hormonales. Las enzimas esenciales que intervienen en la síntesis de glucosa también sufren notables cambios en el período perinatal. De este modo, hay una rápida disminución de la actividad de la glucógeno sintetasa y un rápido aumento de la fosforilasa tras su liberación. De modo similar, la cantidad de enzima limitante de la gluconeogénesis, la fosfoenol-piruvato carboxicinas, se eleva notablemente después del nacimiento, activada en parte por el aumento de glucagón y la disminución de insulina. Este marco puede explicar varias de las causas de hipoglucemia neonatal basadas en modificaciones inapropiadas de la secreción hormonal y la falta de disponibilidad de reservas adecuadas de sustratos en forma de glucógeno hepático y muscular como fuente de aminoácidos para la gluconeogénesis, así como de depósitos de lípidos para la liberación de ácidos grasos. Además, también es necesario que las enzimas claves que gobiernan la homeostasis de la glucosa tengan una actividad apropiada (v. fig. 87-1).

EN LACTANTES MAYORES Y NIÑOS. La hipoglucemia en lactantes mayores y niños es análoga a la que se observa en el adulto, en el que la homeostasis de la glucosa se mantiene por la glucogenólisis en el período posprandial inmediato y por la gluconeogénesis varias horas después de las comidas. El hígado de un niño de 10 kg de peso contiene =20-25 g de glucógeno, una cantidad suficiente para afrontar las necesidades normales de glucosa de 4-6 mg/kg/min durante 6-12 horas. Más allá de este período, se puede activar la gluconeogénesis hepática. Tanto la glucogenólisis como la gluconeogénesis dependen de la vía metabólica que se resume en la figura 87-1. Los defectos de la glucogenólisis o de la gluconeogénesis no se manifiestan en los lactantes hasta que se suspende la toma de alimento cada 3-4 horas y los lactantes duermen durante la noche, una situación a la que se llega hacia los 3-6 meses de edad. La fuente de precursores gluconeogénicos procede principalmente de las proteínas musculares. La masa muscular de los lactantes y los niños pequeños es considerablemente más pequeña en relación con la masa corporal que la de los adultos, mientras que las necesidades de glucosa/unidad de masa corporal son mayores en los niños, por lo que la capacidad para compensar la ausencia de glucosa mediante la gluconeogénesis es más limitada en los lactantes y niños pequeños, al igual que su capacidad para resistir el ayuno durante períodos prolongados. La capacidad del músculo para generar alanina, el principal aminoácido gluconeogénico, también se encuentra limitada. De este modo, en niños pequeños normales, la glucemia disminuye tras 24 horas de ayuno, la concentración de insulina disminuye de forma apropiada a valores <5-10 pTJ/ml, la lipólisis y la cetogénesis se activan y las cetonas aparecen en la orina.

El cambio desde la síntesis de glucógeno durante e inmediatamente después de las comidas hasta la degradación del glucógeno y la posterior gluconeogénesis está gobernado por hormonas, de las cuales la insulina es la de mayor importancia. La insulinemia aumenta hasta unos valores máximos de 50-100 pU/ml tras las comidas, lo que sirve para disminuir la glucemia mediante la activación de la síntesis de glucógeno, el aumento de la captación periférica de glucosa y la inhibición de la formación de glucosa. Además, se produce una estimulación de la lipogénesis, mientras que se inhiben la lipólisis y la cetogénesis. Durante el ayuno, la insulinemia desciende a valores iguales o <5-10 pU/ml y, junto con otros cambios hormonales, provoca la activación de las vías gluconeogénicas (v. fig. 87-1). La concentración de glucosa en ayunas se mantiene mediante la activación de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, la inhibición de la síntesis de glucógeno y la activación de la lipólisis y la cetogénesis. Se debe hacer énfasis en que una insulinemia >5 pU/ml, junto con una glucemia igual o <40 mg/dl (2,2 mM), es anormal e indica la existencia de un estado hiperinsulinémico y la insuficiencia de los mecanismos que normalmente producen la supresión de la secreción de insulina durante el ayuno o la hipoglucemia.

Los efectos hipoglicémicos de la insulina son contrarrestados por la acción de varias hormonas cuya concentración en plasma aumenta a medida que desciende la glucemia. Estas **hormonas contrarreguladoras**, glucagón, hormona del crecimiento, cortisol y adrenalina, actúan conjuntamente para incrementar la glucemia mediante la activación de las enzimas glucogenolíticas (glucagón, adrenalina), la inducción de las enzimas gluconeogénicas (glucagón, cortisol), la inhibición de la captación de glucosa por el músculo (adrenalina, hormona del crecimiento, cortisol), la movilización de los aminoácidos musculares para la gluconeogénesis (cortisol), la activación de la lipólisis que suministra glicerol para la gluconeogénesis y ácidos grasos para la cetogénesis (adrenalina, cortisol, hormona del crecimiento, glucagón) y la inhibición de la liberación de insulina y la estimulación de la secreción de hormona del crecimiento y glucagón (adrenalina).

Los déficit adquiridos o congénitos de cualquiera de estas hormonas son raros, pero causarán hipoglucemia, lo que sucede cuando la síntesis de glucosa endógena no puede ser movilizada para hacer frente a las necesidades energéticas en el estado postabsortivo, es decir, 8-12 horas después de las comidas o durante el ayuno. El déficit concurrente de diferentes hormonas (**insuficiencia adenohipofisaria**) provoca una hipoglucemia que es más grave o aparece más precozmente durante el ayuno que la observada en el déficit aislado de una hormona. La mayoría de las causas de hipoglucemia en la lactancia y la infancia se traduce en una adaptación inapropiada al ayuno.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS (V. CAP. 107)

Generalmente, los síntomas clínicos se incluyen en dos categorías. La 1.ª comprende síntomas asociados a la activación del sistema nervioso autónomo y la liberación de adrenalina, generalmente unidos a una rápida disminución de la glucemia (tabla 92-1). La 2.ª categoría son síntomas debidos a la disminución de la utilización de glucosa cerebral, asociados generalmente a un descenso lento de la glucemia o una hipoglucemia prolongada (v. tabla 92-1). Aunque estos síntomas clásicos aparecen en niños más mayores, los síntomas de hipoglucemia en

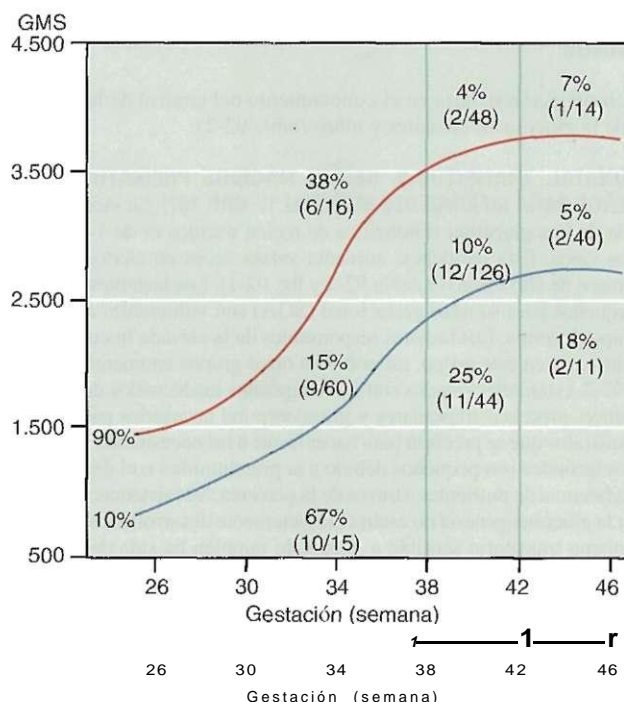


Figura 92-1. Incidencia de hipoglucemia según el peso al nacer; edad gestacional y crecimiento intrauterino. (De Lubchenco LO, Bard H: Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birthweight and gestational age. *Pediatrics* 1971;47:831-838.)

los lactantes pueden ser más sutiles e incluyen cianosis, apnea, hipotermia, hipotonía, alimentación escasa, letargo y crisis epilépticas. Algunos de estos síntomas son tan leves que pasan desapercibidos. En ocasiones, la hipoglucemia es asintomática en el período neonatal inmediato. Los recién nacidos con hiperinsulinemia suelen ser grandes para su edad gestacional; los lactantes más mayores con hiperinsulinemia pueden comer en exceso debido a la hipoglucemia crónica y se vuelven obesos. En la infancia, la hipoglucemia se manifiesta con trastornos del comportamiento, falta de atención, apetito voraz o crisis epilépticas. Se puede diagnosticar erróneamente como epilepsia, embriaguez, alteraciones de la personalidad, histeria y retraso. En los neonatos enfermos se debe realizar siempre una determinación de glucemia y, si la concentración es  $<50$  mg/dl, instaurar tratamiento inmediatamente. En cualquier edad, la hipoglucemia se debe considerar una causa de un episodio inicial de convulsiones o de deterioro súbito de la función psicológica y conductual.

Muchos neonatos presentan hipoglucemia asintomática (química). A diferencia de la hipoglucemia química, la incidencia de hipoglucemia sintomática es más elevada en los lactantes pequeños para la edad gestacional (fig. 92-1). La incidencia exacta de la hipoglucemia sintomática ha sido difícil de establecer porque muchos de los síntomas en los recién nacidos se presentan **junto** a otras enfermedades como infecciones, en especial sepsis y meningitis; patologías del sistema nervioso central, hemorragia o edema; hipocalcemia e hipomagnesemia; asfixia; síndrome por retirada de fármacos; apnea de la prematuridad; cardiopatía congénita; o policitemia.

El inicio de los síntomas en los neonatos varía desde pocas horas a semanas después del parto. En orden de frecuencia, los síntomas comprenden nerviosismo o temblor, apatía, episodios de cianosis, convulsiones, crisis de apnea o taquipnea intermitentes, llanto débil o sibilante, flojedad o letargo, dificultades de alimentación y supravversión ocular. También se presentan episodios de sudación, palidez repentina, hipotermia y paro cardíaco o insuficiencia cardíaca. Con frecuencia pueden presentarse un conjunto de síntomas episódicos. Como las manifestaciones clínicas pueden deberse a varias causas, resulta crítico medir la glucemia y determinar si la clínica desaparece con la administración de una cantidad de glucosa suficiente para elevar la glucemia a valores normales; si no desaparece, se deben considerar otros diagnósticos.

**TABLA 92-1. Manifestaciones de la hipoglucemia en la infancia**

SÍNTOMAS ASOCIADOS A LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO Y LA LIBERACIÓN DE ADRENALINA\*

Ansiedad  
Sudación  
Palpitaciones (taquicardia)  
Palidez  
Temblores  
Debilidad  
Hambre  
Náuseas  
Vómitos  
Angina (con arterias coronarias normales)

SÍNTOMAS ASOCIADOS A GLUCOPENIA CEREBRAL

Cefalea  
Confusión mental  
Alteraciones visuales (i de la agudeza visual, diplopia)  
Cambios orgánicos de la personalidad  
Incapacidad para concentrarse  
Disartria  
Mirada fija  
Parestesias  
Vértigo  
Amnesia  
Ataxia, falta de coordinación  
Somnolencia, letargo  
Crisis epilépticas  
Coma  
Embolia cerebral, hemiplejía, afasia  
Postura de descerebración o descorticación

\*Algunos de estos síntomas están atenuados cuando el paciente recibe p-bloqueantes.

\*Frecuente.

## CLASIFICACIÓN DE LA HIPOGLUCEMIA EN LACTANTES Y NIÑOS

La clasificación se basa en el conocimiento del control de la homeostasis de la glucosa en lactantes y niños (tabla 92-2).

NEONATAL, TRANSITORIA, RECIÉN NACIDOS PREMATUROS Y PEQUEÑOS PARA SU EDAD GESTACIONAL (V. CAP. 107). La incidencia estimada de hipoglucemia sintomática en recién nacidos es de 1-3/1.000 nacidos vivos. Esta incidencia aumenta varias veces en ciertos grupos de neonatos de alto riesgo (v. tabla 92-2 y fig. 92-1). Los lactantes prematuros y pequeños para su edad gestacional (SGA) son vulnerables al desarrollo de hipoglucemia. Los factores responsables de la elevada frecuencia de hipoglucemia en este grupo, así como en otros grupos enumerados en la tabla 92-2, están relacionados con unos depósitos inadecuados de glucógeno hepático, proteínas musculares y grasa corporal necesarios para mantener los sustratos que se precisan para hacer frente a las necesidades energéticas. Estos lactantes son pequeños debido a la prematuridad o el deterioro de la transferencia de nutrientes a través de la placenta. Sus sistemas enzimáticos para la gluconeogénesis no están completamente desarrollados. El hiperinsulinismo transitorio sensible a diazóxido también ha sido descrito como

un factor que contribuye a la hipoglucemia en asfixiados, SGA y lactantes nacidos prematuramente. En la mayoría de los casos este trastorno desaparece con rapidez, pero puede persistir hasta los 7 meses de vida.

En contraste con el déficit de sustratos o enzimas, el sistema hormonal parece funcionar normalmente en el momento del nacimiento en la mayoría de los neonatos de bajo riesgo. A pesar de la hipoglucemia, las concentraciones plasmáticas de alanina, lactato y piruvato están elevadas, lo que supone que su utilización como sustratos para la gluconeogénesis se encuentra disminuida. La perfusión de alanina provoca una secreción de glucagón, pero no causa aumentos significativos de glucosa. Durante las 24 horas iniciales de vida, la concentración plasmática de acetoacetato y P-hidroxibutirato son inferiores en los lactantes SGA que en los nacidos a término, lo que implica una disminución de los depósitos de lípidos, una reducción de la movilización de ácidos grasos o una alteración de la cetogénesis o una combinación de estas anomalías. La disminución de los depósitos de lípidos es más probable porque la grasa (triglicéridos) que se toma con el alimento en los recién nacidos produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de glucosa, AGL y cetonas. Los lactantes con asfixia perinatal y algunos recién nacidos SGA presentan una hiperinsulinemia transitoria, que favorece la aparición de hipoglucemia y disminuye el aporte de AGL.

**TABLA 92-2. Clasificación de la hipoglucemia en lactantes y niños**

### HIPOGLUCEMIA TRANSITORIA NEONATAL

Asociada a sustrato inadecuado o función enzimática inmadura en neonatos por lo demás normales

Prematuridad

Pequeño para la edad gestacional

Recién nacido normal

Hiperinsulinismo neonatal transitorio también presente en:

Hijo de madre diabética

Pequeño para la edad gestacional

Gemelos discordantes

Asfixia perinatal

Hijo de madre toxémica

### HIPOGLUCEMIA PERSISTENTE NEONATAL O INFANTIL

Alteraciones hormonales

Hiperinsulinismo

HI con canal K<sub>ATP</sub> recesivo

HI con canal K<sub>ATP</sub> focal

HI con canal K<sub>ATP</sub> dominante

HI con glucocinasa dominante

HI con glutamato deshidrogenasa dominante (síndrome de hiperinsulinismo/hiperamoniemia)

Adenoma de los islotes adquirido

Síndrome de Beckwith-Wiedemann

Administración de insulina (Munchausen por poderes)

Sulfonilureas orales

Trastornos congénitos de la glucosilación

Déficit de hormonas contrarreguladoras

Insuficiencia adenohipofisaria

Déficit aislado de hormona del crecimiento

Déficit de corticotropina

Enfermedad de Addison

Déficit de adrenalina

Alteraciones de la gluconeogénesis y la glucogenólisis

Déficit de glucosa 6-fosfatasa (glucogenosis 1a)

Déficit de glucosa 6-fosfato translocasa (glucogenosis 1b)

Déficit de amilo-1,6-glucosidasa (enzima desramificadora) (glucogenosis 3)

Déficit de fosforilasa hepática (glucogenosis 6)

Déficit de fosforilasa cinasa (glucogenosis 9)

Déficit de glucógeno sintetasa (glucogenosis 0)

Déficit de fructosa 1,6-difosfatasa

Déficit de piruvato carboxilasa

Galactosemia

Intolerancia hereditaria a la fructosa

Alteraciones de la lipólisis

Alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos

Déficit del transportador de carnitina (déficit primario de carnitina)

Déficit de carnitina palmitoil-transferasa 1

Déficit de carnitina translocasa

Déficit de carnitina palmitoil-transferasa 2

HI, Hiperinsulinismo; K<sub>ATP</sub>, canal de potasio regulado.

Déficit de carnitina secundario

Déficit de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, larga, media y corta

OTRAS ETIOLOGÍAS

Sustrato limitado

Hipoglucemia cetósica

Intoxicación-fármacos

Salicilatos

Alcohol

Hipoglucemiantes orales

Insulina

Propranolol

Pentamidina

Quinina

Disopiramida

Fruto ackee (inmaduro)-hipoglucina

Vacor (veneno para ratas)

Trimetoprima-sulfametoxazol (con insuficiencia renal)

patia

Síndrome de Reye

Hepatitis

Cirrosis

Hepatoma

Alteraciones de los aminoácidos y ácidos orgánicos

Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce

Acidemia propiónica

Acidemia metilmalónica

Tirosinosis

Aciduria glutárica

Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica

Enfermedades sistémicas

• Sepsis

Carcinoma/sarcoma (secretor de factor de crecimiento pseudoinsulínico de tipo II)

Insuficiencia cardíaca

Desnutrición

Malabsorción

Anticuerpos antirreceptor de insulina

Anticuerpos anti-insulina

Hiperviscosidad neonatal

Insuficiencia renal

Diarrea

Quemaduras

Shock

Postoperatorio

Pseudohipoglucemia (leucocitosis, policitemia)

Tratamiento excesivo con insulina de diabetes mellitus insulínodependiente

facticia

Funduplicatura de Nissen (síndrome de vaciamiento gástrico rápido).

Paludismo falciparum



El papel de los AGL y su oxidación en la estimulación de la gluconeogénesis neonatal es esencial. La provisión de AGL en forma de triglicéridos procedentes de la leche materna o de leches preparadas junto con los precursores gluconeogénicos previene la hipoglucemia que, generalmente, aparece después del ayuno en los neonatos. Por estas y otras razones, los alimentos lácteos se introducen pronto (al nacer o en el plazo de 2-4 h) después del parto. En el medio hospitalario, cuando la alimentación está imposibilitada por la presencia de dificultad respiratoria o cuando los alimentos no pueden mantener por sí solos, la glucemia en valores  $>50$  mg/dl, se debe iniciar la administración de glucosa intravenosa a una velocidad de 4-8 mg/kg/min. Los lactantes con hipoglucemia neonatal transitoria generalmente pueden mantener la glucemia de forma espontánea al cabo de 2-3 días de vida, pero algunos requieren períodos más largos con medidas de soporte. En estos últimos lactantes, si la hipoglucemia se acompaña de una concentración de insulina  $>5$  uU/ml, se debe iniciar tratamiento con diazóxido.

**RECIÉN NACIDOS DE MADRES DIABÉTICAS (V. CAP. 107).** De los estados hiperinsulinémicos transitorios, los recién nacidos de madres diabéticas son los casos más frecuentes. La diabetes gestacional afecta al 2% de las embarazadas y  $\approx 1/1.000$  tiene diabetes insulino dependiente. Al nacer, los recién nacidos de estas madres son grandes y pictóricos y sus depósitos corporales de glucógeno, proteínas y grasa se encuentran repletos.

La hipoglucemia en los lactantes de madres diabéticas está relacionada principalmente con la hiperinsulinemia y parcialmente con una disminución de la secreción de glucagón. La hipertrofia y la hiperplasia de los islotes están presentes, ya que es una respuesta rápida, bifásica y típicamente madura de la insulina a la glucosa; esta respuesta de la insulina, no existe en los niños normales. Los recién nacidos de madres diabéticas también presentan un aumento del glucagón plasmático inmediatamente después del nacimiento inferior al normal, una secreción de glucagón en respuesta a los estímulos inferior a la normal e, inicialmente, una actividad simpaticomimética excesiva que conduce al agotamiento de la médula suprarrenal, lo que se refleja en una disminución de la excreción urinaria de adrenalina. El patrón hormonal plasmático normal de insulina baja, glucagón elevado y catecolaminas altas se transforma en uno de insulina elevada, glucagón bajo y adrenalina disminuida. Como consecuencia de este perfil hormonal anormal, la síntesis de glucosa endógena está inhibida de forma notable en comparación con los lactantes normales, lo que les predispone a la hipoglucemia.

Las madres cuya diabetes ha sido bien controlada durante el embarazo y el parto suelen tener hijos de un tamaño casi normal con menos probabilidades de presentar una hipoglucemia neonatal y otras complicaciones anteriormente consideradas típicas de estos neonatos (v. cap. 107). Al administrar glucosa a los lactantes hipoglucémicos es importante evitar la hiperglucemia, que provoca una rápida y abundante liberación de insulina, lo que puede producir una hipoglucemia por rebote. Cuando es necesario, la glucosa se administra en perfusión continua a una velocidad de 4-8 mg/kg/min, si bien la dosis se debe ajustar a las necesidades de cada paciente. Durante el parto, se debe evitar la hiperglucemia materna porque origina hiperglucemia fetal que predispone a la hipoglucemia cuando se interrumpe el aporte de glucosa al nacer. La hipoglucemia persistente o la que aparece al cabo de la primera semana de vida requiere una evaluación de las causas que se muestran en la tabla 92-2.

Los recién nacidos con **eritroblastosis fetal** también manifiestan hiperinsulinemia y comparten muchos de los rasgos físicos con los hijos de madres diabéticas, como un tamaño corporal grande. No se conoce con exactitud la causa de la hiperinsulinemia en los neonatos con eritroblastosis.

## HIPOGLUCEMIAPERSISTENTEORECURRENTE EN LACTANTES Y NIÑOS

**HIPERINSULINISMO.** La mayoría de los niños con hiperinsulinismo que causa hipoglucemia manifiesta síntomas en el período neonatal o más tarde, durante la lactancia. El hiperinsulinismo es la causa más frecuente de hipoglucemia persistente en la primera infancia. Los lactantes con hiperinsulinismo son macrosómicos al nacer, lo que refleja los efectos anabólicos de la insulina en el útero. No existen antecedentes clínicos ni pruebas bioquímicas de diabetes en la madre. El inicio se produce desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad, aunque en ocasiones se mani-

fiesta por 1.ª vez en niños más mayores. Las concentraciones de insulina son inapropiadamente elevadas en el momento en que se documenta la hipoglucemia. En la hipoglucemia no hiperinsulinémica, la concentración plasmática de insulina debe ser  $<5$  pU/ml y no superior a 10 pU/ml. En los lactantes afectados, la concentración plasmática de insulina en el momento de la hipoglucemia es a menudo  $>5-10$  iU/ml. Algunos autores fijan unos criterios más restrictivos, argumentando que cualquier valor  $>2$  uU/ml con hipoglucemia es anormal. El cociente insulina (iU/ml):glucosa (mg/dl) es a menudo  $>0,4$ ; las concentraciones plasmáticas de proteína fijadora del factor de crecimiento pseudoinsulínico de tipo 1 (IGFBP-1), cetonas y AGL son bajas. Los neonatos macrosómicos pueden presentar hipoglucemia desde los primeros días de vida. Sin embargo, los lactantes con grados menores de hiperinsulinemia manifiestan hipoglucemia entre las primeras semanas y los primeros meses de vida cuando la frecuencia de tomas de alimento ha disminuido para permitir al niño dormir durante toda la noche y el hiperinsulinismo evita la movilización de la glucosa endógena. El aumento del apetito y de la demanda de aumentos, los episodios de decaimiento, el nerviosismo y las crisis epilépticas claras son los síntomas de presentación más frecuentes. Otros síntomas consisten en una rápida aparición de hipoglucemia en ayunas al cabo de 4-8 horas tras la privación de alimentos en comparación con otras causas de hipoglucemia (tablas 92-3 y 92-4), la necesidad de velocidades elevadas de infusión de glucosa exógena, a menudo  $>10-15$  mg/kg/min, para evitar la hipoglucemia, la ausencia de cetonemia o acidosis y unas concentraciones elevadas de péptido C o proinsulina durante la hipoglucemia. Los últimos productos relacionados con la insulina también están ausentes en la **hipoglucemia facticia**, debida a la administración de insulina exógena como forma de maltrato infantil (síndrome de Munchausen por poderes) [v. cap. 36.2]. En los lactantes no es necesario realizar pruebas de provocación con tolbutamida o leucina; la interrupción de la administración de alimentos durante varias horas provoca invariablemente hipoglucemia, lo que permite una determinación simultánea de glucosa, insulina, cetonas y AGL en la misma muestra en el momento en que la hipoglucemia se manifiesta clínicamente. Es la denominada «muestra crítica». La respuesta glucémica al glucagón durante la hipoglucemia revela un aumento rápido de la glucosa de al menos 40 mg/dl, lo que implica que la movilización de la glucosa se ha contenido por la acción de la insulina, pero que los mecanismos glucogenolíticos están intactos (tablas 92-5, 92-6 y 92-7).

La determinación de la concentración sérica de IGFBP-1 ayuda a realizar el diagnóstico de la hiperinsulinemia. La insulina inhibe notablemente la secreción de IGFBP-1; las concentraciones de IGFBP-1 son bajas durante la hipoglucemia inducida por hiperinsulinismo. En los pacientes con hipoglucemia espontánea o inducida por el ayuno con una concentración baja de insulina (hipoglucemia cetósica, ayuno normal), las cifras de IGFBP-1 son significativamente mayores.

El diagnóstico diferencial del hiperinsulinismo endógeno comprende la **hiperplasia difusa de células P** y el **microadenoma focal de células p**. La distinción entre estas dos importantes entidades resulta fundamental porque la primera, si no responde al tratamiento médico, requiere una pancreatectomía casi total, a pesar de la cual puede persistir la hipoglucemia o puede aparecer una diabetes mellitus con el tiempo. Por el contrario, los adenomas focales diagnosticados antes de la cirugía o de modo intraoperatorio permiten realizar una resección localizada curativa acompañada de un metabolismo de la glucosa normal. Alrededor del

**TABLA 92-3. Hipoglucemia en lactantes y niños: características clínicas y analíticas**

| GRUPO                                | EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO (MESES) | GLUCOSA (MG/DL) | INSULINA (MU/ML) | TIEMPO EN AYUNAS HASTA LA HIPOGLUCEMIA (H) |
|--------------------------------------|--|-----------------|------------------|--|
| <b>HIPERINSULINEMIA (N = 12)</b>     |  |                 |                  |  |
| Media                                | 7,4  | 23,1            | 22,4             | 2,1  |
| <b>E E M</b>                         | <b>2,0</b>                                 | 2,7             | 3,2              | 0,6  |
| <b>SIN HIPERINSULINEMIA (N = 16)</b> |  |                 |                  |  |
| Media                                | 41,8                                       | 36,1            | 5,8              | 18,2                                       |
| <b>E E M</b>                         | <b>7,3</b>                                 | 2,4             | <b>0,9</b>       | <b>2,9*</b>                                |

Adaptada de Antunes JO, Geffner ME, Lippe BM, y cols.: Childhood hypoglycemia: Differentiating hyperinsulinemic from nonhyperinsulinemic causes. *J Pediatr* 1990; 116:105-8.



**TABLA 92-4. Correlación de los síntomas clínicos con los defectos moleculares en la hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia**

| TIPO                                      | MACROSOMIA        | HIPOGLUCEMIA/<br>HIPERINSULINEMIA                                   | ANTECEDENTES<br>FAMILIARES | DEFECTOS<br>MOLECULARES   | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,<br>BIOQUÍMICAS O<br>MOLECULARES ASOCIADAS | RESPUESTA<br>AL TRATAMIENTO<br>MÉDICO                               | TRATAMIENTO<br>QUIRÚRGICO<br>RECOMENDADO  | PRONOSTICO   |
|---|-------------------|---|----------------------------|---|---|---|---|--|
| Esporádico                                | Presente al nacer | en los primeros días a semanas de vida                              |                            | .OT?)/K, 6.2<br>En la hiperplasia difusa no siempre se identifican mutaciones | Ausencia de heterocigosis en tejidos microadenomatosos              | Generalmente escasa; responde mejor a somatostatina que a diazóxido | Pancreatectomía parcial si la sección congelada muestra agrupamiento de células B con núcleos pequeños-microadenoma Subtotal >95% | Excelente<br><br>Reservado; aparece diabetes mellitus en el 50% de los pacientes; la hipoglucemia persiste en el 33% de pancreatetectomizados si la sección congelada muestra núcleos gigantes en las células $\beta$ hiperplasia difusa |
| Autosómico recesivo                       | Presente al nacer | Grave en los primeros días a semanas de vida                        | Positivos                  | <i>sumpsi</i>   | La consanguinidad es una característica en algunas poblaciones      | Escasa  | Pancreatectomía subtotal  | Reservado  |
| Autosómico dominante                      | Poco frecuente    | Inicio moderado generalmente después del 63 mes de vida             | Positivos                  | Glucocinasa (activadora)<br>En algunos casos se desconoce el gen              | Ninguna   | Muy buena o excelente   | Generalmente el tratamiento quirúrgico no es necesario<br>Pancreatectomía parcial sólo si el tratamiento médico fracasa           | Excelente  |
| Autosómico dominante                      | Poco frecuente    | Inicio moderado generalmente después del 6.º mes de vida            | Positivos                  | Glutamato deshidrogenasa (activadora)   | Hiperamoniemia moderada   | Muy buena o excelente   | Generalmente el tratamiento quirúrgico no es necesario  | Excelente  |
| Síndrome de Beckwith-Wiedemann            | Presente al nacer | Moderada se resuelve espontáneamente después de los 6 meses de vida | Negativos                  | Duplicación/impresión en el cromosoma 11 p1 5.1                               | Macroglosia, onfalocele, hemihipertrofia                            | Buena   | No recomendado  | Excelente para la hipoglucemia; asociado a tumores embrionarios (hepatoblastoma de Wilms)  |
| Trastornos congénitos de la glucosilación | Poco frecuente    | Moderada, inicio tras el 3.º mes de vida                            | Negativos                  | Déficit de fosfomanosa isomerasa  | Hepatomegalia, vómitos, diarrea intratable                          | Buena con administración de manosa                                  | No recomendado  |  |

50% de las formas esporádicas o autosómicas recesivas de hiperinsulinismo infantil/neonatal se debe a microadenomas focales, que pueden diferenciarse de la forma difusa por el patrón de respuesta de insulina a la infusión de secretagogos de insulina de modo específico en una arte-

**TABLA 92-5. Análisis de muestras sanguíneas críticas durante la hipoglucemia y 30 minutos después de la administración de glucagón\*****SUSTRATOS**

Glucosa  
Ácidos grasos libres  
Cetonas  
Lactato  
Ácido úrico  
Amoníaco

**HORMONAS**

Insulina  
Cortisol  
Hormona del crecimiento  
Tiroxina, tirotropina  
IGFBP-1<sup>b</sup>

\*Glucagón 50 mg/kg hasta un máximo de 1 mg i.v. o i.m.

<sup>b</sup>Determinada una sola vez antes o después de la administración de glucagón. El aumento de glucosa >40 mg/dl tras la administración de glucagón durante la hipoglucemia indica la presencia de un estado hiperinsulinémico con depósitos de glucógeno hepático adecuados y enzimas glucogenolíticas intactas. Si el amoníaco se eleva hasta 100-200 uM, hay que considerar la existencia de una mutación activadora de la glutamato deshidrogenasa.

IGFBP-1, Proteína de fijación del factor de crecimiento insulinoide-1.

ria que irrigue el páncreas, seguido de la obtención de muestras de sangre de la vena hepática. La tomografía de emisión de positrones (PET) con 18-fluoro-L-dopa puede diferenciar la forma difusa (fluorescencia uniforme por todo el páncreas) de la forma focal (captación focal de 18-fluoro-L-dopa y fluorescencia localizada) [v. fig. 92-3].

Los macroadenomas secretadores de insulina son raros en la infancia y pueden diagnosticarse de modo preoperatorio por medio de la TC o la RM. Las concentraciones plasmáticas de insulina no sirven por sí solas para establecer la diferencia entre las enfermedades mencionadas. Las formas difusas o microadenomatosas de hiperplasia de células de los islotes representan una variedad de defectos genéticos responsables de alteraciones en el páncreas endocrino caracterizados por la secreción autónoma de insulina que no se reduce de forma apropiada cuando la glucemia dismi-

**TABLA 92-6. Criterios diagnósticos de hiperinsulinismo basados en muestras «críticas» (obtenidas en un momento de hipoglucemia en ayunas: glucemia <50 mg/dl)**

1. Hiperinsulinemia (insulina plasmática >2 pU/ml)<sup>a</sup>
2. Concentración plasmática baja de ácidos grasos (ácidos grasos libres en plasma <1,5 mmol/l)
3. Hipocetonemia ( $\beta$ -hidroxibutirato en plasma <2,0 mmol/l)
4. Respuesta glucémica inapropiada al glucagón, 1 mg i.v. (glucosa delta >40 mg/dl)

<sup>a</sup>Depende de la sensibilidad del análisis de insulina.

Tomada de Stanley CA, Thomson PS, Finegold DN, y cols.: Hypoglycemia in Infants and Neonates. En Sperling MA (ed.): *Pediatric Endocrinology*. 1.ª ed, Filadelfia, W.B. Saunders 2002, págs. 135-159.

**TABLA 92-7. Diagnóstico de la hipoglucemia aguda en lactantes y niños****SÍNTOMAS AGUDOS PRESENTES**

1. Obtener una muestra de sangre antes y 30 minutos después de la administración de glucagón
2. Obtener una muestra de orina lo antes posible. Analizar la presencia de cetonas; si no están presentes y se confirma la hipoglucemia, hay que sospechar hiperinsulinemia o un defecto de la oxidación de los ácidos grasos; si están presentes, hay que sospechar cetosis, déficit hormonal, error congénito del metabolismo del glucógeno o gluconeogénesis defectuosa
3. Determinación de glucosa en la muestra de sangre original. Si se confirma la hipoglucemia, hay que realizar una determinación de sustrato-hormona (v. tabla 92-5)
4. Si el aumento de la glucemia tras la administración de glucagón supera 40 mg/dl con respecto al valor basal, se debe sospechar hiperinsulinemia
5. Si la concentración de insulina en el momento de confirmación de la hipoglucemia es  $>5$  pU/ml, hay que sospechar una hiperinsulinemia endógena; si es  $>100$  pU/ml, hay que sospechar hiperinsulinemia facticia (inyección de insulina exógena). Ingreso en hospital para un ayuno supervisado
6. Si el cortisol es  $<10$  pg/dl o la hormona del crecimiento es  $<5$  ng/ml, se debe sospechar una insuficiencia suprarrenal y/o una enfermedad hipofisaria. Ingreso en hospital para análisis hormonal y pruebas de neuroimagen

**ANTECEDENTES INDICATIVOS: SÍNTOMAS AGUDOS AUSENTES**

1. Anamnesis detallada para relacionar los síntomas con el tiempo y el tipo de alimentos ingeridos, teniendo en mente la edad del paciente. Excluir la posibilidad de ingestión de alcohol o drogas. Valorar la posibilidad de inyección de insulina, consumo compulsivo de sal, velocidad de crecimiento y procesos intracraneales
2. Exploración detenida para detectar hepatomegalia (glucogenosis, defecto de la gluconeogénesis), pigmentación (insuficiencia suprarrenal), estatura y estado neurológico (enfermedad hipofisaria)
3. Ingreso en hospital para realizar pruebas de provocación:
  - a. 24 horas en ayunas bajo observación cuidadosa; cuando aparezcan los síntomas provocados, proceder con los pasos 1-4 como cuando existen síntomas agudos
  - b. Función hipofiso-suprarrenal usando la prueba de estimulación con arginina-insulina si está indicada
4. Biopsia hepática para determinación histológica y enzimática si está indicada
5. Prueba de tolerancia oral a glucosa (1,75 g/kg; máximo 75 g) si se sospecha la existencia de hipoglucemia reactiva (síndrome de vaciamiento gástrico rápido, etc.)

nuye espontáneamente o en respuesta a maniobras provocadoras, como el ayuno (v. tablas 92-7 y 92-8). Los abordajes clínico, bioquímico y genético molecular actuales permiten clasificar el hiperinsulinismo congénito, anteriormente denominado **nesidioblastosis**, en diferentes entidades. La **hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia (HHPL)** es una enfermedad grave que puede ser esporádica o hereditaria, y está causada por mutaciones en la regulación de los canales de potasio que participan íntimamente en la secreción de insulina por las células beta del páncreas (fig. 92-2). Normalmente, la entrada de la glucosa en la célula [3 se lleva a cabo por el transportador de glucosa no sensible a la insulina GLUT-2. Al entrar, la glucosa se fosforila a glucosa-6-fosfato por la acción de la enzima glucocinasa, lo que capacita al metabolismo de la glucosa para generar ATP. El aumento de la proporción molar de ATP en relación con la adenosina difosfato (ADP) cierra los canales de potasio sensibles al ATP de la membrana celular (canales  $K_{ATP}$ ). Estos canales están compuestos por dos subunidades, el canal  $K_{IR}$  6.2, un miembro de la familia de los canales de potasio de rectificación interna, y un componente regulador asociado íntimamente a  $K_{IR}$  6.2 conocido como receptor de sulfonilurea (RSU). Juntos,  $K_{IR}$  6.2 y RSU, constituyen el canal de potasio sensible a ATP o  $K_{ATP}$ . Normalmente, el  $K_{ATP}$  está abierto, pero con el aumento de ATP y el cierre del canal, el potasio se acumula intracelularmente, lo que causa una despolarización de la membrana, la apertura de los canales de calcio dependientes del voltaje, la penetración de calcio en el citoplasma y la secreción de insulina por exocitosis. Los genes de RSU y  $K_{IR}$  6.2 se encuentran localizados muy próximos entre sí en el brazo corto del cromosoma 11, la localización del gen de la insulina. Las mutaciones inactivadoras del gen de RSU o, menos a menudo, del gen de  $K_{IR}$  6.2, impiden la apertura de los canales de potasio, de modo que permanecen cerrados con una despolarización constante y, por consiguiente, con un flujo constante de calcio hacia el interior; por tanto, la secreción de insulina es continua. Se ha notificado la existencia de una forma autosómica dominante más leve de estas alteraciones. Por otra parte, la **mutación activadora de la glucocinasa** o de

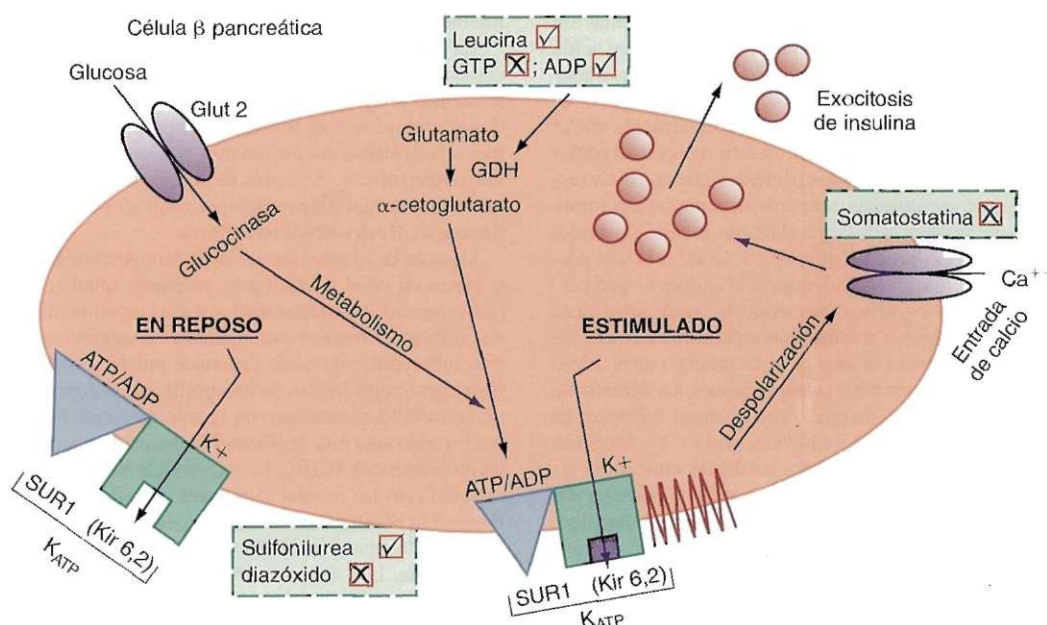


Figura 92-2. Representación esquemática de la célula pancreática con algunos pasos importantes en la secreción de insulina. El canal de potasio ( $K^+$ ) sensible a adenosina trifosfato (ATP) ( $K_{ATP}$ ) de la membrana celular está formado por dos subunidades: el receptor de sulfonilurea (RSU) y el canal de  $K$  de rectificación interna ( $K_{IR}$  6.2). En estado de reposo, el cociente ATP/ADP (adenosina difosfato) mantiene el  $K_{ATP}$  abierto, permitiendo la salida de  $K^+$ . Cuando la glucemia aumenta, su entrada en la célula (3 se ve facilitada por el transportador de glucosa GLUT-2, un proceso que no está regulado por la insulina. En el interior de la célula (3, la glucosa se transforma en glucosa-6-fosfato por acción de la enzima glucocinasa y posteriormente se metaboliza para generar energía. El aumento de ATP en relación con la cantidad de ADP cierra el  $K_{ATP}$ , e impide la salida de  $K^+$ , y el aumento de  $K^+$  intracelular despolariza la membrana celular y abre los canales de calcio ( $Ca^{++}$ ). El incremento de  $Ca^{++}$  intracelular desencadena la secreción de insulina mediante exocitosis. Las sulfonilureas desencadenan la secreción de insulina al reaccionar con su receptor (RSU) y cerrar el  $K_{ATP}$ ; el diazóxido inhibe este proceso mientras que la somatostatina, o su análogo octreótido, inhibe la secreción de insulina al interferir el flujo de entrada del calcio. Las mutaciones genéticas de RSU y  $K_{IR}$  6.2, que impiden la apertura de  $K_{ATP}$ , son responsables de las formas autosómicas recesivas de hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la lactancia (HHPL). Una forma autosómica dominante de HHPL se debe a una mutación activadora de la glucocinasa. El aminoácido leucina también desencadena la secreción de insulina al cerrar el  $K_{ATP}$ . El metabolismo de la leucina se encuentra facilitado por la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH) y el exceso de actividad de esta enzima en el páncreas produce hiperinsulinemia con hipoglucemia asociada a hiperamonemia debido al exceso de actividad de la GDH en el hígado. V, estimulación; GTP, guanosina trifosfato; X, inhibición.

**TABLA 92-8. Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial de la hipoglucemia en la infancia**

| SITUACIÓN                                       | HIPOGLUCEMIA                         | CETONAS URINARIAS (K) O AZÚCARES REDUCTORES | HEPATOMEGALIA   |
|---|--------------------------------------|---|---|
| Normal  | 0                                    | 0   | 0   |
| Hiperinsulinemia                                | Grave recurrente                     | 0   | 0   |
| Hipoglucemia cetótica                           | Grave en ausencia de comidas         | Cetonuria +++                               | 0   |
| Alteración de la oxidación de los ácidos grasos | Grave en ausencia de comidas         | Ausente                                     | 0 a + Resultados anormales de las pruebas de función hepática |
| Insuficiencia adrenopituitaria                  | Moderada en ausencia de comidas      | Cetonuria ++                                | 0   |
| Insuficiencia suprarrenal                       | Grave en ausencia de comidas         | Cetonuria ++                                | 0   |
| Déficit enzimático                              | Grave-constante                      | Cetonuria +++                               | +++   |
| Glucosa 6-fosfatasa desramificadora             | Moderado con el ayuno                | Cetonuria ++                                | ++  |
| Fosforilasa                                     | Leve-moderada                        | Cetonuria ++                                | +   |
| Fructosa-1, 6-difosfatasa                       | Grave con el ayuno                   | Cetonuria +++                               | +++   |
| Galactosemia                                    | Después de leche o productos lácteos | 0 Cetonas:(s) +                             | +++   |
| Intolerancia a la fructosa                      | Después de fructosa                  | 0 Cetonas:(s) +                             | +++   |

0, ausencia; ↑ o ↓ indica respectivamente aumento o descenso pequeño; ↑↑ o ↓↓ indican respectivamente aumento o descenso notable. Los detalles de cada enfermedad se tratan en el texto.

la **glutamato deshidrogenasa** produce el cierre de los canales de potasio mediante una hiperproducción de ATP e hiperinsulinismo. Las mutaciones desactivadoras del gen de la glucocinasa son responsables de una secreción inadecuada de la insulina y constituyen la base de la diabetes no insulínica dependiente de inicio en la juventud (v. cap. 590).

Las formas familiares de HHPL son más frecuentes en ciertas poblaciones, especialmente en las comunidades árabes y de judíos asquenazíes, en donde pueden alcanzar una incidencia de 1/2.500, en comparación con las tasas esporádicas que se observan en la población general (=1/50.000). Estas formas autosómicas recesivas de HHPL se manifiestan típicamente en el período neonatal inmediato en forma de recién nacidos macrosómicos con un peso >4 kg e hipoglucemia recurrente o persistente grave que se manifiesta en las primeras horas o días de vida. Las perfusiones de glucosa de hasta 15-20 mg/kg/min y la alimentación frecuente no consiguen mantener la euglucemia. El diazóxido, que actúa mediante la apertura de los canales  $K_{ATP}$  (v. fig. 92-2), no consigue controlar la hipoglucemia de forma adecuada. La somatostatina, que también abre los  $K_{ATP}$  e inhibe el flujo de calcio, resulta parcialmente eficaz en el 50% de los pacientes (v. fig. 92-2). Los efectos de los antagonistas del calcio son inconsistentes. Cuando los pacientes afectados no responden a estas medidas, se recomienda practicar una pancreatomecтомía para evitar las secuelas neurológicas a largo plazo de la hipoglucemia. Cuando se va a realizar el procedimiento quirúrgico, la TC o la RM preoperatorias pueden poner de manifiesto adenomas aislados, lo que permitiría su resección local. La ecografía intraoperatoria puede identificar pequeños adenomas no detectables a la palpación y permitir la resección local. Los adenomas suelen aparecer al final de la lactancia o en el inicio de la infancia. La diferenciación entre los casos focales y los difusos de hiperinsulinismo persistente se ha intentado con diversos métodos. El cateterismo transhepático preoperatorio de la vena porta y la obtención de muestras de sangre venosa pancreática para medir las concentraciones de insulina pueden localizar una lesión focal a través de la detección del incremento de la concentración de insulina en un punto específico. La cateterización selectiva de las ramas arteriales que irrigan el páncreas, seguido de la infusión de un secretagogo, como el calcio, y la obtención de muestras de sangre de la vena porta para determinar la concentración de insulina (estimulación arterial-muestreo venoso) pueden localizar la lesión. Ambas técnicas son muy invasivas, sólo pueden realizarse en centros especializados y el índice de éxito a la hora de diferenciar las formas difusas de las focales no es uniforme. La PET con L-dopa marcada con F18 es una técnica prometedora para diferenciar las lesiones focales o difusas causantes de hiperinsulinismo que no responde al tratamiento médico (fig. 92-3). El «método de referencia» sigue siendo el estudio histológico intraoperatorio. El hiperinsulinismo difuso se caracteriza por unas células P grandes con núcleos anormalmente prominentes, mientras que las lesiones adenomatosas focales muestran células f con núcleos pequeños y normales. Aunque las mutaciones *SURI* están presentes en los dos tipos, las lesiones focales aparecen por

una pérdida aleatoria de un gen inhibidor del crecimiento de inscripción materna en el cromosoma 1 lp materno asociada a la transmisión paterna de un gen *SURI* o  $K_{6.2}$  mutado situado en el cromosoma 1 lp. Por tanto, la forma focal precisa tanto la pérdida de un inhibidor materno como la transmisión de una mutación paterna. La escisión local de hiperplasia adenomatosa focal de islotes celulares determina la curación con escasas recurrencias. En la forma difusa se recomienda una resección casi total del 85-90% del páncreas. Sin embargo, en el caso de las lesiones hiperplásicas difusas, la pancreatomecтомía casi total se asocia a menudo a hipoglucemia persistente y desarrollo posterior de hiperglucemia o una diabetes mellitus que precisa tratamiento con insulina.

En ocasiones, resulta necesario practicar resecciones adicionales del páncreas si la hipoglucemia recurre y no puede ser controlada con tratamiento médico, como la administración de somatostatina o diazóxido.

La intervención quirúrgica debe ser realizada por cirujanos pediátricos con experiencia en centros médicos equipados para proporcionar la asistencia pre y postoperatoria necesaria, realizar la evaluación diagnóstica y administrar el tratamiento apropiado. En algunos pacientes que han sido tratados médicamente, la hiperinsulinemia y la hipoglucemia reaparecen al cabo de varios meses. Esto es similar a lo que ocurre en los niños con la hipoglucemia hiperinsulinémica que se produce en el síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Cuando la manifestación de hipoglucemia tiene lugar entre los 3 y 6 meses de edad o más tarde, se puede intentar el tratamiento médico con diazóxido, somatostatina y tomas de alimento frecuentes durante 2-4 semanas. El fracaso para mantener la euglucemia sin efectos secundarios indeseables de estos fármacos puede conllevar la necesidad de un tratamiento quirúrgico. Se han notificado algunos casos en los que el uso de octreótido, un análogo de la somatostatina de acción prolongada, ha conseguido suprimir la liberación de insulina y corregir la hipoglucemia en pacientes con HHPL. La mayoría de los casos de HHPL neonatal son esporádicos; las formas familiares permiten el consejo genético basándose en la herencia autosómica recesiva prevista.

Una 2.ª variante de HHPL familiar presenta una herencia autosómica dominante. Los síntomas clínicos tienden a ser menos graves y es más probable que el inicio de la hipoglucemia se produzca después del período neonatal y habitualmente tras el destete, aproximadamente hacia el primer año de vida. Al nacer, no se suele observar macrosomía y la respuesta al diazóxido es casi uniforme. La presentación inicial se puede retrasar y rara vez aparece tan tardíamente como a los 30 años, a no ser que sea provocada por el ayuno. Todavía no se conoce con exactitud la base genética de esta forma autosómica dominante, que no siempre está ligada a  $K_{6.2}/RSUI$ . Sin embargo, la mutación activadora de la glucocinasa se transmite con carácter autosómico dominante. Cuando existen antecedentes familiares, se puede aportar consejo genético, teniendo en cuenta una tasa de recurrencia del 50% en la futura descendencia.

Una 3.ª forma de HHPL persistente se asocia a hiperamoniemia leve y asintomática, generalmente de aparición esporádica, aunque también



| SUERO      |             | EFECTO EN EL PLASMA DE AYUNO DE 24-36 HORAS |                |         |         |         | RESPUESTA GLUCÉMICA AL GLUCAGÓN |           | RESPUESTA GLUCÉMICA A LA PERFUSIÓN DE |          |
|------------|-------------|---|----------------|---------|---------|---------|---------------------------------|-----------|---------------------------------------|----------|
| LÍPIDOS    | ÁCIDO ÚRICO | GLUCOSA                                     | INSULINA       | CETONAS | ALANINA | LACTATO | CON ALIMENTO                    | EN AYUNAS | ALANINA                               | GLICEROL |
| Normal     | Normal      | ↓   | ↓              | ↑       | ↓       | Normal  | ↑                               | ↓         | No indicado                           |          |
| Normal o ↑ | Normal      | ↓↓  | ↑↑             | ↓↓      | Normal  | Normal  | ↑                               | ↑         | No indicado                           |          |
| Normal     | Normal      | ↓↓  | ↓              | ↑↑      | ↓↓      | Normal  | ↑                               | ↓         | No indicado                           |          |
| Anormal    | ↑           |   | Contraindicado |         |         |         | ↑                               | ↓         | No indicado                           |          |
| Normal     | Normal      | ↓↓  | ↓              | ↑↑      | ↓↓      | Normal  | ↑                               | ↓↓        | ↑                                     | ↑        |
| Normal     | Normal      | ↓↓  | ↓              | ↑↑      | ↓↓      | Normal  | ↑                               | ↓↓        | ↑                                     | ↑        |
| ↑↑         | ↑↑          | ↓↓  | ↓              | ↑↑      | ↑↑      | ↑↑      | 0                               | 0-↓       | 0                                     | 0        |
| Normal     | Normal      | ↓↓  | ↓              | ↑↑      | ↓↓      | Normal  | ↑                               | 0-↓       | ↑                                     | ↑        |
| Normal     | Normal      | ↓   | ↓              | ↑↑      | ↓↓      | Normal  | 0-↑                             | 0-↓       | ↑                                     | ↑        |
| ↑↑         | ↑↑          | ↓↓  | ↓              | ↑↑      | ↑↑      | ↑↑      | ↑                               | 0-↓       | ↓                                     | ↓        |
| Normal     | Normal      | ↓   | ↓              | ↑↑      | ↓       | Normal  | ↑                               | 0-↓       | ↑                                     | ↑        |
| Normal     | Normal      | ↓   | ↓              | ↑       | ↓       | Normal  | ↑                               | 0-↓       | ↑                                     | ↑        |

se observa una transmisión dominante. La presentación autosómica dominante es más habitual que la recesiva. La dieta y el diazóxido controlan los síntomas, pero en algunos casos es necesario practicar una pancreatoclectomía. La asociación de hiperinsulinismo e hiperamoniemia está causada por una mutación hereditaria o por una mutación de novo con ganancia de función de la enzima glutamato deshidrogenasa. El aumento resultante de la oxidación del glutamato en las células (3 pancreáticas incrementa la concentración de ATP:ADP, lo que cierra el  $K_{ATP}$  y produce una despolarización de la membrana, entrada de calcio y secreción de insulina (v. fig. 92-2). En el hígado, la oxidación excesiva de glutamato a pVetoglutarato puede generar amoníaco y evitar que el glutamato sea procesado a A-acetilglutamato, un factor esencial para la eliminación del amoníaco a través del ciclo de la urea mediante la activación de la enzima carbamoil fosfato sintetasa. La hiperamoniemia es leve, con concentraciones de 100-200  $\mu\text{M}/\text{L}$ , y no ocasiona síntomas ni consecuencias sobre el SNC, como se observa en otros estados de hiperamoniemia. La leucina, un aminoácido potente para estimular la secreción de insulina e

implicado en la hipoglucemia sensible a la leucina, actúa alostéricamente estimulando a la glutamato deshidrogenasa. De este modo, la **hipoglucemia sensible a la leucina** es una forma del síndrome de hiperinsulinemia-hiperamoniemia o una potenciación de una alteración leve del canal  $K_{ATP}$ .

La hipoglucemia asociada a hiperinsulinemia también se detecta en el 50% de los pacientes con **síndrome de Beckwith-Wiedemann**. Este síndrome se caracteriza por onfalocele, gigantismo, macroglosia, macrocefalia y visceromegalia. Pueden presentarse nevos flameos y fisuras laterales distintivas en el lóbulo auricular. En muchos de estos niños hay hemihipertrofia. En los lactantes con hipoglucemia existe una hiperplasia difusa de las células de los islotes. El diagnóstico y el tratamiento son similares a los expuestos anteriormente, aunque la microcefalia y el retraso del desarrollo cerebral pueden ocurrir independientemente de la hipoglucemia. Los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann presentan tumores, como tumor de Wilms, heploblastoma, carcinoma suprarrenal, gonadoblastoma y rhabdomyosarcoma. Este síndrome de hi-

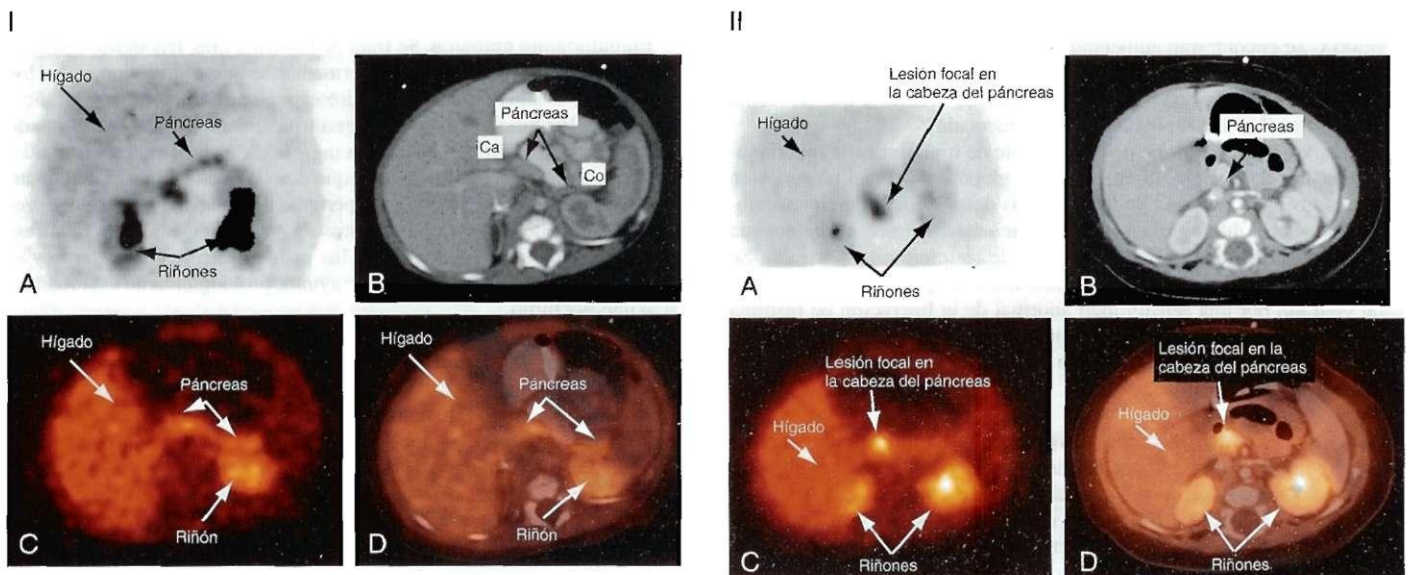


Figura 92-3. Hiperinsulinismo congénito. I Patrón difuso: PET con  $^{118}\text{FJ}$ -DOPA de un paciente con la forma difusa de hiperinsulinismo congénito. A, Se visualiza captación difusa de  $^{118}\text{FJ}$ -DOPA en todo el páncreas. En la sección transversal B de la TC abdominal se observa un tejido pancreático normal; C, captación difusa de  $^{18}\text{F}$ -DOPA en el páncreas; y D, confirmación mediante doble registro de la captación pancreática de  $^{18}\text{F}$ -DOPA. Ca, cabeza del páncreas; Co, cola del páncreas. II Patrón focal: PET con  $^{18}\text{F}$ -DOPA de un paciente con la forma focal de hiperinsulinismo congénito. A, Se observa un área focal de mayor captación de  $^{18}\text{F}$ -DOPA en la cabeza del páncreas. La intensidad de esta zona es superior a la observada en el hígado y en el resto de tejido pancreático normal. En las secciones transversales de la TC puede observarse el tejido pancreático normal B; en C se observa una zona de captación focal de  $^{18}\text{F}$ -DOPA en la cabeza del páncreas y en D se confirma la mayor captación de  $^{18}\text{F}$ -DOPA mediante doble registro. (Cortesía de la Dra. Olga Hardy, Children's Hospital de Filadelfia.)

percrecimiento está causado por una mutación en el cromosoma 1p15.5, una región que está próxima a los genes de la insulina, RSU, K<sub>16.2</sub> e IGF-2. Las duplicaciones en esta región y la impresión genética a partir de una copia defectuosa o ausente de un gen de origen materno están implicadas en los síntomas variables y los patrones de transmisión. La hipoglucemia se puede resolver con tratamiento médico en varias semanas o meses. También puede precisarse una resección pancreática.

La hipoglucemia hiperinsulinémica en la lactancia se ha descrito como una manifestación de una forma de trastorno congénito de la glucosilación. Las alteraciones de la glucosilación de las proteínas cursan generalmente con síntomas neurológicos, aunque también pueden existir disfunción hepática con hepatomegalia, diarrea resistente al tratamiento, enteropatía con pérdida de proteínas e hipoglucemia (v. cap. 87,6). Habitualmente, estas alteraciones no se diagnostican. Una entidad asociada a la hipoglucemia hiperinsulinémica obedece al déficit de fosfomano isomerasa, observándose una mejoría clínica tras la administración de manosa por vía oral, a dosis de 0,17 g/kg seis veces al día.

Después de los primeros 12 meses de vida, los estados hiperinsulinémicos son poco frecuentes hasta que reaparecen los adenomas de células de los islotes. La hiperinsulinemia por **adenomas de células de los islotes** se debe tener en cuenta en todos los niños con edad igual o superior a 5 años que presenten hipoglucemia. El abordaje diagnóstico se muestra en las tablas 92-7 y 92-8. El ayuno durante 24-36 horas suele provocar hipoglucemia; la coexistencia de hiperinsulinemia confirma el diagnóstico siempre que se haya excluido la administración facticia de insulina por los padres, una forma de **síndrome de Munchausen por poderes**. En ocasiones, es necesario realizar pruebas de provocación. La administración de insulina exógena se puede diferenciar de la insulina endógena mediante la determinación simultánea de la concentración de péptido C. Si las cifras de péptido C están elevadas, la secreción de insulina endógena es la responsable de la hipoglucemia; si son bajas pero los valores de insulina son altos, se ha administrado insulina exógena, quizá como una forma de maltrato infantil. Los adenomas de células de los islotes en esta edad se tratan mediante escisión quirúrgica. La adenomatosis endocrina múltiple familiar de tipo 1 (síndrome de Wermer) se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial. Los anticuerpos frente a la insulina o los receptores de insulina (acción similar a la insulina) se asocian muy pocas veces a hipoglucemia. Algunos tumores producen factores de crecimiento pseudoinulinéicos, lo que provoca hipoglucemia al interactuar con el receptor de insulina. El médico sagaz también debe sospechar la posibilidad de una ingesta deliberada o accidental de fármacos como una sulfonihuea o un compuesto relacionado que estimule la secreción de insulina. En dichos casos, las concentraciones plasmáticas de insulina y péptido-C se encontrarán aumentadas. La sustitución involuntaria de un secretagogo insulínico por un error del farmacéutico se debe considerar en aquellos pacientes que siguen un tratamiento médico y que de forma súbita desarrollan una hipoglucemia documentada.

Se ha descrito una forma poco frecuente de hipoglucemia hiperinsulinémica tras el ejercicio. Mientras que la glucosa y la insulina persisten sin cambios en la mayoría de las personas después de un ejercicio moderado de corta duración, en algunos pacientes aparece hipoglucemia con hiperinsulinemia tras 15-50 minutos de ejercicio estandarizado. Se cree que esta forma de hiperinsulinismo inducido por el ejercicio puede estar causada por una sensibilidad anormal de la liberación de insulina por las células (3 en respuesta al pírualo generado durante el ejercicio).

En raras ocasiones se han descrito casos de nesidioblastosis tras cirugía bariátrica por obesidad.

**DÉFICIT ENDOCRINO.** La hipoglucemia asociada a un déficit endocrino generalmente está causada por una insuficiencia suprarrenal, con o sin déficit asociado de hormona del crecimiento (v. caps. 558 y 576). En la insuficiencia adenohipofisaria, el déficit aislado de corticotropina (ACTH) o de hormona del crecimiento o el combinado de ambas hormonas determina una incidencia de hipoglucemia de hasta el 20%. En el período neonatal, la hipoglucemia puede ser el síntoma de presentación de la insuficiencia adenohipofisaria; en los varones, la microcefalia proporciona la clave de la coexistencia de un déficit de gonadotropina. Los recién nacidos con insuficiencia adenohipofisaria suelen tener una forma de «hepatitis» y el síndrome de **displasia septo-óptica**. Cuando la enfermedad suprarrenal es grave, como sucede en la hiperplasia suprarrenal congénita por defectos en las enzimas de la síntesis del cortisol, la

hemorragia suprarrenal o la ausencia congénita de glándulas suprarrenales, las anomalías de los electrolitos séricos con hiponatremia e hipopotasemia y los genitales ambiguos son claves diagnósticas (v. cap. 577). En los niños mayores, el retraso del crecimiento suele indicar un déficit de hormona del crecimiento. La hiperpigmentación es un indicio de enfermedad de Addison, con concentraciones de ACTH aumentadas y falta de respuesta suprarrenal a ACTH debido a un defecto de su receptor suprarrenal. Se debe tener en consideración la frecuente asociación de la enfermedad de Addison en la infancia con el hipoparatiroidismo (hipocalcemia), la candidiasis mucocutánea crónica y otras endocrinopatías. También se debe considerar la leuodistrofia suprarrenal en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Addison primaria en los niños más mayores (v. cap. 86,2).

La hipoglucemia en el déficit de hormona del crecimiento-cortisol obedece a un descenso de las enzimas gluconeogénicas con déficit de cortisol, aumento de la utilización de glucosa debido a la ausencia de los efectos antagonistas de la hormona del crecimiento sobre la acción de la insulina o la imposibilidad de aportar el sustrato gluconeogénico endógeno en forma de alanina y lactato con degradación compensadora de la grasa y generación de cetonas. El déficit de estas hormonas origina una reducción del sustrato gluconeogénico, lo que recuerda al síndrome de hipoglucemia eotósica. Por consiguiente, el estudio de un niño con hipoglucemia requiere la exclusión del déficit de hormona del crecimiento o de ACTH-cortisol y, cuando se diagnostica, se precisa administren cortisol y hormona del crecimiento.

El **déficit de adrenalina** podría en teoría ser responsable de hipoglucemia. En algunos pacientes con hipoglucemia espontánea o inducida por insulina en los que también se apreció ausencia de palidez y taquicardia, se constató una disminución de la excreción de adrenalina, lo que indica que no se produce liberación de catecolaminas debido a una alteración en cualquier parte del eje hipotálamo-autónomo-médula suprarrenal, lo que podría justificar la hipoglucemia. Esta posibilidad ha sido discutida, debido a la escasa frecuencia de hipoglucemia en los pacientes con suprarrenalectomía bilateral, siempre que reciban un tratamiento de reposición glucocorticoide adecuado, y también porque la excreción disminuida de adrenalina se encuentra en los pacientes normales con hipoglucemia inducida por insulina repetida. Muchos de los sujetos que se consideraba que padecían hipoglucemia con ausencia de excreción de adrenalina reúnen los criterios de hipoglucemia eotósica.

En algunos casos raros, el déficit de glucagón en lactantes o niños se asocia a tiipoglucemia.

#### LIMITACIÓN DE SUSTRATO

**Hipoglucemia eotósica.** Se trata de la forma **más frecuente** de hipoglucemia en la infancia. Esta enfermedad se suele presentar entre los 18 meses y 5 años de edad y remite espontáneamente a los 8-9 años. Los episodios hipoglucémicos surgen típicamente durante períodos de enfermedad intercurrente cuando la ingestión de alimento está limitada. La historia clásica es la de un niño que come poco o evita por completo la cena, tiene dificultades para despertarse a la mañana siguiente y presenta crisis epilépticas o está comatoso a media mañana. Otra manifestación habitual tiene lugar cuando los padres duermen hasta tarde y el niño afectado no puede tomar el desayuno, prolongando de esta manera el ayuno nocturno.

En el momento en que se documenta la hipoglucemia, existe cetonuria y celonemia; la concentración plasmática de insulina es apropiadamente baja, <5-10 uU/ml, lo que excluye la hiperinsulinemia. Una dieta cetogénica, antes usada como prueba diagnóstica, no es esencial para establecer el diagnóstico porque el ayuno sólo provoca un episodio de hipoglucemia con cetonemia y cetonuria en las 12-18 horas siguientes en los sujetos susceptibles. Los niños normales de edad similar pueden resistir el ayuno sin hipoglucemia durante el mismo período, aunque incluso los niños normales manifiestan estos síntomas tras 36 horas de ayuno.

Los niños con hipoglucemia eotósica tienen concentraciones plasmáticas de alanina notablemente reducidas en el estado basal tras un ayuno nocturno, que disminuyen todavía más con el ayuno prolongado. La alanina, sintetizada en el músculo, es el principal precursor gluconeogénico. Es el único aminoácido con unos valores significativamente bajos en estos niños y la perfusión de alanina (250 mg/kg) produce un rápido aumento de la glucemia sin causar cambios significativos en las concentraciones plasmáticas de lactato o pírualo, lo que indica que la vía glu-



coneogénica desde el nivel de piruvato está intacta, pero que existe un déficit de sustrato. Las vías glucogenolíticas también se encuentran intactas porque el glucagón induce una respuesta glucémica en los niños afectados cuando han recibido alimento. Las concentraciones de las hormonas que contrarrestan la hipoglucemia están elevadas y la insulina está baja en consonancia.

La etiología de la hipoglucemia eotósica radica en un defecto en cualquiera de los complejos pasos implicados en el catabolismo de las proteínas, la desanimación oxidativa de los aminoácidos, la transaminación, la síntesis de alanina o la salida de alanina del músculo. Los niños con hipoglucemia eotósica tienen a menudo una menor estatura que los de su misma edad y suelen presentar antecedentes clínicos de hipoglucemia neonatal transitoria. Cualquier disminución de la masa muscular puede comprometer el aporte de sustrato gluconeogénico en un momento en el que la demanda de glucosa por unidad de peso corporal ya está relativamente elevada, lo que predispone a la rápida aparición de hipoglucemia, con cetosis que representa el intento de cambiar a un aporte alternativo de energía. Los niños con hipoglucemia eotósica representan el extremo más bajo del espectro de la capacidad de los niños para tolerar el ayuno. Una intolerancia relativa al ayuno similar está presente en los niños normales que no pueden mantener la glucemia después de 30-36 horas de ayuno, en comparación con la capacidad del adulto para tolerar períodos prolongados de ayuno. Aunque la alteración puede estar presente en el momento del nacimiento, puede no hacerse evidente hasta que el niño se estrese por períodos más prolongados de restricción calórica. Además, la remisión espontánea que se observa en los niños a los 8-9 años podría explicarse por el aumento de la masa muscular con su correspondiente incremento del aporte de sustrato endógeno y el descenso relativo del requerimiento de glucosa por unidad de masa corporal al avanzar la edad. También existen algunas pruebas que apoyan el argumento de que la alteración de la secreción de adrenalina por la inmadurez de la innervación autónoma contribuye a la hipoglucemia eotósica. En muy pocas ocasiones, los errores congénitos del metabolismo de los ácidos grasos cursan con hipoglucemia eotósica aunque, típicamente, las alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos producen hipoglucemia hipocetósica.

Antes de la resolución espontánea de este síndrome, el tratamiento de la hipoglucemia eotósica consiste en tomas frecuentes de una dieta con un alto contenido en proteínas e hidratos de carbono. Durante las enfermedades intercurrentes, los padres deben examinar la orina del niño para detectar cetonas, cuya presencia precede a la hipoglucemia en varias horas. Cuando existe cetonuria, se deben administrar líquidos con alto contenido en hidratos de carbono. Si el niño no los tolera, se le debe ingresar en el hospital para recibir glucosa por vía intravenosa.

Cetonuria de cadena ramificada (enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce) [v. cap. 85.6]. Los episodios hipoglucémicos se atribuyeron anteriormente a las concentraciones elevadas de leucina, pero hay pruebas que indican que la interferencia en la producción de alanina y su disponibilidad como sustrato gluconeogénico durante la privación calórica es la responsable de la hipoglucemia.

**GLUCOGENOSIS.** Véase el capítulo 87.1.

**Déficit de glucosa-6-fosfatasa (glucogenosis de tipo I).** Los niños afectados suelen mostrar una notable tolerancia a su hipoglucemia crónica. Los valores de glucemia comprendidos en el intervalo de 20-50 mg/dl no se asocian a los síntomas clásicos de hipoglucemia, reflejando posiblemente la adaptación del SNC a los cuerpos cetónicos como energía alternativa.

Los niños afectados que no reciben tratamiento manifiestan un retraso de crecimiento y un acortamiento de la esperanza de vida a no ser que sean tratados. La alimentación intragástrica continua mejora los hallazgos metabólicos y clínicos al reducir la frecuencia y la gravedad de la hipoglucemia, evitando por consiguiente los trastornos hormonales secundarios que parecen ser responsables de los desequilibrios metabólicos. La alimentación intragástrica continua durante la noche, junto con tomas de alimentos frecuentes durante el día, produce la misma mejoría de las alteraciones bioquímicas y evita el inconveniente de la alimentación gástrica continua durante 24 horas. Durante el día, el alimento se ha de tomar cada 3-4 horas: el 60-70% de las calorías en forma de hidratos de carbono con bajo contenido en fructosa y galactosa, el 12-15% en forma de proteínas y el 15-25% de calorías restantes en forma de grasa. Por la noche, la presencia de una pequeña sonda nasogástrica es pasada por

alto por el paciente (o un padre en los niños más pequeños) y aproximadamente un tercio de las necesidades diarias de calorías se perfunde continuamente durante 8-12 horas mediante una pequeña bomba de perfusión continua. Una fórmula para la perfusión nocturna, disponible comercialmente, contiene el 89% de las calorías en forma de glucosa y oligosacáridos de glucosa, el 1,8% como aceite de alazor y el 9,2% como aminoácidos cristalinos (Vivonex, Novartis Nutrition, St. Louis Park MN 55416). El tratamiento con almidón de maíz durante la noche también resulta beneficioso. La hipoglucemia nocturna transitoria no se previene completamente y la disfunción glomerular renal y la formación de adenomas hepáticos siguen siendo complicaciones graves. El trasplante hepático ofrece una promesa de curación a largo plazo.

**Déficit de amilo-1,6-glucosidasa (déficit de enzima desramificadora; glucogenosis de tipo III).** Véase el capítulo 87.

**Déficit de fosforilasa hepática (glucogenosis de tipo VI)** [v. cap. 87]. La baja actividad de fosforilasa hepática puede estar causada por una alteración en cualquiera de los pasos de la activación, habiéndose descrito diferentes defectos. Se observan hepatomegalia, depósito excesivo de glucógeno en el hígado, retraso del crecimiento y, en ocasiones, hipoglucemia sintomática. La dieta rica en proteínas y con bajo contenido en hidratos de carbono suele evitar la hipoglucemia.

**Déficit de glucógeno sintetasa (v. cap. 87).** La incapacidad para sintetizar glucógeno es poco frecuente. En condiciones de ayuno existe hipoglucemia e hipercetonemia debido a que las reservas de glucógeno se encuentran muy reducidas o ausentes. Sin embargo, tras recibir alimentos puede constataarse hiperglucemia con glucosuria debido a la incapacidad para transformar en glucógeno parte de la carga de glucosa. Durante la hipoglucemia en ayunas, las concentraciones de hormonas contrarreguladoras están aumentadas o normales y las de insulina se encuentran disminuidas. No hay hepatomegalia. La alimentación rica en proteínas a intervalos frecuentes produce una mejoría clínica notable, incluida la velocidad de crecimiento. Esta enfermedad recuerda al síndrome de hipoglucemia eotósica y se debe tener en cuenta en su diagnóstico diferencial.

## TRASTORNOS DE LA GLUCONEOGENESIS

**Déficit de fructosa-1,6-difosfatasa (v. cap. 87.3).** El déficit de esta enzima se traduce en un bloqueo de la gluconeogénesis a partir de todos los posibles precursores por debajo del nivel de la fructosa-1,6-difosfatasa. La perfusión de estos precursores gluconeogénicos ocasiona una acidosis láctica sin aumento de la glucosa; la hipoglucemia aguda obedece a la inhibición de la glucogenólisis. La glucogenólisis permanece intacta y el glucagón provoca una respuesta glucémica normal cuando el paciente ha recibido alimento, pero no en estado de ayunas. Por tanto, los sujetos afectados tienen hipoglucemia sólo durante la privación calórica, como en el ayuno, o durante una enfermedad intercurrente. Mientras los depósitos de glucógeno permanecen normales, no aparece hipoglucemia. En las familias afectadas, puede haber antecedentes de hermanos con hepatomegalia conocida que murieron durante la lactancia por una acidosis metabólica inexplicada.

Los síntomas clínicos se asemejan a los de la glucogenosis de tipo I. En los sujetos con déficit de fructosa-1,6-difosfatasa la hepatomegalia se debe al depósito de lípidos más que al de glucógeno. También se observa acidosis láctica, cetosis, hiperlipidemia e hiperuricemia y su patogenia está relacionada con la gravedad y la duración de la hipoglucemia y las bajas concentraciones de insulina y las elevadas de hormonas contrarreguladoras. El tratamiento de estos lactantes, con una dieta rica en hidratos de carbono (56%, excluida la fructosa, que no puede ser utilizada), baja en proteínas (12%) y normal en grasa (32%) permite el crecimiento y el desarrollo normales. La administración continua por la noche de calorías mediante el sistema de perfusión intragástrica descrito anteriormente en la glucogenosis de tipo I también es aplicable a los niños con déficit de fructosa-1,6-difosfatasa. Durante las enfermedades intercurrentes con vómitos, la perfusión intravenosa de glucosa es necesaria para prevenir la hipoglucemia grave.

**Alteraciones de la oxidación de los ácidos grasos (v. cap. 86).** El importante papel de la oxidación de los ácidos grasos en el mantenimiento de la gluconeogénesis es subrayado por los ejemplos de alteraciones del metabolismo de los ácidos grasos, congénitas o inducidas por fármacos, que se asocian a hipoglucemia en ayunas.

Existen diferentes déficit enzimáticos que causan un metabolismo deficiente de carnitina o ácidos grasos. Una forma grave y relativamente

frecuente de hipoglucemia en ayunas con hepatomegalia, miocardiopatía e hipotonía aparece en el déficit de coenzima-A deshidrogenasa de los ácidos grasos de cadena larga y media (LCAD y MCAD). Las concentraciones plasmáticas de carnitina son bajas, no hay cetonas en la orina, pero existe aciduria dicarboxilica. Clínicamente, los pacientes con déficit de acil-CoA deshidrogenasa presentan un síndrome similar al de Reye (v. cap. 358), episodios recurrentes de coma hipoglucémico en ayunas y parada cardiorrespiratoria (acontecimientos similares a los observados en el síndrome de muerte súbita del lactante). La hipoglucemia grave y la acidosis metabólica sin cetosis también surgen en pacientes con múltiples trastornos de la acil-CoA deshidrogenasa. Otras claves clínicas son la hipotonía, las crisis epilépticas y el olor acre. La supervivencia depende de si las alteraciones son graves o leves; el diagnóstico se confirma a partir de los estudios de actividad enzimática en una biopsia de tejido hepático o en cultivos de fibroblastos procedentes de pacientes afectados. La espectrometría de masas en tándem se utiliza en muestras de sangre, incluso en las situadas en papel de filtro, para el cribado de trastornos congénitos. La frecuencia de esta enfermedad es inferior a 1/10.000-1/15.000 nacimientos. Evitar el ayuno y administrar carnitina puede salvar la vida de estos pacientes que, generalmente, muestran síntomas en la lactancia.

La interferencia en el metabolismo de los ácidos grasos también subyace en la hipoglucemia en ayunas asociada a la enfermedad de los vómitos de Jamaica, a atracilósido y a valproato. En la enfermedad de los vómitos de Jamaica, la fruta ackee inmadura contiene una toxina hidrosoluble, la hipoglucina, que produce vómitos, depresión del SNC e hipoglucemia grave. La actividad hipoglucémica de la hipoglucina obedece a una inhibición de la gluconeogénesis secundaria a la interferencia con la acil-CoA y el metabolismo de la carnitina que es esencial para la oxidación de los ácidos grasos de cadena larga. La enfermedad está confinada casi exclusivamente a Jamaica, en donde el ackee constituye el elemento principal de la dieta de los más pobres. La fruta madura no contiene la toxina. El *atractilósido* es un reactivo que inhibe la fosforilación oxidativa en la mitocondria al impedir la translocación de los nucleótidos de adenina, como el ATP, a través de la membrana mitocondrial. El *atractilósido* es un glucósido perhidrofenantrénico procedente de *Atraetylis giunmifera*. Esta planta se encuentra en la cuenca mediterránea y la ingestión de este «cardo» se asocia a hipoglucemia y un síndrome similar a la enfermedad de los vómitos de Jamaica. El anti-convulsivo *valproato* se relaciona con diferentes efectos adversos, predominantemente en niños pequeños, entre los que figura un síndrome similar al de Reye, concentraciones séricas bajas de carnitina y la posibilidad de hipoglucemia en ayunas. En todas estas enfermedades, la hipoglucemia *no se asocia a cetonuria*.

**Intoxicación etílica aguda.** El hígado metaboliza el alcohol como uno de sus elementos energéticos preferidos y la formación de equivalentes reductores durante la oxidación del etanol altera la proporción NADFLNAD, que es esencial para ciertos pasos de la gluconeogénesis. Como consecuencia, la gluconeogénesis se deteriora y la hipoglucemia aparece cuando los depósitos de glucógeno están vacíos por el ayuno o por alteraciones preexistentes del metabolismo del glucógeno. En los niños pequeños que no han recibido alimento durante algún tiempo, incluso el consumo de pequeñas cantidades de alcohol puede desencadenar estos acontecimientos. La hipoglucemia responde muy pronto a la glucosa intravenosa, lo que se debe considerar siempre en los niños que presentan inicialmente coma o crisis epilépticas, después de tomar una muestra de sangre para determinar la concentración de glucosa. La posibilidad de que el niño haya ingerido bebidas alcohólicas hay que tenerla en cuenta cuando hubo una fiesta para adultos en la noche anterior. La anamnesis detallada permite hacer el diagnóstico y evita hospitalizaciones y pruebas costosas e innecesarias.

**Intoxicación por salicilatos (v. cap. 58).** Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia aparecen en los niños con intoxicación por salicilatos. La utilización acelerada de la glucosa, debida al aumento de la secreción de insulina por los salicilatos y la posible interferencia en la gluconeogénesis contribuyen a la hipoglucemia. Los lactantes son más susceptibles que los niños mayores. El control de la glucemia con perfusión de glucosa cuando surge hipoglucemia debe formar parte del tratamiento de la intoxicación por salicilatos en la infancia. Se puede producir cetosis.

**Déficit de fosfoenol piruvato carboxinasa.** El déficit de esta enzima limitante de la gluconeogénesis se asocia a una hipoglucemia en ayunas grave de comienzo variable después del nacimiento. La hipoglucemia

aparece en las primeras 24 horas después de nacer, de modo que puede documentarse in vivo una gluconeogénesis defectuosa a partir de la alanina. El hígado, el riñón y el miocardio muestran infiltración grasa y también se observa atrofia del nervio óptico y la corteza visual. La hipoglucemia también puede ser grave. Las concentraciones plasmáticas de lactato y piruvato son normales, pero existe una acidosis metabólica leve. La infiltración grasa de varios órganos está causada por un aumento de la formación de acetil-CoA, que está disponible para la síntesis de ácidos grasos. El diagnóstico de esta enfermedad poco frecuente sólo se confirma con certeza mediante la determinación enzimática apropiada en el material procedente de una biopsia hepática. Evitar los períodos de ayuno mediante tomas frecuentes de alimentos ricos en hidratos de carbono resulta útil, ya que la síntesis y la degradación del glucógeno están intactas.

**Déficit de piruvato carboxilasa (v. cap. 87).** Es predominantemente una enfermedad del SNC caracterizada por una encefalomiopatía necrosante subaguda y concentraciones elevadas de lactato y piruvato en sangre. La hipoglucemia no es un síntoma destacado en este síndrome, probablemente porque la gluconeogénesis a partir de los precursores diferentes a la alanina permanece intacta y estos precursores evitan el paso de la piruvato carboxilasa. Sin embargo, la utilización de alanina y también de lactato a través del piruvato no puede continuar y, por tanto, estos sustratos se acumulan en sangre, lo que origina una hipoglucemia moderada durante el ayuno. Los pacientes afectados suelen morir de una enfermedad del SNC progresiva.

## OTROS DEFECTOS ENZIMÁTICOS

**Galactosemia (déficit de galactosa-1-fosfato uridil transferasa).** Véase el capítulo 87.

**Intolerancia a la fructosa (déficit de fructosa-1-fosfato aldolasa) [v. cap. 87].** La hipoglucemia aguda se debe a la inhibición de la fructosa-1-fosfato de la glucogenólisis a través del sistema de la fosforilasa y de la gluconeogénesis a nivel de la fructosa-1,6-difosfato aldolasa. Los sujetos afectados generalmente aprenden a eliminar la fructosa de la dieta de forma espontánea.

## DEFECTOS DE LOS TRANSPORTADORES DE GLUCOSA

**Déficit de GLUT-1.** En dos lactantes con epilepsia se detectaron concentraciones bajas de glucosa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) a pesar de una glucemia normal. Las concentraciones de lactato en el LCR también eran bajas, lo que indica una disminución de la glucólisis más que una infección bacteriana, lo que causa una baja concentración de glucosa en el LCR con una cifra alta de lactato. El transportador de glucosa eritrocítico era defectuoso, lo que señala un déficit similar en el transportador de glucosa cerebral responsable de los síntomas clínicos. Una dieta cetógena redujo la gravedad de las crisis epilépticas al aportar una fuente alternativa de energía para el cerebro que evita el defecto del transportador de glucosa.

**Déficit de GLUT-2.** Los niños con hepatomegalia, intolerancia a la galactosa y disfunción tubular renal (síndrome de Fanconi-Bickel) tienen un déficit del transportador de glucosa GLUT-2 presente en las membranas plasmáticas. Además de en el hígado y los túbulos renales, el GLUT-2 también se expresa en las células (3 pancreáticas). Por tanto, las manifestaciones clínicas reflejan una alteración de la liberación de glucosa del hígado y una disminución de la reabsorción tubular de glucosa, junto con fosfaturia y aminoaciduria.

**ENFERMEDADES SISTÉMICAS.** Diferentes enfermedades sistémicas se asocian a hipoglucemia en lactantes y niños. La sepsis neonatal cursa a menudo con hipoglucemia, posiblemente como consecuencia de la disminución de la ingestión calórica con un deterioro de la gluconeogénesis. Un mecanismo similar se aplica a la hipoglucemia que se encuentra en los lactantes con desnutrición o malabsorción grave. La hiperviscosidad con un hematocrito central del 65% o más se asocia a hipoglucemia en, al menos, el 10-15% de los lactantes afectados. El paludismo falciparum se ha relacionado con hiperinsulinemia e hipoglucemia. La insuficiencia cardíaca y renal se han asociado también a hipoglucemia, pero el mecanismo no está claro. Los lactantes y los niños con *funduplicatura de Nissen*, una técnica quirúrgica relativamente frecuente usada para mejorar el reflujo gastroesofágico, conlleva a menudo un síndrome de vaciamiento gástrico rápido con hipoglucemia. Los síntomas caracterís-

ticos incluyen hiperglucemia notable de hasta 500 mg/dl a los 30 minutos de haber ingerido el alimento e hipoglucemia grave (media de 32 mg/dl en una serie) después de 1,5-3 horas. La fase de hiperglucemia precoz se asocia a una liberación rápida y excesiva de insulina que causa la hipoglucemia de rebote. En algunos pacientes, la respuesta del glucagón es inapropiadamente baja. Aunque no siempre son evidentes los mecanismos fisiológicos ni eficaces los tratamientos empleados, en una pequeña serie de pacientes se ha observado que la administración de **acarbose** es eficaz.

## DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La tabla 92-8 muestra los hallazgos clínicos y bioquímicos pertinentes en las enfermedades infantiles frecuentes asociadas a hipoglucemia. Una anamnesis cuidadosa y detallada resulta esencial en cada caso sospechado o notificado (v. tabla 92-7). Los puntos específicos a tener en cuenta son: edad en el momento de inicio de la enfermedad, relación temporal con las comidas o la privación calórica y antecedentes familiares de casos conocidos de lactantes con hipoglucemia o muerte inexplicada. En la primera semana de vida, la mayoría de los lactantes presenta la forma transitoria de hipoglucemia neonatal, como resultado de prematuridad/retraso del crecimiento intrauterino o de haber nacido de una madre diabética. La ausencia de antecedentes familiares de diabetes con presencia de macrosomía y el característico aspecto grande y pletórico de «hijo de madre diabética», deben hacer sospechar una hipoglucemia hiperinsulinémica del lactante debida probablemente a un defecto del canal  $K_{ATP}$  que es familiar (autosómico recesivo) o esporádico; las concentraciones plasmáticas de insulina  $>10$  pU/ml en presencia de hipoglucemia documentada confirman este diagnóstico. La hepatomegalia debe hacer sospechar un déficit enzimático; cuando existe un azúcar reductor diferente a la glucosa en orina, lo más probable es una galactosemia. En los varones, un micropene indica la posibilidad de una insuficiencia adenohipofisaria, que también se puede asociar a ictericia en ambos sexos.

Tras el período neonatal, la anamnesis detallada, la exploración física y los hallazgos analíticos aportan las pruebas suficientes para determinar las causas de la hipoglucemia persistente o recurrente. La relación temporal de la hipoglucemia con la ingestión de alimentos puede indicar que el defecto radica en la gluconeogénesis si los síntomas surgen 6 o más horas después de las comidas. Cuando la hipoglucemia aparece poco después de las comidas, la galactosemia o la intolerancia a la fructosa son las causas más probables y la presencia de sustancias reductoras en la orina diferencia rápidamente estas posibilidades. Las formas autosómicas dominantes de hipoglucemia hiperinsulinémica se deben tener en cuenta, midiendo las concentraciones de glucosa, insulina y amoníaco y realizando una cuidadosa anamnesis para detectar otros familiares afectados de cualquier edad. La determinación de IGFBP-1 resulta útil; es baja en los estados de hiperinsulinemia y alta en otras formas de hipoglucemia. La hepatomegalia indica un déficit de alguna de las enzimas de la degradación del glucógeno o de la gluconeogénesis, como se muestra en la tabla 92-8. La ausencia de cetonemia o cetonuria en el momento de presentación inicial señala firmemente una hiperinsulinemia o un trastorno de la oxidación de los ácidos grasos. En la mayoría de las otras causas de hipoglucemia, a excepción de la galactosemia o la intolerancia a la fructosa, la cetonemia y la cetonuria están presentes durante la hipoglucemia en ayunas. En este momento, se debe obtener suero para determinar hormonas y sustratos, seguido de determinaciones repetidas tras la inyección muscular o intravenosa de glucagón, como se muestra en la tabla 92-7. En la tabla 92-8 se resume la interpretación de los hallazgos. La hipoglucemia con cetonuria en niños con edades comprendidas entre 18 meses y 5 años es más probable que sea una hipoglucemia eotóxica, especialmente si no hay hepatomegalia. Generalmente, la ingestión de toxinas, como alcohol y salicilatos, se puede excluir rápidamente mediante la anamnesis. También debe tenerse en cuenta la posibilidad de una ingesta de fármacos involuntaria o deliberada o de un error a la hora de despachar los fármacos.

Cuando la historia es indicativa pero no hay síntomas agudos, un ayuno supervisado durante 24-36 horas provoca generalmente hipoglucemia y resuelve la cuestión de si se trata de hiperinsulinemia o de otras

enfermedades (v. tabla 92-8). Este tipo de ayuno está contraindicado cuando se sospecha una alteración de la oxidación de los ácidos grasos. También se debe tener en cuenta la posibilidad de utilizar otros métodos diagnósticos, como espectrometría de masas en tándem o diagnóstico molecular. Dado que la insuficiencia suprarrenal simula una hipoglucemia eotóxica, las concentraciones plasmáticas de cortisol se deben determinar en el momento en que se documenta la hipoglucemia; el aumento de la pigmentación bucal o cutánea proporciona la clave de la insuficiencia suprarrenal primaria con aumento de la actividad de ACTH (hormona estimulante de los melanocitos). La talla baja o la disminución de la velocidad de crecimiento constituyen pistas para el diagnóstico de una insuficiencia hipofisaria con afectación de la hormona del crecimiento y la ACTH. Las pruebas definitivas de función hipofiso-suprarrenal, como la de estimulación con arginina-insulina de la liberación de hormona del crecimiento, IGF-1, IGFBP y cortisol, pueden ser necesarias.

En presencia de hepatomegalia e hipoglucemia, el diagnóstico de presunción del déficit enzimático se realiza a menudo a partir de las manifestaciones clínicas, presencia de hiperlipidemia, acidosis, hiperuricemia, respuesta al glucagón con alimentos y en ayunas y la respuesta a la perfusión de diferentes precursores apropiados (v. tablas 92-7 y 92-8). En la tabla 92-8 se muestra un resumen de estos hallazgos clínicos y de las exploraciones a realizar. El diagnóstico definitivo de una glucogenosis precisa una biopsia hepática abierta (v. cap. 87). Algunos pacientes con todas las manifestaciones de una glucogenosis tienen una actividad enzimática normal. Estos estudios definitivos requieren una experiencia especial que sólo se encuentra en determinadas instituciones.

## TRATAMIENTO

La prevención de la hipoglucemia y sus efectos sobre el desarrollo del SNC es importante en el período neonatal. En los neonatos con hiperinsulinemia no asociada a diabetes materna se puede requerir una pancreatectomía subtotal o focal, a no ser que la hipoglucemia se controle fácilmente con diazóxido o análogos de la somatostatina a largo plazo.

El **tratamiento de la hipoglucemia sintomática aguda de un recién nacido** o lactante incluye la administración intravenosa de 2 ml/kg de suero glucosado al 10%, seguido de una perfusión continua de glucosa a 6-8 mg/kg/min, siendo necesario ajustar la velocidad para mantener la glucemia dentro de los valores normales. Si existen convulsiones por la hipoglucemia, hay quien recomienda la inyección en embolada de 4 ml/kg de suero glucosado al 10%.

El tratamiento de la hipoglucemia neonatal o infantil **persistente** comprende un aumento de la velocidad de perfusión intravenosa de glucosa a 10-15 mg/kg/min o más, siempre que sea necesario. Esto puede precisar el uso de un catéter venoso central o venoso umbilical para administrar una solución de glucosa hipertónica al 15-25%. Cuando existe hiperinsulinemia, inicialmente se debe tratar con diazóxido, seguido de análogos de la somatostatina o antagonistas del calcio. Si la hipoglucemia no responde a la glucosa intravenosa más diazóxido (dosis máxima de 25 mg/kg/día) y a los análogos de la somatostatina, se debe considerar el tratamiento quirúrgico (pancreatectomía parcial o casi total).

El diazóxido por vía oral, 10-25 mg/kg/24 horas, en dosis divididas cada 6 horas, puede corregir la hipoglucemia hiperinsulinémica, pero también puede originar hirsutismo, edema, náuseas, hiperuricemia, alteraciones electrolíticas, edad ósea avanzada, déficit de IgG y, en pocas ocasiones, hipotensión con el uso prolongado. Los análogos de la somatostatina de larga duración (octreótido, anteriormente denominado SMS 201-995) en ocasiones son eficaces para controlar la hipoglucemia hiperinsulinémica en los pacientes con trastornos de las células de los islotes no causados por mutaciones del canal  $K_{ATP}$  ni por adenomas de estas células. En neonatos y lactantes, el octreótido se administra por vía subcutánea, cada 6-12 horas, a dosis de 20-50 pg. Las posibles aunque infrecuentes complicaciones consisten en retraso del crecimiento por la inhibición de la liberación de hormona del crecimiento, dolor en el lugar de inyección, vómitos, diarrea y disfunción hepática (hepatitis, colestasis). El octreótido se suele usar como fármaco temporal antes

de la pancreatocctomía subtotal en los defectos de los canales  $K_{ATP}$ . Resulta especialmente útil para el tratamiento de la hipoglucemia refractaria a pesar de la pancreatocctomía subtotal. La pancreatocctomía total no es el tratamiento óptimo, debido a los riesgos inherentes de esta intervención quirúrgica, diabetes mellitus permanente e insuficiencia pancreática exocrina. Cuando se consigue controlar la hipoglucemia, es aconsejable el tratamiento médico prolongado y continuo sin resección pancreática, ya que algunos niños presentan una resolución espontánea de la hipoglucemia hiperinsulinémica. Este hecho se debe valorar frente al riesgo de lesión del SNC inducida por la hipoglucemia y la toxicidad de los fármacos.

## PRONÓSTICO

El pronóstico es favorable en los neonatos asintomáticos con hipoglucemia de corta duración. La hipoglucemia recurre en el 10-15% de los lactantes después de recibir el tratamiento apropiado. La recurrencia es más frecuente si los líquidos intravenosos se extravasan o se interrumpen demasiado pronto antes de que se tolere la alimentación por vía oral. Los niños que sufren con el tiempo hipoglucemia cetósica presentan una mayor incidencia de hipoglucemia neonatal.

El pronóstico respecto a las funciones intelectuales debe ser reservado, ya que la hipoglucemia sintomática, grave y recurrente, se asocia con secuelas neurológicas. Los lactantes con hipoglucemia sintomática, en especial los lactantes con bajo peso al nacer, los que presentan hipoglucemia hiperinsulinémica y los recién nacidos de madres diabéticas, poseen un peor pronóstico para lograr un desarrollo intelectual normal que los lactantes asintomáticos.

Ahmad A, Kahler SC, Kishnani PS, et al: Treatment of pyruvate carboxylase deficiency with high doses of citrate and aspartate. *Am J Med Genet* 1999;87:351-338.

Bachraeh BK, Weinstein DA, Orho-jVlelander M, et al: Glycogen synthase deficiency (glycogen storage disease type 0) presenting with hyperglycemia and glucosuria: Report of three new mutations. *J Pediatr* 2002;140:781-783.

Dacou-Voutetakis C, Psychou I, Maniati-Christidis M: Persistent hyperinsulinemia hypoglycemia of infancy: Long term results. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11:131-141.

Dalgic N, Krgenckon E, Soysal S, et al: Transient neonatal hypoglycemia—Long-term effects on neurodevelopmental outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:319-324.

DeBaun MIC King AA, White N: Hypoglycemia in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Semin Perinatol* 2000;24:164-171.

de Lonlay P, Bcnelli G, Fouque F, et al: Hyperinsulinism and hyperammonemia syndrome: Report of 12 unrelated patients. *Pediatr Res* 2001;50:353-357.

de Lonlay P, Cuet M, Vuillaumier-Barrot S, et al: Hyperinsulinemic hypoglycemia as a presenting sign in phosphomannose isomerase deficiency: A new manifestation of carbohydrate-deficient glycoprotein syndrome treatable with mannose. *J Pediatr* 1999;135:379-383.

de Lonlay P, Giurgea I, Fouati Ci, et al: Neonatal hypoglycaemia: Aetiologies. *Semin Neonatol* 2004;9:49-58.

de Lonlay-Oebency P, Poggi-I-ravert F, Fournet J-C, et al: Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med* 1999;340:1169-1175.

DeVivo DG, Trifilciti RR, Jacobson RI, et al: Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med* 1991;325:703-709.

Dunne MJ, Kane Ci, Shepherd RM, et al: Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med* 1997;336:703-706.

Freckmann ML, Thorbuin DR, Kliby DM, et al: Mitochondrial electron transport chain defect presenting as hypoglycemia. *J Pediatr* 1997;130:431-436.

Giurgea I, Laborde K, Touati G, et al: Acute insulin responses to calcium and tolbutamide do not differentiate focal from diffuse congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:925-929.

Glaser B, Kesavan P, Eleyman M, et al: Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med* 1998;338:226-230.

Hardy OT, Hernandez-Pampaloni VI, Saffer JR, et al: Diagnosis and localization of focal congenital hyperinsulinism by  $^{18}F$ -fluorodopa PET scan. *J Pediatr* 2007;150:140-145.

Huopio H, Reimann F, Ashfield R, et al: Dominant inherited hyperinsulinism caused by a mutation in the sulfonylurea receptor type 1. *Clin Invest* 2000;106:897-906.

Katz LE, Ferry RJ Jr, Stanley CA, et al: Suppression of insulin over-secretion by subcutaneous recombinant human insulin-like growth factor I in children with congenital hyperinsulinism due to defective beta-cell sulfonylurea receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3117-3124.

Kelly A, Ng D, Ferry RJ Jr, et al: Acute insulin responses to leucine in children with the hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3724-3728.

Kinnala A, Rikalainen H, Lapinleimu H, et al: Cerebral magnetic resonance imaging and ultrasonography findings after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 1999;103:724-729.

Lucas A, Morley R, Cole TJ: Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. *Br Med J* 1988;297:1304-1308.

Magge SN, Shyng SL, MacMullen C, et al: Familial leucine-sensitive hypoglycemia of infancy due to a dominant mutation of the beta-cell sulfonylurea receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4450-4456.

Mayefsky JH, Sarnaik AP, Postellon DC: Factitious hypoglycemia. *Pediatrics* 1982;69:804-805.

Meissner T, Wendel U, Burgard P, et al: Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *harr J Endocrinol* 2003;149:43-51.

Melis D, Parenti G, Deila CR, et al: Brain damage in glycogen storage disease type I. *J Pediatr* 2004;144:637-642.

Menni E, deLonlay P, Sevin C, et al: Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107:476-479.

Molven A, Rishaug U, Matte GE, et al: Hunting for a hypoglycemia gene: Severe neonatal hypoglycemia in a consanguineous family. *Am J Med Genet* 2002;113:40-46.

Ng DD, Ferry RJ Jr, Kelly A, et al: Acarbose treatment of postprandial hypoglycemia in children after Nissen fundoplication. *J Pediatr* 2001;139:877-879.

Njuguna P, Newton C: Management of severe falciparum malaria. *Postgrad Med* 2004;50:45-50.

Osier FH, Berkley JA, Ross A, et al: Abnormal blood glucose concentrations on admission to a rural Kenyan district hospital: Prevalence and outcome. *Arch Dis Child* 2003;88:621-625.

Otonkoski T, Nanto-Salonen K, Seppanen M, et al: Noninvasive diagnosis of focal hyperinsulinism of infancy with  $^{18}F$ -DOPA positron emission tomography. *Diabetes* 2006;55:13-18.

Otonkoski T, Kaminen N, Ustinov J, et al: Physical exercise-induced hyperinsulinemic hypoglycemia is an autosomal-dominant trait characterized by abnormal pyruvate-induced insulin release. *Diabetes* 2003;52:199-204.

Raizen DM, Brooks-Kayal A, Steinkrauss L, et al: Central nervous system hyperexcitability associated with glutamate dehydrogenase gain of function mutations. *J Pediatr* 2005;146:388-394.

Ribeiro MJ, de Lonlay P, Delzescaux T, et al: Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and  $^{18}F$ -Fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med* 2005;46:560-566.

Spar JA, Lewine JD, Orrison VAV Jr: Neonatal hypoglycemia: CT and MR findings. *Am J Neuroradiol* 1994;15:1477-1478.

Sperling MA, Menon RK: Differential diagnosis and management of neonatal hypoglycemia. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:703-723.

Stanley CA: Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4857-4859.

Stanley CA, Thornton PS, Ganguly A, et al: Preoperative evaluation of infants with focal or diffuse congenital hyperinsulinism by intravenous acute insulin response tests and selective pancreatic arterial calcium stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:288-296.

Steinkrauss L, Lipman TH, Elendell CD, et al: Effects of hypoglycemia on developmental outcome in children with congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Nurs* 2005;20:109-118.

Sun L, Eklund FA, Chung WK, et al: Congenital disorder of glycosylation is presenting with hyperinsulinemic hypoglycemia and islet cell hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4371-4375.

Taylor SI, Barbetti F, Accilli D, et al: Syndromes of autoimmunity and hypoglycemia: Autoantibodies directed against insulin and its receptor. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:123-143.

Thornton PS, Satin-Smith MS, Herold K, et al: Familial hyperinsulinism with apparent autosomal dominant inheritance: Clinical and genetic differences from the autosomal recessive variant. *J Pediatr* 1998;132:9-14.

- Traill Z, Squier M, Anslow P: Brain imaging in neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F145-F147.
- Vannucci RC, Vannucci SJ: Hypoglycemic brain injury. *Semin Neonatal* 2001;6:147-155.
- Wang ML, Dorc DJ, Fleming MP, et al: Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004;114:372-376.
- Weber TA, Antognetti MR, Stacpoolc PW, et al: Caveats when considering ketogenic diets for the treatment of pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *J Pediatr* 2001; 138:390-395.
- Wolfsdorf JI, Cigler JF Jr: Effect of continuous glucose therapy begun in infancy on the long-term clinical course of patients with type I glycogen storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:136-143,
- Wiesli P, Brandie M, Schmid C, et al: Selective arterial calcium stimulation and hepatic venous sampling in the evaluation of hyperinsulinemic hypoglycemia: Potential and limitations. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15: 1251-1256.



# Parte XI ■ El feto y el recién nacido

## Capítulo 93 ■ Visión global sobre mortalidad y morbilidad Barbara J. Stoll

### Capítulo 93 Visión global sobre mortalidad y morbilidad -.

Las vidas fetal y extrauterina constituyen un proceso continuo durante el cual el crecimiento y desarrollo humanos se ven influidos por factores genéticos, sociales y medioambientales. El período perinatal suele definirse como el período comprendido entre la semana 28 de gestación y el 7.º día de vida (otras definiciones aceptadas abarcan desde la semana 20 de gestación al 7.º día o desde la semana 20 de gestación al día 28). El período neonatal se refiere a los primeros 28 días de vida, y puede a su vez subdividirse en otros tres: el período neonatal más temprano (durante las primeras 24 horas de vida); el período neonatal temprano (desde el nacimiento al 7.º día), y el período neonatal tardío (del 7.º al día 28).

La mortalidad perinatal se ve influenciada por factores prenatales, maternos y del propio feto, así como por circunstancias que rodean el momento del parto. Las muertes perinatales se relacionan con el crecimiento intrauterino retrasado (CIR), situaciones que predisponen a la asfixia fetal, como la insuficiencia placentaria, malformaciones congénitas graves e infecciones neonatales precoces devastadoras (tabla 93-1). Las principales causas de mortalidad neonatal son las enfermedades relacionadas con los partos pretérmino y los recién nacidos de bajo peso, y las anomalías congénitas letales. La mortalidad neonatal es máxima durante las primeras 24 horas de vida y supone el 65% de las muertes de lactantes (muertes antes del primer año de vida). Entre 1980 y 2004, las tasas de mortalidad neonatal en Estados Unidos descendieron casi un 50% al 4,7 por 1.000 nacidos vivos (fig. 93-1). Entre los factores que contribuyeron a esta reducción se encuentra una mejoría de los cuidados obstétricos y neonatales, con una importante disminución de la mortalidad neonatal dependiente del peso al nacer (fig. 93-2). Para conseguir un mayor descenso de la mortalidad neonatal, es preciso prevenir los partos pretérmino y el nacimiento de recién nacidos de bajo peso, realizar un diagnóstico prenatal y un tratamiento precoz de las anomalías congénitas y de las infecciones, así como diagnosticar y tratar a tiempo y de forma eficaz las enfermedades que puedan surgir durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto (v. tabla 93-1).

En Estados Unidos, cada año hay alrededor de 6 millones de embarazos, 4 millones de recién nacidos vivos, 18.000 muertes neonatales y 28.000 muertes de lactantes. El 11 % de los nacimientos son de madres adolescentes entre los 15 y 19 años, y el 34% de madres solteras. El número de nacimientos de mujeres adolescentes (sobre todo el primer parto) disminuyó un 31% entre 1991 y 2002 (fig. 93-3). El número de nacimientos de niñas de 10 a 14 años y de madres muy jóvenes con alto riesgo tanto social como médico disminuyó de forma importante durante este período. En las mujeres solteras, las cifras se mantuvieron estables.

Las **tasas de mortalidad de lactantes** (muertes ocurridas entre el nacimiento y los 12 meses de vida por 1.000 nacidos vivos) varían de unos países a otros; en 2002, las tasas más bajas correspondieron a Singapur (2,4/1.000 nacimientos), fueron moderadas en Estados Unidos (7/1.000), y las más altas se produjeron en los países en vías de desarrollo (30-150/1.000). La mortalidad perinatal y neonatal se ve influenciada por factores médicos, socioeconómicos y culturales, si bien las variables preventivas, como la educación sanitaria, la atención prenatal, la nutrición, la asistencia social, la identificación de los factores de riesgo y la atención obstétrica contribuyen de manera significativa a reducir sus cifras. El 50% de las muertes de lactantes ocurridas en el año 2002 en Estados Unidos se debe a cuatro causas principales (clasificadas según la OMS):

maturidad y el bajo peso al nacer (BPN) de causa inespecífica, síndrome de muerte súbita del lactante, y neonatos cuyas madres tuvieron alguna complicación durante el embarazo. El BPN (debido a un parto pretérmino y/o CIR) es un factor influyente en las tasas de mortalidad neonatal e infantil y, junto con las anomalías congénitas (cardíacas, del sistema nervioso central y respiratorias), contribuye de forma notable a un aumento de la morbilidad infantil. La tasa de BPN está relacionada directamente con la variancia de las tasas de mortalidad de los lactantes en los distintos países. En Estados Unidos, el aumento de los partos pretérmino, en especial de recién nacidos muy inmaduros (por debajo de 750 g de peso al nacer), puede ser la causa del incremento de las tasas de mortalidad de recién nacidos y lactantes. En los países en desarrollo, la malnutrición y las infecciones respiratorias y gastrointestinales son las principales causas de mortalidad en lactantes.

En Estados Unidos, la **tasa de BPN** (recién nacidos de 2.500 g o menos en el nacimiento/año) pasó del 6,6% al 8,1% entre 1981 y 2004, mientras que la tasa de muy bajo peso al nacer (MBPN) (neonatos de 1.500 g o menos en el nacimiento) lo hizo del 1,1% al 1,47% del total de nacimientos. En la última década, ha aumentado el número de neonatos blancos con BPN, sobre todo por el incremento de partos múltiples (a menudo relacionados con el uso de técnicas de reproducción asistida), mientras que ha descendido el número de recién nacidos negros con bajo peso al nacer (fig. 93-4). Aun así, las tasas de BPN y MBPN siguen siendo más altas en los recién nacidos negros. Todavía no están claras las razones de esta disparidad racial. A pesar de los progresos en atención prenatal y obstétrica, estos datos apuntan la necesidad de nuevos programas de prevención. Además, aunque la supervivencia de recién nacidos pretérmino (BPN) es mayor en los neonatos negros (v. fig. 93-2), las tasas globales de mortalidad neonatal e infantil siguen siendo más altas para los niños negros (fig. 93-5), incluso en los nacidos de madres de muy bajo riesgo (casadas, edad entre 20 y 34 años, con >13 años de educación básica completa, atención prenatal adecuada, sin factores de riesgo médicos, sin consumo de alcohol o tabaco durante el embarazo). Uno de los puntos importantes de salud pública reflejado en los U.S. National Health Objectives for the Year 2010 (objetivos nacionales de salud para el año 2010) es reducir la disparidad racial que existe en la mortalidad.

El BPN se debe al parto pretérmino, al CIR, o a ambos. En Estados Unidos, la principal causa de BPN es el nacimiento prematuro, mientras que en los países en vías de desarrollo, es más frecuente el CIR. Aunque aparentemente el CIR no aumenta el riesgo de muerte en los recién nacidos pretérmino, se ha observado un incremento de la mortalidad y morbilidad en los niños a término con crecimiento retardado. Los niños de MBPN suelen ser prematuros (<37 semanas de gestación), aunque el CIR puede complicar aún más un parto pretérmino. Aunque los niños de MBPN solo representan un 1-2% de todos los niños nacidos en Estados Unidos, suponen una parte importante de la mortalidad neonatal e infantil y de los niños con complicaciones a corto y largo plazo (incluyendo retrasos del desarrollo neurológico). Las causas del parto prematuro son complejas, multifactoriales y no siempre bien comprendidas. Entre ellas cabe señalar las enfermedades maternas como la preeclampsia grave que requiere parto provocado, la rotura prematura de membranas, las anomalías uterinas, las hemorragias placentarias (desprendimiento, placenta previa), el embarazo múltiple, el abuso de sustancias tóxicas, las enfermedades crónicas de la madre, el sufrimiento fetal y la infección. Existe una interacción compleja entre infección, inflamación y la rotura prematura de bolsa amniótica en pretérminos y el parto pretérmino. Entre los antecedentes infecciosos destacan infección del tracto urinario materno, corioamnionitis, vaginosis bacteriana e infecciones genitales superiores o inferiores por diversos agentes (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, y los estreptococos del grupo B). No obstante, en muchos casos, la etiología de los partos prematuros permanece desconocida.

**TABLA 93-1. Principales causas de mortalidad perinatal y neonatal**

| FETALES                                      | PRETERMINO                          | A TÉRMINO                             |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Insuficiencia placentaria                    | Inmadurez grave                     | Anomalías congénitas                  |
| Infección intrauterina                       | Síndrome de dificultad respiratoria | Asfisia durante el parto, traumatismo |
| Malformaciones (anomalías) congénitas graves | Hemorragia intraventricular         | Infección                             |
| Accidente del cordón umbilical               | Anomalías congénitas                | Neumonía por aspiración meconial      |
| Desprendimiento prematuro de placenta        | Enterocolitis necrosante            | Hipertensión pulmonar persistente     |
| Anasarca fetal                               | Enfermedad pulmonar crónica (EPC)   |                                       |

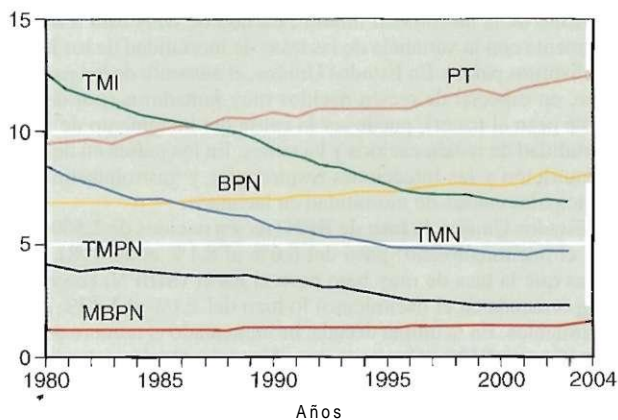


Figura 93-1. Mortalidad infantil, neonatal y posneonatal, bajo peso al nacer (BPN) y muy bajo peso al nacer (MBPN), y partos pretérmino: Estados Unidos, 1980-2004. TMI, tasa de mortalidad infantil por 1.000 nacidos vivos; TMN, tasa de mortalidad neonatal por 1.000 nacidos vivos; TMPN, tasa de mortalidad posneonatal por 1.000 nacidos vivos; BPN, porcentaje de BPN (<2.500 g); MBPN, porcentaje de MBPN (<1.500 g); PT, porcentaje de pretérminos (<37 semanas de gestación). (De Hoyert DI, Mathews TJ, Menacker F, y cols.: Annual summary of vital statistics: 2004. *Pediatrics* 2006; 117:168-183.)

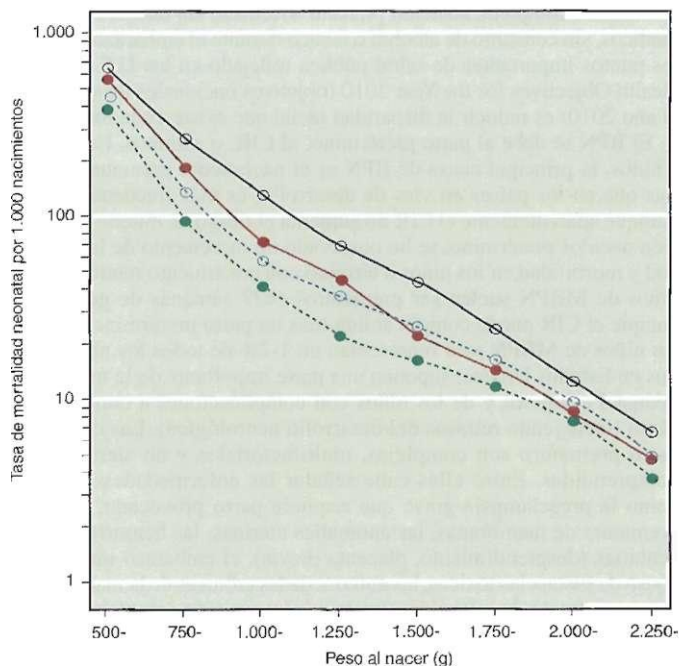


Figura 93-2. Mortalidad neonatal, en función del peso al nacer, para niños negros (círculos rellenos) y blancos (círculos vacíos) en Estados Unidos. Las líneas continuas reflejan los datos de 1989; las discontinuas, los de 1997. Los datos se refieren solamente a nacimientos de niños con un peso inferior a 2.250 g. (De Demissie K, Rhoads GC, Ananth CV, y cols.: Trends in preterm birth and neonatal mortality among Blacks and Whites in the United States from 1989 to 1997. *Am J Epidemiol* 2001; 154:307-315.)

Aunque el 99% de los nacimientos se produce en el hospital, sólo el 83% de las mujeres embarazadas reciben unos buenos cuidados prenatales durante el primer trimestre. Muchas de las que reciben una atención prenatal insuficiente corren el riesgo de sufrir complicaciones perinatales. La atención prenatal es inadecuada cuando falta o hay escasez de dinero o seguros con los que pagarla, cuando los servicios están mal coordinados incluyendo la lengua y temas culturales, y cuando falta una educación eficaz sobre la importancia de esa educación prenatal. Para conseguir de forma satisfactoria y adecuada una atención prenatal de gran calidad, es necesario un equipo de profesionales competentes y la coordinación de los servicios entre consultas médicas, clínicas, hospitales de la comunidad, programas regionales especiales para madres y recién nacidos de alto riesgo y los centros de atención terciaria. Los programas regionales de atención perinatal deben ofrecer una educación continuada y consultas tanto en la comunidad como en los centros de referencia, al igual que un transporte para la mujer embarazada y el recién nacido a los hospitales adecuados; también deben disponer de hospitales regionales con los servicios, el equipo y el personal adecuados para los cuidados intensivos obstétricos y neonatales (tabla 93-2).

El número de muertes fetales es algo mayor que el de las neonatales dentro de la mortalidad perinatal. La función de los obstetras es fundamental en la reducción de la mortalidad y morbilidad perinatales. Las muertes fetales intraparto han disminuido más que las anteparto, lo que refleja las mejoras introducidas en la atención durante el trabajo del parto y el parto. Es importante subrayar la necesidad de poder predecir la madurez y la reserva funcional del feto antes del parto y durante éste, con el fin de identificar, lo antes posible, a los fetos y recién nacidos de mayor riesgo. Los obstetras y los pediatras deben trabajar conjuntamente de forma eficaz para anticiparse a los problemas perinatales y así adoptar con rapidez las medidas preventivas y terapéuticas adecuadas.

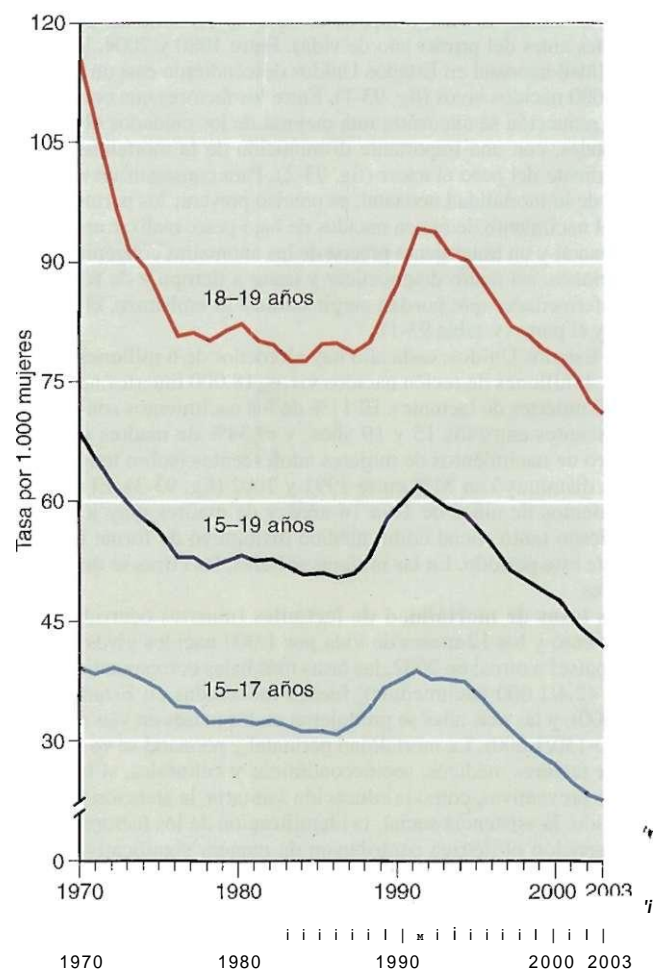
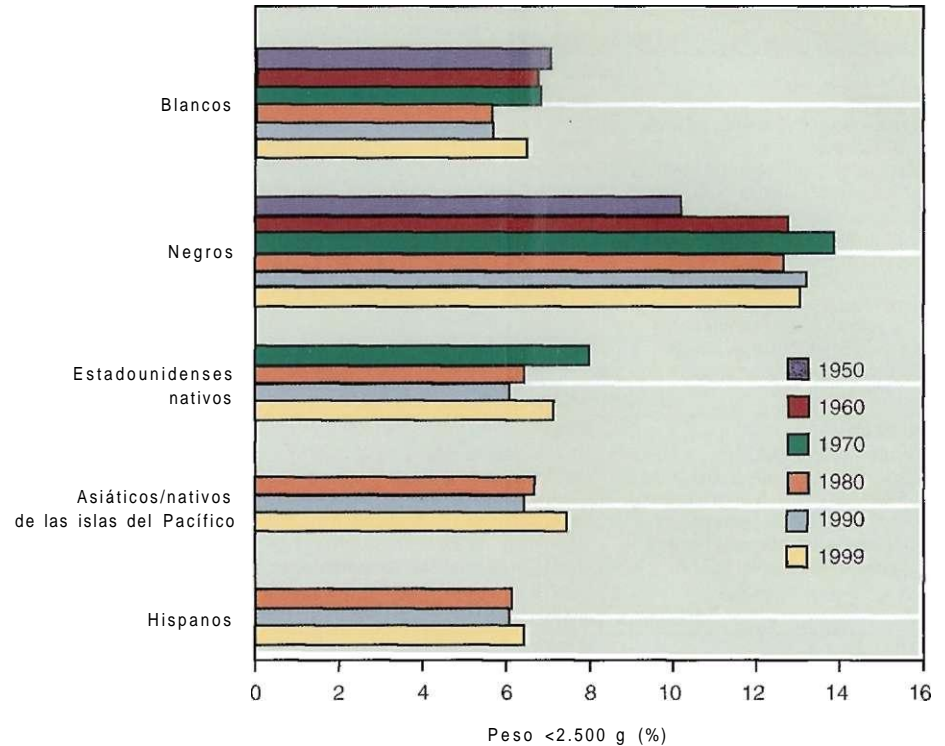


Figura 93-3. Tasa de nacimientos en adolescentes en función de la edad: Estados Unidos, 1970-2003. (De Human Reprod 2004; 19:171-174.) Sutton PD: Births: Preliminary

Figura 93-4. Porcentaje de recién nacidos de bajo peso según raza y etnia en Estados Unidos, 1950-1999. (De Guyer B, Freedman MA, Strobino DM, y cols.: Annual summary of vital statistics: Trends in the health of Americans during the 20<sup>th</sup> century. *Pediatrics* 2000; 106:1307-1317.)

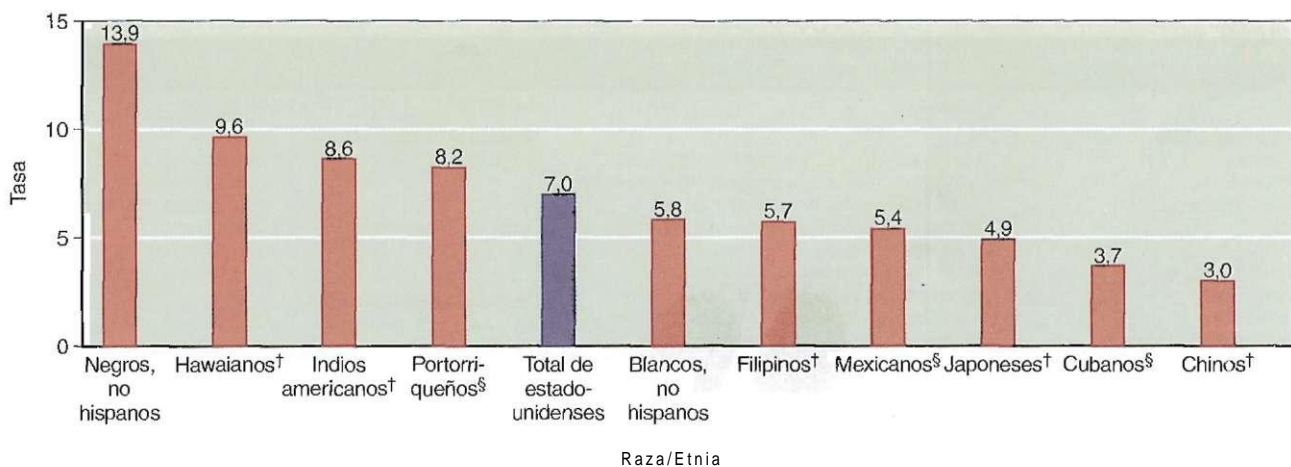


La mortalidad posneonatal incluye las muertes ocurridas entre los 28 días y el año de vida. Antes, estas muertes eran secundarias a causas que actuaban fuera del período neonatal, como el síndrome de la muerte súbita del lactante, las infecciones (respiratorias, intestinales) o los traumatismos. Con la aparición de la atención neonatal moderna, muchos recién nacidos con MBPN, que habrían muerto durante el

primer mes de vida, sobreviven ahora al período neonatal y sólo sucumben a las secuelas posteriores, como se refleja en la tabla 93-3. Esta mortalidad neonatal tardía es un factor importante de la mortalidad posneonatal.

La decisión en relación con los cuidados que deben recibir los niños más inmaduros en el límite de la viabilidad (de 22-25 semanas de ges-

Tasas de mortalidad infantil\*, en poblaciones de raza/etnia concretas. Estados Unidos, 2002



\*Por 1.000 nacimientos vivos.

†Puede incluir personas de origen hispano y no hispano.

§Las personas de origen hispano pueden ser de cualquier raza.

Figura 93-5. Tasas de mortalidad infantil\* según raza y etnia, 2002. En 2002, la tasa de mortalidad infantil fue mayor para los recién nacidos de madres negras no hispanas. Los niños de madres hawaianas, estadounidenses nativas y portorriqueñas también tenían tasas altas. Las tasas más bajas se observaron en los niños de madres cubanas y chinas. Otros datos sobre nacimientos se encuentran disponibles en la página <http://www.cdc.gov/nchs/births.htm>. (De Mathews TJ, Menacker F, IYacDorman MF: Infant mortality statistics from the 2002 period linked birth/infant death data set. Disponible en [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr53/nvsr53\\_10.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr53/nvsr53_10.pdf).)



**TABLA 93-2.** Niveles de atención perinatal intrahospitalaria

| BÁSICOS  |  |
|--|--|
| MATERNOS   | NEONATO  |
| Monitoreización y cuidado de pacientes de bajo riesgo  | Reanimación  |
| Clasificación de los pacientes de alto riesgo para transporte  | Estabilización   |
| Detección y cuidados de los problemas de partos no anticipados   | Atención del recién nacido sano  |
| Cesárea de urgencia en un tiempo inferior a 30 minutos   | Cuidados neonatales  |
| Soporte de banco de sangre, anestesia, radiología, ecografía y laboratorio   | Visitas médicas  |
| Atención de los problemas posparto   | Pediatras generales (capaces de reanimación neonatal)                        |
| Personal de enfermería, obstetra y matronas  |  |
| CUIDADOS ESPECIALES  |  |
| MATERNOS   | NEONATO  |
| Servicios básicos más  | Servicios básicos más  |
| Atención de embarazos de alto riesgo   | Atención al neonato de alto riesgo con problemas a corto plazo               |
| Clasificación y transporte de embarazos de alto riesgo (<32 semanas, CIR, preeclampsia, enfermedad médica grave de la madre) | Estabilización previa al transporte (<1.500 g, <32 semanas, enfermo crítico) |
|  | Aceptación de devolución de convalecientes, previamente trasladados          |
| CUIDADOS DE SUBESPECIALIDAD  |  |
| MATERNOS   | NEONATO  |
| Cuidados básicos y especiales más  | Cuidados básicos y especiales más  |
| Perinatólogo experimentado (presente 24 horas)   | Neonatólogo experimentado (presente 24 horas)                                |
| Evaluación de tratamientos de alto riesgo  | Pacientes nacidos en el centro y trasladados                                 |
| Atención de problemas médicos u obstétricos graves de la madre   | Evaluación de tratamientos de alto riesgo                                    |
| Cuidados del feto de alto riesgo (enfermedad Rh, anasarca no inmunitaria, anomalías que amenazan la vida)                    | Todas las subespecialidades médicas, quirúrgicas y radiológicas pediátricas  |
| Investigación de resultados  | UCIN con quirófanos  |
| Educación de la comunidad  | Seguimiento neonatos de alto riesgo  |
|  | Evaluación de resultados   |
|  | Educación de la comunidad  |

CIR, Crecimiento intrauterino retardado; UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatales.  
De Academia Americana de Pediatría, American College of Obstetricians and Gynecologists: *Guidelines for Perinatal Care*, 5.ª ed. Elk Grove Village, IL, Academia Americana de Pediatría, 2002.

(acción) es un proceso complicado en el que deben participar el médico y otros profesionales sanitarios, así como la familia. El objetivo no es sólo aumentar la supervivencia de todos los recién nacidos prematuros, sino disminuir las complicaciones a corto plazo y mejorar el desarrollo neurológico a largo plazo.

La parálisis, las convulsiones, la hidrocefalia que requiere derivación, la ceguera, la hipoacusia y el retraso cognitivo son secuelas de una alteración en el desarrollo neurológico. El riesgo de complicaciones aumenta a medida que disminuye la edad gestacional al nacer. La hemorragia intraventricular grados 3-4, la leucomalacia periventricular, la enterocolitis necrosante que requiere una resección amplia del intestino, las infecciones neonatales, la enfermedad pulmonar crónica y la terapia esteroidea posnatal, son ejemplos de morbilidad temprana y variables pronósticas que contribuyen a la aparición de complicaciones neurológicas. Debido a la asociación que existe entre el uso posnatal de corticoides y las alteraciones en el desarrollo neurológico, es necesario subrayar la importancia del seguimiento de los recién nacidos de alto riesgo una vez dados de alta para valorar el impacto de los tratamientos nuevos y/o de uso frecuente. Muchos estudios han puesto de manifiesto la influencia de los factores de riesgo familiares y sociales en el pronóstico. Durante la época escolar, los niños que tuvieron MBPN presentan un crecimiento físico, una función cognitiva y un rendimiento escolar peores. Todos los recién nacidos de MBPN deben ser sistemáticamente controlados tras el alta hospitalaria con el fin de detectar, lo antes posible, retraso en el desarrollo neurológico, y para poner a su alcance y al de sus familias cualquier intervención disponible y el apoyo adecuado para optimizar los resultados a largo plazo. Aunque estas desventajas parecen persistir durante la edad adulta, estudios recientes demuestran que puede producirse una mejora cognitiva durante la infancia.

Baker LC, Afendulis CC, Chandra A, et al: Differences in neonatal mortality among whites and Asian American subgroups. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:69-76.

Barrington KJ: Postnatal steroids and neurodevelopmental outcomes: A problem in the making. *Pediatrics* 2001;107:1425-1426.

Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, et al: Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics* 2006;117:1901-1906.

**TABLA 93-3.** Morbilidad y secuelas de las enfermedades perinatales y neonatales

| ENFERMEDAD   | EJEMPLOS  | ENFERMEDAD   | EJEMPLOS  |
|--|---|--|---|
| SISTEMA NERVIOSO CENTRAL                           |   | APARATO CARDIOVASCULAR   |   |
| Parálisis cerebral espástica                       | Encefalopatía hipóxico-isquémica, leucomalacia periventricular, factores prenatales no identificados          | Cianosis   | Cuidados paliativos antes de corrección de cardiopatías cianóticas, cor pulmonale por EPC, hiperreactividad vías respiratorias  |
| Parálisis cerebral coreoatetósica                  | Encefalopatía bilirrubínica (kernicterus)   | Insuficiencia cardíaca   | Cuidados paliativos antes de corrección de cardiopatías cianóticas complejas, EPC, comunicación interventricular                |
| Microcefalia                                       | Encefalopatía hipóxico-isquémica, infección intrauterina (rubéola, CMV)                                       |  |   |
| Hidrocefalia comunicante                           | Hemorragia intraventricular, meningitis   | APARATO GASTROINTESTINAL   |   |
| Convulsiones                                       | Encefalopatía hipóxico-isquémica, hipoglucemia  | Síndrome de intestino corto  | Enterocolitis necrosante, gastrosquisis, malrotación-vólvulo, fibrosis quística, atresia intestinal                             |
| Encefalopatía                                      | Infección congénita (rubéola, CMV, VIH, toxoplasmosis)  | Enfermedad hepática colestásica (cirrosis, insuficiencia hepática) | Toxicidad por sobrealimentación, sepsis, síndrome de intestino corto  |
| Retraso mental y/o fracaso escolar                 | Inmadurez, nivel socioeconómico bajo, hipoxia, hipoglucemia, parálisis cerebral, hemorragia intraventricular  | Fallo de medro   | Síndrome de intestino corto, colestasis, EPC, parálisis cerebral, cardiopatía congénita grave                                   |
| ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS-NERVIOS PERIFÉRICOS        |   | Hernia inguinal  | Desconocido   |
| Disminución de la agudeza visual (ceguera)         | Retinopatía del prematuro (RP)  | OTROS  |   |
| Estrabismo   | No determinados, prematuridad   | Cicatrices cutáneas  | Trocar torácico o catéteres i.v., sobrealimentación, infiltraciones s.c., punción fetal, varicela intrauterina, aplasia cutánea |
| Alteraciones de la audición (hipoacusia)           | Toxicidad por fármacos (furosemida, aminoglucósidos), encefalopatía bilirrubínica, hipoxia ± hiperventilación | Pulso ausente en arteria radial                                    | Punciones arteriales frecuentes   |
| Defectos del lenguaje                              | Inmadurez, enfermedades crónicas, hipoxia, intubación endotraqueal prolongada, hipoacusia                     | Hipertensión   | Trombosis renal, corrección de coartación de aorta  |
| Parálisis-paresia                                  | Traumatismo de parto: plexo braquial, nervio frénico, médula espinal  |  |   |
| APARATO RESPIRATORIO                               |   |  |   |
| Enfermedad pulmonar crónica (EPC)                  | Toxicidad por oxígeno, barotrauma   |  |   |
| Estenosis subglótica                               | Daño por tubo endotraqueal  |  |   |
| Síndrome de muerte súbita del lactante             | Prematuridad, EPC, hijo de toxicómana   |  |   |
| Estenosis de coanas, destrucción del tabique nasal | Intubación nasotraqueal   |  |   |
|  | Retraso del crecimiento   |  |   |

CMV, Citomegalovirus; EPC, enfermedad pulmonar crónica; RP, retinopatía del prematuro; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

- Craig ED, Thompson JMD, Mitchell EA: Socioeconomic status and preterm birth: New Zealand trends, 1980 to 1999. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:E142-F146.
- Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention: Racial/ethnic disparities in neonatal mortality—United States, 1995-2002. *MMWR* 2004;54:553-556.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW: Mechanisms of disease: Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-1507.
- Goodman DC, Fisher F.S, Little GA, et al: The relation between the availability of neonatal intensive care and neonatal mortality. *N Engl J Med* 2002;346:1538-1544.
- Gross SJ, Metrehnan BP, Dye TD, et al: Impact of family structure and stability on academic outcome in preterm children at 10 years of age. *J Pediatr* 2001;138:169-175.
- Hack M, Flannery DJ, Schluchter M, et al: Outcomes in young adulthood for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002;346:149-157.
- Hamilton BE, Martin JA, Sutton PD, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics: Births: Preliminary data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2004;53:1-17.
- Healthy People 2010*, 2nd ed. Washington, DC, US Government Printing Office (Conference ed in 2 vol) (GPO stock No. 017-001-00547-9).
- Hessol NA, Fuentes-Afflick E: Ethnic differences in neonatal and postneonatal mortality. *Pediatrics* 2005;115:e44-e51.
- Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, et al: Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110:143-151.
- Hoyert DL, Mathews TJ, Menacker E, et al: Annual summary of vital statistics: 2004. *Pediatrics* 2006;117:168-183.
- Lawn JE, Cousens S, Bhutta ZA, et al: Why are 4 million newborn babies dying each year? *Lancet* 2004;364:399-401.
- Lawn JE, Cousens S, Zupan J, et al: 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet* 2004;365:891-908.
- MacDorman ME, Martin JA, Mathews TJ, et al: Explaining the 2001-02 infant mortality increase: Data from the linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2005;53:1-22.
- Martin JA, Kochanek KD, Strobino DM, et al: Annual summary of vital statistics—2003. *Pediatrics* 2005;115:619-634.
- Menacker F, Martin JA, MacDorman MF, et al: Births to 10-14 year old mothers, 1990-2002: Trends and health outcomes. *Natl Vital Stat Rep* 2004;53:1-18.
- Ment LR, Vohr B, Allan W, et al: Change in cognitive function over time in very low-birth-weight infants. *JAMA* 2003;289:705-711.

## Capítulo 94 ■ El recién nacido (v. también cap. 7) Barbara J. Stoll

Durante el período neonatal finalizan muchos de los ajustes fisiológicos necesarios para la vida extrauterina del niño, por lo que es un tiempo muy vulnerable. Las elevadas tasas de mortalidad y morbilidad neonatales ponen de manifiesto la fragilidad de la vida durante este período. En Estados Unidos, dos terceras partes de las muertes que se producen en el primer año de vida ocurren en el período neonatal. Las muertes durante el primer año alcanzan una cifra anual que no vuelve a igualarse hasta la séptima década de vida.

La transición del recién nacido desde la vida intrauterina a la extrauterina requiere muchos cambios bioquímicos y fisiológicos. Cuando deja de depender de la circulación materna a través de la placenta, el sistema respiratorio del recién nacido debe funcionar para que se ponga en marcha el intercambio respiratorio autosuficiente de oxígeno y anhídrido carbónico. En el recién nacido también se activan la función gastrointestinal para la absorción de alimentos, la función renal para la excreción de los productos de desecho y para el mantenimiento de la homeostasis química, la función hepática para la neutralización y excreción de sustancias tóxicas y la función de su sistema inmunitario para la protección contra las infecciones. Los sistemas cardiovascular y endocrino también tienen que adaptarse a un funcionamiento autosuficiente. Muchos de los problemas especiales de los recién nacidos surgen de una adaptación inadecuada, secundaria a la asfixia, al nacimiento prematuro, a malformaciones congénitas que amenazan la vida del niño o a efectos adversos del parto.

### 94.1 • HISTORIA CLÍNICA EN PEDIATRÍA NEONATAL

La historia clínica neonatal debe incluir: 1) la identificación de las enfermedades discapacitantes que pueden recibir una acción preventiva o terapéutica temprana (síndrome de dificultad respiratoria), 2) enfermedades que pueden tener importancia más adelante (conjuntivitis gonocócica) y 3) posibles factores etiológicos ocultos que pueden explicar situaciones patológicas con independencia de su significado inmediato o futuro (detección sistemática de errores innatos del metabolismo). En la historia clínica perinatal deben figurar los datos demográficos y sociales (nivel socioeconómico, edad, raza), los antecedentes médicos de la madre y de la familia incluyendo a los hermanos mayores (trastornos cardiopulmonares, enfermedades infecciosas, trastornos genéticos, ictericia, anemia, diabetes mellitus), problemas reproductivos previos de la madre (muerte fetal, prematuridad, sensibilización del grupo sanguíneo), problemas del embarazo actual (hemorragia vaginal, medicaciones, enfermedades agudas, duración de la rotura de las membranas), y una descripción del parto (duración, presentación fetal, sufrimiento fetal, fiebre) y del nacimiento (cesárea, anestesia o sedación, uso de fórceps, índice de Apgar, necesidad de reanimación).

### 94.2 • EXPLORACIÓN FÍSICA DEL RECIÉN NACIDO

En los capítulos 7 y 591 se describen muchas de las características físicas y del comportamiento del recién nacido normal, cuya revisión puede ser útil antes de continuar con esta sección.

La exploración inicial del recién nacido debe realizarse lo antes posible tras el parto, para detectar las posibles anomalías y establecer las bases para los estudios posteriores. Las 2 primeras horas tras el nacimiento o hasta que el recién nacido se estabilice, deben controlarse cada 30 minutos la temperatura, el pulso, la frecuencia y tipo de respiración, el color, el tono, la actividad y el nivel de conciencia. En los partos de alto riesgo, esta exploración debe hacerse en el paritorio, y se debe centrar en las malformaciones congénitas y en los problemas fisiopatológicos que puedan interferir en la adaptación cardiopulmonar y metabólica normal a la vida extrauterina. El 3-5% de los recién nacidos presenta malformaciones congénitas. Una vez estabilizada la evolución en el paritorio, se debe realizar una segunda exploración, más detallada, durante las 24 horas siguientes. Si el neonato permanece en el hospital durante más de 48 horas, se debe repetir la exploración en las 24 horas antes del alta hospitalaria. Si el niño está sano, la madre debe estar presente en la exploración, y hay que explicarle cualquier variación anatómica por muy pequeña que sea y aparentemente insignificante, ya que puede llegar a preocupar a la familia. Las explicaciones han de hacerse con tacto y habilidad, con el fin de no sembrar una alarma injustificada en unos padres que no estaban preocupados. No se debe dar de alta a ningún niño sin una exploración final, ya que algunas alteraciones, sobre todo los soplos cardíacos, suelen aparecer o desaparecer en el período neonatal inmediato o pueden apreciarse signos de enfermedades que el niño acaba de contraer. Deben controlarse el pulso (normal, 120-160 latidos por minuto), la frecuencia respiratoria (normal, 30-60 respiraciones por minuto), la temperatura, el peso, la talla, el perímetro cefálico y las dimensiones de cualquier anomalía estructural visible o palpable. Si el neonato parece enfermo o tiene un soplo cardíaco audible, se tomará la presión arterial.

El procedimiento de la exploración del recién nacido requiere paciencia, suavidad y flexibilidad. Por tanto, si el niño está tranquilo y relajado cuando se inicia la exploración, se debe empezar por la palpación del abdomen y la auscultación cardíaca, para pasar después a otras manipulaciones más molestas.

**ASPECTO GENERAL.** Durante la relajación del sueño normal puede no haber actividad física, y ésta también puede estar disminuida a causa de los efectos de la enfermedad o de fármacos; el niño puede estar tumbado con las extremidades inmóviles, de manera que conserva su energía para el esfuerzo de una respiración dificultosa, o puede llorar enérgicamente con actividad acompañante de brazos y piernas. Hay que observar tanto el tono muscular activo como el pasivo y cualquier postura



anormal. Los movimientos temblorosos y toscos con **nioclonía** de los tobillos o de la mandíbula son más frecuentes y menos significativos en los recién nacidos que a cualquier otra edad. Tales movimientos suelen producirse durante los períodos de actividad del niño, mientras que las sacudidas convulsivas aparecen cuando está tranquilo. El **edema** puede confundirse con una buena nutrición. La presión puede o no dejar fovea, pero cuando la piel de los dedos de manos y pies está distendida por el líquido, pierde los pliegues normales. El edema de los párpados suele deberse a la irritación provocada por la administración de nitrato de plata. El edema generalizado puede asociarse con prematuridad, hipoproteinemia secundaria a **critroblastosis fetal** grave, **anasarca** no inmunitario, **nefrosis** congénita o **síndrome de Hurler**, o puede ser de causa desconocida. El edema localizado sugiere una **malformación congénita del sistema linfático**: si está limitado a una o varias extremidades de una niña recién nacida, puede ser la primera manifestación de un **síndrome de Turner** (caps. 81 y 587.1).

**PIEL.** El color rojo oscuro o la lividez violácea del niño que llora, cuyo color se oscurece mucho con el cierre de la glotis antes del llanto enérgico, y la **cianosis** inocua (**acrocianosis**) de manos y pies, sobre todo cuando las extremidades están frías, ponen de manifiesto la inestabilidad vasomotora y una circulación periférica lenta. Otro signo de inestabilidad circulatoria es el moteado, que puede asociarse con enfermedades graves o deberse a una fluctuación temporal de la temperatura cutánea. La división extraordinaria por el color del cuerpo desde la frente al pubis en una mitad roja y otra pálida se conoce como el **cambio de color en arlequín**, un cuadro transitorio e inocuo. La palidez de la insuficiencia circulatoria o de la anemia puede enmascarar una **cianosis** significativa; por otro lado, la concentración relativamente alta de hemoglobina de los primeros días de vida y la delgadez de la piel pueden combinarse y producir un aspecto cianótico con una  $PaO_2$  más elevada que en niños mayores. La cianosis localizada se distingue de la equimosis por la palidez, momentánea que aparece con la presión de la piel **ictericia**. La misma maniobra permite demostrar la ictericia, a veces significativa pero que puede pasar desapercibida si la irrigación de la piel es abundante. La **palidez** puede traducir asfixia, anemia, shock o edema. El reconocimiento precoz, de la anemia puede dar lugar a un diagnóstico de **critroblastosis fetal**, **hematoma subcapsular del hígado** o del bazo, **hemorragia subdural** o **transfusión feto-materna** o **gemeloge-melar**. Los recién nacidos posmaduros y no anémicos suelen mostrar una piel más pálida y gruesa que la de los prematuros o nacidos a término. El aspecto rojo rubicundo de la plétora se asocia a **policitemia**.

En el capítulo 646 se describen el **vérnix** y los frecuentes **hemangiomas** capilares maculares transitorios de los párpados y del cuello. Los **hemangiomas** cavernosos son masas más profundas, de color azul que, si son grandes, pueden atrapar plaquetas y provocar una coagulación intravascular diseminada o alterar la función de los órganos vecinos. Después de un parto difícil, se pueden observar **pelequias** diseminadas en la zona de presentación (sobre todo en el cuero cabelludo o en la cara). En más del 50% de los niños negros, estadounidenses nativos o de los asiáticos y, en ocasiones, también en los blancos, se observan áreas bien delimitadas de pigmentación azul pizarra en las nalgas, la espalda y otras regiones del cuerpo. A pesar del nombre que reciben, las **manchas mongólicas** no tienen ningún significado antropológico y suelen desaparecer durante el primer año de vida. El **vérnix**, la piel y, sobre todo, el cordón pueden aparecer teñidos de un color amarillento pardusco, si el líquido amniótico se ha coloreado por el paso de meconio antes o durante el parto.

La piel de los recién nacidos prematuros es fina y delicada y suele ser de un color rojo oscuro; los muy prematuros tienen una piel casi gelatinosa que sangra y produce equimosis con facilidad. El cráneo y las cejas suelen estar cubiertos de un pelo fino, blando e inmaduro, el **lanugo**, que también puede cubrir la cara de los prematuros. En muchos recién nacidos a término, el vello infantil ya ha sustituido al lanugo. Un **mechón de pelo** sobre la columna lumbosacra debe hacer pensar en una anomalía subyacente, como **espinas bifidas** ocultas, seno pilonidal o tumor. En los niños muy prematuros, las uñas son rudimentarias, pero pueden sobresalir de las puntas de los dedos en los posmaduros. Éstos pueden mostrar una piel descamada con aspecto de pergamino (fig. 94-1) que, si alcanza un grado intenso, hay que pensar en una **ictiosis** congénita (cap. 657).

Muchos neonatos desarrollan **pápulas** pequeñas y blancas, a veces **vesiculopustulosas**, sobre una base eritematosa, en los primeros 3 días

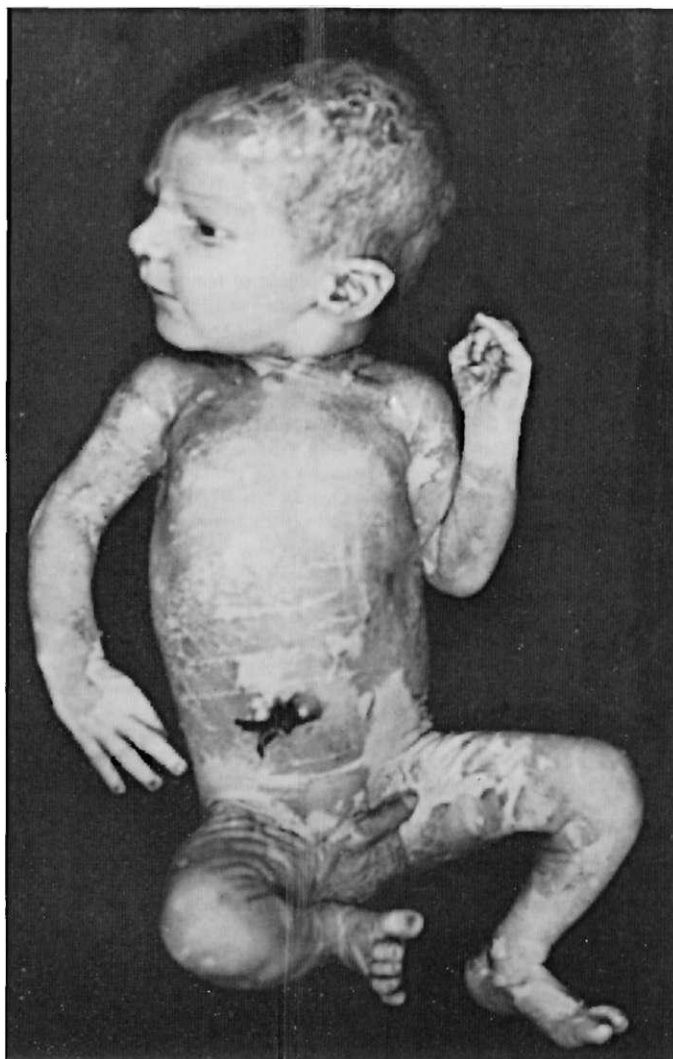


Figura 94-1. Neonato con retraso del crecimiento intrauterino debido a insuficiencia placentaria. Obsérvense el aspecto largo y delgado, la piel seca, descamativa y apergamina, la expresión de alerta, la tinción meconial de la piel y las uñas largas. (De Clifford S: *Advances in Pediatrics*, vol. 9. Chicago, Year Book. 1962.)

de vida. Esta erupción benigna, el **eritema tóxico**, persiste una semana, contiene eosinófilos y suele distribuirse por la cara, el tronco y las extremidades (cap. 646). La **melanosis pustulosa** es una lesión benigna que aparece sobre todo en los neonatos negros, contiene neutrófilos y se manifiesta en el nacimiento como una erupción vesiculopustulosa alrededor de la barbilla, el cuello, la espalda, las extremidades y las palmas o las plantas; suele persistir durante 2 o 3 días. Es necesario distinguir estas dos lesiones de otras erupciones vesiculosas más peligrosas como el **herpes simple** (cap. 249) y la enfermedad **estafilocócica** cutánea (cap. 180.1).

Las **bandas amnióticas** pueden lesionar la piel, las extremidades (amputación, anillos de constricción, **sindactilia**), la cara (**hendiduras**) o el tronco (defectos de la pared torácica o abdominal). Su etiología no está clara pero puede estar relacionada con una rotura de las membranas amnióticas o un compromiso vascular con formación de bandas fibrosas. La fragilidad y la extensibilidad excesivas de la piel asociadas con **hipermovilidad articular** hacen pensar en un **síndrome de Ehlers-Danlos**, un **síndrome de Marfan**, una **aracnodactilia** con **contracluras** congénitas u otros trastornos de la síntesis del **colágeno**.

**CRÁNEO.** Se debe registrar el **perímetro cefálico** de todos los niños en una gráfica. El cráneo puede estar moldeado, sobre todo si el niño es el primogénito y la cabeza ha estado encajada durante bastante tiem-

TABLA 94 -1. Trastornos asociados con una fontanela anterior grande

|                           |                                      |
|---------------------------|--------------------------------------|
| Acondroplasia             | Retraso del crecimiento Intrauterino |
| Disostosis cleidocraneal  | Síndrome de Apert                    |
| Hidrocefalia              | Síndrome de Hallermann-Streiff       |
| Hipofosfatasa             | Síndrome de Kenny                    |
| Hipotiroidismo atireótico | Síndrome de rubéola congénita        |
| Osteogénesis imperfecta   | Síndrome de Russell-Silver           |
| Picnodosistosis           | Trisomías 13,18 y 21                 |
| Prematuridad              | Raquitismo por déficit de vitamina D |

po. Los huesos parietales suelen superponerse sobre el occipital y el frontal. La cabeza de los niños nacidos por cesárea o en una presentación de nalgas se caracteriza por ser redonda. Se debe determinar mediante palpación con los dedos las líneas de las suturas y el tamaño y el estado de las fontanelas anterior y posterior. La fusión prematura de las suturas (sinostosis craneal) provoca un reborde duro inamovible sobre la sutura y un cráneo de forma anómala. Al nacer, las fontanelas varían mucho en tamaño; si son pequeñas, la anterior suele aumentar de tamaño durante los primeros meses de vida. La persistencia de unas fontanelas anterior (normal: 20+10 mm) y posterior excesivamente grandes se ha relacionado con distintos trastornos (tabla 94-1). Unas fontanelas que se mantienen pequeñas sugieren microcefalia, craneosinostosis, hipertiroidismo congénito o huesos wormianos, mientras que la existencia de una tercera fontanela, aunque puede verse en niños prelémino, hace pensar en la trisomía del cromosoma 21. En el área adyacente a la sutura sagital de los huesos parietales, pueden encontrarse áreas blandas (craneotabes) que son más frecuentes en los prematuros y en los niños que han estado expuestos a compresión uterina. Aunque no suelen tener mayor importancia, si persisten debe investigarse una posible causa patológica. Las áreas blandas en la región occipital hacen pensar en una calcificación irregular y en la formación de huesos wormianos asociados a osteogénesis imperfecta, disostosis cleidocraneal, cráneo lacunar, cretinismo y, a veces, síndrome de Down. La transluminación del cráneo anormal en una habitación oscura o el estudio con ecografía o con tomografía computarizada (TC) permiten descartar la hidranencefalia y la hidrocefalia (cap. 592). Una cabeza excesivamente grande (megalencefalia) sugiere hidrocefalia, enfermedades de depósito, acondroplasia, gigantismo cerebral, síndromes neurocutáneos o errores innatos del metabolismo, o puede tratarse de una característica familiar. El cráneo de los niños prematuros puede hacer pensar en hidrocefalia a causa del crecimiento relativamente mayor del encéfalo en comparación con los demás órganos. La depresión del cráneo (indentación, fractura, deformidad en pelota de ping-pong) suele deberse a la presión focal prolongada de los huesos de la pelvis materna en el período prenatal. Las zonas de cuero cabelludo atrófico o con alopecia pueden ser un signo de aplasia cutis congénita, esporádica o autosómica dominante, o asociada a trisomía del cromosoma 13, una delección del 4 o un síndrome de Johanson-Blizzard. La deformación plagiocefálica puede ser secundaria a la presión intrauterina ejercida sobre el cráneo y se pone de manifiesto por la existencia de un cráneo asimétrico y unas orejas mal alineadas. Se asocia a lorlcolis y presentación cefálica. Cualquier anomalía importante y persistente en la forma o tamaño del cráneo debe ser estudiada mediante TC craneal.

**CARA.** Se debe observar su aspecto general, con especial atención a las características dismórficas, como el epicantus, los ojos excesivamente separados (hipertelorismo) o excesivamente juntos (hipotelorismo), la microftalmía, el surco nasolabial grande y las orejas de implantación baja, que se suelen asociar a diversos síndromes congénitos. La asimetría de la cara puede deberse a una parálisis del VII par craneal, una hipoplasia del músculo depresor de la comisura labial o una postura fetal anómala (cap. 108); cuando la mandíbula se ha mantenido contra el hombro o contra una extremidad durante el período intrauterino, puede presentar una desviación llamativa con respecto a la línea media. La parálisis facial simétrica sugiere ausencia o hipoplasia del núcleo del VII par (síndrome de Múbius).

**Ojos.** Si se levanta al niño y se inclina suavemente hacia delante y atrás, los párpados suelen abrirse de forma espontánea. Esta maniobra,

una combinación de reflejos del laberinto y el cuello, permite una mejor inspección de los ojos que la separación forzada de los párpados. Las hemorragias conjuntivales y retinianas suelen ser benignas. Las retinianas son más frecuentes en los partos con ventosa (75%) que en los partos por cesárea (7%). En la mayoría de los recién nacidos (85%) desaparecen hacia la segunda semana de vida, y en todos los casos ya no se encuentran en la cuarta semana. A partir de las 28-30 semanas de gestación, aparecen los **reflejos pupilares**. Hay que inspeccionar el iris para descartar colobomas y heterocromía. Una córnea de diámetro superior a 1 cm en un recién nacido a término (que presenta además fotofobia y lagrimeo) debe hacer pensar en un glaucoma congénito y requiere una consulta oftalmológica inmediata. La presencia de reflejos rojos bilaterales indica la ausencia de cataratas o de patología infraocular (caps. 618, 626-632). La **leucocoria** (reflejo pupilar blanco) sugiere cataratas, tumor, coriorretinilis, retinopatía de la prematuridad o persistencia de un vitreo primario hiperplásico, y justifica una consulta oftalmológica inmediata.

**Oídos.** En ocasiones se observan deformidades del pabellón auricular. Los apéndices cutáneos preauriculares uni o bilaterales son frecuentes; cuando son pediculados, se puede ligar su base con firmeza, lo que provoca una gangrena seca que acaba por desprenderlos. El tímpano se ve con facilidad con el otoscopio a través del conducto auditivo externo corto y recto, y suele ser de color gris mate.

**Nariz.** La nariz puede estar ligeramente obstruida por moco acumulado en las estrechas narinas. Los orificios nasales deben ser simétricos y permeables. Puede haber luxación del cartílago desde el surco vomeriano, lo que provoca asimetría de las narinas. La obstrucción anatómica de las vías nasales debida a atresia de coanas unilateral o bilateral produce insuficiencia respiratoria.

**Boca.** Cuando la boca es normal, no suele encontrarse una dentición precoz formada por dientes congénitos (presentes al nacer) o neonatales (erupción después del nacimiento) en la posición de los incisivos inferiores o en localizaciones aberrantes; estos dientes caen antes de la erupción de los de leche (cap. 304). En los síndromes de Ellis-van Creveld, de Hallermann-Streiff y otros aparecen este tipo de dientes. No suele estar indicada su extracción. La erupción prematura de los dientes de leche es aún más rara. Hay que inspeccionar el paladar duro y el blando para descartar una hendidura completa o submucosa, y comprobar el contorno para ver si el arco es excesivamente alto o si la úvula es bifida. A cada lado del rafe del paladar duro puede encontrarse una acumulación de células epiteliales llamadas perlas de Epstein. En las encías pueden aparecer también quistes de retención de aspecto similar. Ambos desaparecen de forma espontánea, por lo general a las pocas semanas del nacimiento. En los pilares anteriores del velo del paladar pueden encontrarse, sobre todo en el segundo o tercer día de vida, acumulaciones de pequeños folículos blancos o amarillos o úlceras sobre una base eritematosa. Su etiología es desconocida y desaparecen sin tratamiento en 2-4 días.

No existe salivación activa. La lengua es relativamente grande; el frenillo puede ser corto, pero rara vez o nunca (**anquiloglosia** o **lengua anclada**) es motivo para cortarlo. Si se observan problemas a la hora de alimentarlo (leche materna o biberón) y el frenillo es corto, puede estar indicada la resección del frenillo. En ocasiones, la mucosa sublingual forma un pliegue prominente. Las mejillas aparecen llenas tanto en su lado bucal como en el externo por una acumulación de grasa que forma las almohadillas de succión. Estas, así como el tubérculo labial del labio superior (**callo de succión**), desaparecen cuando acaba el proceso de succión. Una tumoración bucal del tamaño de una canica suele deberse a la necrosis grasa benigna idiopática.

La garganta del recién nacido es difícil de ver, porque el arco del paladar está bajo; hay que observarla con claridad, puesto que es fácil pasar por alto una hendidura palatina posterior o de la úvula. Las amígdalas son pequeñas.

**CUELLO.** El cuello es relativamente corto. Las alteraciones no son frecuentes, pero pueden encontrarse bocios, higromas quísticos, restos de las hendiduras branquiales, leratomas, hemangiomas, y lesiones del músculo esternocleidomastoideo que se deben probablemente a traumatismos o a una postura fija dentro del útero, que dan lugar, respectivamente, a un hematoma o a fibrosis. En el tortícolis congénito, la cabeza gira hacia el lado afectado mientras la cara lo hace hacia el lado opuesto. Si no se trata, pueden aparecer plagiocefalia, asimetría facial y

hemihipoplasia (cap. 679.1). La piel redundante o las membranas en las niñas recién nacidas sugieren linfedema intrauterino y síndrome de Turner (cap. 587.1). Hay que palpar ambas clavículas para descartar posibles fracturas.

**TÓRAX.** La hipertrofia mamaria es frecuente y puede aparecer secreción láctea, aunque no se debe exprimir. La asimetría, el eritema, la induración y el dolor con la palpación deben hacer pensar en una mastitis o en un absceso mamario. Hay que buscar pezones supernumerarios, invertidos o excesivamente separados con un tórax en escudo que sugiere un síndrome de Turner.

**PULMONES.** Es mucho lo que puede descubrirse observando la respiración. Las variaciones de la frecuencia y del ritmo son frecuentes y lo hacen de acuerdo con la actividad física, el estado de vigilia o el llanto. Como estas fluctuaciones son rápidas, la frecuencia respiratoria debe medirse durante un minuto completo con el niño en reposo, a ser posible dormido. En estas circunstancias, la frecuencia habitual del recién nacido a término es de 30-40/minuto; en los prematuros es mayor y sus fluctuaciones más amplias. Una frecuencia constante superior a 60/minuto durante períodos de respiración regular suele apuntar hacia una enfermedad cardíaca, pulmonar o metabólica (acidosis). El niño prematuro puede respirar con un ritmo de Cheyne-Stokes, conocido como respiración periódica, o con una irregularidad total. La respiración jadeante, a veces junto con movimientos espasmódicos de la boca y la barbilla, son signos importantes de afectación grave del centro respiratorio.

La respiración de los recién nacidos es casi completamente diafragmática; durante la inspiración, la parte anterior del tórax suele deprimirse mientras el abdomen sobresale. Si el niño está tranquilo, relajado y tiene un color bueno, este «movimiento paradójico» no significa necesariamente que la ventilación sea insuficiente. Por otra parte, la respiración dificultosa con retracciones sugiere síndrome de dificultad respiratoria, neumonía, anomalías o trastornos mecánicos de los pulmones. Un débil llanto lastimero persistente o intermitente, silbante o un **quejido** durante la espiración hacen pensar en una posible enfermedad cardiopulmonar grave o sepsis, y obligan a una atención inmediata. Si es benigno el quejido desaparece a los 30-60 minutos tras el nacimiento. El aleteo nasal y las retracciones de los músculos intercostales y del esternón son signos frecuentes de enfermedad pulmonar.

Los ruidos respiratorios suelen ser broncovesiculares. La sospecha de enfermedad pulmonar que surge por la disminución de los ruidos

respiratorios, la aparición de estertores, retracciones o cianosis obliga a solicitar una radiografía de tórax para confirmar el diagnóstico.

**CORAZÓN.** Es difícil determinar el tamaño cardíaco debido a las variaciones normales de la forma y el tamaño del tórax. Hay que localizar el corazón para descartar una dextrocardia. Los soplos transitorios suelen indicar el cierre del conducto arterioso. Aunque las cardiopatías congénitas pueden no ir acompañadas del soplo que aparece más tarde, una parte importante de los lactantes con soplos detectados durante la exploración neonatal rutinaria presenta una malformación subyacente. Cuando cabe la posibilidad de una lesión importante, es esencial realizar un estudio ecocardiográfico y electrocardiográfico. La frecuencia cardíaca oscila normalmente entre 90 latidos/minuto durante el sueño relajado y 180 latidos/minuto en los períodos de actividad. La frecuencia aún mayor de la taquicardia supraventricular (>220 latidos/minuto) se calcula mejor con el electrocardiograma o la monitorización cardíaca que con el oído. Los niños prematuros tienen una frecuencia cardíaca en reposo de 140-150 latidos/minuto y pueden presentar una bradicardia sinusal de aparición brusca. Se deben palpar los pulsos en las extremidades superiores e inferiores tanto al ingreso como antes del alta, para descartar una posible coartación aórtica.

La medición de la presión arterial puede ser una ayuda valiosa para el diagnóstico de los niños enfermos (cap. 425). El método oscilométrico es el más sencillo y preciso de los no invasivos. En determinadas circunstancias puede estar indicada la medición directa continuada o intermitente de la presión arterial mediante un catéter en la arteria umbilical, sobre todo en niños sometidos a estrecha observación en una unidad de cuidados intensivos (fig. 94-2).

**ABDOMEN.** El hígado se suele palpar, a veces hasta 2 cm por debajo del reborde costal. Es menos frecuente palpar la punta del bazo. En general, con la palpación profunda, se puede determinar el tamaño aproximado y la localización de cada riñón. En ningún otro momento de la vida varía tanto la cantidad de aire del aparato gastrointestinal, ni es tan grande en circunstancias normales. En las radiografías tomadas a las 24 horas de vida debe encorársele aire en el recto. La pared abdominal suele ser blanda (sobre todo en los prematuros) y es frecuente encontrar diastasis de los rectos y hernia umbilical, sobre todo en niños negros.

Cualquier masa desconocida se debe estudiar de inmediato con ecografía. Las alteraciones renales son la causa más frecuente de las masas abdominales en los neonatos. Los **tumores quísticos abdominales** pueden ser hidronefrosis, riñones displásicos multiquisticos, hemorragias suprarrenales, hidrometrocolpos, duplicación intestinal o quistes

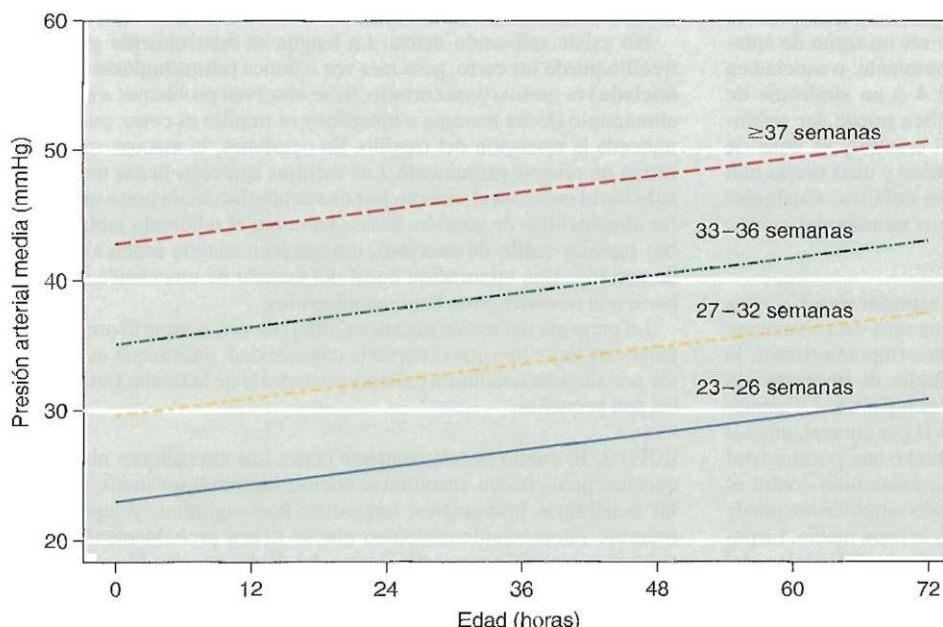


Figura 94-2. Nomograma de la presión arterial media (PAM) en los neonatos de 23 a 43 semanas de edad gestacional obtenido mediante la medición continua de la presión arterial en 103 recién nacidos de una unidad de cuidados intensivos neonatales. El gráfico refleja la PAM predecible en los neonatos de diferente edad gestacional durante las primeras 72 horas de vida. Cada línea representa el límite bajo del 80% del intervalo de confianza (IC) de la PAM para cada grupo de edad gestacional; se espera que el 90% de los niños de cada grupo de edad gestacional tenga un valor de PAM igual o superior al valor señalado por la línea correspondiente que es el límite inferior del IC. (De Nuntarumit P, Yang W, Bada-Ellzey SB: Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol* 1999;26:981-996.)

del colédoco, del ovario, del epiplón o del páncreas. Los **tumores sólidos** pueden corresponder a neuroblasomas, nefromas mesoblásticos congénitos, hepablostomas o teratomas. Una masa sólida en el costado puede deberse a una **trombosis de la vena renal**, que se manifiesta por hematuria, hipertensión y trombocitopenia. La trombosis de la vena renal del recién nacido se asocia con policitemia, deshidratación, madres diabéticas, asfixia, sepsis y determinadas nefrosis y estados de hipercoagulabilidad, como las secundarias a los déficit de antitrombina III o proteína C.

La **distensión abdominal** en el nacimiento o inmediatamente después hace pensar en una obstrucción o una perforación del aparato gastrointestinal, que suele deberse a un íleo meconial; cuando aparece más tarde, sugiere una obstrucción de la porción inferior del intestino, sepsis o peritonitis. Un abdomen excavado en un recién nacido apunta hacia una hernia diafragmática. Los defectos de la pared abdominal a través del ombligo producen onfaloceles y gastrosquisis cuando el defecto está en la parte lateral de la línea media (cap. 105). Los onfaloceles se asocian a otras anomalías y síndromes, como el de Beckwith-Wiedemann, los siameses, la trisomía 18, el mielomeningocele y el ano imperforado. La **onfalitis** es una inflamación aguda local del tejido periumbilical que puede extenderse hacia la pared abdominal, peritoneo, vena umbilical, vasos portales e hígado, con hipertensión crónica portal posterior. El cordón umbilical debería tener dos arterias y una vena; si sólo hay una arteria, se debe pensar en una anomalía renal oculta.

**GENITALES.** Los genitales y las glándulas mamarias suelen responder a las hormonas maternas que atraviesan la placenta y que provocan un aumento del tamaño y secreción de las mamas en ambos sexos y prominencia de los genitales femeninos, a veces con un considerable flujo no purulento. Estas manifestaciones transitorias requieren simplemente observación.

La imperforación del himen puede producir **hidrometrocolpos** y una masa en la parte inferior del abdomen. El escroto normal en caso de nacimiento a término es relativamente grande y su tamaño puede aumentar de forma secundaria al traumatismo en los partos de nalgas o por un hidrocele transitorio, que hay que diferenciar de una hernia mediante palpación y transiluminación. Los testículos deben localizarse en el escroto o palparse en los conductos inguinales. Los recién nacidos varones negros suelen presentar una pigmentación oscura en el escroto antes de que el resto de la piel adquiera su coloración permanente.

El prepucio del recién nacido es estrecho y adherente. Un hipospadias o un epispadias grave debe hacer pensar siempre en una anomalía de los cromosomas sexuales (cap. 81), o que se trata en realidad de una niña masculinizada con un clitoris aumentado de tamaño y que esto sea la primera manifestación de un síndrome adrenogenital (cap. 577). La erección del pene es frecuente y no tiene significado. Durante o inmediatamente después del parto suele haber una micción, seguida normalmente por un período sin diuresis. La mayoría orina a las 12 horas de vida, y alrededor del 95% de los recién nacidos prematuros y a término lo hace durante las primeras 24 horas.

**ANO.** Durante las primeras 12 horas después del parto, el niño suele expulsar una cierta cantidad de meconio; el 99% de los recién nacidos a término y el 95% de los prematuros lo hacen en las primeras 48 horas. El ano imperforado no siempre es visible y a veces hay que comprobar la permeabilidad introduciendo suavemente el dedo meñique o una sonda rectal. Hay que realizar un estudio radiológico. La expulsión del meconio no descarta un ano imperforado, ya que puede existir una fístula que comunique recto y vagina. El hoyuelo o irregularidad en el pliegue cutáneo que a menudo existe en la línea media sacrococcígea puede confundirse con un seno neurocutáneo real o potencial.

**EXTREMIDADES.** Durante la exploración de las extremidades, se deben observar los posibles efectos de la postura fetal (cap. 671) para poder explicar a la madre su causa y su naturaleza habitualmente transitoria, sobre todo tras un parto de nalgas. La sospecha de una fractura o de una lesión nerviosa asociada al parto aparece sobre todo al observar la actividad espontánea o estimulada de las extremidades. Hay que examinar con detalle las manos y los pies para descartar polidactilias, sindactilias o patrones anormales de dermatoglifos como el pliegue simiesco.

También hay que evaluar las caderas de todos los recién nacidos para descartar una luxación congénita (cap. 677.1).

**EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA (V. CAPS. 7 Y 591).** Las enfermedades neuromusculares intrauterinas que se asocian con una limitación de los movimientos fetales provocan un conjunto de signos y síntomas que son independientes de la enfermedad específica. Las deformaciones posturales graves y las contracturas dan lugar a artrogriposis. Otras manifestaciones de enfermedad neuromuscular fetal son la presentación de nalgas, el polihidramnios, la incapacidad para respirar en el nacimiento, la hipoplasia pulmonar, la luxación de las caderas, los testículos no descendidos, las costillas finas y el pie equinovaro.

## 94.3 • ASISTENCIA HABITUAL EN EL PARITORIO

Se debe poner a los niños de bajo riesgo cabeza abajo justo después del parto para que salgan con la gravedad líquido, sangre, moco o restos amnióticos que pueda haber en la boca, la faringe y la nariz; una aspiración suave con una jeringa o un catéter de goma blanda puede ser de ayuda en caso de que haya una gran cantidad de material. La limpieza del paladar y de la faringe con gasas puede provocar abrasiones y erosiones posteriores, úlceras pterigoideas (aftas de Bednar) o, de forma excepcional, infección de las yemas dentales con osteomielitis maxilar y formación de abscesos retrobulbares. El estómago de los niños nacidos por cesárea puede contener más líquido que el de los que nacen por vía vaginal, y se debe vaciar mediante sonda para evitar la aspiración de contenido gástrico, si se sospecha una gran cantidad de líquido en el interior. La colocación de una sonda nasogástrica u orogástrica puede ser un estímulo doloroso que puede predisponer a las futuras experiencias con el dolor. Si no es necesaria, debería evitarse. La mayoría de los niños que parecen estar sanos puede permanecer junto a su madre para facilitar el vínculo inmediato y la lactancia, sin necesidad de realizar una aspiración orofaríngea o gástrica. Si se sospechara una dificultad respiratoria, se trasladará al niño a un lugar cálido con la cabeza en declive.

El **índice de Apgar** es un método práctico para evaluar de manera sistemática a los recién nacidos justo después del parto. Permite identificar a los que necesitan reanimación inmediata y predice la supervivencia en el período neonatal (tabla 94-2). El índice de Apgar al minuto puede indicar la necesidad de reanimación inmediata y los índices a los 5, 10, 15 y 20 minutos indican la probabilidad de que la reanimación del niño resulte satisfactoria. Un índice bajo puede deberse a muchos factores como la inmadurez o la administración de fármacos a la madre durante el parto (tabla 94-3). El índice de Apgar no sirve para predecir el pronóstico del desarrollo neurológico. De hecho, la puntuación es normal en la mayoría de los pacientes que después presentan parálisis cerebral, y la incidencia de ésta es muy baja en lactantes con índices de Apgar de 0-3 a los 5 minutos (pero mayor que en los neonatos con índices de 7-10). El índice de Apgar y el pH en sangre de la arteria umbilical permiten predecir la mortalidad neonatal. Un índice de 0-3 a los 5 minutos de vida es una situación poco frecuente, pero predice de manera más fiable la mortalidad neonatal que un valor del pH de la arteria umbilical de 7 o menos (en recién nacidos a término y pretérmino); la presencia conjunta de estas dos variables aumenta el riesgo relativo de muerte neonatal en niños a término y pretérmino (tabla 94-4).

TABLA 94-2. Índice de Apgar del recién nacido

| SIGNO   | 0           | 1                                  | 2                 |
|---|-------------|------------------------------------|-------------------|
| Frecuencia cardíaca   | Ausente     | Menor de 100                       | Mayor de 100      |
| Esfuerzo respiratorio   | Ausente     | Pobre, irregular                   | Bueno, llanto     |
| Tono muscular   | Flácido     | Cierta flexión de extremidades     | Movimiento activo |
| Respuesta a la sonda nasal (explorado tras limpiar la orofaringe) | Ausente     | Gesticula                          | Tos o estornudo   |
| Color   | Azul pálido | Cuerpo rosado, extremidades azules | Totalmente rosado |

Los cinco signos anteriores se evalúan 60 segundos después del nacimiento completo del niño (con independencia del estado de la placenta y del cordón umbilical), y a cada uno se le asigna un valor de 0, 1 o 2. Una puntuación total de 10 indica el mejor estado posible de un recién nacido. Un neonato con una puntuación de 0-3 necesita ser reanimado de inmediato. Modificada de Apgar V: *Res Anesth Analg* 1953; 32:260.

**TABLA 94-3.** Factores que afectan al índice de Apgar

| FALSOS-POSITIVOS<br>(SIN ACIDOSIS FETAL O HIPOXIA; APGAR BAJO) | FALSOS-NEGATIVOS<br>(ACIDOSIS; APGAR NORMAL) |
|--|--|
| Inmadurez  | Acidosis materna                             |
| Analgésicos, narcóticos, sedantes                              | Niveles fetales altos de catecolaminas       |
| Sulfato de magnesio  | Algunos recién nacidos a término             |
| Traumatismo cerebral agudo                                     |  |
| Parto precipitado  |  |
| Miopatía congénita   |  |
| Neuropatía congénita   |  |
| Traumatismo de la médula espinal                               |  |
| Anomalías del sistema nervioso central                         |  |
| Anomalías pulmonares (hernia diafragmática)                    |  |
| Obstrucción de la vía respiratoria (atresia de coanas)         |  |
| Neumonía congénita y sepsis                                    |  |
| Episodios previos de asfixia fetal (recuperada)                |  |
| Hemorragia-hipovolemia   |  |

Con independencia de la etiología, un índice de Apgar bajo por asfixia fetal, inmadurez, depresión del sistema nervioso central u obstrucción de la vía respiratoria. Identifica a los neonatos que necesitan reanimación inmediata.

Los recién nacidos que no pueden iniciar la respiración deben ser reanimados de inmediato y recibir una vigilancia estrecha (cap. 100).

**MANTENIMIENTO DEL CALOR CORPORAL.** En relación con el peso corporal, la superficie de los recién nacidos es unas tres veces mayor que la del adulto, y en los niños con bajo peso al nacer la capa aislante de tejido subcutáneo es más fina. Se calcula que el porcentaje de pérdida de calor es unas cuatro veces mayor en el recién nacido que en el adulto. En las condiciones habituales del paritorio (20-25 °C), la temperatura cutánea del recién nacido disminuye alrededor de 0,3 °C/minuto, y la temperatura corporal central lo hace a razón de 0,1 °C/minuto en el período neonatal inmediato; como consecuencia, se observa una pérdida acumulada de calor de 2-3 °C en la temperatura corporal central (correspondiente a una pérdida de calor de unas 200 kcal/kg). Esta pérdida de calor se produce por convección de la energía calórica hacia el aire más frío de alrededor, por conducción del calor a los materiales más fríos sobre los que reposa el niño, por radiación del calor desde el niño a otros objetos sólidos próximos y por evaporación a partir de la piel húmeda y de los pulmones (una función de la ventilación alveolar).

Los recién nacidos a término expuestos al frío después del nacimiento pueden desarrollar acidosis metabólica, hipoxemia, hipoglucemia y aumento de la excreción renal de agua y solutos de forma secundaria a los esfuerzos para compensar la pérdida de calor. Se incrementa la producción de calor al aumentar el índice metabólico, el consumo de oxígeno y en parte, mediante la liberación de noradrenalina, que induce la termogénesis sin temblor por oxidación de las grasas, sobre todo de la grasa parda. Además, la actividad muscular tiende a aumentar. Los niños hipoglucémicos o hipóxicos no pueden elevar su consumo de oxígeno cuando se hallan expuestos a ambientes fríos, por lo que disminuye su temperatura central. Después del parto vaginal, muchos recién nacidos presentan una acidosis metabólica leve o moderada, que intentan compensar con hiperventilación, pero este recurso resulta más difícil para los niños con depresión del SNC (asfixia,

fármacos) o los expuestos al estrés del frío en el paritorio. Por tanto, para reducir la pérdida de calor, se debe secar al neonato y cubrirlo con sábanas o ponerlo bajo un calentador. El contacto cutáneo directo con su madre es un método muy bueno para mantener la temperatura corporal en el recién nacido estable. Como es difícil realizar las medidas de reanimación en un niño cubierto o metido en una incubadora, se debe utilizar una fuente de calor radiante para calentar al niño durante la reanimación.

**ASEPSIA DE LA PIEL Y EL CORDÓN.** Una limpieza cuidadosa de la sangre presente en la superficie cutánea tras el nacimiento puede reducir el riesgo de infecciones por microorganismos que colonizan la sangre. Tan pronto como se haya estabilizado la temperatura corporal del recién nacido sano, se debe limpiar la totalidad de la piel y del cordón umbilical con agua tibia o una solución diluida de jabón para reducir la incidencia de colonización de la piel y región periumbilical por bacterias patógenas y las consiguientes complicaciones infecciosas. Después se debe secar y cubrir al recién nacido con paños estériles para evitar la pérdida de calor. Para disminuir la colonización por *Staphylococcus aureus* y otras bacterias patógenas, se debe hacer una cura diaria del cordón umbilical con un agente bactericida o antimicrobiano, como la tintura triple o bacitracina. Una aplicación de tintura triple seguida por el uso de lisopos con alcohol dos veces al día (hasta que se caiga el cordón) disminuye el riesgo de colonización, exudados y olor fétido cuando se compara con el cuidado en seco (jabón y agua cuando está sucio). También puede lavarse con clorhexidina o, en los casos excepcionales de epidemias de *S. aureus*, puede recurrirse a un solo baño con hexaclorofeno. La exposición repetida de todo el cuerpo al hexaclorofeno puede resultar neurotóxica, sobre todo en los recién nacidos de bajo peso al nacer, por lo que está contraindicada. El personal de enfermería debe utilizar clorhexidina o jabones antisépticos con yoduros para el lavado habitual de manos antes de proceder al cuidado de cada niño. Es esencial un lavado inicial estricto hasta los codos durante 2 minutos y de 15 a 30 segundos en el segundo lavado, tanto para el personal como para los visitantes que entran en el nido. Asimismo, son necesarios lavados más breves, pero igualmente completos, entre el cuidado de un niño y el del siguiente.

**OTRAS MEDIDAS.** Hay que proteger los ojos de todos los niños frente a la infección gonocócica; la instilación de gotas de nitrato de plata al 1 % es el tratamiento de mayor eficacia probada; las alternativas que protegen frente a la infección por clamidias son las pomadas oftálmicas estériles de eritromicina (0,5%) y tetraciclina (1%). La polividona yodada (solución al 2,5%) puede ser eficaz como agente profiláctico en una sola aplicación. El procedimiento puede retrasarse durante el corto período inicial de alerta tras el parto para facilitar el vínculo, pero, cuando se aplican, las gotas no deben limpiarse. Véanse también los capítulos 191 y 223.3.

Aunque la hemorragia del recién nacido puede ser secundaria a factores distintos del déficit de vitamina K, se recomienda administrar una inyección intramuscular de 1 mg de vitamina K, hidrosoluble (fitonadiona) a todos los neonatos justo después del parto, con el fin de evitar la enfermedad hemorrágica del recién nacido (v. cap. 103.4). La administración repetida de dosis mayores de vitamina K oral también puede ser útil, pero aún no se ha establecido como forma de tratamiento. Las dosis intravenosas mayores predisponen al desarrollo de hiperbilirrubinemia y encefalopatía bilirrubínica, por lo que deben evitarse. No se recomienda la administración de vitamina K a la madre durante el parto, por la variabilidad de su paso transplacentario.

Existen pruebas de detección selectiva neonatal de diversas enfermedades genéticas, metabólicas, hematológicas y endocrinas. Todos los estados de Estados Unidos tienen programas de detección neonatal, pero las pruebas exigidas varían de uno a otro (cap. 84). Las pruebas de laboratorio se realizan en muestras de sangre obtenidas mediante punción en el talón, y permiten detectar el hipotiroidismo, la fenilcetonuria, la galactosemia, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, la homocistinuria, el déficit de biotinidasa, la hiperplasia suprarrenal, las hemoglobinopatías, la fibrosis quística, la tirosinemia y otras alteraciones metabólicas de los ácidos orgánicos o de las aminoacidopatías. Para ser eficaces en identificar precozmente y tratar con rapidez las enfermedades tratables, los programas de detección no sólo deben incluir pruebas de laboratorio de alta calidad, sino también el segui-

**TABLA 94-4.** Incidencia de las muertes neonatales en 132.228 niños nacidos a término de parto único (en la semana 37 de gestación o posteriores) en relación con el índice de Apgar calculado a los 5 minutos de vida\*

| ÍNDICE DE APGAR A LOS 5 MIN | N.º DE NACIDOS VIVOS | N.º DE MUERTES NEONATALES (POR CADA 1000 NACIDOS) | RIESGO RELATIVO (IC 95%) |
|-----------------------------|----------------------|---|--------------------------|
| 0-3                         |                      | 21 (244)  | 1.460 (835-2.555)        |
| 4-6                         | 561                  | 5 (9)   | 53 (20-140)              |
| 7-10                        | 131.581              | 22 (0,2)  | 1                        |

\* Se toma como grupo de referencia a los neonatos que obtienen una puntuación de 7-10 en el índice de Apgar a los 5 minutos de vida.

IC = Intervalo de confianza.

De Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ: The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001; 344:467-471.

• • • • • M i i ^ H M H i ^ H H H H M n i



mienlo de los niños con resultados patológicos, la educación, el asesoramiento y el apoyo psicológico a las familias, y la derivación rápida del neonato para un diagnóstico preciso y tratamiento. No hay necesidad de evaluar sistemáticamente el hemutocrito o la glucemia si no existen factores de riesgo. Los trastornos de la audición, una morbilidad grave que afecta al desarrollo del habla y del lenguaje, pueden ser graves en 2 de cada 1.000 nacimientos, y afectan de forma global a 5 de cada 1.000 nacimientos. Se debe hacer detección selectiva de la hipoacusia en todos los neonatos para asegurar una intervención adecuada y rápida.

#### 94.4 • CUIDADOS EN LA UNIDAD DE NEONATOS SANOS

Una vez, explorados, los recién nacidos sanos que no son de alto riesgo pueden ser trasladados a una unidad de neonatos sanos o a la habitación de la madre si el hospital dispone de esa posibilidad.

La cuna, preferiblemente de plástico transparente para facilitar la visibilidad y la atención, debe limpiarse con frecuencia. Todos los cuidados profesionales deben realizarse en la cuna, incluidos la exploración física, el cambio de pañales, la medición de la temperatura, la limpieza de la piel y otros procedimientos que, de llevarse a cabo en otro lugar, podrían convertirse en un foco de contacto y, posiblemente, en una vía para las infecciones cruzadas. La ropa corporal y de cuna debe ser mínima, sólo la necesaria para la comodidad del niño; la temperatura de la sala debe mantenerse alrededor de los 24 °C. La temperatura del niño debe medirse en la axila; aunque los intervalos entre los registros dependen de muchas circunstancias, no deben ser inferiores a 4 horas durante los 2-3 primeros días y a 8 horas después. Los límites normales de la temperatura axilar oscilan entre 36,4 y 37 °C. En cuanto al peso, basta con registrarlo al nacer y, después, una vez al día. Los recién nacidos sanos deben colocarse en decúbito supino para disminuir el riesgo de muerte súbita del lactante.

El vórnix se pierde espontáneamente al cabo de 2-3 días y gran parte se adhiere a las ropas, por lo que deben ser cambiadas a diario. Los pañales deben comprobarse antes y después de la alimentación y siempre que el niño lllore; se deben cambiar si están mojados o sucios. El meconio y las heces deben ser limpiados de las nalgas con un algodón estéril humedecido con agua estéril. No debe retraerse el prepucio de los niños varones. La circuncisión es un procedimiento opcional.

El alta precoz (<48 h) o muy precoz (<24 h) puede incrementar el riesgo de nueva hospitalización por hiperbilirrubinemia, sepsis, fallo de medro, deshidratación y anomalías congénitas no detectadas. El alta precoz, requiere un seguimiento ambulatorio en el domicilio (personal visitante) o en la consulta en el transcurso de las 48 horas siguientes. La Academia Americana de Pediatría y el Colegio Norteamericano de Obstetricia y Ginecología han elaborado criterios adicionales de alta precoz, de recién nacidos a término (tabla 94-5).

#### 94.5 • VÍNCULO MADRE-HIJO (V. TAMBIÉN CAP. 7)

El desarrollo de los neonatos normales depende en parte de una serie de respuestas afectivas que se intercambian entre la madre y su recién nacido y que los unen psicológica y fisiológicamente. El apoyo emocional de una familia cariñosa facilita y refuerza este vínculo. El proceso de unión puede ser importante para que algunas madres proporcionen cuidados amorosos durante el período neonatal y durante toda la infancia. Se inicia antes del nacimiento, con la planificación y confirmación del embarazo y con la aceptación del desarrollo del feto como individuo. Después del parto y durante las semanas siguientes, el contacto sensorial (visual, auditivo, olfatorio) y físico entre la madre y el niño desencadena diversas interacciones mutuamente reconfortantes y placenteras, como cuando la madre toca las extremidades y la cara del niño con sus dedos, lo toma en brazos o acaricia su espalda con las manos. El tacto con las mejillas del niño despierta una respuesta de giro hacia la cara de la madre o hacia el pecho, frotando el pezón con los labios y la lengua, lo que constituye un potente estímulo para la secreción de prolactina. El estado inicial de alerta tranquila del niño proporciona una buena oportunidad

**TABLA 94-5. Recomendaciones de alta precoz de la unidad de neonatos sanos\***

|   |
|---|
| Evolución preparto, intraparto y posparto sin complicaciones  |
| Parto vaginal   |
| Parto único en la semana 38-42: adecuado para la edad gestacional   |
| Constantes vitales normales incluyendo una frecuencia respiratoria de <60 respiraciones/minuto y una temperatura axilar de 36,1-37 °C en cuna |
| Exploración física que no revele anomalías que requieran atención inmediata   |
| Micción; deposición (x1)  |
| Al menos dos tomas sin complicaciones   |
| Ausencia de hemorragia excesiva tras la circuncisión (2 horas después)  |
| Ausencia de ictericia en las primeras 24 horas después del parto  |
| Seguridad de que los progenitores tienen conocimientos, capacidad y confianza para cuidar del niño en casa                                    |
| Alimentación  |
| Cordón umbilical, piel y genitales  |
| Reconocimiento de enfermedades (ictericia, alimentación escasa, letargo, fiebre, etc.)  |
| Seguridad del bebé (asiento para el coche, sueño en decúbito supino, etc.)  |
| Disponibilidad de apoyo por parte de la familia y del médico (seguimiento médico)   |
| Pruebas de laboratorio  |
| VDRL (Laboratorios de investigación de enfermedades venéreas)   |
| Antígeno de superficie de la hepatitis B y vacunación o cita para la misma  |
| Cribado según el estado (p. ej., fenilcetonuria, hipotiroidismo, galactosemia, drepanocitosis)  |
| Prueba de Coombs  |
| Ausencia de riesgos sociales  |
| Abuso de sustancias   |
| Historia de malos tratos a menores  |
| Violencia doméstica   |
| Enfermedad mental   |
| Madre adolescente   |
| Sin techo   |

\*No es probable que todos estos criterios se cumplan antes de las 48 horas de vida.

Adaptada de Academia Americana de Pediatría, American College of Obstetricians and Gynecologists: *Guideline for Perinatal Care*. 5ª ed. Elk Grove Village, IL, Academia Americana de Pediatría, 2002.

para el contacto ocular, que es muy importante para estimular los sentimientos amorosos y posesivos de muchos padres hacia sus hijos. El llanto del niño despierta una respuesta maternal de tocar al niño y de hablarle con una voz suave, tranquilizadora y de tono más alto. El contacto inicial entre la madre y el niño debe establecerse en el paritorio y durante las primeras horas después de nacer debe ampliarse este contacto íntimo. Un vínculo madre-hijo anormal o tardío, debido a prematuridad, enfermedades maternales o del niño, malformaciones o estrés familiar, puede poner en peligro el desarrollo del niño y la capacidad de la madre para cuidarlo. Han de diseñarse políticas hospitalarias que estimulen este contacto maternofamiliar.

**UNIDAD DE NEONATOS SANOS Y ALIMENTACIÓN MATERNA.** En el capítulo 42 se aborda con detalle el tema de la alimentación materna y artificial. Muchos hospitales dificultan la lactancia materna, al forzar pautas de alimentación cada 4 horas, al limitar el tiempo de los cuidados, al utilizar sólo una mama para la lactancia, al limpiar los pezones con sustancias distintas del agua, al retrasar la primera toma, al dar suplementos con fórmulas artificiales o al utilizar una fuerte sedación durante el parto. La Baby-Friendly Hospital Initiative supone un esfuerzo global (apoyado por la Organización Mundial de la Salud y la Fundación de las Naciones Unidas para la Infancia) para promover la lactancia materna, y recomienda diez pasos para que ésta sea satisfactoria (tabla 94-6).

Las prácticas hospitalarias que estimulan una lactancia materna satisfactoria son el contacto maternofamiliar inmediato después del parto con una alimentación por succión, a demanda y en la habitación de la madre, la inclusión del padre en la educación prenatal sobre la lactancia materna y el apoyo de mujeres experimentadas. Es razonable que el niño mame al menos 5 minutos de cada pecho, con lo que puede obtener la mayor parte del contenido existente a la vez que estimula el aumento de la secreción láctea. Más tarde, puede ampliarse el tiempo en función de la comodidad y el deseo de la madre y del hijo. Una madre confiada y relajada, apoyada por un entorno domiciliario y hospitalario estimulante, tiene muchas probabilidades de llevar a cabo una buena lactancia.

**TABLA 94-6.** Diez recomendaciones para una lactancia materna satisfactoria

Los servicios que ofrezcan maternidad y cuidados para el recién nacido deben cumplir lo siguiente:

1. Tener por escrito un protocolo de lactancia materna que sea comunicado, de manera rutinaria, al personal sanitario.
2. Formar al personal sanitario para implantar este protocolo.
3. Informar a todas las embarazadas sobre los beneficios y la técnica de la lactancia materna.
4. Ayudar a que las madres inicien la lactancia materna en la primera media hora tras el nacimiento.
5. Enseñar a las madres cómo ofrecer el pecho y mantener la lactancia, aunque deban ser separadas de sus recién nacidos.
6. No ofrecer a los neonatos alimentos sólidos y líquidos distintos a la leche materna, a menos que sea por indicación médica.
7. Permitir que la madre y el recién nacido permanezcan juntos las 24 horas (habitación compartida).
8. Promover la lactancia materna a demanda.
9. No usar tetinas artificiales o chupetes en los recién nacidos que estén siendo alimentados con leche materna.
10. Alentar la formación de grupos de apoyo a la lactancia materna y derivar a las madres a estos grupos tras el alta.

De *Protecting, Promoting and Supporting Breastfeeding: The Special Role of Maternity Services*. Una recomendación conjunta de la OMS/UNICEF publicada por la Organización Mundial de la Salud, 1211 Genova 27, Suiza, 1989.

**FÁRMACOS Y AUMENTACIÓN MATERNA.** Los fármacos que toma la madre pueden afectar a la producción y a la seguridad de la leche (tabla 94-7). Aunque la mayoría de los fármacos más utilizados son inocuos, cuando se utilizan durante la lactancia se debe confirmar su se-

guridad de forma individual antes de administrarlos y/o continuar con la lactancia. Los sedantes maternos pueden provocar sedación del niño. Los productos que son ácidos débiles, compuestos de grandes moléculas, los que se unen a las proteínas plasmáticas o se absorben mal en el intestino materno o del niño, tienen escasas probabilidades de afectar al neonato. Cuando la leche materna recién obtenida se administra en un biberón, debe hacerse un análisis bacteriológico de la almacenada en 24 horas.

En Estados Unidos, las contraindicaciones médicas a la lactancia materna son la infección por el VIH, el virus de la leucemia de células T del tipo humano 1 y 2, el CMV (en niños pretérmino), tuberculosis activa (hasta que reciban tratamiento apropiado >2 semanas y no se consideren contagiosos) y el virus de la hepatitis B (hasta que el niño reciba gammaglobulina específica y la vacuna contra la hepatitis) (tabla 94-8).

Ainsworth SB, Wyllie JP, Wren C: Prevalence and clinical significance of cardiac murmurs in neonates. *Arch Dis Child Perinat Neonatal Ed* 1999; 43F:45F.

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-789.

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn: The APGAR score. *Pediatrics* 2006;117:1444-1447.

American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115:496-506.

Casey BM, McInri DD, Leveno KJ: The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001;344:467-471.

Dore S, Buchan D, Coulas S, et al: Alcohol versus natural drying for newborn cord care. *JO CNN* 1998;27:62 1-627.

Elliman DAG, Dezateux C, Bedford HE: Newborn and childhood screening programmes: Criteria, evidence, and current policy. *Arch Dis Child* 2002; 87:6-9.

Emerson MV, Pieramici DJ, Stoessel KM, et al: Incidence and rate of disappearance of retinal hemorrhage in newborns. *Ophthalmology* 2001;108: 36-39.

Friedman MA, Spitzer AR: Discharge criteria for the term newborn. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:599-618.

Hall DMB, Renfrew MJ: Tongue tie. *Arch Dis Child* 2005;90:1211-1215.

Hampton T: EDA warns against breast milk drug. *JAMA* 2004;292:322.

Floward L: Safety of antipsychotic drugs for pregnant and breastfeeding women with non-affective psychosis. *Br Med J* 2004;329:933-934.

Janssen PA, Seiwood BL, Dobson SR, et al: To dye or not to dye: A randomized, clinical trial of a triple dye/alcohol regime versus dry cord care. *Pediatrics* 2003;111:15-20.

Kennell JH, Klaus MH: Bonding: Recent observations that alter perinatal care. *Pediatr Rev* 1998;19:4-12.

Kerschner JE: Neonatal hearing screening: To do or not to do. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:725-736.

Lawrence RM, Lawrence RA: Breast milk and infection. *Clin Perinatol* 2004;31:501-528.

Lindford AJ, Hettiaratchy S, Schonauer F: Postpartum splinting of ear deformities. *BMJ* 2007;334:366-368.

Liu LL, Clemens CJ, Shay DK, et al: The safety of newborn early discharge. *JAMA* 1997;278:293-298.

Mehl AL, Thomson V: The Colorado newborn hearing screening project, 1992-1999: On the threshold of effective population-based universal newborn hearing screening. *Pediatrics* 2002;109(1):E7.

Mostet D, Lie RT, Irgens LM, et al: The association of Apgar score with subsequent death and cerebral palsy: A population-based study in term infants. *Pediatr* 2001;138:798-803.

Nicoll A, Williams A: Breast feeding. *Arch Dis Child* 2002;87:91-92.

Nuntarumit P, Yang W, Bada-Ellzey SB: Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol* 1999;26:981-996.

Ostrea EM Jr, Mantaring JB, Silvestre MA: Drugs that affect the fetus and newborn infant via the placenta or breast milk. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:539-579.

Philipp BL, Merewood A: The baby-friendly way: The best breastfeeding start. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:761-783.

Puckett RM, Offringa M: Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst* 2000;4:CD002776.

Radford A, Southall DP: Successful application of the baby-friendly hospital initiative contains lessons that must be applied to the control of formula feeding in hospitals in industrialized countries. *Pediatrics* 2001;108: 766-768.

**TABLA 94-7.** Fármacos y lactancia materna

| CONTRAINDICADOS         | EVITAR O ADMINISTRAR CON PRECAUCIÓN                      | PROBABLEMENTE SEGUROS                                       |
|-------------------------|--|---|
| Agentes antineoplásicos | Agentes bloqueantes                                      | Acetato de medroxiprogesterona                              |
| Anfetaminas             | β-adrenérgicos   | Aciclovir   |
| Bromocriptina           | Agentes psicotrópicos                                    | Aldomet   |
| Ciclofosfamida          | Amiodarona   | Anestésicos   |
| Cloranfenicol           | Anticonceptivos orales                                   | Antibióticos (no tetraciclinas)                             |
| Clozapina               | Antraquinonas (laxantes)                                 | Antiepilépticos   |
| Cocaína                 | Aspirina (salicilatos)                                   | Antihistamínicos*   |
| Dietilestilbestrol      | Atropina   | Antitiroideos (no metimazol)                                |
| Doxorrubicina           | Bromuros   | Bishidroxycumarina  |
| Ergotaminas             | Calciferol   | Ciclosporina  |
| Fenciclidina (PCP)      | Cascara sagrada (corteza de « <i>Hammus purshiana</i> ») | Clorpromacina*  |
| Heroína                 |  | Codeína*  |
| Inmunosupresores        |  | Digoxina  |
| Isótopos radioactivos   | Ciprofloxacina   | Diuréticos  |
| Litio                   | Dantroleno sódico  | Fenitoína   |
| Metilfenetamina         | Dihidrotaquisterol                                       | fluoxetina  |
| Metimazol               | Domperidona  | Furosemida  |
| Thiouracilo             | Estrógenos   | Haloperidol*  |
| Sales de oro            | Etanol   | Heparinas de bajo peso molecular                            |
| Yoduros                 | Fenobarbital *   | Hidralazina   |
|                         | Meperidino   | Indometacina, otros agentes antiinflamatorios no esteroides |
|                         | Metoclopramide   | Metadona*   |
|                         | Metronidazol   | Metformina  |
|                         | Primidona  | Morfina   |
|                         | Reserpina  | Paracetamol   |
|                         | Salicilazosulfapiridina (sulfasalazine)                  | Paroxetina  |
|                         |  | Prednisona  |
|                         |  | Propranolol   |
|                         |  | Propiltiouracilo  |
|                         |  | Relajantes musculares                                       |
|                         |  | Sedantes  |
|                         |  | Sertralina  |
|                         |  | Teofilina   |
|                         |  | Vitamina  |
|                         |  | Warfarina   |

\* Cuidado con el efecto sedante.

TABLA 94-8. Relación entre los agentes detectados en la leche materna y las enfermedades del recién nacido

| AGENTE INFECCIOSO                      | ¿SE DETECTA EN LA LECHE MATERNA? | ¿HAY ALGÚN CASO DESCRITO DE ENFERMEDAD EN EL NEONATO POR LACTANCIA MATERNA? | ¿ES LA INFECCIÓN MATERNA UNA CONTRAINDICACIÓN PARA LA LACTANCIA? |
|--|----------------------------------|---|--|
| <b>Bacterias</b>                       |                                  |   |  |
| Mastitis/ <i>Staphylococcus aureus</i> | Sí                               | No  | No, a menos que haya un absceso mamario presente                 |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>      |                                  |   |  |
| Enfermedad activa                      | Sí                               | No  | Sí, pot diseminación aétea o mastitis tuberculosa                |
| PPD+/ RxT -                            | No                               | No  | No   |
| <i>Escherichia coli</i> , otros BGN    | Sí, almacenada                   | Sí, almacenada  | -  |
| Estreptococos del grupo B              | Sí                               | Sí  | No*  |
| <i>Listeria monocytogenes</i>          | Sí                               | Sí  | No*  |
| <i>Coxiella burnetii</i>               | Sí                               | Sí  | No*  |
| Sífilis                                | No                               | No  | No <sup>1</sup>  |
| <b>Virus</b>                           |                                  |   |  |
| VIH                                    | Sí                               | Sí  | Sí, en países desarrollados                                      |
| Citomegalovirus                        |                                  |   |  |
| Niños a término                        | Sí                               | Sí  | No   |
| Niños pretérmino                       | Sí                               | Sí  | Evaluar individualmente  |
| Virus de la hepatitis B                | Sí, antígeno de superficie       | No  | No, en países desarrollados <sup>1</sup>                         |
| Virus de la hepatitis C                | Sí                               | No  | No <sup>1</sup>  |
| Virus de la hepatitis E                | Sí                               | No  | No   |
| HTLV-1                                 | Sí                               | Sí  | Sí, en países desarrollados                                      |
| HTLV-2                                 | Sí                               | <b>O</b>  | Sí, en países desarrollados                                      |
| Virus del herpes simple                | Sí                               | No/¿Sí?   | No, a menos que haya vesículas presentes en el tórax             |
| Rubéola                                |                                  |   |  |
| Tipo salvaje                           | Sí                               | Sí, excepcional   | No   |
| Por vacunación                         | Sí                               | No  | No   |
| Virus de la varicela-zóster            | Sí                               | No  | No, cubriendo las lesiones activas <sup>2</sup>                  |
| Virus de Epstein-Barr                  | Sí                               | No  | No   |
| VHH-6                                  | No                               | No  | No   |
| VHH-7                                  | Sí                               | No  | No   |
| Virus del Nilo occidental              | Posible                          | Posible   | Desconocido  |
| <b>Parásitos</b>                       |                                  |   |  |
| <i>Toxoplasma gondii</i>               | Sí                               | Sí, un caso   | No   |

\*Siempre y cuando la madre y el niño tomen los antibióticos adecuados.

<sup>1</sup>Si la madre es VIH-seronegativa. Debe advertirse a las madres que existe un riesgo teórico de transmisión del virus C de la hepatitis a través de la leche materna, aunque no se haya demostrado.

<sup>2</sup>Vacunare inmunoglobulina al nacer

<sup>3</sup>Tratar adecuadamente la varicela o <sup>1</sup> profilaxis para el recién nacido

Tratar la madre y el niño en caso de enfermedad activa

BGN, Bacilos gramnegativos; HTLV, virus del linfoma/leucemia de células T d5l humano; PPD, derivado proteico purificado de tuberculina; RxT, radiografía de tórax; VHH, virus herpes humano.

De Jones CA: Maternal transmission of infectious pathogens in breast milk. *J Paediatr Child Health* 2001; 37:576-82.

Rein AJJT, Omokhodion SI, Nir A: Significance of a cardiac murmur as the sole clinical sign in the newborn. *Clin Pediatr* 2000;39:511-520.

Rbead WJ, Irons M: The call from the newborn screening laboratory: Frustration in the afternoon. *Pediatr Clin N Am* 2004;51:803-818.

Shoup AG, Owen KE, Jackson G, et al: The Parkland Memorial Hospital experience in ensuring compliance with universal newborn hearing screening follow-up. *J Pediatr* 2005;146:66-72.

Srinivasan R, Arora RS: Do well infants born with an isolated single umbilical artery need investigation? *Arch Dis Child* 2004;90:100-101.

Wolke D, Dave S, Hayes J, et al: Routine examination of the newborn and maternal satisfaction: A randomized controlled trial. *Arch Dis Child* 2002;86: F155-F160.

Yost GC, Young PC, Buchi KF: Significance of grunting respirations in infants admitted to a well-baby nursery. *Arch Pediatr Adolesc* 2001;155:372-375.

minar la etiología y evitar los riesgos inherentes relacionados con un exceso de líquido amniótico. El 10-20% de las mujeres embarazadas pueden clasificarse como de «alto riesgo» por su historia clínica, y casi la mitad de la mortalidad y de la morbilidad perinatales se asocian con estos embarazos. Para reducir la mortalidad y la morbilidad perinatales es importante valorar los riesgos anteriores al parto, aunque algunas mujeres sólo entran dentro del grupo de alto riesgo al llegar al período de dilatación o al expulsivo; por tanto, es esencial la vigilancia cuidadosa durante todo el parto.

Es importante identificar los embarazos de alto riesgo, no sólo porque constituye el primer paso para la prevención, sino también porque, si el médico conoce las posibles dificultades, puede adoptar las medidas terapéuticas que permitan disminuir los riesgos para el feto y el neonato.

**FACTORES GENÉTICOS.** Las anomalías cromosómicas, las malformaciones congénitas, los errores innatos del metabolismo, el retraso mental o cualquier enfermedad familiar en los parientes sanguíneos aumentan el riesgo de que el recién nacido presente el mismo cuadro. Se debe interrogar de forma específica sobre cualquier enfermedad que afecte a uno o varios parientes consanguíneos, ya que muchos padres sólo reconocen las manifestaciones clínicas obvias de las enfermedades genéticas.

**FACTORES MATERNOs.** Los hijos de madres que han recibido una atención prenatal correcta y que tienen 20-30 años de edad son los que presentan la tasa de mortalidad neonatal más baja. Los embarazos de las adolescentes y los de las mujeres mayores de 40 años, sobre todo si son primíparas, conllevan un riesgo mayor de retraso del crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal o muerte intrauterina. Una madre de edad avanzada supone un mayor riesgo de malformaciones cromosómicas y no cromosómicas (fig. 95-1).

## Capítulo 95 ■ Embarazos de alto riesgo

Barbara J. Stoll

### Capítulo 95 Embarazos de alto riesgo

Los embarazos de alto riesgo son aquellos que aumentan las probabilidades de aborto, muerte fetal, parto prematuro, retraso del crecimiento intrauterino, dificultad en la transición cardiopulmonar o metabólica al nacer, enfermedad fetal o neonatal, malformaciones congénitas, retraso mental u otras minusvalías (tabla 95-1; v. también cap. 96). Algunos factores, como la ingestión de un fármaco teratogénico en el primer trimestre, presentan una relación causal con el riesgo; otros, como el hidramnios, son asociaciones que ponen sobre aviso al clínico para deter-

TABLA 95-1. Factores asociados con embarazo de alto riesgo

|   |  |
|---|--|
| <b>ECONÓMICOS</b>   | Embarazo por técnicas de reproducción asistida   |
| Pobreza   | Gestación prolongada   |
| Desempleo   | Parto prolongado   |
| Carencia de seguro de enfermedad, seguro insuficiente                               | Hijo anterior con parálisis cerebral, retraso mental, traumatismo de parto, malformación congénita |
| Dificultad de acceso a la atención prenatal   | Presentación anómala (nalgas)  |
| <b>CULTURALES/CONDUCTUALES</b>  | Gestaciones múltiples  |
| Escaso nivel educativo  | Rotura prematura de membranas  |
| Actitudes inadecuadas hacia la atención sanitaria                                   | Infecciones (sistémicas, amnióticas, extraamnióticas, del cuello uterino)                          |
| Falta de asistencia prenatal o atención inadecuada                                  | Preeclampsia o eclampsia   |
| Tabaquismo, alcohol, drogas   | Metrorragia (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa)                               |
| Edad inferior a los 20 años o superior a 35   | Partos (0 o más de 5)  |
| Madre soltera   | Alteraciones del útero o cuello uterino  |
| Intervalo breve entre embarazos   | Enfermedades fetales   |
| Carencia de grupo de apoyo (esposo, familia, religión)                              | Crecimiento fetal anómalo  |
| Estrés (físico, psicológico)  | Parto prematuro idiopático   |
| Raza negra  | Prematuridad iatrogénica   |
| <b>BIOLÓGICOS/GENÉTICOS</b>   | Niveles séricos de α-feto-proteína materna altos o bajos   |
| Hijo anterior con bajo peso al nacer  | <b>MÉDICOS</b>   |
| Peso bajo para la talla   | Diabetes mellitus  |
| Escasa ganancia de peso durante el embarazo   | Hipertensión   |
| Estatura corta  | Cardiopatía congénita  |
| Nutrición insuficiente  | Enfermedad autoinmunitaria   |
| Endogamia (¿autosómico recesivo?)   | Anemia drepanocítica   |
| Efectos intergeneracionales   | Infecciones TORCH  |
| Bajo peso de la madre al nacer  | Cirugía/traumatismo intercurrente  |
| Enfermedades hereditarias (errores innatos del metabolismo)                         | Enfermedades de transmisión sexual   |
| <b>REPRODUCTIVOS</b>  | Estados de hipercoagulabilidad de la madre   |
| Cesárea anterior  | Exposición a fármacos  |
| Infertilidad previa   |  |
| TORCH, Toxoplasmosis, otros agentes, rubéola, eltopegalovirus, virus herpes simple. |  |

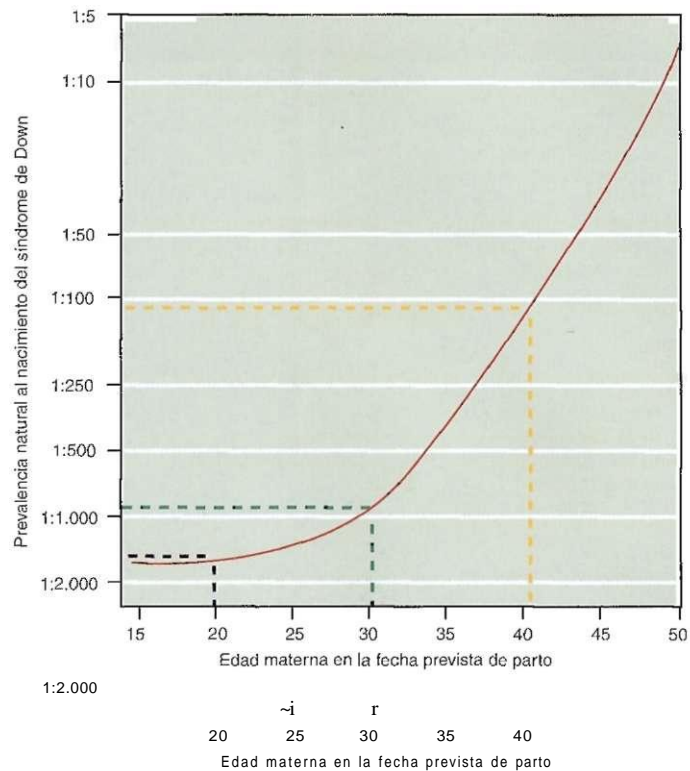


Figura 9S-1. Prevalencia natural al nacimiento del síndrome de Down según la edad materna. (De Wald NJ, Leck J: *Antenatal and Neonatal Screening*, 2.ª ed. Oxford, Oxford University Press, 2000.) Las enfermedades maternas (tabla 95-2), los embarazos múltiples, sobre todo los de gemelos monocoriales, las infecciones (tabla 95-2) y algunos fármacos (cap. 96) aumentan los riesgos para el feto. El uso de las

TABLA 95-2. Enfermedades maternas que afectan al feto o al neonato

| ENFERMEDAD                                       | EFFECTOS   | MECANISMO  |
|--|--|--|
| Anemia drepanocítica                             | Parto pretérmino, retraso del crecimiento intrauterino   | La drepanocitosis materna produce hipoxia fetal  |
| Autoanticuerpo frente a los receptores de folato | Defectos del tubo neural   | Bloqueo de la recaptación celular de folato  |
| Bocio endémico                                   | Hipotiroidismo   | Déficit de yodo  |
| Cardiopatías congénitas cianóticas               | Retraso del crecimiento intrauterino   | Bajo aporte de oxígeno al feto   |
| Colestasis                                       | Parto pretérmino   | Desconocido, posiblemente hepatitis E  |
| Diabetes mellitus                                |  |  |
| Leve   | Grande para la edad de gestación, hipoglucemia   | La hiperglucemia fetal produce hiperinsulinemia; la insulina favorece el crecimiento   |
| Grave  | Retraso del crecimiento  | Enfermedad vascular, insuficiencia placentaria   |
| Distrofia miotónica                              | Distrofia miotónica neonatal, contracturas congénitas, insuficiencia respiratoria                  | Anticipación genética  |
| Drogadicción                                     | Retraso del crecimiento intrauterino, síndrome de abstinencia neonatal                             | Efecto directo de la droga y dietas carenciales  |
| Enfermedad de Graves                             | Tirotoxicosis neonatal transitoria   | Paso de anticuerpo estimulante del tiroides a través de la placenta  |
| Fenilcetonuria                                   | Microcefalia, retraso mental   | Elevación de los niveles de fenilalanina fetal   |
| Herpes «gestationalis» (no infeccioso)           | Erupción ampollosa   | Desconocido  |
| Hiperparatiroidismo                              | Hipocalcemia neonatal  | El calcio materno pasa al feto y suprime la secreción fetal de PTH   |
| Hipertensión                                     | Retraso del crecimiento intrauterino, muerte fetal intraútero                                      | Insuficiencia placentaria, hipoxia fetal   |
| Lupus eritematoso sistémico                      | Bloqueo cardíaco congénito, erupción cutánea, anemia, trombocitopenia, neutropenia                 | Los anticuerpos dirigidos contra el corazón, los eritrocitos, leucocitos y plaquetas fetales cruzan la placenta              |
| Melanoma maligno                                 | Tumor placentario o fetal  | Metástasis   |
| Miastenia grave                                  | Miastenia neonatal transitoria   | La inmunoglobulina receptor de acetilcolina atraviesa la placenta  |
| Neoplasia del cuello uterino                     | Rotura prematura de membranas  | Asociado con procedimiento de escisión electroquirúrgica o conización por láser  |
| Neutropenia o trombocitopenia isoinmunitarias    | Neutropenia o trombocitopenia  | Los anticuerpos específicos antineutrófilos o antiplaquetarios fetales cruzan la placenta cuando la madre está sensibilizada |
| Nutrición insuficiente                           | Retraso del crecimiento intrauterino, resistencia a la insulina de adulto, esquizofrenia (posible) | Reducción de los nutrientes fetales, programación nutricional  |
| Obesidad   | Macrosomía, hipoglucemia   | Desconocido  |
| Preeclampsia, eclampsia                          | Retraso del crecimiento intrauterino, trombocitopenia, neutropenia, muerte fetal                   | Insuficiencia uteroplacentaria, hipoxia fetal, vasoconstricción  |
| Púrpura trombocitopénica idiopática              | Trombocitopenia  | Los anticuerpos no específicos antiplaquetarios maternos cruzan la placenta  |
| Sensibilización Rh o de otros grupos sanguíneos  | Anemia fetal, hipoalbuminemia, anasarca, ictericia neonatal  | Los anticuerpos cruzan la placenta que se dirigen a las células fetales portadoras de antígeno                               |
| Trasplante renal                                 | Retraso del crecimiento intrauterino   | Insuficiencia uteroplacentaria   |



**TABLA 95-3.** Infecciones maternas que afectan al feto o al neonato

| INFECCIÓN                            | MODO DE TRANSMISIÓN                              | CONSECUENCIAS  |
|--------------------------------------|--|--|
| <b>Bacterias</b>                     |  |  |
| Estreptococos del grupo B            | Cervical ascendente                              | Sepsis, neumonía   |
| <i>Escherichia coli</i>              | Cervical ascendente                              | Sepsis, neumonía   |
| <i>Listeria monocytogenes</i>        | Transplacentario                                 | Sepsis, neumonía   |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>        | Cervical ascendente                              | Neumonía, meningitis                                       |
| <i>Mycoplasma hominis</i>            | Cervical ascendente                              | Neumonía   |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>         | Canal del parto                                  | Conjuntivitis, neumonía                                    |
| Sífilis                              | Transplacentario, canal del parto                | Sífilis congénita  |
| <i>Borrelia burgdorferi</i>          | Transplacentario                                 | Prematuridad, muerte fetal                                 |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>         | Canal del parto                                  | Oftalmía (conjuntivitis), sepsis, meningitis               |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>    | Transplacentario                                 | Prematuridad, muerte fetal, tuberculosis congénita         |
| Ehrlichiosis granulocítica           | Transplacentario                                 | Sepsis   |
| <b>Virus</b>                         |  |  |
| Rubéola                              | Transplacentario                                 | Rubéola congénita  |
| Citomegalovirus                      | Transplacentario, leche materna (raro)           | Citomegalovirus congénito o asintomático                   |
| Virus de la inmunodeficiencia humana | Transplacentario, canal del parto, leche materna | Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida congénito   |
| Hepatitis B                          | Transplacentario, canal del parto, leche materna | Hepatitis neonatal, portador HBSAg crónico                 |
| Hepatitis C                          | Transplacentario                                 | Raro, pero hepatitis neonatal y portador crónico posibles  |
| Coriomeningitis linfocitaria         | Transplacentario                                 | Muerte fetal, neonatal; hidrocefalia, coriorretinitis      |
| Herpes simple tipo 2 o 1             | Transplacentario                                 | Virus del herpes simple congénito                          |
|                                      | Canal del parto, ascendente                      | Encefalitis neonatal, viremia diseminada                   |
| Varicela-zóster                      | Transplacentario, precoz                         | Malformaciones congénitas                                  |
|                                      | Transplacentario, tardío                         | Varicela neonatal  |
| Parvovirus                           | Transplacentario                                 | Anemia fetal, anasarca                                     |
| Virus Coxsackie B                    | Fecal-oral                                       | Miocarditis, meningitis, hepatitis                         |
| Poliomielitis                        | Transplacentario                                 | Poliomielitis congénita                                    |
| Epstein-Barr                         | Transplacentario                                 | Malformación (?)   |
| Sarampión                            | Transplacentario                                 | Aborto, sarampión neonatal                                 |
| Virus del Nilo occidental            | Transplacentario                                 | Coriorretinitis, necrosis cerebral focal                   |
| <b>Parásitos</b>                     |  |  |
| Toxoplasmosis                        | Transplacentario                                 | Toxoplasmosis congénita o asintomática                     |
| Paludismo                            | Transplacentario                                 | Aborto, prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino |
| Tripanosomiasis                      | Transplacentario                                 | Enfermedad de Chagas congénita                             |
| Anquilostomiasis                     | Ninguno  | Anemia materna, BPN  |
| <b>Hongos</b>                        |  |  |
| <i>Candida</i>                       | Cervical ascendente                              | Sepsis, neumonía, erupción cutánea                         |
| <b>Priones</b>                       |  |  |
| Enfermedad de Creutzfeld-Jakob       | Transplacentario, calostro                       | Vía hipotética; no hay datos a largo plazo                 |

BPN, Bajo peso al nacer; HBSAg, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

técnicas de reproducción asistida (fertilización «in vitro», inyección intracitoplasmática del esperma) incrementa el riesgo de los nacimientos de bajo y muy bajo peso, pero también de las anomalías congénitas graves y de los embarazos múltiples. El bajo peso, la prematuridad y la gemelari- dad de estos niños aumentan también el riesgo de parálisis cerebral.

Los **partos pretérmino** son frecuentes en los embarazos de alto ries- go (cap. 97). Los factores que se asocian a la prematuridad se reflejan en la tabla 95-1 e incluyen marcadores biológicos como el acortamien- to del cuello uterino, la infección genital, la fibronectina fetal en las se- creciones cervicovaginales, y la rotura prematura de membranas. Esta última aparece en el 1% de los embarazos y hasta en el 30-40% de los partos pretérmino, y es una de las primeras causas identificables de pre- maturidad. El parto prematuro suele ser difícil de predecir. Aunque las mujeres con partos pretérmino presentan más contracciones uterinas es- pontáneas antes de empezar el trabajo de parto, este hallazgo, unido a la longitud del cuello del útero y la presencia de fibronectina fetal en las secreciones uterinas, tiene una sensibilidad baja y un valor predictivo positivo escaso para los partos prematuros.

Tanto el **polihidramnios** como el **oligohidramnios** indican que el embarazo es de alto riesgo. Aunque el líquido amniótico tiene una tasa de recambio muy rápida, su volumen va aumentando de forma gradual durante el embarazo normal, en cantidades por debajo de 10 ml/día has- ta las 34 semanas de gestación, y a partir de ese momento su producción comienza a disminuir lentamente. El volumen total varía de unos em- barazos normales a otros, de forma que a término oscila entre 500 y 2.000 ml. Un volumen superior a 2.000 ml en el tercer trimestre indica polihidramnios, mientras que un volumen inferior a 500 ml indica oli- gohidramnios. El polihidramnios aparece en un 1-3% de las gestacio- nes, mientras que el oligohidramnios complica el 1-5% de los casos. El criterio ecográfico diagnóstico es el índice del líquido amniótico, que se

calcula midiendo el diámetro vertical de las bolsas de líquido amnióti- co en cuatro cuadrantes; un índice >24 cm indica polihidramnios y uno <5 cm, oligohidramnios.

El polihidramnios agudo es raro y suele asociarse a un parto prematu- ro antes de las 28 semanas. El **polihidramnios crónico** se diagnostica en el tercer trimestre por la discrepancia entre el tamaño uterino y la edad de gestación; en ocasiones, pasa desapercibido hasta que la paciente tiene un parto disfuncional o se observa un exceso anormal de líquido amniótico durante el parto. El polihidramnios se asocia a parto prematuro, despen- dimiento prematuro de placentas, múltiples malformaciones congénitas, alteraciones neuromusculares u obstrucción del aparato gastrointestinal que afecta a la reabsorción del líquido amniótico deglutido por el feto (ta- bla 95-4). El aumento de la diuresis fetal o la formación de edema tam- bién se relacionan con el exceso de líquido amniótico. La ecografía de- muestra una mayor cantidad de líquido alrededor del feto y permite detectar malformaciones fetales, anasarca, derrames pleurales o ascitis. En el 60% de los casos no se puede determinar la etiología. El tratamien- to del polihidramnios son las amniocentesis repetidas o la administración materna de un ciclo corto de indometacina si se debe a un exceso de mic- ción fetal. Las indicaciones del **tratamiento** del polihidramnios incluyen la dificultad respiratoria aguda materna, la amenaza de parto prematuro o para dar tiempo a la maduración pulmonar fetal mediada por esferoides.

El **oligohidramnios** se asocia con malformaciones congénitas, retra- so del crecimiento intrauterino, graves malformaciones renales, vesicales o uretrales, y fármacos que interfieren en la diuresis fetal (v. tabla 93-4). El oligohidramnios se hace más evidente a partir de la semana 20 de gestación, cuando la orina fetal se convierte en la principal fuente de lí- quido amniótico. Se debe descartar la rotura de membranas cuando se sospeche oligohidramnios, sobre todo si se ha visto en la ecografía fe- tal una vejiga de tamaño normal. El oligohidramnios provoca deforma-



TABLA 95-4. Trastornos asociados con alteraciones del líquido amniótico

| OLIGOHIDRAMNIOS  | POLIHIDRAMNIOS  |
|--|---|
| Retraso del crecimiento intrauterino                     | Malformaciones congénitas: anencefalia, hidrocefalia, fistula traqueoesofágica, atresia duodenal, espina bifida, labio leporino, paladar hendido, malformación adenomatoide quística del pulmón, hernia diafragmática |
| Malformaciones fetales                                   | Síndromes: acondroplasia, Klippel-Feil, trisomías 18 y 21, TORCH, anasarca fetal, múltiples anomalías congénitas  |
| Transfusión entre gemelos (donante)                      | Otros: diabetes mellitus, transfusión entre gemelos (receptor), anemia fetal, insuficiencia cardíaca fetal, enfermedad renal poliúrica, enfermedades neuromusculares, anasarca no inmunitario, quilitidrax, teratoma  |
| Pérdida de líquido amniótico                             |   |
| Agnesia renal (síndrome de Potter)                       |   |
| Atresia uretral  |   |
| Síndrome de abdomen en ciruela pasa                      |   |
| Hipoplasia pulmonar                                      |   |
| Amnios nudoso  |   |
| Indometacina   |   |
| Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina |   |
| Seudoobstrucción intestinal                              |   |

TORCH, Toxoplasmosis, otros agentes, rubéola, citomegalovirus, virus herpes simple.

ciones fetales por compresión, como el pie equinovaro, las manos como una pala y un aplanamiento del puente nasal. La complicación más grave del oligohidramnios crónico es la **hipoplasia pulmonar**. El riesgo de compresión del cordón umbilical durante el trabajo de parto y el período expulsivo es mayor en los embarazos complicados con oligohidramnios y puede evitarse mediante la infusión de suero salino en el líquido amniótico. La ecografía muestra unas bolsas pequeñas de líquido (de 1 a 2 cm) junto con retraso del crecimiento u otras anomalías. La combinación de oligohidramnios con un nivel elevado de alfafetoproteína, hemorragia uterina o retraso del crecimiento intrauterino implica un mayor riesgo de muerte fetal intrauterina.

La **detección selectiva prenatal** se utiliza para descubrir una serie de trastornos como es el síndrome de Down y otras anomalías cromosómicas, los defectos del tubo neural y otras malformaciones estructurales, la enfermedad de Tay-Sachs y otras enfermedades metabólicas genéticas, las hemoglobinopatías y otros trastornos de la sangre, y la fibrosis quística. Los métodos de detección selectiva utilizados incluyen

pruebas sanguíneas maternas, ecografías fetales y pruebas diagnósticas en células o en el líquido obtenido por amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriales, y muestras de sangre y tejido del feto.

La **detección selectiva en el segundo trimestre** del embarazo (semanas 15-18) de determinación de los niveles de alfafetoproteína en el suero de la madre (AFP) permite identificar los defectos abiertos del tubo neural. Alrededor del 90% de los embarazos complicados por estos defectos se asocia a niveles altos de AFP, así como las gastroquisis, el onfalocele, la nefrosis congénita, el embarazo gemelar y otras situaciones anómalas. Los niveles bajos de AFP se asocian con un cálculo incorrecto de la edad de gestación, trisomía de los cromosomas 18 o 21 y retraso del crecimiento intrauterino.

Existen una serie de métodos eficaces para la detección selectiva del síndrome de Down (fig. 95-2), entre los que se incluyen la combinación de la edad materna, translucencia del pliegue de la nuca en ecografía, y una serie de marcadores serológicos como la alfafetoproteína, el estriol no conjugado, la gonadotropina coriónica humana total (HCG), la subunidad (3 libre de la HCG, la inhibina A, y la proteína plasmática A asociada al embarazo. El método más eficaz es la prueba integrada, que combina la detección selectiva en el primer y segundo trimestre y que llega a identificar el 94% de los embarazos afectados con una tasa de falsos positivos de un 5%, o el 85% con una tasa del 1% de falsos positivos. También es característica de la trisomía del cromosoma 21 la ausencia de huesos nasales en el feto. El diagnóstico se confirma mediante el análisis cromosómico de las células obtenidas por amniocentesis o por biopsia de las vellosidades coriales.

Se considera gestación de alto riesgo cuando el útero es demasiado grande o excesivamente pequeño. Un útero grande para la fase del embarazo calculada hace pensar en la existencia de un embarazo múltiple, un hidramnios o un feto excesivamente grande; un tamaño demasiado pequeño sugiere un oligohidramnios o un retraso del crecimiento intrauterino. La **rotura prematura de membranas** antes de las 24 horas previas al parto incrementa el riesgo de infección fetal y de parto prematuro. La rotura prematura de membranas a término suele desencadenar el inicio del parto en las 48 horas siguientes, pero conlleva el riesgo de corioamnionitis y de compresión del cordón umbilical. Con la rotura prematura de membranas antes de la semana 37, el período de tiempo antes del inicio del parto es más largo y existen riesgos adicionales de prolapsos del cordón, oligohidramnios, desprendimiento de placenta,

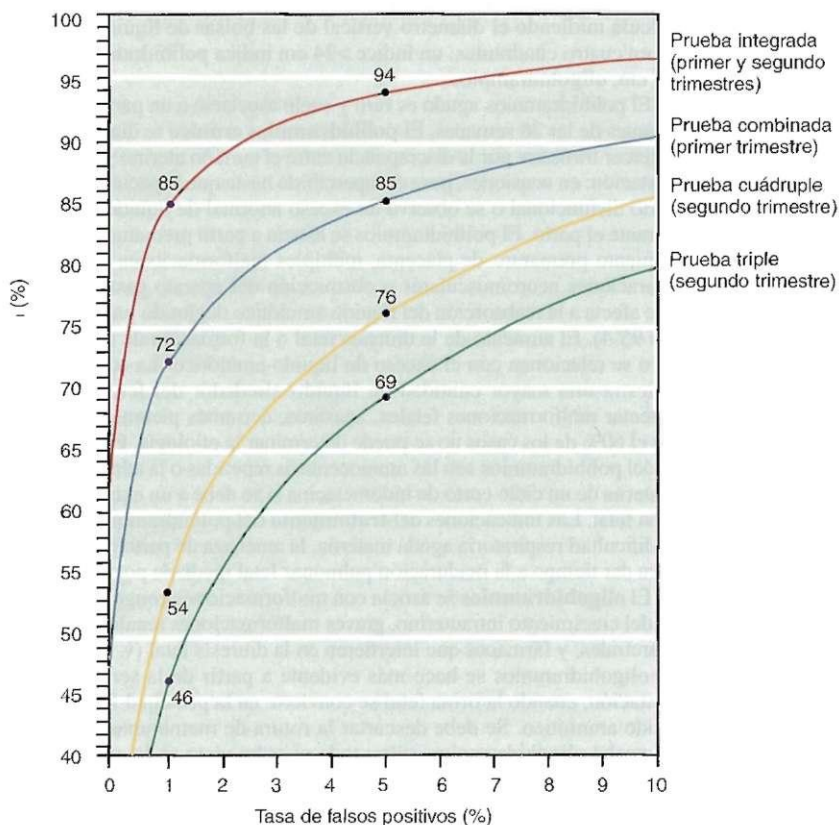


Figura 95-2. Tasas de detección del síndrome de Down y tasas de falsos positivos para distintas pruebas de detección selectiva. La prueba triple incluye la medición, en el segundo trimestre del embarazo, de los niveles de alfafetoproteína sérica, el estriol no conjugado, y la gonadotropina coriónica humana. La prueba cuádruple incluye las mediciones de la prueba triple y la medición de la inhibina A, también en el segundo trimestre. La prueba combinada incluye mediciones de la proteína A plasmática asociada al embarazo, subunidad B libre de la gonadotropina coriónica humana y la translucencia de los pliegues de la nuca en el primer trimestre. La prueba integrada combina la medición de la proteína A plasmática asociada al embarazo y la translucencia de los pliegues de la nuca en el primer trimestre, con la de la alfafetoproteína sérica, el estriol no conjugado, la gonadotropina coriónica humana e inhibina A en el segundo trimestre. (De Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK: Integrated screening for Down syndrome based on tests performed during the first and second trimester. *N Engl J Med*; 1999; 341:461-467.)

malposición fetal y, si está presente durante más de 7 días en un feto de 20 a 30 semanas de gestación, hipoplasia pulmonar, deformidades inducidas por el útero y contracciones de las extremidades. Un parto largo y difícil incrementa el riesgo de lesiones mecánicas e hipóxicas. Un parto corto y accidentado, con un período expulsivo precipitado, favorece el riesgo de asfixia fetal y de hemorragia intracraneal. El **desprendimiento de la placenta** en cualquier momento antes del parto, su implantación anormal o la compresión del cordón son también factores que aumentan las posibilidades de lesión cerebral debida a la hipoxia fetal; un líquido amniótico pardo o turbio indica presencia de meconio, posiblemente a causa de un episodio de hipoxia fetal.

Aunque la seguridad de cualquier parto depende de la habilidad del obstetra, existen peligros adicionales que se asocian a determinados procedimientos y que se deben a las circunstancias que obligan a ponerlos en práctica. El riesgo de **hemorragia intracraneal** es mayor en los recién nacidos de partos con ayuda de ventosa o fórceps que en los nacidos de partos vaginales espontáneos que no necesitan asistencia. Es probable que las muertes neonatales después de partos con fórceps medios o altos, extracciones de nalgas y versiones estén relacionadas con lesiones traumáticas intracraneales.

Los niños nacidos por **cesárea** tienen problemas que se pueden relacionar con las circunstancias obstétricas desfavorables que han determinado la necesidad de la intervención o con la anestesia materna prolongada. En los embarazos normales a término, en ausencia de signos de sufrimiento fetal, el parto abdominal tiene mayor riesgo que el vaginal. No se sabe con certeza qué tipo de parto es más seguro para los fetos inmaduros viables que no muestran sufrimiento, sobre todo cuando la presentación es de nalgas; la cesárea puede suponer menos riesgo que el «estrés» de la dilatación y los potenciales efectos hipóxicos de las contracciones uterinas durante el parto vaginal. Las presentaciones de nalgas (alrededor del 3-4% de los partos a término) que no se presentan de cabeza tras una versión cefálica externa, también se benefician de la cesárea. Un pequeño porcentaje de neonatos maduros nacidos por cesárea muestra cierto grado de dificultad respiratoria durante 1-2 días. Aunque el problema más frecuente suele ser una taquipnea transitoria, pueden presentar una enfermedad de membranas hialinas, sobre todo en los hijos de madres que no estaban de parto, los que tienen una fecha incierta de madurez pulmonar, los nacidos de madres diabéticas o los que nacen tras un episodio de asfixia. Un intento de trabajo de parto después de una cesárea previa se asocia con un mayor riesgo para la madre y el feto, incluida la rotura uterina y la encefalopatía hipóxico-isquémica.

La anestesia y la analgesia afectan tanto al feto como a la madre; una hipoxemia materna leve debida a hipoventilación o una hipotensión provocada por la anestesia epidural pueden dar lugar a una hipoxia fetal grave con shock. El uso adecuado de la medicación evita la narcosis fetal grave, a la vez que garantiza los beneficios de un parto suave y sin prisas. Sin embargo, incluso una administración cuidadosa suele producir una leve depresión en el recién nacido, cuyo llanto y respiración pueden demorarse 1-2 minutos y que a veces permanece inactivo durante varias horas. Cuando la anestesia y la analgesia se administran sin cuidado o cuando sus efectos se añaden a unas circunstancias fetales previamente desfavorables como la prematuridad, la hipoxia o un Iruatismo, los resultados pueden ser catastróficos.

ACOG Practice Bulletin. Assessment of risk factors for preterm birth. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 2001;98:709-716.

Chitty LS, Kagan KO, Molina FS, et al: Fetal nuchal translucency scan and early prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities by rapid aneuploidy screening: observational study. *BMJ* 2006;332:452-454.

Christian P, Khattri SK, West KP Jr: Antenatal anthelmintic treatment, birth-weight, and infant survival in rural Nepal. *Lancet* 2004;364:981-983.

Cuniff C: Prenatal screening and diagnosis for pediatricians. *Pediatrics* 2004;114:889-894.

Ecker JL, Frigoletto Jr. FD: Cesarean delivery and the risk-benefit calculus. *N Engl J Med* 2007;356:885-888.

Epstein FH, Parry S, Strauss JF Jr: Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med* 1998;338:663-670.

Goldenberg RE, Iams JD, Mercer BM, et al: The preterm prediction study: Toward a multiple-marker test for spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:643.

Guise JM, McDonagh MS, Osterweil P, et al: Systematic review of the incidence and consequences of uterine rupture in women with previous caesarean section. *Br Med J* 2004;329:19-22.

Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, et al: The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002;346:725-730.

Hollier LM, Leveno KJ, Kelly MA, et al: Maternal age and malformations in singleton births. *Obstet Gynecol* 2000;96:701-706.

Holmes W, Toole M: Micronutrient supplements in pregnant Nepalese women. *Lancet* 2005;365:916-917.

James D: Caesarean section for fetal distress. *Br Med J* 2001;322:1316-1317.

MMWR: Intrauterine West Nile Virus infection—New York, 2002. *MMWR* 2002;51:1135-1136.

Landon MB, Hauth JC, Leveno KJ, et al: Maternal and perinatal outcomes associated with a trial of labor after prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2004;351:2581-2589.

Neugebauer R: Accumulating evidence for prenatal nutritional origins of mental disorders. *JAMA* 2005;294:621-623.

O'Leary DR, Kuhn S, Kniss KL, et al: Birth outcomes following West Nile virus infection of pregnant women in the United States: 2003-2004. *Pediatrics* 2006;117:e537-e545.

Petrou S, Mugford M: Should prenatal diagnostic testing be offered to all pregnant women on economic grounds? *Lancet* 2004;363:258-259.

Pinborg A, Loft A, Schmidt L, et al: Neurological sequelae in twins born after assisted conception: Controlled national cohort study. *Br Med J* 2004;329:311-314.

Rothenberg SP, da Costa MP, Sequeria JM, et al: Autoantibodies against folate receptors in women with a pregnancy complicated by neural-tube defect. *N Engl J Med* 2004;350:134-142.

Sadler L, Saittas A, Wang W, et al: Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004;291:2100-2106.

Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, et al: Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002;346:731-736.

Shennan A, Bewley S: How to manage term breech deliveries. *Br Med J* 2001;323:244-245.

Stromberg B, Dahlquist G, Eriksen A, et al: Neurological sequelae in children born after in vitro fertilization: A population-based study. *Lancet* 2002;359:461-465.

Whitby EH, Griffiths PD, Rutter S, et al: Frequency and natural history of subdural haemorrhages in babies and relation to obstetric factors. *Lancet* 2004;362:846-850.

## Capítulo 96 ■ El feto Barbara J. Stoll e Ira Adams-Chapman

Las funciones principales de la medicina fetal son: 1) la valoración del crecimiento y la madurez fetales, 2) la evaluación del bienestar o del sufrimiento del feto, 3) la valoración de los efectos de las enfermedades maternas sobre el feto, 4) la evaluación de los efectos de los fármacos administrados a la madre sobre el feto y 5) la identificación y el tratamiento de las enfermedades y anomalías fetales. El mayor conocimiento que se tiene de la fisiología fetal ha facilitado el camino para una terapia fetal eficaz, para la intervención durante el sufrimiento fetal y la mejor adaptación del recién nacido a la vida extrauterina, en especial de los prematuros. En el capítulo 6 se resumen algunos aspectos del crecimiento y desarrollo del feto humano.

### 96.1 • CRECIMIENTO Y MADURACIÓN FETALES

La **ecografía** fetal es un procedimiento obstétrico frecuente, a la vez seguro y preciso. Las indicaciones de la ecografía prenatal incluyen el cálculo de la edad de gestación (fechas inciertas, discordancia entre el tamaño del útero y las fechas o sospecha de retraso del crecimiento), la determinación del volumen del líquido amniótico, el cálculo del peso fetal, la localización de la placenta y el número y posición de los fetos, y la detección de las malformaciones congénitas.

La ecografía permite comenzar a valorar el crecimiento fetal en las semanas 6-8 de la gestación. La valoración más exacta de la edad de gestación consiste en la medición ecográfica en el primer trimestre de la longitud de vértex-cóccix o cráneo-caudal. El diámetro biparietal se usa para determinar la edad de gestación en el segundo trimestre. En la semana 34, el diámetro biparietal estima de manera muy precisa la edad de gestación con un error de  $\pm 10$  días. En fases más avanzadas del embarazo, la precisión cae a  $\pm 3$  semanas. Los métodos que se utilizan para valorar la edad de gestación a término son la medición del perímetro abdominal y de la longitud del fémur. Si sólo se realiza una exploración ecográfica, la máxima información se obtiene cuando la ecografía se hace entre la semana 18 y 20, ya que se puede valorar tanto la edad gestacional como la anatomía fetal. Las ecografías seriadas son útiles para valorar el crecimiento fetal. Se han identificado dos patrones de retraso del crecimiento intrauterino: un crecimiento fetal continuo por debajo de dos desviaciones estándar de la media para la edad de gestación correspondiente y una curva de crecimiento normal que se enlentece o aplanan de forma brusca en fases avanzadas de la gestación (fig. 96-1).

La madurez fetal suele valorarse por la determinación precisa mediante ecografía de la edad de gestación, pero también mediante la determinación de la cantidad de agente tensioactivo presente en el líquido amniótico (cap. 101.4). La determinación ecográfica del grado de calcificación (índice de madurez, placentaria), la detección de los primeros tonos cardíacos fetales audibles (16-18 semanas) y la observación de los movimientos iniciales del feto (18-20 semanas) también facilitan la evaluación de la madurez fetal. También se debería tener un cálculo de la edad con la fecha de la última regla.

## 96.2 • SUFRIMIENTO FETAL

El sufrimiento fetal puede ocurrir durante el período previo al parto o durante el propio parto; puede haber sido asintomático en el período prenatal. Se debe garantizar la vigilancia fetal antes del parto en todas las mujeres que tengan mayor riesgo de sufrimiento fetal, es decir, las que tienen antecedentes de fetos muertos, crecimiento intrauterino retrasado (CIR), oligohidramnios o polihidramnios, embarazo múltiple, sensibilización Rh, trastornos hipertensivos, diabetes mellitus u otras

enfermedades maternas crónicas, disminución de los movimientos fetales y embarazo posttérmino. La causa más frecuente de sufrimiento fetal anteparto es la insuficiencia uteroplacentaria. El sufrimiento fetal se puede manifestar clínicamente por retraso del crecimiento intrauterino, hipoxia fetal, aumento de la resistencia vascular en los vasos sanguíneos del feto (figs. 96-2 y 96-3) y, en los casos graves, por una acidosis mixta metabólica (láctica) y respiratoria. Los objetivos de la vigilancia fetal anteparto pretenden evitar la muerte fetal intraparto, prevenir la lesión cerebral por hipoxia y prolongar el embarazo en las mujeres con riesgo de parto pretérmino siempre que esto sea seguro, o provocar el parto si el feto está en peligro. Las pruebas no invasivas más empleadas consisten en la prueba sin estrés (PSE), la prueba de estrés por contracción (PEC) y el perfil biofísico (PBF). En la tabla 96-1 figuran los métodos para valorar el bienestar fetal.

La PSE registra la presencia de aceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal consecutivas a los movimientos del feto. Una PSE reactiva (normal) muestra dos aceleraciones de la frecuencia cardíaca fetal de al menos 15 latidos/minuto y de 15 segundos de duración. Una PSE no reactiva hace pensar en un compromiso fetal y es necesario un estudio más detallado mediante una PEC o un PBF. En la PEC se analiza la respuesta de la frecuencia cardíaca fetal a las contracciones uterinas espontáneas o provocadas por estimulación del pezón o con oxitocina. Debe sospecharse compromiso fetal cuando se observan tres contracciones seguidas de desaceleraciones tardías en un intervalo de 10 minutos. La PEC está contraindicada en las mujeres con rotura prematura de membranas pretérmino o cicatriz uterina de una cesárea previa y en casos de embarazo múltiple, incompetencia cervical o placenta previa. La monitorización fetal tiene por objetivo evitar la muerte fetal intrauterina y la lesión hipóxica del encéfalo. Las tasas de falsos negativos de la PEC y de la PSE son bajas, pero las de falsos positivos son considerables. El PBF evalúa la respiración fetal, los movimientos corporales, el tono, la frecuencia cardíaca y el volumen de líquido amniótico, y se emplea para identificar de forma más precisa y segura el compromiso fetal (tabla 96-2). Cada observación presente recibe dos puntos. Una puntuación total de 8-10 es tranquilizadora; un resultado de 6 es equivoco y se debe repetir la prueba a las 12-24 horas; y un resultado de 4 o menos puntos obliga a una evaluación inmediata y a considerar el parto. El PBF tiene un buen valor predictivo negativo. Una disminución, ausencia o inversión de la velocidad de flujo diastólico en la aorta fetal o en

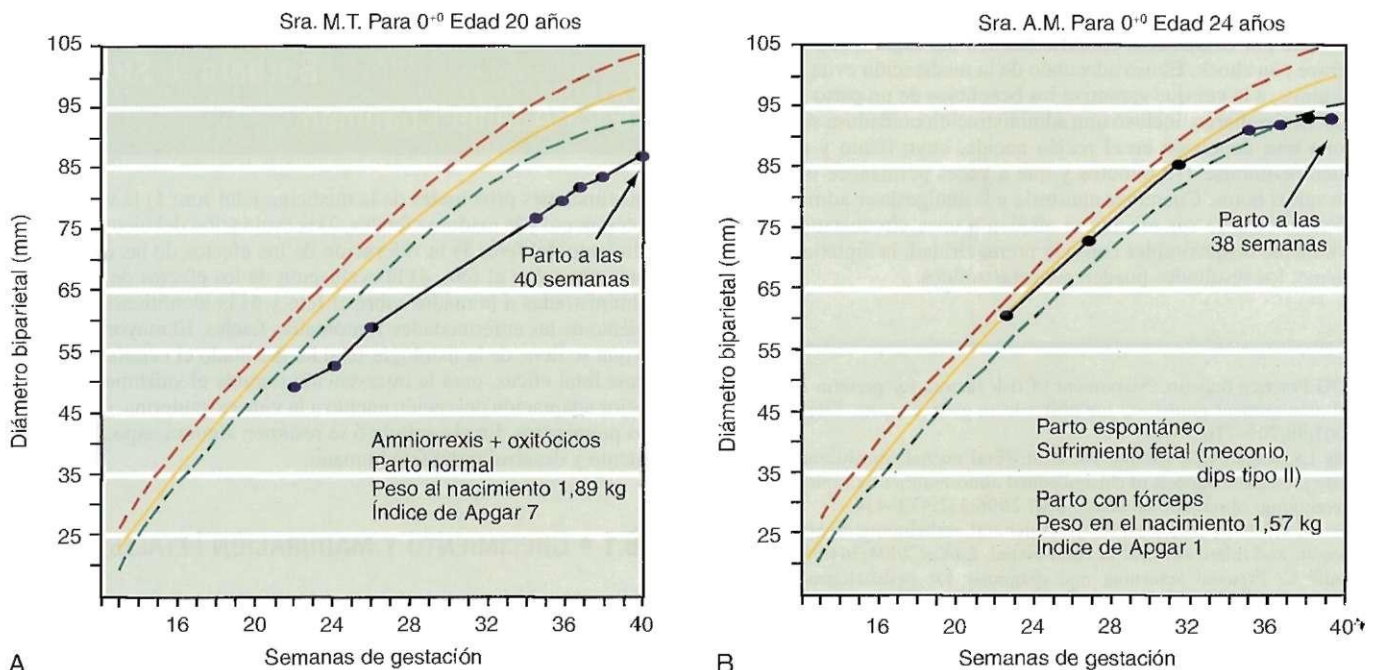


Figura 96-1. A, Ejemplo de un patrón de retraso del crecimiento de «perfil bajo» en un embarazo y parto sin complicaciones. El niño lloró al minuto y no presentó hipoglucemia. El peso en el nacimiento estaba por debajo del percentil 5 para la edad de gestación. B, Ejemplo de un patrón de retraso del crecimiento con «aplanamiento tardío». La madre tenía historia típica de preeclampsia y el neonato tuvo sufrimiento fetal intraparto, bajo índice de Apgar e hipoglucemia posnatal. El peso en el nacimiento estaba por debajo del percentil 5 para la edad de gestación. (De Campbell S: *Clin Obstet Gynecol* 1974; 1:41.)



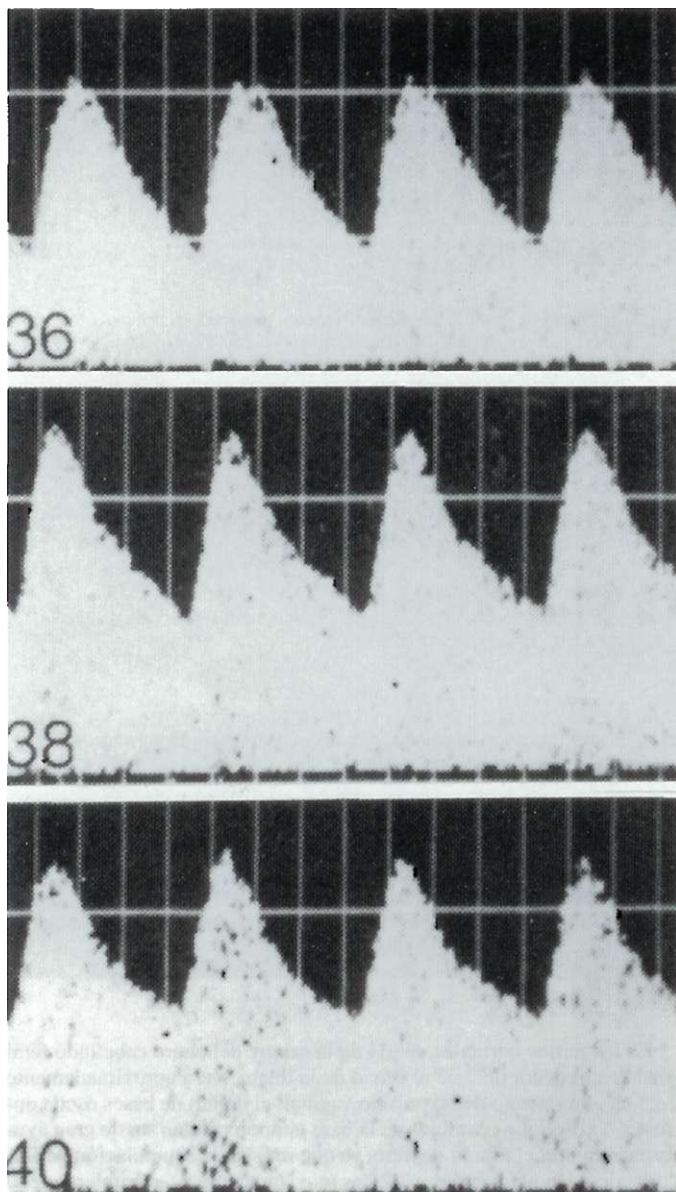


Figura 96-2. Velocimetría Doppler normal en estudios secuenciales de las ondas de velocidad del flujo en la arteria umbilical del feto de un embarazo normal. Obsérvese el pico sistólico con un flujo menor pero constante durante la diástole. La relación entre sístole y diástole es  $<3$  a partir de la semana 30 del embarazo normal. Los números indican la semana de gestación. (De Trudinger B: Doppler ultrasound assessment of blood flow: Fn Creasy RK, Resnik R [eds.]: *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1994.)

la arteria umbilical en la ecografía con Doppler son signos de compromiso fetal (v. fig. 96-3 y tabla 96-1). En los fetos de alto riesgo suelen encontrarse anomalías combinadas como oligohidramnios, inversión de la velocidad del flujo sanguíneo diastólico en la arteria umbilical medida con Doppler y un bajo perfil biofísico.

El sufrimiento fetal durante el parto puede detectarse mediante control de la frecuencia cardíaca del feto, la presión uterina y con determinaciones del pH en la sangre del cuero cabelludo del feto (fig. 96-4).

La **monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal** detecta los patrones cardíacos anormales mediante instrumentos que traducen la frecuencia cardíaca del feto latido a latido a partir de la señal del electrocardiograma fetal. Las señales proceden de un electrodo colocado en la presentación fetal, de un transductor ecográfico situado en la pared abdominal de la madre para detectar las ondas ultrasónicas continuas que se reflejan por las contracciones cardíacas o de un fonotransductor sobre el abdomen de la madre. De forma simultánea, se registran

las contracciones uterinas con un catéter de líquido amniótico y un transductor de presión o mediante un tocotransductor acoplado a la pared abdominal de la madre sobre el útero.

Los patrones de frecuencia cardíaca fetal muestran diversas características, y algunas de ellas sugieren sufrimiento fetal. La frecuencia cardíaca fetal basal es la media entre las contracciones uterinas, y disminuye de forma gradual desde alrededor de 155 latidos/minuto al comienzo de la gestación hasta unos 135 latidos/minuto a término; la frecuencia normal a término oscila entre 120-160 latidos/minuto. La **taquicardia** (más de 160 latidos/minuto) se asocia con hipoxia fetal precoz, fiebre materna, hipertiroidismo materno, administración de f-simpaticomiméticos o atropina a la madre, anemia fetal y algunas arritmias fetales. Estas últimas no suelen aparecer en las cardiopatías congénitas y pueden desaparecer de forma espontánea al nacer. La **bradicardia fetal** (menos de 120 latidos/minuto) se asocia con hipoxia fetal, paso transplacentario de los agentes anestésicos locales y de agentes bloqueantes (i-adrenérgicos y, en ocasiones, con bloqueo cardíaco con o sin cardiopatía congénita).

En condiciones normales, la frecuencia cardíaca fetal basal es variable, con cambios a largo plazo de 3-6 ciclos/minuto, así como variaciones a corto plazo de un latido a otro. Esta variabilidad puede disminuir o desaparecer con la hipoxemia fetal o debido al paso transplacentario de fármacos como atropina, diazepam, prometacina, sulfato de magnesio y la mayoría de los sedantes y narcóticos. La prematuridad, el estado de sueño y la taquicardia fetal también pueden reducir la variabilidad entre latido y latido.

También se pueden observar las aceleraciones o desaceleraciones periódicas de la frecuencia cardíaca fetal que se producen en respuesta a las contracciones uterinas (v. fig. 96-4). La **desaceleración precoz (dips de tipo I)**, asociada a la compresión de la cabeza del feto, es un patrón repetitivo de enteltecimiento, que es sincrónico y proporcional a la magnitud de las contracciones uterinas. La **desaceleración variable** (asociada a compresión del cordón umbilical) se caracteriza por una forma variable, un inicio súbito y la aparición ante contracciones consecutivas, con recuperación del valor basal cuando acaba la contracción o poco después. La **desaceleración tardía (dips de tipo II)** se asocia a hipoxemia fetal y aparece de forma repetida una vez que la contracción uterina está bien establecida, es proporcional a la magnitud de ésta y persiste durante el intervalo que sigue a la contracción. El patrón de desaceleración tardía suele asociarse con hipotensión materna o con una actividad uterina excesiva, pero también puede deberse a cualquier factor materno, placentario, del cordón umbilical o del feto que limite la oxigenación eficaz de éste. Las desaceleraciones tardías reflejas con variabilidad normal de un latido a otro se asocian con una hipoxia fetal crónica compensada y se observan durante las contracciones uterinas que obstaculizan de forma transitoria el transporte de oxígeno hacia el corazón. Las desaceleraciones tardías no reflejas tienen peor pronóstico e indican una grave depresión hipóxica de la función del miocardio. Estas últimas, junto con la disminución de la variabilidad de latido a latido o las desaceleraciones espontáneas en ausencia de contracción uterina, justifican una evaluación más detallada mediante el estudio de una muestra de sangre fetal o constituyen una indicación para acabar el parto.

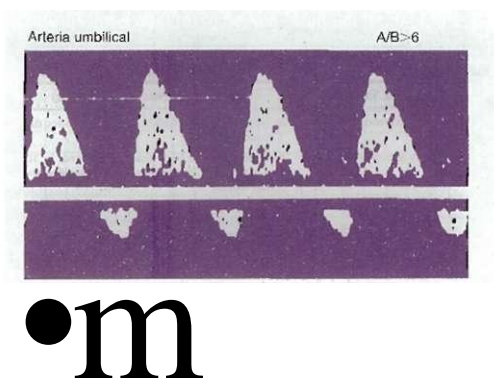


Figura 96-3. Velocimetría Doppler anormal. Ondas de velocidad de flujo Doppler en la arteria umbilical en la que la impedancia placentaria umbilical es tan alta que el componente diastólico aparece invertido. Este hallazgo indica una hipoxemia fetal precoz y una alta resistencia placentaria. (De Trudinger B: Doppler ultrasound assessment of blood flow: Fn Creasy RK, Resnik R [eds.]: *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1994.)



TABLA 96-1. Diagnóstico y evaluación fetales

| METODO   | COMENTARIOS E INDICACIONES  |
|--|---|
| TÉCNICAS DE IMAGEN   |   |
| Eeografía (tiempo real)  | Biometría (crecimiento), detección de malformaciones (morfología). Perfil biofísico. Volumen de líquido amniótico, anasarca. Determinar la edad de gestación y el CIR   |
| Eeografía (Doppler)  | Velocimetría (velocidad del flujo sanguíneo). Detección del aumento de las resistencias vasculares secundario a la hipoxia fetal, CIR   |
| Embrioscopia   | Diagnóstico precoz de las malformaciones de las extremidades  |
| Fetoscopia   | Detección de malformaciones cutáneas, faciales o de los miembros  |
| RM   | La mejor técnica de imagen para definir lesiones antes de la cirugía fetal  |
| ANÁLISIS DE LÍQUIDO AMNIÓTICO  |   |
| Amniocentesis  | Madurez fetal (cociente L:S), cariotipo (citogenética), análisis bioquímico de enzimas, diagnóstico genético molecular del ADN, determinación de bilirrubina o cc-fetoproteína. Cultivos bacterianos, detección de antígenos o genoma patógenos       |
|  | Pronóstico de las uropatías obstructivas (?)  |
| Orina fetal  | Detección de grupo sanguíneo, anemia, hemoglobinopatías, trombocitopenia, acidosis, hipoxia, policitemia, respuesta de anticuerpos IgM a la infección. Cariotipo rápido con diagnóstico genético molecular del ADN. Tratamiento fetal (v. tabla 96-5) |
| CORDOCENTESIS (OBTENCIÓN PERCUTÁNEA DE MUESTRAS DE SANGRE DEL CORDÓN)  | Cariotipo, análisis genético molecular del ADN, análisis enzimático   |
|  | Enfermedades hereditarias de la piel*   |
|  | Análisis enzimático*  |
|  | Análisis genético molecular del ADN   |
|  | Gemelos, defectos del tubo neural (anencefalia, espina bifida), atresia intestinal, hepatitis, nefrosis, muerte fetal, edad de gestación incorrecta   |
|  | Trisomías, aneuploidia  |
|  | Indica riesgo de parto pretérmino   |
|  | Identifica el riesgo de infección fetal (estreptococos del grupo I <i>Neisseria gonorrhoeae</i> )   |
|  | Determinación de rotura prematura de las membranas  |
|  | Sufrimiento fetal; hipoxia  |
|  | Sufrimiento fetal; hipoxia  |
|  | Sufrimiento fetal; hipoxia  |
|  | Véase la figura 96-4  |
| ESTUDIO DE LOS TEJIDOS FETALES   |   |
| Biopsia de vellosidades coriales   |   |
| Biopsia cutánea  |   |
| Biopsia hepática   |   |
| Células fetales circulantes o ADN en sangre materna o plasma   |   |
| ALFAFETOPROTEÍNA SÉRICA MATERNA  |   |
| Alta   |   |
| Baja   |   |
| CÉRVIX MATERNO   |   |
| Fibronectina fetal   |   |
| Cultivos bacterianos   |   |
| Líquido*   |   |
| MONITORIZACIÓN BIOFÍSICA ANTEPARTO   |   |
| Prueba sin estrés  |   |
| Prueba de estrés de contracción  |   |
| Perfil biofísico   |   |
| MONITORIZACIÓN INTRAPARTO DE LA FRECUENCIA CARDÍACA FETAL  |   |
| *El análisis genético del ADN en las muestras de vellosidades coriales, de amniocitos obtenidos mediante amniocentesis o de células fetales recuperadas de la circulación materna puede evitar la necesidad de hacer una biopsia directa de los tejidos fetales si presentan el gen o marcador genético Investigado o (p. ej., el gen de la distrofia muscular de Duchenne). |   |
| CIR, Crecimiento intrauterino retrasado; L:S, cociente lecitina: esfingomielina.   |   |

El análisis de **una muestra de sangre del cuero cabelludo fetal** durante el parto, obtenida a través de un cuello ligeramente dilatado, permite confirmar la sospecha de sufrimiento fetal, que se basa en las variaciones de la frecuencia cardíaca del feto o en la presencia de meconio en el líquido amniótico. El uso correcto de esta técnica conlleva un parto más precoz de los fetos deprimidos, que aumentan sus posibilidades de reanimación satisfactoria y de supervivencia con una morbilidad menor. Cuando la monitorización continua de la frecuencia cardíaca fetal o la valoración clínica general indican que existe riesgo para el feto, unos resultados normales en el análisis de la muestra de sangre del cuero cabelludo evitan una intervención obstétrica innecesaria.

En los partos normales, el pH de la sangre del cuero cabelludo fetal pasa de alrededor de 7,33 al inicio de la dilatación a aproximadamente 7,25 en el momento del expulsivo vaginal; el déficit de bases oscila entre 4 y 6 mEq/l. Los cambios de la base tampón pueden ser de gran ayuda para valorar el estado del feto, ya que reflejan la acumulación de ácido láctico. Un pH inferior a 7,25 es muy sugerente de sufrimiento fetal y cuando cae por debajo de 7,20, es una indicación para valorar y acelerar el parto. El cálculo de la concentración de lactato en sangre fetal del cuero cabelludo también sirve para controlar el estado del feto.

Las complicaciones de la toma de muestras del cuero cabelludo y de los aparatos de monitorización interna son relativamente infrecuentes, aunque pueden producir hemorragias (en general secundarias a defec-

TABLA 96-2. Puntuación del perfil biofísico: técnica e interpretación

| VARIABLE BIOFÍSICA                 | PUNTUACIÓN NORMAL (2)  | PUNTUACIÓN ANORMAL (0)  |
|------------------------------------|--|---|
| Movimientos de respiración fetal   | Al menos 1 episodio de MRF de no menos de 30 segundos de duración en un periodo de observación de 30 minutos   | MRF ausente o ningún episodio >30 segundos en 30 minutos  |
| Movimientos corporales manifiestos | Al menos 3 movimientos discretos del cuerpo/miembros en 30 minutos (los episodios de movimiento activo continuo se consideran como un solo movimiento)     | 2 episodios o menos de movimiento del cuerpo/miembros en 30 minutos   |
| Tono fetal                         | Al menos 1 episodio de extensión activa con recuperación de la flexión de uno o más miembros o del tronco. Abrir y cerrar la mano se considera tono normal | Extensión lenta con recuperación de flexión parcial, o movimiento del miembro en extensión completa, o ausencia de movimiento fetal con la mano fetal en desviación total o parcial |
| FCF reactiva                       | Al menos 2 episodios de aceleración de FCF de >15 latidos/minuto de al menos 15 segundos de duración asociados con movimiento fetal en 30 minutos          | Menos de 2 episodios de aceleración de FCF o aceleración <15 latidos/minuto en 30 minutos   |
| VLA* cualitativo                   | Al menos 1 bolsa de LA que mide al menos 2 cm en dos planos perpendiculares  | Ausencia de bolsas de LA o una bolsa <2 cm en dos planos perpendiculares  |

\*Parecería razonable modificar los criterios para la disminución de líquido amniótico de <1 cm a <2 cm. Evaluación biofísica fetal por ultrasonidos.

FCF, Frecuencia cardíaca fetal; LA, líquido amniótico; MRF, movimiento respiratorio fetal; VLA, volumen de líquido amniótico.

De Creasy RK, Resnik R (eds.): *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1994.

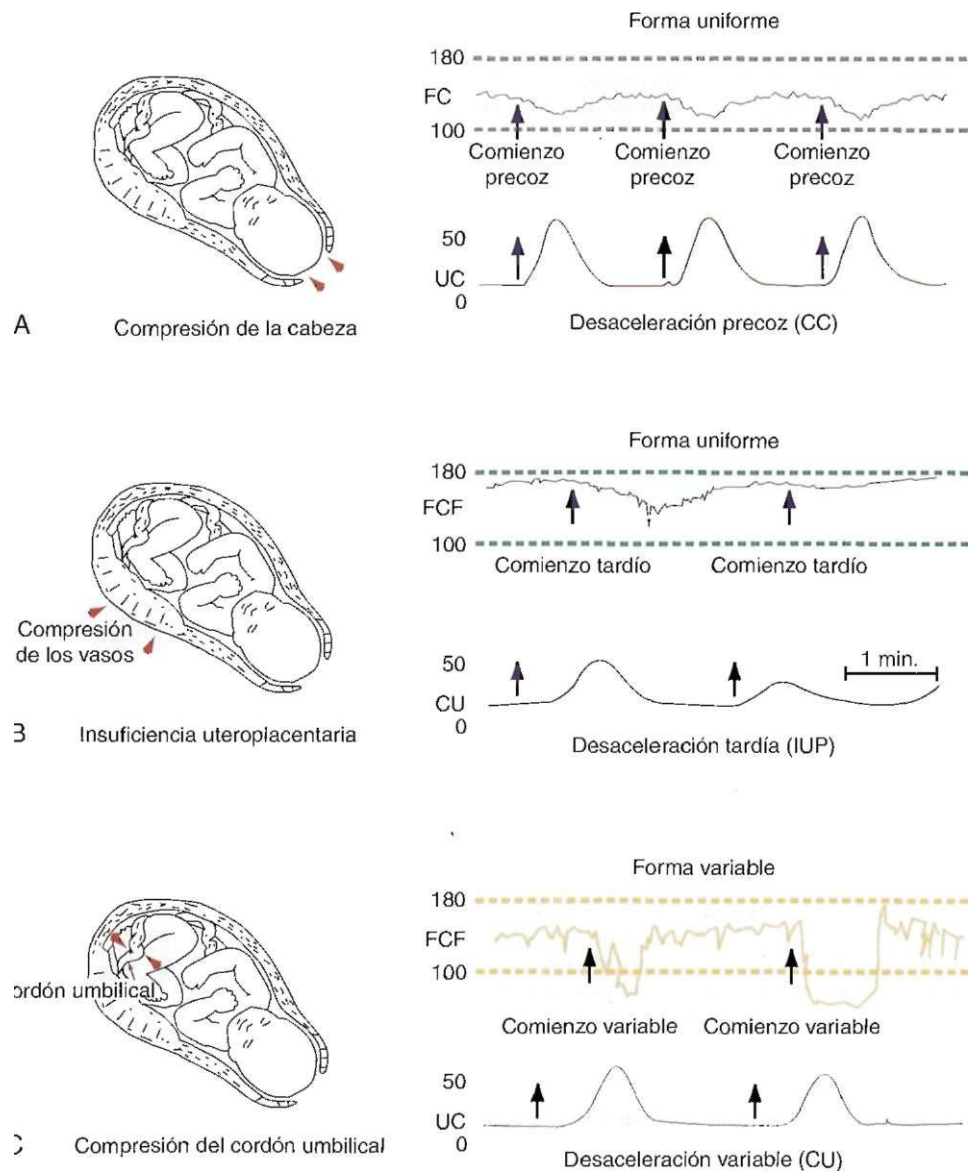


Figura 96-4. Patrones de las desaceleraciones periódicas de la frecuencia cardíaca fetal (FCF). El registro de A muestra una desaceleración precoz que se produce durante el punto máximo de la contracción uterina y que se debe a la presión que recibe la cabeza fetal. El de B, desaceleración tardía debida a insuficiencia uteroplacentaria. El de C, desaceleración variable secundaria a compresión del cordón umbilical. Las flechas señalan la relación temporal entre el comienzo de los cambios de la FCF y las contracciones uterinas. (De Flon EF1: *Au Atlas of Fetal Heart Rate Patterns*. New Haven, CT, Plarty Press, 1968.)

tos subyacentes de la coagulación), punción de la fontanela y abscesos del cuero cabelludo con o sin osteomielitis adyacente. Los microorganismos responsables de los abscesos son *Staphylococcus aureus* o bacilos gramnegativos, aunque estos abscesos suelen ser estériles.

Las muestras de sangre del cordón umbilical obtenidas durante el parto permiten determinar el estado ácido-básico del feto. Aunque se desconocen los valores exactos del pH en la sangre del cordón que definen el estado de acidemia significativa, un pH menor de 7 en la arteria umbilical se ha asociado a una mayor necesidad de reanimación y una incidencia más alta de complicaciones respiratorias, gastrointestinales, cardiovasculares y neurológicas. Sin embargo, aunque se detecte un pH bajo, muchos recién nacidos serán neurológicamente normales.

La pulsioximetría fetal intraparto aporta una valoración más precisa de la oxigenación fetal durante el parto y puede usarse para valorar el estado general del feto. Parece que la oximetría disminuye la tasa de cesáreas en caso de sufrimiento fetal detectado mediante cardiotocografía sin afectar negativamente la evolución del feto/recién nacido. Es necesario realizar más estudios a este respecto.

ves pueden provocar abortos, muertes fetales o partos prematuros. Se desconoce si estas consecuencias se deben a la infección del feto o al estrés. La hipertermia materna de las infecciones puede asociarse con una incidencia mayor de anomalías congénitas. Independientemente de la gravedad de la infección materna, algunos agentes infectan con frecuencia al feto y provocan graves secuelas. Estos fetos suelen ser pequeños para su edad de gestación. Algunas infecciones, como la rubéola, pueden causar malformaciones congénitas, si aparecen durante el período de la organogénesis. La infección intrauterina o la corioamnionitis es un factor de riesgo importante para la lesión de la sustancia blanca cerebral y para la consiguiente parálisis cerebral. Las infecciones que alteran la alimentación materna (anquilostomas) también pueden conllevar el nacimiento de niños con bajo peso.

**ENFERMEDADES NO INFECCIOSAS (V. TABLA 95-1).** La diabetes materna puede producir organomegalia, hipertrofia e hiperplasia de las células P del páncreas fetal y alteraciones metabólicas en el neonato (v. cap. 107.1). En las madres diabéticas no monitorizadas y mal controladas, se observa una alta incidencia de muerte intrauterina después de la semana 36 de gestación. Además, la diabetes materna es un factor de riesgo cardiovascular y de otras anomalías. La **eclampsia-preeclampsia** del embarazo, la hipertensión arterial crónica y la enfermedad renal crónica originan fetos pequeños para la edad de gestación, prematuridad y muerte intrauterina, y la causa probable es una disminución de la perfusión uteroplacentaria. El hipotiroidismo o el hipertiroidismo ma-

### 96.3 • ENFERMEDAD MATERNA Y FETO

**ENFERMEDADES INFECCIOSAS (V. TABLA 95-2).** Casi todas las infecciones maternas que se acompañan de manifestaciones sistémicas gra-

temos no controlados provocan infertilidad relativa, tendencia al aborto, parto prematuro y muerte fetal. El hipotiroidismo en una mujer embarazada (aunque sea leve o asintomático), puede afectar al desarrollo neurológico del niño. Las enfermedades inmunitarias de la madre, como la púrpura trombocitopénica idiopática, el lupus eritematoso sistémico, la miastenia grave y la enfermedad de Graves (todas ellas mediadas por autoanticuerpos anti IgG que cruzan la placenta) suelen producir enfermedad transitoria en el recién nacido. Los autoanticuerpos maternos frente al receptor del folato se asocian con defectos del tubo neural, mientras que la sensibilización inmunológica materna frente a los antígenos paternos se asocia con hemocromatosis neonatal. La fenilcetonuria materna no tratada provoca abortos, malformaciones cardíacas congénitas y lesiones del encéfalo de los fetos heterocigóticos no fenilcetonúricos.

## 96.4 • MEDICACIÓN MATERNA, EXPOSICIÓN A TOXINAS Y FETO

El uso de fármacos o remedios de herboristería durante el embarazo puede ser nocivo para el feto. El consumo de medicamentos durante el embarazo es frecuente; los estudios revelan que más de la mitad de las mujeres embarazadas ha tomado al menos un medicamento. La media de fármacos consumidos durante el embarazo es de cuatro, además de las vitaminas y el hierro; el 4% ha tomado diez o más fármacos. Casi el 40% de las mujeres embarazadas toman un fármaco cuya seguridad para el consumo humano durante el embarazo no ha sido establecida (categoría C). Además, muchas mujeres se exponen a toxinas potenciales como son las sustancias químicas laborales, medioambientales o domésticas, incluyendo disolventes, pesticidas y productos capilares. Los efectos de los fármacos administrados a la madre varían en función, sobre todo, del momento de la gestación en que se administran, y del genotipo fetal para las enzimas que metabolizan los fármacos. La ingestión materna de teratógenos durante el período de organogénesis produce abortos o malformaciones congénitas. Los fármacos que se toman más tarde, en especial en las últimas semanas del embarazo o durante el parto, suelen afectar a la función de órganos o sistemas enzimáticos específicos y por lo general más al recién nacido que al feto (tabla 96-3 y tabla 96-4).

Los efectos de los fármacos pueden manifestarse en el paritorio, en el período neonatal, o retrasarse aún más. La administración de dietilestilbestrol durante el embarazo se traduce en adenosis vaginal y adenocarcinoma de vagina en las mujeres en su 2.ª y 3.ª décadas de vida. En estas mujeres, se han visto distintos problemas reproductivos además de la carcinogénesis uterina, como anomalías cervicales y partos prematuros, embarazos ectópicos y abortos espontáneos.

Se ha confirmado la relación entre los factores genéticos y la susceptibilidad a determinados fármacos o a toxinas medioambientales. La teratogénesis que produce la fenitoína podría estar mediada por las diferencias genéticas en la producción enzimática de los metabolitos epóxidos, y los genes específicos podrían modificar los efectos adversos de la exposición al benceno durante el embarazo. El polimorfismo de los genes que codifican las enzimas que metabolizan los hidrocarburos aromáticos policíclicos del tabaco modifican los efectos de retraso del crecimiento que produce en el feto.

A menudo debe sopesarse el riesgo de controlar la enfermedad materna con el riesgo de posibles complicaciones en el feto. La mayoría de las mujeres con epilepsia tienen fetos normales. No obstante, varios de los fármacos antiepilépticos usados con frecuencia se asocian con malformaciones congénitas. Los lactantes expuestos a ácido valproico pueden presentar múltiples malformaciones incluidos defectos del tubo neural, hipospadias, malformaciones faciales, malformaciones cardíacas y defectos en las extremidades. Además, tienen menores índices de desarrollo que los lactantes no expuestos o aquellos expuestos a otros antiepilépticos.

El metolrexato se utiliza para el aborto terapéutico; los niños expuestos que sobreviven tienen un mayor riesgo de malformaciones congénitas, retraso del crecimiento intrauterino y retraso mental.

Si se tienen en cuenta las actuales limitaciones del conocimiento de los efectos que los fármacos maternos tienen sobre el feto, no deben

TABLA 96-3. Agentes que actúan sobre las mujeres embarazadas y que pueden provocar efectos adversos de estructura o función en el feto y en el recién nacido

| FÁRMACO  | EFFECTO EN EL FETO  |
|--|---|
| Alcohol  | Malformaciones congénitas cardíacas, del SNC y extremidades, CIR, retraso del desarrollo, déficit de atención, autismo              |
| Aminopterina   | Abortos, malformaciones   |
| Anfetaminas  | Cardiopatías congénitas, CIR, abstinencia   |
| Azatioprina  | Aborto  |
| Bifenilos policlorados   | Alteración del color de la piel, engrasamiento, descamación, BPN, acné, retraso del desarrollo                                      |
| Biopsia de vellosidades codales  | Probablemente sin efecto aunque existe la posibilidad de reducción de las extremidades  |
| Busulfán   | Hipodesarrollo, opacificación corneal, paladar hendido, hipoplasia de ovarios, tiroides y para tiroides                             |
| Carbamazepina  | Espina bifida, posible retraso del neurodesarrollo  |
| Carbimazol   | Defectos del cuero cabelludo, atresia de las coanas y esofágica, retraso del desarrollo   |
| Ciclofosfamida   | Malformaciones múltiples  |
| Cloroquina   | Hipoacusia  |
| Cocaína/crack  | Microcefalia, BPN, CIR, trastornos del comportamiento   |
| Danazol  | Virilización  |
| Estatinas  | CIR, reducción de las extremidades, síndrome VACTERAL   |
| Estilbestrol (dietilestilbestrol [DES])  | Adenocarcinoma vaginal en la adolescencia   |
| Estreptomicina   | Hipoacusia  |
| 17- $\alpha$ -Ethinil testosterona   | Masculinización del feto femenino   |
| Fenitoína  | Anomalías congénitas, CIR, neuroblastoma, hemorragia (déficit de vitamina K)  |
| Hipertermia  | Espina bifida   |
| Isotretinoína  | Anomalías faciales-auditivas, cardiopatía   |
| Litio  | Anomalia de Ebstein, macrosomía   |
| 6-Mercaptopurina   | Aborto  |
| Metil mercurio   | Enfermedad de Minamata, microcefalia, hipoacusia, ceguera, retraso mental   |
| Metilt testosterona  | Masculinización del feto femenino   |
| Misoprostol  | Artrogirosis, neuropatías craneales (síndrome de Möbius), equinovaro  |
| Monóxido de carbono  | Atrofia cerebral, microcefalia, convulsiones  |
| Noretindrona   | Masculinización del feto femenino   |
| Penicilamina   | Síndrome de cutis laxa  |
| Prednisona   | Labio leporino  |
| Progesterona   | Masculinización del feto femenino   |
| Quinina  | Aborto, trombocitopenia, hipoacusia   |
| Tabaquismo   | Bajo peso para la edad de gestación   |
| Talidomida   | Focomelia, hipoacusia, otras malformaciones   |
| Tetraciclina   | Retraso del crecimiento esquelético, pigmentación de los dientes, hipoplasia del esmalte, cataratas, malformaciones de los miembros |
| Tolueno (ingestión de disolventes)   | Anomalías craneofaciales, prematuridad, síntomas de abstinencia, hipertonia   |
| Trimetadiona y parametadiona   | Aborto, malformaciones múltiples, retraso mental  |
| Valproato  | Anomalías del SNC, faciales y cardíacas, defectos de las extremidades, alteración de la función neurológica                         |
| Vitamina D   | Estenosis aórtica supraavicular, hipercalcemia  |
| Warfarina (cumarínicos)  | Hemorragia y muerte fetal, hipoplasia de estructuras nasales  |
| BPN, Bajo peso al nacer; CIR, crecimiento Intrauterino retrasado; SNC, sistema nervioso central; VACTERAL, vertebral, anal, cardíaco, fistula traqueoesofágica, renal, arterial, extremidades. |   |

prescribirse medicamentos ni hierbas durante el embarazo sin antes contrapesar los posibles beneficios para la madre con los riesgos de lesión fetal. Se debe aconsejar a todas las mujeres que se abstengan de consumir alcohol, tabaco o drogas durante el embarazo.

## 96.5 • TERATÓGENOS

Cuando un recién nacido o un niño presenta una malformación congénita o un retraso mental, los padres suelen culparse erróneamente a sí mismos

**TABLA 96-4.** Agentes que actúan sobre las mujeres embarazadas y que pueden provocar efectos adversos en el recién nacido

|   |   |
|---|---|
| Acebutalol: CIR, hipotensión, bradicardia   | Líquidos intravenosos durante el parto (p. ej., soluciones sin sal): alteraciones electrolíticas, hiponatremia, hipoglucemia  |
| Acetazolamida: acidosis metabólica  | Metimazol: bocio, hipotiroidismo  |
| Ácido acetilsalicílico: hemorragias neonatales, embarazo prolongado   | Morfina y sus derivados (adicción): síntomas de abstinencia (rechazo del alimento, vómitos, diarrea, inquietud, bostezos y despertamientos, disnea y cianosis, fiebre y sudoración, palidez, temblores, convulsiones) |
| Agentes anestésicos (volátiles): depresión del SNC  | Naftalina: anemia hemolítica (en los niños con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G 6 PD])  |
| Amiodarona: bradicardia, hipotiroidismo   | Nitrofurantoina: anemia hemolítica (en los niños con déficit de G 6 PD)   |
| Anestesia caudal con mepivacaina (introducción accidental del anestésico en el cuero cabelludo del feto): bradipnea, apnea, bradicardia, convulsiones | Oxitocina: hiperbilirrubinemia, hiponatremia  |
| Atenolol: CIR, hipoglucemia   | Piridoxina: convulsiones  |
| Baclofeno: síndrome de abstinencia  | Plomo: reducción de la función intelectual  |
| Bromuro de hexametonio: ileo paralítico   | Primaquina: anemia hemolítica (en los niños con déficit de G 6 PD)  |
| Bromuros: erupción cutánea, depresión del SNC, CIR  | Propranolol: hipoglucemia, bradicardia, apnea   |
| Captopril, enalapril: insuficiencia renal anúrica transitoria, oligohidramnios  | Propiltiouracilo: bocio, hipotiroidismo   |
| Cefalotina: reacción positiva en la prueba de Coombs directa  | Reserpina: somnolencia, congestión nasal, inestabilidad térmica   |
| Cloruro amónico: acidosis (clínicamente encubierta)   | Simpatomiméticos (tocolíticos $\beta$ -agonistas): taquicardia  |
| Cofinérgicos (edrofonio, piridostigmina): debilidad muscular transitoria  | Sulfato de magnesio: depresión respiratoria, tapón de meconio; hipotonia  |
| Corticoides suprarrenales: insuficiencia suprarrenal (rara)   | Sulfonamidas: interfieren en la unión de la bilirrubina a las proteínas, en encefalopatía   |
| Depresores del SNC (narcóticos, barbitúricos, tranquilizantes) durante el parto: depresión del sistema nervioso central, hipotonia                    | bilirrubinica con niveles bajos de bilirrubina sérica, hemólisis con déficit de G 6 PD  |
| Dexametasona: leucomalacia periventricular  | Sulfonilurea: hipoglucemia rebelde  |
| Fenobarbital: diátesis hemorrágica (déficit de vitamina K), posible reducción a largo plazo del CI, sedación  | Té de hierbas de <i>Catlophyllum thalictroides</i> : insuficiencia cardíaca neonatal  |
| Fluoxetina y otros ISRS: posible síndrome de abstinencia neonatal transitorio, hipertonia, alteraciones menores                                       | Tiazidas: trombocitopenia neonatal (rara)   |
| Haloperidol: abstinencia  | Yodo radiactivo: bocio  |
| Ibuprofeno: oligohidramnios, hipertensión pulmonar  | Yoduros: bocio  |
| Imipramina: abstinencia   |   |
| Indometacina: oliguria, oligohidramnios, perforación intestinal, hipertensión pulmonar  |   |

CIR, Crecimiento intrauterino retrasado; G 6 PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; SNC, sistema nervioso central.

y atribuyen los problemas de su hijo a los acontecimientos que tuvieron lugar durante el embarazo. Como en muchas gestaciones se producen infecciones benignas y es frecuente que se tomen medicamentos no teratogénos, el pediatra debe evaluar la presunta infección viral y los fármacos consumidos para que los padres comprendan el defecto de su hijo. Se desconoce la causa de alrededor del 40% de las malformaciones congénitas. Aunque el número de agentes teratogénos para el hombre conocidos es relativamente pequeño (v. tablas 96-1 a 96-4), siguen identificándose nuevos productos. En conjunto, sólo el 10% de las anomalías se debe a teratogénos conocidos. El momento de la exposición suele ser antes de los 60 días de gestación, durante la etapa de la organogénesis. Agentes específicos producen lesiones predecibles. Algunos de ellos poseen un efecto de dosis o de umbral, por debajo del cual no causan alteraciones del crecimiento, de la función ni de la estructura. Las variables genéticas, como la presencia de determinadas enzimas, pueden hacer que un compuesto benigno se metabolice y se convierta en otro más tóxico o teratogénico (conversión de la fenitoína en su epóxido). En muchas circunstancias, el mismo agente en la misma dosis puede no producir la misma lesión.

La reducción de la actividad enzimática de la vía de la metilación de los folatos, en especial la formación de 5-metiltetrahidrofolato, puede ser la responsable de los defectos del tubo neural u otros defectos congénitos. La frecuente mutación hereditaria de la 5,10-metilen tetrahidrofolato reductasa puede ser una de las enzimas responsables. El aporte de suplementos de folatos en todas las mujeres embarazadas durante el período de la organogénesis (mediante el enriquecimiento de las semillas de los cereales, obligatorio en EE.UU.) puede evitar este defecto enzimático genético y, por tanto, reducir la incidencia de los defectos del tubo neural y otros defectos de nacimiento.

La FDA clasifica a los fármacos en cinco categorías en función del riesgo para el embarazo. La **categoría A** significa que no conllevan riesgo, teniendo en cuenta los datos de los estudios controlados realizados en humanos. La **categoría B** indica que no se ha observado riesgo en los estudios animales, pero que no se dispone de estudios en los humanos o que en los estudios animales se ha detectado cierto riesgo, pero no se ha confirmado en los estudios humanos. La **categoría C** se refiere a un riesgo definitivo observado en los estudios animales pero sin que existan datos procedentes de estudios humanos adecuados o que no existen datos de estudios animales ni humanos. La **categoría D** incluye a los fármacos con cierto riesgo pero con un beneficio que puede superar al riesgo en el tratamiento de cuadros potencialmente mortales, como es el caso de la estreptomycin en la tuberculosis. La **categoría X** es la de los medica-

mentos contraindicados en el embarazo, según se desprende de los estudios animales y humanos, porque sus riesgos superan a los beneficios.

Sólo se conoce o se supone el mecanismo de acción específico de unos pocos teratogénos. La warfarina, un anticoagulante antagonista de la vitamina K, evita la carboxilación del ácido  $\gamma$ -carboxiglutamato (AGL), que es un componente de la osteocalcina y de otras proteínas óseas dependientes de la vitamina K. El efecto teratogénico que ejerce sobre el cartílago en crecimiento, en especial sobre el cartílago nasal, parece evitarse si se sustituye la administración de warfarina por la de heparina durante las semanas 6 a 12 del embarazo en caso de tratamiento antioagulante. La ingestión por parte de la madre de una cantidad excesiva de yoduros o de propiltiouracilo puede provocar un hipotiroidismo fetal; ambos productos interfieren en la conversión de los yoduros inorgánicos en orgánicos. El efecto teratogénico de la fenitoína se debe a la acumulación de un metabolito, secundaria, a su vez, al déficit de epóxido hidroxilasas.

Si se conocen los teratogénos, se pueden prevenir los defectos congénitos que producen. Si se informa a una mujer embarazada de los posibles efectos peligrosos que el alcohol puede provocar en su hijo, podría verse motivada a controlar este problema durante la gestación. El riesgo de malformaciones en un niño de madre con diabetes dependiente de la insulina puede disminuir de manera significativa si la madre lleva un buen control de su enfermedad antes de la concepción.

## 96.6 • RADIACIÓN (V. TAMBIÉN CAP. 706)

La exposición accidental de la mujer embarazada a la radiación es una causa frecuente de ansiedad, debido a la posibilidad de que el feto pueda presentar defectos congénitos o anomalías genéticas. Es poco probable que la radiación diagnóstica provoque mutaciones genéticas y, de hecho, en los fetos que sufrieron exposición a las explosiones de las bombas atómicas en Japón en 1945 no se ha demostrado un aumento de las anomalías genéticas.

Un temor más realista se refiere a la posibilidad de que los fetos humanos expuestos puedan presentar defectos congénitos o una mayor incidencia de tumores malignos. El límite profesional recomendado de exposición materna a la radiación procedente de todas las fuentes es de 500 mrad para el total de las 40 semanas de gestación. En el capítulo 706 se discute la exposición gonadal de la madre y de la totalidad del cuerpo del feto. Los pocos datos de los que se dispone sobre fetos hu-



manos señalan que las dosis altas de radiación (20.000-50.000 mrad) son peligrosas para el sistema nervioso central, como demuestra el desarrollo de microcefalia, retraso mental o retraso del crecimiento intrauterino. La leucemia también es una posibilidad.

A menudo suele recomendarse el aborto terapéutico cuando la exposición supera los 10.000 mrad. Lo más probable es que un feto humano sólo se exponga a 1.000-3.000 mrad, cantidad que no se ha demostrado que produzca malformaciones. Se discute si este nivel de exposición fetal se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer o de leucemias durante la infancia.

## 96.7 • DIAGNÓSTICO INTRAUTERINO DE LA ENFERMEDAD FETAL (V. TABLA 96-1)

Para más detalles sobre el sufrimiento fetal, véase la sección 96.2.

Cuando se tiene en cuenta la posibilidad de un aborto, cuando es posible tratar directamente al feto o cuando se ha decidido extraer un niño prematuro, pero viable, para evitar la muerte intrauterina, se recurre a procedimientos diagnósticos que permiten identificar las enfermedades del feto. También está indicada la valoración fetal cuando la historia familiar, médica o reproductiva de la madre sugiere la presencia de un embarazo de alto riesgo o de un feto de alto riesgo (v. caps. 95 y 96.3).

Son varios los métodos que se utilizan para identificar las enfermedades fetales (v. tabla 96-1). La ecografía puede detectar alteraciones del crecimiento fetal (mediante la medición biométrica del diámetro biparietal, la longitud del fémur o los perímetros cefálico o abdominal) o malformaciones congénitas (fig. 96-5). Aunque el 95% de los fetos que tie-

nen un diámetro biparietal de 9,5 cm o más se encuentra al menos en la semana 37 de gestación, los pulmones de estos fetos pueden no haber madurado del todo. Las determinaciones seriadas de la velocidad del crecimiento y de la relación entre los perímetros cefálico y abdominal facilitan la detección del retraso del crecimiento intrauterino. La ecografía en tiempo real puede identificar alteraciones placentarias (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa) y fetales, como hidrocefalia, alteraciones del tubo neural, atresia duodenal, hernia diafragmática, agenesia renal, obstrucción a la salida de la vejiga urinaria, cardiopatías congénitas, anomalías de las extremidades, teratoma sacrococcígeo, higroma quístico, onfalocelo, gastrosquisis y anasarca (tabla 96-5).

Además, la ecografía en tiempo real ayuda en la realización de la cordocentesis y del perfil biofísico (PBF) mediante el registro de la respiración, los movimientos corporales, el tono del feto y el volumen del líquido amniótico (v. tabla 96-2). La velocimetría Doppler valora el flujo sanguíneo arterial fetal (resistencia vascular) (v. figs. 96-2 y 96-3). Se ha sustituido el estudio radiográfico del feto por la ecografía en tiempo real, la RM y la fetoscopia.

La amniocentesis, es decir, la obtención transabdominal de una muestra de líquido amniótico durante el embarazo con fines diagnósticos (v. tabla 96-1), es una prueba a la que se suele recurrir para determinar el momento del parto de los fetos con eritroblastosis fetal o la necesidad de una transfusión fetal. También existen indicaciones genéticas, y se suele realizar entre las semanas 15 y 16 de la gestación, con resultados disponibles en el plazo de 1-2 semanas. La indicación genética más frecuente es la edad materna avanzada (el riesgo de anomalías cromosómicas es de 1:526 a los 21 años de edad y de 1:8 a los 49). Se puede analizar directamente el líquido amniótico y medir los aminoácidos, enzimas, hormonas o productos metabólicos anormales, y también pueden cultivarse sus células y así se obtiene un detallado análisis citológico que sirve para la de-

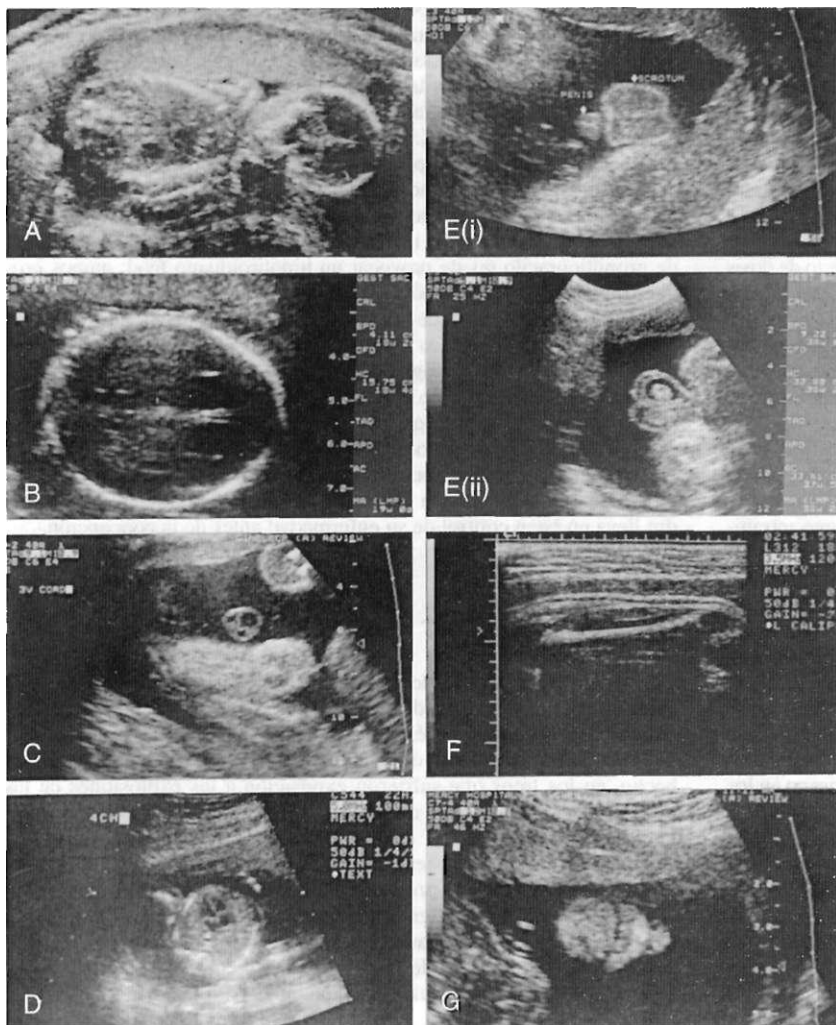


Figura 96-5. Evaluación de la anatomía fetal. A, Panorámica de un útero a las 24 semanas que muestra un corte longitudinal del feto y una placenta anterior. B, Corte longitudinal del feto y una placenta anterior. C, Corte transversal a nivel del ventrículo lateral en la semana 18 que revela (derecha) unas astas frontales prominentes de ambos ventrículos laterales a ambos lados de la línea media ecogénica de la hoz del encéfalo. D, Corte transversal del cordón umbilical que muestra que la luz de la vena umbilical es mucho más ancha que las arterias umbilicales. E, (i) visión de cuatro cavidades del corazón en la semana 18, con ventrículos de tamaño igual situados sobre aurículas del mismo tamaño. E, (ii) hidrocele que delimita el testículo dentro del escroto proyectándose en una bolsa de tamaño normal de líquido amniótico en la semana 38. Alrededor del 2% de los neonatos varones presenta signos físicos tras el nacimiento de un hidrocele que a menudo es bilateral, y que no debe confundirse con el edema subcutáneo que ocurre durante el parto vaginal de nalgas. F, Corte del muslo próximo a término que muestra el grueso tejido subcutáneo (4,6 mm entre las marcas) sobre el fémur de un feto con macrosomía. G, Cara del feto vista desde abajo que muestra (de derecha a izquierda), la nariz, el arco alveolar y la barbilla, a las 20 semanas. (De Special investigative procedures. En Beischer NA, Mackay EV, Colditz PB [eds.]: *Obstetrics and the Hew-born*. 3.ª ed. Eilatelfia. WB Saunders. 1997.)

**TABLA 96-5.** Importancia de los hallazgos anatómicos ecográficos fetales

| HALLAZGOS PRENATALES                       | DEFINICIÓN   | DIAGNOSTICO DIFERENCIAL   | IMPORTANCIA   | EVALUACIÓN POSNATAL   |
|--|--|---|---|---|
| Ventriculos cerebrales dilatados           | Ventriculomegalia >10 mm                                     | Hidrocefalia<br>Hidra nefalia<br>Quiste de Dandy-Walker<br>Agenesia del cuerpo calloso  | Ventriculomegalia transitoria aislada: frecuente y benigna. Persistente o progresiva: más preocupante. Buscar anomalías intra o extracraneales. Bilateral: aumenta el riesgo de retraso del desarrollo. Unilateral: puede ser una variante de la normalidad | Ecografía o TC seriadas craneales. Evaluar anomalías extracraneales   |
| Quistes del plexo coroideo                 | Incidencia del 1-3%<br>Tamaño >10 mm: unilateral o bilateral | Cariotipo anormal (trisomías 18, 21)<br>Si aislado, riesgo 1:100 de aneuploidía. El riesgo (1:3) si se asocian otras anomalías. El riesgo si los quistes son grandes, complejos o bilaterales o si la edad de la madre es avanzada. | A menudo aislado, benigno; se resuelve a la semana 24-28. Examinar otras alteraciones de órganos y después amniocentesis para cariotipo   | Ecografía o TC craneal. Examinar anomalías extracraneales; cariotipo si está indicado                       |
| Engrasamiento de la almohadilla de la nuca | >6 mm en la semana 15-20; higroma quístico                   | Trisomías 21,18<br>Síndrome de Turner (XO)<br>Síndromes no cromosómicos<br>Normal (~25%)  | ~50% tienen anomalías cromosómicas<br>Amniocentesis para cariotipo  | Evaluar malformaciones múltiples órganos; cariotipo si está indicado  |
| Dilatación de la pelvis renal              | Ectasia píelica >5 a 10 mm<br>incidencia del 0,6-1%          | Obstrucción de la unión pieloureteral<br>Reflujo vesicoureteral<br>Válvulas uretrales posteriores<br>Ureterocele ectópico<br>Gran volumen no obstructivo  | A menudo «fisiológica» y transitoria<br>El reflujo es frecuente<br>Si >10 mm o caliectasia, considerar una causa patológica. Con vejiga grande considerar válvulas uretrales posteriores, síndrome megaquístico   | Repetir ecografía día 5 y 1 mes; CUM, antibióticos profilácticos  |
| Intestino ecogénico                        | Incidencia del 0,6%  | Fibrosis quisto, peritonitis meconial, trisomías 21 o 18; otras anomalías cromosómicas<br>CMV, toxoplasmosis, obstrucción de tubo digestivo   | A menudo normal (65%)<br>10% tiene fibrosis quística<br>1,5% tiene aneuploidía  | Cloro en la prueba del sudor y de ADN<br>Cariotipo<br>Cirugía si obstrucción<br>Evaluación de TGF- $\alpha$ |
| Aspecto del estómago                       | Quedo o ausente, o doble burbuja                             | Obstrucción alta de tubo digestivo (atresia esofágica)<br>La doble burbuja significa atresia duodenal<br>Cariotipo anormal<br>Polihidramnios<br>Estómago en el tórax significa hernia diafragmática                                 | Deben considerarse también trastornos neurológicos que disminuyen la deglución. >30% de los que tienen doble burbuja tienen trisomía 21   | Cromosomas. Si está indicado urografía intravenosa, estudio digestivo superior, evaluación neurológica      |

CMV, Citomegalovirus; CUM, cistoureterografía miccional; TORCH, toxoplasmosis, otros, rubéola, CMV, herpes simple.

tección prenatal de anomalías cromosómicas o un análisis de genes y ADN o enzimático que se usa para detectar los errores innatos del metabolismo. El estudio del líquido amniótico también permite identificar los defectos del tubo neural (elevación de la  $\alpha$ -fetoproteína), el síndrome adrenogenital (elevación de los 17-cetosteroides y del pregnanetriol) y las alteraciones funcionales de los tiroides. La biopsia de las vellosidades coriales (transvaginal o transabdominal) que se realiza en el primer trimestre también proporciona células letales, pero con este método es mayor el riesgo de pérdida fetal o de defectos de reducción de los miembros. Las células fetales que circulan en la sangre materna y el ADN fetal del plasma materno son posibles fuentes no invasivas de material para el diagnóstico prenatal. Esta tecnología puede eliminar la necesidad de amniocentesis o de formas de vellosidades coriónicas.

Los mejores índices químicos de madurez fetal son las determinaciones de creatinina y lecitina en el líquido amniótico, ya que reflejan la madurez de los riñones y de los pulmones fetales, respectivamente. La lecitina (L) es un producto de las células alveolares de tipo II de los pulmones y sale al líquido amniótico a través de la tráquea. Hasta la mitad del tercer trimestre, su concentración casi iguala la de la esfingomielina (S); a partir de ahí, la concentración de esfingomielina se mantiene estable, mientras que la de lecitina aumenta. Hacia las 35 semanas de gestación, la relación media de L:S se aproxima a 2:1, y es indicativa de madurez pulmonar.

En casos graves de desprendimiento prematuro de la placenta, rotura prematura de las membranas fetales, adicción a los narcóticos o hipertensión materna y enfermedad vascular renal puede producirse una maduración precoz de los pulmones. A su vez, el retraso de la maduración pulmonar puede asociarse con anasarca fetal o con diabetes materna sin enfermedad vascular. La probabilidad de enfermedad de membranas hialinas es mínima cuando la relación L:S es de 2:1 o superior, aunque la hipoxia, la acidosis y la hipotermia incrementan el riesgo pese a esta relación L:S «madura». La relación L:S de la sangre materna y fetal es de 1:4, por lo que la contaminación no altera el significado de una relación 2:1 o superior. La contaminación con meconio, el almacenamiento y la centrifugación pueden disminuir la fiabilidad de la relación L:S.

La determinación de las concentraciones de fosfatidilcolina saturada o fosfatidilglicerol en el líquido amniótico puede aportar información más específica y sensible sobre la maduración pulmonar, sobre todo en los embarazos de alto riesgo como los de las diabéticas (v. caps. 101 y 107.1).

Aunque la amniocentesis puede realizarse con escasas molestias para la madre, incluso en manos expertas el procedimiento entraña un pequeño riesgo de lesión directa del feto, de punción de la placenta con hemorragia y daño fetal secundario, de estimulación de las contracciones uterinas y parto prematuro, de amnionitis o de sensibilización materna a la sangre fetal. Cuanto más pronto se haga la punción amniótica en el embarazo, mayores serán los riesgos para el feto. Estos riesgos de complicaciones disminuyen si se utiliza la ecografía para localizar la placenta y el feto. El procedimiento debe limitarse a los casos en los que los beneficios superen a los riesgos.

La cordocentesis o toma de una muestra de sangre umbilical percutánea (MSTJP) diagnostica alteraciones hematológicas fetales, trastornos genéticos, infecciones y acidosis fetal (v. tabla 96-1). Mediante visualización ecográfica directa, se introduce una aguja larga en la vena umbilical en el punto de entrada a la placenta o en la pared abdominal del feto. En la sangre extraída se determinan la hemoglobina fetal, la concentración de plaquetas, el ADN en linfocitos, la presencia de infección, o los niveles de  $\text{PaO}_2$ , pH,  $\text{Pco}_2$  o lactate.

También se pueden hacer transfusiones o administrar fármacos a través de la vena umbilical (tabla 96-6). La detección selectiva serológica se ofrece a las mujeres embarazadas en la mitad de la gestación para valorar el riesgo de síndrome Down y de malformaciones congénitas que causan aumento de determinados marcadores, como defectos de la pared abdominal y del tubo neural. Al combinar estos marcadores bioquímicos ( $\alpha$ -fetoproteína, inhibina A, estríol, proteína A plasmática asociada al embarazo y P-HCG) con la ecografía, aumenta el valor predictivo positivo de estas pruebas de detección selectiva. Además, debe aconsejarse a las familias con un síndrome genético conocido la realización de pruebas genéticas prenatales a partir del líquido amniótico o de los amniocitos obtenidos a través de amniocentesis o muestra de las vellosidades coriónicas.

**TABLA 96-6.** Tratamientos fetales

**TRASTORNO**

**Hematología**

Anemia con anasarca (eritroblastosis fetal)  
Talasemia  
Trombocitopenia  
  Isoinmunitaria  
  Autoinmunitaria (PTI)  
Enfermedad granulomatosa crónica

**Metabólico-endocrino**

Fenilcetonuria materna  
Galactosemia fetal  
Déficit múltiple de carboxilasas  
Acidemia metilmalónica  
Déficit de 21-hidroxilasa  
Diabetes mellitus materna  
Bocio fetal

Síndrome de Bartter

**Sufrimiento fetal**

Hipoxia  
Crecimiento intrauterino retrasado  
Oligohidramnios, rotura prematura de membranas con desaceleración variable  
Polihidramnios  
Taquicardia supraventricular  
Anticoagulante lúpico  
Tinción meconial de líquido amniótico  
Bloqueo cardíaco congénito  
Parto prematuro

**Respiratorios**

Inmadurez pulmonar  
Quilotórax bilateral - derrames pleurales

**Malformaciones congénitas<sup>1</sup>**

Defectos del tubo neural  
Uropatía obstructiva (con oligohidramnios sin displasia renal)  
Malformación adenomatoidea quística (con anasarca)  
Masas en el cuello fetal

**Enfermedades infecciosas**

Estreptococo del grupo B  
Corioamnionitis  
Toxoplasmosis  
Sífilis  
Tuberculosis  
Enfermedad de Lyme  
Parvovirus  
*Chlamydia trachomatis*  
VIH-SIDA  
Citomegalovirus

**Otros**

Anasarca no inmunitario (anemia)  
Síndrome de abstinencia a narcóticos  
Enfermedad por inmunodeficiencia combinada grave  
Teratoma sacrococcígeo (con anasarca)  
Síndrome de transfusión gemelo-gemelo  
Síndrome de perfusión arterial invertida gemelar  
Gestación múltiple  
Hemocromatosis neonatal

(?) Indica eficacia posible pero no demostrada

<sup>1</sup>Fármaco de elección (puede precisar cordocentesis y administración por vía umbilical en presencia de anasarca). La mayor parte de los fármacos se administra a la madre con el consiguiente paso al feto a través de la placenta.

<sup>2</sup>Se necesita ecografía fetal detallada para detectar otras anomalías; también está indicado el cariotipo.

<sup>3</sup>El tratamiento intraparto fuera del útero permite cirugía y otros procedimientos.

**POSIBLE TRATAMIENTO**

Transfusión de concentrado de hematíes en la vena umbilical  
Trasplante de células madre fetales

Transfusión de plaquetas en la vena umbilical, inmunoglobulina intravenosa a (a madre)  
Esferoides maternos e inmunoglobulina intravenosa  
Trasplante de células madre fetales

Restricción de fenilalanina  
Dieta sin galactosa (?)  
Biotina si sensible  
Vitamina B<sub>12</sub> si sensible  
Dexametasona

Control estricto con insulina durante el embarazo, el trabajo de parto y el parto  
Si hipertiroidismo materno: propiltiouracilo a la madre  
Si hipotirodismo fetal: tiroxina intraamniótica

La indometacina materna puede prevenir la nefrocalcinosis y las pérdidas renales de sodio

Oxígeno materno, posición

Oxígeno materno, posición, mejorar la nutrición si ésta es deficiente  
Amnioinfusión (ante parto e intparto)  
Amniorreducción (seriada), indometacina si indicada (si aumento de la producción de orina)  
Digoxina materna<sup>2</sup>, procainamida, amiodarona, quinidina, flecainida  
Ácido acetilsalicílico materno, prednisona  
Amnioinfusión  
Dexametasona, marcapasos (si anasarca)  
Simpatomiméticos, sulfato de magnesio, antibióticos  
Betametasona

Toracocentesis, derivación pleuroamniótica

Folatos, vitaminas (prevención); cirugía fetal<sup>3</sup>

>24 semanas, <32 semanas, derivación vesicoamniótica más amnioinfusión  
Derivación pleuroamniótica o extirpación<sup>3</sup>  
Asegurar la vía aérea con el procedimiento EXIT<sup>3</sup>  
Ampicilina, penicilina (prevención)  
Antibióticos  
Espiramicina, pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico  
Penicilina  
Agentes tuberculostáticos  
Penicilina, ceftriaxona  
Transfusión intrauterina de concentrado de hematíes para el anasarca, anemia intensa  
Eritromicina  
Zidovudina (AZT) más inhibidores de la proteasas  
Ganciclovir en la vena umbilical

Transfusión de concentrado de hematíes en vena umbilical

Dosis bajas de metadona a la madre  
Trasplante de células madre fetales  
Resección intrauterina u obliteración vascular  
Amniocentesis repetidas, fotocoagulación con láser YAG de los vasos compartidos  
Digoxina, indometacina, oclusión del cordón  
Reducción selectiva  
Ig intravenosa a la madre

**96.8 • TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES FETALES**

El tratamiento de las enfermedades fetales depende del progreso coordinado de la precisión diagnóstica y del conocimiento de la historia natural de la enfermedad, del conocimiento de la nutrición, la farmacología, la inmunología y la fisiopatología fetales, de la disponibilidad de fármacos antimicrobianos y antivirales, y de los procedimientos tera-

péuticos. La aparición de la ecografía en tiempo real y de la cordocentesis ha permitido aplicar tratamientos específicos para enfermedades con un diagnóstico exacto (v. tablas 96-1 y 96-6).

La administración profiláctica de inmunoglobulinas Rh (D) a las madres al inicio del embarazo y después de cada parto o aborto ha disminuido la incidencia de sensibilización de las mujeres Rh negativas por los fetos Rh positivos; por tanto, se ha reducido la frecuencia de la enfermedad hemolítica en los hijos siguientes. En la actualidad, se puede hacer un diagnóstico exacto de eritroblastosis fetal (v. cap. 103.2) me-

diente el análisis del líquido amniótico y se puede tratar con transfusiones intrauterinas intraperitoneales o, lo que es más frecuente, transfusiones en la vena umbilical con concentrados de hemáties Rh negativos para mantener al feto hasta que alcance una madurez suficiente que le permita sobrevivir.

La **hipoxia** y el sufrimiento fetales también pueden diagnosticarse de forma bastante satisfactoria. Sin embargo, el tratamiento sigue limitado a suministrar a la madre altas concentraciones de oxígeno, colocar el útero de forma que se evite la compresión vascular e iniciar un parto quirúrgico antes de que se produzca una lesión grave en el feto.

Los enfoques **farmacológicos** de la inmadurez fetal parecen prometedores (administración de esferoides a la madre para acelerar la maduración pulmonar del feto y reducir la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria [v. cap. 101.4] en los recién nacidos prematuros). Por desgracia, la inhibición del parto con agentes tocolíticos (3-simpaticomiméticos no es eficaz en la mayoría de los casos de parto prematuro. El tratamiento de las enfermedades genéticas fetales en las que se hace un diagnóstico definitivo o de las malformaciones congénitas consiste en el consejo genético o el aborto; en ocasiones excepcionales está indicado un tratamiento con dosis altas de vitaminas en un error innato del metabolismo que pueda responder a dicha administración (trastornos dependientes de la biotina) o una transfusión fetal (con concentrados de hemáties o de plaquetas). La cirugía fetal (v. tabla 96-6) sigue siendo experimental y sólo se puede realizar en unos pocos centros perinatales muy especializados. En estos casos, hay que tener en cuenta el tipo de defecto y sus consecuencias y las implicaciones éticas para el feto y los padres.

El suplemento de ácido fólico disminuye la incidencia y recidiva de los defectos del tubo neural. Como el tubo neural se cierra durante los primeros 28 días desde la concepción, son necesarios los suplementos en el momento de la concepción para la prevención. Se recomienda que las mujeres sin antecedentes previos de defectos del tubo neural ingieran 400 µg/día durante sus años reproductivos. Las mujeres con antecedentes de embarazo complicado por un defecto del tubo neural o un familiar de primer grado con defecto del tubo neural deberían recibir asesoramiento antes de la concepción y deberían ingerir 4 mg/día de ácido fólico al menos 1 mes antes de la concepción. El refuerzo de los cereales con ácido fólico es una medida establecida en Estados Unidos y algunos otros países. No está clara la concentración óptima de ácido fólico en los granos enriquecidos. La incidencia de defectos del tubo neural en Estados Unidos y otros países ha disminuido de manera importante desde que se aplicaron estas medidas de salud pública. El uso de fármacos antiepilépticos (ácido valproico, carbamazepina) durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de defectos del tubo neural. Las mujeres que toman estos fármacos deberían ingerir 1-5 mg de ácido fólico/día durante el período previo a la concepción.

Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, et al: Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:398-407.

Benn PA, Kaminsky LM, Ying J, et al: Combined second trimester biochemical and ultrasound screening for Down's syndrome. *Obstet Gynecol* 2002;100:1168-1176.

Bianchi DW, Lo YM: Fetomaterial cellular and plasma DNA trafficking: The yin and the yang. *Ann N Y Acad Sci* 2001;945:119-131.

Boyle RJ: Effects of certain prenatal drugs on the fetus and newborn. *Pediatr Res* 2002;23:17-23.

Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campana IT, et al: Epidemiological methods to assess the correlation between industrial contaminants and rates of congenital anomalies. *Mutat Res* 2001;489:123-145.

Czeizel AE: The primary prevention of birth defects: Multivitamins or folic acid? *Int J Med Sci* 2004;1:50-61.

Coles CD: Fetal alcohol exposure and attention: Moving beyond ADHD. *Alcohol Res Health* 2001;25:199-203.

DeMarini DM, Preston RJ: Smoking while pregnant: Transplacental mutagenesis of the fetus by tobacco smoke. *JAMA* 2005;293:1264-1265.

East CE, Chan FY, Colditz PB: Fetal pulse oximetry for fetal assessment in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD004075.

Edison RJ, Muenke M: Mechanistic and epidemiologic considerations in the evaluation of adverse birth outcomes following gestational exposure to statins. *Am J Med Gen* 2004;131 A:287-298.

[no authors listed] Fetal therapy—ethical considerations. American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics. *Pediatrics* 1999;103:1061-1063.

Flake AW, Zanjani ED: In utero hematopoietic stem cell transplantation. *JAMA* 1997;278:932-937.

Foulds N, Walpole I, Elmslie E, et al: Carbimazole embryopathy: An emerging phenotype. *Am J Med Gen* 2005;132A:130-135.

Gonzalez C, Marquez-Dias M, Kim C, et al: Congenital abnormalities in Brazilian children associated with misoprostol misuse in the first trimester of pregnancy. *Lancet* 1998;351:1624-1627.

Graham JM Jr, Edwards MJ, Edwards MJ: Teratogen update: Gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illnesses and resultant patterns of defects in humans. *Teratology* 1998;58:209-221.

Grimes DA: When to deliver a stunted fetus. *Lancet* 2004;364:483-484.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-555.

Holmes N, Harrison MR, Baskin LS: Fetal surgery for posterior urethral valves: Long-term postnatal outcomes. *Pediatrics* 2001;108:E7.

Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, et al: Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285:2981-2986.

Ismaili K, Avni FE, Wissing M, et al: Long-term clinical outcome of infants with mild and moderate fetal pyelectasis: Validation of neonatal ultrasound as a screening tool to detect significant nephropathies. *J Pediatr* 2004;144:759-765.

Johnson MP, Sutton LN, Rintoul N, et al: Fetal myelomeningocele repair: Short-term clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:582-587.

Jones KJ, Lacro RV, Johnson KA, et al: Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1989;320:1661-1666.

Kaufman RH, Adam E, Hatch EE, et al: Continued follow-up of pregnancy outcomes in diethylstilbestrol-exposed offspring. *Obstet Gynecol* 2000;96:483-489.

Khattak S, K-Moghtader G, McMartin K, et al: Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents: A prospective controlled study. *JAMA* 1999;281:1106-1109.

Kiss EI, Petricevic L, Husslein P: Prospective randomized controlled trial of an infection screening programme to reduce the rate of preterm delivery. *Br Med J* 2004;329:371-374.

Klauser CK, Christensen EE, Chauhan SP, et al: Use of fetal pulse oximetry among high-risk women in labor: A randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1810-1819.

Koren G, Pastuszak A, Ito S: Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-1137.

Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, et al: Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 1998;279:609-610.

Lammer EJ, Chen CI, Hoar RM, et al: Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985;313:837-841.

Leviton A, Paneth N, Reuss ML, et al: Maternal infection, fetal inflammatory response, and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1999;46:566-575.

Li Y, DiNiro E, Vitucci A, et al: Detection of paternally inherited fetal point mutations for 6-thalassemia using size-fractionated cell-free DNA in maternal plasma. *JAMA* 2005;293:843-849.

Loffredo CA, Wilson PD, Eerenz C: Maternal diabetes: An independent risk factor for major cardiovascular malformations with increased mortality of affected infants. *Teratology* 2001;64:98-106.

Lumley J, Watson L, Watson M, et al: Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3.

Mann K, Donaghue C, Fox SP, et al: Strategies for the rapid prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidy. *Eur J Hum Genet* 2004;12:907-915.

Manning FA, Snijders R, Harman CR, et al: Fetal biophysical profile score. VI. Correlation with antepartum umbilical venous fetal pH. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:755-763.

McDonald SD, Ferguson S, Tarn E, et al: The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:115-121.

Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al: Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *JAMA* 1997;278:989-995.

Mitchell AA: Systematic identification of drugs that cause birth defects—a new opportunity. *N Engl J Med* 2003;26:2556-2559.

Molloy AM, Daly S, Mills JL, et al: Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red cell folates: Implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997;349:1591-1593.



- Moran LR, Almeida PG, Worden S, et al: Intrauterine baclofen exposure: A multidisciplinary approach. *Pediatrics* 2004;114:e267-e269.
- Osrin D, Vaidya A, Shrestha Y, et al: Effects of antenatal multiple micronutrient supplementation on birthweight and gestational duration in Nepal: Double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365:955-962.
- Ott WJ: Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. *Ultrasound Med* 2000;19:66-1.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-392.
- Pauli RM, Lian JB, Mosher DF, et al: Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and the phenotype of the warfarin embryopathy: (dues to the mechanism of teratogenicity of Coumadin derivatives. *Am J Hum Genet* 1987;41:566-583.
- Prontera W, Jaeggi PT, Pfizenmaier M, et al: Ex utero intrapartum treatment (EXIT) of severe fetal hydrothorax. *Arch Dis Child* 2002;86:F58-F60.
- Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-144.
- Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, et al: First trimester combined ultrasound and biochemical screening for Down syndrome in routine clinical practice. *Prenat Diagn* 2004;24:774-780.
- Strickler SM, Dansky LV, Miller MA, et al: Genetic predisposition to phenytoin-induced birth defects. *Lancet* 1985;2:746-749.
- Sutton L, Sun P, Adzick N: Fetal neurosurgery. *Neurosurgery* 2001;48:124-142.
- Thacker SB, Stroup D, Chang M: Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD000063.
- Tomson T, Battino D: Teratogenicity of antiepileptic drugs: State of the art. *Curr Opin in Neurol* 2005;18:135-140.
- Toriello HV: Folic acid and neural tube defects. *Genet Med* 2005;7:283-284.
- Wachtel SS, Shulman LP, Sammons D: Fetal cells in maternal blood. *Clin Genet* 2001;59:74-79.
- Wang X, Chen D, Niu T, et al: Genetic susceptibility to benzene and shortened gestation: Evidence of gene-environment interaction. *Am J Epidemiol* 2000;152:693-700.
- Wang X, Zuckerman B, Pearson C, et al: Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA* 2002;287:195-202.
- Whittington PF, Hibbard JU: High-dose immunoglobulin during pregnancy for recurrent neonatal haemochromatosis. *Lancet* 2004;364:1690-1698.
- Wu YW, Colford JY Jr: Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy. *JAMA* 2000;284:1417-1424.
- Wylles M, Warkinson M: Isolated mild fetal ventriculomegaly. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F9-F13.

## Capítulo 97 ■ El niño de alto riesgo

### Barbara J. Stoll e Ira Adams-Chapman

Se debe identificar lo antes posible a los recién nacidos que están en situación de especial riesgo, con el fin de reducir la mortalidad y la morbilidad neonatales (v. también cap. 93). El término niño de alto riesgo se aplica a los niños que deben ser vigilados estrechamente por el personal médico y de enfermería expertos. En la tabla 97-1 se enumeran los neonatos que entran dentro del grupo de alto riesgo. Alrededor del 9% de todos los nacimientos requiere una atención especial o cuidados intensivos neonatales. El período de observación suele ser de pocos días, pero a veces puede variar desde pocas horas a varios meses. Algunos centros o instituciones prefieren proporcionar a los niños de alto riesgo unos cuidados neonatales especiales o de transición, a menudo en la sala de dilatación o en el paritorio. Estos servicios deben estar equipados y contar con un personal similar al del área de cuidados intensivos neonatales.

El examen de la placenta, del cordón umbilical y de las membranas puede indicar al médico que se encuentra ante un recién nacido de alto riesgo y puede confirmar el diagnóstico en un neonato enfermo. La **pérdida de sangre fetal** puede manifestarse por una placenta pálida, un hematoma retroplacentario o desgarros de un cordón velamentoso o de

TABLA 97-1. Recién nacidos de alto riesgo

|   |
|---|
| Factores demográficos y sociales  |
| Edad materna <16 o >40 años   |
| Consumo de drogas, alcohol o tabaco   |
| Pobreza   |
| Madre soltera   |
| Estrés emocional o físico   |
| Historia clínica previa   |
| Enfermedades genéticas  |
| Diabetes mellitus   |
| Hipertensión  |
| Bacteriuria asintomática  |
| Enfermedad reumatológica (LED)  |
| Medicación crónica (v. tablas 96-3 y 96-4)  |
| Embarazos previos   |
| Muerte fetal intrauterina   |
| Muerte neonatal   |
| Prematuridad  |
| Retraso del crecimiento intrauterino  |
| Malformaciones congénitas   |
| Incompetencia cervical  |
| Incompatibilidad con sensibilización fetomaterna, ictericia neonatal  |
| Trombocitopenia neonatal  |
| Anasarca  |
| Errores innatos del metabolismo   |
| Embarazo actual   |
| Hemorragia vaginal (desprendimiento prematuro de placenta, placenta previa)   |
| ETS (colonización: herpes simple, estreptococos del grupo B), clamidias, sífilis, hepatitis B, VIH                  |
| Gestación múltiple  |
| Preeclampsia  |
| Rotura prematura de las membranas   |
| Corto intervalo entre gestaciones   |
| Poli u oligohidramnios  |
| Enfermedad médica aguda o crónica   |
| Atención prenatal inadecuada  |
| Estados de hipercoagulabilidad hereditarios o adquiridos  |
| Ecografía fetal anómala   |
| Tratamiento de la infertilidad  |
| Dilatación y expulsivo  |
| Parto prematuro (<37 semanas)   |
| Posmaduros (>42 semanas)  |
| Sufrimiento fetal   |
| Relación L:S inmadura; ausencia de fosfatidilglicerol   |
| Presentación de nalgas  |
| Líquido teñido de meconio   |
| Vuelta del cordón   |
| Cesárea   |
| Parto con fórceps   |
| Índice de Apgar <4 en el primer minuto  |
| Neonatos  |
| Peso en el nacimiento <2.500 g o >4.000 g   |
| Nacido antes de la 37 semana o después de la 42 semana de gestación   |
| Pequeños o grandes para la edad gestacional   |
| Taquipnea, cianosis   |
| Malformaciones congénitas   |
| Palidez, plétora, Petequias   |
| ETS, Enfermedades de transmisión sexual; LED, lupus eritematoso disseminado; L:S, relación lecitina:esfingomielina. |

unos vasos coriales que irrigan lóbulos accesorios. El edema placentario y el posible déficit de inmunoglobulina G en el recién nacido pueden sugerir un síndrome de transfusión fetofetal, anasarca fetal, nefrosis congénita o hepatopatía. El **amnios nudoso** (granulos sobre la superficie del amnios) y el **oligohidramnios** se asocian a hipoplasia pulmonar y agenesia renal, mientras que los nodulos pequeños y blanquecinos sobre el cordón hacen pensar en una infección candidiásica. Los cordones cortos y sin vueltas se asocian a anomalías cromosómicas y a onfalocQ-le. Se observan nudos verdaderos del cordón umbilical en alrededor del 1% de los nacimientos, y se asocian a cordón largo, tamaño fetal pequeño, polihidramnios, gemelos menoamnióticos, muerte fetal e índice de Apgar bajo.

Los coriangiomas se asocian a prematuridad, desprendimiento prematuro de placenta, polihidramnios y crecimiento intrauterino retrasa-

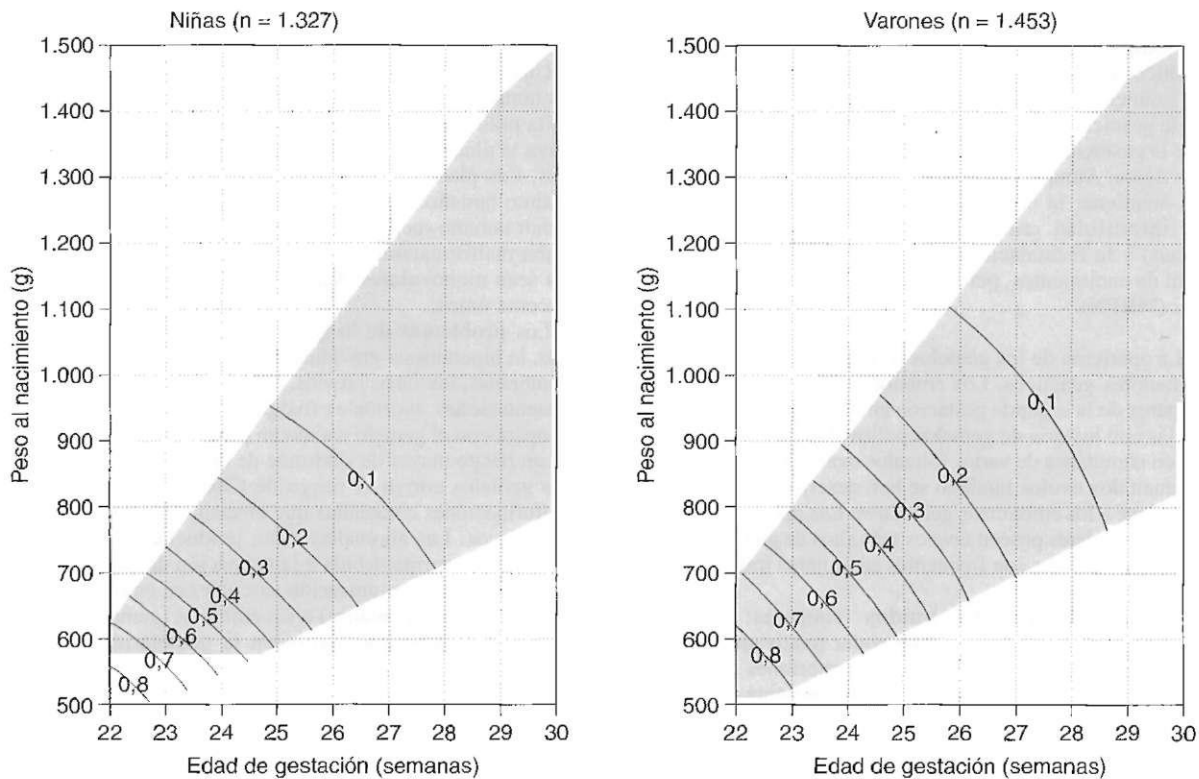


Figura 97-1. Riesgo de mortalidad calculado en función del peso al nacer y la edad de gestación en los niños nacidos de partos únicos en los centros de la red de investigación neonatal (Neonatal Research Network Centers), entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 1996. (De Lemons JA, Bauers CR, Oh W, y cols.; Very low birthweight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107 [disponible en <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/1/e1>].)

do (CIR). La tinción con meconio hace pensar en estrés uterino, mientras que la opacificación de la superficie fetal de la placenta sugiere infección. Las arterias umbilicales únicas se asocian a una incidencia mayor de malformaciones renales congénitas y síndromes.

Muchos niños prematuros, que son pequeños para la edad de gestación, que presentan una asfisia perinatal importante, que nacen en partos de nalgas o nacen con malformaciones congénitas potencialmente mortales, no tienen factores de riesgo previos. Para una duración determinada del embarazo, cuanto menor sea el peso al nacer, mayor será la mortalidad neonatal; y para un peso determinado, cuanto más cortil haya sido la gestación, mayor será la mortalidad neonatal (fig. 97-1). Los niños que pesan menos de 1.000 gramos al nacer o aquellos cuya gestación ha durado menos de 28 semanas son los que mayor riesgo de mortalidad neonatal presentan. El menor riesgo de mortalidad neonatal es el de los niños con un peso al nacer de 3.000 a 4.000 gramos y con una edad de gestación de 38-42 semanas. A medida que el peso al nacer aumenta desde 500 a 3.000 gramos, se observa una disminución logarítmica de la mortalidad neonatal; por cada semana de más en la edad de gestación entre las semanas 25 y 37, la tasa de mortalidad neonatal se reduce casi a la mitad. Sin embargo, alrededor del 40% de todas las muertes perinatales se produce después de la semana 37 de gestación en recién nacidos que pesan 2.500 gramos o más; muchas de estas muertes ocurren en el período inmediatamente previo al nacimiento y se pueden prevenir con mayor facilidad que las de los niños más pequeños e inmaduros. Las tasas de mortalidad neonatal se elevan con rapidez en los niños que pesan más de 4.000 gramos al nacer y en los que nacen tras un embarazo de más de 42 semanas de duración. Como la mortalidad neonatal depende en gran medida del peso y de la edad de gestación al nacer, la figura 97-1 permite identificar con rapidez a los neonatos de alto riesgo. Este análisis se basa en el total de nacidos vivos, por lo que sólo describe el riesgo de mortalidad al nacer. La mayor parte de la mortalidad neonatal se produce en las primeras horas y días después del parto, por lo que la evolución final mejora de manera espectacular a medida que aumenta la supervivencia posnatal.

- Airas U, Heinonen S: Clinical significance of true umbilical knots; A population-based analysis. *Am J Perinatol* 2002;19:127-132.
- Amini SB, Catalano PM, Hirsch V, et al: An analysis of birth weight by gestational age using a computerized perinatal data base, 1975-1992. *Obstet Gynecol* 1994;83:342-352.
- Grether JK, Eaton A, Redline R, et al: Reliability of placental histology using archived specimens. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999;13:489-495.
- Hansen AR, Collins MH, Genest D, et al: Very low birthweight infant's placenta and its relation to pregnancy and fetal characteristics. *Pediatr Dev Pathol* 2000;3:419-430.
- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al: Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001;107 (available at <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/1/e1>).
- Seri I: Low superior vena cava flow during the first postnatal day and neurodevelopment in preterm neonate. *J Pediatr* 2004;145:573-575.
- Vogler C, Petterchak J, Sotelo-Avila C, et al: Placental pathology for the surgical pathologist. *Adv Anat Pathol* 2000;7:214-229.

## 97.1 • EMBARAZOS MÚLTIPLES

**INCIDENCIA.** Se ha visto que la incidencia de gemelos es mayor en los negros y habitantes del este de la India, seguidos de los blancos norteamericanos, y es menor en las razas asiáticas. Algunas tasas específicas son por ejemplo: Bélgica, 1:56; negros norteamericanos, 1:70; Italia, 1:86; blancos norteamericanos, 1:88; Grecia, 1:130; Japón, 1:150; China, 1:300. Las diferencias en la incidencia de los embarazos gemelares son mayores en los gemelos dicigóticos fraternos (embarazos poliovulares). Se calcula que los embarazos triples ocurren

en 1 de cada 86<sup>2</sup> gestaciones, mientras que los cuádruples aparecen en 1 de cada 86<sup>1</sup> embarazos en Estados Unidos. La incidencia de gemelos monocigóticos no se ve afectada por factores raciales o familiares (3-5:1.000). La incidencia de gemelos detectados por ecografía a las 12 semanas de gestación (3-5%) es mucho mayor que la de las etapas avanzadas de la gestación; el **síndrome del gemelo evanescente** acaba en un feto único. Aunque la incidencia de gestación multifetal espontánea se mantiene, la incidencia global aumenta por los tratamientos de infertilidad con estimulantes ováricos (clomifeno, gonadotropinas) y la fecundación in vitro. Los gemelos suponen el 2,5% del total de nacimientos, pero un 20% de los niños de muy bajo peso al nacer (MBPN).

**ETIOLOGÍA.** La aparición de los gemelos monovulares parece no estar influida por factores genéticos. Los embarazos poliovulares son más frecuentes a partir de la segunda gestación en mujeres de edad avanzada y en familias con historia de gemelos poliovulares. Pueden deberse a la maduración simultánea de varios folículos ováricos, pero los folículos que contienen dos óvulos también se han descrito como rasgo genético que conduce a los embarazos gemelares. Las mujeres propensas a los embarazos gemelares poseen niveles más altos de gonadotropinas. Los embarazos poliovulares son frecuentes en mujeres tratadas por infertilidad.

Es probable que los **gemelos unidos** (siameses; incidencia 1:50.000) se deban a una separación monovular relativamente tardía, lo mismo que ocurre con la presencia de dos embriones distintos en una única bolsa amniótica. Esta última situación presenta una elevada tasa de mortalidad relacionada con la obstrucción de la circulación secundaria al entrelazamiento de los cordones umbilicales. El pronóstico de los gemelos unidos depende de las posibilidades de separación quirúrgica, que a su vez están en función del grado en el que se comparten los órganos vitales. Las zonas de unión varían: toracoonfalópagos (28% de los gemelos unidos), toracópagos (18%), onfalópagos (10%), crancópagos (6%), duplicación incompleta (10%). En ocasiones, algunos gemelos unidos que se han separado con dificultad han sobrevivido hasta la edad adulta. La mayoría de estos gemelos es del sexo femenino.

La **superfecundación**, o fecundación de un óvulo por una inseminación después de que otro óvulo haya sido ya fecundado, y la **superfecundación**, o fecundación y posterior desarrollo de un óvulo cuando existe ya un feto en el útero, intentan explicar las diferencias de tamaño y aspecto que algunos gemelos presentan en el nacimiento.

Cuando el tamaño del útero es mayor que el esperado para la edad de gestación, se auscultan dos corazones fetales y los niveles de  $\alpha$ -fetoproteína o de gonadotropina coriónica humana (HCG) en el suero materno están muy elevados, puede hacerse un diagnóstico prenatal de sospecha de gemelaridad, que se confirmará mediante ecografía. El 90% de los gemelos se detecta antes del parto.

**GEMELOS MONOCIGÓTICOS FRENTE A DICIGÓTICOS.** Es importante distinguir entre gemelos mono o dicigóticos (monovulares o poliovulares), ya que el estudio de los primeros permite determinar la influencia relativa de la genética y del ambiente sobre la enfermedad y el desarrollo humanos. Los gemelos que difieren mucho en el tamaño suelen ser monocoriónicos. Los gemelos que no son del mismo sexo son dicigóticos. Cuando son del mismo sexo, debe determinarse la eigosidad y registrarse ya en el nacimiento, mediante un estudio cuidadoso de la placenta, o tipificando con detalle la sangre, analizando los genes o tipificando los tejidos (HLA). Los gemelos monocigóticos pueden presentar diferencias físicas y cognitivas porque el ambiente uterino puede ser diferente; las diferencias pueden localizarse a nivel del genoma mitocondrial, en la modificación del producto del gen después de la traducción y en la expresión de los genes del núcleo en respuesta a factores medioambientales (nutrición). De hecho, la modificación epigenética diferencial de genes idénticos puede ser un factor posnatal frecuente responsable de la diferencia de fenotipos en los gemelos monocigóticos.

**Examen de la placenta.** Si las placentas están separadas, serán siempre bicoriales (75%), pero los gemelos no serán necesariamente dicigóticos, puesto que el inicio de la gemelaridad monovular en la primera división celular o durante la fase de mórula puede dar lugar a dos membranas amnióticas y a dos membranas coriales e, incluso,

a dos placentas. Un tercio de los gemelos monocigóticos es bicorial y biamniótico.

Una placenta aparentemente única puede estar presente en gemelos tanto monovulares como poliovulares. La inspección de la placenta poliovular suele mostrar un corión distinto para cada feto, que cruza la placenta entre las inserciones de los cordones y los dos amnios. Las placentas bicoriales separadas o fusionadas pueden tener distinto tamaño. El feto unido a la placenta o porción placentaria de menor tamaño suele ser más pequeño que el otro gemelo o puede presentar malformaciones. Es de esperar que los **gemelos monocoriónicos** sean monovulares. Suelen ser biamnióticos y, casi siempre, con placenta única.

Los **problemas de la gestación gemelar** incluyen el polihidramnios, la hiperemesis gravídica, la preeclampsia, la rotura prematura de membranas, los vasos previos, la inserción velamentosa del cordón, las presentaciones anormales (nalgas) y el parto prematuro. Cuando se compara con el gemelo nacido en primer lugar, el segundo gemelo corre un riesgo mayor de síndrome de dificultad respiratoria y de asfisia. Los gemelos corren el riesgo de CIR, transfusión gemelogemelar y malformaciones congénitas que afectan sobre todo a los gemelos monocigóticos. Las anomalías están producidas por deformaciones por compresión uterina debida a la ocupación de la cavidad uterina (luxación de cadera), comunicación vascular con embolias (atresia ileal, porencefalia, aplasia cutánea) o sin embolias (gemelo acardio), y a factores desconocidos que favorecen la gemelaridad (gemelos unidos, anencefalia, mielomeningocele).

Las **anastomosis vasculares placentarias** sólo son frecuentes en los gemelos monocoriales. En las placentas monoeoriónicas, la vascularización fetal suele estar comunicada, a veces de forma muy compleja. Las anastomosis vasculares de las placentas monocoriales pueden ser arterio-arteriales, veno-venosas o arteriovenosas. Suelen estar equilibradas como para que ninguno de los fetos sufra. Las comunicaciones arterio-arteriales pasan sobre las venas placentarias y, cuando hay anastomosis, la sangre puede ir fácilmente de un lecho vascular fetal al otro. También se reconocen con facilidad las comunicaciones veno-venosas, aunque son menos frecuentes. La combinación de anastomosis arterio-arteriales y veno-venosas se observa en los **gemelos acardios**. Esta rara malformación letal (1:35.000) se produce por la **secuencia TRAP** (perforación arterial inversa gemelar). La ablación intrauterina de las anastomosis con un láser de Neodimio:YAG puede mejorar la insuficiencia cardíaca del gemelo superviviente. En unos pocos casos, un cordón umbilical nace del otro después de abandonar la placenta. En estos casos, el gemelo unido al cordón secundario suele presentar malformaciones o muere en el útero.

En el **síndrome de transfusión fetal**, una arteria de uno de los gemelos lleva sangre que drena en la vena del otro de forma aguda o crónica. Este último feto se vuelve pletórico y adquiere un tamaño mayor que el primero, que es anémico y pequeño. Con el tiempo, se observa una diferencia de 5 g/dl en la hemoglobina y del 20% en el peso corporal. El hidramnios materno en un embarazo gemelar sugiere un síndrome de transfusión fetal. Se puede salvar la vida si se prevé esta posibilidad, preparándose para transfundir al gemelo donante o para sangrar al receptor. La muerte intrauterina del donante puede provocar la formación generalizada de trombos de fibrina en las pequeñas arteriolas del gemelo receptor, posiblemente secundaria a la transfusión de sangre rica en tromboplastina procedente del feto donante que se está macerando. El gemelo superviviente puede desarrollar una coagulación intravascular diseminada. En la tabla 97-2 se enumeran los cambios que más se asocian a una gran derivación arteriovenosa no compensada de la placenta de uno de los gemelos a la del otro. El tratamiento de este grave problema consiste en digoxina materna, amniorreducción agresiva del polihidramnios, terminación gemelar selectiva o ablación de las anastomosis con láser Nd:YAG o fetoscopia.

**Identificación posnatal.** Se pueden usar los siguientes criterios físicos para determinar si los gemelos son monovulares: 1) ambos deben ser del mismo sexo, 2) sus características, incluidas las orejas y los dientes, deben ser muy parecidas (aunque no tienen que parecerse más de lo que lo hacen las dos mitades laterales de un individuo), 3) su pelo debe ser idéntico en color, textura, rizo natural y distribución, 4) sus ojos deben ser del mismo color y matiz, 5) su piel debe ser de la misma textura y color (los nevus pueden mostrar distintas proporciones y loca-

**TABLA 97-2.** Cambios característicos en los gemelos monocoriales con cortocircuitos arteriovenosos placentarios no compensados

| LADO ARTERIAL: DONANTE         | GEMELO DEL | LADO VENOSO: RECEPTOR                                   |
|--------------------------------|------------|---|
| Prematuridad                   |            | Prematuridad  |
| Oligohidramnios                |            | Polihidramnios  |
| Prematuro más pequeño          |            | Anasarca  |
| Malnutrido                     |            | Prematuro más grande                                    |
| Pálido                         |            | Bien nutrido  |
| Anémico                        |            | Pletórico   |
| Hipovolemia                    |            | Policitémico  |
| Hipoglucemia                   |            | Hipervolémico   |
| Microcardia                    |            | Hipertrofia cardíaca                                    |
| Glomerulos pequeños o normales |            | Disfunción miocárdica                                   |
| Arteriolas de pared fina       |            | Insuficiencia tricuspídea                               |
|                                |            | Obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho |
|                                |            | Glomerulos grandes                                      |
|                                |            | Arteriolas de pared gruesa                              |

lizaciones), 6) sus manos y pies deben mostrar la misma conformación y tener un tamaño similar y 7) sus medidas antropomórficas deben ser muy parecidas.

**PRONÓSTICO.** La mayoría de los gemelos son prematuros y las complicaciones maternas del embarazo son más frecuentes que en las gestaciones únicas. Aunque la mortalidad perinatal es mayor en los gemelos Tnonocoriónicos, no existe diferencia entre las tasas de mortalidad neonatal de los gemelos y de los recién nacidos de embarazos únicos cuando se comparan por grupos de peso y de edad gestacional (fig. 97-2). Como muchos gemelos son prematuros en cuanto al peso, su mortalidad global es más elevada que la de los recién nacidos de embarazos únicos. La mortalidad perinatal de los gemelos es cuatro veces superior a la habitual. La probabilidad de entrelazamiento de los cordones es mayor en los gemelos monoamnióticos, lo que puede provocar asfixia. En teoría, el segundo gemelo corre mayor riesgo de anoxia que el primero, ya que la placenta puede separarse después del nacimiento del primer gemelo y antes de que nazca el segundo. Además, el expulsivo del segundo suele ser más difícil, ya que su presentación es a menudo anómala (nalgas, enredados), el tono uterino puede haber dismi-

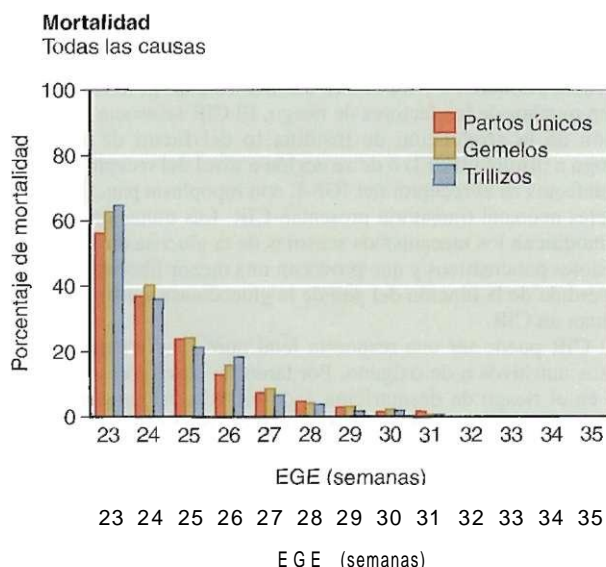


Figura 97-2. Mortalidad. Todas las causas. La figura muestra la tasa de mortalidad para todos los bebés que fallecieron durante la hospitalización en función de la semana de edad gestacional. Las barras de la izquierda representan los partos únicos; las barras del medio los gemelos y las barras de la derecha los trillizos. No se observan diferencias entre partos únicos o múltiples. EGE, Edad gestacional estimada. De: Chitambar D, Poon LC, O'Brien AD, et al. *Obstet Gynecol* 2004;103:1070-1075.

nuido o el cérvix puede empezar a cerrarse después del nacimiento del primero. Un gemelo con retraso del crecimiento intrauterino corre mayor riesgo de hipoglucemia. Cualquier diferencia notable de tamaño entre los gemelos monovulares, suele desaparecer cuando los niños alcanzan los 6 meses de edad. La mortalidad de las gestaciones múltiples con cuatro o más fetos es extraordinariamente alta para cada feto. Debido a este pronóstico sombrío, se ha propuesto como tratamiento una reducción selectiva fetal (mediante la inyección fetal transabdominal intratorácica de KCl) y dejar dos o tres de ellos. En los embarazos de gemelos monocigóticos existe un mayor riesgo de muerte intrauterina para uno de los fetos, mientras que el gemelo que sobrevive corre mayor riesgo de parálisis cerebral y otras secuelas del desarrollo neurológico.

**TRATAMIENTO.** El diagnóstico prenatal permite al obstetra y al pediatra anticipar el nacimiento de los niños de alto riesgo debido a la gemelariad. Durante la dilatación y el período neonatal inmediato, se debe observar atentamente para poder tratar con rapidez la asfixia o el síndrome de transfusión fetal. La decisión de llevar a cabo una transfusión sanguínea inmediata en un «gemelo donante» muy anémico o de una exanguinotransfusión parcial en un «gemelo receptor» debe basarse en el juicio clínico.

- Cohen J: Associated multiple gestation-ART. *Clin Obstet Gynecol* 2003;46:363-374.
- Dechaud H, Picot MC, Hedon B, et al: First-trimester multifetal pregnancy reduction: Evaluation of technical aspects and risks from 2,756 cases in the literature. *Fetal Diagn Ther* 1998;13:26 (-265).
- Donovan EF, Ehrenkranz RA, Shankaran S, et al: Outcomes of very low birth weight twins cared for in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network's intensive care units. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:742-749.
- Fausser BCJM, Devroey P, Macklon NS: Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005;365:1807-1816.
- Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al: Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *PNAS* 2005;102:10606-10609.
- Gante TJ, Clark RH, Elliott JP, et al: Twins and triplets: the effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:700-707.
- Hartley RS, Emanuel I, Hitti J: Perinatal mortality and neonatal morbidity rates among twin pairs at different gestational ages: Optimal delivery timing at 37 to 38 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:451-458.
- Mari G, Roberts A, Dettl L, et al: Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: Results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:708-715.
- Norwitz ER, Hoyte LPJ, Jenkins KJ, et al: Brief report: Separation of conjoined twins with the twin reversed-arterial-perfusion sequence after prenatal planning with three-dimensional modeling. *N Engl J Med* 2000;343:399-402.
- Pearn J: Bioethical issues in caring for conjoined twins and their parents. *Lancet* 2001;357:1968.
- Pharoah PO: Twins and cerebral palsy. *Acta Paediatr Suppl* 2001;436:6-10.
- Steer P: Perinatal death in twins. *BMJ* 2007;334:545-546.

## 97.2 • PREMATURIDAD Y CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETRASADO

**DEFINICIONES.** La Organización Mundial de la Salud define como prematuros a los neonatos vivos que nacen antes de la semana 37 a partir del primer día del último período menstrual. Los recién nacidos de bajo peso al nacer (BPN; peso al nacer de 2.500 g o menos) se deben a la prematuridad, al crecimiento intrauterino retrasado (CIR) o a ambos factores. La prematuridad y el CIR se asocian a un aumento de la morbilidad y la mortalidad neonatales. La definición de bajo peso al nacer debería basarse, para cada población específica, en datos que sean lo más homogéneos posibles en sus aspectos genético y ambiental. En la figura 97-1 se presentan las variaciones de la morta-



lidad neonatal en función del peso al nacer, de la edad de gestación y del sexo.

**INCIDENCIA.** Se observa un aumento del porcentaje de muertes de niños menores de 5 años que se producen durante el período neonatal. Alrededor del 38% de las muertes en este grupo de edad se produjeron durante el primer mes de vida y el 28% de ellas se atribuyen a nacimiento prematuro. Durante el año 2003, el 7,9% de los nacidos vivos en Estados Unidos pesó menos de 2.500 g; el porcentaje fue casi el doble en los negros que en los blancos. En las últimas dos décadas, la tasa de BPN ha aumentado sobre todo por el incremento del número de nacimientos pretérmino. Existe mayor riesgo de recurrencia de parto pretérmino en aquellas mujeres cuyo primer embarazo acabó en parto pretérmino. Alrededor del 30% de los niños con BPN en Estados Unidos presenta CIR y nace después de la semana 37. Con tasas de BPN superiores al 10%, la contribución del CIR aumenta, mientras que la de la prematuridad disminuye. En los países en vías de desarrollo, el 70% de los niños con BPN presenta CIR. La morbilidad y la mortalidad son mayores en los niños con CIR que en los nacidos con la misma edad de gestación pero con peso adecuado para ésta (v. fig. 97-1). Aunque las tasas de mortalidad neonatal en EE.UU. han descendido desde 1971, la disparidad étnica entre negros y blancos o neonatos hispanos sigue invariable. Los niños negros tienen mayores tasas de mortalidad neonatal y presentan un mayor porcentaje de nacimientos con bajo peso en Estados Unidos.

**EL RECIÉN NACIDO CON MUY BAJO PESO AL NACER (MBPN).** Los niños con MBPN son los que pesan menos de 1.500 g y la mayoría son prematuros. En Estados Unidos, la tasa de MBPN del año 2003 fue del 1,4% (3,1% en los niños negros y 1,2% en los blancos). La tasa de MBPN es un indicador preciso de la tasa de mortalidad de lactantes. Los niños con MBPN representan más de la mitad de las muertes neonatales y la mitad de los niños con discapacidades; la supervivencia de estos recién nacidos es directamente proporcional al peso en el nacimiento, de forma que sólo alcanza el 20% cuando el neonato pesa entre 500 y 600 g y sobrepasa el 90% entre los que pesan de 1.250 a 1.500 g. La tasa de MBPN se ha mantenido en los negros estadounidenses, pero ha aumentado en los blancos, probablemente debido al aumento de los partos múltiples entre estos últimos. La atención perinatal ha mejorado la tasa de supervivencia de los niños con BPN. Si se compara con los niños nacidos a término, la incidencia de rehospitalización durante el primer año de vida por secuelas de la prematuridad, infecciones, secuelas neurológicas y trastornos psicosociales es mayor en los niños con MBPN.

**FACTORES RELACIONADOS CON EL NACIMIENTO PREMATURO Y EL BAJO PESO AL NACER.** Resulta difícil distinguir claramente los factores asociados a la prematuridad de los relacionados con el CIR (v. también caps. 94 y 95). Existe una fuerte correlación positiva entre el nacimiento prematuro, el CIR y unas condiciones socioeconómicas pobres. En las familias de bajo nivel socioeconómico, es mayor la incidencia de nutrición deficitaria, anemia y enfermedades maternas, de atención prenatal inadecuada, de drogadicción, de complicaciones obstétricas y de antecedentes maternos de ineficacia reproductiva (abortos, muertes fetales, partos prematuros o niños con BPN). Otros factores, como las familias monoparentales, las madres adolescentes, corto intervalo entre gestaciones y las madres que han tenido antes más de cuatro hijos, también son más frecuentes. Además, se han descrito diferencias sistemáticas del crecimiento fetal que se asocian con el tamaño materno, el orden de nacimiento, el peso de los hermanos, la clase social, el consumo de tabaco por la madre y otros factores. No se puede determinar con facilidad hasta qué punto las variaciones en el peso al nacer entre unas poblaciones y otras se deben a factores ambientales (extrafetales) más que a diferencias genéticas del crecimiento potencial.

La etiología del nacimiento pretérmino es multifactorial e interaccionan de forma compleja factores fetales, placentarios, uterinos y maternos (tabla 97-3).

El nacimiento prematuro de niños cuyo BPN es el adecuado para su edad de gestación se explica por cuadros médicos en los que el útero es incapaz de retener al feto, interferencias en la evolución del embarazo, desprendimiento prematuro de la placenta, gestación multifete-

**TABLA 97-3. Causas identificadas de parto pretérmino**

|  |
|--|
| <b>Fetales</b>   |
| Sufrimiento fetal  |
| Gestación múltiple   |
| Eritroblastosis  |
| Anasarca no inmunitario  |
| <b>Placentarias</b>  |
| Disfunción placentaria   |
| Placenta previa  |
| Desprendimiento prematuro de placenta  |
| <b>Uterinas</b>  |
| Útero bicornue   |
| Incompetencia cervical (dilatación prematura)  |
| <b>Maternas</b>  |
| Preeclampsia   |
| Enfermedad crónica (cardiopatía cianótica, nefropatía)   |
| Infección ( <i>Listeria monocytogenes</i> , estreptococos del grupo I corioamnionitis, vaginosis bacteriana) |
| Toxicomanías (cocaína)   |
| <b>Otras</b>   |
| Rotura prematura de membranas  |
| Polihidramnios   |
| Iatrogénicas   |
| Traumatismos   |

tal o rotura prematura de membranas, o por un estímulo indeterminado que desencadena las contracciones uterinas eficaces antes del término de la gestación.

La infección bacteriana manifiesta o asintomática (estreptococos del grupo B, especies de *Listeria monocytogenes*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia*, *Trichomonas vaginalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides*) del líquido amniótico y de las membranas (corioamnionitis) puede provocar un parto prematuro. Los productos bacterianos pueden estimular la producción de mediadores inflamatorios locales (interleucina-6, prostaglandinas) que activan las contracciones uterinas prematuras o una respuesta inflamatoria local, con rotura focal de las membranas amnióticas. Un tratamiento antibiótico adecuado disminuye el riesgo de infección fetal y puede prolongar la gestación. El uso de agonistas de los receptores  $\beta$ -simpaticomiméticos (ritodrina, terbutalina) no evita el nacimiento prematuro. Otros agentes que inhiben los trabajos de parto prematuros (indometacina) producen importantes complicaciones neonatales.

El CIR se asocia a cuadros médicos que interfieren en la circulación y la eficacia de la placenta, en el desarrollo o el crecimiento fetal, o en el estado general de salud y nutrición de la madre (tabla 97-4). Los nacimientos prematuros y los recién nacidos de bajo peso con CIR comparten muchos de los factores de riesgo. El CIR se asocia a una disminución de la producción de insulina (o del factor de crecimiento análogo a insulina [IGF]) o de su acción a nivel del receptor. Los niños con defectos en el receptor del IGF-I, con hipoplasia pancreática o con diabetes neonatal transitoria presentan CIR. Las mutaciones genéticas que modifican los mecanismos sensores de la glucosa en las células de los islotes pancreáticos y que provocan una menor liberación de insulina (pérdida de la función del gen de la glucocinasa sensible a glucosa) originan un CIR.

El CIR puede ser una respuesta fetal normal a la carencia de elementos nutritivos o de oxígeno. Por tanto, la clave no está en el CIR, sino en el riesgo de desnutrición o de hipoxia. Algunos nacimientos pretérmino indican una necesidad de un parto precoz para escapar de un ambiente intrauterino potencialmente peligroso. El CIR se suele clasificar como un crecimiento reducido simétrico (afectación similar del perímetro cefálico, longitud y peso) o asimétrico (con perímetro cefálico relativamente conservado) (v. fig. 96-1). El CIR simétrico suele ser de comienzo más precoz y se asocia a enfermedades que afectan gravemente al número de células fetales, como son las alteraciones cromosómicas o genéticas, las malformaciones, los agentes teratogénicos o una hipertensión materna grave. El CIR asimétrico suele comenzar más tarde, conserva la velocidad de las ondas Doppler en los vasos carotídeos y se asocia a nutrición materna deficiente o a un inicio o una exa-

**TABLA 97-4.** Factores que suelen asociarse al retraso del crecimiento intrauterino

|  |
|--|
| <b>Fetales</b>   |
| Trastornos cromosómicos (trisomías autosómicas)  |
| Infecciones fetales crónicas (enfermedad de inclusiones citomegálicas, rubéola congénita, sífilis) |
| Malformaciones congénitas: síndromes complejos   |
| Lesiones posradiación  |
| Gestación múltiple   |
| Hipoplasia pancreática   |
| Déficit de insulina  |
| Déficit del factor de crecimiento análogo a insulina tipo 1  |
| <b>Placentarios</b>  |
| Disminución del peso o de la celularidad de la placenta o de ambos                                 |
| Disminución de la superficie placentaria   |
| Placentitis vellositaria (bacteriana, viral, parasitaria)  |
| Infarto placentario  |
| Tumor (corioangioma, mola hidatiforme)   |
| Desprendimiento placentario  |
| Síndrome de transfusión gemelar (síndrome de parabisis)  |
| <b>Maternos</b>  |
| <b>Toxemia</b>   |
| Enfermedad renal, hipertensión, o ambas  |
| Hipoxemia (grandes altitudes, enfermedad cardíaca cianótica o pulmonar)                            |
| Desnutrición (déficit de micronutrientes o macronutrientes)  |
| Enfermedad crónica   |
| Drepanocitosis   |
| Fármacos o drogas (narcóticos, alcohol, tabaco, cocaína, antimetabolitos)                          |

cerbación tardíos de enfermedades vasculares de la madre (preeclampsia, hipertensión crónica). En la tabla 97-5 se enumeran los problemas de los recién nacidos con CIR.

**VALORACIÓN DE LA EDAD DE GESTACIÓN AL NACER.** Cuando se comparan con los recién nacidos prematuros de peso adecuado, los que presentan CIR tienen un peso menor al nacer y puede parecer que la cabeza es desproporcionadamente mayor en relación con el cuerpo; los niños de ambos grupos carecen de grasa subcutánea. En ausencia de asfixia, la madurez neurológica (la velocidad de conducción nerviosa) se

**TABLA 97-5.** Problemas de los recién nacidos con CIR (PEG)

| PROBLEMA                                    | PATOGENIA   |
|---|---|
| Muerte fetal intrauterina                   | Hipoxia, acidosis, infección, anomalías letales   |
| Asfixia perinatal                           | i perfusión uteroplacentaria durante el parto<br>± hipoxia-acidosis fetal crónica; síndrome de aspiración de meconio                                |
| Hipoglucemia                                | i depósitos de glucógeno tisulares,<br>i gluconeogénesis, hiperinsulinismo,<br>± necesidades de glucosa en la hipoxia<br>hipotermia, cerebro grande |
| Politemia-hiperviscosidad                   | Hipoxia fetal con T producción de eritropoyetina  |
| Reducción del consumo de oxígeno/hipotermia | Hipoxia, hipoglucemia, inanición, escasa cantidad de grasa subcutánea   |
| Dismorfología                               | Anomalías sindrómicas, trastornos cromosomogénicos, deformidades provocadas por el oligohidramnios, infección TORCH                                 |

Otros problemas son la hemorragia pulmonar y los comunes a los riesgos relacionados con la edad de gestación de los prematuros nacidos con menos de 37 semanas  
CIR, Crecimiento intrauterino retrasado; PEG, pequeño para la edad de gestación; TORCH, toxoplasmosis, otros agentes, rubéola, citomegalovirus, herpes simple.

correlaciona con la edad de gestación, a pesar del peso reducido del feto. Los signos físicos permiten calcular la edad de gestación al nacer. El sistema más utilizado, la puntuación de Ballard, posee una exactitud de  $\pm 2$  semanas (figs. 97-3 a 97-5). Un niño se considera de alto riesgo en cuanto a la mortalidad y la morbilidad cuando existen discrepancias entre el cálculo de la edad de gestación mediante la exploración física, la fecha calculada por la madre a partir de su última regla y el estudio ecográfico del feto.

**ESPECTRO DE ENFERMEDADES DE LOS RECIÉN NACIDOS DE BAJO PESO.** La inmadurez aumenta la gravedad y dificulta la distinción de las manifestaciones clínicas de la mayoría de enfermedades neonatales. La inmadurez de las funciones orgánicas, las complicaciones del tratamiento y los trastornos específicos que desencadenan el parto prematuro contribuyen a la morbilidad y mortalidad neonatales asociadas a los recién nacidos prematuros con BPN (tabla 97-6). En los niños con

Figura 97-3. Criterios físicos de madurez. La nueva puntuación de Ballard ampliada (NBS: New Ballard Score) incluye a los neonatos extremadamente prematuros y ha sido retocada para mejorar la precisión en los niños más maduros. (De Ballard JL, Khoury JC, Wedig K y cois.: New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. / *Pediatr* 1991; 119:417-423.)

| Signos físicos de madurez | -1   | 0  | 1   | 2   | 3  | 4   | 5                          |
|---------------------------|--|--|---|---|--|---|----------------------------|
| Piel                      | Muy fina, friable, transparente                      | Gelatinosa, roja, translúcida                            | Lisa, rosa, venas visibles  | Descamación superficial y/o eritema, pocas venas              | Grietas, áreas pálidas, venas aisladas                     | Parches, grietas profundas, no venas                  | Coriácea, grietas, arrugas |
| Lanugo                    | Ausente  | Escaso   | Abundante   | Delgado   | Áreas sin lanugo   | La mayor parte sin lanugo                             |                            |
| Superficie plantar        | Del talón a los dedos 40-50 mm: -1, <40 mm: -2       | <50mm, ausencia de pliegues                              | Marcas rojas débiles  | Sólo surco transversal anterior                               | Surcos en 2/3 anteriores                                   | Surcos en toda la planta                              |                            |
| Mamas                     | Imperceptibles                                       | Apenas perceptibles                                      | Aréola plana sin relieve  | Aréola punteada, relieve de 1-2 mm                            | Aréola elevada, relieve de 3-4 mm                          | Aréola llena, relieve de 5-10 mm                      |                            |
| Ojo/oído                  | Párpados fusionados laxamente (-1), fuertemente (-2) | Párpados abiertos, pabellón auricular plano está plegado | Pabellón ligeramente incurvado; blando; recuperación lenta        | Pabellón bien curvado, blando, fácil de plegar y de recuperar | Formado y firme, recuperación instantánea tras ser plegado | Cartilago grueso, pabellón auricular firme            |                            |
| Genitales masculinos      | Escroto plano, liso                                  | Escroto vacío, arrugas tenues                            | Testículos en la parte superior del conducto, muy escasas arrugas | Testículos en descenso, arrugas escasas                       | Testículos descendidos, arrugas abundantes                 | Testículos pendulos, arrugas profundas                |                            |
| Genitales femeninos       | Clitoris prominente, labios planos                   | Clitoris prominente, labios menores pequeños             | Clitoris prominente, labios menores creciendo                     | Labios mayores y menores, ambos prominentes                   | Labios mayores grandes, menores pequeños                   | Los labios mayores cubren al clitoris y a los menores |                            |

## Signos de madurez neuromuscular

|                           | -1 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---------------------------|----|---|---|---|---|---|---|
| Postura                   |    |   |   |   |   |   |   |
| Ventana cuadrada (muñeca) |    |   |   |   |   |   |   |
| Retroceso del brazo       |    |   |   |   |   |   |   |
| Ángulo poplíteo           |    |   |   |   |   |   |   |
| Signo de la bufanda       |    |   |   |   |   |   |   |
| Talón a oreja             |    |   |   |   |   |   |   |

Figura 97-4. Criterios neuromusculares de madurez. La NBS incluye a los neonatos extremadamente prematuros y ha sido retocada para mejorar la precisión en los niños más maduros. (De Ballard JL, Khoury JC, Wedig K y cols.: New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119:417-423.)

MBPN, la morbilidad es inversamente proporcional al peso al nacer. El síndrome de dificultad respiratoria aparece en alrededor del 80% de los neonatos con peso de 501-750 g, en el 65% de los de peso entre 751 y 1.000 g, en el 45% de aquéllos cuyo peso al nacer oscila entre 1.001 y 1.250 g, y en el 25% de los de peso entre 1.251-1.500 g; el 25% de los niños con un peso entre 501 y 750 g al nacer, en el 12% de los de 751 a 1.000 g, en el 8% de los que pesan 1.001-1.250 g y en el 3% de los que pesan entre 1.251 y 1.500 g presentan hemorragia intraventricular grave (HIV). En conjunto, el riesgo de sepsis tardía (24%), enfermedad pulmonar crónica (23%), hemorragia intraventricular grave (11%), enterocolitis necrosante (7%) y de ingreso hospitalario prolongado (45-125 días) es alto en los niños con MBPN. Los problemas asociados a los niños con BPN y CIR se reflejan en la tabla 97-5; si el niño con CIR es, además, prematuro, estos problemas se sumarán a los enumera-

dos en la tabla 97-6. El crecimiento posnatal escaso es un problema común para los niños pretérmino y los que presentan CIR.

**CUIDADOS GENERALES.** Al nacer, las medidas necesarias para limpiar la vía aérea, iniciar la respiración, cuidar el cordón umbilical y los ojos, y administrar vitamina K, son las mismas tanto para los recién nacidos inmaduros como para los de peso y madurez normales (cap. 94). Se necesita una atención especial para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias y evitar la posible aspiración de contenido gástrico. También hay que prestar atención a: 1) el control de la temperatura corporal, monitorización de la frecuencia cardíaca y de la respiración, 2) la administración de oxígeno y 3) los detalles de la alimentación. Nunca debe bajarse la guardia frente a la infección. Los procedimientos habituales aplicados en ellos pueden desencadenar una hipoxia. También es importante la necesidad de la participación activa y regular de los padres en el cuidado de sus hijos, la necesidad de enseñar a la madre a cuidar al niño en el domicilio y la cuestión del pronóstico sobre el posterior crecimiento y desarrollo.

**Control de la temperatura.** La supervivencia de los niños con BPN y enfermos es mayor cuando reciben la atención en un ambiente térmico neutro o lo más parecido a esto. Este ambiente consiste en un conjunto de condiciones térmicas, como la temperatura del aire y de las superficies radiantes, la humedad relativa y el flujo de aire, en las que la producción de calor (medida experimentalmente mediante el consumo de oxígeno) sea mínima y la temperatura del niño se mantenga dentro de los límites normales. Dependen del tamaño y de la edad posnatal de los neonatos; así, los niños más grandes y mayores necesitan temperaturas ambientales más bajas que los neonatos más pequeños y de menor edad. Para mantener la temperatura corporal se usan cunas térmicas radiantes o incubadoras. El calor corporal se conserva si se crean un ambiente cálido y unas condiciones estandarizadas de humedad. La temperatura óptima ambiental para que la pérdida de calor y el consumo de oxígeno de un niño desnudo sean mínimos es la que mantiene la temperatura central del niño a 36,5-37 °C. Depende del tamaño y de la madurez del niño: cuanto menor y más inmaduro sea, más alta tendrá que ser la temperatura ambiente. Para mantener caliente a un niño de extremo bajo peso al nacer (EBPN), puede recurrirse a un escudo de plástico o a un gorro y ropa para el cuerpo. El calor del niño se puede mantener si se calienta el aire hasta una temperatura deseada o si se controla por servocontrol la temperatura corporal del niño hasta el grado deseado. Se debe controlar de forma continua la temperatura del niño para poder ajustar la temperatura medioambiental y mantener la temperatura corporal óptima. La técnica de la «madre canguro» con el contacto directo entre las pieles y cubrir al neonato con un gorrito y una manta son alternativas seguras, si se monitoriza estrechamente para evitar el riesgo de hipotermia grave cuando no se dispone de incubadoras o cuando el lactante está estable y los padres desean un contacto directo con su niño.

Si se mantiene una humedad relativa del 40-60%, resulta más fácil estabilizar la temperatura corporal, ya que se reduce la pérdida de calor incluso a temperaturas ambientales muy bajas, se evita la sequedad y la irritación de la mucosa de la vía respiratoria, sobre todo durante la administración de oxígeno y después o durante una intubación endotraqueal (generalmente 100% de humedad), se diluyen las secreciones viscosas y se reduce la pérdida insensible de agua de los pulmones. El niño debe permanecer caliente y sólo se sacará de la incubadora o de la cuna térmica cuando el cambio gradual a la atmósfera de la sala no provoque una alteración importante de su temperatura, coloración, actividad o constantes vitales.

Se debe valorar la administración de oxígeno para disminuir el riesgo de lesión hipóxica, de insuficiencia circulatoria, los riesgos de hiperoxia ocular (retinopatía de la prematuridad) y de la lesión pulmonar por el oxígeno. El oxígeno se debe administrar por una carpa, una sonda nasal, un aparato de presión positiva continua en la vía respiratoria o un tubo endotraqueal, para mantener una concentración de oxígeno inspirado estable y segura. Aunque la cianosis debe tratarse de inmediato, no hay que olvidar que el oxígeno es una droga y que se debe controlar su uso para obtener los máximos beneficios posibles y minimizar su potencial efecto perjudicial. Se debe ajustar la concentración inspiratoria de oxígeno en función de la presión de oxígeno en sangre arterial (PaO<sub>2</sub>) u otros métodos no invasivos como la pulsioximetría continua o las mediciones transcutáneas de oxígeno. La gasometría en sangre capilar es inadecuada para calcular los niveles arteriales de oxígeno.

## Puntuación de madurez

| Puntuación | Semanas |
|------------|---------|
| -10        | 20      |
| -5         | 22      |
| 0          | 24      |
| 5          | 26      |
| 10         | 28      |
| 15         | 30      |
| 20         | 32      |
| 25         | 34      |
| 30         | 36      |
| 35         | 38      |
| 40         | 40      |
| 45         | 42      |
| 50         | 44      |

Figura 97-5. Puntuaciones de madurez. Stimando la puntuación física y neurológica se calcula la edad gestacional. (De Ballard JL, Khoury JC, Wedig K y cols.: New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119:417-423.)



TABLA 97-6. Problemas neonatales de los recién nacidos prematuros

|  |
|--|
| Respiratorios  |
| Síndrome de dificultad respiratoria (enfermedad de membrana hialina)*                                  |
| Enfermedad pulmonar crónica  |
| Neumotorax, neumomediastino; enfisema intersticial   |
| Neumonía congénita   |
| Hipoplasia pulmonar  |
| Hemorragia pulmonar  |
| Apnea*   |
| Cardiovasculares   |
| Conducto arterioso persistente*  |
| Hipotensión  |
| Hipertensión   |
| Btadicardia (con apnea)*   |
| Malformaciones congénitas  |
| Hematológicos  |
| Anemia (de aparición precoz o tardía)  |
| Hemorragia subcutánea o en órganos (hígado, suprarrenal, craneal)*                                     |
| Coagulopatía intravascular diseminada  |
| Déficit de vitamina K  |
| Anasarca: inmunitario o no inmunitario   |
| Gastrointestinales   |
| Mala función gastrointestinal: escasa movilidad*   |
| Enterocolitis necrosante   |
| Hiperbilirrubinemia: directa e indirecta   |
| Anomalías congénitas productoras de polihidramnios   |
| Perforación gastrointestinal aislada espontánea  |
| Metabólico-endocrinos  |
| Hipocalcemia*  |
| Hipoglucemia*  |
| Hiper glucemia*  |
| Acidosis metabólica tardía   |
| Hipotermia*  |
| Estado eutiroides pero con tiroxina baja   |
| Del sistema nervioso central   |
| Hemorragia intraventricular*   |
| Leucomalacia periventricular   |
| Encefalopatía hipóxico-isquémica   |
| Convulsiones   |
| Retinopatía de la prematuridad   |
| Hipoacusia   |
| Hipotonía*   |
| Malformaciones congénitas  |
| Encefalopatía bilirrubínica  |
| Síndrome de abstinencia (narcóticos)   |
| Renales  |
| Hiponatremia*  |
| Hipernatremia*   |
| Hiperpotasemia*  |
| Acidosis tubular renal   |
| Glucosuria renal   |
| Edema  |
| Otros  |
| Infecciones* (congénitas, perinatales, nosocomiales: bacterianas, virales, por hongos o por protozoos) |
| *Frecuente.  |

**Necesidades de líquido.** Estas necesidades varían en función de la edad de gestación, las condiciones ambientales y el estado de salud. Si se admite que las pérdidas de agua son mínimas en las heces de los niños que no reciben líquidos orales, sus necesidades de agua equivalen a las pérdidas insensibles, a la excreción renal de solutos, al crecimiento y a las posibles pérdidas no habituales que se produzcan. La pérdida insensible es indirectamente proporcional a la edad de gestación; los niños pre-término muy inmaduros (< 1.000 g) pueden perder hasta 2-3 ml/kg/hora, en parte debido a la delgadez de su piel, a la falta de tejido subcutáneo y a la gran superficie corporal expuesta. Esta pérdida insensible de agua aumenta en caso de fototerapia, en los niños febriles y si se utilizan cunas térmicas. Disminuye cuando el neonato está vestido, está bajo un escudo de plástico, respira aire humidificado o su edad posnatal es mayor. La pérdida insensible de agua de los prematuros de mayor peso (2.000-2.500 g) cuidados en incubadora puede ser de unos 0,6 a 0,7 ml/kg/hora,

Es imprescindible un aporte adecuado de líquidos para la excreción urinaria de solutos (urea, electrólitos, fosfatos). Las cantidades eliminadas varían con la ingesta dietética y con el estado anabólico o catabólico nutricional. Las necesidades de agua aumentan cuando se incrementan los productos finales que deben ser eliminados por la orina, como la ingesta de fórmulas con gran carga de solutos, y de proteínas, y el catabolismo aumentado. La carga renal de solutos oscila entre 7,5 y 30 mOsm/kg. Los recién nacidos, sobre todo los de MBPN, tienen una menor capacidad para concentrar la orina, por lo que necesitan una mayor ingesta de líquidos para eliminar los incrementos de solutos.

En los recién nacidos a término, la ingesta de agua debe comenzar con 60-70 ml/kg el primer día, e incrementarla a 100-120 ml/kg el segundo o tercer día. Los prematuros más pequeños y más inmaduros pueden necesitar 70-80 ml/kg durante el primer día, y se debe aumentar de forma gradual hasta 150 ml/kg/día. Es necesario calcular individualmente el volumen de líquidos, aunque es raro que se superen los 150 ml/kg/24 horas. Los recién nacidos que pesan menos de 750 g en la primera semana de vida tienen una mayor superficie corporal y una piel inmadura, lo que conlleva una mayor pérdida transepidermica de líquidos, que a veces requiere la administración intravenosa de cantidades mayores de líquidos. Para determinar el balance hídrico y las necesidades de líquidos, se deben controlar a diario el peso, la diuresis, el nitrógeno ureico sérico y los niveles de sodio. En los prematuros, la observación y la exploración física son indicadores poco fiables del grado de hidratación. Todos los procesos que implican un aumento de las pérdidas de líquidos, como la glucosuria, la fase poliúrica de la necrosis tubular aguda y la diarrea suponen una carga adicional a los linones, que todavía no han adquirido su máxima capacidad para conservar agua y electrólitos, por lo que puede aparecer una deshidratación grave. Por otra parte, una sobrecarga de líquidos puede provocar la aparición de edema, insuficiencia cardíaca, conducto arterioso persistente y enfermedad pulmonar crónica.

**Nutrición parenteral total.** Antes de que se haya establecido completamente la alimentación enteral, o en aquellos casos en los que ésta no sea posible durante un largo período de tiempo, la alimentación intravenosa total aportará los líquidos, calorías, aminoácidos, electrólitos y vitaminas necesarios para garantizar el crecimiento del recién nacido con BPN. Esta técnica ha salvado la vida de recién nacidos con MBPN y de aquellos con síndrome diarreico rebelde al tratamiento o resecciones intestinales amplias. Las infusiones se pueden administrar a través de un catéter venoso periférico o con menos frecuencia a través de un catéter central permanente colocado por vía percutánea o quirúrgica. Durante un breve período de tiempo, puede utilizarse la vena umbilical.

La alimentación parenteral pretende aportar las suficientes calorías a partir de la glucosa, proteínas y lípidos para conseguir un crecimiento óptimo. La infusión debe contener 2,5-3 g/dl de aminoácidos sintéticos y 10-15 g/dl de glucosa, además de cantidades suficientes de electrólitos, oligoelementos y vitaminas. Se recomienda mantener la concentración de glucosa por debajo de 12,5 g/dl si se utiliza una vía periférica. Si se emplea un catéter central, puede alcanzarse una concentración de glucosa de hasta 25 g/dl, pero es raro. Para aportar calorías sin que vayan acompañadas de una carga osmótica notable, se recomienda usar emulsiones de grasas por vía intravenosa como Intralipid al 20% (2,2 kcal/ml), de forma que se puede disminuir el aporte de glucosa por las vías central o periférica y evitar el déficit de ácidos grasos esenciales. La dosis inicial de Intralipid puede ser de 0,5 g/kg/día, que se va aumentando de forma progresiva hasta los 3 g/kg/día, siempre y cuando se mantengan normales los valores de triglicéridos. La dosis de 0,5 g/kg/día es suficiente para prevenir el déficit de ácidos grasos esenciales. Los electrólitos, oligoelementos y las vitaminas se añaden en cantidades que se aproximan a las necesidades de mantenimiento establecidas. El contenido diario de la infusión debe ser cuidadosamente calculado tras valorar el estado bioquímico y clínico del recién nacido. Se aconseja la infusión lenta y continua. Las soluciones deben ser preparadas en una cámara con flujo laminar por un farmacéutico experto.

Con un aporte calórico superior a 100 kcal/kg/24 h mediante nutrición parenteral total, los recién nacidos con BPN deberían ganar un peso de 15 g/kg/24 h con un balance positivo de nitrógeno de 150-200 mg/kg/24 h, en ausencia de sepsis, procedimientos quirúrgicos y otras causas de estrés importante. Se suele lograr este objetivo (y de esta manera se revierte la tendencia calabólica de la primera semana de vida, con la consiguiente ganancia de peso) mediante la infusión



por vía periférica de 2,5-3,5 g/kg/24 h de aminoácidos, 10 g/dl de glucosa y 2-3 g/kg/24 h de Intralipid.

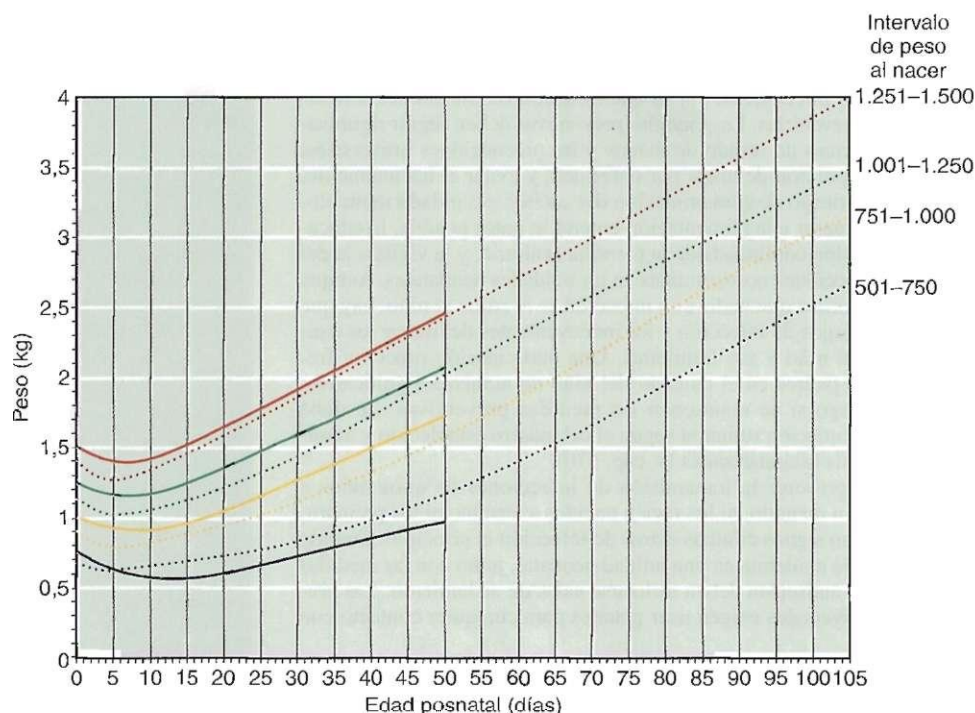
Las **complicaciones** de la alimentación intravenosa dependen tanto del catéter como del metabolismo de las sustancias de la infusión. El mayor riesgo de los catéteres centrales es la sepsis, y sólo se puede minimizar mediante un manejo meticuloso del catéter y una preparación aséptica de la solución que se va a infundir; una preparación aséptica de la solución también reduce el riesgo de sepsis por la vía. El principal microorganismo contaminante es el *Staphylococcus coagulans* negativo. El tratamiento consiste en la administración de los antibióticos adecuados. Si la infección persiste (hemocultivos permanentemente positivos mientras se administran los antibióticos adecuados) será necesario retirar la vía. Otras complicaciones son las trombosis, extravasaciones de líquido o salida accidental del catéter. Aunque la sepsis no suele asociarse a las vías periféricas, es frecuente la aparición de flebitis, descaimación cutánea e infección superficial. Las complicaciones metabólicas de la alimentación parenteral son la hiperglucemia secundaria a una

concentración alta de glucosa en la solución.

miento quirúrgico de determinadas enfermedades gastrointestinales o en pacientes con daño neurológico permanente, incapaces de succionar y tragar con normalidad.

**Inicio de la alimentación.** El momento óptimo para introducir la alimentación enteral en un recién nacido con BPN enfermo no está claro. La **alimentación trófica** consiste en administrar muy pequeñas cantidades de alimentos por vía enteral a los niños pretérmino con MBPN para estimular el desarrollo de su tracto gastrointestinal inmaduro. Los beneficios de la alimentación trófica incluyen la mejora de la motilidad del tubo digestivo y del crecimiento, la menor necesidad de nutrición parenteral, el menor número de episodios de sepsis y una disminución de la estancia hospitalaria. Cuando el niño esté estable, se le ofrecen pequeñas cantidades de alimentos además de los líquidos o de la nutrición i.v. que ya se le estaba aportando. La alimentación oral se va incorporando de forma gradual a medida que se retira la parenteral; de esta manera se puede reducir la incidencia de enterocolitis necrosante. El principio fundamental de la alimentación de los recién nacidos prematuros

Figura 97-6. Peso diario medio (kg) en relación con la edad posnatal (días) en recién nacidos con pesos al nacer entre 501-750 g, 751-1.000 g, 1.001-1.250 g y 1.251-1.500 g (líneas de puntos) representados junto a las curvas de Dañéis y cois, para recién nacidos con peso al nacer de 750 g, 1.000 g, 1.250 g y 1.500 g (líneas continuas). (De Wright K, Dawson JP, Fallis D y cois.: New Postnatal growth grids for very low birth weight infants, *Pediatrics* 1993; 91:922-926.)



La grasa se absorbe peor, debido fundamentalmente a la escasa cantidad de sales biliares; los ácidos grasos insaturados y la grasa de la leche humana se absorben mejor que las de la leche de vaca. La ganancia de peso de los niños que pesan menos de 2.000 g en el nacimiento debe ser la adecuada cuando se alimentan con leche materna o con fórmulas prematuras de leche «maternizada» (40% de caseína y 60% de proteínas del suero) con una ingesta proteica de 2,25-2,75 g/kg/24 horas. Las dos alternativas deben proporcionar todos los aminoácidos esenciales para los prematuros, como tirosina, cistina e histidina. La tolerancia de una ingestión mayor de proteínas suele ser buena y puede administrarse, sobre todo en los niños de mayor edad y crecimiento más rápido. Las ingestas proteicas de 4-5 g/kg/24 horas pueden ser peligrosas y, aunque pueden favorecer el crecimiento lineal, también pueden dar lugar a aminogramas plasmáticos anormales, elevaciones del nitrógeno ureico en sangre, del amonio y del sodio, acidosis metabólica (fórmulas de leche de vaca) y efectos indeseados en el desarrollo neurológico. Además, las elevadas proporciones de proteínas y minerales de las fórmulas equilibradas de leche de vaca de gran contenido calórico constituyen una gran carga de solutos para los riñones, un hecho importante en el mantenimiento del equilibrio hídrico, sobre todo en los niños con diarrea o liebre.

La **leche materna** es la preferida para todos los niños, incluidos los niños con MBPN. Además de las ventajas nutricionales, la leche materna tiene otros beneficios como son la protección frente a un amplio grupo de infecciones (a través de factores antiinfecciosos específicos y no específicos de la leche materna, y de efectos beneficiosos sobre la flora intestinal), el menor riesgo de enterocolitis necrosante en recién nacidos pretermiñó y de muerte súbita del lactante, y posibles efectos a largo plazo, como la menor incidencia de obesidad en la infancia/adolescencia y un mejor pronóstico del desarrollo neurológico. Una vez que el niño prematuro ingiere 120 ml/kg/24 horas, se añaden los **enloquecedores de leche materna** que pueden aportar suplementos de proteínas, calcio y fósforo. Si no se dispone de leche materna, se pueden emplear fórmulas especiales para prematuros. A las 34-36 semanas de gestación, los niños que no reciben leche materna deben pasar a fórmulas para niños a término (a menos que exista enfermedad ósea metabólica; v. cap. 106), ya que las fórmulas especiales para prematuros pueden producir hipercalcemia como consecuencia de las mayores concentraciones de calcio y vitamina D que contienen.

Aunque las fórmulas administradas en cantidades suficientes para un crecimiento adecuado suelen contener las cantidades necesarias de todas las vitaminas, es posible que no se ingiera un volumen de leche lo bastante grande como para satisfacer correctamente estas necesidades

durante semanas. Por tanto, los recién nacidos, con BPN deben recibir suplementos vitamínicos. Todavía no se han establecido con precisión las necesidades de estos niños, por lo que deben administrarse los aportes diarios recomendados para los recién nacidos a término (v. cap. 41). Además, estos niños pueden tener necesidades especiales de algunas vitaminas. Una parte del metabolismo intermediario de la fenilalanina y de la tirosina depende de la vitamina C. En los prematuros, la absorción disminuida de las grasas con aumento de la pérdida fecal de las mismas se asocia con una menor absorción de vitamina D, de otras vitaminas liposolubles y de calcio. Los recién nacidos con MBPN son especialmente propensos a la osteopenia, pero su ingesta total de vitamina D no debe superar las 1.500 UI/24 horas. El ácido fólico es esencial para la formación del ADN y la producción de nuevas células; sus niveles séricos y eritrocitarios disminuyen en los niños pretermiñó durante las primeras semanas de vida y siguen bajos durante 2-3 meses, por lo que se recomienda un aporte suplementario de ácido fólico, aunque no conlleve una mejoría del crecimiento ni un aumento de la concentración de hemoglobina. En estos prematuros, el déficit de vitamina E no es frecuente, pero se asocia con una hemólisis mayor y, en casos graves, con anemia y edema. La vitamina E funciona como un antioxidante para evitar la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados en las membranas de los hematíes; sus necesidades pueden aumentar por el incremento del contenido de estos ácidos grasos en las membranas debido a fórmulas que contienen una gran cantidad de ácidos poliinsaturados. Se ha visto una disminución de la enfermedad pulmonar crónica (EPC) en los niños con MBPN con la administración de suplementos de vitamina A. El déficit de vitamina K se detalla en el capítulo 103.4.

En los recién nacidos con BPN, la anemia fisiológica secundaria a la supresión posnatal de la eritropoyesis empeora debido a los menores depósitos fetales de hierro y a la mayor expansión del volumen sanguíneo producido por un crecimiento más rápido que en los neonatos a término; por tanto, la anemia se desarrolla antes y llega a niveles más bajos. La pérdida de sangre en el feto o el neonato acentúa este problema. Los depósitos de hierro, incluso en los niños con MBPN, suelen ser adecuados hasta que el niño duplica su peso; ése es el momento en el que debe iniciarse el suplemento de hierro (2 mg/kg/24 h), también si se utiliza eritropoyetina.

Los niños prematuros bien alimentados pueden tener entre una y seis deposiciones diarias de consistencia semisólida; un brusco aumento en el número, la aparición de sangre oculta o visible, o un cambio a una consistencia más líquida, son motivos de mayor preocupación que cualquier desviación de una frecuencia arbitrariamente establecida de deposiciones. Los niños prematuros no deben vomitar ni regurgitar. Tras

la toma, deben quedarse satisfechos y relajados, aunque es normal que muestren hambre poco tiempo antes de la hora de la toma siguiente.

**Prevención de las infecciones.** Los niños prematuros son más susceptibles a las infecciones, por lo que es necesaria una atención metódica para prevenirlas. Las medidas preventivas deben seguir rigurosamente las normas de lavado de manos y las precauciones universales, limitar la proporción de niños por enfermera y evitar el hacinamiento, minimizar el riesgo de contaminación del catéter, el cuidado metódico de la piel, pasar a la alimentación enteral lo antes posible, la educación y formación continuada de la plantilla sanitaria, y la vigilancia del índice de infecciones nosocomiales en las unidades neonatales. Aunque no debe permitirse que nadie con infección se acerque al niño, hay que valorar los riesgos de infección y los inconvenientes de limitar los contactos entre el niño y sus familiares. Una participación precoz y frecuente de los padres en el cuidado del niño no aumenta significativamente el riesgo si se mantienen las medidas preventivas. Se debe realizar la vacunación rutinaria según el calendario establecido y administrar las dosis estandarizadas (v. cap. 170).

Es difícil prevenir la transmisión de infecciones de unos niños a otros porque, a menudo, ni los recién nacidos a término ni los prematuros manifiestan signos clínicos claros de infección al principio. Cuando se produce una epidemia en una unidad neonatal, junto con las medidas habituales de antisepsia deben utilizarse salas de aislamiento. Las precauciones universales exigen usar guantes para cualquier contacto con el paciente.

**INMADUREZ DEL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS.** En los recién nacidos, el aclaramiento renal de casi todas las sustancias excretadas por la orina está disminuido, pero todavía más en los prematuros. La filtración glomerular aumenta con el incremento de la edad gestacional, por lo que las recomendaciones en las dosis de los fármacos dependen de la edad. Por tanto, cuando se administran fármacos cuya vía principal de excreción es renal, puede ser necesario aumentar los intervalos entre dosis. Para muchos fármacos proporcionados a los niños pretérmino se necesitan intervalos de administración más prolongados. También han de administrarse con precaución y en dosis menores de las habituales los fármacos metabolizados por el hígado o que requieren una conjugación química antes de su excreción renal.

Siempre que sea posible, se deben determinar los niveles sanguíneos de los fármacos potencialmente tóxicos, sobre todo en casos de alteraciones funcionales hepáticas o renales. Las decisiones sobre la elección y las dosis de los fármacos antibacterianos, así como sobre su vía de administración, deben tomarse de manera individual más que de forma sistemática, debido a los peligros de 1) aparición de infecciones por organismos resistentes a los agentes antibacterianos, 2) inhibición de las bacterias intestinales que fabrican cantidades significativas de vitaminas esenciales (vitamina K y tiamina) y 3) interferencias peligrosas en importantes procesos metabólicos.

Muchos de los medicamentos aparentemente inocuos en los adultos, según los estudios de toxicidad resultan peligrosos para los recién nacidos, sobre todo para los prematuros. Se ha demostrado que el oxígeno y varios fármacos son tóxicos para los prematuros en cantidades que no lo son para los recién nacidos a término (tabla 97-7). Por tanto, la administración (sobre todo en grandes dosis) de cualquier medicamento que no haya sido probado farmacológicamente en prematuros, debe hacerse con gran cuidado y después de considerar los riesgos y los beneficios.

**PRONOSTICO.** En la actualidad, la probabilidad de supervivencia de un neonato con un peso en el nacimiento de 1.501-2.500 g es del 95% o mayor, pero la mortalidad sigue siendo alta en los que nacen con pesos más bajos (v. fig. 97-1). Los cuidados intensivos han ampliado el período durante el cual es probable que un recién nacido de MBPN muera a consecuencia de las complicaciones de la prematuridad, como enfermedad pulmonar crónica, enterocolitis necrosante o infección nosocomial (tabla 97-8). Durante los dos primeros años de vida, la tasa de mortalidad de los niños con BPN que sobreviven hasta ser dados de alta en el hospital es mayor que la de los recién nacidos a término. En teoría, estas muertes se podrían evitar, ya que muchas de ellas se deben a infecciones (virus respiratorio sincitial [VRS]). Los niños prematuros también muestran una mayor incidencia de retraso del crecimiento, síndrome de muerte súbita del lactante, malos tratos y alteraciones del vínculo

**TABLA 97-7.** Posibles reacciones adversas a los fármacos administrados a neonatos prematuros

| FÁRMACO                                  | REACCIÓN   |
|--|--|
| Oxígeno                                  | Retinopatía de la prematuridad, enfermedad pulmonar crónica  |
| Sulfisoxazol                             | Encefalopatía bilirrubínica  |
| Cloranfenicol                            | Niño gris - shock, inhibición de la médula ósea  |
| Análogos de la vitamina K                | Ictericia  |
| Novobiocina                              | Ictericia  |
| Hexaclorofeno                            | Encefalopatía  |
| Alcohol benzílico                        | Acidosis, colapso, hemorragia intraventricular   |
| Vitamina E intravenosa                   | Ascitis, shock   |
| Detegentes fenólicos                     | Ictericia  |
| NaHCO <sub>3</sub>                       | Hemorragia intraventricular  |
| Anfotericina                             | Insuficiencia renal anúrica, hipotasemia, hipomagnesemia   |
| Reserpi na                               | Congestión nasal   |
| Indometacina                             | Oliguria, hiponatremia, perforación intestinal   |
| Cisaprida                                | Prolongación del intervalo QTc   |
| Tetraciclina                             | Hipoplasia del esmalte   |
| Tolazolina                               | Hipotensión, hemorragia gastrointestinal   |
| Sales de calcio                          | Necrosis subcutánea  |
| Aminoglucósidos                          | Hipoacusia, toxicidad renal  |
| Gentamicina entérica                     | Resistencias bacterianas   |
| Prostaglandinas                          | Convulsiones, diarrea, apnea, hiperostosis, estenosis pilórica   |
| Fenobarbital                             | Modificación del estado, somnolencia   |
| Morfina                                  | Hipotensión, retención de orina, síndrome de abstinencia   |
| Pancuronio                               | Edema, hipovolemia, hipotensión, taquicardia, contracciones por vecuronio, hipotonía prolongada                |
| Antisépticos yodados                     | Hipotiroidismo, bocio  |
| Fentanilo                                | Convulsiones, rigidez de la pared torácica, síndrome de abstinencia  |
| Dexametasona                             | Hemorragia gastrointestinal, hipertensión, infección, hipoalbuminemia, miocardiopatía, retraso del crecimiento |
| Furosemida                               | Hipoalbuminemia, hiponatremia, hipotasemia, hipocloremia, nefrocalcinosis, cálculos biliares                   |
| Heparina (no en dosis baja profiláctica) | Hemorragias, hemorragia intraventricular, trombocitopenia  |
| Eritromicina                             | Estenosis pilórica   |

lo maternofiliar. Los riesgos biológicos de una mala regulación cardiorespiratoria, debida a inmadurez o a complicaciones de enfermedades perinatales subyacentes, así como los riesgos sociales relacionados con la pobreza, contribuyen igualmente a la elevada mortalidad y morbilidad de estos niños. El 3-7% de los niños con BPN presenta anomalías congénitas.

En ausencia de malformaciones, de lesiones del sistema nervioso central, de MBPN o de CIR importante, el crecimiento físico de los niños con BPN se acepta al de los recién nacidos a término hacia el se-

**TABLA 97-8.** Secuelas de los recién nacidos de bajo peso

| INMEDIATAS                  | TARDÍAS  |
|-----------------------------|--|
| Hipoxia, isquemia           | Retraso mental, diplejía espástica, microcefalia, convulsiones, escaso rendimiento escolar   |
| Hemorragia intraventricular | Retraso mental, espasticidad, convulsiones, hidrocefalia   |
| Lesiones neurosensoriales   | Hipoacusia, alteraciones visuales, retinopatía de la prematuridad, estrabismo, miopía  |
| Insuficiencia respiratoria  | Enfermedad pulmonar crónica, cor pulmonale, broncoespasmo, malnutrición, estenosis subglótica, hendidura palatina jatrogénica, neumonía de repetición  |
| Enterocolitis necrosante    | Síndrome de intestino corto, malabsorción, malnutrición, diarrea infecciosa  |
| Hepatopatía colestásica     | Cirrosis, insuficiencia hepática, carcinoma, malnutrición  |
| Malnutrition                | Osteopenia, fracturas, anemia, déficit de vitamina E, retraso del crecimiento  |
| Estrés social               | Malos tratos o abandono, retraso del crecimiento, divorcio   |
| Otros                       | Síndrome de muerte súbita del lactante, infecciones, hernia inguinal, cicatrices cutáneas (trocar torácico, ligadura del conducto arterioso persistente, infiltración i.v.), reflujo gastroesofágico, hipertensión, craneosinostosis, colestiasis, nefrocalcinosis, hemangiomas cutáneos |



gímelo año de vida, aunque este período se acorta cuando el tamaño del prematuro es mayor en el momento del nacimiento. Los niños con MBPN a veces no recuperan el peso normal, sobre todo si presentan graves secuelas crónicas, si su ingesta nutritiva es insuficiente o si se desarrollan en un ambiente de cuidados inadecuados (v. tabla 97-8). En los niños con CIR que crecen poco y que no demuestran un crecimiento de recuperación (presente en la mayoría) puede ser beneficioso el tratamiento con hormona de crecimiento humana recombinante que debe iniciarse a la edad de 4 años. El nacimiento prematuro puede, por sí mismo, perjudicar el desarrollo posterior. Cuanto mayor sea la inmadurez y menor el peso al nacer, más probabilidades habrá de que se produzcan deficiencias intelectuales o neurológicas: hasta el 50% de los recién nacidos con pesos de 500-750 g tiene importantes minusvalías del desarrollo neurológico (ceguera, hipoacusia, retraso mental, parálisis cerebral). Existe también relación entre un perímetro cefálico pequeño en el nacimiento y un mal pronóstico del desarrollo neurológico. Muchos niños con BPN supervivientes presentan antes de los 8 meses de edad corregida una hipotonía que mejora cuando alcanzan los 8 meses o el año de edad. Esta hipotonía transitoria no es un signo de mal pronóstico. Entre el 30% y el 50% de los niños con MBPN tiene un rendimiento escolar bajo a la edad de 7 años (cursos repelidos, clases especiales, trastorno del aprendizaje, del lenguaje y del habla), a pesar de un CI normal. Son factores de riesgo de mal rendimiento escolar la hemorragia intraventricular grave, el peso inferior a 750 g al nacer, la lcuomalacia periventricular, el bajo nivel socioeconómico, la enfermedad pulmonar crónica, la atrofia cerebral, la hidrocefalia poshemorrágica, el CIR y, posiblemente, los niveles bajos de tiroxina. Los adolescentes que tuvieron MBPN presentan una salud satisfactoria; el 94% está integrado en clases habituales a pesar de las discapacidades neurosensitivas (oído, vista, parálisis cerebral, "cognitivas") presentes en el 24%.

Tanto los neonatos prematuros como con CIR tienen riesgo de enfermedades metabólicas (obesidad, diabetes tipo II) y trastornos cardiovasculares (cardiopatía isquémica, hipertensión) en la edad adulta. Esta hipótesis del **origen fetal** de las enfermedades adultas puede deberse a una resistencia a la insulina que puede manifestarse al comienzo de la infancia.

**PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD NEONATAL.** Tradicionalmente, el peso al nacer y la edad de gestación se han utilizado como indicadores principales del riesgo de mortalidad neonatal. De hecho, la supervivencia a las 22 semanas de gestación es escasa, en particular en los lactantes que requieren reanimación en el paritorio. Esta tasa aumenta a medida que lo hace la edad de gestación, de forma que alcanza alrededor del 15% a las 23 semanas, el 56% a las 24 semanas y el 79% a las 25 semanas. La supervivencia de neonatos menores de 24 semanas que pesan menos de 750 g y que tienen un índice Apgar <3 al minuto es del 30%. Estos neonatos también corren riesgo de desarrollar trastornos del desarrollo neurológico. Las enfermedades neonatales relacionadas específicamente con el peso al nacer, como la hemorragia intraventricular de grado IV, la neumonía grave por estreptococos del grupo B y la hipoplasia pulmonar, también empeoran el pronóstico. Se han desarrollado **sistemas de puntuación** en los que se consideran las anomalías fisiológicas (hipo o hipertensión, acidosis, hipoxia, hipercapnia, anemia, neuropenia), como es el caso del **Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP)** o parámetros clínicos (edad de gestación, peso al nacer, anomalías, acidosis, Fio<sub>2</sub>) en el **Clinical Risk Index for Babies (CRIB)**. El CRIB utiliza seis parámetros que se recogen durante las primeras 12 horas después del nacimiento, mientras que el SNAP analiza 26 variables que se miden en las primeras 24 horas de vida. Aunque estos sistemas de puntuación del riesgo pueden proporcionar una información sobre la mortalidad, no siempre permiten predecir la morbilidad de los supervivientes. Además, si se comparan con el juicio clínico de neonatólogos expertos (que tienen en cuenta el peso en el nacimiento, la gravedad de la enfermedad, un índice de Apgar bajo, EPC, el CIR, las necesidades terapéuticas), las puntuaciones objetivas de riesgo aportan información similar. La combinación del juicio del médico y una puntuación objetiva proporciona una valoración más exacta del riesgo de mortalidad.

**ALTA HOSPITALARIA.** Antes del alta, la alimentación de) niño debe ser por vía oral, al pecho o con biberón (tabla 97-9). Algunos lactantes con estado clínico frágil pueden ser dados de alta con alimentación por son-

**TABLA 97-9. Recomendaciones para el alta de los niños de alto riesgo de bajo peso al nacer**

|  |
|--|
| Resolución de las enfermedades agudas que amenazan la vida   |
| Seguimiento continuo de problemas crónicos pero estables   |
| Enfermedad pulmonar crónica  |
| Hemorragia intraventricular  |
| Enterocolitis necrosante   |
| Comunicación intraventricular; otras lesiones cardíacas  |
| Anemia   |
| Retinopatía de la prematuridad   |
| Alteraciones auditivas   |
| Apnea  |
| Colestasis   |
| Regulación de la temperatura   |
| Ganancia de peso con la alimentación oral  |
| Leche materna  |
| Con biberón  |
| Sonda gástrica   |
| No existe apnea importante; si es necesario, monitorización domiciliar de apnea  |
| Vacunas adecuadas y planificación de la profilaxis del virus respiratorio sincitial <sup>h</sup> si está indicada  |
| Detección selectiva de problemas de audición   |
| Examen oftalmológico si <27 semanas o <1.250 g al nacer  |
| Los conocimientos, la destreza y la confianza de la madre demostrados en;  |
| Administración de medicamentos (diuréticos, metilxantinas, aerosoles, etc.)  |
| Empleo de oxígeno, monitores de apnea, oxímetros   |
| Nutrición  |
| Horario  |
| Volumen  |
| Preparación de fórmulas  |
| Identificación de enfermedad y de deterioro  |
| Reanimación cardiopulmonar básica  |
| Seguridad del niño (v. tabla 97-1)   |
| Programación de derivaciones   |
| A atención primaria.   |
| A consulta de seguimiento de neonatos  |
| A terapia ocupacional/fisioterapia   |
| A pruebas de diagnóstico por imagen (ecografía craneal)  |
| Evaluación y solución de riesgos sociales (tabla 97-1)   |
| Adaptada de Academia Americana de Pediatría, American College of Obstetricians: <i>Guidelines for Perinatal Care</i> , 5. <sup>a</sup> ed. Elk Grove Village, IL, Academia Americana de Pediatría, 2002. |

da gástrica una vez que los padres han recibido la formación y educación adecuadas. El crecimiento debe mostrar un aumento estable de unos 10-30 g/24 horas. La temperatura debe estabilizarse cuando el niño está en una cuna. No debe haber sufrido episodios recientes de apnea ni bradicardia y debe haberse interrumpido la medicación parenteral o sustituido por medicación oral. Se puede dar de alta a los niños estables que se recuperan de una enfermedad pulmonar crónica con oxígeno administrado por una sonda nasal, siempre que se realice un cuidadoso seguimiento con monitorización frecuente mediante pulsioximetría y visitas ambulatorias. Los niños con un peso al nacer menor de 1.500 g o entre 1.500 y 2.000 g con un cuadro clínico inestable que requiere oxígeno, deben ser sometidos a una exploración ocular para descartar la presencia de retinopatía de la prematuridad. En todos los niños con BPN se debe realizar una audiometría antes del alta, mientras que en todos los portadores de catéteres en la arteria umbilical debe hacerse un control de la presión arterial para descartar una hipertensión vascular renal. Para valorar una posible anemia han de hacerse determinaciones de la hemoglobina y el hematocrito. Si todos los problemas médicos importantes se han resuelto y el entorno domiciliario es adecuado, puede darse el alta a los niños prematuros cuando su peso alcance los 1.800-2.100 g; en los casos de alta precoz es esencial un seguimiento estricto y un acceso fácil al personal sanitario. Por otra parte, si el ambiente médico o social no son óptimos, los neonatos de alto riesgo que han sido trasladados a unidades de cuidados intensivos neonatales pueden volver al hospital donde nacieron para cumplir un período adicional de hospitalización cuando la enfermedad importante se haya curado. Tras el alta o en el hospital, se iniciará un programa completó'de vacunación que no incluya vacunas con virus vivos. Para la profilaxis del VRS (virus respiratorio sincital), véase el capítulo 257.

**CUIDADOS DOMICILIARIOS.** Mientras el niño permanece ingresado en el hospital, hay que enseñar a la madre cómo cuidar al niño después del



alta. En este programa debe incluirse al menos una visita al domicilio familiar por una persona capaz de valorar la organización doméstica y aconsejar sobre las mejoras necesarias.

### 97.3 • RECIÉN NACIDOS POSTÉRMINO

Los recién nacidos postérmino son los que nacen después de 42 semanas de gestación, calculadas a partir de la última regla de la madre, con independencia del peso al nacer. A menudo, esta designación se utiliza como sinónimo del término «posmaduro» y se aplica a los niños cuya gestación supera en más de 7 días los 280 normales. Alrededor del 25% de todos los embarazos acaba en/o después del día 287 de la gestación, un 12% lo hace en/o después del día 294 y un 5% en/o después del día 301. Se desconocen las causas del nacimiento postérmino o de la posmadurez. El tamaño grande de los niños no se correlaciona con un parto tardío, sino que depende de que sus padres tengan un tamaño grande, la multigravidez o el estado prediabético o diabético de la madre.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En la clínica, los recién nacidos postérmino pueden ser indistinguibles de los niños nacidos a término, aunque algunos reciben el nombre de posmaduros, ya que su aspecto y comportamiento recuerda al de los niños que tienen 1-3 semanas de edad. Esos niños posmaduros, o postérmino, suelen tener un peso mayor al nacer y se caracterizan por ausencia de lanugo, disminución o ausencia de vérnix caseoso, uñas largas, pelo abundante en el cuero cabelludo, piel blanca con aspecto apergaminado o descamativo y un mayor estado de alerta. Si se produce una insuficiencia placentaria, el líquido amniótico y el feto pueden aparecer teñidos de meconio y la frecuencia cardíaca fetal puede ser anormal; el niño puede mostrar un retraso del crecimiento. Aunque este síndrome se confunde a menudo con la posmadurez, sólo alrededor del 20% de los recién nacidos con síndrome de insuficiencia placentaria son postérmino. La mayoría de los afectados son recién nacidos a término o pretérmino, sobre todo los pequeños para su edad de gestación, que son hijos de madres con toxemia, primigrávidas añosas o mujeres con hipertensión crónica. Las placentas suelen ser pequeñas y presentan mala inserción. Se ha defendido que este síndrome se debe a cambios degenerativos de la placenta que reducen de forma progresiva el aporte de oxígeno y elementos nutritivos al feto.

Los niños postérmino en los que se sospecha una insuficiencia placentaria presentan diversos signos clínicos: descamación, uñas largas, pelo abundante, piel pálida, expresión alerta y piel laxa, en especial alrededor de los muslos y nalgas, lo que les confiere un aspecto de haber perdido peso recientemente. También se puede observar tinción meconial de uñas, piel, vérnix, cordón umbilical y membranas placentarias (v. fig. 94-1).

**PRONÓSTICO.** Cuando el parto se retrasa 3 semanas o más a partir de la fecha probable de parto, se produce un aumento significativo de la mortalidad que, en algunas series, triplica la del grupo de control formado por los recién nacidos a término. Los progresos del tratamiento obstétrico han reducido notablemente esta mortalidad.

**TRATAMIENTO.** Una cuidadosa monitorización obstétrica, incluyendo pruebas sin estrés, perfil biofísico o velocimetría Doppler, suele proporcionar una base razonable para optar por la no intervención, la provocación del parto o la cesárea. La inducción del parto o la cesárea pueden estar indicadas en la primigrávida añosa con una gestación que supera en 2-4 semanas la fecha probable de parto, sobre todo en presencia de signos de sufrimiento fetal. Los problemas médicos en el recién nacido se tratan a medida que aparecen.

### 97.4 • GRANDES PARA LA EDAD DE GESTACIÓN

Véase también el capítulo 107.1.

Las tasas de mortalidad neonatal disminuyen a medida que aumenta el peso en el nacimiento hasta que se alcanzan los 4.000 g; a partir de ese valor, la mortalidad se incrementa de nuevo. Estos niños de tamaño

excesivo suelen nacer a término, pero los niños pretérmino con gran peso para su edad de gestación tienen una mortalidad mayor que la de los niños del mismo tamaño nacidos a término. Los factores predisponentes más importantes son la diabetes y la obesidad maternas. Los niños muy grandes, con independencia de su edad de gestación, tienen una incidencia mayor de traumatismos de parto, como lesiones de los plexos cervical y braquial, del nervio frénico con parálisis del diafragma, fracturas de clavícula, cefalohematomas, hematomas subdurales y equimosis de la cabeza y la cara.

La incidencia de anomalías congénitas, sobre todo de cardiopatías congénitas, es también más elevada que en los recién nacidos a término de peso normal. El retraso intelectual y del desarrollo es estadísticamente más frecuente en los niños de gran peso nacidos a término y pretérmino que en los que tienen en el nacimiento un peso adecuado para su edad de gestación.

### 97.5 • TRANSPORTE DE LOS RECIÉN NACIDOS

Con la puesta en marcha de la regionalización de la asistencia a los neonatos de alto riesgo, cada vez es mayor el número de niños que son trasladados a unidades de cuidados intensivos neonatales de hospitales en los que no han nacido. Lo idóneo sería que las madres de alto riesgo fueran trasladadas y parieran en los centros que disponen de este tipo de unidades especiales. El transporte neonatal debe incluir una consulta sobre el problema del niño y las medidas adoptadas antes del traslado, facilidad de acceso al equipo de transporte y traslado y estabilización por el equipo antes de mover al niño. Antes del traslado, y si está indicado, hay que asegurar la vía respiratoria, administrar oxígeno, disponer de ventilación asistida, aplicar un tratamiento antimicrobiano, mantener la circulación, proporcionar un ambiente cálido e instalar vías respiratorias o arteriales o trocates torácicos. También deben trasladarse las historias clínicas del niño y de la madre, los informes de laboratorio y un tubo de sangre materna coagulada. Antes de la partida, hay que tranquilizar brevemente a la madre y, si es posible, permitir que vea al niño cuando está estabilizado; el padre debe seguir al vehículo que los transporta hasta la unidad receptora. El responsable o la enfermera que acompañen al niño debe avisar con antelación, informando a la unidad receptora sobre la naturaleza de la enfermedad del paciente.

El vehículo de transporte debe disponer de medicamentos, líquidos, balas de oxígeno, catéteres, trocates torácicos o tubos endotraqueales, laringoscopia y un dispositivo para calentar al niño. Debe estar bien iluminado y disponer de un espacio amplio para los procedimientos de urgencia y el equipo de monitorización. Con un personal de traslado eficaz y un personal de enfermería y médico expertos en el centro de referencia, la mortalidad de estos niños nacidos «extramuros» no debe superar a la de los nacidos en los centros de atención terciaria.

- Alberly M, Soothill P: Management of fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F62-F67.
- Alexander GR, Kogan M, Bader D, et al: US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, Hispanics, and blacks. *Pediatrics* 2003;111:e61-e66.
- American Academy of Pediatrics: Hospital discharge of the high-risk neonate—proposed guidelines. *Pediatrics* 1998;22:411-417.
- Bonhoeffer J, Siegrist CA, Heath PT: Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child* 2006;91:929-935.
- Caple J, Armentrout D, Husehy V, et al: Randomized, controlled trial of slow versus rapid feeding volume advancement in preterm infants. *Pediatrics* 2004;114:1597-1600.
- Clandinin MT, van Aerde JE, Merkel KL, et al: Growth and development of preterm infants fed infant formulas containing docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr* 2005;146:461-468.
- DeFelice C, Tassi R, De Capua B, et al: A new phenotypic variant of intrauterine growth restriction? *Pediatrics* 2007;119:e983-e990.
- Eriksson JG: The fetal origins hypothesis—10 years on. *Br Med J* 2005;330:1096-1097.
- Fawzi WW, Msamanga GI, Urassa W, et al: Vitamins and perinatal outcomes among HIV-negative women in Tanzania. *N Engl J Med* 2007;356:1423-1431.

- Gardner F, Johnson A, Yudkin P, et al: Behavioral and emotional adjustment of teenagers in mainstream school who were born before 29 weeks' gestation. *Pediatrics* 2004; 114:676-682.
- Garite TJ, Clark R, Thorp JA: Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:481-487.
- Gilbert WM, Danielsen B: Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1596-1601.
- Gupta P, Ray M, Dua T, et al: iVultimicronutrient supplementation for undernourished pregnant women and the birth size of their offspring. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:58-64.
- Hack M, Taylor HG, Drotar D, et al: Chronic conditions, functional limitations, and special health care needs of school-aged children born with extremely low birth weight in the 1990s. *JAMA* 2005;294:318-325.
- Hack M, Wilson Costello D: Decrease in frequency of cerebral palsy in preterm infants. *Lancet* 2007;369:7-8.
- Hessol NA, Fuentes-Afllick F: Ethnic differences in neonatal and postneonatal mortality. *Pediatrics* 2005; 115:e44-e51.
- Elofman PL, Regan F, Jackson WE, et al: Premature birth and later insulin resistance. *N Engl J Med* 2004;351:2179-2188.
- Hollo O, Rautava P, Korhonen T, et al: Academic achievement of small for gestational age children at age 10 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:179-187.
- Johnston LB, Savage MO: Should recombinant human growth hormone therapy be used in short small for gestational age children? *Arch Dis Child* 2004;89:740-744.
- Lawn JA, Cousens S, Zupan J, et al: 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet* 2005;365:891-900.
- Lee SK, Zupancic JAF, Pendray M, et al: Transport risk index of physiologic stability: A practical system for assessing infant transport care. *Pediatr* 2001;139:220-226.
- Lorenz JM, Paneth N, Jetton JR, et al: Comparison of management strategies for extreme prematurity in New Jersey and the Netherlands: Outcomes and resource expenditure. *Pediatrics* 2001;108:1269-1274.
- Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, et al: Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9-19.
- McCormick MC, Behrman RE: The quiet epidemic of premature birth: commentary on a recent institute of medicine report. *Ambul Pediatr* 2007;7:8-9.
- McGuire W, Henderson G, Fowlie PW: Feeding the preterm infant. *Br Med J* 2004;329:1227-1230.
- McGuire W, McEwan P, Fowlie PW: Care in the early newborn period. *Br Med J* 2004;329:1087-1089.
- Modi N: Management of fluid balance in the very immature neonate. *Arch Dis Child* 2004;89:E 108-F1 11.
- Platt MJ, Cans C, Johnson A, et al: Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007;369:43-50.
- Ruiz-Pelaez JG, Charpak N, Cuervo EG: Kangaroo mother care, an example to follow from developing countries. *Br Med J* 2004;329: 1179-1181.
- Schanler RH, Shulman RJ and Lau C: Feeding strategies for premature infants: Beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* 1999; 103:1150-1157.
- Seclin G: To avoid heat loss in very preterm infants. *Pediatr* 2004;145: 720-722.
- Shankaran S, Johnson Y, Langer JC, et al: Outcome of extremely low birth weight infants at highest risk: Gestational age <24 weeks, birth weight <750 g, and 1 minute Apgar <3. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 1084-1091.
- Strömberg B, Dahquist G, Ericson A, et al: Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: A population-based study. *Lancet* 2002;359: 461.
- Tommiska V, Ostberg M, Eellman V: Parental stress in families of 2 year old extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:E161-F164.
- Tucker J, McGuire W: Epidemiology of preterm birth. *Br Med J* 2004;329: 675-678.
- Walsh MC, Morris BH, Wraga LA, et al: Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *Pediatr* 2005;146:798-804.
- Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al: Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight in infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997-1003.

## Capítulo 98 ■ Manifestaciones clínicas de las enfermedades del período neonatal

### Barbara J. Stoll

La amplia variedad de trastornos que afectan al recién nacido se pueden originar en el útero, durante el nacimiento o en el período posnatal inmediato. Estos trastornos pueden deberse a mutaciones genéticas, aberraciones cromosómicas o enfermedades y lesiones adquiridas. El diagnóstico de las enfermedades en los recién nacidos depende de si se conoce el trastorno y de la evaluación de un número limitado de signos y síntomas clínicos relativamente inespecíficos.

La cianosis central puede tener un origen respiratorio, cardíaco, del sistema nervioso central (SNC), hematológico o melabólico (tabla 98-1). La insuficiencia respiratoria puede deberse a alteraciones pulmonares o

**TABLA 98-1. Diagnóstico diferencial de la cianosis neonatal**

|   |
|---|
| Hipoventilación del sistema nervioso central o periférico   |
| Asfixia al nacer  |
| Hipertensión o hemorragia intracraneal  |
| Sedación excesiva (directa o por vía materna)   |
| Parálisis del diafragma   |
| Enfermedades neuromusculares  |
| Convulsiones  |
| Enfermedad respiratoria   |
| Vía respiratoria superior   |
| Atresia/estenosis de coanas   |
| Síndrome de Pierre Robin  |
| Obstrucción intrínseca de las vías respiratorias (estenosis laríngea, bronquial, traqueal)                        |
| Obstrucción extrínseca de las vías respiratorias (quiste broncogénico, duplicación quística, compresión vascular) |
| Vía respiratoria baja   |
| Síndrome de dificultad respiratoria   |
| Taquipnea transitoria   |
| Aspiración meconial   |
| Neumonía (sepsis)   |
| Neumotorax  |
| Hemia diafragmática congenita   |
| Hipoplasia pulmonar   |
| Cortocircuito cardíaco derecha-izquierda  |
| Conexiones anómalas (flujo sanguíneo pulmonar normal o aumentado)   |
| Transposición de los grandes vasos  |
| Retorno venoso pulmonar anómalo total   |
| Tronco arterioso  |
| Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico   |
| Ventrículo único o atresia tricúspide con comunicación interventricular grande sin estenosis pulmonar             |
| Flujo sanguíneo pulmonar obstruido (flujo sanguíneo pulmonar disminuido)  |
| Atresia pulmonar con tabique interventricular intacto   |
| Tetralogía de Fallot  |
| Estenosis pulmonar grave con agujero oval persistente o comunicación interauricular                               |
| Atresia tricúspide  |
| Ventrículo único con estenosis pulmonar   |
| Malformación de Ebstein de la válvula tricúspide  |
| Persistencia de la circulación fetal (hipertensión pulmonar persistente del neonato)                              |
| Metahemoglobinemia  |
| Congenita (hemoglobina M, déficit de metahemoglobina reductasa)   |
| Adquirida (nitritos, nitros)  |
| 0, inadecuado en el ambiente o aporte de 0, inferior al esperado (raro)   |
| Desconexión del 0, al tubo nasal o a la carpa   |
| Conexión de aire en lugar de 0, a un respirador   |
| Dato falso/artefacto  |
| Artefacto de oxímetro (mal contacto entre el sensor y la piel, inadecuada búsqueda de pulso)                      |
| Artefacto de gasometría arterial (contaminación con sangre venosa)  |
| Otras   |
| Hipoglucemia  |
| Síndrome adrenogenital  |
| Policitemia   |
| Pérdida de sangre   |

De Smith F. Cyanosis. En Kliegman: *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy*. Filadelfia, WB Saunders, 1996.

a una depresión del sistema nervioso central secundaria a fármacos, hemorragia intracraneal o anoxia. Si la causa es pulmonar, la respiración tiende a ser rápida y suele ir acompañada de retracción de la caja torácica. Si se debe a lesiones nerviosas, la respiración suele ser irregular, débil y a menudo lenta. La cianosis que no va acompañada de signos evidentes de dificultad respiratoria debe hacer pensar en una cardiopata congénita cianótica o en una metahemoglobinemia. Sin embargo, es difícil distinguir clínicamente la cianosis de las cardiopatías congénitas de la producida por enfermedades respiratorias. Los episodios de cianosis también pueden ser la primera manifestación de una hipoglucemia, una bacteriemia, una meningitis, un shock, o una hipertensión pulmonar. La aerocianosis periférica es frecuente y, en general, no debe ser motivo de preocupación.

La palidez, además de hacer pensar en anemia o hemorragia aguda, también puede asociarse con hipoxia, asfixia, hipoglucemia, sepsis, shock o insuficiencia suprarrenal.

La hipotensión en niños a término es indicativa de shock hipovolémico (hemorragia, deshidratación), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (sepsis bacteriana, infección intrauterina), disfunción cardíaca (lesiones obstructivas del corazón izquierdo: síndrome del corazón izquierdo hipoplásico, miocarditis, «aturdimiento» miocárdico inducido por asfixia, arteria coronaria anómala), neumotorax, neumopericardio, derrame pericárdico, o trastornos metabólicos (hipoglucemia, insuficiencia suprarrenal: síndrome adrenogenital con pérdida de sal). La hipotensión es un problema frecuente en los niños enfermos pretérmino, y puede deberse a cualquiera de los problemas señalados en los niños a término. Puede aparecer en los niños pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) grave. Las medidas empleadas para aumentar la presión arterial incluyen la expansión de volumen (la solución salina normal es igual de eficaz que la albúmina al 5%), los esteroides y los fármacos inotropos como la dopamina, la dobutamina o la adrenalina. Algunos niños que pesan menos de 1.000 g no responden ni a líquidos ni a inotropos, pero pueden hacerlo al tratamiento con hidrocortisona por vía intravenosa. La hipotensión de inicio súbito en niños de MBPN debe hacer pensar en neumotorax, hemorragia intraventricular o hematoma subcapsular hepático.

Las convulsiones (v. cap. 593.7) suelen hacer referencia a un trastorno del sistema nervioso central y sugieren una encefalopatía hipóxico-isquémica, hemorragia intracraneal, anomalías cerebrales, hematoma subdural, meningitis, hipocalcemia, hipoglucemia, infarto cerebral, convulsiones familiares benignas y, en raras ocasiones, piridoxina dependientes, hiponatremia, hipernatremia, errores innatos del metabolismo o síndrome de abstinencia de drogas. Las convulsiones que se inician en el paritorio o inmediatamente después pueden deberse a inyección fetal no intencionada del anestésico local utilizado para la madre. También pueden ser secundarias a la administración de grandes cantidades de líquidos hipotónicos a la madre antes y durante el parto, que provoca hiponatremia e intoxicación hídrica en el neonato.

Es necesario distinguir las convulsiones de las mioclonías que pueden presentar los recién nacidos normales, los hijos de madres diabéticas, los neonatos que sufrieron asfixia o un síndrome de abstinencia en el parto, y los policitémicos. Las mioclonías que parecen simples temblores pueden pararse si se sujeta la extremidad del niño; se desencadenan a menudo con estímulos sensitivos, cuando el niño está activo y no se asocian con movimientos oculares anormales. Los temblores suelen ser más rápidos y con una menor amplitud que las convulsiones tónico-clónicas. Las convulsiones de los recién nacidos prematuros suelen ser sutiles y se asocian con movimientos anormales de los ojos (nistagmo, desviación, mirada fija) o de la cara (masticación, propulsión de la lengua); el componente motor suele consistir en la extensión tónica de los miembros, el cuello y el tronco. En los nacidos a término, los movimientos pueden ser focales o multifocales, clónicos o mioclónicos, pero la actividad convulsiva también puede resultar difícil de establecer. La apnea puede ser la primera manifestación de la actividad convulsiva, sobre todo en los prematuros. Las convulsiones pueden alterar el desarrollo neurológico e incluso predisponer a la aparición de convulsiones después del período neonatal. Se deben tratar de manera enérgica.

Tras una asfixia de parto grave, los niños pueden manifestar automatismos motores que se caracterizan por movimientos oro-buco-linguales, actividades rotatorias de las extremidades (remo, pedaleo, natación), una postura tónica o mioclonías. Las actividades motoras no suelen ir acompañadas de descargas electroencefalográficas (EEG) sin-

cronizadas en el tiempo, pueden no relacionarse con una actividad epiléptica cortical, responden mal al tratamiento anticonvulsivo y se asocian a un pronóstico malo. Estos automatismos pueden deberse a una depresión cortical que produce un fenómeno de liberación del tronco del encéfalo o convulsiones subcorticales.

La letargia se suele asociar a infecciones, asfixia, hipoglucemia, hipereapnia, sedación secundaria a la analgesia o anestesia materna, defectos cerebrales y, de hecho, a casi cualquier enfermedad grave incluidos los errores innatos del metabolismo. La letargia que aparece después del segundo día debe hacer pensar en una infección y, la que se asocia a vómitos, sugiere un aumento de la presión intracraneal o un error innato del metabolismo.

La irritabilidad puede ser un signo de malestar que acompaña a cuadros abdominales, irritación meníngea, síndrome de abstinencia de drogas, infecciones, glaucoma congénito o a cualquier causa de dolor. Siempre se debe explorar el tímpano como posible causa del dolor, como suele ocurrir al final de la lactancia. La hiperactividad, sobre todo en los prematuros, puede relacionarse con hipoxia, neumotorax, enfisema, hipoglucemia, hipocalcemia, lesión del sistema nervioso central, síndrome de abstinencia de drogas, tirototoxicosis neonatal, broncoespasmo, reflujo esofágico o malestar producido por un ambiente frío.

El rechazo del alimento se observa en casi todos los recién nacidos enfermos. Es importante realizar una búsqueda cuidadosa de infecciones, lesiones del sistema nervioso central o periférico, obstrucción intestinal y otras alteraciones.

La fiebre puede deberse a una temperatura ambiental demasiado alta, a unidades neonatales o incubadoras o cunas radiantes demasiado calientes, o a una cantidad excesiva de ropa. También se observa en la «fiebre por deshidratación» de los recién nacidos. Una vez descartadas estas causas de fiebre, habrá que pensar en una infección grave (neumonía, bacteriemia, meningitis, infecciones víricas, sobre todo por herpes simple y enterovirus), aunque estas infecciones no suelen desencadenar una respuesta febril en lo; recién nacidos (v. caps. 174 y 175). Un descenso de la temperatura corporal no justificado puede relacionarse con infecciones u otros trastornos graves de la circulación o del sistema nervioso central. A menudo, el aumento brusco de la temperatura del servocontrol de la incubadora para mantener la temperatura corporal es un signo de inestabilidad térmica y puede asociarse a sepsis.

Los períodos de apnea, sobre todo en los prematuros, pueden relacionarse con distintas alteraciones (v. cap. 101.2). Cuando la apnea recidiva, dura más de 20 segundos o se asocia con cianosis o bradicardia, es necesaria una evaluación diagnóstica inmediata.

La ictericia durante las primeras 24 horas de vida exige una evaluación diagnóstica y es una manifestación de eritroblastosis fetal mientras no se demuestre lo contrario. También se debe pensar en una septicemia e infecciones intrauterinas como la sífilis, el citomegalovirus y la toxoplasmosis, sobre todo en neonatos con aumento sérico de la bilirrubina directa.

La ictericia después de las primeras 24 horas puede ser «fisiológica» o deberse a septicemia, anemia hemolítica, galeatosemia, hepatitis, atresia biliar congénita, síndrome de bilis espesa tras una eritroblastosis fetal, sífilis, herpes simple u otras infecciones congénitas (v. cap. 102.3).

Los vómitos durante el primer día de vida indican obstrucción del aparato digestivo alto o aumento de la presión intracraneal. Si hay sospecha de obstrucción, está indicado el estudio radiológico. Los vómitos pueden ser también síntomas inespecíficos de una enfermedad como la septicemia. Son una manifestación frecuente de alimentación excesiva o de una mala técnica de alimentación, de estenosis pilórica, alergia a la leche, úlcera duodenal, úlceras de estrés, errores congénitos del metabolismo (hiperamonemia, acidosis metabólica) o insuficiencia suprarrenal. Los vómitos que contienen sangre oscura suelen ser una manifestación de enfermedad grave, aunque también hay que tener en cuenta la posibilidad de deglución de sangre materna. Los vómitos biliosos son muy sospechosos de obstrucción por debajo de la ampolla de Vater y requieren radiografías con contraste.

La diarrea puede deberse a una alimentación excesiva (sobre todo con fórmulas de alta densidad calórica), gastroenteritis aguda o malabsorción, pero también puede ser un síntoma inespecífico de infección. Puede acompañar a enfermedades con compromiso circulatorio de una parte del aparato intestinal o genital, como la trombosis mesentérica, la enterocolitis necrosante, la hernia estrangulada, la invaginación intestinal y la torsión ovárica o testicular.

La distensión abdominal suele ser un signo de obstrucción intestinal o de tumoración intraabdominal, pero también puede aparecer en niños con enteritis, enterocolitis necrosante, perforación intestinal aislada, fleo asociado a sepsis, dificultad respiratoria, ascitis o hipopotasemia.

La incapacidad para mover una extremidad (seudoparálisis) o parte de ella debe hacer pensar en fracturas, luxaciones o lesiones nerviosas. También puede observarse en la osteomielitis y otras infecciones que producen dolor al mover la parte afectada.

El dolor en los recién nacidos puede pasar desapercibido y no tratarse. El cuidado intensivo de los neonatos incluye una serie de procedimientos dolorosos como la toma de muestra de sangre (pincha/o en el talón, punción venosa o arterial), la intubación y el aspirado endotraqueal, la ventilación mecánica y la colocación de catéteres intravasculares. En los recién nacidos, el dolor provoca angustia y respuestas fisiológicas agudas de estrés, y puede llegar a afectar el desarrollo del dolor en la vida futura. Además si los padres creen que los neonatos experimentan dolor, esto les genera estrés.

Se puede evitar el dolor y el malestar durante el tratamiento de los recién nacidos enfermos. Antes de que aparezca el dolor o la ansiedad, se deben evitar los estímulos nociceptivos. Los fármacos que más se usan son los narcóticos ( morfina, fentanilo) o las benzodiazepinas (midazolam, lorazepam). Aunque no están claros los efectos a largo plazo de los narcóticos y sedantes, lo primero es tratar o prevenir el dolor agudo. Las infusiones continuas de narcóticos deben usar con precaución. También se han utilizado con buen resultado las soluciones orales de sacarosa concentrada para realizar algunos procedimientos menores pero dolorosos en los neonatos sanos (tabla 98-2).

## MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Las malformaciones congénitas son una causa importante de muerte fetal y neonatal, pero quizá sean aún más importantes como causa de enfermedad aguda y de morbilidad a largo plazo. Las malformaciones se estudian de forma general en los capítulos 81 y 108, y de manera más detallada en los capítulos dedicados a los distintos aparatos y sistemas del organismo. Su diagnóstico precoz es fundamental para planificar el tratamiento; algunas anomalías como la fístula traqueoesofágica, la hernia diafragmática, la atresia de coanas o la obstrucción intestinal requieren un tratamiento médico y quirúrgico inmediato para que el niño sobreviva (tabla 98-3). Es posible que los padres sufran ansiedad y sentimiento de culpabilidad cuando se les informa de la malformación del niño; es necesario un asesoramiento con sensibilidad.

American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and Section on Surgery, Canadian Paediatric Society Fetus and Newborn Committee: Prevention and management of pain in the neonate: an update. *Pediatrics* 2006;223:223 1-2241.

## TABLA 98-2. Dolor en el recién nacido: consideraciones generales

El dolor en los recién nacidos suele pasar desapercibido y/o no se trata lo suficiente. Si una técnica es dolorosa en los adultos, debe considerarse dolorosa en los recién nacidos. Las Instituciones sanitarias deben desarrollar y poner en práctica protocolos de atención a los pacientes para valorar, prevenir y tratar el dolor en los neonatos.

Deben usarse los fármacos con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas conocidas y eficacia demostrada en recién nacidos. Los fármacos que producen compromiso de la función cardiorrespiratoria sólo deben administrarlos las personas con experiencia en tratamiento de las vías respiratorias neonatales y en lugares con capacidad para realizar un seguimiento continuo.

Deben elaborarse programas educativos para mejorar la capacidad de los profesionales sanitarios en la valoración y el tratamiento del estrés y el dolor en los neonatos.

Es necesario seguir investigando para desarrollar y validar las herramientas de valoración del dolor neonatal que son útiles en los hospitales; para determinar las intervenciones conductuales y farmacológicas óptimas y para estudiar los efectos del dolor y de su tratamiento a largo plazo.

Adaptada de Anónimo: Prevention and management of pain and stress in the neonate. *Pediatrics* 2000;105:454-461; y Anand KJS, International Evidence-Based Group for Neonatal Pain: Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-180.

## TABLA 98-3. Malformaciones congénitas frecuentes potencialmente mortales

| NOMBRE  | MANIFESTACIONES   |
|---|---|
| Atresia de coanas   | Sufrimiento respiratorio en el parto, apnea, imposibilidad de pasar la sonda nasogástrica a través de las fosas nasales. Sospecha de síndrome CHARGE    |
| Síndrome de Pierre Robin  | Micrognatia, hendidura palatina, obstrucción de la vía respiratoria   |
| Hernia diafragmática  | Abdomen excavado, ruidos intestinales en el tórax, dificultad respiratoria  |
| Fístula traqueoesofágica  | Polihidramnios, neumonía por aspiración, salivación excesiva, imposibilidad de colocar la sonda nasogástrica en el estómago. Sospecha de síndrome VATER |
| Obstrucción intestinal: vólvulo, atresia duodenal, atresia ileal  | Polihidramnios, vómitos teñidos de bilis, distensión abdominal. Sospecha de trisomía 21, fibrosis quística, cocaína                                     |
| Gastrosquisis, onfalocelo   | Polihidramnios, obstrucción intestinal  |
| Agnesia renal, síndrome de Potter   | Oligohidramnios, anuria, hipoplasia pulmonar, neumotorax  |
| Defectos del tubo neural: anencefalia, mielomeningocele   | Polihidramnios, elevación de alfafetoproteína, disminución de la actividad fetal  |
| Cardiopatía congénita dependiente del conducto arterioso  | Cianosis, hipotensión, soplo  |
| CHARGE, Coloboma de ojo, anomalía cardíaca, atresia de coanas, retraso del crecimiento, y anomalías genitales y de la oreja: VATER, defectos vertebrales, ano imperforado, fístula traqueoesofágica, y displasia renal y del radio. |   |

Anand KJS, International Evidence-Based Group for Neonatal Pain: Consensus statement for the prevention and management of pain in the newborn. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-180.

Brady-Fryer B, Wiebe N, Lander JA: Pain relief for neonatal circumcision. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:1.

Bi'unquell PJ, Glennon CM, DiVlario FJ, et al: Prediction of outcome based on clinical seizure type in newborn infants. *J Pediatr* 2002;140:707-712.

Derbyshire SWG: Can fetuses feel pain? *BMJ* 2006;332:909-912.

Franck LS, Allen A, Cox S, Winter I: Parents' view about infant pain in neonatal intensive care. *Clin J Pain* 2005;21:133-139.

Levene M: The clinical conundrum of neonatal seizures. *Arch Child Dis Fetal Neonatal Ed* 2002;86:E75-E77.

Ng PC, Lee CEI, Lam CWK, et al: Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child* 2004;89:F119-J26.

Pignotti MS, Indolfi G, Ciuti R, Donzelli G: Perinatal asphyxia and inadvertent neonatal intoxication from local anesthetics given to the mother during labour. *Br Med J* 2005;330:34-35.

Scri I, Evans J: Controversies in the diagnosis and management of hypotension in the newborn infant. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:116-123.

Simons SLIP, van Dijk M, van Longen RA, et al: Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support. *JAMA* 2003;290:2419-2427.

Stevens B, Yamada J, Ohlsson A: Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:1.

Taddio A, Lee C, Yip A, et al: Intravenous morphine and topical tetracaine for treatment of pain in preterm neonates undergoing central line placement. *JAMA* 2006;295:793-800.

## Capítulo 99 ■ Trastornos del sistema nervioso central

### Ira Adams-Chapman y Barbara J. Stoll

Los trastornos del sistema nervioso central (SNC) son una causa importante de mortalidad neonatal y de morbilidad a corto y largo plazo. El daño del SNC puede deberse a hipoxia, asfixia, hemorragia, traumatismo, hipoglucemia o citotoxicidad directa. La etiología es con frecuencia multifactorial e incluye complicaciones perinatales agudas,



inestabilidad hemodinámica posnatal y anomalías del desarrollo que pueden ser genéticas y/o medioambientales. Son factores predisponentes para la lesión cerebral las enfermedades maternas agudas o crónicas que producen disfunción uteroplacentaria, las infecciones intrauterinas, la macrosomía/distocia, una mala presentación en el parto, la prematuridad y el retraso del crecimiento uterino. Las urgencias (agudas y a menudo inevitables) que surgen durante el proceso del parto producen a menudo daño cerebral mecánico y/o hipóxico-isquémico.

## 991 • EL CRÁNEO

Después de los partos con fórceps o ventosa pueden aparecer eritema, abrasiones, equimosis y necrosis de la grasa subcutánea de las partes blandas de la cara o del cuero cabelludo. Su localización depende del área de aplicación del fórceps. Las equimosis se pueden ver en expulsivos con manipulación y, a veces, en los prematuros sin una razón aparente. La hemorragia traumática puede afectar a cualquier capa del cuero cabelludo y al contenido intracraneal (fig. 99-1).

Las **hemorragias subconjuntivales y retinianas** son frecuentes, al igual que las petequias de la piel de la cabeza y el cuello. Lo más probable es que todas ellas se deban a un aumento brusco de la presión intratorácica durante el paso del tórax por el canal del parto. Hay que tranquilizar a los padres informándoles de que son lesiones transitorias y se deben a los acontecimientos normales del parto. Suelen resolverse rápidamente durante las dos primeras semanas de vida.

El **caput succedaneum** consiste en una tumefacción edematosa difusa, a veces equimótica, de las partes blandas del cuero cabelludo que afecta a la presentación en los partos de vértice (v. fig. 99-1). Puede extenderse y atravesar la línea media y las suturas. El edema desaparece en los primeros días de vida. El **mokieamiento** de la cabeza y el **acabalgamiento** de los huesos parietales suelen asociarse al caput succedaneum y se aprecian mejor una vez que el caput cede pero desaparecen en las primeras semanas de vida. De forma excepcional, un caput hemorrágico puede desencadenar un shock y obligar a una transfusión de sangre. En las presentaciones de cara puede encontrarse una tumefacción similar con alteraciones de la coloración y deformación del rostro. No es necesario un tratamiento específico, pero cuando aparecen equimosis extensas puede desarrollarse hiperbilirrubinemia.

El **cefalohematoma** (fig. 99-2) es una hemorragia subperióstica y, por tanto, siempre queda limitada a la superficie de un único hueso craneal. Se produce en el 1-2% de los nacimientos. No se observa alteración de la coloración del cuero cabelludo que lo cubre y la tumefacción no suele apreciarse hasta pasadas varias horas del nacimiento, ya que la hemorragia subperióstica es un proceso lento. La lesión se convierte en una masa tensa y dura con un borde palpable localizado sobre un área del cráneo. Casi todos los cefalohematomas se reabsorben en un plazo que depende de su tamaño pero que oscila entre 2 semanas y 3 meses. Hacia el final de la segunda semana puede empezar la calcificación. Cuando se palpa el reborde organizado de un cefalohematoma. Algunos se mantienen durante años como protuberancias óseas que se detectan en las radiografías como engrasamiento del diploë; los defec-

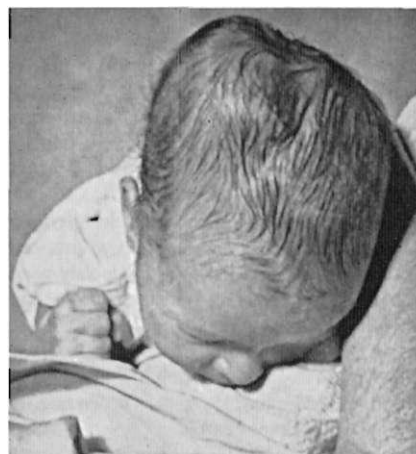


Figura 99-2. Cefalohematoma del hueso parietal derecho.

tos pseudoquisticos pueden persistir durante meses o años. En un 10-25% de los casos, el cefalohematoma se asocia con una fractura del cráneo subyacente que suele ser lineal y no presenta depresión. Al palpar el borde del cefalohematoma se suele tener la sensación de depresión central que sugiere pero no confirma la presencia de fractura subyacente o defecto óseo. No es necesario tratar los cefalohematomas, aunque a veces hay que recurrir a la fototerapia para mejorar la hiperbilirrubinemia.

La **hemorragia subgaleal** es una colección de sangre por debajo de la aponeurosis que cubre el cuero cabelludo a lo largo de todo el músculo occipito-frontal. La hemorragia puede extenderse por todo este gran espacio e incluso diseccionar y pasar al tejido subcutáneo del cuello. Suele asociarse con un parto con ventosa. Lo más probable es que el mecanismo de la lesión sea una fractura lineal del cráneo, una diastasis de la sutura o una fragmentación del borde superior del hueso parietal y/o una rotura de la vena emisaria. Una hemorragia subgaleal extensa puede deberse a una coagulopatía hereditaria (hemofilia). La hemorragia se presenta como una masa fluctuante que aumenta de tamaño después del nacimiento. Muchos pacientes desarrollan una coagulopatía de consumo por la gran pérdida de sangre. Se debe monitorizar a los pacientes y controlar la hipotensión y el desarrollo de hiperbilirrubinemia. Las lesiones suelen resolverse en un período de 2 a 3 semanas.

Las **fracturas del cráneo** pueden deberse a la presión ejercida por el fórceps, por la sínfisis del pubis, por la prominencia sacra o por las espinas ciáticas de la madre. Las fracturas más frecuentes son las lineales y no producen síntomas ni requieren tratamiento. Las fracturas deprimidas suelen ser indentaciones de la bóveda craneal y se parecen a una abolladura en una pelota de ping-pong; suelen deberse al parto con fórceps o a compresiones fetales. Suelen ser asintomáticas a menos que se asocien con lesiones intracraneales; cuando la depresión es importante, se aconseja elevar el hueso para evitar la lesión de la corteza por la presión mantenida. La fractura del hueso occipital con separación de las porciones escamosa y basal provoca casi siempre una hemorragia mortal debido a la rotura de los senos vasculares subyacentes. Este tipo de fracturas puede producirse durante un parto de nalgas al fraccionar sobre la columna hiperextendida de un niño con la cabeza fija en la pelvis materna.

## 992 • HEMORRAGIA EPIDURAL, SUBDURAL Y SUBARACNOIDEA TRAUMÁTICA

La hemorragia epidural, subdural o subaracnoidea traumática es especialmente frecuente cuando hay desproporción entre el tamaño de la cabeza fetal y el del estrecho inferior de la pelvis materna (desproporción pélvico-cefálica), cuando el parto se prolonga por otras razones, en las presentaciones de nalgas o en los expulsivos demasiado rápidos

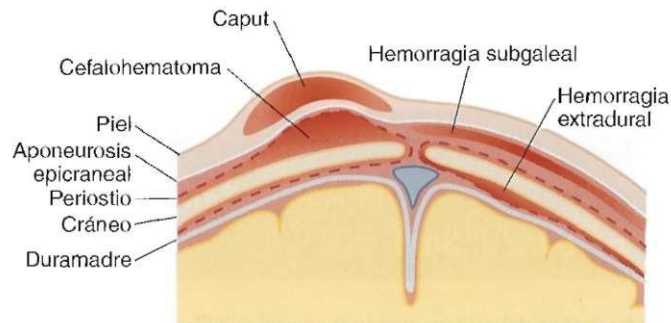


Figura 99-1. Lugares de hemorragias extracraneales (y extradurales) en el recién nacido. Diagrama esquemático de planos tisulares importantes desde la piel hasta la duramadre. De Volpe (J: *Neurology of the Newborn*, 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.)

o cuando se producen ayudas mecánicas en el expulsivo. Las hemorragias subdurales masivas son raras, pero se observan sobre todo en recién nacidos a término más que en prematuros y suelen asociarse con desgarros de la tienda del cerebelo o, con menor frecuencia, de la hoz del cerebro. Los pacientes con hemorragia masiva causada por desgarros de la tienda del cerebelo o de la hoz del cerebro empeoran rápidamente y pueden morir después de nacer. La mayoría de las hemorragias subdurales y epidurales se resuelven sin necesidad de intervenir, aunque se recomienda la consulta con un neurocirujano. El diagnóstico de la hemorragia subdural puede retrasarse hasta que el volumen del líquido subdural se expande y provoca megalocéfalia, prominencia frontal, abombamiento de las fontanelas, anemia y a veces convulsiones. Las imágenes de TC y RM son útiles para confirmar el diagnóstico. La hemorragia subdural sintomática en los recién nacidos a término de gran tamaño debe tratarse mediante extracción del líquido subdural acumulado con una aguja de punción lumbar introducida a través del borde lateral de la fontanela anterior. En todos los niños con hematomas subdurales, deben sospecharse, además de un traumatismo del parto, malos tratos en caso de derrame subdural después del período neonatal inmediato.

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es infrecuente y normalmente no da síntomas. Las anastomosis entre las arterias leptomenígeas penetrantes o las venas que hacen puentes son el origen más probable de la hemorragia. La mayoría de los neonatos afectados no presentan síntomas clínicos, pero la HSA puede detectarse si se observa un aumento del número de eritrocitos en una punción lumbar. Algunos recién nacidos desarrollan convulsiones benignas que suelen producirse el segundo día de vida. En raras ocasiones, el neonato presenta una hemorragia extremadamente grave y muere. No suelen observarse anomalías neurológicas durante el episodio agudo o durante el seguimiento. En caso de hallazgos necrológicos importantes debe pensarse en una malformación arteriovenosa que puede confirmarse fácilmente mediante TC o RM; la ecografía es menos sensible.

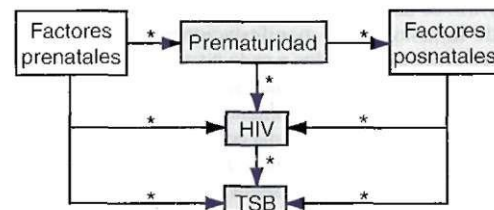
### 99.3 • HEMORRAGIA INTRACRANEAL-INTRAVENTRICULAR Y LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR

**ETIOLOGÍA.** La hemorragia intracraneal puede deberse a traumatismos o asfixia y, en raras ocasiones, a trastornos primarios de la coagulación o de anomalías vasculares congénitas. Los trastornos primarios de la coagulación y las malformaciones vasculares son raros y suelen provocar hemorragias subaracnoideas o intracerebrales. La hemorragia intrauterina asociada con trombocitopenia idiopática materna o más a menudo, con trombocitopenia aloinmunitaria fetal puede presentarse como una hemorragia cerebral grave o un quiste porencefálico tras resolución de una hemorragia cortical fetal. Las hemorragias intracraneales pueden asociarse con una coagulopatía intravascular diseminada, una trombocitopenia isoinmunitaria y con el déficit neonatal de vitamina K. sobre todo en recién nacidos a término de madres tratadas con fenobarbital o difenilhidantoína. Las hemorragias intracraneales suelen afectar a los ventrículos (hemorragia intraventricular [HIV]) de los preterminio nacidos de forma espontánea sin traumatismos evidentes.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La incidencia global de HIV ha disminuido durante la pasada década gracias a la mejora de los cuidados perinatales y el mayor uso de corticosteroides antes del nacimiento; no obstante, sigue siendo una causa importante de morbilidad en los niños preterminio. Alrededor del 30% de los recién nacidos prematuros <1.500 g presentará HIV. El riesgo está inversamente relacionado con la edad gestacional y el peso al nacer: cuanto más pequeños y más inmaduros son los recién nacidos, mayores el riesgo. En los niños con BPN, el 5% de los que tienen pesos entre 1.250—1.500 g tendrán HIV grave (grado III o IV) en comparación con el 1,4% de los niños con pesos <1.000 g. Entre el 60 y el 70% de los recién nacidos con pesos entre 500 y 750 g desarrollará HIV. La incidencia global de las anomalías craneales ecográficas graves (VIH, leucomalacia periventricular [LPV]) en niños pretérmino con pesos <1.000 g es del 22%; la incidencia de LPV ha aumentado del 2% al 7% en un período de 15 años.

**PATOGENIA.** Las lesiones neurológicas principales en los niños de MBPN son la HIV y la LPV. La HIV de los prematuros afecta a la matriz germinal subependimaria. Esta área periventricular contiene neuronas embrionarias y células giales fetales que emigran hacia la corteza. En esta región muy vascularizada del cerebro, los vasos sanguíneos inmaduros junto con el pobre tejido de soporte vascular existente predisponen a la aparición de hemorragia en los prematuros. La matriz germinal involuciona a medida que el niño se acerca a la gestación a término y la integridad vascular de los tejidos mejora, por lo que la HIV es mucho menos frecuente en el niño nacido a término. El infarto hemorrágico periventricular (hemorragia de grado IV) suele desarrollarse tras una HIV grave secundaria a congestión venosa. Entre los factores que predisponen a la hemorragia intraventricular se incluyen la prematuridad, el síndrome de dificultad respiratoria, la lesión hipóxico-isquémica o hipotensora, la lesión por reperfusión de los vasos lesionados, el aumento o disminución de la circulación sanguínea cerebral, la pérdida de integridad vascular, el aumento de la presión venosa, el neumotorax, la hipervolemia y la hipertensión.

Cada vez se comprende mejor la patogenia de la LPV y se ha visto que en ella están implicados acontecimientos intrauterinos y posnatales. Existe una relación compleja entre la vascularización cerebral y la regulación del flujo sanguíneo cerebral (ambos dependientes de la edad de gestación), las alteraciones de los precursores oligodendroglícos necesarios para la mielinización, y la infección y/o inflamación materna o fetal. Otros factores lesivos similares (hipoxia, isquemia), la obstrucción venosa por una HIV, o el estrés fetal no identificado, pueden disminuir la perfusión al cerebro y causar hemorragia y necrosis periventricular. La LPV se caracteriza por lesiones necróticas focales en la sustancia blanca periventricular y/o lesión más difusa de la sustancia blanca. El riesgo de LPV aumenta en los niños con HIV grave y/o aumento de tamaño de los ventrículos. Las vías corticoespirales descienden a través de la sustancia blanca periventricular, de ahí la asociación existente entre lesión de la sustancia blanca cerebral/LPV y trastornos motores, incluida la parálisis cerebral. En la figura 99-3 se muestra la posible interacción entre varios factores en la patogenia de las lesiones de la sustancia blanca.



Los asteriscos (\*) representan lugares en el esquema donde los factores pueden hacer disminuir o favorecer el riesgo de desarrollar TSB.

#### Posibles promotores de la aparición de TSB

Retraso del crecimiento fetal  
Hipotiroidismo  
Hipocapnia/hipercapnia  
Vasculitis fetal  
Infección materna o placentaria  
Otros factores pro-citocinas

#### Posibles protectores de la aparición de TSB

Esferoides prenatales  
Inhibidores de las prostaglandinas  
Toxemia/magnesio

Figura 99-3. Esquema de las posibles asociaciones entre la prematuridad, la hemorragia intraventricular (HIV), y los trastornos de la sustancia blanca (TSB). Los factores prenatales conllevan a la prematuridad y, a su vez, son marcadores independientes del riesgo de HIV y TSB. Los factores que actúan como resultado o en asociación con la prematuridad pueden modificar la probabilidad de tener HIV o TSB. La HIV en sí misma puede contribuir a la aparición de TSB. (De Kuban K, Sanocka O, Leviton A, y cols.: White matter disorders of prematurity: Association with intraventricular hemorrhage and ventriculomegaly. The Developmental Epidemiology Network. J Pediatr 1999; 134:539-546.)

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La mayoría de los pacientes con HIV no presentan síntomas clínicos, incluso con las hemorragias moderadas o graves. Algunos neonatos prematuros con HIV grave pueden presentar deterioro en el segundo o tercer día de vida. Las primeras manifestaciones de la hemorragia suelen consistir en períodos de apnea, palidez o cianosis, succión defectuosa, signos oculares anormales, llanto agudo y estridente, sacudidas musculares, convulsiones, disminución del tono muscular, acidosis metabólica, shock, disminución del hemalocrito o imposibilidad de remontarlo después de una transfusión. La HIV no suele estar presente en el momento del nacimiento; el 50% se produce durante el primer día de vida y hasta el 75% durante los 3 primeros días de vida. En un pequeño porcentaje de niños la hemorragia aparecerá entre los días 14 y 30. Los recién nacidos más inmaduros suelen desarrollar la hemorragia antes que los niños pretérmino mayores y más maduros. Después del primer mes de vida la HIV es un hecho muy infrecuente.

La LPV suele ser asintomática hasta que las secuelas neurológicas de la necrosis de la sustancia blanca, como los déficit motores espásticos, se manifiestan al final de la lactancia. La LPV puede aparecer ya en el nacimiento, pero lo habitual es que se detecte más tarde como una fase ecodensa precoz (a los 3-10 días de vida) seguida de la típica fase ecolúcida (quistica) (a los 14-20 días de vida).

La gravedad de la hemorragia puede definirse por la localización y el grado de dilatación ventricular en las imágenes de TC. La hemorragia de **grado I** representa hemorragia aislada a la zona subependimaria. La hemorragia de **grado II** es una hemorragia dentro del ventrículo pero sin dilatación ventricular. La hemorragia de **grado III** es una hemorragia intraventricular con dilatación del ventrículo y el **grado IV** representa una hemorragia intraventricular y parenquimatosa. Existe otro sistema de clasificación que describe 3 niveles de gravedad de la HIV detectada por ecografía: **grado I** es hemorragia localizada en la matriz germinal-región subependimaria o con afectación de menos del 10% del ventrículo (=35% de los casos de HIV), **grado II** es una hemorragia intraventricular que ocupa el 10-50% del ventrículo («40% de los casos»), y el **grado III** es una afectación de más del 50% con ventrículos dilatados (fig. 99-4). La **ventriculomegalia** puede ser leve (0,5-1 cm), moderada (1-1,5 cm) o grave (>1,5 cm).

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de la hemorragia intracranial se basa en los datos de la historia, las manifestaciones clínicas y en el conocimiento de los riesgos asociados a cada peso a) nacer que tienen los distintos tipos de hemorragias. Muchos signos de HIV son inespecíficos o están ausentes, por lo que se recomienda evaluar al prematuro de menos de 34 semanas de gestación con una ecografía cerebral en tiempo real a través de la fontanela anterior, para detectar posibles HIV. Los niños que pesan menos de 1.000 g presentan un alto riesgo de HIV y deben ser estudiados durante los 3 a 5 primeros días de vida, cuando puede detectarse alrededor del 75% de las lesiones. La ecografía es la técnica preferida para la detección selectiva porque no es invasiva, es reproducible, sensible y específica para detectar HIV. Los niños que pesan 1.001-1.500 g deben ser estudiados los primeros 7-14 días de vida. Todos los niños con alto riesgo deben someterse a una ecografía de seguimiento cuando se cumplan las 36-40 semanas de vida desde la última menstruación para evaluar adecuadamente la presencia de LPV, ya que los cambios quísticos relacionados con la lesión perinatal pueden no verse durante al menos 2-4 semanas. En un 29% de los recién nacidos con BPN que desarrollaron posteriormente parálisis cerebral no se observaron signos de LPV en las radiografías hasta pasados 28 días. La ecografía también detecta las lesiones prequísticas y quísticas simétricas de LPV y las lesiones ecogénicas intraparenquimatosas asimétricas del infarto hemorrágico cortical. Además, las ecografías seriadas permiten diagnosticar el desarrollo tardío de atrofia cortical o porencefalia y determinar la gravedad, progresión o regresión de la hidrocefalia pos-hemorrágica.

Alrededor del 3-5% de los niños con MBPN desarrollará hidrocefalia poshemorrágica y requerirá inserción de una derivación ventriculoperitoneal; si la primera imagen es patológica, están indicados estudios ecográficos a intervalos para monitorizar el desarrollo de la hidrocefalia.

La HIV representa sólo una cara de la lesión cerebral en el niño nacido a término o pretérmino. La RM es más sensible para evaluar la extensión de la lesión periventricular y puede predecir una evolución ne-



Figura 99-4. Graduación de la gravedad de la hemorragia de la matriz germinal-intraventricular con ecografías parasagitalcs. A, Grado I. Obsérvese la sangre ecogénica en la matriz germinal (puntas de flecha) inmediatamente por delante de la punta anterior del plexo coroideo que (en condiciones normales) también es ecogénico. B, Grado II. Obsérvese la sangre ecogénica (puntas de flecha) que llena <50% del área ventricular. C, Grado III. Obsérvese el gran coágulo sanguíneo que llena por completo y distiende todo el ventrículo lateral. (De Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. En Volpe JJ: *Neurology of the Newborn*, 42 ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.)

gativa a largo plazo. La TC o la RM potenciada en difusión están indicadas en los recién nacidos a término con sospecha de lesión cerebral, ya que la ecografía puede no poner de manifiesto la hemorragia o el infarto intraparenquimatoso.

**PRONÓSTICO.** La mayoría de los niños con HIV de grado I o II tienen un desarrollo neurológico normal; sin embargo, hasta un 30% de los niños con pesos al nacer <1.000 g con ecografía cerebral normal presentan un rendimiento cognitivo bajo a la edad ajustada de 18 meses. La HIV grave (grados III o IV), la hidrocefalia progresiva que requiere derivación ventriculoperitoneal, la hemorragia intraparenquimatosa y la LPV extensa se asocian de manera independiente con un pronóstico

**TABLA 99-1.** Consecuencias del desarrollo a la edad ajustada de 18-22 meses en neonatos con MBPN e hidrocefalia poshemorrágica que requiere inserción de derivación

| GRUPO                      | PUNTUACIÓN MDI |         | PUNTUACIÓN PDI |         |
|----------------------------|----------------|---------|----------------|---------|
|                            | MEDIA ± DE     | MEDIANA | MEDIA ± DE     | MEDIANA |
| Ni HIV/ni derivación       | 80,7 + 0,3     | 82      | 84,9 + 0,3     | 87      |
| HIV 3-4/ninguna derivación | 74,1 + 0,6     | 75      | 76,3 ± 0,7     | 81      |
| HIV 3-4/derivación         | 63,3 ± 1,2     | 55      | 59,8 ± 1,1     | 49      |

MDI, índice de desarrollo mental; PDI, índice de desarrollo psicomotor.  
Adams-Chapman, y cols. *NICHO Neonatal Research Network*.

malo (parálisis cerebral y trastornos psicomotores o cognitivos). La HIV con ccondensidades intraparenquimatosas superiores a I em se asocian con mortalidad elevada y una gran incidencia de déficit motores y cognitivos. La HIV grave (grados III o IV) y la LPV se producen en alrededor del 18% de los niños con peso al nacer <1.000 g y se asocian con parálisis cerebral y mal desarrollo neurológico y funcional. El grupo de mayor riesgo (menos de 24 semanas de gestación, menos de 750 g al nacer c índice Apgar al minuto <3) tiene un 32% de incidencia de HIV grave y un 9% de incidencia de LPV. Estos niños pueden presentar retraso mental a los 6 años.

La mayoría de los recién nacidos con HIV y distensión ventricular aguda no desarrollan hidrocefalia poshemorrágica. El 10 al 15% de los neonatos con BPN y HIV presenta hidrocefalia que puede estar presente desde el principio pero sin producir signos clínicos como aumento del perímetro cefálico, apnea, bradicardia, letargia, abombamiento de las fontanelas o gran dehiscencia de las suturas. En los niños con hidrocefalia sintomática, los signos clínicos pueden tardar de 2 a 4 semanas en aparecer, a pesar de la dilatación ventricular progresiva y la compresión (adelgazamiento) de la corteza cerebral. La mayoría de los niños con hidrocefalia poshemorrágica presentan una regresión espontánea; el 3-5% de los niños con MBPN con hidrocefalia poshemorrágica necesitará derivación. Los niños que pesan menos de 1.000 g al nacer con hidrocefalia poshemorrágica y que requieren derivación tienen un menor rendimiento cognitivo y psicomotor a los 18-22 meses (tabla 99-1).

**PREVENCIÓN.** La mejora de los cuidados perinatales es fundamental para reducir al máximo la lesión cerebral traumática y disminuir el riesgo de parto pretermi. La incidencia de hemorragias intracraneales traumáticas puede reducirse mediante un tratamiento cuidadoso de la desproporción pcviocefálica y de los partos quirúrgicos (fórceps, ventosa). Las hemorragias fetales o neonatales que se deben a la púrpura trombocitopénica idiopática o a la trombocitopenia aloinmunitaria maternas pueden prevenirse con la administración de esteroides e inmunoglobulina intravenosa a la madre, o con transfusiones plaquetarias al feto y cesárea. Toda mujer que durante la gestación haya recibido tratamiento con fenobarbital o difenilhidantoína deberá recibir vitamina K por vía intravenosa antes del parto. Es fundamental controlar de manera estrecha el estado respiratorio e hidroelectrolítico de los niños con BPN para evitar la aparición de cianosis, hipocapnia, hipoxia, hipotensión, grandes fluctuaciones de la presión sanguínea neonatal y neumotorax, ya que aumentaría el riesgo de HIV y LPV.

Se recomienda la administración de un solo ciclo prenatal de esteroides en embarazos de 24-34 semanas con riesgo de parto pretérmino, ya que disminuye el riesgo de muerte, de HIV grados III y IV (betametasona y dexametasona) y de LPV (sólo belametasona). Se desconoce la seguridad y la eficacia de la administración prenatal de varios ciclos de esteroides.

El uso profiláctico de una dosis baja de indometacina (0,1 mg/kg/día durante 3 días) en los recién nacidos con MBPN pretérmino disminuye la incidencia de la HIV grave aunque no mejora el pronóstico global del desarrollo a largo plazo. La indometacina puede disminuir transitoriamente el flujo sanguíneo cerebral e incrementar el riesgo de isquemia cerebral. La frecuencia del uso de indometacina en los niños con BPN varía en función de los centros.

**TRATAMIENTO.** Aunque no hay tratamiento para la HIV, puede ir acompañada de complicaciones que sí lo necesitan. Las convulsiones se tra-

tan con anticonvulsivos, la anemia y la coagulopatía necesitan transfusiones de concentrados de hematies o plasma fresco congelado. El shock y la acidosis se revierten con la administración prudente y lenta de bicarbonato sódico y la administración de líquidos.

La inserción de un catéter de derivación ventriculoperitoneal es el método preferido para tratar la hidrocefalia poshemorrágica progresiva y sintomática. Algunos niños requieren una derivación temporal del líquido cefalorraquídeo antes de insertar de forma segura un catéter definitivo. Los diuréticos y la acetazolamida no son eficaces. Las punciones lumbares seriadas, los tapones y depósitos ventriculares y los drenajes ventriculares externos son intervenciones temporales, pero que llevan el riesgo asociado de infección y de «porencefalia en el punto de punción» debido a la lesión del parénquima circundante. Al insertar un catéter de derivación ventriculolobulocaudal desde el ventrículo hasta una bolsa subgaleal creada quirúrgicamente se obtiene un sistema cerrado para la descompresión ventricular constante sin los factores de riesgo adicionales. La descompresión se regula mediante el gradiente de presión entre el ventrículo y la bolsa subgaleal.

## 994 • LESIÓN CEREBRAL POR INFLAMACIÓN, INFECCIÓN Y FÁRMACOS

La hemorragia intraventricular grave y la leucomalacia periventricular son los factores de riesgo más frecuentes de evolución negativa en los niños con MBPN. También hay otros factores implicados en la etiología de la lesión cerebral perinatal, como son las citocinas y las infecciones o la inflamación pre o posnatal. Un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la madre, el feto o el recién nacido puede inducir la producción de varios mediadores inflamatorios que tienen actividad citotóxica directa o que causan disminución de la perfusión del SNC (fig. 99-5). Es más probable que los niños pretérmino con signos (a veces subclínicos) de infección intrauterina o posnatal o de corioamnionitis materna acaben con trastornos del desarrollo neurológico, parálisis cerebral y retraso del crecimiento, en comparación con los niños no infectados.

Las infecciones intrauterinas pueden afectar al desarrollo del sistema nervioso central y alterar directamente el crecimiento celular o producir neurosis celular, lo que acaba en microcefalia, retraso mental, retraso del desarrollo o parálisis cerebral. Estas infecciones adquiridas perinatales o congénitas específicas incluyen las causadas por citomegalovirus (cap. 252), toxoplasmosis (cap. 287), herpes simple (cap. 249), sífilis (cap. 215), rubéola (cap. 244) y virus de inmunodefici-

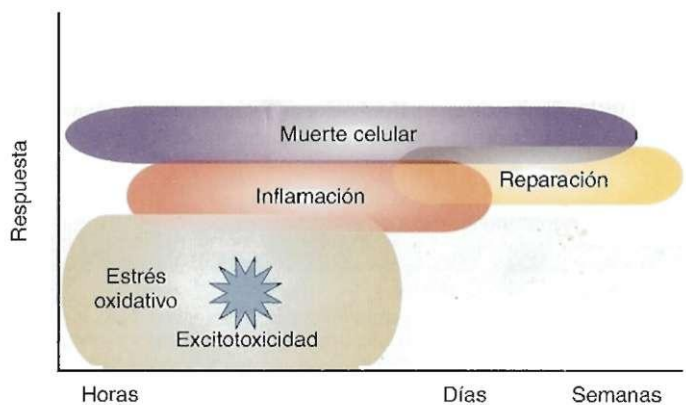


Figura 99-5. Mecanismos de lesión cerebral en el recién nacido a término. Tanto el estrés oxidativo como la excitotoxicidad producen, a través de señales intracelulares, inflamación y reparación. La muerte celular comienza inmediatamente y continúa durante un período de días a semanas. El fenotipo de muerte celular cambia de una morfología necrótica temprana a una anatomía patológica que recuerda a la apoptosis. Esta evolución se denomina continuo necrosis-apoptosis. (De Ferriero DM: Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004;351:1985-1995. Copyright © 2004 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.)



ciencia humana (cap. 273). La meningitis bacteriana adquirida en el primer año de vida, pero sobre todo en el primer mes de vida, es otro factor de riesgo importante de lesión del SNC y mala evolución del desarrollo neurológico (caps. 109.5, 602).

Los trastornos del desarrollo a largo plazo también se asocian con el uso de corticosteroides en recién nacidos con MBPN. La exposición posnatal temprana a la dexametasona durante la primera semana de vida está asociada con desajustes metabólicos, retraso del crecimiento, aumento del riesgo de sepsis y de perforación intestinal espontánea. Los recién nacidos expuestos a los esteroides después de la primera semana de vida presentan un mayor riesgo de parálisis cerebral y retraso del desarrollo. El riesgo puede aumentarse con el uso prolongado de esteroides (más de 6 semanas). A la edad de 8 años, los niños tratados con dexametasona son más pequeños, tienen menores circunferencias de la cabeza, peores habilidades motoras y de coordinación, más dificultad con la integración visual motora y peores puntuaciones en la escala verbal del CI y de rendimiento cognitivo. La AAP recomienda limitar el uso de corticosteroides en los niños con MBPN salvo casos clínicos excepcionales en los que se debe informar a los padres de los posibles efectos secundarios, incluido el riesgo de retraso del desarrollo, parálisis cerebral y retraso del crecimiento.

La enterocolitis necrosante (ECN) afecta a alrededor del 9-14% de los niños con BPN y se asocia con una morbilidad y mortalidad importantes (cap. 102.2). Los pacientes con ECN que requieren cirugía presentan con más frecuencia un índice de desarrollo mental (MDI) <70 y un índice de desarrollo psicomotor (PDI) <70 y pruebas de alteración del desarrollo neurológico. Los niños con ECN grave presentan una mayor incidencia de LPV, infecciones posnatales y retraso del crecimiento.

99.5 • HIPOXIA-ISQUEMIA

La **anoxia** es el término que se utiliza para indicar las consecuencias de una ausencia completa de oxígeno secundaria a distintas causas primarias. **Hipoxia** se utiliza para indicar una disminución de la concentración arterial de oxígeno e **isquemia** se aplica a la situación en la que el flujo sanguíneo que llega a las células o a los órganos es insuficiente para que funcionen con normalidad. La encefalopatía hipóxico-isquémica es una causa importante de lesión permanente de los tejidos del SNC, que puede conllevar la muerte del neonato o manifestarse, más adelante, como una parálisis cerebral o como retraso del desarrollo. Entre un 15 y un 20% de los neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) muere en el período neonatal y el 25 al 30% de los que sobreviven presenta anomalías permanentes del desarrollo neurológico (parálisis cerebral, retraso mental). El mayor riesgo de pronóstico malo se observa en neonatos con acidosis fetal (pH <7), un índice de Apgar de 0-3 a los cinco minutos, encefalopatía hipóxico-isquémica (tono alterado, disminución del nivel de conciencia, convulsiones) y otros signos sistémicos multiorgánicos (tabla 99-2).

**ETIOLOGÍA.** Si no existen malformaciones o síndromes congénitos mayores, la mayoría de los trastornos neonatales encefalopáticos o con-

vulsivos se deben a acontecimientos perinatales más que prenatales. La MR cerebral o los hallazgos de la autopsia de neonatos a término con encefalopatía demostraron que el 80% presentaba lesiones agudas, menos del 1% tenía lesiones prenatales y un 3% tenía diagnóstico isquémico no hipóxico. La hipoxia fetal puede deberse a varios trastornos maternos entre los cuales se encuentra: 1) una oxigenación inadecuada de la sangre materna secundaria a hipoventilación durante la anestesia, cardiopatías cianóticas, insuficiencia respiratoria o intoxicación con monóxido de carbono; 2) un descenso de la presión arterial de la madre secundaria a pérdida sanguínea aguda, anestesia raquídea o compresión de la vena cava y de la aorta por el útero grávido; 3) una relajación insuficiente del útero que no permite el llenado placentario causada por una tetania uterina secundaria a una administración excesiva de oxitocina; 4) un desprendimiento prematuro de la placenta; 5) la obstrucción de la circulación de sangre en el cordón umbilical debida a la compresión o a nudos verdaderos en el mismo, y 6) insuficiencia placentaria secundaria a toxemia o posmadurez.

La insuficiencia placentaria suele pasar inadvertida durante la evaluación clínica. Los fetos que sufren hipoxia crónica pero que no manifiestan los signos tradicionales de sufrimiento fetal pueden presentar un retraso del crecimiento intrauterino. La velocimetría de las ondas umbilicales con Doppler (que demuestra un aumento de la resistencia vascular en el feto) y la cordocentesis (que muestra la hipoxia fetal y la acidosis láctica) permiten identificar a los fetos con hipoxia crónica (cap. 96). Las contracciones uterinas pueden disminuir todavía más la oxigenación umbilical y deprimir el sistema cardiovascular y el SNC del feto, lo que se traduce en un bajo índice de Apgar y en hipoxia posnatal en el partorio.

Después del nacimiento, la hipoxia puede deberse a: 1) fallo de la oxigenación secundario a formas graves de cardiopatía congénita cianótica o enfermedad pulmonar grave; 2) una anemia tan intensa que reduce el contenido de oxígeno en la sangre (enfermedades hemorrágicas, hemolíticas); 3) un shock lo suficientemente grave como para interferir con el transporte de oxígeno hacia los órganos vitales secundario a sepsis fulminante, pérdida masiva de sangre, hemorragia suprarrenal o intracraneal.

**FISIOPATOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA.** Los estudios en animales sugieren que la hipoxia no causa lesión cerebral mortal sin isquemia. La topografía de la lesión se correlaciona de forma característica con las áreas de disminución del flujo sanguíneo cerebral. Tras un episodio de hipoxia e isquemia, se produce metabolismo anaeróbico, lo que genera grandes cantidades de lactato y fosfatos inorgánicos. En el tejido lesionado se acumulan los aminoácidos excitadores y tóxicos, sobre todo el glutamato. El aumento de las cantidades de sodio y calcio intracelular producen inflamación tisular y edema cerebral. También aumenta la producción de radicales libres y óxido nítrico en estos tejidos. La respuesta inicial de la circulación del feto consiste en aumentar los cortocircuitos a través de los conductos venoso y arterioso y del agujero oval, con lo que se mantiene de forma transitoria la perfusión del encéfalo, el corazón y las suprarrenales, a expensas de la de los pulmones, el hígado, los riñones y el intestino.

La anatomía patológica de la hipoxia-isquemia depende de los órganos afectados y de la gravedad de la lesión. La congestión inicial con extravasación de líquido por aumento de la permeabilidad capilar y tumefacción de las células endoteliales puede seguirse de la aparición de signos de necrosis por coagulación y muerte celular. En el pericardio, pleura, timo, corazón, suprarrenales y meninges se observan petequias y congestión. La hipoxia intrauterina prolongada puede provocar una inadecuada perfusión de la sustancia blanca periventricular, lo que produce a su vez LPV. Puede aparecer hiperplasia del músculo liso de las arteriolas pulmonares, y el neonato puede desarrollar hipertensión pulmonar (cap. 101.8). Si el sufrimiento fetal provoca respiración jadeante, se produce una aspiración del contenido del líquido amniótico (meconio, escamas, lanugo) hacia la tráquea y los pulmones.

La combinación de hipoxia fetal crónica y lesión hipóxico-isquémica aguda después del nacimiento se traduce en una anatomía patológica neurológica específica para cada edad gestacional (tabla 99-3). Los recién nacidos a término presentan necrosis neuronal de la corteza (que pasa a atrofia cortical) y lesiones isquémicas parasagitales. Los preérminos muestran LPV (posteriormente diplejía espástica), status marmoratus de los ganglios de la base y HIV. Los recién nacidos a término

TABLA 99-2. Efectos de la asfixia

| SISTEMA                  | EFFECTOS  |
|--------------------------|---|
| Sistema nervioso central | Encefalopatía hipóxico-isquémica, infarto, hemorragia intracraneal, convulsiones, edema cerebral, hipotonía, hipertonia |
| Cardiovascular           | Isquemia miocárdica, escasa contractilidad, aturdimiento cardíaco, insuficiencia tricuspídea, hipertensión              |
| Respiratorio             | Hipertensión pulmonar, hemorragia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria   |
| Renal                    | Necrosis tubular aguda o cortical   |
| Suprarrenal              | Hemorragia suprarrenal  |
| Digestivo                | Perforación, ulceración con hemorragia, necrosis  |
| Metabólico               | Secreción inadecuada de hormona antidiurética, hiponatremia, hipoglucemia, hipocalcemia, mioglobulinuria                |
| Tegumentario             | Necrosis de la grasa subcutánea   |
| Hematológico             | Coagulación intravascular diseminada  |

**TABLA 99-3.** Topografía de la lesión cerebral en neonatos nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica y manifestaciones clínicas

| AREA DE LA LESION           | LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN  | MANIFESTACIONES CLÍNICAS   | SECUELAS A LARGO PLAZO   |
|-----------------------------|--|--|--|
| Necrosis neuronal selectiva | Neuroeje completo, área cortical profunda, tronco del encéfalo                           | Estupor o coma<br>Convulsiones<br>Hipotonía<br>Anomalías oculomotoras<br>Anomalías de la succión/al tragar                               | Retraso cognitivo<br>Parálisis cerebral<br>Distonía<br>Trastorno convulsivo<br>Ataxia<br>Parálisis bulbar y pseudobulbar |
| Lesión parasagital          | Corteza y sustancia blanca subcortical<br>Regiones parasagital, sobre todo posterior     | Debilidad de las extremidades proximales<br>Mayor afectación de las extremidades superiores que las inferiores<br>Hallazgos unilaterales | Tetraparesia espástica<br>Retraso cognitivo<br>Dificultad del procesamiento visual y auditivo                            |
| Necrosis isquémica focal    | Corteza y sustancia blanca subcortical<br>Lesión vascular (normalmente distribución ACM) | Convulsiones frecuentes y normalmente focales  | Hemiparesia<br>Convulsiones<br>Retrasos cognitivos   |
| Lesión periventricular      | Lesión de las vías motoras, sobre todo extremidad inferior                               | Debilidad bilateral y simétrica en las extremidades inferiores<br>Más frecuente en neonatos pretérmino                                   | Diplejía espástica   |

ACM, Arteria cerebral media

Modificada de Volpe JJ: *Neurology of the Newborn*. 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.

presentan, con mayor frecuencia que los pretérmino, infartos corticales focales o multifocales que provocan convulsiones focales y hemiplejía.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El CIUR (retraso del crecimiento intrauterino) con aumento de la resistencia vascular puede ser la primera manifestación de hipoxia fetal. Durante el expulsivo, la frecuencia cardíaca se enlentece y la variabilidad entre latido y latido disminuye. El registro cardíofocográfico puede mostrar desaceleraciones variables o tardías (tipo II) (v. fig. 96-4) y en el análisis de la sangre del cuero cabelludo puede aparecer un pH inferior a 7,2 (cap. 96). La acidosis suele tener los dos componentes metabólico y respiratorio. Cuando se observan estos signos, es necesario, sobre todo en los fetos cercanos al término de la gestación, administrar oxígeno en concentraciones altas a la madre y acelerar el parto para evitar la muerte fetal o la lesión del SNC.

En el momento del parto, la presencia de un líquido amniótico amarillo y teñido de meconio es una prueba de sufrimiento fetal. En el nacimiento, estos niños suelen estar deprimidos y no pueden respirar de forma espontánea. En las horas siguientes, pueden permanecer hipotónicos o pasar de hipotonía a hipertonia, aunque el tono puede permanecer normal (tabla 99-4). La palidez, la cianosis, la apnea, una frecuencia cardíaca lenta y la falta de respuesta a los estímulos son signos de encefalopatía hipóxico-isquémica. El edema cerebral puede desarrollarse en las 24 horas siguientes y provoca una profunda depresión del tronco del encéfalo. Durante este período, pueden aparecer convulsio-

nes intensas y rebeldes a las dosis habituales de anticonvulsivos. El fenobarbital es el fármaco de elección y se administra en una dosis de sobrecarga intravenosa (20 mg/kg); puede ser necesario añadir dosis de 5-10 mg/kg (hasta un total de 40-50 mg/kg). La fenilhidantoína (dosis de sobrecarga de 20 mg/kg) o el lorazepam (0,1 mg/kg) pueden ser útiles para las convulsiones refractarias. Se deben controlar los niveles de fenobarbital 24 horas después de que se administre la dosis de sobrecarga y del comienzo de la terapia de mantenimiento (5 mg/kg/24 h). Los niveles terapéuticos de fenobarbital se sitúan en 20-40 **pg**/ml. Aunque lo más frecuente es que se asocien a la encefalopatía hipóxico-isquémica, las convulsiones de los neonatos con asfixia también pueden deberse a la hipocalcemia, la hipoglucemia o la infección.

Además de la alteración de la función del SNC, también se asocian con asfixia perinatal secundaria a perfusión inadecuada la insuficiencia cardíaca y el shock cardiogénico, la hipertensión pulmonar persistente, el síndrome de dificultad respiratoria, la perforación gastrointestinal, la hematuria y la necrosis tubular aguda (v. tabla 99-2).

Después del parto, la causa de la hipoxia es la insuficiencia respiratoria y la insuficiencia circulatoria. La gravedad de la encefalopatía neonatal depende de la duración y el momento de aparición de la lesión. Los síntomas se desarrollan durante un par de días, por lo que es importante realizar exploraciones neurológicas seriadas (v. tabla 99-4). Durante las primeras horas después de un cuadro, los neonatos tienen un nivel de conciencia deprimido, presentan respiración periódica con apnea o bradicardia, pero las funciones de los nervios craneales no suelen afectarse y las respuestas pupilares y los movimientos oculares espontáneos están intactos. Las convulsiones son frecuentes en caso de lesión extensa y la hipotonía también es una manifestación inicial.

**TABLA 99-4.** Encefalopatía hipóxico-isquémica en los neonatos a término

| SIGNOS                     | ESTADIO 1   | ESTADIO 2                                   | ESTADIO 3                              |
|----------------------------|---|---|--|
| Nivel de conciencia        | Hiperalerta   | Letárgico                                   | Estuporoso, coma                       |
| Tono muscular              | Normal  | Hipotónico                                  | Flácido                                |
| Postura                    | Normal  | Flexión                                     | Descerebración                         |
| Reflejos tendinosos/clonus | Hiperactivo   | Hiperactivo                                 | Ausente                                |
| Miclonía                   | Presente  | Presente                                    | Ausente                                |
| Reflejo de Moro            | Vigorouso   | Débil                                       | Ausente                                |
| Pupilas                    | Midriasis   | Miosis                                      | Desiguales, débil respuesta a la luz   |
| Convulsiones               | No  | Frecuentes                                  | Descerebración                         |
| Electroencefalográficos    | Normal  | Bajo voltaje pasando a actividad convulsiva | Supresión en brotes pasando a aplanado |
| Duración                   | <24 horas si progresa; de lo contrario, puede permanecer normal | 24 horas a 14 días                          | Días a semanas                         |
| Evolución                  | Buena   | Variable                                    | Muerte, déficit graves                 |

Modificada de Samat HB, Samat MS: Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol* 1976; 33:696-705. Copyright 1976, American Medical Association.

**DIAGNÓSTICO.** La ecografía no tiene mucha utilidad para evaluar la lesión hipóxica en el neonato nacido a término, pero sí que es la técnica de elección en el pretérmino. La TC ayuda a identificar las lesiones hemorrágicas focales, la lesión cortical difusa y la lesión de los ganglios basales. La capacidad de la TC para identificar lesiones corticales los primeros días de vida es limitada; se prefiere la PVR potenciada en difusión porque tiene mayor sensibilidad y especificidad en las fases tempranas del proceso y una mayor capacidad para localizar la lesión.

El EEG de amplitud integrada (aEEG) es una modalidad prometedora para determinar los neonatos con mayor riesgo de lesión cerebral importante. Se genera un trazado de un único canal a partir de 2 electrodos situados en el área biparietal. Se utiliza un filtro para atenuar la señal entre 2 Hz y 15 Hz. Esta técnica es sencilla y se correlaciona con el EEG estándar. Tiene una buena fiabilidad y un valor predictivo **positivo** del 85% y un valor predictivo negativo del 91-96% para los neonatos que presentarán un desarrollo neurológico adverso. Aporta rápidamente información dentro del plazo en el que es más útil intervenir. El aEEG también puede detectar actividad convulsiva, frecuentemente en los pacientes con EHL. La monitorización continua con aEEG detecta actividad convulsiva subclínica durante la fase aguda.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento con hipotermia sistémica o cerebral selectiva para la fase aguda de la EHI está siendo prometedor porque disminuye la tasa de apoptosis y suprime la producción de mediadores neurotóxicos, como el glutamato extracelular, los radicales libres, el NO y el lactato. Se cree que los efectos neuroprotectores son secundarios a la regulación de los mediadores secundarios de la lesión producidos por el edema cerebral, la acumulación de citocinas y las convulsiones. Los datos en los estudios con animales sugieren que la intervención es más eficaz cuando se ejecuta durante el plazo de las 6 horas después del cuadro.

Varios ensayos demostraron que tanto el enfriamiento cerebral aislado como la hipotermia de todo el cuerpo son seguros y los neonatos a término o próximos a término con EHI los toleran bien. La hipotermia sistémica puede producir un enfriamiento más uniforme del cerebro y de las estructuras del SNC más profundas. Los neonatos tratados con hipotermia sistémica tienen una menor incidencia de lesión neuronal cortical en la RM. Los ensayos clínicos iniciales no demostraron efectos adversos a corto plazo y una tendencia a mejorar el desarrollo neurológico a los 18 meses en los neonatos con encefalopatía moderada a grave. El enfriamiento selectivo de la cabeza no es eficaz en los lactantes con los hallazgos más graves en el aEEG, pero es eficaz en los que presentan cambios menos graves en el aEEG.

El tratamiento adicional en los lactantes con EHI incluye tratamiento de soporte y se dirige a las manifestaciones sistémicas. Hay que prestar especial atención a la situación ventilatoria, a la oxigenación, al volumen sanguíneo, a la situación hemodinámica, al equilibrio acidobásico y a las posibles infecciones. Debe prevenirse la hipoxia o hipotensión secundaria a complicaciones. Es indispensable tratar de forma enérgica las convulsiones y puede ser necesario para ello el control mediante electroencefalograma continuo.

**PRONOSTICO.** La evolución de la EHI se correlaciona con el momento en que se produjo la lesión y la gravedad de ésta y oscila entre la recuperación total y la muerte. El pronóstico depende de que las complicaciones metabólicas y cardiopulmonares (hipoxia, hipoglucemia, shock) puedan ser tratadas, de la edad de gestación del niño (el pronóstico es peor en los niños pretérmino) y de la gravedad de la encefalopatía. La encefalopatía grave (v. tabla 99-4), caracterizada por coma nacido, apnea, ausencia de reflejos oculocefálicos y convulsiones rebeldes al tratamiento, tiene mal pronóstico. Un índice de Apgar bajo a los 20 minutos, la ausencia de respiraciones espontáneas a los 20 minutos después del parto y la persistencia de signos neurológicos anormales a las 2 semanas de edad son factores que se asocian con la muerte o con el desarrollo de graves déficit motores y cognitivos. El uso combinado del EEG y de la RM precoces es útil para predecir el pronóstico de la encefalopatía hipóxico-isquémica en los neonatos a término. La normalidad de las pruebas se asocia con buena recuperación, mientras que la presencia de anomalías graves predice una mala evolución. Los neonatos con encefalopatía de estadio 2 y 3 son los que peor pronóstico tienen. La microcefalia y un retraso del crecimiento de la cabeza durante el primer año de vida se correlacionan también con la lesión de los ganglios basales y de la sustancia blanca y con un pronóstico malo del desarrollo a los 12 meses. Se debe hacer un seguimiento médico y del desarrollo estrecho y completo de los niños que sobreviven a una encefalopatía moderada o grave. La identificación precoz de los problemas del desarrollo neurológico permite comenzar con los cuidados neurológicos, de rehabilitación y del desarrollo y con los servicios de intervención temprana para lograr los mejores resultados posibles.

La **muerte cerebral** secundaria a una EHI neonatal se diagnostica mediante los signos clínicos de coma que no responde a estímulos dolorosos, auditivos o visuales, apnea con Pco<sub>2</sub> que pasa de 40 a más de 60 mmHg sin soporte respiratorio y ausencia de reflejos del tronco del encéfalo (pupilar, oculocefálico, oculoestibular, corneal, faríngeo, de succión). Estos hallazgos deben aparecer en ausencia de hipotermia, hipotensión o niveles elevados de sedantes (fenobarbital). La ausencia de flujo sanguíneo cerebral en la gammagrafía con isótopos y de actividad eléctrica en el EEG (silencio electrocerebral) es inconstante en los neonatos con muerte cerebral clínica. La persistencia de los criterios clínicos durante 2 días en los recién nacidos a término y 3 días en los pretérmino confirman la muerte cerebral en la mayoría de los neonatos con asfixia. Sin embargo, no se ha alcanza-

do un acuerdo general sobre la definición de muerte cerebral neonatal. Para tomar la decisión de retirada del soporte vital es necesario hablar con la familia y con el equipo sanitario y, en caso de desacuerdo, con el comité de ética. Hay que tener en cuenta los beneficios y los daños de mantener la terapia o de retirar el tratamiento fútil puesto en marcha, para tomar una decisión que sea la mejor para el niño.

## 99.6 • COLUMNA VERTEBRAL Y MÉDULA ESPINAL

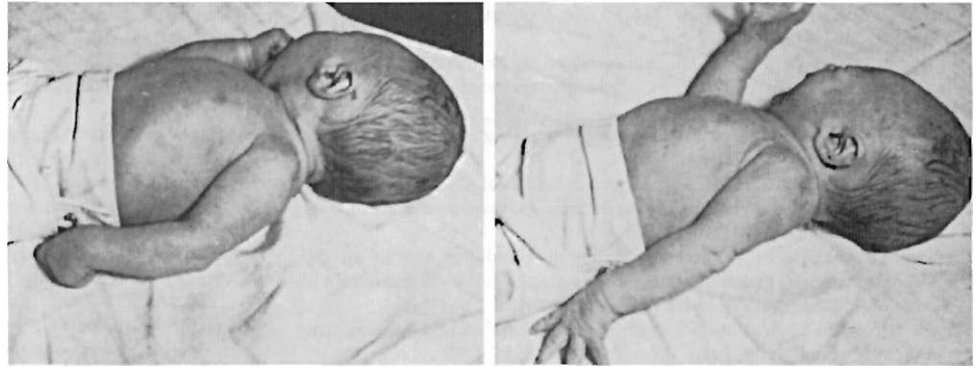
La lesión de la columna vertebral o de la médula espinal es infrecuente, pero puede llegar a ser devastadora. Una fuerte tracción ejercida sobre la columna en hiperextensión o cuando la dirección de la tracción es lateral, o una tracción longitudinal vigorosa sobre el tronco mientras la cabeza permanece firmemente encajada en la pelvis, sobre todo si se combina con flexión y torsión del eje vertical, pueden originar fracturas y separaciones de las vértebras. Estas lesiones se producen con mayor frecuencia durante la salida dificultosa de los hombros en los partos de presentaciones cefálicas y al salir la cabeza en los partos de nalgas. La lesión se suele localizar en la 4.<sup>a</sup> vértebra cervical, en las presentaciones cefálicas, y en las vértebras cervicales bajas o dorsales altas, en las presentaciones de nalgas. La sección completa de la médula puede ir acompañada o no de fracturas vertebrales; la hemorragia y el edema pueden producir signos neurológicos indistinguibles de los de la sección medular, salvo por el hecho de que pueden no ser permanentes. El niño presenta arreflexia, pérdida de sensibilidad y parálisis completa de los movimientos voluntarios por debajo del nivel de la lesión, aunque la persistencia de un reflejo de retirada mediado por los centros medulares distales a la zona de la lesión puede malinterpretarse como movimientos voluntarios. Si la lesión es grave, el niño que desde su nacimiento puede estar en mala situación debido a la depresión respiratoria, al shock o a la hipotermia, empeorará rápidamente y morirá al cabo de varias horas y antes de que se manifiesten los signos neurológicos. La evolución también puede prolongarse y los signos y síntomas pueden aparecer en el nacimiento o durante la primera semana de vida; la inmovilidad, la flacidez y las lesiones asociadas del plexo braquial pueden pasar inadvertidas durante varios días. También puede haber estreñimiento. Algunos niños sobreviven durante períodos prolongados y en estos casos, la flacidez, la inmovilidad y la arreflexia iniciales son sustituidas después de varias semanas o meses por una flexión rígida de las extremidades, aumento del tono muscular y espasmos. La apnea en el primer día y una mala recuperación motora después de 3 meses indican mal pronóstico.

El diagnóstico diferencial debe hacerse con la amiotonía congénita y con la mielodisplasia asociada con espina bífida oculta. El diagnóstico se confirma con ecografía o mejor con resonancia magnética (RM). El tratamiento de todos los supervivientes es de mantenimiento, incluida la ventilación domiciliaria; son frecuentes las secuelas permanentes. Cuando existe una compresión por la fractura o la luxación, el pronóstico se relaciona con el tiempo que transcurre hasta que se elimine dicha compresión.

## 99.7 • LESIONES DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

**PARÁLISIS BRAQUIAL.** La lesión del plexo braquial es frecuente y tiene una incidencia de 0,6-4,6/1.000 recién nacidos vivos. La lesión del plexo braquial puede provocar parálisis del brazo con o sin afectación del antebrazo y la mano, aunque la parálisis suele afectar a la totalidad de la extremidad. Estas lesiones aparecen en recién nacidos macrosómicos y cuando se ejerce una tracción lateral sobre la cabeza y el cuello durante la salida de los hombros en las presentaciones cefálicas, cuando los brazos están extendidos sobre la cabeza en las presentaciones de nalgas o cuando se hace una tracción excesiva sobre los hombros. Alrededor del 45% de las lesiones del plexo braquial se asocia con distocias de hombros. En la parálisis de Erb-Duchenne, la lesión sólo afecta a los nervios cervicales 5.<sup>o</sup> y 6.<sup>o</sup>. Los niños pierden la capacidad de abducción y rotación externa del brazo desde el hombro y la supinación

Figura 99-6. Parálisis braquial del brazo izquierdo (reflejo de Moro asimétrico).



del antebrazo. Adoptan una posición característica que consiste en aducción y rotación interna del brazo con pronación del antebrazo. Mantienen la capacidad de extensión del antebrazo, pero falta el reflejo del bíceps; el reflejo de Moro está ausente en el lado afectado (fig. 99-6). La sensibilidad de la parte externa del brazo puede estar alterada. Si existe lesión asociada de la parte inferior del plexo, el niño pierde la fuerza en el antebrazo y la capacidad de prensión en la mano; si conserva la prensión en la mano es un signo de buen pronóstico. Cuando la lesión afecta también al nervio frénico, la radioscopia permite observar la alteración de la excursión diafragmática. La **parálisis de Klumpke** es una forma rara de parálisis braquial; la lesión de los nervios cervicales 7.º y 8.º y del I.º dorsal provoca la parálisis de la mano, con ptosis y miosis ipsolateral (**síndrome de Horner**), cuando la lesión afecta también a las fibras simpáticas de la primera raíz dorsal. Los casos leves pueden pasar desapercibidos inmediatamente después del nacimiento. Hay que establecer el diagnóstico diferencial con la lesión cerebral, con fracturas, luxaciones o separaciones epifisarias del húmero y con fracturas de la clavícula. La RM muestra la rotura o arrancamiento de las raíces nerviosas.

La recuperación completa tiene lugar en la mayoría de los pacientes, y el pronóstico depende de si el nervio fue lesionado o seccionado. Si la parálisis era secundaria a edema y hemorragia alrededor de las fibras nerviosas, la función se recuperará en unos pocos meses; si se debe a una sección de fibras nerviosas, el daño puede ser permanente. La afectación del deltoides suele ser el problema más grave, ya que puede provocar una caída del hombro por la atrofia muscular. En general, el pronóstico es mejor en la parálisis de la parte superior del brazo que en la de la parte inferior.

El **tratamiento** consiste en la inmovilización parcial en una posición adecuada para evitar el desarrollo de contracturas. En las parálisis de la parte superior del brazo, éste debe mantenerse en abducción de 90 grados, con rotación externa en el hombro y supinación máxima del antebrazo, con ligera extensión de la muñeca y la palma dirigida hacia la cara. Esta posición se consigue con la ayuda de una férula que se coloca durante la primera o segunda semana de vida. La inmovilización debe ser intermitente durante el día, mientras el niño duerme y entre las comidas. En las parálisis de la parte inferior del brazo o de la mano, se coloca una férula en la muñeca que queda en una posición neutra y una especie de almohadilla dentro del puño. Cuando la parálisis afecta a todo el brazo, debe aplicarse el mismo tratamiento. A los 7-10 días de edad pueden iniciarse suaves masajes y ejercicios pasivos dentro de la amplitud de movilidad de las articulaciones. Se debe hacer una vigilancia estrecha de los niños con ejercicios de corrección activos y pasivos. Si la parálisis persiste durante 3 a 6 meses y no se observa mejoría, la neuroplastia, la neurolisis, la anastomosis término-terminal o el injerto nervioso ofrecen alguna posibilidad de recuperación parcial.

El tipo de tratamiento utilizado y el pronóstico dependen del mecanismo lesivo y del número de raíces nerviosas afectadas. La lesión más leve de un nervio periférico (neuroapraxia) se debe al edema y se resuelve espontáneamente en pocas semanas. La axonolmesis es más grave y está causada por la interrupción de la fibra nerviosa que mantiene íntegra la vaina de mielina; la función suele recuperarse en algunos meses. La interrupción completa del nervio (neurotmesis) o el arrancamiento de la raíz es la lesión más grave del nervio perifé-

co, sobre todo si afecta a las raíces C5-T1; la reparación por microcirugía puede estar indicada. Afortunadamente, la mayoría de las lesiones (75%) se producen a nivel de la raíz C5-C6 y suelen ser neuroapraxia o axonolmesis, que suelen recuperarse de forma espontánea. Las co-contracciones bicipitales/tricipitales se pueden tratar con toxina botulínica.

**PARÁLISIS DEL NERVO FRÉNICO.** Si aparece una cianosis con respiraciones irregulares y disnea, se debe pensar en una lesión del nervio frénico (3.º, 4.º y 5.º nervios cervicales) con parálisis diafragmática. Estas lesiones suelen ser unilaterales y se asocian con parálisis braquial superior del mismo lado. Como la respiración es de tipo torácico, el abdomen no es protuberante en la inspiración. Los ruidos respiratorios disminuyen en el lado afectado. El movimiento del diafragma, que se puede palpar con frecuencia justo debajo del reborde costal en el lado normal, está ausente en el lado afectado. El diagnóstico se establece mediante ecografía o radioscopia, que reflejan la elevación del diafragma en el lado paralizado y movimientos de balanceo de ambos lados del diafragma durante la respiración.

No existe un tratamiento específico; los niños deben descansar sobre el lado afectado y, si es necesario, se les administrará oxígeno. Es posible que al principio se deba recurrir a la alimentación intravenosa; después puede iniciarse poco a poco una alimentación por sonda o por vía oral, en función de la situación del niño. Las infecciones pulmonares constituyen una complicación grave. La recuperación suele ser espontánea en 1 a 3 meses; de forma excepcional, puede estar indicada la plástica quirúrgica del diafragma.

**PARÁLISIS DEL NERVO FACIAL.** La parálisis facial suele ser periférica y se debe a la presión ejercida sobre el nervio facial dentro del útero, durante el parto, o al fórceps en el período expulsivo. Es raro que se deba a la agenesia del núcleo del nervio facial. La parálisis periférica es flácida y, cuando es completa, afecta a todo el lado correspondiente de la cara, incluida la frente. Cuando el niño llora, sólo se mueve el lado no paralizado de la cara y la boca se desvía hacia ese lado. En el lado afectado, la frente es lisa, el ojo no puede cerrarse, falta el pliegue nasolabial y la comisura labial aparece caída. En los casos de parálisis central, la frente se arruga en el lado afectado, ya que sólo se afectan los dos tercios inferiores de la cara. El niño suele presentar otras manifestaciones de lesión intracraneal, sobre todo una parálisis del VI par. El pronóstico depende de si la lesión nerviosa fue debida a presión o si se produjo rotura de las fibras nerviosas. En el primer caso, la mejoría se aprecia al cabo de algunas semanas. Es esencial cuidar el ojo expuesto. Cuando la parálisis persiste, puede estar indicada la neuroplastia. La parálisis facial puede malinterpretarse como ausencia de músculos depresores de la boca, que es un cuadro benigno.

Las lesiones de otros nervios periféricos, tanto dentro del útero como durante el parto, son raras, salvo cuando se asocian con fracturas o hemorragias.



- Accardo J, Kamman H, Moon AH Jr: Neuroimaging in cerebral palsy. / *Pediatr* 2004;145:S19-S27.
- Ambalavanan N, Carlo WA, Shankaran S, et al: Predicting outcomes of neonates diagnosed with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2006;118:2084-2093.
- Bager B: Perinatally acquired brachial plexus palsy—a persisting challenge. *Acta Paediatr* 1997;86:1214-1219.
- Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, et al: Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341:1190-1196.
- Biagioni E, Mercuri E, Rutherford M, et al: Combined use of electroencephalogram and magnetic resonance imaging in full-term neonates with acute encephalopathy. *Pediatrics* 2001;107:461-468.
- Brown T, Cupiclo C, Scarfone H, et al: Developmental apraxia arising from neonatal brachial plexus palsy. *Neurology* 2000;55:24-30.
- Cooke R: Head cooling in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *BMJ* 2005;365:632-634.
- Crowley P: Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD000065.
- De Felice C, Toti P, Eaurini RN, et al: Early neonatal brain injury in histologic chorioamnionitis. *Pediatr* 2001;138:101-104.
- De Vries IS, Ellstrom-Westas E: Role of cerebral function monitoring in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:E201-F207.
- De Vries IS, Van Elst A, Rademaker KJ, et al: Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high risk preterm infants. / *Pediatr* 2004;144:815-820.
- Ekert P, Perlman M, Steinlin M, et al: Predicting the outcome of postasphyxial hypoxic-ischemic encephalopathy within 4 hours of birth. / *Pediatr* 1997;131:613-617.
- Evans D, Levene M: Neonatal seizures. *Arch Dis Child* 1998;78:F70-E75.
- Ferriero DM: Neonatal brain injury. *N Engl J Med* 2004;351:1985-1995.
- Gluckman I'D, Wyatt JS, Azzopardi D, et al: Selective head cooling and mild systemic hypothermia alter neonatal encephalopathy: Multicenter randomized trial. *Lancet* 2005;365:663-670.
- Gressens P, Rogido M, Paindaveine B, et al: The impact of frequent neonatal intensive care practices on the developing brain. *J Pediatr* 2002;140:646-653.
- Hall RT, Tall EK, Daily DK: High-dose phenobarbital therapy in term newborn infants with severe perinatal asphyxia: A randomized, prospective study with three-year follow-up. / *Pediatr* 1998;132:345-348.
- Hamrick SE, Ferriero DM: The injury response in the term newborn brain: Can we neuroprotect? *Curr Opin Neurol* 2003;15:147-154.
- Hellstrom-Westas E, Rosen I, Svenningsen NW: Predictive value of early continuous amplitude integrated ECG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;72:34F-38E.
- Eleuchan AM, Evans N, Henderson DJ, et al: Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand neonatal network, 1995-1997. *Arch Dis Child* 2002;86:F86-F90.
- Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ: Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;115:696-703.
- Hoeksma AF, Wolf FI, Oci SE: Obstetrical brachial plexus injuries: Incidence, natural course and shoulder contracture. *Clin Rehabil* 2000;14:523-526.
- Inder T, Huppi PS, Zientara GP, et al: Early detection of periventricular leukomalacia by diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques. / *Pediatr* 1999;134:631-634.
- Inder TE, Hunt RIV, Morley CJ, et al: Randomized trial of systemic hypothermia selectively protects the cortex on MR1 in term hypoxic-ischemic encephalopathy. / *Pediatr* 2004;145:835-837.
- Kennedy CR, Ayers S, Campbell MJ, et al: Randomized, controlled trial of acetazolamide and furosemide in posthemorrhagic ventricular dilation in infancy: Follow-up at 1 year. *Pediatrics* 2001;108:597-607.
- Klinger G, Beycne J, Shah P, et al: Do hypoxemia and hypocapnia add to the risk of brain injury after intrapartum asphyxia? *Arch Dis Child* 2005;90:F49-F52.
- Laptook AR, O'Shea TM, Shankaran S, et al: Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: Prevalence and antecedents. *Pediatrics* 2005;115:673-680.
- MacKinnon JA, Perlman M, Kirpalani EI, et al: Spinal cord injury at birth: Diagnostic and prognostic data in 22 patients. *J Pediatr* 1993;122:431-437.
- Maunul J, Ekholm E, Parkkola R, et al: Antenatal doppler measurements and early brain injury in very low birthweight infants. / *Pediatr* 2007;150:51-56.
- Mercuri E, Ricci D, Cowan FM, et al: Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: Correlation with neonatal magnetic resonance imaging. *Pediatrics* 2000;106:235-243.
- Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, et al: Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. / *Pediatr* 2005;146:453-460.
- Mills JF, Dargaville PA, Coleman ET, et al: Upper cervical spinal cord injury in neonates: The use of magnetic resonance imaging. / *Pediatr* 2001;138:105-108.
- Munro MJ, Walker AM, Barfield CP: Hypotensive extremely low birth weight infants have reduced cerebral blood flow. *Pediatrics* 2004;114:1591-1596.
- Narayan P, Mapstone TB: Shunting techniques: Ventriculosubgaleal shunting: Techniques in Neurosurgery. 2002;7:212-215.
- Noetzel MJ, Wolpaw JR: Emerging concepts in the pathophysiology of recovery from neonatal brachial plexus injury. *Neurology* 2000;55:5-6.
- Paneth N: Cerebral palsy in term infants—birth or before birth? / *Pediatr* 2001;138:791-792.
- Pierrat V, Duquenois C, van Haastert IC, et al: Ultrasound diagnosis and neurodevelopmental outcome of localized and extensive cystic periventricular leukomalacia. *Arch Dis Child* 2002;84:F151-F156.
- Pierrat V, Hainan N, Liska A, et al: Prevalence, causes, and outcome at 2 years of age of newborn encephalopathy: Population based study. *Arch Dis Child* 2005;90:E257-F261.
- Richards AL, Kelly EA, Doyle LW, et al: Cognition, academic progress, behavior and self-concept at 14 years of very low birth weight children. / *Dev Behav Pediatr* 2001;22:11-18.
- Rollnik JD, Hierner R, Schubert M, et al: Botulinum toxin treatment of co-contractions after birth-related brachial plexus lesions. *Neurology* 2000;55:112-114.
- Saigal S, Stoskopf BL, Streiner DL, et al: Physical growth and current health status of infants who were of extremely low birth weight and controls at adolescence. *Pediatrics* 2001;108:407-415.
- Salhab WA, Perlman JM, Silver L, et al: Necrotizing enterocolitis and neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants <1000g. / *Perinatol* 2004;24:534-540.
- Schmidt B, Davis P, Noddemann PD, et al: Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-1972.
- Shankaran S, Johnson Y, Hanger J, et al: Outcome of extremely-low-birth-weight infants at highest risk: Gestational age <24 weeks, birthweight <750g, and 1-minute Apgar <3. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1084-1091.
- Soul JS, Eichemvald E, Walter G, et al: CSF removal in infantile posthemorrhagic hydrocephalus results in significant improvements in cerebral hemodynamics. *Pediatr Res* 2004;55:872-876.
- Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al: Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely low birth weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:95-101.
- Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al: Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infections. *JAMA* 2004;292:2357-2365.
- Strombeck G, Krumlinde-Sundholm L, Forsberg EI: Functional outcome at 5 years in children with obstetrical brachial plexus palsy with and without microsurgical reconstruction. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:148-157.
- Toet MC, Ellstrom-Westas E, Broenendaal F, et al: Amplitude integrated ECG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:19F-23F.
- Vergani P, Locatelli A, Doria V, et al: Intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in preterm infants. *Obstet Gynecol* 2004;104:225-231.
- Vincer MJ, Allen AC, Joseph KS, et al: Increasing prevalence of cerebral palsy among very preterm infants: a population-based study. *Pediatrics* 2006;118:e1621-e1626.
- Whitelaw A: Repeated lumbar or ventricular punctures in newborns with intraventricular hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD000216.
- Whitelaw A, Thoresen, Pople I: Posthemorrhagic ventricular dilatation. *Arch Dis Child* 2002;86:F72-F74.
- Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, et al: The EPICure Study: Associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F134-F140.
- Wu YW, Colford JM Jr: Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417-1424.
- Yang SH, Choi SJ, Roh CR, et al: Multiple courses of antenatal corticosteroid therapy in patients with preterm premature rupture of membranes. / *Perinat Med* 2004;32:42-48.
- Yeh TE, Lin YJ, Flung C, et al: Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004;350:1304-1313.

## Capítulo 100 ■ Urgencias en el paritorio

Barbara J. Stoll e Ira Adams-Chapman

### Capítulo 100 Urgencias en el paritorio

#### Vffl ^ ^ r W H n l l r S ^ ^ N o I ^ R ! ^ ^ ^ M

La mayoría de los recién nacidos realizan su paso a la vida extrauterina sin dificultad; no obstante, un pequeño porcentaje necesita reanimación al nacer. La urgencia más frecuente e importante del recién nacido en el paritorio es la imposibilidad de iniciar y mantener la respiración. Entre las menos frecuentes, pero de mayor gravedad, se incluyen el shock (cap. 98), anemia grave (cap. 103.1), la plétora (cap. 103.2), las convulsiones (cap. 593.7) y el tratamiento inicial de las malformaciones congénitas potencialmente letales (cap. 98). La mejora de los cuidados perinatales y el diagnóstico prenatal de las anomalías fetales permite una adecuada atención de la madre en los casos de partos de alto riesgo.

**DIFICULTAD E INSUFICIENCIA RESPIRATORIAS.** Los trastornos respiratorios en los recién nacidos se clasifican en insuficiencia del sistema nervioso central (SNC), con depresión o insuficiencia del centro respiratorio, y en dificultades respiratorias periféricas, en las que existe una alteración del intercambio alveolar de oxígeno y anhídrido carbónico. En ambos grupos aparece cianosis (v. tabla 98-1). En la mayoría de los casos, los problemas respiratorios que se observan en el paritorio se relacionan con obstrucción de las vías respiratorias o con depresión del SNC (medicación materna, asfixia) y ausencia de un esfuerzo respiratorio adecuado.

La dificultad respiratoria, junto con esfuerzo respiratorio adecuado, debe Hacer pensar de inmediato en una causa subyacente y es una indicación para un estudio radiológico del tórax.

Debe sospecharse una **atresia de coanas** (cap. 373) u otro tipo de obstrucción de las vías respiratorias altas cuando el niño realiza movimientos respiratorios con la boca cerrada pero es incapaz de desplazar el aire hacia fuera y hacia dentro de los pulmones. Se debe abrir la boca y limpiar de secreciones tanto ésta como la parte posterior de la faringe, mediante una aspiración suave. Debe introducirse una vía respiratoria orofaríngea y buscar de inmediato el origen de la obstrucción. La laringoscopia está indicada cuando no se logra un flujo aéreo eficaz al abrirla boca y limpiar la vía respiratoria. Cuando existen malformaciones obstructivas de la mandíbula, la epiglotis, la laringe o la tráquea, debe introducirse un tubo endotraqueal y puede ser necesario mantener intubación endotraqueal durante un tiempo o hacer una traqueotomía. La insuficiencia respiratoria debida a la depresión o a las lesiones del SNC puede necesitar una ventilación mecánica continua.

Los síntomas de la **hipoplasia de la mandíbula** (síndrome de Pierre Robin, síndrome de Di George y otros síndromes; v. caps. 305 y 308) con desplazamiento posterior de la lengua pueden ser similares a los de la atresia de coanas y pueden desaparecer de forma transitoria al tirar de la lengua o la mandíbula hacia delante. Un abdomen deprimido sugiere una **hernia diafragmática** o una **eventración**, al igual que la asimetría de los hemitórax o en los movimientos del tórax y la desviación del impulso apical del corazón; estas últimas manifestaciones también se observan en un **neumotorax a tensión**. Si aparece un neumotorax en el primer día de vida, hay que pensar en hipoplasia pulmonar, malformación renal o ambas causas.

Las causas pulmonares de la dificultad respiratoria se estudian en el capítulo 101.

**IMPOSIBILIDAD PARA INICIAR O MANTENER LA RESPIRACIÓN.** El origen de este trastorno suele estar en el SNC y se debe a la asfixia o a trastornos neuromusculares periféricos. La inmadurez, por sí sola, no suele ser un factor etiológico, salvo en los niños que pesen menos de 1.000 g. En ocasiones, problemas intrapulmonares como la hipoplasia pulmonar asociada con oligohidramnios como en el síndrome de Potter o las enfermedades neuromusculares, el derrame pleural bilateral (anasarca fetal) o una neumonía intrauterina grave pueden provocar una mala ventilación mantenida. En estos niños, la distensibilidad pulmonar puede ser mínima y los esfuerzos para iniciar la respiración pueden ser insuficientes para lograr la ventilación necesaria.

La **narcosis** se debe a la administración de morfina, meperidina, fentanilo, barbitúricos o tranquilizantes a la madre poco antes del par-

to o a la anestesia materna durante el expulsivo. Se debe evitar la narcosis y sustituirla por métodos adecuados de analgesia y anestesia. Su **tratamiento** consiste en una estimulación física inicial y el establecimiento de una vía respiratoria permeable. Si no se consigue una ventilación eficaz, hay que establecer una respiración artificial con ambú y mascarilla. Al mismo tiempo, si la depresión respiratoria es secundaria a la morfina o a alguno de sus derivados, se administrará clorhidrato de naloxona en dosis de 0,1 mg/kg por vía intravenosa, subcutánea, intratraqueal o intramuscular, y si es necesario, se repetirá dos o tres veces. El clorhidrato de naloxona está contraindicado en los niños de madres con adicción materna a opiáceos porque desencadena un síndrome de abstinencia agudo con convulsiones graves en el neonato. Es esencial mantener la ventilación tanto antes como durante la administración de este antídoto. Si la causa de la depresión son otros anestésicos o analgésicos, la ventilación mecánica debe mantenerse hasta que el niño sea capaz de respirar por sí mismo. No deben administrarse fármacos estimulantes del SNC porque son ineficaces y pueden resultar peligrosos.

La hipoxia prenatal o perinatal, con independencia de la causa, produce una depresión del tronco del encéfalo con apnea secundaria que no responde a la estimulación sensitiva, si es lo suficientemente intensa. La muerte por apnea puede evitarse con reanimación, siempre que se pueda eliminar la causa subyacente de la hipoxia en un período de tiempo razonable mientras se mantiene la ventilación mecánica. El masaje cardíaco externo, la corrección de la acidosis y el soporte circulatorio con fármacos pueden ser factores coadyuvantes importantes de la ventilación en el caso de un recién nacido con un cuadro grave de asfixia.

**REANIMACIÓN NEONATAL.** Aunque la mayoría de los bebés presentan una transición fisiológica sin problemas y respiran con eficacia al nacer, entre un 5 y un 10% de los recién nacidos necesitan algún tipo de intervención activa para establecer la función cardiorrespiratoria normal. Los objetivos de la reanimación neonatal son prevenir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la lesión hipóxico-isquémica tisular (en encéfalo, corazón, riñón) y restablecer una respiración espontánea y el gasto cardíaco adecuados. Las situaciones de alto riesgo se pueden prevenir con ayuda de la historia del embarazo, de la dilatación y del expulsivo, y mediante la identificación de los signos de sufrimiento fetal. Aunque el índice de Apgar permite evaluar las necesidades de atención de los pacientes, los niños que nacen flácidos, cianóticos, apnéicos o sin pulso necesitan una reanimación inmediata incluso antes de calcular el índice de Apgar al minuto de vida. Las maniobras rápidas y adecuadas de reanimación reducen las probabilidades de lesión encefálica y mejoran el pronóstico.

Las directrices para la reanimación neonatal proponen un enfoque de valoración/respuesta «integrado» para la evaluación inicial de un recién nacido con valoración simultánea del color de la piel, del aspecto general y de los factores de riesgo. Los principios fundamentales consisten en evaluación de la vía respiratoria, establecimiento de una respiración eficaz y una circulación adecuada; las directrices también subrayan la importancia de la valoración y respuesta de la frecuencia cardíaca neonatal y el tratamiento de los niños con líquido manchado con meconio.

Inmediatamente después del parto, los niños que necesitan reanimación deben ser colocados en una cuna radiante y secados (para evitar la hipotermia), dispuestos cabeza abajo y ligeramente extendidos. Se debe aspirar la vía respiratoria y proporcionarles una suave estimulación táctil (palmaditas en los pies, frotarles la espalda). Al mismo tiempo, se valorarán el color, la frecuencia cardíaca y el esfuerzo respiratorio del neonato (fig. 100-1).

La reanimación del recién nacido sigue la regla del ABC: **A**, prevenir y establecer una vía respiratoria (airway) permeable mediante aspiración y, si es necesario, realizar una intubación endotraqueal; **B**, iniciar la respiración (breathing) mediante la estimulación táctil o con ventilación con presión positiva con ambú o mascarilla o con ayuda de la intubación endotraqueal; **C**, mantener la circulación con compresión torácica y, si es necesario, medicación. La figura 100-1 (v. también cap. 66) destaca los pasos que se deben seguir en la evaluación y reanimación inmediatas neonatales.

Si el niño no respirara o su frecuencia cardíaca fuera inferior a 100/minuto, se instaurará una ventilación con presión positiva mediante ambú y mascarilla bien adaptada a la cara, durante 15-30 segundos. En los neo-

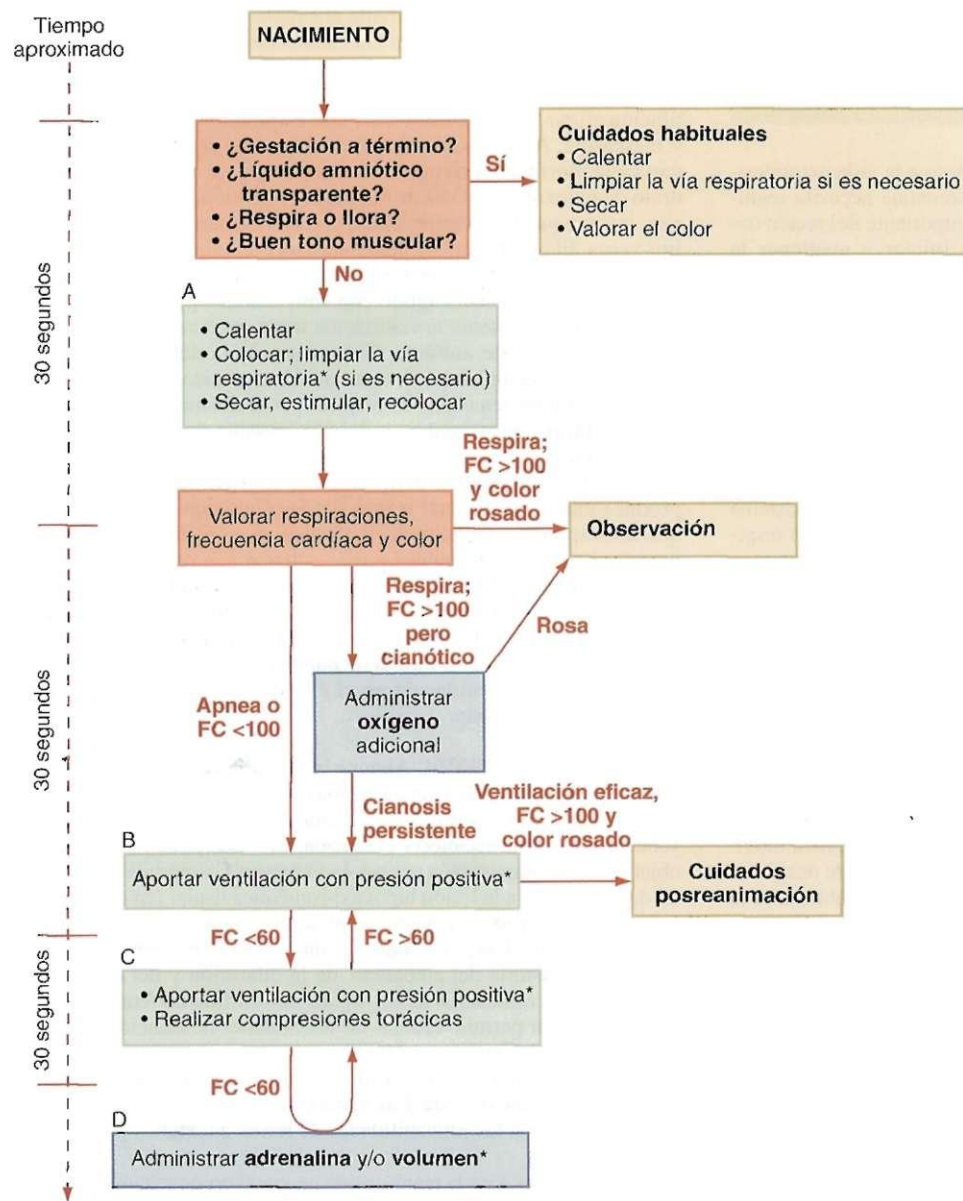


Figura 100-1. Algoritmo neonatal. FC, Frecuencia cardíaca. (De Part 13: Neonatal Resuscitation Guidelines. *Circulation* 2005;112:IV188-IV195.)

\*Puede considerarse la intubación endotraqueal en varias de las etapas.

natos con depresión respiratoria grave que no respondan a la ventilación con presión positiva, se deberá proceder a la intubación endotraqueal. Hay quien recomienda la intubación temprana en los recién nacidos pretérmino con peso extremadamente bajo. En la tabla 100-1 se recogen las recomendaciones sobre el tamaño del tubo endotraqueal y la profundidad a la que debe introducirse según los distintos pesos al nacer. Si la frecuencia cardíaca no mejorara tras 30 segundos de ventilación con ambú y mascarilla (o endotraqueal) y permaneciera por debajo de 100/minuto, se mantendría la ventilación y se iniciaría el masaje cardíaco con dos dedos sobre el tercio inferior del esternón a un ritmo de 120 compresiones/minuto. La relación entre compresiones y ventilación es 3:1. Si la frecuencia cardíaca permanece por debajo de 60 a pesar del masaje cardíaco y de la ventilación, se debe administrar adrenalina. La bradicardia persistente de los neonatos suele deberse a la hipoxia que resulta de la parada respiratoria y, suele responder con rapidez a la ventilación eficaz. Si la bradicardia persiste a pesar de la reanimación adecuada hay que pensar en un compromiso cardíaco más grave o en una técnica de ventilación incorrecta. Una respuesta insuficiente a la ventilación puede deberse a una mala adaptación de la mascarilla, una mala posición del tubo endotraqueal, una intubación intraesofágica, una obstrucción de la vía respiratoria, una presión insuficiente, derrames pleurales, neumotorax, una

cantidad excesiva de aire en el estómago, asistolia, hipovolemia, hernia diafragmática o asfixia intrauterina prolongada.

Tradicionalmente, el gas inspirado para la reanimación neonatal ha sido oxígeno al 100%. La reanimación con aire ambiental es igual de

TABLA 100-1. Recomendaciones sobre el tamaño del tubo endotraqueal y la profundidad de su introducción.

| TAMAÑO DEL TUBO<br>(mm DI) | PROFUNDIDAD DE<br>LA INTRODUCCIÓN<br>DESDE EL LABIO<br>SUPERIOR [cm] | PESO (g)    | EDAD DE<br>GESTACIÓN<br>(SEMANAS) |
|----------------------------|--|-------------|-----------------------------------|
| 2,5                        | 6,5-7  | <1.000      | <28                               |
| 3                          | 7-8  | 1.000-2.000 | 28-34                             |
| 3/3,5                      | 8-9  | 2.000-3.000 | 34-38                             |
| 3,5/4,0                    | >9   | >3.000      | >38                               |

DI: Diámetro interno

De Kattwinkel J, Niermeyer S, Nadkarni, y cols.: Resuscitation of the newly born infant An advisory statement from the Pediatric Working Group of the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* WS; 99:1927-1938. Con autorización de la American Heart Association, Inc.

eficaz, y puede reducir el riesgo de hiperoxia con disminución del flujo sanguíneo cerebral y generación de radicales libres de oxígeno. Actualmente se recomienda oxígeno al 100%. En un futuro quizá se prefiera la reanimación neonatal con aire ambiental. Si el neonato no consigue saturaciones de oxígeno normales en el plazo de 90 segundos, debería aumentarse las concentraciones de oxígeno (hasta el 100%) hasta conseguir una saturación normal. Si se sospecha hipertensión pulmonar (aspiración de meconio, hernia diafrágica), se puede considerar oxígeno al 100% como el gas inicial para la reanimación. Debe prestarse especial atención a la saturación de oxígeno durante la reanimación de neonatos con MBPN para minimizar el riesgo de hiperoxia.

Aunque para la primera respiración sólo se necesite una presión de 15 a 20 cmH<sub>2</sub>O, a veces hay que recurrir incluso a cifras de 30 a 40 cmH<sub>2</sub>O. Las respiraciones posteriores tienen un ritmo de 40-60/minuto con presiones de 15 a 20 cmP<sub>LO</sub>. Los pulmones más rígidos y sin distensibilidad debido a un síndrome de dificultad respiratoria, una neumonía congénita o una aspiración de meconio necesitan presiones mayores. Una ventilación satisfactoria se determina por una buena elevación del tórax, ruidos respiratorios simétricos, mejoría de la coloración rosada, frecuencia cardíaca superior a 100/minuto, respiraciones espontáneas, presencia de presión positiva al final de la espiración y aumento del tono. En el mercado se dispone de varios dispositivos para detectar el C<sub>O</sub>, espirado y para confirmar la colocación correcta del tubo endotraqueal. La mascarilla laríngea es una medida eficaz para establecer la vía respiratoria, sobre todo si la ventilación con ambú es ineficaz o no puede realizar la intubación.

En los niños con depresión respiratoria y si la madre tiene antecedentes de administración de analgésicos narcóticos 4 horas antes del parto, debe administrarse clorhidrato de naloxona (0,1 mg/kg) mientras se mantiene la ventilación adecuada. En los niños con depresión respiratoria, se debe mantener la respiración hasta que se observe la respuesta a la naloxona. Es importante establecer una vigilancia continua del niño, ya que a veces se debe repetir la dosis de este fármaco, incluso después de llevar al niño a la sala de recién nacidos, debido a la corta semivida del fármaco.

La medicación no suele ser necesaria, pero deben administrarse fármacos cuando la frecuencia cardíaca es inferior a 60/minuto después de 30 segundos de ventilación y masaje cardíaco, o en caso de asistolia. Durante la reanimación neonatal, se suele utilizar la vena umbilical para la administración inmediata de fármacos, ya que suele ser fácil introducir el catéter por ella (fig. 100-2). Si no existe una vía intravenosa, se puede utilizar el tubo endotraqueal para la administración de adrenalina y/o clorhidrato de naloxona. La adrenalina (0,1-0,3 ml/kg en una solución al 1:10.000, i.v. o intratraqueal) se ad-

ministrará en caso de asistolia o cuando no se obtenga respuesta a los 30 segundos de reanimación combinada. Esta dosis puede repetirse cada 3-5 minutos. No existe suficiente información para recomendar dosis altas en neonatos que no responden a la dosis estándar. Para la expansión de volumen urgente se administran 10-20 ml/kg de una solución isotónica cristalóidea o sangre del grupo O-Rh negativa (en la hemorragia aguda). Durante la reanimación de un neonato con MBPN deben realizarse con cuidado las infusiones de volumen. El bicarbonato sódico (2 mEq/kg, 0,5 mEq/ml de una solución al 4,2%) debe administrarse lentamente (1 mEq/kg/min) siempre que exista una acidosis metabólica demostrada y que se mantenga la reanimación; sólo se administrará después de haber establecido una ventilación eficaz, ya que el bicarbonato puede aumentar el C<sub>O</sub>, sanguíneo y producir acidosis respiratoria que complicaría la acidosis metabólica existente. El restablecimiento de la oxigenación y de la perfusión tisular es el tratamiento principal de la acidosis metabólica asociada a asfixia.

La asfixia intensa también puede deprimir la función miocárdica y provocar un shock cardiogénico, aunque se hayan recuperado las frecuencias cardíaca y respiratoria. Después de la reanimación inicial, debe instaurarse un tratamiento con infusión continua de dopamina o dobutamina (5-20 pg/kg/min) y líquidos para mejorar el gasto cardíaco de los niños con mala perfusión periférica, pulsos débiles, hipotensión, taquicardia y oliguria. La adrenalina (0,1-1 pg/kg/min) puede estar indicada en los niños con shock grave que no respondan a la dopamina o a la dobutamina (cap. 66).

Los casos de asfixia menos intensa se suelen tratar con breves períodos de ventilación con ambú y mascarilla. En la mayoría de los neonatos que presentan una depresión leve o moderada al nacer, no son necesarios el masaje cardíaco ni la medicación. Sin embargo, con independencia de la gravedad de la asfixia o la respuesta a la reanimación, todos los niños con asfixia deben controlarse estrechamente para detectar los signos de lesión hística hipóxico-isquémica multiorgánica (v. tabla 99-1).

**MECONIO.** La tinción del líquido amniótico con meconio puede ser una indicación de sufrimiento fetal; por tanto, en el momento del parto debe estar presente personal experto en intubación endotraqueal y reanimación. Antes la decisión de intubar a un neonato se basaba en la presencia y espesor/consistencia del líquido teñido con meconio. Las pruebas actuales no apoyan esta práctica. En caso de tinción con meconio, el obstetra debe aspirar la boca, la nariz y la hipofaringe justo después de la salida de la cabeza y antes de que salgan los hombros. Si el niño es fuerte, con un buen esfuerzo respiratorio y una frecuencia

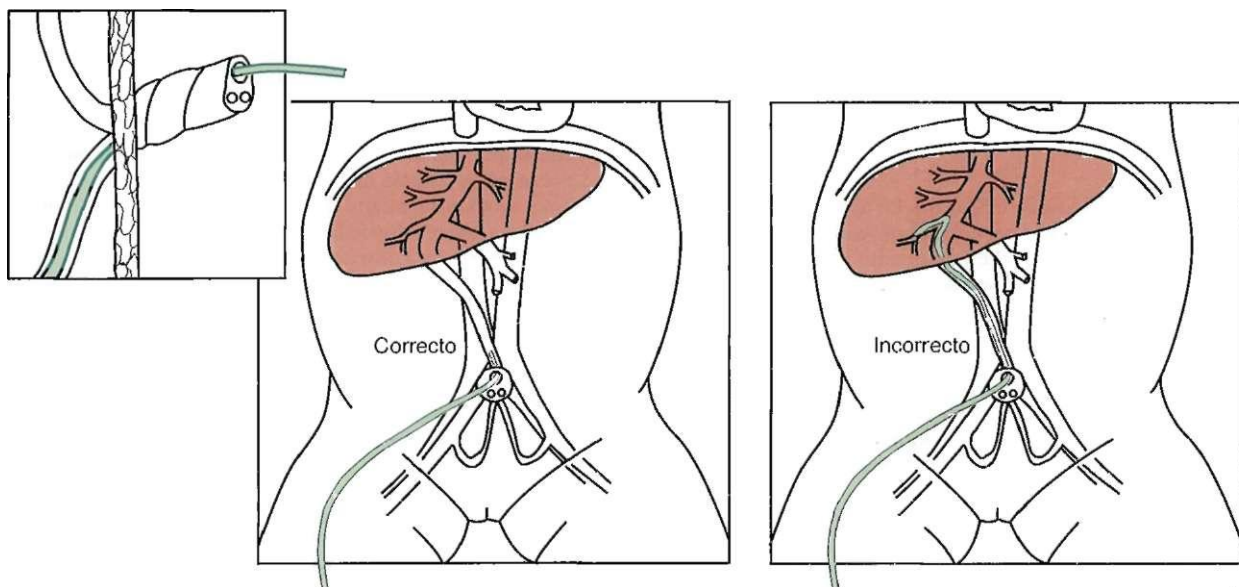


Figura 100-2. Utilización de la vena umbilical para la administración de fármacos durante la reanimación neonatal. (De Kattwinkel J, Bloom RS [eds.]: *Neonatal Resuscitation Textbook*, 5.ª ed. Elk Grove, Il, Academia Americana de Pediatría, American Heart Association, 2006, con autorización.)



cardíaca superior a 100/min, no debe realizarse la intubación traqueal para aspirar el meconio, pero sí debe aspirarse la boca y la nariz con un catéter de succión. Si el niño está deprimido, con un mal tono muscular y/o una frecuencia cardíaca inferior a 100/min, debe realizarse la intubación traqueal y la aspiración. El tubo endotraqueal debe fijarse a un dispositivo de aspiración y durante todo el procedimiento debe aportarse oxígeno.

**SHOCK.** La insuficiencia circulatoria puede manifestarse en el nacimiento y puede deberse a asfixia intensa o hemorragia durante la gestación, la dilatación o el período expulsivo. Entre las causas de hemorragia se incluyen la hemolisis, los desgarros placentarios, el desprendimiento prematuro de placenta o la placenta previa, la lesión traumática del cordón umbilical o de órganos internos y la hemorragia intracraneal. Sus manifestaciones clínicas consisten en signos de dificultad respiratoria, cianosis, palidez, flacidez, piel fría y moteada, taquicardia o bradicardia, hepatoesplenomegalia y, en raras ocasiones, convulsiones. El edema y la hepatoesplenomegalia pueden sugerir anasarca fetal o insuficiencia cardíaca sin shock. Una infección fulminante en el nacimiento también puede provocar un cuadro de shock.

En los casos de hemorragia o de hipovolemia, está indicado el tratamiento de sostén con transfusiones de sangre del grupo O, Rh negativo o soluciones salinas normales, respectivamente. Se debe administrar oxígeno y se debe corregir la acidosis metabólica con bicarbonato sódico. Para mantener el gasto cardíaco y la presión sanguínea, se pueden utilizar agentes simpaticomiméticos como la dopamina o la dobutamina. En el capítulo 103.2 se analizan el diagnóstico y el tratamiento de la eritroblastosis fetal. En caso de infección, se debe iniciar un tratamiento antibiótico lo antes posible.

Una vez que se ha estabilizado al niño con las medidas generales, se debe establecer el diagnóstico etiológico e instaurar el tratamiento adecuado.

**NEUMOTORAX.** Los neonatos pueden desarrollar neumotorax en el paritorio debido a la dificultad respiratoria y a la hipoxia. Alrededor del 1-2% de los recién nacidos desarrollan neumotorax al nacer; sólo el 0,05-0,07% tienen síntomas (cap. 101.13). El riesgo es mayor en los neonatos que requieren ventilación con presión positiva o aquellos con líquido amniótico teñido con meconio. En casos excepcionales, el niño tiene una malformación congénita que acaba en hipoplasia pulmonar, como hernia diafragmática o agenesia renal. El niño desarrolla dificultad respiratoria y en el lado afectado el murmullo vesicular está disminuido. Mediante transiluminación se puede confirmar el diagnóstico, sobre todo en niños con BPN. La evacuación urgente de un neumotorax sin confirmación radiológica está indicada en un neonato que no responde a los esfuerzos de reanimación, que tiene murmullos vesiculares asimétricos, bradicardia y cianosis. Se debe insertar una aguja de mariposa de 23 G o un catéter de angiografía unido a una llave y una jeringa, de forma perpendicular a la pared torácica por encima de la costilla en el cuarto espacio intercostal a nivel del pezón (fig. 100-3). El aire sale. Después se inserta el catéter con presión negativa constante y el aire sale de nuevo.

**OBSTRUCCIÓN DE LA VÍA RESPIRATORIA.** La obstrucción grave de la vía respiratoria fetal y después neonatal representa una urgencia en el paritorio. Con el procedimiento de tratamiento intraparto extrauterino (procedimiento EXIT), se gana tiempo para asegurar la vía respiratoria en los neonatos que se sabe que presentan obstrucción de la vía respiratoria por causas como atresia o estenosis de la laringe, teratomas, hidromas y tumores orales antes de separar a los niños de la placenta. El intercambio uteroplacentario de gases se mantiene durante todo el procedimiento. Los cuidados perinatales de alto riesgo han conducido a un mayor número de diagnósticos prenatales de muchos trastornos que causan obstrucción grave de la vía respiratoria (fig. 100-4).

**DEFECTOS DE LA PARED ABDOMINAL** El tratamiento adecuado de los pacientes con defectos de la pared abdominal (onfalocele, gastrosquisis) en el paritorio previene una pérdida excesiva de líquido y reduce al máximo el riesgo de lesión de la viscera expuesta. La gastrosquisis es el defecto más frecuente y normalmente no está cubier-

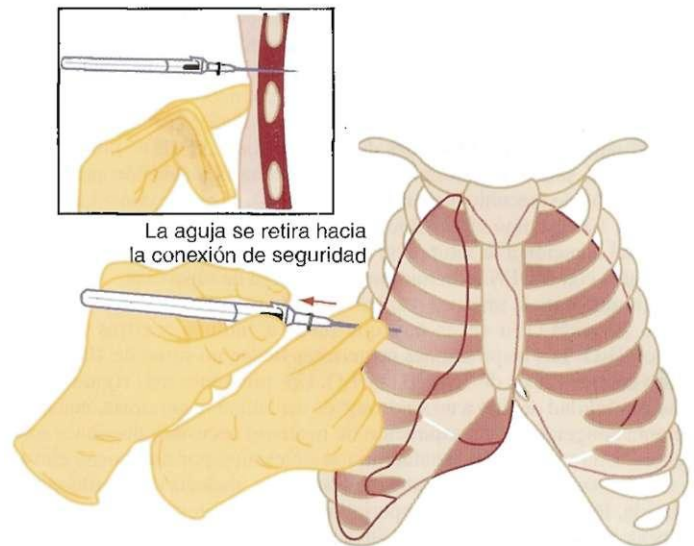


Figura 100-3. Descompresión de un neumotorax. (De Kattwinkel J, Bloom RS [eds.]: *Neonatal Resuscitation Textbook*, 53 ed. Elk Grove, IL, Academia Americana de Pediatría, American Heart Association, 2006.)

to por una membrana. Se deben colocar los intestinos en una bolsa de plástico transparente y estéril tras el parto. El onfalocele suele estar cubierto por una membrana y se debe tener cuidado de no romperla. Los neonatos deben ser trasladados a un centro de referencia terciario para la consulta quirúrgica y evaluación de otras posibles anomalías (v. cap. 105).

## LESIONES DURANTE EL PARTO

**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.** Véase el capítulo 99.

**VISCERAS.** El hígado es el único órgano, además del encéfalo, que puede resultar lesionado con cierta frecuencia durante el parto. La lesión suele ser secundaria a la presión que se ejerce sobre él durante la extracción de la cabeza en los partos de nalgas. Los factores predisponentes incluyen un niño de gran tamaño, la asfixia intrauterina, los trastornos de la coagulación, la prematuridad extrema y la hepatomegalia. Una causa menos frecuente es un masaje cardíaco incorrecto. La rotura hepática puede provocar la formación de un hematoma subcapsular, pero la cápsula puede taponar las hemorragias posteriores. Durante los primeros 3 días, el niño suele tener un aspecto normal. Los primeros signos son inespecíficos, se relacionan con la pérdida de sangre en el hematoma, y consisten en rechazo del alimento, apatía, palidez, ictericia, taquipnea y taquicardia. En el hipocondrio derecho se puede palpar una masa y el abdomen puede mostrar un color azulado. A veces, el hematoma es tan grande que produce anemia. Puede producirse shock y la muerte del niño si el hematoma se rompe hacia la cavidad peritoneal, donde la disminución de la presión aumenta la hemorragia libre. Una sospecha precoz, un diagnóstico ecográfico y un tratamiento de sostén rápido pueden reducir la mortalidad asociada a estas lesiones. En algunos casos puede ser necesaria la reparación quirúrgica de la rotura. La rotura del bazo puede ser aislada o asociarse a la del hígado. Las causas, complicaciones, tratamiento y prevención son similares.

Aunque la hemorragia suprarrenal es relativamente frecuente, sobre todo en los partos de nalgas, en niños grandes para la edad gestacional (GEG) o hijos de madres diabéticas, no se ha determinado su etiología; puede deberse a traumatismos, anoxia o estrés intenso, así como a infecciones fulminantes. El 90% son unilaterales y el 75% afecta al lado derecho. En niños mayores se han identificado hematomas centrales calcificados en las glándulas suprarrenales, tanto en las técnicas de imagen como en las autopsias, lo que indica que no todas las hemorragias suprarrenales son mortales. En los casos graves, el diagnóstico suele hacerse en la necropsia. Los síntomas consisten en



Figura 100-4. Procedimiento EXIT. Bebé con teratoma y obstrucción grave de la vía respiratoria. La tráquea se desplaza hacia la zona cervical lateral. (Agradecimientos al fotógrafo Dr. Mark Wulkan, cirujano pediatra en la Universidad de Emory.)

shock profundo y cianosis. Se puede encontrar una masa en el costado, con alteración del color de la zona de piel que la cubre; también puede aparecer ictericia. Si se sospecha hemorragia suprarrenal, la ecografía abdominal es útil y está indicado el tratamiento de insuficiencia suprarrenal aguda (cap. 576).

#### FRACTURAS

**Clavícula.** La clavícula es el hueso que más fracturas sufre durante la dilatación y el período expulsivo, y es especialmente vulnerable

cuando se complica la extracción de los hombros en las presentaciones cefálicas y cuando los brazos están extendidos en las de nalgas. De forma característica, el niño no mueve libremente el brazo del lado afectado y se puede palpar crepitación e irregularidad del hueso y, a veces, se observan alteraciones de la coloración sobre la zona de la fractura. El reflejo de Moro está ausente en el lado afecto y suele asociarse un espasmo del músculo esternocleidomastoideo con desaparición de la depresión supraclavicular. En las fracturas en tallo verde, los niños pueden conservar los movimientos del brazo y el reflejo de Moro puede estar presente. El pronóstico es excelente. El **tratamiento**, si es necesario, consiste en inmovilizar el brazo y el hombro del lado afectado. Al cabo de una semana, aparece un callo palpable en el lugar de la fractura que puede ser el primer signo de la existencia de una fractura. La limitación de movimiento de un brazo y la ausencia de este reflejo pueden también deberse a una fractura de húmero o a una lesión del plexo braquial.

**Extremidades.** En las fracturas de los huesos largos, suele observarse una ausencia de movimientos voluntarios de la extremidad afectada (seudoparálisis), así como del reflejo de Moro. Puede haber una lesión nerviosa asociada. En las fracturas del húmero, se consiguen resultados satisfactorios con 2 a 4 semanas de inmovilización con el brazo pegado al tórax mediante una férula triangular y un vendaje de Velpeau o con una escayola. En las fracturas del fémur, se obtienen buenos resultados con la tracción-suspensión de ambas extremidades inferiores, aunque la fractura sea unilateral; las piernas se inmovilizan con una escayola. Las férulas son útiles para el tratamiento de las fracturas de los antebrazos o de las piernas. La consolidación suele ir acompañada de un gran callo. En las fracturas de las extremidades, el pronóstico es excelente. Las fracturas de los niños con MBPN pueden estar relacionadas con osteopenia (cap. 106).

Las luxaciones y las separaciones epifisarias no suelen deberse a traumatismos del parto. Las epífisis femorales superiores pueden separarse durante una manipulación vigorosa de las piernas del niño, por ejemplo, en extracciones de nalgas o después de una versión. La pierna afectada muestra tumefacción, ligero acortamiento, limitación de los movimientos activos, movimientos pasivos dolorosos y rotación externa. El diagnóstico se establece mediante el estudio radiológico. El pronóstico es bueno en el caso de las lesiones más leves, pero es frecuente que el desplazamiento amplio dé lugar a coxa vara.

**Nariz.** La lesión más frecuente de la nariz es la luxación de la porción cartilaginosa del tabique, que se separa del surco vomeriano y de la columela. El niño puede tener dificultad para alimentarse y para respirar por la nariz. En la exploración física, los orificios nasales son asimétricos y la nariz aparece aplanada. Rara vez es necesario recurrir al establecimiento de una vía respiratoria oral y se debe pedir una opinión quirúrgica para el tratamiento definitivo.

- American Heart Association, American Academy of Pediatrics: 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation guidelines. *Pediatrics* 2006;117:e1029-e1038.
- Carrasco M, Martell M, Estol PC: Oronasopharyngeal suction at birth: Effects on arterial oxygen saturation. *J Pediatr* 1997;130:832-834.
- Davis PG, Tan A, O'Donnell CPF, Schulze A: Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: A systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;364:1329-1333.
- DeBacker A, Madern GC, Van de Ven CP, et al: Strategy for management of newborns with cervical teratoma. *J Perinat Med* 2004;32:500-508.
- Gunn AJ, Bennet L: Is temperature important in delivery room resuscitation? *Semin Neonatol* 2001;6:241-249.
- Hansmann G: Neonatal resuscitation on air: Is it time to turn down the oxygen tanks? *Lancet* 2004;364:1293-1294.
- Hirose S, Farmer DL, Lee H, et al: The ex utero intrapartum treatment procedure: Looking back at the EXIT. *J Pediatr Surg* 2004;39:375-380.
- Lindner W, Vofsbeck S, Hummler H, et al: Delivery room management of extremely low birth weight infants: Spontaneous breathing or intubation? *Pediatrics* 1999;103:961-967.
- Niermeyer S, Kattwinkel J, Van Reempts P, et al: International guidelines for neonatal resuscitation: An excerpt from the Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science. *Pediatrics* 2000;106:E29.



- Paneth N: The evidence mounts against use of pure oxygen in newborn resuscitation. / *Pediatr* 2005;147:4-6.
- Shih JC, Hsu WC, Chou HC, et al: Prenatal three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging evaluation of a fetal oral tumor in preparation for the ex-utero intrapartum treatment (EXIT) procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005;25:76-79.
- Wolkoff LI, Davis Jivi: Delivery room resuscitation of the newborn. *Clin Perinatal* 1999;26:641-658.

## Capítulo 101 ■ Enfermedades del aparato respiratorio Golde G. Dudell y Barbara J. Stoll

Los trastornos respiratorios son la causa más frecuente de ingreso en unidades de cuidados intensivos neonatales tanto en recién nacidos a término como en los pretérmino. Los signos y síntomas incluyen cianosis, quejido, aleteo nasal, retracciones, taquipnea, ruidos respiratorios disminuidos con estertores y/o roncus, palidez y apnea. Son muchas las enfermedades que pueden ser responsables de alteraciones respiratorias (v. tablas 98-1 y 98-2), y entre ellas se encuentran enfermedad de membranas hialinas (EMH; síndrome de dificultad respiratoria [SDR]), síndrome de aspiración (meconio o líquido amniótico), neumonía, sepsis, cardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, atresia de coanas, hipoglucemia, hipoplasia de la mandíbula con desplazamiento de la lengua hacia atrás, macroglosia, malformación de la epiglotis, malformación o traumatismo laríngeo, quistes o neoplasia de la laringe o del tórax, neumotorax, enfisema lobar, secuestro pulmonar, malformaciones adenomatosas, agenesia o hipoplasia pulmonar, linfangiectasias pulmonares congénitas, fístula traqueoesofágica, avulsión del nervio frénico, hernia o eventración del diafragma, lesiones intracraneales, trastornos neuromusculares y alteraciones metabólicas.

En ocasiones resulta difícil diferenciar las alteraciones respiratorias de las cardiovasculares o de la sepsis sólo mediante los signos clínicos. Todo signo de sufrimiento respiratorio posnatal constituye una indicación para una exploración física y una evaluación diagnóstica inmediatas, que incluya gasometría o pulsioximetría y radiografía de tórax. El tratamiento adecuado y a tiempo es fundamental para prevenir el daño posterior y mejorar el pronóstico. Gracias a los avances en la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad respiratoria, han disminuido significativamente las muertes neonatales y de lactantes por enfermedad respiratoria de inicio precoz. El objetivo no es sólo continuar mejorando la supervivencia, sino también reducir las complicaciones a corto y largo plazo relacionadas con la enfermedad pulmonar.

### 101.1 • TRANSICIÓN A LA RESPIRACIÓN PULMONAR

El establecimiento con éxito de una función pulmonar adecuada al nacimiento depende de que la vía respiratoria no presente obstrucciones, del desarrollo funcional de los pulmones y de la existencia de un control respiratorio maduro. Se debe eliminar el líquido que rellena los pulmones del recién nacido y reemplazar por gas. Este proceso comienza antes del nacimiento con un transporte activo de sodio a través del epitelio pulmonar que empuja el líquido de la luz pulmonar hacia el intersticio con la posterior reabsorción por los vasos. El aumento de los niveles de catecolaminas circulantes, vasopresina, prolactina y glucocorticoides activa la absorción de líquido pulmonar y desencadena el cambio del epitelio pulmonar que pasa de secretar cloruro a reabsorber sodio. Se debe establecer y mantener gas con capacidad residual funcional (CRF) y debe desarrollarse una relación ventilación-perfusión que permita un intercambio óptimo de oxígeno y anhídrido carbónico entre los alveolos y la sangre (v. cap. 370).

**LA PRIMERA RESPIRACIÓN.** En el parto vaginal, la compresión intermitente del tórax facilita la eliminación del líquido pulmonar. El agente tensioactivo que reviste los alveolos facilita la aireación de unos pulmones que no tienen gas al disminuir la tensión superficial, con lo que se reduce la presión necesaria para que los alveolos se abran. Aunque los recién nacidos que respiran espontáneamente no necesitan una presión de apertura para crear el flujo aéreo, los neonatos que requieren ventilación con presión positiva al nacer necesitan una presión de apertura de 13-32 cmH<sub>2</sub>O y tienen más probabilidad de restablecer la CRF si generan una respiración espontánea con presión negativa. Las presiones esofágicas espiratorias asociadas con la primera respiración espontánea en los recién nacidos a término oscilan entre 45 y 90 cmH<sub>2</sub>O. Esta presión elevada, secundaria a la espiración contra una glotis parcialmente cerrada, puede ayudar a establecer la CRF pero es difícil de imitar con seguridad mediante la ventilación artificial. Cada vez hay más pruebas de que la fase inspiratoria de la primera respiración debería ser prolongada para establecer la CRF en neonatos que no pueden producir respiraciones espontáneas. Esas presiones mayores para iniciar la respiración también son necesarias para vencer las fuerzas de la tensión superficial (sobre todo en las vías respiratorias de menor calibre), la viscosidad del líquido que aún permanece en la vía respiratoria, y para introducir alrededor de 50 ml/kg de aire en los pulmones, de los que 20 a 30 ml/kg permanecen en ellos después de la primera respiración para establecer la CRF. La entrada de aire a los pulmones desplaza el líquido, disminuye la presión hidrostática en los vasos pulmonares y aumenta el flujo sanguíneo pulmonar. A su vez, éste aumenta el volumen de sangre del pulmón y la superficie vascular eficaz disponible para la absorción de líquido. El resto del líquido drena a través de los linfáticos pulmonares, la vía respiratoria superior, el mediastino y el espacio pleural. La eliminación del líquido puede complicarse en los niños que nacen por cesárea o como resultado de un déficit de agente tensioactivo, cuando existe una lesión endotelial, hipoalbuminemia, presión venosa pulmonar elevada o cuando el neonato está sedado.

El inicio de la primera respiración se debe a la disminución de la PaO<sub>2</sub> y del pH, la elevación de la PaCO<sub>2</sub>, por interrupción de la circulación placentaria, la redistribución del gasto cardíaco, la disminución de la temperatura corporal y diversos estímulos táctiles y sensoriales. Se desconoce la contribución relativa de estos estímulos al inicio de la respiración.

Si se comparan con los recién nacidos a término, los neonatos con BPN, que tienen una pared torácica de gran distensibilidad, podrían estar en desventaja a la hora de realizar la primera respiración. La CRF de los más inmaduros es mínima debido a la disminución del número de alveolos. Las alteraciones en la relación ventilación-perfusión son mayores y persisten durante más tiempo en los neonatos con BPN que pueden presentar hipoxemia e hipercapnia como consecuencia de la atelectasia, los cortocircuitos intrapulmonares, la hipoventilación y el atrapamiento de gas. Los recién nacidos más pequeños e inmaduros son los que más alteraciones presentan, que pueden confundirse con un síndrome de dificultad respiratoria.

**PATRONES DE RESPIRACIÓN EN LOS RECIÉN NACIDOS.** Durante el sueño de los primeros meses de vida, los recién nacidos a término pueden presentar episodios infrecuentes en los que la respiración regular está entrecortada por pausas cortas. Este patrón de respiración periódica, que pasa de un ritmo regular a episodios cíclicos breves de apnea intermitente, es más frecuente en los prematuros, que llegan a tener pausas de apnea de 5 a 10 segundos seguidas de una explosión de respiraciones rápidas a un ritmo de 50-60/minuto durante 10 a 15 segundos. No suelen asociarse con cambios de la coloración o de la frecuencia cardíaca y suelen cesar sin razón aparente. La respiración periódica intermitente persiste hasta después de las 36 semanas de vida a partir de la concepción (edad gestacional al nacer más edad posnatal) en el lactante prematuro. No obstante, la duración de la respiración periódica disminuye entre la semana 33 y 35 de vida a partir de la concepción. Si el niño está hipóxico, un aumento en la concentración de oxígeno inspirado suele transformar una respiración periódica en regular. La respiración periódica es una característica normal de la respiración neonatal y no tiene importancia pronóstica.

- Boon AW, Milner AD, Hopkin IE: Lung expansion, tidal exchange and formation of the functional residual capacity during resuscitation of asphyxiated neonates. *Pediatr* 1979;95:1031-1036.
- Jain L: Alveolar fluid clearance in developing lungs and its role in neonatal transition. *Clin Perinatol* 1999;26:585-599.
- Saugstad OD: Oxygen saturations immediately after birth. *Pediatr* 2006;148:569-570.
- Saunders RA, Milner AD: Pulmonary pressure/volume relationships during the last phase of delivery and the first postnatal breaths in human subjects. *Pediatr* 1979;93:667-673.
- Venkatesh VC, Katzberg LID: Glucocorticoid regulation of epithelial sodium channel genes in human fetal lung. *Am J Physiol* 1997;273:E227-L233.
- Vyas EI, Efield D, Milner AD, et al: Determinants of the first inspiratory volume and functional residual capacity at birth. *Pediatr Pulmonol* 1986;2:189-193.
- Walker AM, Alcorn DG, Cannata JC, et al: Effect of ventilation on pulmonary blood volume of the fetal lamb. *J Appl Physiol* 1975;39:969-975.

## 101.2» APNEA

La apnea es un problema frecuente en los neonatos pretérmino; puede deberse a la prematuridad o a una enfermedad asociada. En los neonatos a término, la apnea siempre debe preocupar y obliga a una valoración diagnóstica inmediata. Hay que diferenciar la respiración periódica de las pausas de apnea prolongadas, ya que estas últimas pueden asociarse con enfermedades graves. La apnea es una característica de muchos trastornos primarios que afectan al neonato (tabla 101-1) y que producen apnea por depresión directa del control de la respiración en el sistema nervioso central (hipoglucemia, meningitis, ciertos fármacos, hemorragia, convulsiones), alteraciones de la liberación de oxígeno (shock, sepsis, anemia) o defectos de la ventilación (neumonía, síndrome de dificultad respiratoria, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, debilidad muscular).

No se han identificado enfermedades que predispongan la aparición de la apnea idiopática de la prematuridad. La apnea se debe a una alteración del control de la función respiratoria y puede ser de origen obstructivo, central o mixto. La **apnea obstructiva** (inestabilidad faríngea, flexión del cuello, oclusión nasal) se caracteriza por la ausencia de flujo aéreo, con persistencia del movimiento de la pared torácica. El colapso faríngeo puede producirse después de las presiones negativas en la vía respiratoria que se generan durante la inspiración o puede deberse a la falta de coordinación de la lengua y del resto de los músculos de la vía respiratoria superior que intervienen en el mantenimiento de la permeabilidad de la misma. La **apnea central** obedece a una disminución de los estímulos que el sistema nervioso central envía a los

músculos respiratorios y se caracteriza por la ausencia tanto del flujo aéreo como de los movimientos de la pared del tórax. El control de la respiración depende sobre todo de la edad gestacional; la frecuencia de la apnea es inversamente proporcional a la edad de gestación. La inmadurez de los centros respiratorios del tronco del encéfalo se traduce en una menor respuesta al dióxido de carbono y en una respuesta paradójica a la hipoxia que produce apnea más que hiperventilación. En los neonatos pretérmino, el patrón más frecuente de apnea idiopática tiene un origen mixto (50-75%), con una apnea obstructiva que precede (lo más frecuente) o que sigue a una apnea central. Los episodios cortos de apnea suelen ser centrales mientras que los prolongados tienden a ser mixtos.

La apnea depende de los estadios del sueño; su frecuencia es mayor durante el sueño activo (REM). Durante esta fase del sueño, también es frecuente el movimiento paradójico de la pared torácica (expansión abdominal en la inspiración con movimiento hacia dentro de la pared torácica) que puede dar lugar a un descenso de la  $P_{aO_2}$  debido a defectos de la relación ventilación-perfusión. Además, el incremento de la presión negativa durante la respiración paradójica y la inhibición del tono de los músculos faríngeos durante el sueño activo pueden inducir el colapso de la vía respiratoria superior y una apnea obstructiva.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La incidencia de apnea idiopática de la prematuridad es inversamente proporcional a la edad de gestación. En los recién nacidos pretérmino es raro que ocurra en el primer día de vida; si la apnea aparece inmediatamente después del nacimiento traduce otra enfermedad. La apnea idiopática suele iniciarse entre el 2.º y el 7.º día de vida. En los recién nacidos pretérmino, la **apnea grave** es la interrupción de la respiración durante más de 20 segundos o la interrupción de cualquier duración si va acompañada de cianosis y bradicardia. A medida que aumenta la duración de la apnea precedente, crece la incidencia de bradicardia asociada, que es proporcional a la gravedad de la hipoxia. Los episodios cortos de apnea (10 seg) no se suelen asociar con bradicardia, mientras que la incidencia de ésta es mayor en los episodios más prolongados (>20 seg). En más del 95% de los casos la bradicardia aparece 1 o 2 segundos después de la apnea y en la mayoría de las veces es sinusal, aunque también puede ser nodal. La bradicardia sin apnea se debe a las respuestas vagales y, de forma excepcional, al bloqueo cardíaco.

**TRATAMIENTO.** Los recién nacidos con riesgo de apnea deben permanecer vigilados con monitores cardiopulmonares. En los episodios leves e intermitentes a veces basta con una estimulación táctil suave para corregir el cuadro. Los niños con apnea recidivante o prolongada necesitan aspiración, recolocación y ventilación con mascarilla. Se utiliza oxígeno para tratar la hipoxia. La aparición de la apnea después de las 2 primeras semanas de vida en un neonato prematuro que previamente se encontraba bien o en un niño a término en cualquier momento es un hecho crítico que justifica una valoración inmediata. La apnea recidivante de la prematuridad se tratará con teofilina o cafeína. Las metilxantinas estimulan el mecanismo central de la respiración y disminuyen al umbral de respuesta a la hipercapnia, además de que activan la contractilidad del diafragma y previenen la fatiga de éste. Los efectos específicos varían algo entre la teofilina y la cafeína. Las pruebas sugieren que la **cafeína** es un agente respiratorio de acción central más potente con menores efectos secundarios que la teofilina. La dosis de carga de 5-7 mg/kg de teofilina oral o de aminofilina intravenosa debe ir seguida de dosis de 1 a 2 mg/kg cada 6-12 horas por vía oral o intravenosa. Si la dosis de carga fuera de 20 mg/kg de citrato de cafeína se debe administrar 24 horas después la dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/24 horas, dividida en 4 tomas orales o por vía i.v. Es preciso controlar estas dosis mediante la observación de las constantes vitales, la respuesta clínica y los niveles séricos de los fármacos (niveles terapéuticos: teofilina, 6-10 µg/ml; cafeína, 8-20 pg/ml). La cafeína reduce el riesgo de enfermedad pulmonar crónica. El doxapram, un potente estimulante respiratorio, actúa sobre todo en los quimiorreceptores periféricos y se ha usado en neonatos con apnea de la prematuridad, pero desempeña un papel terapéutico limitado debido a sus efectos secundarios. La transfusión de concentrados de hemáties para disminuir la incidencia de apnea idiopática se reserva para los recién nacidos con anemia intensa. El reflujo gastroesofágico también puede aparecer en los recién nacidos con apnea de la pre-

**TABLA 101-1.** Posibles causas de apnea y bradicardia neonatales

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Sistema nervioso central | HIV, fármacos, convulsiones, lesión hipóxica, herniación, trastornos neuromusculares, síndrome de Leigh, anomalías o infarto del tronco del encéfalo (p. ej., atrofia olivopontocerebelosa), postanestesia general   |
| Respiratorias            | Neumonía, lesiones obstructivas de la vía respiratoria, colapso de las vías respiratorias superiores, atelectasia, prematuridad extrema (<1.000 g), reflejo laríngeo, parálisis del nervio frénico, enfermedad de la membrana hialina grave, neumotorax, hipoxia |
| Infecciosas              | Sepsis, enterocolitis necrosante, meningitis (bacteriana, viral, fúngica), virus respiratorio sincitial  |
| Digestivas               | Alimentación oral, deposiciones, esofagitis, perforación intestinal  |
| Metabólicas              | 1 Glucosa, 4 calcio, 4-T sódico, T amoníaco, T ácidos orgánicos, T temperatura ambiental, hipotermia   |
| Cardiovasculares         | Hipotensión, hipertensión, insuficiencia cardíaca, anemia, hipovolemia, tono vagal   |
| Otras                    | Inmadurez del centro respiratorio, estado de sueño   |



madurez. No se dispone de datos que apoyen una relación causal entre el reflujo gastroesofágico y la apnea o el uso de fármacos antirreflujo para reducir la frecuencia de la apnea en los neonatos pretérmino.

La presión positiva continua nasal en la vía aérea (CPAP, del inglés *continuous positive airway pressure*, 2-5 cmH<sub>2</sub>O) y el tubo nasal humidificado de alto flujo (1-2,5 l/min) son tratamientos eficaces en las apneas mixtas u obstructivas. La eficacia de la CPAP se relaciona con su capacidad para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias superiores y evitar su obstrucción.

**PRONÓSTICO.** La apnea de la prematuridad no altera el pronóstico del niño, a menos que sea grave, recidivante o no responda al tratamiento. Los problemas asociados, como la hemorragia intraventricular (HIV), la enfermedad pulmonar crónica (EPC) o la retinopatía de la prematuridad son los que determinan el pronóstico de los prematuros apneicos. La apnea suele desaparecer hacia las 36 semanas de vida a partir de la concepción y no se asocia con una mayor incidencia de episodios futuros de síndrome de muerte súbita del lactante. A algunos neonatos con apnea persistente se les da el alta si se puede realizar la monitorización cardiorrespiratoria en el domicilio, que puede retirarse de manera segura después de la semana 43 de edad posconcepcional si no ha tenido lugar ningún incidente significativo.

- Arad-Cohen N, Cohen A, Tirosh E: The relationship between gastroesophageal reflux and apnea in infants. *J Pediatr* 2000;137:321-326.
- Damali RA, Kattwinkel J, Nattie C, et al: Margin of safety for discharge after apnea in preterm infants. *Pediatrics* 1997;100:795-801.
- Eichenwald EC, Aina A, Stark AR: Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. *Pediatrics* 1997;100:354-359.
- Eichenwald EC, Blackwell M, Lloyd JS, et al: Inter-neonatal intensive care unit variation in discharge timing: Influence of apnea and feeding management. *Pediatrics* 2001;108:928-933.
- Finer NN, Barrington KJ: Doxapram and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2002;141:296.
- Kimball AL, Carlton DP: Gastroesophageal reflux medications in the treatment of apnea in premature infants. *J Pediatr* 2001;138:355-360.
- Peter CS, Sprodowski N, Bohnhorst B, et al: Gastroesophageal reflux and apnea prematurity: No temporal relationship. *Pediatrics* 2002;109:8-11.
- Ramanathan R, Corwin MJ, Hunt CE, et al: Cardiorespiratory events recorded on home monitors: Comparison of healthy infants with those at increased risk for SIDS. *JAMA* 2001;285:2199-2207.
- Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al: Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2006;354:2112-2120.
- Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, et al: High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: A comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure. *Pediatrics* 2001;107:1081-1083.
- Sychowski SP, Dodd E, Thomas P, et al: Home apnea monitor use in preterm infants discharged from newborn intensive care units. *J Pediatr* 2001;139:245-248.
- Tauman R, Sivan Y: Duration of home monitoring for infants discharged with apnea of prematurity. *Biol Neonate* 2000;78:168-173.

### 101.3 • SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN CENTRAL CONGÉNITA (MALDICIÓN DE ONDINA) • Gabriel G. Haddad

La presentación típica de niños con síndrome de hipoventilación central congénita (SHCC o maldición de Ondina) se produce en el período neonatal. Los síntomas iniciales son períodos de cianosis cuando el recién nacido se queda dormido, con disminución de los movimientos torácicos y prolongadas pausas respiratorias y desaparición de los síntomas cuando el neonato se despierta. El SHCC puede confundirse con muchas enfermedades, sin embargo se deben contemplar otros diagnósticos antes de hacer el de SHCC. No suele haber anomalías anató-

micas macroscópicas, aunque se han descrito tumores del tronco de encéfalo y malformaciones arteriovenosas y deben considerarse otras enfermedades neurológicas. El defecto primario reside en el SNC, pero puede manifestarse con anomalías de otros elementos del sistema de control respiratorio (cuerpos carotídeos, quimiosensibilidad periférica).

**PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA.** Se desconocen la etiología y patogenia del SHCC. Se han descrito varios casos familiares y el análisis de segregación en familias de 50 pacientes con SHCC demuestra que el SHCC es familiar. Existe un caso de transmisión maternofilial. A pesar de estos estudios, sigue sin conocerse el modo específico de herencia. En 1978 se describió por primera vez una rara asociación entre la enfermedad de Hirschsprung y la maldición de Ondina (síndrome de Haddad). Debido a esta asociación con aganglioneosis del intestino, se han tenido en cuenta numerosos genes. En un único caso se ha descrito una mutación sin sentido en el exón 12 del proto-oncogén RET. En una pequeña proporción de pacientes con enfermedad de Hirschsprung se han observado mutaciones en la vía de señalización de la endotelina (receptor de la endotelina y gen 3 de la endotelina). También se ha identificado una mutación en el factor neurotrófico derivado de la glía en un paciente con SHCC y déficit de la hormona de crecimiento. El análisis del gen PHOX2b revela que más del 97% de los probandos son heterocigotos para la mutación de expansión en el exón 3-polialanina de PHOX2b y que la longitud de la expansión se asocia con la gravedad de la enfermedad de SHCC. Los estudios familiares de casos y controles también han demostrado que los pacientes con SHCC, sus padres y familiares tienen más tendencia a presentar un desequilibrio sistema nervioso autónomo (SNA) que los controles y los padres de los controles. El modelo genético que más se ajusta a SHCC es el de una herencia mendeliana de un gen principal que altera el SNA.

Los estudios anatomopatológicos también apoyan la idea de que el SHCC es una enfermedad que afecta al SNA. Un paciente presentaba pérdida neuronal en los núcleos reticulares y en el nervio ambiguo e fiopogloso y en las motoneuronas dorsales del nervio vago. En algunos pacientes con SHCC se han visto pequeños cuerpos carotídeos. La afectación del SNA se ve apoyada por varios estudios fisiológicos que muestran que la frecuencia cardíaca de estos recién nacidos es fija con una variabilidad de la frecuencia cardíaca mínima o nula.

Los pacientes con SHCC o SHCC con enfermedad de Hirschsprung no presentan sensibilidad al anhídrido carbónico ni respuesta respiratoria al anhídrido carbónico durante el sueño. Durante el estado de vigilia, el punto de referencia del anhídrido carbónico es mucho menor y responden a él, a menos que la enfermedad sea tan grave que la hiperventilación se produzca incluso cuando están despiertos. Estos niños tampoco son sensibles a la hipoxia. Esta falta de sensibilidad al anhídrido carbónico y la insuficiencia respiratoria no mejoran con el tiempo y los pacientes mayores con SHCC siguen teniendo las mismas alteraciones y presentan un aumento de la ventilación cuando realizan diferentes tipos de ejercicio. Ese aumento de la ventilación se relaciona más con reflejos nerviosos (movimientos de las extremidades) o procesos hormonales que con estímulos anaeróbicos (lactato o pH).

El SHCC se expresa mejor durante el sueño, momento durante el cual la retroalimentación sensorial desempeña un papel relativamente menor. El defecto puede localizarse en el sistema de control automático que se sitúa principalmente en el tronco de encéfalo. Aunque las pruebas fisiológicas indican que la insuficiencia respiratoria de estos niños se basa principalmente en defectos de los mecanismos centrales, más que periféricos (carotídeos), las interacciones entre los mecanismos central y periférico también pueden ser importantes. Cabe destacar también que las neuronas premotoras que se comunican con las neuronas motoras frénicas o intercostales, pueden excitarse lo suficiente como para activar la musculatura respiratoria en determinadas circunstancias (vigilia).

En la autopsia de unos pacientes con SHCC, se ha observado ausencia del núcleo arcuato, pero no está clara la relación de esta anomalía con la enfermedad. También se ha descrito gliosis en las estructuras troncoencefálicas, pero esto puede formar parte de una respuesta mas generalizada del SNC a la hipoxia y a la isquemia secundarias a la insuficiencia respiratoria prolongada e intermitente.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones del SHCC suelen aparecer en las primeras horas después del parto. La mayoría de los ni-

ños nacen de embarazos sin complicaciones, a término y con el peso adecuado para su edad gestacional; el índice Apgar puede variar. El primer día de vida aparecen los síntomas de insuficiencia respiratoria, con esfuerzos respiratorios lentos e irregulares, largas pausas respiratorias (hasta 40 seg) y cianosis. Deben descartarse las enfermedades cardíacas, respiratorias, infecciosas y metabólicas, incluida la exposición intrauterina a drogas. Una característica de esta enfermedad es que los pacientes son incapaces de respirar adecuadamente durante el sueño, pero no cuando están despiertos, aunque los niños con insuficiencia respiratoria muy grave también pueden hipoventilar en el estado de vigilia. En la mayoría de los neonatos con SHCC, la  $\text{PaCO}_2$  se acumula durante el sueño hasta niveles muy altos, a veces hasta 80-90 mmHg, y disminuye hasta valores normales poco después de que despierten los niños. Las pausas respiratorias son largas, el volumen corriente es relativamente normal y la frecuencia respiratoria muy baja (pudiendo alcanzar valores tan bajos como 8-10 respiraciones/min durante el sueño) intercalada con pausas respiratorias que empiezan los primeros días de vida. La frecuencia respiratoria suele ser normal durante la vigilia y las frecuencias más bajas se han encontrado en la fase del sueño sin movimiento rápido de los ojos o sueño tranquilo. A menudo, la frecuencia respiratoria y el volumen corriente son normales en la fase REM del sueño de estos niños. En casos muy raros, las manifestaciones se han presentado por primera vez en niños mayores. Se debe pensar en la posibilidad de que los casos fueran leves y el diagnóstico pasara desapercibido en el período neonatal. Los niños mayores pueden presentar hipertensión pulmonar, cianosis y dedos en palillo de tambor. Debe hacerse un seguimiento de otros posibles diagnósticos y tratarlos en caso necesario.

Como la insuficiencia respiratoria de estos neonatos tiene una causa central, la hipoxemia que sigue es proporcional a la hipoventilación con una mínima o ninguna alteración del gradiente arterioalveolar (A-a). Sin embargo, en algunos niños la hipoventilación puede ser grave como para producir obstrucción de las vías respiratorias, microatelectasias y un aumento del gradiente A-a.

En un pequeño grupo de pacientes se produce distensión abdominal, estreñimiento o incapacidad completa para expulsar el meconio. En raras ocasiones, un niño con SHCC también es diagnosticado de enfermedad de Hirschsprung con aganglionosis variable del colon y del intestino delgado. Se desconoce si todos los pacientes con SHCC congénita también presentan cierto grado de aganglionosis del intestino grueso.

Los pacientes con SHCC también presentan una frecuencia cardíaca más rápida que la normal para su edad y una baja variabilidad de la frecuencia cardíaca, una frecuencia casi fija con poca algo de arritmia sinusal. Otras anomalías que se encuentran en la autopsia sugieren alteraciones de la regulación autónoma de las funciones vitales incluyen ganglioneuroblastomas de la cadena simpática y de la médula suprarrenal.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** Deben excluirse primero otras enfermedades neurológicas antes de establecer este diagnóstico: infarto troncoencefálico, tumores, malformaciones arteriovenosas, siringomielia, encefalomielopatía necrosante de Leigh, degeneración olivopontocerebelosa y síndrome de Möbius. Otros diagnósticos que también pueden dar síntomas similares son defectos de los ácidos grasos y déficit de carnitina. Las variables que dificultan el diagnóstico son la asfixia, la infección y el traumatismo.

Es necesario registrar la actividad fisiológica respiratoria detallada y durante el sueño para establecer el diagnóstico. En función de la historia clínica, la exploración física, la presentación clínica y la evolución hospitalaria están indicados la monitorización de la saturación de oxígeno, un ECG durante 24 horas, radiografías de tórax, ecocardiograma, fluoroscopia del diafragma, RM del cerebro y del tronco de encéfalo, carnitina sérica y urinaria, biopsia muscular y biopsia rectal.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento debe incluir los cuidados generales y nutricionales, el soporte respiratorio (el soporte prolongado requiere traqueostomía) y prevención de la acidosis, de la hipoxia cerebral y de la isquemia. Es importante una monitorización cuidadosa en todo momento, sobre todo durante el sueño, para prevenir la hipoventilación y sus consecuencias. Algunos de estos recién nacidos pueden crecer y alcanzar las referencias de desarrollo físico neurológico que se acercan a la normalidad para su edad, aunque persistan las anomalías de la hipoventilación. Estas anomalías pueden deberse a los episodios de hipoxia

o formar parte del cuadro de SHCC. La estimulación respiratoria farmacológica es infructuosa. La monitorización cardiorrespiratoria es muy importante, ya que las necesidades de ventilación cambian con la edad y se pueden ir adecuando.

En los pacientes mayores de 2 años se utilizan los marcapasos de nervio frénico. Aunque se asocian con complicaciones, como fibrosis del nervio frénico, infecciones y múltiples cirugías, bastantes pacientes se han independizado de los respiradores mecánicos.

- Bolk S, Angrist M, Schwartz S, et al: Congenital central hypoventilation syndrome mutation analysis of the receptor tyrosine kinase RET. *Am J Med Genet* 1996;63:603-609.
- Croaker CD, Shi E, Simpson E, et al: Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child* 1998;78:316-322.
- Haddad CG, Mazza NM, Defendini R, et al: Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine (Baltimore)* 1978;57:517-526.
- Marazita ML, Mäher BS, Cooper ME, et al: Genetic segregation analysis of autonomic nervous system dysfunction in families of probands with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Med Genet* 2001;100:229-236.
- Mellins RB, Balfour HH Jr, Turino GM, et al: Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse): Report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1970;49:487-504.
- Sakai T, Wakizaka A, Matsuda H, et al: Point mutation in exon 12 of the receptor tyrosine kinase proto-oncogene RET in Ondine-Hirschsprung syndrome. *Pediatrics* 1998;101:924-926.
- Shahar E, Shinawi M: Neurocristopathies presenting with neurologic abnormalities associated with Hirschsprung's disease. *Pediatr Neurol* 2003;28:385-391.
- Verloes A, Elmer C, Lacombe D, et al: Ondine-Hirschsprung syndrome (Haddad syndrome): Further delineation in two cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1993;152:75-77.
- Weese-Mayer DE, Berry-Kravis LM, Zhou L, et al: Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: Analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryonic development and identification of mutations in PHOX2b. *Am J Med Genet* 2003;123:267-278.
- Weese-Mayer DE, Bolk S, Silvestri JM, et al: Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: Evaluation of brain-derived neurotrophic factor genomic DNA sequence variation. *Am J Med Genet* 2002;107:306-310.

## 101.4 • SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA (ENFERMEDAD DE LA MEMBRANA HIALINA)

**INCIDENCIA.** El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) afecta sobre todo a los prematuros; su incidencia está inversamente relacionada con la edad gestacional y el peso al nacer. Se observa en el 60-80% de los niños con edad gestacional inferior a 28 semanas, en el 15-30% de los que tienen una edad gestacional entre 32 y 36 semanas, en un 5% de los que nacen con más de 37 semanas de edad gestacional, y de forma excepcional en los nacidos a término. El riesgo de desarrollar SDR aumenta con la diabetes materna, los embarazos múltiples, los partos por cesárea, los partos muy rápidos, la asfixia, el estrés por frío y cuando hay antecedentes de hermanos afectados previamente. Su incidencia es máxima en los neonatos pretérmino varones o de raza blanca. El riesgo de SDR es menor en embarazos con hipertensión crónica o asociada al embarazo, madres adictas a la heroína, rotura prematura de membranas, y cuando se administran corticoides antes del nacimiento.

**ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.** La principal causa de SDR es el déficit de agente tensioactivo (disminución de la producción y secreción). La imposibilidad de conseguir una capacidad residual funcional (CRF) adecuada y la tendencia de los pulmones afectados a hacerse atelectásicos tienen una relación estrecha con la elevada tensión superficial y con la ausencia de agente tensioactivo. Los componentes principales del agente tensioactivo son la dipalmitoilfosfatidilcolina (lecitina), el fosfatidilglicerol, las apoproteínas (proteínas del agente tensioactivo: SP-A, -B, -C, -D) y el colesterol (fig. 101-1). A medida que avanza la

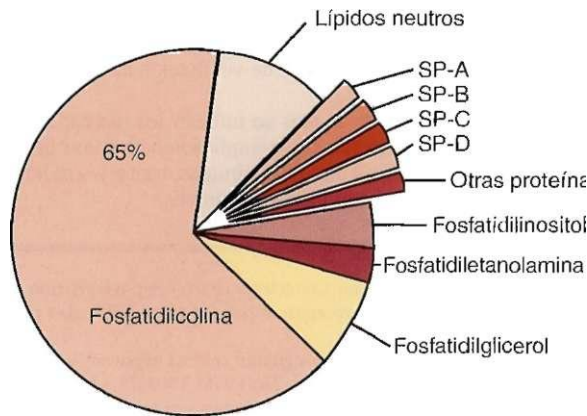


Figura 101-1. Composición del agente tensioactivo obtenido mediante lavado alveolar. Las cantidades de los distintos componentes son similares a los del agente tensioactivo de los pulmones maduros de mamíferos. {De Jobe AH: Fetal lung development, tests for maturation, induction of maturation, and treatment. En: Creasy RK, Resnick R [eds.]: *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*, 33 ed. Filadelfia, WB Saunders, 1994.}

edad de gestación, se sintetizan cada vez más fosfolípidos que se almacenan en las células alveolares de tipo II (fig. 101-2). Estos agentes tensioactivos de superficie son liberados hacia los alveolos, donde disminuyen la tensión superficial y ayudan a mantener la estabilidad alveolar al evitar el colapso de los pequeños espacios aéreos al final de la espiración. Las cantidades producidas o liberadas pueden ser insuficientes para cubrir las demandas posnatales, debido a la inmadurez. El agente tensioactivo se encuentra en concentraciones altas en los homogeneizados de pulmones fetales hacia la semana 20 de gestación, pero sólo alcanza el árbol respiratorio en etapas posteriores. Aparece en el líquido amniótico entre las semanas 28 y 32. Los niveles de agente tensioactivo suelen alcanzar la madurez después de las 35 semanas de gestación. Los trastornos genéticos pueden influir en las complicaciones pulmonares, pero es raro que esto ocurra. Las anomalías en los genes B y C de las proteínas del agente tensioactivo, así como en un gen responsable del transporte de agente tensioactivo a través de las membranas (*ABC transporter 3 [ABCA3]*) se asocian con enfermedad respiratoria familiar grave y a menudo mortal. Otras causas familiares de dificultad respiratoria (no SDR) incluyen la displasia de los capilares alveolares, la displasia de acinos, la linfangiectasia pulmonar y la mucopolisacaridosis.

La síntesis de agente tensioactivo depende en parte del pH, de la temperatura y de la perfusión. La asfixia, la hipoxemia y la isquemia pulmonar, sobre todo si aparecen hipovolemia, hipotensión y estrés por

frío, pueden inhibir dicha síntesis. Las altas concentraciones de oxígeno y los efectos del tratamiento con respirador pueden lesionar el revestimiento epitelial de los pulmones, lo que disminuye todavía más la cantidad de agente tensioactivo.

La atelectasia alveolar, la formación de la membrana hialina y el edema intersticial reducen la distensibilidad de los pulmones, de forma que se necesitan presiones más altas para expandir los alveolos y las vías respiratorias más pequeñas. En los niños afectados, cuando el diafragma descendiendo se produce una tracción de la parte inferior de la pared torácica y se crea una presión intratorácica negativa, por tanto se limita la magnitud de la presión intratorácica que se puede generar; el resultado es el desarrollo de atelectasia. En los pretermitos, la gran distensibilidad de la pared torácica ofrece una menor resistencia a la tendencia natural del pulmón a colapsarse que la que ofrece la pared torácica de un recién nacido maduro. Por tanto, al final de la espiración, el volumen del tórax y de los pulmones tiende a acercarse al volumen residual, y se puede producir la atelectasia.

La síntesis o liberación insuficiente de agente tensioactivo, junto con las unidades respiratorias pequeñas y la distensibilidad de la pared torácica, provocan atelectasia, con un pulmón en el que los alveolos están perfundidos pero no ventilados, lo que origina **hipoxia**. La disminución de la distensibilidad pulmonar, el pequeño volumen corriente, el incremento del espacio muerto fisiológico, el aumento del trabajo respiratorio y la ventilación alveolar insuficiente producen al final **hipercapnia**. La combinación de hipercapnia, hipoxia y acidosis origina una vasoconstricción arterial pulmonar que incrementa el cortocircuito de derecha a izquierda a través del agujero oval, del conducto arterioso e incluso en el interior del pulmón. El flujo sanguíneo pulmonar disminuye y la lesión isquémica del lecho vascular y de las células productoras de agente tensioactivo conlleva la salida de material proteináceo hacia los espacios alveolares (fig. 101-3).

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** La coloración de los pulmones es rojo violácea intensa, y su consistencia se parece a la del hígado. En el microscopio, se puede observar una extensa atelectasia con congestión de los capilares interalveolares y dilatación de los linfáticos. El revestimiento de muchos conductos alveolares, alveolos y bronquiolos respiratorios consiste en unas membranas acidófilas, homogéneas o granulosas. También se pueden encontrar, aunque de forma inconstante, restos amnióticos, hemorragia intraalveolar y enfisema intersticial; este último puede ser notable en un niño que ha sido tratado con ventilación asistida. En los niños que mueren antes de 6 a 8 horas después del nacimiento no se suelen ver las membranas hialinas características.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** A los pocos minutos del nacimiento suelen aparecer las primeras manifestaciones del SDR, aunque pueden pasarse por alto en neonatos prematuros grandes hasta pasadas varias horas, cuando las respiraciones superficiales y rápidas suben hasta una frecuencia de 60 por minuto o la superan. Una taquipnea de comienzo

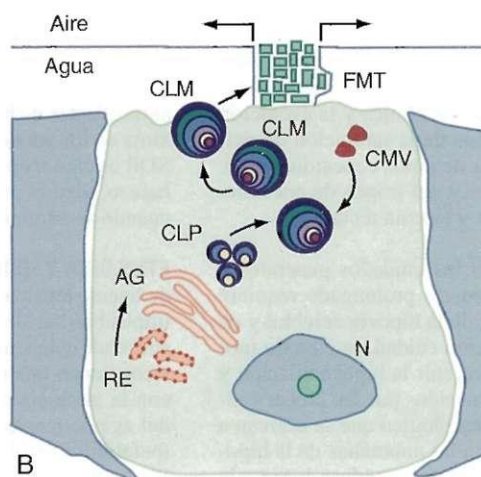
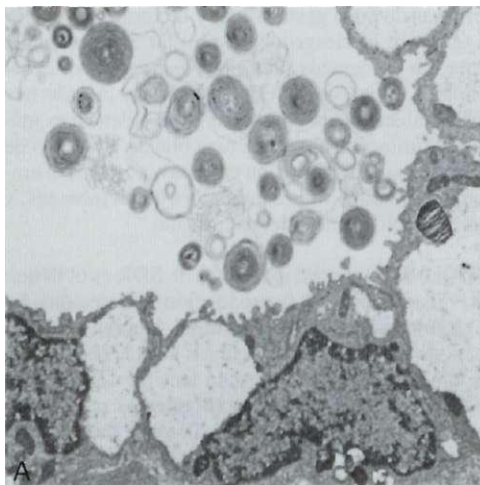
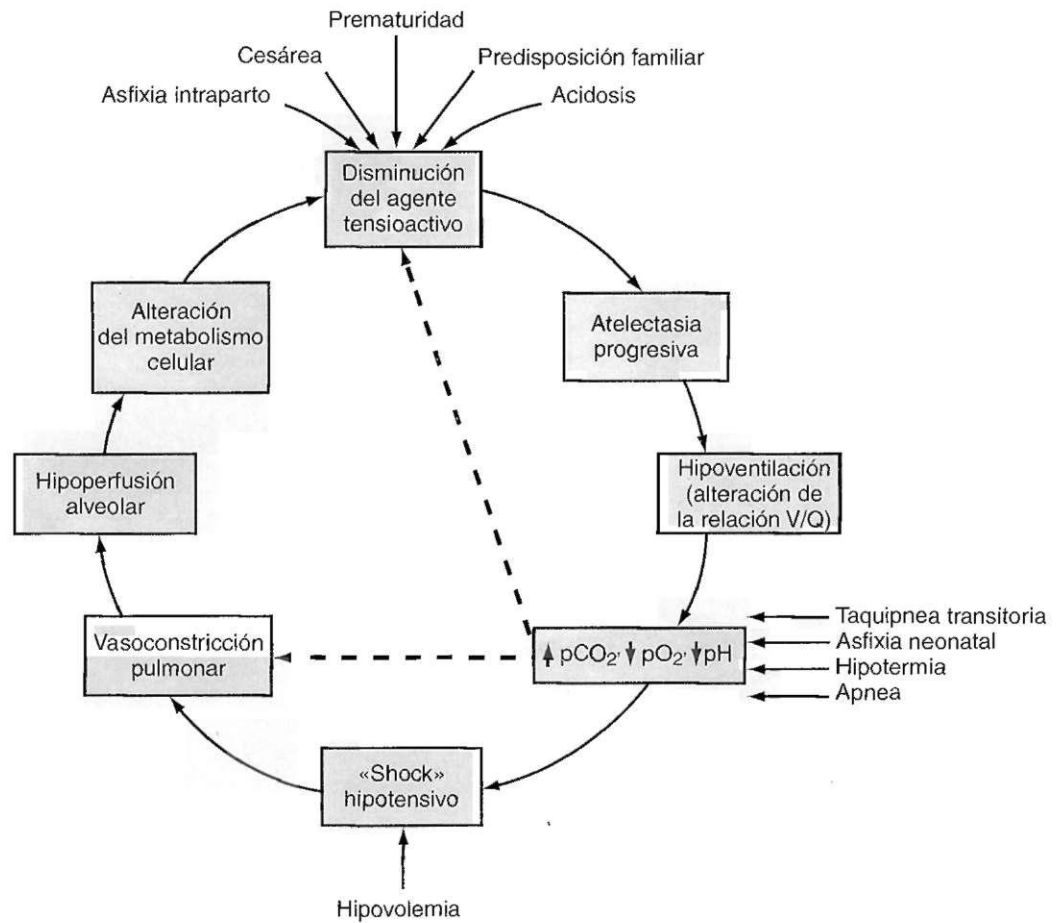


Figura 101-2. A. Pulmón de rata fetal (poco aumento) en el día 20 de gestación (gestación a término: 22 días) que muestra células de tipo II en desarrollo, glucógeno almacenado (áreas pálidas), cuerpos laminares secretados y mielina tubular. (Cortesía de Mary Williams, MD, University of California, San Francisco). B. Vía posible para el transporte, secreción y recaptación del agente tensioactivo. AG, Aparato de Golgi; CLM, cuerpo laminar maduro; CLP, cuerpo laminar pequeño; CMV, cuerpo multivesicular; FMT, figura de enrejado de mielina tubular; N, núcleo; RE, retículo endoplásmico. (De Hansen T, Corber A: Lung development and function. En: Taeusch HW, Ballard RA, Avery MA [eds.]: *Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn*, 6/ ed., Filadelfia, WB Saunders, 1991.)

Figura 101-3. Factores que contribuyen a la patogenia de la enfermedad de la membrana hialina. Posible «círculo vicioso» que perpetúa la hipoxia y la insuficiencia pulmonar. (De Farrell P, Zachman R. En: Quilligan EJ, Kretchmer N [eds.]: *fetal and Maternal Medicine*. Nueva York, John Wiley, 1980. Reimpresión con autorización de John Wiley & Sons, Inc.)



tardío debe sugerir otras enfermedades. Algunos pacientes necesitan reanimación en el nacimiento a causa de una asfixia intraparto o de una dificultad respiratoria grave precoz (sobre todo cuando el peso al nacer es inferior a 1.000 g). Son característicos la taquipnea, el quejido intenso (a menudo audible), las retracciones intercostales y subcostales, el aleteo nasal y la coloración cianótica. La cianosis va intensificándose y a menudo no responde a la administración de oxígeno. Los ruidos respiratorios pueden ser normales o atenuados y presentan un soplo rudo tubárico; en las inspiraciones profundas, pueden escucharse estertores finos, sobre todo en las bases pulmonares posteriores. La evolución natural de la enfermedad sin tratamiento consiste en un empeoramiento progresivo de la cianosis y de la disnea. Si el tratamiento no es el adecuado, la presión arterial puede caer; a medida que el cuadro empeora, aumentan la fatiga, la cianosis y la palidez y el quejido disminuye o acaba por desaparecer. Cuando el niño se agota, aparece una respiración irregular con pausas de apnea, que son signos ominosos que obligan a una intervención inmediata. Los niños también pueden tener una acidosis mixta metabólica y respiratoria, edema, fleo y oliguria. La insuficiencia respiratoria se instaura cuando la enfermedad progresa con rapidez. En la mayoría de los casos, las manifestaciones alcanzan un máximo a los 3 días, y luego se observa una mejoría gradual. A menudo, previas a esta mejoría se observan la recuperación espontánea de la diuresis y la posibilidad de oxigenar al niño con menores niveles de oxígeno inspirado o menores presiones de ventilación. La muerte es rara durante el primer día de la enfermedad y suele suceder entre los días 2.º y 7.º; se debe a pérdidas de aire alveolar (enfisema intersticial, neumotorax) y a hemorragia pulmonar o intraventricular. En los niños con SDR grave y ventilación mecánica que han desarrollado una enfermedad pulmonar crónica (EPC), la mortalidad puede retrasarse semanas o meses.

**DIAGNÓSTICO.** La evolución clínica, las radiografías de tórax y los valores de la gasometría y del equilibrio acidobásico ayudan en el diagnóstico. En las radiografías, los pulmones pueden tener un aspecto ca-

racterístico, aunque no patognomónico, que consiste en un parénquima con una granulación reticular fina y broncogramas aéreos que al principio suelen ser más llamativos en el lóbulo pulmonar inferior izquierdo debido a la superposición de la sombra cardíaca (fig. 101-4). La radiografía inicial a veces es normal y el patrón típico no aparece hasta las 6-12 horas. La considerable diversidad en las radiografías depende de la fase de la respiración y del uso de CPAP o PEEP (presión positiva teleespiratoria), y suele reflejar una mala correlación entre las manifestaciones radiográficas y la evolución clínica. Los hallazgos analíticos se caracterizan inicialmente por hipoxemia y, más tarde, por hipoxemia progresiva, hipercapnia y una acidosis metabólica variable.

En el diagnóstico diferencial, la sepsis precoz puede confundirse con el SDR. Cuando la neumonía se manifiesta en el nacimiento, la radiografía de tórax puede ser idéntica a la del SDR. La colonización materna por estreptococos del grupo B, la presencia de microorganismos en las tinciones con Gram del aspirado gástrico o traqueal, o la fórmula leucocitaria, y/o una intensa neutropenia pueden sugerir el diagnóstico de sepsis precoz. Las cardiopatías cianóticas (el drenaje venoso pulmonar anómalo total) pueden imitar las características tanto clínicas como radiológicas de un SDR. La ecocardiografía de color debe realizarse en los recién nacidos que no responden a la reposición de agente tensioactivo para descartar una cardiopatía congénita cianótica, así como para determinar la persistencia del conducto arterioso y valorar la resistencia vascular pulmonar. La hipertensión pulmonar persistente, los síndromes aspirativos (de meconio, líquido amniótico), el neumotorax espontáneo, los derrames pleurales y malformaciones congénitas como la malformación adenomatoidea quística, las linfangiectasias pulmonares, la hernia diafragmática o el enfisema lobar son otras posibilidades de diagnóstico que requieren un estudio radiográfico para diferenciarlos del SDR. La taquipnea transitoria puede distinguirse por su evolución clínica corta y leve. La proteinosis alveolar congénita (déficit congénito de la proteína B del agente tensioactivo) es una rara enfermedad familiar que suele manifestarse como un síndrome de dificultad respiratoria grave y mortal en nacidos



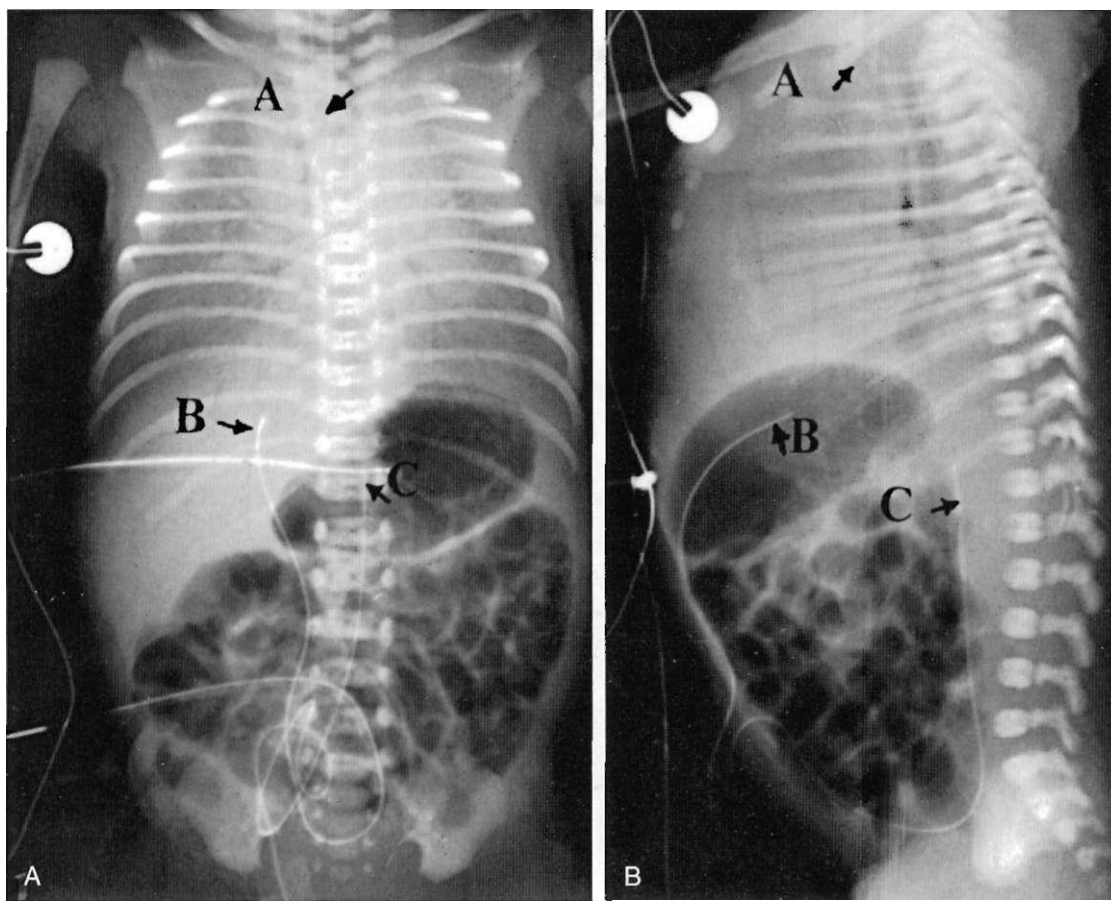


Figura 10-4. Neonato con síndrome de dificultad respiratoria. Obsérvense los pulmones granulosos, el broncograma aéreo y el esófago lleno de aire. Para distinguir los catéteres umbilicales arterial y venoso y para determinar su altura, se necesitan radiografías anteroposterior (A) y lateral (B). La proyección lateral permite identificar claramente el catéter introducido en una vena umbilical y situado en el sistema porta hepático. A, Tubo endotraqueal; B, Catéter de la vena umbilical en la unión entre ésta, el conducto venoso y la vena porta; C, Catéter de la arteria umbilical que asciende por la aorta hasta D12. (Por cortesía de Walter E. Berdon, Babies Hospital, Nueva York.)

a término y en prematuros (v. cap. 404). En casos atípicos de SDR, para establecer el diagnóstico de déficit de agente tensioactivo puede ser útil realizar un perfil pulmonar (relación lecitina:esfingomielina y nivel de fosfatidilglicerol).

**PREVENCIÓN.** Son medidas preventivas importantes evitar las cesáreas innecesarias o inoportunas, realizar los cuidados correctos de los embarazos y partos de alto riesgo, y la predicción y posible tratamiento intrauterino de la inmadurez pulmonar (v. cap. 96). Para determinar el momento de la cesárea o de provocar el parto, el cálculo del perímetro cefálico del feto mediante ecografía y la determinación de la concentración de lecitina en el líquido amniótico mediante el cociente lecitina/esfingomielina (útil sobre todo con el fosfatidilglicerol en las embarazadas diabéticas) disminuyen las probabilidades de que nazca un niño prematuro. La monitorización fetal intrauterina prenatal e intraparto también puede reducir el riesgo de asfixia fetal, que se asocia con una mayor incidencia y gravedad del síndrome de dificultad respiratoria.

Si se administra betametasona a las mujeres 48 horas antes del parto de fetos entre las semanas 24 y 34 de edad gestacional, se puede disminuir de forma significativa la incidencia, la mortalidad y morbilidad del SDR. Se deben administrar corticoides a todas las mujeres embarazadas con probabilidades de parir en un plazo de 1 semana a un feto que se encuentra entre la semana 24 y 34 de gestación. Las dosis semanales repetidas de betametasona hasta la semana 32 pueden reducir las morbilidades neonatales y la duración de la ventilación mecánica. El tratamiento prenatal con glucocorticoides disminuye la gravedad del SDR y la incidencia de otras complicaciones de la prematuridad, como la hemorragia intraventricular, la persistencia del conducto arterioso, el neumotorax y la enterocolitis necrosante; todo ello sin afectar

negativamente al crecimiento posnatal, a la mecánica o al desarrollo pulmonares, o a la incidencia de infecciones. Se puede establecer un sinergismo entre los glucocorticoides prenatales y la administración exógena posnatal de agente tensioactivo. La incidencia de leucomalacia periventricular aumenta cuando se administra dexametasona en lugar de betametasona en el período prenatal. Con la administración prenatal de dexametasona, el riesgo relativo de SDR, HIV y muerte es mayor que con la betametasona.

La administración de una primera dosis de agente tensioactivo en la tráquea de los niños prematuros sintomáticos justo después del parto (prevención) o durante las primeras horas de vida (terapia de rescate) reduce la fuga de aire y la mortalidad por SDR, pero no modifica la incidencia de EPC.

**TRATAMIENTO.** Debe ir dirigido a tratar el inadecuado intercambio pulmonar de oxígeno y anhídrido carbónico, ya que la acidosis metabólica y la insuficiencia circulatoria son manifestaciones secundarias. Las medidas generales tempranas que se aplican a los recién nacidos con BPN, sobre todo el tratamiento de acidosis, hipoxia, hipotensión (v. cap. 98) e hipotermia, parecen disminuir la gravedad del SDR. El tratamiento debe ir acompañado de un control cuidadoso y asiduo de las frecuencias cardíaca y respiratoria, la saturación de oxígeno, los valores de la  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ , del pH, bicarbonato, de los electrolitos, de la glucemia, del hematocrito, de la presión arterial y temperatura. Es frecuente la cateterización de la arteria umbilical. La mayoría de los casos de SDR se resuelven de forma espontánea, por lo que el objetivo del tratamiento es minimizar las variaciones fisiológicas anormales y los problemas iatrogénos superpuestos. El mejor lugar para tratar a estos niños es una unidad hospitalaria con material y personal especializados, la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

Deben respetarse los principios generales del tratamiento de soporte de cualquier recién nacido con BPN, como los cuidados del desarrollo y los «momentos de caricias» programados. Para evitar la hipotermia y reducir al mínimo el consumo de oxígeno, los niños deben estar en una incubadora o con una cuna de calor radiante para mantener su temperatura corporal entre 36,5 y 37 °C (v. caps. 97 y 98). En los neonatos con muy bajo peso al nacer (MBPN) se prefiere el uso de incubadoras dada la gran pérdida insensible de agua asociada con el calor radiante. Las calorías y los líquidos se administrarán por vía intravenosa. Durante las primeras 24 horas, se pondrá una infusión con glucosa al 10% a través de una vena periférica a una velocidad de 65-75 ml/kg/24 horas. Después, se añadirán los electrolitos y se irá aumentando de forma gradual el volumen de líquido. Una cantidad excesiva de líquidos (>140 cc/kg/día) favorece la aparición de un conducto arterioso persistente y de la enfermedad pulmonar crónica.

La concentración inicial de oxígeno caliente y húmedo, que se administra debe ser suficiente para obtener unos niveles arteriales entre 50 y 70 mmHg (85-95% de saturación) para mantener una oxigenación normal de los tejidos, a la vez, que se reduce el riesgo de toxicidad por el oxígeno. Si no se puede mantener la  $P_{aO_2}$  por encima de 50 mmHg con concentraciones inspiratorias de oxígeno del 60% o superiores, está indicada la CPAP a una presión de 5 a 10 cmH<sub>2</sub>O con tubo nasal, lo que suele elevar rápidamente la  $P_{aO_2}$ . También es frecuente el uso temprano de CPAP para estabilizar a los neonatos con MBPN desde el parto. La CPAP evita el colapso de los alveolos con déficit de agente tensioactivo, mejora la CRF y la relación ventilación-perfusión. Otra posibilidad es intubar al neonato con MBPN, administrar surfactante intratraqueal y a continuación retirar la CPAP. Hacia las 72 horas de vida, disminuyen bruscamente las necesidades de CPAP, que se puede retirar poco después. Si el niño tratado con CPAP no puede mantener una presión arterial de oxígeno por encima de 50 mmHg mientras respira oxígeno al 70-100%, es necesaria la respiración asistida.

Los recién nacidos con SDR grave y los que presentan complicaciones que provocan apnea persistente necesitan ventilación mecánica asistida. Las indicaciones razonables para su uso incluyen: 1) un pH en sangre arterial inferior a 7,20; 2) una  $P_{CO_2}$  en sangre arterial de 60 mmHg o más; 3) una  $P_{O_2}$  en sangre arterial de 50 mmHg o menos con concentraciones de oxígeno del 70 al 100% y CPAP a 6-10 cmH<sub>2</sub>O, o 4) apnea persistente. La ventilación con presión positiva intermitente aplicada mediante respiradores de flujo continuo, ciclados por tiempo, con presión limitada, es un método de ventilación mecánica convencional muy usado en los recién nacidos. Otros métodos de ventilación convencional son la ventilación mandatoria intermitente sincronizada (la frecuencia y presión se sincronizan con las respiraciones propias del paciente), de presión con soporte (el paciente desencadena cada respiración y se libera una presión fija), y los ciclados por volumen (se fija un volumen corriente específico y la presión administrada varía). La respiración asistida en los lactantes con SDR siempre debe incluir la PEEP (v. cap. 70). Cuando se utilizan tasas altas de ventilación en un modo sin terminación de flujo inspiratorio debe evitarse la administración involuntaria de PEEP.

El objetivo de la ventilación mecánica es mejorar la oxigenación y la eliminación del anhídrido carbónico sin causar un barotrauma pulmonar ni toxicidad por el oxígeno. Después de valorar los riesgos de la hipoxia y la acidosis frente a los de la ventilación mecánica, se ha establecido que los niveles aceptables de los valores de la gasometría varían de un centro a otro y oscilan entre una  $P_{aO_2}$  de 50-70 mmHg, una  $P_{CO_2}$  de 45-65 mmHg y un pH de 7,2-7,35. Durante la ventilación mecánica, la oxigenación mejora si se aumenta la  $F_{IO_2}$  o la presión media en la vía respiratoria. Esta última puede incrementarse si se aumenta la presión inspiratoria máxima, el flujo de gas, el cociente inspiración/espiración o la PEEP. No obstante, una PEEP excesiva puede dificultar el retorno venoso, con reducción del gasto cardíaco y del aporte de oxígeno a pesar de la mejora de la  $P_{aO_2}$ . Una PEEP de 4 a 6 cm de H<sub>2</sub>O suele ser segura y eficaz. La eliminación del anhídrido carbónico se consigue si se aumenta la presión inspiratoria máxima (volumen corriente) o la frecuencia del respirador. Muchos de los neonatos sometidos a ventilación mecánica reciben sedación o analgesia con benzodiazepinas y opiáceos (morfina, fentanyl), respectivamente. El uso del midazolam está aprobado en neonatos y tiene efectos sedantes. Los efectos hemodinámicos adversos y las mioclonías se asocian con este uso en

recién nacidos. Para evitarlos, se recomienda una infusión continua o la administración de dosis individuales durante al menos 10 min. Los datos son insuficientes para valorar la eficacia y la seguridad del lorazepam. El diazepam no está recomendado debido a su larga semivida, sus metabolitos de acción larga y la cuestión del contenido de alcohol bencílico. La infusión continua de morfina en neonatos con MBPN que requieren ventilación mecánica no mejora las tasas de mortalidad, la hemorragia intraventricular grave o la leucomalacia periventricular. El uso de dosis adicionales de morfina se asocia con un peor pronóstico.

La ventilación de alta frecuencia (VAF) se desarrolló para reducir la lesión pulmonar y/o para mejorar el intercambio gaseoso en pacientes con enfermedad pulmonar grave. La VAF consigue la ventilación minuto deseada usando volúmenes corrientes más pequeños y altas frecuencias (300-1.200 resp/min o 5-20 Hz). La VAF favorece la eliminación del anhídrido carbónico, disminuye la presión media en la vía respiratoria y mejora la oxigenación de los pacientes que no responden a los respiradores convencionales y que tienen un SDR grave, enfisema intersticial, neumotorax recurrentes o neumonía por aspiración de meconio. La VAF a chorro puede producir una lesión necrosante de la tráquea, sobre todo cuando hay hipotensión o humidificación insuficiente, y la ventilación con alta frecuencia oscilatoria se ha asociado discordantemente con un mayor riesgo de escape de aire, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular. Con ambas se ha observado atrapamiento de aire. La combinación de estrategias de ventilación de alta frecuencia oscilatoria que promueven el reclutamiento pulmonar el tratamiento con agente tensioactivo, puede mejorar el intercambio gaseoso, pero no se ha demostrado que reduzca el riesgo de EPC. Cuando se compara el uso operativo de ventilación por oscilación o chorro de alta frecuencia con la ventilación convencional, no se observan ventajas si se usa como estrategia inicial para tratar el SDR del neonato con MBPN. Puede producirse una pequeña reducción de la tasa de EPC con la oscilación de alta frecuencia, pero las pruebas son débiles, ya no hay consistencia en los diferentes ensayos y el hallazgo es estadísticamente significativo. En un ensayo donde se usó un volumen bajo durante la ventilación por chorro se observaron más lesiones cerebrales agudas.

La instilación endotraqueal de dosis múltiples de agente tensioactivo exógeno a los recién nacidos con MBPN que necesitan oxígeno al 30% y ventilación mecánica para tratar el SDR (terapia de rescate) mejora la supervivencia y disminuye la incidencia de pérdidas aéreas en el pulmón, pero no ha conseguido reducir la incidencia de EPC. Se observa de forma inmediata una mejoría de los gradientes de oxígeno alveolo-arteriales, una disminución de la presión media del respirador, un incremento de la distensibilidad pulmonar y una mejoría en las imágenes de las radiografías del tórax. Son varios los preparados de agente tensioactivo disponibles, tanto sintéticos como naturales derivados de tejidos animales. El Exosurf es un agente tensioactivo sintético. Son agentes tensioactivos naturales el Survanta (bovino), Infasurf (de ternero) y Curosurf (porcino). Aunque en el tratamiento y prevención del SDR se usen tanto los agentes tensioactivos naturales como los sintéticos, es probable que los naturales sean más eficaces, quizá porque contienen la proteína asociada al agente tensioactivo. Los agentes tensioactivos naturales tienen un efecto de inicio más rápido y se asocian con un menor riesgo de neumotorax y con una mayor supervivencia. La surfaxina, anteriormente conocida como surfactante KL4, es un agente tensioactivo pulmonar sintético novedoso que contiene fosfolípidos y un péptido producido mediante ingeniería genética, el sinapultide, cuya función es imitar las acciones de la proteína del surfactante humano B (SP-B). El uso de surfaxina para prevenir y tratar el SDR se asocia con una menor mortalidad si se compara con el Exosurf y es equivalente a los agentes tensioactivos naturales Survanta y Curosurf. Una rápida prueba de la madurez pulmonar después del nacimiento mediante análisis de las secreciones de los aspirados traqueales puede disminuir el número de neonatos sanos que son tratados con agente tensioactivo y permite una terapia de rescate precoz, durante las primeras 1-2 horas de vida.

El tratamiento de rescate se inicia lo antes posible durante las primeras 24 horas de vida. La dosis se repite a través del tubo endotraqueal cada 6-12 horas hasta un total de 2 a 4 dosis. El agente tensioactivo exógeno debe ser administrado por un médico experto en reanimación neonatal y en tratamiento respiratorio que pueda cuidar del recién nacido

después de la primera hora de estabilización. También es necesario personal de enfermería y fisioterapeutas respiratorios expertos en el tratamiento ventilatorio de los recién nacidos con BPN. Asimismo, deben disponer de equipos de monitorización adecuados (radiografía, aparato para gasometría y pulsioxímetros). Además, cada centro debe tener un protocolo aprobado de administración de agente tensioactivo. Las complicaciones de la terapia con agente tensioactivo incluyen la hipoxia e hipotensión transitorias, bradicardia, bloqueo del tubo endotraqueal y hemorragia pulmonar (v. cap. 101.9).

Los neonatos prematuros que requieren soporte respiratorio tras una semana de vida experimentan episodios transitorios de disfunción del agente tensioactivo asociada con déficit de SP-B y SP-C, que se relacionan temporalmente con episodios de infección y deterioro respiratorio. El tratamiento con agente tensioactivo exógeno, SP-B y SP-C, o las medidas para aumentar la producción de proteína del surfactante endógena puede ayudar en los neonatos con insuficiencia respiratoria y disfunción del agente tensioactivo. En un estudio con neonatos con MBPN a los 7-30 días con requisitos respiratorios estables, una dosis de agente tensioactivo produjo una disminución transitoria de la concentración de oxígeno adicional. No obstante, deben seguir investigándose las asociaciones entre deterioro respiratorio y función y composición del agente tensioactivo, así como la seguridad a corto y largo plazo del tratamiento con agente tensioactivo para estos casos en neonatos con ventilación crónica.

El óxido nítrico inhalado (iNO) disminuye la necesidad de oxigenación con membrana extracorpórea (OMECE) en los neonatos a término y nacidos próximos a término con insuficiencia respiratoria hipóxica. La respuesta al iNO es igual a la de VAFO en los recién nacidos a término o próximos a término con SDR. Una respuesta positiva a la terapia Combinada sugiere que el reclutamiento alveolar por la VAFO permite que el iNO alcance los vasos con resistencia pulmonar.

Las dosis bajas de iNO pueden disminuir la incidencia de EPC en los recién nacidos prematuros con enfermedad grave. En un estudio se observó una disminución de la tasa de mortalidad o de EPC en recién nacidos de menos de 1.000 g tratados con iNO. El tratamiento con iNO del SDR también puede asociarse con un mejor pronóstico del desarrollo neurológico.

Las estrategias de retirada de los respiradores varían mucho y depende de la mecánica pulmonar y de la disponibilidad de modos de ventilación (soporte de presión). Una vez extubados, muchos neonatos pasan a CPAP nasal para evitar las atelectasias y la hipoxia posextubación. La ventilación nasal intermitente sincronizada ha demostrado que puede disminuir la necesidad de una nueva intubación en los niños con MBPN. Suele usarse un flujo grande de oxígeno mediante sonda nasal (1-2 l/min) o sonda nasal calentada y humidificada (2-8 l/min) para el soporte de los recién nacidos a término y próximos a término tras la extubación y para retirar la CPAP nasal de los neonatos prematuros. Si se administra previamente cafeína, la extubación tiene mejores resultados.

La acidosis metabólica del SDR puede deberse a asfixia e hipotensión perinatales y suele observarse en los niños que han requerido reanimación (v. cap. 100). Se puede administrar 1-2 mEq/kg de bicarbonato sódico durante 15-20 minutos a través de una vena periférica o umbilical, y se debe repetir el estudio del equilibrio a los 30 minutos, o esta dosis se puede administrar durante varias horas. A veces, el bicarbonato sódico se administra como medida de urgencia a través de un catéter venoso umbilical. Esta terapia alcalina puede producir necrosis de la piel debida a la infiltración, aumento de la osmolaridad del suero, hipernatremia, hipocalcemia, hipopotasemia y lesión hepática, si las soluciones concentradas se administran con rapidez a través de un catéter en la vena umbilical enclavado en el hígado. El bicarbonato sódico puede empeorar una acidosis respiratoria grave, sobre todo si la ventilación resulta ineficaz.

La monitorización de la presión arterial aórtica a través de un catéter en la arteria umbilical o con una técnica oscilométrica puede facilitar el tratamiento de los estados similares al shock que aparecen durante la primera hora de vida de un niño con MBPN que ha sufrido asfixia o que ha desarrollado dificultad respiratoria grave (v. fig. 94-2). La hipotensión y un flujo bajo en la vena cava superior se asocian con una mayor morbilidad del SNC y mortalidad y debe ser tratada mediante el aumento cauteloso de volumen (cristaloides) y el uso precoz de inotrópicos. La dopamina es más eficaz para aumentar la presión

sanguínea que la dobutamina. La hipotensión puede no responder a los inotrópicos, pero sí a los glucocorticoides, especialmente en neonatos con peso inferior a 1.000 g. Esta hipotensión puede deberse a insuficiencia suprarrenal transitoria en el lactante con MBPN enfermo. El tratamiento debe hacerse con una dosis de 1-2 mg/kg/dosis de hidrocortisona cada 6-12 h (v. cap. 98).

El control periódico de la PaO<sub>2</sub>, la PaCO<sub>2</sub> y el pH constituye una parte importante del tratamiento y se convierte en esencial si se utiliza ventilación asistida. La sangre debe extraerse de la arteria umbilical o de una arteria periférica. También se puede controlar de forma continua la Po<sub>2</sub> tisular mediante electrodos transcutáneos o con pulsioximetría (saturación de oxígeno). Las muestras de sangre capilar tienen un valor limitado para la determinación de la Po<sub>2</sub>, pero pueden servir para valorar la PaCO<sub>2</sub> y el pH. Se debe comprobar la posición de los catéteres umbilicales radiopacos mediante radiografía después de su inserción (v. fig. 101-4). El extremo de un catéter en la arteria umbilical debe localizarse justo por encima de la bifurcación de la aorta (L3-L5) o por encima del tronco celíaco (D6-D10). La localización preferida para los catéteres periféricos es la arteria radial o la tibial posterior. La colocación y la supervisión deben estar en manos de personas expertas y habilitadas. Los catéteres deben retirarse en cuanto desaparezca la indicación de su uso, normalmente cuando el lactante se estabiliza y la FIO<sub>2</sub> se encuentra por debajo del 40%.

Como es difícil distinguir el SDR de las infecciones causadas por *estreptococos del grupo B* o por otras bacterias, está indicada la antibióticoterapia sistemática hasta que se disponga de los resultados de los hemocultivos. Se recomienda penicilina o ampicilina con aminoglucósido; aunque la elección del antibiótico depende de los patrones recientes de sensibilidad bacteriana del hospital donde se esté tratando al niño (v. cap. 109).

**COMPLICACIONES DEL SDR Y DE LOS CUIDADOS INTENSIVOS.** Las complicaciones más graves de la intubación traqueal son la asfixia debida a la obstrucción del tubo, la parada cardíaca durante la intubación o la aspiración, y el desarrollo posterior de una estenosis subglótica. Otras complicaciones incluyen la hemorragia debida a traumatismos durante la intubación, los seudodivertículos faríngeos posteriores, la necesidad de traqueotomía, la ulceración de los orificios nasales por la presión del tubo, la estenosis permanente de las fosas nasales por la lesión y cicatrización del tejido debidas a la irritación o a la infección alrededor del tubo, la erosión del paladar, el desprendimiento de una cuerda vocal, la úlcera laríngea, el papiloma de una cuerda vocal, la afonía persistente, el estridor o el edema laríngeos.

Para disminuir la incidencia de estas complicaciones se deben poner en práctica medidas como la intubación por personal cualificado, la fijación adecuada del tubo, el uso de tubos endotraqueales de polivinilo, la utilización del tubo de tamaño más pequeño que realizará una ventilación eficaz para reducir la isquemia y la necrosis local por presión, evitar los cambios frecuentes del tubo y el movimiento del tubo una vez colocado, evitar aspiraciones demasiado frecuentes y enérgicas, y prevenir la infección mediante una limpieza meticulosa y esterilización frecuente de todos los aparatos conectados o que pasen por el tubo. El personal que introduce el tubo endotraqueal y le cuida debe ser experto y habilitado.

Los riesgos asociados con la cateterización de la arteria umbilical incluyen embolias, espasmos, trombosis y perforaciones vasculares, necrosis isquémica o química de las vísceras abdominales, infección, hemorragia accidental y alteración de la circulación de las piernas con gangrena posterior. Aunque en las necropsias la incidencia de complicaciones trombóticas descrita varía entre el 1 y el 23%, la aortografía ha demostrado la presencia de coágulos en el extremo o alrededor de éste en cerca del 95% de los catéteres colocados en la arteria umbilical. La ecografía aórtica permite comprobar la existencia de trombosis. El riesgo de una complicación clínica grave secundaria a la cateterización umbilical parece situarse entre el 2 y el 5%.

Durante la cateterización de una arteria umbilical, una pierna puede aparecer blanca de forma transitoria. Suele deberse a un espasmo arterial reflejo cuya incidencia disminuye si se utilizan los catéteres de menor diámetro, sobre todo en los recién nacidos muy pequeños. Se debe retirar de inmediato el catéter e intentar introducirlo en la otra arteria. El espasmo que persiste después de retirar el catéter puede aliviarse con nitroglicerina tópica aplicada sobre el área afectada o, en menos oca-

siones, calentando la pierna opuesta. La extracción de sangre de la arteria radial también puede causar un espasmo o una trombosis similar cuyo tratamiento es el mismo de antes. Los espasmos intermitentes intensos o que no ceden pueden responder a la administración tópica y cuidadosa de nitroglicerina. La colocación accidental del catéter en una arteria más pequeña, a la que bloquea por completo o a la que causa un espasmo vascular local que pasa desapercibido, provocará una gangrena del órgano o del área irrigada por el vaso. Para evitar esta complicación, se debe retirar el catéter rápidamente si no se consigue extraer sangre a través de él.

Es raro que se origine una hemorragia importante al retirar el catéter. Los trombos pueden formarse dentro de la arteria o en el interior del catéter y su incidencia disminuye si se utiliza un catéter de punta lisa con un agujero único, si se lava el catéter con una pequeña cantidad de suero salino heparinizado o con una infusión continua que contenga 1-2 U/ml de heparina. Se pueden disminuir los riesgos de formación de trombos que pueden producir oclusión vascular si se retira el catéter cuando se observan los primeros signos de trombosis, como pinzamiento de la tensión diferencial y la desaparición de la hendidura de la curva de presión siguiendo el pico sistólico. Algunos autores prefieren utilizar la arteria umbilical sólo para extraer muestras de sangre y dejar el catéter lleno de suero salino heparinizado entre las extracciones. Algunos neonatos pueden desarrollar una **hipertensión vasculorrenal** después de varios días o semanas de la cateterización de la arteria umbilical.

La cateterización de la vena umbilical se asocia con los mismos riesgos que la de la arteria. Un riesgo añadido es la perforación cardíaca y el taponamiento pericárdico si el catéter se coloca incorrectamente en la aurícula derecha; puede aparecer hipertensión portal, debida a la trombosis de la vena porta, sobre todo en presencia de onfalitis.

La extravasación extrapulmonar de aire es otra posible complicación del tratamiento del SDR (v. cap. 101.3).

Algunos neonatos con SDR pueden presentar importantes cortocircuitos a través de un **conducto arterioso persistente (CAP)**. El cierre tardío del CAP se asocia con hipoxia, acidosis o presión pulmonar aumentada secundarias a la vasoconstricción, la hipertensión sistémica, la inmadurez y la liberación local de prostaglandinas que dilatan el conducto. Existe una relación entre la insuficiencia suprarrenal temprana, la persistencia del conducto arterioso, la inflamación de la vía aérea y el desarrollo de EPC. Al principio, estos cortocircuitos a través del CAP pueden ser bidireccionales o de derecha a izquierda. Cuando el SDR desaparece, la resistencia vascular pulmonar disminuye y puede haber un cortocircuito de izquierda a derecha que produzca sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo y edema pulmonar. Las manifestaciones del CAP pueden incluir: 1) apnea sin razones aparentes en un recién nacido que se recupera de un SDR; 2) un precordio hiperdinámico, pulsos periféricos saltones, aumento de la presión diferencial (del pulso) y un soplo sistólico o continuo con o sin extensión a la diástole o un soplo diastólico apical, múltiples clics que parecen el sonido de los dados al agitarse; 3) retención de anhídrido carbónico; 4) aumento de la dependencia del oxígeno; 5) signos radiográficos de cardiomegalia y aumento de la trama vascular pulmonar y 6) hepatomegalia. La visualización ecocardiográfica del CAP con comprobación del cortocircuito de izquierda a derecha o bidireccional con Doppler confirma el **diagnóstico**. Los neonatos con MBPN con CAP tienen un mayor riesgo de SDR más prolongado y más grave, EPC y muerte. El «cierre» profiláctico, el cierre del CAP asintomático pero detectado en la clínica y el cierre del CAP sintomático son tres estrategias para tratar el CAP. Las medidas incluyen restricción de líquidos, el uso de diuréticos, el uso de inhibidores de la ciclooxigenasa y el cierre quirúrgico. Deben sopesarse los beneficios a corto plazo con los efectos secundarios como disfunción renal transitoria y un posible aumento del riesgo de perforación intestinal. No hay pruebas disponibles de que cualquiera de las estrategias estudiadas conlleve un beneficio a largo plazo, concretamente una supervivencia sin discapacidad. Por tanto, siguen existiendo dudas acerca de la «mejor práctica». Muchos neonatos responden a las medidas generales de soporte, como los diuréticos y la restricción de líquidos. En los recién nacidos prematuros con CAP en los que existe un retraso en la mejoría clínica o un deterioro tras la mejoría clínica inicial del SDR, está indicado el cierre médico y/o quirúrgico del conducto. El cierre farmacológico quirúrgico del CAP suele

asociarse a una gran disminución de las necesidades de ventilación y oxígeno. La indometacina es el **fármaco de elección** para el cierre médico del CAP. La indometacina intravenosa se administra en tres dosis cada 12-24 horas; es posible que haya que repetir el ciclo de tratamiento. En los recién nacidos de menos de 48 horas, la primera dosis es de 0,2 mg/kg, mientras que la segunda y tercera dosis son de 0,1 mg/kg. Con edades comprendidas entre los 2 y los 7 días de vida, todas las dosis son de 0,2 mg/kg. En los mayores de 7 días de vida, la primera dosis es de 0,2 mg/kg y las dosis posteriores de 0,25 mg/kg. La indometacina a dosis baja de forma profiláctica disminuye la incidencia de hemorragia intraventricular y la persistencia del conducto arterioso, mejora la tasa de cierre permanente del conducto pero no mejora el pronóstico a largo plazo. Las **contraindicaciones** de la indometacina son la trombocitopenia ( $<50.000/\text{mm}^3$ ), los trastornos hemorrágicos, la oliguria ( $<1 \text{ ml/kg/hora}$ ), la enterocolitis necrosante, la perforación intestinal aislada y la elevación de la creatinina plasmática ( $>1,8 \text{ mg/dl}$ ). El cierre quirúrgico está indicado en los recién nacidos en los que el CAP no se cierra con indometacina o que presentan contraindicaciones para la indometacina. La mortalidad quirúrgica es muy baja, incluso en el grupo de los neonatos que presentan un peso extremadamente bajo al nacer. Las complicaciones de la cirugía incluyen el síndrome de Horner, lesión del nervio laríngeo recurrente, quilotorax, hipertensión transitoria, neumotorax y hemorragia del lugar de la intervención. Si se liga el vaso en vez de dividirlo puede producir una recanalización pero es muy infrecuente. También se ha descrito la ligadura involuntaria de la arteria pulmonar izquierda o del cayado aórtico transversal.

El ibuprofeno intravenoso puede ser una alternativa a la indometacina; es eficaz para cerrar el CAP sin reducir el flujo sanguíneo cerebral, mesentérico o renal. Comparado con la indometacina el ibuprofeno disminuye el riesgo de oliguria, pero puede aumentar el de EPC y el de hipertensión pulmonar. No representa ninguna ventaja clara sobre la indometacina.

La **enfermedad pulmonar crónica (EPC)** (o displasia broncopulmonar) se debe a una lesión pulmonar en niños que requieren ventilación mecánica y oxigenoterapia. Las características clínicas, radiológicas e histológicas de la clásica EPC descrita por Northway en 1967, en una era anterior al uso generalizado de los corticoides prenatales y del agente tensioactivo posnatal, eran las de una enfermedad de los recién nacidos pretérmino más maduros con SDR tratado con ventilación con presión positiva y oxígeno. La EPC es una enfermedad que se observa sobre todo en los neonatos de menos de 1.000 g, nacidos antes de la semana 28 de gestación; muchos de ellos no presentan la enfermedad pulmonar al nacimiento o ésta es mínima, pero desarrollan una insuficiencia respiratoria las primeras semanas de vida.

Cuando se comparan con los neonatos con EPC clásica, la mayoría de los recién nacidos de hoy en día con EPC no presentan los característicos cambios de la vía respiratoria de metaplasia epidermoide y fibrosis peribronquial, fibrosis intensa del tabique alveolar o cambios vasculares hipertensivos. El engrasamiento de los músculos de la vía respiratoria y la desorganización de la estructura de las fibras elásticas persisten. Las características morfológicas que se encuentran ahora en la EPC son hiperplasia alveolar, fibrosis variable de la pared sacular y enfermedad mínima de la vía respiratoria. Algunas muestras también presentan disminución del desarrollo de la microvasculatura pulmonar. La histopatología de la EPC indica interferencia con la maduración de la anatomía pulmonar normal que puede evitar el crecimiento y desarrollo pulmonares posteriores. La patogenia de la EPC es multifactorial y afecta tanto a los pulmones, como al corazón. Se produce un colapso alveolar progresivo secundario a una insuficiente PEEP junto con una sobredistensión pulmonar fásica (volutrauma), lo que desencadena la lesión. El daño del oxígeno se debe a la producción de radicales libres que no pueden ser metabolizados por los sistemas antioxidantes inmaduros de los neonatos con MBPN. La ventilación mecánica y/o el oxígeno dañan el pulmón por afectación del desarrollo alveolar y vascular. Además, la inflamación (que se mide por los neutrófilos circulantes, los neutrófilos y macrófagos en el líquido alveolar y las citocinas proinflamatorias) contribuye a que la lesión pulmonar progrese. Algunos factores clínicos graves como la inmadurez, la coriarnionitis o la infección adquirida con especies de micoplasma genitales, el CAP sintomático y la malnutrición contribuyen al desarrollo de la EPC.



**TABLA 101-2.** Definición de enfermedad pulmonar crónica: criterios diagnósticos

| EDAD DE GESTACIÓN        | <32 SEMANAS   | > 32 SEMANAS   |
|--------------------------|---|--|
| Momento de la evaluación | 36 semanas de edad desde la última regla o al dar el alta, lo que ocurra primero                                  | Edad de gestación posnatal > de 28 días pero < de 56 días o al dar el alta, lo que ocurra primero. Tratamiento con O <sub>2</sub> a >21 % durante al menos 28 días más |
| EPC leve                 | Tratamiento con O <sub>2</sub> a >21 % durante al menos 28 días más   | Aire ambiente a los 56 días de edad posnatal o al dar el alta, lo que ocurra primero   |
| EPC moderada             | Aire ambiente en la semana 36 desde la última regla o al dar el alta, lo que ocurra primero                       | Necesidad* de O <sub>2</sub> a <30% a los 56 días de edad posnatal o al dar el alta, lo que ocurra primero   |
| EPC grave                | Necesidad* de O <sub>2</sub> a <30% en la semana 36 desde la última regla o al dar el alta, lo que ocurra primero | Necesidad* de O <sub>2</sub> a >30% y/o presión positiva (VPP o CPAP nasal) a los 56 días de edad posnatal o al dar el alta, lo que ocurra primero                     |

La EPC suele aparecer en los neonatos que han sido tratados con oxígeno y VPP por insuficiencia respiratoria, sobre todo por síndrome de dificultad respiratoria. La persistencia de los rasgos clínicos de enfermedad respiratoria (taquipnea, rtracciones, crepitantes) se considera común a la definición amplia de la EPC y todavía no se han incluido en los criterios diagnósticos que definen la gravedad de la EPC. Los neonatos que han recibido O<sub>2</sub> a una concentración >21 % y/o presión positiva por un trastorno no respiratorio (p. ej., apnea central o parálisis del diafragma) no presentan EPC a menos que también presenten una enfermedad pulmonar parenquimatosa y características clínicas de dificultad respiratoria. Un día de tratamiento con O<sub>2</sub> a concentraciones >21 % significa que el neonato recibe oxígeno a una concentración >21 % durante más de 12 horas ese día. El tratamiento con O<sub>2</sub> a concentraciones >21 % y/o presión positiva en la semana 36 tras la última regla o en el día 56 de edad posnatal o al dar el alta no debería ser algo puntual, sino la terapia diaria habitual del neonato durante unos días antes y después de la semana 36 tras la última regla, o del día 56 de edad posnatal o al dar el alta.

\*Prueba fisiológica que confirma que la necesidad de O<sub>2</sub> en el momento de la evaluación está por definir. Esta evaluación puede incluir un intervalo de saturación por pulsioximetría.

CPAP nasal, Presión positiva continua nasal en la vía aérea; EPC, enfermedad pulmonar crónica; VPP, ventilación con presión positiva.

(De Jobe AH, Bancalari E: Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1723-1729).

La EPC se suele delinir como la necesidad de suplementos de oxígeno en la semana 36 después de la concepción. Otra definición de EPC se basa en la gravedad del cuadro (tabla 101-2). La EPC también puede definirse mediante la monitorización de la saturación de oxígeno convencional a la semana 36 después de la concepción. Se establece el diagnóstico de EPC en los neonatos con ventilación con presión positiva o que reciben >30% de oxígeno. Aquellos que reciben 30% de oxígeno o menos se someten a una reducción con pasos del 2% del oxígeno para pasar al aire ambiente mientras se siguen observando y se sigue controlando la saturación de oxígeno. Los resultados son «no EPC» (saturaciones del 88% o mayores durante 60 min) o «EPC» (saturación <88%). Esta prueba es muy fiable y se correlaciona con el alta, la duración de la hospitalización y las readmisiones en el primer año de vida.

La frecuencia de EPC es inversamente proporcional a la edad gestacional. En lugar de presentar la mejoría habitual a los 3 o 4 días, como ocurre en la evolución natural del SDR, algunos niños desarrollan una mayor necesidad de oxígeno y soporte respiratorio. La dificultad respiratoria persiste o empeora y se manifiesta por hipoxia, hipercapnia, dependencia del oxígeno y, en los casos graves, desarrollo de una insuficiencia cardíaca derecha. La radiografía de tórax puede mostrar enfisema intersticial pulmonar, atelectasias que se desplazan con hiperinsuflación concomitante y formación de quistes (fig. 101-5). Se han descrito cuatro estadios en la anatomía patológica: lesión pulmonar aguda, bronquiolitis exudativa, bronquiolitis proliferativa y bronquiolitis fibroproliferativa obliterante. El estudio histológico de esta fase (10-20 días) muestra formación de membrana hialina residual, coalescencia alveolar progresiva con atelectasia de los alveolos adyacentes, edema intersticial, engrasamiento focal importante de la membrana basal y una amplia metaplasia e hiperplasia de la mucosa de los bronquios y bronquiolos. Todos estos signos se asocian con una mala distribución de la ventilación. La anatomía patológica de los neonatos que fallecen en la fase tardía de la EPC muestra cardiomegalia y alteraciones pulmonares que consisten en áreas focales de enfisema con hipertrofia del músculo liso peribronquial de los bronquiolos tributarios, cierta fibrosis perimucosa y metaplasia diseminada de la mucosa bronquiolar, engrasamiento de las membranas basales y separación entre los capilares y las células epiteliales de los alveolos.

Los recién nacidos con riesgo de EPC clásica muestran una dificultad respiratoria grave que requiere períodos prolongados de ventilación mecánica y oxigenoterapia. Otros factores asociados son la presencia de enfisema intersticial, una edad gestacional baja, sexo masculino, PaCO<sub>2</sub> baja durante el tratamiento del SDR, CAP, pico de presión inspiratoria elevada, aumento de la resistencia de la vía respiratoria en la primera semana de vida y, posiblemente, antecedentes familiares de atopia o asma. Los polimorfismos genéticos pueden aumentar el riesgo de EPC. Algunos recién nacidos con MBPN sin SDR y que necesitan ventilación mecánica para tratar la apnea o la insuficiencia respiratoria pueden desarrollar una EPC que no sigue el patrón clásico. El exceso de hi-

dratación durante los primeros días de vida también puede contribuir al desarrollo de EPC. Los suplementos de vitamina A (5.000 UI i.m. 3 veces por semana durante cuatro semanas) disminuyen el riesgo de EPC en neonatos con MBPN (1 caso de cada 14-15 tratados). El uso temprano de CPAP nasal y extubación rápida para pasar a CPAP nasal se asocian con un menor riesgo de EPC.

La EPC grave requiere ventilación mecánica prolongada. Debe intentarse retirar el respirador a pesar de las elevaciones en la PaCO<sub>2</sub>, ya que la hipercapnia puede deberse al atrapamiento de aire más que a una inadecuada ventilación. Se aceptan las gasometrías con unos valores de: PaCO<sub>2</sub> de 50 a 70 mmHg (si el pH >7,30) y Pao<sub>2</sub> de 55 a 60 mmHg con una saturación de oxígeno del 95% o mayor. Niveles menores de PaO<sub>2</sub> pueden agravar la hipertensión pulmonar, provocar un cor pulmonale e inhibir el crecimiento. La obstrucción de la vía respiratoria en la EPC puede deberse a la producción de moco o edema, al broncoespasmo y al colapso de la vía respiratoria por una traqueomalacia adquirida. Estos cuadros pueden contribuir a la aparición de «crisis de cianosis». Por otra parte, estas crisis de cianosis pueden deberse a vasespasmos pulmonares o disfunción del ventrículo derecho.

El tratamiento de la EPC incluye el soporte nutricional, la restricción de líquidos, tratamiento farmacológico, el mantenimiento de una oxigenación adecuada y un tratamiento precoz de las infecciones. La recuperación depende del crecimiento del tejido pulmonar y del remodelado del lecho vascular pulmonar, por lo que hay que vigilar su crecimiento. Para éste, son necesarios los suplementos nutritivos que proporcionen calorías (24-30 cal/30 ml de preparado), proteínas (3-3,5 g/kg/24 h) y grasa (3 g/kg/24 h). El tratamiento diurético produce una mejoría a corto plazo de la mecánica pulmonar y puede reducir las necesidades de oxígeno y ventilación. La furosemina (1 mg/kg/dosis i.v. 2 veces al día o 2 mg/kg/dosis por vía oral 2 veces al día) administrada diariamente o cada 2 días, es el tratamiento de elección para la sobrecarga de líquidos en los neonatos con EPC. Este diurético de asa disminuye el enfisema intersticial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar, mejora la función pulmonar y facilita la retirada de la ventilación mecánica y del oxígeno. Son frecuentes los efectos secundarios del tratamiento diurético a largo plazo como hiponatremia, hipopotasemia, alcalosis, azoemia, hipocalcemia, hipercalemia, coleditiasis, urolitiasis, nefrocalcinosis y ototoxicidad. A veces es necesario un complemento con cloruro potásico. La hiponatremia debe tratarse con restricción de líquidos y una disminución de la dosis o frecuencia de la furosemina. Debe evitarse el suplemento con cloruro sódico. En los neonatos con EPC se han usado los diuréticos tiazídicos con inhibidores de la aldosterona. Varios ensayos del uso combinado de diuréticos tiazídicos con espironolactona han mostrado un aumento de la diuresis con o sin mejoría de la mecánica pulmonar en recién nacidos con EPC. Los efectos secundarios incluyen el desequilibrio electrolítico. Los broncodilatadores inhalados mejoran la mecánica pulmonar al disminuir la resistencia de las vías respiratorias. El albuterol es un agonista (32 especí-

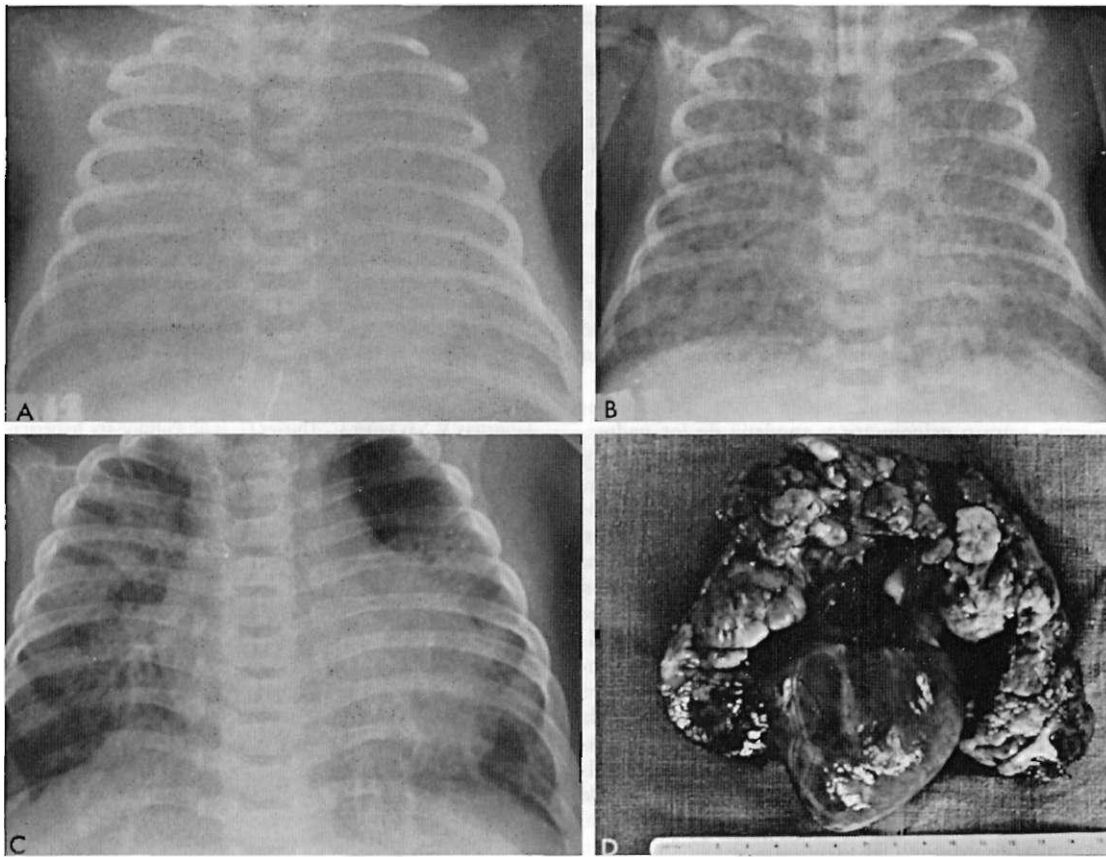


Figura 101-5. Alteraciones pulmonares en los niños tratados con presión positiva intermitente prolongada y con una concentración de oxígeno del 80 al 100% durante el período posnatal inmediato por un síndrome clínico de enfermedad de la membrana hialina. A, Niño de 5 días con opacificación casi completa de los pulmones. B, Niño de 13 días con «pulmones con burbujas» que simulan el aspecto radiográfico del síndrome de Wilson-ivlikity. C, Niño de 7 meses con bandas densas e irregulares en ambos pulmones, hiperinsuflación y cardiomegalia que sugiere enfermedad pulmonar crónica. D, Gran ventrículo derecho y pulmón en empedrado, irregularmente aireado, de un niño que murió a los 11 meses de edad. Este niño tenía también un conducto arterioso persistente. (De Northway WH Jr, Rosan RC, Poner DY: Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. *N Engl J Med* 1967; 276:357-368.)

fico usado para tratar el broncoespasmo en neonatos con EPC. Mejora la distensibilidad pulmonar al disminuir la resistencia de las vías respiratorias mediante relajación de las células del músculo liso. Los cambios en la mecánica pulmonar pueden durar de 4 a 6 horas. Los efectos secundarios incluyen hipertensión y taquicardia. El bromuro de ipratropio es un antagonista miocárdico relacionado con la atropina pero con efectos broncodilatadores más potentes. En la EPC, la inhalación de bromuro de ipratropio mejora la función pulmonar. La combinación de albuterol y bromuro de ipratropio puede ser más eficaz que cualquiera de los dos agentes solos. Se han descrito pocos efectos secundarios. El cromolín sódico inhibe la liberación de mediadores inflamatorios. Algunos estudios han descrito una disminución de los mediadores inflamatorios en los aspirados tráqueobronquiales de neonatos con EPC tratados con este fármaco. Con las técnicas de administración de aerosoles actuales, se desconoce la cantidad exacta de fármaco que se administra a las vías respiratorias y los pulmones de los neonatos con EPC, sobre todo si dependen de un respirador. Como parece que la relajación del músculo liso no se produce durante las primeras semanas de vida, no está indicado el tratamiento con aerosoles en las primeras fases de la EPC. Las metilxantinas se utilizan para aumentar la función respiratoria, disminuir la apnea y mejorar la contractibilidad diafragmática. Estas sustancias también pueden disminuir la resistencia vascular pulmonar y aumentar la distensibilidad pulmonar en los neonatos con EPC, probablemente mediante relajación directa del músculo liso. También tienen efectos diuréticos y pueden acelerar la retirada de la ventilación mecánica. Se ha demostrado que existe sinergia entre la teofilina y los diuréticos. La teofilina tiene una semivida de 30-40 horas, se metaboliza principalmente en cafeína en el hígado y puede manifestar efectos secundarios como taquicardia, reflujo gastroesofágico, agita-

ción y convulsiones. La cafeína presenta una semivida más larga que la teofilina y menos efectos secundarios que ésta. Ambas pueden administrarse por vía intravenosa y entérica.

La terapia preventiva con dexametasona posnatal disminuye el tiempo hasta la extubación y puede reducir el riesgo de EPC, pero se asocia con unos riesgos a corto y largo plazo que incluyen hipertensión, hiperglucemia, hemorragias y perforación digestivas, sepsis, miocardiopatía hipertrófica, escasa ganancia ponderal y retraso del crecimiento de la cabeza. No se mejora la supervivencia y los niños que han sido tratados con dexametasona tienen mayor riesgo de retraso del desarrollo neurológico y parálisis cerebral. No se recomienda el empleo sistémico de dexametasona para prevenir o tratar la EPC, a menos que exista enfermedad pulmonar grave. Un ciclo de tratamiento rápido y decreciente comenzando con 0,25 mg/kg/día y que dure 5-7 días puede ser adecuado. La beclometasona inhalada no previene la EPC, pero disminuye la necesidad de esferoides sistémicos. Los corticoides inhalados facilitan una extubación más rápida de los neonatos con EPC y ventilación mecánica.

Las anomalías fisiológicas de la circulación pulmonar en la EPC incluyen aumento de la resistencia vascular pulmonar y vasorreactividad patológica. La exposición aguda incluso a niveles modestos de hipoxemia causa grandes elevaciones de la presión de la arteria pulmonar en los neonatos con EPC e hipertensión pulmonar. Para disminuir la presión de la arteria pulmonar se pueden usar saturaciones altas de oxígeno. La recomendación actual para el tratamiento de los pacientes con EPC e hipertensión pulmonar es evitar las saturaciones de oxígeno inferiores al 92% y en los pacientes con hipertensión pulmonar establecida, mantener los niveles del 94-96%.

Las dosis bajas de iNO no tienen efectos agudos sobre la función pulmonar, cardíaca y sobre la oxigenación en la EPC. El uso de dosis

bajas de iNO puede mejorar la oxigenación en algunos neonatos con EPC grave al disminuir la  $\text{FiO}_2$  y el soporte respiratorio (v. SDR).

El pronóstico a largo plazo es bueno en los lactantes en los que se puede retirar el oxígeno antes del alta de la unidad de cuidados intensivos. La ventilación prolongada, la hemorragia intraventricular, la hipertensión pulmonar, el cor pulmonale y la dependencia del oxígeno durante más de un año de vida indican un pronóstico desfavorable. La mortalidad oscila entre el 10 y el 25% de los niños con EPC y es mayor en los que siguen con ventilación mecánica durante más de 6 meses. La insuficiencia cardiorrespiratoria asociada con cor pulmonale e infección adquirida (virus respiratorio sincitial) son causas frecuentes de muerte. El alta de los pacientes con EPC puede ser con oxígeno, diuréticos y tratamiento broncodilatador. La prevención de la hipoxia asociada al sueño y los preparados hipercalóricos mejoran el crecimiento.

Las complicaciones no cardiorrespiratorias de la EPC incluyen retraso del crecimiento, retraso psicomotor y angustia de los padres, así como secuelas del tratamiento como nefrolitiasis, osteopenia y desequilibrio electrolítico. Los problemas de las vías respiratorias como hipertrofia amigdalar y adenoidea, parálisis de las cuerdas vocales, estenosis subglótica y traqueomalacia son frecuentes y pueden empeorar o causar hipertensión pulmonar. La estenosis subglótica puede requerir una traqueotomía o una intervención de separación cricoidea anterior para eliminar la obstrucción de la vía respiratoria superior. Las complicaciones cardíacas incluyen hipertensión pulmonar, cor pulmonale, hipertensión sistémica, hipertrofia del ventrículo izquierdo y desarrollo de vasos colaterales aortopulmonares que, si son grandes, pueden producir insuficiencia cardíaca. En la mayoría de los supervivientes, la función pulmonar mejora lentamente debido a un crecimiento y una curación continuos de los pulmones y las vías respiratorias. La rehospitalización por alteración de la función pulmonar es más frecuente durante el segundo año de vida. La frecuencia de aparición de síntomas disminuye gradualmente en los niños de 6 a 9 años en comparación con el segundo año de vida. Algunos niños de 7 a 10 años siguen teniendo síntomas respiratorios y pruebas patológicas de la función pulmonar. Algunos adolescentes y adultos que sobreviven a la EPC pueden presentar obstrucción de las vías respiratorias, hiperreactividad e hiperinsuflación. La TC de tórax de alta resolución o los estudios con RM en niños y adultos con antecedentes de EPC muestran anomalías pulmonares que se correlacionan directamente con el grado de alteración de la función pulmonar.

**PRONOSTICO.** Si se realizan una observación y unos cuidados intensivos precoces en los recién nacidos de alto riesgo, se pueden disminuir bastante la morbilidad y la mortalidad asociadas con SDR y otras enfermedades neonatales agudas. Los esferoides prenatales, el empleo de agente tensioactivo después del nacimiento, unos mejores métodos de ventilación y el cuidado adecuado para el desarrollo han conseguido disminuir la mortalidad por SDR (=10%). La mortalidad aumenta a medida que decrece la edad de gestación. Los buenos resultados se asocian con la disponibilidad de personal experto y hábil, de una buena regionalización de las unidades hospitalarias especialmente diseñadas y organizadas, de un equipo adecuado y con la ausencia de complicaciones como la asfixia grave, hemorragia intracraneal o malformaciones congénitas irremediables. El tratamiento con agente tensioactivo ha disminuido la mortalidad por SDR casi un 40%; sin embargo, no ha podido modificar la incidencia de EPC.

Aunque entre un 85 y un 90% de los niños que sobreviven a un SDR que ha necesitado asistencia ventilatoria con respirador son normales, el pronóstico final es mucho mejor para los que pesan más de 1.500 g al nacer. El pronóstico a largo plazo para la función pulmonar normal es excelente para la mayoría de los niños que sobreviven a un SDR. Los supervivientes de una insuficiencia respiratoria neonatal grave pueden permanecer con graves alteraciones pulmonares o del desarrollo neurológico.

Anand KJS, Hall RW, Desai N, et al: Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: Primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet* 2004;363:1673-1682.

Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, et al: Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2006;355:343-352.

Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, et al: Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The western Australian experience of conservative management. *Arch Dis Child* 2005;90:F235-F239.

Clyman RI: Recommendations for the postnatal use of indomethacin: An analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996;128:601-607.

Clyman RI, Chome N: Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr* 2007;150:216-219.

Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, et al: Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1913-1919.

Flynn PA, Da Graca RL, Auld PAM, et al: The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr* 2005;147:38-42.

Gournay V, Savagner C, Thiriez G, et al: Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;359:1486-1488.

Greenough A, Milner AD, Dimitriou G: Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD000456.

Hallman M: Lung surfactant, respiratory failure, and genes. *N Engl J Med* 2004;350:1278-1280.

Hammerman C, Kaplan M: Ptimum non nocere: Prophylactic versus curative ibuprofen. *Lancet* 2004;364:1920-1922.

Higgins RD, Bancalari E, Willinger M, Raju TNK: Executive summary of the workshop on oxygen in neonatal therapies: controversies and opportunities for research. *Pediatrics* 2007;119:790-796.

Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, et al: Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. *N Engl J Med* 2006;355:354-364.

Kinsella JP, Greenough A, Abman SH: Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 2006;367:1421-1430.

Konduri GG, Vohr B, Robertson C, et al: Early inhaled nitric oxide therapy for term and near-term newborn infants with hypoxic respiratory failure: neurodevelopmental follow-up. *J Pediatr* 2007;150:235-240.

Kotecha S, Allen J: Oxygen therapy for infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F11-F14.

Lago P, Bettiol T, Salvadori S, et al: Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: A randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002;161:202-207.

Laughon M, Bose C, Allred E, et al: Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics* 2007;119:273-280.

LeFlore JL, Salhab WA, Broyles RS, et al: Association of antenatal and postnatal dexamethasone exposure with outcomes in extremely low birth weight neonates. *Pediatrics* 2002;110:275-279.

Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, et al: Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006;117:1503-1510.

McIntosh N: High or low oxygen saturation for the preterm baby. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F149-150.

Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, et al: Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res* 2004;56:918-926.

Mestan KKL, Marks JD, Hecox K, et al: Neurodevelopmental outcomes of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *N Engl J Med* 2005;353:23-32.

Miller SP, Mayer EE, Clyman RI, et al: Prolonged indomethacin exposure is associated with decreased white matter injury detected with magnetic resonance imaging in premature newborns at 24 to 28 weeks' gestation at birth. *Pediatrics* 2006;117:1626-1631.

Montan S, Arul Kumaran S: Neonatal respiratory distress syndrome. *Lancet* 2006;367:1878-1879.

Vloya ER, Sinha SS, Segal RS, et al: Comparison of incidences of all-cause mortality between the novel surfactant, Surfaxin (lucinactant) and the animal derived surfactants Surfactant (beractant) and Curosurf (poractant alfa). *Pediatr Res* 2004;56:497.

Narayanan M, Cooper B, Weiss H, et al: Prophylactic indomethacin: Factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2002;136:330-337.

Ng PC, Lee CH, Bnur FL, et al: A double-blind, randomized, controlled study of a "stress dose" of hydrocortisone for rescue treatment of refractory hypotension in preterm infants. *Pediatrics* 2006;117:367-375.

Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY: Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1976;276:357-368.

- Osborn D, EMails N, Kluckow M: Randomized trial of dobutamine versus dopamine in preterm infants with low systemic blood flow. *J Pediatr* 2002;140:183-191.
- Parikh NA, Lasky RE, Kennedy KA, et al: Postnatal dexamethasone therapy and cerebral tissue volumes in extremely low birth weight in infants. *Pediatrics* 2007;119:265-272.
- Pillow JJ, Travadi JN: Bubble CPAP: Is the noise important? An in vitro study. *Pediatr Res* 2005;57:826-830.
- Sandri F, Ancora G, Lanzoni A, et al: Prophylactic nasal continuous positive airways pressure in newborns of 28-31 weeks gestation: Multicentre randomized controlled clinical trial. *Arch Dis Child* 2004;89:F394-F398.
- Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al: Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low birth weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-1972.
- Seri N: Hydrocortisone and vasopressor-resistant shock in preterm neonates. *Pediatrics* 2006;117:5 16-51 8.
- Shah SS, Ohlsson A: Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD004213.
- Shulenin S, Noguee I M, Annilo T, et al: ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med* 2004;350:1296-1303.
- Singer L, Yamashita F, Lilien L, et al: A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997;100:987-993.
- Smith VC, Zupanoc JAK, McCormick MC, et al: Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994-2002. *J Pediatr* 2005;146:469-473.
- Soil RF, Blanco F: Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD000144.
- Stark AR: High-frequency oscillatory ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia—are we there yet? *N Engl J Med* 2002;347:682-684.
- Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, et al: Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:95-101.
- Steer P, Flenady V, Shearman A, et al: High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: A randomized controlled study. *Arch Dis Child* 2004;89:F499-F503.
- Truog WE, Ballard PL, Norberg M, et al: Inflammatory markers and mediators in tracheal fluid of premature infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatrics* 2007;119:670-678.
- Tyson JE: Does indomethacin prophylaxis benefit extremely low birth weight infants? Results of a placebo-controlled multicenter trial. *Pediatr Res* 2002;51:1.
- Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al: Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1999;340:1962-1968.
- Van Marter LJ: Strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia. *Cure Opin Pediatr* 2005;17:174-180.
- Van IJleers KP, Wright EL, Ehrenkranz RA, et al: Inhaled nitric oxide for premature infants with severe respiratory failure. *N Engl J Med* 2005;353:13-22.
- Van Overmeite B, Van de Broek H, Van Laer P, et al: Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2001;107:205-211.
- Walsh MC, Yao Q, Gettner P, et al, for the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network: Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004;114:1305-1311.
- Watkinson M: Hypertension in the newborn baby. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:E78-F81.
- Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al: Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: A multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649-1657.
- Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al: Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004;350:1304-1312.

## 101.5 • TAQUIPNEA TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO

La taquipnea transitoria suele desarrollarse en niños nacidos a término o pretérmino por parto vaginal o por cesárea. Puede caracterizarse por una taquipnea de comienzo precoz, en ocasiones con retracciones o con

un quejido espiratorio, y a veces aparece una cianosis que mejora al administrar mínimas cantidades de oxígeno (<40%). La recuperación suele producirse rápidamente a los 3 días. En general, los pulmones están limpios, sin estertores ni roncus, y la radiografía de tórax refleja una trama vascular pulmonar prominente, líquida en las fisuras intralobares, hiperaeración, un diafragma plano y, en raras ocasiones, derrame pleural. La hipercapnia y la acidosis son infrecuentes. Puede resultar difícil diferenciar este cuadro del SDR; las características distintivas de la taquipnea transitoria son la brusca recuperación del recién nacido y la ausencia de hallazgos radiológicos de SDR (hipoaeración, patrón reticulogranular, broncogramas aéreos). Parece ser que el síndrome se debe a la lenta absorción del líquido de los pulmones fetales, lo que disminuye la distensibilidad pulmonar y el volumen corriente, a la vez que aumenta el espacio muerto. En los casos graves, el líquido fetal retenido puede interferir en la disminución normal posnatal de la resistencia vascular pulmonar y causar hipertensión pulmonar. El tratamiento es de soporte. No hay datos para el uso de furosemida oral en este trastorno.

Se han descrito casos graves de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos por cesárea que presentan inicialmente signos y síntomas de taquipnea transitoria. Estos niños desarrollan hipoxemia que no responde al tratamiento por la hipertensión pulmonar y requieren soporte con OMEC. El término «TTN maligna» se ha usado para describir esta enfermedad.

- Avery ME, Garewood OB, Brumley G: Transient tachypnea of newborn. Possible delayed reabsorption of fluid at birth. *Am J Dis Child* 1966;111:380-385.
- Gross TL, Sokol RJ, Kwong MS, et al: Transient tachypnea of the newborn: The relationship to preterm delivery and significant neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:236-241.
- Heritage CK, Cunningham MD: Association of elective repeat cesarean delivery and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:627-629.
- Keszler M, Carbone MT, Cox C, et al: Severe respiratory failure after elective repeat cesarean delivery: A potentially preventable condition leading to extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatrics* 1992;89: 670-672.
- Sundell H, Garrott J, Blankenship WJ, et al: Studies on infants with type II respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1971;78:754-764.
- Wiswell TE, Rawlings JS, Smith FR: Effect of furosemide on the clinical course of transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics* 1985;75:908-910.

## 101.6 • ASPIRACIÓN DE MATERIAL EXTRAÑO (SÍNDROME DE ASPIRACIÓN FETAL, NEUMONÍA POR ASPIRACIÓN)

Durante los partos prolongados y complicados, los niños suelen iniciar enérgicos movimientos respiratorios dentro del útero, porque el aporte de oxígeno a través de la placenta se ve dificultado. En estas circunstancias, el feto puede aspirar líquido amniótico que contiene vómitos caseosos, células epiteliales, meconio, sangre o material del canal del parto, con lo que se pueden bloquear las vías respiratorias más pequeñas y dificultar el intercambio alveolar de oxígeno y anhídrido carbónico. Las bacterias patógenas que pueden acompañar al material aspirado pueden originar una neumonía, pero incluso en los casos no infectados se observa dificultad respiratoria con signos radiográficos de aspiración (fig. 101-6).

En los recién nacidos, la aspiración pulmonar posnatal también puede deberse a fístulas traqueoesofágicas, obstrucciones esofágicas y duodenales, reflujo gastroesofágico, una mala técnica de alimentación y administración de sedantes.

Para evitar la aspiración del contenido gástrico, debe hacerse una aspiración del estómago a través de una sonda blanda justo antes de la intervención o de otros procedimientos que necesiten anestesia o sedación. Si la aspiración es repentina y grave, una laringoscopia inmediata con aspiración con visualización directa puede prevenir que el material aspirado llegue a los pulmones. El tratamiento de la neumonía



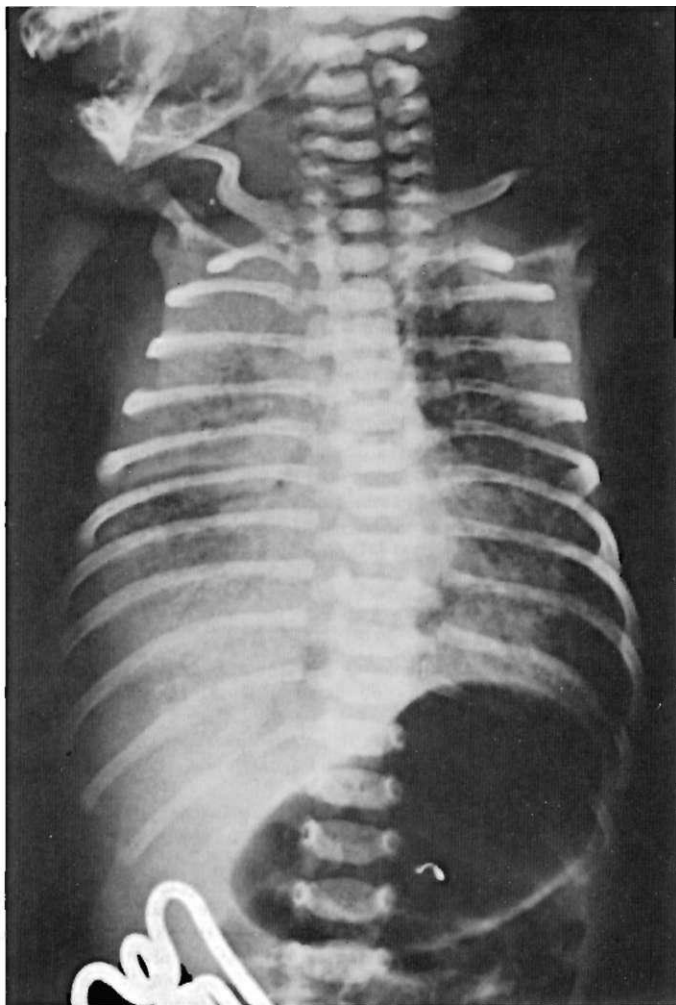


Figura 101-6. Síndrome de aspiración feral (neumonía por aspiración). Obsérvese el patrón granular grueso con aireación irregular, típico del sufrimiento fetal por aspiración de los materiales contenidos en el líquido amniótico, como vórnix caseosa, células epiteliales y meconio. (De Goodwin SR, Grave SA, Haberkern CM: Aspiration in intubated premature infants. *Pediatrics* 1985;75:85-88.)

por aspiración es sintomático y consiste en soporte respiratorio y antibióticos sistémicos (v. caps. 109.8 y 394). Se observa mejoría gradual a los 3-4 días.

Goodwin SR, Graves SA, Haberkern CM: Aspiration in intubated premature infants. *Pediatrics* 1985;75:85-88.

### 101.7 • ASPIRACIÓN DE MECONIO

En el 10-15% de los nacimientos, puede encontrarse un líquido amniótico teñido de meconio, y suele observarse en recién nacidos a término o postérmino. En un 5% de estos niños se desarrolla una neumonía por aspiración meconial y, de ellos, el 30% requiere ventilación mecánica, y un 3-5% fallece. El paso de meconio al líquido amniótico suele provocar, aunque no siempre, sufrimiento fetal e hipoxia. Estos niños nacen teñidos por meconio y pueden estar deprimidos y necesitar reanimación al nacer. En la figura 101-7 se esquematiza la fisiopatología de este cuadro. El meconio inactiva el agente tensioactivo.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El denso meconio con partículas pasa hacia los pulmones sobre todo durante la primera respiración, aunque también dentro del útero. Se obstruyen las vías respiratorias más pequeñas, lo que puede provocar dificultad respiratoria en las primeras horas de vida, con taquipnea, retracciones, quejido y cianosis en los niños con afectación grave. La obstrucción parcial de algunas vías respiratorias puede provocar neumotórax, neumomediastino, o ambos. El tratamiento rápido puede retrasar el inicio de la dificultad respiratoria que puede consistir sólo en taquipnea sin retracciones. La hiperdistensión del tórax puede ser muy evidente. A las 72 horas, suele remitir el cuadro, pero cuando su evolución requiere ventilación asistida, se agrava y el riesgo de mortalidad es alto. La taquipnea puede persistir durante muchos días o incluso varias semanas. La radiografía típica del tórax muestra infiltrados parcheados, gruesas bandas en ambos campos pulmonares, aumento del diámetro anteroposterior y aplanamiento del diafragma. Una radiografía de tórax normal en un niño con hipoxia grave y sin cardiopatía congénita debe sugerir el diagnóstico de hipertensión pulmonar (v. cap. 101.8). La  $P_{aO_2}$  arterial puede ser baja en ambas situaciones y, si aparece hipoxia, suele ir acompañada de acidosis metabólica.

**PREVENCIÓN.** Si se identifica rápidamente la pérdida de bienestar fetal y se acelera el parto cuando existe acidosis fetal, aceleraciones tardías o escasa variabilidad entre latido y latido disminuye el riesgo de aspiración de meconio. A pesar del entusiasmo inicial por la amniotomía, no reduce el riesgo de síndrome de aspiración de meconio, el

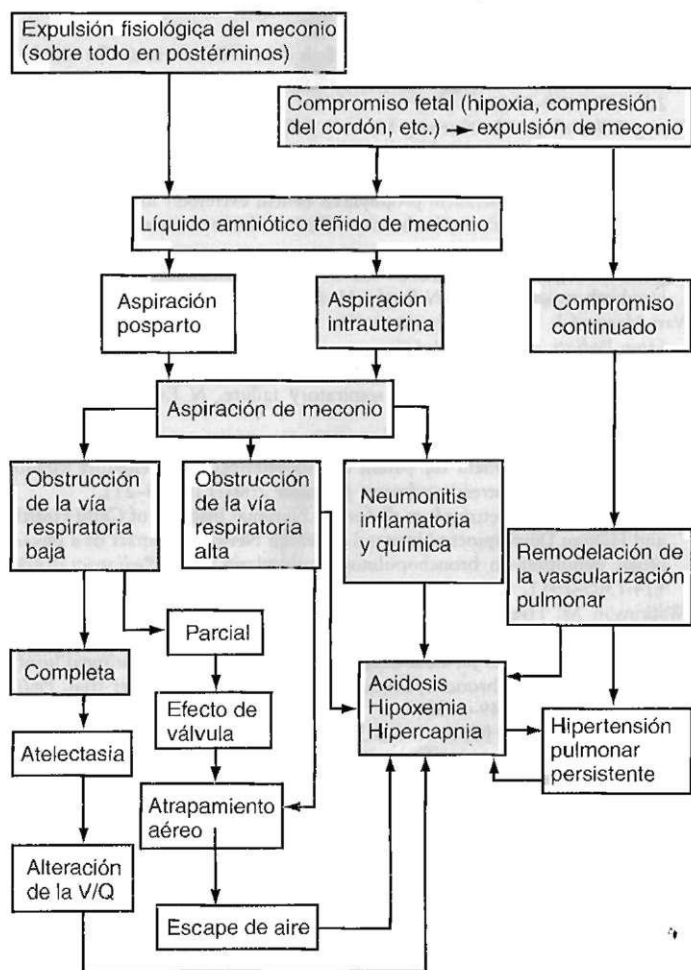
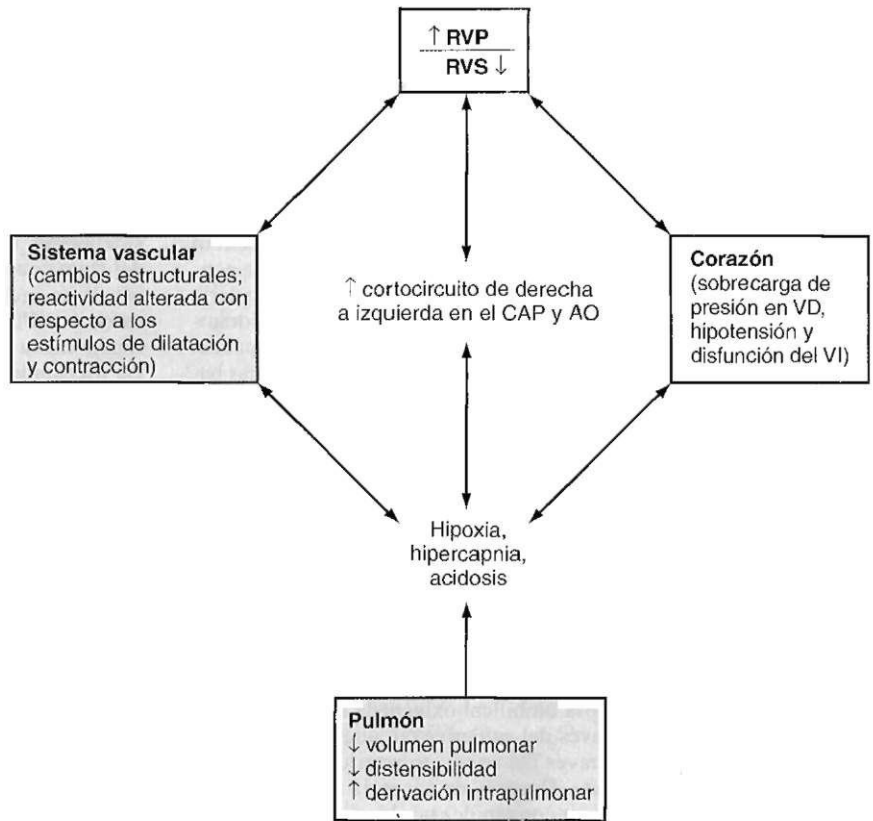


Figura 101-7. Fisiopatología de la expulsión de meconio y del síndrome de aspiración meconial. V/Q, Relación ventilación-perfusión. (De Wiswell TE, Bent RC: Meconium staining and the meconium aspiration syndrome: Unresolved issues. *Pediatr Clin North Am* 1993;40:955-981.)

Figura tül-S. Interacciones cardiopulmonares en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. AC), Agujero oval; CAP, conducto arterioso persistente; RVP, resistencia vascular pulmonar; RVS, resistencia vascular sistémica; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. (De Kinsella JP, Ahman SFI: Recent developments in the pathophysiology and treatment of persistent pulmonary hypertension of the newborn. / *Pediatr* 1995;126:853-864.)



número de cesáreas u otros indicadores de morbilidad materna o neonatal. La aspiración nasofaríngea justo después de la salida de la cabeza se consideraba un método de bajo riesgo para reducir la incidencia del síndrome de aspiración de meconio. La aspiración nasofaríngea durante el parto de tülina en los embarazos con líquido amniótico teñido de meconio no reduce el riesgo del síndrome de aspiración y en ocasiones excepcionales puede causar traumatismo nasofaríngeo o arritmia cardíaca.

**TRATAMIENTO.** No se recomienda la intubación sistemática para aspirar los pulmones de los recién nacidos vigorosos teñidos de meconio. Los recién nacidos deprimidos (con hipotonía, bradicardia, acidosis fetal o apnea) deben ser intubados y se debe aspirar directamente en el tubo endotraqueal para eliminar el meconio de la vía respiratoria. Los riesgos asociados a la laringoscopia y a la intubación endotraqueal (bradicardia, laringoespasma, hipoxia, laceración faríngea posterior con formación de seudodivertículos) son menores que los riesgos del propio síndrome de aspiración de meconio.

La neumonía por aspiración de meconio se trata con medidas generales y con el tratamiento habitual de la dificultad respiratoria. Debe sopesarse el beneficio de la presión media de las vías respiratorias para la oxigenación con el riesgo de neumotorax. La administración de agente tensioactivo exógeno a los recién nacidos con síndrome de aspiración de meconio que requieren ventilación mecánica disminuye la necesidad de OMEC; el efecto es mayor en los recién nacidos tratados en la fase temprana. La aspiración meconial grave se puede complicar con la hipertensión pulmonar persistente. En los pacientes que no mejoran con la ventilación mecánica convencional, se puede probar con la de alta frecuencia, la administración de óxido nítrico inhalado u oxigenación con membrana extracorpórea (OMEC) (v. cap. 101.8).

**PRONOSTICO.** La mortalidad de los recién nacidos teñidos de meconio es bastante mayor que la de los normales. La disminución de la mortalidad neonatal secundaria al síndrome de aspiración de meconio se relaciona con las mejoras en los cuidados obstétricos y neonatales. Los

problemas pulmonares residuales son infrecuentes, pero incluyen la tos sintomática, sibilancias e hiperinsuflación persistente durante 5 a 10 años. El pronóstico final depende de la magnitud de la lesión del SNC debida a la asfixia y a la presencia de otros problemas asociados, como la hipertensión pulmonar.

American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists: *Guidelines for Perinatal Care*, 5th ed. Washington DC, American Academy of Pediatrics/American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002.

Cuttrini M: Intrapartum prevention of meconium aspiration syndrome. *Lancet* 2004;364:560-561.

Dargaville PA, South M, McDougall PN: Surfactant and surfactant inhibitors in meconium aspiration syndrome. / *Pediatr* 2001;138:1 13-1 15.

Findlay RD, Taeusch HW, Walther FJ: Surfactant replacement therapy for meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1996;97:48-52.

Fraser WD, Flofmejr J, Lede R, et al: Amnioinfusion for prevention of the meconium aspiration syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:909-916.

Gregory GA, Gooding CA, Phibbs RH, et al: Meconium aspiration in infants—a prospective study. / *Pediatr* 1974;85:848-852.

Halliday HI.: Endotracheal intubation at birth for preventing morbidity and mortality in vigorous, meconium-stained infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD000500.

Ramin KD, Leveno KJ, Kelly MA, et al: Amniotic fluid meconium: A fetal environmental hazard. *Obstet Gynecol* 1996;87:181-184.

Vain NE, Szyld EC, Prudent EM: Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: Multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:597-602.

Wiswell TE, Gannon CM, Jacob J, et al: Delivery room management of the apparently vigorous meconium-stained neonate: Results of the multicenter, international collaborative trial. *Pediatrics* 2000;105:1-7.

Wiswell TE, Knight GR, Finer NN, et al: A multicenter, randomized, controlled trial comparing Surfactin (lucinactant) lavage with standard care for treatment of meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 2002; 109: 1081-1087.

### 101.8 • HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE NEONATAL (PERSISTENCIA DE LA CIRCULACIÓN FETAL)

La hipertensión pulmonar persistente neonatal (HPPN) se observa en los recién nacidos a término y posttérmino. Son factores predisponentes la asfixia de parto, neumonía por aspiración meconial, sepsis precoz, SDR, hipoglucemia, policitemia, consumo materno de antiinflamatorios no esteroideos con estenosis intrauterina del conducto arterioso, uso materno en el último trimestre de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e hipoplasia pulmonar secundaria a hernia diafragmática, pérdida de líquido amniótico, oligohidramnios o derrames pleurales. Con frecuencia, la HPPN es idiopática. Algunos pacientes con HPPN tienen concentraciones plasmáticas bajas de arginina y del metabolito del óxido nítrico, y polimorfismos del gen de la carbamilfosfato sintetasa, hallazgos que sugieren un posible defecto sutil en la producción del óxido nítrico. Su incidencia es de 1:500 a 1:1.500 nacidos vivos, con una amplia variación entre los distintos centros.

**FISIOPATOLOGÍA.** La persistencia de la circulación fetal (PCF), con cortocircuito de derecha a izquierda a través del CAP y del agujero oval después del nacimiento, se debe a que la resistencia vascular pulmonar es demasiado grande. La resistencia vascular pulmonar en el feto se encuentra normalmente aumentada en relación con la presión sistémica fetal o la pulmonar posnatal. Este estado fetal favorece el paso de la sangre venosa umbilical oxigenada a la aurícula izquierda (y al encéfalo) a través del agujero oval, que evita pasar por los pulmones al derivar a través del conducto arterioso que lleva la sangre a la aorta descendente. Después de nacer, la resistencia vascular pulmonar suele disminuir con rapidez, por la vasodilatación que produce el llenado aéreo de los pulmones, la elevación de la  $PaO_2$  posnatal, la disminución de la  $PaCO_2$ , el aumento del pH y la liberación de sustancias vasoactivas. La resistencia vascular pulmonar neonatal elevada puede deberse a: 1) una mala adaptación por la lesión aguda (ausencia de vasodilatación normal en respuesta al aumento del oxígeno y otros cambios que aparecen después del nacimiento), 2) un aumento del grosor del músculo de la capa media de las arterias pulmonares y la extensión de las capas del músculo liso hacia arteriolas pulmonares periféricas, por lo general no musculares, secundarias a la hipoxia fetal crónica, 3) una hipoplasia pulmonar (hernia diafragmática, síndrome de Potter), o 4) una obstrucción debida a policitemia o a un retorno venoso anómalo pulmonar total, o a una displasia capilar alveolar, que es un trastorno autosómico recesivo letal, con engrosamiento de los tabiques alveolares, aumento de la musculatura de las arteriolas pulmonares, disminución del número de capilares pulmonares y falla de alineación de las venas intrapulmonares. Además de la etiología, el cortocircuito de derecha a izquierda provoca una intensa hipoxia y también puede haber una  $PaCO_2$  normal o elevada (fig. 101.8).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La enfermedad aparece en el paritorio o durante las primeras 12 horas de vida. La HPPN asociada a policitemia, causas idiopáticas, hipoglucemia o asfixia puede producir una intensa cianosis con taquipnea, aunque al principio, los signos de dificultad respiratoria pueden ser mínimos. Los niños con HPPN debida a aspiración de meconio, neumonía por estreptococos del grupo B, hernia diafragmática o hipoplasia pulmonar suelen manifestar cianosis, quejido, aleteo, retracciones, taquicardia y shock. Puede producirse afectación multiorgánica (v. tabla 99-1). La isquemia miocárdica, la alteración funcional de los músculos papilares con insuficiencia mitral o tricuspídea y la alteración biventricular originan shock cardiogénico con disminución del flujo sanguíneo pulmonar, de la perfusión de los tejidos y de la liberación de oxígeno. La hipoxia es bastante lábil y, en ocasiones, desproporcionada con respecto a los hallazgos de las radiografías de tórax.

**DIAGNOSTICO.** Debe sospecharse HPPN en todos los recién nacidos a término con cianosis, con o sin sufrimiento fetal, retraso del crecimiento intrauterino, líquido amniótico teñido de meconio, hipoglucemia, policitemia, hernia diafragmática, derrames pleurales y asfi-

xia al nacer. La hipoxia siempre está presente y no responde al oxígeno al 100% administrado en carpa, pero puede hacerlo de forma transitoria con la hiperventilación hiperóxica administrada tras la intubación endotraqueal o con aplicación de mascarilla. Un gradiente de  $PaO_2$  entre la sangre preductal (arteria radial derecha) y la posductal (arteria umbilical) mayor de 20 mmHg debe hacer pensar en la existencia de un cortocircuito de derecha a izquierda a través del conducto arterioso, lo mismo que un gradiente de saturación superior al 5% entre un punto preductal y otro posductal medido mediante pulsioximetría. La ecografía en tiempo real combinada con los estudios del flujo con Doppler confirma la existencia del cortocircuito a través de un agujero oval y de un conducto arterioso persistente. En los casos de HPPN grave, se aprecia una desviación del tabique intraauricular hacia la aurícula izquierda. Puede auscultarse una insuficiencia tricuspídea o mitral que se manifiesta por un soplo holosistólico y se puede visualizar en la ecocardiografía junto con una escasa contractilidad cuando la HPPN se asocia con isquemia miocárdica. Se puede utilizar la presión en la arteria pulmonar para calcular el grado de regurgitación tricuspídea. El segundo tono cardíaco es fuerte y único. En la HPPN debida a asfixia y en la idiopática, la radiografía de tórax es normal, mientras que en la que se asocia con neumonía o hernia diafragmática, se aprecian la opacificación pulmonar o la presencia de asas intestinales o hígado en el tórax, respectivamente. El diagnóstico diferencial de la HPPN incluye las cardiopatías congénitas cianóticas (sobre todo el retorno venoso pulmonar anómalo total) y los cuadros etiológicos asociados que predisponen a la HPPN (hipoglucemia, policitemia, sepsis).

**TRATAMIENTO.** El tratamiento pretende corregir cualquier enfermedad predisponente (hipoglucemia, policitemia) y mejorar la mala oxigenación de los tejidos. En ocasiones, la respuesta al tratamiento es imprevisible, transitoria y complicada por los efectos adversos de los fármacos o de la ventilación mecánica. El tratamiento inicial incluye la administración de oxígeno y la corrección de la acidosis, hipotensión e hipercapnia. La hipoxia persistente requiere intubación y ventilación mecánica.

El tratamiento con ventilación mecánica es objeto de debate. En la era previa al óxido nítrico, un posible tratamiento de la HPPN grave consistía en instaurar ventilación mecánica sin el uso de relajantes musculares; se ajustaban los parámetros del ventilador para conseguir una  $PaO_2$  de 50-70 mmHg y una  $PaCO_2$  de 50-60 mmHg. A veces se empleaba lolazolol (1 mg/kg), un antagonista  $\alpha$ -adrenérgico no selectivo, como coadyuvante para producir una vasodilatación no selectiva del sistema arterial pulmonar, pero también originaba hipotensión sistémica, que se trataba con expansores de volumen y dopamina. Otro posible tratamiento utilizaba la hiperventilación para reducir la vasoconstricción pulmonar al disminuir la  $PaCO_2$  ( $<25$  mmHg) y al aumentar el pH (7,50-7,55). Este tratamiento necesitaba unas presiones inspiratorias máximas elevadas y altas frecuencias respiratorias, por lo que a veces se utilizaban los relajantes musculares para controlar la ventilación y conseguir una  $PaO_2$  entre 90 y 100 mmHg. La alcalinización con bicarbonato sódico también se usaba para elevar el pH sérico.

La alcalosis forzada usando bicarbonato sódico y la hiperventilación eran tratamientos habituales debido a su capacidad para producir vasodilatación pulmonar aguda y descenso rápido de la  $PaO_2$ . La hipocapnia contrae los vasos cerebrales y reduce el flujo sanguíneo cerebral. La alcalosis y la hipocapnia extremas se asocian con déficit del desarrollo neurológico posterior, incluida la parálisis cerebral y la hipoacusia neurosensorial. Otras complicaciones de la hiperventilación son el atrapamiento aéreo, la disminución del gasto cardíaco secundario a una disminución del retorno venoso, el barotrauma, el neumotorax, aumento de la demanda de líquidos y edema. Por otra parte las infusiones de bicarbonato sódico y THAM, requieren un control de los electrolitos séricos y de la gasometría para garantizar que la ventilación sea adecuada para el aclaramiento de anhídrido carbónico. El uso de infusiones alcalinas se asocia con una mayor necesidad de OMEC y un aumento de la frecuencia de EPC. En la actualidad, los recién nacidos con HPPN se tratan sin hiperventilación ni alcalinización. En manos expertas, una «ventilación suave» con hipercapnia permisiva tiene excelentes resultados y una baja incidencia de EPC.

Debido a su movilidad y su capacidad para luchar contra el respirador, los recién nacidos con HPPN suelen necesitar sedación. El fentanilo puede disminuir el tono simpático durante las intervenciones estresantes y mantiene un lecho vascular pulmonar más relajado. No está claro el uso de agentes paralizantes y se reservan para los recién nacidos que no pueden ser tratados sólo con sedantes. Pueden aparecer atelectasias de zonas pulmonares dependientes y desequilibrios entre la ventilación y la perfusión con los relajantes musculares. La parálisis puede asociarse con un mayor riesgo de muerte. En los supervivientes de hernia diafragmática congenita, la administración prolongada de pancuronio durante el período neonatal se asocia con hipoacusia neurosensorial y con miopatía aguda.

El soporte de la presión arterial y de la perfusión se consigue normalmente con el tratamiento inotrópico. Mientras que la dopamina suele usarse como fármaco de primera línea, otros agentes como la dobutamina, adrenalina y milrinona son útiles cuando falla la contractilidad miocárdica. Algunos de los recién nacidos más graves desarrollan hipotensión que no responde al tratamiento con vasopresores. Esto se debe a la desensibilización del sistema cardiovascular a las catecolaminas secundaria a la enfermedad atermal y a la relativa insuficiencia suprarrenal. La hidrocortisona activa rápidamente la expresión de los receptores adrenérgicos cardiovasculares y sirve como sustituto hormonal en los casos de insuficiencia suprarrenal.

El óxido nítrico es una molécula de señalización derivada de las células endoteliales que relaja la musculatura lisa vascular y puede ser administrado al pulmón mediante un dispositivo de inhalación. Dos grandes estudios controlados y aleatorios han mostrado que el iNO reduce la necesidad de soporte mediante OMEC en alrededor de un 40%. La dosis inicial óptima es de 20 ppm. No se ha comprobado que las dosis mayores sean más eficaces y además se asocian con efectos secundarios como metahemoglobinemia y aumento de los niveles de dióxido de nitrógeno que es un irritante pulmonar. La mayoría de los recién nacidos sólo requieren iNO durante 5 días o menos. Aunque el óxido nítrico se ha utilizado en niños y adultos con hipertensión pulmonar primaria de forma crónica, la dependencia prolongada en recién nacidos es infrecuente y sugiere la presencia de hipoplasia pulmonar, cardiopatía congenita o displasia de los capilares alveolares. Se desconoce la duración máxima segura de la terapia con óxido nítrico inhalado. La dosis puede reducirse hasta 5 ppm después de 6-24 horas de tratamiento y después reducirse lentamente e interrumpirse cuando la FIO<sub>2</sub> sea inferior a 0,6 y la dosis de iNO de 1 ppm. Debe evitarse interrumpir bruscamente el tratamiento ya que puede producir una hipertensión pulmonar de rebote. El óxido nítrico inhalado sólo debe usarse en centros que dispongan de soporte con OMEC o de un vehículo con iNO para el traslado a un centro con OMEC en caso necesario. Algunos recién nacidos con HPPN no responden adecuadamente al iNO. Estos pacientes mejoran su oxigenación y su evolución con inhalación o administración intravenosa continua de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>). La PGI<sub>2</sub> continua intravenosa también es eficaz para tratar a los niños mayores con hipertensión pulmonar primaria. El sildenafil oral (un tipo de inhibidor de la 5-fosfodiesterasa) mejora la tolerancia al ejercicio en adultos con hipertensión de la arteria pulmonar moderadamente grave. Se está estudiando la seguridad y la eficacia del sildenafil intravenoso en recién nacidos con HPPN.

Oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC). Un 5 a un 10% de los pacientes con HPPN (alrededor de 1 por cada 4.000 nacimientos) responden mal al oxígeno al 100%, a la ventilación mecánica y a los fármacos. En estos pacientes, se ha empleado el gradiente de oxígeno alveolar-arterial (a nivel del mar, se aproxima a  $[760-47] - PaCO_2 - PaO_2$ ) o el índice de oxigenación (IO) para predecir tasas de mortalidad por encima del 80%.

$IO = (\text{presión media en la vía respiratoria} \times FIO_2 \times 100) + PaO_2 \text{ posductal}$

Un gradiente alveolo-arterial superior a 620 durante 8-12 horas y un IO superior a 40 que no responden a la inhalación de óxido nítrico traducen una tasa de mortalidad elevada y son indicaciones de OMEC. La OMEC se usa para tratar a pacientes seleccionados con cuidado y gravemente enfermos con insuficiencia respiratoria hipoxémica debida a SDR, neumonía por aspiración de meconio, hernia diafragmática, HPPN o sepsis.

La OMEC es una forma de derivación cardiopulmonar que incrementa la perfusión sistémica y favorece el intercambio gaseoso. Casi

toda la experiencia se ha basado en las derivaciones venoarteriales, en las que se colocan grandes catéteres en la vena yugular interna derecha y en la arteria carótida y, a veces, se liga la arteria carótida. Las derivaciones venovenosas no necesitan ligar ningún vaso y permiten el intercambio gaseoso, pero no mantienen el gasto cardíaco. La sangre es bombeada inicialmente a través del circuito de la OMEC a una velocidad próxima al 80% del gasto cardíaco estimado en 150-200 ml/kg/minuto. El retorno venoso circula a través de un oxigenador de membrana, se calienta de nuevo y regresa al cayado aórtico en la OMEC venoarterial y a la aurícula derecha en la OMEC venovenosa. Se utilizan los valores de la saturación de oxígeno de la sangre venosa para controlar el oxígeno liberado hacia los tejidos y su posterior extracción en la OMEC venoarterial, mientras que se usan los valores de la saturación de oxígeno arterial para controlar la oxigenación en la OMEC venovenosa. La velocidad del flujo de la OMEC se ajusta para conseguir una buena saturación de oxígeno de la sangre venosa (>65%) y la estabilidad cardiovascular en la OMEC venoarterial y una saturación arterial del 85-95% en la OMEC venovenosa. Cuando se aplica la OMEC en un niño, la FIO<sub>2</sub> se lleva a parámetros de atmósfera ambiental y se minimizan los ajustes de la ventilación para disminuir el riesgo de toxicidad por oxígeno y el barotrauma, y para dar tiempo a los pulmones para que descansen y se curen.

La OMEC requiere una heparinización completa para prevenir la formación de coágulos en el circuito, por lo que los pacientes que presentan HIV o que corren el riesgo de desarrollarla (peso <2 kg, edad <34 semanas de gestación) no son candidatos a esta terapia. Además, los niños en los que se plantea una OMEC deben tener una enfermedad pulmonar reversible, no presentar signos de hemorragias sistémicas, ni asfixia grave o malformaciones mortales y no deben haber sido ventilados durante más de 10 días. Las complicaciones de la OMEC incluyen tromboembolia, embolia gaseosa, hemorragia, accidente cerebrovascular, convulsiones, atelectasia, ictericia colestásica, trombocitopenia, neutropenia, hemólisis, infecciones por las transfusiones sanguíneas, edema e hipertensión sistémica.

El número de casos respiratorios neonatales que recurren a la OMEC ha disminuido progresivamente desde los 1.500/año de 1992 hasta los 750/año de 2004. Las causas probables de esta reducción son la mejora del tratamiento perinatal y de los cuidados neonatales, incluido el uso de la ventilación protectora y del iNO.

**PRONOSTICO.** La supervivencia de los pacientes con HPPN depende del diagnóstico subyacente. El pronóstico a largo plazo de los niños con HPPN se relaciona con la encefalopatía hipóxico-isquémica asociada y con la capacidad para disminuir la resistencia vascular pulmonar. El pronóstico a largo plazo de los recién nacidos con HPPN que sobreviven al tratamiento con hiperventilación es similar al de los que sufren enfermedades subyacentes de gravedad equivalente (asfixia de parto, hipoglucemia, policitemia). Cuando el tratamiento consiste en OMEC, el pronóstico también es favorable; el 70-80% de los niños sobrevive y el 60-75% de los supervivientes son normales entre el año y los tres años y medio de vida. La supervivencia de los neonatos nacidos con hernia diafragmática congenita (HDC) ha aumentado durante los últimos 10 años hasta el 67%; los centros de referencia indican tasas de supervivencia superiores al 80%. Estos recién nacidos con HDC que requieren OMEC tienen una mayor supervivencia que la población neonatal general con OMEC (52%).

Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM Jr, et al: Analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 2001;107:519-523.

Baquero H, Soliz A, Neira F, et al: Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics* 2006;117:1077-1083.

Bennett CC, Johnson A, Field DJ, et al: UK collaborative randomized trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation: Follow-up to age 4 years. *Lancet* 2001;357:1094-1096.

Chambers CD, Hernandez-Diaz S, van Marter IJ, et al: Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579-587.



- Finer NN, Sun JW, Rich W, et al: Randomized, prospective study of low-dose versus high-dose inhaled nitric oxide in the neonate with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics* 2001;108:949-955.
- Gill BS, Neville HL, Khan AM, et al: Delayed institution of extracorporeal membrane oxygenation is associated with increased mortality rate and prolonged hospital stay. *J Pediatr Surg* 2002;37:7-10.
- Hoffman CM, Ross GA, Day SE, et al: Inhaled nitric oxide reduces the utilization of extracorporeal membrane oxygenation in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Crit Care Med* 1997;25:352-359.
- Kelly EK, Porta NI, Goodman DM, et al: Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 2002;141:830-832.
- Kinsella JP, Abman SH: Clinical approach to inhaled nitric oxide therapy in the newborn with hypoxemia. *J Pediatr* 2000;136:717-726.
- Nakajima Y, Ishida A, Arai EI, et al: Methacholobinaemia alter inhalation of nitric oxide in infants with pulmonary hypertension. *Lancet* 1997;350:1002-1003.
- Pearson DE, Dawling S, Walsh WE, et al: Neonatal pulmonary hypertension: Urea cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N Engl J Med* 2001;344:1832-1838.
- Roy BJ, Rycus P, Conrad SA, et al: The changing demographics of neonatal extracorporeal membrane oxygenation patients reported to the extracorporeal life support organization (K1.S0) registry. *Pediatrics* 2000;106:1334-1338.
- Sen P, Thakur N, Sroekton DW, et al: Expanding the phenotype of alveolar capillary dysplasia (ACD). *J Pediatr* 2004;145:646-651.
- Walsh-Sukys MC, Tyson JE, Wright EE, et al: Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: Practice variation and outcomes. *Pediatrics* 2000;105:14-20.

## 101.9 • HERNIA DIAFRAGMÁTICA • Peter F. Ehrlich y Arnold G. Coran

La hernia diafragmática se define como una comunicación entre las cavidades abdominal y torácica con o sin contenido abdominal en el tórax (fig. 101-9). La etiología puede ser congénita o traumática. Los síntomas y el pronóstico dependen de la localización del defecto y de las anomalías asociadas. El defecto puede estar en el hiato esofágico (hiatal), paraesofágico (adyacente al hiato), retrosternal (Morgagni) o en la parte posterolateral (Bochdalek) del diafragma. El término *hernia diafragmática congénita (HDC)* se refiere normalmente a la forma de Bochdalek. Estas lesiones pueden causar dificultad respiratoria importante al nacer, pueden asociarse con otras anomalías con-

génitas y tienen una importante mortalidad y morbilidad a largo plazo. La supervivencia global del Grupo de estudio de HDC es del 67%. La hernia de Bochdalek representa el 90% de las hernias del período neonatal y un 80-90% se produce en el lado izquierdo. La hernia de Morgagni representa el 2-6% de los defectos diafragmáticos congénitos. El tamaño del defecto es muy variable y oscila desde un agujero pequeño hasta la agenesia completa de esta zona del diafragma. El tratamiento ha evolucionado de una operación urgente a una reparación del defecto cuando se resuelve la hipertensión pulmonar. Hay que prestar especial atención a la monitorización de la circulación sistémica y pulmonar, a las medidas de ventilación que estabilizan al recién nacido y evitar los barotraumas y el tratamiento a largo plazo de la función pulmonar.

### HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGENITA (BOCHDALEK)

**EMBRIOLOGÍA, ANATOMÍA PATOLÓGICA Y ETIOLOGÍA.** El diafragma es una estructura musculotendinosa en forma de cúpula que deriva de cuatro estructuras distintas. El tabique transversal origina el tendón central y separa las cavidades peritoneal y pericárdica. El tendón central constituye el 30% del diafragma y es la parte más grande. Las membranas pleuroperitoneales dan origen a las partes dorsolaterales del diafragma que separan las cavidades pleurales y el «diafragma fetal» en la semana 8 de gestación aproximadamente. El mesenterio esofágico forma los erura dorsales y el grupo de los músculos intercostales originan la porción muscular del diafragma. La HDC puede deberse a un defecto en la formación de la membrana pleuroperitoneal. La hernia puede producirse cuando el contenido abdominal vuelve al abdomen procedente del saco umbilical en la semana 10 de gestación.

Aunque la HDC se caracteriza por un defecto en la estructura diafragmática, el factor que limita la supervivencia es la hipoplasia pulmonar asociada. El desarrollo pulmonar fetal se clasifica en 4 fases principales. La fase *seudoglandular* comienza en la quinta semana con la formación del botón pulmonar y finaliza en la semana 16-17 de gestación. Durante esta fase, se forman los bronquios principales y terminales. La siguiente fase es la *canalicular*, caracterizada por el desarrollo de los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y los vasos pulmonares y transcurre de la semana 16 a la 24-25. Durante la fase *terminal* se produce el desarrollo del saco alveolar o terminal (semana 24-parlo). A partir de ese momento se puede realizar el intercambio gaseoso. Tras el parto, los alveolos siguen desarrollándose hasta alrededor del octavo año de vida. La denominación correcta de esta fase es fase *alveolar*. En un principio se pensaba que la hipoplasia pulmonar se debía exclusivamente a la compresión del pulmón por el contenido abdominal herniado, lo que impedía el crecimiento pulmonar. Sin embargo, la hipoplasia pulmonar puede producirse en el desarrollo embrionario antes que el defecto.

La hipoplasia pulmonar se caracteriza por una disminución de la masa pulmonar y del número de divisiones bronquiales, bronquiolos respiratorios y alveolos. La anatomía patológica de la hipoplasia pulmonar y de la HDC incluye tabiques anormales en los sáculos terminales, engrosamiento de los alveolos y de las arteriolas pulmonares. Entre las anomalías bioquímicas se observa déficit relativo de agente tensioactivo, aumento del glucógeno en los alveolos con disminución de los niveles de fosfolidilcolina, del ADN total y de la proteína pulmonar total. Todos estos factores contribuyen a una limitación del intercambio gaseoso.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La incidencia de HDC oscila entre 1/2.000 y 1/5.000 nacidos vivos y afecta dos veces más a las mujeres que a los hombres. Los defectos son más frecuentes en el lado izquierdo (85%) y en ocasiones (<5%) son bilaterales. La hipoplasia pulmonar y la malrotación del intestino forman parte de la lesión y no son anomalías asociadas. La mayoría de los casos de HDC son esporádicos, pero también se han descrito casos familiares. En un estudio, la agenesia completa del diafragma mostraba un patrón hereditario autosómico recesivo; en la mayoría de los casos la herencia es multifactorial. Se han descrito anomalías asociadas hasta en un 30% de los casos e incluyen lesiones del sistema nervioso central, atresia esofágica, onfalocelo y lesiones cardiovasculares. La HDC forma parte de varios síndromes cromosómi-

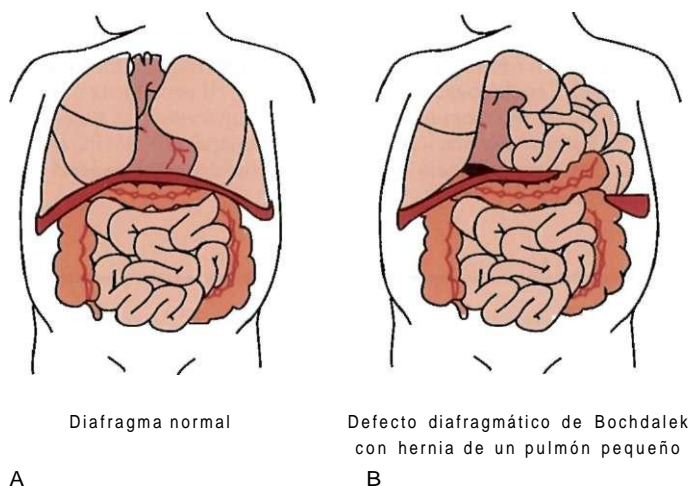


Figura 101-9. A, Diafragma normal que separa la cavidad abdominal de la torácica. B, Hernia diafragmática con un pulmón pequeño y contenido abdominal en la cavidad torácica.

eos: trisomías 21, 13, 18, Fryn, Brachmann-de Lange, Pallister-Killian, y Turner.

**DIAGNÓSTICO, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO.** La HDC puede diagnosticarse en la ecografía prenatal (entre la semana 16 y 24) en más del 50% de los casos. La resonancia magnética de alta velocidad puede definir mejor la lesión. Los hallazgos ecográficos incluyen polihidramnios, masa torácica, desviación mediastínica, burbuja gástrica o un hígado en la cavidad torácica y anasarca fetal. Algunas características de las imágenes pueden predecir la evolución como por ejemplo la relación entre el tamaño del pulmón y de la cabeza (LHR). No obstante, ninguna característica predice de forma fiable la evolución. Después del parto, se confirma el diagnóstico con una radiografía de tórax (fig. 101-10). En los casos donde hay presencia de una masa torácica ecogénica, es necesario utilizar otras técnicas de imagen. El diagnóstico diferencial puede incluir una lesión pulmonar quística (secuestro pulmonar, malformación quística adenomatoide) que requiere una serie de la parte superior del tubo digestivo para confirmar el diagnóstico.

Si se llega al diagnóstico en una fase temprana del embarazo se puede realizar un asesoramiento prenatal, se pueden llevar a cabo intervenciones en el feto y se pueden planificar los cuidados posnatales. Se aconseja trasladar al paciente a un centro con servicio de obstetricia para casos de alto riesgo, cirugía pediátrica y neonatología de cuidados terciarios. Para detectar otras posibles anomalías se debe realizar una ecocardiografía y una amniocentesis. Para evitar un final innecesario y unas esperanzas poco realistas, es necesario que un grupo multidisciplinar con experiencia asesore a los padres de un niño diagnosticado de hernia diafragmática.

La dificultad respiratoria es un signo fundamental en los bebés con HDC. Puede presentarse inmediatamente o puede existir un período de «luna de miel» de hasta 48 horas durante el cual el bebé está relativamente estable. La dificultad respiratoria temprana en las 6 primeras horas de vida se considera un signo de mal pronóstico. Los signos clínicos de dificultad respiratoria se caracterizan por taquipnea, resoplidos, utilización de la musculatura accesoria y cianosis. Los niños con HDC tam-

bien presentarán un abdomen escafoide y aumento del diámetro de la pared torácica. Los ruidos intestinales pueden escucharse en el tórax con atenuación bilateral de los sonidos respiratorios. El punto de impulso máximo cardíaco puede estar desplazado o alejado del lugar de la hernia si se ha producido desplazamiento mediastínico. Para confirmar el diagnóstico basta con una radiografía de tórax y una sonda nasogástrica.

En un pequeño grupo de pacientes las manifestaciones se presentarán después del período neonatal. Estos pacientes pueden experimentar vómitos secundarios a la obstrucción intestinal o síntomas respiratorios leves. Se ha descrito con frecuencia la presentación tardía de una hernia diafragmática tras un episodio documentado de sepsis por estreptococos del grupo B. En ocasiones la incarceration del intestino acabará en isquemia con sepsis y shock. Una causa rara de muerte súbita en lactantes y niños que comienzan a andar es una hernia diafragmática no diagnosticada.

**TRATAMIENTO INICIAL.** Los niños con HDC suelen requerir soporte respiratorio agresivo que incluirá intubación endotraqueal rápida, sedación y posible parálisis. Se insertarán un catéter arterial (pre y posductal), uno venoso central (umbilical) así como un catéter urinario y un tubo nasogástrico. El objetivo mínimo debe ser alcanzar una SaO<sub>2</sub> preductal del 85% o más. Debe evitarse la ventilación prolongada con mascarilla, ya que amplía el estómago y el intestino delgado y dificulta todavía más la oxigenación. El barotrauma es un problema importante; por eso debe controlarse atentamente la presión inspiratoria máxima (PIP) y mantenerse por debajo de 25. Una hipercapnia permisiva con una PaCO<sub>2</sub> de 45-60 ayuda mientras el pH esté por encima de 7,3. La ventilación suave con hipercapnia permisiva reduce la lesión pulmonar y la mortalidad. Los factores que contribuyen a la hipertensión pulmonar (hipoxia, acidosis, hipotermia) deben evitarse. La ecocardiografía es una técnica de imagen sumamente importante que ayuda a tomar decisiones terapéuticas al medir las presiones pulmonar y del sistema vascular y al definir la presencia de fallo cardíaco. El uso rutinario de vasopresores no está recomendado en caso de ausencia de fallo ventricular izquierdo. Los bebés con HDC pueden tener además déficit de agente tensioactivo y, aunque se usa con frecuencia, ningún estudio ha demostrado el beneficio de su administración.

**ESTRATEGIAS DE VENTILACIÓN.** Las tres técnicas principales para tratar la insuficiencia respiratoria en el recién nacido con HDC son la ventilación mecánica convencional, la ventilación de alta frecuencia con oscilación (VAFO) y la oxigenación con membrana extracorpórea (OMEC). El objetivo es mantener la oxigenación sin producir barotrauma. La primera modalidad que debe usarse es la ventilación convencional; una presión limitada ajustada entre 30 y 60 y una PIP de 25 cmH<sub>2</sub>O o menos disminuye el riesgo de lesión pulmonar. No se ha demostrado la eficacia de la hiperventilación para inducir alcalosis y disminuir los cortocircuitos ductales, por lo que debe evitarse. La hipercapnia permisiva ha conseguido reducir la lesión pulmonar y la mortalidad en varios estudios. La VAFO se usaba inicialmente como estrategia de alta presión para reclutar unidades alveolares. No tenía éxito y además aumentaba el barotrauma, ya que el pulmón del recién nacido con HDC no se puede reclutar. El enfoque más lógico de la VAFO es usarla pronto y así permitir la ventilación con presiones medias de las vías respiratorias menores.

El óxido nítrico es un vasodilatador selectivo del pulmón. Reduce los cortocircuitos ductales y las presiones pulmonares y mejora la oxigenación. Aunque es útil en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, los ensayos aleatorios no han demostrado que mejore la supervivencia o que reduzca la necesidad de OMEC cuando se usa en recién nacidos con HDC. No obstante, se usa en pacientes con HDC antes de empezar la OMEC (v. cap. 101.8).

**OMEC.** La disponibilidad de la OMEC y la utilidad de la estabilización preoperatoria han mejorado la supervivencia. La OMEC combinada con parálisis y aspiración con sonda nasogástrica pueden disminuir de forma importante el volumen de vísceras herniadas. La OMEC es la opción terapéutica en niños que no responden a la ventilación convencional y a la VAFO. La OMEC se usa sobre todo antes de reparar el defecto. Se han descrito varios criterios objetivos para usar la OMEC (v. cap. 101.8).

Los mejores factores pronóstico en pacientes tratados con OMEC son el peso al nacer y la puntuación APGAR a los 5 minutos. El límite inferior de peso para la OMEC es de 2 kilos. La OMEC puede ser

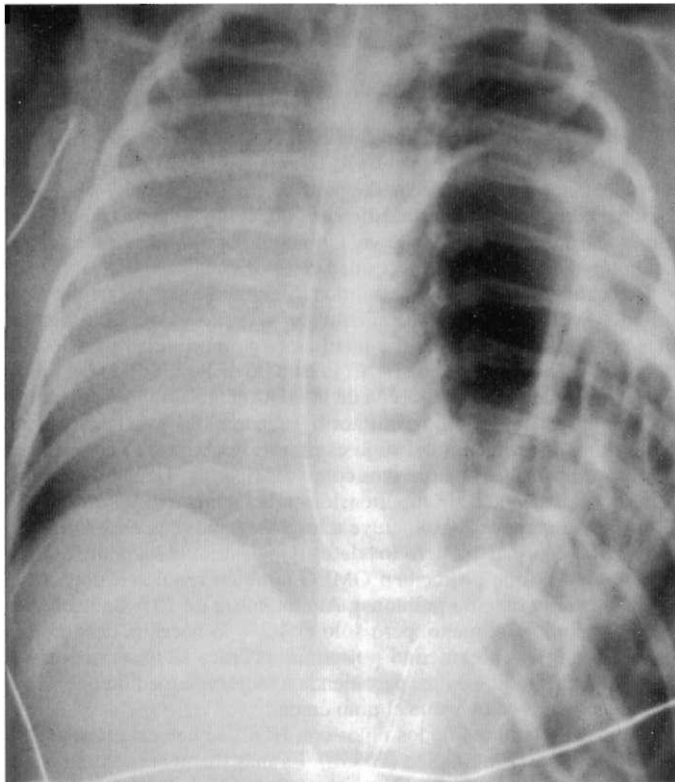


Figura 101-10. Esta radiografía de tórax muestra un estómago, una sonda nasogástrica y el intestino delgado en la cavidad torácica debido a una hernia diafragmática congénita.

arteriovenosa o venovenosa, aunque la más frecuente es la arteriovenosa (85%)

La duración de la OMEC en neonatos con hernia diafragmática es significativamente más larga (7-14 días) que para los neonatos con circulación fetal persistente o aspiración de meconio y puede durar hasta 2-4 semanas. El momento de la reparación del diafragma con OMEC es objeto de debate; algunos centros prefieren la reparación temprana para permitir una duración mayor después de la reparación con OMEC, mientras que otros centros retrasan la reparación hasta que el recién nacido ha demostrado que puede tolerar la retirada de la OMEC. La recurrencia de la hipertensión pulmonar tiene una alta mortalidad y la interrupción del soporte con OMEC debe hacerse con cuidado. Si después de la reparación no se puede retirar la OMEC, las opciones incluyen la interrupción del soporte o, en casos excepcionales el trasplante pulmonar

**ESTRATEGIAS NOVEDOSAS PARA LOS NEONATOS CON HDC.** No existen factores pronóstico prenatales fiables para los niños con HDC. El más estudiado es la ecografía fetal. Un estudio prospectivo que utilizaba la ecografía a las 24-26 semanas comparaba la relación LHR fetal. Con LHR inferior a 1 no hubo ningún superviviente y con LHR superiores a 1,4 todos los bebés sobrevivieron. Un segundo factor importante fue la presencia del hígado en la cavidad torácica que se asociaba con mal pronóstico. Los estudios han demostrado que la reparación intrauterina de la HDC no aporta ningún beneficio.

La oclusión traqueal intrauterina se basa en la observación de que el líquido pulmonar fetal intrauterino desempeña un papel fundamental en el crecimiento y la madurez pulmonares. Un déficit de líquido pulmonar acaba en hipoplasia pulmonar. En los modelos experimentales si se ocluye o se liga la tráquea se induce el crecimiento pulmonar, se reduce el número de vísceras herniadas y mejora la clistensibilidad y la oxigenación. En la práctica la técnica no ha demostrado ser beneficiosa. La ventilación líquida parcial (VLP) después del nacimiento es una terapia experimental en investigación en adultos y niños con insuficiencia respiratoria grave. La VLP aumenta la capacidad funcional residual al reclinar alveolos colapsados y de esta forma mejora los desajustes de la ventilación y la perfusión y la distensibilidad. También puede reducir la lesión pulmonar y aumentar la producción de agente tensioactivo. Se está llevando a cabo un estudio para evaluar el papel de la VLP en los recién nacidos con HDC.

**REPARACIÓN QUIRÚRGICA.** Se está discutiendo acerca del momento idóneo para la reparación del defecto diafragmático. La mayoría de los centros esperan al menos 48 horas después de la estabilización y resolución de la hipertensión pulmonar. La necesidad de sólo ventilación convencional, una PIP baja y una  $FI_{O_2}$  por debajo de 50 son buenos indicadores de estabilidad. Si el recién nacido se encuentra con ventilación de alta frecuencia, la reparación se retrasa hasta que el niño puede volver a un respirador convencional. Si el recién nacido se encuentra con OMEC, el requisito para reparación quirúrgica debería ser la posibilidad de retirar la OMEC. En algunos centros la reparación se realiza con los catéteres colocados; en otros centros, las cánulas se retiran. Lo más frecuente es el acceso subcostal (fig. 101-11). De esta forma se consigue una buena visualización del defecto y, en el caso de que la cavidad abdominal no pueda acomodar el contenido herniado, se puede colocar un parche de malla torácica (silastic). Se ha descrito la reparación tanto por vía laparoscópica como por vía toracoscópica, pero deberían reservarse para los neonatos más estables.

El tamaño del defecto y la cantidad de diafragma presente pueden variar. Siempre que sea posible debe realizarse una reparación primaria con tejido natural. Si el defecto es demasiado grande se utiliza un parche de Gore-Tex.

La tasa de recidiva es mayor en los niños con parches (el parche no crece a medida que el niño crece) que en las reparaciones con tejido natural. Se puede reducir la tasa de recidiva si el parche se coloca suelto. Debe controlarse atentamente la hipertensión pulmonar y en algunos casos es necesario repetir el tratamiento con OMEC en el posoperatorio. Otras complicaciones descritas incluyen la hemorragia, el quilotórax y la obstrucción intestinal.

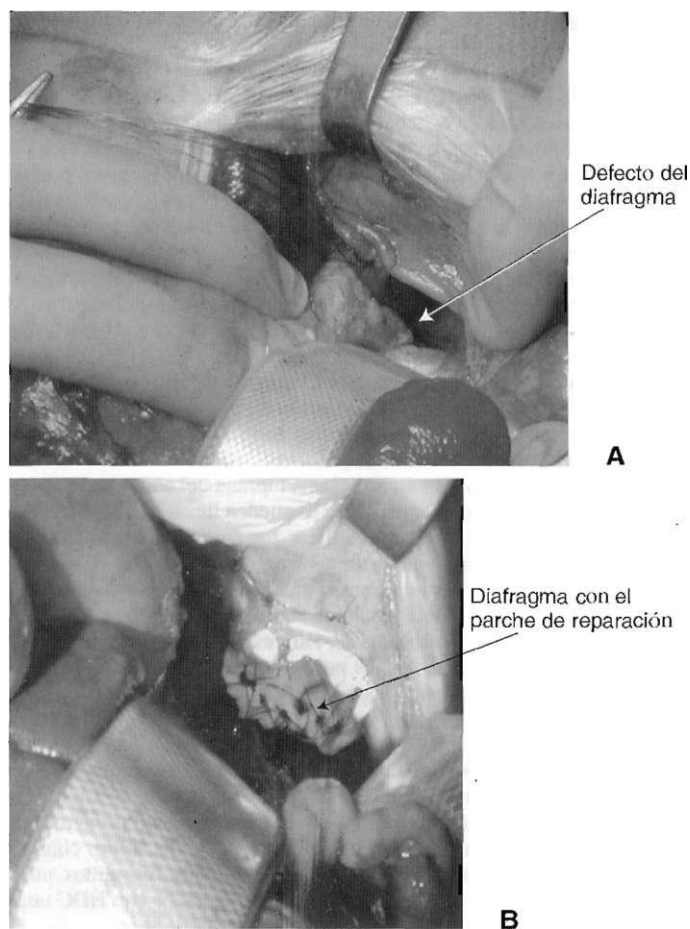


Figura 101-11. A, Fotografía intraoperatoria de una hernia diafragmática congénita antes de la respiración. B, Fotografía intraoperatoria de la reparación de la hernia.

**EVOLUCIÓN Y SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO.** La supervivencia global de los nacidos vivos es del 67%. La incidencia de fallecimiento fetal espontáneo en los casos de diagnóstico de HDC es del 7-10%. Son factores relativos de mal pronóstico una anomalía mayor asociada, síntomas antes de las 24 horas de vida, hipoplasia pulmonar grave, hernia del pulmón contralateral y necesidad de OMEC.

Los cambios en la función pulmonar, el retraso del desarrollo neurológico y el retraso del crecimiento son secuelas graves. Los problemas pulmonares siguen siendo una fuente de morbilidad para los supervivientes a largo plazo de HDC. El estudio de los niños de 6-11 años de edad, sometidos a reparación de la HDC demuestran una disminución significativa del flujo espiratorio forzado al 50% de la capacidad vital y una disminución del flujo espiratorio máximo. Pueden observarse tanto patrones obstructivos como restrictivos. Tienen mejor pronóstico los pacientes sin hipertensión pulmonar grave y barotrauma. El grupo de mayor riesgo incluye a los niños que requieren OMEC y reparación con parche, pero los datos demuestran claramente que los supervivientes que no reciben OMEC también requieren un control frecuente de la función pulmonar. Al alta, hasta un 20% de los recién nacidos requiere oxígeno, pero sólo el 1,2% lo necesita después del año de edad. La **enfermedad pulmonar crónica** se observa con frecuencia en las radiografías, pero tiende a mejorar a medida que se desarrollan los alveolos y que el niño crece.

En más de la mitad de los niños con HDC, se detecta **enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)**. Es más frecuente cuando el defecto diafragmático afecta al hiato esofágico. Alrededor del 25% de los que desarrollan ERGE no responderá al tratamiento médico y necesitará intervención quirúrgica para tratar el reflujo. Hasta en un 20% de los niños se describe obstrucción intestinal, posiblemente debida a un vól-



vulo intestinal, adherencias o a una hernia recurrente encarcerada. En la mayoría de los grupos se diagnostica hernia diafrágica recurrente en 5-20%. Los niños con reparaciones con parche son los que más riesgo presentan.

En los 2 primeros años de vida los niños con HDC suelen presentar retraso del crecimiento. Los factores que contribuyen a ello son una mala alimentación, ERGE y una demanda calórica que puede ser mayor debido a la energía que necesitan para respirar. A la edad de 2 años, muchos niños recuperarán la estatura normal.

Los defectos neurocognitivos son frecuentes y pueden deberse a la enfermedad o a las intervenciones. La incidencia de anomalías neurológicas es mayor en los neonatos que necesitan OMEC (67% frente al 24%). Las anomalías son similares a las observadas en los recién nacidos tratados con OMEC por otros diagnósticos e incluyen retraso del desarrollo transitorio y permanente, alteración de la audición o de la visión y convulsiones. La hipoacusia grave puede producirse hasta en un 28% de los niños que recibieron OMEC. La mayoría de las alteraciones neurológicas se clasifican como leves o moderadas.

En esta población también se producen otros problemas a largo plazo como son peclus excavatum y escoliosis. Las alteraciones a largo plazo en estos pacientes con HDC reparada parecen mejorar con el paso del tiempo pero requieren una estrecha vigilancia y cuidados multidisciplinarios.

#### 101.10 • HERNIA DEL AGUJERO DE MORGAGNI • Peter F. Ehrlich y Arnold G. Coran

El defecto diafrágico anteromedial a través del agujero de Morgagni representa el 2-6% de las hernias diafrágicas. Este defecto se produce porque las porciones esternal y crural del diafragma no se fusionan, y es más frecuente en el lado derecho (90%), aunque puede ser bilateral (fig. 101-12). El saco de la hernia suele contener el colon transverso, el intestino delgado o el hígado. La mayoría de los niños con este defecto son asintomáticos y se diagnostican después del período neonatal. El diagnóstico suele establecerse al realizar una radiografía de tórax por otra razón. La radiografía muestra una estructura detrás del corazón y la proyección lateral permite localizar la masa en el área retroesternal. La radiografía de tórax confirma el diagnóstico. Cuando aparecen los síntomas, estos pueden ser infecciones respiratorias recurrentes, tos, vómitos o reflujo; en casos excepcionales, se produce encarceración. Se recomienda la reparación en todos los pacientes y puede realizarse mediante laparoscopia o mediante un acceso abierto. No suele ser necesario aplicar material protésico.

#### 101.11 • HERNIA PARAESOFÁGICA • Peter F. Ehrlich y Arnold G. Coran

La hernia paraesofágica se diferencia de la hernia de hiato en que la unión gastroesofágica ocupa su posición normal. La hernia del estómago a lo largo o de forma adyacente a la unión gastroesofágica tiende a la encarceración con estrangulación y perforación. Son factores de riesgo una funduplicatura de Nissen previa y otras cirugías diafrágicas. Esta hernia diafrágica poco habitual debe repararse rápidamente tras su detección.

#### 101.12 • EVENTRACIÓN • Peter F. Ehrlich y Arnold G. Coran

La eventración del diafragma es una elevación anormal que consiste en un adelgazamiento del músculo diafrágico que produce elevación de todo el hemidiafragma o, de forma más frecuente, la cara anterior del hemidiafragma. Se produce un movimiento paradójico del

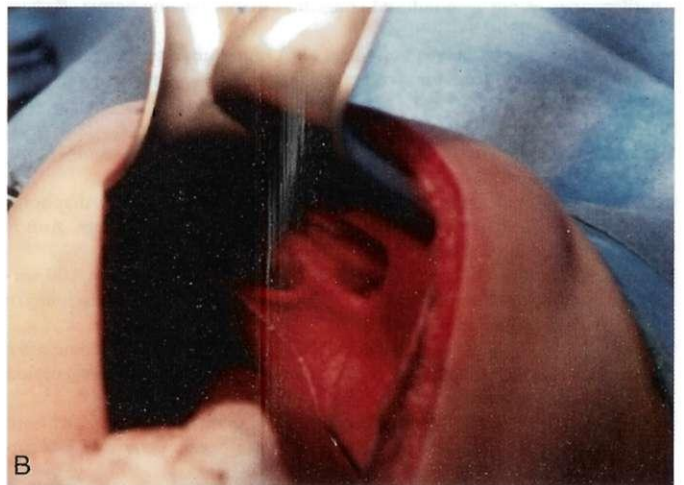
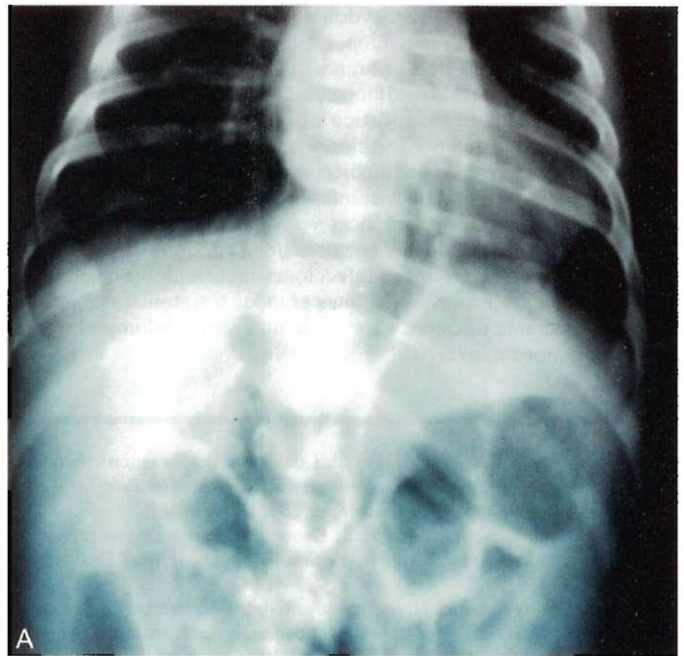


Figura 101-12. A, Radiografía de tórax que muestra una hernia de Morgagni. B, Fotografía intraoperatoria de una hernia de Morgagni antes de la reparación. C, Fotografía intraoperatoria de la hernia de Morgagni tras el cierre.



hemidiafragma afectado. La mayoría de las eventraciones son asintomáticas y no requieren reparación. La forma congénita se debe a un desarrollo incompleto de la porción muscular o tendón central, y puede afectar al desarrollo pulmonar, aunque no sea asociado con hipoplasia pulmonar. El diagnóstico diferencial incluye la parálisis diafragmática, la lesión por tracción y la lesión iatrogénica tras cirugía cardíaca. La eventración también se asocia con sequestro pulmonar, cardiopatía congénita y Irisomías cromosómicas. La mayoría de las eventraciones son asintomáticas y no requieren reparación. Está indicada la cirugía cuando hay una necesidad continua de ventilación mecánica, cuando se producen infecciones recurrentes y cuando hay un fallo de medro. Las eventraciones grandes o sintomáticas pueden repararse mediante pliealura a través de un acceso abdominal o torácico, mínimamente invasivo,

Boloker J, Bateman DA, Wung JT, et al: Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg* 2002;37:357-366.

Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. *J Pediatr Surg* 2001;36:141-145.

Congenital Diaphragmatic Elernia Study Group: Surfactant replacement therapy on ECMO does not improve outcomes in neonates with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004;39:1632-1637.

Greer JJ, Allan DW, Babiuk RE, et al: Recent advances in understanding the pathogenesis of nitrogen-induced congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:394-399.

Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al: A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 2003;349:1916-1924.

Jaillard SM, Pierrat V, Dubois A, et al: Outcome at two years of infants with congenital diaphragmatic hernia: A population based study. *Ann Thorac Surg* 2003;75:250-256.

Jesuclason EC: Challenging embryological theories on congenital diaphragmatic hernia: Future therapeutic implications for pediatric surgeons. *Ann R Coll Surg Engl* 2002;84:252-259.

Muratore CS, Kharaseh V, Lund DP, et al: Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic. *J Pediatr Surg* 2001;36:133-140.

Rasheed A, Tindall S, Cueny DL, et al: Neurodevelopmental outcome after congenital diaphragmatic hernia: Extracorporeal membrane oxygenation before and after surgery. *J Pediatr Surg* 2001;36:539-544.

Sbragia L, Paek BW, Filly RA, et al: Congenital diaphragmatic hernia without herniation of the liver: Does lung to head ratio predict survival? *J Ultrasound Med* 2000;19:845-848.

Smith NP, Jesudason EC, Featherstone NC, et al: Recent advances in congenital diaphragmatic hernia. *Arch Dis Child* 2005;90:426-428.

Van Meures K, Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group: Is surfactant therapy beneficial in the treatment of the term newborn infant with congenital diaphragmatic hernia? *J Pediatr* 2004;145:312-316.

### 101.13 • ESCAPE PULMONAR DE AIRE (NEUMOTORAX, NEUMOMEDIASTINO Y ENFISEMA INTERSTICIAL PULMONAR)

Parece que el 1-2% de todos los recién nacidos presenta neumotorax asintomáticos, normalmente unilaterales; el neumotorax sintomático y el neumomediastino son menos frecuentes (v. cap. 100). El neumotorax tiene mayor predilección por los varones que por las mujeres y por los recién nacidos a término y posttérmino que por los prematuros. La incidencia es mayor en los neonatos con enfermedades pulmonares como aspiración de meconio y síndrome de dificultad respiratoria, en los que han recibido reanimación enérgica o tratamiento con ventilación asistida, sobre todo si se emplea una presión inspiratoria elevada y/o un exceso de presión al final de la espiración, y en los niños con anomalías de las vías urinarias.

**ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.** La causa principal de neumotorax es la hiperinsuflación, que causa la rotura alveolar. Puede ser «espontáneo» o deberse a una enfermedad pulmonar subyacente como enfisema lobar congénito o rotura de un quiste pulmonar congénita o neumatocele, a traumatismos o a una obstrucción bronquial o bronquiolar de tipo valvular por aspiración. En los niños con neumonía por aspiración de meconio y en los que tienen SDR, la salida del aire tiene lugar durante las primeras 24 a 36 horas, cuando la distensibilidad pulmonar está disminuida, o posteriormente, durante la fase de recuperación del SDR si no se reducen la presión inspiratoria y la PEEP a medida que mejora la función respiratoria.

Se observa con frecuencia el neumotorax asociado con **hipoplasia pulmonar**; aparece en el primer día de vida y se debe a la disminución de la superficie alveolar y a la escasa distensibilidad de los pulmones. Está asociado a trastornos con disminución del volumen del líquido amniótico (síndrome de Potter, agenesia renal, displasia renal, pérdida crónica de líquido amniótico), disminución de los movimientos respiratorios fetales (oligohidramnios, enfermedades neuromusculares), lesiones ocupantes del espacio pulmonar (hernia diafragmática, derrame pleural, quilotórax) y anomalías torácicas (distrofia torácica asfixiante).

Cuando se rompen los alveolos, el aire escapa hacia los espacios intersticiales del pulmón, donde puede producir un enfisema intersticial o disecar a lo largo de las vainas de tejido conjuntivo perivasculares y peribronquiales hacia el hilio pulmonar. Si la cantidad de aire que sale alcanza el volumen suficiente, puede acumularse en el espacio mediastínico (neumopericardio) o romperse en el espacio pleural (neumotorax), tejido subcutáneo (enfisema subcutáneo), cavidad peritoneal (neumoperitoneo) y/o saco pericárdico (neumopericardio). En raras ocasiones, el aumento de la presión mediastínica puede comprimir las venas pulmonares en el hilio, lo que interrumpe el retorno venoso pulmonar al corazón y el gasto cardíaco. A veces, el aire entra en la circulación y causa embolias con blanqueamiento cutáneo, aire en los catéteres intravasculares, un corazón lleno de aire visible en las radiografías de tórax o la muerte.

Si la cantidad de aire acumulado en el interior de la cavidad pleural consigue elevar la presión intrapleurale por encima de la atmosférica, aparece un neumotorax a tensión. El neumotorax a tensión unilateral provoca una alteración de la ventilación que afecta no sólo al pulmón colapsado, sino también al contralateral, al desviarse el mediastino hacia ese lado. La compresión de la vena cava y la torsión de los grandes vasos pueden impedir el retorno venoso.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En la exploración física, el neumotorax asintomático se caracteriza por hiperresonancia y disminución de los ruidos respiratorios en el lado afectado del tórax con o sin taquipnea.

El neumotorax sintomático se manifiesta por dificultad respiratoria, que puede caracterizarse por sólo un aumento de la frecuencia respiratoria o por disnea intensa, taquipnea y cianosis. Sus primeras manifestaciones pueden ser irritabilidad e inquietud o apnea. El inicio suele ser brusco, pero puede ser gradual; un recién nacido puede ponerse gravemente enfermo de forma súbita. Se puede apreciar asimetría del tórax con aumento del diámetro anteroposterior y prominencia de los espacios intercostales en el lado afectado; otros síntomas pueden ser hiperresonancia con disminución o ausencia de los ruidos respiratorios. Se observa desplazamiento cardíaco hacia el lado sano, desplazamiento de la punta del corazón y del punto de impulso máximo del corazón. El diafragma se desplaza hacia abajo, igual que el hígado en los neumotorax del lado derecho y puede producirse distensión abdominal. Alrededor del 10% de los pacientes puede tener un neumotorax bilateral, por tanto la simetría de los hallazgos no descarta el neumotorax. En los neumotorax a tensión, pueden aparecer signos de shock.

Al menos un 25% de los pacientes con neumotorax desarrolla un **neumomediastino** que suele ser asintomático. La cantidad de aire atrapado condiciona el grado de dificultad respiratoria. Si es grancje, se observa una prominencia de la zona media del tórax, distensión de las venas del cuello y disminución de la presión arterial. Estos dos últimos hallazgos están causados por el taponamiento de las venas sistémicas y pulmonares. Aunque suele ser asintomático, el enfisema subcutáneo del recién nacido es casi patognomónico de neumomediastino.

El enfisema intersticial pulmonar (EIP) puede preceder al neumotorax o no tener relación alguna, y causa una dificultad respiratoria progresiva secundaria a la disminución de la distensibilidad, la hipercapnia y la hipoxia. Esta última se debe al aumento del gradiente de oxígeno alveolo-arterial y de los cortocircuitos intrapulmonares. El aumento de tamaño progresivo de las burbujas de aire puede originar dilataciones quísticas y un deterioro respiratorio parecido al del neumotorax. En los casos graves, el EIP precede a la EPC. Si se evitan las presiones ventilatorias medias altas o picos inspiratorios elevados, se previene la aparición de EIP. El tratamiento puede incluir broncoscopia cuando hay signos de taponamiento mucoso, intubación y ventilación selectivas de los bronquios no afectados, oxígeno, asistencia respiratoria general y ventilación con alta frecuencia.

**DIAGNOSTICO.** Debe sospecharse neumotorax o neumomediastino en todo recién nacido con signos de dificultad respiratoria, que muestre inquietud o irritabilidad o que sufra un cambio brusco de su estado. El diagnóstico de neumotorax consiste en un estudio radiológico donde se observa el borde del pulmón colapsado contra el neumotorax (fig. 101.13) y el neumomediastino se caracteriza por una zona de hiperclaridad alrededor del borde cardíaco y entre el esternón y el borde cardíaco (fig. 101.14). La transluminación del tórax permite a veces un diagnóstico de urgencia del neumotorax, ya que en el lado afectado hay mayor cantidad de luz. La ecografía detecta las anomalías renales asociadas. Los signos de compresión uterina (contracturas de las extremidades), un tórax pequeño en las radiografías, una hipoxia intensa con hipercapnia y los signos de enfermedad primaria (hipotonía, hernia diafragmática, síndrome de Potter) sugieren hipoplasia pulmonar.

El neumopericardio puede ser asintomático y precisar sólo medidas generales, aunque suele manifestarse como un shock brusco con taquicardia, atenuación de los ruidos cardíacos y pulsos débiles que sugieren taponamiento, cuadro que obliga a una rápida evacuación del aire atrapado. El neumoperitoneo provocado por el aire que diseca a través de los orificios diafragmáticos durante la ventilación mecánica puede confundirse con la perforación intestinal. La paracentesis puede ayudar a diferenciar los dos cuadros. La presencia de microorganismos en la tinción de Gram o contenido intestinal sugiere la perforación intestinal. En ocasiones, el neumoperitoneo puede acabar en síndrome compartimental abdominal que requiere una descompresión.

**TRATAMIENTO.** Si no hay pérdida continua de aire, los neumotorax pequeños asintomáticos o levemente sintomáticos sólo requieren vigilancia estrecha. Las tomas alimenticias pequeñas y frecuentes evitan una dilatación gástrica y minimizan el llanto, que puede comprometer aún más la ventilación y empeorar el neumotorax. La respiración con oxígeno al 100% acelera la reabsorción del aire pleural libre hacia la sangre, disminuye la tensión del nitrógeno en sangre y favorece un gradiente de presión del nitrógeno entre el aire atrapado y la sangre, aunque debe sopesarse este beneficio con los riesgos de toxicidad por oxígeno. El lavado del nitrógeno no resulta útil en los recién nacidos con neumotorax mientras la concentración de oxígeno ambiental sea alta. En los casos de alteración respiratoria o circulatoria grave, está indicada la aspiración con aguja. Justo después, se debe introducir un trocar torácico que se sella a un drenaje bajo el agua (v. fig. 101-13). Si la pérdida de aire continúa, debe realizarse aspiración (-5 a -20 cmH<sub>2</sub>O)

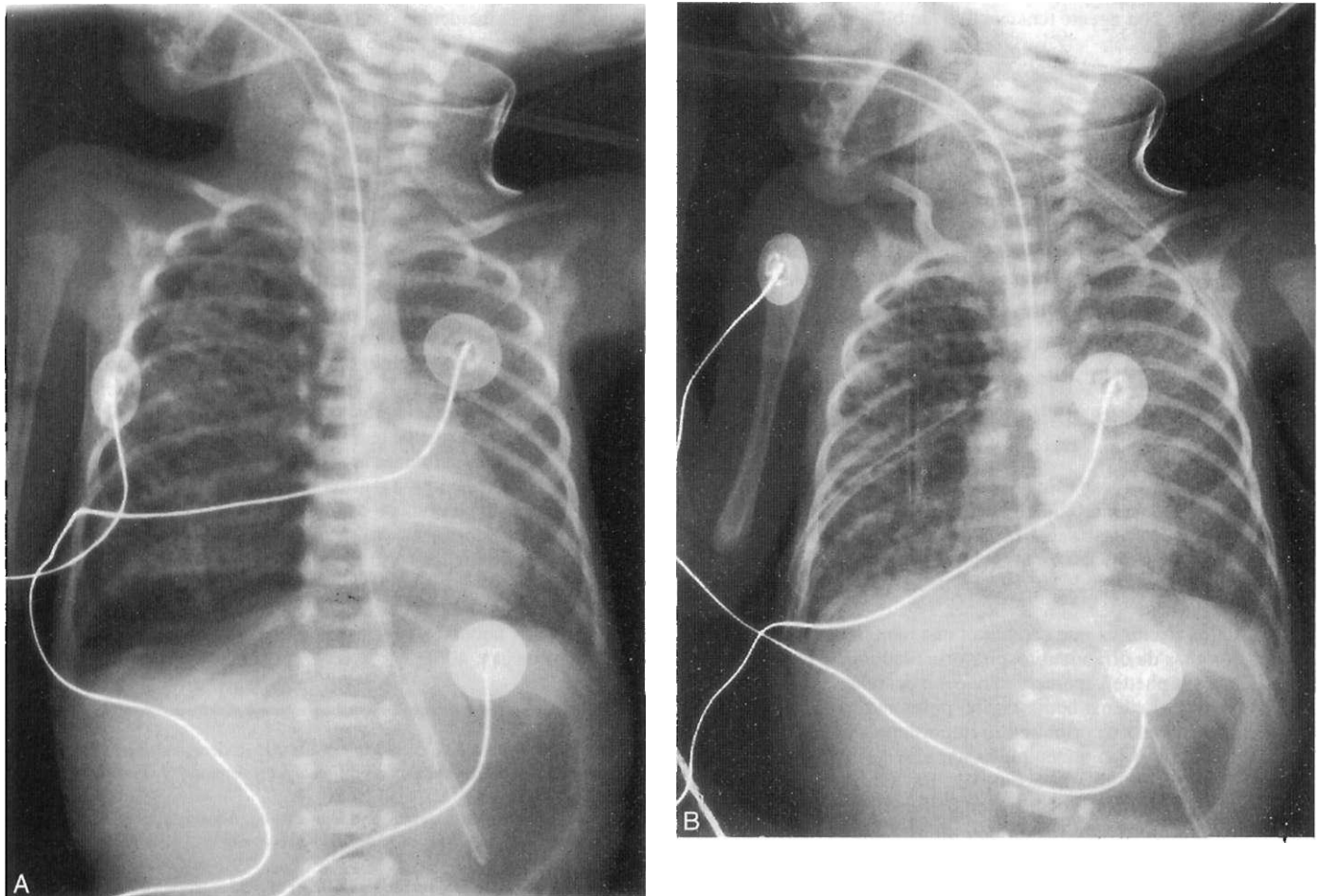


Figura 101-13. A, Neumotorax a tensión del lado derecho con gran enfisema intersticial del pulmón derecho en un recién nacido pretérmino en cuidados intensivos. B, Resolución del neumotorax con colocación de un tubo torácico. El enfisema intersticial pulmonar persiste. (De Meerstadt PWD, Gyll C: *Manual of Neonatal Emergency X-Ray Interpretation*. Eiladclfia, WB Saunders, 1994: 73.)

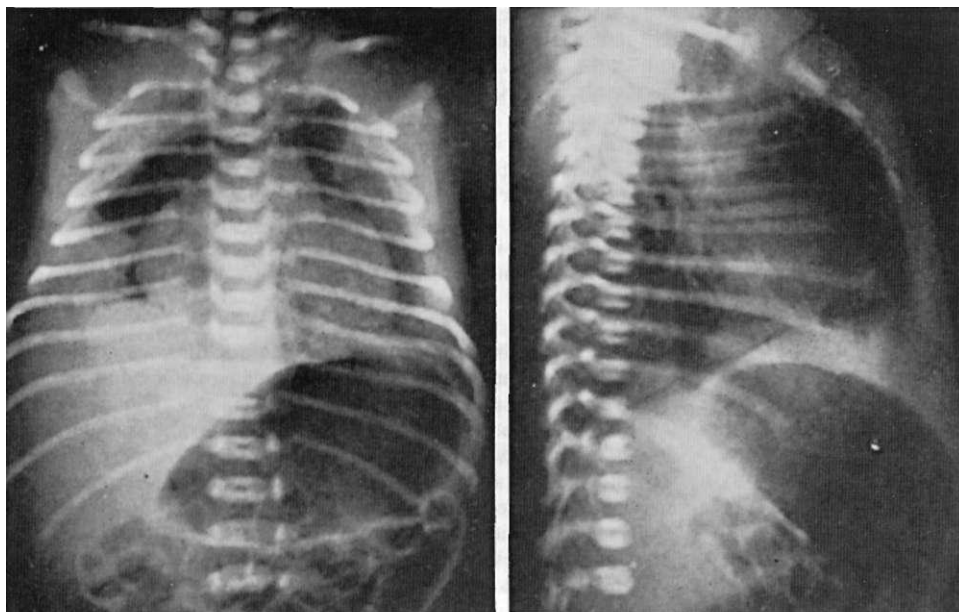


Figura 101-14. Neumomediastino en un recién nacido. La proyección anteroposterior muestra la compresión de los pulmones y la lateral, la prominencia del esternón, todo ello debido a la distensión del mediastino por el aire atrapado en su interior.

para vaciar completamente el neumotorax. El enfisema intersticial localizado grave puede responder a una intubación bronquial selectiva. En los recién nacidos que luchan con el ventilador, el uso juicioso de la sedación puede disminuir la incidencia de neumotorax. El tratamiento del SDR con agente tensioactivo también reduce la incidencia de neumotorax.

Primhak RA: Factors associated with pulmonary air leak in premature infants receiving mechanical ventilation. / *Pediatr* 1983;102:764-768.

Ryan CA, Barrington KJ, Phillips HJ, et al: Contralateral pneumothoraces in the newborn: Incidence and predisposing factors. *Pediatrics* 1987; 79:417-421.

Watkinson M, Tiron I: Events before the diagnosis of a pneumothorax in ventilated neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F201-F203.

#### 101.14 • HEMORRAGIA PULMONAR

La hemorragia pulmonar es una complicación rara, pero catastrófica, con un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Está presente en el 15% de las autopsias de neonatos realizadas durante las 2 primeras semanas de vida. La incidencia descrita en las autopsias oscila entre 1 y 4 por cada 1.000 nacidos vivos. Alrededor del 75% de los pacientes pesa menos de 2.500 g al nacer.

Casi todos los niños que presentan una hemorragia pulmonar han tenido síntomas de dificultad respiratoria idénticos a los de un SDR. Estos síntomas pueden aparecer al nacer o después de varios días. En muchos casos, el edema hemorrágico pulmonar es la fuente de sangre y se asocia con un cortocircuito importante a través del conducto arterioso y un flujo sanguíneo pulmonar alto o insuficiencia cardíaca izquierda grave secundaria a hipoxia. En los casos graves, puede existir colapso cardiovascular, distensibilidad pulmonar escasa, cianosis intensa e hipercapnia. Las radiografías varían, son inespecíficas y oscilan entre mínimas estrías o infiltrados parcheados y una consolidación masiva.

La incidencia de la hemorragia pulmonar masiva aumenta en asociación con las infecciones pulmonares agudas, la asfixia grave, el SDR, la ventilación asistida, el CAP, las cardiopatías congénitas, la eritroblastosis fetal, la enfermedad hemorrágica del recién nacido, la trombocito-

penia, los errores congénitos del metabolismo del amoníaco y la lesión por frío. La hemorragia pulmonar es la única complicación grave asociada con el tratamiento con agente tensioactivo; el riesgo relativo de hemorragia pulmonar es de 1,47. Se observa con todos los agentes tensioactivos y la incidencia oscila del 1 al 5% de los recién nacidos tratados y es mayor con el agente tensioactivo natural. La hemorragia suele ser alveolar en el 65% de los casos e intersticial en el resto. En los neonatos muy graves, la hemorragia en otros órganos en las autopsias sugieren una diátesis hemorrágica adicional como la coagulación intravascular diseminada.

La poca información de la que se dispone sobre el pronóstico de los niños que sangran por la boca o la nariz hace pensar que es extraordinariamente desfavorable. La muerte se produce en las primeras 48 horas de vida en un 65% de los niños que se les hace autopsias. El tratamiento incluye el emplazamiento de la sangre perdida, PEEP, aspiración para mantener la vía aérea libre, administración endotraqueal de adrenalina y, en algunos casos, ventilación de alta frecuencia. Aunque el tratamiento con agente tensioactivo se ha asociado con el desarrollo de hemorragia pulmonar, la administración de tensioactivo exógeno una vez producida la hemorragia puede mejorar la distensibilidad pulmonar, ya que la presencia de sangre intraalveolar y proteínas pueden inactivar el agente tensioactivo.

La hemorragia pulmonar aguda puede aparecer de forma excepcional en los recién nacidos a término previamente sanos. Se desconoce su etiología. Puede presentarse como hemoptisis o sangre en la nasofaringe o vías respiratorias sin evidencia de hemorragia gastrointestinal o en la parte superior de las vías respiratorias. Los pacientes manifiestan insuficiencia respiratoria aguda y grave que requiere ventilación mecánica. Las radiografías torácicas suelen mostrar infiltrados alveolares bilaterales y los neonatos suelen responder a un tratamiento de soporte intensivo (v. cap. 406).

Berger TM, Allred EN, Van Marter LJ: Antecedents of clinically significant pulmonary hemorrhage among newborn infants. / *Perinatal* 2000;20: 295-300.

Centers for Disease Control and Prevention: Acute pulmonary hemorrhage among infants—Chicago, April 1992–November 1994. *MMWR* 1995;44: 67,73-74.

Cole VA, Norman ICS, Reynolds EOR, et al: Pathogenesis of hemorrhagic pulmonary edema and massive pulmonary hemorrhage in the newborn. *Pediatrics* 1973;51:175-187.

Kluckow M, Evans N: Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. / *Pediatr* 2000;137:68-72.

Pandit PB, Dunn MS, Coined HA: Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics* 1995;95:32-36.

Pappin A, Shenker N, Hack M, et al Extensive intra-alveolar pulmonary hemorrhage in infants dying after surfactant therapy. *J Pediatr* 1994;124:621-626.

## Capítulo 102 ■ Trastornos del aparato digestivo

### Anthony J. Piazza y Barbara J. Stoll

**VÓMITOS.** Los vómitos, o lo que es más frecuente las regurgitaciones, son un síntoma habitual durante el período neonatal. Durante las primeras horas después de nacer, los niños pueden tener vómitos mucosos, a veces sanguinolentos. Estos vómitos no suelen persistir después de las primeras tomas; pueden ser secundarios a irritación de la mucosa gástrica por material deglutido durante el parto. Si persisten, el lavado gástrico con solución salina fisiológica puede aliviarlos.

Si los vómitos aparecen poco después del nacimiento y tienen un carácter persistente, habrá que tener en cuenta la posibilidad de una obstrucción intestinal, de trastornos metabólicos o de un aumento de la presión intracraneal. Los antecedentes maternos de polihidramnios sugieren atresia del tubo digestivo próxima! (esofágica, duodenal o ileal). La emesis biliosa hace pensar en obstrucción intestinal más allá del duodeno, pero también puede ser idiopática. Hay que realizar radiografías abdominales (radiografía simple de abdomen y proyección lateral en decúbito) a los neonatos con vómitos persistentes y a todos los niños con vómitos biliosos, para detectar posibles niveles hidro-aéreos, distensión de asas intestinales, patrones de obstrucción (doble burbuja: atresia duodenal) y neumoperitoneo (perforación intestinal). En caso de vómitos biliosos, también están indicadas las radiografías con contraste, con seguimiento del intestino delgado.

Las lesiones obstructivas son las anomalías digestivas más frecuentes (v. caps. 316, 326, 327 y 329). Los vómitos secundarios a obstrucción esofágica aparecen con la primera toma. Si hubiera salivación excesiva por la boca y si existiera resistencia cuando se intenta introducir una sonda hasta el estómago, se debería pensar en el diagnóstico de atresia esofágica. El diagnóstico debe confirmarse antes de que el niño tenga problemas con la alimentación oral para evitar la neumonía por aspiración. La acalasia (cardioespasmo) infantil es una causa rara de vómitos neonatales, que se confirma en la radiografía al visualizar la obstrucción del cardias esofágico sin que exista estenosis orgánica. La regurgitación de los alimentos por la continua relajación del esfínter esofagogástrico o acalasia es otra causa de vómitos. Se puede controlar si se coloca al niño en una posición semisentada, si se espesa la alimentación o se administran fármacos procinéticos.

Los vómitos secundarios a obstrucción del intestino delgado suelen aparecer el primer día de vida y son frecuentes, persistentes, por lo general no en escopetazo, copiosos y, a menos que la obstrucción se localice por encima de la ampolla de Vater, biliosos; se asocian con distensión abdominal, ondas peristálticas fuertes y visibles, y disminución o ausencia de deposiciones. La malrotación con obstrucción por **vólvulo del intestino delgado** representa una urgencia que siempre hay que tener en cuenta y evaluar rápidamente mediante una serie con contraste en la parte superior del tracto gastrointestinal. La radiografía abdominal muestra la distribución del aire en el intestino, y puede indicar el lugar de la obstrucción; la malrotación sólo puede identificarse con medios de contraste. En condiciones normales, las radiografías muestran la presencia de aire en el yeyuno a los 15-60 minutos, en el íleon a las 2-3 horas, y en el colon a las 3 horas de vida. La ausencia de gas rectal a las 24 horas es un signo anómalo. Los vómitos persistentes también pueden deberse a hernia diafragmática congénita. Los vómitos asociados a estenosis pilórica pueden comenzar en cualquier momento tras el nacimiento, pero no se observa su

patrón característico hasta la segunda o tercera semana. Los vómitos con estreñimiento son un signo precoz de la **enfermedad de Hirschsprung**. Los vómitos pueden aparecer en muchos otros trastornos que no obstruyan el tubo digestivo, como la alergia a la leche, la hiperplasia suprarrenal con pérdida de sal, la galactosemia, las hiperamonemias, las acidemias orgánicas, la hipertensión intracraneal, la sepsis, la meningitis y las infecciones urinarias. En muchos recién nacidos, se trata de una regurgitación por sobrealimentación o por impedir que el neonato expulse correctamente el aire deglutido (v. cap. 320 donde se hace referencia al vaciamiento gástrico y al reflujo gastroesofágico).

**DIARREA.** Véanse los capítulos 55.1, 55.2, 337 y 338.

**ESTREÑIMIENTO.** Más del 90% de los nacidos a término expulsan meconio en las primeras 24 horas de vida. Se debe pensar en una posible obstrucción intestinal en todo neonato que no haya expulsado el meconio en las primeras 24-36 horas de vida. El estreñimiento o estreñimiento grave puede deberse a atresia, compresión o estenosis intestinales, enfermedad de Hirschsprung, obstrucción por coágulos de leche, fleo meconial o tapones de meconio. Alrededor del 20% de los neonatos con MBPN no expulsan meconio en las primeras 24 horas. El estreñimiento que no está presente desde el nacimiento y que aparece durante el primer mes de vida sugiere segmento corto de megacolon agangliónico congénita, hipotiroidismo, estenosis postenterocolitis necrosante o estenosis anal. Hay que recordar que una disminución en la frecuencia de las deposiciones no implica necesariamente la existencia de estreñimiento. Los niños alimentados con leche materna suelen tener deposiciones frecuentes, mientras que los alimentados artificialmente pueden tener una o dos deposiciones al día o cada dos días.

**TAPONES MECONIALES.** Los tapones de colon distal o anorrectales (fig. 102-1) con un contenido acuoso menor de lo normal pueden causar obstrucción intestinal. En raras ocasiones, puede formarse una masa compacta de meconio en cualquier otro lugar del intestino y provocar una obstrucción intestinal intrauterina con peritonitis meconial, que no guarda relación con la fibrosis quística. Los tapones anorrectales pueden originar también ulceraciones mucosas y perforaciones intestinales. Los **tapones meconiales** se asocian con el síndrome de hemieolon izquierdo hipoplásico en hijos de madres diabéticas, y con la fibrosis quística, la aganglionosis rectal, el consumo de narcóticos por parte de la madre y el tratamiento de la preeclampsia con sulfato magnésico. Se puede eliminar el tapón con supositorios de glicerina o si se irriga con

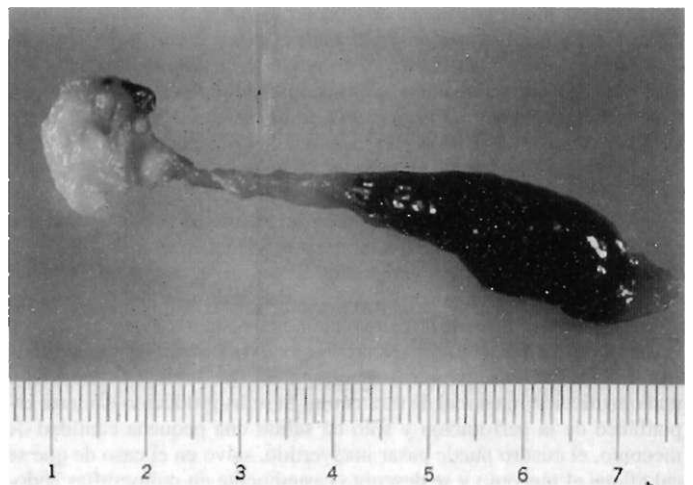


Figura 102-1. Un tapón de meconio y moco (escala en cm) provocó una obstrucción intestinal en un niño prematuro. La radiografía muestra una notable distensión por gas y múltiples niveles líquidos a las 30 horas de edad. Se produjo una mejoría espectacular después de la expulsión del tapón tras un enema. (De The abnormal fetus. En Beischer NA, Mackay EV, Colditz PB [eds.]: *Obstetrics and the Newborn*, 32 ed. Filadelfia, WB Saunders, 1997.)



una solución isotónica, también con los enemas de Gastrográfín (un medio de contraste yodado), quizá porque la elevada osmolaridad (1.900 mOsm/l) del contraste hace salir líquido rápidamente hacia la luz intestinal, lo que reblandece el material compactado. Como esta pérdida brusca de líquido en el intestino puede provocar deshidratación aguda y shock, conviene diluir el medio de contraste con una cantidad equivalente de agua, corregir la posible deshidratación, y administrar líquidos intravenosos durante el proceso y en las horas posteriores. Después de eliminar un tapón de meconio, se debe realizar un seguimiento estrecho del niño para descartar la posible existencia de un megacolon agangliónico congénito.

### 102.1 • ÍLEO MECONIAL EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

El tapón de meconio es una causa de obstrucción intestinal que se asocia a menudo a la fibrosis quística. La ausencia de enzimas pancreáticas en la fibrosis quística limita la actividad digestiva normal del intestino y el meconio tiene una consistencia viscosa y mucilaginosa, se adhiere a la pared intestinal y se desplaza con dificultad. El meconio espesado e incrustado llena la luz intestinal, pero donde está más espeso es en el íleon distal. El cuadro clínico es el de una obstrucción intestinal congénita, con o sin perforación intestinal, con distensión abdominal llamativa y con vómitos persistentes. De forma ocasional, el niño puede expulsar una o más deposiciones de meconio compacto poco después del nacimiento.

El **diagnóstico diferencial** incluye otras causas de obstrucción intestinal como la pseudoobstrucción intestinal y otras causas de insuficiencia pancreática (v. cap. 346). Se puede establecer un diagnóstico de presunción con los antecedentes de fibrosis quística en un hermano, con la palpación de masas pastosas o en forma de cordón en el intestino a través de la pared abdominal y con la imagen radiológica. Las radiografías no muestran unas asas intestinales distendidas de forma global y homogénea por encima de una atresia, sino que las asas pueden variar en amplitud y el reparto de gas no es homogéneo. En los puntos donde se concentra más meconio, el gas infiltrado puede crear un patrón en espuma de jabón (figs. 102-2 y 102-3). Es muy difícil realizar la prueba del sudor a un recién nacido. El estudio genético confirma el diagnóstico de fibrosis quística.

El **tratamiento** del íleo meconial es como el de los tapones meconiales, el uso de enemas de Gastrográfín. Si fracasa este tratamiento o si se sospecha una posible perforación de la pared intestinal, se debe realizar una laparotomía y abrir el íleon por el punto donde el impacto meconial tiene mayor diámetro. Alrededor del 50% de los neonatos presenta atresia, estenosis o vólvulo intestinales asociados que requieren tratamiento quirúrgico. El meconio desecado se elimina mediante la irrigación suave y paciente con una solución isotónica caliente de cloruro sódico o de acetilcisteína, a través de una sonda que se pueda pasar entre el impacto y la pared intestinal. La mayoría de los neonatos con íleo meconial sobrevive al período neonatal. Si el íleo meconial se asocia con fibrosis quística, el pronóstico a largo plazo depende de la gravedad de la enfermedad subyacente (v. cap. 400).

**PERITONITIS MECONIAL.** La perforación intestinal puede producirse intraútero o poco después del nacimiento. Es frecuente que la perforación intestinal se cierre de forma natural con salida de una cantidad relativamente pequeña de meconio a la cavidad peritoneal. En algunos casos, con perforaciones de larga duración, la peritonitis meconial es más grave. Estas perforaciones suelen deberse a un íleo meconial en niños con fibrosis quística, aunque a veces aparece tras un tapón meconial o una obstrucción intestinal de otra causa. Si se ha producido el cierre espontáneo de la perforación y sólo ha salido una pequeña cantidad de meconio, el cuadro puede pasar inadvertido, salvo en el caso de que se calcifique el meconio y se descubra casualmente en radiografías abdominales posteriores. Pero el cuadro clínico también puede estar dominado por los signos de la obstrucción intestinal (como en el íleo meconial) o de la peritonitis química. Son frecuentes la distensión abdominal, los vómitos y la ausencia de deposiciones. El tratamiento consiste en la eliminación de la obstrucción intestinal y el drenaje de la cavidad peritoneal.

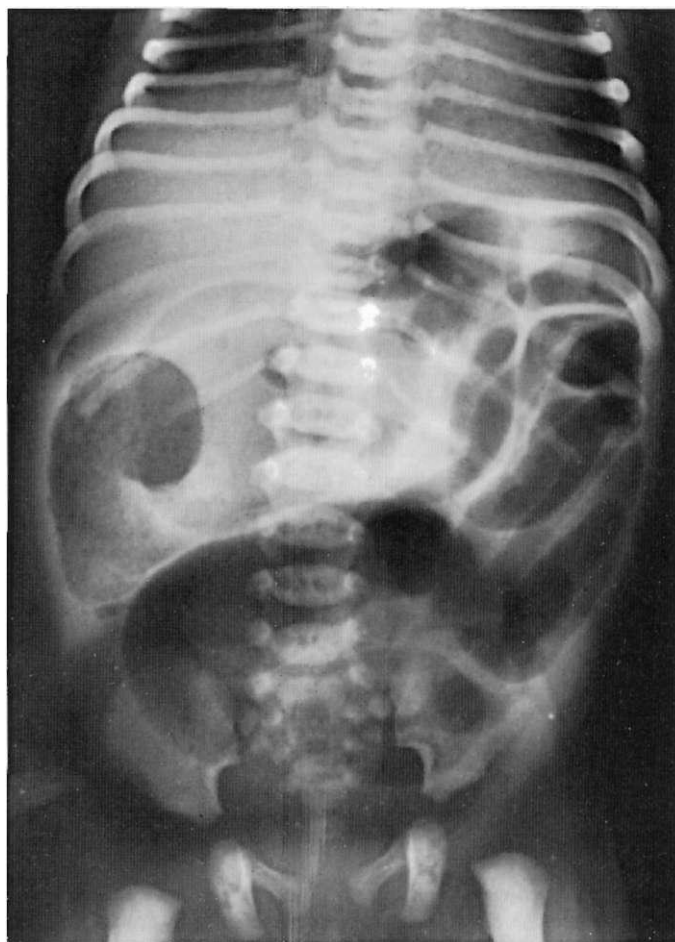


Figura 102-2. Íleo meconial. Se puede ver meconio impactado con pequeñas cantidades de aire entremezcladas en las asas intestinales del lado derecho del abdomen. Por encima de la obstrucción, las asas están muy distendidas.

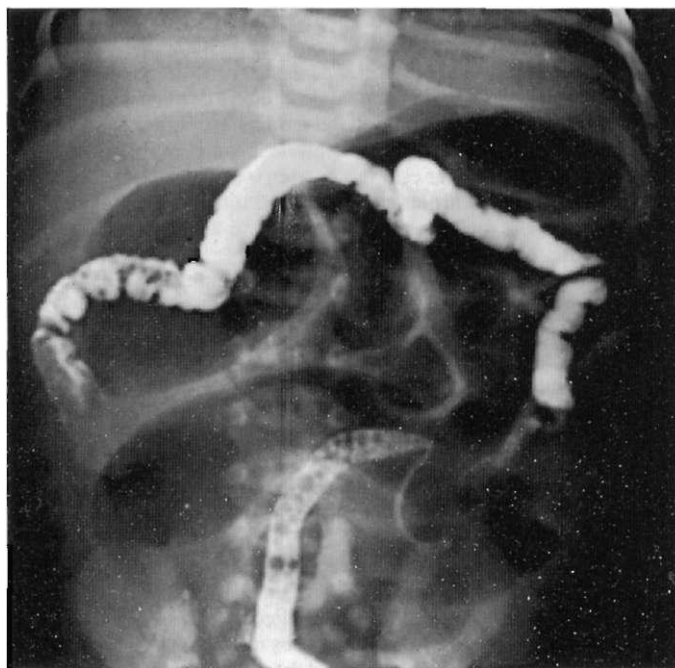


Figura 102-3. Íleo meconial. El colon, realzado por el material de contraste, es pequeño debido a que el meconio no había llegado a él.

## 1022 • ENTEROCOLITIS NECROSANTE NEONATAL (ECN)

La enterocolitis necrosante es la urgencia vital digestiva más frecuente en el período neonatal. Se caracteriza por diversos grados de necrosis de la mucosa o de la pared intestinal. Su causa es desconocida pero parece ser multifactorial. Su incidencia es del 1-5% de los ingresos en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La incidencia y la tasa de mortalidad aumentan a medida que disminuye el peso al nacer y la edad de gestación. Como los prematuros de muy bajo peso y enfermos son especialmente susceptibles a la ECN, el aumento de la incidencia puede reflejar la mayor supervivencia de este grupo de pacientes de alto riesgo. Aunque aparece en raras ocasiones, la enfermedad puede afectar a niños nacidos a término.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** Muchos factores pueden contribuir a la necrosis de un segmento del intestino, a la acumulación de gas en la submucosa de la pared intestinal (**neumatosis intestinal**) y a la progresión de dicha necrosis hasta perforación, peritonitis, sepsis y muerte. El íleon disal y el colon proximal son los segmentos afectados con mayor frecuencia; en los casos mortales la gangrena puede extenderse desde el estómago al recto. Aunque la ECN es una enfermedad multifactorial que se asocia principalmente con inmadurez intestinal, el concepto de «factores de riesgo» para la ECN es controvertido. La tríada compuesta por isquemia intestinal (lesión), alimentación enteral (sustrato metabólico) y microorganismos patógenos se ha relacionado clásicamente con la ECN. El principal factor de riesgo es la prematuridad. Es probable que la enfermedad se deba a la interacción entre la pérdida de la integridad de la mucosa, secundaria a una serie de factores (isquemia, infección, inflamación), y la respuesta individual del huésped a esa lesión (circulatoria, inmunológica, inflamatoria) con la consiguiente necrosis del área afectada. La necrosis con coagulación es el hallazgo histológico característico de las muestras intestinales. La acumulación de casos sugiere la acción de un agente infeccioso. En los cultivos, se aíslan con frecuencia *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus epidermidis* y rotavirus. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se identifica ningún microorganismo. En raras ocasiones, la ECN aparece antes del comienzo de la alimentación enteral. Es mucho menos frecuente en los neonatos alimentados con leche humana. Una alimentación enteral exhaustiva puede predisponer al desarrollo de ECN.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los neonatos con ECN presentan signos y síntomas variados, y su comienzo puede ser tanto insidioso como repentino y catastrófico (tabla 102-1). Suele aparecer durante las 2 primeras semanas de vida, pero puede hacerlo incluso a los 3 meses en los neonatos con MBPN. La edad de comienzo es inversamente proporcional a la edad de gestación. Las primeras manifestaciones pueden ser inespecíficas, como letargia y temperatura inestable, o relacionadas con la anatomía patológica gastrointestinal como distensión abdominal y retención gástrica. El 25% de los pacientes presenta sangre macroscópica en las heces. Como los signos

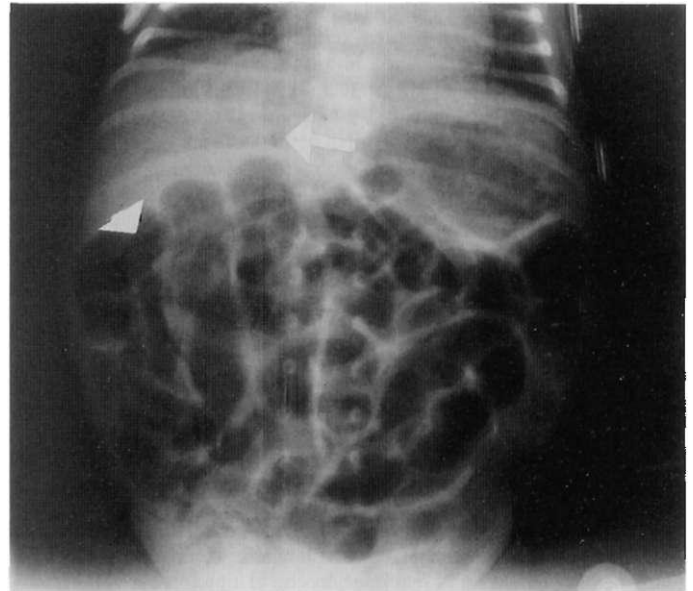


Figura 102-4. Enterocolitis necrosante. Radiografía de riñón-uréter-vejiga que muestra la distensión abdominal, el gas portal hepático (flecha) y el aspecto en burbujas de la pneumatosis intestinal (punta de flecha; cuadrante inferior derecho). Eos últimos dos signos se consideran patognomónicos de esta entidad.

son inespecíficos, se puede sospechar una sepsis antes de ECN. El cuadro clínico oscila desde las formas leves, únicamente con resultado positivo en la prueba de smigre en heces, hasta graves, con peritonitis y perforación intestinales, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, shock y muerte. La progresión puede ser muy rápida, pero es raro que la enfermedad pase de leve a grave pasadas las primeras 72 horas.

**DIAGNÓSTICO.** Siempre se debe sospechar en los neonatos pretérmino de alto riesgo. La radiografía simple de abdomen es crucial para realizar el diagnóstico de ECN. El signo de pneumatosis intestinal (aire en la pared intestinal) confirma la sospecha clínica de ECN y es diagnóstico; aparece en el 50-75% de los pacientes al iniciar el tratamiento (fig. 102-4). La presencia de gas en la vena porta es un signo de gravedad y el neumoperitoneo refleja una perforación (figs. 102-4 y 102-5). La ecografía hepática puede detectar la presencia de gas en la vena porta en caso de que las radiografías abdominales sean normales.

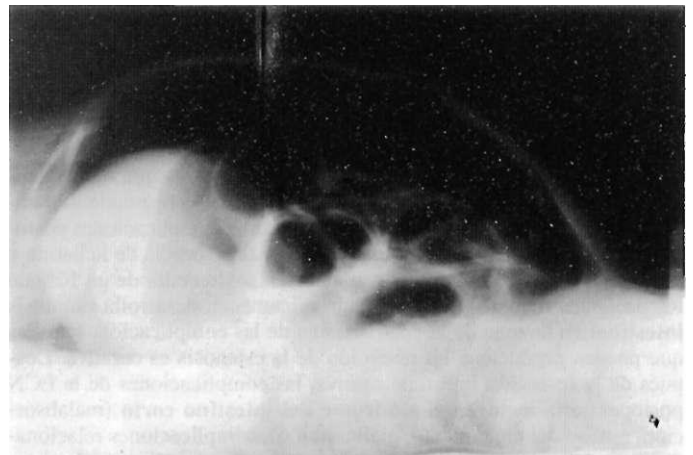


Figura 102-5. Perforación intestinal. Radiografía abdominal en decúbito de un paciente con enterocolitis necrosante que demuestra la notable distensión y el neumoperitoneo masivo tal y como lo prueba el aire libre bajo la pared abdominal anterior.

TABLA 102-1. Signos y síntomas asociados a la enterocolitis necrosante

| GASTROINTESTINALES                               | SISTÉMICOS                                     |
|--|--|
| Distensión abdominal                             | Letargo  |
| Dolor a la palpación abdominal                   | Apnea/dificultad respiratoria                  |
| Intolerancia a la alimentación                   | Inestabilidad térmica                          |
| Vaciamiento gástrico retrasado                   | «No está bien»                                 |
| Vómitos  | Acidosis (metabólica y/o respiratoria)         |
| Sangre en heces (oculta/macroscópica)            | Inestabilidad en las glucemias                 |
| Cambios en el patrón de las deposiciones/diarrea | Mala perfusión/shock                           |
| Masa abdominal                                   | Coagulación intravascular diseminada           |
| Eritema en la pared abdominal                    | Resultados positivos en los cultivos de sangre |

De Kanto WP Jr, Hunter JE, Stoll BJ: Recognition and medical management of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994; 21:335-346.

El diagnóstico diferencial de la enterocolitis necrosante incluye determinadas infecciones (sistémicas o intestinales), la obstrucción intestinal, el vólvulo y la perforación intestinal aislada. La perforación intestinal focal idiopática puede producirse de forma espontánea o tras la administración de indometacina y esteroides en el período posnatal temprano. Estos pacientes desarrollan neumoperitoneo, pero suelen estar menos afectados que los que padecen enterocolitis.

**TRATAMIENTO.** Se recomienda un tratamiento de inicio rápido, tanto en los casos sospechosos como en los confirmados. No existe un tratamiento definitivo para la ENC establecida y por tanto, el objetivo es el tratamiento de soporte y prevenir más lesiones con interrupción de la alimentación, descompresión nasogástrica y administración de líquidos intravenosos. Se debe prestar especial atención al estado respiratorio, al estudio de la coagulación y al equilibrio acidobase y electrolítico. Una vez que se han sacado muestras de sangre para hemocultivo, se debe empezar inmediatamente la antibióticoterapia sistémica (con cobertura amplia basada en los patrones de sensibilidad a los antibióticos de los gramnegativos, grampositivos y microorganismos anaerobios en la UCI neonatal). Se deben retirar catéteres umbilicales si los hubiere pero se debe mantener un buen acceso venoso. En caso de apnea o si la distensión produce hipoxia e hipercapnia, se debe iniciar la ventilación asistida. Es fundamental proceder a la reanimación con restitución del volumen intravascular con cristaloideos o productos sanguíneos, soporte cardiovascular con líquidos e inotropos y corrección de las anomalías hematológicas, metabólicas y electrolíticas para estabilizar al recién nacido.

Se debe vigilar la evolución del paciente mediante frecuentes valoraciones físicas, radiografías secuenciales de abdomen laterales en decúbito para detectar posibles perforaciones intestinales y mediante la determinación seriada del estado hematológico, electrolítico y el equilibrio acidobásico. Para evitar una epidemia, se deben tomar medidas de aislamiento, usar batas y guantes, y agrupar a los niños de alto riesgo en salas separadas.

Al empezar con el tratamiento se debe consultar a un cirujano. Las indicaciones de cirugía incluyen evidencia de perforación en las radiografías de abdomen (neumoperitoneo) o paracentesis abdominal positiva (heces o microorganismos detectados con la tinción de Gram del líquido peritoneal). El fracaso del tratamiento médico, la existencia de un asa intestinal fija en las radiografías, la aparición de eritema en la pared abdominal, o la palpación de una masa son indicaciones relativas de laparotomía exploradora. El momento óptimo para realizar la cirugía es cuando se ha desarrollado la necrosis intestinal, pero antes de que se produzcan la perforación y la peritonitis. Se desconoce el papel que puede desempeñar el drenaje peritoneal en vez de la laparotomía en un paciente con perforación debida a una ECN. El drenaje peritoneal es útil en los pacientes en estado muy crítico con peritonitis que no pueden someterse a una resección intestinal. Parece ser más beneficioso en los pacientes con perforación intestinal aislada. En general, estos pacientes suelen pesar menos al nacer, es más probable que no reciban alimentación oral y están expuestos a la perforación a una edad posnatal más temprana que los pacientes con perforación secundaria a ECN. En muchos pacientes con perforación intestinal aislada, que han sido tratados con drenaje, no se necesita otro procedimiento quirúrgico, aunque un pequeño grupo entre ellos puede necesitar posteriormente cirugía para reparar una estenosis o fístula.

**PRONÓSTICO.** Alrededor del 20-40% de los pacientes que tienen neumatosis intestinal en el momento del diagnóstico no responde al tratamiento médico, un 10-30% de éstos fallece. Las complicaciones postoperatorias tempranas incluyen la infección y dehiscencia de la herida y problemas con el estoma (prolapso, necrosis). Alrededor de un 10% de los pacientes tratados, médica o quirúrgicamente, desarrolla **estenosis intestinal** en la zona de la necrosis, una de las complicaciones tardías que pueden producirse. La resección de la estenosis es curativa. Después de la resección intestinal masiva, las complicaciones de la ECN postoperatoria incluyen el síndrome del intestino corto (malabsorción, retraso del crecimiento, malnutrición), complicaciones relacionadas con el empleo de catéteres venosos centrales (sepsis, trombosis) e ictericia colestásica. Los recién nacidos prematuros con ENC que requieren intervención quirúrgica o que presentan bacteriemia concomitante tienen más riesgo de trastornos del crecimiento y un mal desarrollo neurológico.

**PREVENCIÓN.** Los recién nacidos que sólo se alimentan de leche materna tienen menor riesgo de ENC. Mientras que el inicio temprano de protocolos de alimentación agresivos puede aumentar el riesgo de ENC en los lactantes con MBPN, un protocolo que estimule el intestino con mínimas tomas enterales seguido de una administración lógica de líquidos puede disminuir el riesgo, al igual que las preparaciones prebióticas.

- Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU: Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;111:529-534.
- Blakely ML, Tyson JE, Lally KP, et al: Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis or isolated intestinal perforation in extremely low birth rate infants: Outcomes through 18 mo adjusted age. *Pediatrics* 2006;117:e680-e687.
- Carroll D, Corfield A, Spicer R, et al: Faecal calprotectin concentrations and diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2003;361:310-311.
- Cass DL, Brandt ML, Patel DL, et al: Peritoneal drainage as definitive treatment for neonates with isolated intestinal perforation. *J Pediatr Surg* 2000;35:1531-1536.
- Grosfelel JL, Molinari F, Chaet M, et al: Gastrointestinal perforation and peritonitis in infants and children: Experience with 179 cases over 10 years. *Surgery* 1996;120:650-655.
- Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, et al: Neurodevelopment and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;115:1-8.
- Kliegman, RM: The relationship of neonatal feeding practices and the pathogenesis and prevention of necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2003;111:671-672.
- Kliegman RM, Willoughby RE: Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics. *Pediatrics* 2005;115:171-172.
- Lin HC, Su BH, Chen AC, et al: Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005;115:1-4.
- Lin PW, Stoll BJ: Necrotizing enterocolitis. *Lancet* 2006;368:1271-1283.
- Lucas A, Cole TJ: Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1990;336:1519-1523.
- Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, et al: Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med* 2006;354:2225-2234.
- Moss RL, Dimmitt RA, Henry MC, et al: A meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy for perforated necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2001;36:1210-1213.
- Murdoch EM, Sinha AK, Shanmugalingam ST, et al: Doppler flow velocimetry in the superior mesenteric artery on the first day of life in preterm infants and the risk of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2006;118:1999-2003.
- Patole SK, de Klerk N: Impact of standardized feeding regimens on incidence of neonatal necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch Dis Child* 2005;90:F147-ET51.
- Pietz J, Achanti B, Lilien L, et al: Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: a 20-year experience. *Pediatrics* 2007;119:e164-e170.
- Reber KM, Nankervis CA: Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. *Clin Perinatal* 2004;31:157-167.
- Sharma R, Tepas III JJ, Hudak ML, et al: Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2005;40:371-376.
- Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al: Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-2365.
- Williams H: Perforation: How to spot free intraperitoneal air on abdominal radiograph. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2006;91:ep54-ep57.

## 1023 • ICTERICIA E HIPERBILIRRUBINEMIA EN EL RECIÉN NACIDO

La hiperbilirrubinemia es un problema común de los neonatos y suele ser benigno. Alrededor del 60% de los niños nacidos a término y del 80% de los prematuros presentan ictericia durante la primera semana de vida. La coloración amarilla de la piel suele ser secundaria a la acumulación de pigmento bilirrubínico liposoluble, no conjugado, y no polar

en la piel. Esta bilirrubina no conjugada (denominada indirecta por la reacción de Van den Bergh), es un producto final del catabolismo de la hemoglobina tras una serie de reacciones enzimáticas de la hemo-oxigenasa, la biliverdina reductasa y agentes reductores no enzimáticos de las células del sistema reticuloendotelial. También puede ser secundaria en parte al depósito de pigmento procedente de la bilirrubina conjugada, el producto final de la bilirrubina indirecta, no conjugada que se convierte en el éster glucurónico de bilirrubina (bilirrubina directa), hidrosoluble y polar, por la acción de la glucuroniltransferasa del ácido uridín-difosfoglucurónico (UDPGA) de los microsomas de los hepatocitos durante el proceso de conjugación. Aunque la bilirrubina puede desempeñar un papel fisiológico como antioxidante, los niveles elevados de la bilirrubina indirecta, no conjugada son neurotóxicos. La bilirrubina conjugada no es neurotóxica, pero la hiperbilirrubinemia directa refleja la existencia de un trastorno hepático o sistémico potencialmente grave.

**ETIOLOGÍA.** Durante el período neonatal, el metabolismo de la bilirrubina del recién nacido se encuentra en un período de transición entre la fase fetal, en la que la placenta es la vía principal de eliminación de la bilirrubina no conjugada, liposoluble, y la fase adulta, en la que la forma conjugada hidrosoluble es excretada por los hepatocitos al sistema biliar y al tubo digestivo. Cualquier factor que: 1) aumente la cantidad de bilirrubina que tiene que metabolizar el hígado (anemias hemolíticas, policitemia, acortamiento de la vida de los hematíes por inmadurez o por transfusiones, aumento de la circulación enterohepática, o infecciones); 2) altere o limite la actividad de la transferasa u otras enzimas relacionadas (déficit genético, hipoxia, infecciones, hipotiroidismo); 3) compita con la transferasa o la bloquee (fármacos y otras sustancias que necesitan conjugarse con el ácido glucurónico), o 4) provoque la ausencia de esa enzima o disminuya su cantidad o reduzca la captación de la bilirrubina por los hepatocitos (defectos genéticos, prematuridad), puede provocar o incrementar la hiperbilirrubinemia no conjugada. Los efectos tóxicos debidos al incremento de los niveles séricos de bilirrubina indirecta aumentan con los factores que disminuyen la retención de la bilirrubina en la circulación (hipoproteinemia, desplazamiento de la bilirrubina de sus lugares de unión a la albúmina por fármacos competitivos como el sullisoxazol y el moxalactam, té de hierbas Chuen-Lin (té chino que desplaza la bilirrubina), acidosis, aumento de la concentración de ácidos grasos libres debido a hipoglucemia, ayuno o hipotermia). Los efectos neurotóxicos se relacionan directamente no sólo con la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y de las membranas nerviosas a la bilirrubina, sino también con la susceptibilidad neuronal a la lesión, influida de modo negativo por la asfixia, la prematuridad, la hiperosmolalidad y las infecciones. Los niveles séricos de bilirrubina disminuyen con la alimentación precoz y frecuente, mientras que la lactancia materna y la deshidratación los aumentan. El retraso del paso del meconio que contiene 1 mg de bilirrubina/dl puede contribuir a la ictericia a través de la circulación enterohepática después de la desconjugación por la glucuronidasa intestinal (fig. 102-6). Algunos fármacos, como la oxitocina y productos químicos empleados en las salas de neonatología, como los detergentes fenólicos, también pueden producir hiperbilirrubinemia no conjugada. En la tabla 102-2 se enumeran los factores de riesgo para la hiperbilirrubinemia indirecta. Otros factores de riesgo son la policitemia, la infección, la prematuridad y ser hijo de una madre diabética.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En función de la etiología, la ictericia aparece al nacer o en cualquier momento del período neonatal. Suele tener una progresión cefalocaudal comenzando en la cara y, a medida que los niveles plasmáticos aumentan, avanza hacia el abdomen y después hacia los pies. La presión dérmica puede mostrar la progresión anatómica de la ictericia (cara = 5 mg/dl, en abdomen = 15 mg/dl, plantas de los pies ~20 mg/dl), pero estos hallazgos de la exploración física no son fiables para calcular los niveles séricos. Se deben estudiar con más detalle la presencia de ictericia en el abdomen, los signos o síntomas, los factores de riesgo que sugieran ictericia no fisiológica o la hemolisis (tablas 102-2 y 102-3). Existen técnicas no invasivas para la medición transcutánea de bilirrubina y los datos se correlacionan con los niveles séricos, por lo que se pueden usar como métodos de cribado selectivo en los neonatos; pero en los pacientes que presenten una medida transcutánea específica para la edad elevada, ictericia progresiva o riesgo de

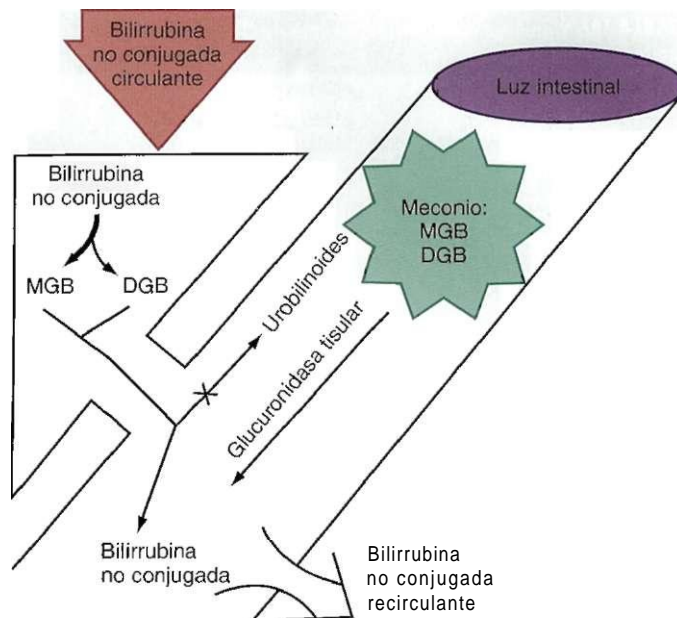


Figura 102-6. La tasa de producción de bilirrubina en el neonato es de 6-8 mg/kg/24 horas (a diferencia de la de los adultos que es de 3-4 mg/kg/24 h). La bilirrubina insoluble en agua se une a la albúmina. En la interfase entre el plasma y el hepatocito, una proteína transportadora de membrana del hígado (bilirrubinlocasa) transporta la bilirrubina a una proteína ligadora del citosol (ligandina o proteína Y, conocida en la actualidad como la glutatión-S-transferasa), que evita el reflujo al plasma. La bilirrubina se transforma en monoglucurónido (MGB) o diglucurónido (DGB) de bilirrubina gracias a diversas clases de la enzima bilirrubina glucuronil transferasa. Los neonatos excretan más MGB que los adultos. En el feto, la MGB y DGB conjugadas e insolubles en lípidos tienen que ser desconjugadas por las B-glucuronidasas tisulares para facilitar el paso placentario de la bilirrubina no conjugada liposoluble a través de las membranas placentarias lipídicas. Tras el nacimiento, las glucuronidasas intestinales o las presentes en la leche contribuyen a la recirculación enterohepática de bilirrubina y posiblemente al desarrollo de hiperbilirrubinemia.

TABLA 102-2. Factores de riesgo para la hiperbilirrubinemia grave en neonatos de 35 semanas de gestación o más (en orden de importancia)

**Factores de riesgo mayores**

- Nivel de TSB o TcB antes del alta en la zona de alto riesgo (fig. 102-8)
- Ictericia visible en el primer día de vida
- Incompatibilidad de grupo sanguíneo con prueba de antiglobulina directa positiva, otras enfermedades hemolíticas conocidas (déficit de G6PD), aumento de ETC0.
- 35-36 semana de vida gestacional
- Hermano mayor recibió fototerapia
- Cefalohematoma o hematomas importantes
- Lactancia materna exclusivamente, sobre todo si hay una pérdida excesiva de peso
- Raza de Asia oriental\*

**Factores de riesgo menores**

- Nivel de TSB o TcB antes del alta en la parte alta de la zona de riesgo intermedio
- 37-38 semanas de edad gestacional
- Ictericia visible antes del alta
- Hermano mayor con ictericia
- Recién nacido macrosómico, hijo de madre diabética
- Edad materna >25 años
- Sexo masculino

Riesgo bajo (estos factores se asociaron con riesgo bajo de ictericia grave y se obtienen pot obten de importancia)

- Nivel de TSB o TcB antes del alta en la zona de riesgo bajo (fig. 102-8)
- >41 semanas de edad gestacional
- Alimentación exclusiva con biberón
- Hermano mayor con ictericia
- Raza negra
- Alta del hospital después de 72 h

\*La raza se define por la descripción de la madre.

BSI, Bilirrubina sérica total; ETC0, monóxido de carbono telespirometría calculado; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; TcB, bilirrubina transcutánea.

Oel Sucomité de la AAP sobre hiperbilirrubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.



**TABLA 102-3. Pruebas complementarias del niño de 35 semanas o más de gestación con ictericia**

| INDICACIONES   | PRUEBAS   |
|--|---|
| Ictericia en las primeras 24 h   | Medición de la TcB y/o BST  |
| La ictericia parece excesiva para la edad del niño   | Medición de la TcB y/o BST  |
| El niño recibe fototerapia o presenta un aumento rápido de la BST (sobrepasa los percentiles [fig. 102-8]) que no se explica por la historia y la exploración física | Grupo sanguíneo y prueba de Coombs, si no se tiene de la sangre del cordón<br>Hemograma completo<br>Medición de la bilirrubina directa o conjugada<br>Es una opción realizar el recuento de reticulocitos, medir la G6PD y la ETCO <sub>2</sub> , si es posible<br>Repetir la medición de BST en 4-24 h según la edad del neonato y el nivel de BST |
| Concentraciones de BST que se acercan a los niveles de exanguinotransfusión o que no responden a la fototerapia  | Recuento reticulocitario, G6PD, albúmina, ETCV, si es posible   |
| Nivel de bilirrubina directa (o conjugada) elevado   | Análisis y cultivo de orina. Valorar la existencia de sepsis si la historia y la exploración física lo sugieren   |
| Ictericia presente en la 3.ª semana de vida o neonato enfermo  | Nivel de bilirrubina directa (o conjugada) y total<br>Si bilirrubina directa elevada, evaluar las causas de colestasis<br>Comprobar los resultados de la exploración tiroidea y de galactosemia y explorar al niño para detectar signos o síntomas de hipotiroidismo  |

BST, Bilirrubina sérica total; ETCO<sub>2</sub>, monóxido de carbono telespiratorio calculado; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; TcB, bilirrubina transcutánea.

Del Subcomité de la AAP sobre hiperbilirrubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:237-316.

hemolisis o sepsis está indicada la determinación de la bilirrubinemia. Mientras que la ictericia debida a depósito de bilirrubina indirecta en la piel suele presentar una coloración amarilla brillante o anaranjada; la de tipo obstructivo (bilirrubina directa) suele tener un tono verdoso o amarillo pardusco. Aunque los signos de encefalopatía bilirrubínica no suelen aparecer en el primer día, los neonatos afectados pueden presentar letargia, mala alimentación y sin tratamiento pueden evolucionar a encefalopatía bilirrubínica aguda (cap. 102.4).

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** La ictericia por bilirrubina directa o indirecta, presente al nacer o que aparece durante las primeras 24 horas de vida, requiere una atención inmediata. Puede ser secundaria a eritroblastosis fetal, hemorragia interna, sepsis o infecciones congénitas, como sífilis, citomegalovirus, rubéola o toxoplasmosis. Se debe sospechar un cuadro de hemolisis si hay un aumento rápido en la bilirrubina sérica (>0,5 mg/dl/h), anemia, palidez, reticulocitosis, hepatoesplenomegalia y antecedentes familiares. Los niños que han recibido transfusiones intrauterinas por la eritroblastosis fetal tienen una ictericia con una proporción anormalmente elevada de bilirrubina directa. La ictericia que aparece en el segundo o tercer día de vida suele ser fisiológica, aunque puede indicar una anomalía más grave. La ictericia no hemolítica familiar (síndrome de Crigler-Najjar) y la ictericia de la lactancia materna de comienzo temprano también aparecen por primera vez en el segundo o tercer día.

CiYantto Ira fcyYérava **cómim/;yçüispxé,** teA teas día y tente Va pwmera semana, se debe sospechar una posible septicemia o infección urinaria; también puede ser secundaria a otras infecciones, sobre todo sífilis, toxoplasmosis, enfermedad de inclusiones citomegálicas o por enterovirus. La ictericia secundaria a equimosis o extravasación sanguínea importantes puede aparecer durante el primer día o más tarde, sobre todo en los prematuros. La policitemia puede originar ictericia precoz.

El diagnóstico diferencial para la ictericia detectada después de la primera semana de vida es largo e incluye la ictericia por leche materna, septicemia, atresia o alteración congénita de los conductos biliares, hepatitis, fibrosis quística, galactosemia, hipotiroidismo y anemia hemolítica congénita relacionada con la morfología de los eritrocitos y los déficit enzimáticos (fig. 102-7). El diagnóstico diferencial para la ictericia prolongada durante el primer mes de vida incluye la colestasis relacionada con hiperalimentación, una hepatitis, una enfermedad de inclusio-

nes citomegálicas, sífilis, toxoplasmosis, una ictericia no hemolítica familiar, una atresia biliar congénita, galactosemia o el síndrome de biliar espesa tras una enfermedad hemolítica del recién nacido. De forma excepcional, la ictericia fisiológica puede prolongarse durante varias semanas, como en los niños hipoliroideos o con estenosis pilórica.

La valoración de los neonatos de bajo riesgo, nacidos a término y asintomáticos, puede realizarse mediante controles de las concentraciones séricas de bilirrubina total. Con independencia de la edad de gestación o del momento de aparición de la ictericia, los pacientes con una hiperbilirrubinemia significativa y los sintomáticos requieren una evaluación diagnóstica completa, que incluya la determinación de la bilirrubina directa e indirecta, la hemoglobina, el recuento reticulocitario, el grupo sanguíneo, la prueba de Coombs y un frotis de sangre periférica. La hiperbilirrubinemia indirecta, la reticulocitosis y los indicios de destrucción eritrocitaria en el frotis sanguíneo sugieren hemolisis (v. tabla 102-3); si no existe incompatibilidad de grupos sanguíneos, hay que pensar en una hemolisis de tipo no inmunitario. Si la hiperbilirrubinemia es de tipo directo, la hepatitis, anomalías congénitas de vías biliares (atresia, insuficiencia, enfermedad de Byler), los errores congénitos del metabolismo, la fibrosis quística y la sepsis constituyen posibilidades diagnósticas. Si el recuento de reticulocitos, la prueba de Coombs y la bilirrubina directa son normales, puede tratarse de una hiperbilirrubinemia indirecta fisiológica o patológica (v. fig. 102-7).

**ICTERICIA FISIOLÓGICA (ICTERICIA NEONATAL).** En circunstancias normales, la concentración de bilirrubina indirecta en la sangre del cordón umbilical es de 1-3 mg/dl y aumenta a un ritmo inferior a 5 mg/dl/24 horas; por tanto, la ictericia empieza a ser visible al segundo o tercer día, con un máximo de 5-6 mg/dl entre el segundo y cuarto día, y luego empieza a disminuir por debajo de 2 mg/dl entre el quinto y séptimo día de vida. A esta ictericia se la denomina *fisiológica*, y parece que se debe al aumento de la producción de bilirrubina por la destrucción de los hematíes fetales, y a la limitación transitoria de su conjugación en el hígado neonatal inmaduro.

De forma global, el 6-7% de los niños nacidos a término presenta una concentración de bilirrubina indirecta mayor de 12,9 mg/dl, y en menos del 3% los niveles sobrepasan los 15 mg/dl. Los factores de riesgo para la hiperbilirrubinemia indirecta incluyen la edad materna, la raza (chinos, japoneses, coreanos e indios norteamericanos), la diabetes materna, la prematuridad, algunos fármacos (vitamina K-, novobiocina), la altitud, la policitemia, el sexo masculino, la trisomía 21, los hematomas cutáneos, la extravasación sanguínea (cefalohematoma), la inducción del parto con oxitocina, la lactancia materna, la pérdida de peso (deshidratación o privación calórica), la demora en la defecación y los antecedentes de ictericia fisiológica en familiares/hermanos (v. tabla 102-2). En los niños que no presentan estos factores, la concentración de bilirrubina indirecta no suele sobrepasar los 12 mg/dl, mientras que los niños que presentan múltiples factores de riesgo son más propensos a tener concentraciones de bilirrubina más altas. Una combinación de leche materna, actividad de la UDP-glucuronosil-transferasa variable (1 A1) y alteraciones del gen transportador 2 de aniones orgánicos aumenta el riesgo en los niños asiáticos. Las concentraciones de bilirrubina a determinadas horas en las primeras 24 a 72 horas de vida pueden ayudar a predecir los niños que corren mayor riesgo de ictericia fisiológica externa (fig. 102-8). Los niveles de bilirrubina indirecta de los recién nacidos a término descienden hasta los valores de los adultos (1 mg/dl) a los 10-14 días de vida. La hiperbilirrubinemia indirecta prolongada durante más de 2 semanas, defecación frecuente, mifeilidad < 7 meses, déficit de glucuronil transferasa, ictericia por leche materna, hipotiroidismo u obstrucción intestinal. La ictericia que se asocia con estenosis pilórica puede deberse a la privación calórica, a un déficit de UDP-glucuronil transferasa hepática, o a un aumento de la circulación enterohepática de la bilirrubina inducido por un íleo. En los prematuros, el aumento de la bilirrubina sérica suele ser igual al de los neonatos a término o algo menor, pero dura más, por lo que suele alcanzar niveles más altos. Los niveles máximos de 8-12 mg/dl no suelen alcanzarse hasta el 4.º-7.º día y es raro observar la ictericia después del 10.º día, que se corresponde con la maduración de los mecanismos del metabolismo de la bilirrubina y de excreción.

El diagnóstico de ictericia fisiológica, tanto en los nacidos a término como en los prematuros, sólo se puede establecer cuando se han descartado otras causas conocidas de ictericia en función de los antecedentes, los signos clínicos y los datos de laboratorio (tabla 102-4). En ge-

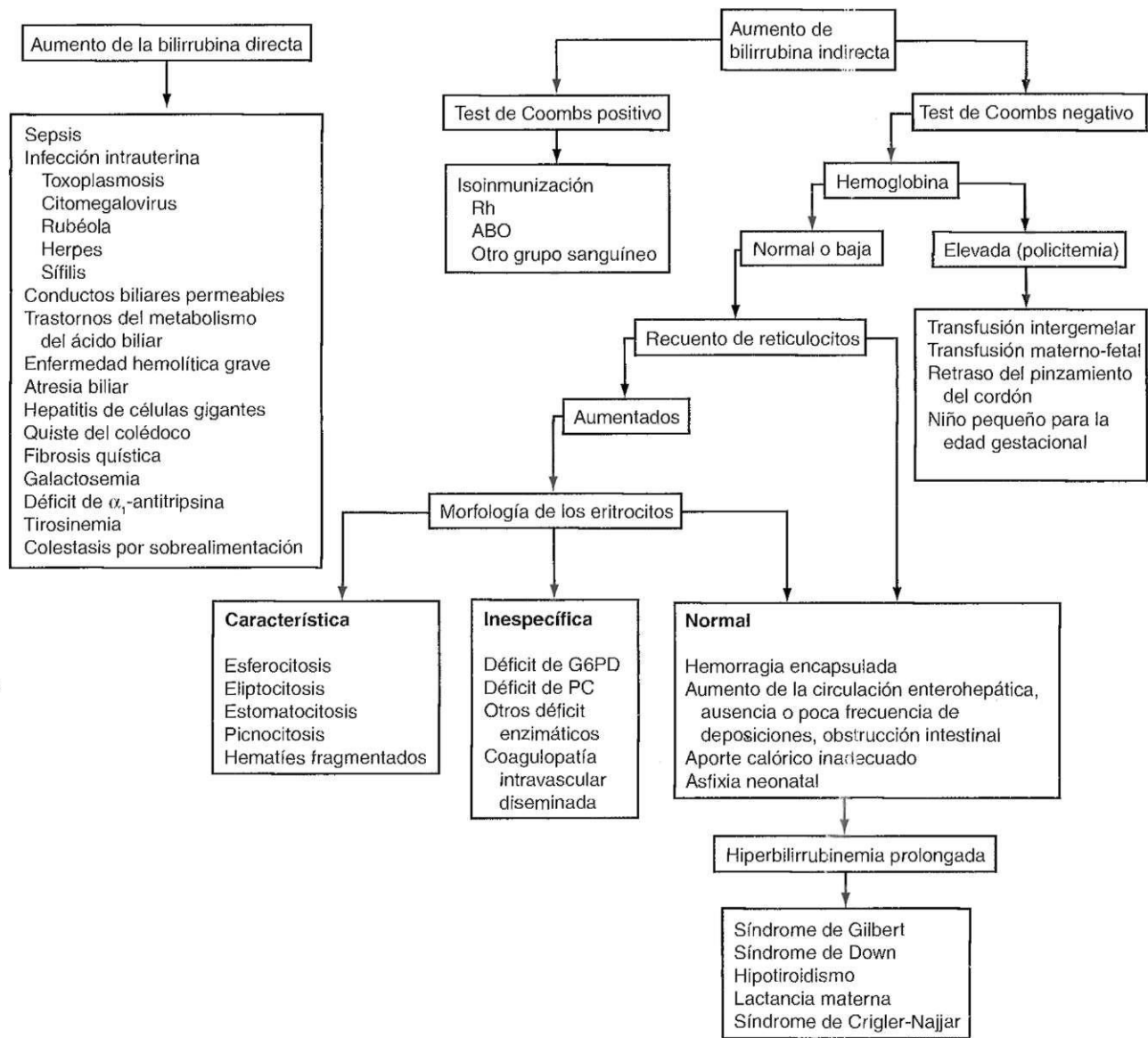


Figura 102-7. Esquema para el diagnóstico de ictericia neonatal. G6PD, Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; PC, piruvato cinasa. (De Osaki FA: Differential diagnosis of jaundice. En: laeuseh FIW, Ballard RA, Avery MA [eds.]: Schaffer and Avery's Diseases of the Newborn, 63 ed. Filadelfia, WB Saunders, 1991.)

neral, se debe buscar la causa de la ictericia cuando: 1) aparezca durante las primeras 24-36 horas de vida; 2) la bilirrubina sérica aumente a un ritmo superior a 5 mg/dl/24 horas; 3) la bilirrubina sérica supere los 12 mg/dl en los nacidos a término (sobre todo cuando no existen factores de riesgo) o los 10-14 mg/dl en los prematuros; 4) la ictericia persista después de 10-14 días, o 5) la bilirrubina directa sea superior a 2 mg/dl en cualquier momento. Otros factores que sugieren una causa patológica de la ictericia son los antecedentes familiares de enfermedades hemolíticas, la palidez, la hepatomegalia, la esplenomegalia, el fracaso de la fototerapia para disminuir la bilirrubina, los vómitos, la letargia, el rechazo a la toma, la pérdida excesiva de peso, la apnea, la bradicardia, las anomalías en las constantes vitales (como hipotermia), las heces acólicas, la orina oscura con positividad para la bilirrubina y los signos de encefalopatía bilirrubínica (cap. 102-4).

**HIPERBILIRUBINEMIA PATOLÓGICA.** La ictericia y la hiperbilirrubinemia subyacente se definen como patológicas cuando su momento de aparición, su duración o el patrón no se corresponden con lo observado en la ictericia fisiológica, o hay casos en los que la evolución es similar a la de esta última, pero existen otras razones que sugieren que el neonato presenta un riesgo especial de neurotoxicidad. Puede que resulte difícil determinar con exactitud la etiología de un aumento anómalo de la bilirrubina no conjugada. Muchos de estos niños pre-

sentan otros factores de riesgo como raza oriental, prematuridad, lactancia materna o pérdida de peso. Se utilizan los términos de *ictericia fisiológica excesiva* e *hiperbilirrubinemia del recién nacido* en aquellos niños en los que el principal problema parece ser el déficit o la inactividad de la glucuroniltransferasa de bilirrubina (síndrome de Gilbert), en vez de una sobrecarga de bilirrubina que dificulta la excreción (v. tabla 102-2). La combinación de déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) y una mutación de la región promotora de la UDP-glucuroniltransferasa 1 provoca una hiperbilirrubinemia indirecta sin signos de hemólisis. La hiperbilirrubinemia no fisiológica también puede deberse a mutaciones en el gen de la UDP-glucuroniltransferasa de bilirrubina.

El mayor riesgo de la hiperbilirrubinemia indirecta es la aparición de alteración neurológica inducida por la bilirrubina, que se produce de forma característica con altos niveles de bilirrubina indirecta (cap. 102.4). El desarrollo de encefalopatía bilirrubínica depende del nivel de bilirrubina indirecta, de la duración de la exposición a los niveles elevados, de la causa de la ictericia y del bienestar del neonato. La lesión neurológica incluida la encefalopatía bilirrubínica se desarrolla con niveles más bajos de bilirrubina en los prematuros y en presencia de asfisia, hemorragia intraventricular, hemólisis o fármacos que desplazan la bilirrubina de la albúmina. No se sabe con seguridad el valor sérico exacto de bilirrubina indirecta perjudicial para los recién nacidos con MBPN.

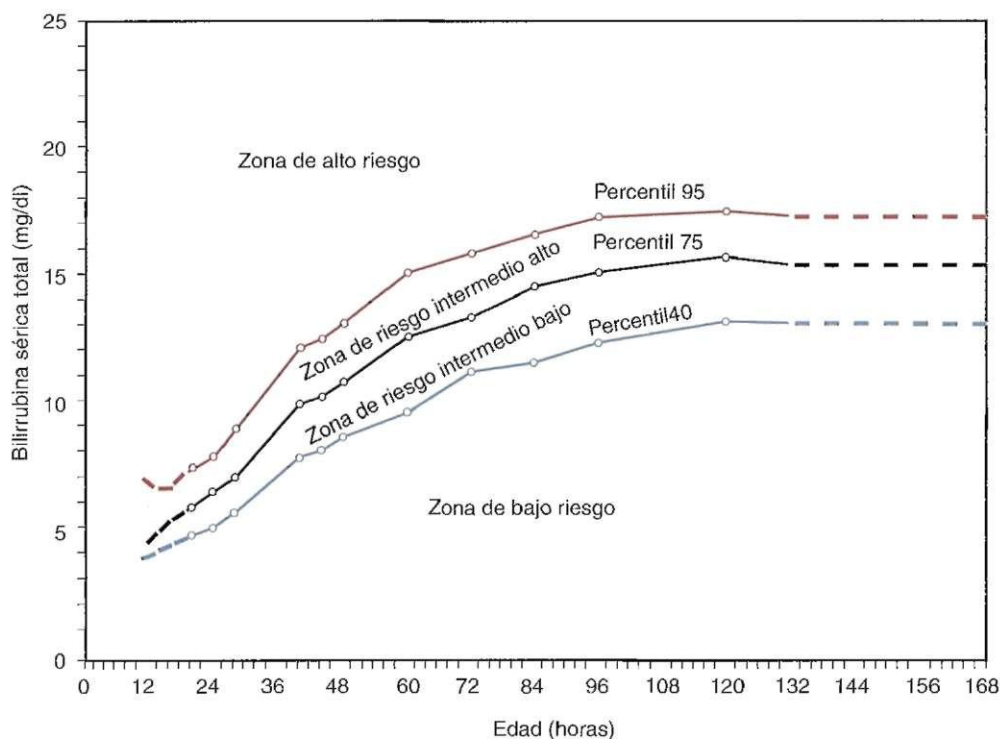


Figura 102-8. Riesgo de los neonatos sanos nacidos a término y cerca de término según los valores de bilirrubina sérica específicos de cada hora. La zona de alto riesgo está señalada por la línea del percentil 95. La zona de riesgo intermedio se subdivide en zonas de riesgo mayor y menor en la línea del percentil 75. La zona de bajo riesgo se define de manera particular y estadística por la línea del percentil 40. (De Bhutani VK, Johnson 1, Sivieri F2V1: Predictive ability of a pre-discharge hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near term newborns. *Pediatrics* 1999; 103:6-14.)

**ICTERICIA ASOCIADA CON LA LACTANCIA MATERNA.** Alrededor del 2% de los niños nacidos a término alimentados al pecho presenta aumentos significativos de los niveles de bilirrubina no conjugada (ictericia por la lactancia materna) después del 7.º día de vida, y se alcanzan unas concentraciones máximas de hasta 10-30 mg/dl durante la segunda-tercera semana. Si se continúa con la lactancia materna, la

bilirrubina desciende de forma gradual pero puede persistir durante 3-10 semanas con niveles más bajos. Si se interrumpe la lactancia, la bilirrubinemia cae rápidamente y suele alcanzar los valores normales al cabo de unos días. Con la interrupción de la lactancia materna los niveles de bilirrubina no suelen volver a los altos niveles previos. La fototerapia puede resultar beneficiosa (cap. 102.4). Estos recién nacidos están

**TABLA 102-4.** Características diagnósticas de los diferentes tipos de ictericia neonatal

| DIAGNÓSTICO                                       | NATURALEZA DE LA REACCIÓN DE VAN DEN BERGH | ICTERICIA  |            | CONCENTRACIÓN MÁXIMA DE BILIRRUBINA |                | ACUMULACIÓN DE LA BILIRRUBINA (mg/dl/día) | OBSERVACIONES   |
|---|--|--|------------|-------------------------------------|----------------|---|---|
|   |  | Aparece  | Desaparece | mg/dl                               | Edad en días   |   |   |
| «Ictericia fisiológica»:                          |  |  |            |                                     |                |   |   |
| Nacido a término                                  | Indirecta                                  | 2-3 días   | 4-5 días   | 10-12                               | 2-3            | <5  | Suele tener relación con el grado de madurez  |
| Prematuro   | Indirecta                                  | 3-4 días   | 7-9 días   | 15                                  | 6-8            | <5  |   |
| Hiperbilirrubinemia debida a factores metabólicos |  |  |            |                                     |                |   |   |
| Nacido a término                                  | Indirecta                                  | 2-3 días   | Variable   | >12                                 | Primera semana | <5  | Factores metabólicos: hipoxia, dificultad respiratoria, falta de carbohidratos  |
| Prematuro   | Indirecta                                  | 3-4 días   | Variable   | >15                                 | Primera semana | <5  | Influencias hormonales: cretinismo, hormonas, síndrome de Gilbert   |
| Cuadros hemolíticos y hematoma                    | Indirecta                                  | Puede aparecer en las primeras 24 horas                              | Variable   | Ilimitada                           | Variable       | Habitualmente >5                          | Factores genéticos: síndrome de Crigler-Najjar, síndrome de Gilbert<br>Fármacos: vitamina K, novobiocina<br>Eritroblastosis: Rh, ABO, Kell<br>Cuadros hemolíticos congénitos: esferocíticos, no esferocíticos<br>Picnocirosis infantil<br>Fármacos: vitamina K<br>Hemorragias encapsuladas, hematomas |
| Factores hemolíticos y hepatotóxicos mixtos       | Indirecta y directa                        | Puede aparecer en las primeras 24 horas                              | Variable   | Ilimitada                           | Variable       | Habitualmente >5                          | Infecciones: sepsis bacterianas, pielonefritis, hepatitis, toxoplasmosis, enfermedad de inclusiones citomegálicas, rubéola, sífilis<br>Fármacos: vitamina K   |
| Lesión hepatocelular                              | Indirecta y directa                        | Normalmente a los 2-3 días, pero puede aparecer en la segunda semana | Variable   | Ilimitada                           | Variable       | Variable, puede ser >5                    | Atresia biliar; galactosemia; hepatitis, infecciones, colestasis familiar, insuficiencia de conductos biliares  |

De Brown AK: Neonatal jaundice. *Pediatr Clin North Am* 1962; 9:575-603.

De Brown AK: Neonatal jaundice. *Pediatr Clin North Am* 1962; 9:575-603.



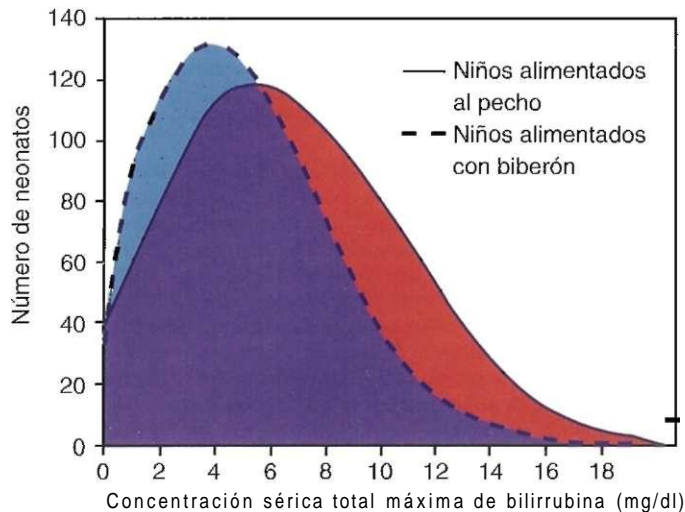


Figura 102-9. Distribución de los niveles máximos de bilirrubina en la primera semana de vida en lactantes de raza blanca con un peso mayor de 2.500 g que reciben lactancia materna y artificial. (De Maisels MJ, Gifford IC: Normal serum bilirubin levels in the newborn and the effect of breast-feeding. *Pediatrics* 1986; 78:837-843.)

por lo demás sanos, sin embargo, se ha descrito algún caso de encefalopatía bilirrubínica. Aunque es infrecuente, la encefalopatía bilirrubínica puede producirse en pacientes con ictericia por leche materna. Se desconoce la causa exacta, pero en algunos la leche contiene una glucuronidasa que podría ser la responsable de la ictericia.

Se debe diferenciar este síndrome de la hiperbilirrubinemia indirecta, acentuada, de comienzo precoz de la primera semana de vida, en la que los bebés alimentados al pecho presentan niveles mayores de bilirrubina que los alimentados con biberón (fig. 102-9). La hiperbilirrubinemia (>12 mg/dl) aparece en la primera semana de vida en el 13% de los neonatos alimentados al pecho y puede deberse a una disminución de la ingestión de leche con deshidratación o reducción del aporte calórico. Si se administran suplementos de agua glucosada a los niños alimentados al pecho, aumentan los niveles de bilirrubina, en parte por la reducción de la ingestión de leche materna, que tiene una mayor densidad calórica. Se puede disminuir la incidencia de la ictericia precoz por la lactancia materna si se aumenta la frecuencia de las teladas (más de 10 cada 24 horas), si se alimenta al niño también por la noche y si se evitan los suplementos de dextrosa al 5% o agua y se continúa el soporte de la lactancia.

**HEPATITIS NEONATAL.** Véase el capítulo 35.3.1

**ATRESIA BILIAR CONGÉNITA.** Véase el capítulo 353.1. La ictericia que persiste más de 2 semanas o se asocia con heces acólicas y orina oscura sugiere atresia biliar. Debe realizarse una evaluación diagnóstica inmediata, incluida una determinación de la bilirrubina directa, a todos estos neonatos.

**SÍNDROME DE BILIS ESPESA.** Véase Complicaciones tardías en el capítulo 103.

## 1024 • ENCEFALOPATÍA BILIRRUBÍNICA

La encefalopatía bilirrubínica, o kernicterus, es un síndrome neurológico debido al depósito de bilirrubina no conjugada (indirecta) en los ganglios basales y en los nodulos del tronco del encéfalo. La patogenia de la encefalopatía bilirrubínica es multifactorial y supone una interacción entre los niveles de bilirrubina no conjugada, la unión a la albúmina y los niveles de bilirrubina libre, el paso a través de la barrera hematoencefálica y la susceptibilidad neuronal a la lesión. También contribuyen en la rotura de la barrera hematoencefálica por enfermedad, asfixia u otros factores y los cambios de la barrera hematoencefálica asociados a la maduración.

Se desconoce la concentración sanguínea exacta a partir de la cual la bilirrubina indirecta o libre tiene efectos tóxicos para un determinado

niño, pero la encefalopatía bilirrubínica no suele aparecer en los nacidos a término sanos y en ausencia de hemólisis si los niveles séricos están por debajo de 25 mg/dl. En los neonatos a término, previamente sanos y alimentados sobre todo con lactancia materna, la encefalopatía bilirrubínica se desarrolla cuando los niveles de bilirrubina sobrepasan los 30 mg/dl, aunque el intervalo es amplio (21-50 mg/dl). Suele aparecer en la primera semana de vida pero se puede retrasar hasta la segunda o tercera semana. En los neonatos con enfermedad hemolítica, el riesgo es directamente proporcional a los niveles de bilirrubina sérica. También se desconoce el tiempo de exposición necesario para producir efectos tóxicos. Existen algunos datos que indican que la concentración de bilirrubina indirecta menor de 25 mg/dl afecta al CI de los recién nacidos a término sanos sin enfermedad hemolítica. En cualquier caso, cuanto más inmaduro es el neonato, más susceptible es a desarrollar encefalopatía bilirrubínica. En el capítulo 102.3, se comentan los factores que facilitan la entrada de la bilirrubina a través de la barrera hematoencefálica y al interior de las células cerebrales.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los signos y los síntomas de la encefalopatía bilirrubínica suelen aparecer a los 2-5 días de vida en los niños a término y a los 7 días como muy tarde en los prematuros, pero la hiperbilirrubinemia puede causar encefalopatía en cualquier momento del período neonatal. Las manifestaciones iniciales pueden ser sutiles y confundirse con las de la sepsis, la asfixia, la hipoglucemia, la hemorragia intracraneal y otras enfermedades sistémicas agudas del neonato. Suelen manifestar al principio letargo, rechazo al alimento y pérdida del reflejo de Moro. Después, el neonato puede dar una impresión de gravedad y abatimiento, con disminución de los reflejos tendinosos y dificultad respiratoria. Esto puede ir seguido de opistótonos, abombamiento de las fontanelas, contracturas faciales y de las extremidades, y llanto agudo. En estados avanzados, los neonatos presentan espasmos y convulsiones, y adoptan una postura con los brazos extendidos y rígidos, en rotación interna, y con los puños cerrados (tabla 102-5). En esta fase tardía no suele haber rigidez.

Muchos de los niños que progresan hasta presentar estos graves signos neurológicos fallecen; los supervivientes suelen estar muy afectados, pero puede parecer que se recuperan y durante 2 o 3 meses presentan pocas anomalías. Después, durante el primer año de vida, suelen reaparecer el opistótonos, la rigidez muscular, los movimientos irregulares y las convulsiones. Durante el segundo año, disminuyen el opistótonos y las convulsiones, pero los movimientos irregulares e involuntarios, la rigidez muscular o, en algunos casos, la hipotonía aumentan de forma paulatina. Hacia el tercer año de vida, se suele manifestar el síndrome neurológico completo, que consiste en coreoatetosis bilateral con espasmos musculares involuntarios, signos extrapiramidales, convulsiones, retraso mental, disartria, hipoacusia para sonidos de alta frecuencia, estrabismo y defecito en el músculo elevador de los ojos. Algunos niños presentan síntomas piramidales, hipotonía y ataxia. En los casos de afectación leve, el síndrome se caracteriza por una incoordinación neuromuscular leve o moderada, hipoacusia parcial o «disfunción cerebral mínima», que aparece de forma aislada o en combinación; estos problemas pueden pasar inadvertidos hasta que el niño va al colegio (v. tabla 102-5).

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** La superficie cerebral suele tener un color amarillo pálido. En el corte, algunas regiones presentan una tinción amarilla por la bilirrubina no conjugada, sobre todo el núcleo subtalámico, el hipocampo y las áreas olfatorias adyacentes, los cuerpos estriados, el tálamo, el globo pálido, el putamen, el clivus inferior, los nú-

**TABLA 102-5.** Características clínicas de la encefalopatía bilirrubínica

### FORMA AGUDA

Fase 1 (primeras 24-48 horas): succión pobre, estupor, hipotonía, convulsiones  
Fase 2 (mediados de la primera semana): hipertonia de los músculos extensores, opistótonos, retrocolis (tortícolis con la cabeza hacia atrás), fiebre  
Fase 3 (después de la primera semana): hipertonia

### FORMA CRÓNICA

Primer año: hipotonía, reflejos tendinosos profundos exaltados, reflejos tónicos cervicales obligatorios, retraso en la adquisición de las habilidades motoras  
Tras el primer año: trastornos del movimiento (coreoatetosis, balismo, temblor), mirada hacia arriba, hipoacusia neurosensorial

De Denney PA, Seidman DS, Stevenson DK: Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001; 344:581-590.



cieos cerebrosos y los núcleos de los pares craneales. También puede haber lesión en las zonas no pigmentadas, caracterizada por pérdida neuronal, gliosis reactiva y atrofia de los sistemas de fibras afectados en las fases avanzadas de la enfermedad. Estas lesiones se han relacionado con el desarrollo de sistemas enzimáticos oxidativos en diversas regiones cerebrales, y el patrón lesional coincide en parte con el de las lesiones cerebrales producidas por la hipoxia. Las pruebas disponibles apoyan la hipótesis de que la bilirrubina interfiere con la utilización del oxígeno por el tejido cerebral, quizá mediante lesión de la membrana celular; los antecedentes de lesiones hipóxicas aumentan la predisposición al daño neuronal. Si se observa una tinción macroscópica de bilirrubina sin los cambios microscópicos específicos de la encefalopatía bilirrubínica, es posible que se trate de otro trastorno.

**INCIDENCIA Y PRONÓSTICO.** Si se usan criterios anatomopatológicos, un tercio de los niños (con independencia de la edad gestacional) con enfermedad hemolítica no tratada y concentraciones de bilirrubina por encima de 25-30 mg/dl presentará encefalopatía bilirrubínica. En las autopsias, la incidencia de encefalopatía bilirrubínica en los prematuros con hiperbilirrubinemia es del 2-16% y se relaciona con los factores de riesgo comentados en el capítulo 102.3. No hay datos fiables sobre la frecuencia del síndrome clínico, ya que sus manifestaciones son muy variables. Los signos neurológicos manifiestos tienen un pronóstico sombrío; más del 75% de estos niños muere, y el 80% de los supervivientes afectados presenta coreoatetosis bilateral, con espasmos musculares involuntarios. Son frecuentes el retraso mental, la hipoauesia y la tetraplejía espástica.

**PREVENCIÓN.** Aunque se pensaba que la encefalopatía bilirrubínica era una enfermedad del pasado, se han descrito algunos casos de efectos neurotóxicos de la bilirrubina en niños nacidos a término y próximos a término dados de alta como sanos. Algunos expertos recomiendan un cribado selectivo de hiperbilirrubinemia en las primeras 24-48 horas de vida en todos los neonatos para identificar los que tienen alto riesgo de ictericia grave y alteración neurológica inducida por bilirrubina.

Para que la prevención sea eficaz, es necesaria una vigilancia continua y un enfoque sistémico y práctico para distinguir los neonatos con ictericia neonatal benigna de los que tienen ictericia con un curso menos predecible y potencialmente dañino. Los protocolos que utilizan el nomograma de bilirrubina específico por horas (v. fig. 102-8), la exploración física y los factores clínicos de riesgo han tenido éxito a la hora de identificar pacientes con riesgo de hiperbilirrubinemia y que son candidatos para el tratamiento individualizado. La Academia Americana de Pediatría (AAP) señala una serie de causas de encefalopatía bilirrubínica potencialmente evitables: 1) alta precoz (<48 h) sin seguimiento temprano (en las 48 h siguientes al alta); este problema es sobre todo importante en los neonatos cerca de término (35-37 semanas de gestación); 2) ineficacia en la determinación del nivel de bilirrubina en un neonato en el que se observa ictericia en las primeras 24 horas; 3) ineficacia en reconocer si existen factores de riesgo de hiperbilirrubinemia; 4) subestimación de la gravedad de la ictericia mediante la valoración clínica (visual); 5) falla de preocupación por la presencia de ictericia; 6) retraso en la determinación de los valores de bilirrubina a pesar de una ictericia intensa o retraso en el inicio de la fototerapia con niveles altos de bilirrubina, y 7) falta de respuesta ante la preocupación de los padres por la ictericia, rechazo del alimento o la letargía. El subcomité de la AAP sobre hiperbilirrubinemia elaboró unas directrices para el tratamiento basado en la evidencia de neonatos de al menos 35 semanas de vida (fig. 102-10). Además, recomiendan determinar antes del alta los factores de riesgo para cada niño a partir de protocolos establecidos (v. tabla 102-2). Se recomienda también lo siguiente: 1) en todo neonato con ictericia objetivable en las primeras 24 horas, hay que determinar el valor de bilirrubina y si está elevado, se debe evaluar al niño por un posible trastorno hemolítico y 2) en los neonatos que fueron dados de alta antes de las 48 horas posparto se debe llevar a cabo un seguimiento a los 2 o 3 días del alta. El seguimiento temprano es sobre todo importante en los neonatos de menos de 38 semanas de gestación. El momento de realizar el seguimiento depende de la edad al alta y de la presencia de factores de riesgo. En algunos casos, el seguimiento es necesario a las 24 horas. Es fundamental el seguimiento después del alta para detectar precozmente los problemas relacionados con la hiperbilirrubinemia y la progresión de la enfermedad. En una fase temprana debe hablarse con los padres acerca de los posibles problemas con el color de la piel del niño y las actividades conductuales y debería in-

cluirse educación sobre posibles riesgos y neurotoxicidad. Durante el período neonatal es fundamental promover la lactancia, la educación, el apoyo y los servicios de seguimiento. Se debe aconsejar a las madres que den de mamar a los niños cada 2-3 horas y evitar complementar con agua o agua glucosada para garantizar una correcta hidratación y aporte calórico.

**TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA.** Con independencia de la etiología, el tratamiento debe evitar la neurotoxicidad relacionada con la bilirrubina indirecta. Se recomienda el uso de la fototerapia o, si ésta fracasara, de la exanguinotransfusión, para mantener la bilirrubina total máxima por debajo de los niveles patológicos (figs. 102-11 y 102-12 y tabla 102-6). Se debe sopesar el riesgo de lesión del SNC con el riesgo del tratamiento. No existe un acuerdo unánime sobre el nivel exacto de bilirrubina para iniciar la fototerapia. Como los efectos de la fototerapia tardan 6-12 horas en aparecer, se debe iniciar su aplicación antes de que los niveles alcancen el valor que recomienda el uso de la exanguinotransfusión. Cuando se identifica, debe tratarse la causa de los niveles altos de bilirrubina y los factores fisiológicos que contribuyen a la susceptibilidad neuronal (antibióticos en caso de septicemia y corrección de la acidosis) (tabla 102-7).

**Fototerapia.** La exposición a una alta intensidad de luz del espectro visible disminuye la ictericia clínica y la hiperbilirrubinemia indirecta. La bilirrubina absorbe el máximo de luz azul (420-470 nm). También se pueden reducir los niveles de bilirrubina con luces blancas de amplio espectro, luces azules, luces azules especiales de espectro limitado (súper) y luces verdes. La bilirrubina de la piel absorbe la energía lumínica, que origina varias reacciones fotoquímicas. Uno de los productos principales de la fototerapia es un resultado de la reacción de fotoisomerización que convierte la bilirrubina nativa 4Z, 15Z, no conjugada y tóxica, en el isómero de configuración no conjugado bilirrubina 4Z, 15E, que se excreta por la bilis sin necesidad de conjugación. El otro producto importante de la fototerapia es la lumirrubina, un isómero estructural irreversible convertido a partir de la bilirrubina natural y que es excretado por el riñón sin conjugación.

El efecto terapéutico de la fototerapia está en función de la energía lumínica emitida en el intervalo eficaz de longitudes de onda, de la distancia entre la lámpara y el niño, y de la superficie cutánea expuesta, así como del ritmo de la hemólisis, y del metabolismo in vivo y de la excreción de la bilirrubina. Las unidades de fototerapia disponibles comercialmente difieren bastante en el espectro y la intensidad de la luz emitida; por tanto, sólo se puede medir con exactitud la dosis sobre la superficie cutánea. La piel oscura no altera la eficacia de la fototerapia. La fototerapia intensiva máxima se debe emplear cuando los niveles de bilirrubina indirecta se aproximen a los indicados en la figura 102-11 y la tabla 102-7. Este tratamiento consiste en colocar tubos fluorescentes de «azul especial» a 15-20 cm del niño, y una manta de fibra óptica bajo su espalda, para aumentar la superficie expuesta.

El empleo de la fototerapia ha disminuido la necesidad de exanguinotransfusiones en los neonatos a término y pretermiños con ictericia hemolítica y no hemolítica. Pero si existen indicaciones para la exanguinotransfusión, no debe ser sustituida por la fototerapia. No obstante, la fototerapia reduce la necesidad de repetir la exanguinotransfusión en los niños con hemólisis. La fototerapia convencional se aplica de forma continua, y se debe cambiar con frecuencia la postura del niño para conseguir la máxima exposición cutánea. Se debe interrumpir en cuanto la concentración de bilirrubina indirecta haya descendido hasta niveles considerados no peligrosos en función de la edad y el estado del niño. Se deben controlar la bilirrubina sérica y el hematocrito cada 4-8 horas en los niños con enfermedad hemolítica o en los que tienen unas concentraciones de bilirrubina próximas a los valores considerados tóxicos para cada caso. En otros pacientes, sobre todo los neonatos a término, se pueden realizar dichos controles con menos frecuencia. Esta vigilancia debe continuar como mínimo 24 horas tras la interrupción de la fototerapia en los pacientes con enfermedad hemolítica, ya que a veces se producen aumentos imprevistos de la bilirrubina sérica que requieren seguir con el tratamiento. No se puede utilizar el color de la piel como parámetro para valorar la eficacia de la fototerapia; puede parecer que la piel de los niños expuestos a la luz no presenta casi ictericia, aun cuando existe todavía una notable hiperbilirrubinemia. Aunque no es necesario para todos los niños afectados, puede ser beneficioso añadir suplementos de líquido intravenoso a las comidas orales en los pacientes deshidratados o aquellos con niveles altos de bilirrubina cerca de la necesidad de exanguinotransfusión.

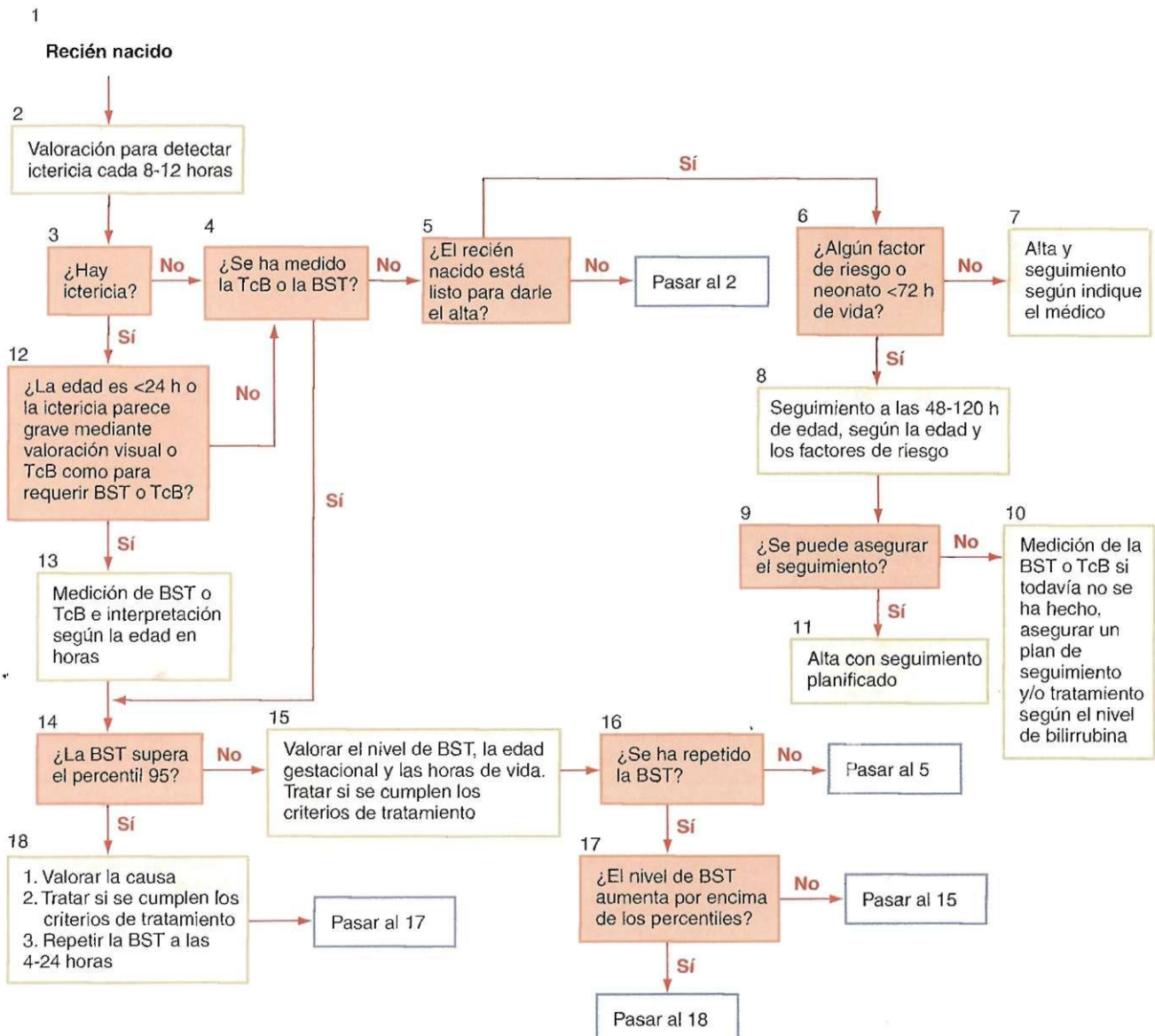


Figura 102-10. Algoritmo para el tratamiento de la ictericia en el servicio de neonatología. BST, Bilirrubina sérica total; TcB, bilirrubina transcutánea. (De American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.)

Las complicaciones de la fototerapia incluyen las deposiciones blandas, las erupciones maculares eritematosas asociadas con porfirinemia transitoria, la hipertermia y la deshidratación (por aumento de las pérdidas insensibles, diarrea), el enfriamiento por exposición del niño desnudo, y el *síndrome del niño bronceado*. La fototerapia está contraindicada si existe portirria. Antes de iniciar la fototerapia, hay que cerrar y tapar adecuadamente los ojos del niño para evitar la exposición a la luz y el daño corneal. Los vendajes deben colocarse de manera adecuada para evitar la lesión por presión de los ojos cerrados y la erosión de las córneas si el niño abriera los ojos bajo el vendaje. También debe taparse la nariz. Conviene controlar la temperatura corporal y proteger al niño frente a una posible rotura de la lámpara. Se debe medir la radiación directamente, y se deben anotar los detalles de la exposición (tipo y antigüedad de las lámparas, duración de la exposición, distancia entre el niño y la fuente de luz. En el niño con enfermedad hemolítica, hay que vigilar la posible aparición de anemia, que podría requerir transfusiones de sangre. La anemia puede desarrollarse a pesar de disminuir los niveles de bilirrubina. La amplia experiencia clínica sugiere que los efectos biológicos adversos a largo plazo están ausentes, son mínimos o pasan inadvertidos.

El *síndrome del niño bronceado* hace alusión a la coloración marrón grisácea oscura que a veces presenta la piel de los niños sometidos a fo-

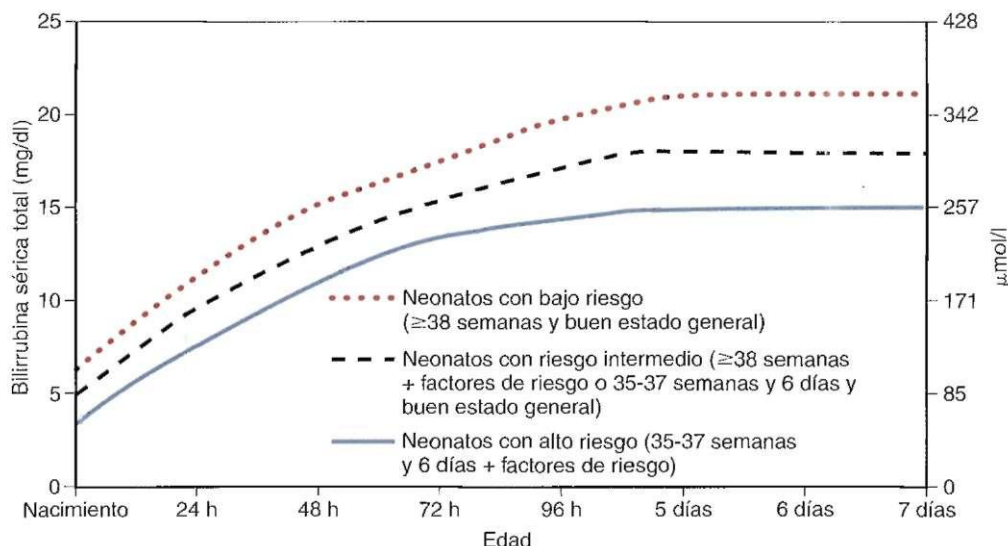
toterapia. Casi todos los niños que lo presentan habían tenido un aumento significativo de la bilirrubina directa y a veces con otras manifestaciones de hepatopatía obstructiva. La coloración puede obedecer a una modificación fotoinducida de porfirinas, que suelen aparecer durante la ictericia colestásica, y puede durar muchos meses. A pesar del síndrome, se puede continuar la fototerapia si es necesaria.

TABLA 102-6. Concentraciones máximas recomendadas de bilirrubina indirecta sérica (mg/dl) en lactantes prematuros

| PESO AL NACER (g) | SIN COMPLICACIONES | CON COMPLICACIONES* |
|-------------------|--------------------|---------------------|
| <1.000            | 12-13              | 10-12               |
| 1.000-1.250       | 12-14              | 10-12               |
| 1.251-1.499       | 14-16              | 12-14               |
| 1.500-1.999       | 16-20              | 15-17               |
| 2.000-2.500       | 20-22              | 18-20               |

La fototerapia suele comenzarse cuando se alcanza el 50-70% del nivel máximo de bilirrubina indirecta. Si el valor sobrepasa este dintel, si la fototerapia no consigue reducir el nivel máximo de bilirrubina o si hay signos de encefalopatía bilirrubínica, está indicada la exanguinotransfusión.

\*Entre las complicaciones se incluyen asfixia perinatal, acidosis, hipoxia, hipotermia, hipoalbuminemia, meningitis, HIV, hemolisis, hipoglucemia o signos de encefalopatía bilirrubínica.



- Utilice bilirrubina total. No extraiga la bilirrubina directa o conjugada.
- Factores de riesgo = enfermedad hemolítica isoinmunitaria, déficit de G6PD, asfisia, letargo importante, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis o albúmina <3 g/dl (si se mide).
- Para los niños sanos de 35-37 semanas y 6 días, se pueden ajustar los niveles de bilirrubina sérica total para trabajar alrededor de la línea de riesgo intermedio. Es una opción actuar con niveles de bilirrubina total inferiores para neonatos cerca de las 35 semanas y con niveles superiores para los que se acercan a las 37 semanas y 6 días.
- Se puede administrar la fototerapia convencional en el hospital o en casa con niveles de bilirrubina sérica total 2-3 mg/dl (35-50 μmol/l) por debajo de los mostrados, pero la fototerapia no debe administrarse en casa si el niño presenta factores de riesgo.

Figura J02-11. Recomendaciones para la fototerapia en recién nacidos hospitalizados de 35 semanas o más de gestación. Nota: estas recomendaciones se basan en datos limitados y los niveles mostrados son aproximaciones. Estas recomendaciones hacen referencia al uso de fototerapia intensiva que debería emplearse cuando la bilirrubinemia total superara la línea indicada para cada categoría. Eos niños se consideran de «alto riesgo» debido a los posibles efectos negativos de las enfermedades por unión de la albúmina a la bilirrubina, la barrera hematoencefálica y la susceptibilidad de las células cerebrales a la lesión por bilirrubina. El término de «fototerapia intensiva» implica la radiación en el espectro del azul-verde (longitudes de onda alrededor de 430-490 nm) de al menos 30 uW/cm<sup>2</sup>/iip (medida en la piel del niño directamente por debajo del centro de la unidad de fototerapia) y administrada a la máxima extensión posible de piel del neonato. La radiación medida por debajo del centro de la fuente luminosa es mucho mayor que la medida en la periferia. Las mediciones deben realizarse con un radiómetro especificado por el fabricante del sistema de fototerapia. Si los niveles de bilirrubinemia total se acercan o superan la línea de exanguinotransfusión (v. fig. 102-12), los laterales de la incubadora, cuna o calentador deben revestirse con hoja de aluminio o material blanco, para aumentar la superficie expuesta del niño y la eficacia de la fototerapia. Si el nivel de bilirrubinemia total no disminuye o sigue aumentando en un neonato que recibe fototerapia, debe sugerir la presencia de hemólisis. Los niños en fototerapia y con un nivel de bilirrubina conjugada o directa alto (ictericia colestásica) pueden desarrollar un síndrome del bebé bronceado. G6PD, Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. (De American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.)

TABLA 102-7. Ejemplo de los pasos clínicos para el tratamiento del recién nacido readmitido para fototerapia o exanguinotransfusión

#### Tratamiento

La fototerapia y/o exanguinotransfusión debe usarse tal como se indica en las figuras 102-11 y 102-12

#### Pruebas de laboratorio

Niveles de bilirrubina total y directa

Grupo sanguíneo (ABO, Rh)

Prueba de anticuerpos directa (Coombs)

Albúmina sérica

Hemograma completo con diferencial y frotis para analizar la morfología eritrocitaria

Recuento reticulocitario

ETC0, (si es posible)

G6PD si la raza o el origen geográfico lo sugieren o la respuesta a la fototerapia es débil

Orina para detectar sustancias reductoras

Si la historia y/o la presentación sugieren sepsis, realizar hemocultivo, urocultivo y análisis del LCR para proteínas, glucosa, recuento celular y cultivo

#### Medidas

Si la bilirrubina total >25 mg/dl (428 μmol/l) o >20 mg/dl (342 μmol/l) en un neonato enfermo o un neonato menor de 38 semanas de gestación, debe determinarse el grupo sanguíneo y pruebas cruzadas y pedir sangre en caso de que sea necesario realizar una exanguinotransfusión

En neonatos con enfermedad hemolítica isoinmunitaria y nivel de bilirrubina total que aumenta a pesar de la fototerapia intensa o dentro del intervalo de 2-3 mg/dl (34-51 μmol/l) del nivel de exanguinotransfusión (fig. 102-12), debe administrarse 0,5-1 g/kg de inmunoglobulina intravenosa durante 2 h y repetir en 12 h en caso necesario

Si la pérdida de peso del neonato desde el nacimiento es >12% o hay pruebas clínicas o bioquímicas de deshidratación, debe recomendarse las fórmulas o leche materna extraída y almacenada. Si existe dificultad para ingerir líquidos, deben administrarse líquidos intravenosos.

#### Para niños que reciben fototerapia intensa

Lactancia materna o biberón (fórmulas o leche materna almacenada) cada 2-3 h

Si la bilirrubina total >25 mg/dl (428 μmol/l), repetir la medición a las 2-3 h

Si la bilirrubina total es de 20-25 mg/dl (342-428 μmol/l), repetir a las 3-4 h. Si es <20 mg/dl (342 μmol/l), repetir a las 4-6 h. Si la bilirrubina total sigue cayendo, repetir a las 8-12 h...

Si la bilirrubina no desciende o se acerca cada vez más al nivel de exanguinotransfusión o la relación BST/albumina supera los niveles de la figura 102-12, hay que considerar la exanguinotransfusión (v. fig. 102-12 para las recomendaciones de exanguinotransfusión)

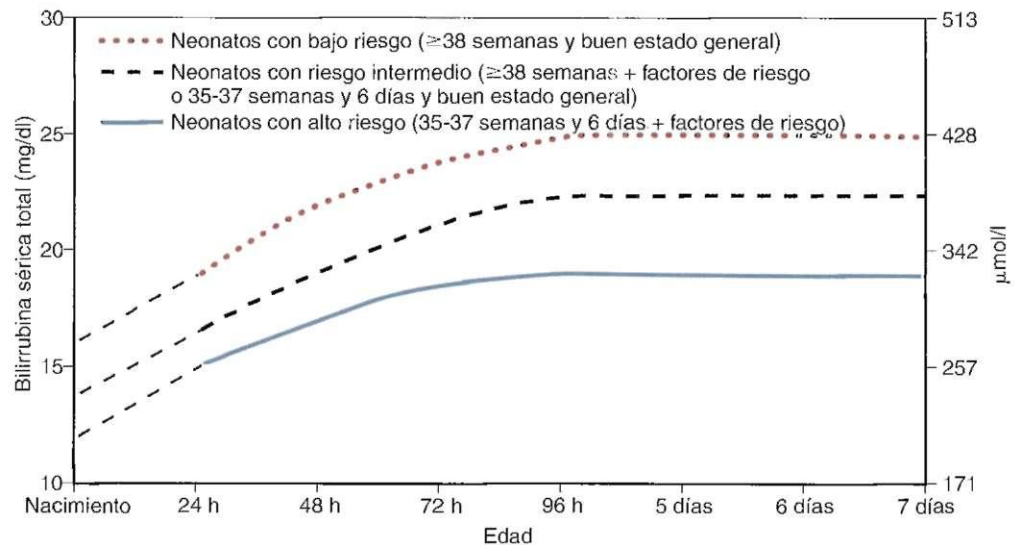
Cuando la bilirrubina total es <13-14 mg/ml (239 μmol/l), interrumpir la fototerapia

Según la causa de la hiperbilirrubinemia, es una opción medir la bilirrubina total a las 24 h del alta para comprobar un posible efecto rebote

BST, Bilirrubina sérica total; ETC0, monóxido de carbono telespratorio calculado; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; TcB, bilirrubina transcutánea.

Del Subcomité de la AAP sobre hiperbilirrubinemia/Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004; 114:297-316.

Figura 102-12. Recomendaciones para exanguinotransfusión en neonatos hospitalizados de 35 semanas de gestación o más. Nota: los niveles sugeridos representan un consenso de la mayoría del comité, pero se basan en datos limitados y son aproximaciones. Durante la hospitalización por el parto, se recomienda la exanguinotransfusión si la bilirrubinemia total aumenta a esos niveles a pesar de la fototerapia. Para los niños que vuelven a ingresar, si el nivel de bilirrubina sérica total supera el que indica exanguinotransfusión, hay que repetir la medición de bilirrubina cada 2-3 horas y considerar la exanguinotransfusión si los niveles siguen por encima de los indicados tras fototerapia intensiva durante 6 horas. Se pueden usar las relaciones IVA junto con el nivel de bilirrubinemia total, pero no sustituirlas por éste, como la relación de G6PD, (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa). (De American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.)



- > Las líneas discontinuas para las primeras 24 horas indican incertidumbre ya que pueden producirse numerosas circunstancias clínicas y muchas respuestas a la fototerapia.
- > Se recomienda la exanguinotransfusión inmediata si el recién nacido muestra signos de encefalopatía bilirrubínica aguda (hipertonía, arqueamiento, retrocolis, opistótonos, fiebre, llanto de tono alto) o si el nivel de bilirrubinemia total es mayor o igual a 5 mg/dl (85 μmol/l).
- \* Factores de riesgo = enfermedad hemolítica; isoimmunitaria, déficit de G6PD, asfixia, letargo importante, inestabilidad térmica, sepsis, acidosis.
- Medición de la albúmina sérica y cálculo de la relación bilirrubina/albumina (B/A) (v. pie de figura).
- \* Utilice bilirrubina total. No extraiga la bilirrubina directa o conjugada.
- \* Si el neonato está bien y tiene 35-37 semanas y 6 días (riesgo medio) se puede individualizar los niveles de bilirrubina sérica total en función de la edad gestacional real.

**Inmunoglobulina intravenosa.** La administración de inmunoglobulina intravenosa es un tratamiento simultáneo de la hiperbilirrubinemia secundaria a enfermedad hemolítica isoimmunitaria. Se recomienda su uso cuando la bilirrubinemia alcanza niveles de intercambio a pesar de medidas máximas como la fototerapia. Se ha comprobado que la inmunoglobulina intravenosa (0,5-1 g/kg/dosis; repetición cada 12 h) reduce la necesidad de exanguinotransfusión en la enfermedad hemolítica tanto ABO como Rh, probablemente disminuyendo la hemólisis.

**Metaloporfirinas.** Una terapia alternativa importante es el uso de metaloporfirinas para tratar la hiperbilirrubinemia. La metaloporfirina Sn-mesoporfirina (SnMP) es un fármaco prometedor. El mecanismo de acción es una inhibición enzimática competitiva de la conversión de hemoproteína a biliverdina (un metabolito intermedio de la producción de bilirrubina no conjugada) mediante la hemoxygenasa. Una única dosis intramuscular en el primer día de vida puede reducir la necesidad de fototerapia. Este tipo de terapia puede ser beneficiosa cuando se prevé la ictericia, sobre todo en los pacientes con incompatibilidad ABO o déficit de G6PD o cuando los productos sanguíneos se rechazan como en los pacientes que son Testigos de Jehová. Las complicaciones derivadas del uso de metaloporfirinas incluyen eritema transitorio si el paciente está recibiendo fototerapia. La administración de SnMP puede reducir los niveles de bilirrubina y disminuir la necesidad de fototerapia y la duración de la estancia hospitalaria. No obstante, sigue sin estar claro si el tratamiento con metaloporfirinas para la hiperbilirrubinemia indirecta también alterará el riesgo de encefalopatía bilirrubínica o la alteración del desarrollo neurológico a largo plazo. Actualmente se están evaluando los datos sobre la eficacia, la toxicidad y el beneficio a largo plazo.

**Exanguinotransfusión.** La exanguinotransfusión con volumen doble se realiza cuando la fototerapia intensiva fracasa en el intento de reducir los niveles de bilirrubina hasta un valor seguro, y cuando el riesgo de encefalopatía bilirrubínica es mayor que el riesgo del procedimiento. Las posibles complicaciones de la exanguinotransfusión no son banales e incluyen acidosis metabólica, trastornos electrolíticos, hipoglucemia, hipocalcemia, trombocitopenia, sobrecarga de volumen, arritmias, ECN, infección, enfermedad injerto contra huésped y muerte. Este tratamiento, muy aceptado, debe repetirse tantas veces como sea necesario para mantener la bilirrubina indirecta sérica en los valores seguros (v. fig. 102-12 y tabla 102-7). Véase «Exanguinotransfusión» en el capítulo 103.

Son varios los factores que influyen sobre la decisión de llevar a cabo una exanguinotransfusión con volumen doble en un paciente. La aparición de signos clínicos de encefalopatía bilirrubínica es una indicación para la exanguinotransfusión, con independencia de la concentración de bilirrubina sérica. Un niño sano, nacido a término, con ictericia fisiológica o por leche materna puede tolerar concentraciones algo superiores a los 25 mg/dl sin efectos perjudiciales aparentes, mientras que un prematuro enfermo puede desarrollar encefalopatía bilirrubínica con niveles mucho menores. Un nivel que se aproxima al considerado crítico para un niño determinado puede ser una indicación de exanguinotransfusión durante el primer o segundo día de vida, si se prevé un aumento posterior, pero no durante el cuarto día en los nacidos a término, o durante el séptimo día en los prematuros, ya que se puede predecir una caída inminente de los niveles porque el mecanismo hepático de conjugación empieza a funcionar de forma eficaz.

- American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia: Clinical practice guideline: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics* 2004;114:297-316.
- Bhutani V, Johnson L, Sivier F: Predictive ability of a predischARGE hour specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. *Pediatrics* 1999;103:6-14.
- Bhutani VK, Johnson LH, Keren R: Diagnosis and management of hyperbilirubinemia in the term neonate: For a safer first week. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:843-861.
- Centers for Disease Control and Prevention: Kernicterus in full-term infants—United States, 1994-1998. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2001;50:491-494.
- Chen SM, Chang ML, Du JC, et al: Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan. *Pediatrics* 2006;117:1147-1154.
- Denney PA, Seidman DS, Stevenson DK: Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* 2001;344:581.
- Gotstein R, Cooke RWI: Systematic review of intravenous immunoglobulin in haemolytic disease of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F6-F10.
- Hannam S, McDonnell M, Rennie JM: Investigation of prolonged neonatal jaundice. *Acta Paediatr* 2000;89:694-697.
- Huang MJ, Kua KK, Teng HC, et al: Risk factors for severe hyperbilirubinemia in neonates. *Pediatr Res* 2004;56:682-689.



- Ip S, La J, Chung M, et al: Hyperbilirubinemia and kernicterus: 50 years later. *Pediatrics* 2004;114:263-264.
- Johnson LH: System-based approach to management of neonatal jaundice and prevention of kernicterus. *J Pediatr* 2002;140:396-403.
- Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, et al: Neonatal hyperbilirubinemia in African American males: the importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *J Pediatr* 2006;149:83-88.
- Kaplan M, iVluraca M, Vreman LJJ, et al: Neonatal bilirubin production-conjugation imbalance: Kfcr of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal F.d* 2005;90:F123-F127.
- Kappas A, Drummond GS, Valacs T: A single dose of sn-mesoporphyrin prevents development of severe hyperbilirubinemia in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient newborns. *Pediatrics* 2001;108:25-30.
- Kappas A, Munson DP, Marshall JR: Sn-mesoporphyrin interdiction of severe hyperbilirubinemia in Jehovah's Witness newborns as an alternative to exchange transfusion. *Pediatrics* 2001;108:1374-1377.
- Maiseis iVlJ, Kring E: The contribution of hemolysis to early jaundice in normal newborns. *Pediatrics* 2006;118:276-279.
- Maiseis MJ, Kring F: Rebound in serum bilirubin level following intensive phototherapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:669-672.
- Maiseis MJ, Kring F: Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of >35 weeks' gestation. *Pediatrics* 2006;117:1169-1173.
- Maisels MJ, Newman TB: Kernicterus in otherwise healthy, breast-fed term newborns. *Pediatrics* 1995;96:730-733.
- iVlurao Y, Nishizawa K, Sato FI, et al: vssociation of neonatal hyperbilirubinemia with bilirubin UDP-glucuronosyltransferase polymorphism. *Pediatrics* 1999;103:1224-1227.
- Mehta S, Kumar P, Narang A: A randomized controlled trial of fluid supplementation in term neonates with severe hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 2005;147:781-785.
- Monaghan G, Ryan iVlJ, Scddon R, et al: Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996;347:578-581.
- Newman TB, iVljestrand P, Jeremy RJ, et al: Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *N Engl J Med* 2006;354:1889-1900.
- Oh W, Tyson JE, Fanaroff AA, et al: Association between peak serum bilirubin and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:773-779.
- Patra K, Storf-Isler A, Siner B, et al: Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr* 2004;144:626-631.
- Rubaltelli FF, Da Riol R, D'Amore LSG, et al: The bronze baby syndrome: Evidence of increased tissue concentration of copper porphyrins. *Acta Paediatr* 1996;85:381-384.
- Stevenson DK, Wong RJ, Vreman FJJ, et al: NICHD conference on kernicterus: Research on prevention of bilirubin-induced brain injury and kernicterus: Bench-to-bedside—diagnostic methods and prevention and treatment strategies. *J Perinatal* 2004;24:521-525.
- Suresh GK, Martin CE, Soil RE: Metalloporphyrins for treatment of unconjugated hyperbilirubinemia in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD004207.
- Wennberg RP, Ahlfors CE, Bhutani VD, et al: Toward understanding kernicterus: a challenge to improve the management of jaundiced newborns. *Pediatrics* 2006;117:474-485.

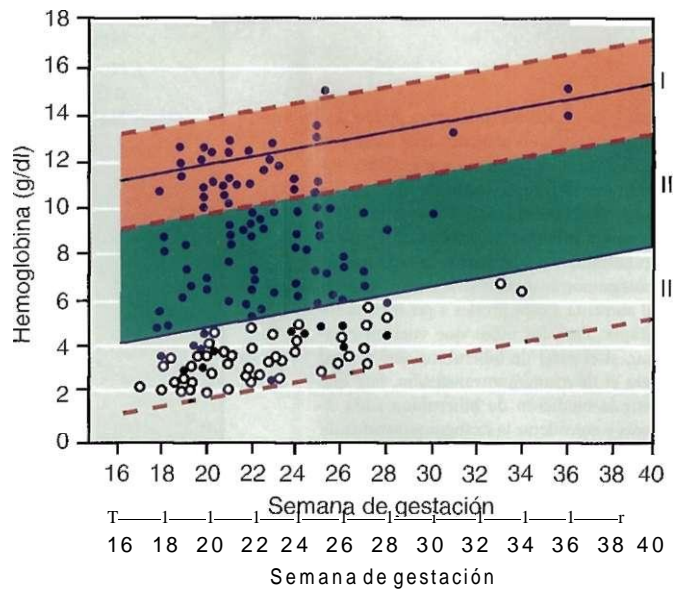


Figura 103-1. Intervalo (media e intervalos de confianza del 95%) de la concentración de hemoglobina entre la semana 10 y la 40 de edad de gestación en fetos normales (zona I) obtenida mediante cordonocentesis (extracción percutánea de sangre umbilical). Los círculos negros representan la isoinmunización de hemáties maternos, 11 g/dl y hacia las 6 semanas en los prematuros (7-10 g/dl), se observa un descenso «fisiológico» de la concentración de hemoglobina. (De Soothill PW: Cordocentesis: Role in assessment of fetal condition. *Clin Perinatol* 1989; 16:755-770.)

tal (tabla 103.1). A las 8-12 semanas en los niños nacidos a término (hemoglobina, 11 g/dl) y hacia las 6 semanas en los prematuros (7-10 g/dl), se observa un descenso «fisiológico» de la concentración de hemoglobina.

Los niños nacidos por cesárea pueden tener un valor de hematocrito (Hto) inferior que el de los que nacen por parto vaginal. La **anemia neonatal** se manifiesta por palidez, insuficiencia cardíaca o shock (fig. 103-2). Se debe a una pérdida de sangre fetal aguda o crónica, hemolisis o producción insuficiente de hemáties. Las causas específicas son enfermedad hemolítica del recién nacido, desgarro o corte del cordón umbilical durante el parto, inserciones anómalas del cordón, placenta previa o desprendimiento prematuro, vasos comunicantes placentarios, vueltas del cordón, incisiones en la placenta, hemorragias internas (hepáticas, esplénicas o intracraneales), **a-talasemia**, infección por parvovirus o anemias hipoplásicas congénitas, y a transfusión intergemelar en gemelos monocigóticos con conexiones arteriovenosas placentarias (v. cap. 97).

En un 5-15% de embarazos, se ha descrito **hemorragia transplacentaria** con paso de sangre de la circulación fetal a la materna y, salvo que sea intensa, no suele causar una anemia neonatal clínicamente evidente. Se desconoce la causa de las hemorragias transplacentarias, pero se ha demostrado su existencia con la detección de cantidades importantes de hemoglobina y hemáties fetales en la sangre materna en el día del parto mediante la prueba de **Kleihauer-Betke** o mediante citometría de flujo. Si el recién nacido presenta una anemia intensa con insuficiencia cardíaca, puede ser necesaria una exanguinotransfusión de urgencia para reestablecer el Hto y la capacidad de transporte de oxígeno.

La **pérdida aguda de sangre** suele provocar sufrimiento al nacer, inicialmente con una concentración normal de hemoglobina, sin hepatoesplenomegalia, pero con una instauración rápida de shock. En cambio, la pérdida crónica de sangre intraútero provoca palidez intensa, menor sufrimiento, disminución de la concentración de hemoglobina con microcitosis y, cuando es intensa, insuficiencia cardíaca.

La anemia que aparece en los primeros días de vida también suele deberse a un trastorno hemolítico neonatal. Otras causas incluyen la enfermedad hemorrágica del recién nacido, la hemorragia por ligadura o pinzamiento defectuosos del cordón umbilical, un cefalohematoma muy grande, las hemorragias intracraneales, o las hemorragias subeapulares por rotura hepática, esplénica, suprarrenal o renal. La manifestación inicial de estos trastornos puede ser una disminución rápida de los valores de la hemoglobina o del hematocrito durante los primeros días de vida.

En el período neonatal tardío puede aparecer una anemia tardía que se debe a la enfermedad hemolítica del recién nacido, tratada o no con exanguinotransfusión o fototerapia. A veces, se observa una anemia hemolítica congénita (esferocitosis) durante el primer mes de vida, y se han descrito

## Capítulo 103 ■ Trastornos hematológicos

### Barbara J. Stoll

#### 103.1 • ANEMIA DEL RECIÉN NACIDO

La hemoglobina fetal va aumentando a medida que avanza la edad de gestación: en el neonato a término, la hemoglobina de la sangre del cordón es de 16,8 g/dl (14-20 g/dl); los neonatos con muy bajo peso al nacer (MBPN) se sitúan 1-2 g/dl por debajo de los nacidos a término (fig. 103-1). Anemia es cualquier valor que esté por debajo de los límites normales de hemoglobina establecidos para el peso y la edad posna-

**TABLA 103-1.** Valores normales de eritrocitos desde la semana 18 de gestación hasta las 14 semanas de vida

| EDAD                 | HEMOGLOBINA (g/dl) | HEMATOCRITO (%) | VCM ( $\mu^3$ ) | RETICULOCITOS (%) |
|----------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-------------------|
| Semanas de gestación |                    |                 |                 |                   |
| 18-20*               | 11,5 $\pm$ 0,8     | 36 $\pm$ 3      | 134 $\pm$ 8,8   | N/A               |
| 21-22*               | 12,3 $\pm$ 0,9     | 39 $\pm$ 3      | 130 $\pm$ 6,2   | N/A               |
| 23-25*               | 12,4 $\pm$ 0,8     | 39 $\pm$ 2      | 126 $\pm$ 6,2   | N/A               |
| 26-27                | 19,0 $\pm$ 2,5     | 62 $\pm$ 8      | 132 $\pm$ 14,4  | 9,6 $\pm$ 3,2     |
| 28-29                | 19,3 $\pm$ 1,8     | 60 $\pm$ 7      | 131 $\pm$ 13,5  | 7,5 $\pm$ 2,5     |
| 30-31                | 19,1 $\pm$ 2,2     | 60 $\pm$ 8      | 127 $\pm$ 12,7  | 5,8 $\pm$ 2,0     |
| 32-33                | 18,5 $\pm$ 2,0     | 60 $\pm$ 8      | 123 $\pm$ 15,7  | 5,0 $\pm$ 1,9     |
| 34-35                | 19,6 $\pm$ 2,1     | 61 $\pm$ 7      | 122 $\pm$ 10,0  | 3,9 $\pm$ 1,6     |
| 36-37                | 19,2 $\pm$ 1,7     | 64 $\pm$ 7      | 121 $\pm$ 12,5  | 4,2 $\pm$ 1,8     |
| 38-40                | 19,3 $\pm$ 2,2     | 61 $\pm$ 7      | 119 $\pm$ 9,4   | 3,2 $\pm$ 1,4     |
| Días posnatales      |                    |                 |                 |                   |
| 1                    | 19,0 $\pm$ 2,2     | 61 $\pm$ 7      | 119 $\pm$ 9,4   | 3,2 $\pm$ 1,4     |
| 2                    | 19,0 $\pm$ 1,9     | 60 $\pm$ 6      | 115 $\pm$ 7,0   | 3,2 $\pm$ 1,3     |
| 3                    | 18,7 $\pm$ 3,4     | 62 $\pm$ 9      | 116 $\pm$ 5,3   | 2,8 $\pm$ 1,7     |
| 4                    | 18,6 $\pm$ 2,1     | 57 $\pm$ 8      | 114 $\pm$ 7,5   | 1,8 $\pm$ 1,1     |
| 5                    | 17,6 $\pm$ 1,1     | 57 $\pm$ 7      | 114 $\pm$ 8,9   | 1,2 $\pm$ 0,2     |
| 6                    | 17,4 $\pm$ 2,2     | 54 $\pm$ 7      | 113 $\pm$ 10,0  | 0,6 $\pm$ 0,2     |
| 7                    | 17,9 $\pm$ 2,5     | 56 $\pm$ 9      | 118 $\pm$ 11,2  | 0,5 $\pm$ 0,4     |
| Semanas posnatales   |                    |                 |                 |                   |
| 1-2                  | 17,3 $\pm$ 2,3     | 54 $\pm$ 8      | 112 $\pm$ 19,0  | 0,5 $\pm$ 0,3     |
| 2-3                  | 15,6 $\pm$ 2,6     | 46 $\pm$ 7      | 111 $\pm$ 8,2   | 0,8 $\pm$ 0,6     |
| 3-4                  | 14,2 $\pm$ 2,1     | 43 $\pm$ 6      | 105 $\pm$ 7,5   | 0,6 $\pm$ 0,3     |
| 4-5                  | 12,7 $\pm$ 1,6     | 36 $\pm$ 5      | 101 $\pm$ 8,1   | 0,9 $\pm$ 0,8     |
| 5-6                  | 11,9 $\pm$ 1,5     | 36 $\pm$ 6      | 102 $\pm$ 10,2  | 1,0 $\pm$ 0,7     |
| 6-7                  | 12,0 $\pm$ 1,5     | 36 $\pm$ 5      | 105 $\pm$ 12,0  | 1,2 $\pm$ 0,7     |
| 7-8                  | 11,1 $\pm$ 1,1     | 33 $\pm$ 4      | 100 $\pm$ 13,0  | 1,5 $\pm$ 0,7     |
| 8-9                  | 10,7 $\pm$ 0,9     | 31 $\pm$ 3      | 93 $\pm$ 12,0   | 1,8 $\pm$ 1,0     |
| 9-10                 | 11,2 $\pm$ 0,9     | 32 $\pm$ 3      | 91 $\pm$ 9,3    | 1,2 $\pm$ 0,6     |
| 10-11                | 11,4 $\pm$ 0,9     | 34 $\pm$ 2      | 91 $\pm$ 7,7    | 1,2 $\pm$ 0,7     |
| 11-12                | 11,3 $\pm$ 0,9     | 33 $\pm$ 3      | 88 $\pm$ 7,9    | 0,7 $\pm$ 0,3     |
| 12-14                | 11,9               | 37              | 86,8            | 0,9               |

\*Basada en muestras recogidas intraútero. Los resultados se expresan como un valor medio  $\pm$  1 desviación estándar de la media, excepto para las semanas posnatales 12-14 donde sólo se da el valor medio.

De Bizzarro Md, Colson E, Ehrenkranz RA: Differential diagnosis and management of anemia in the newborn. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:1087-1107.

casos de anemia hemolítica hereditaria no esferocítica durante el período neonatal, consecuencia del déficit de enzimas como la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y la piruvato cinasa. Las hemorragias por hemangiomas del tubo digestivo proximal o por úlceras debidas a la presencia de mucosa gástrica aberrante en un divertículo de Meckel o una duplicación son causas infrecuentes de anemia neonatal. Las extracciones repetidas de sangre en niños en los que se debe controlar con frecuencia la gasometría y los iones producen frecuentemente anemia en los niños hospitalizados.

El déficit de algunos minerales como el cobre puede originar anemia en niños que reciben nutrición parenteral total.

La **anemia de la prematuridad** afecta a los niños con bajo peso al nacer entre 1 y 3 meses después del nacimiento, se asocia con niveles de hemoglobina por debajo de los 7-10 g/dl y las manifestaciones clínicas son palidez, escaso aumento de peso, disminución de la actividad, taquipnea, taquicardia y rechazo de los alimentos. Se relacionan con esta anemia las flebotomías repetidas para los análisis de sangre, la menor supervivencia de los hematíes, el rápido crecimiento y los efectos fisiológicos de la transición de la vida fetal (PaO<sub>2</sub> y saturación de la hemoglobina bajas) a la neonatal (PaO<sub>2</sub> y saturación de hemoglobina elevadas). Hay menos oxígeno disponible para los tejidos neonatales que para los tejidos adultos, pero la respuesta de la eritropoyetina del neonato está disminuida en relación al grado de anemia existente, por lo que los niveles de hemoglobina y reticulocitos son bajos. En los neonatos con muy bajo peso al nacer (MBPN), si se retrasa el pinzamiento del cordón umbilical mientras se sostiene al niño por debajo de la altura de la placenta, se puede favorecer la transfusión de sangre de la placenta al neonato y disminuir así las necesidades transfusionales posnatales. Esta maniobra no debe retrasar la reanimación en el caso de que fuera necesaria, y puede provocar hiperviscosidad sanguínea.

En función de la gravedad de los síntomas, de la concentración de hemoglobina y de la existencia de enfermedades concomitantes (enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías congénitas cianóticas, síndrome de dificultad respiratoria) que interfieren en el aporte de oxígeno se realizará el **tratamiento** de la anemia neonatal mediante transfusiones sanguíneas. Antes de llevarlo a cabo, se debe valorar la necesidad de las transfusiones frente al riesgo de las mismas, que incluye las reacciones hemolíticas, la exposición a conservantes y otras posibles toxinas, la sobrecarga de volumen, el posible aumento del riesgo de retinopatía de la prematuridad y de enterocolitis necrosante, la enfermedad injerto contra huésped y las infecciones transfusionales (CMV, VIH, parvovirus, hepatitis B y C) (v. cap. 474). Puede eliminarse casi por completo el riesgo de infección por CMV si se utiliza sangre pobre en leucocitos. En el lactante que pesa menos de 1.500 g, debería usarse sangre pobre en leucocitos sin anticuerpos frente a CMV. El riesgo del VIH y de hepatitis B y C se puede disminuir, aunque no eliminar, mediante el cribado selectivo de anticuerpos en la sangre del donante. Se debe apoyar el uso de técnicas de banco de sangre que limiten la exposición a múltiples donantes. Aunque se han propuesto unos principios generales para las transfusiones en los neonatos prematuros (tabla 103-2), todavía no han sido objeto de un estudio clínico riguroso. Sin embargo, estas directrices han permitido reducir el número de transfusiones innecesarias.

En un niño nacido a término, asintomático, y con una concentración de hemoglobina de 10 g/dl basta con una buena observación, mientras que en un neonato sintomático con desprendimiento de placenta o enfermedad

**TABLA 103-2** Protocolo de transfusión

| Hto/Hb         | SOORTE RESPIRATORIO Y/O SÍNTOMAS   | VOLUMEN TRANSFUSIONAL  |
|----------------|--|--|
| Hto <35/Hb <11 | Neonatos que requieren ventilación mecánica moderada o significativa (PMA >8 cmH <sub>2</sub> O y Ro >0,4)   | 15 ml/kg de concentrado de hematíes* en 2 a 4 horas  |
| Hto <30/Hb <10 | Neonatos que requieren soporte respiratorio mínimo (cualquier tipo de ventilación mecánica o de CPAP >6 cmH <sub>2</sub> O y FIO <sub>2</sub> <0,4 endotraqueal/nasal)   | 15 ml/kg de concentrado de hematíes en 2 a 4 horas   |
| Hto <25, Hb <8 | Neonatos que no requieren ventilación mecánica pero que reciben suplemento de O <sub>2</sub> o CPAP con una Fio <sub>2</sub> <0,4 y en los que está presente uno o más de los siguientes signos:   | 20 ml/kg de concentrado de hematíes en 2 a 4 horas (si existiera peligro por sobrecarga de fluidos, se dividiría en volúmenes de 2-10 ml/kg) |
|                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Taquicardia (FC &gt;180) o taquipnea (FR &gt;80) de 24 horas o menos de duración</li> <li>Un aumento de las necesidades de oxígeno con respecto a las 48 horas anteriores, que se define como un aumento del flujo en el tubo nasal de cuatro veces o más (p. ej., de 0,25 a 1 l/min), o un aumento de la CPAP de un 20% o más con respecto a las 48 horas anteriores (p. ej., de 5 a 6 cm de H<sub>2</sub>O)</li> <li>Ganancia de peso menor de 10g/kg/día durante los cuatro días anteriores con un aporte &gt; 100 kcal/kg/día</li> <li>Aumento en el número de episodios de apnea y bradicardia (más de 9 episodios en 24 horas, o dos o más episodios en 24 horas que requieren ventilación con mascarilla) mientras que estaban con dosis terapéuticas de metilxantinas</li> <li>Recibiendo cirugía previa</li> </ul> |  |
| Hto <20/Hb <7  | Asintomático y recuento total de reticulocitos <100.000 células/pl   | 20 ml/kg de concentrado de hematíes en 2 a 4 horas (volúmenes de 2-10 ml/kg)   |

\*Los concentrados de hematíes deben ser irradiados antes de la transfusión.

CPAP, Presión positiva continua en la vía aérea; FC, frecuencia cardíaca; FIO<sub>2</sub>, fracción de oxígeno inspirado; FR, frecuencia respiratoria; Hb, hemoglobina; Hto, hematocrito; PMA, presión media en la vía aérea. De Ohls RK, Ehrenkranz RA, Wright LL, y cols.: Effects of early erythropoietin therapy on the transfusion requirements of preterm infants below 1,250 grams birth weight: A multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001; 108:934-942.)

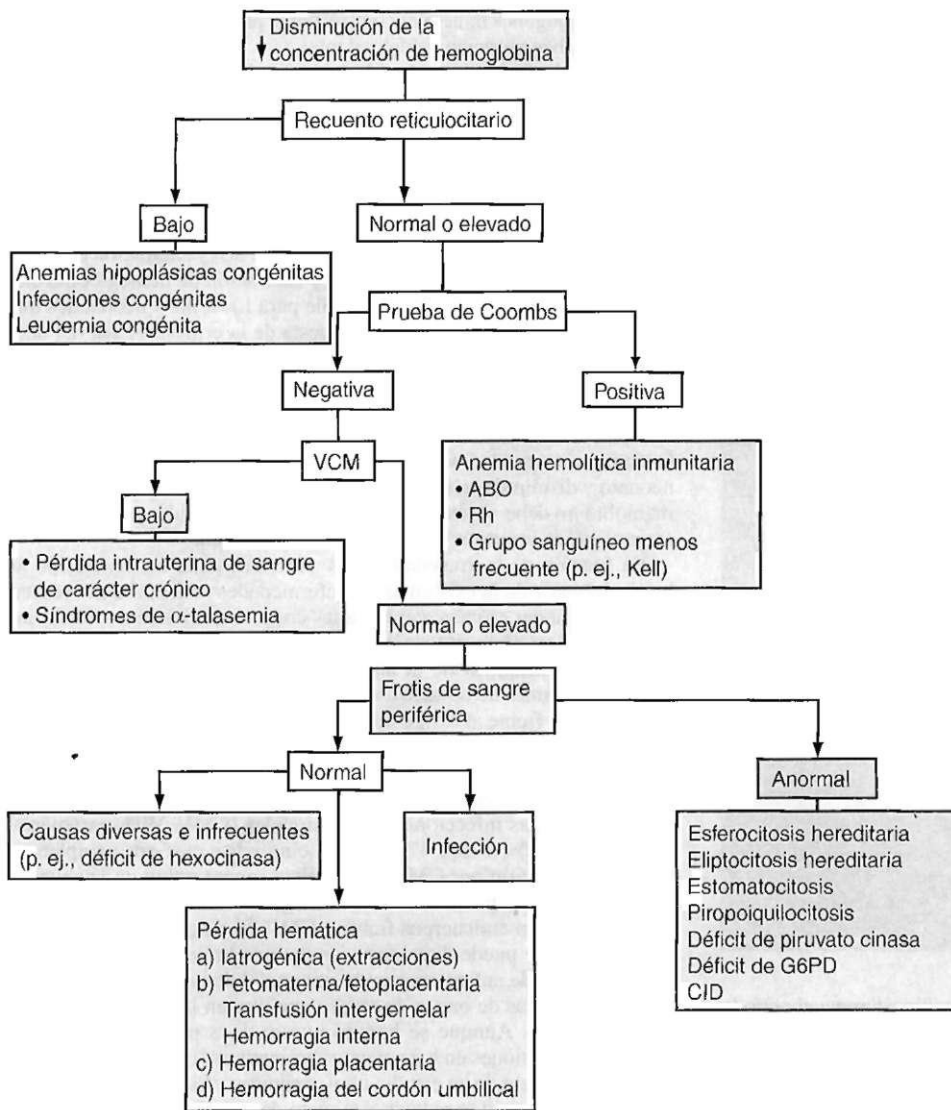


Figura 103-2. Enfoque diagnóstico de la anemia en recién nacidos. CID, Coagulación intra vascular diseminada; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; VCM, volumen corpuscular medio. (Modificada de Blanchette VS, Zipursky A: Assessment of anemia in newborn infants. *Clin Perinatal* 1984;11:489-510.)

hemolítica grave del recién nacido es necesario realizar una transfusión inmediata. El niño prematuro que presenta episodios repetidos de apnea y bradicardia, a pesar del tratamiento con leofilina, y que tiene una concentración de hemoglobina de 8 g/dl o menos, puede beneficiarse de las transfusiones de hemáties. Los niños con síndrome de dificultad respiratoria o enfermedad pulmonar crónica grave pueden necesitar una concentración de hemoglobina de 12-14 g/dl para mejorar el aporte de oxígeno. No es necesario realizar transfusiones para reemplazar la sangre extraída para análisis o en el caso de anemia leve asintomática. Los neonatos asintomáticos con reticulocitopenia y concentraciones de hemoglobina inferiores o iguales a 7 g/dl pueden requerir transfusiones; si no se realizan, es fundamental una vigilancia estrecha. La transfusión de concentrados de hemáties (10-20 ml/kg) a un ritmo de 2-3 ml/kg/hora permite elevar la concentración de hemoglobina; con 2 ml/kg el nivel de hemoglobina aumenta en 0,5-1 g/dl. Las hemorragias deben tratarse con sangre completa (si se dispusiera de ella); como alternativa, se puede iniciar la reanimación con líquidos y continuar con transfusiones de concentrados de hemáties.

La eritropoyetina humana recombinante (r-HuEPO) se ha empleado para prevenir o tratar la anemia crónica relacionada con la prematuridad o la enfermedad pulmonar crónica y la anemia hiporregenerativa de la eritroblastosis fetal. La anemia de la prematuridad se asocia con concentraciones anormalmente bajas de eritropoyetina sérica, pero las células progenitoras eritrocitarias responden a la r-HuEPO. En el tratamiento con r-HuEPO se deben añadir suplementos de hierro oral y posiblemente vitamina E. Las dosis y las pautas son variables. El tratamiento combinado de eritropoyetina y hierro no modifica las necesidades de transfusión, por lo que no se recomienda el uso sistemático de eritropoyetina en los recién nacidos con MBPN.

### 103.2 • ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO (ERITROBLASTOSIS FETAL)

La eritroblastosis fetal se debe al paso de anticuerpos maternos activos contra los antígenos paternos de los hemáties fetales a través de la placenta, y se caracteriza por un ritmo acelerado de destrucción de hemáties. Pese al desarrollo de un método de prevención de la isoimmunización materna por los antígenos Rh, es una causa importante de anemia e ictericia en el recién nacido. Se han identificado más de 60 antígenos eritrocitarios diferentes capaces de desencadenar una respuesta inmunitaria, pero esta enfermedad se relaciona sobre todo con el antígeno D del sistema Rh y con la incompatibilidad de los factores ABO. De forma excepcional, la enfermedad hemolítica puede estar causada por los antígenos C o E o por otros antígenos eritrocitarios, como C<sup>+</sup>, C<sup>-</sup>, D<sup>-</sup>, K (Kell), Duffy, S, P, MNS, Xg, Ludieran, Diego y Kidd. Los anticuerpos anti-Lewis nunca producen esta enfermedad.

#### ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO POR INCOMPATIBILIDAD RH

Los genes determinantes del sistema Rh son heredados genéticamente de cada progenitor, determinan el tipo de Rh y controlan la producción de una serie de factores del sistema Rh (C, c, D, d, E y e). En determinadas condiciones cada uno de esos factores puede desencadenar una respuesta inmunitaria específica; el 90% de los casos se debe al antígeno D, y el resto al C o al E.

**ETIOPATOGENIA.** La enfermedad hemolítica isoinmunitaria debida al antígeno D es unas tres veces más frecuente en los individuos blancos que en los negros. Cuando se transfunde por error sangre Rh (+) a una mujer Rh (-), o cuando pequeñas cantidades (normalmente más de 1 ml) de sangre fetal Rh (+), que contiene el antígeno D heredado de un padre Rh (+), entran en la circulación materna durante el embarazo, un aborto espontáneo o provocado, o durante el parto, se induce la formación de anticuerpos anti D en la madre Rh (-) receptora y no sensibilizada. Una vez que se produce la sensibilización, dosis considerablemente menores de antígeno pueden provocar un aumento del título de anticuerpos. Primero aumentan los anticuerpos IgM, y luego lo hacen los anticuerpos IgG; éstos atraviesan con facilidad la placenta y provocan las manifestaciones hemolíticas.

La enfermedad hemolítica no suele presentarse en la primera gestación, porque el paso de sangre fetal Rh (+) a una madre Rh (-) suele tener lugar cerca del momento del parto, y es demasiado tarde para que la madre pueda sensibilizarse y transmitir anticuerpos al feto antes de nacer. Las posibilidades de sensibilización disminuyen, ya que el 55% de los padres Rh (+) son heterocigóticos (D/d) y pueden tener hijos Rh (-), ya que sólo se producen transfusiones fetomaternas en el 50% de los embarazos; también disminuyen en las familias poco numerosas, ya que se reducen las ocasiones para que se produzcan las transfusiones. Por último, la capacidad de producción de anticuerpos varía en las mujeres Rh (-); algunas producen títulos muy bajos, aunque el estímulo antigénico haya sido adecuado. Por tanto, la incidencia global de la isoinmunización de las mujeres Rh (-) de riesgo es baja, y sólo se detectan anticuerpos anti D en menos del 10% de las madres estudiadas, incluso tras cinco o más embarazos; sólo un 5% de ellas tiene alguna vez un hijo con enfermedad hemolítica.

Celando la madre y el feto son además incompatibles con respecto a los grupos A o B, la madre presenta una protección parcial contra la sensibilización gracias a la rápida eliminación de las células Rh (+) de la circulación mediante sus anticuerpos anti-A o anti-B, que son anticuerpos IgM preexistentes y no atraviesan la placenta. Una vez que la madre se sensibiliza, el niño puede desarrollar la enfermedad hemolítica. La gravedad de la enfermedad por Rh empeora con los embarazos sucesivos. El primer hijo afectado después de la sensibilización puede representar el fin de la procreación de futuros hijos Rh (+), lo que obliga a prevenir urgentemente esta sensibilización. La inyección de gammaglobulina anti D (RhoGAM) a la madre justo después del parto de cada hijo Rh (+) ha resultado ser una estrategia con éxito para reducir la enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh (v. más adelante).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El gran espectro de manifestaciones de enfermedad hemolítica que afecta a los neonatos, hijos de madres sensibilizadas, depende de la respuesta inmunitaria individual. La gravedad de la enfermedad puede oscilar entre sólo datos de laboratorio de hemólisis leve (15% de los casos) y una anemia intensa con hiperplasia compensadora del tejido eritropoyético, que origina unas notables hepatomegalia y esplenomegalia. Cuando se sobrepasa la capacidad compensadora del sistema hematopoyético, se observa una anemia intensa, con palidez, signos de descompensación cardíaca (cardiomegalia, dificultad respiratoria), anasarca masivo y colapso circulatorio. Este cuadro clínico de exceso de líquido en dos o más compartimentos fetales (piel, pleura, pericardio, placenta, peritoneo, líquido amniótico) se conoce como anasarca fetal y suele provocar la muerte intrauterina o poco después del nacimiento. Con el empleo de RhoGAM para prevenir la sensibilización Rh, las causas más frecuentes de anasarca fetal son los trastornos no inmunitarios (no hemolíticos) (tabla 103-3). La gravedad del anasarca se relaciona con los grados de anemia y de disminución de la albúmina sérica (presión oncótica), debida en parte a la disfunción hepática. Asimismo, la insuficiencia cardíaca puede incrementar las presiones de las cavidades derechas y se desarrollan edema y ascitis. Cuando el niño es incapaz de iniciar una ventilación espontánea eficaz a causa de los edemas pulmonares o derrames pleurales bilaterales, aparece asfisia neonatal; después de la reanimación, puede tener una dificultad respiratoria intensa. En los casos graves, también pueden observarse petequias, púrpura y trombocitopenia, debidas a la disminución de la producción de plaquetas o a la coagulación intravascular diseminada concomitante.

No suele haber ictericia al nacer, ya que la placenta elimina la bilirrubina no conjugada liposoluble; pero en los casos graves, los pigmentos bilirrubínicos tiñen de amarillo el líquido amniótico, el cordón y el vórnix caseoso. La ictericia suele apreciarse durante el primer día de vida, ya que los sistemas de conjugación y excreción de bilirrubina del neonato se ven desbordados por la carga producida por la hemólisis masiva. Por tanto, la bilirrubina indirecta se va acumulando después del nacimiento y puede alcanzar niveles altísimos, lo que supone un importante riesgo de encefalopatía bilirrubínica. El riesgo de encefalopatía bilirrubínica es mayor con la enfermedad hemolítica que con otras hiperbilirrubinemias no hemolíticas, aunque el riesgo en cada caso puede depender de otras complicaciones (hipoxia, acidosis). Los niños con enfermedad hemolítica isoinmunitaria grave presentan con frecuencia hipoglucemia, que podría estar relacionada con el hiperinsulinismo y la hipertrofia de los islotes pancreáticos de estos niños.

Los niños nacidos después de una transfusión intrauterina para tratar una eritroblastosis diagnosticada en el período prenatal pueden tener una afectación grave, ya que las indicaciones para la transfusión (anasarca, anemia fetal) indican que la enfermedad era ya grave intraútero. Estos niños suelen tener unos niveles muy elevados (aunque muy variables) de bilirrubina en la sangre del cordón, lo que traduce la gravedad de la hemólisis y sus efectos sobre la función hepática. Los niños tratados intraútero con transfusiones a través de la vena umbilical pueden tener una evolución posnatal benigna si la anemia y el anasarca se resuelven antes del nacimiento. La anemia debida a la hemólisis puede pasar desapercibida por la transfusión intrauterina previa, y las manifestaciones clínicas de eritroblastosis pueden añadirse a los diferentes grados de inmadurez por parto prematuro, espontáneo o inducido.

**DATOS DE LABORATORIO.** Antes del tratamiento, la prueba de Coombs directa suele ser positiva y, en general, hay anemia. La hemoglobina en la sangre del cordón es variable y suele ser proporcional a la gravedad de la enfermedad; en el anasarca fetal puede disminuir hasta 3-4 g/dl. Por otra parte, a pesar de la hemólisis, el valor puede ser normal gracias a la hematopoyesis compensadora medular y extramedular. La sangre periférica se caracteriza por policromasia y un notable aumento del número de hematíes nucleados. El recuento de reticulocitos está aumentado y el de leucocitos suele ser normal, aunque también puede estar elevado; puede aparecer trombocitopenia en los casos graves. La concentración de bilirrubina en la sangre del cordón suele situarse entre los 3 y los 5 mg/dl; puede observarse una elevación de la bilirrubina directa (conjugada), sobre todo en caso de transfusión intrauterina. Durante las primeras 6 horas de vida, la bilirrubina indirecta alcanza rápidamente niveles elevados.

Después de realizar las transfusiones intrauterinas, se puede encontrar en la sangre del cordón una concentración de hemoglobina normal, una prueba de Coombs directa negativa, un predominio de hematíes adultos O Rh (-) y una fórmula relativamente normal.

**DIAGNÓSTICO.** Para establecer el diagnóstico definitivo de eritroblastosis fetal, se debe demostrar la incompatibilidad del grupo sanguíneo y la existencia del correspondiente anticuerpo unido a los hematíes del niño.

**Diagnóstico prenatal.** Se debe sospechar sensibilización cuando las mujeres Rh (-) tienen antecedentes de transfusiones, abortos, o embarazos previos. Se deben analizar los grupos sanguíneos de los padres para detectar una posible incompatibilidad y determinar los títulos maternos de IgG anti D a las 12-16, 28-32 y 36 semanas de gestación. Se puede establecer la situación Rh del feto si se aíslan células fetales o ADN fetal (plasmático) de la circulación materna. Se debe sospechar la existencia de enfermedad hemolítica ante la presencia de títulos de anticuerpos elevados al inicio del embarazo, un rápido aumento de dichos títulos, o unos títulos de 1:64 o más, aunque la correlación entre el título exacto y la gravedad de la enfermedad es escasa. Si los títulos de anticuerpos anti D maternos tienen un valor de 1:16 (15 UI/ml en Europa) o mayor en algún momento de un embarazo siguiente, habrá que vigilar la gravedad de la enfermedad fetal mediante ecografía Doppler de la arteria cerebral media y después toma percutánea de muestra de sangre umbilical (cordocentesis) en caso necesario (v. cap. 96). Si la madre tiene antecedentes de afectación o muerte fetal en embarazos anteriores, el niño Rh (+) estará igual de afectado o más que el hijo anterior, y habrá que vigilar la gravedad de la enfermedad del feto.



TABLA 103-3. Etiología del anasarca fetal \*

| TIPO                       | TRASTORNOS  | TIPO                                | TRASTORNOS  |
|----------------------------|---|-------------------------------------|---|
| Anemia                     | Hemolisis inmunitaria (Rh, Kell)<br>a-talasemia<br>Déficit enzimáticos eritrocitarios (G6PD)<br>Hemorragia fetomaterna  | Teratomas                           | Coriocarcinoma<br>Teratoma sacrococcígeo<br>Neuroblastoma<br>Hepatoblastoma   |
| Arritmias cardíacas        | Donante en transfusión intetgemelar<br>Taquicardia supraventricular<br>Aleteo auricular   | Tumores y enfermedades por depósito | Enfermedad de Gaucher<br>Enfermedad de Niemann-Pick<br>Mucopolisidosis<br>Gangliosidosis GM <sub>1</sub><br>Mucopolisacaridosis   |
| Cardiopatías estructurales | Bloqueo cardíaco congénito<br>Cierre prematuro del agujero oval<br>Insuficiencia tricuspídea<br>Hipoplasia cardíaca izquierda<br>Defecto del cojín endocárdico<br>Miocardiopatías<br>Fibroelastosis endocárdica<br>Esclerosis tuberosa con rhabdomioma cardíaco<br>Teratoma pericárdico   | Anomalías cromosómicas              | Trisomías 13,15, 16,18, 21<br>XXXY, 45X0<br>Duplicación parcial del cromosoma 11,15,17,1E<br>Delección parcial del cromosoma 13,18<br>Triploidia<br>Tetraploidia  |
| Vascular                   | Corioangioma de placenta, vasos coriónicos<br>o vasos umbilicales<br>Aneurisma de arteria umbilical<br>Angiomixoma del cordón umbilical<br>Nudo verdadero del cordón umbilical<br>Hemangioma hepático<br>Malformación arteriovenosa cerebral (aneurisma de la vena de Galeno)<br>Angioosteohipertrofia (Síndrome de Klippel-Trénaunay)<br>Trombosis de vena renal o umbilical,<br>o de la vena cava inferior<br>Receptor de la transfusión intergemelar | Enfermedades óseas                  | Osteogenesis imperfecta<br>Distrofia torácica asfixiante<br>Displasias esqueléticas<br>Citomegalovirus<br>Patovirus<br>Rubéola<br>Toxoplasmosis<br>Sífilis<br>Leptospirosis<br>Enfermedad de Chagas<br>Obstrucción intestinal con perforación<br>y peritonitis meconial, vólvulo<br>Fibrosis hepática<br>Síndrome de Beckwith-Wiedemann<br>Síndrome del abdomen, en ciruela pasa<br>Nefrosis congénita<br>Hijo de madre diabética<br>Distrofia miotónica<br>Síndrome de Neu-Laxova<br>Tratamiento materno con indometacina<br>Síndromes de anomalías congénitas múltiples |
| Linfático                  | Linfangiectasia<br>Higroma quístico<br>Quilotórax, ascitis quílosa<br>Síndrome de Noonan<br>Síndrome de pterigión múltiple<br>Ausencia de cuerpo calloso<br>Encefalocele  | Otras                               |   |
| Sistema nervioso central   | Hemorragia intracraneal<br>Holoprosencefalia  | Idiopática                          |   |
| Lesiones torácicas         | Malformación adenomatoidea quisto pulmonar<br>Teratoma mediastínico<br>Hemia diafragmática<br>Secuestro pulmonar  |                                     |   |

\* La incidencia de anasarca fetal no inmunitaria (no hemolítica) es de 1/2.000-1/3.500 nacimientos.

G6PD, Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Modificada de Phibbs R: En Polin N, Fox W (eds.): *Fetal and Neonatal Physiology*, 23 ed. Filadelfia, WB Saunders, 1988.

Para valorar el grado de afectación del feto, son útiles la ecografía y la cordocentesis. La ecografía en tiempo real permite conocer la progresión de la enfermedad, y el anasarca se manifiesta como edema cutáneo o del cuero cabelludo, derrames pericárdicos o pleurales y ascitis. Los signos ecográficos precoces de anasarca incluyen la visceromegalia (hígado, bazo, corazón), el signo de la doble pared intestinal (edema intestinal) y el aumento del grosor de la placenta. A éstos pueden seguirles la progresión a polihidramnios, ascitis, derrames pleurales o pericárdicos y edemas cutáneos o de cuero cabelludo. Si transcurre bastante tiempo entre los derrames pleurales y la aparición posterior de ascitis y anasarca, deben sospecharse otras causas distintas de la anemia fetal (v. tabla 103-3). La hematopoyesis extramedular y, en menor medida, la congestión hepática comprimen los vasos intrahepáticos y producen estasis venosa con hipertensión portal, disfunción hepatocelular y disminución de la síntesis de albúmina.

Siempre que la hemoglobina fetal sea menor de 5 g/dl aparecerá anasarca; será frecuente cuando está por debajo de 7 g/dl; y, aparecerá de forma irregular cuando se encuentra entre los 7 y los 9 g/dl. La ecografía en tiempo real predice el bienestar del feto mediante el perfil biofísico (v. tabla 96-2), mientras que con la ecografía Doppler se puede valorar la pérdida de bienestar fetal si se demuestra el aumento de la resistencia vascular en las arterias cerebrales (cerebral media). Si existen signos ecográficos de hemolisis (hepatoesplenomegalia), de anasarca precoz o tardía, o de pérdida de bienestar fetal, se debe llevar a cabo una valoración más directa de la hemolisis fetal.

La amniocentesis se usaba antes para valorar la hemolisis fetal. La hemolisis de los hematíes fetales origina hiperbilirrubinemia antes de que aparezca una anemia intensa. La placenta elimina la bilirrubina, pero una fracción importante llega al líquido amniótico y se puede medir mediante espectrofotometría. La aspiración transabdominal de líquido amniótico bajo control ecográfico se puede realizar incluso a partir de las 18-20 semanas de gestación. El análisis espectrofotométrico de las longitudes de onda del líquido amniótico demuestra una desviación positiva de la densidad óptica (DO) de la absorción normal para la bilirrubina a 450 nm. La amniocentesis y la cordocentesis son procedimientos invasivos con riesgos tanto para el feto como para la madre, incluyendo muerte, hemorragia fetal, bradicardia fetal, empeoramiento de la aloinmunización, rotura prematura de membranas, parto pretérmino y corioamnionitis. Es preferible utilizar los procedimientos no invasivos para detectar la anemia fetal. En los fetos que no presentan anasarca, se puede detectar de forma no invasiva una anemia moderada o intensa mediante la demostración por ecografía con Doppler de un aumento de la velocidad máxima del flujo sanguíneo sistólico en la arteria cerebral media.

La cordocentesis es el método habitual para valorar el feto si la ecografía Doppler y en tiempo real sugieren un feto con alteraciones. La toma percutánea de muestra de sangre umbilical se lleva a cabo para determinar los niveles de hemoglobina fetales y para transfundir concentrados de hematíes en los casos de anemia fetal grave (Hto del 25-30%).

**Diagnóstico posnatal.** Justo después de nacer cualquier hijo de madre Rh (-), se debe analizar la sangre del cordón o del propio niño para determinar el grupo ABO, el Rh, el hemalocrito y la hemoglobina, y realizar la prueba de Coombs directa. Si ésta es positiva, se debe medir la bilirrubina sérica basal y utilizar un panel para identificar los anticuerpos eritroecitarios presentes en el suero materno; ambas pruebas sirven no sólo para establecer el diagnóstico, sino también para elegir la sangre compatible para una exanguinotransfusión en caso de que ésta fuera necesaria. La prueba de Coombs directa suele ser muy positiva en los niños con afectación clínica, y puede seguir siéndolo durante unos días o durante varios meses.

**TRATAMIENTO.** Los objetivos principales del tratamiento son: 1) prevenir la muerte intrauterina o extrauterina por anemia e hipoxia, y 2) evitar la neurotoxicidad de la hiperbilirrubinemia.

**Tratamiento del feto.** El uso de la ecografía fetal para valorar la necesidad de una transfusión intrauterina ha mejorado la supervivencia de los fetos con afectación grave. Se está sustituyendo la transfusión intrauterina en la cavidad peritoneal del feto por la transfusión intravascular directa (vena umbilical) con concentrados de hematíes que es el tratamiento de elección para la anemia fetal. El anasarca o la anemia fetal (hematocrito <30%) constituyen indicaciones para la transfusión por vena umbilical en fetos con inmadurez pulmonar (v. fig. 103-1). La sedación materna (y por tanto fetal) con diazepam y la parálisis fetal con pancuronio facilitan la transfusión fetal intravascular. Una vez realizadas las pruebas cruzadas con el suero materno, se administran concentrados de hematíes mediante infusión lenta. El concentrado debe ser de un donante CMV-negativo, se debe irradiar para destruir los linfocitos y así evitar la enfermedad de injerto contra huésped. Una sangre pobre en leucocitos sola (sin irradiación) no previene la enfermedad de injerto contra huésped. Las transfusiones deberían lograr un hematocrito postransfusional del 45-55%; se pueden repetir cada 3 o 5 semanas. Son indicaciones para inducir el parto: la madurez pulmonar, la pérdida de bienestar fetal, las complicaciones de la cordocentesis o una edad gestacional de 35-37 semanas. La tasa de supervivencia para las transfusiones intrauterinas es del 89%; la tasa de complicaciones del 3%. Entre las complicaciones se encuentra el parto prematuro, la infección, el malestar fetal que requiere cesárea de urgencia y la muerte perinatal.

**Tratamiento del recién nacido vivo.** En el parto deberá estar presente un médico experto en reanimación neonatal. Se deberá disponer de inmediato de sangre fresca, del grupo O, Rh (-), pobre en leucocitos e irradiada, con bajos títulos de anticuerpos y cruzada con el suero materno. Si al nacer se observan signos clínicos de anemia hemolítica grave (palidez, hepatosplenomegalia, edema, petequias o ascitis), se puede salvar la vida de algunos niños con afectación grave con medidas inmediatas de reanimación y mantenimiento, estabilización de la temperatura y vigilancia antes de realizar la exanguinotransfusión. Este tratamiento debe incluir la corrección de la acidosis con 1-2 mEq/kg de bicarbonato sódico, una pequeña transfusión de concentrados de hematíes compatibles para corregir la anemia, la administración de expansores plasmáticos para la hipotensión, sobre todo en los niños con anasarca, y la ventilación asistida para la insuficiencia respiratoria.

**Exanguinotransfusión.** Cuando la situación clínica del niño al nacer no requiera una exanguinotransfusión total o parcial inmediata, si el niño corre un gran riesgo de desarrollar un grado peligroso de anemia o de hiperbilirrubinemia se justifica la decisión de realizar una exanguinotransfusión. Una hemoglobina en sangre del cordón de 10 g/dl o menos y una bilirrubina de 5 mg/dl o más indican hemólisis grave, pero no siempre predicen la necesidad de una exanguinotransfusión. Algunos médicos consideran que los antecedentes de encefalopatía bilirrubínica o eritroblastosis grave en un hermano, un recuento reticulocitario superior al 15% y la prematuridad son factores adicionales que apoyan la decisión de una exanguinotransfusión precoz (v. caps. 102.3 y 102.4). Las transfusiones intravasculares intraútero han disminuido el número de exanguinotransfusiones.

En un principio, hay que determinar la hemoglobina, el hematocrito y la bilirrubina sérica cada 4 o 6 horas, y se aumentarán dichos intervalos si disminuye el ritmo de modificación de estos valores. La decisión de realizar una exanguinotransfusión se basa en la posibilidad de que a medida que pasen las horas de vida, los niveles de bilirrubina sérica al-

canzarán los valores indicados en la figura 102-12 y la tabla 102-7. Los recién nacidos a término con niveles de 20 mg/dl o más corren mayor riesgo de sufrir encefalopatía bilirrubínica. Es posible que haya que realizar transfusiones de hematíes compatibles Rh (-) e irradiados para corregir la anemia en cualquier fase de la enfermedad durante las 6-8 primeras semanas de vida, ya que a partir de ese momento los propios mecanismos hematopoyéticos del niño deberían empezar a funcionar con normalidad. Se deben realizar determinaciones semanales de la hemoglobina o del hematocrito hasta que se detecte un aumento espontáneo.

Es fundamental realizar un seguimiento cuidadoso de los niveles de bilirrubina sérica hasta que se demuestre una tendencia descendente en ausencia de fototerapia (v. cap. 102-3). Incluso entonces, algunos neonatos, sobre todo si son prematuros, pueden experimentar un aumento imprevisto y notable de la bilirrubina sérica hacia el séptimo día de vida. No se puede confiar en los intentos de predecir la aparición de niveles peligrosamente elevados de bilirrubina sérica que se basan en un aumento por encima de los 6 mg/dl en las 6 primeras horas o de los 10 mg/dl en las 6 horas siguientes, o en aumentos que superen los 0,5-1 mg/dl/hora. El índice de bilirrubina libre parece ser un factor más sensible para predecir el riesgo que conlleva la hiperbilirrubinemia.

La sangre de la exanguinotransfusión debe ser lo más fresca posible. La heparina o la solución de adenosina-citrato-fosfato-dextrosa se pueden emplear como [anticoagulantes](#). Si la sangre se obtiene antes del parto, el donante debe ser del grupo O, Rh (-), tener títulos bajos de anticuerpos anti-A y anti-B, y la sangre debe ser compatible con el suero materno en la prueba de Coombs indirecta. Después del parto, la sangre debe proceder de un donante Rh (-) cuyas células sean compatibles con los sueros de la madre y el niño; siempre que sea posible, se utilizarán células de donantes del grupo O, pero la sangre puede ser del mismo grupo ABO que la del niño si la madre tiene también ese mismo grupo. Antes de realizar la segunda y las siguientes exanguinotransfusiones, hay que realizar pruebas cruzadas, incluida la prueba de Coombs indirecta. La sangre debe calentarse de forma gradual y mantenerse a una temperatura entre 35 y 37 °C durante toda la exanguinotransfusión. Se debe conservar bien mezclada, se debe mover o agitar de forma muy suave la bolsa para evitar la sedimentación; en caso contrario, la transfusión de suero sobrenadante con escasos hematíes al final de la exanguinotransfusión dejará anémico al niño. Debe utilizarse sangre completa pobre en leucocitos o concentrados de hematíes, irradiados y reconstituidos con plasma fresco congelado hasta lograr un hematocrito del 40%. Antes de realizar la exanguinotransfusión, se debe vaciar el estómago del niño para evitar una aspiración, y se debe mantener la temperatura corporal y controlar las constantes vitales. Es necesaria la presencia de un ayudante competente para ayudar en la vigilancia del paciente, registrar el volumen de sangre recambiada y realizar los procedimientos de urgencia.

Mediante una técnica rigurosamente aséptica, se introduce un catéter de polivinilo en la vena umbilical, hasta un máximo de 7 cm en los niños a término. Cuando la sangre fluye libremente, el catéter suele localizarse en una vena hepática, grande o en la cava inferior. También se puede realizar la exanguinotransfusión a través de una arteria periférica (para la salida) y una vena (para la entrada). La exanguinotransfusión debe durar entre 45 y 60 minutos, alternando la extracción de 20 ml de sangre del niño con la infusión de 20 ml de sangre del donante. En los niños prematuros y enfermos se deben usar fracciones menores (5-10 ml). El objetivo será conseguir un intercambio isovolumétrico de alrededor del doble de la volemia del niño (2 x 85 ml/kg),

Los niños con acidosis e hipoxia debidas a dificultad respiratoria, sepsis o shock pueden verse aún más comprometidos por la sobrecarga aguda de ácidos que lleva la sangre citratada, cuyo pH suele situarse entre 7 y 7,2. La metabolización posterior del citrato puede provocar después una alcalosis metabólica si se utiliza sangre citratada. Esto se evita con el empleo de sangre fresca heparinizada. Durante el intercambio, se debe controlar periódicamente el pH y, la PaO<sub>2</sub> séricas, ya que los neonatos suelen presentar hipoxia y acidosis durante las exanguinotransfusiones. Los niños con afectación moderada o grave pueden desarrollar hipoglucemia sintomática, antes o durante el proceso, aunque también puede aparecer 1-3 horas después del intercambio. En el 5-10% de los neonatos, se describen complicaciones agudas como bradicardia transitoria con o sin infu-

sión de calcio, cianosis, vasoespasmio transitorio, trombosis, apnea con bradicardia, que requiere reanimación, y muerte. También existe riesgo de infección por CMV, VIH y virus de la hepatitis. La enterocolitis necrosante es una complicación infrecuente de la exanguinotransfusión.

En manos de médicos experimentados, el riesgo de muerte por exanguinotransfusión es del 0,3%. El nivel general de competencia de los médicos es menor, porque cada vez se utiliza menos esta técnica que se ha sustituido por el empleo de la fototerapia y la prevención de la sensibilización. Por tanto, conviene delegar esta modalidad terapéutica a los centros neonatales experimentados de referencia.

Después de la exanguinotransfusión, hay que determinar los niveles de bilirrubina en intervalos frecuentes (cada 4-8 horas), porque puede producirse un rebote del 40-50% a las pocas horas. Habrá que repetir la exanguinotransfusión cuando la fracción de bilirrubina indirecta sobrepase los niveles indicados en la tabla 102-7 para los recién nacidos pretérmino, y los 20 mg/dl para los recién nacidos a término. Los síntomas que sugieren encefalopatía bilirrubínica constituyen en todo momento una indicación para la exanguinotransfusión obligada.

**Complicaciones tardías.** Se debe realizar un seguimiento estrecho de los niños con enfermedad hemolítica o que han recibido una transfusión intrauterina o una exanguinotransfusión ante la posibilidad de que desarrollen anemia y colestasis. La anemia tardía puede ser hemolítica o hiporregenerativa. Puede estar indicado el tratamiento con eritropoyetina, suplementos de hierro o transfusiones sanguíneas. Puede aparecer una leve reacción de injerto contra huésped que se manifiesta con diarrea, erupción cutánea, hepatitis o eosinofilia.

El síndrome de bilis espesa hace referencia a un cuadro raro de ictericia persistente, asociado con aumentos importantes de la bilirrubina directa\* e indirecta en niños con enfermedad hemolítica. Se desconoce su etiología, pero la ictericia desaparece de forma espontánea en pocas semanas o meses.

En los niños que han recibido exanguinotransfusiones en el período neonatal puede aparecer trombosis de la vena porta e hipertensión portal. Esto está probablemente relacionado con la cateterización prolongada, traumática o séptica de la vena umbilical.

**Prevención de la sensibilización Rh.** El riesgo de sensibilización inicial de las madres Rh (-) se ha reducido a menos de un 1% con la inyección intramuscular de 300  $\mu$ g de gammaglobulina humana anti-D (1 ml de RhoGAM) en las 72 horas posteriores al parto de un niño Rh (+), a un embarazo ectópico, a un traumatismo abdominal durante el embarazo, a una amniocentesis, a una biopsia de vellosidades coriales o a un aborto. Esta cantidad es suficiente para eliminar unos 10 ml de células fetales potencialmente antigénicas de la circulación materna. Las grandes transferencias fetomaternas de sangre pueden necesitar de forma proporcional mayor cantidad de RhoGAM. En vez de una única dosis, es más eficaz administrar una dosis de RhoGAM a las 28-32 semanas y repetirla en el momento del parto (40 semanas). La utilización de esta técnica, combinada con unos mejores métodos para detectar la sensibilización materna y cuantificar el grado de transfusión fetomaterna, más el uso cada vez menos frecuente de métodos obstétricos que incrementan el riesgo de hemorragias fetomaternas (versiones, desprendimiento manual de la placenta), debería reducir todavía más la incidencia de la eritroblastosis fetal.

## ENFERMEDAD HEMOLÍTICA DEL RECIÉN NACIDO POR INCOMPATIBILIDAD DEL GRUPO SANGUÍNEO A Y B

La incompatibilidad ABO es la causa más frecuente de enfermedad hemolítica del recién nacido. Alrededor del 15% de los nacidos vivos están en riesgo, aunque la enfermedad sólo se manifiesta en un 0,3-2,2%. La incompatibilidad del grupo sanguíneo ABO entre madre y feto suele producir una enfermedad más leve que la incompatibilidad Rh. Se pueden formar anticuerpos maternos contra las células B si la madre pertenece al grupo A, o contra las células A si es del grupo B. La madre suele ser del grupo O y el niño del grupo A o B. Se producen incompatibilidades ABO en el 20-25% de los embarazos, pero sólo se desarrolla enfermedad hemolítica en el 10% de los mismos, y los niños suelen ser del grupo A<sub>1</sub> que es más antigénico que el A<sub>2</sub>. La baja antigenicidad de los factores ABO en el feto y el neonato podría explicar la baja incidencia de enfermedad hemolítica ABO grave frente a la in-

cidencia de incompatibilidad entre los grupos sanguíneos de madre e hijo. Aunque aparecen anticuerpos contra los factores A y B sin una inmunización previa (anticuerpos «naturales»), suelen ser anticuerpos IgM que no atraviesan la placenta. No obstante, se pueden encontrar anticuerpos IgG anti-A que sí atraviesan la placenta, por lo que el primer hijo puede desarrollar una enfermedad hemolítica isoinmunitaria A-O. Las madres que han quedado inmunizadas frente a los factores A o B en embarazos incompatibles anteriores también presentan anticuerpos en la fracción IgG de las gammaglobulinas. Estos anticuerpos «inmunitarios» son los mediadores principales de la enfermedad isoinmunitaria ABO.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La mayor parte de los casos son leves, y la ictericia es la única manifestación clínica. El niño no suele estar afectado al nacer; no presenta palidez, y el anasarca fetal es raro. El aumento de tamaño del bazo y del hígado es pequeño, si es que existe. La ictericia suele aparecer durante las primeras 24 horas. En raras ocasiones puede ser muy intensa, y entonces aparecen rápidamente los síntomas y signos de encefalopatía bilirrubínica.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de presunción está basado en la existencia de incompatibilidad ABO, en el resultado leve o moderadamente positivo de la prueba de Coombs directa, y en la presencia de esferocitos en el frotis sanguíneo, que puede sugerir a veces la existencia de esferocitosis hereditaria. La hiperbilirrubinemia suele ser la única anomalía analítica adicional. El nivel de hemoglobina suele ser normal, pero puede bajar hasta los 10-12 g/dl. El número de reticulocitos puede aumentar hasta el 10-15%, con importante policromasia e incremento del número de hematíes nucleados. En el 10-20% de los neonatos afectados, la bilirrubina sérica no conjugada puede alcanzar los 20 mg/dl o más, a no ser que se utilice la fototerapia.

**TRATAMIENTO.** La fototerapia permite reducir la concentración de bilirrubina sérica (v. cap. 102.4). En los infrecuentes casos graves, el tratamiento pretende corregir los niveles peligrosos de anemia o hiperbilirrubinemia mediante las exanguinotransfusiones con sangre grupo O del mismo Rh que el del niño. Las indicaciones para esta técnica son similares a las ya descritas para la enfermedad hemolítica por incompatibilidad Rh. En algunos recién nacidos con enfermedad hemolítica ABO, es necesario realizar una transfusión de concentrado de hematíes después de varias semanas por una anemia de lenta instauración. Es fundamental el seguimiento de los valores de Hb y Hto después del alta en los recién nacidos con enfermedad hemolítica ABO.

## OTRAS FORMAS DE ENFERMEDAD HEMOLÍTICA

Las incompatibilidades de grupos sanguíneos distintos del ABO y del sistema Rh son menos del 5% de todas las enfermedades hemolíticas del recién nacido. La prueba de Coombs directa es siempre positiva, y la exanguinotransfusión está indicada en caso de hiperbilirrubinemia y anemia. La enfermedad hemolítica, la anemia y el anasarca fetal debidos a anticuerpos anti-Kell no se pueden predecir a partir de los antecedentes obstétricos, las determinaciones de la bilirrubina en el líquido amniótico o el título de anticuerpos de la madre. Una supresión eritroide puede contribuir a esta anemia; la cordocentesis permite obtener una medición real del hematocrito fetal.

Algunas infecciones congénitas, como la enfermedad de inclusiones citomegálicas, la toxoplasmosis, la rubéola y la sífilis, pueden manifestarse como anemia hemolítica, ictericia, hepatoesplenomegalia y trombocitopenia, pero la prueba de Coombs directa es negativa y estas enfermedades suelen tener otras manifestaciones clínicas. La  $\alpha$ -talasemia homocigótica puede asociarse con anemia hemolítica grave y un cuadro clínico parecido al que presenta la anasarca fetal; se puede diferenciar por el resultado negativo en la prueba de Coombs directa, así como por sus manifestaciones clínicas y datos de laboratorio característicos (v. cap. 462.9). Los neonatos con esferocitosis hereditaria pueden presentar anemia e ictericia (v. cap. 458) y otros defectos de las membranas de los eritrocitos, y si no se tratan, pueden originar encefalopatía bilirrubínica. La anemia hemolítica con ictericia durante la primera semana de vida puede también deberse a déficit congénito de algunas enzimas eritrocitarias, como la piruvato cinasa o la G6PD.

**1033 • PLÉTORA NEONATAL (POLICITEMIA) (V. CAP. 467)**

La plétora, que se define como un aspecto rubicundo, de color rojo oscuro o púrpuro, asociado con un hematocrito alto, suele deberse a policitemia, que se define como un hematocrito central del 65% o mayor. Los valores periféricos del hematocrito (sangre del talón) superan a los centrales, mientras que los valores obtenidos por el Coulter suelen ser inferiores a los determinados por microcentrifugación. La incidencia de la policitemia neonatal aumenta en las zonas de mayor altitud (el 5% de Denver frente al 1,6% de Texas), con la posmadurez (3% en los nacidos postérmino frente al 1-2% en los niños a término), en los niños pequeños para la edad de gestación (8% frente al 3% de los niños grandes para la edad gestacional y el 1 al 2% de los niños normales), durante el primer día de vida (máximo a las 2-3 horas), en el receptor de las transfusiones intergemelares, cuando se demora el pinzamiento del cordón umbilical, en los hijos de madres diabéticas, en las trisomías 13,18 o 21, en el síndrome adrenogenital, en la enfermedad de Graves neonatal, en el hipotiroidismo, en recién nacidos de madres hipertensivas o que toman propranolol y en el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Los hijos de madres diabéticas o hipertensivas y los que tienen retraso del crecimiento pueden haber sufrido hipoxia fetal crónica y ésta estimula la síntesis de eritropoyetina y aumenta la producción de hemafes.

Las manifestaciones clínicas incluyen: irritabilidad, letargia, taquipnea, dificultad respiratoria, cianosis, rechazo de los alimentos, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia y trombocitopenia. Son complicaciones graves las convulsiones, los accidentes cerebro-vasculares, la hipertensión pulmonar, la enterocolitis necrosante, la trombosis de la vena renal y la insuficiencia renal. Muchos neonatos afectados están asintomáticos. La mayoría de los niños con un hematocrito central del 65% o más presentan hiperviscosidad, que causa los síntomas de la policitemia. La hiperviscosidad, determinada por una constante de velocidad de flujo laminar (11,5 seg<sup>cm</sup>), aparece cuando la viscosidad de la sangre total supera los 18 ciclos/seg (18 cps). La hiperviscosidad se acentúa porque los eritrocitos neonatales tienen menor capacidad de deformación y por tanto de filtración, lo que predispone a estasis de la microcirculación.

El tratamiento de los recién nacidos con policitemia sintomática consiste en la exanguinotransfusión parcial (con suero salino). No se sabe todavía cuál es el valor del Hto (sin medición de la viscosidad) que indica la realización de la exanguinotransfusión parcial en un **neonato asintomático**, pero no debería tenerse en cuenta si el Hto es inferior al 70-75%. La exanguinotransfusión parcial disminuye el Hto y la viscosidad y mejora los síntomas agudos. El volumen que hay que recambiar se calcula mediante la fórmula:

$$\text{Volumen de recambio (ml)} = \frac{\text{Volumen de sangre} \times (\text{Hto central} - \text{Hto deseado})}{\text{Hto central}}$$

El pronóstico a largo plazo de los neonatos policilémicos no está claro. Las complicaciones descritas incluyen alteraciones del lenguaje, anomalías en el control motor fino, disminución del CI, problemas de aprendizaje y otras anomalías urológicas. Se piensa que la causa subyacente (hipoxia intrauterina crónica) y la hiperviscosidad contribuyen a una evolución desfavorable. No se sabe si la exanguinotransfusión parcial mejora el resultado a largo plazo. La mayoría de los recién nacidos asintomáticos se desarrollan con normalidad.

**1034 • HEMORRAGIAS NEONATALES**

**ENFERMEDAD HEMORRÁGICA DEL RECIÉN NACIDO.** A las 48-72 horas de vida, en todos los neonatos se observa un descenso moderado de los factores II, VII, IX y X, que vuelven de forma gradual a los niveles del nacimiento hacia los 7-10 días de vida. Es probable que este déficit transitorio de factores dependientes de la vitamina K se deba a la carencia materna de vitamina K libre y a la ausencia de la flora bacteriana intestinal que es la que se suele encargarse de la síntesis de dicha vitamina. En raras ocasiones, este déficit se acentúa y prolonga entre el segundo y el séptimo día de vida en los niños a término y, con mayor frecuencia, en los prematuros, lo que provoca la aparición de hemorragias espontáneas y prolongadas. La leche materna contiene poca vitamina K, de modo que las complicaciones hemorrágicas son más frecuentes en los niños que reciben lactancia materna que entre los alimentados artificialmente. Esta forma clásica de enfermedad hemorrágica del recién nacido responde a la administración de vitamina K y se previene de esta forma. Se debe distinguir de la coagulación intravascular diseminada y de algunos déficit congénitos de uno o más de los otros factores, que son más raros y no responden a la vitamina K (v. cap. 482). La hemorragia mortal de comienzo precoz (entre el nacimiento y las 24 h) inducida por déficit de vitamina K también aparece si la madre ha sido tratada con fármacos (fenobarbital, difenilhidantoina) que interfieren con la función de la vitamina K. El inicio tardío (mayor de 2 semanas) se suele asociar con una malabsorción de vitamina K, como ocurre en caso de hepatitis neonatal o de atresia biliar (tabla 103-4).

La enfermedad hemorrágica del recién nacido debida a un déficit intenso y transitorio de factores dependientes de la vitamina K se manifiesta por hemorragias digestivas, nasales, subgaleales, intracraneales o debidas a la circuncisión. Suelen aparecer signos prodrómicos o de alerta (hemorragia leve) antes de que se produzca una hemorragia intracraneal grave. Los tiempos de protrombina, de coagulación y parcial de tromboplastina están prolongados, y los niveles de protrombina (II) y de factores VII, IX y X muestran una disminución notable. La vitamina K facilita la carboxilación después de la transcripción de los factores II, VII, IX y X. Sin esa carboxilación, estos

**TABLA 103-4. Enfermedad hemorrágica del recién nacido**

|                        | COMIENZO TEMPRANO   | ENFERMEDAD CLÁSICA   | COMIENZO TARDÍO   |
|------------------------|---|--|---|
| Edad                   | 0-24 horas  | 2-7 días   | 1-6 meses   |
| Lugar de la hemorragia | Cefalohematoma<br>Subgaleal<br>Intracraneal<br>Gastrointestinal<br>Umbilical<br>Intraabdominal  | Gastrointestinal<br>Mucosas de garganta, nariz y oídos<br>Intracraneal<br>Circuncisión<br>Cutánea<br>Gastrointestinal<br>Sitios de punción                 | Intracraneal<br>Gastrointestinal<br>Cutánea<br>Mucosas de garganta, nariz y oídos<br>Sitios de punción<br>Torácica  |
| Etiología/riesgos      | Fármacos maternos que interfieren con la vitamina K (fenobarbital, difenilhidantoina, warfarina, rifampicina, isoniacida)<br>Coagulopatía hereditaria | Déficit de vitamina K<br>Lactancia materna   | Colestasis-malabsorción de vitamina K (atresia biliar, fibrosis quística, hepatitis)<br>Déficit abetalipoproteinemia<br>Idiopático en los asiáticos alimentados con lactancia materna<br>Ingestión de warfarina |
| Prevención             | Posible vitamina K al nacer o a la madre (20 mg) antes del nacimiento<br>Evitar medicamentos de alto riesgo   | Se previene mediante la administración de vitamina K parenteral al nacer. Las pautas orales con vitamina K requieren dosis repetidas a lo largo del tiempo | Se previene mediante la administración de vitamina K parenteral y altas dosis de vitamina K oral durante los periodos de malabsorción o colestasis  |
| Incidencia             | Muy rara  | ≈ 2% si no se administra vitamina K  | Depende de la enfermedad primaria   |



factores forman PIVKA (proteína inducida en ausencia de la vitamina K), un marcador muy sensible del estado de la vitamina K. El tiempo de hemorragia, el fibrinógeno, los factores V y VIH, las plaquetas, la fragilidad capilar y la retracción del coágulo son normales para la madurez del niño.

La administración intramuscular de 1 mg de vitamina K al nacer **evita** la disminución de los factores dependientes de dicha vitamina en los nacidos a término, pero esta profilaxis no siempre es eficaz, en los prematuros. La enfermedad puede **tratarse** con eficacia mediante la infusión intravenosa lenta de 1-5 mg de vitamina K<sub>1</sub>, con la consiguiente mejora de los defectos de la coagulación e interrupción de las hemorragias al cabo de unas horas. Las hemorragias graves, sobre todo en prematuros o en niños con hepatalopías, requieren la transfusión de **plasma fresco congelado** o de sangre completa. En los pacientes tratados, la tasa de mortalidad es baja.

Se ha descrito una forma especialmente grave de déficit de factores de la coagulación dependientes de vitamina K en los nacidos de madres que habían recibido medicación anticonvulsiva (fenobarbital y difenilhidantoína) durante el embarazo. Pueden presentar hemorragias intensas que comienzan en las primeras 24 horas de vida, y que suelen corregirse con vitamina K<sub>1</sub>, aunque en algunos casos hay poca respuesta o tardía. Se tendrá que medir el tiempo de protrombina (TP) en sangre del cordón y administrar 1-2 mg de vitamina K por vía intravenosa al niño. Si el TP está muy aumentado, se deben transfundir 10 ml/kg de plasma fresco congelado.

El uso sistemático de vitamina K i.m. de forma profiláctica en Estados Unidos ha resultado inocuo y no se asocia con un mayor riesgo de cáncer o leucemia en la infancia. Aunque se ha propuesto la vitamina K oral como alternativa (al nacimiento, al alta, y a las 3-4 semanas: 1-2 mg), no se ha comprobado la eficacia de dicha vía y no se debe recomendar su uso. La vía intramuscular sigue siendo el método de elección.

Existen otras formas de hemorragia que pueden confundirse en la clínica con la enfermedad hemorrágica del recién nacido dependiente de la vitamina K, pero ninguna de ellas puede prevenirse ni tratarse con éxito con dicha vitamina. Todos los defectos congénitos de la coagulación (v. caps. 476 y 477) pueden producir también un cuadro clínico idéntico al de la enfermedad hemorrágica del recién nacido. Aparecen hematomas, melenas, y hemorragias del cordón umbilical y tras la circuncisión; durante el período neonatal, sólo se manifiestan clínicamente el 5-35% de los casos de déficit de los factores VIII y IX. El tratamiento de los infrecuentes déficit congénitos de factores de coagulación es la administración de plasma fresco congelado y la reposición de los factores específicos.

La **coagulación intravascular diseminada** en el recién nacido provoca el consumo de factores de la coagulación y hemorragias. Los niños afectados suelen ser prematuros; la evolución clínica se suele caracterizar por asfisia, hipoxia, acidosis, shock, hemangiomas o infecciones. El tratamiento pretenderá corregir el problema clínico principal como la infección, e interrumpir el consumo de los factores de coagulación y reponerlos (v. cap. 483).

Los neonatos con hemorragias del sistema nervioso central o de otra localización que representen una amenaza inmediata para la vida deben tratarse con transfusiones de plasma fresco congelado, con vitamina K y sangre, si es necesaria, tan pronto como sea posible, una vez se han obtenido las muestras de sangre para los estudios de coagulación, que deberán incluir un recuento plaquetario.

El **síndrome de sangre deglutida**, que consiste en vómitos con sangre o de heces sanguinolentas, normalmente en el segundo o tercer día de vida, puede confundirse con una hemorragia digestiva. El niño puede deglutir la sangre durante el parto o a través de una grieta en el pezón de la madre. Para distinguirlo de las hemorragias digestivas, hay que recordar que la sangre del niño contiene sobre todo hemoglobina fetal, que resiste a los álcalis, mientras que la sangre materna deglutida contiene hemoglobina adulta, que se transforma rápidamente en hematina alcalina al añadirle un álcali. Apt ideó la siguiente prueba para esta distinción: 1) enjuagar un pañal manchado de sangre o una deposición sanguinolenta con una cantidad suficiente de agua para conseguir una solución de hemoglobina con sobrenadante rosado perfectamente diferenciado. 2) Centrifugar la mezcla y decantar la solución sobrenadante. 3) Añadir una parte de 0,25 N (al 1%) de hidróxido sódico a cinco partes del líquido sobrenadante. Al

cabo de 1-2 minutos, se produce un cambio de coloración: un color amarillo pardusco indica que la sangre es de origen materno; una coloración rosa persistente indica que procede del niño. Conviene realizar una prueba de control con sangre de recién nacido o de adulto conocidas, o con ambas.

Parece que la existencia de equimosis subcutáneas diseminadas en los prematuros durante el parto o justo después se debe a una fragilidad de los vasos superficiales, más que a defectos de la coagulación. La administración de vitamina K<sub>1</sub> a la madre durante el parto no afecta a la incidencia de las equimosis. A veces se observa un recién nacido que nace con petequias o una sufusión azulada generalizada limitada a la cara, la cabeza y el cuello, que probablemente obedecen a una obstrucción venosa causada por una vuelta del cordón o un aumento brusco de la presión intratorácica durante el parto. Estas sufusiones pueden tardar hasta 2-3 semanas en desaparecer.

## PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA NEONATAL. Véase capítulo 484

- Anderson C: Critical haemoglobin thresholds in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;S4:F146-F148.
- Bednarek F, Weisberger S, Richardson DK, et al: Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. *J Pediatr* 1998;133:601-607.
- Bizzarro MJ, Colson E, Ehrenkranz RA: Differential diagnosis and management of anemia in the newborn. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:1087-1107.
- Davis BF1, Olsen S, Bigelow NC, et al: Detection of fetal red cells in fetomaternal hemorrhage using a fetal hemoglobin monoclonal antibody by flow cytometry. *Transfusion* 1998;38:749-756.
- Dempsey EM, Barrington K: Short and long term outcomes following partial exchange transfusion in the polycythaemic newborn: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;9f:F2-F6.
- Ferguson D, Flébert PC, Lee SK, et al: Clinical outcomes following institution of universal leukoreduction of blood transfusions for premature infants. *JAMA* 2003;289:1950-1956.
- Franz AR, Pohlandt F: Red blood cell transfusions in very and extremely low birthweight infants under restrictive transfusion guidelines: Is exogenous erythropoietin necessary? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F96-F100.
- Greer FR: Are breast-fed infants vitamin K deficient? *Adv Exp Med Biol* 2001;501:391-395.
- Hébert PC, Fergusson D, Blajchman MA, et al: Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *JAMA* 2003;289:1941-1949.
- Hermansen MC: Nucleated red blood cells in the fetus and newborn. *Arch Dis Child* 2001;84:F211-F215.
- Janssens HM, de Haan MJJ, van Kamp IL, et al: Outcome for children treated with fetal intravascular transfusions because of severe blood group antagonism. *J Pediatr* 1997;131:373-380.
- Klumper FJ, van Kamp IL, Vandenbussche FP, et al: Benefits and risks of fetal red-cell transfusion after 32 weeks gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;92:91-96.
- Kumar D, Greer FR, Super DM, et al: Vitamin K status of premature infants: Implications for current recommendations. *Pediatrics* 2001;108:1117-1122.
- Kumar S, Regan: Management of pregnancies with RhD alloimmunization. *Br Med J* 2005;330:1255-1258.
- Lo D, Hjelm N, Fidler C, et al: Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N Engl J Med* 1998;339:1734-1738.
- Maier RF, Obladen M, Mueller-Flansen I, et al: Early treatment with erythropoietin B ameliorates anemia and reduces transfusion requirements in infants with birth weights below 1000 g. *J Pediatr* 2002;141:8-15.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000;342:9-14.
- Moise Jr. KJ: Diagnosing hemolytic disease of the fetus—time to put the needles away. *N Engl J Med* 2006;355:192-194.
- Naulaers G, Barten S, Vanhole C, et al: Management of severe neonatal anemia due to fetomaternal transfusion. *Am J Perinatol* 1999;16:193-196.
- Nicaise C, Gire C, Casha P, et al: Erythropoietin as treatment for late hyporegenerative anemia in neonates with Rh hemolytic disease after in utero exchange transfusion. *Fetal Diagn Ther* 2002;17:22-24.

- Pappas A, Dolancy-Black V: Differential diagnosis and management of polycythemia, *Pediatr Clin North Am* 2004;51:1063-1086.
- Patra K, Storfcr-Is.scr A, Sinei' B, et al: Adverse events associated with neonatal exchange transfusion in the 1990s. *J Pediatr* 2004;144:626-63f.
- Puckett KM, Offringa M: Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002776.
- Rabe H, Wacker A, Hulskamp G, et al: A randomised controlled trial of delayed cord clamping in very low birth weight preterm infants. *Eur / Pecliatr* 2000;159:775-777.
- Rothenberg T: Partial plasma exchange transfusion in polycythemic neonates. *Arch Dis Child* 2002;86:60-62.
- Schimmel MS, Bromiker R, Soli Kb: Neonatal polycythemia: Is partial exchange transfusion justified? *Clin Perinatol* 2004;31:545-553.
- Sekizawa A, Watanabe A, Kimura T, et al: Prenatal diagnosis of the fetal RhD blood type using a single fetal nucleated erythrocyte from maternal blood. *Obstet Gynecol* 1996;87:501-505.
- Stephenson T, Zuccollo J, Mohajer M: Diagnosis and management of non-immune hydrops in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70:F151-F154.
- van Kamp IL, Klumper f-j, Bakkum RS, et al: The severity of immune fetal hydrops is predictive of feral outcome after intrauterine treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:668-673.
- van Kamp IL, Klumper f-j, Oepkcs D, et al: Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:171-177.
- Vaughan JI, Manning M, Warwiek RM, et al: Inhibition of erythroid progenitor cells by anri-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia. *N Engl J Med* 1998;338:798-803.
- Waldron P, de Alareon P: ABO hemolytic disease of the newborn: A unique constellation of findings in siblings and review of protective mechanisms in the fgial-maternal system. *Am J Perinatol* 1999;16:391-398.
- Wong W, Fok TP, Lee Cl-I, ct ah Randomized controlled trial: Comparison of colloid or crystalloid for partial exchange transfusion for treatment of neonatal polycythacmia. *Arch Dis Child* 1997;77:F115-K118.
- Zipursky A: Prevention of vitamin 1< deficiency bleeding in newborns. *Br / Haematol* 1999; 104:430-437.

lurales o religiosas y con ventajas médicas, incluyen una disminución de la incidencia de balanitis, de cáncer de pene, de enfermedades de transmisión sexual (incluyendo la infección por VIH) y de infecciones del aparato urinario. Los riesgos son mínimos (infección local, hemorragia), pero como en cualquier otro procedimiento quirúrgico, se debe aliviar el dolor. La analgesia puede consistir en sacarosa oral concentrada, bloqueo del nervio dorsal del pene o crema tópica de lidocaína-prilocaína.

- Alanis MC, Lucidi RS: Neonatal circumcision: A review of the world's oldest and most controversial operation. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:379-395.
- Brady-Fryer B, Wiebe N, Lander JA: Pain relief for neonatal circumcision. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD004217.
- Circumcision policy statement. American Academy of Pediatrics. Task Force on Circumcision. *Pediatrics* 1999;103:686-693.
- I.annon CM, Bailey A, Fleischman A, et al: Circumcision debate. Task Force on Circumcision, 1999-2000. *Pediatrics* 2000;105:641-642.
- Nelson CP, Dunn R, Wan J, et al: The increasing incidence of newborn circumcision: Data from the nationwide inpatient sample. *J Urol* 2005;173:978-981.
- Schoen F.J, Colby C.J, Ray G.T: Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics* 2000;105:789-793.
- Schoen F.J, Wiswell T.K, Moses S: New policy on circumcision—cause for concern. *Pediatrics* 2000;105:620-623.

## Capítulo 105 ■ El ombligo Barbara J. Stoll

## Capítulo 104 ■ Aparato genitourinario (v. también parte XXIII) Barbara J. Stoll

Las anomalías del aparato urinario (hidronefrosis, displasia, riñón único o quístico) se suelen identificar mediante ecografía prenatal (v. tabla 96-5). Después del nacimiento, se debe confirmar la existencia/extensión de todas estas anomalías, que deben ser evaluadas en detalle para aplicar el tratamiento adecuado. Para el seguimiento de las anomalías urinarias diagnosticadas en el útero, se tiene que realizar una ecografía renal justo después del nacimiento. En los casos de obstrucción de la unión ureteropélvica y de reflujo, el diagnóstico prenatal permite poner en marcha un tratamiento precoz, que minimice el deterioro funcional y el riesgo de infección urinaria.

En el neonato, es frecuente palpar uno o ambos riñones. Cuando ambos son palpables y de tamaño similar, los neonatos no suelen presentar ningún problema, pero cuando sólo se puede palpar uno de ellos, hace pensar que es más grande de lo normal o que está desplazado por una masa intrínseca o extrínseca. La lobulación fetal puede contribuir también a esa sensación. Este problema suele desaparecer cuando cada vez resulta más difícil palpar el riñón durante los primeros meses de vida. En el recién nacido está indicada la ecografía, ya que un aumento de tamaño palpable o el desplazamiento renal puede deberse a hidronefrosis, neuroblastoma, nefroma mesoblástico, hemorragia suprarrenal o malformación quística.

TROMBOSIS DE LA VENA RENAL. Véase el capítulo 107.

CIRCUNCISIÓN (V. CAP. 544). La circuncisión es el procedimiento quirúrgico programado más frecuente en los varones recién nacidos en Estados Unidos. Los beneficios que se relacionan con creencias cul-

CORDÓN UMBILICAL. En el cordón umbilical se encuentran las dos arterias y la vena umbilicales, la alantoides rudimentaria, los restos del conducto onfalomesentérico y una sustancia viscosa conocida como gelatina de Wharton. La vaina del cordón umbilical deriva del amnios. A diferencia de la vena, las arterias musculares umbilicales se contraen con facilidad. La vena umbilical mantiene una luz bastante grande después del nacimiento. La longitud del cordón umbilical es de 55 cm en el nacimiento a término. Los cordones anormalmente largos se asocian con anomalías del anteparto como hipotonía fetal, oligohidramnios, obstáculo uterino y mayor riesgo de complicaciones en el trabajo del parto y durante el parto tanto para la madre como para el feto. Los cordones largos (>70 cm) aumentan el riesgo de nudos verdaderos o de vueltas alrededor de partes del feto (cuello, brazos) o prolapso; los rectos y rígidos suelen asociarse con pérdida del bienestar fetal, anomalías o muerte fetal intrauterina.

Cuando se desprende el cordón después del nacimiento, quedan restos de estas estructuras en la raíz. Los vasos sanguíneos están funcionalmente cerrados, pero con respecto a la anatomía, siguen siendo permeables durante 10-20 días. Las arterias se convierten en los ligamentos umbilicales laterales, la vena, en el ligamento redondo; y el conducto venoso, en el ligamento venoso. Durante este período, los vasos umbilicales constituyen posibles puertas de entrada para las infecciones. Por lo general, el cordón umbilical se desprende durante las dos primeras semanas de vida. El desprendimiento retrasado del cordón se produce cuando pasa más de un mes y se debe a defectos en la quimiotaxis de los neutrófilos e infecciones bacterianas fulminantes (v. cap. 129.2).

En 5-10 de cada 1.000 nacidos vivos, se observa una arteria umbilical única; en partos gemelares, la frecuencia es de 35-70/1.000. Alrededor del 30% de los neonatos con una arteria umbilical única tiene además anomalías congénitas, por lo general más de una, y muchos nacen muertos o mueren al poco tiempo de nacer. La trisomía 18 es una de las anomalías más frecuentes. Como algunas anomalías no se detectan en una exploración física superficial, es importante inspeccionar después de todo parto el cordón cortado y las superficies materna y fetal de la

placenta. Se debe anotar el número de arterias presentes para poder sospechar y diagnosticar de forma precoz las anomalías que presentan estos niños. Muchos recomiendan la ecografía renal en los neonatos con una arteria umbilical única.

La persistencia del conducto onfalomesentérico (vitelino) puede provocar la aparición de obstrucción intestinal, fístulas intestinales con salida de heces o de bilis, prolapsos intestinales, pólipos (quistes) o divertículos de Meckel (v. cap. 328.2). El tratamiento es la resección quirúrgica.

La persistencia del uraco (quiste, seno de uraco, uraco permeable, divertículo) es secundaria a un defecto de cierre del conducto alantoideo, y se asocia con una obstrucción en la salida de la vejiga. Se debe pensar en este cuadro cuando salga por el ombligo un líquido transparente, amarillo claro, similar a la orina. Los síntomas incluyen drenaje, una masa o quiste, dolor abdominal, eritema local o infección. Las anomalías del uraco deben estudiarse con ecografía y un cistograma. El tratamiento es la resección quirúrgica y la corrección de cualquier obstrucción de la salida de la vejiga si estuviera presente.

**ONFALOCELE CONGÉNITO.** Se define el onfalocele como la herniación o protrusión del contenido abdominal por la raíz del cordón umbilical (figs. 105-1 y 105-2). A diferencia de la hernia umbilical, más frecuente, el saco está cubierto por peritoneo, pero sin piel que lo recubre. El saco que sobresale de la cavidad abdominal tiene un tamaño variable en función de su contenido. En 1 de cada 5.000 nacimientos, se produce la herniación de los intestinos por el cordón, y del hígado y los intestinos en 1 de cada 10.000 nacimientos. La cavidad abdominal es pequeña porque falla el estímulo para su crecimiento y desarrollo. La única forma de que el neonato sobreviva es realizar la corrección quirúrgica inmediata, antes de que se produzcan infecciones y de que los tejidos resulten dañados al secarse (hay que aplicar vendas estériles empapadas en solución salina) o si se rompiera el saco hemiario. Se puede utilizar malla de Mersilene u otro material sintético similar para cubrir las visceras si se hubiera roto el saco, o en el caso que haya que movilizar mu-



Figura 105-1. Saco pequeño intacto en la base del cordón umbilical. (De Clark DA, Thompson JE, Barnemeyer BM: *Atlas of Neonatology*, 7ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)



Figura 105-2. Saco intacto con órganos sanos visibles. (De Clark DA, Thompson JE, Barnemeyer BM: *Atlas of Neonatology*, 7ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2000.)

cha piel para cubrir la masa y mantener el saco intacto. Los pacientes con onfalocele corren mayor riesgo de padecer anomalías o síndromes congénitos asociados, tales como el síndrome de Beckwith-Wiedemann (onfalocele, macrosomía, hipoglucemia), trisomías 13 y 18, y anomalías cardíacas.

**TUMORES.** Los tumores umbilicales son poco frecuentes; pueden ser angiomas, enteroteratomas, quistes dermoides, mixosarcomas y quistes de los restos del uraco o del conducto onfalomesentérico.

**HEMORRAGIAS.** La etiología de las hemorragias del cordón umbilical incluye traumatismos, una mala ligadura del cordón o un fallo en la formación normal del trombo. La septicemia o la infección local también pueden indicar enfermedad hemorrágica del recién nacido u otras coagulopatías (sobre todo déficit del factor XIII). Se debe observar con frecuencia al neonato durante los primeros días de vida para poder detectar las hemorragias en el momento de su aparición.

**GRANULOMA.** El cordón umbilical suele secarse y desprenderse a los 6-8 días de vida. Una delgada capa de piel cubre la superficie sangrante, en la que se forma tejido cicatricial y la herida suele curar a los 12-15 días. La presencia de microorganismos saprofitos pospone la caída del cordón y aumenta las posibilidades de invasión por microorganismos patógenos. Las infecciones leves o la epitelización incompleta pueden provocar la formación de una zona húmeda de granulación en la raíz del cordón, con una mínima secreción mucóide o mucopurulenta. Se consiguen buenos resultados mediante la limpieza de la zona con alcohol varias veces al día.

En la raíz del cordón suele persistir un tejido de granulación, blando, de 3-10 mm de tamaño, vascular y granular, de color rojo pálido o rosado, y a veces, con secreción seropurulenta. El tratamiento consiste en la cauterización repetida con nitrato de plata con intervalos de varios días hasta que se seque la raíz.

Se debe distinguir el granuloma umbilical del pólipo umbilical, que es una anomalía infrecuente debida a la persistencia de una parte o de todo el conducto onfalomesentérico o del uraco. El tejido del pólipo es duro y resistente, de color rojo brillante, y presenta una secreción mucóide. Si el pólipo comunica con el fleon o la vejiga, puede expulsar pequeñas cantidades de materia fecal u orina de forma intermitente. Desde el punto de vista histológico, el pólipo está formado por mucosa intestinal o urinaria. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica de todos los restos del conducto onfalomesentérico o del uraco.

**INFECCIONES.** Aunque un parto aséptico y los cuidados habituales del cordón (aplicación diaria de triple tintura sobre el muñón umbilical y la piel circundante) reducen el riesgo de una infección umbilical, el tejido necrótico del cordón umbilical es un medio excelente para el creci-



miento bacteriano. La **onfalitis** puede ser localizada o diseminarse hacia la pared abdominal, peritoneo, vasos portales o umbilicales, o hígado. Los niños con celulitis de la pared abdominal o **fascitis necrosante** presentan una incidencia elevada de bacteriemia asociada. Puede producirse flebitis de la vena porta, que determina la aparición posterior de **hipertensión portal extrahepática**. Las manifestaciones generales pueden ser mínimas (eritema periumbilical), incluso en presencia de septicemia o hepatitis. El tratamiento incluye la antibióticoterapia precoz (activa frente a *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*) y, si se forma un absceso, se debe realizar la incisión quirúrgica y el drenaje. La fascitis necrosante suele deberse a varios microorganismos y se asocia a una alta tasa de mortalidad. Los cambios en las prácticas del baño de los recién nacidos que han sustituido el jabón antiséptico por jabón de pH neutro no antiséptico pueden estar asociados con el aumento del riesgo de onfalitis.

**HERNIA UMBILICAL.** Suele asociarse a diástasis de los rectos y se debe a un cierre imperfecto o a una debilidad del anillo umbilical. Los factores predisponentes son la raza negra y el bajo peso al nacer. El aspecto es de una hinchazón blanda cubierta por piel que sobresale cuando el neonato llora, tose o hace fuerza, y que se puede reducir con facilidad a través del anillo fibroso del ombligo. La hernia está constituida por epiplón o pequeñas porciones de intestino delgado, con un tamaño que oscila entre menos de 1 y 5 cm, aunque las hernias grandes son frecuentes.

**TRATAMIENTO.** La mayoría de las hernias umbilicales que aparecen durante los 6 primeros meses de vida desaparecen de forma espontánea hacia el año de vida. Las hernias de gran tamaño (5-6 cm de diámetro máximo) también desaparecen de forma espontánea hacia los 5 o 6 años de edad. La estrangulación es excepcional. Se acepta que el «vendaje» de las hernias resulta inútil. No se aconseja el tratamiento quirúrgico, a menos que la hernia persista a la edad de 4-5 años, provoque síntomas, se estrangule o siga creciendo después de la edad de 1-2 años. Las probabilidades de cierre espontáneo disminuyen cuando los defectos sobrepasan los 2 cm.

Ameh FA, Nmadu PT: Major complications of omphalitis in neonates and infants. *Pediatr Surg Int* 2002;18:413-416.

Holland AJ, Ford WD, Linke RJ, et al: Influence of antenatal ultrasound on the management of fetal exomphalos. *Fetal Diagn Eber* 1999;14:223-228.

Janssen PA, Seiwood BL, Dobson SR, et al: To dye or not to dye: A randomized, clinical trial of a triple dye/alcohol regime versus dry cord care. *Pediatrics* 2003;111:15-20.

Krakowiak P, Smith FN, de Bruyn G, et al: Risk factors and outcomes associated with a short umbilical cord. *Obstet Gynecol* 2004;103:119-127.

Luide S, Sherman D, Bukovsky I: Omphalocele delivery enigma: The best mode of delivery still remains dubious. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;82:19-22.

Pomeranz A: Anomalies, abnormalities, and care of the umbilicus. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:819-827.

Weber DM, Freeman NV, Elhag KM: Periumbilical necrotizing fasciitis in the newborn. *Eur J Pediatr Surg* 2001;11:86-91.

Zupan J, Garner P, Omari AA: Topical umbilical cord care at birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD001057.

clínica es, por lo demás, satisfactoria. Suele ocurrir con mayor frecuencia en los niños alimentados al pecho cuya ingestión de líquidos es particularmente baja, o en los niños que llevan demasiada ropa o expuestos a temperaturas ambientales elevadas, en la incubadora, en una cuna cercana a un radiador o expuestos al sol.

El neonato puede perder peso. A veces no se puede establecer una relación consecuente entre la fiebre y el peso perdido o el aporte insuficiente de líquidos. Disminuyen la diuresis y la frecuencia de las micciones. La fontanela puede estar deprimida. El niño bebe con avidez, pero su aparente vigor contrasta con el habitual aspecto de «estar enfermo» de las infecciones. La hipertermia puede asociarse con un aumento de los niveles plasmáticos de proteínas y sodio y del hematocrito. Se debe descartar la existencia de infección local o sistémica. Mediante la administración oral o parenteral de líquidos o la reducción de la temperatura ambiental se consigue que la fiebre baje rápidamente y se alivien los síntomas. La hidratación oral debería hacerse no con agua pura, sino con fórmulas o sueros, debido al riesgo de hiponatremia.

Cuando se abriga mucho a los neonatos y lactantes mayores debido a unas temperaturas exteriores muy bajas que no se corresponden con las temperaturas en el interior de la casa, puede aparecer una forma más grave de hipertermia neonatal. Un factor que contribuye a este trastorno es la menor capacidad de sudoración de los recién nacidos. Los niños muy abrigados que se encuentran cerca de radiadores o estufas, que viajan en vehículos con mucha calefacción o que están junto a una ventana bajo la luz directa del sol en una habitación o un automóvil cerrados son posibles víctimas de esta forma de hipertermia. Otra causa menos frecuente es el exceso de ropa en climas cálidos, sobre todo si se deja al niño al sol. La temperatura corporal puede subir hasta los 41-44 °C. La piel está caliente y seca, y al principio, el niño suele estar sofocado y apático. Puede haber taquipnea e irritabilidad. Después, pueden aparecer estupor, palidez grisácea, coma y convulsiones. La hipernatremia puede facilitar la aparición de convulsiones. Los índices de mortalidad y morbilidad (lesión cerebral) son elevados. La hipertermia se ha asociado con el síndrome de muerte súbita del lactante y con el síndrome de encefalopatía y shock hemorrágico (v. cap. 68). Se puede evitar este cuadro si se viste al lactante con ropas apropiadas para la temperatura de su entorno. En el caso de los neonatos, basta con exponer el cuerpo a la temperatura normal de la habitación o con sumergirlo en agua tibia para que su temperatura vuelva a los valores normales. En los lactantes mayores, puede ser necesario un enfriamiento más prolongado, con inmersiones repetidas o con un colchón de agua fría o cualquier otro dispositivo para inducir la hipotermia. Es fundamental vigilar los posibles trastornos hidroelectrolíticos.

## LESIONES NEONATALES POR FRÍO

Las lesiones neonatales por frío suelen producirse en niños abandonados o en los que viven en casas con calefacción insuficiente durante las temporadas de frío húmedo, cuando las temperaturas exteriores son heladoras (v. cap. 75). Las manifestaciones iniciales son apatía, rechazo de los alimentos, oliguria y frialdad al tacto. La temperatura corporal suele oscilar entre los 29,5 y los 35 °C, y se observa inmovilidad, edema y enrojecimiento de las extremidades, sobre todo de las manos, los pies y la cara. El niño también puede presentar bradicardia y apnea. El eritema facial suele dar una falsa impresión de bienestar que retrasa el diagnóstico. El endurecimiento local de las zonas edematosas puede malinterpretarse como esclerema. Es frecuente la rinitis, así como la hipoglucemia y la acidosis. También lo son las manifestaciones hemorrágicas; la hemorragia pulmonar masiva es un hallazgo habitual de la necropsia. El **tratamiento** consiste en calentar al niño, prestando una especial atención para detectar y corregir la hipotensión y las alteraciones metabólicas, sobre todo la hipoglucemia. La prevención consiste en proporcionar un calor ambiental adecuado. La tasa de mortalidad se sitúa alrededor del 10%; cerca del 10% de los supervivientes presentan signos de lesión cerebral.

## EDEMA

El edema generalizado puede asociarse con la **anasarca fetal** (v. cap. 103.2), y también puede aparecer en hijos de madre diabética.

## Capítulo 106 ■ Alteraciones metabólicas

### Barbara J. Stoll

## HIPERTERMIA DEL RECIÉN NACIDO (FIEBRE TRANSITORIA DEL RECIÉN NACIDO; FIEBRE POR DESHIDRATACIÓN)

En ocasiones se observan aumentos de la temperatura corporal (38-39 °C) en el segundo o tercer día de vida en neonatos cuya evolución



En los prematuros, el edema suele deberse a una disminución de la capacidad para excretar agua o sodio, aunque en algunos de ellos con gran edema se desconoce la etiología. Los neonatos con síndrome de dificultad respiratoria pueden estar edematosos sin presentar insuficiencia cardíaca. El edema de la cara y del cuero cabelludo puede ser secundario a la compresión del cordón umbilical alrededor del cuello y, de forma similar, los edemas transitorios y localizados en las manos o los pies pueden deberse a un aumento de presión intrauterina. El edema puede aparecer como consecuencia de la insuficiencia cardíaca, así como de los problemas renales para excretar agua y electrólitos cuando se incrementa de forma brusca el aporte de electrólitos, como cuando se alimenta con preparados de leche de vaca concentrada. Los preparados con gran contenido proteico también pueden originar edemas debido a la sobrecarga renal de solutos, sobre todo en los prematuros. En raras ocasiones, puede observarse en los niños nacidos a término una hipoproteinemia idiopática con edemas que persisten durante semanas o meses. Se desconoce la causa, pero tiene carácter benigno. El edema persistente en una o más extremidades puede traducir un linfedema congénito (enfermedad de *vliroy*) o, en las niñas, un síndrome de Turner. En el período neonatal, se pueden observar edemas generalizados con hipoproteinemia en la nefrosis congénita y, con menor frecuencia, en el síndrome de Hurler o en los niños con fibrosis quística del páncreas alimentados con preparados hipoalergénicos. El esclerema se detalla en el capítulo 646.

## HIPOCALCEMIA (TETANIA) (V. CAP. 48)

**ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA.** La enfermedad metabólica ósea es una complicación frecuente de los recién nacidos pretermitió con muy bajo peso al nacer. Los niños más pequeños y más graves son los que mayor riesgo corren. Puede aparecer osteopenia progresiva con desmineralización ósea y, en ocasiones, desarrollo de fracturas patológicas. Una ingesta inadecuada de calcio para satisfacer las necesidades del crecimiento es la principal causa de este trastorno. Son factores de riesgo adicionales la ingesta insuficiente de fósforo y de vitamina D. La nutrición parenteral prolongada, la malabsorción de vitamina D y calcio, la falta de un complemento a la leche de madre, la inmovilización y la pérdida urinaria de calcio secundaria al aporte crónico de diuréticos son algunos de los factores que contribuyen al trastorno. Para el seguimiento de la enfermedad metabólica ósea se utilizan los niveles de fosfatasa alcalina sérica, que pueden superar cifras de 1.000 U/l en los casos graves. La leche humana enriquecida o los preparados para los niños pretérmino ofrecen un aporte adecuado de calcio, fósforo y vitamina D, promueven la mineralización del hueso y pueden prevenir la enfermedad ósea metabólica. Muchos de los niños con extremado bajo peso al nacer necesitan suplementos orales adicionales de calcio, fósforo y vitamina D. El tratamiento de las fracturas consiste en la inmovilización y la administración de calcio, y, si fuera necesario, de fósforo (para la hipofosfatemia) y vitamina D (no más de 1.000 UI/día, a menos que exista colestasis grave o resistencia a la vitamina D). Véanse también los capítulos 48 y 571.

## HIPOMAGNESEMIA

Es raro que los neonatos presenten hipomagnesemia de etiología desconocida y, cuando aparece, suele asociarse con hipocalcemia. También puede ser secundaria a unas reservas óseas insuficientes de magnesio debidas a una transferencia placentaria deficitaria, a una disminución de la absorción intestinal, a hipoparatiroidismo neonatal, a hiperfosfatemia, a pérdida renal (primaria o secundaria a fármacos, p. ej., anfotericina B), a fallo en la homeostasis del magnesio y del calcio, o a déficit iatrogénico por pérdidas producidas durante una exanguinotransfusión o por un aporte insuficiente en la alimentación parenteral total. Los hijos de madres diabéticas pueden presentar unos niveles séricos de magnesio inferiores a los normales. Las manifestaciones clínicas de la hipomagnesemia son idénticas a las de la hipocalcemia y la tetania; es más, pueden contribuir a la hipocalcemia acompañante.

Hay hipomagnesemia cuando los niveles séricos de magnesio están por debajo de 1,5 mg/dl (0,62 mmol/l), aunque sólo suelen desarrollarse las manifestaciones clínicas cuando los niveles caen por debajo de 1,2 mg/dl. Durante la exanguinotransfusión con sangre citrada, que es deficitaria en magnesio porque éste se une con el citrato, el magnesio sérico desciende unos 0,5 mg/dl (0,2 mmol/l); se necesitan alrededor de diez días para que las cifras vuelvan a la normalidad. En la hipomagnesemia no iatrogénica, los niveles séricos de magnesio pueden estar por debajo de 0,5 mg/dl. En ambos casos, los niveles séricos de calcio suelen ser similares a los que se observan en la tetania hipocalcémica, pero las cifras de fósforo sérico son normales o están elevadas. Como la hipocalcemia asociada con hipomagnesemia no se corrige administrando sólo calcio, hay que pensar en la existencia de hipomagnesemia en todo paciente con tetania que no responda al tratamiento con calcio.

El **tratamiento** inmediato consiste en la inyección intramuscular de sulfato magnésico. Para los neonatos suele bastar con 25-50 mg/kg/dosis cada 8 horas durante 3-4 dosis. La hipocalcemia acompañante suele corregirse sólo cuando desaparece la hipomagnesemia. Se puede administrar la misma dosis diaria para el tratamiento oral de mantenimiento. En los casos de malabsorción, pueden ser necesarias dosis cuatro o cinco veces mayores. En la mayoría de los casos, el defecto metabólico es temporal y se puede interrumpir el tratamiento después de una o dos semanas. Pocos pacientes presentan una forma permanente de la enfermedad que requiere suplementos orales continuos de magnesio para prevenir la recidiva de la hipomagnesemia. Si el tratamiento se inicia precozmente, no se observan lesiones residuales en el sistema nervioso central.

## HIPERMAGNESEMIA

Los neonatos de madres que han recibido sulfato magnésico durante el parto pueden presentar hipermagnesemia. Los niveles séricos elevados provocan una depresión del sistema nervioso central y una depresión respiratoria grave, que requiere ventilación mecánica. Los niveles menos elevados pueden producir hipoventilación, letargo, flacidez, hiporreflexia y succión inadecuada. La hipermagnesemia puede asociarse con la incapacidad para expulsar el meconio (**síndrome de tapón meconial**). El valor superior normal para el magnesio es de 2,8 mg/dl (1,15 mmol/l), pero es raro que los síntomas graves se produzcan con niveles por debajo de 5 mg/dl (2,1 mmol/l). En la mayoría de los casos, salvo los cuidados de mantenimiento y el soporte respiratorio, no es preciso ningún tratamiento específico. El aporte intravenoso de calcio y la diuresis reducen los niveles de magnesio. En casos excepcionales, se ha utilizado la exanguinotransfusión como medio para eliminar rápidamente el magnesio de la sangre.

## ABUSO DE SUSTANCIAS Y ABSTINENCIA NEONATAL

El abuso de sustancias durante el embarazo es un problema serio tanto para la madre como para el recién nacido. La madre puede sufrir las consecuencias adversas de su adicción, incluyendo episodios de abstinencia durante el embarazo y enfermedades relacionadas con un comportamiento de alto riesgo. El feto y el recién nacido pueden sufrir la exposición crónica o intermitente a la sustancia tóxica, el síndrome de abstinencia aguda poco después del parto, una mala nutrición de la madre y efectos a largo plazo en el crecimiento físico y desarrollo neurológico. Los niños que han sufrido una exposición a sustancias tóxicas en el útero suelen presentar factores de riesgo sociales y ambientales, por lo que puede resultar difícil evaluar los efectos específicos que produce la exposición intrauterina de una droga sobre el pronóstico del desarrollo neurológico.

El embarazo de una mujer que consume drogas ilegales o alcohol es, por definición, de alto riesgo. Suelen descuidar los cuidados prenatales y presentan una mayor incidencia de infecciones de transmisión sexual, como la sífilis, el VIH y la hepatitis. Además, es mayor el riesgo de prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino, rotura prematura de membranas y morbilidad prenatal. La mayoría de los hijos de madres adictas a los narcóticos presenta adicción fi-

siológica a esos fármacos, ya que los opiáceos atraviesan la placenta. El síndrome de abstinencia puede manifestarse incluso antes del nacimiento, con un aumento de la actividad fetal cuando la madre siente la necesidad de la droga o presenta síntomas de abstinencia. La heroína y la metadona son las drogas que más se asocian con síndromes de abstinencia, aunque también pueden aparecer con el alcohol, el fenobarbital, la penta/ocina, la codeína, el propoxifeno, la hidroxicina, las anfetaminas, los neurolépticos, los antidepresivos y las benzodiazepinas.

La adicción a la heroína se acompaña de una incidencia del 50% de neonatos de bajo peso al nacer y la mitad de ellos son pequeños para su edad gestacional. Son posibles causas las infecciones crónicas, la desnutrición materna y un efecto inhibitorio directo sobre el crecimiento fetal. Está aumentado el riesgo de muerte intrauterina, pero no la incidencia de anomalías congénitas. El 50-75% de los niños presenta manifestaciones clínicas de abstinencia, que suelen empezar en las 48 primeras horas de vida, y que varían en función de la dosis materna diaria de esta droga (si es menor de 6 mg/24 h, no aparecen síntomas o son leves), de la duración de la adicción (si es superior al año, la incidencia de abstinencia sobrepasa el 70%), y del momento de la última dosis materna (la incidencia aumenta si la madre la ha tomado en las 24 horas anteriores al parto). De forma excepcional, los síntomas pueden aparecer hasta 4-6 semanas después del nacimiento. En los neonatos de bajo peso de madres adictas a la heroína, la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria y de hiperbilirrubinemia puede ser menor; en el primer caso, se puede explicar por la producción acelerada de sustancia tensioactiva; y en el segundo caso, por la inducción enzimática de la glucuroniltransferasa.

Los síntomas más llamativos son los temblores y un exceso de irritabilidad. Los temblores pueden ser finos o mioclónicos, e idénticos a los de la hipoglucemia, pero es más frecuente que sean bruscos, temblores involuntarios de las manos o asterixis y bilaterales; las extremidades suelen estar rígidas, con hiporreflexia y resistencia a la flexión y la extensión. Llamam la atención la irritabilidad y la hiperactividad, que pueden llegar a provocar rozaduras cutáneas. Otras manifestaciones son estado de vigilia, hiperacusia, hipertensión, taquipnea, diarrea, vómitos, llanto agudo, succión de los pechos, rechazo de los alimentos con pérdida de peso (succión desorganizada) y fiebre. Son menos frecuentes los estornudos, el hipo, las sacudidas mioclónicas, las convulsiones, las alteraciones del ciclo del sueño, la congestión nasal, la apnea, las alternancias entre el rubor y la palidez, y el lagrimeo. La escala neuroconductual de la unidad de cuidados intensivos neonatales (NNNS) es una manera útil de evaluar a los neonatos expuestos a opiáceos y otros fármacos (tabla 106-1). Está aumentado el riesgo de muerte súbita del lactante. Los antecedentes y la presentación clínica suelen confirmar el diagnóstico. Durante la abstinencia sólo pueden detectarse niveles bajos de opiáceos en la orina, pero puede hallarse quinina, que se suele mezclar con la heroína, en concentraciones mayores. El análisis del meconio es más preciso que el de la orina para detectar drogas en el neonato. Deben descartarse siempre la hipoglucemia y la hipocalcemia.

La adicción a la metadona provoca síntomas graves de abstinencia, cuya incidencia oscila entre el 20 y el 90%. Las madres que toman metadona suelen recibir una mejor asistencia prenatal que las heroínómanas; sin embargo, es frecuente que consuman múltiples drogas como alcohol, barbitúricos y tranquilizantes, y suelen fumar mucho. La incidencia de anomalías congénitas no está aumentada. Los niños de madres que toman metadona tienen un peso medio al nacer superior al de los hijos de heroínómanas; las manifestaciones clínicas son parecidas, aunque los primeros presentan una mayor incidencia de convulsiones (10-20%) y un comienzo más tardío (2-6 semanas de vida) del síndrome de abstinencia. Las mujeres que continúan consumiendo heroína a pesar de entrar en un programa de tratamiento con metadona tienen mayor riesgo de tener niños prematuros y/o con bajo peso al nacer que las mujeres que dejaron de consumir heroína. También son más propensos a sufrir un síndrome de abstinencia y corren mayor riesgo de muerte neonatal.

El síndrome de abstinencia alcohólica es poco frecuente. Los hijos de mujeres que han estado bebiendo justo antes del parto pueden tener alcohol en su aliento durante varias horas, ya que atraviesa rápidamente la placenta, y los niveles de alcoholemia en el niño son similares a los

**TABLA 106-1.** Escala neuroconductual

| ÁREA             | PUNTOS  |
|------------------|---|
| Fisiológica      | Respiración forzada   |
| Autonómica       | Aleteo nasal  |
|                  | Sudoración  |
|                  | Escupe  |
|                  | Hipo  |
|                  | Estornudo   |
|                  | Taponamiento nasal  |
|                  | Bostezo   |
| SNC              | Succión patológica  |
|                  | Movimientos coreiformes   |
|                  | Posturas y movimientos atetoides                                    |
|                  | Temblores   |
|                  | Movimientos en rueda dentada  |
|                  | Sobresaltos   |
|                  | Hipertonía  |
|                  | Arqueo de la espalda  |
|                  | Puños cerrados  |
|                  | Pulgar cortical   |
|                  | Sacudidas mioclónicas   |
|                  | Convulsiones generalizadas  |
|                  | Postura patológica  |
| Piel             | Palidez   |
|                  | Piel moteada  |
|                  | Lividez   |
|                  | Cianosis general  |
|                  | Cianosis perioral   |
|                  | Cianosis periocular   |
| Visual           | Mirada huidiza durante la orientación                               |
|                  | Tira hacia abajo durante la orientación                             |
|                  | Escándalo/lloro durante la orientación                              |
|                  | Seguimiento obligatorio durante la orientación                      |
|                  | Nistagmo durante la orientación                                     |
|                  | Nistagmo espontáneo mantenido                                       |
|                  | Bloqueo visual  |
|                  | Estado de hiperalerta   |
|                  | Signo de la puesta de sol   |
|                  | Movimientos oculares erráticos en el plano horizontal               |
|                  | Estrabismo  |
|                  | Parpadeo con tensión  |
|                  | Otros signos oculares patológicos                                   |
| Gastrointestinal | Arcadas/vómitos   |
|                  | Heces sueltas, heces acuosas  |
|                  | Exceso de gases, sonidos intestinales                               |
| Estado           | Lloro en tono alto  |
|                  | Lloro monótono  |
|                  | Lloro débil   |
|                  | No llora  |
|                  | Irritabilidad extrema   |
|                  | Cambios de estado bruscos   |
|                  | Incapacidad para conseguir un estado despierto tranquilo (estado 4) |

De Lester BM, Tronick EZ, Brazelton TB: The Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scales procedures. *Pediatrics* 2004;113:641-667.

maternos. Pueden presentar hipoglucemia y acidosis metabólica. Los que desarrollan síntomas de abstinencia suelen estar agitados e hiperactivos, con temblores intensos que duran unas 72 horas, seguidos por unas 48 horas de letargia antes de volver a la actividad normal. Pueden sufrir convulsiones.

El síndrome de abstinencia por fenobarbital suele afectar a los hijos de madres adictas, nacidos a término y de peso adecuado para su edad gestacional. Los síntomas suelen comenzar a una media de edad de 7 días de vida (2-14 días de intervalo). Los niños pueden presentar una primera fase, aguda y breve, con irritabilidad, llanto constante, insomnio, hipo y movimientos bucales, seguida de una fase subaguda con apetito voraz, regurgitación y náuseas frecuentes, irritabilidad esporádica, hiperacusia, sudoración y trastornos del sueño que puede durar de 2 a 4 meses.

La adicción a la cocaína es frecuente en las mujeres embarazadas, pero es raro el síndrome de abstinencia en sus hijos. La gesta-

ción puede complicarse con parto prematuro, desprendimiento prematuro de la placenta y asfixia fetal. Los niños pueden presentar retraso del crecimiento intrauterino y alteraciones neurológicas y de la conducta caracterizadas por trastornos de ajuste a reglas, dificultad en el procesamiento de la información auditiva, retrasos en el desarrollo y discapacidades del aprendizaje. Con 24 meses de edad, obtienen menor puntuación en la escala mental de Bayley y tienen el doble de riesgo de presentar retraso del desarrollo. En sus familias son frecuentes la desestructuración familiar, el abuso de múltiples sustancias, las infecciones de transmisión sexual, los malos tratos infantiles y el abandono. A la edad de 4 años, los niños expuestos a cocaína en el período prenatal presentan alteraciones cognitivas específicas (habilidades visuales-espaciales y para las matemáticas; conocimiento general) y es menos probable que su CI supere la media. Si el entorno familiar es enriquecedor el CI puede ser similar al de los niños no expuestos a la cocaína.

**TRATAMIENTO.** Los niños con síndrome de abstinencia de opiáceos han de ser cuidados en un entorno tranquilo en el que se reduzcan los estímulos externos y que resulte acogedor. No todos los niños necesitan tratamiento médico. Está indicado el tratamiento de las convulsiones, la diarrea o la irritabilidad que altera el sueño o la alimentación y limita la ganancia de peso. Se han obtenido buenos resultados en el tratamiento del síndrome de abstinencia de la heroína y la metadona con diversas combinaciones de narcóticos, sedantes e hipnóticos. El síndrome de abstinencia de la metadona puede requerir más medicación y durante más tiempo para controlar las manifestaciones clínicas que la abstinencia de la heroína. El fenobarbital, 5-10 mg/kg/24 horas repartidos en 3-4 dosis, disminuye la irritabilidad y previene las convulsiones. El paregórico se da en una dosis inicial de 0,05-0,1 ml/kg cada 3-4 horas, y se aumenta 0,05 ml/kg cada 4 horas si es necesario, en función del peso y la respuesta del niño. El paregórico elimina la mayor parte de los síntomas de la abstinencia, sobre todo la diarrea. La tintura de opio (10 mg/ml) diluida 25 veces tiene el mismo equivalente mórfico que el paregórico. La dosis recomendada de la misma es de 0,1 ml/kg (~2 gotas/kg) con las tomas y cada 4 horas. Si fuera necesario, la dosis puede aumentarse en dos gotas cada 4 horas. Se debe ajustar la dosis y la duración del tratamiento en función de la respuesta clínica. Una combinación de un opiáceo más fenobarbital puede ser la forma más eficaz de tratar el síndrome de abstinencia de opiáceos. Hasta que los síntomas estén bajo control, puede ser necesaria la administración parenteral de líquidos para prevenir la aspiración o la deshidratación.

La mortalidad del síndrome de abstinencia se sitúa por debajo del 5%, y puede ser ínfima si se realiza un diagnóstico y tratamiento precoces. El pronóstico de un desarrollo normal está condicionado por las circunstancias adversas de los embarazos y partos de alto riesgo y por el entorno al que regresa el niño después de recuperarse, así como por los efectos que pueda tener esa determinada droga sobre el desarrollo fetal y neonatal.

### 106.1 • SÍNDROME PRODUCIDO POR LOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE RECAPTACIÓN DE LA SEROTONINA MATERNOS Y SÍNDROMES CONDUCTUALES NEONATALES

La incidencia combinada de depresión y ansiedad en las mujeres en edad fértil es de alrededor del 19%. Para el tratamiento de las mujeres embarazadas con trastornos depresivos o de ansiedad se han usado los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina) y con menor frecuencia, inhibidores de la recaptación de noradrenalina-serotonina (IRNS; venlafaxina, duloxetina). La exposición a estos agentes durante el embarazo no produce malformaciones congénitas importantes. Sin embargo, se ha observado una mala adaptación neonatal con el uso de estos agentes, pero sobre todo con paroxetina y fluoxetina.

Se desconoce si la mala adaptación neonatal se debe a la sobrestimulación por serotonina (**síndrome serotoninérgico**) o debido al síndrome de abstinencia (**síndrome por retirada de la serotonina**). De

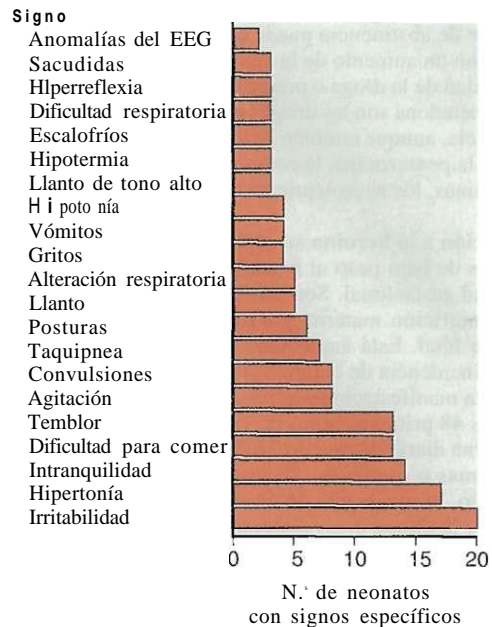


Figura 106-1. Signos neonatales tras exposición tardía intrauterina a inhibidores de la recaptación de serotonina. Las frecuencias de los signos específicos han sido notificadas al Sistema de Notificación de Acontecimientos Adversos de la FDA y se ordenan por frecuencia de aparición ( $n = 57$  neonatos). EF, G, Electroencefalograma. (De Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, y cois.: Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 2005;293:2372-2383.)

hecho, ambos se producen con diferentes fármacos. La paroxetina tiene una semivida corta y pocos metabolitos activos o ninguno y también es un agente bloqueante muscarínico. Sus niveles séricos disminuyen tras el parto. Los síntomas adaptativos neonatales tras la exposición en la última fase del embarazo a la paroxetina pueden ser síndrome de abstinencia, con hiperactividad colinérgica, y pueden aparecer de manera tardía. Por el contrario, la fluoxetina y su metabolito activo (norfluoxetina) tienen semividas largas y pueden producir un síndrome serotoninérgico con toxicidad aguda. Puede iniciarse al nacer o en las primeras 24 horas de vida. Los niveles de fluoxetina en la sangre del cordón umbilical son iguales que los de la madre; todos los fármacos atraviesan las barreras placentaria y hematoencefálica.

En la figura 106-1 se describe un síndrome conductual neonatal que tiene características tanto de un síndrome por toxicidad directa de la serotonina como de un síndrome serotoninérgico (hiperactividad colinérgica). Se caracteriza por manifestaciones del sistema nervioso central (irritabilidad, sueño excesivo o no reparador), motoras (agitación, temblor, hiperreflexia, hipotonía o hipertonía), respiratorias (congestión nasal, síndrome de dificultad respiratoria, taquipnea), gastrointestinales (diarrea, vómitos, mala alimentación) y sistémicas (hipotermia o hipertermia, hipoglucemia). La mayoría de los lactantes sólo presentan síntomas leves que se resuelven en el plazo de 2 semanas; en menos del 1% se observa un síndrome grave caracterizado por convulsiones, deshidratación, pérdida de peso, hiperpirexia e insuficiencia respiratoria. No se han descrito casos de fallecimiento.

El **tratamiento** está dirigido a las manifestaciones individuales con terapias de soporte. Se ha propuesto la prevención mediante la retirada de los ISRS en el tercer trimestre del embarazo. Debe sopesarse dada la recurrencia de síntomas psiquiátricos durante el último trimestre y el período de posparto.

### 106.2 • SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL

El consumo excesivo de alcohol durante el embarazo puede perjudicar el desarrollo embrionario y fetal. Se ha descrito un cuadro malformativo específico conocido como *síndrome alcohólico fetal* y 1-2 de cada



Figura 106-2. Al nacer (A) y a los 4 años de edad (B). Obsérvense las fisuras palpebrales cortas; el surco subnasal largo y liso con el borde bermellón; e hirsutismo en el recién nacido. (De Jones KB, Smith DW: Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 1973;2:999-1001.)



1.000 nacidos vivos presentan componentes mayores o menores del síndrome (v. tabla 106-1). El consumo moderado o excesivo de alcohol en las primeras fases del embarazo puede provocar alteraciones en el crecimiento y la morfogénesis del feto; cuanto mayor sea el consumo, más graves serán los signos. El riesgo de anomalías en los hijos de grandes bebedoras es el doble que el de los hijos de madres que beben con moderación; un 32% de los hijos de grandes bebedoras presenta anomalías congénitas, frente al 9% de los hijos de madres abstemias y el 14% de los hijos de madres que beben con moderación. Son factores adicionales de riesgo materno asociados al síndrome alcohólico fetal la edad materna avanzada, el nivel socioeconómico bajo, malos indicadores psicológicos y las borracheras.

El síndrome alcohólico fetal se caracteriza por: 1) retraso permanente del crecimiento en talla, peso y perímetro cefálico de comienzo prenatal; 2) anomalías faciales, como blefarofimosis, epicantero, hipoplasia

maxilar, micrognatia, surco subnasal fino y labio superior fino (fig. 106-2); 3) defectos cardíacos, sobre todo del tabique; 4) anomalías menores de las articulaciones y las extremidades, como disminución de la movilidad y alteraciones en los surcos y pliegues palmares y 5) retraso del desarrollo y deficiencia mental, que oscila entre el retraso en el límite de la normalidad y la afectación profunda (tabla 106-2). El síndrome alcohólico fetal es una causa identificable frecuente de retraso mental. El grado de dismorfogénesis puede ir desde los casos graves, con todas las características del síndrome alcohólico fetal, hasta las formas leves, con escasas manifestaciones.

Los efectos perjudiciales pueden ser secundarios al propio alcohol o a uno de sus metabolitos. Parece que el alcohol puede alterar la transferencia placentaria de aminoácidos esenciales y del zinc, necesarios para la síntesis de las proteínas; esto podría explicar el retraso en el crecimiento intrauterino.

**TABLA 106-2.** Categorías de definición de los casos de la red de vigilancia del síndrome alcohólico fetal

| CATEGORÍA DE DEFINICIÓN DE LOS CASOS   | Cara   | FENOTIPO POSITIVO   | Crecimiento   |
|--|--|---|---|
| Fenotipo confirmado del síndrome alcohólico fetal (SAF) con o sin exposición materna al alcohol* | Rasgos faciales anómalos coherentes con el SAF descritos por un profesional<br>o<br>Dos de los siguientes:<br>hendiduras palpebrales cortas<br>surco nasolabial anómalo<br>labio superior fino | Sistema nervioso central<br>Perímetro craneal < percentil 10 en el nacimiento o a cualquier edad<br><br>Medida de la función intelectual <1 DS sobre la media<br><br>Retraso del desarrollo <1 DS sobre la media<br>o<br>Retraso del desarrollo o retraso mental diagnosticado por un profesional cualificado (p. ej., psicólogo o médico)<br>o<br>Trastorno de déficit de atención diagnosticado por un profesional cualificado<br>Debe reunir los criterios del SNC o del crecimiento que se señalan arriba | Peso o talla intrauterina corregida para la edad gestacional < percentil 10<br><br>Peso o talla posnatal < percentil para la edad<br><br>Peso posnatal para la talla < percentil 10 |
| Fenotipo probable de SAF con o sin exposición materna al alcohol*                                | Requisito: rasgos faciales como los anteriores   |   |   |

\*Documentación en los registros de algún nivel de consumo materno de alcohol durante el embarazo.

Alcohol syndrome- Alaska, Arizona, Colorado and New York, 1995-1997, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:433-435.



El tratamiento de estos niños es complicado, ya que no existen medidas terapéuticas específicas. A pesar de la sedación, pueden permanecer hipotónicos y temblorosos lo que implica un pronóstico desfavorable. Es esencial el asesoramiento para evitar que se repita en otros embarazos. La prevención se consigue si se elimina el consumo de alcohol después de la concepción.

- Backstrom MC, Kiuusela AL, Maki R: Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med* 1996;28:275-282.
- Bandstra ES, Morrow CE, Anthony JC, et al: Intrauterine growth of full-term infants: Impact of prenatal cocaine exposure. *Pediatrics* 2001;108:1309-1319.
- Centers for Disease Control and Prevention: Fetal alcohol syndrome—Alaska, Arizona, and New York, 1995-1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:433-435.
- Cohen ES, Altshuler EE, Harlow BE, et al: Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006;295:499-507.
- Coyle MG, Ferguson A, Eagasse L, et al: Neurobehavioral effects of treatment for opiate withdrawal. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F73-F74.
- Coyle MG, Ferguson A, Lagasse L, et al: Diluted tincture of opium (DTO) and phenobarbital versus DTO alone for neonatal opiate withdrawal in term infants. *Pediatr* 2002;140:561-564.
- Ferriera E, Carceller AM, Agoguc C, et al: Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics* 2007;119:52-59.
- Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, et al: Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: Evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J Pediatr* 2000;137:668-673.
- Frank DA, Augustyn M, Knight WC, et al: Growth, development, and behavior in early childhood following prenatal cocaine exposure: A systematic review. *JAMA* 2001;285:1613-1625.
- Godding V, Bonnier C, Fiasse E, et al: Does in utero exposure to heavy maternal smoking induce nicotine withdrawal symptoms in neonates? *Pediatr Res* 2004;55:645-651.
- Hulse GK, O'Neill G: Methadone and the pregnant user: A matter for careful clinical consideration. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:329-332.
- Iveli ME, Morales S, Rebolledo A, et al: Effects of light ethanol consumption during pregnancy: increased frequency of minor anomalies in the newborn and altered contractility of umbilical cord artery. *Pediatr Res* 2007;61:456-461.
- Jackson E, Ting A, McKay S, et al: A randomized controlled trial of morphine versus phenobarbital for neonatal abstinence syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:E300-E304.
- Jacobson SW, Carr EG, Croxford J, et al: Protective effects of the alcohol dehydrogenase-ASE1B allele in children exposed to alcohol during pregnancy. *J Pediatr* 2006;148:30-37.
- Johnson K, Gerada C, Greenough A: Treatment of neonatal abstinence syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F2-F5.
- Kable JA, Coles CD: The impact of prenatal alcohol exposure on neurophysiological encoding of environmental events at six months. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:489-496.
- Kallen B: Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:312-316.
- Koren G: Discontinuation syndrome following late pregnancy exposure to antidepressants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:307-308.
- Laine K, Fleikkinen T, Ekblad U, et al: Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:720-726.
- Lester BM, Tronick EZ, Brazelton TB: The neonatal intensive care unit network neurobehavioral scale procedures. *Pediatrics* 2004;113:641-667.
- Maliszka KL, Allman AA, Shiloff D, et al: Evaluation of spatial working memory function in children and adults with fetal alcohol spectrum disorders: a functional magnetic resonance imaging study. *Pediatr Res* 2005;58:1150-1157.
- Mattson SN, Schoenfeld AM, Riley FJP: Teratogenic effects of alcohol on brain and behavior. *Alcohol Res Health* 2001;25:185-191.
- Moore ES, Ward RE, Jamison PL, et al: The subtle facial signs of prenatal exposure to alcohol: An anthropometric approach. *J Pediatr* 2001;139:215-219.
- Moses-Kolko EL, Bogen D, Percel J, et al: Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 2005;293:2372-2383.
- Ostrea EM Jr, Knapp DK, Tannenbaum L, et al: Estimates of illicit drug use during pregnancy by maternal interview, hair analysis, and meconium analysis. *J Pediatr* 2001;138:344-348.

- Ranch F, Schoenau E: Skeletal development in premature infants: A review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:ES2-F85.
- Ruchkin V, Martin A: SSRIs and the developing brain. *Lancet* 2005;365:451-453.
- Ryan S: Nutritional aspects of metabolic bone disease in the newborn. *Arch Dis Child* 1996;74:F145-ET4S.
- Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, et al: Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005;365:482-487.
- Shankaran S, Das A, Bauer CR, et al: Association between patterns of maternal substance use and infant birth weight, length, and head circumference. *Pediatrics* 2004;114:e226-e234.
- Singue LT, Minnes S, Short E, et al: Cognitive outcomes of preschool children with prenatal cocaine exposure. *JAMA* 2004;291:2448-2456.
- Smith LM, La Gasse LL, Derauf C, et al: The infant development, environment, and lifestyle study: effects of prenatal methamphetamine exposure, polydrug exposure, and poverty on intrauterine growth. *Pediatrics* 2006;118:1149-1156.
- Sood B, Delaney-Black V, Covington C, et al: Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: 1. Dose-response effect. *Pediatrics* 2001;108:e34.
- Zeskind PS, Stephens LE: Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2004;113:368-375.
- Zuckerman B, Frank DA, Mayes L: Cocaine-exposed infants and developmental outcomes. *JAMA* 2002;287:1990-1991.

## Capítulo 107 ■ Sistema endocrino

### Barbara J. Stoll

Las endocrinopatías se comentan de forma detallada en la parte XXV

El **enanismo hipofisiario** no suele identificarse al nacer, aunque los neonatos varones con panhipopituitarismo pueden presentar hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia y micropene. En cambio, los enanos constitucionales suelen tener peso y talla de prematuros, aunque hayan nacido después de una gestación de duración normal; aparte de eso, su aspecto físico es normal.

El **hipotiroidismo primario** se observa en alrededor de 1 de cada 4.000 nacimientos. Como la mayoría de estos niños están asintomáticos al nacer, en todos los estados se realiza el cribado selectivo para descartar esta enfermedad grave y tratable. El déficit tiroideo puede manifestarse en el nacimiento cuando se trata de un cretinismo genético, o en hijos de madres tratadas con fármacos antitiroideos o con un embarazo complicado por hipertiroidismo materno. Hay que sospechar el cretinismo si se observa estreñimiento, ictericia prolongada, bocio, letargia o mala circulación periférica que se manifiesta por un moteado persistente de la piel o por unas extremidades frías. El cribado en todos los recién nacidos permite el diagnóstico y el tratamiento precoces del déficit congénito de hormona tiroidea, lo que mejora el pronóstico del desarrollo intelectual. Sigue sin estar claro cuál es el mejor tratamiento para los neonatos con hipotiroidismo congénito. La **hipotiroxinemia transitoria** de la prematuridad es mucho más frecuente en los niños enfermos con muy bajo peso al nacer. La normalidad de los niveles séricos de tirotrópina y otras determinaciones del eje pituitario-hipotalámico parece indicar que estos niños son eutorideos químicamente. Como no está clara la relación entre los bajos niveles tiroideos y el pronóstico del desarrollo neurológico, sigue sin saberse si los prematuros con este problema transitorio deben ser tratados con hormona tiroidea.

El **hipertiroidismo transitorio** puede aparecer al nacer en los hijos de madres hipertiroides o de madres que han estado recibiendo medicación tiroidea.

El **hipoparatiroidismo transitorio** se puede manifestar en forma de tetania neonatal (v. cap. 572).

Las alteraciones de las glándulas suprarrenales son múltiples, pueden manifestarse durante el período neonatal y requerir tratamiento de urgencia. En los partos de nalgas u otros partos traumáticos, o en caso de infección fulminante, pueden tener lugar **hemorragias suprarre-**

**nales agudas** con insuficiencia suprarrenal. Se debe pensar en hiperplasia suprarrenal congénita ante vómitos, diarrea, deshidratación, hiperpotasemia, hiponatremia, shock, genitales ambiguos o hipertrofia de clitoris. Algunos niños presentan genitales ambiguos e hipertensión. Como este trastorno está determinado genéticamente, se debe realizar una vigilancia estrecha de los neonatos que tienen hermanos con hiperplasia corticosuprarrenal con pérdida salina, para ver si presentaran manifestaciones de insuficiencia suprarrenal. El cribado en los recién nacidos y el diagnóstico y tratamiento precoces de este trastorno pueden prevenir la pérdida grave de sal y sus consecuencias adversas. La hipoplasia suprarrenal congénita puede también provocar una insuficiencia suprarrenal durante las primeras semanas de vida.

Hay que pensar en una posible disgenesia gonadal en las recién nacidas con pterigium colli, edema linfangiectásico, hipoplasia de los pezones, cutis laxa, orejas y cabello en la nuca de implantación baja, paladar ojival, deformidades ungueales, cubito valgo y otras anomalías.

La **diabetes mellitus transitoria** (v. cap. 590) es infrecuente y sólo se observa en el recién nacido. Las manifestaciones suelen ser deshidratación, pérdida de peso o acidosis en niños pequeños para su edad gestacional.

### 107.1 • HIJOS DE MADRES DIABÉTICAS

Las mujeres con diabetes durante el embarazo (tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional) tienen más riesgo de complicaciones durante el embarazo. Un control de la glucemia adecuado antes y durante el embarazo es fundamental para mejorar el pronóstico.

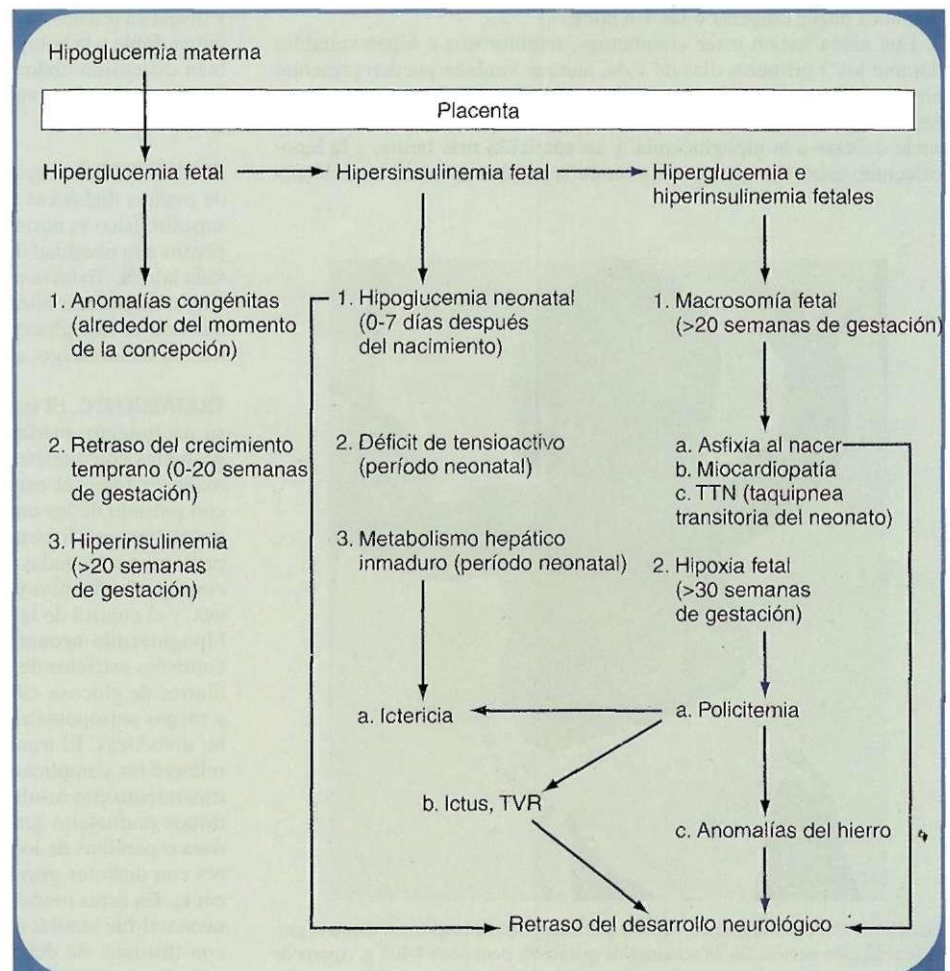
Las madres diabéticas presentan una elevada incidencia de polihidramnios, preeclampsia, pielonefritis, parto pretérmino e hipertensión

crónica; su tasa de mortalidad fetal es alta a cualquier edad gestacional y sobre todo a partir de las 32 semanas y es mayor que la de las madres no diabéticas. La muerte fetal durante el embarazo se asocia con un control inadecuado de la diabetes (especialmente de la cetoacidosis) y anomalías congénitas. La mayoría de niños de madres diabéticas son grandes para su edad de gestación. Cuando la diabetes se complica con enfermedad vascular, los niños pueden presentar retraso del crecimiento, sobre todo los que nacen después de la semana 37 de gestación. La mortalidad neonatal es unas cinco veces mayor que la de los niños de madres no diabéticas, y es superior a cualquier edad gestacional y con cualquier categoría de peso para la edad gestacional.

**FISIOPATOLOGÍA.** La secuencia patogénica parece ser la siguiente: la hiperglucemia materna produce hiperglucemia fetal y la respuesta pancreática fetal causa hiperinsulinemia fetal; la hiperglucemia y la hiperinsulinemia fetales ocasionan un aumento de la captación hepática de glucosa y de la síntesis de glucógeno, aceleran la lipogénesis e incrementan la síntesis proteica (fig. 107-1). Los hallazgos anatomopatológicos que se observan son hipertrofia e hiperplasia de las células (3 de los islotes pancreáticos, incremento del peso de la placenta y de los órganos del niño (excepto el cerebro), hipertrofia miocárdica, aumento del citoplasma de los hepatocitos y hematopoyesis extramedular. El hiperinsulinismo y la hiperglucemia originan acidosis fetal que puede provocar un aumento de la tasa de muertes intrauterinas. El desprendimiento de la placenta con el nacimiento interrumpe de forma brusca el paso de glucosa al neonato sin un efecto proporcional sobre el hiperinsulinismo, lo que da lugar a hipoglucemia y lipólisis limitada durante las primeras horas de vida.

Se ha detectado hiperinsulinemia en los hijos de madres con diabetes gravídica y de madres diabéticas insulino dependientes sin anticuerpos antiinsulínicos. Los primeros tienen además niveles de insu-

Figura 107-1. Acontecimientos fetales y neonatales atribuibles a la hiperglucemia fetal (columna 1), a la hiperinsulinemia fetal (columna 2), o a ambas (columna 3). El momento del riesgo se indica entre paréntesis. TVR, Trombosis de la vena renal. (De Nold JL, Georgieff MK: Infants of diabetic mothers. *Fediatr Clin North Am* 2004;51:619-637.)



lina plasmática en ayunas muy superiores a los de neonatos normales, para glucemias similares; responden a la glucosa con una rápida elevación de la insulinemia y asimilan con mayor rapidez las sobrecargas de glucosa. Después de la administración de arginina, también presentan una mayor respuesta insulínica y una metabolización más rápida de la glucosa, comparados con los niños normales. En cambio, tardan más en producir y en utilizar la glucosa en ayunas. Los menores niveles de ácidos grasos libres de los de madres diabéticas insulínodpendientes se deben a su hiperinsulinemia. El buen control prenatal de la diabetes ha permitido disminuir la incidencia de macrosomía y de hipoglucemia,

Aunque el hiperinsulinismo parece ser la causa principal de la hipoglucemia, la menor respuesta de estos niños a la adrenalina y al glucagón podrían contribuir también. Las anomalías congénitas se correlacionan con el control metabólico inadecuado durante los períodos de la periconcepción y de la organogénesis y pueden deberse al efecto teratógeno de la hiperglucemia. La hipoxia fetal crónica, indicada por un aumento de los niveles de eritropoyetina en el líquido amniótico, se asocia con aumento de la morbilidad fetal y neonatal.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los hijos de madres diabéticas y los de madres con diabetes gravídica se parecen mucho (fig. 107-2). Suelen ser grandes y obesos, por el aumento de la grasa corporal y la visceromegalia, con una cara hinchada y pictórica, similar a la de los pacientes que han recibido corticoides. Sin embargo, estos niños también pueden ser de peso normal o bajo, sobre todo si nacen prematuros o si la madre presenta vasculopatía.

Alrededor del 25-50% de los hijos de madres diabéticas y el 15-25% de los hijos de mujeres con diabetes gravídica desarrollan **hipoglucemia**, pero sólo un pequeño porcentaje de ellos presenta síntomas. La probabilidad de hipoglucemia en los neonatos aumenta y los niveles de glucosa tienden a ser más bajos cuando la glucemia está elevada en la sangre del cordón o en la sangre materna en ayunas. El niño suele alcanzar una glucemia mínima al cabo de 1-3 horas; la recuperación espontánea puede empezar a las 4-6 horas.

Los niños suelen estar «inquietos», temblorosos e hiperexcitables durante los 3 primeros días de vida, aunque también pueden presentar hipotonía, letargia y succión débil, y cualquiera de las diversas manifestaciones de la hipoglucemia. La aparición precoz de estos signos suele deberse a la hipoglucemia, y su aparición más tardía, a la hipocalcemia; estas dos alteraciones también pueden aparecer simultanea-

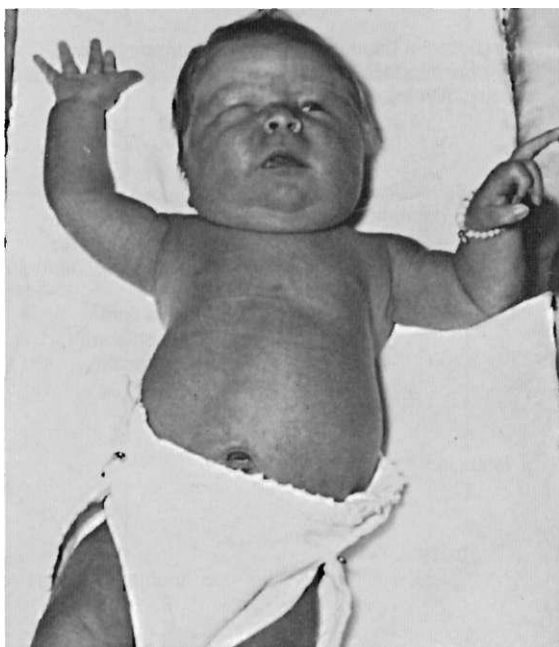


Figura 107-2. Neonato grande, obeso y pletórico, hijo de madre con diabetes gravídica. El niño nació a las 38 semanas de gestación, pero pesó 4.408 g. Aparte de su aspecto, su único síntoma era una ligera dificultad respiratoria.

mente. La asfixia y la hiperbilirrubinemia perinatales pueden producir signos parecidos. La hipocalcemia puede asociarse con hipomagnesemia. Estas manifestaciones también se producen en ausencia de hipoglucemia, hipocalcemia o asfixia.

Muchos hijos de madres diabéticas tienen **taquipnea** durante los 2 primeros días de vida y puede deberse a una manifestación pasajera de hipoglucemia, hipotermia, policitemia, insuficiencia cardíaca, taquipnea transitoria o edema cerebral por traumatismo o asfixia durante el parto. Los hijos de madres diabéticas presentan una mayor incidencia de **síndrome de dificultad respiratoria** que los de madres sanas nacidos con una edad gestacional similar; la causa parece ser un efecto antagónico entre el cortisol y la insulina sobre la síntesis del agente tensoactivo.

La **cardiomegalia** aparece en el 30% de hijos de madres diabéticas y la insuficiencia cardíaca en el 5-10%. También pueden presentar una hipertrofia asimétrica del tabique, que se manifiesta de forma similar a una estenosis subaórtica hipertrófica idiopática transitoria. Los agentes inotrópicos empeoran la obstrucción, por lo que están contraindicados. La cardiopatía congénita es más frecuente en lactantes de madres diabéticas. Son igualmente frecuentes los traumatismos del parto, por la macrosomía fetal.

El desarrollo neurológico y los centros de osificación suelen ser inmaduros y se relacionan más con el tamaño del cerebro (que no está aumentado) y con la edad de gestación, que con el peso corporal total. Además, estos niños presentan una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia, policitemia y trombosis de la vena renal; hay que pensar en esta última cuando se palpe una masa en el costado y existan hematuria y troinbocitopenia.

La incidencia de **anomalías congénitas** se triplica en los hijos de madres diabéticas; las más frecuentes son las malformaciones cardíacas (comunicación interventricular o interauricular, transposición de los grandes vasos, tronco arterioso, salida doble del ventrículo derecho, atresia tricuspídea, coartación de aorta) y la agenesia lumbosacra. Otras anomalías son los defectos del tubo neural, la hidronefrosis, la agenesia y displasia renales, la atresia duodenal o anorrectal, el situs inversus, el uréter doble y la holoprosencefalia. Estos niños pueden desarrollar también distensión abdominal causada por un retraso pasajero en el desarrollo del colon izquierdo, conocido como síndrome del colon izquierdo pequeño.

**PRONÓSTICO.** La incidencia posterior de diabetes mellitus en los hijos de madres diabéticas es mayor que entre la población general. El desarrollo físico es normal, pero los niños macrosómicos pueden ser propensos a la obesidad durante la infancia que puede prolongarse hasta la vida adulta. Todavía no está claro si estos niños corren un riesgo algo mayor de padecer alteraciones en el desarrollo intelectual no relacionadas con la hipoglucemia; la hipoglucemia sintomática parece incrementar dicho riesgo, al igual que la cetonuria materna.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de estos niños debe iniciarse antes de su nacimiento, mediante un control prenatal frecuente de todas las gestantes con diabetes manifiesta o gestacional, con valoración de la madurez fetal, el estudio del perfil biofísico, la ecografía Doppler con pulsado de las ondas de velocidad y la planificación del parto en hospitales que dispongan en todo momento de asistencia obstétrica y pediátrica adecuadas. El control de la glucosa antes y después de la concepción disminuye el riesgo de anomalías y otras complicaciones, y el control de la glucosa durante el parto reduce la incidencia de hipoglucemia neonatal. La madres con diabetes tipo 1 que realizan controles estrictos de la glucosa durante el embarazo (niveles medios diarios de glucosa <95 mg/dl) dan a luz a niños con un peso al nacer y rasgos antropométricos muy parecidos a los de los niños de madres no diabéticas. El tratamiento de la diabetes gestacional también disminuye las complicaciones; el control de la dieta, de la glucosa y el tratamiento con insulina en caso necesario disminuyen la tasa de trastornos perinatales graves (muerte, distocia de los hombros, fractura ósea o parálisis de los nervios). Se puede tratar con éxito a las **mujeres** con diabetes gravídica con glyburide, ya que no atraviesa la placenta. En estas madres, la incidencia de macrosomía e hipoglucemia neonatal fue similar a la de las madres con diabetes gravídica tratada con insulina. Se deben realizar una vigilancia y cuidados estrechos de todos los hijos de madres diabéticas, con independencia del tama-

ño del niño. A los niños asintomáticos hay que realizarles una determinación de la glucemia durante la primera hora de vida y después cada hora durante las 6-8 horas siguientes; si su estado clínico es bueno y presentan normoglicemia, se debe iniciar lo antes posible la alimentación oral o mediante sonda con leche materna o preparados de forma continua con intervalos de 3 horas. Si se duda sobre la capacidad del niño para tolerar la alimentación oral, debe interrumpirse y pasar a infusión intravenosa periférica de glucosa a un ritmo de 4-8 mg/kg/min. La hipoglucemia debe tratarse incluso en los neonatos asintomáticos con tomas frecuentes o infusiones intravenosas de glucosa. Se debe evitar la inyección de emboladas de glucosa hipertónica, ya que pueden incrementar la hiperinsulinemia y causar hipoglucemia de rebote. El tratamiento de la hipoglucemia en los niños enfermos o sintomáticos se detalla en la sección siguiente. Para el tratamiento de la hipocalcemia y la hipomagnesemia, véase el capítulo 106; para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria, véase el capítulo 101.4; para el tratamiento de la policitemia, véase el capítulo 103.3.

## 107.2 • HIPOGLUCEMIA (V. TAMBIÉN CAP. 92)

La incidencia de la hipoglucemia varía con la categoría de crecimiento fetal y con los protocolos de alimentación (fig. 107-3). La alimentación precoz disminuye la incidencia, mientras que la prematuridad, la hipotermia, la hipoxia, la diabetes materna, la infusión de glucosa a la madre durante el parto y el retraso del crecimiento intrauterino la aumentan. En condiciones normales, los niveles séricos de glucosa caen después del nacimiento hasta las 1-3 horas de vida, y después aumentan de forma espontánea. En los niños sanos nacidos a término, es raro que la glucosa sérica se encuentre por debajo de 35 mg/dl entre la primera y la tercera hora de vida, de 40 mg/dl desde las 3 hasta las 24 horas de vida, y de 45 mg/dl (2,5 mmol/l) después de las primeras 24 horas. Tanto los prematuros como los nacidos a término corren el riesgo de alteraciones del desarrollo neurológico graves con valores similares de hipoglucemia. Dicho riesgo se relaciona directamente con la intensidad y la duración de la hipoglucemia.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La incidencia de hipoglucemia sintomática es máxima en los neonatos pequeños para su edad de gestación,

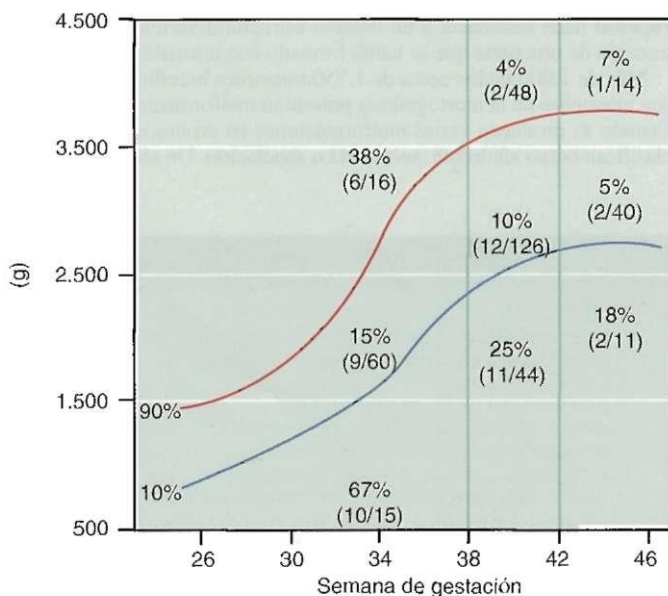


Figura 107-3. Incidencia de hipoglucemia según el peso al nacer, la edad de gestación y el crecimiento intrauterino. (De Lubchenco 1.0, Bard H: Incidence of hypoglycemia in newborn infants classified by birth weight and gestational age. *Pediatrics* 1971;47:831-838.)

a diferencia de lo que ocurre con la frecuencia de hipoglucemia bioquímica (v. fig. 107-3). La incidencia de la hipoglucemia sintomática oscila probablemente entre 1 y 3 por cada 1.000 nacimientos vivos y afecta a alrededor del 5-15% de los recién nacidos con trastornos del crecimiento.

El inicio de los síntomas se produce a las pocas horas de vida o hasta una semana después del nacimiento. Por orden aproximado de frecuencia, aparecen sacudidas o temblores, apatía, episodios de cianosis, convulsiones, crisis apnéicas intermitentes o taquipnea, llanto débil o agudo, flacidez o letargia, rechazo de los alimentos y movimientos oculares anómalos. También se observan episodios de sudoración, palidez repentina, hipotermia, y parada e insuficiencia cardíacas. Es frecuente observar una agrupación de los síntomas. Como estas manifestaciones clínicas pueden tener diversas causas, es fundamental medir los niveles de glucemia y averiguar si desaparecen al administrar una cantidad de glucosa suficiente como para elevar dichos valores a la normalidad; si no desaparecieran, se debería pensar en otros diagnósticos.

**TRATAMIENTO.** Cuando existen síntomas pero no convulsiones, se puede conseguir aumentar la glucemia mediante una embolada intravenosa de 200 mg/kg (2 ml/kg) de glucosa al 10%. Si existen convulsiones, está indicada la inyección de una embolada de 4 ml/kg de glucosa al 10%.

Después de este tratamiento inicial, se debe administrar una infusión de glucosa a un ritmo de 8 mg/kg/min. Si reaparece la hipoglucemia, debe aumentarse el ritmo y la concentración de infusión hasta utilizar glucosa al 15-20%. Si con una infusión intravenosa de glucosa al 20% no se consigue eliminar los síntomas y mantener una glucemia normal, puede existir hiperinsulinemia y se debe administrar diazóxido. Si éste no es efectivo, puede ser de utilidad el empleo de octreótida; algunos niños con hipoglucemia hiperinsulinémica grave y persistente son sometidos a una pancrealectomía subtotal (v. cap. 92). Después de iniciar el tratamiento, habrá que medir la glucemia cada 2 horas hasta que se consigan varias mediciones por encima de los 40 mg/dl. Después, se medirá cada 4-6 horas y se irá reduciendo el tratamiento de forma gradual, hasta interrumpirlo cuando la glucosa haya vuelto a los valores normales y el niño esté asintomático durante 24-48 horas. El tratamiento suele mantenerse durante unos días o una semana; rara vez se prolonga durante varias semanas.

En los neonatos con riesgo de hipoglucemia, se debe medir su glucosa sérica en la primera hora de vida, cada 1-2 horas durante las 6-8 primeras horas y después cada 4-6 horas hasta cumplir las primeras 24 horas de vida. En los neonatos normoglicémicos de alto riesgo se debe iniciar la alimentación oral o por sonda con leche materna o fórmula a las 1-3 horas después de su nacimiento y continuar con intervalos de 2-3 horas durante 24-48 horas. Si no toleran bien la alimentación oral o si presentan hipoglucemia neonatal transitoria asintomática, se les administrará una infusión intravenosa de glucosa a un ritmo de 4 mg/kg/min.

**PRONOSTICO.** El pronóstico es bueno en los pacientes asintomáticos con hipoglucemia de corta duración. Después de un tratamiento adecuado, la hipoglucemia recidiva en el 10-15% de los niños. Las recaídas son más frecuentes si se extravasan los líquidos intravenosos o si se interrumpe su administración antes de que el niño tolere bien la alimentación oral. Los niños que desarrollan más adelante hipoglucemia cetónica presentan una mayor incidencia de hipoglucemia neonatal. El pronóstico de la función intelectual debe ser reservado, ya que una hipoglucemia prolongada, intensa y recurrente puede producir secuelas neurológicas. Los niños con hipoglucemia sintomática, sobre todo los de bajo peso al nacer, los que tienen hipoglucemia hiperinsulinémica persistente, y los hijos de madres diabéticas, presentan un peor pronóstico con posible deterioro posterior en su desarrollo intelectual que los niños asintomáticos.



- Briët JM, van Wassenaer AG, Dekker FW, et al: Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: Developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics* 2001;107:712-718.
- Clausen T D, Matliessen E, Ekbohm P, et al: Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:323-328.
- Cornblath M, Flawdon JM, Williams AF, et al: Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: Suggested operational thresholds. *Pediatrics* 2000;105:1141-1145.
- Crowther CA, Füller JE, Moss JR, et al: Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACFIOIS) Trial Group: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477-2486.
- Duvanel CB, Fawer CL, Gotting J, et al: Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. *J Pediatr* 1999;134:492-498.
- Fisher DA: The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000;136:273-274.
- Hussain K, Aynsley-Green A: Hyperinsulinaemic hypoglycaemia in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F65-F67.
- Jensen DM, Damm P, Moelsted-Pederson L, et al: Outcomes in type 1 diabetic pregnancies: A nationwide, population-based study. *Diabetes Care* 2004;27:2819-2823.
- Langer O, Yegorov Y, Most O, et al: Gestational diabetes: The consequences of not treating. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:989-997.
- Langer O, Yegorov Y, Xenakis E, et al: Insulin and glyburide therapy: Dosage, severity level of gestational diabetes, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:134-139.
- Lilien L, Priders R, Srinivasan G, et al: Treatment of neonatal hypoglycemia with minbolus and intravenous glucose infusion. *J Pediatr* 1980;97:295-298.
- Menni F, de Lonlay P, Sevin C, et al: Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics* 2001;107:476-479.
- Nold JL, Georgieff MK: Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:619-637.
- Osborn DA: Thyroid hormones for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD001070.
- Rapaport R, Rose SR, Freemerk M: Hypothyroxinemia in the preterm infant: The benefits and risks of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001;139:182-188.
- Rovet JF: In search of the optimal therapy for congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2004;144:698-700.
- Stanley CA, Baker L: The causes of neonatal hypoglycemia. *N Engl J Med* 1999;340:1200-1201.
- Teramo K, Kari MA, Fronen M, et al: High amniotic fluid erythropoietin levels are associated with an increased frequency of fetal and neonatal morbidity in type 1 diabetic pregnancies. *Diabetologia* 2004;47:1695-1703.
- Vela-Huerta MM, Vargas-Origel A, Olvera-López A: Asymmetrical septal hypertrophy in newborn infants of diabetic mothers. *Am J Perinatal* 2000;17:89-94.
- Wren C, Birrell G, Hawthorne G: Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* 2003;89:1217-1220.

## Capítulo 108 ■ Dismorfología

### Anthony Wynshaw-Boris y Leslie G. Biesecker

La dismorfología es el estudio de las malformaciones del ser humano y de los mecanismos que las producen. Se calcula que uno de cada 40 recién nacidos, o un 2,5%, presenta una o varias malformaciones visibles. En alrededor de la mitad de los casos, se encuentra una única malformación, mientras que la otra mitad presenta múltiples malformaciones. Se calcula que un 10% de las admisiones hospitalarias pediátricas tiene enfermedades genéticas conocidas, un 18% tiene defectos congénitos de etiología desconocida y un 40% las admisiones en cirugía son pacientes con malformaciones congénitas. El 20-30% de los fallecimientos de neonatos y el 30-50% de las muertes después del período neonatal se deben a malformaciones congénitas (<http://www.marchofdimes.com/peristats/>). En 2001, 1 de cada 5 recién nacidos morían en Estados Unidos por defectos al nacer, con una tasa de 137,6 por cada 100.000 nacimientos vivos, por lo que es una causa más frecuente que los nacimientos pretérmino/con bajo peso (109,5/100.000), el síndrome de muerte súbita del recién nacido (55,5/100.000), las complicaciones maternas del embarazo (37,3/100.000) y el síndrome de dificultad respiratoria (25,3/100.000).

### CLASIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS AL NACER

Los defectos congénitos al nacer pueden ser defectos únicos y aislados o malformaciones múltiples en un único individuo. Los defectos primarios únicos pueden clasificarse según la naturaleza de la presunta causa del defecto como malformación, displasia, deformidad o disrupción (tabla 108-1). Las malformaciones y las displasias afectan a la estructura intrínseca. Una malformación es un defecto estructural primario causado por un error localizado en la morfogénesis y que conduce a una formación anómala de un tejido u órgano. El término **displasia** designa una organización celular anormal en los tejidos. La distinción entre malformación y displasia puede resultar útil pero están bastante entremezcladas. Las deformaciones y disrupciones son defectos secundarios que se deben a fuerzas generadas desde fuera del tejido u órgano. Una **deformidad** es una alteración de la forma o de la estructura de una parte u órgano que se había diferenciado con normalidad. El término **disrupción** hace referencia a un defecto estructural secundario a la destrucción de una parte que se había formado con normalidad.

Más de 1.000 de los cerca de 1.750 trastornos hereditarios humanos con alteración de la morfogénesis presentan malformaciones múltiples. Cuando se producen varias malformaciones en un único individuo, se clasifican como síndrome, secuencia o asociación. Un **síndrome** se de-

**TABLA 108-1.** Mecanismos, terminología y definiciones de dismorfología

| TERMINOLOGÍA                | DEFINICIÓN  | EJEMPLO   |
|-----------------------------|---|---|
| Secuencia de malformaciones | Anomalía única de la morfogénesis del tejido local que produce una cadena de defectos   | Secuencia de DiGeorge de defectos del cuarto arco braquial y tercera y cuarta bolsas faríngeas que conducen a aplasia o hipoplasia del timo y paratiroides  |
| Secuencia de deformidades   | Fuerzas mecánicas (uterinas) que alteran la estructura del tejido intrínsecamente normal  | El oligohidramnios produce deformidades por compresión intrauterina de las extremidades (luxación de la cadera, deformidad del pie en equinovaro), orejas arrugadas, dislocación nasal o tórax pequeño                          |
| Secuencia de disrupciones   | Destrucción tisular intrauterina tras un período de morfogénesis normal   | La secuencia de la rotura de la membrana amniótica que conduce a la amputación de dedos de la mano y del pie, fibrosis tisular y bridas de destrucción  |
| Secuencia de displasias     | Mala organización celular en tejidos u órganos  | La secuencia de la melanosis neurocutánea con fallo de la migración de las células precursoras de los melanocitos desde la cresta neural a la periferia se manifiesta como una hamartosis de la piel, las meninges y más partes |
| Síndrome malformativo       | Aparición de múltiples malformaciones en tejidos no relacionados sin una causa común clara; se puede identificar una etiología única si se realiza investigación genética | Trisomía 21<br>Teratógenos  |

fine como un patrón de múltiples anomalías que se relacionan por la fisiopatología y se deben a una etiología definida y común. La **secuencia** consiste en múltiples malformaciones que están causadas por un único hecho que puede tener muchas etiologías. Una **asociación** se refiere a una colección no aleatoria de malformaciones en la que no existe una relación muy clara entre las malformaciones para que puedan constituir una secuencia o un síndrome.

**MALFORMACIONES Y/O DISPLASIAS.** Las malformaciones y displasias del ser humano se deben a los efectos combinados de factores genéticos y medioambientales (tabla 108-2). Algunas malformaciones se deben a defectos en un único gen o anomalías en múltiples genes que actúan conjuntamente, mientras que el resto se debe a causas medioambientales. En 1996, se pensaba que las malformaciones se debían a defectos en un solo gen en el 7,5% de los pacientes; en el 6% estaban causadas por anomalías cromosómicas; en el 20% eran el resultado de múltiples defectos génicos; y en el 6-7% se debían a factores del entorno conocidos como enfermedades maternas, infecciones y teratógenos (tabla 108-3). En el 60-70% restante de los pacientes, las malformaciones eran de causa desconocida. Una década más tarde, el porcentaje ha aumentado para algunas categorías de causas conocidas de malformaciones, gracias a unos mejores métodos de detección de las anomalías cromosómicas, así como unas mejores técnicas para localizar y clonar los genes de las enfermedades. No obstante, seguimos sin saber la causa e incluso el diagnóstico del 50% de los niños con defectos al nacer.

Muchas anomalías del desarrollo se deben a mutaciones en un único gen y presentan característicos patrones hereditarios mendelianos. Se conoce la etiología molecular de más de 100 trastornos de un solo gen en\* los que los genes afectados suelen formar parte de vías de transducción de señales conservadas, factores de transcripción o proteínas reguladoras necesarias para algunos puntos clave del desarrollo. En la tabla 108-2 se enumeran algunos ejemplos y se incluye el

síndrome de disostosis espondilocostal autosómica recesiva (SCD), el síndrome de Smith-Lemli-Opitz autosómico recesivo (SLOS), el síndrome de Rubinstein-Taybi autosómico dominante y el síndrome de lisencefalia ligada al cromosoma X («cerebro liso»). El síndrome SCD tiene una etiología heterogénea y suele deberse a mutaciones en el gen que codifica para el DLL3 («delta-like 3»), un ligando de los receptores Notch. La vía Notch/delta se conserva con la evolución y regula una gran cantidad de acontecimientos del desarrollo. Los pacientes con SCD presentan un patrón característico de segmentación vertebral anómala asociada con muchas otras malformaciones como defectos del tubo neural. El SLOS (fig. 108-1) se debe a mutaciones en el gen de la delta-7-reductasa de esterol, una enzima importante en la biosíntesis del colesterol. Los pacientes con SLOS presentan sindactilia (fusión de los dedos de los pies y las manos), a menudo con polidactilia, nariz girada hacia arriba, ptosis, criptorquidia, hipoplasia del sistema nervioso central y holoprosencefalia. Estas mutaciones muestran una asociación patológica entre la biosíntesis de colesterol y la vía del sonic hedgehog (SHH), ya que muchas de las características del primer trastorno se relacionan con los defectos en el SHH que está modificado después de la traducción por el colesterol (v. cap. 86). El síndrome de Rubinstein-Taybi (v. fig. 108-1) está causado por mutaciones heterocigóticas de pérdida de función en la codificación génica de un coactivador de la transcripción con gran acción en el organismo, denominado CBP o proteína de unión a CREB. El coactivador CBP regula la transcripción de muchos genes, lo que explica por qué los pacientes con mutaciones en CBP tienen un fenotipo muy variado que incluye retraso mental, dedos gordos de los pies y de las manos anchos y cardiopatía congénita. Uno de los factores de la transcripción que se une a CBP es GLI3, un factor de la transcripción que forma parte de la vía del SHH (v. fig. 108-1). La lisencefalia ligada al X es un defecto de la migración neuronal grave en el que los hombres presentan un cerebro liso con pocos surcos y circunvoluciones o incluso ausencia de éstos, y las mujeres tienen un patrón de retraso

**TABLA 108-2.** Ejemplos de malformaciones con causas, manifestaciones clínicas y patogenia distintas

| TRASTORNO                               | CAUSA/HERENCIA                     | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS  | PATOGENIA   |
|---|------------------------------------|---|---|
| Síndromes de disostosis espondilocostal | Mendeliana AR                      | Segmentación vertebral anormal<br>Defectos del tubo neural  | Mutación en DLL3  |
| Síndrome de Rubinstein-Taybi            | Mendeliana AR                      | Retraso mental<br>Pulgares y dedos del pie anchos<br>Hipoplasia maxilar<br>Nariz prominente<br>Cardiopatía congénita                                      | Mutaciones en CBP   |
| Lisencefalia ligada al X                | Mendeliana ligada al X             | Varones<br>Retraso mental grave<br>Convulsiones<br>Mujeres<br>Variable  | Mutaciones en DCX   |
| Aniridia                                | Autosómica semidominante           | Iris pequeño o ausente  | Mutaciones en PAX6  |
| Síndrome de Waardenburg                 | Autosómica semidominante           | Hipoacusia<br>Mchón blanco<br>Hipertelorismo<br>Pigmento ocular pálido  | Mutaciones en PAX3<br>Mutaciones en MITF  |
| Holoprosencefalia                       | Pérdida de función o heterocigosis | Microcefalia<br>Ciclopia<br>Incisivo central único  | Mutaciones en SHH   |
| Síndrome velocardiofacial               | Microdelección 22q 11,2            | Cardiopatía congénita conotruncal<br>Paladar hendido<br>Defectos de las células T   | Mutaciones en TBX1  |
| Síndrome de Down                        | Cromosómica                        | Anomalías faciales<br>Retraso mental<br>Características dismórficas<br>Cardiopatía congénita<br>Aumento del riesgo de leucemia<br>Enfermedad de Alzheimer | Aumento del 50% de 250 genes del cromosoma 21<br>Trisomía 21                          |
| Defectos del tubo neural                | Multifactorial                     | Meníngiocele  | Defectos en las enzimas sensibles al folato o recaptación de ácido folico             |
| Síndrome alcohólico fetal               | Teratogénica                       | Microcefalia<br>Retraso del desarrollo<br>Anomalías faciales<br>Anomalías del comportamiento  | Toxicidad del etanol para el cerebro en desarrollo                                    |
| Embriopatía de ácido retinoico          | Teratogénica                       | Microtia<br>Cardiopatía congénita   | Efectos de la isotretinoína en la cresta neural y en el desarrollo del arco branquial |

**TABLA 108-3.** Causas de malformaciones congénitas

|   |   |
|---|---|
| <b>Monogénicas (17,5% de las anomalías graves)</b>  | <b>Agentes ambientales (% desconocido)</b>                |
| Hidrocefalia ligada al cromosoma X  | Difenilos policlorados                                    |
| Acondroplasia   | Herbicidas  |
| Displasia ectodérmica   | Mercurio  |
| Síndrome de Apert   | Alcohol   |
| Síndrome de Treacher Collins  |   |
| <b>Cromosómicas (6% de las anomalías graves)</b>  | <b>Medicamentos (% desconocido)</b>                       |
| Trisomías 21, 18, 13  | Talidomida  |
| XO, XXY   | Dietilestilbestrol  |
| Deleciones de material cromosómico 4p-, 5p-, 7q-, 13q-, 18p-, 18q-, 22q-  | Fenitoína   |
| Síndrome de Prader-Willi (el 50% tiene deleción en el cromosoma 15)   | Warfarina   |
|   | Medicamentos citotóxicos                                  |
| <b>Infección materna (2% de las anomalías graves)</b>   | Paroxetina  |
| Infecciones intrauterinas (p. ej., herpes simple, CMV, varicela-zóster, rubéola y toxoplasmosis)                                      | Inhibidores de la ECA                                     |
|   | Isotretinoína (vitamina A)                                |
| <b>Enfermedad materna (3,5% de las anomalías graves)</b>  | D-Penicilamina  |
| Diabetes mellitus   | Ácido valproico   |
| Fenilcetonuria  |   |
| Hipertermia   | <b>Causas desconocidas</b>                                |
|   | <b>Religénicas</b>  |
| <b>Ambiente uterino (% desconocido)</b>   | Asociadas con infertilidad (espontánea o con tratamiento) |
| Deformidad  | Anencefalia/espina bífida                                 |
| Presión uterina, oligohidramnios: pie zanco, torticolis, luxación congénita de cadera, hipoplasia pulmonar, parálisis del séptimo par | Labio leporino/paladar hendido                            |
| Disrupción  | Estenosis pilórica  |
| Bridas amnióticas, amputaciones congénitas, gajtroquisis, potencefalia, atresia intestinal  | Cardiopatías congénitas                                   |
| Gemelaridad   | Síndromes esporádicos complejos                           |
| Gemelos unidos o siameses, atresia intestinal, porencefalia   | Síndrome CHARGE   |
|   | Síndrome VATER  |
|   | Síndrome de Pierre Robin                                  |
|   | Síndrome del abdomen en ciruela pasa                      |
|   | <b>Nutricionales</b>                                      |
|   | Defectos del tubo neural por déficit de ácido fólico      |

CHARGE, Coloboma, defectos del corazón, atresia de coanas, retraso del crecimiento, anomalías genitales, anomalías de la oreja (hipoacusia); CMV, citomegalovirus; ECA, enzima convertidora de angiotensina; VATER, defectos vertebrales, atresia anal, fistula traqueoesofágica con atresia esofágica, y anomalías del radio y renales.

De Behrman RE, Kliegman RM (eds.): *Nelson's Essentials of Pediatrics*, 4.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2002.

mental y convulsiones. Está causada por mutaciones en DCX, una proteína que regula la actividad de los motores de dineína y mueve el núcleo durante la migración neuronal.

Otros síndromes de malformaciones se deben a un desequilibrio cromosómico, a herencia multifactorial y a fármacos teratogénos (v. tablas 108-2 y 108-3). El síndrome Down está causado por una dosis extra de parte o de todo el cromosoma 21, un cromosoma pequeño que contiene alrededor de 200 genes conocidos o predecibles. La causa habitual es la trisomía 21, lo que significa que los niños con síndrome Down tienen una cantidad mayor de los 250 genes contenidos en este cromosoma (v. cap. 81). Los defectos del tubo neural (DTN) son un ejemplo de trastorno con herencia multifactorial en la mayoría de los casos. Los DTN y muchas otras malformaciones congénitas como labio leporino y paladar hendido son recurrentes en las familias, pero la patogenia se debe a la combinación de varios factores genéticos y medioambientales (v. tabla 108-2). No se conocen muchos de los genes implicados en los DTN, de modo que no se puede predecir con certeza un modo de herencia o un riesgo preciso de recurrencia. Pueden aportarse riesgos empíricos según los estudios de población o en función de la presencia de la misma malformación en uno o varios familiares. No obstante, se ha identificado una importante interacción genética/medio ambiente en los DTN (v. cap. 592.1). El nivel de ácido fólico se asocia con los DTN y puede deberse a una combinación de carencias de la dieta y aumento de la utilización durante el embarazo, así como una variante frecuente en el gen para una enzima de la vía de recuperación del folato, la 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa que desestabiliza esa enzima. Estos hallazgos han conducido a la recomendación de que todas las mujeres complementen su dieta con 400-800  $\mu$ g de ácido fólico al día 1 mes antes del embarazo y durante los primeros 2 meses del embarazo. Este complemento ha reducido la incidencia de DTN en un 75%. Se han descrito también varias causas teratogénas de defectos al nacer (v. ta-

blas 108-2 y 108-3). El etanol provoca un síndrome de malformación reconocible que recibe la denominación de síndrome alcohólico fetal (SAF) (v. cap. 106.2). Los niños con SAF presentan microcefalia, retraso del desarrollo, hiperactividad y dismorfias faciales. El etanol es tóxico para el desarrollo del sistema nervioso central y provoca la muerte de las neuronas en desarrollo.

**DEFORMIDADES.** La mayor parte de las deformidades afectan al sistema musculoesquelético (fig. 108-2). El movimiento fetal es necesario para un correcto desarrollo del sistema musculoesquelético y por tanto, cualquier cosa que restrinja el movimiento fetal puede causar deformidad musculoesquelética por el moldeamiento intrauterino. Las causas de estas deformidades pueden ser problemas intrínsecos o extrínsecos al desarrollo del feto. Las dos principales causas intrínsecas son los trastornos neuromusculares primarios y el oligohidramnios o disminución del líquido amniótico, secundario a defectos renales. Las principales causas extrínsecas de deformidad son las que acaban con un espacio demasiado pequeño con disminución de los movimientos fetales, que son un factor importante del desarrollo del sistema musculoesquelético normal. Ejemplos de estas causas extrínsecas son oligohidramnios por pérdida crónica de líquido amniótico, presentación de nalgas (fig. 108-3) y forma anómala de la cavidad amniótica. Cuando el feto está en la posición de nalgas, la incidencia de las deformidades se multiplica por diez. La forma de la cavidad amniótica, que tiene una gran influencia en la forma del feto que se localiza en su interior, depende de muchos factores, entre ellos la forma del útero, el volumen de líquido amniótico, el tamaño y la forma del feto, la presencia de más de un feto, el lugar de implantación de la placenta, la presencia de tumores uterinos, la forma de la cavidad abdominal, que a su vez depende de la pelvis, del promontorio sacro y de los órganos abdominales adyacentes, y la fuerza de la musculatura abdominal.

Es importante determinar si ¿as deformidades están causadas por factores intrínsecos o extrínsecos, ya que la mayoría de los niños con deformidades de causas extrínsecas son por lo demás completamente normales y su pronóstico suele ser excelente. La corrección suele ser espontánea. Las deformidades causadas por factores intrínsecos, como múltiples contracturas de las articulaciones secundarias a defectos en el sistema nervioso central, tienen un pronóstico distinto y mayor importancia para el niño.

**DISRUPCIÓN.** Los defectos de la disrupción se deben a la destrucción de una parte que se había formado con normalidad. Se conocen al menos dos mecanismos básicos de producción. Uno consiste en el estrangulamiento seguido de la separación o amputación de una estructura desarrollada con normalidad, generalmente un dedo, un brazo o una pierna, provocado por una banda amniótica que flota en el líquido amniótico (**brida amniótica**) (fig. 108-4). El segundo implica la interrupción del aporte sanguíneo a una parte en desarrollo, con los consiguientes infarto, necrosis y/o reabsorción de las zonas distales al infarto. Si la interrupción del flujo sanguíneo tiene lugar en la primera parte de la gestación, el defecto disruptivo observado cuando el niño nace suele ser la **atresia** o ausencia de la parte en cuestión. Si el infarto ocurre en etapas más avanzadas, lo más probable es que se encuentre una necrosis. La atresia intestinal no duodenal, la gastrosquisis, la porencefalia y la reducción de una extremidad transversalmente son ejemplos de defectos primarios únicos disruptivos en los que se ha implicado el mecanismo del infarto. Los factores genéticos no intervienen demasiado en la patogenia de las disrupciones; la mayoría son episodios esporádicos en familias por lo demás normales. El pronóstico de un defecto disruptivo depende totalmente de la magnitud y localización del tejido perdido.

**SÍNDROME Y SECUENCIA MALFORMATIVOS MÚLTIPLES.** La **secuencia** se define como el patrón de anomalías múltiples que surge cuando un defecto primario único en la fase precoz de la morfogénesis produce anomalías múltiples a través de un proceso en cascada de errores secundarios y terciarios de la morfogénesis. Cuando el médico evalúa a un niño con anomalías múltiples, debe diferenciar las que se deben a un solo error localizado de la morfogénesis (una secuencia) de las que constituyen un síndrome malformativo múltiple. En el primer caso, el riesgo de repetición de las anomalías múltiples depende del riesgo de





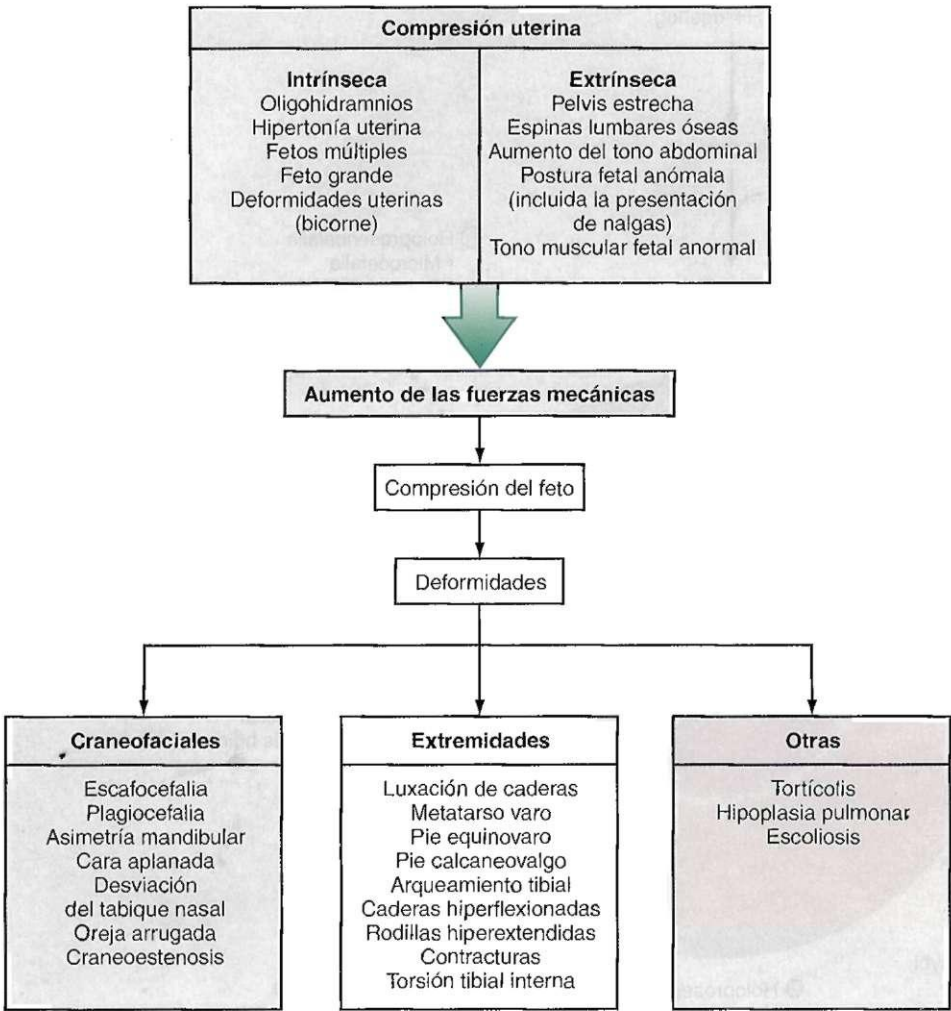


Figura 108-2. Deformidades por compresión uterina. (De Kliegman RM, Jenson HB, Marcante KT, Behrman RE: *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier Saunders, 2005.)



Figura 108-3. Secuencia de deformidad por presentación de nalgas.



Figura 108-4. Secuencia de disrupción por bridas amnióticas.

entre un único incisivo maxilar con hipotelorismo y ciclopia. Mediante escisión proteolítica, el SHH se transforma a una forma activa de N-terminal que después se modifica con la adición de colesterol. Los defectos en la biosíntesis del colesterol, sobre todo el gen de la  $\Delta^7$ -reductasa de esterol, causan síndrome de Smith-Lemli-Opitz (SLOS; v. fig. 108-1). El SLOS se asocia también con holoprosencefalia. La forma activa y modificada del SHH se une a su receptor transmembrana, Patched (PTCH); existen dos miembros de la familia, PTCH-1 y PTCH-2. La unión de SHH a PTCH inhibe la actividad de la proteína transmembrana Smoothened (SMO) cuya acción es inhibir los objetivos hacia debajo de la vía de SHH, la familia GLI de factores de la transcripción. De esta forma, la inhibición de SMO por PTCH causa una activación de GLI, GLI2 y GLI3, lo que produce una alteración de la transcripción de los objetivos de GLI. Las mutaciones somáticas inhibitorias en PTCH-1 y PTCH-2 actúan como supresores tumorales, mientras que las mutaciones activadoras en SMO funcionan como oncogenes, sobre todo en los carcinomas basocelulares y meduloblastomas. Las mutaciones inhibitorias de la línea germinal en PTCH-1 causa síndrome de Gorlin (v. fig. 108-1), un trastorno autosómico dominante caracterizado por rasgos dismórficos (metacarpianos cortos, defectos costales, cara ancha y anomalías dentales), nevus de células basales que sufren transformación maligna y un mayor riesgo de cánceres como rhabdomioma y meduloblastoma. En varios tumores como el glioblastoma, osteosarcoma, rhabdomioma y linfomas de células B se ha encontrado una amplificación de GLI1, mientras que en el síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (GCPS), el síndrome de Pallister-Hall (PHS) y en la polidactilia postaxial tipo A (y A/B) y en la polidactilia preaxial tipo IV (v. fig. 108-1) se han observado mutaciones o alteraciones en GLI3\*. El GCPS consiste en hipertelorismo, sindactilia, polidactilia preaxial, dedos gordos de la mano anchos y dedos de los pies enormes. El PHS es un trastorno autosómico dominante caracterizado por polidactilia postaxial, sindactilia, hamartomas hipotalámicos, ano no perforado y en ocasiones, holoprosencefalia. El GLI3 se une a CBP, la proteína haploinsuficiente en el síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS). Los trastornos que se deben a las mutaciones de los genes que actúan juntos en una vía de desarrollo genética suelen tener manifestaciones clínicas que coinciden parcialmente. Estas manifestaciones resultan de los dominios de expresión de SHH que son importantes para el desarrollo del encéfalo, de la cara, de las extremidades y del intestino en el embrión. Los defectos cerebrales se encuentran en la holoprosencefalia, SLOS y PHS. Las anomalías faciales se observan en la holoprosencefalia, el síndrome de Gorlin, GCPS y PHS. Los defectos de las extremidades se ven en SLOS, síndrome de Gorlin, GCPS, PHS y los síndromes con polidactilia. La sobreexpresión o las mutaciones activadoras de la vía de SHH conducen a la aparición de cáncer, en particular carcinoma basocelular, meduloblastoma, glioblastoma y rhabdomioma.

## ESTUDIO DEL NIÑO DISMÓRFICO

Los principios sobre etiología tratados permiten un enfoque diagnóstico completo y lógico del niño dismórfico. La anamnesis y la exploración física derivan directamente de los factores etiológicos y acoplan la evaluación médica con la biología de desarrollo. Una manera de estudiar al niño dismórfico es el enfoque del reconocimiento del patrón que comprara las manifestaciones del paciente frente a un conocimiento enorme y memorizado (o almacenado en el ordenador) de los trastornos pleiotrópicos del ser humano. Aunque este enfoque es adecuado para un número pequeño de expertos en dismorfología, los médicos que no son especialistas en dismorfología pueden usar el enfoque sistemático del mecanismo genético. Con la recogida de los datos clínicos y su análisis, el pediatra general puede diagnosticar al paciente en casos sencillos o iniciar la derivación a un experto adecuado.

**HISTORIA CLÍNICA.** La historia clínica de un niño con defectos al nacer incluye varios elementos que se relacionan con los factores etiológicos. El primero es el árbol genealógico o la historia familiar que es necesario para valorar el patrón hereditario del trastorno o la ausencia de este patrón. Para los trastornos que siguen patrones hereditarios

mendelianos simples, el reconocimiento de este patrón puede ser fundamental para acotar el diagnóstico diferencial. Muchos de los defectos al nacer frecuentes tienen contribuciones genéticas complejas como la hendidura palatina y la espina bífida aisladas. La detección de un familiar cercano (o el feto de un familiar cercano) afectado por un defecto del nacimiento que es similar al del niño estudiado puede ser bastante útil. Basta con elaborar un árbol de tres generaciones para este fin (v. cap. 83).

La historia perinatal es un componente esencial (v. cap. 96). Se debe incluir la historia del embarazo (útil para detectar abortos recurrentes que pueden ser un signo de trastorno cromosómico familiar), factores que puedan relacionadas con deformidades o disrupciones (oligohidramnios) y exposición materna a fármacos o productos químicos teratogénos (mercurio de metilo, isotretinoína y etanol son posibles causas de microcefalia). Aunque la detección de agentes teratogénos conocidos es una parte importante de la historia, es imprescindible saber que son muchos más los agentes considerados teratogénos que los confirmados como tal. Se aconseja a los médicos que consulten a los expertos en teratología y que consulten fuentes de información especializada como Teris (<http://depts.washington.edu/~terisweb/teris/>) para analizar los posibles agentes teratogénos específicos.

Un componente final de la historia que suele ser útil es la historia natural del fenotipo. Los síndromes malformativos causados por aneuploidía o aneusomía cromosómica y los síndromes pleiotrópicos de gen único suelen ser estacionarios. Aunque los pacientes pueden desarrollar complicaciones con el tiempo, el fenotipo no evoluciona. Por el contrario, los trastornos que causan características dismórficas secundarias a las alteraciones metabólicas (síndrome de Hunter, síndrome de Sanfillipo) son leves o pasan desapercibidos al nacer el niño y evolucionan implacablemente, produciendo deterioro del paciente con el paso del tiempo.

**EXPLORACIÓN.** La exploración física es fundamental para establecer el diagnóstico de síndrome dismórfico. El elemento esencial de la evaluación es la valoración objetiva de la estructura del niño. El médico debe realizar una evaluación organizada y sistemática del tamaño y estructura de las diferentes partes del organismo. Debe familiarizarse con la nomenclatura de los signos dismórficos (tabla 108-4). El tamaño y la forma de la cabeza son importantes, ya que muchos niños con síndrome de Down presentan una leve microcefalia y braquicefalia (acortamiento de la medida anteroposterior del cráneo). La posición y forma de los ojos son signos útiles para muchos trastornos. Existen varias normas de referencia para comparar las medidas físicas pediátricas (distancia interpupilar). También es útil establecer categorías para las anomalías como defectos «mayores» y «menores». Los primeros son los que causan una mala función (ausencia de un dedo) o requieren corrección quirúrgica (polidactilia) y los menores no alteran la función ni requieren corrección quirúrgica (sindactilia cutánea leve) (tabla 108-5). Al clasificar cada parámetro físico disponible, el médico puede reconocer el diagnóstico o al menos, tener información suficiente para mantener una conversación inteligente sobre el paciente con el experto.

**ESTUDIOS CON TÉCNICAS DE IMAGEN.** Los estudios con técnicas de imagen son muy importantes para el diagnóstico de un trastorno dismórfico. Si se observa una talla baja o desproporcionada (tronco largo y extremidades cortas), debe realizarse una exploración de todo el esqueleto, ya que puede ofrecer muchas anomalías que pueden utilizarse para acotar el diagnóstico diferencial. En los casos en los que se detectan signos o síntomas neurológicos patológicos está indicado un estudio con técnicas de imagen del sistema nervioso central. Algunos niños con microcefalia pueden presentar migración cortical anómala (lisencefalia), que estrecha el diagnóstico diferencial de microcefalia. Otros estudios como la ecocardiografía y la EEG pueden servir para identificar malformaciones mayores o menores adicionales.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** La evaluación con pruebas de laboratorio del niño dismórfico es útil pero compleja. La citogenética con cariotipo de leucocitos periféricos con tinción de Giemsa (o análisis cromosómico) es la prueba de elección y debe realizarse en la mayoría de los estudios de los niños dismórficos (tabla 108-6). Una razón práctica

**TABLA 108-4.** Definiciones de signos clínicos comunes

| SIGNO   | DEFINICIÓN  |
|---|---|
| Braquicefalia                                     | Acortamiento de la forma de la cabeza de delante hacia atrás a lo largo del plano sagital; el cráneo es más redondo de lo habitual  |
| Braquidactilia                                    | Dedos cortos  |
| Campodactilia                                     | Flexión permanente de uno o más dedos asociada con falta del pliegue de la falange proximal que indica la falta de movimiento del dedo desde antes de la octava semana de gestación   |
| Clinodactilia                                     | Curvamiento medial o lateral de los dedos (generalmente hace referencia al 5.º dedo)  |
| Epicanto  | Desplazamiento externo del ángulo palpebral interno del ojo. La distancia entre los ángulos palpebrales internos está aumentada, pero la distancia entre las pupilas es normal  |
| Escafocefalia                                     | Alargamiento de la cabeza desde adelante hacia atrás en el plano sagital; la mayor parte de los cráneos normales son escafocefálos  |
| Escoto «en chai»                                  | La piel del escroto se une a la porción superior del pene y representa un trastorno leve de la migración completa de los pliegues labio-escrotales  |
| Hendidura palpebral corta                         | Acortamiento de la distancia horizontal del ojo medida desde el ángulo palpebral interno al externo   |
| Hipertelorismo ocular                             | Aumento de distancia entre las pupilas de los dos ojos  |
| Manchas de Brushfield                             | Anillos con puntos blancos situados a dos tercios de la periferia del iris  |
| Melia   | Sufijo que significa «miembro» (p. ej., amelia- falta de un miembro; braquimelia- miembro corto)<br>Hace referencia a la situación en la que el hélix se une al cráneo por debajo de un plano horizontal que es una extensión de la línea que atraviesa los dos ángulos palpebrales internos del ojo  |
| Orejas de implantación baja                       | Proyección hacia adelante del pelo, en forma de V en la línea media de la región frontal. Representa una intersección en la parte superior de la frente con los campos bilaterales en los que hay supresión de crecimiento de pelo periculiar. Suele producirse porque los campos están muy separados, como en el hipertelorismo ocular   |
| Pico de viuda                                     |   |
| Plagiocefalia                                     | Asimetría de la forma de la cabeza en los planos sagital o coronal; puede deberse a la asimetría en el cierre de la sutura o la asimetría en el crecimiento del cerebro   |
| Polidactilia postaxial                            | Dedo extra en la parte lateral de la mano o del pie   |
| Polidactilia preaxial                             | Dedo extra en la parte medial de la mano o del pie  |
| Rafes palatinos laterales prominentes             | Crecimiento excesivo relativo de los rafes laterales del paladar debido a una menor fuerza ejercida por la lengua sobre el paladar duro   |
| Remolino de pelo sobre la zona parietal posterior | En el 95% los casos, un único remolino se localiza hacia la derecha o izquierda de la línea media y en 2 cm por delante de la fontanela parietal posterior. El remolino representa el punto en el que la piel de la parte posterior del cuero cabelludo fue sometida a gran presión durante el crecimiento del cerebro entre las semanas 10 y 16 del desarrollo fetal. Una posición anómala del remolino refleja un defecto precoz en el desarrollo del cerebro |
| Sindachila  | Separación incompleta de los dedos. Lo más frecuente es que ocurra entre el tetet y cuarto dedo de la mano y entre el segundo y tercer dedo del pie   |
| Sinofridia  | Cejas que se juntan en la línea media   |
| Uña hipoplásica                                   | Uña anormalmente pequeña en un dedo   |

para solicitar un cariotipo en la fase inicial del diagnóstico es que tarda unos 7-12 días hasta que se tienen los resultados. Debido a muchas anomalías cromosómicas que incluyen la desorganización de los terminales (telómeros) cromosómicos, los ensayos deben detectar pequeñas (submicroscópicas) duplicaciones o deleciones de los terminales cromosómicos. Estas pruebas están disponibles en la clínica y deben tenerse en cuenta si el análisis cromosómico estándar da negativo. Finalmente, se puede usar un ensayo genómico global mediante hibridación genómica comparativa de series (CGH) para valorar los desequilibrios cromosómicos.

**TABLA 108-5.** Anomalías menores y variantes de los fenotipos

|  |   |
|--|---|
| Craneofaciales   | Manos   |
| Fontanela grande   | Atugas simiescas  |
| Puente nasal plano o bajo                                | Pliegues palmates superiores  |
| Nariz en silla de montar girada hacia arriba             | Clinodactilia del quinto dedo   |
| Micrognatia leve   | Hiperextensibilidad de los pulgares                                       |
| Aplasia cutánea del cuero cabelludo                      | Pliegue de flexión único del quinto dedo (hipoplasia de la falange media) |
| Oculares   | Sindactilia cutánea parcial   |
| Pliegues internos del epicanto                           | Polidactilia  |
| Telecanto  | Pulgar corto y ancho  |
| Fisuras palpebrales diagonales                           | Uñas estrechas e hipotrofas   |
| Hipertelorismo   | Campodactilia   |
| Manchas de Brushfield                                    | Cuarto dedo corto   |
| Auditivas  | Pies  |
| Pérdida del pliegue del hélix                            | Sindactilia parcial del segundo y tetet dedos                             |
| Pabellón auricular rotado hacia atrás                    | Longitud asimétrica de los dedos  |
| Zona preauricular con o sin piel auricular               | Clinodactilia del segundo dedo  |
| Orejas pequeñas  | Dedos montados  |
| Surco o seno preauricular                                | Hipoplasia ungueal  |
| Pliegue del hélix  | Espacio amplio entre el dedo gordo y el segundo dedo                      |
| Tubérculo de Darwin                                      | Profundo pliegue plantar entre el dedo gordo y el segundo dedo            |
| Oreja arrugada   | Otras   |
| Tamaños asimétricos de las orejas                        | Pie calcaneovalgo leve  |
| Orejas de implantación baja                              | Hidrocele   |
| Cutáneas   | Escroto en chai   |
| Hoyuelos sobre los huesos                                | Hipospadias   |
| Hemangiomas capilares (cata, parte posterior del cuello) | Hipoplasia de los labios mayores  |
| Manchas mongoloides (afroamericanos, asiáticos)          |   |
| Hoyuelo sacra  |   |
| Nevus pigmentados  |   |
| Piel redundante  |   |
| Piel marmórea  |   |

Alrededor del 15% de los recién nacidos tienen una anomalía menor, el 0,8% tiene dos anomalías menores y el 0,5% tiene tres. Si se observan dos anomalías menores, la probabilidad de un síndrome subyacente o de una anomalía mayor (cardiopatía congénita, renal, del SNC, de las extremidades) es cinco veces mayor que en la población general. Si existen tres anomalías menores, la probabilidad de que haya una mayor es del 20-30%.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye J: *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy*, 2.ª ed. Filadelfia, Elsevier Saunders, 2004.

Para muchos trastornos, se dispone de pruebas moleculares para detectar mutaciones que causan síndromes de desarrollo pleiotrópico. No obstante, en la mayoría de los casos esas pruebas no deben realizarse como pruebas de detección precoz, sino solicitarse después de acotar bien el diagnóstico diferencial. Puede resultar factible establecer la secuenciación de ADN genómico de alto rendimiento como herramienta diagnóstica, pero el diagnóstico molecular no se usa con fines de detección precoz diagnóstica.

Hace un tiempo, los trastornos metabólicos y dismórficos se consideraban clases distintas de la enfermedad. Sin embargo, como ocurre en el caso del síndrome de Smith-Lemli-Opitz, las anomalías metabólicas del feto pueden causar malformaciones. Debe realizarse un estudio metabólico general a menos que el diagnóstico diferencial conduzca al médico a sospechar de una enfermedad no metabólica.

**DIAGNÓSTICO.** El médico que realiza la exploración debe recoger la siguiente información: árbol genealógico, historia perinatal y pediátrica (en caso de niños mayores) y debe tener una visión de la historia natural del trastorno. En ese punto, el médico ha explorado al niño, ha iden-

**TABLA 108-6.** Indicaciones clínicas para el análisis del cariotipo

|  |
|--|
| Al menos una malformación mayor y dos menores                                      |
| Ai menos dos malformaciones mayores  |
| Retraso del desarrollo o del crecimiento con dos o más anomalías mayores o menores |

Nota: Son recomendaciones y la prudencia indica el uso del análisis cromosómico en casos que no cumplen estas indicaciones generales. Estas indicaciones son para situaciones en las que es muy recomendable realizar el análisis.

tincado las características físicas patológicas, ha obtenido los estudios de imagen adecuados y dispone de las primeras interpretaciones.

El médico debe entonces organizar la información según su especificidad en posibles procesos fisiopatológicos del desarrollo. La valoración de la especificidad debe ser la más sencilla. Si el niño tiene un conducto arterioso persistente, un retraso del crecimiento leve, una microcefalia leve y holoprosencefalia (hallazgo en la RM de incapacidad de lateralizar el cerebro anterior), un micropene y ptosis, se puede dar prioridad a estos signos. El conducto arterioso persistente, la ptosis, el retraso del crecimiento leve y la microcefalia leve no son signos específicos (están presentes en muchos trastornos y a menudo aparecen como características aisladas que no forman parte de un síndrome), mientras que la holoprosencefalia y el micropene están presentes en muy pocos síndromes y no son nunca variables normales. Al detectarlos, el médico puede buscar los trastornos que se acompañan de estos dos signos, bien manualmente buscando en el índice de características de un libro de texto como el *Swiuh's Recognizable Patterns of Human Malformatioit* (Jones, 2005), bien mediante una base de datos ¡n!ormalizada como la base de datos de dismorfología de Winter-Baraitser ([http://www.lmdatabascs.com/about\\_lmd.html](http://www.lmdatabascs.com/about_lmd.html)). La búsqueda de trastornos con esos signos resulta en una lista corta de tan sólo 21 trastornos. Uno de ellos es el SLOS. La identificación de este posible diagnóstico hace que el médico vuelva a la cabecera del paciente, se dé cuenta de que muchas de las características inespecíficas del niño son frecuentes en el SLOS y realice un diagnóstico preliminar de este trastorno. Aunque la holoprosencefalia es una manifestación poco característica de SLOS, tiene sentido dada la relación patogénica entre el gen *sonic hedgehwg* y la biosíntesis de eolesterol. Como este trastorno está causado por mutaciones en el gen de la delta-7-reduetasa de esterol y se asocia con grandes cantidades de 7-des-hidrocolesterol, el pediatra puede iniciar una consulta con el genetista sobre un posible SLOS. Entonces el experto confirmará el diagnóstico y se empezará el proceso de identificar un laboratorio para comprobar el diagnóstico.

**TRATAMIENTO Y CONSEJO GENÉTICO.** El tratamiento del paciente y el consejo genético son aspectos esenciales del estudio del paciente dismórfico. Los niños con síndrome de Dovvn tienen una incidencia alta de hipotiroidismo y los niños con acondroplasia, de contraetura de la unión cervicomodular. En este punto reside uno de los muchos beneficios del diagnóstico precoz y preciso porque el seguimiento previo y la monilORIZACIÓN médica de pacientes con riesgos específicos de determinados síndromes pueden prolongar y mejorar la calidad de vida. Cuando se realiza un diagnóstico, el médico puede consultar la información publicada acerca de la historia natural y el tratamiento de algunos síndromes especiales en artículos, libros de referencia de genética y en el caso de los trastornos más comunes, en libros de pediatría generales.

El segundo beneficio importante del diagnóstico preciso es que aporta información para calcular el riesgo de recurrencia. Es posible que los trastornos genéticos sólo causen efectos directos en un miembro de la familia, pero el diagnóstico de la enfermedad tiene consecuencias para toda la familia. Uno o ambos progenitores pueden ser portadores; los hermanos pueden ser portadores o pueden querer saber si tienen riesgo cuando lleguen a su edad fértil. La previsión del riesgo de recurrencia es un aspecto del consejo genético que debe ser un componente de todas las evaluaciones de las familias afectadas por un defecto genético al nacer u otros trastornos hereditarios (cap. 83).

Aug Jr. ESBC, Gluncic V, Ducjuc A, et al: Prenatal exposure to ultrasound waves impacts neuronal migration in mice. *PNAS* 2006;103:12903-12910.  
 Berry RJ, Buehler JW, Strauss IT, et al: Birth weight-specific infant mortality due to congenital anomalies, 1960 and 1980. *Public Health Rep* 1987;102:171-181.  
 Boyle RJ: Effects of certain prenatal drugs on the fetus and newborn. *Pediatr Rev* 2002;23:17-24.  
 Breen DP, Davenport RJ: Teratogenicity of antiepileptic drugs. *BMJ* 2006;333:615-616.  
 Cassidy SB, Allanson JE: *Management of Genetic Syndromes*. Eloboken, NJ, Wiley-Liss, 2005.

Cohen MM Jr: An introduction to sonic hedgehog signaling. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds): *Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis*. New York, Oxford University Press, 2004.  
 Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PC, et al: Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE Inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-2451.  
 Epstein CJ: Human malformations and their genetic basis. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds): *Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis*. New York, Oxford University Press, 2004.  
 Epstein CJ: The new dysmorphology: Application of insights from basic developmental biology to the understanding of human birth defects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:8566-8573.  
 Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds): *Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis*. New York, Oxford University Press, 2004.  
 Gleeson JG: LISI and DCX and classical lissencephaly. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds): *Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis*. New York, Oxford University Press, 2004.  
 Hall JG, Eroster-Iskenius UG, Allanson JE: *Handbook of Normal Physical Measurements*. New York, Oxford Medical Publications, 1989.  
 Ellassold TJ, Patterson D: *Down Syndrome: A Promising Future Together*. New York, Wiley-Liss, 1999.  
 Ho KS, Scott MP: Sonic hedgehog in the nervous system: Functions, modifications and mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:57-63.  
 Hoekelman RA, Pless IB: Decline in mortality among young Americans during the 20th century: Prospects for reaching national mortality reduction goals for 1990. *Pediatrics* 1988;82:582-595.  
 Holmes LB: Inborn errors of morphogenesis. A review of localized hereditary malformations. *N Engl J Med* 1974;291:763-773.  
 Irons M: DHCR7 and the Smith-Eemli-Oritz (RSFI) syndrome. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds): *Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis*. New York, Oxford University Press, 2004.  
 Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. Philadelphia, WB Saunders, 2005.  
 Kingston HM: Generic assessment and pedigree analysis. In Rimoin DL, Connor JM, Pyritz RE, Korf BR (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 2002.  
 Mitchell EE, Adzick NS, Melchionne J, et al: Spina bifida. *Lancet* 2004;364:1885-1895.  
 Miyama A, Weinmaster G: Introduction to notch signaling. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds): *Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis*. New York, Oxford University Press, 2004.  
 Mulliken JB: The craniofacial surgeon as amateur geneticist. *Craniofac Surg* 2002;13:3-17.  
 Oskarsdottir S, Persson C, Eriksson BO, et al: Presenting phenotype in 100 children with 22q11 deletion syndrome. *Eur J Pediatr* 2005;164:146-153.  
 Park SM, Mathur R, Smith GCS: Congenital anomalies after treatment for infertility. *BMJ* 2006;333:665-666.  
 Petrij F, Breuning MH, Hennekam RCM, et al: CBP and the Rubinstein-Taybi syndrome. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds): *Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis*. New York, Oxford University Press, 2004.  
 Plunkett KS, Simpson JL: A general approach to genetic counseling. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002;29:265-276.  
 Rimoin DL, Connor JM, Pyritz RE, Korf BR (eds): *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 4th ed. New York, Churchill Livingstone, 2002.  
 Salman M, Jhanwar SC, Ostrer H. 2004. Will the new cytogenetics replace the old cytogenetics? *Cytogenet* 66:265-275.  
 Turnpenny PD, Kusumi K: DLL3 and spondylocostal dysostosis. In Epstein CJ, Erickson RP, Wynshaw-Boris A (eds): *Inborn Errors of Development: The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis*. New York, Oxford University Press, 2004.  
 Villavicencio EFL, Walrerhouse DO, Iannaccone PM: The sonic hedgehog-patched-GLI pathway in human development and disease. *Am J Hum Genet* 2000;67:1047-1054.  
 Wilson GN. 1992. Genomics of human dysmorphogenesis. *Am J Med Genet* 42:187-196.  
 Yagi H, Furutani Y, Flamada H, et al: Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet* 2003;362:1366-1373.



## Capítulo 109 ■ Infecciones del recién nacido

Barbara J. Stoll

### 109.1 • PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones son una causa frecuente e importante de morbilidad y mortalidad neonatal e infantil. Hasta el 2% de los fetos tienen una infección en el interior del útero, y hasta el 10% de los neonatos sufren una infección durante su primer mes de vida. Las infecciones neonatales tienen unos rasgos excepcionales: 1) Los agentes infecciosos se pueden transmitir desde la madre al feto o al recién nacido por diversas vías. 2) Los recién nacidos tienen menos capacidad para responder a la infección debido a una o varias deficiencias inmunitarias. 3) Diversos trastornos coexistentes suelen complicar el diagnóstico y tratamiento de las infecciones neonatales. 4) Su cuadro clínico varía desde los procesos subclínicos hasta las manifestaciones graves de infección focal o sistémica y, con poca frecuencia, pueden producirse síndromes congénitos debido a una infección intrauterina en el primer trimestre de la gestación. El momento de la exposición, la cantidad de agentes inoculados, el estado inmunitario y la virulencia del agente etiológico influyen sobre la expresión de la enfermedad en un feto o en un recién nacido. 5) Muchas veces, durante la gestación no se diagnostica la infección materna que constituye la fuente de una afectación transplacentaria del feto, ya que la madre estuvo asintomática o presentó unos signos y síntomas inespecíficos en el momento de la infección aguda. 6) Una gran variedad de agentes etiológicos infectan al recién nacido, entre ellos bacterias, virus, hongos, protozoos y micoplasmas. 7) Cada vez sobreviven recién nacidos más inmaduros, de peso muy bajo en el momento

del parto, pero permanecen en el hospital durante bastante tiempo, en un medio que les plantea un alto riesgo de infecciones adquiridas.

### 109.2 • VÍAS DE TRANSMISIÓN Y ETIOPATOGENIA

**ETIOPATOGENIA DE LA INFECCIÓN INTRAUTERINA.** La infección intrauterina es el resultado de una infección materna clínica o subclínica que puede deberse a diversos agentes (citomegalovirus [CMV], *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, de la varicela, parvovirus B19) y de la correspondiente transmisión hematológica transplacentaria al feto. La infección transplacentaria puede suceder en cualquier instante de la gestación, y sus signos y síntomas estar presentes en el momento del parto o tardar meses o años en manifestarse (fig. 109-1). Puede dar lugar a un aborto espontáneo precoz, a una malformación congénita, a un retraso del crecimiento intrauterino, a un parto prematuro, a la muerte fetal, a un cuadro agudo o tardío durante el período neonatal o a una enfermedad asintomática persistente con secuelas en el curso de la vida. En algunos casos, no se perciben efectos manifiestos en el recién nacido.

El momento de la infección en el curso del embarazo influye sobre sus consecuencias. Durante el primer trimestre puede alterar la embriogénesis, con las correspondientes malformaciones congénitas (rubéola congénita) (v. cap. 244). En el tercer trimestre muchas veces da origen a una infección activa en el momento del parto (toxoplasmosis, sífilis) (v. caps. 287 y 215). Las infecciones que se producen al final de la gestación pueden provocar un retraso en las manifestaciones clínicas hasta cierto tiempo después del nacimiento (sífilis).

La afectación de la madre es un requisito necesario para que se produzca la infección transplacentaria. La inmunidad materna es eficaz contra determinados agentes etiológicos (rubéola) y sus anticuerpos protegen al feto. Frente a otros agentes (CMV), los anticuerpos maternos pueden mejorar el desenlace de la infección o carecer de efectos sobre él (v. cap. 252). Incluso aunque no haya anticuerpos maternos, la

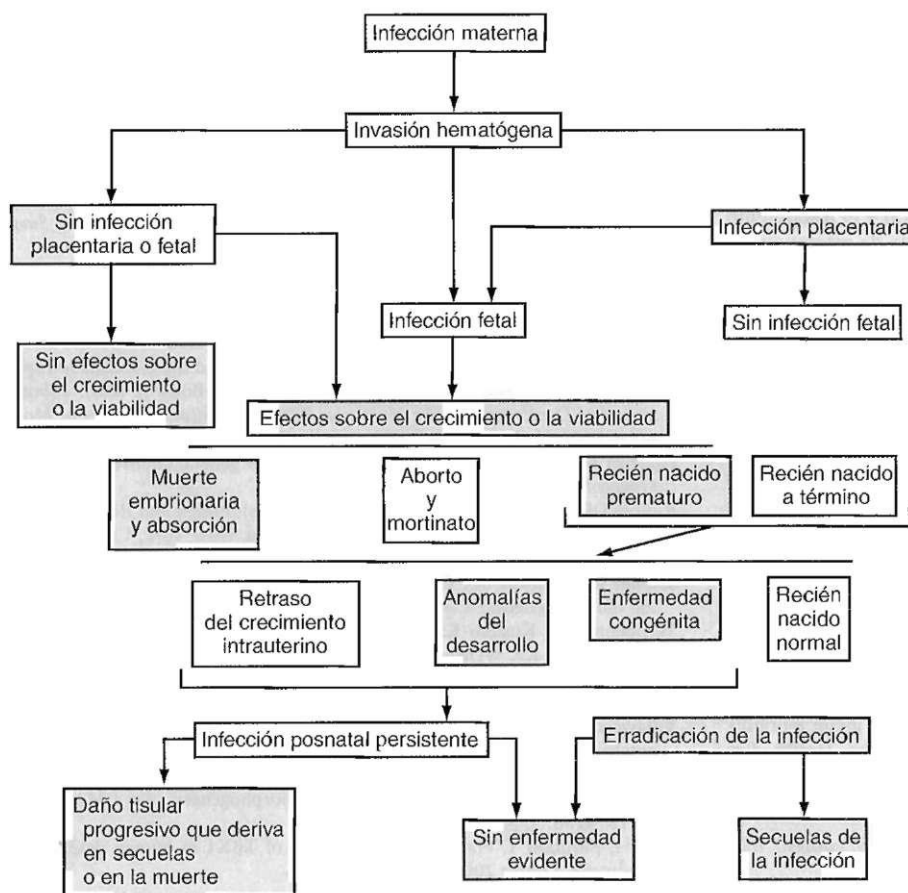


Figura 109-1. Patogenia de las infecciones hematogénas transplacentarias. (De Klein JO, Remington JS: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En Remington JS, Klein JO [eds.]: *infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 5.ª ed. WB Saunders, Filadelfia, 2002.)

transmisión transplacentaria de la infección a un feto es variable, porque la placenta puede funcionar como una barrera eficaz.

**ETIOPATOGENIA DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS ASCENDENTES.** En la mayoría de los casos, el feto o el recién nacido no se expone a una posible bacteria patógena hasta que se rompen las membranas y pasa a través del canal del parto y/o entra en el medio extrauterino. El canal del parto humano está colonizado por microorganismos aerobios y anaerobios que pueden dar lugar a una infección ascendente del amnios y/o a la colonización del recién nacido durante el parto. La transmisión vertical de los agentes bacterianos que infectan el líquido amniótico y/o el canal vaginal puede producirse en el interior del útero o, más a menudo, durante el parto (fig. 109-2). La **corioamniionitis** es el resultado de una invasión microbiana del líquido amniótico, por lo general como consecuencia de una rotura prolongada de las membranas corioamnióticas. La infección amniótica también sucede cuando las membranas están aparentemente íntegras o su tiempo de rotura ha sido corto. El término **corioamniionitis** se refiere al síndrome clínico de infección intrauterina que incluye fiebre en la madre, con o sin signos locales o generales de corioamniionitis (dolor a la palpación uterina, secreción vaginal fétida/líquido amniótico fétido, leucocitosis materna, taquicardia materna y/o fetal). La corioamniionitis también puede ser asintomática y se diagnostica mediante análisis del líquido amniótico o exploración de la anatomía patológica de la placenta. La histología de la corioamniionitis se relaciona inversamente con la edad gestacional en el parto (fig. 109-3) y directamente con la duración de la rotura de membranas. Antes se hablaba de rotura prolongada de membranas cuando superaba las 24 horas, ya que siempre hay signos microscópicos de inflamación de las membranas si se rebasa este plazo. Sin embargo, a las 18 horas de producirse la rotura aumenta mucho la incidencia de una enfermedad de comienzo precoz, por estreptococos del grupo B (GBS). El punto de corte actual para el alto riesgo de infección neonatal se sitúa pasadas las 18 horas. Los partos difíciles o traumáticos y los prematuros también se asocian a una mayor frecuencia de infección neonatal.

La colonización bacteriana no siempre condiciona una enfermedad. No se conocen bien los factores que influyen en que el recién nacido contraiga un cuadro patológico una vez colonizado, pero entre ellos están la prematuridad, las enfermedades subyacentes, el uso de técnicas agresivas, la cantidad de agentes inoculados, la virulencia del microorganismo infectante, el sistema inmunitario y la respuesta del huésped y los anticuerpos maternos transplacentarios (fig. 109-4). La aspiración o ingestión de las bacterias del líquido amniótico pueden conducir a una neumonía eógenita o a una infección sistémica, con manifestaciones que se hacen patentes antes del parto (pérdida de bienestar fetal, taquicardia), durante el parto (asfisia perinatal) o después de un período de

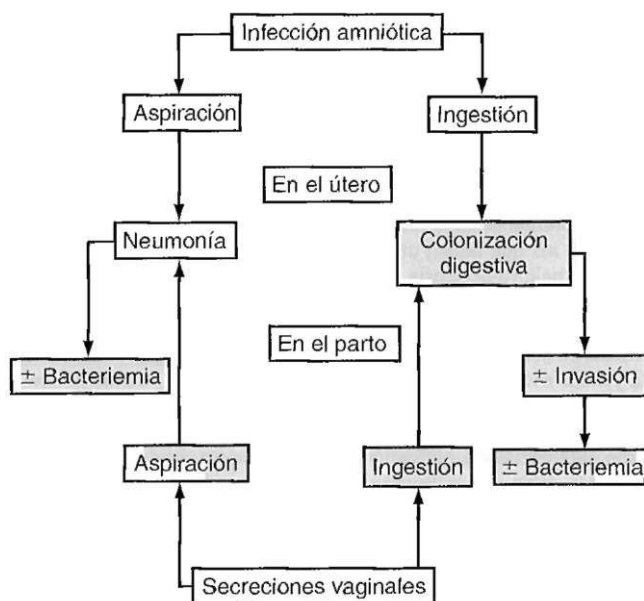


Figura 109-2. Vías de una infección ascendente o en el parto.

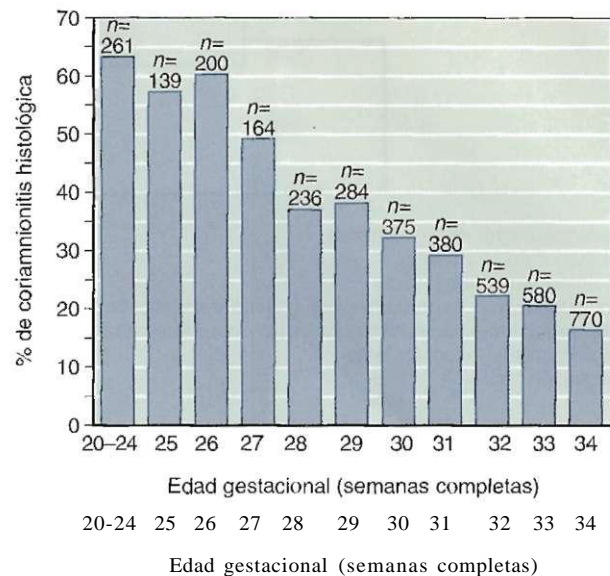


Figura 109-3. Corioamniionitis histológica en bebés pretérmino nacidos vivos en función de la edad gestacional (n = 3.928 neonatos). (De Lahra MM, Jeffery HIE: A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1471-1474). La aspiración o ingestión de bacterias que tienen lugar durante el parto, pueden traducirse en una infección en un plazo de 1 a 2 días.

La reanimación en el parto, sobre todo si conlleva una intubación endotraqueal, la introducción de un catéter en los vasos umbilicales o ambas maniobras, se asocia a un mayor riesgo de infección bacteriana. La explicación de este hecho radica en la presencia de una infección en el momento del parto o en su adquisición durante los procedimientos agresivos asociados con la reanimación.

**ETIOPATOGENIA DE LAS INFECCIONES POSNATALES DE COMIENZO TARDÍO.** Tras el parto, los recién nacidos se ven expuestos a los agentes infecciosos de la unidad de neonatos o de su hogar. Las infecciones posnatales se pueden transmitir por contacto directo con el personal del hospital, con la madre o con otros miembros de la familia; también pueden provenir de la leche materna (virus de la inmunodeficiencia humana, eítomegalovirus); o de fuentes inanimadas, como el material contaminado. La procedencia más frecuente de las infecciones posnatales en recién nacidos hospitalizados es la contaminación por las manos de los profesionales sanitarios.

La mayoría de los casos de meningitis son el resultado de una diseminación hematógena. Con menor frecuencia, se producen tras su propagación por contigüidad, por la contaminación de un defecto abierto del tubo neural, de fistulas congénitas o heridas penetrantes producidas por tomas del cuero cabelludo fetal o por una monitorización electrocardiográfica fetal interna. La formación de abscesos, la ventriculitis, los infartos sépticos, la hidrocefalia y los derrames subdurales son complicaciones de la meningitis que suceden más a menudo en los recién nacidos que en los niños mayores.

### 109.3 • INMUNIDAD

Se ha demostrado un descenso en el funcionamiento de los neutrófilos y otras células que participan en la respuesta contra las infecciones en los recién nacidos a término y pretérmino. Los recién nacidos pretérmino también pueden tener concentraciones bajas de inmunoglobulinas. Tanto los neonatos pretérmino como los nacidos a término presentan defectos cuantitativos y cualitativos del sistema de complemento. Todos los recién nacidos están en un medio no estéril, pero sólo algunos contraen una infección.

**INMUNOGLOBULINAS.** La IgG se transporta de forma activa a través de la placenta, y sus concentraciones en el recién nacido a término son comparables o superiores a las de la madre. La especificidad del anticuerpo IgG en la sangre del cordón depende de la exposición a los antígenos que

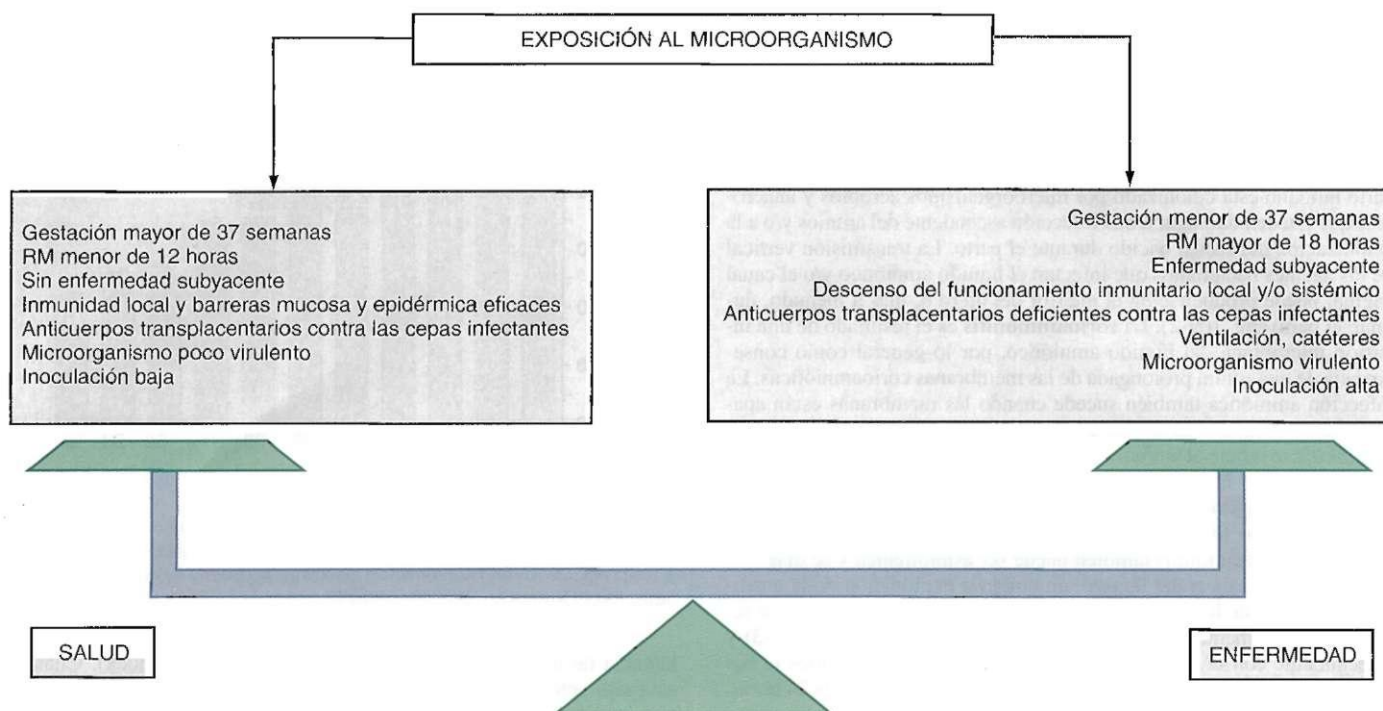


Figura 109-4. Factores que influyen en el equilibrio entre la salud y la enfermedad en los recién nacidos expuestos a un posible patógeno. RM, Rotura de membranas. (Adaptada de Baker CJ: Group B streptococcal infections. *Clin Perinatal* 1997;24:59-70.)

haya tenido previamente la madre y de su respuesta inmunitaria. En los recién nacidos prematuros, los valores de IgG en el cordón son directamente proporcionales a la edad gestacional. Los estudios acerca de los anticuerpos IgG con especificidad de tipo para el estreptococo del grupo B han demostrado que el cociente entre la concentración sérica en el cordón y en la madre es de 1,0, de 0,5 y de 0,3 a término, a las 32 semanas y a las 28 semanas del embarazo, respectivamente. Las cifras de IgG de origen materno caen con rapidez, tras el parto. Los recién nacidos con un peso en el parto inferior a 1.500 g se hacen muy hipogammaglobulinémicos, con unas concentraciones plasmáticas medias de IgG entre 200 a 300 mg/dl durante la primera semana de vida. Otras clases de inmunoglobulinas no pasan a través de la placenta, aunque el feto es capaz de sintetizar IgA e IgM como respuesta a una infección intrauterina.

La presencia de anticuerpos IgG transferidos de forma pasiva en una concentración adecuada aporta una protección a los recién nacidos contra las infecciones cuya inmunidad sea de carácter humoral (el tétanos o las bacterias encapsuladas, como los estreptococos del grupo B). Los anticuerpos específicos bactericidas y opsonizantes que actúan contra las bacterias intestinales gramnegativas son fundamentalmente de la clase IgM. En general, los recién nacidos carecen de una protección mediada por anticuerpos contra el *Escherichia coli* y otras enterobacterias.

**SISTEMA DEL COMPLEMENTO.** El sistema del complemento interviene en la actividad bactericida contra ciertos microorganismos como el *E. coli* y funciona como una opsonina junto con los anticuerpos para la fagocitosis de bacterias como los estreptococos del grupo B. No existe un paso transplacentario de complemento desde la circulación materna. El feto empieza a sintetizar los componentes del complemento ya en el primer trimestre. En el recién nacido a término la actividad del complemento por la vía clásica está reducida de forma ligera y por la vía alternativa de forma moderada. Sin embargo, se observa una considerable variabilidad tanto en la concentración como en la actividad de sus componentes. Los niños prematuros tienen unas concentraciones más bajas de estos componentes del complemento y una actividad menor que los recién nacidos a término. Estas deficiencias contribuyen a una peor función quimiotáctica derivada del complemento y a una menor capacidad para opsonizar ciertos microorganismos a falta de anticuerpos. La opsonización del *Staphylococcus aureus* es normal en los sueros neonatales, pero se han advertido diversos grados de deficiencia contra los estreptococos del grupo B y *E. coli*.

**NEUTRÓFILOS.** Las deficiencias cuantitativas y cualitativas del sistema fagocítico contribuyen a la susceptibilidad de los recién nacidos frente a las infecciones. La migración de neutrófilos (quimiotaxis) es anormal en el momento del parto tanto en los recién nacidos a término como en los recién nacidos pretérmino. Los neutrófilos neonatales tienen una menor capacidad de adherencia, agregación y deformabilidad, características que pueden retrasar la respuesta a la infección. La expresión anormal de moléculas de adhesión en la membrana celular (las integrinas (3, y selectinas) y las alteraciones en el citoesqueleto de los neutrófilos neonatales contribuyen a esta quimiotaxis anómala. Cuando la opsonización es suficiente, los procesos de fagocitosis y muerte a cargo de los neutrófilos son comparables en los recién nacidos y en los adultos. Sin embargo, ante una agresión infecciosa o no infecciosa (síndrome de dificultad respiratoria), la capacidad de los neutrófilos neonatales para fagocitar las bacterias gramnegativas (pero no las grampositivas) es menor. El estallido respiratorio oxidativo de los neutrófilos neonatales está alterado y constituye un factor para el mayor riesgo de sepsis, sobre todo en los recién nacidos prematuros.

El número de neutrófilos circulantes se eleva después del nacimiento en los recién nacidos a término y en los pretérmino, con un nivel máximo a las 12 horas que regresa a la normalidad a las 22 horas. Los cayados representan menos del 15% en los recién nacidos normales y su número puede incrementar en los que sufren una infección u otras agresiones, como la asfisia.

A menudo se observa una neutropenia en los recién nacidos pretérmino y en los que tienen un retraso en el crecimiento intrauterino, que acentúa el peligro de sepsis. La reserva de neutrófilos en los recién nacidos está entre un 20 y un 30% de la cantidad normal en los adultos, y es más fácil que se agote en presencia de una infección. La mortalidad aumenta cuando la sepsis se asocia a una intensa neutropenia inducida por ella y a una extenuación de la médula ósea. Los factores estimuladores de las colonias de granulocitos (G-CSF) y de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) son citocinas que desempeñan un cometido importante en la proliferación, diferenciación, activación funcional y supervivencia de los fagocitos. Estas citocinas estimulan a las células progenitoras de la serie granulocítica, incrementan las reservas de neutrófilos en la médula ósea, provocan una neutrofilia en la sangre periférica e influyen en el funcionamiento de los neutrófilos, estimulando su actividad bactericida. Aunque estos factores estimuladores de las colonias de granulocitos afectan al número de neutrófilos y a su funcionamiento, sigue sin conocerse su utilidad clínica para el tratamiento y/o prevención de la sepsis neonatal.



**SISTEMA MONOCITO-MACROFAGICO.** El sistema monocito-macrofágico consta de monocitos circulantes y macrófagos tisulares, sobre todo en el hígado, el bazo y el pulmón. Los macrófagos activados participan en la presentación de antígenos, la fagocitosis y la modulación inmunitaria. El número de monocitos circulantes en la sangre del neonato es normal, pero los macrófagos en su conjunto o su función en el sistema reticuloendotelial están disminuidos sobre todo en los prematuros. Tanto en los nacidos a término como en los nacidos pretérmino la quimiotaxis de los monocitos está afectada; esta alteración repercute en la respuesta inflamatoria en los tejidos y en los resultados de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía. Los monocitos de los recién nacidos ingieren y matan microorganismos igual que los de los adultos.

**LINFOCITOS CITOLÍTICOS NATURALES (CÉLULAS NATURAL KILLER).** Los linfocitos citolíticos naturales son un subgrupo de linfocitos que cumplen esta función contra las células infectadas por virus. También destruyen las células cubiertas de anticuerpos en un proceso denominado citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Los linfocitos citolíticos naturales se forman pronto en la gestación y están presentes en la sangre del cordón en una cantidad equivalente a la que tiene un adulto; sin embargo, en el recién nacido poseen una menor actividad citotóxica y de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos que los linfocitos de los adultos. La menor citotoxicidad frente a las células infectadas por el virus del herpes simple puede predisponer a una infección diseminada por parte de este microorganismo en los recién nacidos (v. cap. 249).

**CITOCINAS Y MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN.** La respuesta del paciente a la infección y el desenlace clínico final implican un equilibrio entre las citocinas proinflamatorias y las antiinflamatorias. Varias consecuencias negativas que aparecen en el recién nacido, como la lesión cerebral, la enterocolitis necrosante y la enfermedad pulmonar crónica, pueden estar influidas por esta respuesta de las citocinas a la infección en la madre, en el feto o en el recién nacido. Los mediadores que se han estudiado en los recién nacidos incluyen el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 1 (IL-1), la IL-4, la IL-6, la IL-8, la IL-10, la IL-12, el factor activador de las plaquetas y los leucotrienos. La liberación de diversos mediadores inflamatorios en respuesta a la infección ofrece la oportunidad de facilitar un diagnóstico precoz de la misma. Los posibles marcadores indirectos de sepsis bacteriana, neumonía y enterocolitis necrosante incluyen TNF- $\alpha$ , la IL-6 y la IL-8.

La inmunidad innata implica respuestas inespecíficas de tipo celular y humoral contra un agente infeccioso sin haber sufrido una exposición previa al mismo. La detección de patógenos se inicia mediante componentes solubles en el plasma (incluida la manosa que se une a la lectina) y mediante reconocimiento por parte de los receptores sobre los monocitos y otras células. Los receptores tipo peaje (toU-like) desempeñan un papel importante en el reconocimiento de los patógenos. Los polimorfismos genéticos (mutaciones) de varias proteínas implicadas en la respuesta inmunitaria pueden aumentar el riesgo y la gravedad de las infecciones neonatales. El neutrófilo es otro componente importante de la inmunidad innata. Los granulos de los neutrófilos contienen muchas enzimas; una proteína, la proteína bactericida que aumenta la permeabilidad, se une a la endotoxina de la pared celular de las bacterias gramnegativas. Esto facilita la opsonización y evita la respuesta inflamatoria a la endotoxina. La actividad de la proteína bactericida que aumenta la permeabilidad puede estar disminuida en los recién nacidos.

#### 109.4 • ETIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES FETALES Y NEONATALES

Diversos agentes pueden infectar a los recién nacidos en el útero, durante el parto o a lo largo del posparto (tablas 109-1 y 109-2). Las infecciones transplacentarias intrauterinas de importancia para el feto y/o para el recién nacido incluyen la sífilis, la rubéola, la citomegalovirus, la toxoplasmosis, el parvovirus B19 y la varicela. El virus del herpes simple, el de la inmunodeficiencia humana, el de la hepatitis B, el de la hepatitis C y el bacilo de la tuberculosis pueden dar lugar a una infección transplacentaria. Sin embargo, la forma más frecuente de transmisión de estos agentes es en el momento del parto, por el paso a través de

**TABLA 109-1.** Causas bacterianas de las infecciones neonatales sistémicas

| BACTERIAS                         | COMIENZO PRECOZ | COMIENZO TARDÍO, ORIGEN MATERNO | COMIENZO TARDÍO, ORIGEN HOSPITALARIO | COMIENZO TARDÍO, ORIGEN EXTRAHOSPITALARIO |
|-----------------------------------|-----------------|---------------------------------|--------------------------------------|---|
| <b>GRAMPOSITIVAS</b>              |                 |                                 |                                      |   |
| Clostridios                       | +               |                                 | +                                    | *   |
| Enterococos                       | +               |                                 | ++                                   |   |
| Estafilococos                     | +               |                                 | +++                                  |   |
| coagulasa-negativos               |                 |                                 |                                      |   |
| Estreptococos del grupo B         | +++             | +                               | +                                    | +   |
| <i>Listeria monocytogenes</i>     | +               | +                               |                                      |   |
| Otros estreptococos               | ++              |                                 |                                      | +   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | +               |                                 | ++                                   | +   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | +               |                                 |                                      | ++  |
| <i>Streptococcus viridans</i>     | +               |                                 | ++                                   |   |
| <b>GRAMNEGATIVAS</b>              |                 |                                 |                                      |   |
| Bacteroides                       | +               |                                 | +                                    |   |
| <i>Campylobacter</i>              | +               |                                 |                                      |   |
| <i>Citrobacter</i>                |                 |                                 | +                                    | +   |
| <i>Enterobacter</i>               |                 |                                 | +                                    |   |
| <i>Escherichia coli</i>           | +++             |                                 | +                                    | ++  |
| <i>Haemophilus influenzae</i>     | +               |                                 |                                      | +   |
| <i>Klebsiella</i>                 |                 |                                 | +                                    |   |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>      | +               |                                 |                                      |   |
| <i>Neisseria meningitidis</i>     | +               |                                 | +                                    |   |
| <i>Proteus</i>                    |                 |                                 | +                                    |   |
| <i>Pseudomonas</i>                |                 |                                 | +                                    |   |
| <i>Salmonella</i>                 |                 | +                               |                                      | +   |
| <i>Serratia</i>                   |                 |                                 | +                                    |   |
| <b>OTRAS</b>                      |                 |                                 |                                      |   |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |                 | +                               |                                      |   |
| <i>Treponema pallidum</i>         | +               | +                               |                                      |   |

\**Clostridium tetani* en algunos países en vías de desarrollo.  
+, frecuencia relativa.

un canal infectado (virus de la inmunodeficiencia humana, del herpes simple y de la hepatitis B) o iras el nacimiento, por el contacto con una madre o con un cuidador infectado (tuberculosis).

Cualquier microorganismo residente en las vías genitourinarias o en el tubo digestivo bajo puede causar una infección durante o después del parto. Las bacterias más frecuentes son los estreptococos del grupo B, los microorganismos intestinales, los gonococos y las clamidias. En cuanto a los virus, los más habituales son el citomegalovirus, el del herpes simple y el de la inmunodeficiencia humana.

Los agentes que suelen causar una infección hospitalaria son los estafilococos coagulasa-negativos, los bacilos gramnegativos (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*), los enterococos, *S. aureus* y *Candida*. Entre los virus que favorecen las infecciones neonatales intrahospitalarias se encuentran los enterovirus, los citomegalovirus, los virus de la hepatitis A, los adenovirus, los virus de la gripe, los virus respiratorios sincitiales, los rinovirus, los virus paragripales, los del herpes simple y los rotavirus. Los patógenos adquiridos extrahospitalariamente, como el *Streptococcus pneumoniae*, también pueden originar infecciones en los recién nacidos después del alta hospitalaria.

La neumonía congénita puede estar provocada por citomegalovirus, el virus de la rubéola y *T. pallidum*, con menor frecuencia, por otros

**TABLA 109-2.** Causas no bacterianas de las infecciones neonatales sistémicas

|                                      |                               |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| <b>VIRUS</b>                         | <b>MICO PLASMAS</b>           |
| Adenovirus                           | <i>M. hominis</i>             |
| Citomegalovirus                      | <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
| Enterovirus                          |                               |
| Parvovirus                           | <b>HONGOS</b>                 |
| Virus de la inmunodeficiencia humana | Genero <i>Candida</i> *       |
| Virus de la rubéola                  | Genero <i>Malassezia</i>      |
| Virus de la varicela-zóster          | <b>PROTOZOOS</b>              |
| Virus del herpes simple              | Plasmodios                    |
|                                      | <i>Toxoplasma gondii</i>      |
|                                      | <i>Jrpanosoma cruzi</i>       |



**TABLA 109-3.** Agentes etiológicos de la neumonía neonatal según momento de su adquisición

| TRANSPLECANTARIA                  | PERINATAL                     | POSNATAL                          |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Citomegalovirus                   | Bacterias anaerobias          | Adenovirus                        |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Bacterias intestinales        | Bacterias intestinales*           |
| <i>Treponema pallidum</i>         | <i>Clamidia</i>               | Citomegalovirus                   |
| Virus de la rubeola               | Citomegalovirus               | Estafilococos coagulasa negativos |
| Virus de la varicela-zóster       | Estreptococos del grupo       | Género <i>Candida</i> *           |
| Virus del herpes simple           | <i>Haemophilus influenzae</i> | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> |
|                                   | <i>Listeria monocytogenes</i> | <i>Pseudomonas</i> *              |
|                                   | Micoplasmas                   | <i>Staphylococcus aureus</i>      |
|                                   | Virus del herpes simple       | Virus de la gripe A y B           |
|                                   |                               | Virus ECHO                        |
|                                   |                               | Virus paragrupal                  |
|                                   |                               | Virus respiratorio sincicial      |

\* Más probable en los recién nacidos sometidos a ventilación mecánica, con catéteres permanentes o tras una intervención abdominal.

agentes que producen infección transplacentar<sup>a</sup> (tabla 109-3). Los microorganismos causantes de una neumonía adquirida durante el parto son los estreptococos del grupo B, los aerobios intestinales gramnegativos, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma genital*, *Chlamydia trachomatis*, citomegalovirus, el virus del herpes simple y el género *Candida*.

Las bacterias responsables de la mayor parte de los casos de neumonía intrahospitalaria suelen ser los estafilococos de cualquier género, los aerobios intestinales gramnegativos y, a veces, *Pseudomonas*. Los hongos son fuente de un número creciente de infecciones sistémicas adquiridas durante la hospitalización prolongada de los recién nacidos pretérmino. Los virus respiratorios dan lugar a casos aislados y epidemias de neumonía hospitalaria. Estos agentes, en general endémicos durante los meses de invierno y que provienen del personal infectado del hospital o de las visitas a la sala de recién nacidos, son el virus respiratorio sincicial, el paragrupal, los de la gripe y el adenovirus. Los virus respiratorios son la causa aislada más importante de neumonía adquirida extrahospitalaria y suelen contraerse por contacto con los miembros infectados de una familia.

Las bacterias que causan más frecuentemente **meningitis neonatal** son los estreptococos del grupo B, *E. coli* y *L. Monocytogenes*. También *S. pneumoniae*, otros estreptococos, *Haemophilus influenzae*, estafilococos coagulasa-positivos y coagulasa-negativos, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *73 pallidum* y *Mycobacterium tuberculosis* pueden producir meningitis.

## 109.5 • EPIDEMIOLOGÍA DE LAS INFECCIONES NEONATALES DE COMIENZO PRECOZ Y TARDÍO

Los términos *infección de comienzo precoz* y *de comienzo tardío* se refieren a la edad de comienzo de la infección en el período neonatal (tabla 109-4). En un principio fueron divididas de manera arbitraria entre infecciones que se producen antes y después de la primera semana de vida, pero resulta más útil separarlas según su patogenia en relación con el parto. Las infecciones de comienzo precoz se adquieren antes o durante el parto. Las de comienzo tardío se contraen después en la unidad de recién nacidos sanos, en la unidad de cuidados intensivos neonatal o extrahospitalariamente. La edad de comienzo depende del momento de su transmisión vertical y de la virulencia del microorganismo infectante. Las infecciones tempranas piógenas, como las de estreptococos del grupo B, suelen ser clínicamente evidentes en las primeras 24 horas de vida. Las infecciones de comienzo tardío (comienzo pasado un mes de vida) se producen, sobre todo en los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer o recién nacidos que requieren cuidados intensivos prolongados por otros problemas crónicos.

La incidencia de sepsis bacteriana neonatal varía de 1 a 4 casos por cada 1.000 recién nacidos vivos en los países desarrollados, con una fluctuación considerable según el momento y la distribución geográfica. Los varones recién nacidos a término tienen una incidencia de sepsis que es más o menos el doble que la de las niñas. Esta diferencia por sexo resulta menos evidente en los prematuros de bajo peso al nacer. La

frecuencia de sepsis neonatal aumenta de forma considerable en los recién nacidos de bajo peso al nacer si se produce corioamnionitis materna, o si tuvieran defectos inmunitarios congénitos, mutaciones de genes implicados en el sistema inmunitario innato, una asplenia, una galactosemia (*E. coli*) y malformaciones que conduzcan a grandes inoculaciones de bacterias (uropatía obstructiva).

Los **antibióticos** se emplean **durante el parto** para reducir la transmisión vertical de estreptococos del grupo B, así como para disminuir la morbilidad neonatal después de la rotura prematura de membranas. Tras la introducción de una profilaxis antibiótica selectiva durante el parto para prevenir la transmisión perinatal de los citados estreptococos, las tasas de infección neonatal de comienzo precoz por estos microorganismos cayeron en Estados Unidos desde 1,7 casos por cada 1.000 recién nacidos vivos hasta 0,6. La quimioprofilaxis durante el parto no reduce los índices de enfermedad de comienzo tardío por estreptococos del grupo B. Tiene poco efecto o ninguno sobre las cifras de otros agentes diferentes. Es preocupante el aumento de las infecciones por gramnegativos (sobre todo *E. coli*) en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer y posiblemente neonatos nacidos a término, frente a la reducción de sepsis por estreptococos del grupo B con antibioticoterapia durante el parto.

La incidencia de meningitis en los recién nacidos es de 0,2 a 0,4 casos por cada 1.000 neonatos vivos y es más alta en los prematuros. La meningitis bacteriana puede asociarse a una sepsis o cursar como una infección meníngea local. Se produce en menos del 20% de los recién nacidos con infecciones bacterianas invasivas de comienzo precoz. Los hemocultivos son negativos en un tercio de los recién nacidos con MBPN y meningitis de comienzo tardío. La discordancia entre los cultivos de sangre y de líquido cefalorraquídeo (LCR) sugiere que el diagnóstico de meningitis puede pasar desapercibido en recién nacidos con MBPN y recalca la necesidad de realizar cultivos de LCR en esos niños cuando se sospecha una sepsis de comienzo tardío.

**PREMATURIDAD.** El factor más importante de predisposición a la infección en el recién nacido es la prematuridad o el peso bajo al nacer. Los recién nacidos pretérmino tienen una incidencia de infección entre 3 y 10 veces mayor que los niños a término con un peso normal en el momento del nacimiento. Son varias las posibles explicaciones: i) La infección en el aparato genital materno se considera una causa importante de parto pretérmino, con un mayor riesgo de transmisión vertical al recién nacido (figs. 109-5 y 109-6). 2) La frecuencia de infección intraamniótica es inversamente proporcional a la edad gestacional (v. fig. 109-3). 3) Se ha demostrado una disfunción inmunitaria en los recién nacidos prematuros. 4) Los recién nacidos prematuros a menudo requieren una vía de acceso intravenoso durante largo tiempo, una intubación endotraqueal u otros procedimientos agresivos que ofrecen una puerta de entrada a agentes infecciosos o perturban los mecanismos de barrera y depuración.

**INFECCIONES INTRAHOSPITALARIAS.** Las infecciones nosocomiales o adquiridas en el hospital son responsables de una morbilidad y mortalidad tardía importantes en los recién nacidos hospitalizados. Muchos

**TABLA 109-4.** Infecciones neonatales según su edad de comienzo

| CARACTERÍSTICAS                        | COMIENZO PRECOZ   | COMIENZO TARDÍO                              | COMIENZO MUY TARDÍO            |
|--|---|--|--------------------------------|
| Edad de comienzo                       | Desde el nacimiento hasta los 7 días, generalmente en menos de 72 horas | De 7 a 30 días de edad                       | 30 días de edad                |
| Complicaciones obstétricas de la madre | Frecuentes  | Infrecuentes                                 | Variables                      |
| Prematuridad                           | Frecuente   | Variable                                     | Habitual                       |
| Fuente del microorganismo              | Aparato genital de la madre   | Aparato genital de la madre y medio ambiente | Medio ambiente y extrahospital |
| Manifestación                          | Multiorgánica   | Multiorgánica o focal                        | Multiorgánica o focal          |
| Lugar                                  | Unidad de neonatos sanos, UCIN, extra hospital                          | UCIN, extrahospital                          | UCIN, extrahospital            |

UCIN, Unidad de cuidados intensivos neonatal.

Figura 109-5. Posibles vías de colonización bacteriana coriodecidual en el parto pretérmino. (De Goldenberg RL, Hauth JA, Andrews WW: Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-1507. Copyright 2000, Massachusetts Medical Society.)

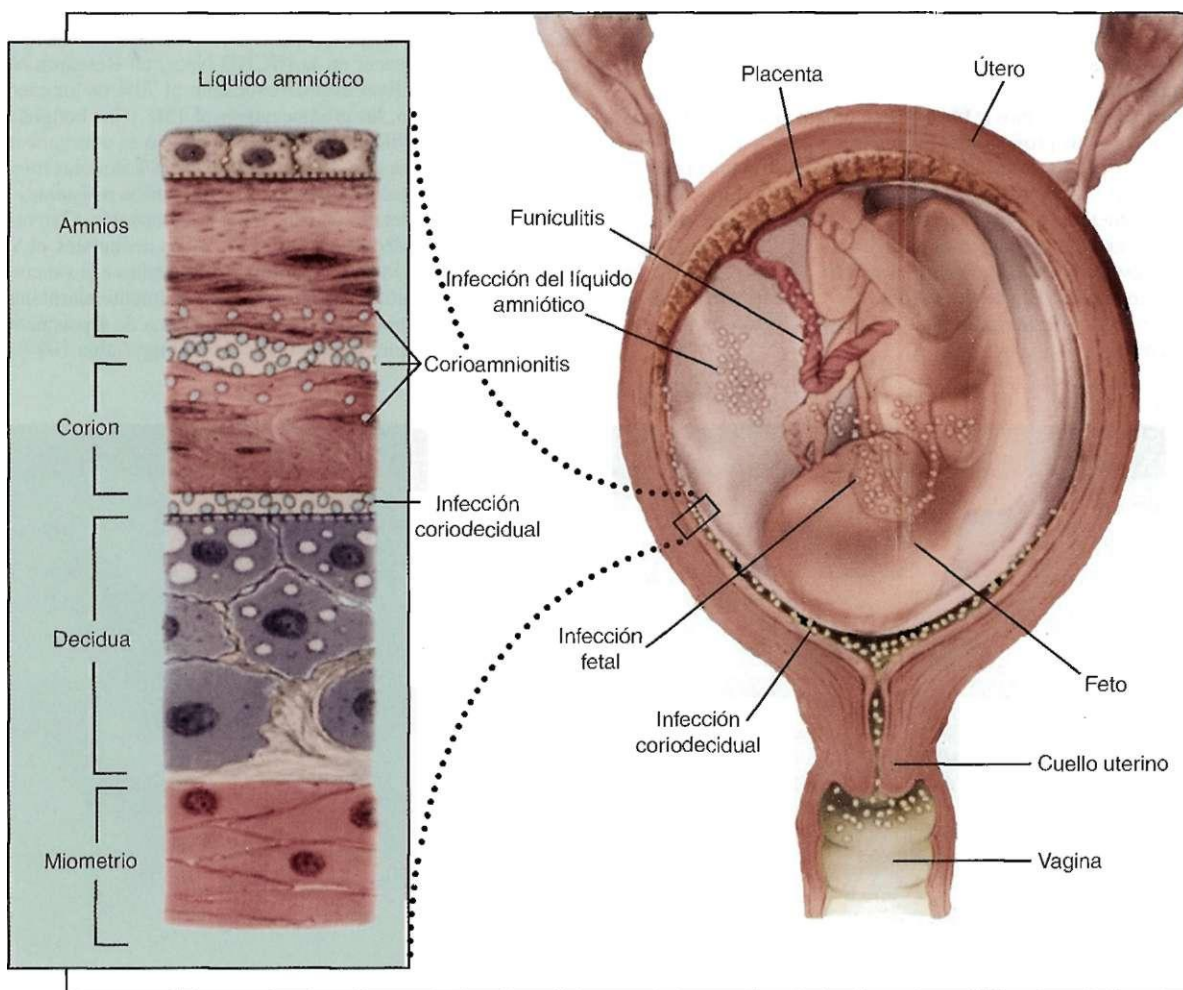
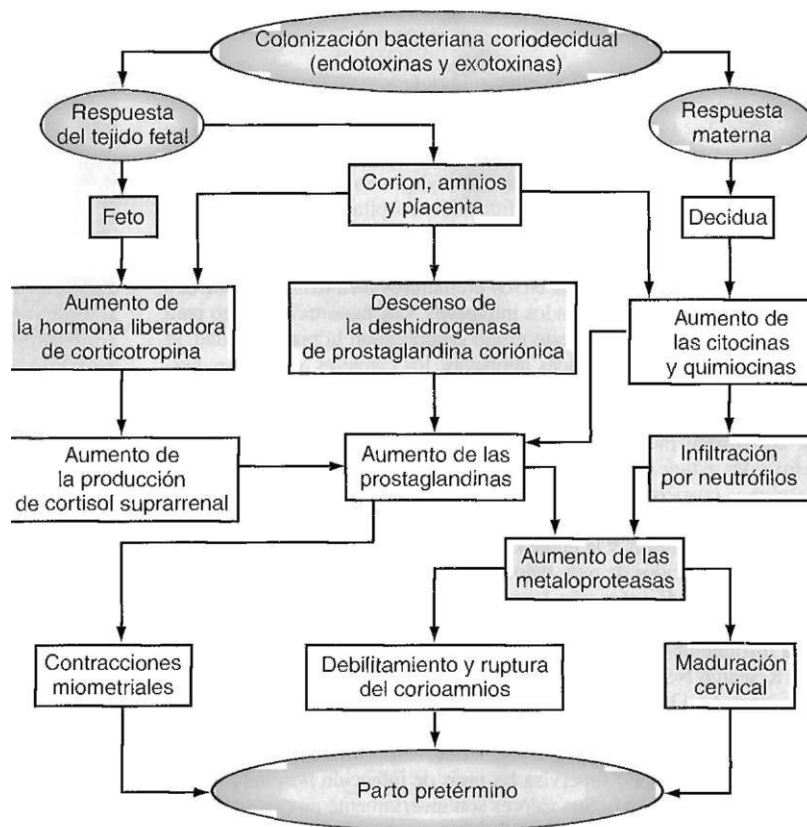


Figura 109-6. Posibles lugares de infección bacteriana en el útero. (De Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW: Mechanisms of disease: Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-1507. Copyright 2000, Massachusetts Medical Society.)



autores las definen como infecciones que se producen pasados 3 días de vida y que no se adquieren directamente desde el aparato genital de la madre. Para los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) su definición es la de cualquier infección que sucede tras el ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales y que no se ha contraído por vía transplacentaria. Las tasas de infección hospitalaria son bajas (menores del 1%) en los recién nacidos a término sanos que se alojan con sus madres o que permanecen en las unidades de neonatos sanos. La mayoría de las infecciones se dan en los prematuros o en los recién nacidos a término que requieren cuidados intensivos. Los factores de riesgo para la infección hospitalaria en este grupo comprenden la prematuridad, el peso bajo al nacer, las técnicas agresivas, los catéteres vasculares permanentes, la nutrición parenteral con emulsiones de lípidos, los tubos endotraqueales, las derivaciones ventriculares, las alteraciones de la piel o de las barreras mucosas, el uso frecuente de antibióticos de amplio espectro y las estancias hospitalarias prolongadas. La mayor parte de las infecciones nosocomiales son hematógenas y se asocian a la presencia de un catéter intravascular. Otras infecciones graves son la neumonía, la meningitis, la onfalitis y la enterocolitis necrosante.

Los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (por debajo de 1.500 g) presentan tasas de infección hospitalaria del 20 al 25%. Estas cifras aumentan cuanto menor sea la edad gestacional y el peso al nacer. El National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network ha publicado unos índices de incidencia de estas infecciones del 43% para los recién nacidos entre 401-750 g, del 28% para los de 751-1.000 g, del 15% para los de entre 1.001-1.250 g y del 7% para los de entre 1.251-1.500 g. El National Nosocomial Infection Surveillance System (NNISS) supervisa las tasas de infección hospitalaria asociada a algún dispositivo. Sus valores son inversamente proporcionales al peso al nacer y oscilan desde 11,4 infecciones por cada 1.000 días con dispositivos para los recién nacidos con un peso inferior a 1.000 g, hasta 3,8 infecciones para los que superan los 2.500 g. Las amplias diferencias que existen en la práctica sobre la inclusión de la punción lumbar en la valoración diagnóstica de un recién nacido con una posible sepsis dificultan más la determinación de las tasas de meningitis de comienzo tardío.

Diversos agentes bacterianos y fúngicos colonizan a los recién nacidos hospitalizados, a los profesionales sanitarios sanos y a los visitantes. Los patógenos pueden transmitirse por contacto directo o por vía indirecta a través de la contaminación del material, los líquidos intravenosos, los medicamentos, los hemoderivados o la alimentación enteral. A menudo la colonización por agentes patógenos de la piel, el ombligo y los aparatos respiratorio y digestivo del recién nacido precede a la aparición de la infección. El uso de antibióticos interfiere la colonización por la microflora normal, pero facilita la colonización de patógenos más virulentos.

**TABLA 109-5.** Distribución de los patógenos asociados al primer episodio de una sepsis de comienzo tardío en los recién nacidos de MBPN: NICHD Neonatal Research Network, desde el 1 de septiembre de 1998 hasta el 31 de agosto de 2000

| MICROORGANISMO*                          | N     | %    |
|--|-------|------|
| Microorganismos grampositivos            | 922   | 70,2 |
| <i>Staphylococcus-coagulasa</i> negativo | 629   | 47,9 |
| <i>Staphylococcus aureus</i>             | 103   | 7,8  |
| Género <i>Enterococcus</i>               | 43    | 3,3  |
| <i>Streptococcus</i> del grupo B         | 30    | 2,3  |
| Otros                                    | 117   | 8,9  |
| Microorganismos gramnegativos            | 231   | 17,6 |
| <i>Escherichia coli</i>                  | 64    | 4,9  |
| <i>Klebsiella</i>                        | 52    | 4,0  |
| <i>Pseudomonas</i>                       | 35    | 2,7  |
| <i>Enterobacter</i>                      | 33    | 2,5  |
| <i>Serratia</i>                          | 29    | 2,2  |
| Otros                                    | 18    | 1,4  |
| Hongos                                   | 160   | 12,2 |
| <i>Candida albicans</i>                  | 76    | 5,8  |
| <i>Candida parapsilosis</i>              | 54    | 4,1  |
| Otros                                    | 30    | 2,3  |
| Total                                    | 1.313 | 100  |

\*Excluidos los pacientes con infecciones dobles y con supuesta contaminación por estafilococos coagulasa negativos. Según las definiciones contenidas en el texto, 276 (44%) de estos casos tenían una infección confirmada y 353 (56%) una posible infección.

MBPN, Muy bajo peso al nacer; NICHD, National Institute of Child Health and Human Development. De Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA y cols.: Late-onset sepsis in very low birthweight neonates: The experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2002; 110:285-291.

Los estafilococos coagulasa-negativos son los patógenos neonatales hospitalarios más frecuentes. En una cohorte de 6.215 recién nacidos de muy bajo peso al nacer en la NICHD Neonatal Research Network, las bacterias grampositivas estaban asociadas al 70% de los casos de sepsis de comienzo tardío, las gramnegativas al 18% y los hongos al 12% (tabla 109-5). El estafilococo coagulasa-negativo es el organismo más frecuente que de forma aislada se cultivó en el 48% de estas infecciones. La aparición de patógenos bacterianos hospitalarios resistentes a múltiples antibióticos ha generado una creciente preocupación. Con respecto a los pacientes de la unidad de cuidados intensivos neonatales, el *S. aureus* resistente a la meticilina, los enterococos resistentes a la vancomicina y los gramnegativos multirresistentes son especialmente alarmantes. Los microorganismos responsables de todos los tipos de sepsis neonatal y meningitis pueden cambiar con el paso del tiempo (tabla 109-6).

**TABLA 109-6.** Sepsis congénita neonatal: 1928-2003

|                                     | % EN CADA ESTUDIO* |           |           |           |           |           |           |
|-------------------------------------|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|                                     | 1928-1932          | 1933-1943 | 1944-1957 | 1958-1965 | 1966-1978 | 1979-1988 | 1989-2003 |
| Bacterias aeróbicas grampositivas   |                    |           |           |           |           |           |           |
| <i>S. aureus</i>                    | 28                 | 9         | 13        | 3         | 5         | 3         | 8         |
| Estafilococos coagulasa negativos   |                    |           |           | 1         | 1         | 8         | 29        |
| Streptococos β-hemolíticos          |                    |           |           |           |           |           |           |
| Grupo B                             |                    | 5         | 6         | 1         | 32        | 37        | 12        |
| Grupo D                             |                    |           | 2         | 10        | 4         | 8         | 9         |
| No agrupados y otros                | 38                 | 36        | 10        |           |           |           |           |
| Streptococos <i>Viridans</i>        |                    | 2         |           | 3         | 1         | 3         | 1         |
| <i>S. pneumoniae</i>                | 5                  | 11        | 5         | 3         | 1         | 1         |           |
| <i>L. monocytogenes</i>             |                    | 2         | 2         |           | 1         | 1         | <1        |
| Bacterias aeróbicas gramnegativas   |                    |           |           |           |           |           |           |
| <i>E. coli</i>                      | 26                 | 25        | 37        | 45        | 32        | 20        | 11        |
| <i>Klebsiella-Enterobacter</i>      |                    |           |           | 11        | 12        | 3         | 11        |
| <i>Pseudomonas</i>                  | 3                  |           | 21        | 15        | 2         | 3         | 3         |
| <i>Haemophilus</i>                  |                    |           |           | 1         | 4         | 5         | 1         |
| <i>Salmonella</i>                   |                    |           | 2         |           | 1         | 1         |           |
| Bacterias anaeróbicas gramnegativas |                    |           |           |           | 1         | 3         |           |
| Hongos                              |                    |           |           |           | 2         | 1         | 8         |
| Otros                               |                    | 9         | 3         | 5         | 5         | 1         | 6         |
| n                                   | 39                 | 44        | 62        | 73        | 239       | 147       | 520       |

\*Los porcentajes no siempre suman el 100% debido al redondeo.

De Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, y cols.: Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005;116:595-602.

También los virus pueden originar infecciones hospitalarias en la unidad de cuidados intensivos neonatales, como el virus respiratorio sincitial, el de la varicela, el de la gripe, los rotavirus y los enterovirus. Tanto en el caso de los agentes bacterianos como de los víricos, además de los casos aislados, puede haber epidemias en las unidades de recién nacidos. Las políticas de control de las infecciones hospitalarias son básicas para prevenir y/o contener las epidemias en estas unidades.

La edad media a la que comienza el primer episodio de una sepsis hospitalaria de inicio tardío es a las 2 o 3 semanas de vida, con independencia del patógeno infectante. Las infecciones nosocomiales elevan las posibilidades de efectos indeseables, incluidas la hospitalización prolongada y la mortalidad.

La vigilancia activa de las infecciones hospitalarias es fundamental para verificar las tasas globales de infección, las debidas a un patógeno específico y los patrones de sensibilidad a los antibióticos, así como para identificar los grupos de casos o una auténtica epidemia infecciosa. Esta vigilancia se basa en el análisis continuo de las infecciones en las unidades de recién nacidos y de los datos procedentes del laboratorio de microbiología; no está indicado un estudio sistemático para detectar una colonización. Los resultados de los cultivos deben demostrar la cepa bacteriana aislada y el antibiograma (sensibilidad a los antibióticos). La valoración de otros marcadores microbianos (biotipo, serotipo, huella del ADN) es útil en las epidemias. A lo largo de su evolución, se precisa investigar los posibles reservorios de infección, las vías de transmisión y los factores de riesgo. La identificación de los recién nacidos colonizados y del personal de la unidad neonatal también es de ayuda.

Las infecciones que aparecen después del alta hospitalaria suelen adquirirse extrahospitalariamente. Tienen las mismas características epidemiológicas que las demás infecciones extrahospitalarias habidas en niños de mayor edad, excepto que no están protegidos por los anticuerpos maternos.

## 1096 • MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES INTRAUTERINAS TRANSPLACENTARIAS

La infección por patógenos que atraviesan la placenta (citomegalovirus, *T. pallidum*, *T. gondii*, rubéola, parvovirus B19) puede ser asintomática al nacer u originar un espectro de enfermedades que se extiende desde unos síntomas relativamente leves hasta una afectación multiorgánica con complicaciones graves y potencialmente mortales. En el caso de algunos agentes, el cuadro se caracteriza por su cronicidad, recidivas o ambas cosas (tanto en la madre como en el recién nacido); el agente patógeno puede causar una lesión activa. Los signos y síntomas clínicos no sirven para efectuar un diagnóstico etiológico específico, sino más bien para despertar la sospecha de una infección intrauterina y contribuir a distinguir este tipo de infecciones de las bacterianas agudas que se producen durante el parto. Los siguientes signos y síntomas son comunes a muchos de estos patógenos (tabla 109-7): retraso del crecimiento intrauterino, microcefalia o hidrocefalia, calcificaciones endocraneales, coriorretinitis, cataratas, miocarditis, neumonía, hepatoesplenomegalia, hiperbilirrubinemia directa, anemia, trombocitopenia, anasarca fetoplacentaria, y manifestaciones cutáneas, como petequias, púrpura y vesículas. Muchos de estos patógenos dan lugar a secuelas tardías, incluso aunque el recién nacido estuviera asintomático al nacer. Consecuencias adversas que comprenden hipoacusia neurosensorial, trastornos visuales (incluida la ceguera), convulsiones y alteraciones del desarrollo nervioso.

## SEPSIS BACTERIANA

Los recién nacidos con una sepsis bacteriana pueden tener signos y síntomas inespecíficos o signos focales de infección (tablas 109-8 y 109-9), tales como inestabilidad térmica, hipotensión, mala perfusión con palidez y piel moteada, acidosis metabólica, taquicardia o bradicardia, apnea, dificultad respiratoria, quejido, cianosis, irritabilidad, letargo, convulsiones, intolerancia alimentaria, distensión abdominal, ictericia, petequias, púrpura y hemorragias. En la tabla 109-10 se indican los criterios internacionales. La primera manifestación puede consistir simplemente en síntomas limitados a un único aparato, como sólo apnea o taquipnea con

**TABLA 109-7.** Manifestaciones clínicas de las infecciones transplacentarias

| MANIFESTACIÓN  | PATÓGENO  |
|--|---|
| Retraso del crecimiento intrauterino   | CMV, <i>Plasmodium</i> , rubéola, toxoplasmosis, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Trypanosoma cruzi</i> , VVZ               |
| <b>Defectos anatómicos congénitos</b>  |   |
| Calcificación intracraneal   | CMV, VIH, toxoplasmosis, <i>T. cruzi</i>  |
| Cataratas  | Rubéola   |
| Defectos cardíacos   | Rubéola   |
| Hidrocefalia   | Rubéola, toxoplasmosis, VHS, virus de la coriomeningitis linfocítica  |
| Hipoplasia de las extremidades   | VVZ   |
| Microcefalia   | CMV, rubéola, toxoplasmosis, VHS  |
| Microftalmia   | CMV, rubéola, toxoplasmosis   |
| <b>Afectación de órganos neonatales</b>  |   |
| Anasarca   | Parvovirus, <i>T. pallidum</i> , toxoplasmosis  |
| Anemia   | CMV, parvovirus, <i>Plasmodium</i> , rubéola, <i>T. cruzi</i> , <i>T. pallidum</i> , toxoplasmosis                        |
| Carditis   | Rubéola, <i>T. cruzi</i> , virus Coxsackie  |
| Encefalitis  | CMV, enterovirus, rubéola, <i>T. cruzi</i> , <i>T. pallidum</i> , toxoplasmosis, VHS                                      |
| Hepatitis  | CMV, enterovirus, VHS   |
| Hepatoesplenomegalia   | CMV, enterovirus, <i>Plasmodium</i> , rubéola, <i>T. cruzi</i> , <i>T. pallidum</i> , VHS, VIH                            |
| Lesiones cutáneas  | Enterovirus, rubéola, sarampión, <i>T. pallidum</i> , VHS, VVZ  |
| Linfadenopatías  | CMV, rubéola, <i>T. pallidum</i> , toxoplasmosis, VIH   |
| Neumonía   | CMV, enterovirus, rubéola, sarampión, <i>T. pallidum</i> , toxoplasmosis, VHS, VVZ  |
| Osteítis   | Rubéola, <i>T. pallidum</i>   |
| Petequias, púrpura   | CMV, enterovirus, rubéola, <i>T. cruzi</i>  |
| Retinitis  | CMV, rubéola, <i>T. pallidum</i> , toxoplasmosis, VHS, virus de la coriomeningitis linfocítica, virus del Nilo occidental |
| Rinitis  | Enterovirus, <i>T. pallidum</i>   |
| Trombocitopenia  | CMV, enterovirus, rubéola, <i>T. pallidum</i> , toxoplasmosis, HS, VIH  |
| <b>Secuelas tardías</b>  |   |
| Convulsiones   | CMV, enterovirus, rubéola, toxoplasmosis  |
| Dentales y esqueléticas  | Rubéola, <i>T. pallidum</i>   |
| Endocrinopatías  | Rubéola, toxoplasmosis  |
| Hepatitis  | Hepatitis B   |
| Hipoacusia   | CMV, rubéola, toxoplasmosis   |
| Patología ocular   | Rubéola, <i>T. cruzi</i> , <i>T. pallidum</i> , toxoplasmosis, VHS, VVZ   |
| Retraso mental   | CMV, rubéola, <i>T. cruzi</i> , toxoplasmosis, VHS, VIH, VVZ  |
| Síndrome nefrótico   | <i>Plasmodium</i> , <i>T. pallidum</i>  |
| CMV, Citomegalovirus; VHS, virus del herpes simple; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; VVZ, virus de la varicela-zóster. |   |

retracciones o taquicardia, o puede ser un proceso letal agudo con disfunción multiorgánica. Hay que volver a evaluar a los recién nacidos para determinar si los síntomas han progresado en el tiempo de leves a graves. Las últimas complicaciones de la sepsis abarcan insuficiencia respirato-

**TABLA 109-8.** Signos y síntomas iniciales de infección en los recién nacidos

| GENERALES                     | APARATO CARDIOVASCULAR                         |
|-------------------------------|--|
| Fiebre, inestabilidad térmica | Palidez; piel moteada, fría, húmeda o pegajosa |
| «El niño no va bien»          | Taquicardia                                    |
| Rechazo al alimento           | Hipotensión                                    |
| Edema                         | Bradicardia                                    |
| <b>APARATO DIGESTIVO</b>      | <b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b>                |
| Distensión abdominal          | Irritabilidad, letargo                         |
| Vómitos                       | Temblores, convulsiones                        |
| Diarrea                       | Hiporreflexia, hipotonía                       |
| Hepatomegalia                 | Reflejo de Moro anormal                        |
| <b>APARATO RESPIRATORIO</b>   | Respiración irregular                          |
| Apnea, disnea                 | Fontanela llena                                |
| Taquipnea, retracciones       | Llanto de tono agudo                           |
| Aleteo nasal, quejido         | <b>SANGRE</b>                                  |
| Cianosis                      | Ictericia                                      |
| <b>APARATO RENAL</b>          | Espianomegalia                                 |
| Oliguria                      | Palidez  |
|                               | Petequias, púrpura                             |
|                               | Hemorragias                                    |



**TABLA 109-9.** Manifestaciones de las infecciones bacterianas neonatales

|                                     | COMIENZO |        | APARICIÓN |             |
|-------------------------------------|----------|--------|-----------|-------------|
|                                     | PRECOZ   | TARDÍO | FRECUENTE | INFRECUENTE |
| <b>Abdominales</b>                  |          |        |           |             |
| Peritonitis                         | +        | +      | +         |             |
| Hepatitis                           | +        | +      |           | +           |
| Absceso suprarrenal                 | +        | +      |           | +           |
| Edema vesicular                     | +        | +      |           | +           |
| <b>Cardiovasculares</b>             |          |        |           |             |
| Infección endovascular              |          | +      | +         |             |
| Endocarditis                        | +        | +      |           | +           |
| Pericarditis                        | +        | +      |           | +           |
| Miocarditis                         | +        | +      |           | +           |
| <b>Cerebrales</b>                   |          |        |           |             |
| Meningitis                          | +        | +      | +         |             |
| Abscesos                            |          | +      | +         |             |
| Empiema subdural                    |          | +      | +         |             |
| Cerebritis                          | +        | +      | +         |             |
| Ventriculitis                       |          | +      | +         |             |
| <b>Cutáneas y de partes blandas</b> |          |        |           |             |
| Absceso mamario                     | +        | +      | +         |             |
| Celulitis facial                    | +        | +      |           | +           |
| Adenitis                            |          | +      |           | +           |
| Fascitis                            | +        | +      |           | +           |
| Impétigo                            |          | +      | +         |             |
| Púrpura fulminante                  | +        | +      |           | +           |
| Onfalitis                           |          | +      |           | +           |
| Absceso del cuero cabelludo         | +        | +      |           | +           |
| Absceso del higroma quístico        |          | +      |           | +           |
| Infección urinaria                  | +        | +      | +         |             |
| <b>Oculares</b>                     |          |        |           |             |
| Conjuntivitis                       | +        | +      | +         |             |
| Endoftalmitis                       | +        | +      |           | +           |
| Coriorretinitis                     |          | +      |           | +           |
| <b>Osteoarticulares</b>             |          |        |           |             |
| Artritis                            | +        | +      |           | +           |
| Osteomielitis                       |          | +      |           | +           |
| Dactilitis                          |          | +      |           | +           |
| <b>Respiratorias</b>                |          |        |           |             |
| Neumonía                            | +        | +      | +         |             |
| Etmoiditis                          | +        | +      |           | +           |
| Otitis media                        |          | +      |           | +           |
| Mastoiditis                         |          | +      |           | +           |
| Glándulas salivales                 |          | +      |           | +           |
| Celulitis retrofaríngea             |          | +      |           | +           |
| Empiema                             | +        | +      | +         |             |
| <b>Sin un foco</b>                  |          |        |           |             |
| Bacteriemia                         | +        | +      | +         |             |
| Sepsis                              | +        | +      | +         |             |

ría, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, shock, insuficiencia renal, disfunción hepática, edema o trombosis cerebral, hemorragia y/o insuficiencia suprarrenal, disfunción de la médula ósea (neutropenia, trombocitopenia, anemia) y coagulación intravascular diseminada.

La infección neonatal puede acompañarse de otros procesos no infecciosos que compliquen más su diagnóstico. El síndrome de dificultad respiratoria secundario a una deficiencia del agente tensioactivo puede coexistir con una neumonía bacteriana. Dado que la sepsis bacteriana puede progresar con rapidez, el médico ha de estar alerta frente a los signos y síntomas de una posible infección e iniciaren el momento oportuno el estudio diagnóstico y un tratamiento empírico. El diagnóstico diferencial de muchos de los signos y síntomas que indican una infección es muy extenso; también hay que pensar en estos trastornos no infecciosos (tabla 109-11).

### SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

Las manifestaciones clínicas de infección dependen de la virulencia del germen infectante y de la respuesta inflamatoria del organismo. El término *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* es el que se emplea

**TABLA 109-10.** Criterios clínicos para el diagnóstico de sepsis

|   | CRITERIOS IMCI DE INFECCIÓN BACTERIANA GRAVE* | GRUPO DE ESTUDIO DE NIÑOS PEQUEÑOS DE LA QMS* |
|---|---|---|
| Convulsiones  | X   |   |
| Frecuencia respiratoria >60 resp/min                                  | X   | X (dividido por grupo de edad)                |
| Tiraje torácico grave   | X   | X   |
| Aleteo nasal  | X   |   |
| Gemidos   | X   |   |
| Fontanela protruyente   | X   |   |
| Leucorrea en el oído  | X   |   |
| Enrojecimiento periumbilical que se extiende a la piel                | X   |   |
| Temperatura >37,7 °C (se siente caliente) o <35,5 °C (se siente frío) | X   | X   |
| Letárgico o inconsciente  | X   | X (no despierta con un estímulo mínimo)       |
| Movimientos reducidos   | X   | X (cambio de actividad)                       |
| Incapaz de comer  | X   | X (incapaz de mantener alimentación)          |
| No se agarra al pecho   | X   |   |
| No succiona   | X   |   |
| Crepitaciones   |   | X   |
| Cianosis  |   | X   |
| Tiempo de llenado capilar digital disminuido                          |   |   |

\*Cualquiera de los signos de la lista implica sospecha de infección bacteriana grave.  
 \*Cada signo o síntoma se asocia con una puntuación que indica la probabilidad de enfermedad.  
 IMCI, Tratamiento integrado de las enfermedades infantiles.  
 De Veltgano S, Sbarland M, Kazembe P, y cois.: Neonatal sepsis: An international perspective. *Aren Dis Child Fetal Neonatal/Ec*/2005;90:F220- F224.

**TABLA 109-11.** Enfermedad sistémica grave en los recién nacidos: diagnóstico diferencial de la sepsis neonatal

|   |
|---|
| <b>Cardíaca</b>   |
| Congénita: síndrome de hipoplasia del corazón izquierdo, otras enfermedades estructurales; HPPN                 |
| Adquirida: miocarditis, shock hipovolémico o cardíaco, HPPN   |
| <b>Digestiva</b>  |
| Enterocolitis necrosante  |
| Perforación gastrointestinal espontánea   |
| Anomalías estructurales   |
| <b>Hematológicas</b>  |
| Púrpura neonatal fulminante   |
| Trombocitopenia de origen inmunitario   |
| Neutropenia de origen inmunitario   |
| Anemia intensa  |
| Neoplasias malignas (leucemia congénita)  |
| Trastornos hereditarios de la coagulación   |
| <b>Metabólica</b>   |
| Hipoglucemia  |
| Trastornos suprarrenales: hemorragia suprarrenal, insuficiencia suprarrenal, hiperplasia suprarrenal congénita  |
| Metabolopatías congénitas: acidurias orgánicas, acidosis láctica, trastornos del ciclo de la urea, galactosemia |
| <b>Neurológica</b>  |
| Hemorragia intracraneal: espontánea, malos tratos   |
| Encefalopatía hipóxico-isquémica  |
| Convulsiones neonatales   |
| Botulismo del lactante  |
| <b>Respiratoria</b>   |
| Síndrome de dificultad respiratoria   |
| Neumonía por aspiración: líquido amniótico, meconio o contenido gástrico  |
| Hipoplasia pulmonar   |
| Fístula traqueoesofágica  |
| Taquipnea transitoria del recién nacido   |
| HPPN, Hipertensión pulmonar persistente neonatal.   |

**TABLA 109-12. Definiciones del síndrome de respuesta sistémica y de la sepsis en los pacientes pediátricos**

|  |
|--|
| Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): respuesta inflamatoria sistémica a diversas agresiones clínicas, manifestada por 2 o más de las siguientes condiciones: |
| Inestabilidad térmica por debajo de 35 °C o por encima de 38,5 °C  |
| Disfunción respiratoria  |
| Taquipnea mayor de 2 desviaciones típicas sobre la media para su edad  |
| Hipoxemia (Pao <sub>2</sub> <70 mmHg en el aire ambiental)   |
| Disfunción cardíaca  |
| Taquicardia mayor de 2 desviaciones típicas sobre la media para su edad  |
| Retraso del llenado capilar superior a 3 segundos  |
| Hipotensión mayor de 2 desviaciones típicas por debajo de la media para su edad  |
| Anomalías de la perfusión  |
| Oliguria (diuresis menor de 0,5 ml/kg/h)   |
| Acidosis láctica (elevación del lactato plasmático y/o un pH arterial <7,25)   |
| Alteración del estado de conciencia  |
| Sepsis: respuesta inflamatoria sistémica a un proceso infeccioso   |
| De Adams-Chapman I, Stoll Bd: Systemic inflammatory response syndrome. <i>Semin Pediatr Infect Dis</i> 2001;12:5-16.   |

más a menudo para describir este proceso específico de infección con su respuesta sistémica correspondiente (v. caps. 68 y 176). Además, este síndrome también puede surgir como consecuencia de un traumatismo, de un shock hemorrágico, de una isquemia por varias causas y de una pancreatitis.

Los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica tienen un espectro de síntomas clínicos que representan las fases evolutivas del proceso patológico. En los adultos, el trastorno se define por la presencia de dos o más de los siguientes rasgos: 1) fiebre o hipotermia, 2) taquicardia, 3) taquipnea y 4) cifra de leucocitos anormal o aumento de las formas inmaduras. En los recién nacidos y en los niños mayores, el síndrome se manifiesta por una inestabilidad térmica, por disfunción respiratoria (alteración del intercambio de gases, hipoxemia, síndrome de dificultad respiratoria aguda), trastorno cardíaco (taquicardia, retraso del llenado capilar, hipotensión) y anomalías de la perfusión (oliguria, acidosis metabólica) (tabla 109-12). El incremento de la permeabilidad vascular se traduce en una filtración desde los capilares a los tejidos periféricos y los pulmones, con el correspondiente edema periférico y pulmonar. En los casos más graves se produce una coagulación intravascular diseminada. La cascada de lesiones tisulares cada vez más graves puede conducir a una insuficiencia multiorgánica y a la muerte.

**PIEBRE.** Sólo alrededor de un 50% de los recién nacidos infectados tiene una temperatura (axilar) superior a 37,8 °C. La presencia de fiebre en los neonatos no siempre significa infección; puede deberse a un aumento del calor ambiental, a un mal funcionamiento de la cuna térmica o de la incubadora, a deshidratación, a trastornos del sistema nervioso central, a hipertiroidismo, a disautonomía familiar o a displasia ectodérmica. Si sólo hay una subida de la temperatura, pocas veces se asociará a una infección; pero si la fiebre dura más de una hora, es más probable que se deba a una infección. La mayoría de los recién nacidos infectados y con fiebre tienen otros signos compatibles con la infección, aunque quizá no se aprecie un foco claro donde localizarla. Las enfermedades febriles agudas que se producen más tarde en el curso del período neonatal pueden originarse por una infección de las vías urinarias, una meningitis, una neumonía, una osteomielitis o una gastroenteritis, además de la sepsis. Así se recalca la importancia de un estudio diagnóstico que comprenda un hemocultivo, un urocultivo, una punción lumbar y el resto de pruebas que estén indicadas (v. más adelante). Son muchos agentes los que pueden causar estas infecciones tardías, entre ellos el virus del herpes simple, los enterovirus, el virus respiratorio sincitial y las bacterias. En los niños prematuros, es más probable la presencia de una hipotermia o una inestabilidad térmica en las infecciones que requiere aumentar la temperatura ambiente (incubadora, calefactores),

**EXANTEMA.** Las manifestaciones cutáneas de infección incluyen el impetigo, la celulitis, la mastitis, la onfalitis y los abscesos subcutáneos. El ectima gangrenoso indica una infección a *Pseudomonas*. La presencia de pápulas pequeñas de color rosa salmón sugiere infección por *L. monocytogenes*. Un exantema vesicular es sugerente de una infección por el virus del herpes. Las lesiones mucocutáneas de *Candida albicans* se estudian en otro lugar (v. cap. 231.1). Las petequias y la

púrpura pueden tener una causa infecciosa. Las lesiones nodulopapulares violetas se denominan exantema «pastel de arándanos» y representan una eritropoyesis dérmica. Sus causas pueden ser infecciones víricas congénitas (citomegalovirus, rubéola y parvovirus), enfermedades neoplásicas congénitas y enfermedad hemolítica por Rh.

**ONFALITIS.** Es una infección neonatal excepcional que aparece como consecuencia del cuidado inadecuado del cordón umbilical que sigue siendo un problema, sobre todo en los países desarrollados. El muñón umbilical está colonizado por bacterias procedentes del aparato genital de la madre y del ambiente (v. cap. 105). El tejido necrótico del cordón umbilical es un medio excelente para el crecimiento de las bacterias. La onfalitis puede permanecer como una infección localizada o diseminarse por la pared abdominal, el peritoneo, los vasos umbilicales o portales, o el hígado. En los recién nacidos afectados puede producirse una celulitis de la pared abdominal, o una fascitis necrosante con sepsis asociada y una elevada tasa de mortalidad. Es necesario un diagnóstico y tratamiento inmediatos para evitar las complicaciones graves.

**TÉTANOS (V. CAP. 208).** El tétanos neonatal es una infección grave en los países en vías de desarrollo. Después de un parto y una manipulación del cordón umbilical en condiciones no higiénicas, lo puede contraer un recién nacido cuya madre no se haya vacunado contra este germen. Para definir un caso de tétanos neonatal se requiere que el recién nacido sea capaz de mamar al nacer y durante los primeros días de vida, y después, entre el día 3 y el 10 de vida, se muestre incapaz, de hacerlo, tenga espasmos, rigidez, convulsiones y muerte. La bronconeumonía, probablemente debida a una aspiración, es una complicación frecuente y causa de muerte. El tétanos neonatal es una enfermedad evitable. Se puede prevenir si se vacuna a la madre antes de la gestación o durante la misma y si se asegura un parto limpio, una sección estéril del cordón umbilical y los cuidados higiénicos oportunos después del nacimiento.

**NEUMONÍA.** LOS signos y síntomas iniciales de la neumonía pueden ser inespecíficos, y entre ellos figuran rechazo del alimento, letargia, irritabilidad, cianosis, inestabilidad térmica y la impresión general de que el neonato no está bien. Los síntomas respiratorios abarcan quejido, taquipnea, retracciones, aleteo nasal, cianosis, apnea e insuficiencia respiratoria progresiva. Si el niño es prematuro, estos signos progresivos de dificultad respiratoria pueden coincidir con una deficiencia del agente tensioactivo o una enfermedad pulmonar crónica. Si un recién nacido está sometido a ventilación en el momento de infectarse, el cambio más llamativo puede ser la necesidad de intensificar el soporte ventilatorio.

En la exploración física, los signos de neumonía, como la matidez a la percusión, los cambios en el murmullo vesicular y la presencia de estertores o roncus, son muy difíciles de apreciar en un recién nacido. La radiografía torácica puede revelar la presencia de nuevos infiltrados o un derrame, pero cuando el recién nacido también tiene un síndrome de dificultad respiratoria o una enfermedad pulmonar crónica, es muy difícil determinar si las alteraciones radiográficas representan un nuevo proceso o el agravamiento de la enfermedad subyacente.

La evolución de la neumonía neonatal puede ser variable. Lo más frecuente es que las infecciones fulminantes estén relacionadas con microorganismos piógenos como los estreptococos del grupo B (v. cap. 183). Pueden empezar durante las primeras horas o días de vida, y el recién nacido suele manifestar una insuficiencia circulatoria aguda de rápida evolución y una insuficiencia respiratoria. En la neumonía de comienzo precoz, el curso clínico y las radiografías de tórax pueden ser indistinguibles de los del síndrome de dificultad respiratoria grave.

En contraste con la rápida progresión de la neumonía cuando está causada por microorganismos piógenos, en los niños mayores las infecciones adquiridas extrahospitalariamente tienen un curso menos agresivo. Su comienzo suele verse precedido por síntomas de las vías respiratorias altas o conjuntivitis. A continuación aparece una tos seca y el grado de afectación respiratoria es variable. No es frecuente que haya fiebre y la exploración radiográfica del tórax muestra una neumonía intersticial focal o difusa. Esta infección se ha denominado «síndrome de neumonía afebril» y en general está causada por *C. trachomatis*, citomegalovirus, *Ureaplasma urealyticum* o alguno de los virus respiratorios. Aunque en la primera descripción de este síndrome se implicó al *Pneumocystis carinii*, hoy se pone en duda su participación etiológica, excepto en recién nacidos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

## 109.7 • DIAGNÓSTICO

Los antecedentes maternos pueden aportar una información importante acerca de la exposición materna a una infección, su estado inmunitario (natural o adquirido), su colonización y los factores de riesgo obstétricos (prematuridad, rotura prolongada de membranas, eorioamnionitis materna) (v. tabla 102-13).

Las infecciones de transmisión sexual que infectan a una mujer embarazada tienen un especial trascendencia para el feto y el recién nacido debido a la posibilidad de contagio intrauterino o perinatal. Habría que preguntar a todas las embarazadas y a sus parejas sobre sus antecedentes de este tipo. También habría que aconsejar a las mujeres sobre la necesidad de diagnosticar y tratar las infecciones a tiempo durante el embarazo. El CDC recomienda realizar las siguientes pruebas de cribado sistemáticas y aplicar el tratamiento correspondiente a las madres infectadas. 1) En la primera visita prenatal debería ofrecerse un examen voluntario y confidencial del virus de la inmunodeficiencia humana a todas las mujeres embarazadas. Para mujeres con alto riesgo de infección durante la gestación (múltiples compañeros sexuales o enfermedades de transmisión sexual en este período, uso de drogas intravenosas), se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre. 2) Habría que realizar una prueba serológica para la sífilis a todas las embarazadas durante su primera visita prenatal. Se recomienda repetir el examen de forma sistemática al comienzo del tercer trimestre y una vez más en el momento del parto cuando la serología fuera positiva en el primer trimestre y cuando el riesgo de infección durante la gestación fuera alto. 3) Habría que efectuar una prueba serológica para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), durante la primera visita prenatal y repetirla más tarde en la gestación si su resultado fue negativo pero el riesgo de infección fuera elevado. 4) Debería realizarse un cultivo genital materno para *C. trachomatis* en la primera visita prenatal. En las mujeres jóvenes (menores de 25 años), y cuando el peligro de infección sea elevado (nueva pareja o múltiples compañeros durante el embarazo) habría que repetirlo a lo largo del tercer trimestre. 5) También sería necesario un cultivo genital de la madre para *Neisseria gonorrhoeae* en la primera visita prenatal, en las mujeres en riesgo y a las que viven en zonas con alta prevalencia de la gonorrea. Se recomienda repetir la prueba en el tercer trimestre en caso de que el riesgo sea permanente. 6) Habría que contemplar la valoración de una vaginosis bacteriana durante la primera visita prenatal en el caso de mujeres asintomáticas con un riesgo elevado de parto prematuro. 7) El CDC ha aconsejado el cribado sistemático general de la colonización reclo vaginal por estreptococos del grupo B en todas las mujeres embarazadas a las 35-37 semanas de la gestación, y una evaluación del cribado para aplicar una profilaxis antibiótica selectiva durante el parto contra estos gérmenes (fig. 109-7; v. también cap. 183).

## POSIBLE INFECCIÓN INTRAUTERINA

El acrónimo **TORCH** hace referencia a toxoplasmosis, otros agentes (sífilis, etc.), rubéola, citomegalovirus y virus del herpes simple. Aunque el término puede ser útil para recordar algunos de los agentes etiológicos de las infecciones intrauterinas, la serie de pruebas serológicas del TORCH tiene un rendimiento diagnóstico bajo y habría que escoger los estudios diagnósticos específicos y adecuados para cada posible microorganismo causante. El citomegalovirus y el virus del herpes simple requieren su cultivo o el método de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), mientras que la sífilis, la toxoplasmosis y la rubéola se diagnostican mediante sus pruebas serológicas específicas (tabla 109-13).

En la mayoría de los casos en que se crea que existe una infección fetal, la preocupación no empieza hasta que la embarazada ha estado enferma varias semanas o, retrospectivamente, hasta después del parto. En ese momento, la respuesta inmunitaria materna al patógeno sospechoso puede haber dejado de reflejar una infección aguda. Es decir, la respuesta específica de las IgM ya no es detectable y la de las IgG alcanzó ya una subida que se mantiene en meseta. Muchas de las pruebas serológicas para las IgM específicas de un patógeno requieren una preparación considerable y en general son menos fiables que las habituales de IgG. Por consiguiente, este método para valorar las IgM puede ofrecer falsos resultados positivos y negativos.

TABLA 109-13. Valoración de la infección o la sepsis en un recién nacido

## ANTECEDENTES (FACTORES DE RIESGO ESPECÍFICOS)

Infección materna durante la gestación o en el momento del parto (tipo y duración del tratamiento antibiótico)

Infección urinaria

Corioamnionitis

Colonización materna por EGB, *Neisseria gonorrhoeae*, o herpes simple

Edad gestacional y peso al nacer

Parto múltiple

Duración de la rotura de membranas

Parto complicado

Taquicardia fetal (pérdida de bienestar fetal)

Edad a su inicio (intrauterina, durante el parto, posnatal precoz, tardía)

Localización a su inicio (intrahospitalaria, extrahospitalaria)

Intervención médica

Vía de acceso vascular

Intubación endotraqueal

Nutrición parenteral

Cirugía

## EVIDENCIA DE OTRAS ENFERMEDADES\*

Malformaciones congénitas (cardiopatías, defectos del tubo neural)

Alteración de las vías respiratorias (SDR, aspiración)

Enterocolitis necrosante

Metabolopatía, por ejemplo, galactosemia

## SIGNOS DE UNA ENFERMEDAD FOCAL O SISTEMA

Aspecto general, estado neurológico

Signos vitales anormales

Enfermedad de sistemas orgánicos

Alimentación, heces, diuresis, movimiento de las extremidades

## PRUEBAS ANALÍTICAS

Signos de Infección

Cultivo a partir de una fuente normalmente estéril (sangre, LCR, otros)

Demostración de un microorganismo en un tejido o un líquido

Detección de antígenos (orina, LCR)

Serología materna o neonatal (sífilis, toxoplasmosis)

Autopsia

Signos de inflamación

Leucocitosis, aumento del cociente entre la cifra de neutrófilos inmaduros totales

Reactantes de fase aguda: PCR, VSG

Citocinas: interleucina 6

Pleocitosis en el LCR o en los líquidos sinovial o pleural

Coagulación intravascular diseminada: productos de degradación de la fibrina

Signos de enfermedad multiorgánica

Acidosis metabólica: pH, Pco<sub>2</sub>

Función pulmonar: Po<sub>2</sub>, Pco<sub>2</sub>

Función renal: urea, creatinina

Función o lesión hepática: bilirrubina, ALT, AST, amoníaco, TP, TTP

Función de la médula ósea: neutropenia, anemia, trombocitopenia

\*Enfermedades que aumentan el riesgo de infección o que pueden coincidir con los signos de sepsis

AST, Aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; EGB, estreptococos del grupo B;

LCR, líquido cefalorraquídeo; PCR, proteína C reactiva; Pco<sub>2</sub>, presión parcial de dióxido de carbono;

PO<sub>2</sub>, presión parcial de oxígeno; SDR, síndrome de dificultad respiratoria; TR tiempo de protrombina;

TTP, tiempo de tromboplastina parcial; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Muchas veces, los valores neonatales de anticuerpos son difíciles de interpretar porque la IgG se adquiere de la madre por vía transplacentaria, y la determinación de las concentraciones neonatales de IgM frente a un patógeno específico plantea problemas técnicos, además de que no siempre se dispone de ella. Los valores de IgM tienen una gran especificidad pero una sensibilidad sólo moderada; no se debe recurrir a ellos para descartar una infección. Los valores de IgG materna y fetoneonatal hechos conjuntamente en los que haya un aumento de su concentración en el recién nacido, o la detección de unas cifras progresivamente elevadas a lo largo de la lactancia, se pueden emplear para diagnosticar algunas infecciones congénitas (sífilis). La IgM o IgA totales en la sangre del cordón (ninguna de ellas son transportadas de forma activa a través de la placenta hasta el feto), y la presencia de anticuerpos reumatoideos IgM en el suero del recién nacido, son pruebas inespecíficas de infección intrauterina.

Si la probabilidad de infección materna por un agente teratógeno conocido es alta, se recomienda hacer una ecografía fetal. Cuando esta exploración demuestra una anomalía física o un retraso del crecimiento respecto a la edad gestacional, puede justificarse el estudio de una muestra de sangre fetal. La cordonocentesis ofrece una muestra suficiente para las determinaciones de IgM total y específica de un patógeno.



**Cultivos vaginal y rectal sistemáticos entre las 35 y las 37 semanas de gestación para TODAS las mujeres embarazadas (a menos que la paciente tuviera una bacteriuria por estreptococos del grupo B durante el embarazo actual, o un recién nacido anterior con una enfermedad invasiva por estos gérmenes)**

**Cultivos vaginal y rectal sistemáticos entre las 35 y las 37 semanas de gestación para TODAS las mujeres embarazadas (a menos que la paciente tuviera una bacteriuria por estreptococos del grupo B durante el embarazo actual, o un recién nacido anterior con una enfermedad invasiva por estos gérmenes)**

**Profilaxis intraparto indicada**

Las pacientes que cumplan cualquiera de los siguientes criterios **DEBERÁN** recibir profilaxis intraparto:

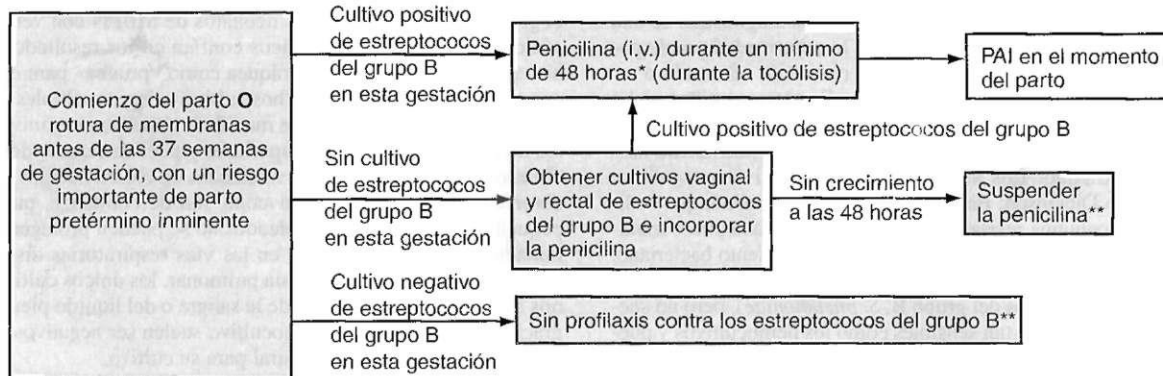
- Recién nacido anterior con una enfermedad invasiva por estreptococos del grupo B, **O**
- Bacteriuria por estreptococos del grupo B durante el embarazo **actual**, **O**
- Cultivo positivo en el cribado de estreptococos del grupo B durante la gestación (a no ser que se efectúe una cesárea electiva, en ausencia de dilatación o rotura de las membranas amnióticas), **O**
- Situación desconocida respecto a los estreptococos del grupo B (no se hubiera hecho cultivo, el cultivo fuera incompleto o los resultados fueran desconocidos) **Y**
  - Parto anterior a las 37 semanas de gestación,\*\* **O**
  - Rotura de las membranas amnióticas durante al menos 18 horas, **O**
  - Temperatura intraparto de por lo menos 38 °C\*

Si la paciente no cumple ninguno de los criterios señalados, la profilaxis intraparto contra los estreptococos del grupo B **NO** está indicada. Esto comprende las siguientes circunstancias:

- Embarazo previo con un cultivo sistemático positivo para estreptococos del grupo B (a no ser que **TAMBIÉN** hubiera un cultivo positivo durante la gestación actual).
- Cesárea electiva realizada en ausencia de dilatación o de rotura de membranas (con independencia del estado del cultivo materno de estreptococos del grupo B).
- Cultivo sistemático vaginal y rectal con resultado negativo para estreptococos del grupo B durante la gestación actual, con independencia de los factores de riesgo intraparto.

\*Si existiera una posible amnionitis, el tratamiento con antibióticos de amplio espectro que incluya un agente de actividad conocida contra los estreptococos del grupo B debería sustituir a la profilaxis contra estos gérmenes.

\*\*Si el comienzo del parto o la rotura de las membranas amnióticas se produjera antes de las 37 semanas de gestación **Y** hubiera un riesgo importante de parto prematuro (según la valoración del médico), se sugiere este posible algoritmo para el tratamiento preventivo contra los estreptococos del grupo B:



\*La penicilina debe mantenerse como mínimo durante 48 horas, a no ser que el parto se produzca antes. Queda en manos del médico mantener la profilaxis antibiótica más de 48 horas en mujeres con un cultivo positivo de estreptococos del grupo B si el parto aún no ha tenido lugar. Para las mujeres cuyo cultivo sea positivo, la profilaxis antibiótica debe reanudarse cuando haya dilatación con probabilidades de acabar el parto o vuelva a producirse esta situación.

\*\*Si el parto no se ha producido en un plazo de 4 semanas, habría que repetir los cultivos sistemáticos vaginal y rectal para los estreptococos del grupo B, y tratar a la paciente como expresa el algoritmo, según los resultados de este nuevo cultivo

Figura 109-7. Pautas revisadas para la prevención perinatal de estreptococos del grupo B. PAI, Profilaxis antibiótica intraparto. (De Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K y cois.: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-22.)

no o para la reacción en cadena de la polimerasa o para el cultivo. El valor total de IgM es importante ya que su concentración normal en el feto está por debajo de 5 mg/dl. Cualquier cantidad superior puede indicar una infección fetal subyacente. Existen pruebas para los anticuerpos específicos de tipo IgM contra citomegalovirus, *T. pallidum*, parvovirus B19 y *Toxoplasma*. Los análisis de la IgM sólo son útiles cuando los resultados son firmemente positivos. Una respuesta negativa no excluye a ese patógeno como causante de la fetopatía.

Si los estudios serológicos en la madre apuntan hacia un patógeno específico, en ocasiones es posible detectar el microorganismo en el líquido amniótico o sangre fetal (cultivo, reacción en cadena de la polimerasa [PCR]). Se puede efectuar una amniocentesis y enviar la muestra para su análisis. La presencia de citomegalovirus, *Toxoplasma* o parvovirus en el líquido amniótico indica que el feto está infectado y tiene un riesgo alto, pero no siempre significa que vaya a sufrir secuelas graves. Por el contrario, pocas veces se aísla el virus del herpes simple y el de la varicela-zóster en las muestras recogidas de líquido amniótico. También se pueden identificar citomegalovirus, *Toxoplasma* y parvovirus en el material extraído de la cordocentesis.

El parvovirus no crece en los cultivos celulares disponibles habitualmente en un laboratorio de virología. No siempre es detectable una respuesta de IgM en mujeres con una infección primaria. Cuando se sospecha la infección fetal por parvovirus, se recomienda analizar la sangre fetal o el líquido amniótico mediante reacción en cadena de la polimerasa, además de efectuar las pruebas para demostrar una respuesta específica de IgM en el feto. La reacción en cadena de la polimerasa también se puede utilizar para el diagnóstico de toxoplasmosis, citomegalovirus, virus del herpes simple, rubéola y sífilis.

Las infecciones neonatales por citomegalovirus, *Toxoplasma*, rubéola, virus del herpes simple y sífilis plantean un dilema diagnóstico porque: 1) sus características clínicas coinciden y en un primer momento pueden ser indistinguibles, 2) la enfermedad puede estar latente, 3) muchas veces la infección materna es asintomática, 4) pueden hacer falta pruebas analíticas especiales y 5) los tratamientos adecuados de la toxoplasmosis, la sífilis y el virus del herpes simple, que pueden reducir de forma significativa su morbilidad a largo plazo, están basados en un diagnóstico oportuno. Las características compartidas por estos procesos que deberían inducir al diagnóstico de una infección intrauterina son el retra-



so del crecimiento intrauterino, la afectación hematológica (anemia, neutropenia, trombocitopenia, petequias, púrpura), los signos oculares (coriorretinitis, cataratas, queratoconjuntivitis, glaucoma, microftalmía), los del sistema nervioso central (microcefalia, meningitis aséptica, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales), la participación de otros sistemas orgánicos (neumonía, miocarditis, nefritis, hepatitis con hepatoesplenomegalia, ictericia) y una anasarca no inmunitaria. Los estudios diagnósticos en los recién nacidos en los que se sospeche una infección intrauterina crónica deben explorar de forma específica cada una de las posibilidades diagnósticas. Las infecciones generales por citomegalovirus, virus del herpes simple y enterovirus suelen afectar al hígado; si se temen estos procesos, hay que efectuar pruebas de función hepática. La meningitis neonatal por el virus del herpes simple se puede confirmar mediante el aislamiento del virus (o más frecuentemente por reacción en cadena de la polimerasa) a partir del líquido cefalorraquídeo o de otra fuente (piel, ojo, boca).

## POSIBLE INFECCIÓN BACTERIANA O FÚNGICA

La infección bacteriana o fúngica se diagnostica por el aislamiento de su agente etiológico desde un medio corporal normalmente estéril (sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido articular). La obtención de dos muestras de hemocultivo por punción venosa en dos lugares diferentes evita la confusión causada por la contaminación de la piel y aumenta la probabilidad de detectar las bacterias. Las muestras deben proceder de un catéter umbilical y tomarse sólo en el momento de su introducción. También hay que recoger una muestra venosa periférica cuando se extraiga sangre para su cultivo desde un catéter venoso central. Aunque los hemocultivos suelen constituir el fundamento para el diagnóstico de una infección bacteriana, la fase bacteriémica de la enfermedad puede pasar inadvertida por no hacerse aquéllos en el momento adecuado o recoger una muestra de un tamaño insuficiente. En algunos niños se ha observado una bacteriemia de baja intensidad (inferior a 10 unidades formadoras de colonias/ml), con cultivos positivos desde su nacimiento hasta los 2 meses de edad. Los sistemas de hemocultivo automático (BACTEC, Becton Dickinson; BacT/Alert, Organon Teknika), que realizan una vigilancia continua revisando todos los frascos cada pocos minutos, han permitido la detección más rápida de un crecimiento bacteriano.

Existen equipos para detectar antígenos bacterianos de diversos microorganismos (estreptococos del grupo B, *S. pneumoniae*), pero no suelen emplearse porque no son tan sensibles como los hemocultivos y puede haber resultados falsos positivos. A veces son útiles para el diagnóstico de una meningitis cuando el niño haya recibido un tratamiento antibiótico previo. Se dispone de sondas de ADN y del método de la reacción en cadena de la polimerasa frente a diversas bacterias y virus, pero es más frecuente su uso en los laboratorios de referencia o de investigación que en los servicios de microbiología habituales de un hospital.

La confirmación de un hemocultivo positivo es el primer criterio diagnóstico que debe cumplirse para que se trate de una sepsis (v. tabla 109-13). Sin embargo, es importante señalar que algunos pacientes con una infección bacteriana pueden tener hemocultivos negativos («infección clínica») y requerir otras medidas para su identificación. Se están analizando diversos marcadores diagnósticos de infección. Aunque la cifra total de leucocitos, la fórmula leucocítica y el cociente de formas inmaduras frente a los neutrófilos totales tienen limitaciones de sensibilidad y especificidad, una relación mínima de 0,2 entre los neutrófilos inmaduros y los totales sugiere una infección bacteriana. En la sepsis neonatal grave es más frecuente la neutropenia que la neutrofilia, pero también hay una neutropenia asociada a la hipertensión materna, la preeclampsia y el retraso del crecimiento intrauterino. La trombocitopenia es un indicador inespecífico de infección. Las pruebas para demostrar una respuesta inflamatoria comprenden la proteína C reactiva, la procalcitonina, la haptoglobina, el fibrinógeno y las citocinas inflamatorias (como las interleucinas 6 y 8 y el TNF- $\alpha$ ) y los marcadores de superficie celular. No está claro qué marcadores de infección alternativos son más útiles.

Cuando los signos clínicos sugieren una infección aguda y el lugar de la infección no resulta evidente, hay que efectuar nuevos estudios, como hemocultivos, una punción lumbar, un análisis de orina y una radiografía de tórax. La orina debe recogerse mediante una sonda o por aspiración suprapúbica; el urocultivo para bacterias puede omitirse cuando se piense en una infección de comienzo precoz ya que la diseminación hematógena a partir de las vías urinarias es rara en este mo-

mento. El examen de los leucocitos mediante la tinción de Gram o de azul de metileno puede demostrar la presencia de patógenos intracelulares. La comprobación de la existencia de bacterias y células inflamatorias en los aspirados gástricos mediante la tinción de Gram, que se ha de realizar el primer día de vida, puede reflejar una amnionitis materna, que entraña riesgo de infecciones de comienzo precoz. La tinción de las secreciones endotraqueales en neonatos con una neumonía de comienzo precoz puede demostrar la presencia de bacterias intracelulares, y los cultivos pueden revelar si son patógenos o flora de las vías respiratorias altas. La exploración a fondo de la placenta puede ser útil para el diagnóstico de las infecciones intrauterinas agudas y crónicas.

El estudio diagnóstico está indicado en los neonatos asintomáticos nacidos de madres con corioamnionitis. La probabilidad de infección neonatal se corresponde con el grado de prematuridad y la contaminación bacteriana del líquido amniótico. En un recién nacido a término asintomático cuya madre tenga una corioamnionitis, hay que realizar dos hemocultivos y poner en marcha un tratamiento provisional. No está claro si la punción lumbar es necesaria para todos los recién nacidos a término con sospecha de sepsis de comienzo temprano. Si el resultado del hemocultivo es positivo o si aparecen síntomas, entonces sí que hay que efectuar la punción lumbar. Cuando la madre ha recibido un tratamiento antibiótico por la corioamnionitis, el resultado del hemocultivo en el recién nacido puede ser negativo, y el médico ha de confiar en la observación clínica y en otras pruebas complementarias.

El diagnóstico de neumonía en los recién nacidos normalmente es de sospecha; en general no hay ninguna prueba microbiológica de infección por las dificultades para cultivar el tejido pulmonar. Las definiciones del CDC de neumonía no se refieren a los recién nacidos, sobre todo el grupo de alto riesgo de los neonatos de MBPN con ventilación mecánica. Aunque algunos médicos confían en los resultados del cultivo bacteriano de material de la tráquea como «prueba» para determinar la causa, la interpretación de dichos cultivos ofrece múltiples dificultades. Estos cultivos suelen poner de manifiesto los microorganismos saprofitos de las vías respiratorias superiores y pueden carecer de trascendencia etiológica. Ni siquiera los realizados en recién nacidos con material obtenido por lavado broncoalveolar son de confianza, puesto que los pequeños broncoscopios empleados no se pueden proteger de la contaminación al ser introducidos en las vías respiratorias distales. Aparte del tejido derivado de la biopsia pulmonar, los únicos cultivos bacterianos fiables son los obtenidos de la sangre o del líquido pleural. Por desgracia, los resultados del hemocultivo suelen ser negativos, y pocas veces hay suficiente líquido pleural para su cultivo.

La interpretación de los cultivos para detectar hongos va ligada a los mismos problemas que la de los bacterianos. Los cultivos de secreciones respiratorias para *U. urealyticurh* y otras especies de *Mycoplasma* genitales tienen escaso valor porque los recién nacidos normales a menudo están colonizados por estos agentes como consecuencia de su contacto con secreciones del aparato genital de la madre. Los cultivos para virus respiratorios y *C. trachomatis* pueden ser de valor; nunca forman parte de la flora endógena y, por tanto, su aislamiento indica su intervención etiológica.

Las pruebas serológicas pueden servir para valorar a los recién nacidos con una posible neumonía. Aunque ninguna de estas pruebas es útil para las bacterias o los hongos, algunas son fiables para los virus respiratorios y *C. trachomatis*. Las pruebas serológicas para *U. urealyticum* son complicadas y técnicamente difíciles y, por tanto, en este momento no resultan útiles en la clínica. Otras pruebas de interés potencial para evaluar a un recién nacido con una posible neumonía infecciosa se comentan en el apartado de diagnóstico de las infecciones (v. cap. 169). El diagnóstico diferencial de la neumonía en los recién nacidos es amplio y comprende el síndrome de dificultad respiratoria, el de aspiración de meconio, la hipertensión pulmonar persistente, la hernia diafragmática, la taquipnea transitoria del recién nacido, las cardiopatías congénitas y la enfermedad pulmonar crónica.

El diagnóstico de meningitis se confirma mediante el examen del líquido cefalorraquídeo y la identificación de una bacteria, un virus o un hongo por cultivo, detectando un antígeno o usando la reacción en cadena de la polimerasa. La importancia de la punción lumbar como parte del diagnóstico del neonato con sospecha de sepsis ha sido tema de debate y su uso depende de los centros. Para los recién nacidos a término con sospecha de sepsis de comienzo temprano, muchos médicos empiezan por un hemocultivo y el hemograma completo porque los resultados del primero son

positivos en el 70-85% de los recién nacidos a término con una meningitis bacteriana. En los neonatos a término con síntomas y/o bacteriemia, habría que emprender el estudio y cultivo del líquido cefalorraquídeo. Muchos médicos retrasan la punción lumbar en casos muy graves con sospecha de infección de comienzo temprano por miedo a poner en peligro la situación respiratoria y/o cardiovascular del niño. En tales situaciones, habría que realizar el hemocultivo y empezar el tratamiento de una supuesta meningitis hasta que la punción pueda llevarse a cabo sin peligro.

Los recién nacidos normales menores de 4 semanas que no están infectados pueden tener una elevación de las concentraciones de proteínas en el líquido cefalorraquídeo de  $84 \pm 45$  mg/dl, una glucosa de  $46 \pm 10$  mg/dl y cifras altas de leucocitos de  $11 \pm 10$ , estando el percentil 90 en 22. La proporción de polimorfonucleares es de  $2,2 \pm 3,8\%$  y el percentil 90 está en 6. La elevación de los valores de proteínas y de la cifra de leucocitos en el líquido cefalorraquídeo, junto con la hipoglucorraquia, pueden aparecer en los prematuros tras una hemorragia intraventricular. Muchas infecciones congénitas no piógenas (toxoplasmosis, citomegalovirus, virus del herpes simple, sífilis que producen meningitis aséptica) también pueden originar alteraciones en las proteínas del líquido cefalorraquídeo y en los leucocitos.

La tinción de Gram del líquido cefalorraquídeo da un resultado positivo en la mayoría de pacientes con una meningitis bacteriana. La cifra de leucocitos suele ser elevada, con predominio de los neutrófilos (>70-90%); su número muchas veces es superior a 1.000 pero puede estar por debajo de 100 en los recién nacidos con una neutropenia o al comienzo de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes que no han recibido un tratamiento previo con antibióticos se consigue demostrar los microorganismos. También se han aislado bacterias a partir de un líquido cefalorraquídeo sin un número de células (<25) o una concentración de proteínas (<200 mg/dl) anormales, lo que subraya la importancia de efectuar un cultivo y una tinción de Gram en todas las muestras. Raras veces sucede que el líquido cefalorraquídeo se contamina por una bacteriemia tras una punción lumbar traumática. En ocasiones, se aprecia meningitis con cultivos negativos tras un tratamiento previo con antibióticos, un absceso cerebral o una infección por *Mycobacterium hominis*, *U. urealyticum*, *Racteroides fragilis*, enterovirus o virus del herpes simple. La ecografía o más a menudo la TC cerebral con contraste pueden ser útiles para diagnosticar una ventriculitis y un absceso cerebral.

## 109.8 • TRATAMIENTO

El tratamiento de una posible infección bacteriana está determinado por las características de la enfermedad y los microorganismos más frecuentes para la edad del niño, junto con la valoración de la microflora de la unidad de recién nacidos. Una vez obtenidos los correspondientes cultivos, hay que poner en marcha de inmediato un tratamiento intravenoso o, en menor frecuencia, intramuscular con antibióticos. El tratamiento empírico inicial de las infecciones bacterianas de comienzo precoz se hace con ampicilina y un aminoglucósido (habitualmente gentamicina). Es más fácil que las infecciones hospitalarias adquiridas en una unidad de cuidados intensivos neonatales estén ocasionadas por estafilococos, diversas enterobacterias o familias de *Pseudomonas* o de *Candida*. Por tanto, la ampicilina debería ser sustituida por un antistafilocócico, como la meticilina o la nafcilina para *S. aureus* o la vancomicina para los estafilococos coagulasa negativos o para los *S. aureus* resistentes a meticilina. Los antecedentes de un reciente tratamiento antibiótico o la presencia de infecciones resistentes a ellos en la unidad de cuidados intensivos neonatales sugieren la necesidad de aplicar un aminoglucósido diferente (amikacina). Cuando la historia clínica o la existencia de lesiones necróticas en la piel hagan pensar en una infección por *Pseudomonas*, el tratamiento inicial debería ser piperacilina, ticarcilina, carbenicilina o ceftazidima, y un aminoglucósido. Habría que considerar el uso de un tratamiento antimicótico en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer que hayan recibido antes antibioterapia, que puedan tener una colonización de las mucosas por *C. albicans* y que sufran un riesgo elevado de enfermedad invasora (v. cap. 231.1). Las dosis de los antibióticos que se emplean habitualmente están en la tabla 109-14. Los valores máximo y mínimo de gentamicina (máximo: 5-10 µg/ml; mínimo: <2 pg/ml) y vancomicina (máximo: 25-40 µg/ml; mínimo: <10 ttg/ml) son útiles

para garantizar unas concentraciones terapéuticas y una toxicidad mínima si se administran más de 2 o 3 días.

Una vez identificado el patógeno y determinado su antibiograma, hay que escoger el fármaco más adecuado. Para la mayoría de las bacterias intestinales gramnegativas se debe emplear ampicilina y un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima o ceftazidima). Para tratar a los enterococos se recurre a ambos: una penicilina (ampicilina o piperacilina) y un aminoglucósido, ya que es necesaria la sinergia de ambos fármacos. Sólo la ampicilina es adecuada para *L. monocytogenes* y la penicilina para los estreptococos del grupo B. La clindamicina o el metronidazol son apropiados para las infecciones por anaerobios.

Las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima, constituyen un complemento valioso para tratar casos de sepsis neonatal confirmada y de meningitis puesto que: 1) sus concentraciones inhibitorias mínimas necesarias para el tratamiento de los bacilos intestinales gramnegativos son mucho menores que las de los aminoglucósidos, 2) su penetración en el líquido cefalorraquídeo es excelente en presencia de meninges inflamadas y 3) se pueden administrar unas dosis mucho más altas. El resultado final son unas concentraciones bactericidas muy superiores en el suero y en el líquido cefalorraquídeo que las que se pueden alcanzar con las combinaciones de ampicilina y aminoglucósidos. Sin embargo, el uso habitual de cefalosporinas de tercera generación ante la sospecha de una sepsis en los pacientes de una unidad de cuidados intensivos neonatales es inadecuado por el riesgo de que aparezcan pronto microorganismos resistentes y una posible relación con la sepsis por *Candida*.

La resistencia a los antibióticos entre los patógenos que infectan a los recién nacidos es un gran problema. Los enterococos resistentes a la vancomicina y el *S. aureus* insensible a este fármaco son preocupantes. Hay que seguir las recomendaciones para limitar el uso de la vancomicina. Aunque el uso de vancomicina no se puede evitar en las unidades neonatales donde el *S. aureus* resistente a la meticilina es endémico, su empleo se puede reducir restringiendo el tratamiento empírico a los pacientes con gran posibilidad de infección grave por estafilococos coagulasa negativos (un recién nacido muy enfermo con un catéter intravascular permanente) y suspender su uso tras 2 o 3 días cuando los hemocultivos sean negativos. La utilización racional de los antibióticos en los recién nacidos implica recurrir a fármacos de menor espectro siempre que sea posible, tratar la infección y no la colonización y limitar la duración de su aplicación.

El tratamiento de la mayoría de las infecciones hematógenas debería mantenerse entre 7 y 10 días o al menos entre 5 y 7 después de que se haya producido la respuesta clínica. Un hemocultivo tomado entre 24 y 48 horas tras el inicio del tratamiento debería ofrecer unos resultados negativos. Si son positivos, hay que pensar en la posibilidad de un catéter permanente infectado, una endocarditis, un trombo infectado, un absceso oculto, unas concentraciones antibióticas por debajo de los límites terapéuticos o la presencia de microorganismos resistentes. El cambio de antibióticos puede ser oportuno, así como la prolongación del tratamiento o la extracción del catéter.

Hay que individualizar el tratamiento de los recién nacidos cuyas madres recibieron antibióticos durante el parto. Si es probable la sepsis de comienzo temprano, debe mantenerse su administración hasta que se demuestre que no se ha producido una infección (el recién nacido permanece asintomático durante 24-72 horas) o sean evidentes los datos clínicos y de laboratorio sobre su recuperación. Además, en el contexto del uso de antibióticos durante el parto, es importante considerar que el microorganismo responsable de la infección puede ser resistente al antibiótico administrado a la madre, lo que puede influir en la elección del antibiótico en el recién nacido.

Para la neumonía que aparece durante los primeros 7 o 10 días de vida, conviene una combinación de ampicilina y un aminoglucósido o cefotaxima. La neumonía hospitalaria, que en general se manifiesta pasado este tiempo, se puede tratar de forma empírica con meticilina o vancomicina y un aminoglucósido o una cefalosporina de tercera generación. La neumonía por *Pseudomonas* debe tratarse con un aminoglucósido combinado con ticarcilina o ceftazidima. La ocasionada por *C. trachomatis* se trata por medio de eritromicina o trimetoprima-sulfametoxazol; para la infección por *U. urealyticum* se administra eritromicina.

El tratamiento antibiótico ante la sospecha de una meningitis bacteriana debe incluir ampicilina a dosis meningíticas y cefotaxima o gentamicina, siempre que no sea probable la presencia de estafilococos, lo que constituye una indicación para la vancomicina. Los antibiogramas son importantes en los microorganismos intestinales gramnegativos, pues

**TABLA 109-14.** Pautas de dosis propuestas para los antibióticos empleados en los recién nacidos

| ANTIBIÓTICO                     | VÍA              | DOSIS (mg/kg) E INTERVALO DE ADMINISTRACIÓN |                    |                             |                    |                    |
|---------------------------------|------------------|---|--------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|
|                                 |                  | Peso <1.200 g*                              | Peso 1.200–2.000 g |                             |                    | Peso >2.000 g      |
|                                 |                  | Edad 0–4 sem                                | Edad 0–7 días      | Edad >7 días                | Edad 0–7 días      | Edad >7 días       |
| Amikacina <sup>†</sup> (SDD)    | i.v., i.m.       | 7,5 cada 12h                                | 7,5 cada 12h       | 7,5 cada 8h                 | 10 cada 12h        | 10 cada 8h         |
| Amikacina <sup>†</sup> (ODD)    | i.v., i.m.       | 18 cada 48h                                 | 16 cada 36h        | 15 cada 24h                 | 15 cada 24h        | 15 cada 24h        |
| Ampicilina                      | i.v., i.m.       |   |                    |                             |                    |                    |
| Meningitis                      |                  | 50 cada 12h                                 | 50 cada 12h        | 50 cada 8h                  | 50 cada 8h         | 50 cada 6h         |
| Otras infecciones               |                  | 25 cada 12h                                 | 25 cada 12h        | 25 cada 8h                  | 25 cada 8h         | 25 cada 6h         |
| Aztreonam                       | i.v., i.m.       | 30 cada 12h                                 | 30 cada 12h        | 30 cada 8h                  | 30 cada 8h         | 30 cada 6h         |
| Cefalotina                      | i.v.             | 20 cada 12h                                 | 20 cada 12h        | 20 cada 8h                  | 20 cada 8h         | 20 cada 6h         |
| Cefazolina                      | i.v., i.m.       | 20 cada 12h                                 | 20 cada 12h        | 20 cada 12h                 | 20 cada 12h        | 20 cada 8h         |
| Cefepima                        | i.v., i.m.       | 50 cada 12h                                 | 50 cada 12h        | 50 cada 8h                  | 50 cada 12h        | 50 cada 8h         |
| Cefotaxima                      | i.v., i.m.       | 50 cada 12h                                 | 50 cada 12h        | 50 cada 8h                  | 50 cada 12h        | 50 cada 8h         |
| Ceftazidima                     | i.v., i.m.       | 50 cada 12h                                 | 50 cada 12h        | 50 cada 8h                  | 50 cada 8h         | 50 cada 8h         |
| Ceftriaxona                     | i.v., i.m.       | 50 cada 24h                                 | 50 cada 24h        | 50 cada 24h                 | 50 cada 24h        | 75 cada 24h        |
| Ciprofloxacino <sup>‡</sup>     | i.v.             | —   | —                  | 10–20 cada 24h              | —                  | 20–30 cada 12h     |
| Clindamicina                    | i.v., i.m., v.o. | 5 cada 12h                                  | 5 cada 12h         | 5 cada 8h                   | 5 cada 8h          | 5 cada 6h          |
| Cloranfenicol <sup>†</sup>      | i.v., v.o.       | 25 cada 24h                                 | 25 cada 24h        | 25 cada 24h                 | 25 cada 24h        | 25 cada 12h        |
| Eritromicina                    | v.o.             | 10 cada 12h                                 | 10 cada 12h        | 10 cada 8h                  | 10 cada 12h        | 10 cada 8h         |
| Gentamicina <sup>†</sup> (SDD)  | i.v., i.m.       | 2,5 cada 18h                                | 2,5 cada 12h       | 2,5 cada 8h                 | 2,5 cada 12h       | 2,5 cada 8h        |
| Gentamicina <sup>†</sup> (ODD)  | i.v., i.m.       | 5 cada 48h                                  | 4 cada 36h         | 4 cada 24h                  | 4 cada 24h         | 4 cada 24h         |
| Imipenem                        | i.v., i.m.       | —   | 20 cada 12h        | 20 cada 12h                 | 20 cada 12h        | 20 cada 8h         |
| Linezolid                       | i.v.             | —   | 10 cada 12h        | 10 cada 8h                  | 10 cada 12h        | 10 cada 8h         |
| Meropenem**                     | i.v., i.m.       | —   | 20 cada 12h        | 20 cada 12h                 | 20 cada 12h        | 20 cada 8h         |
| Meticilina                      | i.v., i.m.       |   |                    |                             |                    |                    |
| Meningitis                      |                  | 50 cada 12h                                 | 50 cada 12h        | 50 cada 8h                  | 50 cada 8h         | 50 cada 6h         |
| Otras infecciones               |                  | 25 cada 12h                                 | 25 cada 12h        | 25 cada 8h                  | 25 cada 8h         | 25 cada 6h         |
| Metronidazol <sup>‡</sup>       | i.v., v.o.       | 7,5 cada 48h                                | 7,5 cada 24h       | 7,5 cada 12h                | 7,5 cada 12h       | 15 cada 12h        |
| Mezlocilina                     | i.v., i.m.       | 75 cada 12h                                 | 75 cada 12h        | 75 cada 8h                  | 75 cada 12h        | 75 cada 8h         |
| Nafcilina                       | i.v.             | 25 cada 12h                                 | 25 cada 12h        | 25 cada 8h                  | 25 cada 8h         | 37,5 cada 6h       |
| Netilmicina <sup>†</sup> (SDD)  | i.v., i.m.       | 2,5 cada 18h                                | 2,5 cada 12h       | 2,5 cada 8h                 | 2,5 cada 12h       | 2,5 cada 8h        |
| Netilmicina (ODD)               |                  |   |                    | Igual que para gentamicina  |                    |                    |
| Oxacilina                       | i.v., i.m.       | 25 cada 12h                                 | 25 cada 12h        | 25 cada 8h                  | 25 cada 8h         | 37,5 cada 6h       |
| Penicilina G (unidades)         | i.v.             |   |                    |                             |                    |                    |
| Meningitis                      |                  | 50.000 cada 12h                             | 50.000 cada 12h    | 50.000 cada 8h              | 50.000 cada 8h     | 50.000 cada 6h     |
| Otras infecciones               |                  | 25.000 cada 12h                             | 25.000 cada 12h    | 25.000 cada 8h              | 25.000 cada 8h     | 25.000 cada 6h     |
| Penicilina benzatina (unidades) | i.m.             | —   | 50.000 (una dosis) | 50.000 (una dosis)          | 50.000 (una dosis) | 50.000 (una dosis) |
| Penicilina procaina (unidades)  | i.m.             | —   | 50.000 cada 24h    | 50.000 cada 24h             | 50.000 cada 24h    | 50.000 cada 24h    |
| Piperacilina                    | i.v., i.m.       | —   | 50–75 cada 12h     | 50–75 cada 8h               | 50–75 cada 8h      | 50–75 cada 6h      |
| Piperacilina/tazobactam         |                  |   |                    | Igual que para piperacilina |                    |                    |
| Rifampina                       | v.o., i.v.       | —   | 10 cada 24h        | 10 cada 24h                 | 10 cada 24h        | 10 cada 24h        |
| Ticarcilina                     | i.v., i.m.       | 75 cada 12h                                 | 75 cada 12h        | 75 cada 8h                  | 75 cada 8h         | 75 cada 6h         |
| Ticarcilina-clavulanato         |                  |   |                    | Igual que para ticarcilina  |                    |                    |
| Tobramicina <sup>†</sup> (SDD)  | i.v., i.m.       | 2,5 cada 18h                                | 2 cada 12h         | 2 cada 8h                   | 2 cada 12h         | 2 cada 8h          |
| Tobramicina (ODD)               |                  |   |                    | Igual que para gentamicina  |                    |                    |
| Vancomicina                     | i.v.             | 15 cada 24h                                 | 10 cada 12h        | 10 cada 12h                 | 10 cada 8h         | 10 cada 8h         |

\*Datos de Prober CG; Stevenson DK, Benitz WE: The use of antibiotics in neonates weighing less than 1200 grams. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:111.

†El ajuste de los intervalos de dosis deberá basarse en las semividas de los aminoglucósidos calculadas tras el máximo en sangre y mediante mediciones de las concentraciones.

‡Osis propuesta a partir de una experiencia clínica aislada.

\*Otros investigadores han propuesto una dosis de sobrecarga intravenosa de 15 mg/kg, seguida a las 24 horas (en recién nacidos a término) o a las 48 horas (en pretérmino) por dosis de 7,5 mg/kg cada 12 horas.

\*\*Las dosis sugeridas de meropenem son las mismas que las de imipenem.

i.m., Intramuscular; i.v., intravenosa; ODD, una dosis única diaria; SDD, dosis diaria estándar; v.o., oral.

Adaptada de Sáez-Llorens X, McCracken GH Jr: Clinical pharmacology of antibacterial agents. En Remington JS, Klein JO (eds.): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 63 ed. Filadelfia, Elsevier, 2005.

son frecuentes las resistencias a las cefalosporinas y los aminoglucósidos. La mayor parte de los aminoglucósidos administrados por vía parenteral no alcanzan unos niveles antibióticos suficientemente altos en el líquido cefalorraquídeo lumbar o en los ventrículos como para inhibir el crecimiento de los bacilos gramnegativos. Por tanto, algunos expertos recomiendan combinar ampicilina intravenosa y una cefalosporina de tercera generación para el tratamiento de la meningitis neonatal a gramnegativos. Las cefalosporinas no se deben emplear como monoterapia empírica porque los *L. monocytogenes* y los enterococos son resistentes a ellas.

La meningitis ocasionada por estreptococos del grupo B suele responder en un plazo entre 24 y 48 horas y debe tratarse durante 14 a 21 días. Los bacilos gramnegativos pueden seguir creciendo en muestras repetidas de líquido cefalorraquídeo durante 72 y 96 horas después del tratamiento, a pesar del uso de los antibióticos adecuados. El tratamiento de la meningitis por gramnegativos debe mantenerse 21 días o durante un mínimo de 14 días después de la esterilización del líquido cefalorraquídeo. Cuando la meningitis se debe a *P. aeruginosa* requiere el uso de ceftazidima. El metronidazol es el tratamiento de elección para la in-

fección causada por *B. fragilis*. La administración prolongada de antibióticos está indicada en los abscesos cerebrales neonatales, con o sin drenaje para su diagnóstico y tratamiento. Se recomienda la TC para los pacientes con una posible ventriculitis, una hidrocefalia o un absceso cerebral (valoración inicial y seguimiento) y para aquellos cuya evolución se haya complicado de forma inesperada (coma prolongado, déficit neurológico focal, fiebre persistente o recurrente). La meningoencefalitis herpética neonatal debe tratarse con aciclovir y hay que pensar en un tratamiento empírico para los recién nacidos sintomáticos con una pleocitosis mononuclear en el líquido cefalorraquídeo. El pleconaril fue el fármaco de elección para las infecciones graves por enterovirus, como las meningoencefalitis, carditis o hepatitis. El tratamiento de la meningitis por *Candida* se comenta en el capítulo 231.

El tratamiento de la sepsis y la meningitis consiste por una parte en la antibioticoterapia contra el patógeno sospechoso o identificado y por otra en las medidas de soporte. Es obligatorio atender cuidadosamente a la situación respiratoria y cardiovascular. Hay que mantener una oxigenación suficiente de los tejidos; con frecuencia hace falta un soporte ventilatorio



para la insuficiencia respiratoria causada por la sepsis, la neumonía, la hipertensión pulmonar o el síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto. La hipoxia y el shock que no responden requieren una oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), técnica que ha permitido reducir los índices de mortalidad en los recién nacidos a término con una insuficiencia respiratoria. Deben identificarse el shock y la acidosis metabólica, y hay que tratarlos mediante reanimación con líquidos y los agentes inotropos necesarios. Los corticoides sólo se deben administrar para la insuficiencia suprarrenal. Es preciso vigilar de cerca las concentraciones hidroelectrolíticas y de glucosa, corregir las situaciones de hipovolemia, hiponalemia, hipocalcemia e hipoglucemia. La hiperbilirrubinemia debe controlarse y tratarse de forma radical con fototerapia y/o exanguinotransfusión porque el riesgo de encefalopatía bilirrubínica aumenta en presencia de sepsis y meningitis. Hay que abordar las convulsiones con anticonvulsivos. La nutrición parenteral es necesaria en cualquier recién nacido que no sea capaz de mantener una alimentación por vía enteral.

La coagulación intravascular diseminada puede complicar una septicemia neonatal. Se debe vigilar la cifra de plaquetas, la hemoglobina y los estudios de la coagulación. Este proceso recibe tratamiento al abordar la infección subyacente, pero si hay una hemorragia, puede requerir plasma fresco congelado, transfusiones de plaquetas o sangre completa.

Dado que la disminución de las reservas almacenadas de neutrófilos se asocia a un mal pronóstico, se han realizado diversos estudios clínicos sobre el tratamiento por transfusión de granulocitos, con resultados variables. El uso de los factores estimuladores de colonias de granulocitos y de granulocitos-macrófagos suprime la neutropenia provocada por la sepsis, pero no está determinado el efecto de estas citocinas sobre la mortalidad relacionada con dicha sepsis. Las modernas técnicas de leucoaféresis y el uso de factor estimulador de colonias de granulocitos para movilizar los polimorfonucleares en donantes sanos y emplearlos en la transfusión de granulocitos constituyen un planteamiento prometedor, que requiere más investigaciones. Se ha demostrado que la utilización de inmunoglobulina intravenosa disminuye la mortalidad en los pacientes con una sepsis; un metaanálisis realizado a partir de diversos trabajos recomendó la administración de una única dosis de 500-750 mg/kg como tratamiento complementario. Se están estudiando ciertos preparados escogidos de inmunoglobulina intravenosa que contienen anticuerpos monoclonales específicos.

Es importante recordar también que los agentes infecciosos no bacterianos pueden producir el síndrome de sepsis neonatal. La infección por el virus del herpes simple requiere un tratamiento específico inmediato, igual que la infección sistémica por *Candida*. El tratamiento y otros aspectos de las diversas infecciones no bacterianas se analizan con detalle en otras secciones: la tuberculosis (cap. 212), la sífilis (cap. 215), los micoplasmas genitales (cap. 221), *C. trachomatis* (cap. 223), *Candida* (cap. 231), rubéola (cap. 244), enterovirus (cap. 247), parvovirus B19 (cap. 248), virus del herpes simple (cap. 249), virus de la varicela-zóster (cap. 250) y citomegalovirus (cap. 252).

## 109.9 • COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Las secuelas de las infecciones intrauterinas por patógenos específicos se describen en sus respectivos capítulos. En general, las complicaciones de las infecciones bacterianas o fúngicas se pueden dividir en aquellas relacionadas con el proceso inflamatorio en sí y en las que agravan los problemas neonatales subyacentes, como la dificultad respiratoria y las alteraciones hidroelectrolíticas.

Las complicaciones de las infecciones bacteriémicas consisten en endocarditis, émbolos sépticos, formación de abscesos, articulaciones sépticas con una discapacidad secundaria y osteomielitis y destrucción ósea. La bacteriemia recurrente es rara (se da en menos del 5% de los pacientes). La candidemia puede conducir a una vasculitis, una endocarditis y una endoftalmítis, así como a la aparición de abscesos en los riñones, el hígado, los pulmones y el cerebro. Las secuelas de la sepsis pueden ser el resultado de un shock séptico, una coagulación intravascular diseminada o una insuficiencia orgánica.

Las tasas de mortalidad por el síndrome séptico dependen de la definición de sepsis que sigamos. En los adultos, se acercan al 50% y en los recién nacidos como mínimo son igual de altas. Los índices publicados de mortalidad por sepsis neonatal sólo son del 10% debido a que en su

**TABLA 109-15.** Relación entre el patógeno infectante y la tasa de mortalidad. Datos del estudio de la sepsis de comienzo tardío en el recién nacido de MBPN: NICHD Neonatal Research Network, desde el 1 de septiembre de 1998 hasta el 31 de agosto de 2000

| MICROORGANISMO*                          | N          | NÚMERO DE MUERTES* |
|--|------------|--------------------|
| <b>Microorganismos grampositivos</b>     | <b>905</b> | <b>101 (11,2%)</b> |
| <i>Estafilococos coagulasa negativos</i> | 606        | 55 (9,1%)          |
| <i>Staphylococcus aureus</i>             | 99         | 17 (17,2%)         |
| <i>Streptococos del grupo B</i>          | 32         | 7 (21,9%)          |
| Resto de estreptococos                   | 65         | 7 (10,8%)          |
| <b>Microorganismos gramnegativos</b>     | <b>257</b> | <b>93 (36,2%)</b>  |
| <i>Escherichia coli</i>                  | 53         | 18 (34,0%)         |
| <i>Klebsiella</i>                        | 62         | 14 (22,6%)         |
| <i>Pseudomonas</i>                       | 43         | 32 (74,4%)         |
| <i>Enterobacter</i>                      | 41         | 11 (26,8%)         |
| <i>Serratia</i>                          | 39         | 14 (35,9%)         |
| <b>Hongos</b>                            | <b>151</b> | <b>48 (31,8%)</b>  |
| <i>Candida albicans</i>                  | 82         | 36 (43,9%)         |
| <i>Candida parapsilosis</i>              | 44         | 7 (15,9%)          |

\*Microorganismos descubiertos en el último hemo cultivo positivo antes de la muerte o al alta. Sus cifras difieren de las basadas en el primer hemo cultivo positivo (tabla 98-5) debido a los múltiples episodios de sepsis. No se obtienen las tasas de mortalidad para cada microorganismo encontrado.

\*Los cocientes de posibilidades (odds ratio) de muerte, mediante el control de la edad gestacional, el centro de estudio, la raza y el sexo, fueron los siguientes: grampositivos frente a otras infecciones, 0,26 (0,19-0,35),  $p < 0,001$ ; gramnegativos frente a otras infecciones, 3,5 (2,5-4,9),  $p < 0,001$ ; y hongos frente a otras infecciones, 2 (1,3-3),  $p < 0,01$ .

MBPN, Muy bajo peso al nacer; NICHD, National Institute of Child Health and Human Development. De Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff M y cois.: Late-onset sepsis in very low birthweight neonates: The experience of the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 200X; 110:285-291.

definición se incluyen todas las infecciones bacteriémicas. Varios estudios han comprobado que la tasa de letalidad por sepsis es más elevada para las infecciones por gramnegativos y hongos (tabla 109-15).

El índice de mortalidad para la meningitis bacteriana neonatal se encuentra entre el 20 y el 25%. Muchos de estos casos tienen una sepsis asociada. Los factores de riesgo de muerte o de una discapacidad moderada o grave son una duración de las convulsiones mayor de 72 horas, el coma, la necesidad de emplear agentes; inotropos y la leucopenia. Las complicaciones inmediatas de la meningitis abarcan la ventriculitis, la eerebritis y el absceso cerebral. En cuanto a las tardías, se dan en el 40 o 50% de los supervivientes e incluyen hipoacusia, trastornos de la conducta, retraso del desarrollo, parálisis cerebral, discapacidad motora focal, trastornos convulsivos e hidrocefalia. En los recién nacidos que han sobrevivido a una meningitis, la TC ha demostrado la presencia de eerebritis, absceso cerebral, infarto, derrames subdurales, atrofia cortical y encefalomalacia difusa. Varias de estas secuelas se pueden encontrar en los neonatos con sepsis pero sin meningitis, como consecuencia de una eerebritis o un shock séptico. Los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer ( $< 1.000$  g) con sepsis tienen un mayor riesgo de alteración del desarrollo neurológico y del crecimiento en las primeras fases de la infancia.

## 109.10 • PREVENCIÓN

Diversas infecciones intrauterinas se pueden prevenir mediante la inmunización de la madre, incluidas la hepatitis B, la rubéola y la varicela-zóster. Se están estudiando vacunas contra el citomegalovirus. La toxoplasmosis es evitable mediante una alimentación adecuada y evitando la exposición a las heces de gato. El paludismo durante la gestación se puede reducir al mínimo con quimioprofitaxis. La sífilis congénita se puede evitar con un diagnóstico a tiempo y el tratamiento precoz adecuado de las embarazadas infectadas.

El tétanos neonatal se puede prevenir con la inmunización de la madre y los cuidados higiénicos del cordón umbilical. El tratamiento intensivo de una posible corioamnionitis materna con antibióticoterapia durante el parto, junto con la extracción rápida del feto, atenúa el peligro de sepsis neonatal de comienzo precoz. La transmisión vertical de los estreptococos del grupo B (v. cap. 183) se reduce de forma significativa mediante una quimioprofilaxis selectiva durante el parto. La infección neonatal por *Chlamydia* se puede evitar por la identificación y tratamiento de las embarazadas afectadas (v. cap. 223). La transmisión



**TABLA 109-16.** Principios para la prevención de las infecciones en las unidades de cuidados neonatales

|   |
|---|
| Seguir las precauciones generales recomendadas al entrar en contacto con cualquier paciente   |
| Guantes   |
| Batas, mascarillas y medidas de aislamiento según esté indicado   |
| Diseño de la sala de recién nacidos   |
| Adecuada relación entre enfermeras y n.º de pacientes   |
| Evitar el hacinamiento y la sobrecarga excesiva de trabajo  |
| Lavabos de fácil acceso, soluciones antisépticas, jabón y toallitas de papel  |
| Lavado de manos   |
| Mejorar el cumplimiento del lavado de manos   |
| Lavarse las manos antes y después del contacto con el enfermo   |
| Uso adecuado del jabón, los preparados de base alcohólica o las soluciones antisépticas   |
| Solución antiséptica de base alcohólica en la cabecera de cada paciente   |
| Proporcionar emolientes al personal de la unidad de recién nacidos  |
| Educación del personal de las unidades neonatales y atención a sus sugerencias  |
| Reducción al mínimo de los riesgos de contaminación del CVC   |
| Máximas precauciones con las barreras estériles al introducir el CVC  |
| Antisepsia local con gluconato de clorhexidina  |
| Reducir al mínimo las tomas repetidas en el catéter para las pruebas analíticas   |
| Usar una técnica aséptica al introducir el catéter  |
| Disminuir los días con el CVC   |
| Preparación estéril de todos los líquidos que se vayan a administrar a través del CVC   |
| Cuidado minucioso de la piel  |
| Estimular el cambio rápido y oportuno a la alimentación enteral   |
| Educación del personal de las unidades neonatales y atención a sus sugerencias  |
| Vigilancia y estudio continuos de las tasas de infección hospitalaria en las UCIN   |
| CVC, Catéter venoso central; UCIN, unidades de cuidados intensivos neonatales.  |
| De Adams-Chapman I, Stoll BJ: Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit, <i>Curr Opin Pediatr</i> 2002; 14:157-164. |

desde la madre al hijo del virus de la inmunodeficiencia humana disminuye de forma importante con la administración a la madre de un tratamiento con antirretrovíricos durante la gestación y el parto, la cesárea antes de la rotura de membranas, así como tratamiento antirretroviral al niño después de su nacimiento (v. cap. 273).

## PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES HOSPITALARIAS

Los principios para su prevención incluyen varias normas: el cumplimiento de los procedimientos generales de precaución para cualquier contacto con el paciente, evitar el hacinamiento en la unidad de neonatos y limitar la relación enfermera/paciente, seguir estrictamente las medidas de lavado de manos, cuidar meticulosamente la piel neonatal, reducir al mínimo el riesgo de contaminación del catéter, disminuir el número de punciones venosas y las pruebas con lancetas en el talón, acortar el número de días que se mantienen puestos los catéteres y la ventilación mecánica, fomentar el adelanto de las tomas por vía enteral, educar al personal de las unidades neonatales y escuchar sus sugerencias, y por último vigilar y estudiar continuamente las cifras de infecciones hospitalarias en la unidad de cuidados intensivos (tabla 109-16).

La mayor parte de las infecciones nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos son hematógenas y están asociadas a un catéter intravascular. En los recién nacidos se emplean catéteres intravenosos periféricos, umbilicales, centrales introducidos desde la periferia y venosos centrales colocados quirúrgicamente. Los esfuerzos para reducir las infecciones vinculadas a un catéter incluyen la antisepsia adecuada de la piel antes de su introducción, las medidas para mantener la esterilidad a lo largo del procedimiento, la técnica aséptica en su realización y la minimización de la toma de muestras sanguíneas repetidas del catéter, la preparación estéril de los líquidos que se prefiera utilizar con un catéter venoso central y, finalmente, la disminución de los días que se vaya a tener puesto.

La piel constituye una barrera mecánica importante contra la infección. Los recién nacidos de muy bajo peso al nacer tienen una barrera epidérmica muy ineficaz que produce una mayor pérdida de agua a través de ella y un riesgo más elevado de infección. Los esfuerzos por reducir las lesiones traumáticas en esta piel inmadura son importantes, así como el descenso del número de punciones con lanceta en el talón.

El lavado de manos sigue siendo el medio más importante y eficaz para reducir las infecciones hospitalarias. Varios grupos de expertos han establecido unas orientaciones para conseguir este objetivo. Se reco-

miendan jabones antimicrobianos o preparados de base alcohólica. El lavado oportuno es fundamental antes de entrar en la unidad de cuidados intensivos neonatales y de tomar contacto con cada paciente. Las dificultades para su cumplimiento son el hacinamiento, un cociente pacientes/enfermera excesivo, unos lavabos mal emplazados y un material insuficiente, la ausencia de productos de base alcohólica de uso fácil a la cabecera del paciente, el temor a la irritación de la piel y un conocimiento insuficiente, como la creencia errónea de que el uso de guantes suprime la necesidad de lavarse las manos.

La educación continua del personal con respecto a las prácticas que pueden reducir las infecciones hospitalarias y el seguimiento activo de las tasas de infección son dos componentes importantes para corregir las infecciones nosocomiales.

- Adams-Chapman I, Stoll BJ: Prevention of nosocomial infections in the neonatal intensive care unit. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:157-164.
- Adams-Chapman I, Stoll BJ: Systemic inflammatory response syndrome. *Semin Pediatr Infect Dis* 2001;12:5.
- Ahmed A, Hickey SM, Ehrett S, et al: Cerebrospinal fluid values in the term neonate. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:298-303.
- Ahrens P, Kattner E, Köhler B, et al: Mutations of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2004;55:652-656.
- Amei EA, Nmadu PT: Major complications of omphalitis in neonates and infants. *Pediatr Surg Int* 2002;18:413-416.
- Bang AT, Bang RA, Reddy MH, et al: Simple clinical criteria to identify sepsis or pneumonia in neonates in the community needing treatment or referral. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:325-341.
- Bedford Russell AR, Emmerson AJB, Wilkinson N, et al: A trial of recombinant human granulocyte colony stimulating factor for the treatment of very low birthweight infants with presumed sepsis and neutropenia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F172-F176.
- Benjamin DK Jr, Ross K, McKinney RE Jr, et al: When to suspect fungal infection in neonates: A clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000;106:712-718.
- Bernstein HM, Pollock BH, Calhoun DA, et al: Administration of recombinant granulocyte colony-stimulating factor to neonates with septicemia: A meta-analysis. *J Pediatr* 2001;138:917-920.
- Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, et al: Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics* 2005;116:595-602.
- Buhimschi CS, Buhimschi IA, Abdel-Razek S, et al: Proteomic biomarkers of intra-amniotic inflammation: relationship with funisitis and early-onset sepsis in the premature neonate. *Pediatr Res* 2007;61:318-324.
- Buttery JP: Blood cultures in newborns and children: Optimizing an everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F25-F28.
- Centers for Disease Control and Prevention: Intrauterine West Nile virus infection—New York, 2002. *MMWR* 2002;51:1135-1136.
- Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002;51:1-78.
- Cordero L, Ayers LW, Miller RR, et al: Surveillance of ventilator-associated pneumonia in very-low-birth-weight infants. *Am J Infect Control* 2002;30:32-39.
- Daley AJ, Isaacs D, Australasian Study Group for Neonatal Infections: Ten-year study on the effect of intrapartum antibiotic prophylaxis on early onset group B streptococcal and *Escherichia coli* neonatal sepsis in Australasia. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:630-634.
- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW: Mechanisms of disease: Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-1507.
- Gravett MG, Novy MJ, Rosenfeld RG, et al: Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of tissue biomarkers. *JAMA* 2004;292:462-469.
- Hodge D, Puntis JWL: Diagnosis, prevention, and management of catheter related bloodstream infection during long-term parenteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F21-F24.
- Karlowicz MG, Buescher ES, Surka AE: Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988-1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics* 2000;106:1387-1390.
- Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al: Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2002;345:1660-1666.
- Klinger G, Chin CN, Beyene J, et al: Predicting the outcome of neonatal bacterial meningitis. *Pediatrics* 2000;106:477-482.
- Kumar Y, Qunibi M, Neal T J, et al: Time to positivity of neonatal blood cultures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F182-F186.

- Lahra MM, Jeffcry HF: A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:147-151.
- Levy O: Impaired innate immunity at birth: Deficiency of bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) in the neutrophils of newborns. *Pediatr Res* 2002;52:1:667-669.
- Levy O, Zarembo KA, Roy RM, et al: Selective impairment of TLR-mediated innate immunity in human newborns: Neonatal blood plasma reduces monocyte TNF- $\alpha$  induction by bacterial lipopeptides, lipopolysaccharide, and imiquimod, but preserves the response to R-848. *J Immunol* 2004;173:4627-4634.
- Lin F-YC, Phillips JB III, Azimi PH, et al: Level of maternal antibody required to protect neonates against early-onset disease caused by group B streptococcus type Ia: A multicenter, seroepidemiology study. *J Infect Dis* 2001;184:1022-1028.
- Miralles R, Hodge R, McParland PC, et al: Relationship between antenatal inflammation and antenatal infection identified by detection of microbial genes by polymerase chain reaction. *Pediatr Res* 2005;57:570-577.
- Mylonakis K, Paliou M, Hohmann KL, et al: Listeriosis during pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:260-269.
- Ng PC: Diagnostic markers of infection in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:h229.
- Oddie S, Knibb N: Risk factors for early onset neonatal group B streptococcal sepsis: Case-control study. *Br Med J* 2002;325:308.
- Rønnestad A, Abrahamson T, Medbo S, et al: Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics* 2005;115:e269-e276.
- Rønnestad A, Abrahamson T, Medbo S, et al: Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;115:c262-c268.
- Saiman L, Ludington L, Pfarrer M, et al: Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-324.
- Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, et al: Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 2002;51:1-22.
- Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al: A population-based comparison of strategies to prevent early onset group B streptococcal disease in neonates. *N Engl J Med* 2002;347:233-239.
- Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al: Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-2365.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al: To tap or not to tap: High likelihood of meningitis without sepsis among very low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113:1181-1186.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al: Changes in pathogens causing sepsis in very low birthweight infants. *N Engl J Med* 2002;347:240-247.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al: Late-onset sepsis in very low birth-weight neonates: The experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-291.
- Stoll BJ, Hansen N, Higgins RD, et al: Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: The predominance of gram-negative infections continues in the NICHD Neonatal Research Network, 2002-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2005, in press.
- Vergnano S, Sharland M, Kasembe P, et al: Neonatal sepsis: An international perspective. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F220-F224.
- Yoon BH, Romero R, Moon JB, et al: Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1130-1136.

# Parte XII ■ Problemas de salud especiales en la adolescencia

## Capítulo 110 ■ Epidemiología de los problemas de salud en la adolescencia

Renée R. Jenkins

Los riesgos conducnlaes y psicosociales, incluidas las lesiones, justifican una proporción considerable de las causas de morbilidad y mortalidad en los adolescentes estadounidenses. Los adolescentes son el grupo de edad que menos visitas realiza a los médicos de atención primaria, aunque los niños en edad escolar y los adolescentes presentan una mayor probabilidad de no tener satisfechas sus necesidades sanitarias y de retrasar la asistencia médica con respecto a los niños más pequeños. En comparación con otros grupos de edad, los adolescentes y adultos jóvenes están menos cubiertos por seguros. En comparación con los niños y adolescentes que tienen cobertura de un seguro, es menos frecuente que los que no tienen cobertura de un seguro realicen visitas preventivas, tengan algún tipo de atención habitual y suelen irse sin un tratamiento de sus síntomas. A pesar de recibir cuidados preventivos, los adolescentes siguen teniendo una menor tendencia a tratar los temas de las enfermedades de transmisión sexual, del VIH o la prevención del embarazo en esas visitas. Los adolescentes con experiencia sexual hablan más de esos temas que los que no tienen experiencia, pero la frecuencia sigue siendo baja, con un 64% para las chicas con experiencia sexual y un 33,5% para los chicos con experiencia sexual.

TABLA 110-1. Porcentaje de accidentes de tráfico mortales en función de sus características, 2003

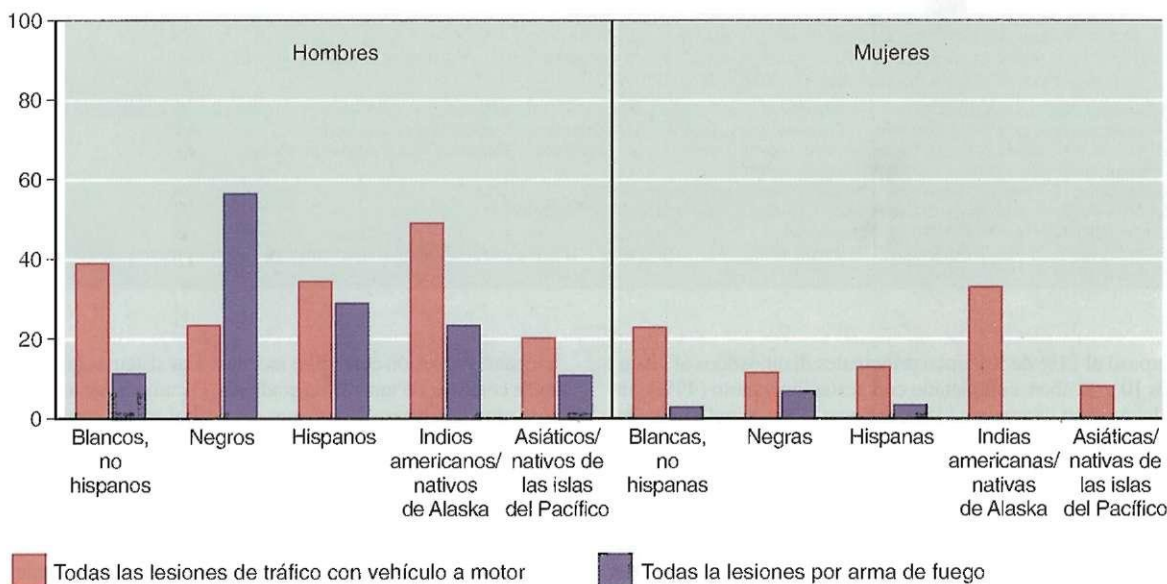
| EOD DEL CONDUCTOR                            | 16 | 17-19 | 20-49 |
|--|----|-------|-------|
| Error del conductor                          | 77 | 73    | 57    |
| Velocidad excesiva                           | 38 | 36    | 23    |
| Vehículo único                               | 50 | 45    | 39    |
| >3 ocupantes                                 | 28 | 24    | 18    |
| Conductores fallecidos con alcoholemia >0,08 | 13 | 27    | 42    |

Del Insurance Institute for Highway Safety, *Beginning Teenage Drivers*, disponible en [www.iihs.org/ssafety/factsheets/beginningdrivers.htm](http://www.iihs.org/ssafety/factsheets/beginningdrivers.htm) (acceso el 3 de octubre, 2005).

En el marco de los centros de salud, las revisiones médicas (10%) y el acné fueron los principales motivos de consulta en los sujetos de 10-14 y 15-19 años, respectivamente, seguidos por las infecciones de vías respiratorias altas agudas y las gestaciones normales. Los niños discapacitados, como grupo, acceden a los servicios sanitarios con más frecuencia que los que carecen de discapacidades, y la mayor parte de niños discapacitados son adolescentes, 84,3 casos/1.000 en adolescentes con edades de 12 a 17 años, a diferencia de los 33,2 casos/1.000 en niños menores de 6 años. En conjunto, los problemas de habla, órganos de los sentidos e inteligencia (sobre todo, retraso mental), así como las enfermedades respiratorias (en especial, asma), constituyen las principales categorías diagnósticas de discapacidad.

Las causas de hospitalización más importantes en los adolescentes van en paralelo con los diagnósticos realizados ambulatoriamente en este grupo, excepto los trastornos mentales. La hospitalización por enferme-

Muertes por cada 100.000 adolescentes de 15 a 19 años



NOTA: Las muertes por arma de fuego entre las mujeres indias americanas/nativas de Alaska y las asiáticas/nativas de las islas del Pacífico eran demasiado pocas como para calcular una tasa fiable.

Figura 110-1. Tasas de mortalidad en los adolescentes de 15 a 19 años en función del sexo, de la raza, del origen hispano y del tipo de lesión, 2002. (Datos procedentes de Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System; figura de *America's Children: Key National Indicators of Well-Being 2005*.)



**TABLA 110-2.** Veintiún objetivos fundamentales de salud para los adolescentes y adultos jóvenes

| N.º DE OBJETIVO                           | OBJETIVO   | REFERENCIA (AÑO)  | OBJETIVO PARA 2010                  |
|---|--|---|-------------------------------------|
| 16-03. (a,b,c)                            | Reducir la tasa de muertes de adolescentes y adultos jóvenes<br>10 a 14 años<br>15 a 19 años<br>20 a 24 años   | 21,5/100.000 (1998)<br>69,5/100.000 (1998)<br>92,7/100.000 (1998) | (por 100.000)<br>16,8<br>39,8<br>49 |
| <b>LESIÓN NO INTENCIONADA</b>             |  |   |                                     |
| 15-15.(a)                                 | Reducir las muertes causadas por accidentes de vehículos a motor; 15-24 años   | 25,6/100.000 (1999)   | *                                   |
| 26-01.(a)                                 | Reducir las muertes y las lesiones causadas por los accidentes de vehículos relacionados con alcohol y drogas;<br>15-24 años   | 13,5/100.000 (1998)   | *                                   |
| 15-19.                                    | Aumento del uso de los cinturones de seguridad. Alumnos de 9.º-12.º grado  | 84% (1999)  | 92%                                 |
| 26-06.                                    | Reducir la proporción de adolescentes que fueron en coche, durante el mes anterior, con un conductor que había estado bebiendo alcohol; alumnos de 9.º-12.º grado  | 33% (1999)  | 30%                                 |
| <b>VIOLENCIA</b>                          |  |   |                                     |
| 18-01.                                    | Reducir la tasa de suicidio.<br>10 a 14 años<br>15 a 19 años   | 1,2/100.000 (1999)<br>8,0/100.000 (1999)                          | *<br>*                              |
| 18-02.                                    | Reducir la tasa de intentos de suicidio por adolescentes que necesitaban atención médica; alumnos de 9.º-12.º grado  | 26% (1999)  | 1%                                  |
| 15-32.                                    | Reducir la tasa de homicidios.<br>10 a 14 años<br>15 a 19 años   | 1,2/100.000 (1999)<br>10,4/100.000 (1999)                         | *<br>*                              |
| 15-38.                                    | Reducir las peleas físicas entre adolescentes; alumnos de 9.º-12.º grado   | 36% (1999)  | 32%                                 |
| 15-39.                                    | Reducir el uso de armas por adolescentes en las escuelas; alumnos de 9.º-12.º grado  | 6,9% (1999)   | 4,9%                                |
| <b>ABUSO DE SUSTANCIAS Y SALUD MENTAL</b> |  |   |                                     |
| 26-11.(d)                                 | Reducir la proporción de personas implicadas en juergas donde se beben bebidas alcohólicas; 12-17 años   | 7,7% (1998)   | 2%                                  |
| 26-10.(b)                                 | Reducir el consumo del mes anterior de sustancias ilegales (marihuana); 12-17 años   | 8,3% (1998)   | 0,7%                                |
| 06-02.                                    | Reducir la proporción de niños y adolescentes con discapacidades que dicen estar tristes, infelices o deprimidos;<br>4-17 años   | †   | †                                   |
| 18-07.*                                   | Aumentar la proporción de niños con problemas de salud mental que reciben tratamiento  | 59,0% (2001)  | 66%                                 |
| <b>SALUD REPRODUCTIVA</b>                 |  |   |                                     |
| 09-07.                                    | Reducir los embarazos en mujeres adolescentes; 15-17 años  | 68/1.000 mujeres (1996)   | 43/1.000                            |
| 13-05.                                    | Reducir el número de nuevos casos de VIH/SIDA diagnosticados en adolescentes y adultos; 13-24 años   | 16.479 (1998) ‡   | §                                   |
| 25-01.(a,b,c)                             | Reducir la proporción de adolescentes y adultos jóvenes con infecciones por <i>Chlamydia trachomatis</i> ; 15-24 años  |   |                                     |
|   | Mujeres que acuden a clínicas de planificación familiar  | 5% (1997)   | 3%                                  |
|   | Mujeres que acuden a clínicas de enfermedades de transmisión sexual  | 12,2% (1997)  | 3%                                  |
|   | Hombres que acuden a clínicas de enfermedades de transmisión sexual  | 15,7% (1997)  | 3%                                  |
| 25-11.(a,b,c)                             | Aumentar la proporción de adolescentes (alumnos de 9.º-12.º grado) que:<br>Nunca hayan practicado el sexo<br>Aunque tengan experiencia sexual, ahora no son activos sexualmente<br>Si son activos sexualmente en la actualidad, usaron preservativo la última vez que tuvieron relaciones sexuales | 50% (1999)<br>27% (1999)<br>58% (1999)                            | 56%<br>30%<br>65%                   |
| <b>ENFERMEDADES CRÓNICAS</b>              |  |   |                                     |
| 27-02.(a)                                 | Reducir el consumo de tabaco en los adolescentes; alumnos de 9.º-12.º grado  | 40% (1999)  | 21%                                 |
| 19-03.(b)                                 | Reducir la proporción de niños y adolescentes con sobrepeso u obesos; 12-19 años   | 11% (1988-1994)   | 5%                                  |
| 22-07.                                    | Aumentar la proporción de adolescentes que practican actividad física que activa la función cardiorrespiratoria ≥3 días a la semana durante ≥20 min cada vez; alumnos de 9.º-12.º grado  | 65% (1999)  | 85%                                 |

Los 21 Objetivos fundamentales de salud representan las cuestiones más serias sobre salud y seguridad a las que se enfrentan los adolescentes y los adultos jóvenes (edades entre 10 y 24 años): mortalidad, lesión no intencionada, abuso de sustancias y salud mental, salud reproductiva y la prevención de enfermedades crónicas durante la edad adulta.

Nota: en cursiva figuran los resultados fundamentales de salud y en letra normal las conductas que contribuyen principalmente a los resultados importantes.

\*Objetivo para 2010 no aportado para el grupo de adolescentes/adultos jóvenes.

†Referencia y objetivo que incluye a grupos de edad fuera de los parámetros para adolescentes y adultos.

‡Referencia propuesta se muestra pero todavía no ha sido aprobada por el Comité Directivo de *Healthy People 2010*.

§Objetivo en desarrollo: referencia y objetivo para 2010 aparecerá en 2005.

De U.S.Department of Health and Human Services: *Healthy People 2010*, 1 y 2.Washington, DC, U.S. Government Printing Office, noviembre 2000. Esta información también está disponible en <http://wonder.cdc.gov/data2010/>.

dad mental supuso el 21% de los cinco principales diagnósticos al alta en 2002 entre los 10 y 21 años, completado con gestación y parto (49%), enfermedades del aparato digestivo (11%), lesiones (9%), y enfermedades de las vías respiratorias (5,5%).

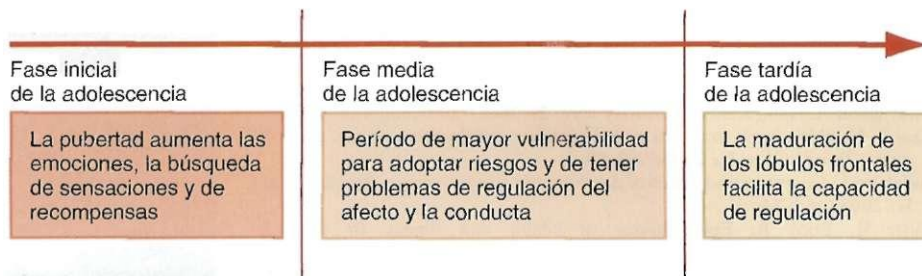
Los procesos con una mayor repercusión en la salud de los adolescentes son el embarazo no deseado precoz, las infecciones de transmisión sexual, los trastornos mentales, las lesiones y el consumo y abuso de sustancias tóxicas. Los accidentes de automóviles y motocicletas son las principales causas de morbilidad y mortalidad durante la adolescencia. El alcohol aparece como factor en un tercio de los accidentes mortales en los que intervienen adolescentes. Además, otros factores, tales como un error del conductor, un menor uso de los cinturones de seguridad y la presencia de otros pasajeros adolescentes, aumentan la gravedad de los choques en los que participan conductores adolescentes (tabla 110-1, fig. 110-1). Se producen unas 100 lesiones no mortales por cada adolescente fallecido en accidentes de tráfico. Estas lesiones son la principal causa de discapacidad en los ado-

lescentes por lesión cerebral o medular. Los sistemas que otorgan el permiso de conducir de una forma graduada, el cumplimiento más estricto de las leyes que restringen el consumo de alcohol en los menores y limitaciones del horario en que se permite la conducción nocturna son estrategias que han demostrado eficacia en la prevención de la mortalidad y morbilidad.

El programa National Initiative to Improve Adolescent Health (Iniciativa nacional para mejorar la salud de los adolescentes) para el año 2010, ha identificado 21 objetivos sanitarios fundamentales para los adolescentes y los adultos jóvenes como una estrategia para centrar los recursos estatales y comunitarios y a los profesionales sanitarios en mejorar el estado de salud de los adolescentes estadounidenses (tabla 110-2). Hasta la fecha se ha conseguido una mejora importante de la incidencia del embarazo en adolescentes, del consumo de tabaco, pequeñas mejoras en algunas áreas (peleas, uso de armas, uso del cinturón de seguridad), pero también empeoramiento en otras como los accidentes de coche, la infección por clamidias y la obesidad.



Figura 110-2. Se ha especulado que el impacto de la pubertad en el despertar y la motivación se produce antes de que finalice la maduración de los lóbulos frontales. Esta diferencia de tiempo origina un período de mayor vulnerabilidad frente a problemas de regulación del afecto y la conducta que pueden explicar el mayor número de acciones de riesgo, imprudencias y el inicio de problemas emocionales y conductuales en la adolescencia, (De Steinberg L: Cognitive and affective development in adolescence. *Trends Cogn Sci* 2005;9:69-74.)



**TABLA 110-3.** Cambios del desarrollo en la adolescencia

|                                  | BIOLÓGICOS   | PSICOLÓGICOS   | SOCIALES  |
|----------------------------------|--|--|---|
| Fase temprana de la adolescencia | Fase temprana de la pubertad (chicas: desarrollo del botón mamario y del vello púbico, inicio del tirón de crecimiento; chicos: aumento de tamaño de los testículos, inicio del crecimiento genital)   | Pensamiento concreto pero conceptos morales Iniciales, progresión del desarrollo de la identidad sexual (orientación sexual), posible tendencia homosexual, nueva valoración de la imagen corporal                         | Separación emocional de los padres, inicio de la identificación con sus semejantes, conductas exploratorias tempranas (tabaco, violencia)   |
| Fase media de la adolescencia    | Chicas: fase media de la pubertad y final del crecimiento, menarquia, desarrollo de la forma del cuerpo femenino con depósito de grasa; chicos: fase media de la pubertad, espermatogénesis y eyaculaciones nocturnas, cambios de la voz, inicio del crecimiento | Pensamiento abstracto pero el yo sigue viéndose como «a prueba de balas», mayores capacidades verbales, identificación de la ley con moralidad, inicio de la ideología ferviente (religiosa, política)                     | Separación emocional de los padres, identificación con sus semejantes, aumento del riesgo para la salud (tabaco, alcohol...), tendencia heterosexual, planes vocacionales tempranos |
| Fase tardía de la adolescencia   | Chicos: final de la pubertad, aumento continuo de la masa muscular y del crecimiento del vello corporal  | Pensamiento abstracto complejo, identificación de la diferencia entre la ley y la moralidad, mayor control de los impulsos, desarrollo de la identidad personal, desarrollo o rechazo de ideologías religiosas y políticas | Desarrollo de la autonomía social, relaciones íntimas, desarrollo de la capacidad vocacional e independencia financiera   |

Adaptada de McIntosh N, Helms P, Smyth R (editores): *Forfar and Arncliffe Textbook of Paediatrics*, 6.ª ed. Edimburgo, Churchill Livingstone, 2003, págs. 1757-1768 y Christie D. Viner Adolescent development. *Br Med J* 2005;330:301-304.

**TABLA 110-4.** Factores de riesgo y factores protectores identificados para las conductas de salud de los adolescentes

| CONDUCTA                          | FACTORES DE RIESGO   | FACTORES PROTECTORES   |
|-----------------------------------|--|--|
| Fumar                             | Depresión y otros problemas de salud mental, consumo de alcohol, desconexión de la escuela o de la familia, dificultad para hablar con los padres, etnia minoritaria, bajo rendimiento escolar, compañeros fumadores   | Conexión familiar, percepción de estado de salud, grandes expectativas de los padres, baja prevalencia del consumo de tabaco en la escuela |
| Consumo de alcohol y drogas       | Depresión y otros problemas de salud mental, baja autoestima, acceso familiar fácil al alcohol, trabaja fuera del colegio, dificultad para hablar con los padres, factores de riesgo para pasar de consumo ocasional a habitual de sustancias (tabaco, disponibilidad de sustancias tóxicas, consumo de los compañeros, otras conductas de riesgo) | Conexión con la escuela y la familia, afiliación religiosa   |
| Embarazo adolescente              | Deprivación, residencia en la ciudad, bajas expectativas educativas, ningún acceso a los servicios de salud reproductiva, consumo de alcohol y drogas  | Conexión con la escuela y la familia, afiliación religiosa   |
| Infecciones de transmisión sexual | Problemas de salud mental, abuso de sustancias tóxicas   | Conexión con la escuela y la familia, afiliación religiosa   |

Adaptada de McIntosh N, Helms P, Smyth R (editores): *Forfar and Arncliffe Textbook of Paediatrics*, 6.ª ed. Edimburgo, Churchill Livingstone, 2003, págs. 1757-1768 y Viner R, Macfarlane A: Health promotion. *Br Med J* 2005;330:527-529.

Las comparaciones internacionales de las conductas del estado de salud se organizan a través de la colaboración en las investigaciones de la Organización Mundial de la Salud, en concreto del estudio Health Behaviour in School-aged Children (Conducta del estado de salud de los niños en edad escolar). Estos datos todavía son limitados y no ofrecen información de los países asiáticos y africanos. Los datos sobre el consumo de tabaco y alcohol en los adolescentes de 11-15 años muestran que Estados Unidos ocupa el puesto 31 de 35 en el consumo diario de tabaco, con un 43% de chicas y un 55% de chicos que dicen haber fumado alguna vez. Groenlandia, Lituania y Ucrania encabezan la lista de los países analizados acerca del consumo de tabaco, con más de un 88% de los chicos de 15 años que indican haber fumado alguna vez. Dinamarca y Gales encabezan la lista de consumo de alcohol por adolescentes, con un 60% o más de los adolescentes de 15 años que se emborrachan dos o más veces por semana; en Estados Unidos esta cifra es de un 22-30%. En cuanto a la conducta asociada con el riesgo de obesidad, las encuestas muestran que los adolescentes estadounidenses hacen más actividad física que los adolescentes de otros países, pero también que desayunan menos a menudo y que beben más refrescos que la mayoría de adolescentes. Las conductas sanas como consumo de fruta y verduras a diario también se encuentran por debajo de la media en los adolescentes estadounidenses. La recogida y el análisis de datos internacionales aportan una base consistente para elaborar medidas e iniciativas de acción para mejorar la salud global de los adolescentes.

La adolescencia es un período de grandes cambios biológicos, psicológicos y sociales (tabla 110-3). Muchos de los cambios psicológicos tienen

un origen biológico en el desarrollo y la maduración posterior del sistema nervioso central, sobre todo en las áreas del lóbulo frontal que son las responsables de la función ejecutiva (fig. 110-2). Además del desarrollo cognitivo, existen factores de riesgo y factores protectores de las conductas de salud erróneas en los adolescentes que dependen del entorno social, así como del estado de salud mental del adolescente (tabla 110-4).

American Medical Association: Guidelines for adolescent preventive services (GAPS). Available at: [www.ama-assn.org/ama/upload/mni/39/gapsmono.pdf](http://www.ama-assn.org/ama/upload/mni/39/gapsmono.pdf) (accessed).

Christie D, Viner R: Adolescent development. *Br Med J* 2005;330:301-304.

Carrie C, Roberts C, Morgan A, et al (editors): *Young People's Health in Context, Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) Study: International Report from the 2001/2002 Survey*. Geneva, World Health Organization, Health Policy for Children and Adolescents (HFPCA), Series No. 4, 2004.

Dahl RE: Adolescent brain development: A period of vulnerabilities and opportunities. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1021:1-22.

Eaton D, Kann L, Kinchen S, et al: Youth risk behavior surveillance—United States, 2005. *MMWR Surveill Summ* 2006;55:1-108.

Federal Interagency Forum on Child and Family Statistics: *America's Children: Key National Indicators of Well-Being*. Washington, DC, Federal Interagency Forum on Child and Family Statistics, 2005.

Insurance Institute for Highway Safety, Beginning Teenage Drivers. Available at: [www.iihs.org/safety\\_facts/teens/beginning\\_drivers.htm](http://www.iihs.org/safety_facts/teens/beginning_drivers.htm) (accessed October 3, 2005).

Lancet: Who is responsible for adolescent health? *Lancet* 2004;363:2009.  
 Maternal and Child Health Bureau: *Child Health USA 2004*. Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services, HRSA, MCHB, 2004.  
 McPherson A: Adolescents in primary care. *Br Med J* 2005;330:465-467.  
 Pans T: iYlaping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Set* 2005;9:60-68.  
 Steinberg L: Cognitive and affective development in adolescence. *Trends Cogn Set* 2005;9:69-74.  
 Vinc R, Booy R: Epidemiology of health and illness. *Br Med J* 2005;330:411-414.  
 Viner R, Macfarlane A: Health promotion. *Br Med J* 2005;330:527-529.

## Capítulo 111 ■ Atención sanitaria de los adolescentes Renée R. Jenkins

### Capítulo 114 Atención sanitaria de los adolescentes

Las principales causas de muerte y discapacidad en los adolescentes se pueden prevenir. La sociedad tiene la oportunidad de reducir esa morbi-mortalidad que se puede prevenir y fomentar una salud y un desarrollo óptimos de los adolescentes si se ocupa de manera adecuada de las necesidades sanitarias de este grupo de edad. La Organización Mundial de la Salud en colaboración con el Fondo Internacional de Naciones Unidas para las Urgencias en la Infancia y el Fondo de Población de las Naciones Unidas ha desarrollado una **agenda común** de acción para conseguir un desarrollo sano en la segunda década de vida para que los jóvenes tengan oportunidades de: «1) adquirir información precisa sobre sus necesidades sanitarias; 2) crear las habilidades vitales necesarias para evitar una conducta de riesgo; 3) obtener asesoramiento, sobre todo en situaciones de crisis; 4) tener acceso a los servicios sanitarios (incluidos los servicios de salud reproductiva) y 5) vivir en un entorno seguro y comprensivo».

La Society for Adolescent Medicine identificó diez criterios de programas y directrices para garantizar una atención global y de alta calidad a los adolescentes. Todos los adolescentes y adultos jóvenes que no tengan acceso a un seguro privado deben disponer de una **cobertura sanitaria** asequible, continua y no sujeta a la exclusión por condiciones preexistentes. Los **beneficios globales y coordinados** deben satisfacer las necesidades de desarrollo de los adolescentes, sobre todo los servicios de salud reproductiva, salud mental, salud dental y abuso de sustancias tóxicas. Se debe garantizar la financiación de los **proveedores y programas de la red de seguridad**, como centros sanitarios de los colegios, centros sanitarios comunitarios, clínicas de planificación familiar y de infecciones de transmisión sexual que tratan a adolescentes y jóvenes adultos, para asegurar su viabilidad y sostenibilidad. Deben recogerse y analizarse los datos de la **calidad de la atención** en función de la edad, para controlar las medidas de rendimiento para las necesidades de asistencia sanitaria de los adolescentes específicas de la edad. Un servicio poco **asequible económicamente** dificulta obviamente al acceso y se debe evitar como barrera para los servicios preventivos. La **confidencialidad** y el acceso a la asistencia que requieren el consentimiento del adolescente deben estar disponibles y debe fomentarse la participación familiar. Los planes y los proveedores sanitarios deben estar **compensados** para soportar la variedad y la intensidad de los servicios necesarios para satisfacer las necesidades de desarrollo y sanitarias de los adolescentes. En todas las comunidades deben estar disponibles **proveedores de atención sanitaria, con formación y experiencia** para tratar a los adolescentes. El contenido de la atención recomendada mejora con la creación y divulgación de una educación oportuna sobre las directrices preventivas con respecto a la salud de los adolescentes (tabla 111-1). La facilidad de reconocimiento y las expectativas de que las necesidades de un adolescente se puedan abordar en un determinado ámbito se relacionan con la **visibilidad y la flexibilidad** de las instalaciones y los servicios. El personal de los servicios debe estar accesible y debe tener competencia lingüística y cultural. Los servicios sanitarios deben estar **coordinados** para responder a las necesidades sanitarias de los adolescentes a escala local, estatal y nacional. La coordinación debe referirse a la financiación y prestación de los servicios para reducir las disparidades de la atención.

Los adolescentes tienen la menor tasa anual de visitas a consultas médicas, en comparación con otros grupos de edad (fig. 111-1). En todos los gru-

**TABLA 111-1. Comparación de las recomendaciones de los servicios preventivos para adolescentes desarrolladas por las organizaciones nacionales\***

|   | AAFP     | AAP   | AMA   | BF    | USPSTF   |
|---|----------|-------|-------|-------|----------|
| <b>Vacunaciones</b>                               |          |       |       |       |          |
| Recomendaciones de ACIP                           | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| <b>Guía sanitaria para adolescentes</b>           |          |       |       |       |          |
| Desarrollo normal <sup>1</sup>                    | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | No       |
| Prevención de lesiones <sup>1</sup>               | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Nutrición <sup>1</sup>                            | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Actividad física <sup>1</sup>                     | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Salud dental <sup>1</sup>                         | Sí       | Sí    | No    | Sí    | Sí       |
| Autoexploración mamaria o testicular <sup>1</sup> | Sí       | Sí    | No    | Sí    | No       |
| Protección cutánea <sup>1</sup>                   | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Guía sanitaria para los padres <sup>1</sup>       | No       | Sí    | Sí    | Sí    | No       |
| Detección selectiva/asesoramiento <sup>1</sup>    |          |       |       |       |          |
| Obesidad <sup>1</sup>                             | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Anticoncepción <sup>1</sup>                       | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Consumo de tabaco <sup>1</sup>                    | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Consumo de alcohol <sup>1</sup>                   | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Uso de sustancias tóxicas <sup>1</sup>            | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Hipertensión <sup>1</sup>                         | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Depresión/suicidio <sup>1</sup>                   | No       | Sí    | Sí    | Sí    | No       |
| Trastornos alimentarios <sup>1</sup>              | No       | Sí    | Sí    | Sí    | No#      |
| Rendimiento escolar <sup>1</sup>                  | No       | Sí    | No    | Sí    | No       |
| Audición <sup>1</sup>                             | No       | Sí    | No    | Sí    | No       |
| <b>Pruebas</b>                                    |          |       |       |       |          |
| Tuberculosis <sup>1</sup>                         | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Citología cervicovaginal <sup>1</sup>             | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Infección por el VIH <sup>1</sup>                 | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Enfermedades de transmisión sexual <sup>1</sup>   | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | Sí       |
| Colesterol <sup>1</sup>                           | Sí       | Sí    | Sí    | Sí    | No       |
| Análisis de orina <sup>1</sup>                    | No       | Sí    | No    | No    | No       |
| Hematocrito <sup>1</sup>                          | No       | Sí    | No    | No    | No       |
| Frecuencia de las visitas                         | Ajustada | Anual | Anual | Anual | Ajustada |
| Intervalo de edad en años **                      | 13-18    | 11-21 | 11-21 | 11-21 | 11-24    |

\*AAFP, Academia Americana de Médicos de Familia (datos de la AAFP); AAP, Academia Americana de Pediatría (datos de la AAP); AMA, Asociación Médica Americana (datos de Elster y Kuznets); BF, Bright Futures (datos de Gteen, ed.); y USPSTF, Grupo de Trabajo de los Servicios Preventivos de EE.UU. (datos de USPSTF).

<sup>1</sup>Procedimiento recomendado en todos los adolescentes/padres.

<sup>1</sup>Incluye aportar información a los adolescentes sobre desarrollo físico, psicosocial y sexual normal.

<sup>1</sup>Incluye actividades como promover el uso de cinturones de seguridad y cascos, colocación de alarmas contra incendios en la casa y reducir el riesgo de lesión por armas de fuego y violencia. Las actividades para prevenir las lesiones difieren de una organización a otra.

<sup>1</sup>La AAP recomienda «valoración del desarrollo/conductual».

<sup>1</sup>Procedimiento recomendado para determinados adolescentes con alto riesgo de problema médico.

<sup>1</sup>El maltrato infantil no se trata como un tema de detección selectiva separado, sino que se incluye en la evaluación general para detectar violencia familiar.

\*\*La AAP, AMA y BF diferencian entre las etapas de desarrollo de la adolescencia.

De *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews*—Vol. 14, N.º 2, Junio 2003. Filadelfia, Hanley & Belfus, una filial de Elsevier.

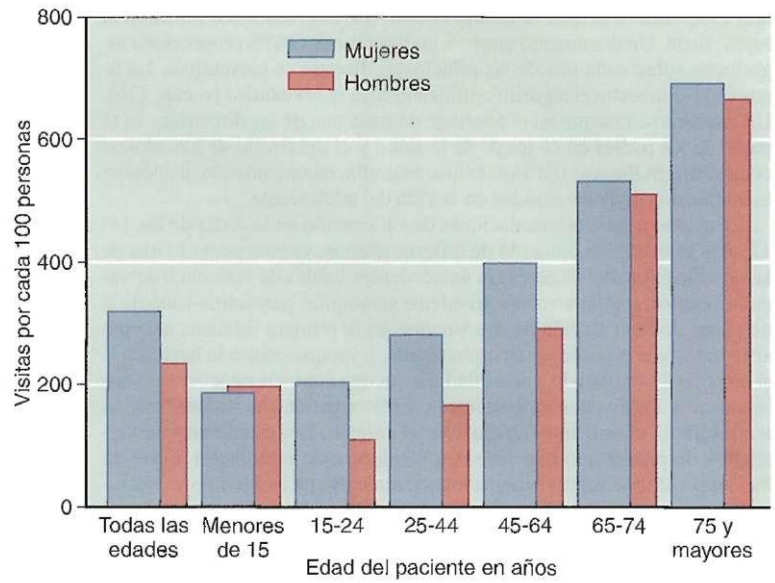
Tabla original de Elster AB: Comparison of recommendations for adolescent clinical preventive Services developed by national organizations. *Aren Pediatr Adolesc Med* 1998;152:195.

pos de edad, incluidos los adolescentes, los individuos sin seguro médico reciben una menor atención sanitaria y la cobertura del seguro es peor en los adolescentes y en los adultos jóvenes. En 2000, había más adolescentes (12-17 años) sin seguro que niños menores de 12 años, un 12,3% en comparación con un 11,3%. Los que menos están cubiertos por seguros son los adolescentes mayores y los adultos jóvenes (18-24 años), con un 72,7% en 2000, más del doble de la tasa de adolescentes jóvenes sin seguro.

La complejidad e interacción de los procesos de desarrollo físico, cognitivo y psicosocial durante la adolescencia precisan sensibilidad y habilidad por parte del profesional sanitario (v. cap. 110). La educación y promoción de la salud, así como la prevención de enfermedades, debe ser el centro de cada visita con un adolescente. Los médicos que conocen las directrices de salud en adolescentes y que utilizan herramientas gráficas para la documentación mejoran la detección selectiva y el asesoramiento de las conductas de alto riesgo en las visitas preventivas. Varias directrices han sido propuestas por diversas organizaciones. El U.S. Preventive Services Task Force utiliza criterios basados en la evidencia para establecer las recomendaciones, pero reconoce que las pruebas a veces son insuficientes en algunos casos. Un análisis comparativo de las directrices revela las más similitudes que diferencias (tabla 111-2). Las directrices GAPS (Guidelines for Adolescent Preventive Services) de la Asociación Médica Americana, diseñadas exclusivamente para adolescentes, tienden a ser



Figura 111-1. Tasa anual de visitas a consultas médicas según la edad y el sexo: listados Unidos, 2002. (Del National Center for Health Statistics, 2004.)



**TABLA 111-2.** Comparación de las directrices de supervisión

| FUENTE PERIODICIDAD                                      | AAP ANUAL      | GAPS ANUAL     | FUTURES ANUAL  |
|--|----------------|----------------|----------------|
| <b>ORIENTACIÓN ANTICIPADORA</b>                          |                |                |                |
| Crianza de los hijos                                     | X              | X              | X              |
| Desarrollo de los adolescentes                           | X              | X              | X              |
| Prácticas de seguridad                                   | X              | X              | X              |
| Dieta y ejercicio  | X              | X              | X              |
| Estilo de vida saludable                                 | X              | X              | X              |
| Salud bucodental   | X              |                | X              |
| <b>DETECCIÓN SELECTIVA</b>                               |                |                |                |
| Consumo de tabaco  | X              | X              | X              |
| Consumo de alcohol y drogas                              | X              | X              | X              |
| Comportamiento sexual                                    | X              | X              | X              |
| Rendimiento escolar                                      | X              | X              | X              |
| Depresión/riesgo de suicidio                             | X              | X              | X              |
| Trastornos alimentarios                                  | X              | X              |                |
| Problemas de aprendizaje                                 |                | X              | X              |
| Malos tratos   | X              | X              | X              |
| <b>EVALUACIÓN FÍSICA CON RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS</b> |                |                |                |
| Hipertensión arterial                                    | X*             | X              |                |
| Obesidad   | X*             | X              | X              |
| Cáncer de mama (autoexploración)                         | X              |                | X              |
| Exploración completa                                     | X              | X              | X              |
| Escoliosis   | X              |                | X              |
| <b>PRUEBAS</b>   |                |                |                |
| Hiperlipidemia   | X              | X              | X              |
| Tuberculina  | X <sup>†</sup> | X <sup>†</sup> | X <sup>†</sup> |
| Visión   | X              |                | X              |
| Anemia   | X              |                | X              |
| Gonococia, clamidiasis, sífilis <sup>‡</sup>             | X              | X              | X              |
| Verrugas genitales (VPH) <sup>§</sup>                    |                | X              |                |
| Infección por el VIH                                     | X              | X              | X              |
| Cáncer de cuello uterino <sup>¶</sup>                    | X              | X              | X              |
| <b>VACUNACIONES</b>                                      |                |                |                |
| Triple vírica  | X              | X              | X              |
| dT   | X              | X              | X              |
| Hepatitis B  | X              | X              | X              |

\*Recomienda obtener y representar únicamente las mediciones.

<sup>†</sup>En situaciones específicas.

<sup>‡</sup>Al menos una vez durante la adolescencia (14-16 años).

<sup>§</sup>En adolescentes sexualmente activos.

<sup>¶</sup>En chicas adolescentes sexualmente activas o ≥18 años.

#### Recopilar información

##### A. Respuestas al cuestionario

##### B. Orientación sanitaria

#### Continuar la evaluación

##### C. Cuestiones adicionales para determinar el riesgo de:

- ETS
- Infección por el VIH
- Embarazo
- Explotación sexual

#### Identificación de problemas

##### D. Espectro continuo de riesgo

##### Bajo riesgo

- Adolescente mayor
- Relación estable
- Uso regular de anticonceptivos y preservativos

##### Riesgo moderado

- Relación inestable
- Múltiples parejas
- Uso infrecuente de anticonceptivos y preservativos
- Antecedente de ETS o embarazo
- Chicas de maduración precoz
- Chicos de maduración tardía

##### Riesgo alto

- Adolescente joven
- Consumo de alcohol u otras drogas
- Vida en un entorno alternativo
- Uso de drogas por vía parenteral o cocaína
- Pareja del mismo sexo
- Prostitución
- Víctima de abuso sexual
- El sexo es coercitivo

#### Soluciones

##### E. Realizar pruebas de detección de ETS (en ambos sexos) y cáncer de cuello uterino

##### F. Tratar las ETS según las directrices de los CDC

##### G. Asesoramiento y disponibilidad de anticonceptivos

##### H. Pruebas de VIH y asesoramiento

##### I. Ofrecer vacuna contra la hepatitis B

##### J. Derivar para posterior evaluación y tratamiento

Figura 111-2. Algoritmo sobre la sexualidad. (De Levenberg PB, Elster AB: *Guidelines for Adolescent Preventive Services. Clinical Evaluation and Management Handbook*. Chicago, American Medical Association, 1995. © American Medical Association 1995.)

más específicas a la hora de definir criterios de intervención o remisión al especialista. Un documento anexo a las directrices GAPS proporciona algoritmos sobre cada una de las principales directrices preventivas. La figura 111-2 muestra el algoritmo utilizado para la sexualidad (v. cap. 116). Un elemento constante en el abordaje de cada una de las directrices es el papel de los padres en el apoyo de la salud y el desarrollo de los adolescentes. Bright Futures (BF) va incluso más allá, recomendando el apoyo y la interacción de la comunidad en la vida del adolescente.

En cuanto a las recomendaciones de vacunación en la visita de los 11-12 años se incluyen: recuerdo de difteria-tétanos; vacuna para el virus de la varicela para adolescentes sin antecedentes fiables de varicela o de vacuna anterior; segunda vacuna trivalente sarampión-parotiditis-rubéola si no existe documentación de dos vacunas en la primera infancia, excepto si se trata de una adolescente embarazada, y vacuna contra la hepatitis B si no se ha administrado a esta edad. La vacuna antimeningocócica es habitual entre los jóvenes adolescentes y se recomienda una vacuna tetravalente a los 11 años o antes de empezar el colegio. Los estudiantes universitarios de primer año que viven en residencia de estudiantes y que no han sido vacunados previamente siguen teniendo un riesgo alto y está indicada la vacunación antimeningocócica.

El tiempo dedicado a los distintos elementos de detección selectiva variará en función de las cuestiones que afloren durante la valoración. En jóvenes gays y lesbianas (homosexuales), las cuestiones emocionales y psicológicas relacionadas con sus experiencias, desde el miedo hasta el trauma de la homofobia, pueden dirigir al clínico a dedicar más tiempo a la evaluación de los apoyos emocionales y psicológicos en su entorno (v. cap. 13.2). En los jóvenes con enfermedades crónicas o necesidades especiales, la valoración de los comportamientos de riesgo no debe omitirse ni subestimarse al suponer que ellos no experimentan las vulnerabilidades «normales» de los adolescentes.

## 111.1 • CUESTIONES LEGALES

En Estados Unidos, el derecho de un menor a **consentir** un tratamiento sin el conocimiento de sus padres está regulado por leyes estatales. Algunos estados establecen límites de edad, generalmente alrededor de los 12-15 años. Normalmente, el derecho al propio consentimiento del tratamiento está garantizado por estatutos de salud pública cuando existe sospecha de una infección de transmisión sexual. Dado que dichas enfermedades son a menudo asintomáticas, esta medida se interpreta generalmente como un permiso que se otorga al médico para la realización de una exploración (incluida la exploración pélvica en mujeres jóvenes) en cualquier adolescente sexualmente activo únicamente bajo su consentimiento. En muchos estados, los adolescentes pueden dar su consentimiento para recibir asistencia por consumo de drogas o problemas de salud mental. El derecho de los menores a los **anticonceptivos** no ha sido revisado por el Tribunal Supremo, aunque el derecho a la privacidad se mantiene (excepto en la decisión de permitir registros en los colegios sin el proceso debido) y, por consiguiente, muchos estados permiten el suministro de anticonceptivos a adolescentes bajo su consentimiento. Aunque, al amparo del Título X, no se han legislado los intentos de restringir los programas de suministro de anticonceptivos exclusivamente a cuando los padres han sido informados, la publicidad otorgada a la propuesta ha dejado a muchos adolescentes con la noción equivocada de que sus padres serán informados si solicitan medidas de control de natalidad a algún médico. El derecho de un adolescente a **abortar** sin el consentimiento de los padres o con objeciones por parte de éstos varía según el estado.

Los menores también están exentos de la necesidad de consentimiento informado de los padres para recibir un tratamiento médico en las siguientes circunstancias:

1. **Menores emancipados.** Niños que no viven con sus padres, ya no están sujetos al control de éstos, son económicamente independientes, están casados o son miembros del ejército.
2. **Urgencias.** En una urgencia médica, un menor puede ser tratado sin el consentimiento de los padres si, a criterio del médico, un retraso derivado del intento de contactar con los padres puede poner en peligro su vida o salud.
3. **Ley del menor maduro.** Una nueva tendencia en la ley es el reconocimiento de que muchos menores tienen suficiente madurez para entender la naturaleza de su enfermedad, así como los riesgos y beneficios potenciales del tratamiento, y, por tanto, deben recibir dicho tratamiento bajo su propio consentimiento. Se trata particular-

mente del caso en que el riesgo del tratamiento es bajo, beneficiará al menor y se encuentra entre los estándares establecidos de la práctica médica. En estos casos, el médico debe documentar que el adolescente ha actuado de una forma responsable.

Las normas legales con respecto a la confidencialidad de la información son menos coherentes que aquellas que regulan el consentimiento. En general, el derecho al propio consentimiento de la atención sanitaria lleva consigo el derecho a la confidencialidad de tal información. Existen excepciones cuando es obligado informar, como en los casos de maltrato, en algunas disposiciones legales que precisan la revelación a los padres o un peligro autoimpuesto al menor. Cuando se dan estas excepciones, deben ser comunicadas al adolescente y debe proporcionársele la oportunidad de otorgar su consentimiento o conformidad.

Un acompañante debe estar presente siempre que una adolescente sea explorada por un médico varón. La necesidad de acompañantes en la situación de una médico al explorar a un adolescente varón no ha constituido de momento un problema.

## 111.2 • MÉTODOS DE DETECCIÓN SELECTIVA

**ENTREVISTA DEL ADOLESCENTE.** La preparación para una entrevista satisfactoria con un paciente adolescente varía según la relación con él. Los pacientes que pasan de la preadolescencia a la adolescencia con el mismo profesional, así como sus padres, deben ser guiados a través de esta transición. Aunque las normas de confidencialidad son las mismas para los nuevos pacientes y los ya conocidos, el cambio de la relación médico-paciente, que permite una mayor privacidad en la visita y más autonomía en el proceso de salud, puede resultar amenazador tanto para el padre como para el adolescente. En los nuevos pacientes, las fases iniciales de la entrevista son más desafiantes, dada la necesidad de establecer con rapidez una relación de comunicación con el paciente para cumplir los objetivos del encuentro. Los aspectos de confidencialidad y privacidad deben ser expuestos explícitamente, junto con las condiciones en que tal confidencialidad podría verse modificada, es decir, en situaciones de peligro vital o de seguridad. En el caso de pacientes nuevos, los padres deben ser entrevistados con el adolescente o con posterioridad para asegurar que no perciba una violación de la confidencialidad. El médico que dedica tiempo a escuchar, evita declaraciones censuradoras y el uso de la jerga de la calle y muestra respeto por la madurez emergente del adolescente tendrá una mayor facilidad de comunicación con él. El empleo de preguntas abiertas, en lugar de preguntas cerradas, facilitará además la obtención de la anamnesis (la pregunta cerrada «¿Te llevas bien con tu padre?», que conduce a la respuesta «Sí», en comparación con, «¿Qué te gustaría cambiar en tu relación con tu padre?», que podría llevar a una respuesta como «Me gustaría que dejara de menospreciarme, sobre todo delante de mis amigos»).

Las metas de la entrevista o del encuentro clínico son establecer una base de información, identificar problemas y aspectos desde la perspectiva del paciente e identificar problemas y otras cuestiones desde la perspectiva del médico basada en el conocimiento de la salud y otros temas relevantes en el grupo de edad adolescente. Se debe dar al adolescente la oportunidad de expresar sus preocupaciones y las razones por las que solicita atención médica. Tanto al adolescente como a los padres también se les debe ofrecer la oportunidad de expresar las virtudes y éxitos del adolescente, además de comunicar sus problemas.

Se interponen barreras para una entrevista eficaz cuando el entrevistador está distraído con otros sucesos o individuos en el consultorio, cuando hay unos límites de tiempo extremos obvios por cualquiera de las partes o cuando existe un malestar patente en el paciente o el entrevistados. La necesidad de un intérprete cuando el paciente tiene un problema de audición o si éste y el entrevistado no hablan el mismo idioma supone un reto, aunque no necesariamente una barrera en la mayoría de las ocasiones (cap. 4). Algunas observaciones durante la entrevista resultan útiles en la valoración global de la madurez del paciente, la presencia o ausencia de depresión y la relación entre los padres y el adolescente. Dado el papel fundamental de una entrevista exitosa en el proceso de detección selectiva, los médicos que deseen una atención completa de los adolescentes deben presentar una formación y una experiencia adecuadas.

**VALORACIÓN PSICOSOCIAL.** Deben formularse algunas preguntas para detectar a los adolescentes con dificultades en sus relaciones con otros



**TABLA 111-3. HEADS/S F/FIRST\*\***

|   |
|---|
| Hogar. Espacio, privacidad, frecuentes traslados, vecindario.   |
| Educación/escuela. Frecuentes cambios de escuela, repetición de curso, informes de los profesores, vocación, actividades educativas después de la escuela (idiomas, conversación, matemáticas, etc.), discapacidades de aprendizaje   |
| Abuso. Malos tratos físicos, sexuales, emocionales, verbales; disciplina paterna.   |
| Drogas. Tabaco, alcohol, marihuana, sustancias volátiles, «drogas de diseño», fiestas raves, otras. Droga preferida, edad de inicio del consumo, frecuencia, modo de consumo, rituales, sólo o en compañía, métodos para dejarlo y número de intentos.  |
| Seguridad. Cinturones de seguridad, cascos, medidas deportivas de seguridad, actividades peligrosas, conducción bajo el efecto de las drogas.   |
| Sexualidad/identidad sexual. Salud reproductiva (uso de anticonceptivos, presencia de enfermedades de transmisión sexual, sentimientos, embarazo).  |
| Familia y amigos. Familia: núcleo familiar, genograma, familia monoparental/casada/separada/divorciada/mixta, trabajos de los padres y turnos; antecedentes de adicción en familiares de primer o segundo grado, actitud de los padres frente al alcohol y las drogas, reglas; padres con enfermedades crónicas o trastorno mental. |
| Amigos (Friends): grupo de amigos y perfil («pijos», «deportistas», «raros», genios de la informática, animadoras), banda o afiliación,   |
| imagen. Percepción de la altura y el peso, musculatura corporal y aspecto físico (incluida la vestimenta, los complementos, tatuajes, piercing, como tendencias de la moda u otra afirmación personal).   |
| Recreo. Dormir, hacer ejercicio, practicar deportes organizados o por libre, actividades de tiempo libre (televisión, videojuegos, juegos de ordenador, Internet y chats, actividades de la iglesia o del grupo de jóvenes de la comunidad [Boy/Girl Scout; hermandades]). ¿Cuántas horas al día y días a la semana dedica a ello?  |
| Espiritualidad y conexión (Spirituality). Use el acrónimo HOPE*** o FIC***; adhesión, rituales, prácticas de ocultismo, servicio comunitario o participación en actividades comunitarias.   |
| Amenazas y violencia (Threats). Autolesiones o lesiones a los demás; actitud huidiza, crueldad con los animales, armas, peleas, detenciones, robos, incendios, peleas en el colegio.  |

\*HOPE: esperanza (Hope) o seguridad para el futuro, religión Organizada; espiritualidad Personal y prácticas espirituales; Efectos en el tratamiento médico y cuestiones relacionadas con el fin de la vida.

\*\*FIC: Fe (creencias). Importancia e Influencia de la fe, apoyo Comunitario.

\*Acrónimo Inglés.

De Días PJ: Adolescent substance abuse. Assessment in the office. *Pediatr Clin North Am*

compañeros («¿Tienes un buen amigo con el que puedas compartir los secretos más personales?»), de imagen («¿Hay alguna cosa que te gustaría cambiar de ti mismo?»), de depresión («¿Cómo te ves a ti mismo de aquí a 5 años?»), escolares («¿Cómo son tus notas este año en comparación con las del año pasado?»), de decisiones personales («¿Te sientes presionado a actuar de alguna manera para la que no te sientes preparado?») y trastornos alimentarios («Alguna vez sientes que la comida te controla en lugar de ser al revés?»). El material GAPS y Bright Futures proporciona cuestiones y formularios de entrevista con el paciente para estructurar las valoraciones que están disponibles en sus páginas web ([www.ama-assn.org](http://www.ama-assn.org); [www.brightfutures.org](http://www.brightfutures.org)). La regla mnemotécnica (del inglés) HEADS/S F/FIRST, básica o extendida, puede resultar útil para ayudaren la entrevista si no se dispone de los formularios (tabla 111-3). Basado en esas valoraciones, se recomienda el asesoramiento apropiado o derivaciones a especialistas para efectuar sondeos más minuciosos o entrevistas más detalladas.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

**AUDIOMETRIA.** La música muy amplificadadel tipo que disfrutanimuchos adolescentes puede originar una hipoacusia (v. cap. 636). Por tanto, las directrices Bright Futures recomiendan un cribado auditivo en los adolescentes expuestos a ruidos intensos con regularidad, que presenten infecciones de oído recurrentes o que refieren problemas auditivos.

**EXPLORACIÓN DE LA VISTA.** El brote de crecimiento puberal puede afectar al globo ocular y dar lugar a su alargamiento y miopía en individuos genéticamente predispuestos. Por consiguiente, deben efectuarse pruebas de visión para detectar este problema antes de que influya en el rendimiento escolar.

**DETERMINACIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL** Los criterios para el diagnóstico de la hipertensión arterial se basan en normas específicas para la edad que aumentan con la maduración puberal (v. cap. 445). Un indivi-

duo cuya presión arterial supera el percentil 95 para su edad es sospechoso de presentar hipertensión, independientemente de la lectura absoluta. Los adolescentes con una presión arterial entre el percentil 90 y 95 deben recibir consejos adecuados en relación con el peso y ser explorados nuevamente al cabo de 6 meses. En aquellos con una cifra por encima del percentil 90 se debe medir la presión arterial en tres ocasiones separadas para determinar la estabilidad de la elevación antes de avanzar a una estrategia de intervención. La técnica es importante; pueden obtenerse resultados falsos positivos cuando el manguito cubre menos de dos tercios de la parte superior del brazo. El paciente debe estar sentado y debe realizarse el promedio de la segunda y tercera lectura consecutivas, utilizando el cambio en lugar de la desaparición del sonido para medir la presión diastólica. Muchos adolescentes con elevaciones de la presión arterial tienen una hipertensión lábil. Cuando la presión arterial está por debajo de dos desviaciones estándares para la edad, deben descartarse la anorexia nerviosa y la enfermedad de Addison.

**ESCOLIOSIS** (V. CAP. 678.1). Aproximadamente el 5% de los varones y el 10-14% de las chicas adolescentes presentan una curvatura leve de la columna. Esta cifra es dos a cuatro veces más alta que la tasa observada en niños más pequeños. La escoliosis se manifiesta habitualmente durante el pico de la curva de velocidad de crecimiento, a los 12 años aproximadamente en las chicas y a los 14 en los chicos. Las curvas que miden más de 10 grados deben ser controladas por un ortopeda hasta que haya concluido el crecimiento.

**EXPLORACIÓN MAMARIA** (V. CAPS. 114 Y 551). La exploración de las mamas en las adolescentes se realiza para detectar masas, evaluar la progresión de la maduración sexual, proporcionar tranquilidad sobre el desarrollo y enseñar la técnica de autoexploración con la esperanza de que esta práctica continúe en los años posteriores de mayor riesgo. Aunque la autoexploración se promueve en dos de las tres directrices, no hay acuerdo en la justificación de su promoción de forma sistemática, dada la rareza de los tumores malignos de mama en este grupo de edad.

**EXPLORACIÓN ESCROTAL.** La incidencia máxima de tumores de células germinales de testículo aparece en la adolescencia tardía y al principio de la edad adulta. Por esta razón, la palpación de los testículos puede tener un rendimiento inmediato y debe servir como un modelo para enseñar la autoexploración. Dado que los varicoceles surgen a menudo en la pubertad, la exploración ofrece también la oportunidad de explicar y tranquilizar al paciente acerca de esta entidad (v. cap. 545).

**EXPLORACIÓN PÉLVICA.** Véase el capítulo 548

**PRUEBAS DE LABORATORIO.** La mayor incidencia de anemia ferropénica tras la menarquia obliga a la realización anual de un hematocrito en las mujeres jóvenes con menstruaciones moderadas a importantes. El estándar de referencia de esta prueba se modifica con la progresión de la pubertad, a medida que los estrógenos suprimen la eritropoyetina (v. cap. 446). También debe vigilarse el hematocrito en las poblaciones con riesgo nutricional. Los andrógenos tienen el efecto opuesto, de modo que elevan el hematocrito durante la pubertad masculina; los adolescentes con un nivel de maduración sexual medido en la escala de madurez sexual (SMR, del inglés Sexual Maturity Rating) de 1 (v. cap. 12) tienen un hematocrito medio del 39%, mientras que aquellos que han completado la pubertad (SMR 5; cap. 12) presentan un valor promedio del 43%. Es importante realizar la prueba de detección de la tuberculosis anualmente en los adolescentes con factores de riesgo, como infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), convivencia con alguien infectado por el VIH, reclusión en prisión o existencia de otros factores de riesgo, ya que la pubertad activa la enfermedad en los que no han sido tratados previamente. Durante la adolescencia, está indicado un análisis de orina en los adolescentes sexualmente activos de ambos sexos. La presencia de leucocitos polimorfonucleares en el sedimento de orina indica la posibilidad de una cervicitis, vaginitis o infección urinaria asintomática en las adolescentes y de uretritis en los varones.

Los adolescentes sexualmente activos deberían someterse a pruebas de detección selectiva de infecciones de transmisión sexual, con independencia de los síntomas (v. cap. 119). En mujeres menores de 25 años, deben realizarse pruebas de detección selectiva de infección por clamidias y de gonorrea, pero hay menos pruebas que apoyen las pruebas en los va-

roños. En éstos es una opción clínica y las nuevas pruebas no invasivas pueden ayudar a reducir la transmisión de la infección. La prueba del VIH debe incluirse en los sujetos de alto riesgo, aquellos con antecedentes de infecciones de transmisión sexual, aquellos con más de una pareja sexual en los últimos 6 meses, varones bisexuales u homosexuales, parejas sexuales de individuos en riesgo y consumidores de drogas por vía intravenosa, o aquellos que frecuentan entornos de alto riesgo o con alta prevalencia. La prueba de la sífilis se recomienda en las adolescentes embarazadas y las que tienen mayor riesgo de infección. En las mujeres sexualmente activas, las directrices para la citología con tinción de Papanicolaou para la detección selectiva del cáncer de cuello uterino sugieren que las pruebas pueden retrasarse de forma segura hasta 3 años después del inicio de la actividad sexual o la edad de 21 años, lo que se produzca antes. Las pruebas se pueden repetir cada 2-3 años según los resultados anteriores y los factores de riesgo del paciente. Se están produciendo mejoras o sustituciones de la tinción de Papanicolaou tradicional con otras técnicas (Thin-Prep, AuloPap, Papnet, cervicografía, análisis de ADN del virus del papiloma humano [VPH]) que aumentan la sensibilidad de la detección selectiva y añaden la capacidad de identificar el VPH, un factor de riesgo del cáncer de cuello uterino.

Aunque no se incluye en ninguna de las directrices, las pruebas de detección de estados de portador de defectos genéticos, como la anemia drepanocítica, se realizan habitualmente en las poblaciones afectadas. Debe existir una disponibilidad inmediata de consejo apropiado para la edad para asegurar la oportunidad de responder a preguntas y poder resolver temores no expresados.

### 1113 • PROMOCIÓN DE LA SALUD

El estado de salud de los adolescentes puede mejorarse mediante la aplicación de los principios de prevención y la orientación para el futuro. La prevención de las enfermedades infecciosas comprende la vacunación y el asesoramiento. Un tema importante que debe abordarse en los adolescentes sexualmente activos de ambos sexos es la prevención de las infecciones de transmisión sexual y del embarazo. Debe revisarse la prevención del uso de drogas ilegales perjudiciales y de alcohol, así como su relación potencial con determinadas lesiones. La prevención de los accidentes de tráfico y de conflictos interpersonales que acaban de forma violenta, la causa más importante de muerte en los adolescentes, y el tabaco, la principal causa de muerte en los adultos, también debe analizarse. La promoción de un buen estado de salud en el adolescente también engloba el apoyo necesario para superar con éxito las dificultades que presente en el colegio, el trabajo y las relaciones personales y familiares.

Adolescent Medicine: State of the Art Reviews: The office visit. *Adolesc Med* 2003;14:263-272.

American Medical Association: *Guidelines for Adolescent Preventive Services, Recommendations Monograph*, 3rd ed. Chicago, American Medical Association, 1996.

Bilukha PP, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. *MM WR* 2005;54(RR07):1-21.

Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health 1995-1996: *Guidelines for Health Supervision III*, 3rd ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 1997, updated 2002.

Elster AB: Comparison of recommendations for adolescent clinical preventive services developed by national organizations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:193-198.

Green M, Palfrey JS, (dark EM (editors): *Bright futures: Guidelines for Plealth Supervision of Infants, Children, and Adolescents*, 2nd ed., update. Elk Grove Village, IE, American Academy of Pediatrics, 2002.

Larcher V: Consent, competence, and confidentiality. *Br Med J* 2005;350:353-356.

Loertscher L, Simmons P: Adolescents: Knowledge of and attitudes toward Minnesota laws concerning adolescent medical care. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2006;19:205-207.

Society for Adolescent Medicine: Access to health care for adolescents and young adults: Position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2004;35:342-344.

U.S. Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services, 2005. Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force (AHRQ publication no. 05-0570), available at: [www.ahrq.gov/clinic/pocketgd.htm](http://www.ahrq.gov/clinic/pocketgd.htm) (accessed November 29, 2005).

Woodwell DA, Cherry DK: *National Ambulatory Medical Care Survey: 2002 Summary. Advance Data from Vital and Health Statistics* (publication no. 346). Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, 2004.

World Health Organization: Overview of Child and Adolescent Health and Development, available at: [www.who.int/child-adolescent-health/OVERVIEW/AHD/adh\\_over.htm](http://www.who.int/child-adolescent-health/OVERVIEW/AHD/adh_over.htm) (accessed November 20, 2005).

## Capítulo 112 ■ Comportamiento violento

### Renée R. Jenkins

La violencia interpersonal y comunitaria, los malos tratos físicos y la violencia doméstica determinan unas tasas importantes de lesiones y muerte en sectores de edad, sexo y raza concretos de la población estadounidense (v. también caps. 35 y 61). La Organización Mundial de la Salud (OMS) admite que la violencia es un importante problema de salud pública mundial. Define el término violencia como «la amenaza o el uso intencionado real de la fuerza física o del poder contra uno mismo, contra otra persona o contra un grupo o una comunidad que provoca o tiene una gran probabilidad de provocar una lesión, una muerte, daños psicológicos, una alteración del desarrollo o privaciones». Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) aceptan la definición de lesión violenta como «la amenaza o el uso real de la violencia física contra una persona o grupo que ocasiona o puede causar lesiones o muerte». Los jóvenes ejercen la violencia, son víctimas de ella o la observan, y esto tiene una influencia variable en intensidad sobre el individuo. Los actos violentos pueden generar o ser consecuencia de trastornos mentales. Los pediatras tienen el reto de detectar estos trastornos y aconsejar o remitir a los adolescentes con problemas mentales graves a los especialistas en salud mental correspondientes. Los responsables de salud mental y las comunidades educativas han iniciado una serie de intervenciones para prevenir la violencia, que tratan de mejorar el comportamiento prosocial de los jóvenes y reducir la violencia como problema social.

**EPIDEMIOLOGÍA.** En 2002, más de 877.700 jóvenes entre 10-24 años de edad resultaron lesionados por actos violentos en Estados Unidos y 1 de cada 13 requirió hospitalización. Las lesiones por arma de fuego representan la principal amenaza de lesiones y muerte y sólo está por detrás de los accidentes con vehículos a motor en las causas de muerte. Aunque las tasas de víctimas de crímenes violentos han disminuido desde mediados de la década de 1990, las tasas en los jóvenes de 12-24 años son mayores que en otro grupo de edad (fig. 112-1). En todo el mundo, los varones son víctimas de homicidios con más frecuencia que las mujeres (tabla 112-1). Statistics Canadá informó que la tasa de arrestos de chicas jóvenes por violencia interpersonal se había duplicado entre 1988 y 1998 en comparación con los chicos, mientras que en adultos esos mismos datos sólo aumentaron un 6%. Las tasas de homicidio varían significativamente de una región a otra, desde 36,4 por cada 100.000 en América Latina hasta 0,9 por cada 100.000 en los países europeos con altos ingresos. Aunque en un estudio transnacional las conductas violentas no mortales fueron similares en EE.UU., la tasa de mortalidad relacionada con la violencia fue mayor en EE.UU. que en los demás países. Posiblemente el uso de armas, sobre todo las de fuego, parece desempeñar un papel importante en Estados Unidos.

El Youth Risk Behavior Surveillance System comunicó una disminución en la proporción de jóvenes que llevaban un arma (pistola, cuchillo o porra) en 2003 al 17,1% de los estudiantes (26,9% de hombres y 6,7% de mujeres), comparado con el 26,1% de 1991. A escala nacional, el 33% de los estudiantes de 2003 había participado en alguna pelea en el año anterior, aunque esta cifra también se había reducido desde el 42,5% de 1991. Los adolescentes también constituyen uno de cada cuatro casos de malos tratos y abandono infantil en EE.UU. (v. cap. 36). Los adolescentes y los niños menores de 5 años son las víctimas más frecuentes de malos tratos físicos con lesiones secundarias.

Tasas de crímenes violentos en función de la edad de la víctima

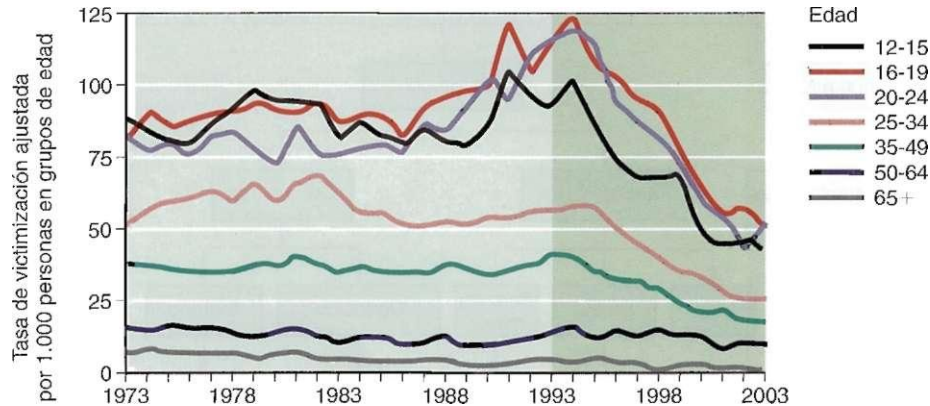


Figura 112-1. Tasas de crímenes violentos en función de la edad de la víctima. Nota: Los crímenes violentos incluidos son el homicidio, la violación, el robo y las agresiones simples o con agravantes. El nuevo diseño del National Crime Victimization Survey se puso en práctica en 1993; el área con el sombreado más claro es antes del nuevo diseño y el área más oscura después del nuevo diseño. Los datos previos a 1993 se han ajustado para que sean comparables a los recopilados con posterioridad. Los métodos de ajuste se describen en *Criminal Victimization 1973-1995*. Las estimaciones para el año 1993 y posteriores se basan en el año de recopilación, mientras que las previas se basan en datos anuales. Para más información sobre los métodos usados, consulte *Criminal Victimization 2003*. Puede encontrar más información sobre el tema en *Age Patterns of Victims of Serious Violent Crime*. Para obtener datos sobre las tendencias homicidas según la edad, consulte *Homicide Trends in the U.S.* Fuentes: los datos de violaciones, robos y asaltos proceden de la National Crime Victimization Survey (NCVS). Esta encuesta de entrevistas en los hogares, que se puso en marcha en 1972, pregunta a alrededor de 75.000 personas de 12 años y más en 42.000 hogares dos veces al año acerca de sus victimizaciones. Los datos sobre homicidios proceden de los informes del FBI, Uniform Crime Reports (UCR), de las agencias responsables de hacer cumplir la ley. De [www.ojp.usdoj.gov/bis/lglance/vage.htm](http://www.ojp.usdoj.gov/bis/lglance/vage.htm).

**ETIOLOGÍA.** El informe de la OMS coloca a la violencia juvenil en un modelo dentro del contexto de tres grandes tipos de violencia: autoinfligida, interpersonal y colectiva (fig. 112-2). La violencia interpersonal es la que afecta a los miembros de la familia o parejas e incluye el maltrato infantil. La violencia comunitaria se produce entre individuos que no están relacionados entre sí y la violencia colectiva incluye los actos de violencia por parte de miembros de un grupo identificado contra otro grupo de personas por motivos sociales, políticos o económicos. Los tipos de violencia de este modelo tienen relaciones conductuales, de modo que las víctimas de malos tratos infantiles son más susceptibles de tener comportamientos interpersonales violentos y agresivos cuando son adolescentes y adultos. Los factores de riesgo se repiten para los distintos tipos de violencia, como la disponibilidad de las armas de fuego, el alcoholismo y las desigualdades socioeconómicas. La ventaja de identificar los factores de riesgo comunes de los tipos de violencia es la posibilidad de actuar con medidas de prevención y obtener resultados positivos para más de un tipo de comportamiento violento. El modelo reconoce además cuatro categorías que analizan la posible naturaleza violenta en la que participan fuerzas físicas, sexuales o psicológicas y privaciones.

Para explicar la violencia se han desarrollado modelos que enfatizan en las influencias interpersonales y del entorno. El desarrollo del modelo psicopatológico de Moffitt identifica dos tipos de joven antisocial: uno que persiste durante toda la vida y otro de duración limitada. Los agresores limitados a la adolescencia no presentan comportamientos anómalos en la infancia y el tipo de comportamiento que suelen realizar in-

cluye vandalismo, escapadas u otro tipo de conductas con un significado simbólico en el ámbito de la lucha por conseguir la autonomía de sus padres. Los pacientes con comportamientos violentos durante toda la vida muestran trastornos de conducta en la infancia, como problemas de temperamento, del desarrollo conductual y de la capacidad cognitiva; durante la adolescencia participan en más crímenes con víctimas. El modelo de salud pública destaca la importancia del ambiente y de otras influencias externas. Un tercer modelo teórico examina el comportamiento violento en un espectro que se produce dentro y fuera de la familia y se denomina ciclo de la violencia. Esta hipótesis plantea que algunos factores precursores, como los malos tratos o el abandono infantil, la contemplación de violencia durante la infancia, los malos tratos físicos o el abuso sexual durante la adolescencia y la exposición a la violencia durante la adolescencia, así como las agresiones violentas, predisponen a la aparición de comportamientos y crímenes violentos, delincuencia, agresiones, suicidios o muertes prematuras. Otro paradigma común sobre el comportamiento con alto riesgo de violencia hace hincapié en el equilibrio entre los factores de riesgo y protectores a nivel individual, de la comunidad y la familia. Ninguna de estas teorías explica de una forma satisfactoria las conductas violentas interpersonales o autoinfligidas. Aunque los medios de comunicación tienen una gran influencia sobre el comportamiento agresivo, todavía se plantean dudas sobre las causas de la conducta violenta.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Existen distintas entidades clínicas asociadas de forma directa a comportamientos violentos que se deben reconocer y sobre las que se ha de intervenir. Los diagnósticos conductuales más frecuentes asociados al comportamiento agresivo en los adolescentes son el retraso mental (cap. 38), las discapacidades de aprendizaje (cap. 32), los trastornos del lenguaje de gravedad moderada y los trastornos mentales, como el déficit de atención/hiperactividad (cap. 31), los trastornos del estado de ánimo (cap. 25), la ansiedad y los trastornos disruptivos (cap. 28). La incapacidad de dominar las habilidades prosociales, como el hecho de establecer y mantener relaciones familiares y con compañeros positivas o de resolver conflictos, hace que los adolescentes con estos trastornos tengan un mayor riesgo de usar la violencia física o de adoptar otras conductas de riesgo. Los trastornos de conducta y el trastorno negativista desafiante son diagnósticos psiquiátricos específicos cuyas definiciones incluyen un comportamiento violento (tabla 112-2). Se asocian a otras enfermedades simultáneas, como el trastorno por hiperactividad con deficiencia de atención, y aumentan la vulnerabilidad del adolescente a la delincuencia juvenil, el uso o abuso de sustancias tó-

**TABLA 112-1.** Tasas de homicidio y suicidio globales estimadas por grupo de edad, 2000

| GRUPO DE EDAD(AÑOS) | TASA DE HOMICIDIO (POR CADA 10000 J. PERSONAS) |         | TASA DE SUICIDIO (POR CADA 10000 J. PERSONAS) |         |
|---------------------|--|---------|---|---------|
|                     | HOMBRES  | MUJERES | HOMBRES                                       | MUJERES |
| 0-4                 | 5,8  | 4,8     | 0   | 0       |
| 5-14                | 2,1  | 2       | 1,7   | 2       |
| 15-29               | 19,4   | 4,4     | 15,6  | 12,2    |
| 30-44               | 18,7   | 4,3     | 21,5  | 12,4    |
| 45-59               | 14,8   | 4,5     | 28,4  | 12,6    |
| >60                 | 13,0   | 4,5     | 44,9  | 22,1    |
| Total*              | 13,6   | 4       | 18,9  | 10,6    |

\*Edad normalizada.

De Organización Mundial de la Salud: *World Report on Violence and Health: Summary*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002 (tabla 2, pág. 7).



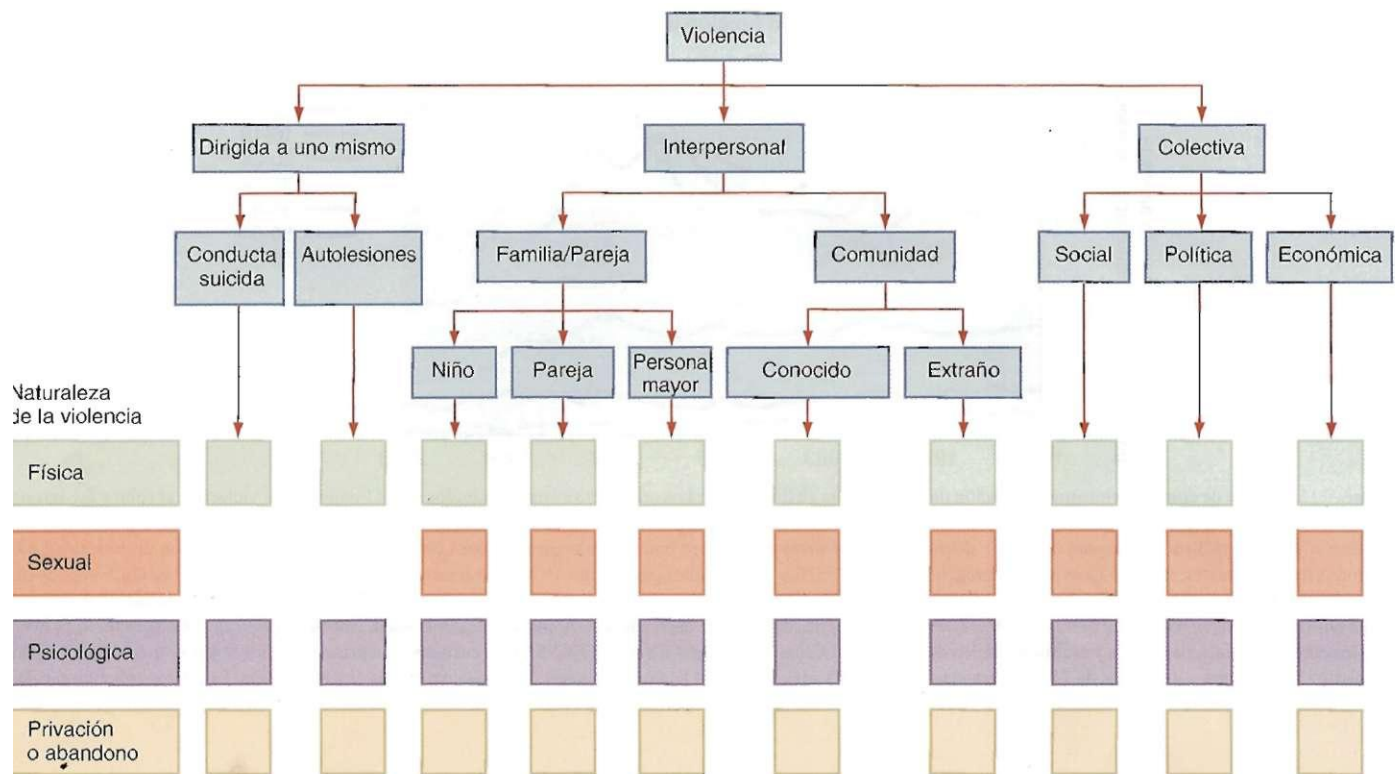


Figura 112-2. Tipología de la violencia. (Organización Mundial de la Salud. *World Report on Violence and Health: Summary*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002, pág. 5.)

**TABLA 112-2. Trastorno negativista-desafiante, trastorno de conducta y delincuencia juvenil**

| NOMBRE DEL TRASTORNO PSIQUIÁTRICO  |   | NOMBRE LEGAL DELINCUENCIA JUVENIL  |
|--|---|--|
| <b>TRASTORNO NEGATIVISTA-DESAFIANTE</b><br>Patrón recidivante de comportamiento negativo, hostil, desafiante y desobediente frente a las figuras de autoridad, que condiciona un efecto adverso importante sobre el rendimiento (p. ej., social, académico o laboral)<br>Ejemplos: perder los nervios; discutir con los adultos; desafiar o negarse a cumplir las normas o solicitudes de los adultos; comportamiento molesto; culpabilización de los demás; actitud irritable, resentida o rencorosa. | <b>TRASTORNO DE CONDUCTA</b><br>Patrón persistente o repetido de comportamiento que viola los derechos básicos de los demás o las principales normas o reglas sociales aplicables a la edad del paciente<br>Ejemplos: peleas físicas, engaños, tobos, destrucción de la propiedad, amenaza o daño físico real a personas o animales, conducción sin permiso, prostitución, violación (aunque no se considere así en el sistema) | Infracciones ilegales para la edad; actos ilegales<br>Ejemplos: arrestos o juicios únicos o múltiples por cualquiera de las siguientes razones: robo, destrucción de la propiedad, amenaza o daño físico a personas o animales, conducción sin permiso, prostitución o violación |
| Diagnosticado por un profesional de la salud mental  | Diagnosticado por un profesional de la salud mental   | Adjudicado por el sistema legal  |

Tomada de Greydanus DE, Pratt HD, Patel DF, Sloane MA: The rebellious adolescent. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:1460.

xicas, la promiscuidad sexual, el comportamiento criminal en la edad adulta, el encarcelamiento o el trastorno de personalidad antisocial.

En el contexto de las urgencias es muy probable encontrar víctimas de violencia física o sexual. Más que tratar de forma aislada las posibles lesiones físicas, la Asociación Americana de Pediatría ha establecido un protocolo modelo para las víctimas de agresiones físicas y otro para las víctimas de abusos sexuales. Las pautas recomiendan realizar una evaluación psicológica y prestar apoyo, la valoración por parte de los servicios sociales de las circunstancias que rodean a la agresión y la elaboración de un plan de tratamiento tras el alta diseñado para proteger al adolescente de posibles agresiones futuras y reducir al máximo las posibles discapacidades psicológicas. Las víctimas y los testigos de actos violentos pueden manifestar un *trastorno de estrés postraumático* (v. caps. 24 y 35),

**DIAGNOSTICO.** La valoración de un adolescente en riesgo o con antecedentes de presentar un comportamiento violento o padecerlo debe ser parte de la visita de control de salud de todos los adolescentes. Las respuestas a las preguntas sobre la participación reciente en una pelea física, el porte de armas o la existencia de armas de fuego en el entorno fa-

miliar y la preocupación del adolescente sobre su propia seguridad pueden indicar que existe un problema que exige una valoración más profunda. La regla mnemotécnica FISTS ayuda a estructurar la valoración (tabla 112-3). Los factores adicionales de malos tratos físicos o sexuales, los problemas graves en la escuela, el rendimiento deficiente y el ab-

**TABLA 112-3. Regla FISTS para valorar el riesgo de violencia de un adolescente**

|  |
|--|
| <b>F: Peleas (Fighting)</b> «¿En cuántas peleas estuviste implicado el año pasado? ¿Por qué fue la última?»  |
| <b>I: Lesiones (Injuries)</b> «¿Te has lesionado alguna vez?» «¿Has lesionado a alguien alguna vez?»   |
| <b>S: Sexo</b> «¿Te pega tu pareja?» «¿Pegas a tu pareja?» «¿Te han forzado alguna vez para tener relaciones sexuales?»                            |
| <b>T: Amenazas (Threats)</b> «¿Te ha amenazado alguien con un arma?» «¿Qué ocurrió?» «¿Ha cambiado algo para que te sientas más seguro/a?»         |
| <b>S: Defensa personal (Self-defense)</b> «¿Qué haces si alguien intenta pelear contigo?» «¿Has llevado alguna vez un arma como defensa personal?» |

De Knox L. *Connecting the Dots to Prevent Youth Violence: A Training and Outreach Guide for Physicians and Other Health Professionals*. Chicago, American Medical Association, 2002, pág. 24.



**TABLA 112-4.** Modelo de salud pública sobre la prevención de la violencia juvenil con ejemplos

|                       | VÍCTIMA (HUÉSPED)   | PERPETRADOR (VECTOR)  | ARMA DE FUEGO (AGENTE)  | ENTORNO SOCIAL   | ENTORNO FÍSICO  |
|-----------------------|---|---|---|--|---|
| Prevención primaria   | Resolución de conflictos<br>Orientación anticipada en relación con la violencia | Tratamiento de la drogodependencia<br>Programas de visita domiciliaria para padres recientes y solteros | Prohibición de las armas de mano y asalto<br>Registro de las armas de fuego                 | Unidades laborales<br>Actividades supervisadas por adultos | Mejor iluminación<br>Límites por zona de las autorizaciones para vender alcohol   |
| Prevención secundaria | Servicios médicos<br>Servicios psicológicos                                     | Entrenamiento laboral<br>Rehabilitación psicosocial   | Cierre bajo llave de las armas de mano<br>Educación pública sobre el riesgo de poseer armas | Revisión de incidentes escolares<br>Refugios seguros       | Incremento de la presencia policial<br>Limpieza de pintadas   |
| Prevención terciaria  | Rehabilitación física<br>Servicios psicosociales                                | Encarcelamiento<br>Rehabilitación educativa y psicosocial   | Control de las armas de fuego   | Centros de acogida<br>Escuelas alternativas                | Planificación urbana, por ejemplo, disminuir la densidad de la población en centros de acogida públicos y mezcla de los niveles |

De Calhoun AD, Clark-Jones F: Theoretical frameworks: Developmental psychopathology, the public health approach to violence, and the cycle of violence. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45:287.

sentismo escolar, los múltiples incidentes de traumatismos y los síntomas asociados a enfermedades mentales son indicaciones para que el adolescente sea valorado por un especialista en salud mental. En el caso de traumatismos agudos, las víctimas de agresiones no siempre son sinceras sobre las circunstancias que provocaron sus lesiones por temor a represalias o a la intervención de la policía. La prioridad del tratamiento es la estabilización de las lesiones y la obtención de pruebas forenses en caso de agresiones sexuales. Sin embargo, después de cumplir esta prioridad, se deberán valorar una serie de cuestiones más exhaustivas acerca de la agresión.

**TRATAMIENTO.** Cuando se producen lesiones agudas secundarias a una agresión violenta, el plan de tratamiento deberá seguir las pautas establecidas por el protocolo modelo de la Asociación Americana de Pediatría, que incluye (aunque no se limita) la estabilización de las lesiones, su evaluación y tratamiento, la valoración de las circunstancias de la agresión, la evaluación psicológica del funcionamiento de la víctima, la rehabilitación de las lesiones y el seguimiento ambulatorio de las secuelas físicas y conductuales. Consulte el capítulo 18 para el tratamiento de las víctimas de violación. Se usan múltiples modalidades de tratamiento de forma simultánea para tratar a los adolescentes con conductas persistentes de violencia y agresividad. Se utiliza desde la terapia cognitivo-conductual que implica a la persona y a la familia hasta intervenciones específicas en la familia (educación de los padres, tratamiento multifamiliar) y terapia medicamentosa. El tratamiento de las enfermedades comórbidas como trastorno por hiperactividad con déficit de atención, depresión, parece reducir la conducta agresiva. Se están realizando estudios del tratamiento con fármacos que analizan el uso de la risperidona en pacientes con un diagnóstico de trastorno conductual en los que el comportamiento agresivo afecta gravemente a sus funciones.

**PREVENCIÓN.** El informe de la OMS establece un enfoque para la prevención en múltiples capas: estrategias individuales, estrategias familiares, estrategias comunitarias y estrategias sociales (tabla 112-4). Las **estrategias individuales** se concentran en cambiar la actitud y la conducta para evitar los comportamientos agresivos y violentos en todos los niños y jóvenes que ya muestran tendencias violentas. Las **estrategias basadas en relaciones** se centran más en las víctimas, familias y compañeros, especialmente aquellas personas que pueden desencadenar respuestas agresivas o violentas. Las **estrategias comunitarias** alertan para estimular la acción de los miembros de la comunidad para reducir la violencia y proteger a los miembros de la comunidad más vulnerables. Las **estrategias sociales** incluyen acciones de defensa y legales, así como cambios en las sociedades y en las culturas. Una estrategia de prevención concreta puede englobar varios enfoques, como las recomendaciones sobre prevención del uso de armas de fuego que incluyan mejores seguros en las armas, educación pública y defensa legislativa. Los CDC describen algunos programas que han tenido éxito y resumen el contenido de los programas en su página web ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)). Los residentes de urgencias necesitan tres niveles de competencias con aplicación clínica: nivel generalista (I), nivel especialista (II) y nivel erudito/máximo (III). La tabla 112-5 describe las competencias del nivel generalista. Los médicos deben desarrollar las competencias según las diferentes estrategias.

**TABLA 112-5.** Competencias del nivel generalista para la prevención de la violencia juvenil

#### Conocimiento médico

1. Reconocer la violencia como un problema de salud pública
2. Describir la interconexión entre los diferentes tipos de violencia
3. Identificar factores de riesgo y factores protectores para la violencia juvenil, incluidas las competencias socio-emocionales sugeridas por los investigadores como protectoras frente a la violencia
4. Saber que la violencia puede prevenirse

#### Aprendizaje y mejora basados en la práctica

5. Reconocer el valor de la investigación y el análisis de la prevención de la violencia
6. Enumerar las medidas que parecen ser eficaces para la prevención de la violencia juvenil y conocer las características comunes de las medidas eficaces

#### Habilidades interpersonales y de comunicación

7. Demostrar habilidad para comunicarse de manera apropiada y con autoridad con los jóvenes y sus familias acerca del problema de la violencia
8. Generar «esperanza» en los jóvenes y sus familias acerca de la prevención de la violencia
9. Analizar las creencias y experiencias personales con la violencia y saber cuál es su impacto en la práctica profesional y el comportamiento
10. Comprender que la gente no quiere vivir en un entorno violento, ni quiera que sus familias vivan en ese entorno

#### Profesionalidad

11. Percibir a los jóvenes, a sus familias y a la comunidad, así como a los compañeros de la profesión sanitaria, como una fuente de recursos útiles para reducir el riesgo, aumentar la protección y prevenir la violencia

#### Práctica basada en los sistemas

12. Conocer posibles papeles para todos los profesionales en la prevención de la violencia juvenil
13. Conocer los requisitos legales de los profesionales sanitarios cuando se relacionan con violencia juvenil
14. Comprender que la prevención de la violencia es una tarea adecuada e importante para los profesionales sanitarios y que se produce en el contexto de grandes esfuerzos por parte de múltiples sectores para prevenir esa violencia
15. Demostrar conocimiento sobre el papel que los profesionales sanitarios pueden desempeñar en la defensa social y política de la salud de los jóvenes, sus familias y comunidades

Adaptada de Denninghoff KR, Knox L, Cunningham R, Partain S: Emergency medicine: Competencies for youth violence prevention and control. *Acad Emerg Med* 2002;9:947-956. ©2002 Society for Academic Emergency Medicine.

American Academy of Pediatrics, Committee on Adolescence: Care of the adolescent sexual assault victim. *Pediatrics* 2001;107:1476-1479 ([www.aap.org](http://www.aap.org)).

American Academy of Pediatrics, Task Force on Adolescent Assault Victim Needs: Adolescent assault victim needs: A review of issues and a model protocol. *Pediatrics* 1996;98:991-1001 ([www.aap.org](http://www.aap.org)).

Brener N, Lowry R, Barrios L: Violence-related behaviors among high-school students—United States, 1991-2003. *MMWR* 2004;53:651-655.

Denninghoff KR, Knox L, Cunningham R, Partain S: Emergency medicine: Competencies for youth violence prevention and control. *Acad Emerg Med* 2002;9:947-956.

Duke N, Resnick MD, Borowsky TW: Adolescent firearm violence: Position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 2005;37:171-174.

Hennés HMA, Calhoun AD (editors): Violence among children and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1998;45:269-280.

Knox L: *Connecting the Dots to Prevent Youth Violence: A Training and Outreach Guide for Physicians and Other Health Professionals*. Chicago, IL, American Medical Association, 2002.

Krug EG, Dahlberg EL, Merch JA, et al: World Report on Violence and Health: Summary. Geneva, World Health Organization, 2002, available at: [www.who.int/1violence\\_injury\\_prevention/violence/world\\_report/1\\_summary\\_en.pdf](http://www.who.int/1violence_injury_prevention/violence/world_report/1_summary_en.pdf) (accessed August 11, 2005).

Rappaport N, Thomas C: Recent research findings on aggressive and violent behavior in youth: Implications for clinical assessment and intervention. *J Adolesc Health* 2004;35:260-277.

Rennison CM: Criminal Victimization 2000: Changes 1999-2000 with Trends 1993-2000. Bureau of Justice Statistics. National Crime Victimization Survey, June 2001, available at: [www.ojp.usdoj.gov/bjs/pub/pdf/cv00.pdf](http://www.ojp.usdoj.gov/bjs/pub/pdf/cv00.pdf).

Smith-Khuri, Iachan R, Scheidt PC, et al: A cross national study of violence-related behaviors in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:539-544.

Zwi A, Grove N, Kelly P, et al: Child health in armed conflict: time to rethink. *Lancet* 2006;367:1886-1888.

## Capítulo 113 ■ Abuso de sustancias tóxicas

Renée R. Jenkins y Hoover Adger

Las actitudes culturales y sociales establecen los criterios de consumo aceptable de sustancias tóxicas. Los adolescentes se ven influidos por los modelos de roles adultos y los mensajes ambientales acerca de estas sustancias. En esta década, el consumo ocasional o en ciertas situaciones de determinadas sustancias, como alcohol, marihuana o tabaco, se puede considerar «normal», dado el porcentaje de jóvenes que refiere haber experimentado con ellas. Otros autores consideran que los posibles efectos adversos, aun cuando el consumo sea ocasional en adolescentes inmaduros, como los accidentes de tráfico u otras lesiones, son una justificación suficiente para considerar un riesgo considerable el consumo de cualquier droga por un adolescente joven.

El consumo de drogas por parte de los adolescentes más jóvenes y con menos experiencia puede ser un sustituto de las estrategias de afrontamiento apropiadas para la edad en desarrollo y aumenta la vulnerabilidad a una toma de decisiones inadecuada. El primer consumo de las drogas más frecuentes se produce antes de los 18 años; un 88% de las personas ha consumido alcohol antes de los 21 años, la edad legal para consumir en Estados Unidos. Cuando el uso de drogas empieza a afectar de forma negativa a la capacidad funcional de los adolescentes mayores en el ámbito escolar o familiar y se observa un comportamiento de riesgo, se debe intervenir. El consumo de drogas grave no es un fenómeno aislado, sino que forma parte de un complejo entramado de situaciones familiares o individuales que se deben abordar de forma conjunta. El reto para el clínico consiste en determinar con qué tipo de comportamiento se enfrenta y adoptar las acciones necesarias, mientras que el desafío para la sociedad y la comunidad radica en la elaboración de normas que disminuyan el riesgo de resultados de salud negativos para los adolescentes y también en facilitar oportunidades para que los adolescentes puedan elegir alternativas más seguras y sanas,

**ETIOLOGÍA.** El consumo de sustancias tóxicas está determinado por factores biopsicosociales. Los factores biológicos, como la predisposición genética, están bien establecidos. Las conductas como rebeldía, mal rendimiento escolar, delincuencia, actividad criminal y rasgos de la personalidad como baja autoestima, ansiedad y falta de autocontrol, suelen asociarse con el inicio del consumo de drogas o suelen precederlo. Los factores determinantes del consumo y abuso de sustancias tóxicas en la adolescencia se han explicado con una serie de modelos teóricos. La mayoría de estos modelos incluye factores individuales, las relaciones importantes con otras personas y también factores comunitarios o del entorno. Los modelos incorporan el equilibrio entre los factores de riesgo y protectores o de afrontamiento, que tienden a justificar las diferencias individuales entre adolescentes con factores de riesgo similares que no sufren los efectos adversos esperables. Los factores de riesgo de consumo pueden diferir de los de abuso en la adoles-

**TABLA 113-1.** Valoración de la gravedad de la adicción a drogas en la adolescencia

| VARIABLE   | 0                        | +1                        | +2                                      |
|--|--------------------------|---------------------------|---|
| Edad (años)  | >15 años                 | <15 años                  |   |
| Sexo   | Varón                    | Mujer                     |   |
| Antecedentes familiares de abuso de sustancias tóxicas |                          | Sí                        |   |
| Forma de consumo                                       | En grupo                 |                           | Solo                                    |
| Estado afectivo previo al consumo                      | Alegre                   | Siempre malo              | Triste                                  |
| Rendimiento escolar                                    | Buena, mejora            |                           | Recientemente deficiente                |
| Consumo previo a la conducción                         | Ninguno                  |                           | Sí                                      |
| Antecedentes de accidentes                             | Ninguno                  |                           | Sí                                      |
| Momento de la semana                                   | Fines de semana          | Días de la semana         |   |
| Momento del día  |                          | Al salir de clase         | Antes de clase                          |
| Tipo de droga  | Marihuana, cerveza, vino | Alucinógenos, anfetaminas | Whisky, opiáceos, cocaína, barbitúricos |

Puntuación total: 0-3, poco preocupante; 3-8, grave; 8-18 muy grave.

cencia. El uso suele relacionarse más con factores sociales y de los compañeros, mientras que el abuso suele depender en mayor medida de factores psicológicos o biológicos. El riesgo de que un adolescente normal experimente con drogas depende de la facilidad para conseguirla, del valor positivo o funcional percibido y de la presencia o no de limitaciones para el uso determinadas por su sistema de valores culturales o de otro tipo importantes. El adolescente que abusa de drogas puede tener factores genéticos o biológicos que coexisten con la dependencia de una droga determinada para poder afrontar las actividades cotidianas.

Varias preguntas de la anamnesis pueden ayudar a determinar la gravedad del problema con las drogas mediante un sistema de valoración (tabla 113-1). Como parte de la valoración de cualquier joven que abusa de drogas se debe determinar el tipo de droga empleada (marihuana frente a heroína), las circunstancias del uso (solo o en grupo), la frecuencia y el momento del consumo (a diario antes de clase o de forma ocasional en fines de semana), la personalidad premórbida (depresión frente a felicidad) y también el estado funcional global del adolescente. También debe considerarse la fase del consumo/abuso de las drogas (tabla 113-2). Determinados factores protectores amortiguan los factores de riesgo y permiten predecir el resultado a largo plazo de la experimentación. Unos padres que

**TABLA 113-2.** Fases del abuso de sustancias tóxicas en la adolescencia

| ESTADIO | DESCRIPCIÓN  |
|---------|--|
| 1       | Potencial de abuso <ul style="list-style-type: none"> <li>Menor control de los impulsos</li> <li>Necesidad de gratificación inmediata</li> <li>Disponibilidad de drogas, alcohol, inhalantes</li> <li>Necesidad de aceptación por los compañeros</li> </ul>  |
| 2       | Experimentación: aprendizaje de la euforia <ul style="list-style-type: none"> <li>Uso de inhalantes, tabaco, marihuana y alcohol con amigos</li> <li>Pocas o nulas consecuencias</li> <li>Este consumo puede aumentar en los fines de semana</li> <li>Escasos cambios de conducta</li> </ul>   |
| 3       | Uso regular: búsqueda de la euforia <ul style="list-style-type: none"> <li>Consumo de otras drogas, por ejemplo, estimulantes, LSD, sedantes</li> <li>Cambios de conducta y algunas consecuencias</li> <li>Mayor frecuencia de uso; consumo en soledad</li> <li>Compra o robo de drogas</li> </ul>   |
| 4       | Uso regular: preocupación por el «subidón» <ul style="list-style-type: none"> <li>Consumo diario de drogas</li> <li>Pérdida de control</li> <li>Múltiples consecuencias y asunción de riesgos</li> <li>Alejamiento de la familia y los amigos «honesta»</li> </ul>   |
| 5       | Agotamiento: el consumo de drogas se percibe como algo normal <ul style="list-style-type: none"> <li>Adicción cruzada o consumo de varias sustancias</li> <li>Culpa, huida, vergüenza, remordimiento, depresión</li> <li>Deteriora físico y mental</li> <li>Aumento de los comportamientos de riesgo, autodestrucción, suicidio</li> </ul> |

Tomada de Comercl GD: Recognizing the five stages of substance abuse, *Contemp Pediatr* 1985; 2:57-68.



**TABLA 113-3.** Uso reciente (prevalencia de 30 días) de alcohol, cigarrillos, marihuana, sustancias volátiles y esteroides (anabolizantes-androgénicos) en los grados 8.<sup>o</sup>, 10.<sup>o</sup> y 12.<sup>o</sup>, 2001 y 2004

|                                   | 8. <sup>o</sup> GRADO (%) | 10. <sup>o</sup> GRADO (%) | 12. <sup>o</sup> GRADO (%) |
|-----------------------------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|
| <b>Alcohol</b>                    |                           |                            |                            |
| 2001                              | 21,5                      | 39                         | 49,8                       |
| 2004                              | 18,6                      | 35,2                       | 48                         |
| <b>Cigarrillos</b>                |                           |                            |                            |
| 2001                              | 12,2                      | 21,3                       | 29,5                       |
| 2004                              | 9,2                       | 16                         | 25                         |
| <b>Marihuana</b>                  |                           |                            |                            |
| 2001                              | 9,2                       | 19,8                       | 22,4                       |
| 2004                              | 6,4                       | 15,9                       | 19,9                       |
| <b>Sustancias volátiles</b>       |                           |                            |                            |
| 2001                              | 4                         | 2,4                        | 1,7                        |
| 2004                              | 4,5                       | 2,4                        | 1,5                        |
| <b>Esteroides (anabolizantes)</b> |                           |                            |                            |
| 2001                              | 0,7                       | 0,9                        | 1,3                        |
| 2004                              | 0,5                       | 0,8                        | 1,6                        |

De Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, y cols.: National press release. Overall teen drug use continues gradual decline; but use of inhalants rises, 21 diciembre 2004, University of Michigan News and Information Services. Ann Arbor, disponible en [www.monitorinfuture3.org/press.html#vimi](http://www.monitorinfuture3.org/press.html#vimi) (acceso 26 de abril de 2005).

dan apoyo emocional y tienen una comunicación abierta con sus hijos, la participación en actividades escolares organizadas y el reconocimiento de la importancia de los logros académicos son ejemplos de los factores de protección importantes. La participación en actividades deportivas organizadas suele ser protectora, aunque puede ser un factor de riesgo de utilización de esteroides anabolizantes. El consumo de cualquier droga psicoactiva cuanto se usa maquinaria o se conducen vehículos o ante una interacción interpersonal potencialmente volátil puede suponer un riesgo sanitario adicional, independientemente del grado de consumo previo.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las encuestas sobre consumo de sustancias tóxicas en adolescentes tienen varias limitaciones debido a las diferencias en la selección de la muestra y el cuestionario. El National Survey on Drug Use and Health refleja el rechazo a reconocer el consumo domiciliario, pero tiene diversidad en los datos de los diferentes subgrupos étnicos. Las encuestas realizadas en los colegios (estudios Monitoring the Future y Youth Risk Behavior Surveillance) no captan los abandonos del colegio, el absentismo y las altas tasas de rechazo. La frecuencia de consumo de drogas en los distintos estudios no es muy diferente y existen algunas observaciones que se mantienen en todos ellos. En Estados Unidos, las más prevalentes son el alcohol y el tabaco (tabla 113-3). La marihuana es la droga ilegal más utilizada. La prevalencia del uso de sustancias tóxicas varía en

función de la edad, el sexo, la región geográfica, la raza y otros factores demográficos y contextuales. Los adolescentes más jóvenes suelen referir un menor consumo de la mayor parte de las drogas que los de mayor edad, salvo los inhalantes (17,3% en 8.<sup>o</sup> grado, 12,4% en 10.<sup>o</sup> grado y 10,9% en 12.<sup>o</sup> grado en 2004). Los análisis de prevalencia de consumo a lo largo de la vida de tabaco de mascar y esteroides anabolizantes demuestran que dicho consumo es mayor en los varones que en las mujeres. El consumo diario de alcohol y tabaco se describe más en las áreas menos urbanizadas. En las encuestas escolares, los alumnos de origen hispano refieren más experiencia con cocaína en 8.<sup>o</sup> y 10.<sup>o</sup> grado, mientras que los de raza blanca tienen un mayor consumo de tabaco de mascar y de cigarrillos a diario en todos los grados escolares. En 12.<sup>o</sup> grado escolar, los alumnos de raza negra comunican un menor consumo de drogas de la mayoría de los tipos. El consumo de melanfetaminas y heroína se ha hecho popular en los adolescentes de raza blanca de las áreas rurales pobres y de las zonas suburbanas de la región central de Estados Unidos, respectivamente.

Al valorar las tendencias del uso de drogas, menos estudiantes de 8.<sup>o</sup>, 10.<sup>o</sup> y 12.<sup>o</sup> grado comunicaron haber consumido marihuana, alcohol o tabaco a lo largo de los años desde 2001 (v. tabla 113-3). Desde esta fecha, ha aumentado la inhalación de sustancias volátiles en el 8.<sup>o</sup> grado escolar y de esteroides anabolizantes en 12.<sup>o</sup> grado. El consumo de fármacos que requieren prescripción está aumentando su prevalencia en los adolescentes. Más del 7% de los adolescentes de los últimos cursos usa sedantes, que requieren receta, sin indicación médica. Los fármacos más consumidos son hidrocodona, oxicodona, combinaciones de oxicodona y paracetamol, y metilfenidato. Los adolescentes más jóvenes consumen fármacos de venta libre (antihistamínicos) y organizan fiestas donde se consumen grandes cantidades de pildoras «de colores».

Desde 1999, los países europeos han estado haciendo un seguimiento del consumo de drogas entre los estudiantes usando los mismos métodos que se emplean en Estados Unidos. En el grupo de estudiantes de 15-16 años, era más probable que los estudiantes europeos hubieran fumado (37% frente al 26%) y que hubieran consumido alcohol (61% frente al 40%) en los últimos 30 días que los estudiantes estadounidenses, mientras que era más probable que éstos hubieran consumido marihuana (41% frente al 17%) y cualquier otra droga ilegal (23% frente al 6%). En Australia, el 40% de los estudiantes de 12 a 17 años reconoce haber tomado alguna vez marihuana, el 9% alucinógenos y el 6% anfetaminas.

Entre los adolescentes mayores y los adultos jóvenes son cada vez más frecuentes las drogas nocturnas (fiestas *ravé*) y las drogas usadas para cometer violaciones (tabla 113-4).

**PATOGENIA.** El proceso de crecimiento físico y desarrollo que caracteriza a la pubertad se puede ver afectado de forma negativa por el uso de drogas. Un tercio de las adolescentes que consumen heroína tiene

**TABLA 113-4.** Nombres frecuentes y características principales de las nuevas drogas de diseño

|  | MDMA                                       | EFEDRINA                                | γ-HIDROXIBUTIRATO                       | γ-BUTIROLACTONA  | 1,4-BUTANODIOL  | KETAMINA                           | FLUNITRAZEPAM   | NITRITOS                           |
|--|--|---|---|--|---|------------------------------------|---|------------------------------------|
| Nombre frecuente                               | Éxtasis, XTC, E, X, Adán, droga del abrazo | Éxtasis verde, combustible verde, vigor | Éxtasis líquido, jabón, Georgia homeboy | Nitroglicerina azul, longevidad, Revivarant, revitalizador de la GH, gamma G, nitro, insom-X, refuerzo, aguardiente, vigorizante | Thunder nectar, serenidad, extracto de pinocha, zen, alegría, revitalizador, gotas de limón | K, special K, vitamina K, ket, kat | Rufis, círculos, rufis, rib, roche, rochas, pastas, píldora del olvido, R2, valium mexicano | Poppers, afrodisíaco, bananas, TNT |
| Duración de la acción                          | 4-6 h                                      | 4-6 h                                   | 1,5-3,5 h                               | 1,5-3,5 h  | 1,5-3,5 h   | 1-3 h                              | 6-12 h  | Minutos                            |
| Semivida de eliminación                        | 8-9 h                                      | 5-7 h                                   | 27 min                                  | ND   | ND  | 2 h                                | 9-25 h  | ND                                 |
| Concentración plasmática máxima                | 1-3 h                                      | 2-3 h                                   | 20-60 min*                              | 15-45 min  | 15-45 min   | 20 min                             | 1 h   | Segundos                           |
| Dependencia física                             | No   | No                                      | Sí                                      | Sí   | Sí  | No                                 | Sí  | No                                 |
| Antídoto                                       | No   | No                                      | No                                      | No   | No  | No                                 | Sí  | No                                 |
| Lista de la DEA                                | I  | Ninguno                                 | III                                     | Ninguno  | Ninguno   | III                                | IV  | Ninguno                            |
| Detección con pruebas toxicológicas habituales | Sí†  | Sí†                                     | No                                      | No   | No  | No‡                                | No‡   | No                                 |
| Mejor método de detección (tiempo)             | CG/EM (4 h-2 días)                         | CG/EM (4 h-2 días)                      | CG/EM (1-12 h)                          | CG/EM (1-12 h)   | CG/EM (1-12 h)  | CG/EM (1 día)                      | CG/EM (1-12 h)  | CG/EM (1-12 h)                     |

DEA, Agencia Antidroga estadounidense, actualmente revisa la posibilidad de colocar al flunitrazepam en la lista de la ley de sustancias controladas; CG/EM, cromatografía de gases/espectrometría de masas. La duración, semivida y concentración plasmática máxima difieren probablemente después de dosis altas o seguidas debido a una cinética no lineal; ND, no determinado en seres humanos.

\*Depende de la dosis.

†Concentraciones que son suficientemente altas para producir resultados positivos para anfetaminas debido a reacciones cruzadas.

‡El flunitrazepam puede dar resultados positivos para benzodiazepinas; la ketamina puede dar resultados positivos para fenilciclodina.

De Ricaurte GA, McCann UD: Recognition and management of complication of new recreational drug use. *Lancet* 2005;365:2137-2145.

**TABLA 113-5. Síndromes tóxicos más frecuentes****SÍNDROMES ANTICOLINÉRGICOS**

**Signos habituales** Estado confusional con habla farfullante, taquicardia, piel seca y con rubefacción, midriasis, mioclonia, ligera hipertermia, retención urinaria y disminución de los ruidos intestinales. Pueden producirse convulsiones y arritmias en casos graves

**Causas frecuentes** Antihistamínicos, antiparkinsonianos, atropina, escopolamina, amantadina, antipsicóticos, antidepressivos, espasmolíticos, midriáticos, relajantes musculares y muchas plantas (sobre todo *Datura stramonium* y *Amanita muscaria*)

**SÍNDROMES SIMPATICOMIMÉTICOS**

**Signos habituales** Delirios, paranoia, taquicardia (o bradicardia si el fármaco es un agonista alfa-adrenérgico puro), hipertensión, hiperpirexia, diaforesis, piloerección, midriasis e hiperreflexia. En casos graves se pueden observar convulsiones, hipotensión y arritmias

**Causas frecuentes** Cocaína, anfetamina, metanfetamina (y sus derivados 3,4-metilendioxianfetamina, 3,4-metilendioximetanfetamina, 3,4-metilendioxietanfetamina y 2,5-dimetoxi-4-bromanfetamina) y descongestionantes nasales de venta sin receta (fenilpropanolamina, efedrina y pseudoefedrina). En las sobredosis de cafeína y teofilina se producen hallazgos similares, salvo los signos psiquiátricos orgánicos, por liberación de catecolaminas

**INTOXICACIÓN POR OPIÁCEOS, SEDANTES O ETANOL**

**Signos habituales** Coma, depresión respiratoria, miosis, hipotensión, bradicardia, hipotermia, edema pulmonar, disminución de los ruidos intestinales, hiporreflexia y marcas de punción. Se pueden producir convulsiones tras la sobredosis de algunos narcóticos, sobre todo propoxifeno

**Causas frecuentes** Narcóticos, barbitúricos, benzodiazepinas, eticlorovínol, glutetímida, metiprilona, metacualona, meprobamato, etanol, clonidina y guanabenz

**SÍNDROMES COUNÉRGICOS**

**Signos habituales** Confusión, depresión del sistema nervioso central, debilidad, salivación, lagrimeo, incontinencia fecal o urinaria, calambres digestivos, vómitos, diaforesis, fasciculaciones musculares, edema de pulmón, miosis, bradicardia o taquicardia y convulsiones

**Causas frecuentes** Insecticidas organofosforados y carbamatos, fisostigmina, edrofonio y algunas setas

Tomado de Kulig K: Initial management of ingestion of toxic substances. W *Engl J Med* 1992; 326:1.678. © 1992 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.

amenorrea secundaria, aunque no pierdan peso. La mayor incidencia de trastornos menstruales en las consumidoras adolescentes de esta sustancia probablemente se debe a una mayor vulnerabilidad del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico en el individuo en maduración. Los experimentos realizados con naloxona, un antagonista opiáceo, indican que los opiáceos endógenos bloquean la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas. Las anfetaminas interfieren en el estadio 4 del sueño y pueden alterar la relación entre el sueño y el incremento de la secreción de gonadotropinas durante el inicio de la adolescencia (v. también cap. 18). La obtención de las calorías principalmente a partir del etanol durante el máximo brote de crecimiento puberal priva al organismo del aporte de proteínas necesario para el crecimiento muscular normal.

El metabolismo de algunos fármacos de prescripción se ve afectado por el consumo simultáneo de drogas ilegales o alcohol. La inducción de enzimas hepáticas por los barbitúricos o el alcohol puede acelerar el metabolismo e incrementar la excreción de las sustancias que requieren glucuronidación. Los anticonceptivos orales que contienen eslrógenos asociados al consumo de estas sustancias pueden aumentar el riesgo de embarazo. El uso de eslrógenos aumenta el riesgo de intoxicación por alcohol como consecuencia de la disminución del metabolismo del etanol. También se debe tener en cuenta la posible interacción entre el alcohol y los barbitúricos cuando se prescriben anticonvulsivos. Pueden aparecer dolor abdominal y vómitos cuando un adolescente que consume alcohol toma metronidazol debido al efecto antagónico del alcohol sobre el acetaldehído.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Aunque las manifestaciones dependen del tipo de sustancia consumida, los adolescentes que consumen drogas suelen acudir a la consulta sin hallazgos físicos evidentes. El consumo se detecta con más frecuencia en adolescentes que han sufrido un accidente de tráfico o lesiones intencionadas. En situaciones de urgencia se recomienda obtener una anamnesis detallada sobre el consumo de sustancias tóxicas y realizar una prueba de detección de drogas en sangre y orina. En un adolescente que acude a urgencias con una alteración del nivel de conciencia secundaria a un síndrome tóxico se debe descartar el consumo de drogas como parte del diagnóstico diferencial (tabla 113-5). Determinados trastornos psiquiátricos y conductuales, como los trastornos de la conducta y de la personalidad, se asocian con frecuencia al uso de sustancias tóxicas y se deben descartar cuando se detecte tal consumo. Se recomienda investigar el consumo de sustancias tóxicas en pacientes con trastornos psiquiátricos y de conducta. Otras manifestaciones clínicas del consumo de sustancias tóxicas dependen de la vía utilizada, ya que la intravenosa se asocia a «trayectos» venosos o marcas por agujas y la inhalación nasal de drogas origina lesiones mucosas. Las convulsiones pueden ser consecuencia directa de ciertas drogas, como las anfetaminas o la cocaína, o de un efecto de abstinencia en el caso de los barbitúricos o los tranquilizantes. Otras manifestaciones

clínicas específicas se comentan en las siguientes secciones sobre cada droga.

**DETECCIÓN DEL CONSUMO Y ABUSO DE SUSTANCIAS TÓXICAS.** El examen de salud anual permite identificar a los adolescentes con problemas de consumo o abuso de sustancias tóxicas (v. caps. 19 y III). Las preguntas directas y la valoración de las relaciones escolares y familiares, así como las actividades con los compañeros, pueden requerir entrevistas más profundas cuando se detecta algún problema en estas áreas. Se dispone de varios cuestionarios de autoevaluación con diversos niveles de estandarización, longitud y Habilidad. Se usan reglas mnemotécnicas específicas para los adolescentes, como CRAFT (tabla 113-6). Se recomienda la detección selectiva en orina en determinadas circunstancias, la mayoría de las cuales deben garantizar la confidencialidad y la elección informada del adolescente. Se desaconseja la realización de una prueba de detección involuntaria con autorización paterna en los adolescentes mayores y competentes. La falla de capacidad para tomar decisiones o algunas indicaciones médicas importantes permiten efectuar la prueba sin consentimiento. Las indicaciones de la detección selectiva de drogas en orina comprenden: 1) síntomas psiquiátricos para descartar comorbilidad o diagnósticos dobles; 2) alteraciones significativas del rendimiento escolar u otros comportamientos diarios; 3) accidentes frecuentes; 4) episodios frecuentes de problemas respiratorios; 5) valoración de accidentes de tráfico o lesiones graves, y 6) procedimiento de control durante un programa de recuperación. La tabla 113-7 muestra los tipos de pruebas que se suelen emplear para detectar una sustancia, además del período de retención aproximado entre el consumo y la identificación de la sustancia en la orina. La mayoría de los métodos iniciales de detección usa un inmunoanálisis, como las técnicas de inmunoanálisis con multiplicación enzimática, para después emplear alguna prueba de confirmación, como la espectrometría de masas o la cromatografía de gases, muy específicas

**TABLA 113-6. Regla mnemotécnica CRAFT**

- ¿Ha ido alguna vez en un Coche conducido por alguien (o usted mismo) que estuviera de «subidón» o que hubiera consumido alcohol o drogas?
- ¿Ha utilizado alguna vez alcohol o drogas para Relajarse, sentirse mejor o ser aceptado?
- ¿Ha consumido drogas o alcohol alguna vez mientras estaba solo (en inglés, Alone)?
- ¿Se ha olvidado (en inglés, Forget) alguna vez de las cosas que hizo mientras estaba bajo los efectos del alcohol o las drogas?
- ¿Le han dicho sus amigos o su Familia alguna vez que debería dejar de consumir drogas o de beber?
- ¿Ha tenido alguna vez problemas (en inglés, Trouble) por emplear alcohol o drogas?

Adaptado de Anglin TM: Evaluation by interview and questionnaire. En Schiffler M (ed.): *Substance Abuse: A Guide for Health Professionals*, 2.ª ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2002, p. 69.



**TABLA 113-7.** Pruebas de detección selectiva en orina de las drogas de uso habitual en la adolescencia

| DROGA            | METABOLITO PRINCIPAL         | INICIAL | PRIMERA CONFIRMACIÓN | SEGUNDA CONFIRMACIÓN | TIEMPO DE RETENCIÓN APROXIMADO                                 |
|------------------|------------------------------|---------|----------------------|----------------------|--|
| Alcohol (sangre) | Acetaldehído                 | CG      | IA                   |                      | 7-10 h   |
| Alcohol (orina)  | Acetaldehído                 | CG      | IA                   |                      | 10-13 h  |
| Anfetaminas      |                              | CCF     | IA                   | CG, CG/EM            | 48 h   |
| Barbitúricos     |                              | IA      | CCF                  | CG, CG/EM            | De acción breve (24 horas); de acción prolongada (2-3 semanas) |
| Benzodiazepinas  |                              | IA      | CCF                  | CG, CG/EM            | 3 días   |
| Cannabinoides    | Carboxi e hidroximetabolitos | IA      | CCF                  | CG/EM                | 3-10 días (consumidor ocasional); 1-2 meses (consumo crónico)  |
| Cocaína          | Benzoi e ecgonina            | IA      | CCF                  | CG/EM                | 2-4 días   |
| Metacualona      | Metabolitos hidroxilados     | CCF     | IA                   | CG/EM                | 2 semanas  |
| Opiáceos         |                              |         |                      |                      |  |
| Heroína          | Morfina                      | IA      | CCF                  | CG, CG/EM            | 2 días   |
|                  | Glucurónido                  |         |                      |                      |  |
| Morfina          | Morfina                      | IA      | CCF                  | CG, CG/EM            | 2 días   |
|                  | Glucurónido                  |         |                      |                      |  |
| Codeína          | Morfina                      | IA      | CCF                  | CG, CG/EM            | 2 días   |
|                  | Glucurónido                  |         |                      |                      |  |
| Fenciclidina     |                              | CCF     | IA                   | CG, CG/EM            | 8 días   |

Modificada de Drugs of abuse: Urine screening (Physician information sheet). Los Angeles, Pacific Toxicology. Tomado de Mackenzie RG, Kipke MD: Substance use and abuse. En Friedman SB, Fisher M, Schonberg SK (eds.): *Comprehensive Adolescent Health Care*. St. Louis, Quality Medical Publishing, 1992, pág. 783. CCF, Cromatografía en capa fina; CG, cromatografía de gases; EM, espectrometría de masas; IA, inmunoanálisis.

y sensibles. Se deben tener en cuenta los resultados falsos positivos por otras sustancias, sobre todo ante discrepancias entre los hallazgos físicos y los resultados de las pruebas en orina. Es desacertado el uso por parte de los padres de productos para detectar las drogas.

**DIAGNOSTICO.** El abuso de sustancias tóxicas se caracteriza por un patrón maladaptativo con un uso continuado de las sustancias a pesar de las consecuencias o el uso recurrente cuando ese uso puede suponer un peligro físico. La dependencia química puede definirse como una enfermedad crónica y progresiva caracterizada por pérdida del control sobre el uso, compulsión y estado alterado en el que se requiere la administración continuada de una sustancia psicoactiva para sentirse bien o para evitar sentirse mal (v. tabla 113-2). El diagnóstico del abuso de sustancias tóxicas se basa en la idea de que todo niño y adolescente tiene el riesgo de caer, pero algunos más que otros. El establecimiento del diagnóstico debe formar parte de un enfoque diagnóstico más amplio. Las fuentes de la información diagnóstica incluyen la anamnesis, la exploración del estado mental, la exploración física, los cuestionarios de autoevaluación, la entrevista estructurada, las pruebas normalizadas y la detección selectiva mediante pruebas de laboratorio. Se asignan códigos diagnósticos específicos al abuso de sustancias tóxicas (tabla 113-8) y la dependencia de sustancias. Estos criterios se usan en adultos y su uso en adolescentes está limitado debido a los distintos patrones de uso, las implicaciones para el desarrollo y otras consecuencias relacionadas con la edad. No se

han desarrollado todavía unos criterios específicos para adolescentes. Los adolescentes que cumplen los criterios diagnósticos deben ser remitidos a un centro especializado o a un programa de tratamiento de adicciones, salvo que el médico de atención primaria tenga una formación específica en medicina de las adicciones.

**COMPLICACIONES.** El consumo de sustancias tóxicas en la adolescencia se asocia a riesgos físicos y psicológicos. El joven puede participar en robos, asaltos, tráfico de drogas o prostitución para poder conseguir el dinero necesario para adquirir drogas o alcohol. Los actos de conducta delictiva se asocian con frecuencia al consumo reciente de drogas ilegales (fig. 113-1). El uso regular de una droga termina disminuyendo la capacidad de juicio y se asocia a actividades sexuales no protegidas, con riesgo de embarazo (v. cap. 117) o de adquisición de infecciones de transmisión sexual (v. cap. 119), incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), además de aumentar el riesgo de violencia física y traumatismos. El consumo de alcohol o drogas se relaciona con los traumatismos en la población adolescente. Varios estudios sobre las víctimas adolescentes de traumatismos han identificado cannabinoides y cocaína en muestras de sangre y orina en un porcentaje significativo de casos, además de alcohol, que es más frecuente. Cualquier sustancia inyectada se asocia a riesgo de contraer hepatitis B y C y VIH.

**PREVENCIÓN.** El modelo de prevención relacionado con el problema del consumo de drogas o alcohol por parte de los adolescentes es uno que se anticipa a la experimentación con alguna sustancia durante el desarrollo normal del adolescente y que trata de retrasarla lo más posible, para limitar la cantidad y el entorno de consumo en la medida de lo posible y evitar absolutamente cualquier consumo cuando se va a manejar un vehículo u otra máquina. El Center for Substance Abuse Prevention (Centro para la Prevención del Abuso de Sustancias) creó el National Registry of Effective Prevention Programs (Registro Nacional de Programas Eficaces de Prevención) como un recurso para los programas de prevención basados en la investigación, todos teóricos y

**TABLA 113-8.** Criterios diagnósticos de DSM-IV-TR para el abuso y la dependencia de sustancias tóxicas

**ABUSO DE SUSTANCIAS TÓXICAS:** un patrón maladaptativo de consumo de sustancias tóxicas que conduce a una alteración clínica importante angustia que se manifiesta por uno o varios de los siguientes criterios:

- Consumo recurrente de las sustancias tóxicas que acaba en incapacidad para realizar las principales obligaciones del trabajo, colegio o de la casa (absentismo o expulsión del colegio relacionados con las sustancias, despido del trabajo)
- Consumo recurrente de las sustancias tóxicas en circunstancias que suponen un peligro físico (conduciendo un automóvil, esquiando, bañándose, escalando, montando en bici, motocicleta o monopatín, manejando maquinaria pesada con los efectos de las sustancias)
- Problemas legales recurrentes relacionados con las sustancias (detención por conducir bajo los efectos de las drogas, conducta desordenada o vandalismo bajo los efectos de las sustancias)
- Consumo continuado de las sustancias a pesar de los problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes causados o exacerbados por los efectos de la sustancia (peleas físicas o discusiones desagradables, daños del mobiliario o de los muebles, conductas sexuales que se lamenta posteriormente)

De American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

**TABLA 113-9.** Áreas de factores de riesgo y factores protectores para el abuso de sustancias tóxicas

| FACTORES DE RIESGO                    | ÁREA       | FACTORES PROTECTORES            |
|---------------------------------------|------------|---------------------------------|
| Conducta agresiva tentadora           | Individual | Autocontrol                     |
| Ausencia de supervisión de los padres | Familia    | Vigilancia de los padres        |
| Abuso de sustancias tóxicas           | Compañeros | Competencia académica           |
| Disponibilidad de drogas              | Colegio    | Políticas antidroga             |
| Pobreza                               | Comunidad  | Gran relación con el vecindario |

[www.nida.nih.gov/Prevention/Prevopen.html](http://www.nida.nih.gov/Prevention/Prevopen.html)

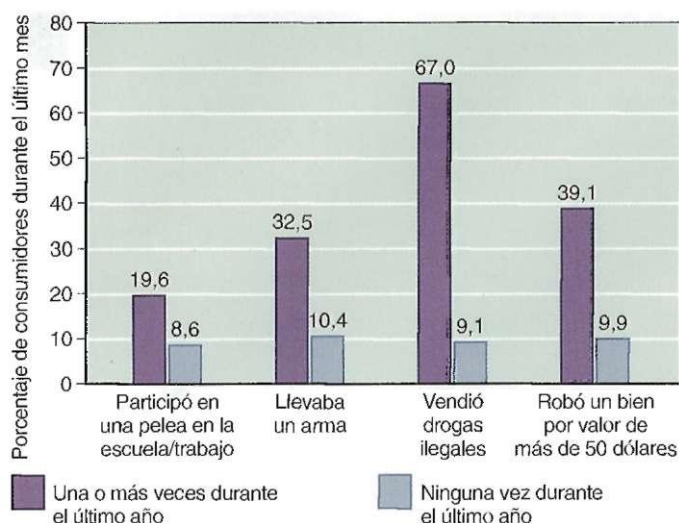


Figura 113-1. Consumo de drogas ilegales durante el último mes en jóvenes de 12-17 años, según la participación en conductas delictivas: 2003. (De National Survey on Drug Use and Health Data, 2003. SAMHSA, Office of Applied Studies; disponible en: [www.oas.samhsa.gov](http://www.oas.samhsa.gov) |último acceso 26 de abril de 2005).

basados en Factores de riesgo y protectores conocidos. La tabla 1 13-9 muestra un ejemplo de las áreas y los factores de riesgo y protectores dentro de estas áreas. Los programas del registro se puntuaron según 15 criterios que demostraron unas potentes características de aplicación y evaluación. Estos programas están disponibles para su difusión y se puede consultar a los creadores de los programas si se necesita ayuda técnica.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento agudo se comenta en las siguientes secciones sobre sustancias concretas. Existe una serie de programas de tratamiento crónico de base hospitalaria y ambulatoria. Se han utilizado intervenciones breves, como las entrevistas de motivación, en los consumidores de alcohol o tabaco con cierta eficacia clínica. Estas intervenciones están limitadas por el tiempo, se centran en los pacientes y aportan consejos claros; son útiles en el entorno de atención primaria. En la tabla 1 13-10 se muestran las prácticas basadas en la evidencia para el trastorno por abuso de sustancias tóxicas según nivel de evidencia. En los adolescentes, se aplican sobre todo los modelos familiares, motivacionales y cognitivo-conductuales. Los rasgos importantes del tratamiento a largo plazo satisfactorio de estos adolescentes incluyen una valoración médica continuada tras la desintoxicación y la provisión de sistemas de apoyo psicosocial adecuados desde un punto de vista del desarrollo.

**PRONOSTICO.** En los adolescentes consumidores de drogas que son remitidos a un programa de tratamiento, los resultados dependen directamente de la asistencia regular a grupos postratamiento. En los varones con problemas del aprendizaje, estos resultados son peores que en los compañeros sin estos trastornos. Los patrones de uso de los compañeros y el consumo de los padres tienen una gran influencia en la evolución de los varones, mientras que en las mujeres influyen otros factores, como la autoestima y la ansiedad. La cronicidad del consumo de sustancias tóxicas obliga a tener en cuenta el riesgo de recaída durante el control tras el tratamiento y se debe buscar la ayuda de un profesional sanitario especializado en adicciones.

### 113.1 «ALCOHOL

En el 12.º grado, cerca del 75% de los adolescentes estadounidenses consume alcohol y más del 25% ha empezado a beber antes de los 13 años de edad. El inicio del consumo a edades tempranas se asocia a un mayor riesgo de problemas relacionados con el alcohol, a no ser que el consumo moderado esté muy arraigado en la tradición cultural del adolescente. La progresión habitual es de cerveza a vino y luego a licores de alta grada-

ción, aunque este patrón se puede alterar por las diferencias regionales y nacionales. El consumo de unos 120 ml de alcohol de alta gradación (43%) con el estómago vacío produce una concentración de etanol plasmático de unos 65 mg/dl en un varón adulto de peso medio y 80 mg/dl en una mujer adulta premenstrual. La definición legal de intoxicación en la mayoría de los estados de Estados Unidos es una alcoholemia de 80-100 mg/dl (0,08-0,1%).

El alcohol contribuye a más muertes de adolescentes que todas las drogas ilegales juntas. En los estudios sobre víctimas de traumatismos adolescentes, el alcohol está presente en un 32-45% de los ingresos hospitalarios. Los accidentes de vehículos a motor son el tipo de incidente más frecuente asociado con el consumo de alcohol, pero las lesiones pueden ser de muchos tipos, incluso las heridas autoinfligidas. Los adolescentes que dan positivo para el consumo de alcohol suelen tener una historia clínica con lesión. Los pediatras no deben infraestimar la necesidad de reconocer el uso y el abuso de alcohol y sus consecuencias a corto plazo en este grupo de edad.

**FARMACOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA.** El alcohol (etílico o etanol) se absorbe con rapidez en el estómago y es transportado al hígado, donde se metaboliza por dos vías. La principal consiste en la eliminación de dos átomos de hidrógeno para formar acetaldehído, una reacción catalizada por la alcohol deshidrogenasa mediante la reducción de un cofactor de dinucleótido de nicotinamida-adenina. Los átomos de hidrógeno eliminados de la molécula aportan energía (7,1 kcal/g de alcohol) y contribuyen a una síntesis excesiva de triglicéridos, un fenómeno responsable del **hígado graso**, incluso en personas bien nutridas. Cuando los hepatocitos se llenan de grasa se produce necrosis, lo que desencadena un proceso inflamatorio (**hepatitis alcohólica**), que se sigue de fibrosis, la característica fundamental de la **cirrosis**. La afectación inicial del hígado condiciona una elevación de la gamma-glutamyltranspeptidasa y de la transaminasa glutámico-pirúvico sérica. La segunda vía metabólica, que se utiliza cuando la concentración de alcohol en suero es alta, supone la participación del sistema enzimático microsomal hepático, en el que el cofactor es dinucleótido fosfato de nicotinamida-adenina reducido. El efecto neto de la activación de esta vía consiste en disminuir el metabolismo de los fármacos que comparten este sistema y permitir su acumulación, potenciar el efecto y posiblemente toxicidad (beber alcohol y tomar tranquilizantes potencia los efectos de ambas sustancias).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El alcohol actúa principalmente como depresor del sistema nervioso central (SNC). Provoca euforia, inestabilidad, verborrea y trastornos de la memoria reciente y eleva el umbral del dolor. La capacidad del alcohol de producir vasodilatación e hipotermia también es de mecanismo central. Con cifras séricas muy altas aparece depresión respiratoria. Su efecto inhibitorio sobre la liberación de la hormona antidiurética hipofisaria justifica su efecto diurético. Las complicaciones digestivas del consumo de alcohol pueden surgir tras una única ingestión de gran volumen. La más frecuente es la **gastritis erosiva aguda**, que cursa con dolor epigástrico, anorexia, vómitos y presencia de sangre oculta en heces. Con menos frecuencia, la causa de vómitos y un dolor abdominal medio es una **pancreatitis** aguda de origen alcohólico, un diagnóstico que se confirma al detectarse una elevación de la amilasa y la lipasa séricas.

**TABLA 113-10.** Prácticas basadas en la evidencia para los trastornos de abuso de sustancias tóxicas según el nivel de la evidencia

| PRÁCTICA                          | NIVEL DE EVIDENCIA | PRÁCTICA      | NIVEL DE EVIDENCIA |
|-----------------------------------|--------------------|---------------|--------------------|
| Conductual                        |                    | Farmacológica |                    |
| Medida breve                      | 2                  | Acamprosato   | 2                  |
| Estrategia familiar breve         | 2                  | Buprenorfina  | 2                  |
| Cognitivo-conductual              | 2                  | Disulfiram    | 4                  |
| Asesoramiento sobre drogas:       | 3                  | LAAM          | 2                  |
| individual y en grupo             |                    | Metadona      | 2                  |
| Terapia motivacional              | 2                  | Naltrexona    | 2                  |
| Terapia familiar multidimensional | 2                  |               |                    |
| Facilitación de los 12 pasos      | 3                  |               |                    |

Nivel de evidencia: 2=revisión sistemática de ensayos controlados; 3=ensayo controlado, aleatorizado único; 4=revisión sistemática de estudios observacionales con resultados.  
De McGovern MP, Carroll KM: Evidence-based practices for substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26:991-1010.

**DIAGNÓSTICO.** Además de los Factores de riesgo generales descritos para el uso de sustancias tóxicas, es importante el antecedente familiar de abuso de alcohol. Los estudios en familias, gemelos y adopciones respaldan la influencia genética en la predisposición al alcoholismo. Los hijos de padres alcohólicos tienen un riesgo 3-4 veces mayor de serlo también. El **síndrome de sobredosis alcohólica** debe sospecharse ante cualquier adolescente que parezca desorientado, obnubilado o comatoso. Aunque el olor característico del alcohol ayuda a realizar el diagnóstico, se recomienda confirmarlo con un análisis de sangre. Existe una elevada correlación entre los resultados obtenidos en los análisis en sangre o aliento, lo que permite emplear este último método con seguridad. Cuando los valores de alcoholemia superan los 200 mg/dl, el adolescente puede morir y los superiores a 500 mg/dl (dosis letal media) se suelen asociar a muerte. Cuando el grado de depresión parezca excesivo para la alcoholemia observada, se deben valorar posibles traumatismos craneoencefálicos o la ingestión de otras drogas como posibles factores de confusión.

Es frecuente que el problema del alcohol en la adolescencia requiera medidas terapéuticas. En un entorno médico, los instrumentos de detección de alcoholismo (CRAFT [v. tabla I 13-6] o AUDIT [Prueba de identificación de los trastornos del uso de alcohol]) funcionan bien como técnicas para identificar a los adolescentes con trastornos por el uso de alcohol, tal como se definen en el DSM-IV.

**TRATAMIENTO.** El mecanismo habitual de muerte en la sobredosis de alcohol es la depresión respiratoria, por lo que se debe suministrar soporte ventilatorio artificial hasta que el hígado pueda eliminar una cantidad de alcohol suficiente del organismo. En un paciente sin alcoholismo se tardan 20 horas para reducir la alcoholemia de 400 mg/dl a cero. Se debe plantear la diálisis cuando la alcoholemia es mayor de 400 mg/dl. Como seguimiento del tratamiento agudo, está indicada la remisión a un centro para el tratamiento del trastorno por el consumo de alcohol. En los servicios de urgencias, incluso las actuaciones corlas han tenido éxito a la hora de disminuir el uso de alcohol y los problemas relacionados con éste en los adolescentes.

### 113.2 «TABACO

**CIGARRILLOS.** El tabaco mata más personas al año en EE.UU. que todas las demás sustancias tóxicas y las armas de fuego juntas. La edad media de inicio del consumo de tabaco en EE.UU. son los 12 años y la mayoría de los fumadores lo son de forma habitual a los 14 años. Más del 90% de los fumadores adolescentes lo sigue siendo en la edad adulta. La dependencia a la nicotina en los fumadores adolescentes puede aparecer fumando menos cigarrillos al día que los que son necesarios en la edad adulta.

La incidencia de fumadores pasivos también es alta con un 70% de los escolares menores de 14 años y un 57% en los estudiantes de instituto que viven en casas donde alguien fuma. La nicotina que se absorbe de humo del tabaco del entorno puede predisponer al niño a fumar en la adolescencia. La Encuesta Global sobre el Tabaco en la Adolescencia informa de que el 24% de los jóvenes encuestados de todo el mundo empezó a fumar antes de los 10 años y que las mujeres jóvenes de 13-15 años tienen la misma probabilidad de fumar que los hombres. El consumo del tabaco en Asia ha aumentado durante la última década. Los adolescentes ven los aspectos positivos del tabaco como ayuda para escapar del aburrimiento, luchar contra el estrés, mantenerse delgado y parecer más maduro e ignoran los aspectos negativos como que los dientes amarillean, que dificulta la práctica de deportes, que crea dependencia y que genera halitosis.

**FARMACOLOGÍA.** Los estudios en animales y personas confirman el potencial adictivo de la nicotina, el ingrediente activo fundamental de los cigarrillos. Produce un síndrome de dependencia y de abstinencia. La nicotina se absorbe en distintas localizaciones del organismo, incluidos el pulmón, la piel, el tubo digestivo y las mucosas nasal y oral. El contenido medio de nicotina en un cigarrillo es de 10 mg y la cantidad media ingerida con cada uno oscila entre 1 y 3 mg. La nicotina presente en el humo del tabaco tiene una semivida de 10-20 minutos, con una semivida de eliminación de 2-3 horas. Su efecto sobre el cerebro

tiene lugar en menos de 20 segundos. La acción de la nicotina está mediada por los receptores nicotínicos de la acetilcolina, que se encuentran en zonas pre y postsinápticas no colinérgicas del encéfalo. La cotinina es el principal metabolito de la nicotina a través de una C-oxidación. Su semivida biológica es de 19-24 horas y se puede detectar en la orina, el suero y la saliva.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El tabaco puede originar efectos perniciosos para la salud durante la adolescencia. Entre ellos destacan una mayor prevalencia de los crónica, producción de esputo y sibilancias. El uso de tabaco durante la gestación se asocia a una reducción media del peso fetal de 200 g, lo que, unido al pequeño peso habitual de los hijos de las adolescentes, incrementa la morbilidad perinatal. Las mujeres que fuman y loman anticonceptivos orales que contienen estrógenos presentan un mayor riesgo de infarto de miocardio. El humo del tabaco induce las enzimas del retículo endoplásmico liso hepático y, en consecuencia, influye en el metabolismo de los fármacos y las hormonas producidas en el organismo. La fenacetina, la teofilina y la imipramina son ejemplos de fármacos que se ven afectados de esta manera.

**TRATAMIENTO.** Los adolescentes son fácilmente influenciados y si los profesionales sanitarios les aconsejan que dejen de fumar, hasta un 60% accede a dejarlo. Sin embargo, el control de la salud y el apoyo terapéutico son componentes necesarios del tratamiento destinado a abandonar el tabaco en los adolescentes, ya que las recaídas son frecuentes.

Los adolescentes pueden conseguir abandonar el tabaco mediante el método de las 5 Aes (Ask [preguntar], Advise [aconsejar], Assess [evaluar], Assist [ayudar] y Arrange [organizar]) y el tratamiento sustitutivo con nicotina en los adictos con motivación para interrumpirlo y que no usan tabaco de mascar. Los expertos recomiendan el método de las 5 Aes, aunque las pruebas de eficacia en los adolescentes son limitadas. Hasta la fecha, los estudios con parches de nicotina en adolescentes sugieren un efecto positivo en la reducción de los síntomas de abstinencia y que el tratamiento farmacológico debería combinarse con terapia conductual para conseguir tasas mayores de abandono y menores de recaída. No está aprobado el uso de fármacos como el bupropión en menores de 18 años, aunque algunos estudios piloto en adolescentes muestran eficacia. Se recomienda precaución en el uso de antidepresivos en adolescentes (v. cap. 20.2). Existen otras alternativas, como los programas de abandono del tabaco formales ofrecidos por organismos comunitarios. Se han elaborado normas de práctica clínica para el asesoramiento en el contexto ambulatorio. Los esfuerzos locales e internacionales se dirigen a reducir el tabaquismo en adolescentes mediante medidas que restrinjan el acceso de los jóvenes a los productos del tabaco, aumentar el precio de los cigarrillos y campañas preventivas en los medios de comunicación. La OMS patrocinó la Framework Convention on Tobacco Control de la que salieron herramientas para ayudar a los países a elaborar políticas de control del tabaquismo para reducir los efectos negativos tanto en la salud como en la economía en todos los grupos de edad.

**TABACO DE MASCAR.** Los estudios realizados a finales de los años ochenta y en los noventa han indicado un incremento del consumo de tabaco de mascar, lo que llevó al Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. a liderar los esfuerzos del gobierno federal de EE.UU. para evitar su consumo, sobre todo en los adolescentes. En este momento, las encuestas indican que se ha producido una disminución de dicho consumo (desde principios a mediados de la década de 1990-2004) en los alumnos de 8.º, 10.º y 12.º grados. El riesgo del consumo habitual de tabaco de mascar es que se produzca una dependencia física de la nicotina. Mascar tabaco puede originar lesiones, sobre todo de los pliegues mucobucuales mandibulares. Estas lesiones se pueden malignizar cuando el consumo es crónico.

### 113.3 • MARIHUANA

El uso de marihuana en los estudiantes de 15-16 años de edad varía ampliamente entre los países: más del 40% de jóvenes de Estados Unidos, Canadá y Australia consume; un 35% en Francia; un 4-5% en Asia, y un 1% en Rumania. En la mayoría de los países, el uso comienza a la edad

de 14-15 años. La marihuana es una droga que conduce al consumo de otras más peligrosas y adictivas. Además, el uso de marihuana en adolescentes vulnerables se ha asociado con el desarrollo de psicosis de inicio en la edad adulta.

La marihuana y el alcohol comparten varias características psicofarmacológicas. Ambas sustancias disminuyen la memoria reciente y la coordinación fina, prolongan el tiempo de reacción y producen «embotamiento mental». Unos 300 mg de cannabis equivalen a 70 g de alcohol.

**FARMACOLOGÍA.** La marihuana (THC, «hierba», «hachís», «chocolate») deriva de la planta *Cannabis sativa*, que florece en climas secos, templados y cálidos. La fracción tetrahidrocannabinol (THC) de la resina es responsable de sus propiedades alucinógenas y se ha sintetizado (5-9-THC). El THC se absorbe con rapidez por vía nasal u oral, produciendo el máximo efecto subjetivo a los 10 minutos y a la hora, respectivamente. La marihuana se consume en forma de «porros» o «canutos», que se elaboran enrollando dentro de un papel la planta machacada. Aunque el contenido varía notablemente, cada cigarrillo contiene un 8-10% de THC. Otra forma popular de fumar marihuana consiste en rellenar un purito vacío con esta sustancia.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Además de los efectos «deseados» de euforia y ánimo, la marihuana puede alterar la memoria reciente, determinar una capacidad escasa para realizar tareas que precisan una atención dividida (p. ej., en la conducción) y causar una pérdida de la capacidad de juicio crítico y una distorsión de la percepción del tiempo. En algunos casos poco frecuentes aparecen alucinaciones visuales y distorsiones corporales percibidas, aunque también pueden surgir «flash-backs» o recuerdos de alucinaciones aterradoras que se experimentaron bajo la influencia de la marihuana, que suelen asociarse a episodios de estrés o fiebre.

La temperatura puede disminuir. A los 20 minutos de fumar marihuana se constata una taquicardia, que se sigue a las 1-2 horas de un episodio transitorio de hipertensión sistólica y diastólica, que desaparece a las 3 horas. Los consumidores importantes sufren faringitis, bronquitis, sinusitis y asma.

Fumar marihuana durante un mínimo de 4 días a la semana durante 6 meses parece provocar una supresión dependiente de la dosis de la concentración de testosterona plasmática y de la espermatogénesis, lo que originó preocupación acerca de los posibles efectos perjudiciales del consumo de marihuana antes del final del desarrollo y el crecimiento puberal. La marihuana fumada y el THC oral tienen un efecto antiemético, seguido a menudo de una estimulación del apetito, lo que justifica su utilización en pacientes tratados con quimioterapia por un cáncer. Aunque se planteó un posible efecto teratogénico a partir de hallazgos en animales, no existen pruebas de estos efectos en el ser humano. Se ha descrito un síndrome «amotivacional» en los consumidores crónicos de marihuana, que consiste en una pérdida de interés por los comportamientos habituales en personas de su edad, aunque la relación causal no está clara. El incremento del contenido de THC en la marihuana (casi 5-15 veces más desde la década de 1970-1980 a la de 1990-2000) justifica la observación de un síndrome de abstinencia, que no sucedía anteriormente y que se produce a las 24-48 horas de interrumpir el consumo. Los usuarios importantes sufren malestar, irritabilidad, agitación, insomnio, ansiedad de droga, temblor, diaforesis, sudoración nocturna y trastornos digestivos. Los síntomas llegan a su máxima intensidad al cuarto día y se resuelven en 10-14 días. Determinadas drogas pueden interaccionar con la marihuana para potenciar la sedación (alcohol, diazepam) o la estimulación (cocaína, anfetaminas) o comportarse como antagonistas (propranolol, difenilhidantoína). Los consumidores de cannabis a largo plazo tienen trastornos en la memoria y la atención, que persisten más allá del momento de la intoxicación y empeoran al aumentar los años de uso regular.

### 113.4 • INHALACIÓN DE SUSTANCIAS VOLÁTILES

La inhalación de distintas sustancias euforizantes es frecuente entre los adolescentes más jóvenes. Los adolescentes jóvenes se sienten atraídos por estas sustancias debido a su rápido efecto, fácil disponibilidad y bajo coste. Los inhalantes más populares en la población adolescente son el

pegamento, la gasolina y los nitritos volátiles. Los métodos que suelen emplear para su consumo comprenden la aspiración, la inhalación directa y la inhalación profunda dentro de una bolsa que contiene un trapo empapado en la sustancia química.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los principales efectos de los inhalantes son psicoactivos. El tolueno, el principal ingrediente de la cola empleada en los aviones y algunos adhesivos de goma, produce relajación y alucinaciones placenteras durante dos horas. Puede dar lugar a tolerancia y dependencia física. La gasolina es una sustancia popular entre los adolescentes del ámbito rural y los jóvenes nativos norteamericanos y contiene una mezcla compleja de disolventes orgánicos. La euforia se sigue de una excitación violenta y se puede llegar al coma en caso de inhalación rápida o prolongada. Los nitritos volátiles, como el nitrito de amilo, el nitrito de butilo y otros compuestos relacionados que se comercializan como ambientadores, se usan como euforizantes, potenciadores de la apreciación musical y afrodisíacos entre los adolescentes mayores y los adultos jóvenes. Estas sustancias pueden ocasionar cefaleas, síncope y mareo, hipotensión profunda y enrojecimiento cutáneo seguido de vasoconstricción y taquicardia, ondas T invertidas y descenso del segmento ST en el electrocardiograma, metahemoglobinemia, irritación bronquial e hipertensión intraocular (tabla 113-1 I).

**COMPLICACIONES.** El pegamento para aviones se ha relacionado con numerosas complicaciones, que dependen de la toxicidad química, el método de administración (dentro de bolsas de plástico, con el consiguiente riesgo de asfixia) o el entorno peligroso en el que tiene lugar la inhalación (tejados de las ciudades). La toxicidad de la gasolina es aguda y crónica. Se puede producir la muerte en la fase aguda por edema pulmonar o cerebral o afectación del miocardio. El uso crónico puede ocasionar hipertensión pulmonar, neumopatía restrictiva y disminuciones de la capacidad de difusión, neuropatía periférica, rabdomiolisis aguda, hematuria, acidosis tubular y posiblemente atrofia cerebral y cerebelosa. El uso crónico de inhalantes se ha asociado durante mucho tiempo con una lesión cerebral extensa y anomalías cognitivas que pueden oscilar desde una alteración leve hasta la demencia grave. La RIM de estos consumidores crónicos y de los consumidores de cocaína durante mucho tiempo muestra con más frecuencia la presencia de anomalías en los ganglios basales, cerebelo, protuberancia y tálamo en los que abusaron de las sustancias volátiles. Estas estructuras desempeñan un papel fundamental en la recepción de la información sensorial desde el sistema nervioso periférico y la médula espinal y en el envío de mensajes a través del SNC que coordinan y

**TABLA 113-11. Peligros de los productos químicos encontrados en las sustancias volátiles consumidas**

|   |
|---|
| nitrito de amilo, nitrito de butilo («poppets», «limpiador de cabezal de vídeo»)  |
| síndrome de muerte súbita por inhalación, función inmunológica deprimida, lesión eritrocitaria (que interfiere con el aporte de oxígeno a los tejidos vitales)  |
| benceno (en la gasolina) lesión de la médula ósea, alteración de la función inmunológica, aumento del riesgo de leucemia, toxicidad del sistema reproductor   |
| butano, propano (líquido de los mecheros, aerosoles para el cabello y de pintura)   |
| síndrome de muerte súbita por inhalación debido a efectos cardíacos, quemaduras graves (debido a la inflamabilidad)   |
| freón (usado como refrigerante y propulsor de aerosoles) síndrome de muerte súbita por inhalación, obstrucción respiratoria y muerte (enfriamiento súbito/lesión por frío de las vías respiratorias), daño hepático   |
| cloruro de metileno (en disolventes de pinturas y quitamanchas, desengrasante)  |
| disminuye la cantidad de sangre oxigenada, cambios en la musculatura cardíaca y ritmo cardíaco  |
| óxido nítrico («gas de la risa»), hexano muerte por anoxia cerebral, alteración de la percepción y de la coordinación motora, pérdida de sensibilidad, espasmos de las extremidades, pérdidas de memoria por cambios de la presión arterial, depresión de la función de los músculos cardíacos                                  |
| tolueno (en gasolina, disolventes de pinturas y quitamanchas, líquido corrector) daño cerebral (pérdida de la masa de tejido cerebral, alteración cognitiva, alteración de la marcha, pérdida de la coordinación, pérdida del equilibrio, espasmos de las extremidades, pérdida de audición y de visión), daño hepático y renal |
| tricloroetileno (en quitamanchas, desengrasantes) síndrome de muerte súbita por inhalación, cirrosis hepática, complicaciones del sistema reproductor, daño de la audición y de la visión   |



controlan una variedad de funciones, incluidos los movimientos voluntarios e involuntarios. Los cambios patológicos frecuentes incluyen dificultad en la coordinación de los movimientos, trastornos de la marcha y espasmodicidad, sobre todo de las piernas.

**DIAGNOSTICO.** El breve efecto de los inhalantes determina que sea difícil diagnosticar su consumo salvo que surjan complicaciones o muertes. Las complicaciones se pueden identificar mediante un hemograma completo, pruebas de coagulación y pruebas de función hepática y renal. En las intoxicaciones muy graves, el consumidor puede presentar inquietud, debilidad muscular generalizada, disartria, nistagmo, conducta alterada y ocasionalmente alucinaciones, de forma que el consumo de inhalantes forma parte del diagnóstico diferencial de las intoxicaciones agudas en adolescentes. El tolueno se excreta con rapidez por vía urinaria en forma de ácido hipúrico y el residuo se puede detectar mediante cromatografía de gases en suero.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento suele ser de soporte y trata de controlar las arritmias y estabilizar la respiración y la circulación. No suelen aparecer síntomas de abstinencia.

### 113.5 • ALUCINÓGENOS

Los adolescentes usan varias sustancias naturales o sintéticas por sus propiedades alucinógenas. Los alucinógenos más empleados en los institutos son la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y la metilenodioximetanfetamina (MDMA) o éxtasis.

**DIETILAMIDA DEL ÁCIDO LISÉRGICO.** El LSD (ácido, «tripi», «D») es uno de los constituyentes del cornezuelo del centeno. Las semillas de donde se derivan contienen derivados del ácido lisérgico, aunque las variedades que se envasan para comercialización suelen recibir un tratamiento con sustancias químicas tóxicas, como insecticidas o fungicidas. Aunque los mecanismos exactos de la acción del LSD todavía están siendo objeto de estudio, se ha planteado que alteran los neurotransmisores mediados por serotonina. El LSD es un alucinógeno muy potente que puede causar efectos con dosis de tan sólo 20 µg en algunos casos. Su elevada potencia permite administrar dosis eficaces a través de objetos como sellos postales o papel secante. Se absorbe con rapidez por vía digestiva y su acción empieza a los 30-60 minutos, alcanzando el valor máximo en 2-4 horas. El individuo vuelve al estado previo al consumo al cabo de 10-12 horas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los efectos del LSD se pueden clasificar en tres tipos: somáticos (efectos físicos), en la percepción (alteraciones visuales y auditivas) y psíquicos (cambios en el sensorio). Los síntomas somáticos más frecuentes consisten en mareo, midriasis, náuseas, rubefacción, hipertermia y taquicardia. Se han descrito sensaciones de sinestesia o «ver» olores y «escuchar» colores con el consumo de LSD. Los síntomas psíquicos más graves comprenden delirios, distorsión corporal y actitud de sospecha, que llega a la psicosis por tóxicos.

**TRATAMIENTO.** Se considera que un paciente tiene un «mal viaje» cuando el entorno condiciona que se sienta asustado o presente pánico. Estos episodios deben tratarse alejando al individuo del entorno responsable o de la situación que lo agrava y tratando que recupere el contacto con la realidad a través de una interacción verbal tranquila. Cualquier complicación física, como hipertermia, convulsiones o hipertensión arterial, se debe tratar con medidas de soporte. Otras complicaciones de esta droga son los «flashbacks» o estados inducidos por LSD tras el abandono de la droga y la tolerancia a sus efectos.

**METILENODIOXIMETANFETAMINA.** El MDMA («X», éxtasis), un alucinógeno fenilpropilamínico, corresponde a un derivado sintético parecido a la nesealina y suele denominarse «droga de diseño». Se ha propuesto que esta droga interacciona con las neuronas serotoninérgicas del SNC, al igual que otros alucinógenos. Es la droga que más se consume en las fiestas «rave», en las que se baila toda la noche, por lo que también se conoce como una de las «drogas de club» junto con el y-hidroxitubirato (GHB) y la ketamina (v. tabla 113-4).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los efectos agudos consisten en euforia, mayor deseo sexual y aumento de la energía psíquica y emocional. Es menos probable que el MDMA produzca labilidad emocional, despersonalización y trastornos del pensamiento que otros alucinógenos. Aparecen náuseas, rigidez mandibular, bruxismo y visión borrosa como síntomas somáticos, mientras que a nivel psíquico predominan la ansiedad, las crisis de angustia y las psicosis. Se han comunicado algunas muertes tras la ingestión de esta droga. A altas dosis, el MDMA puede interferir en la labilidad del cuerpo para regular la temperatura. La hipertermia resultante asociada a la intensa actividad de baile durante las fiestas «rave» ha dado origen a insuficiencia hepática, renal y del sistema cardiovascular y muerte. No existen regímenes terapéuticos específicos recomendados en caso de toxicidad aguda. La investigación en humanos sugiere que el uso crónico de MDMA puede provocar cambios de la función cerebral que afectan a las funciones cognitivas y a la memoria. Estos síntomas se producen porque el MDMA actúa sobre las neuronas que usan la serotonina como neurotransmisor. El sistema serotoninérgico desempeña un papel importante en la regulación del estado de ánimo, la agresividad, la actividad sexual, el sueño y la sensibilidad del dolor. La investigación en animales establece una asociación entre la exposición al MDMA y la neurotoxicidad a largo plazo y la lesión de las neuronas que contienen serotonina. Un estudio en primates demostró que la exposición al MDMA durante sólo 4 días causaba lesión de los terminales nerviosos de serotonina que se hicieron evidentes 6-7 años después.

**FENCICLIDINA.** La PCP (eslernil, polvo de ángel, «cerdo», «pildora de la paz», «sábana») es una arilciclohexilamina cuya popularidad depende, en parte, de la facilidad para la síntesis en laboratorios caseros. Uno de los productos intermedios en la síntesis casera provoca cólicos abdominales, diarrea y hematemesis. Se piensa que esta droga potencia los efectos adrenérgicos al inhibir la recaptación neuronal de catecolaminas. La PCP está disponible en forma líquida, de comprimidos o en polvo, que se puede usar solo o mezclado con cigarrillos («porros»). Los polvos y los comprimidos contienen en general 2-6 mg de PCP, mientras que los porros contienen una media de 1 mg de PCP por cada 150 hojas de tabaco, lo que equivale a 30-50 mg por porro.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones clínicas dependen de la dosis. Se observa euforia, nistagmo, ataxia y labilidad emocional a los 2-3 minutos de fumar 1-5 mg de PCP y este efecto dura varias horas. Las alucinaciones pueden corresponder a distorsiones anómalas de la imagen corporal, que suelen precipitar una reacción de pánico. Cuando se utilizan dosis de 5-15 mg se puede producir una psicosis tóxica, con desorientación, hypersalivación y lenguaje ofensivo, que puede durar más de una hora. Son frecuentes las convulsiones generalizadas, la hipotensión y las arritmias cardíacas con concentraciones séricas de 40-200 mg/dl. Se han descrito casos de muerte en el contexto de un delirio psicótico, debido a hipertensión, hipotensión, hipotermia, convulsiones o traumatismos. El coma causado por la PCP se puede distinguir del ocasionado por los opiáceos en que no aparece depresión respiratoria, por la presencia de rigidez muscular, nistagmo e hiperreflexia y por la ausencia de respuesta a naloxona. Resulta difícil distinguir la psicosis por PCP de la esquizofrenia. Si no se refieren antecedentes de consumo, será necesario un análisis de orina para realizar el diagnóstico.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de los pacientes intoxicados por PCP consiste en su traslado a una habitación oscura, tranquila y acolchada, para protegerlo de posibles lesiones. En caso de una ingestión oral reciente, la absorción gástrica es escasa y resulta útil el lavado gástrico o la inducción del vómito. La administración de una dosis de 5-10 mg de diazepam oral o 2-5 mg intravenosos puede ser útil cuando el paciente está agitado y no comatoso. La excreción rápida de la droga se puede acelerar acidificando la orina. Está indicado el tratamiento de soporte del paciente comatoso con especial atención a la hidratación, que se puede ver alterada por la diuresis inducida por la PCP.

### 113.6 • COCAÍNA

El crack, una forma fumada muy adictiva de la cocaína, ha incrementado su disponibilidad y gravedad del consumo de esta sustancia a pesar de la disminución de su uso en la población general.

La cocaína, un alcaloide extraído de las hojas de la *Erythroxylon coca* de Sudamérica, se vende como clorhidrato en forma cristalina. Se absorbe con rapidez por la mucosa nasal, se destoxifica en el hígado y se excreta por la orina en forma de benzoil eegonina. Su semivida es algo superior a una hora. El efecto percibido al «esnifar» cocaína depende de algunos de los múltiples diluyentes que se utilizan como aditivos o para sustituir a la droga (heroína, anfetaminas, PCP o sustancias de relleno como manitol o quinina). Ahora se ha popularizado el consumo del alcaloide de la cocaína («base libre») fumado en pipa o cigarrillos, mezclado con tabaco, marihuana o perejil o también en forma de pasta. Una posible complicación de esta modalidad de consumo son las quemaduras accidentales. El consumidor de crack tiene un «subidón» en menos de 10 segundos. El riesgo de adicción con este método es más alto y más rápidamente progresivo que en el caso de la cocaína esnifada. Aparece tolerancia y el consumidor se ve obligado a incrementar la dosis o modificar la vía de administración para conseguir los mismos efectos. Los vendedores de la droga suelen colocar la cocaína en bolsas de plástico o condones que se tragan para su transporte. La rotura produce una crisis simpaticomimética (v. tabla 113-5).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La cocaína produce euforia, incremento de la actividad motora, disminución de la fatigabilidad y, en ocasiones, ideaciones paranoides. Sus propiedades simpaticomiméticas son las responsables de la midriasis, la taquicardia, la hipertensión y la hipertermia. Es frecuente el consumo en forma de «atracción». Pueden surgir efectos neurológicos, como mareos, parestesias y convulsiones. Su consumo en grupos se asocia a promiscuidad sexual y aumento del riesgo de infecciones de transmisión sexual. Son posibles los efectos mortales, sobre todo cuando se combina cocaína con otras drogas, como heroína, en una forma inyectable denominada «speedball». Las adolescentes gestantes que consumen cocaína presentan un mayor riesgo de parto prematuro, complicaciones secundarias al bajo peso al nacer y posiblemente trastornos del desarrollo.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de soporte intensivo depende de las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda.

### 113.7 «ANFETAMINAS

Los estimulantes, sobre todo las anfetaminas, son una de las drogas ilegales, aparte de la marihuana, más utilizadas por los alumnos mayores de instituto. La melanfetamina, también conocida como «hielo, ice», representa más del 25% del consumo de estimulantes. Esta sustancia tiene especial popularidad entre los adolescentes y adultos jóvenes por su potencia y facilidad de absorción. Se puede ingerir por vía oral, esnifar, fumar o absorber por las mucosas, como la vaginal. Las anfetaminas ejercen múltiples efectos sobre el SNC, entre ellos la liberación de neurotransmisores y un efecto agonista indirecto de las catecolaminas. En dosis altas también pueden alterar los receptores de serotonina.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los efectos de las anfetaminas dependen de la dosis. Con dosis altas se produce un retraso de la conducción cardíaca en la fase de irritabilidad ventricular. Pueden aparecer episodios de hiperpirexia e hipertensión, así como convulsiones (v. tabla 113-5). Los efectos de un «atracción» se traducen en una ideación psicótica con riesgo de violencia súbita. El consumo crónico puede determinar lesiones cerebrovasculares y psicosis. Se ha descrito un síndrome de abstinencia con el consumo de anfetaminas, que se divide en fases inicial, intermedia y tardía. La primera es una fase de «bajón», con depresión, agitación, anergia y deseo de consumir más droga. La fase intermedia se caracteriza por pérdida de la energía mental y física, interés limitado por el entorno y anhedonia. En la fase final vuelve a aparecer el ansia por consumir droga, que con frecuencia se desencadena por una situación o un objeto determinado.

**TRATAMIENTO.** La agitación y el delirio se pueden tratar con haloperidol o droperidol. Las fenotiazinas están contraindicadas porque pueden provocar un aumento rápido de la presión arterial o la actividad

convulsiva. Otros tratamientos de soporte incluyen una manta de enfriamiento para la hipertermia y el tratamiento de la hipertensión arterial y las arritmias, que pueden responder a la sedación con lorazepam o diazepam.

### 113.8 • OPIÁCEOS

La popularidad de la heroína está creciendo en los estudiantes de clase media suburbana. La heroína produce euforia y analgesia. La heroína se hidroliza a morfina, que sufre una conjugación hepática con ácido glucurónico antes de ser excretada, en general a las 24 horas de su administración. Se puede detectar su presencia en orina mediante cromatografía en capa fina hasta 48 horas después del consumo. La vía de administración condiciona la aparición de su acción. Cuando la droga se inhala («esnifa»), se tarda unos 30 minutos en conseguir el efecto deseado. Cuando se fuma o por vía subcutánea, este efecto se obtiene en minutos, pero cuando se inyecta por vía intravenosa es inmediato. Aparece tolerancia al efecto euforizante y sólo en raras ocasiones al efecto inhibidor sobre el músculo liso, lo que ocasiona miosis y estreñimiento.

El fentanilo, otro opiáceo, tiene una potencia 50-100 veces mayor que la morfina; tiene un inicio rápido y una semivida corta. Suele mezclarse con heroína para provocar un mayor «subidón»; en la calle se habla de «encefalograma plano» e «inyección letal». La mezcla de drogas y fentanilo ha sido responsable de muchas muertes en los usuarios de drogas de la calle.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones clínicas vienen determinadas por los efectos farmacológicos de la heroína y las sustancias adyuvantes que se añaden, además de por las condiciones y la vía de administración. Entre los efectos cerebrales destacan la euforia, la disminución del dolor y las pupilas puntiformes (v. tabla 113-5). Se ha sugerido un posible efecto sobre el hipotálamo debido a la disminución de la temperatura corporal. La vasodilatación es la principal manifestación cardiovascular relacionada con la vía de administración de la droga. La depresión respiratoria es de mecanismo central y se caracteriza por una hipoventilación alveolar. El edema de pulmón es frecuente en la sobredosis, aunque también puede ser un hallazgo radiológico casual en un consumidor de heroína adolescente asintomático. Las lesiones dermatológicas más habituales son los «trayectos», unas cicatrices lineales hipertróficas que siguen el curso de las venas de gran calibre. Las cicatrices pequeñas periféricas, que recuerdan a picaduras de insecto curadas, pasan desapercibidas con facilidad. Los adolescentes que se inyectan heroína por vía subcutánea pueden sufrir necrosis grasa, lipodistrofia y atrofia en alguna región de las extremidades. Los intentos de ocultar estos estigmas justifican la realización de tatuajes no profesionales en lugares poco frecuentes. A menudo aparecen abscesos secundarios a una técnica no estéril de administración de la droga. También se observa una pérdida de la libido de mecanismo desconocido. Las heroínómanas pueden caer en la prostitución con objeto de conseguir dinero para su consumo, lo que aumenta el riesgo de contraer una enfermedad de transmisión sexual (incluido el VIH), de gestación y de otros peligros. El estreñimiento es consecuencia de la disminución de la motilidad propulsiva del músculo liso y del incremento del tono del esfínter anal. La ausencia de una técnica de inyección estéril puede causar microabscesos cerebrales o endocarditis, en general por *Staphylococcus aureus*. La infección por el VIH es otra complicación del uso de agujas. También son frecuentes las reacciones serológicas anormales, que incluyen falsos positivos en el VDRL y las pruebas de fijación con látex.

**ABSTINENCIA.** Tras un período de 8 horas o más sin consumir heroína, el adicto presenta, durante unas 24-36 horas, una serie de trastornos fisiológicos que se denominan en conjunto síndrome de abstinencia o «mono». El primer signo son los bostezos, seguidos de lagrimeo, midriasis, insomnio, «carne de gallina», calambres en los músculos voluntarios, hiperactividad de ruidos intestinales y diarrea, taquicardia e hipertensión sistólica. Mientras que la administración de metadona ha sido la forma de desintoxicación más frecuente, para la desintoxicación y el tratamiento de mantenimiento de la heroína y otros opiáceos, se añade buprenorfina, un agonista-antagonista opiáceo. Este fármaco tiene la ventaja de que

ofrece menos riesgo de adicción y que se vende en la consulta privada de un médico. Si se combina con medidas conductuales, la tasa de desintoxicación aumenta.

**SÍNDROME POR SOBREDOSIS.** La sobredosis es una reacción aguda que surge tras la administración de un opiáceo. Se trata de la principal causa de muerte entre los adictos a esta droga. Los signos clínicos comprenden estupor o coma, convulsiones, miosis (salvo en presencia de una anoxia grave), depresión respiratoria, cianosis y edema de pulmón. El diagnóstico diferencial incluye los traumatismos craneoencefálicos, el coma diabético, la encefalopatía hepática (o de otras causas), el síndrome de Reye y la sobredosis de barbitúricos, alcohol, PCP o metadona. El diagnóstico de toxicidad por opiáceos se facilita administrando por vía intravenosa el antagonista naloxona en dosis 0,01 mg/kg (en adolescentes, la dosis inicial habitual es 2 mg), que origina una dilatación de las pupilas mióticas por el opiáceo. Este diagnóstico se confirma identificando morfina en el suero.

**TRATAMIENTO.** Consiste en mantener una oxigenación adecuada y en la administración continuada de naloxona cada 5 minutos, si es necesario, para mejorar y mantener una ventilación adecuada. Puede ser necesario mantener la naloxona durante 24 horas cuando se ha tomado metadona, en lugar de la heroína de acción más corta. Si se tiene naloxona en casa para los casos de sobredosis se puede reducir la tasa de muertes relacionadas con la heroína.

### 1139 • ESTEROIDES ANABOLIZANTES

La necesidad de mejorar el rendimiento deportivo ha llevado a que deportistas de competición de ambos sexos consuman esteroides anabólicos.

Igual que sucede con otras sustancias, los datos de prevalencia varían de unos estudios a otros. Los datos sobre la utilización de esteroides anabolizantes en algún momento oscilan en torno al 0,7-3,7% y suele existir un predominio masculino. En el Youth Risk Behavior Surveillance, las chicas de 9.º grado decían tomar dos veces más esteroides que las chicas de 12.º grado (7,3% frente al 3,3%). Estas sustancias se han asociado a una serie de conductas problemáticas, como participación en peleas físicas con lesiones que requieren asistencia médica, uso de armas, borracheras o consumo de otras drogas adictivas (tabla 113-12). Las pruebas sobre el incremento de la masa muscular y la fuerza son contradictorias, aunque están apoyadas por datos objetivos. Los efectos parecen relacionados con la acción miotrófica en los receptores de andrógenos y también con el antagonismo competitivo en los receptores de corticosteroides implicados en el catabolismo. Los efectos eritropoyéticos y psicológicos también contribuyen a este efecto potenciador. Los esteroides anabólicos usados para mejorar el rendimiento son la nandrolona, estanozolol, metenolona, tibolona, oxandrolona y preparaciones de testosterona.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Algunos de los efectos secundarios adversos de estas drogas son reversibles, pero otros no. Los efectos más inmediatos en todos los consumidores consisten en la aparición progresiva de lesiones acneiformes. Otras manifestaciones dermatológicas son queloides lineales, estrías, pelo graso e hirsutismo. Estos hallazgos pueden ser los primeros efectos reconocibles. Los varones pueden presentar ginecomastia, dolor mamario, atrofia testicular y azoospermia, mientras que las mujeres sufren efectos secundarios más irreversibles, como atrofia mamaria, hipertrofia del clítoris y trastornos menstruales. Se han descrito efectos psicológicos graves tras el consumo de dosis altas de estas sustancias (con frecuencia 100 veces superiores a las dosis terapéuticas), tales como una furia incontrolable, depresión, manía, variaciones del es-

**TABLA 113-12.** Resumen de los suplementos y fármacos que mejoran el rendimiento

|            | BENEFICIOS   | EFFECTOS ADVERSOS  | RECOMENDACIONES ACTUALES Y CUESTIONES LEGALES  |
|------------|--|--|--|
| EAA        | <ul style="list-style-type: none"> <li>AUMENTAN la fuerza y la masa musculares a altas dosis</li> <li>NO aumentan la resistencia</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Endocrinos/reproductivos</i> – atrofia testicular, ginecomastia irreversible en hombres y virilización irreversible en mujeres</li> <li><i>Cardiovasculares</i> – cambios negativos en el perfil lipídico e hipertensión</li> <li><i>Hepáticos</i> – aumento enzimático, ictericia y posible neoplasia</li> <li><i>Musculoesqueléticos</i> – fusión epifisaria y disminución de la fuerza de los tendones</li> <li><i>Psiquiátricos</i> – múltiples efectos que incluyen posible adicción y dependencia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ILEGAL y punible como delito grave</li> <li>Sustancia controlada (III)</li> <li>Prohibida por la mayoría de organizaciones deportivas</li> <li>Condenada tanto por la AAP como la ACSM</li> </ul>                     |
| Andro/DHEA | <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Andro</i> – Las dosis hasta 100 mg NO aumentan la producción de testosterona o la fuerza</li> <li><i>Andro</i> – Las dosis mayores pueden aumentar la testosterona pero a costa de aumentar mucho los estrógenos</li> <li><i>DHEA</i> – NO aumenta la testosterona ni el rendimiento</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Cambios negativos en el perfil lipídico</li> <li>Efectos del aumento de estrógenos</li> <li>Puede causar efectos por el aumento de andrógenos a altas dosis</li> <li>Puede promover el crecimiento de neoplasias sensibles a las hormonas</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Prohibida por el COI, la NCAA, NFL y recientemente NBA</li> <li>De venta libre como suplemento dietético</li> <li>NO recomendada</li> </ul>   |
| Creatina   | <ul style="list-style-type: none"> <li>AUMENTA la capacidad de trabajo para una actividad breve, repetitiva y máxima</li> <li>NO mejora la resistencia o la capacidad máxima por encima de 60 segundos</li> <li>La respuesta individual varía entre los que responden bien y los que no responden al fármaco</li> <li>Ningún beneficio adicional para dosis superiores a 20 g/días durante 4 días de carga o 2 g/día como mantenimiento</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Parece relativamente segura en un número pequeño de estudios</li> <li>Información negativa con el uso a largo plazo, sobre todo en el cerebro y corazón</li> <li>No hay información en los adolescentes en crecimiento</li> <li>Ganancia inicial de peso por retención hídrica</li> <li>Muy pocos informes sobre calambres y problemas de hidratación</li> <li>Algunos informes sobre problemas renales reversibles</li> </ul>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>NO prohibida por muchas organizaciones deportivas</li> <li>De venta libre como suplemento dietético</li> <li>La ACSM no la recomienda para la población adolescente</li> <li>Uso con precaución en adultos</li> </ul> |
| Efedra     | <ul style="list-style-type: none"> <li>NO mejora la resistencia o la pérdida de peso cuando se usa solo</li> <li>Parece mejorar la resistencia cuando se combina con cafeína</li> <li>Parece disminuir el peso cuando se combina con cafeína en personas <i>obesas con restricciones dietéticas</i></li> <li>Ningún estudio sobre pérdida de peso cuando se combina con cafeína en atletas delgados</li> </ul>                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Relacionado con efectos cardiovasculares y del SNC graves como hipertensión, accidente cerebrovascular y muerte súbita</li> <li>Efectos potenciados por la adicción a la cafeína</li> <li>La combinación de efedrina y cafeína no es considerada segura por la FDA</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Uso sistemático prohibido por el COI y la NCAA</li> <li>En los suplementos de venta libre se encuentran combinaciones de las formas de herbosteria de efedra y cafeína pero NO se recomiendan</li> </ul>              |

AAP, Academia Americana de Pediatría; ACSM, Instituto Americano de Medicina del Deporte; Andro, androstenediona; COI, Comité Olímpico Internacional; DHEA, dehidroepiandrosterona; EAA, esteroides anabolizantes-androgénicos; FDA, Administración de Fármacos y Alimentos de EE.UU.; NBA, Asociación Nacional de Baloncesto; NCAA, Asociación Nacional Colegiada de Deportes; NFL, Liga de Fútbol Nacional; SNC, sistema nervioso central.

De Congeni J, Miller S: Supplements and drugs used to enhance athletic performance. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:435-461.



tado de ánimo y alteraciones de la libido. Los consumidores por vía intravenosa pueden contagiarse del VIH si comparten el equipo de inyección con otras personas.

Los trastornos hepáticos pueden ser agudos, como hepatitis o hepatomegalia, o a largo plazo, como el aumento del riesgo de sufrir un carcinoma hepatocelular, sobre todo con las formas 17-a alquiladas. La retención de líquido es un efecto secundario frecuente que obliga al consumidor a emplear diuréticos. Además de estos efectos, que aparecen en individuos de cualquier edad, en el inicio de la adolescencia se asocia a un riesgo de retraso del crecimiento porque se puede acelerar el cierre de las epífisis.

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.** Los signos clínicos observados y una anamnesis completa confirman el diagnóstico en la mayor parte de los casos. Se debe preguntar a los pacientes acerca del uso de otras sustancias para mejorar el rendimiento. Aunque existen pruebas disponibles en orina que se realizan a nivel olímpico y otros niveles de competición, pocos laboratorios realizan estas pruebas debido a su elevado coste. Por tanto, el abordaje en la escuela secundaria y el enfoque recomendado por el médico se ha centrado en la educación y la prevención, al compartir la información sobre los beneficios y los riesgos del uso de estas sustancias. El tratamiento es de soporte.

- Arseoeault L, Cannon M, Poulton R, et al: Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: Longitudinal prospective study. *Br Med J* 2002;325:1212-1213.
- Baca CT, Grant KJ: Take-home naloxone to reduce heroin death. *Addiction* 2005;100:1823-1831.
- Becklake MR, Ghezzo H, Ernst P: Childhood predictors of smoking in adolescence: A follow-up study of Montreal schoolchildren. *CMAJ* 2005;173:377-379.
- Boddiger D: Fentanyl-laced street drugs "kill hundreds." *Lancet* 2006;368:569-570.
- Bonomo Y, Proimos J: Substance misuse: Alcohol, tobacco, inhalants, and other drugs. *Br Med J* 2005;330:777-780.
- Cami J, Farré M: Drug addiction. *N Engl J Med* 2003;349:975-986.
- Centers for Disease Control and Prevention: Methamphetamine use and HIV risk behaviors among heterosexual men—preliminary results from five Northern California counties, December 2001–November 2003. *MMWR* 2006;55:273-278.
- Congen J, Miller S: Supplements and drug use to enhance athletic performance. *Pediatr Clin North Am* 2002;49:435-461.
- Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention: Atypical reactions associated with heroin use—five states, January–April 2005. *MMWR* 2005;54:793-796.
- Farrelly MC, Davis KC, Haviland ML, et al: Evidence of a dose-response relationship between "truth" antismoking ads and youth smoking prevalence. *Am J Public Health* 2005;95:425-431.
- Friedman RA: The changing face of teenage drug abuse—the trend toward prescription drugs. *N Engl J Med* 2006;354:1448-1450.
- Global Youth Tobacco Survey Collaborating Group: Differences in worldwide tobacco use by gender: Findings from the Global Youth Tobacco Survey. *J School Health* 2003;73:207-215.
- Global Youth Network. Drug Trends, 2005, available at: [www.unodc.org/youthnet/](http://www.unodc.org/youthnet/)
- Greydanus DF, Patel DR: The adolescent and substance abuse: Current concepts. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2005;35:73-104.
- Hall W: Is cannabis use psychogenic? *Lancet* 2006;367:193-194.
- Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, Schulenberg JE: *Monitoring the Future: National Results on Adolescent Drug Use: Overview of Key Findings, 2004* (NIH Publication no. 05-5726). Bethesda, MD, National Institute on Drug Abuse, 2005.
- Kosten TR, O'Connor: Management of drug and alcohol withdrawal. *J Am Fam Med* 2003;348:1786-1795.
- Lynskey MT, Vink JM, Boomsma DI: Early onset cannabis use and progression to other drug use in a sample of Dutch twins. *Behav Genet* 2006;36:195-200.
- Marsch LA, Bickel WK, Badger GJ, et al: Comparison of pharmacological treatments for opioid-dependent adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1157-1164.

- Medical Letter: Acute reactions to drugs of abuse. *Med Lett Drugs Ther* 2002;44:21-24.
- Ogilvie D, Gruer L, Haw S: Young people's access to tobacco, alcohol, and other drugs. *Br Med J* 2005;331:393-396.
- Poikolainen K: Ecstasy and the antecedents of illicit drug use. *BAJ* 2006;332:803-804.
- Ricaurte GA, McCann UD: Recognition and management of complications of new recreational drug use. *Lancet* 2005;365:2137-2145.
- Rimsza ME, Aloses KS: Substance abuse on the college campus. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:307-319.
- Schinke S, Brounstein P, Gardner S: *Science-Based Prevention Programs and Principles*, 2002. (DHHS Publication no. (SMA) 03-3764). Rockville, MD, Center for Substance Abuse Prevention, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2002. ([www.modelprograms.samhsa.gov](http://www.modelprograms.samhsa.gov))
- Sindelar HA, Barnett NP, Spirito A: Adolescent alcohol use and injury: A summary and critical review of the literature. *Minerva Pediatr* 2004;56:291-309.
- Snead III OC, Gibson KM:  $\gamma$ -Hydroxybutyric acid. *N Engl J Med* 2005;352:2721-2732.
- Spoth RL, Clair S, Shin C, Redmond C: Long-term effects of universal preventive interventions on methamphetamine use among adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:876-882.
- Sunday SR, Folan P: Smoking in adolescence: What a clinician can do to help. *Med Clin North Am* 2004;88:1495-1515.
- Tanski SE, Prokhorov AV, Klein JD: Youth and tobacco. *Minerva Pediatr* 2004;56:553-565.

## Capítulo 114 ■ La mama Renée R. Jenkins

El desarrollo mamario es uno de los primeros signos evidentes de la pubertad. Suele convertirse en el centro de atención, independientemente de que el desarrollo sea normal o existan variaciones en la progresión o un trastorno definido. El desarrollo mamario normal durante la pubertad se describe con una escala de valoración de la madurez sexual de 1-5, conforme maduran las mamas (v. cap. 12).

**VARIANTES DE LA NORMALIDAD.** Las mujeres adultas y las adolescentes maduras a nivel sexual presentan a menudo una ligera asimetría mamaria, pero se deben descartar otros trastornos raros. El síndrome de Poland se caracteriza por una notable hipoplasia del pezón y la areola con hipoplasia asociada de las estructuras de la pared torácica ipsolaterales. Tanto los varones como las mujeres pueden presentar tejido mamario accesorio (polimastia). Esta lesión consiste en la presencia de pezones supernumerarios (politelia), de tejido mamario o de ambos y se suele localizar siguiendo las dos líneas mamarias que atraviesan el tórax y abdomen. El tejido mamario accesorio localizado por debajo del ombligo es poco habitual, pero se puede asociar a alteraciones cardiovasculares y genitourinarias. La hipertrofia unilateral o bilateral de tipo juvenil (o virginal) tiene unas características histopatológicas específicas, aunque se ignora la etiología. La hipertrofia puede ser ligera y originar dolor de espalda y problemas posturales, pero a veces es tan grave que condiciona una necrosis cutánea y tisular. Al tratar este trastorno se debe prestar atención a la vergüenza que ocasiona y los posibles trastornos de tipo psicológico. Está indicada la reconstrucción quirúrgica en los casos de asimetría mamaria grave una vez alcanzado el grado 5 de madurez sexual. Durante la última década se ha producido un aumento drástico del deseo de las adolescentes por aumentar el tamaño del pecho. Se desaconseja el aumento de pecho en las adolescentes porque todavía puede existir inmadurez psicológica y física.

### TRASTORNOS EN LAS MUJERES (V. CAR 551)

**MASAS.** El trastorno mamario más frecuente en la adolescencia son las masas, que en su mayoría corresponden a quistes benignos o fibro-



**adenomas.** Se debe preguntar a la paciente sobre la variación de los síntomas con el ciclo menstrual, la asociación de síntomas como telorrea, traumatismo reciente en la mama, antecedentes familiares de masas o cáncer de mama y antecedentes de radiación del tórax o neoplasia. El tamaño de los quistes es variable a lo largo del ciclo menstrual, de forma que se recomienda reexplorar a la paciente a las 2 semanas de la exploración inicial. La persistencia de la lesión o su crecimiento después de tres ciclos menstruales de seguimiento constituye una indicación de consulta quirúrgica. Aparecen fibroadenomas múltiples en el 10-20% de los casos. El **fibroadenoma** no suele variar de tamaño durante el ciclo menstrual, lo que permite distinguirlo de un quiste. El **cistosarcoma filloide** es una variante poco frecuente de fibroadenoma con un estroma más celular; suele ser más grande y, en raras ocasiones, es maligno. Una contusión de la mama puede acabar en una masa sensible a la palpación mal definida o un hematoma que parece una masa.

Una revisión de 15 estudios quirúrgicos retrospectivos de mujeres menores de 22 años demostró que la lesión más frecuente es el fibroadenoma (68,3%) seguido de las alteraciones fibroquísticas (18,5%). El **carcinoma** de mama es infrecuente en la adolescencia. Se debe hacer un seguimiento más estrecho de las adolescentes con radiación previa en el tórax, antecedentes familiares de BRCA1 o 2 o con neoplasias con posibilidad de metástasi/ar en la mama. El tejido mamario denso de la adolescente impide visualizar una masa palpable, de forma que no se recomienda la mamografía en este grupo de edad. La ecografía permite distinguir las masas sólidas de las quísticas. La ecografía Doppler en color es útil para evaluar los fibroadenomas y los abscesos mamarios.

**MASTALGIA.** La tumefacción c hipersensibilidad fisiológicas se producen de forma cíclica, sobre todo en la fase premenstrual, y son secundarias a la estimulación hormonal y los consiguientes cambios proliferativos. Además, se suelen acompañar de nodulos, dolor mal localizado y molestias que se irradian hacia la axila o el brazo. El término que se prefiere para este trastorno es el de *alteraciones mamarias benignas*, en lugar del clásico «enfermedad fibroquística». La mastalgia no cíclica es menos habitual en las mujeres jóvenes que en las de 40-50 años. Los tratamientos recomendados en este caso incluyen una sujeción firme, calor, analgesia, tratamiento hormonal, diuréticos y aceite de prímula por la noche. La administración de dosis para adultos de aceite de prímula, 2 comprimidos de 500 mg tres veces al día, ha conseguido una tasa de respuesta global del 44%. Se recomienda administrar este tratamiento de prueba durante 3 meses y seguir durante otros 2 meses en caso de respuesta positiva. Se ha demostrado la eficacia de un ciclo de 3-6 meses de fármacos antiinflamatorios no esteroideos por vía tópica. Los ensayos clínicos no pueden apoyar ningún beneficio del uso de diuréticos, vitamina B, B<sub>6</sub> o E.

**TELORREA.** La telorrea en las adolescentes se suele deber a estimulación local, administración de fármacos (incluidos los anticonceptivos orales) y embarazo. Es menos frecuente que guarde relación con una neoplasia o infección hipofisaria o mamaria. La exploración del tipo de secreción ayuda en el diagnóstico, ya que los procesos benignos causan una telorrea lechosa, pegajosa y espesa, las infecciones determinan un aspecto purulento y el papiloma intraductal y el cáncer causan una secreción serosa, serosanguinolenta o hemorrágica. Puede observarse un incremento de la concentración de prolactina sérica en los **síndromes de amenorrea-galactorrea**, asociados con la administración de determinados antihiperintensivos, anticonceptivos orales o tranquilizantes o también secundarios a un adenoma hipofisario. Este último proceso se acompaña de signos del sistema nervioso central y se debe valorar con una resonancia magnética cerebral.

**INFECCIÓN.** La infección en una adolescente que no da lactancia natural es poco frecuente y puede ser secundaria a una mordedura humana o la primera manifestación de una diabetes mellitus. Afeitarse o quitar el vello areolar, el traumatismo durante los juegos sexuales y el *piercing* del pezón pueden asociarse con infección cuyos primeros signos pueden ser eritema y aumento de la temperatura cutánea. Está indicado el cultivo (si existe secreción) con la consiguiente antibióticoterapia específica (en general, frente a *Staphylococcus aureus*); el drenaje quirúrgico no suele ser necesario.

TABLA 114-1. Fármacos que pueden causar ginecomastia

| FÁRMACOS   | MECANISMO   |
|--|---|
| Agentes citotóxicos (alquilantes, vincristina, nitrosoureas, metotrexato)  | Hipogonadismo primario por lesión de las células de Leydig  |
| Amiodarona   | Desconocido   |
| Calcioantagonistas (diltiazem, verapamilo, nifedipino)   | Desconocido   |
| Cimetidina   | Antagonismo de los receptores androgénicos  |
| D-penicilamina   | Desconocido   |
| Esplronolactona  | Antagonismo de los receptores androgénicos; a altas dosis, interferencia con la biosíntesis de testosterona |
| Fármacos del sistema nervioso central (anfetaminas, diazepam, metildopa, fenitoína, reserpina, antidepresivos tricíclicos) | Desconocido   |
| Fenotiazinas   | Hiperprolactinemia  |
| Flutamida  | Antagonismo de los receptores androgénicos  |
| Hormonas   |   |
| Andrógenos   | Aromatización de los estrógenos; ¿otros mecanismos?   |
| Estrógenos   | Estimulación mamaria directa  |
| Gonadotropina coriónica humana   | Estimulación de la secreción de estrógenos por las células de Leydig  |
| Isoniacida   | Posible síndrome de realimentación  |
| Ketoconazol, metronidazol  | Inhibición de la síntesis de testosterona   |
| Marihuana  | Antagonismo de los receptores androgénicos  |
| Teofilina  | Desconocido   |
| Tratamiento antirretrovírico altamente activo (HAART)  | Posibles efectos de los estrógenos mediados por el fármaco  |

Adaptada de Bembo SA, Earison HE: Gynecomastia: Its features, and when and how to treat it. *Cleavel ClinJMed* 2004;71:514.

**TRASTORNOS EN LOS VARONES.** Aparece ginecomastia (v. cap. 586) en un tercio de los varones adolescentes normales en la primera mitad de la pubertad y suele causarles preocupación que rara vez expresan. La respuesta consiste en informar al paciente de una forma realista y explicarle que suele ser transitorio. En pocos casos tiene una importancia o persistencia tal como para justificar la cirugía. Los adolescentes mayores y los hombres adultos con ginecomastia persistente deben tratarse durante 3 meses con danazol (200 mg v.o. dos veces al día) o tamoxifeno (10-20 mg v.o. dos veces al día) en caso de tratamiento no quirúrgico. La ginecomastia no puberal con hipogonadismo se asocia al síndrome de Klinefelter y aumenta el riesgo de carcinoma de mama (v. cap. 584). Otros trastornos asociados a ginecomastia no puberal comprenden procesos endocrinológicos, neoplasias, enfermedades crónicas, traumatismos o fármacos, así com:) algunas drogas adictivas (tabla 114-1). También es una causa el tratamiento antirretrovírico muy activo, concretamente con efavirenz.

- Colak T, Ipek T, Kanik A, et al: Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in mastalgia treatment. *J Am Coll Surg* 2003; 196:525-530.
- Davis AJ, Kulig JV: Adolescent breast disorders. *Adolesc Health Update* 1996;9:1-8.
- Khan HN, Blarney RW: Endocrine treatment of physiological gynaecomastia. *Br MedJ* 2003;327:301-302.
- Laufer MR, Goldstein DP: The breast: Examination and lesions. In Emans SJL, Laufer MR, Goldstein DP (editors): *Pediatric and Adolescent Gynecology*. 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- McGrath MH, Schooler X'G: Elective plastic surgical procedures in adolescence. *Adolesc Med* 2004;15:487-502.
- Rahim S, Ortiz O, Maslow M, Holzman R: A case-control study of gynecomastia in HIV-1-infected patients receiving HAART. *AIDS Read* 2004; 14:23^1, 29-32, 35-40.

## Capítulo 115 ■ Problemas menstruales

Renée R. Jenkins

(V. también cap. 550.)

En el 50% de las mujeres adolescentes aparece, en algún momento, algún tipo de disfunción menstrual. Aunque la mayoría son trastornos leves, una dismenorrea intensa o una menstruación prolongada puede debilitar a una adolescente. Las pacientes con disfunciones leves no precisan intervención médica y basta con explicar qué les sucede y garantizar que su capacidad reproductiva es normal.

### MENSTRUACIÓN NORMAL

La edad a la que surge la menarquia normal varía en función de las características de la población. Un estudio extenso efectuado en consultas de EE.UU. demostró que el 35% de las chicas de raza blanca y el 62% de las afroamericanas tenían ya menstruaciones a los 12-13 años. La edad de la menarquia en la serie realizada en Inglaterra por Tanner osciló entre 9 y 16 años, con una edad media de 13,46 años. Un estudio internacional acerca de la edad de la menarquia en 67 países calculó una edad media de 13,53 años; la variabilidad reflejaba diferencias en el equilibrio energético más que en el estado nutricional. En 2002 en Estados Unidos, la edad de la menarquia fue de 12,52 años para las chicas blancas no hispanas, 12,06 años para las negras no hispanas y 12,09 años para las estadounidenses de origen mexicano. La edad global de la menarquia disminuyó 2,3 meses entre 1988 y 1994 y 1999 y 2002. La edad de la menarquia guarda una estrecha relación con otros parámetros de maduración sexual y se correlaciona íntimamente con la edad ósea. La aparición y el mantenimiento de un ciclo menstrual normal dependen de la integridad funcional y anatómica de: 1) el hipotálamo y otros centros superiores, entre ellos posiblemente la glándula pineal, 2) la adenohipófisis, 3) el ovario y 4) el útero. El porcentaje de grasa corporal es otro factor que condiciona la edad de la menarquia y se precisa un contenido mínimo de grasa del 17% del peso corporal para que se inicie el ciclo menstrual y de un 22% para poder mantener ciclos ovulatorios regulares (v. cap. 689). La menarquia suele suceder unos 2,3 años después de empezar la pubertad, con un intervalo de entre 1 y 3 años y se hace regular a los 2-2,5 años. La duración del ciclo menstrual desde el primer día de la menstruación hasta el primer día del ciclo siguiente oscila entre 21 y 45 días, aunque la media es 28 días. Los ciclos anovulatorios en general son más largos. La pérdida de sangre media es de unos 40 ml, aunque oscila entre 25 y 70 ml. Cuanto mayor es la edad en la que se produce la menarquia, más tardan en establecerse los ciclos ovulatorios.

Las irregularidades del ciclo menstrual se describen en función de la variabilidad de la frecuencia de la menstruación, de su cantidad o de ambos (tabla 115-1). Una anamnesis completa en una paciente con disfunción menstrual debe constar de preguntas relacionadas de forma específica con la pubertad y el patrón menstrual, los antecedentes familiares de problemas ginecológicos y de edad de la menarquia de la madre, y los antecedentes personales de hospitalizaciones, enfermedades crónicas, medicación o adicción a sustancias tóxicas e infecciones. La asociación relacionada con variaciones del peso, nutrición, ejercicio y actividad deportiva también es importante a la hora de realizar el diagnóstico diferencial. Sea cual fuere la edad de la adolescente, se debe obtener una anamnesis completa sobre cualquier tipo de actividad sexual y el pediatra debe recordar la importancia de descartar posibles abusos sexuales en las adolescentes jóvenes con otros hallazgos indicativos de actividad sexual.

Además de los parámetros básicos de crecimiento, como la talla, el peso, la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el índice de masa corporal, se deben valorar los signos de virilización, como el hirsutismo o la hipertrofia del clítoris. Es necesario realizar una exploración pélvica detallada, tanto interna como externa, para descartar alteraciones anatómicas o recoger muestras que contribuyan al diagnóstico. En la adolescente joven, esta exploración debe efectuarla una persona con experiencia en este grupo de edad y que disponga de material del tamaño adecuado.

**TABLA 115-1.** Términos utilizados para las irregularidades del ciclo menstrual

#### VARIACIONES DE LA FRECUENCIA

Polimenorrea: hemorragia frecuente regular o irregular que aparece a intervalos <21 días

Oligomenorrea: hemorragia infrecuente irregular que aparece a intervalos >45 días

Amenorrea primaria: ausencia de menstruación a los 16 años

Amenorrea secundaria: ausencia de hemorragia vaginal durante >3 meses

Menstruación irregular: hemorragia que aparece a intervalos variables, >21 días pero <45

#### VARIACIONES DE LA CANTIDAD

Hipomenorrea: menstruación poco abundante a intervalos regulares

Hipermenorrea: menstruación abundante de duración normal a intervalos regulares

#### VARIACIONES DE LA DURACIÓN Y LA CANTIDAD

Metrorragia: hemorragia irregular intermenstrual entre menstruaciones regulares

Menorrragia: incremento de la cantidad y la duración de la hemorragia menstrual, que aparece de forma regular

Menometrorragia: episodios de hemorragia uterina frecuente, irregular, excesiva y prolongada

Hemorragia uterina disfuncional: hemorragia menstrual excesiva y prolongada asociada a ciclos irregulares; suele deberse a la inmadurez del eje reproductor en la adolescencia cuando aparece en los 2 primeros años tras la menarquia

De Blythe MI: Common menstrual problems of adolescence. *Adolesc Med* 1997; 8:87-109.

### IRREGULARIDADES MENSTRUALES

**ETIOLOGÍA.** La diferenciación de las irregularidades menstruales es algo artificial, dado que las causas de los distintos procesos suelen ser parecidas; muchos de los problemas de retraso puberal, como el síndrome de Turner en mosaico (v. cap. 587), pueden cursar con amenorrea primaria o secundaria. Las enfermedades tiroideas también originan amenorrea secundaria o una hemorragia vaginal anómala. La causa común de todos estos trastornos es una alteración del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. Los trastornos amenorreicos se clasifican en función de las concentraciones de hormona estimuladora del folículo (FSH) en hipogonadismo hipergonadotrópico (insuficiencia oválica) e hipogonadismo hipogonadotrópico (disfunción hipotalámica o hipofisaria). El patrón de FSH-hormona luteinizante (LH) en las niñas perimenárquicas con una hemorragia anovulatoria también indica la existencia de un defecto madurativo relacionado de la retroalimentación negativa normal cíclica. El incremento de las cifras de estrógenos no se acompaña de una disminución de la concentración de FSH, con la consiguiente supresión de la secreción de estrógenos, de forma que el endometrio se engruesa y aparece una hemorragia más intensa e irregular durante la descamación.

Los factores psicógenos también se han relacionado con la amenorrea. Con frecuencia resulta difícil distinguir el efecto de los factores psicógenos y nutricionales, dado que la pérdida de peso es una variable de confusión frecuente en estas situaciones, como depresión (v. cap. 25), anorexia nerviosa (v. cap. 27) o estrés.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La amenorrea o falta de menstruación puede ser primaria o secundaria. Una adolescente presenta amenorrea primaria si a la edad de 14 años todavía no ha tenido su primera menstruación y no presenta características sexuales secundarias o si a la edad de 16 años no ha tenido su primera menstruación pero presenta características sexuales secundarias. También se debe recordar que la edad de la menarquia suele ser muy concordante entre madres e hijas o hermanas, de forma que cuando la paciente sea 1 año mayor que la madre o sus hermanas cuando presentaron su primera menstruación y no la ha tenido aún se debe sospechar esta entidad. El rasgo más importante del cuadro de amenorrea es la presencia o ausencia de virilización. Las enfermedades ováricas y suprarrenales se asocian a datos clínicos tales como hipertrofia de clítoris, hirsutismo o acné excesivo. Otros rasgos clínicos, como la delgadez, la obesidad o la talla baja también son característicos de algunos síndromes asociados a amenorrea.

La primera consideración ante una adolescente que acude por amenorrea secundaria es la gestación. Este diagnóstico también se puede plantear, aunque es raro, en casos de amenorrea primaria, ya que se puede haber producido la fecundación del óvulo liberado en primer lugar antes de la primera menstruación. Se deben valorar los anteceden-

tes de relaciones sexuales, náuseas y dolor de mamas y en la exploración se puede encontrar una notable pigmentación de los pezones y la línea alba, cianosis y ablandamiento del cuello uterino y aumento de tamaño del útero.

En la hemorragia vaginal anormal existe un sangrado leve a moderado sin alteraciones clínicas específicas; cuando la hemorragia es intensa, pueden surgir trastornos de las constantes vitales por hipovolemia (v. cap. 68). La hemorragia muy grave evoluciona a síncope y muerte, lo que constituye una de las pocas urgencias ginecológicas en las adolescentes.

## 115.1 • AMENORREA

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** En la *amenorrea primaria* se deben descartar anomalías cromosómicas o congénitas, como disgenesia gonadal, síndrome de triple X, alteraciones isocromosómicas, síndrome de feminización testicular y, más raramente, hermafroditismo verdadero, además de otras causas que originan amenorrea secundaria (tabla 115-2). Las concentraciones elevadas de FSH y LH indican una insuficiencia gonadal primaria y el estudio cromosómico deberá poner de manifiesto la causa. Cuando la amenorrea primaria aparece en una fase avanzada del desarrollo puberal, se debe sospechar una anomalía estructural del *sistema de conductos müllerianos* (v. cap. 554). La más frecuente es el himen imperforado, que se asocia a dolor abdominal recurrente (una vez al mes) y, tras algún tiempo, a la aparición de una masa abdominal inferior en la línea media, que corresponde a la vagina repleta de sangre o hematocolpos. El diagnóstico se realiza explorando el introito, que revela un himen abultado con una coloración azulada. Si la obstrucción se produce en el cuello uterino, se puede identificar el útero lleno de sangre (hematómetra) en la exploración bimanual o con ecografía. La agenesia del cuello uterino o el útero es infrecuente y se asocia a agenesia del sacro.

Las **amenorreas primarias o secundarias** también se pueden deber a una enfermedad crónica, relacionada sobre todo con desnutrición o hipoxia tisular, como en la diabetes mellitus, la enfermedad inflamatoria intestinal, la fibrosis quística o las cardiopatías congénitas cianógenas. En la mayoría de los casos, la enfermedad estaba diagnosticada con anterioridad, pero en algunos casos la amenorrea es la primera manifestación. El **síndrome del ovario poliquístico** (v. cap. 587.2) es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes en las mujeres premenopáusicas y cursa con alteraciones menstruales que van desde la amenorrea a la hemorragia uterina disfuncional. El criterio para diagnosticar el SOPQ es una irregularidad menstrual asociada a un exceso de andrógenos con hirsutismo, acné o incremento de los andrógenos séricos. Cuando el exceso de andrógenos se asocia con resistencia a la insulina y acanthosis nigricans, se utiliza el término **síndrome HAIR-AN**. Un tumor del sistema nervioso central (SNC), sobre todo el craneofaringioma, también puede cursar con amenorrea. Los **prolactinomas**, aunque son poco habituales, son los tumores hipofisarios más frecuentes en la adolescencia. Los trastornos tiroideos, en especial el hipertiroidismo, se pueden sospechar por primera vez ante un retraso del desarrollo sexual o amenorrea, aunque no existan otros signos o síntomas. El hipotiroidismo provoca una pubertad precoz, pero también se asocia a un retraso puberal o una hemorragia uterina disfuncional. La anorexia nerviosa, que puede debutar como una amenorrea primaria o secundaria, se confunde a veces con el hipertiroidismo por la pérdida de peso, la hiperactividad y los cambios de personalidad que caracterizan a ambas entidades. La amenorrea es uno de los componentes de la **triada de la atleta femenina** en asociación con trastornos de la alimentación y osteoporosis (v. cap. 689). Las bailarinas, las gimnastas y las corredoras tienen un mayor riesgo de presentar esta triada. El consumo de fármacos o drogas ilegales puede provocar una amenorrea y, en el caso de las fenotiazinas, incluso falsos positivos en las pruebas de embarazo en orina. Algunos fármacos, como las fenotiazinas y determinados antihipertensivos, causan galactorrea, lo que contribuye a la confusión con un embarazo. La amenorrea puede darse tras la interrupción del tratamiento hormonal combinado. Por tanto, se debe realizar una anamnesis completa para distinguir ambos procesos.

TABLA 115-2. Causas anatómicas congénitas de amenorrea primaria con desarrollo mamario normal<sup>a</sup>

| DIAGNÓSTICO  | AGENESIA DE LOS CONDUCTOS DE MÜLLER   | INSENSIBILIDAD ANDROGÉNICA (IA)                         | TABIQUE VAGINAL TRANSVERSO  | HIMEN IMPERFORADO   |
|--|---|---|---|---|
| Pacientes con amenorrea primaria <sup>b</sup>  | 15%   | 1%  | 3%  | 1%  |
| Pacientes con amenorrea primaria y obstrucción visible o ausencia de vagina <sup>c</sup> | 75%   | 5%  | 15%   | 5%  |
| Cromosomas <sup>d</sup>  | 46.XX   | 46.XY   | 46.XX   | 46.XX   |
| Gónadas  | Ovarios   | Testículos  | Ovarios   | Ovarios   |
| Testosterona sérica <sup>e</sup>   | Nivel femenino normal   | Nivel masculino normal (alto)                           | Nivel femenino normal   | Nivel femenino normal   |
| Vagina   | Ausente o estrecha  | Ausente o estrecha                                      | Obstruida por el tabique que puede ser ancho o delgado, alto o bajo                                       | Obstruida por una membrana fina que puede aparecer azul por el hematocolpos                                     |
| Vello púbico/axilar  | +   | Ausente a menos que IA sea incompleta                   | +   | +   |
| Dolor cíclico  | —   | —   | +   | +   |
| Útero  | Ausente o rudimentario  | —   | +   | +   |
| Masa   | —   | —   | +   | +   |
|  |   |   | Puede presentar retención urinaria aguda si la masa del hematocolpos obstruye la uretra                   | Puede presentar retención urinaria aguda  |
| El Introito protruye con la maniobra de Valsalva   | —   | —   | —   | +   |
| Anomalías asociadas  | Vías urinarias y esqueleto  | Hernias inguinales; neoplasia gonadal en la edad adulta | Anomalías de las vías urinarias importantes en un 15%   | Posiblemente algunas anomalías de las vías urinarias  |
| Tratamiento  | Dilatación de la vagina o neovagina quirúrgica  | Gonadectomía después de los 16-18 años                  | Cirugía según la extensión y localización del tabique; puede ser grande; debe realizarse lo antes posible | Corte del himen lo antes posible; aspiración por aguja diagnóstica contraindicada debido al riesgo de infección |
| Fertilidad   | Se necesita tecnología reproductiva avanzada; fertilización in vitro en sustitución del útero para gestar el embarazo | Infertilidad  | Variable, los tabiques bajos tienen mejor pronóstico que los altos  | Normalmente fértil  |

<sup>a</sup>Cuello uterino no visible en la exploración pélvica. Vagina corta; ausente u obstruida.

<sup>b</sup>Datos de Reindollar RH, Byrd JR, McDonough PG: Delayed sexual development: A study of 252 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:371.

<sup>c</sup>A veces útil para diferenciar la agenesia de los conductos de Müller de la Insensibilidad androgénica.

<sup>d</sup>+, presente; -, ausente; ±, puede estar ausente o presente.

De Killegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy*, 2ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2004, pág. 505.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** La valoración clínica de la amenorrea se debe hacer de una forma escalonada, empezando por la anamnesis y la exploración física. La prueba de embarazo, a ser posible una determinación cualitativa de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana sérica (hCG), es la prueba de laboratorio más importante en la evaluación de la amenorrea secundaria, independientemente de los antecedentes sexuales que aporte la paciente o la existencia de signos de virilización (fig. 115-1). El paso siguiente incluye pruebas de laboratorio, que se centran en la determinación de los niveles de gonadotropina y los hallazgos de la exploración física. La correlación directa entre la edad ósea y la edad menstrual confirma la utilidad de la radiografía antes de proceder a pruebas más complejas. La determinación de la FSH es fundamental para confirmar si existen trastornos cromosómicos (aumento de FSH >25 mUI/ml) u otras endocrinopatías o tumores del SNC (FSH normal o baja <5 mUI/ml). La amenorrea prolongada (>6 meses) o la oligomenorrea persistente de causa no filiada obligan a determinar las concentraciones de hormona estimuladora del tiroides, FSH, LH y prolactina, aunque la respuesta a una provocación con progesterona sea normal. Una concentración elevada de LH con una FSH normal precisa la determinación de las concentraciones de andrógenos, aunque no exista una virilización franca. El cociente LH:FSH superior a 3 y una concentración alta de testosterona libre y de DHEAS (sulfato de dihidroepiandrosterona) son frecuentes en las adolescentes con un síndrome del ovario poliquístico (SOPQ). La hiperinsulinemia es un rasgo característico del SOPQ y hay un mayor riesgo de diabetes mellitus. Un aumento de la concentración de prolactina o cualquier otro rasgo clínico sugestivo de un tumor en el SNC debe seguirse de una tomografía computarizada o, a ser posible, de una resonancia magnética.

El estado del endometrio se debe valorar cuando los demás parámetros endocrinológicos son normales en una prueba de provocación con progesterona, en la que se administran 5-10 mg de acetato de medroxiprogesterona por vía oral durante 5-10 días. Se debe producir una hemorragia por privación a los 2-7 días si existe un endometrio normal. Si no aparece esta hemorragia, se debe plantear que el endometrio no está adecuadamente preparado por los estrógenos, que el útero no es normal o que hay una obstrucción del conducto de salida.

**TRATAMIENTO.** La determinación de la causa de la amenorrea permite iniciar intervenciones correctoras. Cuando el trastorno no presenta solución, se debe plantear el establecimiento regular de una pseudomenstruación para que la adolescente pueda sentirse como sus compañeras (tabla 115-3). Es difícil asesorar a una adolescente que va a ser incapaz de concebir debido al diagnóstico y es fundamental en estos casos el apoyo y el seguimiento. Si el resultado de una citología vaginal indica un efecto estrogénico, se puede conseguir un ciclo regular con medro-

x i progesterona en dosis de 10 mg por vía oral durante 10-12 días al menos cada dos meses. Se pueden utilizar anticonceptivos orales que contienen norgestimato o drospirenona combinados con este fin en las pacientes con SOPQ. En una paciente con disgenesia gonadal se deben administrar antes estrógenos conjugados (una dosis de 0,3 mg de Premarin, que se debe incrementar hasta 1,25 mg) para que progrese la feminización. Después se sigue con medroxiprogesterona, 10 mg por vía oral, en los días 10-21 del ciclo. La menstruación y la ovulación pueden restablecerse con cambios del estilo de vida como disminución de peso, el uso de sensibilizadores de la insulina como la metformina, en algunas pacientes, pero los síntomas vuelven a aparecer cuando se interrumpe la medicación.

## 1152 • HEMORRAGIA UTERINA ANORMAL

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** La mayoría de las hemorragias uterinas disfuncionales en la adolescencia se deben a ciclos anovulatorio, que suelen producirse en el primer año tras la menarquia. Este cuadro se denomina hemorragia uterina disfuncional, que es el término empleado cuando no se reconoce una lesión orgánica que justifique el sangrado anómalo. Se encuentran lesiones orgánicas en el 9% de las mujeres de 10-20 años, sobre todo embarazos ectópicos, amenazas de aborto, endometritis y anticonceptivos hormonales (fig. 115-2). La tabla 115-4 recoge los diagnósticos diferenciales, que son diversos; el estudio de los casos graves que precisan hospitalización muestra que las causas más frecuentes comprenden trastornos de la coagulación (púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de von Willebrand, enfermedad de Glanzmann, leucemia), hipotiroidismo, talasemia mayor, síndrome de Fanconi y artritis reumatoide. Algunos fármacos como los estrógenos, los progestágenos, los andrógenos, la prolactina, los fármacos que producen liberación de prolactina (estrógenos, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, metoclopramida) y los anticoagulantes (heparina, varfarina, aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos), pueden causar hemorragia uterina anormal.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** La hemoglobina y el hematocrito son los elementos más importantes de la evaluación inicial, ya que determinan la gravedad de la hemorragia. Si la concentración de hemoglobina es inferior a 9 g/dl o el hematocrito es del 27% se considera una hemorragia grave, una hemoglobina de 9-11 g/dl con un hematocrito del 27-33% se considera moderada y cifras superiores a 11 g/dl y 33%, respectivamente, se consideran leves. Se suele hospitalizar a las adolescentes que presentan una hemoglobina menor de 7 g/dl o inferior a 10 g/dl en presencia de cambios posturales significativos de la presión arterial o

**TABLA 115-3.** Opciones de sustitución hormonal para enfermedades con amenorrea\*

|   | SUSTITUCIÓN HORMONAL  | VENTAJAS DEL TRATAMIENTO   | RIESGOS DEL TRATAMIENTO   |
|---|---|--|---|
| Anovulación crónica<br>(estrógenos presentes) | Tetapia con progestágenos con acetato de medroxiprogesterona, 5-10 mg/día v.o. o 5 mg de acetato de noretindrona 12 días/mes cada 1-3 meses   | Disminuye el riesgo de menorragia repentina y de hiperplasia/cáncer endometrial más tarde; establece menstruaciones normales y predecibles   | Pueden aparecer algunos síntomas premenstruales mientras la paciente toma progestágenos; no aporta anticoncepción o trata la causa de la amenorrea; no suprime los andrógenos para tratar el hirsutismo   |
|   | Anticonceptivos orales a dosis bajas (20-35 ug de estrógeno) o parche anticonceptivo  | Lo mismo que para la terapia con progestágenos; aporta anticoncepción; mejora el hirsutismo al suprimir los andrógenos ováricos  | No trata la causa de la amenorrea; algunos padres se oponen a que sus hijas tomen anticonceptivos óales; los efectos secundarios pueden incluir náuseas, cefaleas y hemorragia importante   |
| Hipogonadismo<br>(bajo nivel de estrógenos)   | Acetato de medroxiprogesterona oral 5-10 mg/día o 2,5-5 mg de acetato de noretindrona los días 1-12 del mes (según el calendario) más estrógenos conjugados por vía oral (0,625 mg/día) | Previene la osteoporosis <sup>1</sup> , la cardiopatía y los cambios atrofícos de la vagina; elimina los sofocos si existen  | No trata la causa de la amenorrea; no aporta anticoncepción (si la ovulación es posible, dado el diagnóstico); pueden aparecer algunos síntomas premenstruales mientras la paciente toma progestágenos; algunas adolescentes prefieren tomar anticonceptivos óales que «fármacos» |
|   | Anticonceptivos orales a dosis bajas (20-35 xg de estrógeno)  | Lo mismo que para la terapia de sustitución hormonal; aporta anticoncepción en caso de ovulación espontánea (si es posible); muchas adolescentes prefieren tomar anticonceptivos orales que «fármacos» | Mismos riesgos que los anticonceptivos óales para la anovulación crónica  |

\*Estas opciones pueden modificarse en función de la respuesta individual.

<sup>1</sup>Véase el capítulo 587 para el tratamiento del retraso de la pubertad.

<sup>2</sup>El tratamiento con estrógenos no previene la pérdida ósea en niñas con amenorrea y bajo peso corporal.

De Kleiman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy*, 2.ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2004, pág. 508.



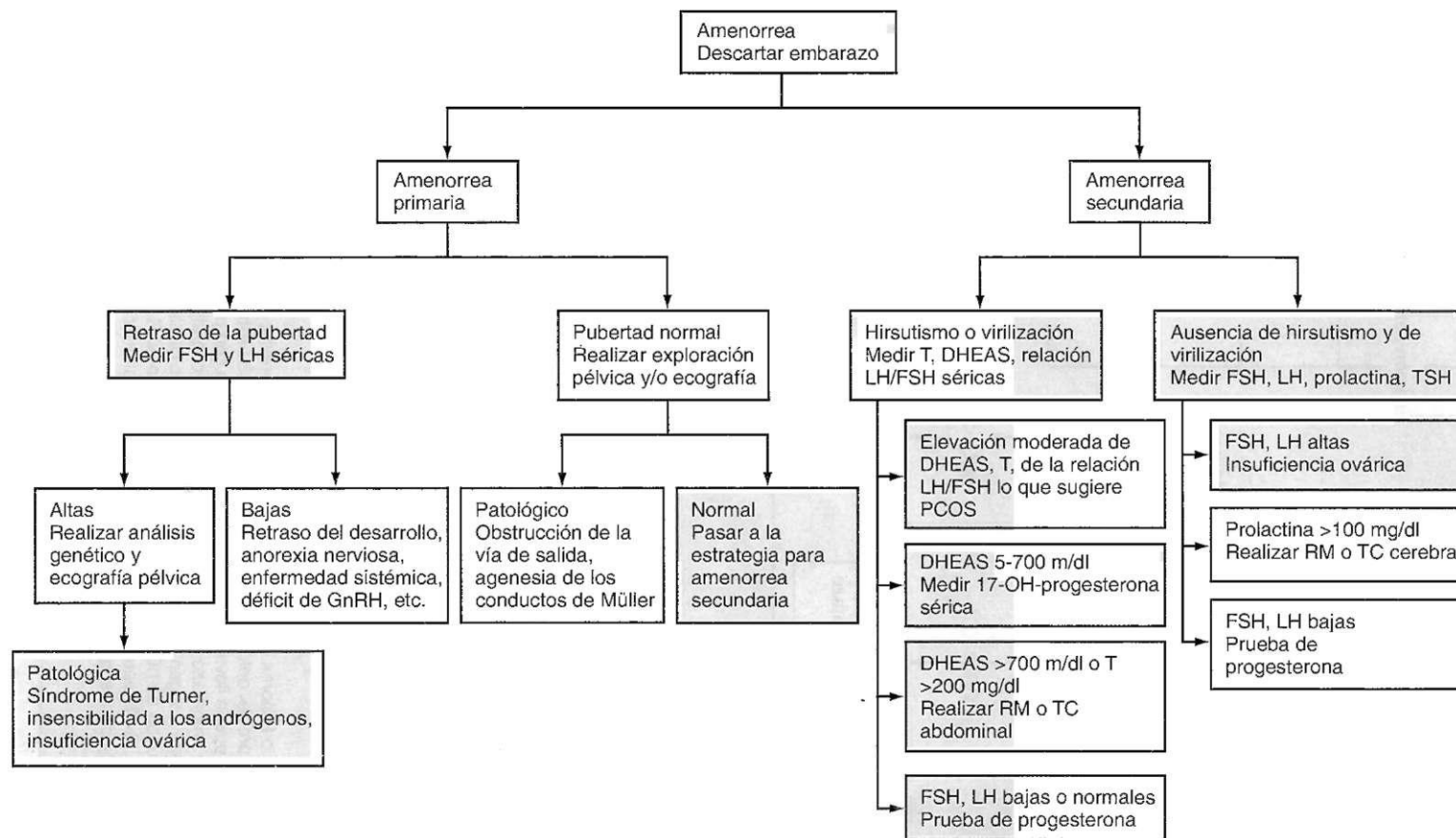
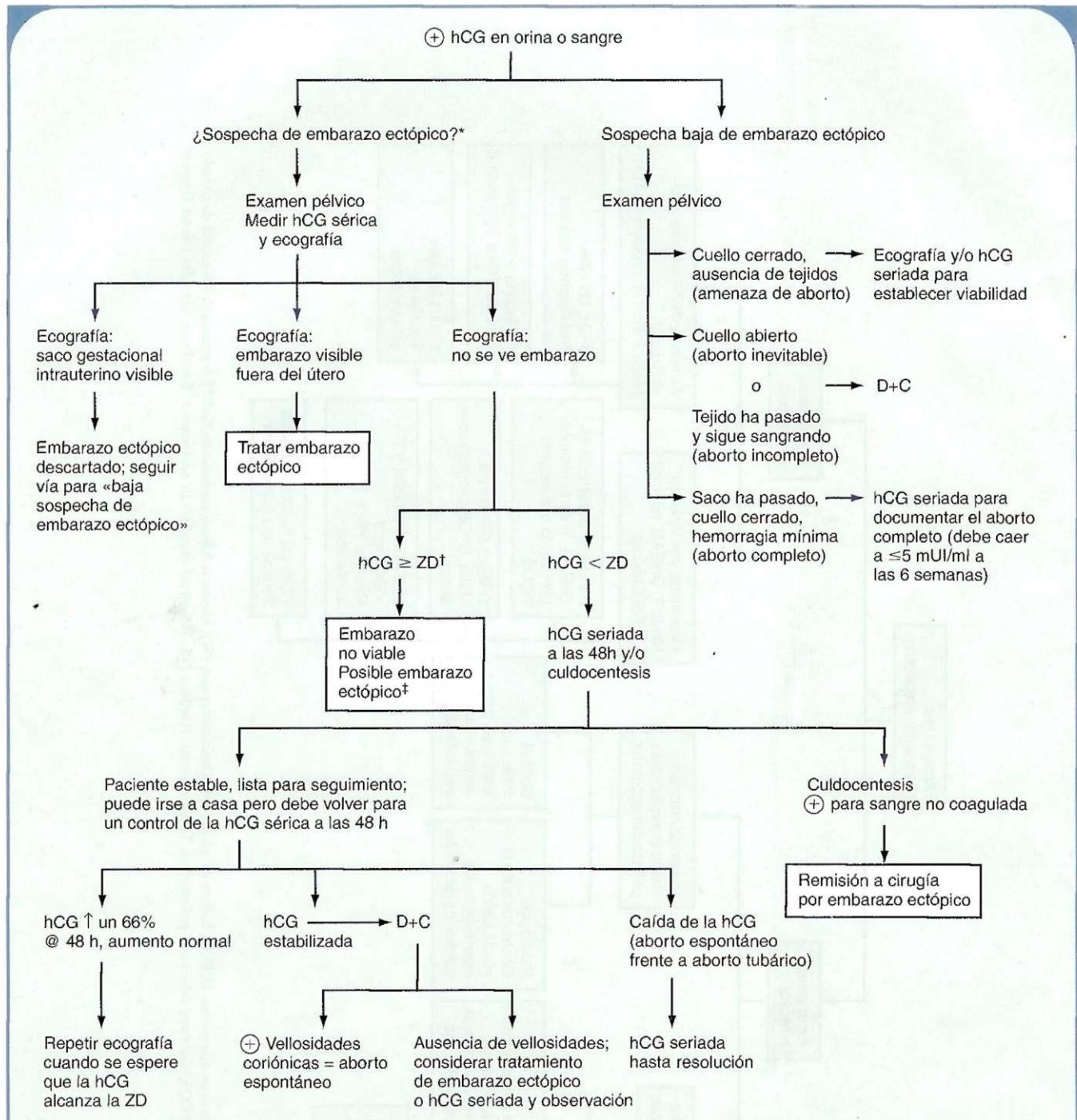


Figura 115-1. Enfoque de la adolescente con amenorrea. DHEAS, Sulfato de dihidroepiandrotestosterona; FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, hormona de liberación de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; PCOS, síndrome del ovario poliquístico; T, testosterona. {De Slap GB: Menstrual disorders in adolescence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17:75-92.}



\*Paciente con dolor pélvico/abdominal o factores de riesgo (embarazo ectópico previo, enfermedad inflamatoria pélvica anterior, infección gonocócica o por clamidias previa, dolor pélvico crónico). Si se sospecha rotura de embarazo tubárico (inestabilidad hemodinámica con dolor pélvico), se puede llevar a la paciente al quirófano sólo con prueba de embarazo o culdocentesis positivas.

†ZD es el valor de hCG para el que un embarazo normal se esperaría ver en la ecografía. La exploración transvaginal que visualiza un embarazo unos pocos días antes que la imagen abdominal, tiene una ZD menor. Cada institución debe valorar su propia ZD en función de la ecografía y el tipo de prueba de hCG usada. Según la 2.ª International Reference Preparation, la ZD para la ecografía transvaginal suele ser <1.500 mUI/ml; la ZD para la ecografía abdominal es de alrededor 6.000 mUI/ml.

‡Puede tratarse como embarazo ectópico en el quirófano o como hCG estabilizada.

Figura 115-2. Evaluación de la hemorragia anormal en el embarazo. D+C, Dilatación y curetaje; hCG, gonadotropina coriónica humana; ZD, zona discriminatória. (f) Kliegman RM, Greenbaum LA, Eye PS: *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy*, 2.ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2005, pág. 503.)



**TABLA 115-4.** Diagnóstico diferencial de las hemorragias vaginales anormales en adolescentes

|   | PATRÓN DE HEMORRAGIA |     |    | EVALUACIÓN   | TRATAMIENTO   |
|---|----------------------|-----|----|--|---|
|   | MR                   | MMR | HI |  |   |
| HALLAZGO SUGERENTE; HALLAZGO DIAGNÓSTICO  |                      |     |    |  |   |
| ORIGEN: ÚTERO   |                      |     |    | CAUSAS FRECUENTES  |   |
| Anovulación   | +                    | +   |    | Ningún origen extrauterino de la hemorragia en la exploración<br><i>Responde adecuadamente al tratamiento</i>  | Ver texto   |
| Coagulopatía  | +                    |     |    | Se encuentra con más frecuencia en casos de hemorragia grave especialmente si el inicio es la menarquia; antecedentes familiares; ROS sugerente de trastorno de la coagulación; equimosis, petequias posibles en la exploración<br><i>TP, TPT, recuento plaquetario, tiempo de hemorragia o prueba de la enfermedad de von Willebrand anómalos</i> | Tratar coagulopatía; anticonceptivos orales pueden ayudar con la menorragia; a veces es necesario inhibir completamente la menstruación<br><br>Véanse también capítulos 476-484         |
| Complicación del embarazo   |                      | +   |    | Anamnesis de período tardío; síntomas de embarazo (náuseas, palpación de las mamas dolorosa)<br><i>Prueba de embarazo en orina o sangre positiva</i>   | Fig. 115-2 y capítulo 117   |
| ORIGEN: VAGINA  |                      |     |    | CAUSAS INFRECUENTES  |   |
| Lesión  |                      |     | +  | Anamnesis<br><i>Laceración visible</i>   | Hemostasia quirúrgica o tópica; suturar o permitir cicatrización por segunda intención<br>Eliminación   |
| Cuerpo extraño (p. ej., tampón retenido o esponja anticonceptiva)   |                      |     | +  | Anamnesis, secreción fétida<br><i>Cuerpo extraño visible</i>   |   |
| Cáncer  |                      |     | +  | Lesión visible ± citología anormal<br><i>Biopsia</i>   | Derivar a especialista; terapia depende del tipo y estadio del tumor  |
| ORIGEN: CUELLO CERVICAL   |                      |     |    | CAUSAS MENOS FRECUENTES  |   |
| Neoplasia   |                      |     |    |  |   |
| Displasia/carcinoma   |                      |     | +  | Punto de hemorragia en el cuello uterino; citología anormal<br><i>Colposcopia con biopsias directas</i>  | LEEP, láser, crioterapia o biopsia de cono  |
| Pólipo cervical   |                      |     | +  | Pólipo visible   | Agarrar con las pinzas o pinzas en anillo y extraer girando el pólipo en la consulta; mandar las muestras a anatomía patológica<br>Tratamiento conservador frente a excisión o ablación |
| Hemangioma  |                      |     | +  | Lesión visible   |   |
| Infección (cervicitis) (v. cap. 119)  |                      |     | +  | Vesículas cervicales ± úlcera ± dolor pélvico, palpación dolorosa; citología a veces muestra células gigantes multinucleares<br><i>Cultivo positivo para herpes</i>  | En caso de infección primaria, considerar famciclovir por v.o. 250 mg dos veces al día durante 7-10 días  |
| Herpes simple   |                      |     | +  | Verrugas planas o elevadas en el cuello uterino<br><i>Citología + colposcopia necesarias para diferenciar de la displasia; el tipo de VPH puede determinar el riesgo de cáncer</i>   | Láser, LEEP, crioterapia, crema de ácido tricloroacético o 5-fluorouracilo tras la citología y colposcopia; tratar la displasia o los síntomas  |
| Virus del papiloma humano (VPH)   |                      |     | +  | Cuello uterino inflamado; secreción vaginal amarillo-verdosa, pH 7-8<br><i>Flagelados móviles en la preparación salina</i>   | Metronidazol 2 g v.o. una vez para la paciente y las parejas sexuales   |
| <i>Trichomonas</i>  |                      |     | +  |  |   |
| ORIGEN: ÚTERO   |                      |     |    | CAUSAS MENOS FRECUENTES  |   |
| Neoplasia   |                      |     |    |  |   |
| Fibroma   | ±                    |     | ±  | Aumento de tamaño del útero en la exploración; fibromas palpables<br><i>Hallazgos patológicos en la ecografía y/o histeroscopia</i>  | AINE a veces ayudan para la menorragia; puede ser necesaria miomectomía a través de histeroscopia o laparoscopia o laparotomía<br>D+C o escisión histeroscópica                         |
| Pólipos endometriales   |                      |     | +  | Antecedentes de manchado coincidente con el ciclo menstrual<br><i>Histeroscopia, ecograma salino y/o D+C</i>   |   |
| Tumor uterino maligno   |                      | ±   | ±  | Citología patológica, aumento del tamaño del útero, tejido en el orificio cervical<br><i>Biopsia</i>   | Cirugía en función del tipo y estadio del tumor   |
| Tumor ovárico que produce estrógenos (hemorragia uterina)   |                      | +   |    | Masa en los anejos en la exploración o ecografía<br><i>Diagnóstico quirúrgico y estadificación</i>   | Cirugía   |
| Cuerpo extraño  |                      |     |    |  |   |
| DIU   | +                    |     | +  | Ninguna otra causa de hemorragia (paciente ovula, no está embarazada, no EIP)<br><i>DIU en útero; responde al tratamiento</i>  | AINE a veces ayudan para la menorragia; eliminación si EIP o si es necesario controlar la hemorragia  |
| Infección   |                      |     |    |  |   |
| EIP   | +                    |     | +  | Útero y anejos sensibles; secreción cervical purulenta ± recuento leucocitario, VSG o fiebre<br><i>Diagnóstico clínico, pruebas a menudo positivas para gonorrea, clamidias</i>  | Directrices de los CDC (v. cap. 119)  |
| Endometritis posparto o postaborto ± productos de la concepción retenidos   |                      |     | +  | ±recuento leucocitario, VSG, fiebre<br><i>Embarazo reciente, útero sensible</i>  | D+C en caso de tejido retenido visto en ecografía; antibióticos de amplio espectro, metergina   |
| Cuerno uterino o hemivagina congénita parcialmente obstruida  |                      |     | +  | Sangre oscura y fétida tras la menstruación<br><i>Exploración pélvica y/o ecografía pélvica anormales</i>  | Remitir para tratamiento quirúrgico   |
| AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; D+C, dilatación y curetaje; DIU, dispositivo intrauterino; EIP, enfermedad inflamatoria pélvica; HI, hemorragia intermenstrual; LEEP, procedimiento de electroincisión por bucle; MMR, menometrorragia; MR, menorragia; ROS, revisión de sistemas; TP, tiempo de protrombina; TPT, tiempo de tromboplastina parcial; VSG, velocidad de sedimentación globular. |                      |     |    |  |   |
| De Kliegman RM, Greenbaum LA, Ly PS: <i>Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy</i> , 2.ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2004, págs. 497-498.  |                      |     |    |  |   |

AINE, antiinflamatorios no esteroideos; CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; D+C, dilatación y curetaje; DIU, dispositivo intrauterino; EIP, enfermedad inflamatoria pélvica; HI, hemorragia intermenstrual; LEEP, procedimiento de electroincisión por bucle; MMR, menorragia; MR, menorragia; ROS, revisión de sistemas; TP, tiempo de protrombina; TPT, tiempo de tromboplastina parcial; VSG, velocidad de sedimentación globular.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy*, 2.ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2004, págs. 497-498.

una hemorragia muy intensa. En las adolescentes con actividad sexual se deben solicitar determinaciones de gonococia, clamidiasis y prueba de embarazo. La valoración secundaria incluye pruebas de función hepática y tiroidea, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial y tiempo de hemorragia. Si estas pruebas no se solicitan en la primera consulta, se deben hacer antes de empezar el tratamiento con estrógenos, ya que puede impedir una correcta interpretación de los resultados.

**TRATAMIENTO.** En los casos leves se recomienda aportar hierro y la paciente debe mantener un calendario menstrual para controlar los patrones de hemorragia posteriores. Cuando los trastornos son moderados, se debe valorar la administración de anticonceptivos orales para regular el ciclo, salvo que existan contraindicaciones, además de controlar las concentraciones de hierro y el tratamiento con hierro por vía oral. La hemorragia grave que no precisa hospitalización se puede interrumpir con acetato de

**TABLA 115-5.** Diagnóstico diferencial de dismenorrea

|  |   | APARICIÓN DE DISMENORREA EN LOS CICLOS ANOVULATORIOS | DIAGNÓSTICO  | TRATAMIENTO  |
|--|---|--|--|--|
| DESCRIPCIÓN DEL DOLOR  |   |  |  |  |
| Primaria   | Dolor tipo cólico en la zona inferior del abdomen/lumbar ± irradiación a la parte superior de los muslos ± náuseas, vómitos, diarrea, cefalea; comienza en el momento de la hemorragia; dura 1-3 días |  | Exploración abdominal y pélvica normales; la exploración del interior de la pelvis puede reservarse a las chicas activas sexualmente y a las adolescentes mayores; la exploración rectoabdominal permite la valoración de la patología pélvica   | AINE y/o anticonceptivos orales; v. tabla 115-6  |
| Secundaria   | Dolor comienza con la menarquia o un poco después y se produce con las hemorragias  |  | Exploración pélvica + ecografía ± laparoscopia; en el 8% de las adolescentes sometidas a laparoscopia por el dolor   | Reparación quirúrgica de la obstrucción  |
| Obstrucción congénita parcial de la salida (p. ej., cuerno uterino rudimentario, hemivagina obstruida) |   |  |  |  |
| Endometriosis  | Disminución creciente ± dolor pélvico crónico que se exacerba durante la menstruación   | No   | En el 16-70% de las adolescentes sometidas a laparoscopia por dolor pélvico; la exploración puede ser normal o puede haber dolor a la palpación de los ligamentos uterosacros/fondo de saco y/o masas ováricas; aunque la obstrucción congénita aumenta el riesgo de endometriosis, la anatomía de la mayoría de las adolescentes con endometriosis es normal; diagnóstico mediante laparoscopia | Cirugía y/o tratamiento hormonal; profilaxis después del tratamiento con anticonceptivos óales |
| Disminución secundaria atípica   |   |  |  |  |
| Enfermedad inflamatoria pélvica  | Dolor durante la menstruación o justo después de ésta   |  | Exploración pélvica: dolor a la palpación en útero y anejos ± cervicitis ± í recurrente leucocitario ± í VSG ± fiebre  | Seguir las recomendaciones de los CDC (v. cap. 119)  |
| Complicación del embarazo  | El dolor y la hemorragia pueden coincidir y la paciente puede interpretarlo como una reala dolorosa   | NC   | GCU o hCG sérica   | Véase figura 115-2   |

AINE, antiinflamatorios no esteroideos, CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; GCU, gonadotropina coriónica urinaria; hCG, gonadotropina coriónica humana; NC, no corresponde; VSG, velocidad de sedimentación globular.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy*, 2.ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2004, pág. 509.

medroxiprogesterona, 10 mg/día durante 10-14 días, o un anticonceptivo oral (ACÓ) combinado, con administración de 2-4 comprimidos al día hasta que ceda la hemorragia, seguido de un comprimido al día durante el resto del ciclo. Cuando se hospitaliza a la paciente, se debe administrar Premarin por vía intravenosa, 25 mg cada 4 horas hasta dos o tres dosis. Al mismo tiempo, se puede empezar un tratamiento con anticonceptivos orales combinados o acetato de medroxiprogesterona (ADMPA), 150 mg i.m. cada 12 semanas, que es el tratamiento de mantenimiento. Estas dosis de estrógenos son elevadas y preocupan por el riesgo de tromboembolia, pero no se han descrito complicaciones con usos a corto plazo. En los casos graves, puede ser necesaria la transfusión de concentrado de eritrocitos.

En las escasas pacientes cuya hemorragia no se controla con uno de estos métodos, está indicado el legrado endometrial. Aunque este procedimiento se realiza con frecuencia en adultas con menometrorragia, la baja frecuencia de adenocarcinoma endometrial y la eficacia del tratamiento hormonal en la adolescencia hace que esta técnica invasiva resulte poco adecuada en este grupo de edad.

## 115.3 • DISMENORREA

Prácticamente dos tercios de las adolescentes padecen dolor menstrual tras la menarquia en EE.UU. Más del 10% de ellas presenta un dolor de

intensidad suficiente para faltar a clase, lo que convierte a la dismenorrea en la primera causa de absentismo escolar de corta duración entre las adolescentes. La dismenorrea puede ser primaria o secundaria. La **disminorrea primaria** se caracteriza por la ausencia de un trastorno pélvico específico y es la forma más frecuente (tabla 115-5). Las prostaglandinas  $E_1$  y  $E_2$  sintetizadas por el endometrio estimulan la vasoconstricción local y la contracción del miometrio y causan el dolor. La **disminorrea secundaria** se debe a una **alteración estructural** del cuello uterino o el útero, un **cuerpo extraño** (p. ej., un dispositivo intrauterino), **endometriosis** o **endometritis**. La endometriosis es un proceso en el que existen implantes de tejido endometrial en localizaciones ectópicas de la cavidad peritoneal. Esta enfermedad produce un dolor intenso en el momento de la menstruación, cuya localización específica depende de la situación de los implantes.

Se debe realizar una exploración pélvica para descartar causas de dismenorrea secundaria y, cuando no se detecta ninguna, se puede diagnosticar una dismenorrea primaria. Las adolescentes con dismenorrea tienen concentraciones altas de prostaglandinas  $F_2$  y  $E_2$  y sus síntomas se alivian cuando se administran inhibidores de la prostaglandina sintetasa (tabla 115-6). Cuando se toman antes de la menstruación (o poco después de empezar), la administración de un inhibidor de la prostaglandina sintetasa de acción rápida, como naproxeno sódico, destruye de forma eficaz las prostaglandinas antes de que puedan causar dolor (dos comprimidos de 275 mg cada uno que se toman

**TABLA 115-6.** Tratamiento de la dismenorrea primaria

|   | MEDICACIÓN   | POSOLÓGIA  | COMENTARIOS   |
|---|--|--|---|
| AINE  | Ibuprofeno, 200 mg<br>Naproxeno sódico, 275 mg<br>Naproxeno sódico, 550 mg<br>Ácido mefenámico, 250 mg | 2 comprimidos v.o. cada 4-6 h<br>2 comprimidos para empezar, después 1 v.o. cada 6 h<br>1 comprimido v.o. cada 12 h<br>2 comprimidos para empezar, después 1 v.o. cada 6 h | De venta libre  |
| Anticonceptivos orales<br>o parche anticonceptivo | Cualquier píldora con dosis bajas (<35 µg de estrógenos)   | Cíclico  | La pauta cada 12 horas atrae a los pacientes. En algunos estudios parece ser el más eficaz. Especialmente útil si se necesita un método de control de la natalidad; basta con unos pocos ciclos para alcanzar la eficacia máxima. |

\*El ácido acetilsalicílico no ha demostrado ser mejor que el placebo en el tratamiento de la dismenorrea primaria. El tratamiento con AINE es eficaz si se comienza cuando aparece el dolor y la hemorragia.

AINE, Fármacos antiinflamatorios no esteroideos; v.o., vía oral.

De Kliegman RM, Greenbaum LA, Lye PS: *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy*, 2.ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2004, pág. 510.



fil principio de la menstruación y un comprimido cada 6-8 horas durante las primeras 24 horas). No se suele necesitar tratamiento más allá de las primeras 24 horas. En la adolescente con dismenorrea que precisa un método de control de la natalidad, combinado con tratamiento hormonal en forma de anticonceptivos orales, puede estar indicado el parche de anticonceptivos o el anillo vaginal. No está claro que el efecto conseguido con estas sustancias se deba a su capacidad para inhibir la ovulación y eliminar la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo o para limitar la proliferación endometrial e inhibir la síntesis de prostaglandinas.

En las adolescentes con endometriosis no se suele prescribir danazol, un antagonista de las gonadotropinas, porque tiene efectos secundarios inaceptables, como incremento de peso, edema, irregularidad en la menstruación, acné, piel oleosa, hirsutismo y cambios en el tono de voz. La administración de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), como nafarelina y leuprolida, es cada vez más frecuente con el objetivo de crear un ambiente bajo en estrógenos y acíclico. Este ambiente impide la hemorragia en los implantes y la colonización progresiva de la pelvis durante la menstruación retrógrada. Pueden administrarse agonistas de la GnRH como nebulizador nasal o la inyección intramuscular cada 3 meses. La leuprolida de acción larga puede administrarse en dosis de 1 1,25 mg cada 3 meses. Para reducir el riesgo de disminución de la densidad ósea, un efecto secundario a largo plazo del tratamiento con estos análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas, no se recomiendan ciclos de tratamiento con estas sustancias que duren más de 6 meses. El tratamiento hormonal complementario con norelindrona o estrógenos conjugados disminuye los efectos secundarios del metabolismo óseo y lipídico.

## 1154 • SÍNDROME PREMENSTRUAL

El síndrome premenstrual, o síndrome de la fase luteínica tardía, es un complejo de signos físicos y síntomas conductuales que aparece en la segunda mitad del ciclo menstrual y que se resuelve al comenzar la menstruación. Las manifestaciones clínicas incluyen dolor y plenitud mamaria, flatulencia, cansancio, cefaleas, hiperfagia, sobre todo de dulces y alimentos salados, irritabilidad y cambios del estado de ánimo y depresión, incapacidad para concentrarse, tendencia al llanto y comportamientos violentos. Un tercio de las mujeres en edad reproductiva padece síndrome premenstrual, pero la ausencia de síntomas objetivos dificulta su confirmación. No es frecuente en las adolescentes y su aparición no depende de la dismenorrea, que es mucho más habitual en este grupo de edad. Para el diagnóstico de síndrome premenstrual, la documentación de los síntomas con un calendario especial durante 2-3 meses debería demostrar el patrón de asociación con las menstruaciones. Los AINE, en especial el ácido mefenámico, los diuréticos, el

TABLA 115-7. Criterios de trastorno premenstrual disfórico\*

|   |
|---|
| En la mayoría de los ciclos menstruales durante el último año, presencia de >5 de los siguientes síntomas durante gran parte de la última semana de la fase luteínica, con comienzo de la remisión unos pocos días después del inicio de la fase folicular y ausencia de síntomas durante la semana después de la menstruación; inclusión de >1 de los 4 primeros síntomas; |
| Estado de ánimo muy deprimido, sentimientos de desesperanza o de sentimiento de desprecio consigo misma   |
| Marcada ansiedad, tensión, sentimientos de estar «nerviosa» o «con los nervios a flor de piel»  |
| Marcada labilidad afectiva (p. ej., tristeza repentina o ganas de llorar o mayor sensibilidad frente al rechazo)  |
| Enfado o irritabilidad persistente y mateados o aumento de los conflictos interpersonales   |
| Disminución del interés por las actividades habituales (p. ej., trabajo, colegio, amigos y aficiones)   |
| Sensación subjetiva de dificultad para concentrarse   |
| Letargo, fatigabilidad fácil o marcada ausencia de energía  |
| Cambios bruscos del apetito, sobrealimentación o ayunos   |
| Hipersomnia o insomnio  |
| Sensación subjetiva de estar abrumada o fuera de control  |
| Otros síntomas físicos como sensibilidad o inflamación de los pechos, cefalea, dolor articular o muscular, sensación de «estar hinchada», aumento de peso   |
| Afectación importante del trabajo o del colegio o de las actividades sociales habituales y de las relaciones con los demás (p. ej., evita las actividades sociales o disminución de la productividad y el rendimiento en el trabajo o el colegio)   |
| Alteración de los síntomas de otro trastorno, no una simple exacerbación, como un trastorno depresivo importante, trastorno del pánico, trastorno distímico o trastorno de la personalidad (aunque posiblemente superpuesto a cualquiera de estos trastornos)   |
| Confirmación de estos criterios anteriores mediante valoraciones diarias prospectivas durante al menos dos ciclos menstruales sintomáticos consecutivos (el diagnóstico puede hacerse provisionalmente antes de la confirmación)  |

\*Los criterios proceden de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. En la menstruación, la fase luteínica se corresponde con el período entre la ovulación y el inicio de la menstruación, y la fase folicular comienza con la menstruación. En las mujeres que no menstrúan (p. ej., mujeres que han sufrido una histerectomía), la determinación de la duración de la fase luteínica y folicular puede necesitar la medición de las hormonas reproductoras circulantes.

De Grady-Weliky TA: Premenstrual dysphoric disorder. *N Engl J Med* 2003;348:433-438. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.

extracto de la fruta *Agnus castus* y el tratamiento hormonal combinado, tienen eficacia terapéutica en los ensayos pequeños. Un ensayo clínico abierto con un anticonceptivo oral que contenía drospirenona, demostró la eficacia al reducir los síntomas frecuentemente asociados con el síndrome premenstrual. El trastorno disfórico premenstrual se produce de forma excepcional en un 3-8% de las mujeres en edad reproductiva y es una forma más grave de síndrome premenstrual (tabla 115-7). Requiere un tratamiento más intensivo (tabla 115-8).

TABLA 115-8. Estrategias de tratamiento recomendado para el trastorno premenstrual disfórico\*

| MEDICACIÓN   | DOSIS INICIAL (MG) | DOSIS TERAPEUTICA (MG) | EFFECTOS SECUNDARIOS FRECUENTES  |
|--|--------------------|------------------------|--|
| <b>PRIMERA LÍNEA: INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA</b> |                    |                        |  |
| Fluoxetina   | 10-20              | 20                     | Disfunción sexual (anorgasmia y disminución de la libido), alteraciones del sueño (insomnio, sedación o hipersomnia) y malestar gastrointestinal (náuseas y diarrea) |
| Sertralina   | 25-50              | 50-150                 | Igual que la fluoxetina  |
| Paroxetina   | 10-20              | 20-30                  | Igual que la fluoxetina  |
| Citalopram   | 10-20              | 20-30                  | Igual que la fluoxetina  |
| <b>SEGUNDA LÍNEA</b>   |                    |                        |  |
| Clomipramina   | 25                 | 50-75                  | Boca seca, fatiga, vértigo, sudoración, cefalea, náuseas   |
| Alprazolam   | 0,50-0,75          | 1,25-2,25              | Mareo y sedación   |
| <b>TERCERA LÍNEA</b>   |                    |                        |  |
| Leuprolida   | 3,75               | 3,75                   | Sofocos, sudoración nocturna, cefalea, náuseas   |

\*Para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, las dosis inicial y terapéutica se administran una vez al día y son las mismas con la fase luteínica y la administración continua. Para la administración en la fase luteínica, la medicación debe iniciarse en el momento de la ovulación (normalmente alrededor de 2 semanas antes del inicio esperado de la menstruación) e interrumpirse el primer día de la menstruación. Las dosis terapéuticas administradas para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son las obtenidas en los ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, la experiencia clínica ha demostrado que un subgrupo de pacientes con trastorno premenstrual disfórico puede requerir dosis ligeramente superiores (hasta 60 mg de fluoxetina, hasta 150 mg de sertralina, hasta 40 mg de paroxetina y hasta 40 mg de citalopram). Si una paciente toma otro inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y lo tolera bien, pero tiene una respuesta parcial a la dosis mencionada, es adecuado aumentar la dosis del fármaco específico antes de cambiar de agente. El alprazolam se administra tres veces al día; el tratamiento debe comenzar con 0,25 mg tres veces al día. Los ensayos clínicos con leuprolida usaron la forma de liberación prolongada; la leuprolida debe administrarse por vía intramuscular cada mes.

De Grady-Weliky TA: Premenstrual dysphoric disorder. *N Engl J Med* 2003;384:433-438. Copyright © 2003 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.

- Adams Hillard PJ, Deitch HR: Menstrual disorders in the college female. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:179-197.
- Anderson SE, iVltist A: Interpreting the continued decline in the average age at menarche: Results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart. *J Pediatr* 2005;147:753-760.
- Borenstein J, Yu H, Wade S, et al: Effect of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health-related quality of life. *J Reprod Med* 2003;48:79-85.
- Grady-Weliky TA: Premenstrual dysphoric disorder. *N Engl J Med* 2003;348:433-438.
- Lethaby A, Earquhar C: Treatments for heavy menstrual bleeding. *Br Med J* 2003;327:1243-1244.
- Proctor M, Farquhar C: Diagnosis and management of dysmenorrhea. *BMJ* 2006;332:1134-1138.
- Shin SY, Lee YY, Yang SY, et al: Characteristics of menstruation-related problems for adolescents and premarital women in Korea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:236-242.
- Slap GB: Menstrual disorders in adolescence. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17:75-92.

## Capítulo 116 ■ Anticoncepción

### Renée R. Jenkins

Los adolescentes se enfrentan a un riesgo desproporcionado de sufrir las consecuencias adversas de la actividad sexual, infecciones de transmisión sexual (v. cap. 119) y embarazos precoces no deseados (v. cap. 117). Una anamnesis de la vida sexual adecuada para la edad permitirá identificar a las adolescentes con más riesgo y se debe ofrecer asesoramiento acerca de la anticoncepción y tratamiento como parte de las medidas de salud reproductiva.

#### EPIDEMIOLOGÍA

**Actividad sexual.** En Estados Unidos, el National Survey of Family Growth de 2002 comunicó una reducción de la actividad sexual entre 1995 y 2002, con una disminución de las relaciones sexuales en el grupo de mujeres y hombres de 15-17 años y en hombres de 18-19 años, pero disminuyó de manera significativa en las mujeres de 18-19 años (fig. 116-1). El

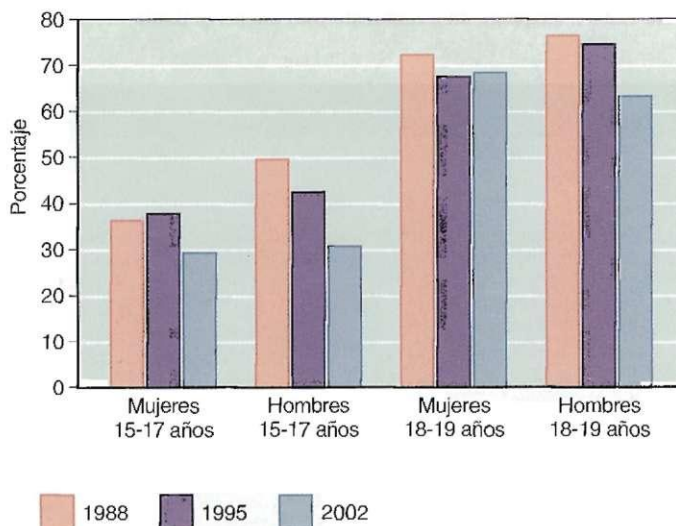


Figura 116-1. Porcentaje de mujeres y hombres solteros que nunca han tenido relaciones sexuales: Estados Unidos, 1988-2002. (De Abma JC, Martínez GM, iVlosher WD, y cois.; Teenagers in the United States: Sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2002. *Vital Health Stat* 23 2004;24:1-48.)

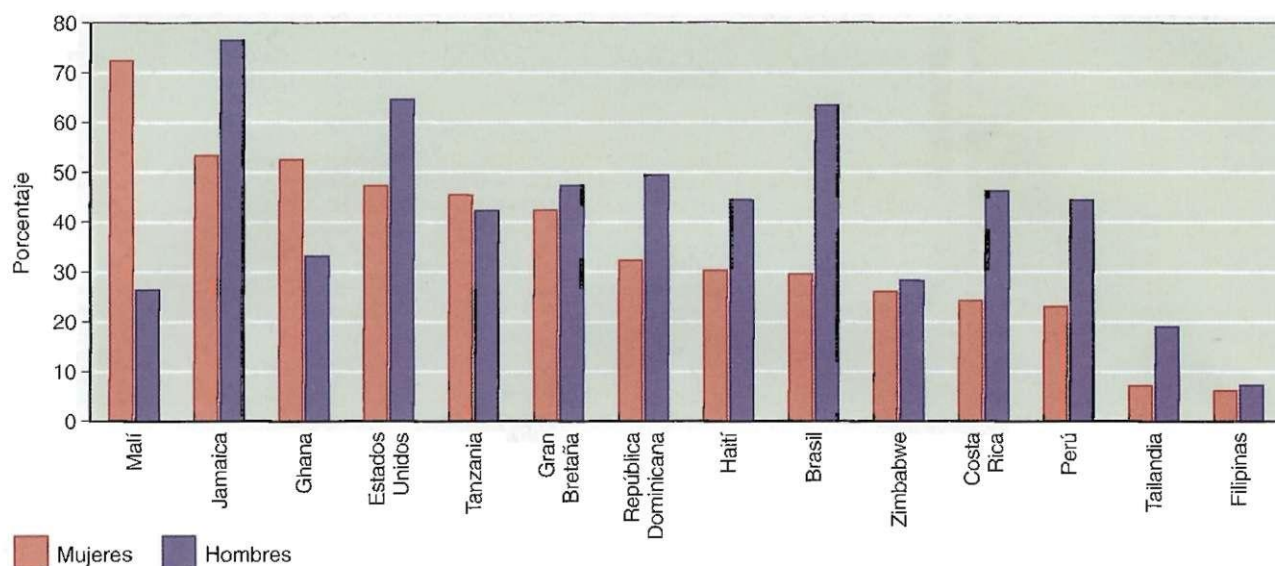
Centers for Disease Control and Prevention's Youth Risk Behavior Survey confirmó esta observación en estudiantes de instituto, ya que la tasa de los que habían mantenido relaciones sexuales alguna vez se redujo del 53,1% en 1995 al 46,7% en 2003, aunque la tasa más baja para las estudiantes se encontró en 2001 (42,9% en 2001 y 45,3% en 2003); el 61,6% de los estudiantes del último curso había mantenido relaciones sexuales alguna vez y un 34,3% se declaró activo sexualmente, considerando como tal haber mantenido relaciones durante los 3 meses previos a la encuesta. Los hombres refieren un comienzo de las relaciones sexuales más temprano, pero en el 12.º grado no existen muchas diferencias entre hombres y mujeres en relación con la actividad sexual. La edad media de la primera relación para las mujeres en Canadá, Gran Bretaña, Suecia y Estados Unidos oscila entre 17,1 y 17,5, pero es ligeramente superior en Francia (18 años). En los países en desarrollo, existe una mayor diversidad; un 73% de las mujeres de Liberia con edades entre 15-19 años han mantenido relaciones sexuales, comparado con el 53% de mujeres de Nigeria, el 49% de mujeres de Uganda y el 32% de las de Botswana. Sólo el 7% de las estudiantes universitarias chinas indica que tiene experiencia sexual (fig. 116-2).

Muchos factores se asocian al inicio precoz de la actividad sexual, como las menores expectativas educativas, una percepción escasa de las oportunidades en la vida, los niveles educativos deficientes y la participación en otras actividades de riesgo. Para los que nunca mantuvieron relaciones sexuales, las razones más frecuentes de la abstinencia era que iba en contra de su religión o creencias morales, para evitar embarazos o infecciones de transmisión sexual o porque esperaban a la persona adecuada.

**Uso de métodos anticonceptivos.** Según el National Survey of Family Growth, se produjo un incremento significativo de la utilización global de anticonceptivos en los adolescentes de 15-19 años entre 1988 y 2003 (del 79,9 al 83,2%). La frecuencia disminuyó ligeramente en 1995 hasta un 70,7%. Los preservativos son el método preferido con un gran aumento entre 1995 y 2002 en las mujeres blancas no hispanas (del 40,8 al 60,8%) y en los hombres negros no hispanos (del 71 al 86,1%). El tipo de método empleado hormonal también depende de la raza, de forma que los adolescentes de raza blanca no hispanas tienen más probabilidades de elegir anticonceptivos orales (40,7%) y las de raza negra recurren a los anticonceptivos orales como primera opción, aunque emplean métodos inyectables con el doble de frecuencia que las de raza blanca (tabla 116-1). Los adolescentes norteamericanos habían empleado con menos frecuencia métodos médicos en su último coito que otros adolescentes; así, este método había sido empleado por el 52% de los adolescentes estadounidenses, frente al 56% de los suecos de 18-19 años, el 67% de los franceses de 15-19 años, el 72% de los británicos de 16-19 años y el 73% de los canadienses de 15-19 años. Las adolescentes norteamericanas sexualmente activas no acuden al médico a solicitar un método anticonceptivo hasta que ha transcurrido una media de 6 meses desde su primer coito. El uso de anticonceptivos en mujeres aumenta al hacerlo la edad de la primera relación, cuando se tienen aspiraciones académicas más elevadas, cuando se acepta la propia sexualidad y cuando se tiene una actitud positiva frente a la anticoncepción.

**ASESORAMIENTO SOBRE ANTICONCEPCIÓN.** La entrevista de evaluación de la salud durante las visitas preventivas del adolescente permite la oportunidad de apoyar a los adolescentes que son abstinentes para que continúen así y de identificar a los adolescentes sexualmente activos que practican un sexo inseguro (v. cap. 111). Existe un riesgo importante de que se omitan estos temas en el caso de los adolescentes con una enfermedad crónica. En este caso se deben tener precauciones especiales con los medicamentos que se toman de forma simultánea; siempre hay que abordar con ellos los temas de sexualidad y anticoncepción. Los objetivos del asesoramiento del adolescente consisten en comprender sus percepciones correctas y equivocadas sobre la anticoncepción, ayudarlo a valorar el riesgo de una relación sexual no protegida desde su propia perspectiva personal y educarlo acerca de los riesgos reales y las contraindicaciones de los diversos métodos disponibles.

La probabilidad de que un adolescente utilice un método anticonceptivo depende de factores tales como su grado de desarrollo, sus antecedentes reproductivos, la existencia de otros comportamientos de riesgo y el grado de disposición a utilizar la anticoncepción. Esta disposi-



NOTA: Los porcentajes reflejan tanto las experiencias sexuales maritales como antes del matrimonio.

figura 116-2. Tasa de las personas de 20-24 años que eran activas sexualmente a los 17 años de edad.

ción evoluciona en estadios, desde: 1) precontemplativo, en el que no se piensa en utilizarlo; 2) contemplativo, en el que se plantea su uso, pero no se hacen planes concretos; 3) preparatorio, en el que se propone intentar algún método en un futuro próximo; hasta 4) activo, en el que se emplea la anticoncepción. Los adolescentes deben conocer las tasas de fracasos con un uso «perfecto» y las de fracaso «habitual», que dependen del uso correcto y sistemático del método (tabla 116-2). El riesgo de embarazo por la utilización del método de la «marcha atrás» entre los adolescentes posiblemente está infraestimada y su baja eficacia se debe comentar de modo específico a los adolescentes más jóvenes. Cuando el adolescente selecciona un método, se debe concluir la sesión de asesoramiento explicándole los efectos secundarios más frecuentes y planes claros de tratamiento, comunicando las posibilidades reales de

fracaso del método y estableciendo un plan de contingencia en caso de que ocurra tal fracaso, además de determinar un plan de seguimiento estrecho (v. tabla 316-2). La necesidad de una exploración pélvica como requisito para poder solicitar la anticoncepción médica supone una barrera para algunas adolescentes, de forma que los clínicos suelen retrasarla 3-6 meses cuando piensan que la adolescente podría retrasar la utilización de la anticoncepción por este motivo. En el capítulo 100 se abordan los aspectos de confidencialidad y consentimiento relacionados con los métodos anticonceptivos.

## 1161 • MÉTODOS DE BARRERA

**PRESERVATIVO.** Este método impide que el esperma se deposite en la vagina. Carece de efectos adversos importantes. El riesgo de contraer el SIDA parece haber contribuido a un incremento en su utilización en la adolescencia y se ha pasado del 46,2% de los alumnos de instituto que referían haberlo usado en su última relación sexual en 1991 al 63% en 2003. El uso del preservativo parece mayor en los jóvenes activos sexualmente de Gran Bretaña y Canadá, y el uso en la primera relación sexual es mayor en Francia que en Estados Unidos. Las principales ventajas del preservativo son su bajo precio, la disponibilidad sin receta, la escasa necesidad de planificación previa a su utilización y, algo muy importante en este grupo de edad, su eficacia para prevenir las infecciones de transmisión sexual, incluido el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus del papiloma humano (VPH). Se recomienda la utilización de preservativo de látex como protección contra las infecciones de transmisión sexual (ITS) junto con los otros métodos médicos que no son de barrera. En este momento se comercializa sin receta un preservativo femenino en unidades sueltas. Se considera de segunda elección por detrás del preservativo masculino de látex debido a la complejidad de su uso correcto, su baja tasa de eficacia habitual y la falta de estudios en humanos acerca de su eficacia frente a las ITS. La mayoría de las adolescentes necesita una formación intensiva y práctica para poder usarlo de un modo eficaz.

**DIAFRAGMA Y CAPUCHÓN CERVICAL.** Estos métodos tienen potos efectos adversos, pero las adolescentes los utilizan mucho menos. Manifiestan objeciones por la incomodidad relacionada con el gel y porque la introducción del diafragma reduce la espontaneidad del acto sexual, y a veces también expresan incomodidad por tener que tocarse los genitales.

**TABLA 116-1.** Distribución porcentual de usuarios de anticonceptivos, blancos no hispanos y negros no hispanos de 15-19 años

| RAZA-ETNIA Y MÉTODO                      | MÉTODO ACTUAL SEGÚN EL AÑO, 1988-2002 |      |      |
|--|---------------------------------------|------|------|
|  | 1988                                  | 1995 | 2002 |
| <b>BLANCOS NO HISPANOS</b>               |                                       |      |      |
| Anticonceptivos orales                   | 43                                    | 29,6 | 40,7 |
| Otros métodos hormonales <sup>†</sup>    | —                                     | 4,8  | 8    |
| Preservativo masculino                   | 31,3                                  | 40,8 | 60,8 |
| Resto de métodos <sup>‡</sup>            | 12                                    | 8,6  | *    |
| Métodos dobles (hormonal + preservativo) | *                                     | 10   | 22,5 |
| Ningún método                            | 16,7                                  | 26,7 | 10,3 |
| Cualquier método                         | 83,3                                  | 73,3 | 89,7 |
| <b>NEGROS NO HISPANOS</b>                |                                       |      |      |
| Anticonceptivos orales                   | 48,3                                  | 15,3 | 27,8 |
| Otros métodos hormonales <sup>†</sup>    | —                                     | 15,6 | 18,6 |
| Preservativo masculino                   | 23,9                                  | 41,1 | 49,9 |
| Resto de métodos <sup>‡</sup>            | *                                     | *    | —    |
| Métodos dobles (hormonal + preservativo) | *                                     | *    | 23,3 |
| Ningún método                            | 32,3                                  | 26,7 | 25,2 |
| Cualquier método                         | 67,7                                  | 73,3 | 74,8 |

\*Las cifras no cumplen las normas de Habilidad o precisión; cantidad, cero.

<sup>†</sup>Incluye inyectables, implantes, anticonceptivos de urgencia y parche anticonceptivo en 2002; inyectable e implante en 1995.

<sup>‡</sup>El resto de métodos aparte del preservativo y los métodos hormonales.

—, datos no disponibles.

De Abma JC, Martinez GM, Mosher WD, y cols.: Teenagers in the United States: Sexual activity, contraceptive use, and childbearing, 2002. *Vital Health Stat* 23 2004; 24:1-48.



**TABLA 116-2. Métodos anticonceptivos**

| ANTICONCEPTIVOS HORMONALES<br>MÉTODO                              | TASA DE ERROR (%) |              | POSOLÓGIA   | MECANISMO DE ACCIÓN  | POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS  | VENTAJAS   |
|---|-------------------|--------------|---|--|---|--|
|   | USO PERFECTO      | USO HABITUAL |   |  |   |  |
| Parche  | 0,7               | 0,9          | Semanalmente durante 3 semanas (se retira en la cuarta) 20 µg de etinilestradiol y 150 µg de norelgestromina liberados a diario           | Método hormonal combinado: espesa el moco cervical, inhibe la ovulación, inhibe la capacidad de los espermatozoides para fertilizar el óvulo, ralentiza la movilidad por la trompa, interrumpe el transporte del óvulo, induce la atrofia del endometrio | Hemorragia importante, náuseas, cefaleas, dolor en los pechos, reacción cutánea localizada, menos eficaz si la paciente pesa más de 90 kg | Similar a los ACO pero dosis menos frecuente   |
| Combinación anticonceptivos orales (píldora)                      | 0,1               | 5            | Diarios<br>Entre 20-50 µg de estrógenos<br>Entre 0,15-1 µg de progestágenos   | Método hormonal combinado (v. arriba)  | Hemorragia importante, náuseas, cefaleas, dolor en los pechos   | Disminución del riesgo de EIP, embarazo ectópico, pérdida menstrual, dismenorrea, acné   |
| Sólo progestágenos  | 0,5               | 5            | Diarios (en un período de 3 horas)<br>0,35 mg de noretindrona o 0,075 mg de norgestrel  | Método hormonal sólo con progestágenos: inhibe la ovulación, espesa y disminuye la producción de moco cervical, atrofia el endometrio  | Hemorragias irregulares, dolor en los pechos, depresión   | Ausencia de estrógenos   |
| Inyecciones de anticonceptivos<br>Inyección sólo de progestágenos | 0,3               | 0,3          | 3 meses<br>150 mg de medroxiprogesterona de liberación prolongada por inyección   | Método hormonal sólo con progestágenos (v. arriba)   | Hemorragias irregulares o amenorrea, aumento de peso, dolor en los pechos, acné, depresión, posible disminución de la densidad ósea       | Ausencia de estrógenos, disminución de las pérdidas menstruales, de la dismenorrea, del riesgo de EIP                                      |
| DIU con liberación de progestágenos                               | 0,1               | 0,1          | 5 años<br>Libera 20 µg/día de levonorgestrel  | Efecto hormonal de los progestágenos y efecto del DIU que impide que los espermatozoides fertilicen el óvulo   | Hemorragia importante los primeros 3-6 meses, después hipo o amenorrea  | Ausencia de estrógenos, uso fácil, acción larga<br>Disminución de las pérdidas menstruales, de la dismenorrea, del riesgo de EIP (posible) |
| Anillo vaginal  | 0,65              | NC           | Mensual (llevar durante 3 semanas de cada mes)<br>Niveles séricos de 15 µg de etinilestradiol<br>Libera 150 µg de norelgestromina diarios | Método hormonal combinado (v. arriba)  | Irritación vaginal, secreción vaginal, cefalea  | Similar a los ACO pero dosis menos frecuente   |
| <b>ANTICONCEPTIVOS NO HORMONALES</b>                              |                   |              |   |  |   |  |
| Preservativo masculino  | 3                 | 14           | En cada acto sexual   | Método de barrera: bloquea el paso del semen   | Alergia al látex  | Uso recomendado además de otro método anticonceptivo; único método que disminuye el riesgo de ITS, VIH                                     |
| Preservativo femenino   | 5                 | 21           | En cada acto sexual   | Método de barrera: recubre la vagina completamente y el periné parcialmente  | Malestar vaginal, irritación del pene de la pareja  | Aporta algo de protección frente a ITS, VIH  |
| DIU que contiene cobre  | 0,6               | 0,8          | 10 años<br>Alambre de cobre de 36 x 22 mm enrollado alrededor de un eje en T  | DIU: impide que los espermatozoides fertilicen el óvulo  | Menstruaciones más dolorosas  | Uso fácil, acción larga, no hormonal   |
| Espemicidas   | 18                | 29           | En cada acto sexual: nonoxinol-9 (en EE.UU.). La dosis varía con la formulación, p. ej., gel, supositorio, entre 52,5 y 150 mg            | Mata los espermatozoides al destruir la membrana celular   | Alergia o sensibilidad a los compuestos, infecciones urinarias recurrentes  | Uso recomendado junto a otra barrera anticonceptiva  |

ACO, anticonceptivos orales; DIU, dispositivo intrauterino; EIP, enfermedad inflamatoria pélvica; ITS, infección de transmisión sexual.

De As-sanie S, Gantt A, Rosenthal MS: Pregnancy prevention in adolescents. *Am Fam Physician* 2004;70:1517-1524 y Hatcher RA, Trusetti J, Stewart F, y cols, (editores): *Contraceptive Technology* Nueva York, Ardent Media, Inc., 2004.

## 116.2 • ESPERMICIDAS

Existen diversas sustancias que contienen el espermicida nonoxinol-9 en forma de geles, cremas, espumas, películas u óvulos vaginales efervescentes. Se deben introducir en la cavidad vaginal poco antes del coito y volver a introducirlos antes de cada eyaculación posterior para que sean eficaces. Entre sus escasos efectos secundarios destaca la vaginitis por contacto. Se ha generado cierta preocupación ante las lesiones de las mucosas vaginal y cervical tras la aplicación de esta sustancia y se ignora el efecto global sobre la transmisión del VIH. La demostración de la acción gonococicida y espiroquetica de nonoxinol-9 no ha podido apoyarse con los ensayos clínicos aleatorizados. Los espermicidas se deben combinar con preservativos.

## 116.3 • MÉTODOS COMBINADOS

El uso conjunto de un preservativo por parte del varón y de una espuma espermicida por parte de la mujer resulta extremadamente eficaz, con una

tasa de fracasos del 2% (uso perfecto) sin los riesgos ni efectos secundarios asociados a otros métodos anticonceptivos de similar eficacia. Esta combinación también previene las ITS, incluido el VIH y el VPH.

## 116.4 • MÉTODOS HORMONALES

Los métodos hormonales utilizan un estrógeno combinado con un progestágeno o un progestágeno solo. La combinación de estrógeno y progestágeno impide la aparición del pico de hormona luteinizante, lo que inhibe la ovulación. El progestágeno puede evitar la ovulación, pero no es fiable. Sin embargo, el progestágeno altera el transporte de la trompa de Falopio y la composición del moco cervical, de forma que reduce la probabilidad de fecundación e implantación.

**ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS.** Los anticonceptivos orales (ACO) se suelen denominar la «píldora» y en la actualidad contienen 35, 30 o 20 µg de estrógenos, habitualmente etinilestradiol, y un progestágeno. Los anticonceptivos orales son uno de los métodos anticonceptivos



más habiles. La tasa de fracasos con el uso habitual en las mujeres de 15-19 años oscila en torno al 18,1 %. Algunas de las complicaciones más graves de los estrógenos exógenos comprenden tromboflebitis, adenomas hepáticos, infarto de miocardio e intolerancia a los hidratos de carbono, pero son extraordinariamente infrecuentes en las adolescentes. Aunque las adolescentes fumadoras que reciben ACÓ tienen un riesgo relativo de infarto de miocardio superior a 2, el riesgo de que se produzca es mucho menor que el de morir por las complicaciones asociadas a un embarazo, lo que hace que resulte insignificante. Algunos de los beneficios a largo plazo del uso de estrógenos incluyen el menor riesgo de padecer enfermedades mamarias benignas, enfermedades oválicas y anemia.

Los efectos adversos a corto plazo de los ACÓ, como náuseas e incremento del peso, suelen dificultar el cumplimiento de la adolescente. Estos efectos suelen ser transitorios y pueden verse contrarrestados por algunos efectos beneficiosos, como unas menstruaciones más cortas y la mejoría de la dismenorrea. La inhibición de la ovulación o el efecto supresor de los estrógenos sobre la síntesis endometrial de prostaglandinas explican la eficacia de los ACÓ en la prevención de la dismenorrea (v. cap. 115). Ha desaparecido la preocupación inicial por el posible efecto perjudicial de los estrógenos sobre el crecimiento epifisario en las adolescentes muy jóvenes. El acné empeora con algunos ACÓ y mejora con otros. Los anticonceptivos con progestágenos no androgénicos son especialmente eficaces para reducir el acné y el hirsutismo. La drospiridona, un progestágeno con actividad antimineralcorticoide, disminuye la sintomatología premenstrual, pero el posible efecto secundario de la hiperpotasemia descarta a pacientes con enfermedades renales, hepáticas o suprarrenales y pacientes que toman determinados fármacos. Las adolescentes que toman ACÓ con estrógenos tienen un efecto beneficioso cardiovascular, ya que sus concentraciones de lipoproteínas de alta densidad cardioprotectoras son más altas que las de los controles. Aunque las mujeres menores de 35 años que fuman tienen menos riesgos de complicaciones cardiovasculares, las adolescentes que toman ACÓ deberían dejar de fumar.

Si se amplía el ciclo de los ACÓ en los adolescentes se obtienen algunos beneficios anticipados con un aumento de la supresión de la actividad ovárica y una mayor eficacia anticonceptiva durante el tratamiento con fármacos que reducen la eficacia de los ACÓ. La pildora Seasonale (0,15 mg de levonorgestrel/30 pg de etinilestradiol) fue aprobada por la FDA estadounidense (Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU.) en septiembre de 2003: con 84 pildoras activas y 7 pildoras placebo amplía el ciclo. El efecto secundario más frecuente es la hemorragia y/o el manchado intermenstrual siendo la cantidad total de días de

sangrado durante el primer año de tratamiento muy similar para las pacientes tratadas con Seasonale comparadas con las pacientes de ciclos de 28 días. El patrón de hemorragia fuera del momento previsto disminuye con el paso del tiempo. Las preocupaciones se centran en los datos de seguridad de los efectos a largo plazo, sobre todo la recuperación de la función reproductiva y la fertilidad tras detener el uso.

Las contraindicaciones de los ACÓ con estrógenos comprenden hepatopatías, migrañas, mastopatías, cualquier enfermedad con riesgo de hipercoagulabilidad (sustitución de válvula cardíaca, tromboflebitis, anemia drepanocítica) por la disminución de la síntesis de antitrombina III y el incremento de la concentración de factor VIII y, por último, la gestación confirmada o posible (tabla 116-3). Hay que sopesar el riesgo de un embarazo frente a los riesgos de la anticoncepción en las mujeres con enfermedades crónicas, como diabetes, epilepsia y anemia drepanocítica. La anamnesis previa a la administración de ACÓ debe valorar de forma específica estos riesgos. La Organización Mundial de la Salud clasifica los múltiples criterios de elección médica para la seguridad con el uso de anticonceptivos hormonales desde 4, uso contraindicado, hasta 1, enfermedades que no suponen problemas, y aporta una lista completa de referencias.

**OLVIDO DE UNA PILDORA ANTICONCEPTIVA.** La eficacia de los ACÓ depende del cumplimiento y desafortunadamente las mujeres adolescentes pueden olvidarse de tomar la pildora todos los días. El riesgo de embarazo puede aumentar si se toma una pildora de 20 pg de etinilestradiol en comparación con una de 30-35 pg. Se habla de olvido de una pildora si pasan más de 12 horas desde que se debía haber tomado. Si se dejan de tomar tres pildoras, es necesario recurrir a métodos de refuerzo (espermicidas, preservativos) y si se ha producido el coito, está indicado un método anticonceptivo de urgencia (fig. 116-3). La tabla 116-4 describe las reglas en caso de olvido de pildoras.

**OTROS MÉTODOS COMBINADOS.** El *patche transdérmico* libera 20 pg de etinilestradiol y 150 pg de norelgestromina diariamente y se aplica en la región inferior del abdomen, las nalgas o la parte superior del cuerpo. El parche se lleva de forma continua durante una semana y se cambia una vez a la semana durante 3 semanas en total, para después quitarlo y permitir que se produzca la menstruación (v. tabla 116-2). No se debe aplicar sobre las mamas. Los pocos estudios realizados en adolescentes sugieren mayores tasas de desprendimiento parcial o total en comparación con los adultos, con una alta satisfacción y tasas de continuación del 50-83% entre 3-18 meses.

**TABLA 116-3.** Resumen de las directrices para el uso de anticonceptivos orales de combinación (estrógeno-progestágeno) en mujeres con características que pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios\*

| VARIABLE  | DIRECTRICES DELACOG  | DIRECTRICES DE LA OMS   |
|---|--|---|
| Fumadora, >35 años de edad  |  |   |
| <15 cigarrillos/día   | Riesgo inaceptable   | El riesgo suele superar al beneficio  |
| >15 cigarrillos/día   | Riesgo inaceptable   | Riesgo inaceptable  |
| Hipertensión  |  |   |
| Hipertensión controlada   | Riesgo aceptable; ninguna definición de hipertensión controlada  | El riesgo suele superar al beneficio si la presión sistólica es de 140-159 mmHg y la diastólica de 90-99 mmHg |
| Hipertensión no controlada  | Riesgo inaceptable; ninguna definición de hipertensión no controlada                                     | Riesgo inaceptable si la presión sistólica es >160 mmHg o la diastólica es >100 mmHg                          |
| Antecedentes de accidente cerebrovascular, cardiopatía isquémica o tromboembolia venosa | Riesgo inaceptable   | Riesgo inaceptable  |
| Diabetes  | Riesgo aceptable si no hay más factores de riesgo cardiovasculares y no hay lesión de órganos terminales | El beneficio supera al riesgo si no hay lesión de órganos terminales y la duración de la diabetes es <20 años |
| Hipercolesterolemia   | Riesgo aceptable si el colesterol LDL <160 mg/dl y no hay más factores de riesgo cardiovasculares        | La relación beneficio-riesgo depende de la presencia o ausencia de otros factores de riesgo cardiovasculares  |
| Múltiples factores de riesgo cardiovascular   | No tratado   | El riesgo suele superar al beneficio o el riesgo es inaceptable, según los factores de riesgo                 |
| Migraña/cefaleas  |  | El riesgo suele superar al beneficio  |
| Edad >35 años   | El riesgo supera al beneficio  | Riesgo inaceptable  |
| Síntomas localizados  | Riesgo inaceptable   |   |
| Cáncer de mama  |  |   |
| Enfermedad actual   | Riesgo inaceptable   | Riesgo inaceptable  |
| Enfermedad pasada, ausencia de actividad durante 5 años                                 | Riesgo inaceptable   | El riesgo suele superar al beneficio  |
| Antecedentes familiares de cáncer de mama u ovárico                                     | Riesgo aceptable   | Riesgo aceptable  |

\*Las directrices del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomiendan el uso de formulaciones que contienen <50 pg de etinilestradiol con la «menor dosis de progestágenos» y no mencionan el tipo de progestágenos. Las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se refieren explícitamente a formulaciones que contienen 35 pg de etinilestradiol y no mencionan la dosis o el tipo de progestágenos. Para convertir los valores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en milimoles por litro, hay que multiplicar por 0,02596.

De Petitti D8 Combination estrogen-progestin oral contraceptives. NEnglJMed/2003;349:1443-1450. El texto completo está disponible en la Faculty of Family Planning en la página [www.ffprhc.org.uk](http://www.ffprhc.org.uk).

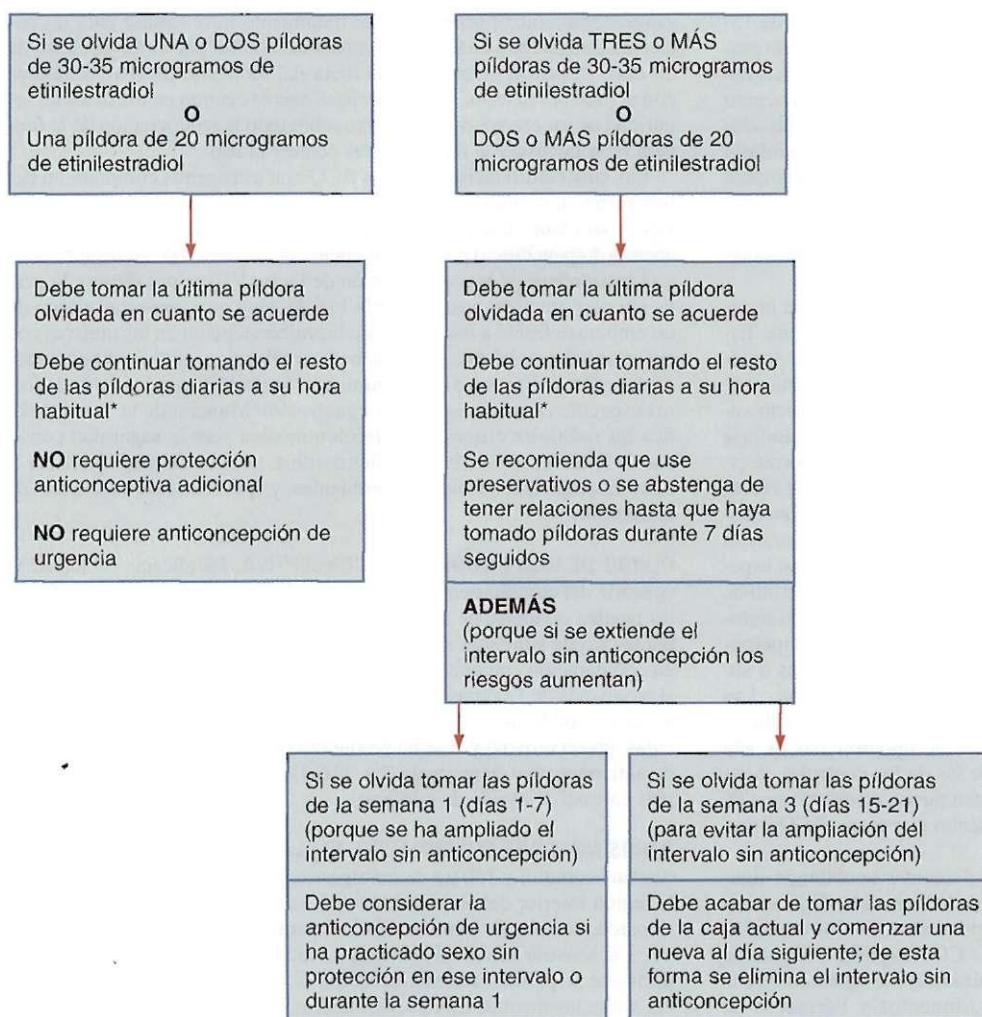


Figura 116-3. Consejos para las mujeres que se olvidan de tomar algunos de los anticonceptivos orales combinados (30-35 ug y 20 ug de etinilestradiol). (De Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Effectiveness Unit. FFPRHC Guidance (Julio 2006) First Prescription of Combined Oral Contraception. El texto entero se encuentra disponible en [www.ffprhc.org.uk](http://www.ffprhc.org.uk).)

\*Dependiendo del momento en que olvidó tomar la píldora, puede tomar las píldoras el mismo día (una cuando se acuerde y la otra cuando corresponda) o incluso al mismo tiempo.

El *anillo anticonceptivo vaginal* es un anillo vaginal transparente, incoloro y flexible, que mide unos 6 cm de diámetro y es introducido en la vagina por la propia paciente. Libera 15 µg de etinilestradiol y 120 pg de etonorgestrel al día y se mantiene en posición durante 3 semanas para que se absorban las hormonas. Si el anillo se expulsa de forma accidental, se debe reintroducir, pero si permanece fuera de su sitio más de 3 horas, se deberá recurrir a un método anticonceptivo de refuerzo.

Todos estos métodos tienen contraindicaciones similares a los anticonceptivos orales (v. tabla 116-3).

**ANTICONCEPTIVOS PROGESTÁGENOS PUROS.** Existen anticonceptivos que sólo contienen progestágenos para las adolescentes en las que re-

sulta peligroso utilizar estrógenos: las que sufren una hepatopatía, tienen una válvula cardíaca protésica o presentan estados de hipercoagulabilidad. Estas sustancias («mini-píldoras») inhiben la ovulación de una forma menos eficaz y se asocian a una tasa de embarazos del 0,5%/año (uso perfecto). La aceptación por parte de las adolescentes se ve limitada por la necesidad de tomar anticonceptivos orales a diario, la elevada incidencia de amenorrea y el aumento del sangrado.

Un *progestágeno inyectable*, medroxiprogesterona (DMPA), es muy eficaz para controlar la natalidad a una dosis de 150 mg en forma de inyección intramuscular profunda, con tasas de fracasos que oscilan en torno al 0,3-0,4% (v. tabla 116-2). La DMPA resulta especialmente atractiva en las adolescentes que son malas cumplidoras, tienen retraso mental o padecen una enfermedad crónica que contraindique de forma relativa el uso de estrógenos. La disminución de la densidad ósea en las mujeres tratadas con DMPA es preocupante durante la adolescencia, ya que es el período del desarrollo donde se produce la máxima acumulación de densidad ósea. El fármaco lleva una alerta de «caja negra» que avisa del riesgo significativo de pérdida de la densidad de mineral con riesgo desconocido para las adolescentes de fractura osteoporótica más adelante; el uso prolongado parece asociarse con una mayor pérdida ósea y posiblemente irreversible. La DMPA no debería usarse en adolescentes con riesgo de osteoporosis, como las que padecen una nefropatía crónica, están en silla de ruedas o presentan trastornos alimentarios o una amenorrea crónica (v. cap. 705). No se recomienda su uso durante más de 2 años a menos que el resto de métodos de control de la natalidad sean inapropiados. Los estudios tempranos sugieren que el suplemento de estrógenos puede proteger algo de la pérdida ósea.

#### TABLA 116-4. Reglas en caso de olvido de la píldora

- Cuando una mujer se da cuenta de que se ha olvidado tomar una píldora, el consejo básico es «sigue como hasta ahora». Debe tomar una píldora lo antes posible y después continuar con su calendario habitual
- También, si se olvida de tomar las píldoras de la semana 3, debe omitir el intervalo en que no se toman píldoras
- Además, se debe usar un método de refuerzo (normalmente preservativo) o abstenerse durante 7 días si se olvidan las siguientes píldoras:  
 Dos de 20 (si se olvida tomar dos o más píldoras de 20 pg de etinilestradiol)  
 Tres de 30 (si se olvida tomar tres o más píldoras de 30 pg de etinilestradiol)

De Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit/Missed pills.mew recommendations, Abril 2005, disponible en: [www.ffprhc.org.uk/8dmin/uploads/MissedpillRules%20.pdf](http://www.ffprhc.org.uk/8dmin/uploads/MissedpillRules%20.pdf).

El *progestágeno de acción prolongada*, levonorgestrel (Norplant) no está disponible en Estados Unidos. Nueve países europeos disponen de este implante de 3 años de duración con un único bastón que libera 60 pg de etonogestrel al día. Está pendiente de la aprobación de la FDA en Estados Unidos.

## 116.5 • ANTICONCEPCIÓN DE URGENCIA

Una relación sexual no protegida a mitad del ciclo menstrual se asocia a un riesgo de embarazo del 20-30% y este riesgo disminuye al 2-4% en otros momentos del ciclo. Este riesgo se puede reducir o casi eliminar por completo si se adoptan medidas de intervención lo antes posible después del coito no protegido con una «ventana» de hasta 120 horas. En otros lugares distintos de EE.UU. se utilizan varias sustancias para la anticoncepción de urgencia (ACU): estrógenos orales a dosis altas, combinaciones de dosis altas de estrógenos y progesterona, progesterona a dosis altas, danazol, mifepristona y la colocación poscoital de un dispositivo intrauterino (DIU) de cobre (tabla 116-5). Se están desarrollando estrategias destinadas a incrementar la aplicación de la ACU y reducir así el número de embarazos no deseados. Un ensayo controlado en mujeres adolescentes demostró un uso más eficaz, de la ACU administrada a priori y que no se asociaba con un mayor número de coitos sin protección o un menor uso de preservativos o ACÓ. En EE.UU. se suele utilizar el método Yuzpe, que consiste en administrar anticonceptivos orales combinados hasta llegar a una dosis de 200 pg de etinilestradiol y 2 mg de norgestrel o 1 mg de levonorgestrel. Las píldoras que pueden usarse para este método se muestran en la tabla 116-6. Los ACÓ combinados en dosis altas interrumpen la fase luteínica hormonal, lo que da lugar a un revestimiento uterino inestable e inadecuado para la implantación. Si se utilizan a mitad de ciclo, cuando está a punto de producirse la ovulación, las altas dosis de estrógenos y progestágenos anulan el pico de hormona luteinizante e impiden la ovulación. Este método es eficaz para evitar la gestación en el 75% de los casos. Los efectos secundarios más frecuentes consisten en náuseas (50%) y vómitos (20%), lo que lleva a algunos clínicos a recomendar la administración de antieméticos a la vez que los ACU. Una prueba de embarazo en orina antes de administrar estas sustancias es necesaria para descartar la existencia de un embarazo. Hay un cierto debate sobre la necesidad de solicitar esta prueba, ya que no se dispone de pruebas de que los ACÓ administrados de este modo puedan afectar al desarrollo inicial del feto y la dosis empleada no conseguiría interrumpir una gestación en curso no detectada. En 2004 se retiró del mercado un envase de ACU para este método (Preven). La FDA aprobó un envase de ACU que sólo contenía progestágenos en 1999, con 2 comprimidos, cada uno de 0,75 mg de levonorgestrel. Los efectos secundarios son infrecuentes y comprenden náuseas y vómitos y, según una comparación reciente, el levonorgestrel resultó más eficaz, para evitar el embarazo. La mifepristona (RU-486) es un método de ACU muy eficaz, con una tasa de fracasos cercana al 0%, pero su función es abortiva y su uso es muy discutido. Los adolescentes disponen de una línea telefónica de información sobre ACU (1-888-NOT-2-LATE). Se recomienda volver a ver a la paciente a las 2 semanas tras aplicar cualquiera de estos métodos para determinar su eficacia y diagnosticar una posible gestación en su fase inicial. Esta consulta también ofrece la oportunidad de asesorar a la adolescente, analizar la situa-

**TABLA 116-5.** Tipos de anticoncepción de urgencia

| CLASE   | DOSIS   | MARCAS DISPONIBLES EN ESTADOS UNIDOS |
|---|---|--------------------------------------|
| Anticonceptivos orales combinados                       | 100 pg de etinilestradiol y 0,5 mg de levonorgestrel dos veces al día cada 12 h | Preven (Gynetics)<br>Ovral (Wyeth)*  |
| Anticonceptivos orales que sólo contienen progestágenos | 1,5 mg de levonorgestrel una vez al día o 0,75 mg dos veces al día cada 12 h    | Plan B (Women's Capital Corporation) |
| DIU de cobre  |   | ParaGard T 380A (Ortho-McNeil)       |
| Antiprogesterágenos                                     | 10 mg de mifepristona   | Ninguna a esta dosis                 |

\*En [www.not-2-late.com](http://www.not-2-late.com) se enumeran otros anticonceptivos hormonales que son eficaces para la anticoncepción de urgencia, además de las dosis y las instrucciones de uso.  
De Westhoff C: Emergency contraception. N *Engl J Med* 2003; 349:1830-1834.

**TABLA 116-6.** Veinte anticonceptivos orales que pueden usarse para la anticoncepción de urgencia en Estados Unidos

| MARCA        | EMPRESA      | PÍLDORAS POR DOSIS*      | ETINILESTRADIOL POR DOSIS (µg) | LEVONORGESTREL POR DOSIS (mg)* |
|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Plan B*      | Barr         | 1 píldora blanca         | 0                              | 0,75                           |
| Ogestrel     | Watson       | 2 píldoras blancas       | 100                            | 0,50                           |
| Ovral        | Wyeth-Ayerst | 2 píldoras blancas       | 100                            | 0,50                           |
| Cryselle     | Barr         | 4 píldoras blancas       | 120                            | 0,60                           |
| Levora       | Watson       | 4 píldoras blancas       | 120                            | 0,60                           |
| Lo/Ovral     | Wyeth-Ayerst | 4 píldoras blancas       | 120                            | 0,60                           |
| Low-Ogestrel | Watson       | 4 píldoras blancas       | 120                            | 0,60                           |
| Levien       | Berlex       | 4 píldoras naranja claro | 120                            | 0,60                           |
| Nordette     | Wyeth-Ayerst | 4 píldoras naranja claro | 120                            | 0,60                           |
| Portia       | Barr         | 4 píldoras rosas         | 120                            | 0,60                           |
| Seasonale    | Barr         | 4 píldoras rosas         | 120                            | 0,60                           |
| Trivora      | Watson       | 4 píldoras rosas         | 120                            | 0,50                           |
| Tri-levlen   | Berlex       | 4 píldoras amarillas     | 120                            | 0,50                           |
| Triphasil    | Wyeth-Ayerst | 4 píldoras amarillas     | 120                            | 0,50                           |
| Enpresse     | Barr         | 4 píldoras naranjas      | 120                            | 0,50                           |
| Alesse       | Wyeth-Ayerst | 5 píldoras rosas         | 100                            | 0,50                           |
| Lessina      | Barr         | 5 píldoras rosas         | 100                            | 0,50                           |
| Levlite      | Berlex       | 5 píldoras rosas         | 100                            | 0,50                           |
| Aviane       | Barr         | 5 píldoras naranjas      | 100                            | 0,50                           |
| Ovrette      | Wyeth-Ayerst | 20 píldoras amarillas    | 0                              | 0,75                           |

\*El Plan B es el único producto comercializado especialmente para la anticoncepción de urgencia. Alesse, Aviane, Cryselle, Enpresse, Lessina, Levien, Levlite, Levora, Lo/Ovral, Low-Ogestrel, Nordette, Ogestrel, Ovral, Portia, Seasonale, Tri-levlen, Triphasil y Trivora han sido declarados fármacos seguros y eficaces para su uso como anticonceptivos de urgencia por la FDA estadounidense. Fuera de Estados Unidos, se envasan, etiquetan y comercializan más de 20 productos de anticoncepción de urgencia. Por ejemplo, Gedeon Richter y HRA Pharma comercializan en muchos países los productos que sólo contienen levonorgestrel Postinor-2 y Norlevo, respectivamente; se componen de una tira de dos píldoras y cada píldora contiene 0,75 mg de levonorgestrel. En octubre de 2000 ya se podía conseguir Norlevo sin receta en Noruega y a finales de 2001 en Suecia. La posología es una dosis en el plazo de las 120 horas después del coito y otra dosis unas 12 h más tarde. Sin embargo, estudios recientes indican que ambas dosis de Plan B pueden tomarse al mismo tiempo.

\*El progestágeno de Cryselle, Lo/Ovral, Low-Ogestrel, Ogestrel, Ovral, y Ovrette es norgestrel, que contiene dos isómeros; sólo uno de ellos tiene actividad biológica (levonorgestrel); la cantidad de norgestrel en cada comprimido es dos veces la de levonorgestrel.

ción que la llevó a mantener relaciones sin protección, descartar ITS e iniciar la anticoncepción de mantenimiento en caso necesario.

## 116.6 • DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Los dispositivos intrauterinos son pequeños objetos de plástico flexibles, que se introducen en la cavidad uterina a través del cuello del útero. Su tamaño y forma es variable y pueden incorporar o no sustancias farmacológicamente activas (como cobre o progesterona). Se ignora el mecanismo de acción de los DIU, aunque consiguen que el endometrio sea inadecuado para la implantación al inducir una respuesta de polimorfismo nuclear local, con síntesis de prostaglandinas E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub> y estimulación de la contractilidad uterina. Son eficaces para evitar la gestación en el 97-99% de las mujeres. Las pacientes jóvenes o que tienen múltiples parejas sexuales presentan un mayor riesgo de infección y el DIU debe ser el método de última elección en las adolescentes que precisan anticoncepción pasiva.

Abma JC, Martinez GM, Mosher WD, et al: Teenagers in the United States: Sexual activity, contraceptive use, and childbearing. *Vital Health Stat* 23 2004;24:1-48.

American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence: Emergency contraception. *Pediatrics* 2005;116:1026-1035.

Anderson J, Santelli J, Morrow B: Trends in adolescent contraceptive use, unprotected and poorly protected sex 1991-2003. *J Adol Health* 2006; 38:734-739.

As-sanie S, Gantt A, Rosenthal MS: Pregnancy prevention in adolescents. *Am Fam Physician* 2004;70:1517-1524.

Bissell P, Anderson C: Enhanced access to emergency contraception. *Lancet* 2005;365:1668-1670.



- Borenstein J, Yu H, Wade S, et al: Effect of an oral contraceptive containing ethinyl estradiol and drospirenone on premenstrual symptomatology and health-related quality of life. *J Reprod Med* 2003;48:79-85.
- Cromer BA, Lazebnik R, Romer E, et al: Double-blinded randomized controlled trial of estrogen supplementation in adolescent girls who receive depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2005;92:42-47.
- Dairoch JE, Singh SS, Frost JJ, et al: Differences in teenage pregnancy rates among five developed countries: The roles of sexual activity and contraceptive use. *Hum Plann Perspect* 2001;33:244-250.
- Department of Reproductive Health and Research (RHR), World Health Organization: What can a woman do if she missed combined oral contraceptives (COCs)?, available at: [www.iubio.int/reproductive-health/publications/spr\\_1\\_spr\\_q\\_17\\_missed\\_cocs.html](http://www.iubio.int/reproductive-health/publications/spr_1_spr_q_17_missed_cocs.html).
- Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit: Missed pills: New recommendation, April 2005, available at: [www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/MissedPillRules%20.pdf](http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/MissedPillRules%20.pdf).
- FDA Talk Paper. Black box warning added concerning long-term use of Depo-Provera contraceptive injection, November 17, 2004, available at: [www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01325.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2004/ANS01325.html).
- Gold MA, Wolford JF, Smith KA, Parker AM: The effects of advance provision of emergency contraception on adolescent women's sexual and contraceptive behaviors. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004;7:87-96.
- Greydanus DE, Rimsza ME, Matysina E: Contraception for college students. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:135-161.
- Grunbaum JA, Kann L, Kinchen S, et al: Youth risk behavior surveillance—United States 2003. *MMWR* 2004;53:1-13.
- Mansour D, Eraser IS: Missed contraceptive pills and the critical pill-free interval. *Lancet* 2005;365:1670-1671.
- Medical Eetter. Emergency contraception OTC. *Med Lett Drugs Ther* 2004;46:10-11.
- Peterson HB, Curtis KM: Long-acting methods of contraception. *N Engl J Med* 2005;353:2169-2175.
- Petitti DB: Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003;349:1443-1450.
- Scholtes D, LaCroix AZ, Ichikawa EE, et al: Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc* 2005;159:139-144.
- Tripp J, Viner R: Sexual health, contraception, and teenage pregnancy. *Br Med J* 2005;330:590-593.
- Wall EL, Brown D: Refusals by pharmacists to dispense emergency contraception: a critique. *Obstet Gynecol* 2006;107:1148-1151.
- Westhoff C: Emergency contraception. *N Engl J Med* 2003;349:1830-1834.
- Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al: Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645-2654.
- World Health Organization: Medical Eligibility for Contraceptive Use, third edition—2004, available at: [www.who.int/reproductive-health/publications/MEC/II](http://www.who.int/reproductive-health/publications/MEC/II) (accessed April 23, 2005).

## Capítulo 117 ■ Gestación en adolescentes

Dianne S. Elfenbein, Marianne E. Felice  
y Renée R. Jenkins

**EPIDEMIOLOGÍA.** Anualmente nacen alrededor de 13 millones de niños de madres adolescentes en todo el mundo. Se calcula que durante

el período 2000-2005, la tasa anual mundial de nacimientos vivos por 1.000 mujeres de 15-19 años fue de 50 por 1.000, encontrándose la tasa más alta en África subsahariana (127 por 1.000). En América Latina y en el Caribe es del 71 y en Asia Oriental y en el Pacífico es de 18.

De todos los países industrializados, Estados Unidos presenta la tasa de natalidad en adolescentes más alta (41,2 nacimientos por 1.000 adolescentes en 2004). Esta tasa duplica la de Gran Bretaña y Canadá y es cerca de cuatro veces la de Francia y Suecia. Dos tercios de los nacimientos son de madres de 18-19 años con lo que técnicamente han alcanzado la mayoría de edad.

Las tasas de nacimientos de madres adolescentes en Estados Unidos han disminuido constantemente desde comienzos de la década de 1990 para todas las edades, razas y grupos étnicos (tabla 117-1), pero esta disminución es más marcada en las adolescentes afroamericanas y en las adolescentes de 15-17 años. La tasa de nacimientos de 2004 para las adolescentes de 15-19 años es un 33% menor que la tasa de 1991 de 61,8 y la tasa de nacimientos para adolescentes de 15-17 años de 22,4 es un 42% inferior que la de 1991. Entre 1991 y 2003 las tasas de nacimientos en adolescentes negras no hispanas disminuyeron un 45%; en las mujeres blancas no hispanas un 35%; y en las adolescentes hispanas un 22%. Las tasas de embarazo, que incluyen nacimientos, abortos espontáneos, nacidos muertos y abortos inducidos también han disminuido, lo que indica que la reducción de las tasas de nacimientos no se debe a un aumento de las interrupciones del embarazo.

La mejora de las tasas de nacimientos en adolescentes de EE.UU. se atribuye a tres factores: cada vez son más los adolescentes que retrasan el inicio de las relaciones sexuales, son más los adolescentes que usan algún tipo de anticonceptivo cuando empiezan a tener relaciones sexuales y se usan más los nuevos anticonceptivos hormonales de larga duración. En 2002, un 46% de los hombres y mujeres adolescentes refirió tener experiencia sexual. En 2002, un 75% de las adolescentes de instituto y un 82% de los chicos indicaron que habían usado algún tipo de método anticonceptivo en su última relación sexual.

**ETIOLOGÍA.** Los factores asociados a los embarazos en las adolescentes son múltiples y comprenden desde influencias políticas y ambientales hasta factores familiares e individuales. En los países industrializados con políticas que apoyan el acceso a la protección frente al embarazo y las infecciones de transmisión sexual (ITS), las adolescentes tienden a usar más anticonceptivos hormonales y preservativos y, por tanto, las tasas de embarazos son menores. Las adolescentes jóvenes preparan menos y con menos lógica sus decisiones sexuales que los adultos y su actividad sexual es con más frecuencia esporádica o forzada, lo que contribuye a un menor uso de métodos de anticoncepción y un mayor riesgo de embarazo. Las mejores expectativas laborales y otros efectos beneficiosos en el estilo de vida conllevan una menor probabilidad de embarazos. En los países no industrializados, las leyes que permiten el embarazo entre adolescentes, la pobreza y la poca educación de las mujeres se asocian con unas tasas mayores de embarazos de adolescentes.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las adolescentes experimentan los síntomas tradicionales del embarazo: malestar matutino (vómitos, náuseas durante cualquier momento del día), mamas tensas y dolorosas, incremento de peso y amenorrea. El cuadro suele ser más vago. La aparición de cefalea, cansancio, dolor abdominal o una menstruación irregular o escasa son síntomas iniciales frecuentes.

La negación de relaciones sexuales o las irregularidades de la menstruación no deben descartar este diagnóstico cuando la anamnesis o la información clínica así lo indiquen. Una solicitud imprevista de una revisión completa o una consulta de anticoncepción pueden poner de

**TABLA 117-1.** Porcentajes de nacimientos de adolescentes (nacimientos por 1.000 mujeres) en EE.UU.

| EDAD  | 1940 | 1950 | 1960  | 1970  | 1980 | 1990 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 |
|-------|------|------|-------|-------|------|------|------|------|------|------|------|
| 15-19 | 54,1 | 81,6 | 89,1  | 68,3  | 53,0 | 59,9 | 47,7 | 45,9 | 43,0 | 41,7 | 41,2 |
| 15-17 | —    | —    | 43,9  | 38,8  | 32,5 | 37,5 | 26,9 | 25,3 | 23,2 | 22,4 | 22,1 |
| 18-19 | —    | —    | 166,7 | 114,7 | 82,1 | 88,6 | 78,1 | 75,8 | 72,8 | 70,8 | 70,8 |

Adaptada de *Facts at a Glance*, Washington, DC, Child Trends, Inc., 2005.



**TABLA 117-2. Diagnóstico de embarazo con fecha del primer día del último ciclo menstrual****SÍNTOMAS CLÁSICOS**

Ausencia de menstruación, pechos sensibles a la palpación, sensibilidad de los pezones, náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal y lumbar, aumento de peso, aumento de la frecuencia de las micciones

**Nota:** las adolescentes pueden acudir al médico con síntomas no relacionados, pero que les permiten mantener la confidencialidad

**PRUEBAS DE LABORATORIO**

La determinación de gonadotropina coriónica humana en orina o sangre puede ser positiva a los 7-10 días después de la fertilización, según la sensibilidad,

**Nota:** las menstruaciones irregulares complican la predicción de la ovulación/fertilización. Las pruebas de embarazo que se realizan en casa tienen una tasa de error alta

**CAMBIOS FÍSICOS**

2-3 semanas tras la implantación: cuello uterino blando y cianosis

8 semanas: útero del tamaño de una naranja

12 semanas: útero del tamaño de una sandía y puede palparse por encima del pubis

20 semanas: útero en la región umbilical

**Nota:** si los signos físicos no concuerdan con las fechas, la ecografía pélvica confirmará la fecha.

manifiesto una sospecha de gestación. El embarazo sigue siendo el diagnóstico más habitual en una adolescente con **amenorrea secundaria**.

**DIAGNÓSTICO (TABLA 117-2).** En la exploración física destacan un incremento del tamaño uterino, cianosis del cuello uterino (signo de Chadwick), un útero blando (signo de Hegar) o un cuello blando (signo de Goodell) como signos muy indicativos de una gestación intrauterina. Siempre se debe solicitar una prueba de embarazo para confirmar el diagnóstico. El método más utilizado es la determinación cualitativa de la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (hCG) en sangre u orina. Los resultados de esta prueba son positivos en el 98% de las mujeres a los 7 días de la implantación. La prueba más sensible es un radioinmunoanálisis cuantitativo de (3-hCG, cuyos resultados son fiables al cabo de 7 días de la fecundación. Esta prueba resulta más costosa y no se suele utilizar en condiciones normales, y es más habitual su indicación ante un posible embarazo ectópico, una placenta retenida tras un aborto o en las gestaciones molares. Las pruebas de embarazo en orina se basan en análisis de inmunoabsorción ligados a enzimas que utilizan anticuerpos monoclonales muy específicos frente a la P-hCG. Estas pruebas son positivas a los 3-4 días de la implantación. Un estudio del departamento de salud demostró que el 28% de las adolescentes que solicitaban una prueba de embarazo ya se había realizado pruebas en su domicilio antes de la visita. Estas pruebas domésticas suelen tener menos sensibilidad y especificidad que las empleadas en la consulta, por lo que se deben repetir antes de empezar a controlar clínicamente a la paciente.

**ASESORAMIENTO DEL EMBARAZO.** Una vez realizado el diagnóstico del embarazo, es importante tratar los aspectos psicosociales de la gestación. Se debe evaluar la respuesta de la paciente al embarazo y las cuestiones emocionales. No se debe asumir que el embarazo no era deseado. Se deben tratar las opciones de la paciente que pueden incluir dar el niño a una familia de adopción, interrumpir el embarazo o criar al niño ella misma con la ayuda de la familia, del padre, de amigos y otros recursos sociales. Las opciones deben ser presentadas de forma objetiva, para ayudar e informar; es posible que para algunas adolescentes haya que tratar el tema a lo largo de varias visitas. También se deben discutir las siguientes cuestiones: información e implicación de los padres de la paciente y del padre del bebé; estrategias que deben ponerse en marcha para asegurar la continuación de la educación de la madre; interrupción del consumo de tabaco, alcohol y drogas; comienzo de los suplementos de ácido fólico, calcio y hierro; correcta alimentación; pruebas de ITS; interrupción del consumo de cualquier medicación que pueda considerarse teratogénica. En las adolescentes más jóvenes, debe considerarse la posibilidad de sexo coercitivo y deben realizarse las acciones sociales y legales adecuadas en caso de abuso. Las pacientes que eligen continuar con el embarazo deben ser remitidas lo antes posible a un obstetra especializada.

**CARACTERÍSTICAS DE LOS PADRES ADOLESCENTES.** Las mujeres jóvenes que son madres en la adolescencia suelen proceder de grupos económicamente desfavorecidos. Aunque las tasas de nacimiento en las adolescentes negras e hispanas hayan disminuido en la última década, todavía son más del doble que las de las adolescentes blancas no hispanas. Las madres adolescentes suelen tener un rendimiento escolar bajo antes de quedarse embarazada y sus familias un nivel educativo bajo. Con frecuencia provienen de familias monoparentales donde uno o ambos padres fueron padres en la adolescencia. Es posible que vean el embarazo con un valor social positivo que no interfiere con sus objetivos a largo plazo.

Los adolescentes que pasan a ser padres tienen un rendimiento escolar peor que sus compañeros. Es más probable que se hayan visto implicados en actividades ilegales y que hayan consumido sustancias no permitidas. Los hombres adultos que son los padres de los niños de madres adolescentes son más pobres y tienen un nivel educativo menor que los hombres de su misma edad y tienden a ser 2-3 años mayores que la madre, aunque puede existir cualquier combinación de diferencia de edad. Las madres adolescentes más jóvenes suelen tener una mayor diferencia de edad con respecto al padre del niño, lo que hace pensar en sexo coercitivo o una situación de relaciones sexuales con una menor (v. cap. 118).

**COMPLICACIONES MÉDICAS PARA LAS MADRES Y LOS BEBÉS.** Aunque las adolescentes embarazadas tienen más riesgo de tener gestaciones complicadas, la mayoría de ellas no presenta ninguna complicación médica mayor y da a luz niños sanos. En el año 2000, alrededor del 56% de los embarazos de adolescentes acabó en nacimientos vivos, cerca de un 28% terminó en aborto inducido y un 15% acabó en aborto espontáneo o nacimiento muerto. Las madres adolescentes tienen menores tasas de enfermedad crónica relacionada con la edad (diabetes) que puede afectar al resultado de la gestación. También son menos frecuentes los embarazos gemelares en comparación con las mujeres mayores. Toleran bien el parto con pocas intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, si se compara con las madres de 20-39 años, la incidencia de recién nacidos con muy bajo peso al nacer, recién nacidos pretérmino, muertes neonatales y muertes infantiles durante el primer año de vida es mayor en las adolescentes. La mayor tasa de peores resultados se observa en las madres más jóvenes; en Estados Unidos, entre 2000 y 2002, las tasas de partos pretérmino, bajo peso al nacer y muy bajo peso al nacer fueron dos veces mayores en las madres de 10-14 años que en el resto de madres y la tasa de recién nacidos muy pretérmino (inferior a 32 semanas de gestación) fue tres veces superior para las madres más jóvenes. Las madres adolescentes también tienen mayores tasas de anemia, hipertensión asociada al embarazo y eclampsia; el porcentaje de hipertensión asociada al embarazo en las adolescentes más jóvenes es un 40% mayor que el de las mujeres de 20-30 años. Muchas adolescentes, sobre todo las más jóvenes, ganan poco peso (menos de 7 kilos por embarazo). Esto se correlaciona con una disminución del peso al nacer de sus hijos, también con unos malos cuidados prenatales o una inadecuada utilización de los cuidados prenatales. Además, las adolescentes activas sexualmente tienen una mayor incidencia de ITS que las mujeres mayores activas sexualmente.

Las mayores tasas de **violencia** durante el embarazo se observan en las mujeres adolescentes. La violencia se asocia con lesiones y muerte, así como nacimientos pretérmino, bajo peso al nacer, hemorragias, abuso de sustancias tóxicas y un uso tardío de los cuidados prenatales. Un análisis del Sistema de Vigilancia de Mortalidad durante el Embarazo indica que entre 1991 y 1999, el homicidio fue la segunda causa de muerte en mujeres embarazadas y después del parto. La tasa más alta de homicidio relacionada con el embarazo se observó en las mujeres de 19 años y menores (v. cap. 112).

La prematuridad y el bajo peso al nacer aumentan la morbilidad perinatal de los recién nacidos de madres adolescentes. Estos niños presentan una incidencia mayor de síndrome de muerte súbita, posiblemente debido a un menor uso de la posición supina para dormir y (tienen un mayor riesgo tanto de lesiones intencionadas como no intencionadas (v. cap. 36). Un estudio muestra que el riesgo de homicidio es 9 a 10 veces mayor si el niño nacido de una madre adolescente no es el primero de ésta en comparación con el riesgo de un primer nacido de una madre de 25 años o más. El autor suele ser el padre, el padrastro o el novio. Ar\* 1q mürlt-p.

Una vez nacido el niño, en un 40-50% de las madres adolescentes se producen síntomas depresivos. La depresión es mayor si se añaden factores de estrés social y si hay un menor apoyo social. Parece que el apoyo del padre del niño y de la madre de la adolescente son especialmente importantes para prevenir la depresión. Los pediatras que se ocupan de las madres adolescentes deben pensar en la posibilidad de depresión así como en la posibilidad de lesiones infligidas a la madre o al niño; debe realizarse un diagnóstico y tratamiento apropiados y remitir a organismos de salud mental o sociales en caso necesario.

## CONSECUENCIAS PSICOSOCIALES/RIESGOS PARA MADRE E HIJO

**EDUCATIVAS.** Las madres adolescentes suelen abandonar el colegio antes de quedarse embarazadas o deciden retrasar la finalización de su educación un tiempo después del nacimiento de su hijo. Generalmente se gradúan o consiguen un nivel equivalente. Las madres que han dado a luz en la adolescencia suelen quedarse dos años por detrás de las mujeres de su misma edad en cuanto a nivel educativo al menos hasta la 3.ª década de la vida. La falta de educación limita los ingresos de estas jóvenes familias (v. cap. 1).

**CONSUMO DE SUSTANCIAS TÓXICAS.** La mayoría de las madres que consumen sustancias disminuye su consumo durante el embarazo. Sin embargo, éste aumenta de nuevo alrededor de las seis semanas después del parto, lo que complica la función maternal y la vuelta al colegio de la madre.

**NUEVOS EMBARAZOS.** Alrededor de un 30% de las madres adolescentes vuelve a quedarse embarazada después de 2 años de dar a luz a su primer hijo y un 50% de estos segundos embarazos acaban en el nacimiento de otro niño. Los cuidados prenatales comienzan incluso más tarde en el segundo embarazo que corre el peligro de prematuridad, muerte temprana y homicidio. Las madres que corren el riesgo de quedarse de nuevo embarazadas son aquellas que no vuelven al colegio a los 6 meses del primer parto, las que están casadas o que viven con el padre del niño y las que reciben tanta ayuda por parte de su madre para cuidar al niño que la adolescente casi no se implica en el cuidado de éste.

**CONSECUENCIAS CONDUCTUALES, EDUCATIVAS Y SOCIALES PARA LOS RECIÉN NACIDOS.** Los estudios de seguimiento a largo plazo de niños de madres adolescentes sugieren que muchos de estos niños tienen problemas conductuales incluso en el período preescolar. Muchos abandonan el colegio pronto (33%), son padres adolescentes (25%) o en el caso de los hombres acaban en la cárcel (16%). Las razones de esta evolución incluyen pobreza, dificultades de aprendizaje del padre y de la madre, estilos negativos de crianza de los hijos, depresión materna, inmadurez de los padres y conflictos con los abuelos, sobre todo con las abuelas. La implicación positiva continua de los padres puede ayudar en cierta forma frente a esta evolución negativa. Los programas globales dirigidos a apoyar a las madres adolescentes y a los niños que utilizan medidas para desarrollar las habilidades necesarias, atención médica y apoyo psicosocial, conllevan mayores tasas de empleo, mayores ingresos y menos dependencia de las prestaciones sociales por parte de las adolescentes que siguen estos programas.

**PREVENCIÓN DE LOS EMBARAZOS EN ADOLESCENTES (TABLA 117-3).** El embarazo en adolescentes es un problema de múltiples aspectos que requiere soluciones multifactoriales. Es importante que el médico de atención primaria aporte la información y los métodos de anticoncepción y la educación sobre el riesgo de fertilidad, pero es insuficiente para tratar el problema. También es necesaria la implicación de la familia y la comunidad. Las estrategias de prevención primaria (prevención del primer nacimiento) difieren de las estrategias necesarias para la prevención secundaria (prevención del segundo nacimiento o demás nacimientos).

Desde finales de la década de 1990, se ha insistido en la educación sexual basada en la abstinencia con grandes cantidades de dinero federal asignadas a programas que enseñan a los más jóvenes a esperar hasta el matrimonio para iniciar la actividad sexual y no mencionan la anticon-

**TABLA 117-3. Estrategias eficaces para reducir el embarazo en adolescentes**

1. No existe un programa preventivo eficaz para todas las comunidades de adolescentes
2. Existe poca información sobre el impacto de los programas que se centran en la abstinencia como la única conducta aceptable para los adolescentes solteros. Sin embargo, los adolescentes que juran mantenerse vírgenes, pueden retrasar la actividad sexual durante un tiempo, pero cuando la inician tienen más probabilidad de hacerlo sin protección
3. Algunos programas de educación sexual y sobre el VIH han conseguido disminuir el riesgo retrasando el inicio de la actividad sexual, reduciendo la frecuencia de la actividad, disminuyendo el número de parejas sexuales o aumentando el uso de preservativos u otros métodos anticonceptivos. Estos programas no aceleran el inicio de la actividad sexual ni la aumentan
4. Las clínicas en las escuelas o asociadas a las escuelas no fomentan la actividad sexual, pero no está claro si aumentan el uso de preservativos o métodos anticonceptivos
5. Todos los programas de prevención secundaria que tienen éxito encuentran la manera de mantener la relación con la madre adolescente y su bebé, y la mayoría de los programas se centra en la anticoncepción y en completar la educación básica

cepción. La educación de la abstinencia a veces se asocia con los «juramentos de virginidad» en los que los adolescentes juran permanecer vírgenes hasta el matrimonio. Otros programas educativos hacen hincapié en la prevención del VIH y de las ITS y en ese proceso previenen los embarazos, y otros programas incluyen tanto la abstinencia como la anticoncepción. En muchas comunidades, los programas que hacen que los jóvenes participen en los servicios a la comunidad y/o que combinan educación sexual y desarrollo de los jóvenes también tienen éxito para frenar los embarazos. Los programas pueden desarrollarse en las escuelas, en los centros sociales, en las clínicas, en las organizaciones para jóvenes y en las iglesias. En otros países se ha optado por otros enfoques. En Suecia, la educación familiar y sexual se enseña en la escuela desde los años 1950 y desde 1975, el aborto es de libre elección. El asesoramiento anticonceptivo es gratis y está fácilmente disponible en las clínicas de planificación familiar y salud juvenil junto con la detección selectiva de ITS.

Hay menos cantidad de programas de prevención secundaria. En Estados Unidos, algunas comunidades han intentado «pagar» a las jóvenes madres para que no se queden de nuevo embarazadas, pero estas medidas no han dado sus frutos. En varias áreas se han intentado las visitas de enfermeras a domicilio y muchas comunidades han desarrollado las clínicas «Teen Tot» (para adolescente y niño) que proporcionan un modelo de atención sanitaria «todo en uno», tanto para la madre adolescente como para el bebé en el mismo sitio y al mismo tiempo.

En la consulta, la identificación de adolescentes activas sexualmente a través de entrevistas clínicas confidenciales es un primer paso para la prevención del embarazo. El médico de atención primaria debe aportar al adolescente información de manera objetiva y después guiarlo en el proceso de elegir un método anticonceptivo. Además, la consulta es el lugar ideal para apoyar al adolescente que decide practicar la abstinencia.

- Alan Gurnnacher Institute: Teen pregnancy: Trends and lessons learned. *Issues in Brief*. 2002; Series No. 1.
- Chang J, Berg CJ, Saltzman LE, et al: Homicide: A leading cause of injury deaths among pregnant and postpartum women in the United States, 1991-1999. *Am J Public Health* 2005;95:471-477.
- Child Trends: *Facts at a Glance 2003: Annual Newsletter on Teen Pregnancy*. Washington, DC, Child Trends, 2003.
- Committee on Adolescence and Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care, American Academy of Pediatrics, 2000-2001: *Care of Adolescent Parents and Their Children*. *Pediatrics* 2001;107:429-434.
- Edgards K: Adolescent sexual health in Sweden. *Sex Transm Infect* 2002; 78:352-356.
- Elan-Evans LD, Strauss LT, Elerndon J, et al: Abortion Surveillance U.S. 2000. *MMWR* 2003;52(SS12):1-32.
- Elfenbein DS, Felice M: Adolescent Pregnancy. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50:781-800.
- Klerman LV: Risk of poor pregnancy outcomes; is it higher among multiparous teenage mothers? *J Adol Health* 2006;38:761-764.

Menacker F, Martin JA, MacDorman MF, Ventura SJ: *Births to 10-14 Year Old Mothers, 1990-2002: Trends and Health Outcomes. National Vital Statistics Reports*, vol. 53, no. 7. Hyattsville, MD, National Center for Health Statistics, 2004.

National Campaign to Prevent Teen Pregnancy: Available at: [www.teenpregnancy.org](http://www.teenpregnancy.org).

Nicoletti AM: Teen pregnancy. In Kmans SJ, Laufer MR, Goldstein DP (editors): *Pediatric and Adolescent Gynecology*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 844-878.

## Capítulo 118 ■ Violación en adolescentes

### Christine Barron y Marianne E. Felice

Una violación es la relación sexual coercitiva que implica fuerza física o manipulación psicológica de un hombre o una mujer. La violación se define como la penetración de cualquier orificio genital, oral o anal por una parte del cuerpo del asaltante o cualquier objeto. Una violación es un acto de violencia, no un acto sexual.

**EPIDEMIOLOGÍA.** No se dispone de cifras exactas sobre la incidencia de las violaciones porque muchos de estos actos no se denuncian. En Estados Unidos, las tasas anuales de víctimas sexuales por cada mil personas fueron, según el informe de 2004 del U.S. Department of Justice, National Crime Victimization Survey, 1,2 para el grupo de 12-15 años, 1,3 para el grupo de 16-19 años y 1,7 para el grupo de 20-24 años. Las violaciones se producen en todo el mundo y sobre todo en situaciones de guerra. Durante el conflicto de Ruanda de 1994, se calcula que entre 250.000 y 500.000 adolescentes y mujeres mayores fueron violadas; durante el conflicto de los Balcanes, al menos 20.000 niñas y mujeres; y en el conflicto armado de Timor Oriental de 1999, un 23% de adolescentes y mujeres adultas sufrieron ataques sexuales. Este porcentaje descendió durante el período posterior a la crisis al 10%.

Las víctimas de violación suelen ser mujeres en una relación 10:1 con respecto a los hombres, pero es posible que la violación masculina sea menos denunciada que la femenina. Las tasas más altas de violación se observan en las mujeres adolescentes y adultas jóvenes, más que en cualquier otro grupo de edad. Los cambios del desarrollo normales de la adolescencia pueden contribuir a esta vulnerabilidad de la siguiente manera: 1) la independencia de los padres y las nuevas relaciones fuera de la familia pueden exponer a los adolescentes a entornos que no les son familiares y a situaciones a las que no están preparados para controlar; 2) las citas y el sentirse cómodo con la propia sexualidad pueden acabar en actividades no deseadas y el adolescente es demasiado inexperto para detener este tipo de acciones, y 3) los jóvenes adolescentes pueden ser ingenuos y más confiados de lo que deberían ser. Muchos adolescentes dominan el mundo de la informática y están muy familiarizados con la red. Uno de los aspectos negativos más preocupantes de Internet es la facilidad con la que los agresores sexuales establecen contacto con poblaciones vulnerables que no sospechan, como son los adolescentes, y que antes estaban fuera de su alcance. Los chats representan un riesgo mayor para los adolescentes que acaban comunicándose con individuos desconocidos para ellos o para los miembros protectores de la familia, y suscitan un falso sentimiento de seguridad debido a la comunicación electrónica a distancia. Un violador puede obtener de esta manera información específica para identificar al adolescente y organizar un encuentro que puede acabar en una agresión sexual.

Algunos adolescentes tienen más probabilidades de ser víctimas de violación que otros (tabla 118-1).

#### TIPOS DE VIOLACIÓN

La violación por un conocido (por una persona conocida por la víctima) es la forma más frecuente de violación en víctimas de 16 a 24 años de edad. El violador puede ser un vecino, un compañero de clase o un

**TABLA 118-1.** Adolescentes con alto riesgo de ser víctimas de violación

#### ADOLESCENTES HOMBRES Y MUJERES

Consumo de drogas y alcohol  
Fugas de casa  
Retraso mental o del desarrollo  
Jóvenes que viven en la calle  
Jóvenes cuyos padres tienen antecedentes de abuso sexual

#### PRINCIPALMENTE MUJERES

Supervivientes de una agresión sexual previa  
Recién llegadas a una ciudad o a un instituto

#### PRINCIPALMENTE HOMBRES

Centros/instituciones (cárcel)  
Homosexuales jóvenes

amigo de la familia. La relación entre el agresor y la víctima puede causar un conflicto de lealtades en las familias y la denuncia del adolescente puede ser recibida con incredulidad o escepticismo por la familia. La violación por un conocido en adolescentes difiere de la que se produce en adultos porque suelen usarse menos armas y por tanto, es menos probable que las víctimas sufran lesiones físicas. También es más probable que las víctimas de la violación por un conocido retrasen la atención médica, nunca denuncien el crimen (los hombres más que las mujeres) y es menos probable que prosigan la acción judicial después de denunciar el incidente.

La violación en una cita (por una persona que se cita con la víctima) suele estar facilitada por el uso de drogas y tiene una alta prevalencia en los adolescentes. Las drogas para cometer estas violaciones son sustancias que se administran de forma clandestina a las posibles víctimas. Los fármacos que más se utilizan con estos fines ilegales son el ácido gamma-hidroxibutírico (GHB), el lúnirazepam y el clorhidrato de ketamina (v. cap. I 13). Estas sustancias son adecuadas para este uso por sus propiedades farmacológicas, ya que tienen modos de administración sencillos, se ocultan fácilmente (incolores, inodoras, insípidas), presentan inicios de acción rápidos con inducción de amnesia anterógrada y se eliminan rápidamente debido a su semivida corta. La detección de estas drogas requiere un alto índice de sospecha y una evaluación médica en el plazo de 8-12 horas con pruebas específicas rápidas, ya que la detección toxicológica habitual es insuficiente.

Las víctimas de violación en una cita suelen ser nuevas en un entorno específico (instituto nuevo, recién llegado a una ciudad) y no suelen tener un fuerte apoyo social. Las víctimas pueden carecer de asertividad para establecer los límites con sus citas y pueden estar bajo el efecto de las drogas cuando el incidente tiene lugar. El agresor de este tipo de violación puede participar en más actividades sexuales que otros hombres de su edad y suele tener antecedentes de conducta agresiva contra las mujeres. Es posible que interprete la pasividad de la víctima como un consentimiento y rechace la coacción o la fuerza; también puede estar bajo el efecto de las drogas en el momento de la agresión.

Una víctima de violación en una cita suele experimentar problemas de confianza y autculabilidad a largo plazo. Es posible que pierda la confianza en su juicio en relación con los hombres en el futuro. Casi siempre se avergüenza del incidente y es menos probable que denuncie la violación. Evita hablar de ello con la familia, con los amigos o un consejero y por tanto, es posible que nunca se curen sus cicatrices psicológicas.

La violación masculina se refiere generalmente a violación de varones adolescentes por otros hombres. El subgrupo específico de hombres jóvenes tiene un alto riesgo de ser víctimas de violación (v. tabla 118-1). La violación masculina es más prevalente dentro de instituciones. Fuera de éstas, la violación masculina suele realizarse bajo la fuerza por alguien considerado una figura de autoridad. Las víctimas de este tipo de violación suelen experimentar conflictos de identidad sexual, sean o no homosexuales. Los problemas de pérdida de control y de impotencia afectan sobre todo a este tipo de víctimas y es frecuente que estos hombres jóvenes tengan síntomas de ansiedad, depresión, alteraciones del sueño e ideaciones de suicidio. Es menos frecuente que los hombres denuncien los hechos y que busquen ayuda profesional.



La **violación en grupo** se produce cuando un grupo de hombres jóvenes violan a una única víctima femenina. Este tipo de violación puede formar parte de un ritual o un rito de iniciación para algunos grupos masculinos (bandas, fraternidades) o representar un acto de rabia por parte de los agresores.

A las víctimas de este tipo de violación les costará volver al lugar donde se produjo la violación por temor a cruzarse con los agresores (entorno universitario o lugar de trabajo) y pueden insistir en alejarse del lugar.

La **violación a un menor** se refiere a la actividad sexual entre un adulto y un adolescente menor de la edad del consentimiento legal, tal como se define por la ley de cada uno de los estados. Las leyes de este tipo de violación se basan en la premisa de que, por debajo de una determinada edad, un individuo no es capaz legalmente de dar su consentimiento para realizar un acto sexual. En algunos estados de EE.UU., las leyes se aplican al contacto sexual o acto sexual que se produce entre un menor y otro individuo con una diferencia de edad específica, incluso cuando ambos son menores y ambos declaran que el acto sexual fue voluntario (un joven de 17 años que mantiene relaciones con una chica de 13 años). El objetivo de estas leyes es proteger a los jóvenes para que no sean víctimas, pero de manera involuntaria, pueden hacer que algunos adolescentes no acudan al médico para pedir información sexual por miedo a que su pareja sexual sea denunciada. Los médicos deben conocer las leyes del país o del estado/provincia.

La **violación por un extraño** ocurre con menos frecuencia en la población adolescente y es muy parecida a la violación en adultos. Suele producirse con un secuestro, uso de armas y hay mayor riesgo de lesiones físicas. Es más frecuente que estas violaciones se denuncien y tengan acciones judiciales.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El estado agudo de un adolescente tras una violación puede variar considerablemente desde el histrionismo hasta casi el mutismo. Incluso si no parecen estar asustadas, la mayoría de las víctimas están extremadamente temerosas y muy ansiosas con respecto a la exploración, al informe de la violación y a todo el proceso. Como los adolescentes se encuentran en el límite entre la infancia y la edad adulta, sus respuestas sobre la violación pueden contener elementos tanto de conductas infantiles como adultas. Muchos adolescentes, sobre todo los más jóvenes, pueden experimentar algún tipo de trastorno cognitivo.

Los adolescentes pueden evitar informar de la violación por varias razones, entre ellas la culpabilidad, el miedo, la vergüenza o, en el caso de la violación facilitada por drogas, la incertidumbre sobre los detalles de los hechos. Las víctimas adolescentes a diferencia de las víctimas infantiles que provocan simpatía o apoyo, suelen enfrentarse a un examen intenso de su credibilidad y a una culpa social inapropiada por la agresión. Esta visión no tiene fundamento y no debe usarse durante la evaluación de ninguna víctima adolescente, incluso en caso de violación por un conocido.

Cuando los adolescentes no informan de la violación, pueden presentar en una cita posterior síntomas de un trastorno de estrés postraumático, como alteraciones del sueño, pesadillas, cambios de humor y flashbacks. Otros adolescentes pueden presentar alteraciones psicosomáticas o dificultades con el rendimiento escolar; en casi todas las revisiones médicas, todos los adolescentes deberían ser examinados para detectar un posible abuso sexual.

**ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA.** Aunque muchos adolescentes retrasan la búsqueda de atención médica, otros acuden a un centro médico en el plazo de 72 horas desde la violación y es el momento para recoger las muestras forenses. Siempre que sea posible, los médicos con experiencia y con formación para recoger las muestras forenses y con conocimiento de los procedimientos médico-legales, deben completar la evaluación de la víctima de violación o supervisar ésta.

Las responsabilidades del médico son apoyar a la víctima, obtener la anamnesis de forma objetiva, realizar una exploración completa sin volver a traumatizar a la víctima y recoger pruebas forenses. Debe llevar a cabo pruebas de laboratorio, administrar tratamiento profiláctico para ITS y anticoncepción de urgencia, concertar visitas de asesoramiento y rellenar un informe para las autoridades correspondientes. No es responsabilidad del médico decidir si la violación se ha producido o no; de eso se encarga el sistema legal,

Después de obtener una anamnesis concisa que incluya los detalles del contacto físico entre la víctima y el agresor, el médico debe realizar una exploración física detenida y completa y documentar todas las lesiones. Como la víctima adolescente sufre un gran trauma y cabe la posibilidad de que vuelva a sufrirlo durante el proceso, el médico debe apoyar de manera sensible y objetiva a la víctima durante toda la evaluación. Cada parte de la evaluación debe ser explicada con detalle a la víctima para que el adolescente tenga el mayor control posible e incluso pueda rechazar cualquier fase o todo el proceso de recogida de muestras forenses. Suele ser útil permitir que una persona de confianza, como un familiar, un amigo o el abogado defensor, esté presente durante la evaluación si el adolescente lo desea.

El médico que realiza la exploración debe conocer el kit de **recogida de muestras forenses** (específico de cada estado) antes de iniciar la exploración. En Estados Unidos, cada estado dispone de un kit pero la mayoría incluye alguno o todos los elementos siguientes: lámpara fluorescente con una longitud de onda cercana a 490 nm (muchas lámparas de Woods son inadecuadas) para detectar restos de semen, hisopos para recoger marcadores genéticos (ADN, grupo ABO) de las impresiones dentales y documentación de lesiones cutáneas agudas utilizando diagramas corporales y/o fotografías con medidas normalizadas visibles. Deben inspeccionarse con cuidado las áreas ocultas para buscar lesiones; estas zonas incluyen las extremidades, el cuello y la cara interna de la mucosa oral donde puede observarse una impresión dental.

La exploración genital de una víctima femenina de violación debe realizarse con la paciente en la posición ginecológica, mientras que la víctima masculina debe colocarse en posición supina. La exploración debe incluir la inspección de las zonas pélvica, genital y perianal. El médico debe documentar cualquier lesión aguda como edema, eritema, petequias, hemorragia o desgarró. En la zona perianal, se puede utilizar una solución acuosa de azul de toluidina (al 1%) que se adhiere a las células nucleares y permite ver microtraumatismos. Además, puede usarse un colposcopio para documentar fotográficamente las lesiones.

**PRUEBAS DE LABORATORIO.** Las muestras forenses deben recogerse cuando esté indicado clínicamente y si el paciente es evaluado durante las 72 horas posteriores a la agresión sexual. La tabla 118-2 recoge las pruebas de laboratorios adicionales, necesarias durante la evaluación inicial. Deben programarse visitas de seguimiento para repetir estas pruebas.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento médico incluye la profilaxis de ITS (v. cap. 119) y la anticoncepción de urgencia. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades calculan que el riesgo de contraer una ITS tras una agresión sexual en adultos es del 6-12% para *Neisseria gonorrhoeae*, del 4-17% para *Chlamydia trachomatis* y del 0,5-3% para sífilis. Se recomienda la profilaxis antimicrobiana en las víctimas adolescentes de violación debido al riesgo de ITS y de enfermedad inflamatoria pélvica (tabla 118-3).

**TABLA 118-2.** Datos de laboratorio para evaluar a las víctimas de violación

**DURANTE LAS 8-12 PRIMERAS HORAS**

Análisis de orina y sangre para determinar drogas que facilitan la violación (GHB, Rohypnol y ketamina)

**DURANTE LAS 72 PRIMERAS HORAS**

Kit de pruebas forenses

Análisis de orina

Prueba de embarazo

Detección selectiva de hepatitis B

Sífilis (RPR, VDRL)

Nivel de virus del herpes simple (I y II)

VIH

Examen en fresco para detectar espermatozoides, *Trichomonas vaginalis* y vaginosis bacteriana  
Según la anamnesis del contacto físico, cultivos en

Orofaringe: *Neisseria gonorrhoeae*

Recto: *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia*

Uretra (hombres): *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia*

Cuello uterino (mujeres): *N. gonorrhoeae* y *Chlamydia*

GHB, Ácido gamma-hidroxibutírico; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, serología para sífilis.



**TABLA 118-3.** Tratamiento de profilaxis para las víctimas de violación

|  |  |
|--|--|
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                           | Ciprofloxacino 500 mg v.o. 1 dosis<br>o<br>Ceftriaxona 125 mg i.m. 1 dosis   |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>                           | Azitromicina 1 g v.o. 1 dosis  |
| <i>Trichomonas vaginalis</i><br>y vaginosis bacteriana | Metronidazol 2 g v.o. 1 dosis  |
| VIH*   | Combivir 1 comp. v.o. dos veces al día durante 28 días   |
| Anticoncepción de urgencia <sup>†</sup>                | Ovral 2 comp. (0,05 mg de etinilestradiol, 0,5 mg de norgestrel) y segunda dosis a las 12 h<br>Plan B 1 comp. (0,75 mg de levonorgestrel) y segunda dosis a las 12 h |

\* La profilaxis tras la exposición a VIH se administra en pacientes con penetración y cuando se sabe que el agresor es VIH positivo o tiene alto riesgo por sus antecedentes de prisión, uso de drogas por vía intravenosa o múltiples parejas sexuales. Si se administra, debe concertarse una visita de seguimiento.

<sup>†</sup> Se administra en pacientes con prueba de embarazo negativa en orina. Además, debe administrarse un antiemético para las pacientes que reciben anticoncepción de urgencia distinta al Plan B.

En el momento de la visita, el médico debe tratar la necesidad de un seguimiento que incluya atención psicológica. En los adolescentes, el riesgo de estrés postraumático, depresión, lesiones autoinfligidas, intentos de suicidio, delincuencia, abuso de sustancias tóxicas, trastornos alimentarios y revictimización, es mayor. Es importante que la víctima adolescente y los padres comprendan el valor del asesoramiento a tiempo para disminuir estas posibles secuelas a largo plazo. El asesoramiento debe organizarse durante la evaluación inicial y debe concertarse una visita de seguimiento con el médico de atención primaria para mejorar el cumplimiento. Los miembros de la familia también pueden recibir asesoramiento para mejorar su apoyo a la víctima adolescente. Los padres deben tener cuidado de no usar la agresión como una validación de su educación, ya que sólo servirá para que la víctima adolescente se sienta culpable.

**PREVENCIÓN.** La prevención primaria puede realizarse mediante educación de los niños y adolescentes sobre la cuestión de las violaciones, las relaciones sanas, los peligros de Internet y la violación facilitada por el uso de drogas. Los mensajes de prevención deben ir dirigidos tanto a chicos como a chicas. Deben desaconsejarse las situaciones de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de una agresión sexual (consumo de drogas o alcohol). La prevención secundaria consiste en informar a los adolescentes de las ventajas de las evaluaciones médicas en el momento en que se produce la violación. Los médicos deben preguntar a los adolescentes sobre experiencias pasadas de relaciones sexuales forzadas y no deseadas y ofrecerles ayuda para tratar este tipo de situaciones. La importancia de la prevención no puede exagerarse ya que los adolescentes se ven afectados de forma desproporcionada por las violaciones y son especialmente vulnerables a las consecuencias a largo plazo.

Blythe MJ, Fortnberry JD, Temkit M, et al: Incidence and correlates of unwanted sex in relationships of middle and late adolescent women. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:591-595.

Buzi RS, Tortolero SR, Ross N4W, et al: The impact of a history of sexual abuse on high-risk sexual behaviors among females attending alternative schools. *Adolescence* 2003;38:595-605.

Catalano SM: Criminal Victimization 2003. Washington, DC, Bureau of Justice Statistics, 2004, available at: [www.ojpasdoj.gov/bjs/abstract/cv03.htm](http://www.ojpasdoj.gov/bjs/abstract/cv03.htm).

Coker AL, McKeown RE, Sanderson M, Davis KE: Severe dating violence and quality of life among South Carolina high school students. *Am J Prev Med* 2000;19:220-227.

Foshee VA, Bauman KE, Greene Wly et al: The Safe Dates Program: 1-Year follow-up results. *Am J Public Health* 2000;90:1619-1622.

Kaplan DW, Feinstein RA, Fisher MM, et al: Committee on Adolescence, Care of the Adolescent Sexual Assault Victim. *Pediatrics* 2001;107:1476-1479.

Nofzigen S, Stein RE: To tell or not to tell: lifestyle impacts on whether adolescents tell about violent victimization. *Violence Vict* 2006;21:371-382.

Raj A, Silverman JG, Amaro H: The relationship between sexual abuse and sexual risk among high school students: Findings from the 1997 Massachusetts Youth Risk Behavior Survey. *Matern Child Health J* 2000;4:125-134.

Silverman JG, Raj A, Clements K: Dating violence and associated sexual risk and pregnancy among adolescent girls in the United States. *Pediatrics* 2004;114:e220-e225.

Silverman JG, Raj A, Mucci LA, Hathaway JE: Dating violence against adolescent girls and associated substance use, unhealthy weight control, sexual risk behavior, pregnancy, and suicidality. *JAMA* 2001;286:572-579.

Taylor CA, Sorenson SB: Injunctive social norms of adults regarding teen dating violence. *J Adolesc Health* 2004;34:468-479.

## Capítulo 119 ■ Infecciones de transmisión sexual Renée R. Jenkins

Las características conductuales y fisiológicas de la adolescencia predisponen a los adolescentes con actividad sexual a contraer con mayor frecuencia infecciones de transmisión sexual (ITS) y a sus consecuencias adversas. Cuando se controlan en función de la actividad sexual, las tasas específicas por edad de muchas ITS son máximas en los adolescentes con actividad sexual. Los patógenos responsables de las ITS se transmiten habitualmente por contacto sexual íntimo; no obstante, la expresión clínica puede dividirse en un conjunto de síndromes de ITS que se caracterizan por diversos signos y síntomas. Distintos microorganismos ocasionan síntomas semejantes. Casi todos los patógenos responsables de ITS también pueden infectar a un adolescente sin originar manifestaciones clínicas. La prevención y el control de estas infecciones se basa en la educación, la detección selectiva y el diagnóstico y el tratamiento precoces (v. caps. sobre los microorganismos específicos en la parte XVI).

**ETIOLOGÍA.** Cualquier adolescente que mantiene relaciones sexuales puede contraer una ITS. Cuanto más joven inicia el adolescente su actividad sexual, mayor será el riesgo de infección. Los factores físicos, conductuales y sociales contribuyen a ese riesgo (tabla 119-1). El sexo oral conlleva el riesgo de infección por el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y de gonorrea, sífilis, VIH e infección por el virus del papiloma. El consumo de drogas y alcohol aumenta la vulnerabilidad de los adolescentes a contraer una infección. La exposición a patógenos sexuales poco frecuentes aumenta con el sexo anal. Los adolescentes jóvenes que creen de manera inadecuada que el sexo oral no conlleva ningún riesgo de infección aumentan su riesgo al no usar métodos de protección y precisan asesoramiento. Las relaciones con más de una pareja en los últimos 6 meses y la falta de uso de preservativos son conductas en las que resulta posible intervenir a nivel educativo. Los adolescentes vícti-

**TABLA 119-1.** Circunstancias que contribuyen a la susceptibilidad de los adolescentes por las infecciones de transmisión sexual

### FÍSICAS

Pubertad temprana  
Ectopia del cuello uterino  
Introito de tamaño pequeño que origina relaciones sexuales traumáticas  
Naturalidad asintomática de la infección de transmisión sexual  
Pene sin circuncisión

### CONDUCTA LIMITADA POR EL ESTADO DEL DESARROLLO COGNITIVO

Adolescencia temprana: todavía no se ha desarrollado el pensamiento abstracto  
Adolescencia media: piensa que es único e invulnerable

### FACTORES SOCIALES

Pobreza  
Acceso limitado a los servicios de atención sanitaria «para adolescentes»  
Conductas de búsqueda de atención (renuncia a la atención por cuestiones de confidencialidad o por negación del problema de salud)  
Abuso sexual y violencia  
Indigencia  
Adolescentes jóvenes con parejas masculinas mayores

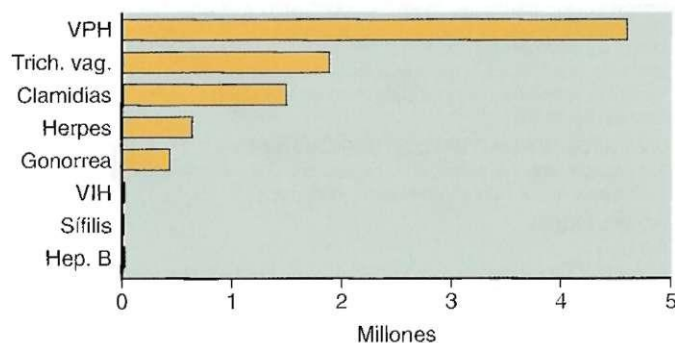
De Shahi T, Burstein G. An overview of sexually transmitted infections among adolescents. *Adolesc Med Clin* 2004;15:207

mas de una violación o abusos sexuales no pueden considerarse «sexualmente activos», dado el contexto de las relaciones, y necesitan confianza, tranquilidad, protección y las intervenciones adecuadas cuando se descubre su situación. El método anticonceptivo del acetato de medroxiprogesterona de acción retardada puede aumentar el riesgo de infección por clamidias.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los adolescentes y los jóvenes menores de 25 años tienen la máxima prevalencia de gonococia (v. cap. 191) e infecciones por clamidias (v. cap. 223). Las tasas de estas infecciones en EE.UU. son máximas en las mujeres de 15-19 años y los varones de 20-24 años. Entre el año 2000 y 2003, en mujeres de 15-19 años la incidencia ha aumentado alrededor de un 14% hasta alcanzar 2.687/100.000, mientras que en los hombres de la misma edad, el aumento es de alrededor de un 35% hasta llegar a 690/100.000. Estas tasas se deben a una mayor detección precoz, unos métodos más sensibles y una mejor notificación de los casos. Tras llegar a un máximo en el año 1990, la tasa de sífilis primaria y secundaria (v. cap. 215) está disminuyendo en las mujeres, pero aumentando en los hombres mayores de 20 años. La incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) es máxima en las mujeres de 15-25 años en comparación con mujeres mayores. El SIDA es una enfermedad de declaración obligatoria en EE.UU., aunque el VIH no, de forma que las cifras de infección en adolescentes pueden estar sesgadas a la baja. En 2003 se comunicaron 2.050 casos de SIDA en jóvenes con edades entre 13 y 24 años, mientras que hubo 3.847 casos de infección por el VIH en las 33 áreas que realizan una vigilancia confidencial de esta infección. Basándose en los datos disponibles de los programas de detección selectiva y los informes de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades del año 2000, los epidemiólogos calculan que la infección por el virus\*del papiloma humano (VPH) es la más prevalente en las personas con edades entre 15 y 24 años si se compara con otras ITS frecuentes (fig. 119-1). (V. cap. 263.)

La incidencia varía considerablemente de un país a otro. En los adolescentes de 15-19 años de 16 países desarrollados, las tasas de sífilis oscilan entre 0/100.000 de Noruega, 0,2/100.000 en Inglaterra y Gales hasta 211,4/100.000 en Rusia; las cifras de gonorrea oscilan entre 0,6/100.000 de Bélgica hasta 596,5/100.000 de Rusia; y las de clamidia van desde 12,2/100.000 de Bélgica hasta 1.131,8/100.000 de Estados Unidos. La incidencia ha disminuido por lo general a excepción de Rusia donde se han observado aumentos considerables durante la década de 1990. Las ITS son un problema importante en los adolescentes de muchos países africanos.

**PATOGENIA.** Durante la pubertad, la elevación de la concentración de estrógenos condiciona un engrosamiento y una cornificación del epitelio vaginal; asimismo, aumenta el contenido de glucógeno celular, lo que origina una disminución del pH vaginal. Estos cambios incrementan la resistencia del epitelio vaginal a la penetración por determinados microorganismos (como *Neisseria gonorrhoeae*) al tiempo que eleva la sensibilidad frente a otros (*Candida albicans* y *Trichomonas*, v. cap. 281). La transformación de las células vaginales deja las célu-



**Figura 119-1.** Incidencia estimada de infecciones de transmisión sexual en jóvenes americanos de 15-24 años, 2000. (Adaptada de Weinstock H, Berman S, Cates W: Sexually transmitted diseases among American youth: Incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004;36:6-10.)

las cilíndricas en el ectocérvix, creando una zona con dos tipos celulares a este nivel, que se denomina unión escamocilíndrica. Este fenómeno se denomina **ectopia**. Cuando se produce la maduración, este tejido involucre. Antes de hacerlo, representa una zona de vulnerabilidad especial a la infección en las adolescentes. Una mujer de 15 años con actividad sexual que presente una colonización endocervical tiene un riesgo de EIP de 1:8, que contrasta con el de 1:80 en una mujer de 24 años. Estos cambios fisiológicos determinan que la infección por gonococo sea sobre todo cervical y que el riesgo de infección ascendente sea máximo durante la menstruación, momento en el cual el pH oscila entre 6,8 y 7. La patogenia de la infección en jóvenes adolescentes se apoya en la asociación de comienzo temprano de la actividad sexual y edad ginecológica precoz con aumento del riesgo de infecciones de transmisión sexual.

**DETECCIÓN SELECTIVA DE ITS.** La detección selectiva y el tratamiento tempranos son las principales estrategias de control de las ITS. Algunas de las ITS más frecuentes en adolescentes, incluido el VPH (v. cap. 263), VHS (v. cap. 249) y clamidias, suelen ser asintomáticas y si no se detectan pueden transmitirse de forma involuntaria por la persona infectada. Las medidas de detección selectiva para las infecciones por clamidia han disminuido los casos de EIP en un 40-60%. La ausencia de comunicación acerca de las ITS o la ausencia de estudios sobre ITS en las revisiones preventivas anuales de los adolescentes con actividad sexual son oportunidades que se pierden para la detección selectiva o la educación. Todos los adolescentes con actividad sexual deberían recibir clases completas de salud reproductiva que incluyeran detección selectiva de ITS.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las ITS se caracterizan por la localización de las manifestaciones (vaginitis) o el tipo de lesión (úlceras genitales). Determinados conjuntos de síntomas señalan la posibilidad de una ITS en el diagnóstico diferencial (tabla 119-2).

**Uretritis.** La uretritis es una inflamación de la uretra que cursa clásicamente con disuria, secreción uretral o ambas (fig. 119-2), y son menos frecuentes la urgencia, la polaquiuria, el eritema del meato uretral o el dolor escrotal. Los varones suelen tener cuadros poco sintomáticos o asintomáticos. Este riesgo es especialmente importante en los varones adolescentes, que pueden obviar unos síntomas que mejoran de forma espontánea o unos signos físicos evidentes. Se debe realizar una exploración genital completa, que incluya la exploración del escroto en busca de signos de epididimitis y la retracción del prepucio en los varones no circuncidados, aunque no refieran síntomas. La exploración del paciente antes de la micción es importante para constatar una secreción uretral poco sintomática. Los patógenos más frecuentes son *C. trachomatis* y *A. gonorrhoeae*. Otras posibles causas de metritis no gonocócica son *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma genitalium* en los casos en que no se identifican clamidias (tabla 119-3). En este momento no se dispone de pruebas generalizadas para la detección de estos microorganismos. Cuando una uretritis no gonocócica no responde al tratamiento, se deben descartar infecciones por *Trichomonas vaginalis* y VHS. Existen descripciones clásicas de los distintos tipos de secreción, que relacionan diferentes patógenos con su color o consistencia; la secreción purulenta verde-amarillenta caracteriza a los gonococos y la blanquecina mucopurulenta a las clamidias, aunque las **coinfecciones** y otros factores pueden modificar este aspecto. Más del 25% de los varones con uretritis tiene una coinfección por clamidias y gonococos, de forma que las pruebas de laboratorio resultan esenciales para determinar los microorganismos responsables.

**Epididimitis.** La inflamación del epidídimo en los varones adolescentes, a diferencia de lo que sucede en los adultos, se suele asociar a una ITS. Los mismos microorganismos responsables de la uretritis son los más prevalentes. El diagnóstico de epididimitis se plantea ante una tumefacción escrotal con dolor, asociada con antecedentes de secreción uretral resuelta de forma espontánea. En algunos casos persiste la secreción uretral en el momento de la exploración. Los pacientes que practican el coito anal con penetración activa también pueden infectarse por *Escherichia coli*.

**Vaginitis (vitivitis).** La vaginitis es una infección superficial de la mucosa vaginal y suele causar secreción vaginal, asociada o no a clínica vulvar (v. cap. 549) (tabla 119-4). La aparición de prurito y el olor de la secreción ayudan a diagnosticar la causa de la infección. La co-

**TABLA 119-2.** Signos, síntomas y diagnósticos de sospecha y definitivos de las úlceras genitales

| SIGNOS/SÍNTOMAS            | VIRUS DEL HERPES SIMPLE   | SÍFILIS (PRIMARIA)  | CHANCROIDE  |
|----------------------------|---|---|---|
| Úlceras                    | Las vesículas se rompen y dan lugar a úlceras poco profundas  | Úlcera de límites bien definidos e indurados y base limpia (chancho)  | Bordes no indurados y mal delimitados y base purulenta  |
| Dolor                      | Doloroso  | Indolora*   | Doloroso  |
| Número de lesiones         | Suelen ser múltiples  | Suele ser solitaria   | Múltiples   |
| Linfadenopatías inguinales | Las primoinfecciones pueden cursar con síntomas constitucionales y adenopatías  | Suelen ser leves y poco dolorosas   | Adenopatías uni o bilaterales dolorosas en >50%   |
| Diagnóstico de sospecha    | Lesiones típicas más cualquiera de las siguientes: un brote previo conocido, un frotis de Tzanck positivo del raspado lesional, exclusión de otras causas de úlceras o cuadruplicación de los títulos de anticuerpos entre la fase aguda y de convalecencia (en una primoinfección) | Sífilis precoz: chancro típico más una prueba no treponémica reactiva (RPR, VDRL) sin antecedentes de sífilis o incremento en 4 veces de los resultados de las pruebas cuantitativas no treponémicas en pacientes con antecedentes de sífilis | Exclusión de otras causas de úlceras en presencia de 1) úlceras típicas y adenopatías; 2) tinción de Gram típica y antecedentes de contacto con personas de alto riesgo (prostitutas) o residencia en áreas endémicas |
| Diagnóstico definitivo     | Detección del VHS en cultivo o con técnicas distintas del cultivo (IFD) en el raspado de la úlcera o la aspiración del contenido de las vesículas   | Identificación de <i>T. pallidum</i> en el raspado de un chancro o ganglio con microscopía de campo oscuro o mediante IFD   | Detección de <i>H. ducreyi</i> en cultivo   |

\* Las úlceras sífilíticas primarias pueden cursar con dolor si se coinfectan por bacterias o por alguno de los microorganismos responsables de úlceras genitales.

IFD, Inmunofluorescencia directa; RPR, teagina plasmática rápida; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory; VSH, virus del herpes simple.

Datos de Centers for Disease Control and Prevention *Sexually Transmitted Disease Clinical Practice Guidelines*, mayo de 1991; Centers for Disease Control and Prevention 1993 *Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines*; y Hoffman I, Schmitz J: Genital ulcers management in the HIV era. *Postgrad Med* 98:67, 1995.

Tomada de Lappa S, Moscicki A: The pediatrician and the sexually active adolescent: A primer for sexually transmitted diseases. *Pediatr Clin North Am* 44; 1.430,1997.

Ionización sin infección, como en la vaginosis bacteriana, también puede producir secreción vaginal. Los lactobacilos son la flora vaginal normal predominante y convierten la glucosa en ácido láctico para mantener el pH de la vagina ácido en el intervalo de 3,8-4,2. Aunque la vaginosis bacteriana no se considera ya de forma estricta una ITS, la actividad sexual incrementa su frecuencia. Las principales causas de secreción vaginal son la tricomoniasis, la candidiasis y la vaginosis bacteriana. La observación clínica del color, la consistencia (espumosa, floeculosa, homogénea), el olor, el grado de afectación vulvar y las alteraciones del cuello uterino permite efectuar un diagnóstico etiológico de sospecha. Se recomienda la confirmación de laboratorio para

definir la presencia de una o más infecciones que se manifiestan de una forma poco característica.

**Cervicitis.** El proceso inflamatorio de la cervicitis afecta a las estructuras más profundas de la mucosa del cuello uterino. Puede cursar con secreción vaginal, cuando la secreción cervical es profusa. Las manifestaciones clínicas menos sutiles de la cervicitis consisten en hemorragias irregulares o poscoitales, secreción mucopurulenta a través del orificio cervical y un cérvix friable. Hay que distinguir las anomalías cervicales de la cervicitis de la ectopia cervical en adolescentes jóvenes para evitar sobrediagnosticar inflamaciones (fig. 119-3). Los patógenos que con más frecuencia originan cervicitis son *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, responsables del 50-60% de los casos. El VHS es un patógeno menos habitual y causa lesiones ulcerosas y necróticas del cuello uterino.

**Enfermedad inflamatoria pélvica.** El diagnóstico de EIP engloba un espectro de trastornos inflamatorios del aparato genital superior femenino, tales como endometritis, salpingitis, abscesos tuboováricos y peritonitis pélvica, que suelen aparecer combinadas en lugar de como entidades separadas. Los patógenos predominantes en las adolescentes jóvenes son *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*, pero la maduración y la recidiva de la enfermedad condicionan la aparición de otras bacterias aerobias y

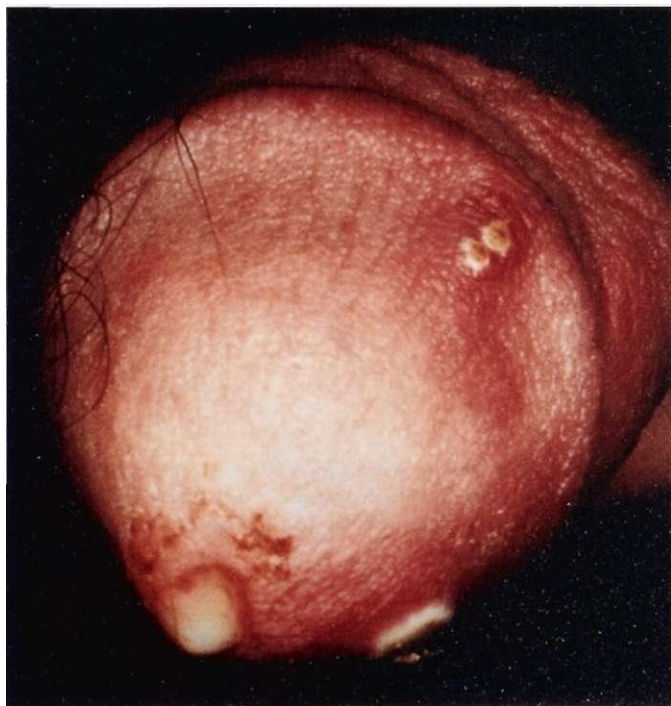


Figura 119-2. Secreción uretral gonocócica. (De CDC Public Health Image Library) n.º 4065.)

**TABLA 119-3.** Causas de uretritis en el hombre**DIAGNÓSTICOS FRECUENTES**

- Gonotíea
- Infección por clamidia
- Uretritis inespecífica

**DIAGNÓSTICOS MENOS FRECUENTES**

- Infección por *Ureaplasma urealyticum*
- Infección por *Mycoplasma genitalium*
- Tricomoniasis
- Infección por virus herpes simple
- Infección por *Escherichia coli*
- Infección por bacteroides
- Cistitis
- Pielonefritis
- Traumatismo
- Cuerpo extraño
- Artritis reactiva y enfermedades relacionadas

De Richens J: Main presentation of sexually transmitted infections in men. *Br Med J* 2004;328:1251-1253.



**TABLA 119-4.** Secreción vaginal patológica

| SECRECIÓN INFECCIOSA                  | OTRAS CAUSAS DE SECRECIÓN      |
|---------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Causas frecuentes</b>              | <b>Causas frecuentes</b>       |
| Microorganismos                       | Tampón o preservativo retenido |
| <i>Candida albicans</i>               | Irritación química             |
| <i>Trichomonas vaginalis</i>          | Respuestas alérgicas           |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>          | Ectropión                      |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>          | Pólipo endocervical            |
| Enfermedades                          | Dispositivo intrauterino       |
| Vaginosis bacteriana                  | Cambios atróficos              |
| Enfermedad inflamatoria pélvica aguda | <b>Causas menos frecuentes</b> |
| Infección pélvica postoperatoria      | Traumatismo físico             |
| Sepsis después de aborto              | Tejido de granulación          |
| Sepsis puerperal                      | Fístula vesicovaginal          |
| <b>Causas menos frecuentes</b>        | Fístula rectovaginal           |
| Virus del papiloma humano             | Neoplasia                      |
| Sífilis primaria                      |                                |
| <i>Mycoplasma genitalium</i>          |                                |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>         |                                |
| <i>Escherichia coli</i>               |                                |

De Mitchell H: Vaginal discharge—causes, diagnosis, and treatment. *Br Med J* 2004;328:1306–1308.

anaerobias, como *Mycoplasma hominis*, estreptococos del grupo B, estreptococos, especies de *Pepiostreptococcus*, *Gardnerella vaginalis*, *E. coli* y diversas especies de *Bacteroides*. No existe ninguna asociación entre las infecciones de la vía genital alta y el uso de medroxiprogesterona o anticonceptivos orales.

El diagnóstico clínico de EIP se basa en los criterios mínimos de dolor abdominal inferior, dolor anexial o dolor a la movilización del cue-

llo uterino en una adolescente sexualmente activa sin otras causas aparentes de enfermedad. La necesidad de sólo un síntoma de los tres criterios para establecer el diagnóstico aumenta la sensibilidad de éste frente a la especificidad, y reduce la probabilidad de pasar por alto el diagnóstico o diagnóstico tardío. Se observa secreción cervical mucopurulenta o presencia de leucocitos en la muestra de flujo vaginal. Los criterios clínicos tienen una precisión del 65-90% cuando se comparan con la laparoscopia. Sólo alrededor del 20% de las mujeres jóvenes presenta el cuadro clásico de EIP que puede comprobarse mediante laparoscopia. Un incremento reciente de la dismenorrea, la aparición de síntomas tras la menstruación, la fiebre, los síntomas urinarios, la hemorragia vaginal patológica y la secreción vaginal patológica apoyan este diagnóstico clínico. La endometritis detectada en la biopsia o la ecografía transvaginal, el engrosamiento de las trompas rellenas de líquido en la RM, la hiperemia de las trompas en la ecografía Doppler y la evidencia de EIP en la laparoscopia son criterios específicos aunque no siempre prácticos de EIP.

**Síndromes de úlceras genitales.** Las infecciones asociadas con estos síndromes se caracterizan por la existencia de una lesión ulcerosa en una zona de mucosa expuesta al contacto sexual. Estas lesiones son más frecuentes en el pene y la vulva, aunque también pueden afectar a las mucosas oral o rectal según sean las prácticas sexuales del paciente. Los microorganismos más habituales en los síndromes de úlceras genitales son VHS, *Treponema pallidum* (sífilis) y *Haemophilus ducreyi* (chancroide). Aunque la lesión herpética inicial es una vesícula, cuando el paciente acude a consulta, la vesícula se suele haber roto de forma espontánea, y deja una úlcera superficial y dolorosa. El microorganismo predominante en este grupo de edad es el VHS-2, aunque cada vez se recupera con mayor frecuencia el VHS-1 en las lesiones genitales, sobre todo en mujeres. La sífilis y el chancroide son menos frecuentes en adolescentes que en adultos. El linfogranuloma venéreo por las serovariedades L1-L3 de *C. trachomatis* y la donovanosis son infecciones raras en Estados Unidos.

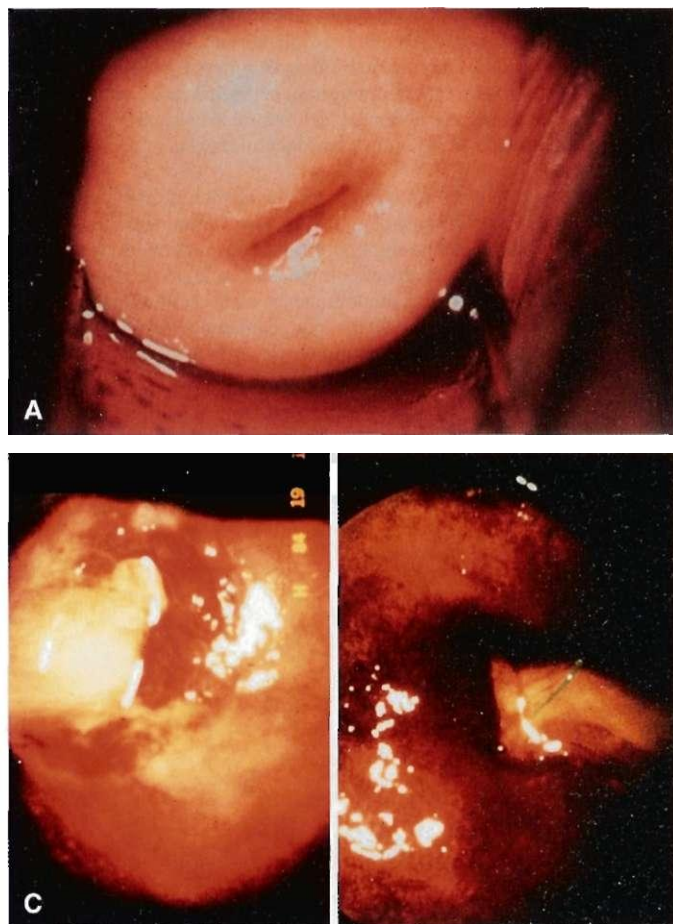


Figura 119-3. Estados normales y patológicos del cuello uterino. A, Cuello uterino normal. B, Cuello uterino inflamado (cervicitis). C, Cuello uterino con ectopia. (De Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Curriculum for Clinical Educators, 2005.)



y otros países industrializados, aunque en hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres se observan brotes de linfogranuloma venéreo. En estos casos, son infrecuentes las úlceras genitales con inflamación de los linfadenopatías inguinales (bubones); la principal manifestación suele ser proctitis o proctocolitis. El VIH está presente en los hombres afectados.

En la tabla 119-2 se presentan las **características clínicas** que permiten distinguir las lesiones de las infecciones más frecuentes asociadas con úlceras genitales, además de los datos de laboratorio necesarios para identificar adecuadamente el patógeno responsable.

**Lesiones genitales y ectoparásitos.** En este grupo de síndromes se incluyen lesiones que se presentan como crecimientos exofíticos sobre la superficie epitelial y otras lesiones epidérmicas localizadas. Las manifestaciones del virus del papiloma humano pueden ser de bajo riesgo y asociarse con verrugas genitales o cambios leves en la citología cervicovaginal o de alto riesgo, por lo general asintomáticas y que causan cambios graves en la citología vaginal. Aunque el comienzo de las relaciones sexuales a una edad temprana es un factor de riesgo para las infecciones genitales por VPH, las infecciones son transitorias y sólo el 2,4-5% de los adolescentes presenta infecciones persistentes que evolucionan a cambios graves en la citología cervicovaginal. Si la infección por los tipos 16 y 18 oncogénicos del VPH es persistente, aumenta el riesgo de cáncer del cuello uterino. Estos síndromes también comprenden el molluscum contagiosum y los condilomas planos asociados a la sífilis secundaria. Por el contacto directo durante el acto sexual, también son frecuentes las infecciones por ectoparásitos en la zona púbica como pediculosis pubis (ladillas) o las lesiones papulosas de la sarna.

**Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis B.** El VIH y el virus de la hepatitis B cursan como infecciones asintomáticas e inesperadas en la mayor parte de los adolescentes infectados. El diagnóstico se suele sospechar a partir de factores de riesgo identificados en la anamnesis, que llevan a solicitar las pruebas de laboratorio adecuadas, más que las manifestaciones clínicas en este grupo de edad.

**DIAGNÓSTICO.** Las infecciones asintomáticas por virus, como VIH, VHS y hepatitis B, son las manifestaciones más frecuentes de estas infecciones, mientras que las infecciones asintomáticas por clamidias o gonococos lo son en el 17-56% y el 2-33% de los casos, respectivamente. Los varones adolescentes permanecen asintomáticos con más frecuencia en las infecciones por clamidias, mientras que las mujeres tienen tasas altas de infecciones asintomáticas por gonococo y clamidias. Se debe preguntar bien a un adolescente activo sexualmente que no utiliza sistemáticamente preservativos y/o tiene múltiples parejas, para determinar el riesgo de una infección asintomática o con síntomas mínimos pero que requiere pruebas. Además de la anamnesis habitual de secreción vaginal o uretral, lesiones genitales y dolor en la región abdominal en la mujer, se debe preguntar acerca de algún tratamiento previo de cualquier síntoma de ITS, incluido el autotratamiento con fármacos de venta libre. La **dispareunia** es un síntoma frecuente en adolescentes con EIP. Si el adolescente refiere haber practicado sexo oral o anal, el médico puede tomar muestras de otras zonas. Los varones adolescentes que mantienen relaciones sexuales con hombres suelen presentar mayores tasas de infección por VIH, gonorrea, clamidias, sífilis y hepatitis B. La prevalencia alta de enfermedad en una comunidad es un factor de riesgo que justifica la detección selectiva y puede determinar el lugar donde el adolescente reside (reformatorio, hogar para indigentes).

Se puede demostrar una **uretritis** en varones asintomáticos con un resultado positivo en la prueba de esterasa leucocitaria en una muestra de orina de primera hora de la mañana o más de 10 leucocitos por campo de gran aumento o más de 5 por campo de inmersión en aceite de la secreción uretral teñida con Gram. Se recomiendan las *pruebas de amplificación de ácidos nucleicos* (PAAN), como la reacción en cadena de la polimerasa, la reacción en cadena de la ligasa y el análisis de desplazamiento de cadenas para la detección de clamidias. Se prefiere el cultivo para *N. gonorrhoeae* siempre que las condiciones de obtención y transporte resulten adecuadas para mantener la viabilidad de la muestra. No se recomiendan las PAAN para los frotis rectales. La disponibilidad y el coste de estas pruebas pueden limitar su uso en algunas comunidades. No se deben sustituir los cultivos por pruebas indi-

rectas en los casos de ITS con sospecha de **abuso sexual** por el riesgo de que estas pruebas indirectas deparen resultados falsos positivos. Los avances en las pruebas de detección del VIH han aumentado la capacidad de identificar a adolescentes asintomáticos. Las pruebas de detección rápida del VIH, cuyos resultados están disponibles en 10-60 minutos, resultan útiles en situaciones en las que se considera poco probable que el adolescente regrese a recoger los resultados de sus pruebas, aunque no evitan la necesidad de una prueba de confirmación. Las muestras vaginales recogidas por la propia paciente y el uso de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa en estas muestras tiene una mayor aceptación por parte de las pacientes y presenta una mayor tasa de detección en la población adolescente de alto riesgo. Los pacientes tienen acceso a estas pruebas a través de Internet. Al no supervisarse estas pruebas se corre el riesgo de un peor seguimiento de los resultados positivos y de identificar a las parejas y realizar un tratamiento. El capítulo 111 recoge las recomendaciones para la detección selectiva en adolescentes sexualmente activos en función de las observaciones precedentes.

Los adolescentes con sintomatología clínica pueden precisar pruebas complementarias para determinar el microorganismo responsable del síndrome con exactitud. En el caso de la uretritis, se debe realizar una tinción de Gram de la secreción uretral para confirmar el diagnóstico de gonococia en el momento de presentación. Las extensiones en fresco resultan útiles para determinar el patógeno responsable de una secreción vaginal (figs. 119-4 y 119-5). Es difícil llegar a un diagnóstico definitivo de EIP únicamente en función de la clínica y, aun con un médico experto, se realiza un diagnóstico erróneo en un 30% de los casos. La ecografía es útil para identificar masas y descartar otros diagnósticos. Se prefieren los métodos transvaginales; no obstante, la sensibilidad para el diagnóstico de EIP es baja. La prueba de referencia para el diagnóstico definitivo consiste en la visualización directa por vía laparoscópica con obtención de cultivos de la trompa, aunque esta técnica no se suele realizar en EE.UU. El cultivo para VHS está disponible en la mayor parte de los centros clínicos y permite identificar al VHS en los síndromes de úlceras genitales. La microscopía de campo oscuro y las pruebas con anticuerpos fluorescentes para confirmar el diagnóstico de sífilis son menos accesibles y la mayor parte de los médicos se basa en la confirmación serológica. En los adolescentes con una ITS asintomática o sintomática se debe realizar una prueba de detección del VIH.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Los diagnósticos diferenciales son propios de cada síndrome clínico (v. tablas 119-3 y 119-4). La artritis reactiva es una respuesta autoinmunitaria frente a una ITS o un patógeno entérico y se caracteriza por artritis, uretritis o cervicitis no bacteriana, conjuntivitis y lesiones mucocutáneas. Los síntomas urinarios de la uretritis se pueden confundir con los de una infección urinaria, pero este proceso es mucho menos frecuente que las ITS en los varones adolescentes. La torsión testicular es el principal diagnóstico diferencial del dolor escrotal y representa una urgencia médica, aunque los traumatismos son mucho más habituales, sobre todo en los varones adolescentes que participan en deportes de contac'o (v. caps. 546 y 691). Los cuerpos extraños o los irritantes químicos pueden producir irritación vulvar o vaginal, como sucede con los geles de baño o los espermicidas.

El **diagnóstico diferencial** de la EIP que cursa con dolor abdominal inferior es muy amplio e incluye procesos digestivos, genitales y urinarios. El diagnóstico diferencial más importante de la EIP en una adolescente con actividad sexual es la apendicitis y el embarazo ectópico, ya que ambos procesos conllevan una intervención quirúrgica. Dada la complejidad del tratamiento, se han elaborado unas pautas clínicas prácticas que resultan de extrema utilidad para llegar con lógica y seguridad al diagnóstico correcto (tabla 1 19-5). La mayor parte de los procesos que se incluyen en el diagnóstico diferencial de las úlceras genitales son poco frecuentes entre los adolescentes de EE.UU. (p. ej., linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal); no obstante, los traumatismos son habituales y se pueden diagnosticar con una anamnesis detallada.

**TRATAMIENTO.** En la parte XVI y en las tablas 119-6 a 119-8 se encuentran los capítulos sobre el tratamiento de los microorganismos específicos. Los regímenes terapéuticos con medicamentos de venta sin receta para las vaginitis por *Candida*, las verrugas genitales y la pedicu-

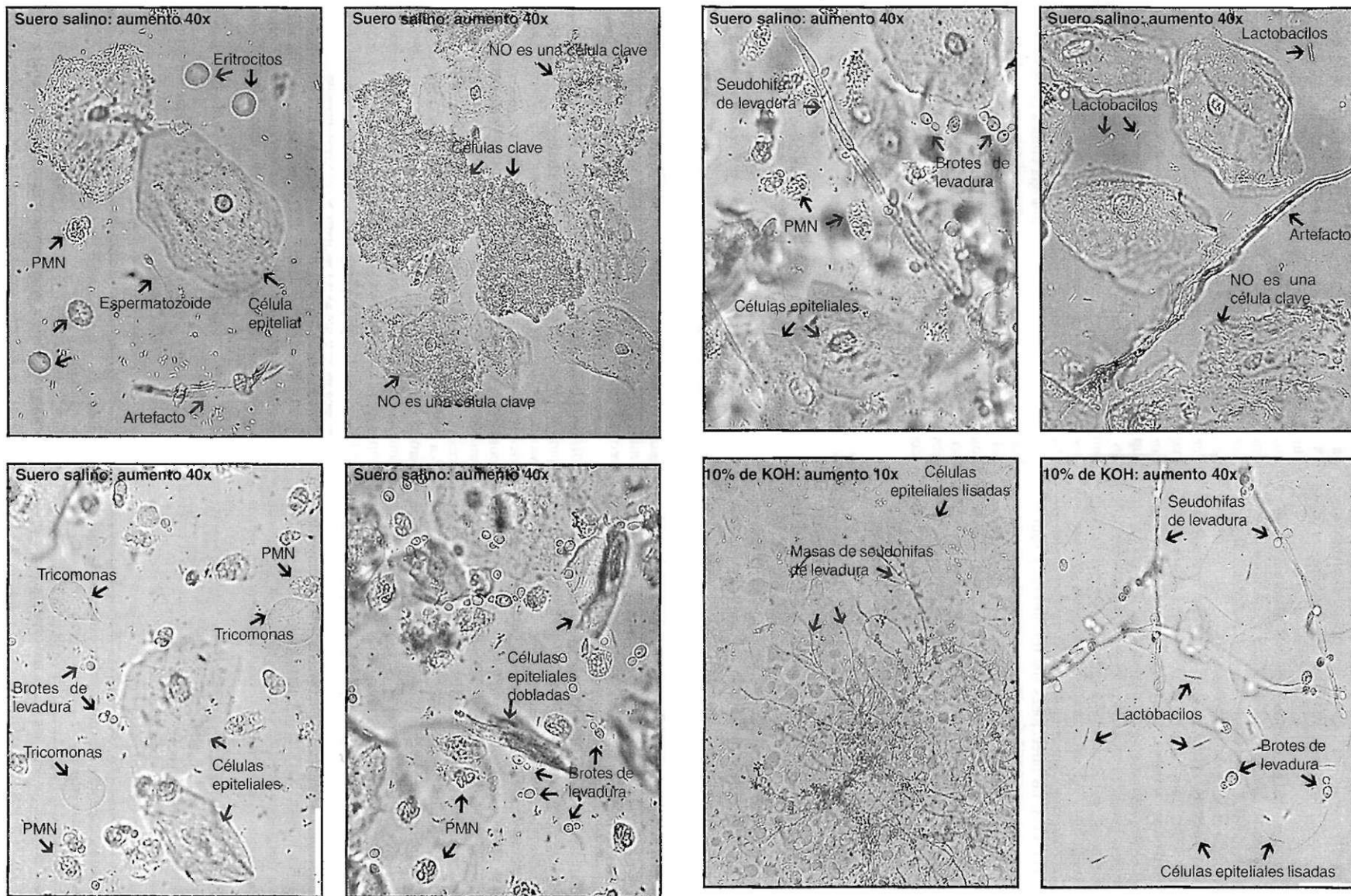


Figura 119-4. Hallazgos microscópicos normales y anormales frecuentes durante la exploración del flujo vaginal. PMN, Polimorfonucleares. (De *Adolescent Medicine: State of the Art Reviews*, Vol. 14, N.º 2. Filadelfia, Hanley & Belfus, una filial de Elsevier, 2003, págs. 350-351.)

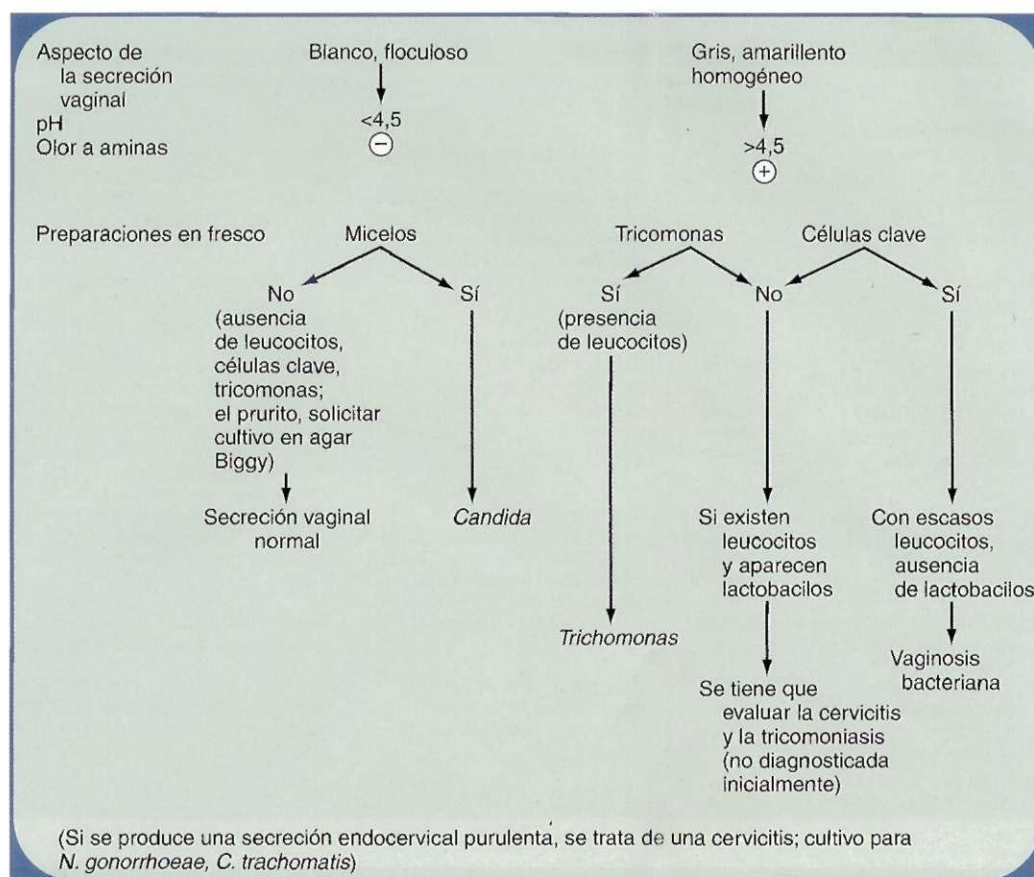


Figura 119-5. Diagnóstico diferencial de vaginitis. (De F. mans SJ, Laufer iVIR, Goldstein D P [eds.]: *Pediatric and Adolescent Gynecology*, 4.<sup>a</sup> ed. Filadelfia, i.ippincott-Ravcn, 1998, pág. 427.)

losis reducen el coste y las barreras de acceso, y permiten un tratamiento rápido de los adolescentes; sin embargo, se asocian con un riesgo de autotratamiento inadecuado, con las consiguientes complicaciones, que pueden ser más graves que la propia infección, algo que se debe tener en consideración. Otras responsabilidades del médico comprenden reducir al mínimo la (alta de cumplimiento terapéutico, encontrar y tratar a la

pareja sexual, analizar cuestiones de prevención y anticoncepción y hacer todos los esfuerzos posibles por conservar la fertilidad. Se recomienda repetir las pruebas a los 3-4 meses en las mujeres con infecciones por clamidias. Son menos claras las recomendaciones de seguimiento para hombres y mujeres con otras infecciones demostradas. Una vez se diagnostica la infección, se recomienda estudiar a las parejas y realizar tra-

**TABLA 119-5. Tratamiento de la paciente con enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) no complicada**

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LOS CENTROS PARA EL CONTROL Y PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES, 2002  
Criterios mínimos

Instaurar tratamiento empírico para la EIP si al menos está presente uno de los siguientes criterios y no puede identificarse otra causa de la enfermedad (hace referencia al Diagnóstico Diferencial de la parte inferior) (marcar todos los pertinentes):

- Dolor en útero/anejos a la palpación
- Dolor al mover el cuello uterino

Criterios adicionales para aumentar la especificidad de los criterios mínimos (marcar todos los pertinentes)

- Temperatura oral  $>38,3^{\circ}\text{C}$
- Secreción cervical o vaginal mucopurulenta anormal
- Presencia de leucocitos en la microscopía en suero salino de las secreciones vaginales
- Aumento de la VSG
- Aumento de la proteína C reactiva
- Documentación de las pruebas de laboratorio de infección cervical con *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis*

Evaluación (se recomienda todo lo siguiente)

- Exploración pélvica
- Muestra endocervical para *N. gonorrhoeae* (cultivo)
- Muestra endocervical para *C. trachomatis* (cultivo o sonda de ADN)
- Hemograma completo con diferencial
- VSG o proteína C reactiva
- Reagína plasmática rápida
- Prueba de orina con tira reactiva o análisis de orina

- Cultivo de orina

- L3-hCG en orina (prueba de embarazo)

Además, plantear

- Ecografía pélvica en caso de tener uno de los siguientes:

- Masa pélvica

- Dolor a la palpación de los anejos y al menos uno de los siguientes (marcar todos los pertinentes):

- Fiebre alta
- Aumento del recuento leucocitario
- Aumento de la VSG
- Otra indicación clínica

- Incapacidad para acceder correctamente a las estructuras ginecológicas con la exploración bimanual

- Niveles séricos de p-hCG y tipo si sospecha de embarazo ectópico y prueba de (3-hCG en orina negativa)

- Consulta ginecológica si la paciente está embarazada o solicita una ecografía por una masa pélvica

- Consulta de cirugía en caso de sospecha de apendicitis u otro problema quirúrgico

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (LISTA PARCIAL)

GI: apendicitis, estreñimiento, diverticulitis, gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable

GIN: quiste ovárico (intacto, roto o torsionado), endometriosis, dismenorrea, embarazos ectópico, dolor intermenstrual, rotura de folículo, aborto séptico o amenaza de aborto, absceso tuboovárico.

Beta-hCG, Subunidad beta de la gonadotroph coriónica humana; GI, gastrointestinal; GIN, ginecológico; VSG, velocidad de sedimentación globular.

Adaptada de Shrier LA: Bacterial Sexually Transmitted Infections: Gonorrhea, Chlamydia, Pelvic Inflammatory Disease, y Syphilis. en Emans SJH, Laufer MR, Goldstein DP (editores): *Pediatric and Adolescent Gynecology*, 4.<sup>a</sup> ed. Filadelfia, Lippincott-Raven, 1998, pág. 480; actualizada 53 ed., 2005, pág. 591.



**TABLA 119-6.** Directrices para el tratamiento de las ITS bacterianas no complicadas en adultos

| INFECCIÓN (ENFERMEDAD)  | CENTROS DE CONTROL Y PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES DE EE.UU.   | VARIACIONES NOTABLES   | NECESIDAD DE SEGUIR A LOS CONTACTOS |
|---|---|--|-------------------------------------|
| <i>Chlamydia trachomatis</i> (uretritis, cervicitis o proctitis)  | Azitromicina 1 g v.o. en 1 dosis o doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día durante 7 días  | Eritromicina (no estolato) o amoxicilina v.o. durante 7 días alternos para mujeres embarazadas (para VIH positivos, mismo tratamiento)   | Alta                                |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (uretritis, cervicitis, proctitis, colonización de la garganta)                                | Cefixima 400 mg v.o. en 1 dosis o ceftriaxona 125 mg i.m. en 1 dosis o ciprofloxacino 500 mg v.o. en 1 dosis o levofloxacino 250 mg v.o. en 1 dosis (si no se ha descartado, también hay que tratar <i>C. trachomatis</i> ) | En Europa y Australia se recomienda una dosis mayor de ceftriaxona (250 mg); algunos piensan que deben dejar de usarse las quinolonas (para VIH positivos, mismo tratamiento)  | Alta                                |
| <i>Mycoplasma genitalium</i> (uretritis, ¿cervicitis?)  | Ninguna recomendación   | La experiencia in vitro y la experiencia clínica preliminar sugiere que la azitromicina (tal como se usa para UNG/clamidias) es mejor que las tetraciclinas (para VIH positivos, ninguna recomendación)  | Debe determinarse                   |
| <i>Treponema pallidum</i> (sífilis: úlceras genitales, otras lesiones mucocutáneas, enfermedad neurológica, cardiovascular) | Penicilina G benzatina 2,4 millones de unidades i.m. en 1 dosis (infección <1 año) o penicilina G benzatina 2,4 millones de unidades i.m. en 3 dosis una vez a la semana (infección >1 año o duración desconocida)          | En algunos centros se prefiere penicilina procaina i.m. diaria (10-21 días). Para la neurosífilis se recomienda la penicilina G i.v. La doxiciclina 200 mg v.o. diarios durante 14-30 días es una alternativa para los alérgicos a la penicilina o que tienen pánico a las agujas (para VIH positivos, generalmente mismo tratamiento). Posiblemente las tasas mayores de fracaso del tratamiento y de complicaciones neurológicas han hecho que algunos expertos recomienden ciclos más intensos o largos de penicilina | Alta                                |
| <i>Haemophilus ducreyi</i> (chancroide: úlceras genitales, linfadenopatía)  | Azitromicina 1 g v.o. en 1 dosis o ceftriaxona 250 mg i.m. en 1 dosis o ciprofloxacino 500 mg v.o. dos veces al día durante 3 días o eritromicina 500 mg v.o. 3 veces al día durante 7 días                                 | VIH positivos: seguimiento más estrecho y mayores ciclos de antibióticos debido a una tasa mayor de fracaso del tratamiento  | Alta                                |
| <i>C. trachomatis</i> (linfogranuloma venéreo: úlceras genitales, linfadenopatía)   | Doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día durante 21 días  | Eritromicina 500 mg v.o. 4 veces al día durante 21 días (para VIH positivos, generalmente mismo tratamiento)   | Alta                                |
| <i>Calymmatobacterium granulomatis</i> (donovanosis o granuloma inguinal: úlceras genitales y extragenitales)               | Doxiciclina 100 mg v.o. dos veces al día durante al menos 3 semanas o trimetoprim-sulfametoxazol 800 mg/160 mg v.o. dos veces al día durante al menos 3 semanas   | Azitromicina 1 g v.o. cada semana durante 4 semanas o si se administran 500 mg diarios durante 7 días se puede mejorar el cumplimiento (para VIH positivos, generalmente mismo tratamiento); se puede añadir gentamicina i.v. en caso grave  | Alta                                |

UNG, Uretritis no gonocócica.

De Donovan B: Sexually transmissible infections other than HIV. *Lancet* 2004;363:545-556.**TABLA 119-7.** Tratamiento de las infecciones de transmisión sexual

| INFECCIÓN (ENFERMEDAD)                              | CENTROS DE CONTROL Y PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES DE EE.UU.   | VARIACIONES NOTABLES  | NECESIDAD DE SEGUIR A LOS CONTACTOS |
|---|---|---|-------------------------------------|
| <i>Trichomonas vaginalis</i> (vaginitis, uretritis) | Metronidazol 2 g v.o. en 1 dosis o tinidazol 2 g v.o. en 1 dosis  | Metronidazol 500 mg v.o. dos veces al día durante 7 días (para VIH positivos, mismo tratamiento)  | Moderada                            |
| <i>Phthirus pubis</i> (ladillas)                    | Permetrina al 1% aplicada a la zona afectada y se elimina mediante lavado después de 10 minutos o piretrina con butóxido de piperonilo durante 10 minutos. Lavado de la ropa y de la ropa de cama | Otras opciones incluyen malatión al 0,5% durante 8-12 horas o ivermectina 250 µg/kg v.o., repetir tras 2 semanas  | Baja                                |
| <i>Sarcoptes scabiei</i> (sarna)                    | Crema de permetrina al 5% aplicada en todas las zonas desde el cuello hacia abajo, se elimina mediante lavado tras 8-14 horas o ivermectina 200 µg/kg v.o., repetir tras 2 semanas                | 28 g de loción de Lindane (1%) o 30 g de crema en una capa fina en todas las áreas del cuerpo desde el cuello hacia abajo; eliminar mediante lavado tras 8 horas<br>En VIH positivos, es más frecuente la sarna noruega o costrosa; se recomienda la consulta a un especialista | Baja                                |

Modificada de Donovan B: Sexually transmissible infections other than HIV. *Lancet* 2004;363:545-556.**TABLA 119-8.** Tratamiento de las verrugas y herpes genitales

| INFECCIÓN (ENFERMEDAD)                         | CENTROS DE CONTROL Y PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES DE EE.UU.  | VARIACIONES NOTABLES  | NECESIDAD DE SEGUIR A LOS CONTACTOS |
|--|--|---|-------------------------------------|
| Virus del papiloma humano (verrugas genitales) | Solución al 0,5% de podofilotoxina o gel que se aplica a las verrugas dos veces al día durante 3 días consecutivos cada semana o crema al 5% de imiquimod que se aplica a las verrugas en días alternos 3 veces por semana durante un máximo de 16 semanas, se elimina mediante lavado tras 6-10 horas, o crioterapia, cirugía láser, o interferón intralesional según las habilidades del médico, o ácido tricloroacético o resina de podofilina al 10-25% aplicada semanalmente por el médico  | Se debe evitar la podofilotoxina y el imiquimod durante el embarazo. En Europa y Asia está disponible la crema de podofilotoxina al 0,15%. En Europa ya no se recomienda la resina de podofilina. Ningún organismo recomienda el tratamiento de las infecciones subclínicas del virus del papiloma humano. La neoplasia relacionada debe tratarse según la histología (para VIH positivos, generalmente mismo tratamiento, pero se espera una menor respuesta al tratamiento y una tasa mayor de recidiva; el umbral para la biopsia para excluir la neoplasia es menor). | Baja                                |
| VHS (herpes genital)                           | Primer episodio clínico (tratar durante 7-10 días): aciclovir 400 mg v.o. 3 veces al día o aciclovir 200 mg v.o. 5 veces al día o famciclovir 250 mg v.o. 3 veces al día o valaciclovir 1 g v.o. dos veces al día<br>Tratamiento en caso de recurrencia (durante 5 días): aciclovir 400 mg v.o. 3 veces al día o aciclovir 200 mg v.o. 5 veces al día o aciclovir 800 mg v.o. dos veces al día sólo durante 2 días o famciclovir 125 mg v.o. dos veces al día o famciclovir 1 g v.o. dos veces al día durante 1 día o valaciclovir 500 mg dos veces al día (3 días son igual de eficaces que 5 días) o valaciclovir 1 g v.o. una vez al día<br>Tratamiento de supresión (continuo): aciclovir 400 mg v.o. dos veces al día o famciclovir 250 mg v.o. dos veces al día o valaciclovir 500 mg v.o. una vez al día o valaciclovir 1 g v.o. una vez al día | Los pacientes con más de 10 recidivas al año pueden requerir 1 g/día de valaciclovir para la supresión correcta (para VIH positivos: en caso de enfermedad grave debe comenzarse el tratamiento con aciclovir i.v. (5-10 mg/kg cada 8 horas). Las lesiones que no responden deben analizarse para detectar posibles virus resistentes. Puede resultar útil el foscarnet i.v. o ciclofovir tópico para los virus resistentes.)   | Moderada                            |

Modificada de Donovan B: Sexually transmissible infections other than HIV. *Lancet* 2004;363:545-556.



tamiento de los contactos sexuales en el plazo de los 60 días desde los síntomas o el diagnóstico o a la pareja sexual más reciente si el contacto fue hace más de 60 días, aunque la pareja no presente síntomas. Se recomienda la abstinencia durante al menos 7 días después de tratar tanto al paciente como a su pareja.

El diagnóstico y el tratamiento se realizan en el contexto de una relación confidencial entre el paciente y el médico, pero se debe dejar claro desde un principio que algunas infecciones de transmisión sexual son de declaración obligatoria a las autoridades sanitarias. La mayor parte de los departamentos sanitarios encargados no violan la confidencialidad, siempre que se les garantice que el caso ha sido identificado y tratado y que se va a seguir a los pacientes de una forma responsable y madura. Una estrategia para reducir la transmisión de la infección, sobre todo en las parejas masculinas de mujeres con gonorrea y/o infección por clamidias es el tratamiento rápido de las parejas o que el paciente entregue la medicación o recetar la medicación a las parejas sin exploración clínica.

**PREVENCIÓN.** Los mensajes de prevención que se deben transmitir a los adolescentes en relación con las ITS están en contraste directo con los factores de riesgo para contraerlas: 1) mantener un comportamiento sexual más sano; 2) usar métodos anticonceptivos de barrera; 3) adoptar un comportamiento saludable y buscar atención médica; 4) seguir los tratamientos, y 5) garantizar la valoración de las parejas sexuales. Entre los elementos que forman parte de un comportamiento sexual sano destacan: retrasar la actividad sexual hasta al menos 2-3 años después de la menarquia, limitar el número de parejas sexuales, obtener información sobre posibles ITS en la pareja, explorar los genitales de la pareja sexual y no mantener relaciones si se tienen síntomas de una ITS. En un futuro próximo estarán disponibles las vacunas para VPH. El asesoramiento y el tratamiento anticonceptivo completan la revisión sobre salud sexual del adolescente. Se recomienda la vacuna de todas las niñas de 11-12 años frente a VPH.

ACOG Committee on Adolescent Health Care: Sexually transmitted diseases in adolescents. *Sex Transm Dis* 2004;104:891-898.

Anderson MR, Klink K, Cochrane A: Evaluation of vaginal complaints. *JAMA* 2004;291:1368-1379.

Ault KA: Vaccines for the prevention of human papillomavirus and associated gynecologic diseases: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:S26-S31.

Brückner H, Bearman P: After the promise: The STD consequences of adolescent virginity pledges. *J Adolesc Health* 2005;36:271-278.

Burstein GR, Lowry R, Klein JD, et al: Missed opportunities for sexually transmitted diseases, human immunodeficiency virus, and pregnancy prevention services during adolescent health supervision visits. *Pediatrics* 2003;111:996-1001.

Centers for Disease Control and Prevention: Open letter from John M Douglas, Jr., M.D. Director of DSTDP on expedited partner therapy, May 11, 2005, available at: [www.cdc.gov/std/DearColleagueEPTS-10-05.pdf](http://www.cdc.gov/std/DearColleagueEPTS-10-05.pdf) (accessed June 1, 2005).

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Disease Curriculum for Clinical Educators, available at: [www.cdc.gov/stdtraining/readytouse/](http://www.cdc.gov/stdtraining/readytouse/) (accessed June 1, 2005).

Cherpes TL, Meyn LA, Hillier SL: Cunnilingus and vaginal intercourse are risk factors for herpes simplex virus type 1 acquisition in women. *Sex Transm Dis* 2005;32:84-89.

Collins L, White JA, Bradbeer C: Lymphogranuloma venereum. *Br Med J* 2006;332:66-67.

Dayan L, Donovan B: Chlamydia, gonorrhoea, and injectable progesterone. *Lancet* 2004;364:1387-1388.

Dempsey AF, Zimet GD, Davis RL, et al: Factors that are associated with parental acceptance of human papillomavirus vaccines: a randomized intervention study of information about HPV. *Pediatrics* 2006;117:1486-1493.

Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR* 2006;55:1-94.

Donovan B: Sexually transmissible infections other than HIV. *Lancet* 2004;363:545-556.

Eckert EO: Acute vulvovaginitis. *N Engl J Med* 2006;355:1244-1252.

Fiscus EC, Ford CA, Miller WC: Infrequency of sexually transmitted disease screening among sexually experienced U.S. female adolescents. *Perspect Sex Reprod Health* 2004;36:233-238.

Fredericks D, Fieler TL, Marrazzo JM: Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005;353:1899-1910.

Gbesso S, Decosas J, Gnaniou-David B, et al: Adolescent sexual health? Let us get real! *Lancet* 2006;367:1221-1222.

Golden MR, Whittington WLH, Handsfield HH: Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. *N Engl J Med* 2005;352:676-684.

Huppert JS, Hillard PJA: Sexually transmitted disease screening in teens. *Current Womens Health Rep* 2003;3:451-458.

Marrazzo J: Vulvovaginal candidiasis. *Br Med J* 2003;326:993-994.

Mitchell H: Vaginal discharge—causes, diagnosis, and treatment. *Br Med J* 2004;328:1306-1308.

Peipert JF: Genital chlamydial infections. *N Engl J Med* 2003;349:2424-2430.

Richens J: Main presentations of sexually transmitted infections in men. *Br Med J* 2004;328:1251-1253.

Rimsza M: Sexually transmitted infections: New guidelines for an old problem on the college campus. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:217-228.

Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, et al: American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-362.

Schiffman M, Castle PE: When to test women for human papillomavirus. *Br Med J* 2006;332:61-62.

Stanberry LR, Rosenthal SL: Progress in vaccines for sexually transmitted diseases. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:477-490.

Steinbrook R: The potential of human papillomavirus vaccines. *N Engl J Med* 2006;354:1109-1112.

Szarewski A, Sasieni P: Cervical screening in adolescents—at least do no harm. *Lancet* 2004;364:1642-1644.

Weinstock H, Berman S, Gates W: Sexually transmitted diseases among American youth: Incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004;36:6-10.

Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al: Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006;354:2645-2654.

## Capítulo 120 ■ Síndrome de fatiga crónica

### Hal B. Jenson y James F. Jones

**GENERALIDADES.** Se han empleado diversos términos (mononucleosis infecciosa, infección crónica por el virus de Epstein-Barr, encefalomicelitis miálgica y síndrome de disfunción inmunitaria) para aludir a un síndrome de fatigabilidad infrecuente asociado con síntomas somáticos leves o debilitantes. Este síndrome fue descrito de un modo formal por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en 1988 como un *síndrome de fatiga crónica* (SFC) debido a que el síntoma principal y constante es un profundo cansancio, que se acompaña de otros síntomas físicos y de un deterioro funcional grave. La fatiga es infrecuente porque no requiere esfuerzo por parte del paciente y el descanso no la alivia. La definición actual se elaboró en 2003 para excluir las causas psiquiátricas. El SFC es una enfermedad compleja. No es una enfermedad nueva ni el resultado del reconocimiento actual de enfermedades clínicas que antes pasaban desapercibidas y tampoco se debe a un microorganismo concreto, aunque en el diagnóstico diferencial se incluyen muchos procesos infecciosos e inflamatorios. No se trata de una enfermedad única con anomalías fisiológicas o anatomopatológicas constantes, sino que es una vivencia subjetiva de síntomas, que se produce con diversos trastornos clínicos de causa somática, psicológica o mixta. Los conocimientos que se tienen en este momento sobre la enfermedad derivan en gran medida de los estudios realizados en adultos y adolescentes y existen muy pocos datos acerca del síndrome de fatiga crónica en niños pequeños.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El SFC se asocia a una alteración funcional grave y es un subconjunto diagnóstico de fatiga crónica, que es un síntoma de presentación frecuente en los adolescentes y adultos. La *fatiga crónica* es una categoría más amplia definida como un cansancio inexplicable de más de 6 meses de evolución, que a su vez se considera un subgrupo de fatiga prolongada, que se define como un cansancio que

persiste más de 1 mes y que parece producirse en 2.333/100.000 adolescentes. Hasta un 40% de los adultos vistos en consultas de atención primaria o en encuestas refiere cansancio crónico; se desconoce la incidencia en los niños. Las tasas de prevalencia son muy variables, pero estos síndromes con Fatiga se encuentran en todas las poblaciones de pacientes.

Los adultos diagnosticados de SFC proceden de varios orígenes étnicos y raciales, aunque predominan en las poblaciones de los 45-55 años y con bajo nivel socioeconómico. Estas observaciones epidemiológicas varían de los informes previos basados en pacientes vistos en clínicas especializadas. La prevalencia en EE.UU. en adultos (mayores de 18 años) que presentan un caso que cumple fielmente la definición se calcula en 250-400/100.000, pero el estudio poblacional del que se extrajeron los datos de prevalencia en adolescentes no identificó ningún caso de SFC en sí.

El número de casos de síndrome similar al SFC en adultos, definido como personas que cumplen la definición de SFC pero no que se han sometido a ninguna evaluación médica o psiquiátrica completa, se acerca a 1.250/100.000. En adolescentes, esta cifra es de 338/100.000. Las mujeres representan el 75% de los casos de síndrome similar al SFC en adultos, pero sólo el 50% de los casos de SFC.

La mayor parte de los casos de síndrome de fatiga crónica son esporádicos y no se asocian a casos secundarios. No se ha demostrado que se pueda transmitir de una persona a otra, por vía intrauterina a un feto o por hemoderivados.

**PATOGENIA.** Se desconoce la causa del síndrome de fatiga crónica. No se dispone de datos que confirmen la hipótesis de una infección por un virus conocido o nuevo como causa principal de los síntomas de este síndrome. Algunos pacientes relacionan la aparición de sus síntomas con antecedentes de una infección de tipo viral, como la mononucleosis infecciosa o la gripe. En muchos casos, los síntomas subyacentes de depresión, como agotamiento, falta de energía e interés e incapacidad para concentrarse, surgen o se agravan por la debilidad asociada a menudo a la convalecencia de una enfermedad infecciosa sistémica, lo que determina un cansancio debilitante. Se conoce bien el agotamiento persistente y los síntomas coherentes con SFC tras muchas infecciones primarias, sobre todo en los casos de mononucleosis infecciosa y gripe. Se producen en hasta un 10% de las personas. En pacientes vulnerables, estos síntomas de cansancio y agotamiento pueden persistir durante meses o años y se pueden acompañar de signos depresivos. La enfermedad prolongada tras la mononucleosis infecciosa no puede predecirse por el control de la viremia, una respuesta alterada del huésped a la infección por el virus de Epstein-Barr, la personalidad o trastornos psicológicos (depresión).

La mitad de los pacientes adultos y adolescentes con SFC cumple criterios de trastornos psiquiátricos comórbidos; sobre todo, ansiedad y depresión. Los pacientes con SFC presentan mayores tasas de somatización y mayores puntuaciones de ansiedad. La personalidad no afecta a la predisposición, precipitación o perpetuación de la fatiga crónica. Hay una fuerte correlación en los pacientes con SFC entre las molestias subjetivas de fatiga mental y los signos objetivos de alteración cognitiva, lo que sugiere que la fatiga mental es un componente importante de la disfunción cognitiva relacionada con SFC.

En algunos pacientes con síndrome de fatiga crónica se han observado síndromes de disfunción circulatoria con intolerancia ortostática, que incluye hipotensión de origen neurológico, hipotensión ortostática inmediata y síndrome de taquicardia postural. No obstante, estos hallazgos no se han encontrado en los estudios poblacionales. Se desconoce la fisiopatología de estas manifestaciones. El origen puede ser tan sencillo como un problema con el volumen vascular funcional o tan completo como un control del flujo sanguíneo cerebral y la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

En pacientes con síndrome de fatiga crónica se han descrito distintas alteraciones inmunológicas in vitro, contradictorias (hipo e hiper-gammaglobulinemia, deficiencias de subclases de inmunoglobulinas, cifras elevadas de inmunocomplejos circulantes, un ligero incremento del cociente entre linfocitos colaboradores/supresores, disfunción de los linfocitos citotóxicos naturales y disfunción de los monocitos). Estos hallazgos no pueden correlacionarse con la mayoría de los pacientes y no aportan ninguna explicación unificada para el SFC. El 55-80% de los pacientes presenta antecedentes de alergia alimentaria, a

substancias inhaladas o a fármacos. No se ha reconocido un perfil específico de disfunción inmunitaria y los valores de los cambios inmunológicos de laboratorio no suelen estar fuera del intervalo. Los estudios cerebrales con técnicas de imagen no han identificado anomalías reproducibles.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los síntomas dominantes del síndrome de fatiga crónica incluyen fatiga que contribuye a la pérdida de actividad, a problemas cognitivos, a un sueño no reparador, a dolor y a un aumento del nivel de enfermedad tras la actividad física o mental. La fatiga como síntoma no debe descartarse como un problema menor; deben considerarse las consecuencias de la fatiga y los síntomas acompañantes. Aunque la percepción del síntoma principal (cansancio) es subjetiva, la presencia y la magnitud de la alteración, así como la cantidad y la magnitud de los síntomas asociados, pueden medirse. El síndrome se caracteriza por fatiga que dura más de 6 meses y se asocia con alteración importante del rendimiento laboral o escolar, las actividades de la vida diaria y las relaciones interpersonales. El cansancio se suele manifestar con lasitud, agotamiento profundo, intolerancia al esfuerzo con fatigabilidad fácil y malestar general. Es frecuente el sueño nocturno no reparador, pero no se suelen producir alteraciones del sueño frecuentes. La fatiga crónica se acompaña de mialgias y artralgias. La aparición de cefalea, odinofagia y linfadenopatías dolorosas es infrecuente pero sigue incluyéndose como síntomas para el diagnóstico. Los problemas cognitivos y un aumento de la magnitud de los síntomas sindrómicos tras la actividad física o mental completan los requisitos para la definición. El SFC puede confundirse con trastornos psiquiátricos fácilmente identificables. La aparición de otros síntomas físicos (palpitaciones, visión borrosa, náuseas, vértigo, parestesias, sequedad ocular y de boca, diarrea, tos, sudores nocturnos y exantema) sugiere un diagnóstico distinto al de SFC. No es frecuente la pérdida de peso como la de las infecciones crónicas o enfermedades inflamatorias.

Los pacientes diagnosticados de síndrome de fatiga crónica en las consultas de atención primaria comunican que sus síntomas aparecieron de forma abrupta, a menudo como parte de una enfermedad de tipo viral con febrícula, odinofagia y tos. En los estudios poblacionales, los pacientes describen un inicio gradual de la enfermedad.

Parece que los síntomas en los adolescentes son semejantes a los de los adultos. El absentismo escolar es un problema destacado: dos tercios faltan más de 2 semanas y un tercio necesita un tutor a domicilio. La resolución de los síntomas, sobre todo si el inicio sigue a una infección, como es frecuente en adolescentes y adultos, suele producirse a los 2 años del inicio de la enfermedad.

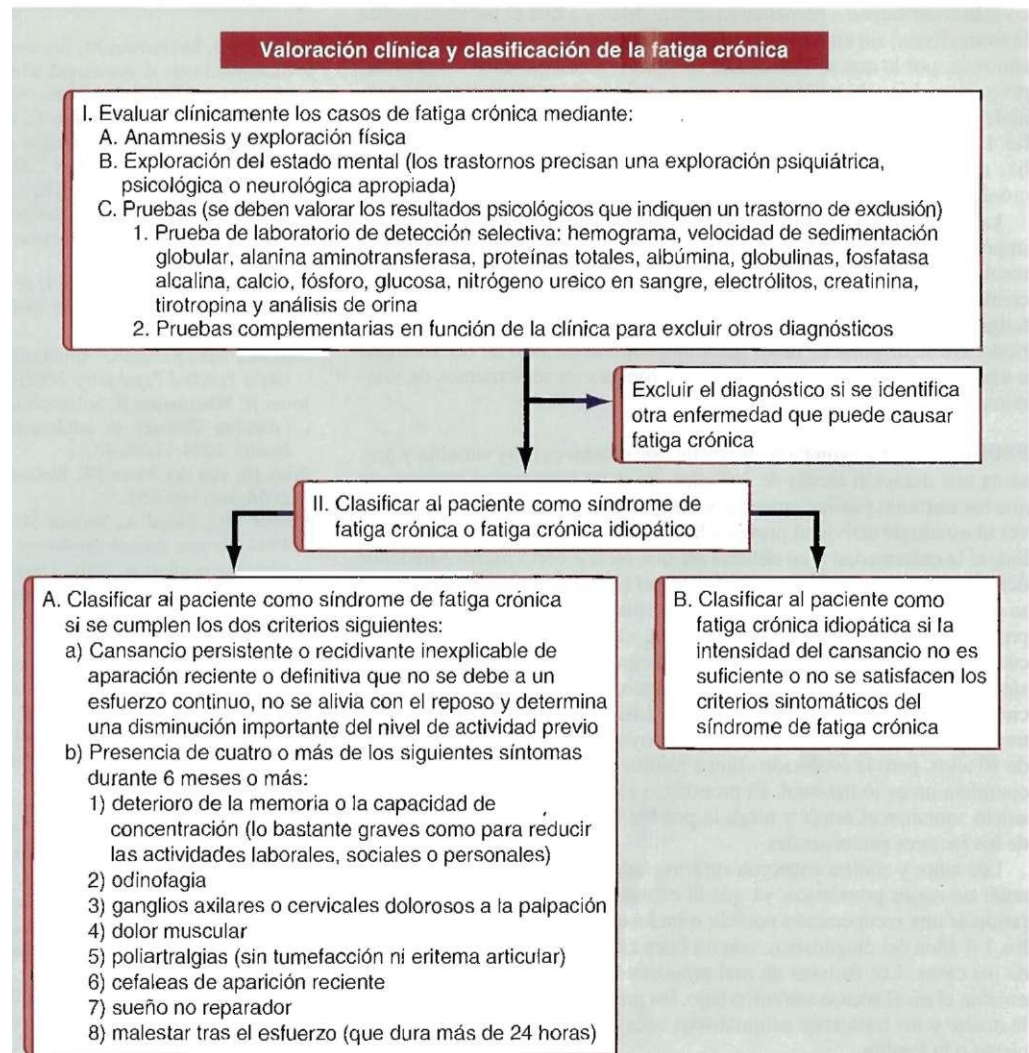
No suele haber hallazgos anómalos en la exploración física y esto tranquiliza al médico y al paciente.

**DIAGNOSTICO.** No existen signos ni pruebas diagnósticas patognomónicas de este síndrome; el diagnóstico se define clínicamente con una serie de criterios de inclusión y exclusión (fig. 120-1). Estos criterios diagnósticos se pueden aplicar a adultos y adolescentes mayores de 11 años por la necesidad actual de una anamnesis propia del paciente. La anamnesis elaborada por los padres para el diagnóstico está llena de confusión y no es muy fiable debido a la imprecisión de la información aportada. El diagnóstico se basa en los resultados de tres cuestionarios: *Multidimensional Fatigue inventory*, *Medical Outcomes Short Form 36* y el *CDC Symptom inventory*.

Resulta difícil diagnosticar el síndrome de fatiga crónica en los niños, dada su dificultad para describir sus síntomas y preocupaciones. Se han desarrollado criterios para tratar el desarrollo de la fatiga en relación con la inmunización y pueden aplicarse a niños menores de 5 años de edad. El SFC sólo debe diagnosticarse en niños o adultos después de una evaluación médica y psiquiátrica detenida. Se debe prestar especial atención a la dinámica familiar para identificar y resolver posibles problemas o psicopatología familiares que puedan contribuir a la percepción de los síntomas por parte del niño. El uso de este diagnóstico puede retrasar el de una enfermedad médica susceptible de tratamiento, impedir la detección de trastornos psicológicos o disfunciones familiares y perpetuar comportamientos inadecuados de enfermedad del niño, algo que puede repercutir profundamente en su desarrollo psicosocial posterior.

El diagnóstico de síndrome de fatiga crónica sólo se puede realizar tras descartar otras causas médicas y psiquiátricas de cansancio, muchas

Figura 120-I. Valoración clínica y clasificación de la fatiga crónica inexplicada. lista definición de caso del síndrome de fatiga crónica fue propuesta por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en 1988 (Holmes CP, Kaplan JE, Gantz NM y cols.: Chronic fatigue syndrome: A working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108:387-389) y fue modificada y simplificada por un grupo de trabajo internacional en 1994 (Fukuda K, Straus SE, Flickic I y cols.: A comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121:953-959).



de ellas tratables. Entre ellas destaca cualquier enfermedad médica que curse con astenia crónica, como el hipotiroidismo no tratado, la apnea del sueño, la narcolepsia, el abuso de drogas, los efectos farmacológicos adversos o la obesidad grave (que se define como un índice de masa corporal  $\text{IMC} = \text{peso en kg}/(\text{altura en metros})^2$ ) superior a 45. Se debe aclarar un trastorno médico previamente diagnosticado con una resolución incierta que justifique el agotamiento crónico, como una infección por virus de la hepatitis B y C. No se debe diagnosticar un síndrome de fatiga crónica en personas con antecedentes de trastorno depresivo mayor y rasgos psicóticos o melancólicos, trastornos afectivos bipolares, esquizofrenia de cualquier tipo, trastornos delirantes de cualquier tipo, demencias de cualquier tipo, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa o adicción al alcohol u otras sustancias tóxicas en los 2 años previos a la aparición del cansancio o de aparición posterior.

La libromialgia es un síndrome reumático relativamente frecuente que se caracteriza por dolor osleomuseular difuso, además de numerosos puntos específicos dolorosos a la palpación (v. cap. 167) y síntomas similares a los del SFC. La libromialgia y el SFC pueden diagnosticarse en el mismo paciente ya que ambos se diagnostican por los síntomas y signos y ambos carecen de pruebas de laboratorio que los confirmen.

Aunque la valoración de cada paciente debe ser individualizada, las pruebas de laboratorio iniciales se deben limitar a las de cribado para confirmar al paciente que no presenta una disfunción orgánica (v. fig. 120-I). El resto de pruebas van orientadas a excluir enfermedades médicas susceptibles de tratamiento, que se puedan plantearen función de los síntomas o hallazgos físicos detectados en pacientes específicos. En la valoración de la fatiga crónica se debe incluir una evaluación psicológica

para descartar trastornos de ansiedad o depresión, que se debe realizar antes de proseguir con pruebas exhaustivas para descartar problemas orgánicos.

**TRATAMIENTO.** El desarrollo de un tratamiento definitivo de este síndrome espera la identificación de las causas de los síntomas. No se recomiendan tratamientos farmacológicos específicos. El tratamiento cognitivo conductual y la terapia con ejercicio gradual son las únicas medidas que han tenido éxito.

El tratamiento cognitivo conductual debe centrarse en cambiar la mentalidad y la conducta relacionadas con la enfermedad mediante la explicación, en aprender a enfrentarse a los síntomas relacionados con la fatiga y a cambiar la mentalidad, en desarrollar habilidades para sobrellevarlo, en el apoyo emocional de los pacientes y sus familias, en el alivio de los síntomas y la reducción al mínimo de las pruebas diagnósticas o tratamientos innecesarios y que sólo causan confusión. Debe prestarse una especial atención a identificar y a tratar específicamente los trastornos y las alteraciones del sueño. Las intervenciones psiquiátricas y psicológicas forman parte del tratamiento cuando exista una enfermedad psiquiátrica coexistente.

La *terapia de ejercicio gradual* se basa en un modelo de desacondicionamiento. Los pacientes con limitaciones de la actividad deben iniciar un programa de removilización gradual, que dependerá de su propia tolerancia y, cuando sea preciso, se puede asociar a fisioterapia que permita recuperar un régimen de actividad física moderada. El elemento clave es parar la actividad física antes de empezar a sentirse uno cansado o de que se produzcan los síntomas. El reposo en cama y la falta de ejercicio fisi-

co sólo contribuyen a perpetuar la inmovilidad y a que el paciente pierda la forma física; sin embargo, la removilización rápida suele exacerbar los síntomas, por lo que se debe evitar. El retorno al colegio debe ser gradual, pero sistemático, hasta recuperar una socialización y escolarización normales. Como alternativa temporal se puede recurrir a un tutor a domicilio. Los pacientes y sus familias deben comprender que no existen pruebas de que la actividad cause daño permanente al paciente con fatiga crónica.

La empatía y el apoyo continuos por parte del médico responsable son importantes para poder mantener una relación que permita identificar y resolver las enfermedades físicas o psicológicas. Se debe reevaluar al paciente de forma periódica para poder detectar de forma precoz causas de fatiga crónica, sobre todo si aparecen nuevos síntomas durante este período. No se dispone de datos que indiquen una mejoría de los síntomas o una curación del síndrome de fatiga crónica con suplementos de vitaminas o dietéticos.

**PRONÓSTICO.** La evolución clínica de este cuadro es muy variable y presenta una duración media de 3-9 años. Se debe informar al paciente de que los síntomas pueden aparecer y desaparecer. La preocupación de volver al estado de actividad previo a la enfermedad puede en realidad prolongar la enfermedad y no debería ser una meta a corto plazo. Alrededor del 75% de los pacientes cuya enfermedad comenzó como una infección se recupera bastante al cabo de 2 años después del inicio, aunque pueden producirse exacerbaciones y recaídas. Alrededor del 60% de los adultos con este síndrome comunica una mejoría gradual, pero llamativa, de los síntomas al cabo de 2-3 años sin tratamiento específico, aunque otros pacientes no mejoran o incluso empeoran. Los estudios longitudinales han mostrado una mejoría en los pacientes cuya enfermedad ha durado más de 10 años, pero la evolución clínica resulta impredecible y la resolución completa no es lo habitual. El pronóstico es menos favorable cuando el sujeto somatiza el estrés y niega la posible influencia en su enfermedad de los factores psicosociales.

Los niños y adolescentes con enfermedades con fatiga crónica parecen tener un mejor pronóstico, ya que la evolución es ondulante y se puede producir una recuperación notable o incluso la recuperación completa a los 1-4 años del diagnóstico, con un buen resultado funcional en el 80% de los casos. Los factores de mal pronóstico comprenden el absentismo escolar, el nivel socioeconómico bajo, los problemas de salud crónicos en la madre y los trastornos psiquiátricos coexistentes no tratados en el paciente o la familia.

No incrementa el riesgo de cáncer, enfermedad autoinmunitaria, esclerosis múltiple, infecciones oportunistas u otras complicaciones. Sin embargo, si no se detecta la presencia de depresión, ésta puede conducir a lesiones o muerte autoinfligidas.

- Cameron B, Bharadwaj M, Burrows J, et al: Prolonged illness after infectious mononucleosis is associated with altered immunity but not with increased viral load. *J Infect Dis* 2006;193:664-671.
- Capuron L, Welberg L, Heim C, et al: Cognitive dysfunction relates to subjective report of mental fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1777-1784.
- Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, et al: Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11:7-115.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al: The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121:953-959.
- Gerralda ME, Rangel L: Annotation: Chronic fatigue syndrome in children. *J Child Psychol Psychiatry* 2002;43:169-176.
- Jones JF, Nisenbaum R, Solomon L, et al: Chronic fatigue syndrome and other fatiguing illnesses in adolescents: A population-based study. *J Adolesc Health* 2004;35:34-40.
- Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G: Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006;367:346-355.
- Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, et al: Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 2003;3:25.
- Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, et al: Chronic fatigue syndrome—a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med* 2005;3:19.
- Smith MS, Martin-Herz SP, Womack WM, et al: Comparative study of anxiety, depression, somatization, functional disability, and illness attrition in adolescents with chronic fatigue or migraine. *Pediatrics* 2003;111:e376-e381.
- Stewart JM, McLeod KJ, Sanyal S, et al: Relation of postural vagovagal syncope to splanchnic hypervolemia in adolescents. *Circulation* 2004; 110:2575-2581.
- Tanaka H, Matsushirna R, Tamai H, et al: Impaired postural cerebral hemodynamics in young patients with chronic fatigue with and without orthostatic intolerance. *J Pediatr* 2002;140:412-417.
- ter Wolbeek M, van Doornen LJ, Kavelaars A, Heijnen CJ: Severe fatigue in adolescents: a common phenomenon? *Pediatrics* 2006;117:e1078-e1086.
- Wagner D, Nisenbaum R, Heim C, et al: Psychometric properties of the CDC symptom inventory for the assessment of chronic fatigue syndrome. *Popul Health Metr* 2005;3:8.
- White PD, Thomas JM, Sullivan PF, Buchwald D: The nosology of sub-acute and chronic fatigue syndromes that follow infectious mononucleosis. *Psychol Med* 2004;34:499-507.
- Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, et al: Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: A systematic review. *JAMA* 2001;286:1360-1368.



# Parte XIII ■ Inmunología

## Sección 1 — Evaluación del sistema inmunitario — Rebecca H. Buckley

### Capítulo 121 ■ Evaluación de una sospecha de inmunodeficiencia

#### de una sospecha de inmunodeficiencia

Las infecciones o fiebres recidivantes en los niños constituyen uno de los dilemas clínicos más frecuentes para el médico de familia. El número de niños con sospecha de padecer una inmunodeficiencia primaria o secundaria excede con mucho al número de casos reales, ya que la mayoría de los pacientes con infecciones recidivantes no tiene una inmunodeficiencia identificable. Una razón importante para esta aparente elevada frecuencia de infecciones recidivantes entre los niños es la exposición repetida a los microorganismos infecciosos en las guarderías y establecimientos grupales.

Los médicos de atención primaria deben mantener un elevado índice de sospecha si quieren diagnosticar defectos del sistema inmunitario con la suficiente anticipación como para poder instituir un tratamiento adecuado antes de que aparezcan lesiones irreversibles. El diagnóstico de los defectos inmunitarios primarios es difícil en parte porque estos defectos no se buscan durante el período perinatal ni principio de la infancia. El uso amplio de antibióticos por parte de los médicos ha enmascarado la presentación clásica de muchas enfermedades por inmunodeficiencias primarias. La evaluación de la función inmunitaria debe iniciarse en niños con manifestaciones clínicas de un trastorno inmunitario específico o con infecciones recidivantes, crónicas o inusuales, como: 1) una o más infecciones bacterianas graves (septicemia, meningitis), 2) dos o más infecciones bacterianas graves respiratorias o de otro tipo demostradas (celulitis, otitis media supurada, neumonía, linfadenitis) en 1 año, 3) infecciones graves en zonas inusuales (absceso hepático, cerebral), 4) infecciones por microorganismos patógenos inusuales (*Aspergillus*, *Serratia marcescens*, *Nocardia*, *Burkholderia cepacia*) y 5) infecciones por microorganismos patógenos frecuentes en la infancia, pero con una gravedad inusual. Pistas adicionales de la presencia de una inmunodeficiencia son: >8 infecciones óticas al año; >2 sinusitis graves al año; >2 meses de tratamiento con antibióticos con malos resultados; retraso del crecimiento con o sin diarrea crónica; y la necesidad de antibióticos por vía intravenosa para tratar con éxito una infección que suele tratarse con antibióticos por vía oral. En las tablas 121-1 y 121-2 se ofrecen ciertas manifestaciones clínicas indicativas de síndromes por inmunodeficiencia.

Los niños con defectos en la producción de anticuerpos, las células fagocitarias o las proteínas del complemento sufren infecciones recidivantes por bacterias encapsuladas y pueden crecer y desarrollarse normalmente a pesar de sus infecciones recidivantes, a no ser que presenten bronquiectasias por infecciones bacterianas respiratorias inferiores repetidas o sufran infecciones persistentes por enterovirus del sistema nervioso central. Los pacientes que sólo presentan infecciones víricas repetidas (con la excepción de las infecciones persistentes por enterovirus) no suelen sufrir estos trastornos. Por el contrario, los pacientes con deficiencias en la función del linfocito T suelen sufrir infecciones oportunistas al principio de la vida y presentan retraso o estancamiento ponderal (v. tabla 121-3).

La evaluación inicial de la competencia inmunitaria comprende una anamnesis completa, una exploración física y el estudio de los antecedentes familiares (v. tabla 121-4). La mayoría de los defectos inmunitarios pueden excluirse con un mínimo coste eligiendo de forma adecuada las pruebas de detección selectiva, que deben ser muy informativas, fiables y

rentables (v. tabla 121-5 y fig. 121-1). Las más rentables de estas pruebas son hemograma completo (HC), recuento diferencial manual y la velocidad de sedimentación globular (VSG). Si la VSG es normal, resulta improbable que exista una infección bacteriana o micótica crónica. Si el recuento de neutrófilos del niño aparece elevado de forma persistente hasta cifras extremas sin ningún signo de infección debe sospecharse una deficiencia en la adhesión leucocitaria. Si el recuento absoluto de neutrófilos es normal, se excluyen tanto la neutropenia adquirida y congénita como los defectos de adhesión leucocitaria. Si el recuento de linfocitos es normal, no parece probable que el paciente tenga un defecto grave del linfocito T, porque los linfocitos T constituyen normalmente el 70% de los linfocitos circulantes y su falta provoca una linfopenia llamativa. Los recuentos normales de linfocitos son más elevados en los niños pequeños que en épocas posteriores de la vida (v. fig. 121-2). El conocimiento de los valores normales de los recuentos absolutos de los linfocitos a diferentes edades en la lactancia y la infancia (v. cap. 716) es crucial para detectar defectos de los linfocitos T. A los 9 meses (una edad en la que es probable que los lactantes afectados por una inmunodeficiencia grave de linfocitos T presenten síntomas), el límite inferior de normalidad es de 4.500 linfocitos/mm<sup>3</sup>. La falta de cuerpos de Howell-Jolly en el estudio microscópico de los eritrocitos excluye la asplenia congénita. El recuento y tamaño normales de las plaquetas excluye el síndrome de Wiskott-Aldrich. Si se realiza un hemograma y un recuento diferencial manual en sangre de cordón en todos los lactantes podría detectarse la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) en el nacimiento al identificarse una linfopenia grave, y en ese mismo momento se podría administrar un tratamiento sustitutivo inmunitario que salvaría la vida a todos los lactantes afectados.

Los pacientes con anomalías en cualquiera de las pruebas de detección selectiva deben caracterizarse al máximo posible antes de comenzar cualquier tratamiento inmunológico, a no ser que haya una enfermedad que ponga en peligro su vida (v. tabla 121-6). Algunas «anomalías» pueden ser artefactos de laboratorio y, por el contrario, un diagnóstico aparentemente claro puede constituir un trastorno mucho más complejo. En los pacientes con infecciones bacterianas recidivantes o inusuales está indicada la evaluación de los linfocitos T y de la función de la célula fagocítica si los resultados de las pruebas de detección selectiva iniciales, incluidos el RSC y el recuento diferencial manual, las inmunoglobulinas y el complemento, son normales.

En conjunto, las enfermedades por inmunodeficiencias congénitas representadas por los déficit de anticuerpos, las deficiencias de linfocitos T o de linfocitos T y B combinadas, los trastornos de los neutrófilos y los déficit del complemento suponen una incidencia calculada de 1:10.000 nacimientos (v. tabla 121-7). Esta cifra es superior a la de algunos trastornos que se incluyen en el programa de cribado metabólico del recién nacido (en la fenilcetonuria [PKU] es de 1:16.000) (v. cap. 84). Se conocen los genes de muchas enfermedades por inmunodeficiencias congénitas, lo que puede llevar a programas de cribado neonatal satisfactorios. Esto resulta útil porque disponemos de tratamientos, pero muchos pacientes afectados fallecen antes de que se les proporcione un diagnóstico preciso.

**LYMPHOCYTES B.** La producción de anticuerpos por los linfocitos B es fácil de evaluar mediante las concentraciones séricas de inmunoglobulinas y la determinación de anticuerpos frente a antígenos específicos o tras la vacunación.

Una sencilla prueba de cribado de los defectos de los linfocitos B es la medida de la IgA sérica. Si la concentración de IgA es normal, se excluye un déficit selectivo de IgA, que es el defecto más común de los fin-

**TABLA 121-1. Patrones clínicos característicos en algunas inmunodeficiencias primarias****MANIFESTACIONES****EN RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES PEQUEÑOS (0 A 6 MESES)**

Hipocalcemia, cardiopatía, rostro inusual  
 Desprendimiento tardío del cordón umbilical, leucocitosis, infecciones recurrentes  
 Diarrea, neumonía, candidiasis oral, retraso del crecimiento  
 Exantema maculopapular, alopecia, linfadenopatía  
 Heces sanguinolentas, drenaje ótico, eczema  
 Úlceras óseas, neutropenia, infecciones recidivantes

**EN LACTANCIA Y NIÑOS PEQUEÑOS (6 MESES A 5 AÑOS)**

Mononucleosis infecciosa progresiva grave  
 Abscesos estafilocócicos cutáneos recurrentes o sistémicos, rostro toscó  
 Candidiasis oral persistente, distrofia ungueal, endocrinopatías  
 Estatura corta, pelo fino, varicela grave  
 Albinismo oculocutáneo, infección recurrente  
 Linfadenopatía, dermatitis, neumonía, osteomielitis

**EN NIÑOS MAYORES (MAYORES DE 5 AÑOS) Y ADULTOS**

Dermatomiositis progresiva con encefalitis crónica por enterovirus  
 Infecciones sinopulmonares, deterioro neurológico, telangiectasias  
 Meningitis recurrente por *Neisseria*  
 Infecciones sinopulmonares, mala absorción, esplenomegalia, autoinmunidad  
 Candidiasis con la ingestión de huevos crudos

De Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: *Immunologic Disorders in Infants and Children*, b7 ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2004.

**DIAGNOSTICO**

Anomalia de DiGeorge  
 Defecto en adhesión leucocitaria  
 Inmunodeficiencia combinada grave  
 Inmunodeficiencia combinada grave con enfermedad de injerto contra anfitrión  
 Síndrome de Wiskott-Aldrich  
 Síndrome de hipergammaglobulinemia M LX

Síndrome linfoproliferativo ligado al X  
 Síndrome de hipergammaglobulinemia E  
 Candidiasis mucocutánea crónica  
 Hipoplasia de cartilago y pelo con enanismo con extremidades cortas  
 Síndrome de Chédiak-Higashi  
 Enfermedad granulomatosa crónica

Agammaglobulinemia ligada al X  
 Ataxia-telangiectasia  
 Déficit de C6, C7 o C8  
 Inmunodeficiencia variable común  
 Déficit de co-carboxilasa dependiente de biotina

**TABLA 121-2. Manifestaciones clínicas comunes de las inmunodeficiencias**

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Presentes habitualmente  | Infecciones respiratorias altas recidivantes<br>Infecciones bacterianas graves<br>Infecciones persistentes con respuesta nula o incompleta al tratamiento<br>Escasez de ganglios linfáticos y amígdalas  |
| Presentes a menudo       | Sinusitis persistente o mastoiditis ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , especies de <i>Pseudomonas</i> )<br>Bronquitis o neumonía recidivantes<br>Retraso o detención del crecimiento en lactantes o niños; pérdida de peso en adultos<br>Fiebre intermitente<br>Infección por microorganismos inusuales<br>Lesiones cutáneas: exantema, seborrea, pioderma, abscesos necróticos, alopecia, eczema, telangiectasias<br>Candidiasis oral recalcitrante<br>Diarrea y mala absorción<br>Pérdida de audición debida a otitis crónica<br>Conjuntivitis crónica<br>Artralgias o artritis<br>Btonquiectasias<br>Signos de autoinmunidad, en especial trombocitopenia autoinmunitaria o anemia hemolítica autoinmunitaria<br>Alteraciones sanguíneas: anemia aplásica, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia<br>Antecedente de intervención quirúrgica, biopsia |
| Presentes ocasionalmente | Linfadenopatía<br>Hepatoesplenomegalia<br>Enfermedad vírica grave (p. ej., varicela, herpes simple)<br>Encefalitis crónica<br>Meningitis recidivante<br>Infecciones profundas: celulitis, osteomielitis, abscesos en órganos<br>Afectación digestiva crónica, infecciones, hiperplasia linfática, síndrome parecido al espiro, enfermedad inflamatoria intestinal atípica<br>Enfermedades autoinmunitarias como trombocitopenia autoinmunitaria, anemia hemolítica, enfermedades reumatológicas, alopecia, tiroiditis, anemia pernicioso<br>Pioderma gangrenoso<br>Reacción adversa a vacunas<br>Desprendimiento tardío del cordón umbilical<br>Estomatitis crónica o peritonitis  |

De Goldman L, Ausiello D: *Cecil Textbook of Medicine*, 22.ª edición. Filadelfia, WB Saunders, 2004; pág. 1598.

focilos B, así como la mayoría de los tipos permanentes de hipogammaglobulinemia, ya que la IgA suele ser muy baja o estar ausente en estos trastornos. Si la IgA está reducida, deben medirse la IgG y la IgM. Los pacientes que reciben corticoides o que presentan estados de pérdida de

proteínas (síndrome nefrótico, enteropatía con pérdida de proteínas) tienen a menudo concentraciones séricas bajas de IgG, pero producen anticuerpos de manera normal. Por ello, si las inmunoglobulinas son bajas, es crucial antes de comenzar el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) obtener los títulos de anticuerpos frente a antígenos específicos para determinar si las concentraciones son bajas debido a una síntesis inadecuada de anticuerpos o a una pérdida de proteínas. Los títulos de anticuerpos son impredecibles después de que el paciente ha recibido IGIV, que contienen anticuerpos procedentes de un mínimo de 60.000 donantes.

Una de las pruebas más útiles de la función del linfocito B es determinar la presencia y título de isohemaglutininas, o anticuerpos frente a los antígenos polisacáridos de los hematíes del tipo A y B. Esta prueba mide sobre todo los anticuerpos IgM. Las isohemaglutininas pueden faltar normalmente en el primero o dos primeros años de vida, y siempre faltan si el paciente tiene el tipo sanguíneo AB.

Como la mayoría de los lactantes y niños está vacunada con difteria-tétanos-tos ferina (DTaP), *Haemophilus influenzae* conjugado del tipo b (Hib) y vacunas de conjugados neumocócicos (PCV7), a menudo es informativo estudiar la presencia de anticuerpos específicos frente a la difteria, el tétanos, fosfato de polirribosa de *H. influenzae* y antígenos neumocócicos. Si los títulos son bajos, la medida de los anticuerpos frente a los toxoides tetánico o diftérico antes de pasadas 2 semanas de una dosis de recuerdo infantil de DTaP o DT es útil para evaluar la capacidad de formar anticuerpos IgG frente a antígenos proteínicos. Para evaluar la capacidad del paciente de responder a antígenos polisacáridos pueden medirse anticuerpos antineumocócicos antes de pasadas 3 semanas de la vacunación con la vacuna de polisacárido neumocócico (PPV23) en pacientes >2-3 años. Los anticuerpos detectados en estas pruebas son el isotipo IgG. Estos estudios de anticuerpos pueden realizarse en diferentes laboratorios, pero es importante elegir uno fiable y usar el mismo laboratorio para todas las muestras. En los niños >2 años con títulos bajos de anticuerpos antineumocócicos, es útil administrar dos veces una dosis de recuerdo con vacuna de conjugado neumocócico, separadas entre sí 1 mes, antes de dar una vacuna de polisacárido neumocócico 1 mes después y medir los títulos de anticuerpos 3 semanas después. Los pacientes con defectos significativos o permanentes de los linfocitos B no producen anticuerpos IgG ni IgM normalmente. Si los resultados de estas pruebas resultan normales y las inmunoglobulinas siguen siendo bajas, deben realizarse estudios para evaluar una posible pérdida de inmunoglobulinas por la vía urinaria o el tubo digestivo (síndrome nefrótico, enteropatías con pérdida de proteínas, linfagiectasia intestinal). Las concentraciones séricas muy altas de una o más clases de inmunoglobulinas hacen pensar en una infección por el

**TABLA 121-3. Manifestaciones características de las inmunodeficiencias primarias**

| CARACTERÍSTICA                   | DEFECTO DE LINFOCITOS T PREDOMINANTE   | DEFECTOS DE LINFOCITO B PREDOMINANTE   | DEFECTO DE GR/ ULOCITO  | DEFECTO DEL COMPLEMENTO   |
|----------------------------------|--|--|---|---|
| Edad al inicio de la infección   | Inicio temprano; 2-6 m de edad   | Inicio tras reducción anticuerpos maternos, habitualmente tras 5-7 m de edad, infancia tardía o vida adulta  | Inicio temprano   | Inicio a cualquier edad   |
| Patógenos específicos implicados | Bacterias: micobacterias<br><br>Virus: CMV, VEB, adenovirus, parainfluenza 3, varicela, enterovirus<br><br>Hongos y parásitos: <i>Candida</i> ; infección oportunista, PCP                             | Bacterias: estreptococos, estafilococos, <i>Haemophilus</i> , <i>Campylobacter</i><br><br>Virus: enterovirus <sup>a</sup><br><br>Hongos y parásitos: giardias, criptosporidios | Bacterias: estafilococos, <i>Pseudomonas</i> , <i>Serratia</i> , <i>Klebsiella</i><br><br>Hongos y parásitos: <i>Candida</i> ; <i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i>   | Bacterias: <i>Neisseria</i> , <i>Escherichia coli</i>   |
| Órganos afectados                | Detención del crecimiento, diarrea crónica, candidiasis mucocutánea extensa  | Infecciones sinopulmonares recurrentes, síntomas digestivos crónicos, malabsorción, artritis, meningoencefalitis <sup>a</sup>  | Abscesos cutáneos: dermatitis, impetigo, celulitis<br>Ganglios linfáticos: adenitis supurativa<br>Cavidad oral: periodontitis, úlceras órganos internos, abscesos, osteomielitis<br>Unión prolongada del cordón umbilical, mala curación de heridas | Infecciones: meningitis, artritis, septicemia, infecciones sinopulmonares recurrentes                   |
| Características especiales       | Enfermedad de injerto contra anfitrión causada por ubicación materna o transfusión de sangre no irradiada; tras vacunación, BCG diseminada o varicela; tetania hipocalcémica en lactancia <sup>a</sup> | Autoinmunidad, neoplasias linforreticulares: linfoma, timoma, poliomielitis parálisis tras vacunación  |   | Trastornos teumatoideos: LES, vasculitis, dermatomiositis, esclerodermia, glomerulonefritis, angioedema |

<sup>a</sup>Agammaglobulinemia ligada al X (de Bruton).<sup>a</sup>Anomalia de DiGeorge.BCG, Bacilo de Calmette-Guérin; CMV, citomegalovirus; LES, lupus eritematoso sistémico; PCP, *Pneumocystis carinii*; VEB, virus de Epstein-Barr.De Woroniecka M, Ballou M: Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1211-1224.**TABLA 121-4. Manifestaciones físicas especiales asociadas a los trastornos por inmunodeficiencias**

| MANIFESTACIONES CLÍNICAS                                     | TRASTORNOS  |
|--|---|
| <b>CUTÁNEAS</b>  |   |
| Eczema   | Defectos de linfocitos T, inmunodeficiencia T o B, síndrome de Wiskott-Aldrich, IPEX          |
| Pelo escaso o hipopigmentado                                 | Hipoplasia de cartilago y pelo, síndrome de Chediak-Higashi, síndrome de Griscelli            |
| Telangiectasias oculares                                     | Ataxia-telangiectasia   |
| Albinismo oculocutáneo                                       | Síndrome de Chediak-Higashi   |
| Dermatitis grave   | IDCG con EICA aguda, síndrome de Omenn  |
| Abscesos recidivantes, en especial pulmonares                | Síndrome de hiper-IgE   |
| Abscesos recidivantes en órganos, en especial hígado y recto | Enfermedad granulomatosa crónica  |
| Infecciones cutáneas recidivantes, abscesos                  | Defecto de adhesión leucocitaria, síndrome de hiper-IgE                                       |
| Úlceras orales   | Síndrome de hiper-IgM, AID (citocina-desaminasa)  |
| Periodontitis, gingivitis, estomatitis                       | Alteraciones de neutrófilos, síndrome de hiper-IgM  |
| Candidiasis oral o ungueal                                   | Defectos de linfocitos T; defectos combinados; candidiasis mucocutánea, síndrome de hiper-IgE |
| Vitiligo   | Defectos de linfocitos B, candidiasis mucocutánea   |
| Alopecia   | Defectos de linfocitos B, candidiasis mucocutánea   |
| Conjuntivitis crónica  | Defectos de linfocitos B  |
| <b>EXTREMIDADES</b>  |   |
| Ensanchamiento ungueal                                       | Enfermedades pulmonares crónicas debidas a defectos de anticuerpos                            |
| Artritis   | Defectos de anticuerpos, síndrome de Wiskott-Aldrich, hiper-IgM                               |
| <b>ENDOCRINOLOGÍAS</b>                                       |   |
| Hipoparatiroidismo   | Síndrome de DiGeorge, candidiasis mucocutánea   |
| Endocrinopatías (autoinmunitarias)                           | Candidiasis mucocutánea   |
| Déficit de hormona de crecimiento                            | Agammaglobulinemia ligada al X  |
| Disgenesia gonadal   | Candidiasis mucocutánea   |
| <b>SANGUÍNEAS</b>  |   |
| Anemia hemolítica  | Defectos de linfocitos B y T, SLPA  |
| Trombocitopenia, plaquetas peq.                              | Síndrome de Wiskott-Aldrich   |
| Neutropenia  | Síndrome de hiper-IgM, variante de Wiskott-Aldrich  |
| Trombocitopenia inmunitaria                                  | Defecto de linfocitos B, SLPA   |
| <b>ESQUELÉTICAS</b>  |   |
| Enanismo con extremidades cortas                             | Enanismo con extremidades cortas y defectos de linfocitos T, B o de ambos tipos               |
| Displasia ósea   | Déficit de ADA, IDCG  |

ADA, Déficit de adenosina-desaminasa; AID, histidina-desaminasa inducida por la activación; EICA, enfermedad de injerto contra anfitrión; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; Ig, inmunoglobulina; IPEX, disfunción inmunitaria, enteropatía y poliendocrinopatía ligada al X; SLPA, síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.

De Goldman L, Ausiello D: *Cecil Textbook of Medicine*, 22.ª edición. Filadelfia: WB Saunders, 2004, pág. 1599.

VIH, una enfermedad granulomatosa crónica o Un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA).

La medida de las subclases de IgG es raramente útil para evaluar la función inmunitaria en los niños con infecciones recidivantes. Resulta difícil saber el significado biológico de las diferentes deficiencias leves a moderadas de las subclases de IgG, sobre todo cuando se han descrito ausencias totales de IgG1, IgG2, IgG4, IgA1 o de combinaciones de ellas en sujetos completamente asintomáticos debido a eliminaciones génicas de cadenas pesadas de inmunoglobulinas. Muchos niños sanos que tienen concentraciones bajas de IgG2, responden de forma normal a los antígenos polisacáridos cuando se les vacuna. Cuando se estudió con profundidad a niños con concentraciones bajas de la subclase IgG2 e infecciones frecuentes se vio que tenían una disfunción inmunitaria más amplia, incluidas malas respuestas a antígenos proteínicos, lo que indica

**TABLA 121-5. Pruebas inmunológicas iniciales en el niño con infecciones recidivantes****HEMOGRAMA COMPLETO, DIFERENCIAL MANUAL Y VELOCIDAD DE SEDIMENTACIÓN GLOBULAR**

Recuento absoluto de linfocitos (un resultado normal [v. cap. 716] hace improbable que haya un defecto de los linfocitos T)

Recuento absoluto de neutrófilos (un resultado normal [v. cap. 716] excluye una neutropenia congénita o adquirida y [habitualmente] las dos formas de deficiencia de adhesión leucocitaria, en las que hay recuentos elevados incluso entre infecciones)

Recuento de plaquetas (el resultado normal excluye el síndrome de Wiskott-Aldrich)

Cuerpos de Howell-Jolly (su presencia indica asplenia)

Velocidades de sedimentación globular (un resultado normal indica que es improbable que haya una infección bacteriana o micótica crónica)

**DETECCIÓN SELECTIVA DE DEFECTOS DE LOS LINFOCITOS B**

Medida de IgA; si es anormal medir IgG e IgM

Isohemaglutininas

Títulos de anticuerpos frente a tétanos, difteria, *Haemophilus influenzae* y neumococos

**DETECCIÓN SELECTIVA DE DEFECTOS DE LOS LINFOCITOS T**

Recuento absoluto de linfocitos (un resultado normal indica que es improbable que haya un defecto de los linfocitos T).

Prueba cutánea intradérmica con *Candida albicans*: 0,1 ml de una dilución al 1:1.000 en pacientes >6 años, 0,1 ml de una dilución al 1:100 en pacientes <6 años

**DETECCIÓN SELECTIVA DE DEFECTOS FAGOCITARIOS**

Recuento absoluto de neutrófilos

Análisis del estallido respiratorio

**DETECCIÓN SELECTIVA DE DÉFICIT DEL COMPLEMENTO**

CHai

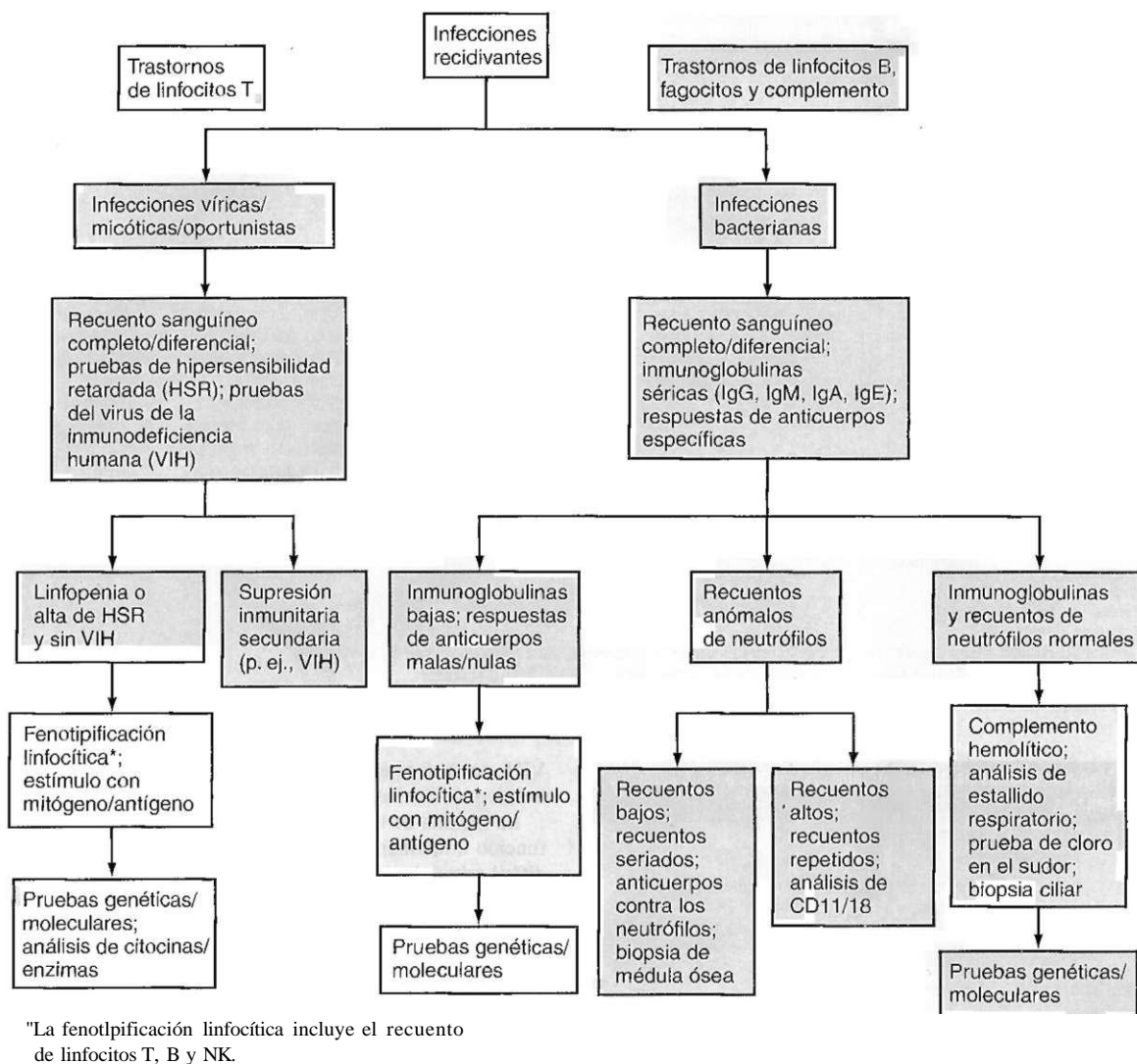


Figura 121-1. Un algoritmo diagnóstico para las inmunodeficiencias primarias. HST, hipersensibilidad tardía. (De Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA: Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: A potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep* 2004;53[RR-1]:1-29.)

que pueden estar en una fase intermedia hacia el desarrollo de la inmunodeficiencia variable común (IDVC). Sólo cuando se detectan déficit profundos de anticuerpos, a pesar de concentraciones normales de inmunoglobulinas, resultan útiles en ocasiones las medidas de las subclases de IgG. Los niños que carecen por completo de IgG2 suelen ser incapaces de producir anticuerpos frente a antígenos polisacáridos, aunque esto puede ocurrir en sujetos con concentraciones normales de IgG2. Por consiguiente, las medidas de los anticuerpos específicos son mucho más rentables que las determinaciones de las subclases de IgG.

A los pacientes que tienen agammaglobulinemia se les deben contar los linfocitos B sanguíneos mediante citometría de flujo, utilizando anticuerpos monoclonales frente a antígenos CD específicos del linfocito B, habitualmente CD 19 o CD20. Por lo general, alrededor del 10% de los linfocitos circulantes son linfocitos B. Estas células faltan en la agammaglobulinemia ligada al X (ALX), y están presentes en la IDVC, el déficit de IgA y los síndromes con hipergammaglobulinemia M. Esta distinción es importante porque los niños con hipogammaglobulinemia por ALX e IDVC pueden tener diferentes problemas clínicos y los dos trastornos implican claramente patrones de herencia diferentes. Los pacientes con ALX presentan una mayor susceptibilidad a sufrir infecciones persistentes por enterovirus, mientras que los que padecen IDVC tienen más problemas relacionados con las enfermedades autoinmunitarias y la hiperplasia linfóide. Son necesarias pruebas diagnósticas específicas para la ALX (v. cap. 123.1) en casos de pacientes que carecen de antece-

des familiares para ayudar a hacer el consejo genético. También están indicadas las pruebas moleculares en otros defectos de los linfocitos B.

**LYNFOCITOS T.** La prueba cutánea con *Candida* es la más rentable para estudiar la función del linfocito T. A los adultos y niños mayores de 6 años se les debe realizar una prueba mediante inyección intradérmica de 0,1 ml de una dilución al 1:1.000 de un extracto potente conocido de *Candida albicans*. Si el resultado de la prueba es negativo a las 24, 48 y 72 horas, debe realizarse una prueba con una dilución al 1:100, que también puede usarse en el estudio inicial de niños menores de 6 años. Si la prueba con *Candida* es positiva, lo que se define por eritema e induración >10 mm a las 48 horas, y es mayor que a las 24 horas, se excluyen casi todos los defectos primarios del linfocito T, lo que obvia la necesidad de hacer más pruebas caras de laboratorio, como la caracterización fenotípica de los linfocitos o la evaluación de las respuestas a los mitógenos.

Los linfocitos T y las subpoblaciones de estos linfocitos pueden contarse mediante citometría de flujo utilizando anticuerpos monoclonales conjugados con pigmentos que reconocen antígenos CD presentes en los linfocitos T (es decir, el CD2, el CD3, el CD4 y el CD8). Ésta es una prueba particularmente importante que debe realizarse en cualquier lactante linfopénico, porque los linfocitos CD3<sup>+</sup> suelen constituir el 70% de los linfocitos periféricos. Los lactantes con IDCG son incapaces de producir linfocitos T y por ello son linfopénicos en el momento del naci-



**TABLA 121-6. Pruebas de laboratorio en la inmunodeficiencia**

| PRUEBAS DE CRIBADO   | PRUEBAS AVANZADAS   | PRUEBAS DE INVESTIGACIÓN/ESPECIALES  |
|--|---|--|
| <b>DÉFICIT DE LINFOCITOS B</b><br>Concentraciones de IgG, I g, IgA<br>Títulos de isoaglutininas<br>Respuesta de Ac a antígenos de vacunas (p. ej., tétanos, difteria, rubéola, <i>Haemophilus influenzae</i> ) | Número de linfocitos B (CD19 o CD20)<br>Concentración subclases de IgG<br>Concentraciones de IgD e IgE<br>Títulos Ac espontáneos (p. ej., contra estreptolisina O, <i>Escherichia coli</i> )<br>Respuestas de Ac a vacunas nuevas (p. ej., vacuna tifoidea, neumococo)<br>Radiografía lateral de la faringe para ver tejido adenoideo | Fenotipificación avanzada de linfocitos E<br>Biopsias (p. ej., ganglios linfáticos)<br>Respuestas de Ac a antígenos especiales (p. ej., $\phi$ X, KLX)<br>Análisis de mutaciones   |
| <b>DÉFICIT DE LINFOCITOS T</b><br>Recuento y aspecto de linfocitos<br>Radiografía de tórax para tamaño timo*   | Número de subgrupo de linfocitos T (CD3, CD4, CD8)<br>Respuestas proliferativas a mitógeno, antígenos, células alógenas   | Citometría de flujo avanzada<br>Análisis de citocinas y receptores de citocina<br>Análisis de citotoxicidad (p. ej., NK, CTL).<br>Análisis enzimáticos (p. ej., ADA, PNP)<br>Visualización del timo<br>Análisis del receptor del linfocito T<br>Estudios de activación del linfocito T<br>Estudios de la apoptosis<br>Biopsias<br>Análisis de mutaciones |
| <b>Pruebas de hipersensibilidad retardada</b> (p. ej., <i>Candida</i> , toxoide tetánico)  | Tipificación del HLA<br>Análisis cromosómico  |  |
| <b>DEFICIENCIAS FAGOCITICAS</b><br>Recuento y aspecto de leucocitos<br>Análisis de estallido respiratorio  | Análisis de moléculas de adhesión (p. ej., CD11b/CD18, ligando de selectina)<br>Análisis bactericidas   | Análisis enzimáticos (p. ej., MPO, G6PD, NADPH-oxidasa)<br>Análisis de mutaciones  |
| Concentración de IgE<br><b>DÉFICIT DEL COMPLEMENTO</b><br>Actividad CH <sub>50</sub><br>Concentración de C3<br>Concentración de C4<br>*Sólo en lactantes.  | Análisis opsonico<br>Análisis de componentes<br>Análisis de activación (p. ej., C3a, C4a, C4d, C5a)   | Actividad de la vía alternativa  |

Ac, anticuerpo; ADA, adenosina-desaminasa; CCDA, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; C, complemento; CH, complemento hemolítico; CTL, linfocito T citotóxico; DR, antígeno de histocompatibilidad de la clase II; GBPD, glucosa-8-fosfato-deshidrogenasa; HLA, antígeno leucocitario humano; IFN, interferón; Ig, inmunoglobulina; KLH, hemocianina de lapa; MIF, factor inhibidor de la migración; MPO, mieloperoxidasa; NADPH, fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina; NBT, nitroazul de tetracizol; NK, citolítico espontáneo; PNP, nucleósido  $\phi$  purina-fosforilasa;  $\phi$ X, antígeno de fago.

De Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: *Immunologic Disorders in Infants and Children*, 53 ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2004.

miento. La IDCG es una urgencia pediátrica que puede tratarse con éxito mediante un trasplante de célula troncal de médula ósea en >95% de los casos si se diagnostica antes de que se produzcan infecciones graves e intratables. En general, hay el doble de linfocitos T CD4<sup>+</sup> (cooperadores) que CD8<sup>+</sup> (citotóxicos). Debido a que existen ejemplos de inmunodeficiencia grave en los cuales hay linfocitos T con un fenotipo normal,

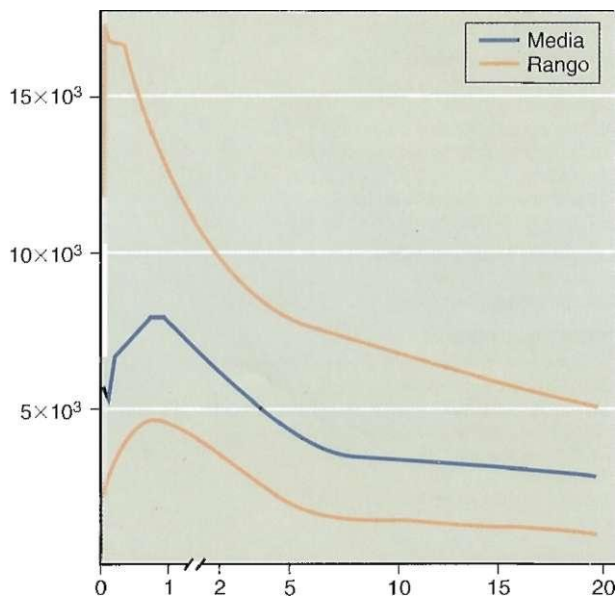


Figura 121-2. Recuentos absolutos de linfocitos en sujeto normal durante la maduración. (Datos mostrados en forma de gráfico de Altman PL: *Blood and Other Body Fluids*. Preparado bajo los auspicios del Committee on Biological Handbooks. Washington, DC, Federation of American Societies for Experimental Biology, 1961.)

las pruebas de función del linfocito T son mucho más informativas y rentables que la enumeración de las subpoblaciones de linfocitos T mediante citometría de flujo. Los linfocitos T se estimulan por lo común a través de sus receptores del linfocito T (TCR) por la presencia de un antígeno en la hendidura de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). El TCR también puede estimularse directamente con mitógenos como la fitohemaglutinina (PHA), la concavalina A (Con A) o el mitógeno *Phytolacca americana* (PWM). Tras 3-5 días de incubación con el mitógeno, se mide la proliferación de linfocitos T mediante la incorporación de timidina radiomarcada en el ADN. Otros estimuladores que pueden utilizarse para evaluar la función del linfocito T en el mismo tipo de análisis son los antígenos *Candida* o toxoide tetánico y células alógenas. Otro análisis de la función del linfocito T es la medida de la producción de citocinas por los linfocitos T estimulados por mitógenos (v. tabla 121-6).

**LINFOCITOS NK.** Los linfocitos citolíticos espontáneos (NK, de *natural killer* o asesinas naturales) pueden contarse mediante citometría de flujo usando anticuerpos monoclonales frente a antígenos CD específicos de estos linfocitos, habitualmente CD16 o CD56. La función NK se evalúa con el análisis de liberación de cromo radiomarcado, usando la línea celular K562, a la que lisan con facilidad los linfocitos NK.

**CÉLULAS FAGOCITICAS.** Los defectos microbicidas de las células fagocíticas, que deben sospecharse en todo paciente que presente abscesos estafilocócicos o infecciones por gramnegativos recidivantes, pueden evaluarse mediante pruebas de selección selectiva que midan el estallido respiratorio del neutrófilo tras la estimulación con éster de forbol. La prueba más fiable y útil de este tipo es una citometría de flujo del estallido respiratorio utilizando el pigmento rodamina, que ha sustituido a la prueba del nitroazul de tetrazolio (NAT) usada antes, plagada de problemas técnicos en cuanto a la reproducibilidad. Los déficit de adhesión de los leucocitos pueden diagnosticarse fácilmente mediante análisis citométricos de flujo de linfocitos o neutrófilos sanguíneos, empleando anticuerpos monoclonales frente a CD18 o CD11 (LDA1) o frente a CD15 (LAD2).

**TABLA 121-7. 2003 Clasificación modificada de la IUIS de las inmunodeficiencias primarias y secundarias**

| GRUPOS Y ENFERMEDADES   | HERENCIA | GRUPOS Y ENFERMEDADES  | HERENCIA |
|---|----------|--|----------|
| <b>A. PREDOMINIO DE DÉFICIT DE ANTICUERPOS</b>                          |          | <b>F. DÉFICIT DEL COMPLEMENTO</b>  |          |
| Agammaglobulinemia ligada al X  | LX       | Déficit de C1q   | AR       |
| Agammaglobulinemia AR   | AR       | Déficit de C1r   | AR       |
| Síndromes con hipergammaglobulinemia M                                  | LX       | Déficit de C4  | AR       |
| a. XL   |          | Déficit de C2  | AR       |
| b. Defecto de AID   |          | Déficit de C3  | AR       |
| c. Defecto de CD40  | AR       | Déficit de C5  | AR       |
| d. Defecto de UNG   |          | Déficit de C6  | AR       |
| e. Otros defectos AR  | AR       | Déficit de C7  | AR       |
| Eliminaciones de genes de cadenas pesadas de Ig                         | AR       | Déficit de C8ct  | AR       |
| Mutaciones con déficit de cadena K                                      | AR       | Déficit de C83   | AR       |
| Déficit selectivo de clases de IgG                                      | ?        | Déficit de C9  | LX       |
| Déficit selectivo de IgA  | Variable | C1 -inhibidor  | AD       |
| Déficit de anticuerpos con Ig normales o elevadas                       | ?        | Déficit de factor I  | AR       |
| Inmunodeficiencia variable común  | Variable | Déficit de factor H  | AR       |
| hypogammaglobulinemia transitoria de la lactancia                       |          | Déficit de factor D  | AR       |
|   |          | Déficit de properdina  | LX       |
| <b>B. INMUNODEFICIENCIAS COMBINADAS</b>                                 |          | <b>INMUNODEFICIENCIA ASOCIADA A OTRAS ENFERMEDADES O ASOCIADA A ELAS</b> |          |
| IDCG T <sup>+</sup> B <sup>+</sup>                                      |          | Inestabilidad cromosómica o reparación defectuosa                        |          |
| a. Ligada al X (déficit de 7c)  | LX       | Síndrome de Bloom  |          |
| b. Autosómica recesiva (déficit de Jak3)                                | AR       | Anemia de Fanconi  |          |
| c. Déficit de IL-7 Rd   |          | Síndrome ICF   |          |
| IDCG T FJ-  |          | Síndrome de la rotura de Nijmegen  |          |
| a. Déficit de RAG-1/2   | AR       | Síndrome de Seckel   |          |
| b. Déficit de ADA   | AR       | Xeroderma pigmentoso   |          |
| c. Disgenesia reticular   | AR       |  |          |
| d. Defecto de Artemisa  | AR       |  |          |
| IDCG T <sup>+</sup> B-  |          | <b>Defectos cromosómicos</b>   |          |
| a. Síndrome de Omenn  | AR       | Síndrome de Down   |          |
| b. -Déficit de IL-2Ra   | AR       | Síndrome de Turner   |          |
| Déficit de fosforilasa de nucleósidos con purina                        | AR       | Anillos y eliminaciones del cromosoma 18                                 |          |
| Déficit del MHC de la clase II  | AR       |  |          |
| Déficit del MHC de la clase I causado por defecto de TAP-2              | AR       | <b>Anomalías esqueléticas</b>  |          |
| Déficit de CD37 o CD3e  | AR       | Displasia esquelética de extremidades cortas                             |          |
| Déficit de CD8 (defecto de ZAP-70)                                      | AR       | Hipoplasia de cartilago y cabello  |          |
| <b>C. OTRAS INMUNODEFICIENCIAS CELULARES</b>                            |          | <b>Inmunodeficiencia con retraso del crecimiento generalizado</b>        |          |
| Síndrome de Wiskott-Aldrich   | LX       | Displasia inmunoósea de Schimke  |          |
| Ataxia-telangiectasia   | AR       | Inmunodeficiencia con falta de pulgares                                  |          |
| Anomalia de DiGeorge  | ?        | Síndrome de Dubowitz   |          |
| Déficit primario de CD4   |          | Retraso del crecimiento, anomalías faciales e Inmunodeficiencia          |          |
| Déficit en transducción de señales                                      |          | Progeria (síndrome de Hutchinson-Gilford)                                |          |
| <b>D. DEFECTOS DE LA FUNCIÓN FAGOCÍTICA</b>                             |          | <b>Inmunodeficiencia con defectos cutáneos</b>                           |          |
| Enfermedad granulomatosa crónica  |          | Albinismo parcial  |          |
| a. LX   | LX       | Disqueratosis congénita  |          |
| b. AR   | AR       | Síndrome de Netherton  |          |
| 1. Déficit de p22 phox  |          | Acrodermatitis enteropática  |          |
| 2. Déficit de p47 phox  |          | Displasia ectodérmica anhidrótica  |          |
| 3. Déficit de p67 phox  |          | Síndrome de Papillon-Lefèvre   |          |
| Defecto de adhesión leucocitaria 1                                      | AR       | <b>Defectos metabólicos hereditarios</b>                                 |          |
| Defecto de adhesión leucocitaria 2                                      | AR       | Déficit de transcobalamina 2   |          |
| Déficit de GBP del neutrófilo   | LX       | Acidemia metilmalónica   |          |
| Déficit de mieloperoxidasa  | AR       | Aciduria orática hereditaria del tipo 1                                  |          |
| Déficit de granulos secundarios   | AR       | Déficit de carboxilasa dependiente de biotina                            |          |
| Síndrome de Schwachman  | AR       | Manosidosis  |          |
| Neutropenia congénita grave (Kostmann)                                  | AR       | Tesaurismosis del glucógeno del tipo 1b                                  |          |
| Neutropenia cíclica (defecto de elastasa)                               | AR       | Síndrome de Chédiak-Higashi  |          |
| Defectos leucocitarios micobacterianos                                  | AR       | <b>Hipercatabolismo de inmunoglobulinas</b>                              |          |
| Déficit de IFN-γR1 o R2   | AR       | Hipercatabolismo familiar  |          |
| Déficit de IFN-γR1  | AD       | Linfangiectasia intestinal   |          |
| Déficit de IL-12RB1   | AR       |  |          |
| Déficit de IL-12p40   | AR       | <b>H. OTRAS INMUNODEFICIENCIAS</b>                                       |          |
| Déficit de STAT1  | AD       | Síndrome de la hipergammaglobulinemia E                                  |          |
| <b>E. INMUNODEFICIENCIAS ASOCIADAS A TRASTORNOS LINFOPROLIFERATIVOS</b> |          | Candidiasis mucocutánea crónica  |          |
| Déficit de Fas  | AD       | Candidiasis mucocutánea crónica con poliendocrinopatía (APECED)          | AR       |
| Déficit de ligandos de Fas  |          | Hipospenia o asplenia congénita o hereditaria                            |          |
| Déficit de FLICE o caspasa 8  |          | Síndrome de Ivemark  |          |
| Desconocida (déficit de caspasa 3)                                      |          | Síndrome IPEX  | LX       |
|   |          | Displasia ectodérmica (defecto de NEMO)                                  | LX       |

AD, Autosómica dominante; ADA, adenosina-desaminasa; AID, citidina-desaminasa Inducida por la activación; AR, autosómica recesiva; caspasa, proteolasa específica de cisteína y aspartato; FLICE, enzima\* convertidora de IL-1 similar a proteína asociada a Fas con dominio mortal; G6PD, glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa; ICF, Inmunodeficiencia, Inestabilidad cromosómica, anomalías faciales; IFN, Interferón; Ig, inmunoglobulina; IL, interleucina; IPEX, alteración Inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; NEMO, IKKgamma; IDCG, Inmunodeficiencia combinada grave; TAP-2, transportador asociado a presentación del antígeno; LX, ligado al X.

Modificada de [no se listan autores]: Primary immunodeficiency diseases. Report of an International Union of Immunological Studies Scientific Committee. *Clin Exp Immunol* 1999;118:1-28; y Chapel H, Geha R, Rosen F: IUIS PID (Primary Immunodeficiencies) Classification committee: Primary immunodeficiency diseases: An update. *Clin Exp Immunol* 2003;132:9-15.

De StJehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: *Immunologic Disorders in Infants and Children*, 53 ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2004.

Los defectos de la célula fagocítica pueden definirse más en función de su causa molecular. En varios pacientes con enfermedad granulomatosa crónica (EGC) se han descubierto mutaciones de los genes que codifican cuatro componentes diferentes de la cadena de transporte de electrones. Es importante identificar el tipo molecular específico de EGC para el consejo genético, ya que un tipo está ligado al X y los otros tres son autosómicos recesivos. El diagnóstico temprano de las deficiencias de adhesión de los leucocitos (DAL) tiene una importancia crucial, porque un trasplante de células madre puede salvar la vida. Una prueba de confirmación del DALÍ, si la citometría de flujo la ha sugerido, es la falta de función del linfocito NK, porque la ausencia de moléculas de adhesión impide que los linfocitos NK de estos pacientes se unan a las células diana.

**COMPLEMENTO.** La prueba de detección selectiva más eficaz de los defectos del complemento es un CH<sub>50</sub>, un bioanálisis que mide la integridad de toda la vida del complemento y ofrece resultados anormales si se ha consumido complemento en la muestra por cualquier razón. Los déficits génicos del sistema del complemento suelen caracterizarse por valores extremadamente bajos del CH<sub>50</sub>. Pero la causa más frecuente de un CH<sub>50</sub> anómalo es un retraso o un transporte inadecuado de la muestra al laboratorio. Existen inmunoanálisis específicos comercializados para detectar C3 y C4, pero sólo suele ser posible hallar deficiencias de otros componentes del complemento en laboratorios de investigación. No obstante, es muy importante identificar qué componente falta, porque

existen diferentes enfermedades susceptibles dependiendo de si faltan los primeros o últimos componentes (v. cap. 133). También es importante identificar el tipo de herencia para el consejo genético. El déficit de properdina está ligado al X, pero los demás déficit del complemento son autosómicos. Medir el C4 resulta útil para evaluar una sospecha del angioedema hereditario.

Buckley RH: Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol* 2004;22:625-655.

Buckley RH: Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1313-1324.

Fischer A: Human primary immunodeficiency diseases: A perspective. *Nat Immunol* 2004;5:23-30.

Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA: Applying public health strategies to primary immunodeficiency diseases: A potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep* 2004;53:1-29.

McGhee SA, Stiehm R, McCabe RB: Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 2005;147:603-608.

Notarangelo L, Casanova JL, Conley MS, y cols.: Primary immunodeficiency diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:883-896.

Woroniecka M, Ballow M: Office evaluation of children with recurrent infection. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1211-1224.

## Sección 2 — Sistemas de linfocitos T, B y NK — Rebecca H. Buckley

### Capítulo 122 ■ Linfocitos T, linfocitos B y linfocitos citolíticos espontáneos

La defensa frente a microorganismos infecciosos se asegura a través de una combinación de barreras físicas anatómicas, incluidas la piel, las mucosas, la capa de moco y las células epiteliales ciliadas, así como los diferentes componentes del sistema inmunitario. El sistema inmunitario de los vertebrados integra dos mecanismos de respuesta fundamentales. La inmunidad innata (espontánea) responde a la infección con independencia de que haya existido una exposición previa al microorganismo y comprende leucocitos polimorfonucleares, células dendríticas y fagocíticas mononucleares, varios receptores que reconocen antígenos comunes de los microorganismos patógenos (receptores del tipo *toll*) y el sistema del complemento. La inmunidad adquirida es una respuesta muy específica que comprende a los linfocitos T, los linfocitos B y los linfocitos citolíticos espontáneos (NK, de *natural killers*). El sistema inmunitario también ayuda a proteger frente a las neoplasias malignas y la autoinmunidad.

#### UNFOPOYESIS EN EL FETO

**ORIGEN DEL SISTEMA LINFÁTICO.** El sistema inmunitario humano surge en el embrión a partir del tejido asociado al tubo digestivo. Las células madre hematopoyéticas pluripotenciales aparecen por primera vez en el saco uterino a las 2,5-3 semanas de edad gestacional, emigran al hígado fetal en la quinta semana de gestación y después residen en la médula ósea, donde permanecen durante toda la vida (v. fig. 122-1). Las células madre linfocitarias aparecen a partir de estas células precursoras y dan lugar a los linfocitos T, B o NK, según los órganos o tejidos a los cuales se dirijan las células madre. El desarrollo de los órganos linfáticos primarios (timo y médula ósea) comienza en la mitad del primer trimestre de gestación y evoluciona con rapidez. El desarrollo de los órganos linfáticos secundarios (bazo, ganglios linfáticos, amígdalas,

placas de Peyer y lámina propia) acontece poco después. Estos órganos continúan sirviendo de zonas de diferenciación de los linfocitos T, B y NK a partir de las células madre a lo largo de la vida. La organogénesis inicial y la diferenciación continua de células son consecuencia de la interacción de una gran cantidad de moléculas de superficie de las células linfocitarias y ambientales y proteínas segregadas por las células implicadas. La complejidad y número de estas moléculas de superficie celular linfáticas condujo al desarrollo de una nomenclatura internacional para los grupos de diferenciación (CD) (del inglés *clusters of differentiation*) (v. tabla 122-1).

Los linfocitos T y B son los únicos componentes del sistema inmunitario que tienen la capacidad de reconocer antígenos específicos y son responsables de la inmunidad adaptativa. Los linfocitos NK también derivan de las células madre hematopoyéticas y se cree que intervienen en la defensa del anfitrión frente a infecciones víricas, la vigilancia de tumores y la regulación inmunitaria. Algunas de las proteínas diferentes a los anticuerpos sintetizadas y secretadas por los linfocitos T, B y NK, así como por las células con las cuales interactúan, se denominan **citocinas**. A varias de estas proteínas se les ha dado una nomenclatura oficial como **interleucinas (IL)** (v. tabla 122-2). Las citocinas tienen la capacidad de actuar de forma autocrina, paraína o endocrina para favorecer y facilitar la diferenciación y proliferación de las células del sistema inmunitario.

**DESARROLLO Y DIFERENCIACIÓN DEL LINFOCITO T.** El rudimento tímico primitivo se forma del ectodermo de la tercera hendidura branquial y del endodermo de la tercera bolsa branquial en la 4.ª semana de gestación. Los rudimentos derecho e izquierdo se desplazan en sentido caudal en la 7.ª-8.ª semana y se fusionan en la línea media. Los precursores del linfocito T vehiculizados por la sangre desde el hígado fetal comienzan entonces a colonizar el mesénquima peritímico en la 8.ª semana de gestación. Estos **prolinfocitos T** precursores se identifican por proteínas de superficie designadas como **CD7** y **CD34**. En la semana 8.ª-8,5.ª de gestación se encuentran células CD7 dentro del timo, algunas de las cuales también expresan **CD4**, una proteína presente en la superficie de los linfocitos T cooperadores maduros (TH), o **CD8**, una proteína que se encuentra en los linfocitos T citotóxicos maduros y en los linfocitos NK. Además, algunas

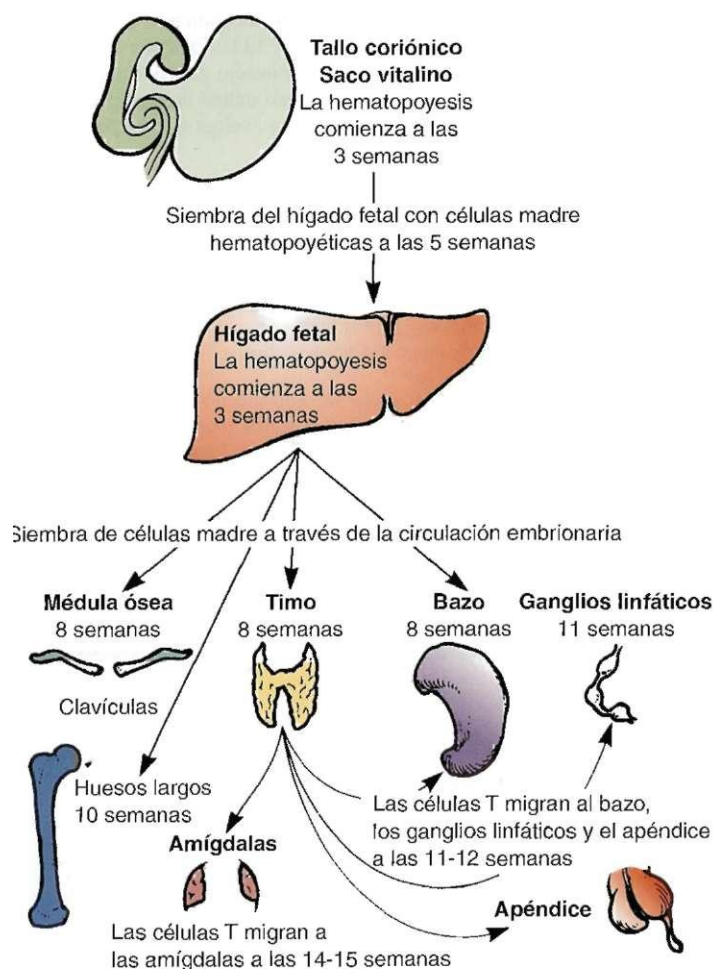


Figura 122-1. Patrones de migración de las células madre hematopoyéticas y los linfocitos maduros durante el desarrollo fetal humano. (De Haynes BF, Denning SM: Lymphopoiesis. En Stamatoyannopoulos G, Nienhuis A, Majerus P, Varmus H [eds.]: *Molecular Basis of Blood Diseases*, 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1994.)

células presentan cadenas aisladas ((3, 8 o y) del receptor del linfocito T (Ti), pero ninguna presenta receptores celulares completos.

El receptor del linfocito T (TCR) maduro es un heterodímero de dos cadenas,  $\alpha$  y  $\beta$  (3 o y y 8, que se expresa en la superficie celular junto a CD3, un complejo de cinco cadenas polipeptídicas ( $\gamma$ , 5, e,  $\delta$ , T)). El reordenamiento del gen del TCR se produce mediante un proceso en el cual se unen grandes bloques no contiguos de ADN. Estos segmentos, conocidos como V (variable), D (diversidad) y J (unión, del inglés *joining*), tienen diversas variantes. Los segmentos VDJ se adosan a una región constante del gen  $\alpha$  y los segmentos VJ se unen al gen  $\beta$  hasta completar los genes polipeptídicos del receptor. Las combinaciones aleatorias de los segmentos dan lugar a una enorme diversidad de TCR que hace posible que los seres humanos reconozcan millones de antígenos diferentes. El reordenamiento de los genes del TCR requiere la presencia de genes activadores de recombinasa, denominados *RAG-1* y *RAG-2*, así como otros componentes de recombinasa. Este proceso es defectuoso en ratones con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) y en algunos seres humanos con esta misma enfermedad. El reordenamiento de los genes del TCR implica el compromiso de los prolinfocitos T en su desarrollo en la línea T para convertirse en prelinfocitos T. Este reordenamiento comienza poco después de la colonización del timo por las células madre y el establecimiento del repertorio de linfocitos T empieza a la 8.ª-10.ª semana de gestación. En la semana 9.5.ª-10.ª, >95% de los timocitos expresa CD7, CD2, CD4, CD8 y CD3c (citoplásmico), y alrededor del 30% porta el antígeno del timocito cortical interno CD1. En la 10.ª semana, el 25% de los timocitos expresan el TCR  $\alpha\beta$ . Las células Ti  $\alpha\beta$  aumentan gradualmente su número durante la vida embrionaria y representan >95% de los timocitos tras el nacimiento.

A medida que los timocitos corticales inmaduros comienzan a expresar TCR, tiene lugar el proceso de selección positiva y negativa. La selección positiva se produce mediante la interacción de los timocitos inmaduros, que expresan pocos TCR, con antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) presentes en las células epiteliales tónicas corticales. Debido a ello, los timocitos con TCR capaz de interactuar con antígenos extraños presentados sobre moléculas del HLA propias se activan y maduran. Los timocitos maduros que sobreviven al proceso de selección expresan CD4 y están restringidos a interactuar con antígenos de la clase II del HLA propios o expresan CD8 y están restringidos a interactuar con antígenos propios de la clase I del HLA cuando estas moléculas del MHC les presentan antígenos extraños. La selección negativa tiene lugar después, y está mediada por la interacción de los timocitos supervivientes, que expresan cantidades mucho mayo-

**TABLA 122-1. Clasificación CD de algunas moléculas de superficie del linfocito**

| NUMERO DECD | OTROS NOMBRES                     | TEJIDO/LINEA   | FUNCIÓN  |
|-------------|-----------------------------------|--|--|
| CD1         | T6                                | Timocitos corticales; células de Langerhans                              | Presentación del antígeno a los linfocitos TCR $\gamma\delta$  |
| CD2         | Receptor de SRBC                  | Linfocitos T y NK  | Se une a LFA-3 (CD58); vía alternativa de activación del linfocito T   |
| CD3         | T3, Leu 4                         | Linfocitos T   | Asociado con el TCR; transduce señales del TCR   |
| CD4         | T4, Leu3a                         | Subgrupo de linfocitos T cooperadores                                    | Receptor de los antígenos de la clase II del HLA; asociado con p5B/cinasa de tirosina <i>ck</i>  |
| CD7         | 3A1, Leu 9                        | Linfocitos T y NK y sus precursores                                      | Comitígeno para los linfocitos T   |
| CD8         | T8, Leu2a                         | Subgrupo de linfocitos T citotóxicos; también en el 30% de linfocitos NK | Receptor de los antígenos de la clase I del HLA; asociado con p56/cinasa de tirosina <i>ck</i>   |
| CD10        | cALLA                             | Progenitores de linfocitos B   | Escisión de péptido  |
| CD11a       | Cadena $\alpha$ de LFA-1 a        | Linfocitos T, B y NK   | Cn CD18, ligando para ICAMS 1, 2 y 3   |
| CD11b, c    | MAC-1, CR3, CR4                   | Linfocitos NK  | Cn CD18, receptores para C3b   |
| CD16        | Fc $\gamma$ R III                 | Linfocitos NK  | FR para IgG  |
| CD19        | B4                                | Linfocitos B   | Regula la activación del linfocito B   |
| CD20        | Bl                                | Linfocitos B   | Media la activación del linfocito B  |
| CD21        |                                   | Linfocitos B   | Receptor de C3d y VEB; CR2   |
| CD24        | My10                              | Células precursoras  | Desconocida  |
| CD40        | CD40                              | Linfocitos B y monocitos   | Inicia cambio de isotipo cuando se une   |
| CD45        | Antígeno leucocitario común, T200 | Todos los leucocitos   | Tirosina fosfatasa que regula la activación del linfocito; isoforma CD45RO en los linfocitos T memoria, isoforma CD45RA en los linfocitos T vírgenes |
| CD56        | NCAM; NKH1                        | Linfocitos NK  | Media la adhesión homotípica NK  |
| CD73        | Ecto-5'-nucleotidasa              | Linfocitos T y B   | Asociado a AMP   |
| CD127       | IL-7R $\alpha$                    | Linfocitos T   | Media transmisión de señales de IL-7   |
| CD132       | Cadena $\gamma$ común (ye)        | Linfocitos T, B y NK   | Media transmisión de señales de IL-2, IL-4, IL-9, IL-15 e IL-21  |
| CD154       | Ligando de CD40, gp3              | Linfocitos T CD4 <sup>+</sup> activados                                  | Liga CD40 en los linfocitos B e inicia el cambio de isotipo  |
| CD278       | ICOS                              | Linfocitos T   | Interactúa con B7-H2   |

CD, Grupos de diferenciación (del inglés, cluster of differentiation).



**TABLA 122-2. Clasificación funcional de las citocinas\***

|  |  |
|--|--|
| Citocinas implicadas en las respuestas inmunitarias espontáneas  |  |
| Interferones del tipo I: (IFN- $\alpha$ e IFN- $\beta$ ); inhiben la replicación vírica, inhiben la proliferación celular, activan los linfocitos NK y aumentan la expresión de las moléculas de la clase I del MHC  |  |
| TNF- $\alpha$ : media la respuesta del anfitrión frente a las bacterias gramnegativas y otros microorganismos  |  |
| IL1-cx y S: median la respuesta inflamatoria del anfitrión frente a los microorganismos infecciosos  |  |
| IL1Ra: es un antagonista natural de la IL1 y bloquea la señal producida por la IL1   |  |
| IL6: media y regula las respuestas inflamatorias   |  |
| Quimiocinas (IL-8, proteína quimiotáctica del monocito 1 o MCP-1, FIANES y otras): median la quimiotaxis y activación del leucocito  |  |
| Citocinas reguladoras del linfocito  |  |
| a. Inmunoestimuladoras o favorecedoras del crecimiento   |  |
| IL-1: coestimula la activación de los linfocitos T   |  |
| IL-2: factor de crecimiento de linfocitos T, B y NK; activa las células efectoras  |  |
| IL-4: factor de crecimiento de linfocitos T y B; estimula la producción de IgE; aumenta la expresión de las moléculas del MHC de las clases I y II y de FcR $\epsilon$ en los macrófagos; expansión de subgrupo TH2. |  |
| IL-5: crecimiento y activación de linfocitos B   |  |
| IL-6: factor de crecimiento de linfocitos B  |  |
| IL-7: factor de célula estromal; factor de crecimiento de precursores de linfocitos T y B; factor homeostático de linfocito T  |  |
| IL-10: factor de crecimiento y diferenciación de linfocito B   |  |
| IL-9: factor de crecimiento de linfocitos T, linfocitos B, mastocitos, eosinófilos, neutrófilos y células endoteliales   |  |
| IL-12: expansión de subgrupo TH1; activa células efectoras   |  |
| IL-13: factor de crecimiento y diferenciación de linfocitos B; estimula la producción de IgE; aumenta la expresión de moléculas de las clases I y II del MHC y de FcR $\epsilon$ en los macrófagos                   |  |
| TNF- $\beta$ : estimula la función de la célula efectora   |  |
| IL-15: factor de crecimiento de linfocitos NK  |  |
| IL-18: induce IFN- $\gamma$ , GM-CSF y TNF- $\alpha$ en células inmunocompetentes  |  |
| IL-21: junto a la IL-4 regula el cambio de clase a IgG e IgE y la síntesis de Ig   |  |
| IFN- $\gamma$ activa los macrófagos y los linfocitos NK; aumenta la expresión de moléculas de las clases I y II del MHC; inhibe la producción de IgE inducida por la IL4 y la IL13                                   |  |
| b. Inmunosupresoras  |  |
| IL1Rc: regula las actividades de la IL1  |  |
| TGF- $\beta$ : antagoniza las respuestas de los linfocitos   |  |
| IL10: inhibe las actividades de los linfocitos TH1   |  |
| IFN- $\alpha/\beta$ : inhibe la producción de IFN- $\gamma$  |  |
| 3. Citocinas que regulan la hematopoyesis  |  |
| GM-CSF, G-CSF, M-CSF: factores estimulantes de colonias  |  |
| Eritropoyetina (EPO): diferenciación de precursores eritroides   |  |
| IL-3, SCF, receptor de c-kit: regula el desarrollo de la célula troncal  |  |
| IL-4: desarrollo de mastocito  |  |
| IL-5: diferenciación y proliferación de eosinófilo   |  |
| IL-6: diferenciación de linfocitos B   |  |
| IL7: diferenciación de linfocitos B y T  |  |
| IL-8: favorece la supervivencia celular en respuesta a las citocinas hematopoyéticas   |  |
| IL-9: factor de crecimiento de mastocitos  |  |
| IL-11: eleva el recuento de plaquetas en pacientes a los que se administra quimioterapia   |  |
| IL-12: expande y activa los linfocitos NK en reposo  |  |
| IL-15: expande y activa los linfocitos NK en reposo  |  |
| IL-21: limita la viabilidad de los linfocitos NK   |  |
| 4. Citocinas proinflamatorias  |  |
| IL-1, TNF- $\alpha$ , IL6: participan en la respuesta de fase aguda y de forma sinérgica para mediar la inflamación, el choque y la muerte   |  |
| IL-12: estimula la producción de IFN- $\gamma$ por los linfocitos T y NK   |  |
| IL-17: recluta y activa neutrófilos en la vía respiratoria a través de quimiocinas   |  |
| IL-18: induce IFN- $\gamma$ , GM-CSF, TNF- $\alpha$ ; y aumenta los receptores de quimiocinas  |  |
| 5. Citocinas antiinflamatorias   |  |
| IL-4: reduce la producción de IL1 y TNF inducido por la endotoxina   |  |
| IL-6: inhibe la producción de TNF  |  |
| IL-10: suprime las funciones del linfocito y reduce la producción de citocinas proinflamatorias; antiaterogénica   |  |
| IL-11: produce un efecto citoprotector sobre la mucosa intestinal, la piel y la inflamación articular  |  |
| IL-13: reduce las funciones de los macrófagos, suprime la producción de citocinas proinflamatorias   |  |
| TGF- $\beta$ : tiene efectos inmunosupresores, inhibe la expresión de los genes de la IL1 y del TNF  |  |
| IL1R1a: compete con la unión de la IL1 a sus receptores de la superficie celular y bloquea a IL1R  |  |
| TNFRs: receptores solubles de TNF, mediante la unión a TNF, bloquea la interacción de TNF con la célula diana  |  |

\*Esta no es una lista exhaustiva.

Modificada de Whiteside TL: Cytokine measurements and interpretation of cytokine assays in human disease. *J Clin Immunol* 1994;14:327-339.

res de TCR, con los péptidos propios del anfitrión presentados por los antígenos de la clase I o II del HLA en los macrófagos tónicos derivados de la médula ósea, las células dendríticas y, posiblemente, los linfocitos B. Esta interacción media la apoptosis, o muerte celular programada, de

estos timocitos autorreactivos. Los timocitos corticales fetales se encuentran entre las células que con más rapidez se dividen del cuerpo, y aumentan su número unas 100.000 veces en las 2 semanas siguientes a la entrada en el timo de las células madre. A medida que estas células maduran y tiene lugar el proceso de selección mencionado antes, el 97% de todos los timocitos corticales muere. Las células supervivientes ya no tienen una doble positividad respecto del CD4 y el CD8, sino que presentan una u otra, y entonces migran a la médula del timo.

Las funciones del linfocito T se adquieren junto al desarrollo de timocitos con una sola positividad, pero no están completamente desarrollados hasta que las células emigran del timo. Se calcula que una célula madre da lugar a unos 3.000 timocitos medulares maduros, que son resistentes a los efectos líticos de los corticoides. Los linfocitos T comienzan a emigrar del timo hasta el bazo, los ganglios linfáticos y el apéndice en la semana 11.-12.ª de la vida embrionaria, y a las amígdalas en la semana 14.-15.ª. Dejan el timo a través del torrente sanguíneo y se distribuyen por todo el cuerpo, con concentraciones más intensas en las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos, las áreas perioarteriales del bazo y el conducto linfático torácico. Los emigrantes tímicos recientes coexpresan las isoformas de CD45RA y CD62L (selectina L). La reordenación del locus del TCR durante este proceso da lugar a la formación de episomas circulares. Estos círculos de extirpación de la recombinación del TCR (TREC) que sirven de señal pueden detectarse en los linfocitos T que son emigrantes tímicos recientes, mientras que los linfocitos T que se desarrollan fuera del timo no contienen estos episomas. La emigración selectiva de los linfocitos a los órganos linfáticos periféricos está dirigida por la interacción de una molécula de adhesión de superficie linfocitaria, la selectina L, con estructuras hidrocarbonadas situadas sobre regiones especializadas de los vasos sanguíneos de los órganos linfáticos llamadas vénulas de endotelio alto. En la 12.ª semana de gestación, los linfocitos T pueden proliferar en respuesta a lectinas vegetales, como la fitohemaglutinina (PHA) y la concavalina A (Con A), y frente a células alogénas; se han encontrado linfocitos T que se unen a antígenos en la 20.ª semana de gestación. Los corpúsculos (cuerpos) de Hassall, que son espirales de células epiteliales medulares diferenciadas, se ven por primera vez en la médula tímica en la 16.-18.ª semana de la vida embrionaria.

**DESARROLLO Y DIFERENCIACIÓN DEL LÍFOCITO B.** En paralelo a la diferenciación del linfocito T comienza el desarrollo del linfocito B en el hígado fetal antes de la 7.ª semana de gestación. Las células madre CD34 del hígado fetal se siembran en la médula ósea de las clavículas en la 8.ª semana de vida embrionaria y en la de los huesos largos en la 10.ª semana (v. fig. 122-1). Se han definido estadios independientes del antígeno del desarrollo del linfocito B de acuerdo con los patrones de reordenamiento de genes de inmunoglobulinas y con las proteínas superficiales que las células expresan. El prolinfocito B es la primera descendiente de la célula troncal pluripotencial comprometida en la línea B, y se detecta por la presencia de CD34 y CD10 en su superficie, aunque en ella los genes de inmunoglobulinas permanecen en la línea germinal (v. fig. 122-2). La siguiente fase es la del preprelinfocito B, durante la cual los genes de inmunoglobulinas se reordenan pero no se expresan en el citoplasma cadenas pesadas  $\mu$  ni IgM de superficie (IgMs). Estas células se caracterizan después por la coexpresión de CD34, CD10, CD19 y CD40 de membrana y algo después por la presencia adicional de CD73, CD22, CD24 y CD38. Sigue el prelinfocito B que se distingue por la expresión de cadenas pesadas  $\lambda$  citoplásmicas pero no de IgMs, porque todavía no se ha producido ninguna cadena ligera de inmunoglobulina. Estas células continúan expresando todos los antígenos CD vistos en la fase de preprelinfocito B, excepto CD-34 y CD-10, que se pierden; además, expresan CD21. Después viene la fase de linfocito B inmaduro, durante la cual se expresa IgMs pero no IgD. Los genes de las cadenas ligeras se han reordenado y se pierden CD38, pero persisten todos los otros antígenos CD del prelinfocito B. La última fase de desarrollo del linfocito B que no depende del antígeno es el linfocito B maduro o virgen, que coexpresa IgMs e IgDs; también se adquiere CD23 en esta fase, y todos los otros antígenos presentes en las células B inmaduras persisten. Los prelinfocitos B pueden encontrarle en la vida fetal en la 7.ª semana de gestación, los linfocitos B IgMs+ e IgGs+ entre la 7.ª y 11.ª y los linfocitos B IgDs+ e IgAs+ en la 12M3.ª. En la 14.ª semana de vida embrionaria, el porcentaje de linfocitos circulantes que expresan IgMs e IgDs es el mismo que en la sangre del cordón, y algo superior al de la sangre de los adultos.

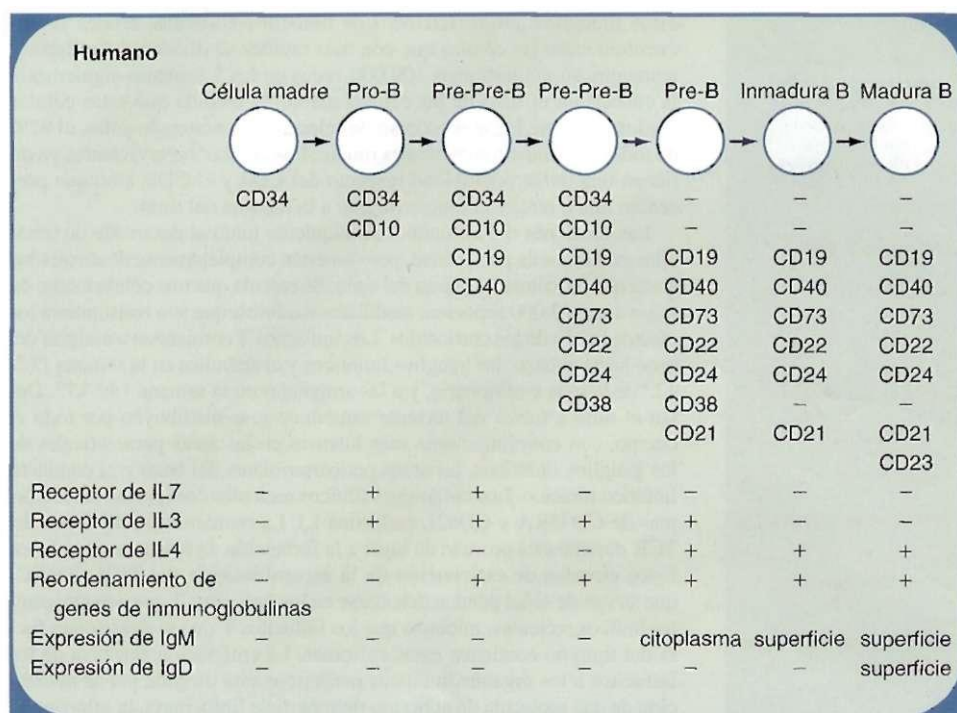


Figura 122-2. Desarrollo de células B humanas independiente del antígeno. {De Flaynes BF, Denning SM: Lymphopoiesis. En Stamatoyannopoulos G, Nienhuis A, Majerus P, Varmus H [eds.]: *Molecular Basis of Blood Diseases*, 22 ed. Filadelfia, WB Saunders, 1994.)

Los estadios dependientes del antígeno del desarrollo del linfocito B son los que se producen tras el estímulo de la célula B madura o virgen por un antígeno a través de su receptor para el antígeno (Igs); el resultado es la diferenciación de la célula y de su progenie en linfocitos B memoria (CD27) Igs-I- (para ese antígeno en particular) y de células plasmáticas, que sintetizan y secretan anticuerpos, que son **inmunoglobulinas específicas frente al antígeno**. La deficiencia en la citidina-desaminasa inducida por la activación (AICDA) o de la uracilo ADN-glucosilasa (UNG), como se ve en dos formas de hipergammaglobulinemia M autosómica recesiva, puede dar lugar a que no se produzca el cambio de isotipo y sólo se formen anticuerpos IgM. Existen cinco **isotipos de inmunoglobulinas**, que se definen por cadenas pesadas únicas: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. La IgG y la IgM, los únicos isotipos fijadores del complemento, son las inmunoglobulinas más importantes de la sangre y de otros líquidos internos que nos protegen ante microorganismos infecciosos. La IgM se limita, sobre todo, al compartimiento intravascular debido a su gran tamaño, mientras que la IgG está presente en todos los líquidos corporales internos. La IgA es la principal inmunoglobulina protectora de las secreciones externas en los aparatos digestivo, respiratorio y urogenital, pero también está presente en el torrente sanguíneo. La IgE, que se encuentra en líquidos corporales internos y externos, participa en la defensa del anfitrión frente a los parásitos. Pero, debido a los receptores de afinidad alta de la IgE presentes en los basófilos y los mastocitos, la IgE es el principal mediador de las reacciones alérgicas del tipo inmediato. Todavía no está clara la función de la IgD. Existen también **subclases de inmunoglobulinas**, incluidas cuatro subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) y dos subclases de IgA (IgA1 e IgA2). Cada una de estas subclases desempeña funciones biológicas diferentes. Por ejemplo, se encuentra actividad de anticuerpos ante polisacáridos sobre todo en la subclase IgG2. Se han observado IgM e IgE en abortos de tan sólo 10 semanas, e IgG tan pronto como a las 11-12 semanas. Aunque estas fases de desarrollo del linfocito B se han descrito en el contexto de la ontogenia de la célula B, es importante saber que a lo largo de la vida posnatal continúa el desarrollo de linfocitos B a partir de células madre pluripotenciales.

A pesar de la capacidad de los linfocitos B para dar lugar a células sintetizadoras y secretoras de inmunoglobulinas, las células plasmáticas no suelen encontrarse en los tejidos linfáticos del feto hasta la 20.ª semana de gestación, y luego aparecen muy rara vez debido a que el útero constituye un ambiente estéril. Se han hallado placas de Peyer en un número significativo en el 5.º mes de vida intrauterina, y se han visto células plasmáticas en la lámina propia en la 25.ª semana de gestación. An-

tes del nacimiento puede haber folículos primarios en los ganglios linfáticos, pero no suele haber folículos secundarios.

Un feto humano comienza a recibir cantidades significativas de IgG materna a través de la placenta alrededor de la 12.ª semana de gestación, y la cantidad aumenta de forma constante hasta que, en el nacimiento, la concentración sérica de IgG en el suero del cordón es comparable o superior a la materna. La IgG es la única clase que atraviesa la placenta en un grado significativo. Las cuatro subclases la atraviesan, pero la IgG2 con menor eficacia. En el suero del cordón se encuentran cantidades pequeñas de IgM (10% en la concentración en adultos) y algunos nanogramos de IgA, IgD e IgE. Como ninguna de estas proteínas atraviesa la placenta, se cree que tienen un origen fetal. Estas observaciones plantean la posibilidad de que ciertos estímulos antigénicos atraviesen normalmente la placenta para provocar respuestas, incluso en fetos no infectados. Algunos lactantes atópicos tienen, en ocasiones, anticuerpos IgE frente a antígenos, como la clara del huevo, a los cuales no se han expuesto al menos de forma conocida durante la vida posnatal, lo que indica que la síntesis de estos anticuerpos IgE podría haberse inducido en el feto por antígenos ingeridos por la madre.

**DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS CITOLÍTICOS ESPONTÁNEOS (NK).** Se encuentra actividad NK en células fetales hepáticas humanas a las 8.-11.ª semanas de gestación. Los linfocitos NK también derivan de precursores de la médula ósea. No es necesario el procesamiento tónico para el desarrollo de los linfocitos NK, aunque estas células se han encontrado en el timo. Tras su liberación de la médula ósea, los linfocitos NK entran en la circulación o emigran al bazo, y muy pocos se quedan en los ganglios linfáticos. En los sujetos normales, los linfocitos NK representan el 8-10% de los linfocitos, cifra que es ligeramente inferior en la sangre del cordón.

Al contrario que los linfocitos T y B, los linfocitos NK no reordenan los genes del receptor del antígeno durante su desarrollo, sino que se definen por su capacidad funcional para mediar la citotoxicidad no específica frente al antígeno. Los linfocitos NK tienen receptores inhibidores de la citólisis (KIRS) que reconocen ciertos antígenos MHC e inhiben la lisis de células alogénas anormales en cuatro patrones específicos de reactividad. Los locus génicos que controlan estos patrones son diferentes a los locus aloantigénicos del MHC tradicionales, y se han situado en el cromosoma 19. Casi todos los linfocitos NK expresan CD56, y >90% expresa CD16 (*Fcγ* RUI) en su superficie celular. Otros antígenos CD que se encuentran en los linfocitos NK son el CD57 (50-60%); el CD7 y el CD2 (70-90%) y el CD8 (30-40%) (v. tabla 122-1). Debido a que los linfocitos NK comparten antígenos de superficie con los linfocitos T y

las células mielocíticas, la relación de los linfocitos NK con estas últimas es todavía imprecisa. Algunas personas con IDCG autosómica recesiva y deficiencias profundas de linfocitos T y B tienen abundantes linfocitos NK, mientras que aquellos con la IDCG ligada al X y déficit de Jak3 no tienen linfocitos T ni NK.

**INTERACCIONES ENTRE LAS CÉLULAS INMUNITARIAS.** La interacción entre las células inmunitarias tiene una importancia crucial para todas las fases de la respuesta inmunitaria adaptativa. Al contrario que el receptor del antígeno del linfocito B (Ig), que puede reconocer antígenos sin procesar, el TCR sólo reconoce péptidos antigénicos procesados presentados a él por moléculas del MHC, tales como los antígenos del HLA A, B y C (antígenos de la clase I) y los del HLA DR, DP y DQ (antígenos de la clase II) presentes en células presentadoras de antígenos (APC, del inglés *antigen-presenting cells*), que son los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos B. Las moléculas del MHC tienen una hendidura en su estructura proteica que se ajusta a los péptidos. Las moléculas del MHC de la clase I se encuentran en la mayoría de las células nucleadas del cuerpo. Las del MHC de la clase II están presentes en los macrófagos, en las células dendríticas y en los linfocitos B. Los péptidos que se hallan en el surco de las moléculas de la clase I del HLA proceden de proteínas sintetizadas normalmente en la célula y que se degradan e introducen en la hendidura. Los péptidos son víricos si las células están infectadas por un virus. Los péptidos presentes en la hendidura de las moléculas de la clase II proceden de antígenos exógenos naturales, como las vacunas o las proteínas bacterianas. Estas proteínas son captadas por las APC, se degradan y se expresan en la superficie celular dentro de la hendidura de las moléculas del HLA de la clase II. El TCR interactúa entonces con la molécula del HLA que transporta el péptido y, a través de su enlace funcional y físico con el complejo CD3 de las moléculas transductoras de señales, envía una señal al linfocito T para que produzca citocinas que, finalmente, dan lugar a la activación y proliferación del linfocito T.

Dos de las principales funciones de los linfocitos T son enviar señales a los linfocitos B para que sinteticen anticuerpos, mediante la producción de citocinas y moléculas de membrana que pueden servir como ligandos para moléculas superficiales del linfocito B, y matar las células infectadas por virus o las células tumorales. Para que un linfocito T desempeñe cualquiera de estas funciones debe primero unirse a una APC o una célula diana. Para que esta unión sea de afinidad alta, varias moléculas de los linfocitos T, además del TCR, se adosan a las moléculas de las APC o las células diana. La molécula CD4, presente en los linfocitos TH, se une directamente a las moléculas de la clase II del MHC en las APC. El CD8, presente en los linfocitos T citotóxicos, se une a la molécula de la clase I del MHC en la célula diana. Tanto las moléculas CD4 como las CD8 participan de manera directa en la regulación de la activación del linfocito T, y se unen físicamente a nivel intracelular a la tirosina cinasa p56-lck. La cola citoplasmática del CD45, el antígeno leucocitario común, es una tirosina-fosfatasa capaz de regular la transducción de señales en el linfocito T; esto se debe al hecho de que el p56-lck es un sustrato para la actividad de fosfatasa de CD45. Dependiendo de qué isoforma de CD45 esté presente en el linfocito T (CD45RO en los linfocitos T memoria y CD45RA en los linfocitos T vírgenes), se han propuesto mecanismos por los cuales CD45 podría aumentar o reducir la activación del linfocito T. De hecho, una forma de IDCG se debe a un déficit de CD45. LFA-1 en el linfocito T se une a una proteína llamada ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular 1), ahora denominada CD54, en las APC. CD2 en los linfocitos T se une a LFA-3 (CD58) en las APC. La adhesión de los linfocitos T a las células presentadoras de antígeno estimula a los linfocitos TH para que produzcan interleucinas y aumenten la expresión en su superficie de moléculas como el ligando de CD40 (CD154), que ayuda a los linfocitos B y a los linfocitos T citotóxicos a destruir sus objetivos.

En la respuesta primaria de anticuerpos, el antígeno original es transportado hasta un ganglio linfático de drenaje, es captado por células especializadas llamadas células dendríticas foliculares (FDC, del inglés *follicular dendritic cells*) y se expresa en su superficie. Los linfocitos B vírgenes que expresan Igs específica frente a ese antígeno se unen entonces al antígeno presente en la superficie de las FDC. Si la afinidad del anticuerpo Igs del linfocito B por el antígeno presente en las FDC es lo suficientemente fuerte, y si los linfocitos T cooperadores activados proporcionan otras señales, el linfocito B evoluciona hacia una célula plasmática productora de anticuerpos. Si la afinidad no es lo bastante

fuerte, o no se reciben señales del linfocito T, el linfocito B muere por apoptosis. Las señales procedentes de los linfocitos TH activados son varias citocinas que secretan (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 e IL-21) (v. tabla 122-2) y una molécula de superficie del linfocito T, CD154, que, al contacto del linfocito T con el linfocito B, se une al CD40 de la superficie del linfocito B. El CD40 es una glucoproteína de membrana integral del tipo I que se expresa en los linfocitos B, los monocitos, algunos carcinomas y algunos otros tipos de células. Perteneciente a la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF)/factor de crecimiento neural. El entrecruzamiento del CD40 de los linfocitos B por el CD154 de los linfocitos T en presencia de ciertas citocinas hace que los linfocitos B proliferen e inicien la síntesis de inmunoglobulinas. En la respuesta inmunitaria primaria sólo suelen producirse anticuerpos IgM, y la mayoría de ellos con una afinidad relativamente baja. Algunos linfocitos B se convierten en linfocitos B de memoria durante la respuesta inmunitaria primaria. Estas células cambian sus genes de inmunoglobulina de forma que sintetizan anticuerpos IgG, IgA e IgE con una mayor afinidad ante la exposición secundaria al mismo antígeno. La respuesta de anticuerpos secundaria se produce cuando estos linfocitos B de memoria se encuentran otra vez con el antígeno. Se forman de nuevo células plasmáticas igual que en la respuesta primaria, pero se generan muchas más células y con mayor rapidez, y se sintetizan anticuerpos IgG, IgA e IgE. Además, los cambios en los genes de las inmunoglobulinas (hipermutación somática [HMS]) aumentan la afinidad de estos anticuerpos. Se observa una falta de HMS en el déficit de AID o UNG. El patrón exacto de respuesta de isotipo frente al antígeno en los sujetos normales varía según el tipo de antígeno y las citocinas presentes en el microambiente.

Para las lisis mediadas por NK, la unión al objetivo tiene una importancia fundamental. Esto se ve mejor en las personas que tienen una deficiencia en la adhesión del leucocito del tipo 1 (LAD1), que tienen mutaciones en el gen que codifica CD18 o la cadena p<sup>1</sup> de tres moléculas de adhesión diferentes (LFA-1, CR3 y p150,95) y que carecen de la función NK. Por consiguiente, la unión de los linfocitos NK a sus objetivos está facilitada por las interacciones LFA-1-ICAM. El CD56 o NCAM (moléculas de adhesión de células nerviosas) también media la adhesión homotípica de los linfocitos NK. El FcγRIII, o receptor de afinidad baja de la IgG, tiene una mayor afinidad por la IgG cuando está presente en los linfocitos NK que en los neutrófilos. FcγRIII también permite a los linfocitos NK mediar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA), donde el anticuerpo se une al FcγRIII a través de su región Fe. La porción de combinación con su antígeno de la IgG se une a la célula diana, y el linfocito NK, unido a la diana por la porción Fe del anticuerpo, mata a la célula diana.

## LINFOPYESIS POSNATAL

**LINFOCITOS T Y SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T.** Aunque el porcentaje de linfocitos T CD3 en la sangre del cordón es algo menor que en la sangre periférica de los niños y los adultos, los linfocitos T están presentes en un número más elevado, debido a que el número de linfocitos totales es más alto en todos los lactantes normales. Una distinción adicional es que el cociente entre los linfocitos CD4 y CD8 suele ser mayor (3,5-4:1) en la sangre del cordón que en la sangre de los niños y los adultos (1,5-2:1). Casi todos los linfocitos T de la sangre del cordón expresan la isoforma CD45RA (virgen), y persiste un predominio de linfocitos CD45RA sobre los CD45RO durante los 2-3 primeros años de vida; después, el número de células que expresan estas dos isoformas se iguala de forma gradual. Los linfocitos TH pueden subdividirse a su vez de acuerdo con las citocinas que producen cuando se activan. Los linfocitos TH1 producen IL-2 e IFN-γ, que favorecen las respuestas de hipersensibilidad retardada o del linfocito T citotóxico, mientras que los linfocitos TH2 producen IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e IL-21 (v. tabla 122-2), que favorecen la respuesta de los linfocitos B y la sensibilización alérgica. Existen subgrupos adicionales importantes de linfocitos T que ejercen acciones reguladoras. Entre ellos están los linfocitos T CD25+ (linfocitos Treg), considerados importantes en la evitación de las enfermedades autoinmunitarias, y los linfocitos T, que tienen características fenotípicas de los linfocitos NK (linfocitos NK-T). Los linfocitos T de la sangre del cordón tienen la capacidad de responder normalmente a los mitógenos del linfocito T (PHA, Con A y PWM), y son capaces de montar una respuesta normal en mez-

das de leucocitos. Los recién nacidos normales también tienen la capacidad de desarrollar respuestas de linfocitos T específicos frente al antígeno desde el nacimiento, como se demuestra por una reactividad fuerte a la tuberculina pocas semanas después de la vacunación con BCG cuando se administra el primer día de vida. Debido a que durante los primeros meses de vida los pacientes pueden tener defectos intensos y no reconocidos de linfocitos T, la mayoría de los hospitales irradian ahora de forma habitual todos los derivados sanguíneos que se administran a los lactantes. Los defectos de los linfocitos T pueden detectarse fácilmente incluso en el nacimiento calculando el número absoluto de linfocitos, porque los linfocitos T constituyen normalmente el 70% de los linfocitos circulantes y su falta da lugar a una linfopenia llamativa (v. fig. 121-2 y cap. 716).

**LINFOCITOS B E INMUNOGLOBULINAS.** Los recién nacidos tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones por microorganismos gramnegativos, porque los anticuerpos IgM, que son opsoninas termoestables, no atraviesan la placenta. La concentración de opsonina termolábil, C3b, también es menor en el suero del recién nacido que en el del adulto. Estos factores son probablemente responsables de que los polimorfonucleares del recién nacido no fagociten bien algunos microorganismos. Los anticuerpos IgG transmitidos desde la madre sirven de manera adecuada como opsoninas termoestables para la mayoría de las bacterias grampositivas, y los anticuerpos IgG frente a los virus aportan una protección eficaz. No obstante, debido a que existe una deficiencia relativa de la subclase IgG2, puede haber una deficiencia de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos capsulares. Dado que los lactantes prematuros han recibido menos IgG materna en el momento del nacimiento que los lactantes a término, la actividad opsonizadora del suero es baja frente a todos los tipos de microorganismos.

Los linfocitos B están presentes en la sangre del cordón en porcentajes algo superiores, pero en un número considerablemente mayor que en la sangre de los niños y los adultos, lo que refleja el mayor recuento absoluto de linfocitos en todos los lactantes normales. Los linfocitos B de la sangre del cordón no sintetizan la amplia variedad de isotipos de inmunoglobulinas que llevan a cabo los linfocitos B de los niños y los adultos cuando se les estimula con anti-CD40 más IL-4 o IL-10; por el contrario, producen sobre todo IgM y en una cantidad mucho menor.

Los recién nacidos comienzan a sintetizar anticuerpos de la clase IgM a una velocidad mayor muy pronto después del nacimiento, en respuesta al inmenso estímulo antigénico de su nuevo ambiente. Los recién nacidos prematuros parecen tan capaces de hacer esto como los nacidos a término. Alrededor del 6.º día después del nacimiento, la concentración sérica de IgM aumenta con rapidez. Este aumento continúa hasta conseguir las concentraciones del adulto alrededor del primer año de edad. El suero del cordón del recién nacido normal no infectado no contiene IgA detectable. La IgA sérica se detecta normalmente por primera vez alrededor del 13.º día de la vida posnatal; la concentración aumenta de manera gradual durante la primera parte de la infancia hasta conseguir las concentraciones del adulto entre los 6 y 7 años de edad. La sangre del cordón contiene concentraciones de IgG comparables o mayores a las del suero materno. La IgG materna desaparece gradualmente durante los primeros 6-8 meses de vida, mientras aumenta la síntesis de IgG por parte del niño (IgG1 e IgG3 antes que IgG2 e IgG4 durante el primer año) hasta conseguir la concentración de IgG total del adulto alrededor de los 7-8 años de edad. La IgG1 y la IgG4 alcanzan en primer lugar las concentraciones del adulto, seguidas de la IgG3 a los 10 años y de la IgG2 a los 12 años. La concentración total de inmunoglobulinas en lactantes suele alcanzar su nivel más bajo alrededor del 3.º-4.º mes después del nacimiento. El desarrollo de la IgE, en general, sigue al de la IgA. Después de alcanzarse las concentraciones del adulto de todas las inmunoglobulinas, estos valores permanecen constantes para un sujeto normal. La capacidad de producir anticuerpos específicos frente a antígenos proteínicos se encuentra intacta en el momento del nacimiento. Pero los lactantes normales no suelen producir anticuerpos frente a antígenos polisacáridos hasta pasados los 2 años de edad, a no ser que el polisacárido esté conjugado con un transportador proteínico, como es el caso de las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* del tipo b (Hib) y de *Streptococcus pneumoniae*.

**LINFOCITOS NK.** El porcentaje de linfocitos NK en la sangre del cordón suele ser menor que en la sangre de los niños y adultos, pero el número absoluto de linfocitos NK es aproximadamente el mismo debido al ma-

yor número de linfocitos. La capacidad de los linfocitos NK de la sangre del cordón de mediar la lisis de las dianas en análisis de los linfocitos NK o análisis de DCCA es alrededor de dos tercios la de los adultos.

**DESARROLLO DE LOS ÓRGANOS LINFÁTICOS.** El tejido linfático es en proporción pequeño, pero está bien desarrollado en el nacimiento y madura con rapidez en el período posnatal. El timo es más grande respecto al tamaño del cuerpo durante la vida fetal, y en el momento del nacimiento suele tener dos tercios de su peso maduro, que alcanza durante el primer año de vida. No obstante, alcanza una masa máxima justo antes de la pubertad, y después involucre de manera gradual. Al año de edad, todas las estructuras linfáticas están maduras desde el punto de vista histológico. Los recuentos absolutos de linfocitos en la sangre periférica también alcanzan un máximo durante el primer año de vida. El tejido linfático periférico aumenta con rapidez su masa durante la lactancia y primera parte de la infancia. Alcanza el tamaño del adulto a los 6 años de edad, supera estas dimensiones durante los años prepuberales y, después, sufre una involución coincidente con la pubertad. Pero el bazo aumenta gradualmente su masa durante la maduración, y no alcanza su peso completo hasta la fase adulta. El número medio de placas de Peyer en el nacimiento es la mitad que en la adultez, y aumenta en forma gradual hasta que el número medio del adulto se supera durante los años de la adolescencia.

#### HERENCIA DE LAS ALTERACIONES DEL DESARROLLO DE LOS LINFOCITOS T, B Y NK

Se han descrito más de 120 síndromes por inmunodeficiencias (v. tabla 121-7). Se han identificado defectos moleculares específicos en alrededor de 100 de estas enfermedades. La mayoría son rasgos recesivos, varios de los cuales se deben a mutaciones en genes del cromosoma X, y otros a mutaciones en cromosomas autosómicos. Se conocen las bases moleculares de seis inmunodeficiencias ligadas al cromosoma X que afectan a los linfocitos T, B y NK o combinaciones de ellos (v. caps. 123-125): la inmunodeficiencia con hipergammaglobulinemia M, el síndrome linfoproliferativo, la agammaglobulinemia, la IDCG, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el modulador esencial del factor nuclear kappa B (NEMO). Los defectos autosómicos cuya base molecular se conoce son: 1) las inmunodeficiencias combinadas debidas a anomalías en las enzimas de la vía de recuperación de las purinas, la adenosina desaminasa (ADA, codificada por un gen situado en el cromosoma 20q13-ter) o la fosforilasa del nucleósido pirina (PNP, codificada por un gen situado en el cromosoma 14q13.1), 2) inmunodeficiencias combinadas debidas a mutaciones en el gen que codifica ZAP-70 (localizado en el cromosoma 2q12), una tirosina cinasa de la familia no-src importante en la translocación de señales en el linfocito T; 3) IDCG debidas a las mutaciones en el gen del cromosoma 19p13.1 que codifica la cinasa Jano 3 (Jak3), el transductor de señal primario de la cadena gamma del receptor común de citocinas (7c); 4) mutaciones en genes situados en el cromosoma 11 que codifican componentes del receptor del linfocito T, es decir CD3 7, 8 y E; 5) IDCG debida a mutaciones en los genes de la activación de la recombinasa (*RAG1* y *RAG2*), y 6) IDCG debida a mutaciones en el gen del cromosoma 5p13 que codifica la cadena  $\alpha$  del receptor de la IL-17. Éstos son sólo algunos de los trastornos en los que se han descubierto mutaciones génicas, y su número está creciendo, con más de 15 identificados durante el último año.

#### DIAGNÓSTICO PRENATAL Y DETECCIÓN DE PORTADORES

El diagnóstico intrauterino de los déficit de ADA y PNP se establece mediante análisis enzimáticos realizados en las células amnióticas (frescas o cultivadas) obtenidas antes de la 20.ª semana de gestación. El diagnóstico de diferentes defectos ligados al cromosoma X puede establecerse por análisis de mutación directa del cromosoma X de las células obtenidas de muestras de vellosidad coriónica o amniocentesis en los lactantes varones a cuyas madres se ha identificado como portadoras. El diagnóstico de la IDCG u otras deficiencias graves de linfocitos T con enzimas normales, las deficiencias del antígeno de las clases I o II del MHC, la enfermedad granulomatosa crónica (EGC) o el síndrome de Wiskott-Aldrich (por el tamaño de las plaquetas), se establecen mediante pruebas adecuadas del fenotipo o de función en pequeñas muestras de sangre ob-



tenida por fetoscopia en las 18.-22. semanas de gestación, pero este proceso conlleva un riesgo significativo. Pueden realizarse los mismos procedimientos diagnósticos en sangre del cordón, pero en la actualidad ni en EE.UU. se realizan pruebas de detección selectiva de inmunodeficiencia usando la sangre del cordón de los recién nacidos (v. cap. 121). Los portadores del déficit de ADA y PNP se detectan mediante análisis enzimáticos cuantitativos realizados en muestras de sangre. A los portadores de la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, la IDCG ligada al cromosoma X o el síndrome de Wiskott-Aldrich, se les identifica mediante técnicas diseñadas para detectar una inactivación no aleatoria del cromosoma X en una o más líneas de células sanguíneas o por análisis de mutación directa si se conoce la mutación de la familia.

- Arkwright PD, Abinun M, Cant AJ: Autoimmunity in human primary immunodeficiency diseases. *Blood* 2002;99:2694-2702.
- Buckley RH: Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1313-1324.
- Fischer A: Human primary immunodeficiency diseases: A perspective. *Nat Immunol* 2004;5:23-30.
- Fuentes-Panana EM, Mannish G, Monroe JG: Basal B-cell receptor signaling in B lymphocytes: Mechanisms of regulation and role in positive selection, differentiation, and peripheral survival. *Immunol Rev* 2004;197:26-40.
- Gill J, Malin M, Sutherland J, y cols.: Thymic generation and regeneration. *Immunol Rev* 2003;195:28-50.
- Haynes BF, Markert ML, Sempowski GD, y cols.: The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol* 2000;18:529-560.
- Jiang H, Chess L: An integrated view of suppressor T cell subsets in immunoregulation. *J Clin Invest* 2004;114:1198-1208.

## Capítulo 123 ■ Defectos primarios de la producción de anticuerpos

Entre todas las inmunodeficiencias primarias, las más frecuentes son las que afectan a la producción de anticuerpos. La falta selectiva de IgA sérica y secretora es el defecto más frecuente, con cifras que van de 1/333 a 1/18.000 personas en diferentes razas. Por el contrario, la agammaglobuli-

nemia se produce con una frecuencia de sólo 1/10.000 a 1/50.000 personas. A los pacientes con déficit de anticuerpos se les suele reconocer porque sufren infecciones recidivantes por bacterias encapsuladas, o porque tienen antecedentes de fracasos de tratamientos antibióticos; algunos sujetos con déficit selectivos de IgA o lactantes con hipogammaglobulinemia transitoria pueden no tener infecciones, o presentar muy pocas (v. tabla 121-3). Se han identificado los productos de los genes defectuosos en muchos trastornos de la producción de anticuerpos primarios (v. tabla 123-1) y algunos se han localizado (v. fig. 123-1). A veces el defecto no está en el propio linfocito B, sino en los linfocitos T necesarios para la función del linfocito B.

### AGAMMAGLOBULINEMIA LIGADA AL CROMOSOMA X (ALX)

Los pacientes con agammaglobulinemia ligada al X (ALX), o **agammaglobulinemia de Bruton**, tienen un defecto profundo en el desarrollo de los linfocitos B que da lugar a una hipogammaglobulinemia grave, ausencia de linfocitos B circulantes, amígdalas pequeñas o ausentes y falta de ganglios linfáticos palpables.

**GENÉTICA Y PATOGENIA.** El gen anormal en la ALX se sitúa en el q22, en el brazo largo del cromosoma X, y codifica las tirosina cinasas de proteínas de linfocito B **Btk (tirosina cinasa de Bruton)**. La Btk es miembro de la familia Tec de tirosina cinasas citoplasmáticas, y se expresa en concentraciones elevadas en todas las líneas de células B, incluidos los prelinfocitos B. Parece necesaria para la expansión y maduración del prelinfocito B hacia linfocitos B que expresen Ig de superficie, pero probablemente participa en todas las fases del desarrollo del linfocito B; también se ha encontrado en células de la serie mielocítica. Hasta la fecha se han identificado más de 554 mutaciones del gen *Btk* humano; engloban la mayor parte de las porciones codificadoras del gen. No existe una relación clara entre la localización de la mutación y el fenotipo clínico (v. fig. 123-2). Los portadores se detectan identificando la inactivación no aleatoria del cromosoma X en los linfocitos B, o por análisis de mutación directa. El diagnóstico prenatal de los fetos varones afectados es posible mediante análisis de mutación si el defecto se conoce en la familia.

La expresión de Btk en las células de la línea mielocítica tiene interés porque los niños varones con una ALX presentan a menudo neutropenia en la fase aguda de una infección. Debemos suponer que Btk es sólo una de las moléculas de transducción de señales que participa en la maduración mielocítica, y que la neutropenia se observa en la ALX sólo cuando es necesaria una producción rápida de estas células. En la médula ósea

**TABLA 123-1. Bases genéticas de enfermedades primarias por déficit de anticuerpos**

| CROMOSOMA Y REGIÓN    | PRODUCTO GENICO   | ALTERACIÓN   | DEFICIENCIAS FUNCIONALES   |
|-----------------------|---|--|--|
| 2p11                  | Cadena K  | Déficit de cadena K  | Falta de inmunoglobulinas con cadenas K  |
| 2q33                  | Coestimulador inducible (ICOS)  | IDVC (inmunodeficiencia variable común) con déficit de ICOS                  | Concentraciones bajas o nulas de inmunoglobulinas  |
| 6p21.3                | Desconocido   | Déficit selectivo de IgA; IDVC   | IgA baja o nula; concentraciones bajas de todas las inmunoglobulinas en IDVC   |
| 12p13                 | Citidina-desaminasa inducida por la activación (AICDA)*   | Hipergammaglobulinemia M autosómica recesiva (HIGM2)                         | No se producen anticuerpos IgG, IgA ni IgE   |
| 12q23-q24.1           | Uracilo ADN-glucosilasa (UBG)   | Hipergammaglobulinemia M autosómica recesiva                                 | No se producen anticuerpos IgG, IgA ni IgE   |
| 14q32.3               | Cadenas pesadas de inmunoglobulinas*  | Agammaglobulinemia sin linfocitos B; en otros déficit selectivos de isotipos | No producción de anticuerpos, falta de linfocitos B, mutaciones cadena pesada u; en otras no hay subclases pero hay linfocitos B |
| 16p11.2               | CD19  | IDVC con déficit de CD19   | Concentración baja o nula de inmunoglobulinas  |
| 17p11.2               | TACI* (activador transmembrana e interactor con el modulador de calcio y ligando de la ciclofilina) | IDVC con déficit de TACI   | Concentración baja o nula de inmunoglobulinas  |
| 20                    | CD40*   | Hipergammaglobulinemia M autosómica recesiva del tipo 3 (HIGM3)              | No produce anticuerpos IgG, IgA ni IgE   |
| <u>22q13. Eq13.31</u> | BAFF-R (factor activador del linfocito B de la familia del receptor del TNF)                        | IDCV con déficit de BAFF-R   | Concentración baja o nula de inmunoglobulinas  |
| Xq22                  | Cinasa de tirosina de Bruton (Btk)*   | Agammaglobulinemia ligada al X (ALX, o agammaglobulinemia de Bruton)         | No produce anticuerpos, faltan linfocitos B  |
| Xq25                  | Proteína asociada a SLAM (SH2D1A)*  | Enfermedad linfoproliferativa ligada al X (LPX)                              | Falta de anti-EBNA (antígeno nuclear del virus de Epstein-Barr) e inmunidad celular de vida larga; reducción de inmunoglobulinas |
| Xq26                  | CD154 (ligando de CD40)*  | Síndrome de hipergammaglobulinemia M ligada al X (HIGM1)                     | No produce anticuerpos IgG, IgA ni IgE   |
| Xq28                  | Modulador esencial del factor nuclear K (NEMO)*   | Displasia ectodérmica anhidrótica con inmunodeficiencia                      | Aumento de IgM o déficit de subclases de IgG o de anticuerpos frente a polisacáridos   |

\*Gen clonado y secuenciado

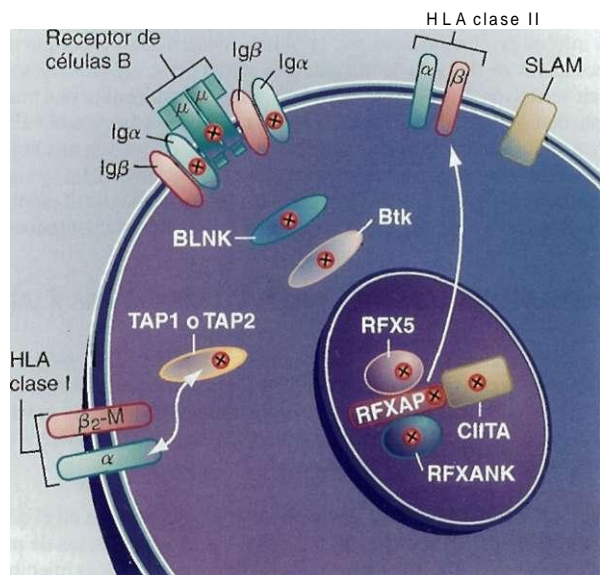
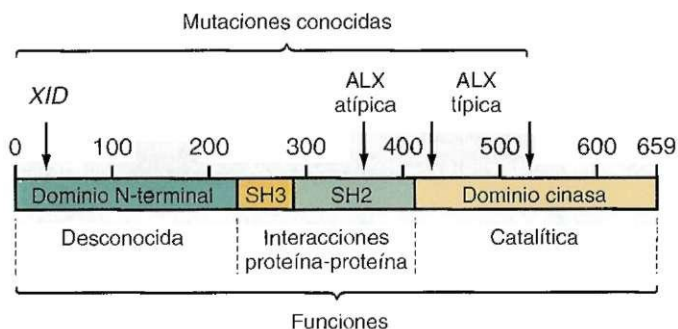


Figura 123-1. Localizaciones de las proteínas imitantes (X) en los linfocitos B identificados en las enfermedades por inmunodeficiencias primarias. B<sub>m</sub>, B<sub>2</sub> microglobulina; BLNK, proteína adaptadora ligadora del linfocito B; Btk, tirosina cinasa de Bruton; RFX, factores de transcripción RFXAP y CIITA; SLAM, molécula señal de activación del linfocito; TAP1 y TAP2, transportadores del antígeno procesado. (De Buckley RFI: Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1313-1324.)

se encuentran algunos prelinfocitos B; el porcentaje de linfocitos B en la sangre periférica es  $< 1\%$ . El porcentaje de linfocitos T está aumentado, las subpoblaciones de linfocitos T son normales, y la función del linfocito T se encuentra intacta. El timo es normal.

Se ha visto que cinco defectos autosómicos recesivos dan lugar a la agammaglobulinemia con falta de linfocitos B circulantes (v. fig. 123-2), incluidas mutaciones de los genes que codifican: 1) el gen de la cadena pesada  $\mu$ ; 2) la molécula transductora de señales Igα; 3) una proteína adaptadora ligadora del linfocito B (BLNK); 4) el sustituto de la cadena ligera  $\lambda$ ; y 5) en el gen que contiene repeticiones ricas en leucina (LRR8).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La mayoría de los niños varones afectados por la ALX permanecen bien durante los primeros 6-9 meses de vida



proteína BTK. Las eliminaciones y mutaciones puntuales en BTK identificadas hasta la fecha en muchos niños con ALX clásica están en el dominio cinasa, mientras que los ratones CByVn xid con un defecto de linfocitos B menos grave tienen una mutación puntual que provoca una sustitución de un aminoácido en la posición 28 del dominio N terminal. Un varón con un defecto menos grave en los linfocitos B que la clásica ALX presentaba una mutación puntual en la posición 361 del dominio SH2. De manera más reciente se han descrito niños con ALX clásica que poseen mutaciones en las seis zonas de mutación y en el dominio SH2. (De Buckley RH: Breakthroughs in the understanding and therapy of primary immunodeficiency. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41:665-90.)

debido a los anticuerpos IgG transmitidos desde la madre. Después adquieren infecciones por microorganismos piogénicos extracelulares, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, a no ser que se les administren antibióticos o inmunoglobulinas profilácticas. Las infecciones comprenden la sinusitis, la otitis media, la neumonía o, con menor frecuencia, la septicemia o la meningitis. También son especialmente problemáticas las infecciones por *Mycoplasma*. No suelen verse infecciones micóticas crónicas; la neumonía por *Pneumocystis carinii* es rara. Las infecciones víricas suelen tratarse de la manera normal, con la excepción de los virus de la hepatitis y los enterovirus. Ha habido varios ejemplos de parálisis tras vacunas de la poliomielitis vivas, y se han producido infecciones del sistema nervioso central crónicas y a veces mortales por varios virus ECHO. Estas observaciones indican la importante función de los anticuerpos, sobre todo de la IgA secretora, en la defensa del anfitrión frente a los enterovirus. Se ha observado una dermatomiositis parecida a la rinositis vírica. También se ha descrito un déficit de la hormona de crecimiento asociada a la ALX.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico de la ALX debe sospecharse si se encuentra una hipoplasia linfática en la exploración física, con escaso o ningún tejido amigdalario y ningún ganglio linfático palpables, y concentraciones séricas de IgG, IgA, IgM e IgE muy por debajo del límite del 95% de confianza respecto de controles con una raza y edad similares (v. cap. 716), habitualmente con  $< 100$  mg/dl de inmunoglobulinas totales. En esta enfermedad son anormalmente bajas las concentraciones de anticuerpos espontáneos frente a antígenos polisacáridos de hemátides del tipo A y B (isohemaglutininas) y de los anticuerpos frente a antígenos que se administran en general en las vacunas, mientras que son normales en la hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia. La citometría de flujo es una prueba importante para demostrar la falta de linfocitos B circulantes, lo que distingue esta enfermedad de la inmunodeficiencia variable común y de la hipogammaglobulinemia transitoria de la lactancia.

#### INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN

La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es un síndrome caracterizado por una hipogammaglobulinemia con linfocitos B con un fenotipo normal. También se la ha llamado «hipogammaglobulinemia adquirida» por la edad en general tardía de comienzo de las infecciones. Los pacientes con una IDVC pueden tener unas manifestaciones clínicas similares a las de la ALX en cuanto a los tipos de las infecciones experimentadas y los microorganismos implicados; sin embargo, la meningoencefalitis por virus ECHO es rara en los pacientes con IDVC. Al contrario de lo que sucede en la ALX, la distribución por sexos en la IDVC es prácticamente igual, la edad de comienzo es posterior (aunque puede estar presente en la lactancia) y las infecciones son menos graves.

**GENÉTICA Y PATOGENIA.** En la mayoría de los pacientes no se ha identificado un diagnóstico molecular. La IDVC es una categoría de inmunodeficiencias primarias que consiste en varios defectos genéticos diferentes. Los genes conocidos actualmente como causantes del fenotipo de la IDVC cuando han mutado son el déficit de ICOS (coestimulador inducible), *SH2DIA* (responsable de la enfermedad linfoproliferativa ligada al X [XLP]), *CDJ9*, *BAFFR* (receptor del factor activador del linfocito B de la familia del TNF [factor de necrosis tumoral]) y *TAC1* (activador transmembrana e interactor con el modulador de calcio y ligando de la ciclofilina).

Debido a que la IDVC aparece en familiares de primer grado de pacientes con un déficit selectivo de IgA, y a que algunos pacientes con un déficit de IgA se vuelven después panhipogammaglobulinémicos, un subtipo de IDVC puede tener una base genética común con el déficit de IgA. La elevada incidencia de concentraciones anormales de inmunoglobulinas, autoanticuerpos, enfermedades autoinmunitarias y neoplasias malignas en la IDVC y el déficit de IgA y en sus familiares también indica una influencia hereditaria compartida. Este concepto se ve apoyado por el descubrimiento de una elevada incidencia de eliminaciones del gen C4-A y de alelos del gen raro de C2 en la región del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de la clase III en los sujetos con un

déficit de IgA o una IDVC, lo que sugiere que hay un gen común de proclividad en esta región del cromosoma 6. Los individuos afectados por el déficit de IgA y la IDVC comparten sólo un pequeño número de haplotipos de HLA, y al menos 1 de 2 haplotipos particulares están presentes en el 77% de los afectados. En una gran familia con 13 miembros, 2 presentaban un déficit de IgA y 3 IDVC. Todos los pacientes con inmunodeficiencia en la familia tenían, al menos, una copia de un haplotipo del MHC que es anormalmente frecuente en el déficit de IgA y en la IDVC: HLA-DQB1 \*0201, HLA-DR3, C4B-Sf, C4A suprimido, GI 1-15, Bf-0,4, C2a, HSP7ü-7,5, TNFa-5, HLA-B8 y HLA-A1. En un estudio de 83 familias con varios miembros afectados por un déficit de IgA e IDVC se observó un aumento de un alelo compartido en el cromosoma 6p12 en la parte proximal del MHC en un locus de proclividad denominado ahora locus *HLADQ/DR*. Análisis genéticos más sensibles realizados en 101 familias con múltiples casos y en 110 familias con un solo caso localizaron el defecto en el locus *HLADQ/DR*. Se sospecha que factores ambientales, sobre todo fármacos como defenilhidantoína, D-penicilamina, oro y sulfasalazina, pueden desencadenar la expresión de la enfermedad en sujetos con un fondo genético permisivo.

La mayoría de los casos de IDVC son esporádicos o siguen un patrón de herencia autosómico dominante. Ha habido pacientes que han tenido un patrón de herencia autosómico recesivo que parecían del **coestimulador inducible (ICOS)**, una proteína de superficie de los linfocitos T activados. La unión de ICOS a su ligando induce un incremento significativo de la proliferación del linfocito T y de la producción de citocinas, en especial de IL-10, a la que se ha implicado en la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas. Nueve de tales pacientes procedentes de 6 familias tenían eliminaciones genómicas grandes homocigóticas del *en ICOS*, lo que señala un efecto fundador.

Otros pacientes con una presentación clínica de IDVC tenían mutaciones que afectaban a intermediarios en las vías de transmisión de señales y desarrollo del linfocito B. En concreto, se han identificado en estos pacientes defectos en *CD19*, *BAFF-R* y *TACI*. BAFF y APRIL sirven de ligandos para BAFF-R, TACI y el antígeno de maduración del linfocito B (BCMA). Los pacientes con mutaciones de BAFF-R o TACI carecen probablemente de las señales del linfocito B proporcionadas mediante la interacción con BAFF y APRIL para favorecer la maduración adecuada y la generación de un repertorio diverso de anticuerpos.

A pesar del número normal de linfocitos B circulantes portadores de inmunoglobulinas y de la presencia de folículos corticales linfáticos, los linfocitos B sanguíneos de los pacientes con IDVC no se diferencian en células productoras de anticuerpos cuando se les estimula con el mitógeno de fitolaca americana (PWM) en el laboratorio, aunque se cultiven junto a linfocitos T normales. A los linfocitos B de algunos pacientes se les puede estimular para que cambien el isotipo y sintetizen y secreten algunas inmunoglobulinas cuando se les estimula con anti-CD40 e IL4 o IL-10. Suele haber linfocitos T y subgrupos de éstos en porcentajes normales, aunque la función de linfocito T se encuentra deprimida en algunos pacientes.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los déficit de anticuerpos e inmunoglobulinas en el suero en los pacientes con IDVC pueden ser tan profundos como en la ALX. Los pacientes con IDVC forman a menudo autoanticuerpos, y tienen amígdalas y ganglios linfáticos de tamaño normal o aumentado, y alrededor del 25% presentan esplenomegalia. La IDVC también se ha asociado con un síndrome de tipo esprúe, con o sin hiperplasia linfática folicular nodular intestinal, timoma, alopecia areata, anemia hemolítica, atrofia gástrica, acloridia, trombocitopenia y anemia perniciosa. También se producen neumonía intersticial linfática, pseudo-linfoma, linfomas de célula B, amiloidosis y granulomas sarcoideos no caseificantes en los pulmones, el bazo, la piel y el hígado. Existe una probabilidad 438 veces mayor de sufrir linfomas en las mujeres afectadas a los 50-60 años. La IDVC se resuelve de forma transitoria o permanente en pacientes que adquieren una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), según algunos estudios.

#### DÉFICIT SELECTIVO DE IGA

Una falta aislada o una presencia mínima (<10 mg/dl) de IgA sérica y secretora constituye la inmunodeficiencia más frecuente y mejor defini-

da, con una frecuencia de la enfermedad del 0,33% de la población. Este trastorno también se asocia ocasionalmente a enfermedad.

El defecto básico que provoca el déficit de IgA es desconocido. Hay linfocitos B sanguíneos con un fenotipo normal. El déficit de IgA remite a veces de manera espontánea o tras suspender la administración de difenilhidantoína. La aparición de déficit de IgA en varones y mujeres, y en miembros de generaciones sucesivas de la familia, indica una herencia autosómica dominante con expresividad variable. Este defecto ocurre con frecuencia en familias que tienen miembros con IDVC. De hecho, el déficit de IgA puede evolucionar hacia una IDVC, y el hallazgo de alelos raros y eliminaciones de genes del MHC de la clase III en ambos trastornos indica que el gen de proclividad común a estas dos enfermedades puede residir en la región de la clase III del MHC en el cromosoma 6. Se observa un déficit de IgA en pacientes tratados con los mismos fármacos que se asocian con la IDVC (difenilhidantoína, D-penicilamina, oro y sulfasalazina), lo que indica que los factores ambientales también pueden desencadenar esta enfermedad.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las infecciones se producen, sobre todo, en los aparatos respiratorio, digestivo y genitourinario. Las bacterias responsables son las mismas que en los otros síndromes de déficit de anticuerpos. La giardiasis intestinal es común. Los niños con déficit de IgA vacunados por vía intranasal con poliovirus muertos producen anticuerpos IgM e IgG a nivel local. Las concentraciones séricas de otras inmunoglobulinas suelen ser normales en los pacientes con un déficit selectivo de IgA, aunque se ha descrito una deficiencia de la subclase IgG2 (y otras), y la IgM (habitualmente elevada) puede ser monomérica.

Los pacientes con déficit de IgA tienen, a menudo, anticuerpos IgG frente a la leche de vaca y las proteínas séricas de rumiante. Estos anticuerpos frente a proteínas de rumiante pueden provocar falsos resultados positivos en el inmunoanálisis para detectar IgA, que utiliza antisuero de cabra (pero no de conejo). Este defecto se asocia a un síndrome de tipo esprúe, que puede o no responder a una dieta sin gluten. La incidencia de autoanticuerpos, enfermedades autoinmunitarias y neoplasias malignas está aumentada. Se han descrito **anticuerpos séricos** frente a la IgA en hasta el 44% de los pacientes con déficit selectivo de IgA. Si estos anticuerpos son del isotipo IgE, pueden provocar reacciones anafilácticas graves o mortales tras la administración intravenosa de hemoderivados que contengan IgA. Sólo deben administrarse a los pacientes con déficit de IgA hemáties de donantes normales lavados cinco veces (en volúmenes de 200 ml) o hemoderivados de sujetos que tengan un déficit de IgA. No está indicada la administración de inmunoglobulina intravenosa (IGIV), que tiene >99% de IgG, porque la mayoría de los pacientes con deficiencias de IgA sintetizan normalmente anticuerpos IgG. Muchos preparados de IGIV contienen suficiente IgA como para provocar reacciones anafilácticas.

#### DÉFICIT DE SUBCLASES DE IgG

Algunos pacientes tienen déficit de una o más de las cuatro subclases de IgG, a pesar de presentar concentraciones séricas de IgG total normales o elevadas. La mayoría de los pacientes con concentraciones nulas o muy bajas de IgG2 también tienen déficit de IgA. Otros pacientes con déficit de IgG2 poseen un patrón evolutivo de inmunodeficiencia, como la IDVC, lo que indica que la presencia de déficit de subclases de IgG puede ser un marcador de una disfunción inmunitaria generalizada. El significado biológico de los numerosos déficit moderados de las subclases de IgG que se han descrito es difícil de evaluar, sobre todo porque la prueba de laboratorio comercializada para determinar las subclases de IgG es problemática. La medida de las subclases de IgG no es rentable en la evaluación de la función inmunitaria de los niños con infecciones recidivantes. El aspecto más relevante lo constituye la capacidad del paciente para sintetizar anticuerpos específicos frente a antígenos proteínicos y polisacáridos, porque se han observado déficit profundos en anticuerpos frente a polisacáridos, incluso en presencia de concentraciones normales de IgG2. No debe administrarse IGIV a los pacientes con deficiencia de subclases de IgG, a no ser que se demuestre que presentan deficiencia de anticuerpos frente a una amplia variedad de antígenos.

## ELIMINACIONES DE LAS CADENAS PESADA Y LIGERA DE LAS INMUNOGLOBULINAS

Algunos sujetos completamente asintomáticos presentan una ausencia total de IgG1, IgG2, IgG4, IgA1 o de combinaciones de ellas debido a eliminaciones genéticas. Estas anomalías se descubrieron de forma casual en 16 sujetos, 15 de los cuales no tenían antecedentes de proclividad a las infecciones y los 16 producían anticuerpos del resto de los isotipos en cantidades normales. Estos pacientes ilustran la importancia de evaluar la formación de anticuerpos específicos antes de decidir el inicio del tratamiento con IGIV en pacientes con deficiencia de subclases de IgG.

## SÍNDROME HIPERGAMMAGLOBULINEMIA M

El síndrome de la hipergammaglobulinemia M tiene un origen génico heterogéneo, y se caracteriza por concentraciones séricas de IgM normales o elevadas asociadas a concentraciones séricas bajas o nulas de IgG, IgA e IgE, lo que indica un defecto en el proceso de recombinación para el cambio de clase (RCC). Se han identificado mutaciones causales en 2 genes del cromosoma X, el del ligando de CD40 (el síndrome de la hipergammaglobulinemia M del tipo 1, H1GM1) y el de NEMO (modulador esencial del factor nuclear KB [NF- $\kappa$ B]); y en tres genes de cromosomas autosómicos, el gen de AICDA (el síndrome de la hipergammaglobulinemia M del tipo 1, H1GM2) en el cromosoma 12, el gen de la uracilo ADN-glucosilasa (UNG) en el cromosoma 12 y el gen de CD40 (el síndrome de la hipergammaglobulinemia M del tipo 1, H1GM3) en el cromosoma 20. Las manifestaciones clínicas distintivas permiten sospechar el tipo de mutación de estos pacientes, lo que ayuda a dirigir el tratamiento adecuado. A todos estos pacientes se les debe realizar un análisis molecular para estar seguros del gen afectado con el fin de hacer un asesoramiento genético adecuado, detectar portadores y decidir un tratamiento definitivo.

**HIPERGAMMAGLOBULINEMIA M LIGADA AL CROMOSOMA X DEBIDA A MUTACIONES EN EL GEN DEL LIGANDO DE CD40: HIPERGAMMAGLOBULINEMIA M DEL TIPO 1 (H1GM1).** La H1GM1 se debe a mutaciones en el gen que codifica el ligando del CD40 (CD154, CD40L), que expresan los linfocitos T cooperadores activados. Los niños con este síndrome presentan concentraciones séricas muy bajas de IgG e IgA, con una concentración habitualmente normal y a veces elevada de IgM policlonal, amígdalas muy pequeñas, ausencia de ganglios linfáticos palpables y a menudo neutropenia profunda.

**Genética y patogenia.** Los linfocitos B de los niños con defecto del ligando de CD40 son capaces de sintetizar no sólo IgM, sino también IgA e IgG cuando se cultivan junto a linfocitos T cooperadores activados normales, lo que indica que los linfocitos B son, en realidad, normales en esta enfermedad, y que el defecto se encuentra en los linfocitos T. El gen anómalo se localiza en Xq26, y el producto génico CD154 (CD40L) es el ligando de CD40, el CD40 está presente en los linfocitos B y en los monocitos. El CD154 aparece en los linfocitos T activados. Las mutaciones de CD154 dan lugar a una incapacidad de los linfocitos B para hacer el cambio de isotipo, y por ello los linfocitos B sólo producen IgM. La falta de interacción de los linfocitos T con los linfocitos B mediante su pareja receptor-ligando también limita el aumento de las moléculas de superficie CD80 y CD86 en el linfocito B y el monocito que interaccionan con el CD28/CTLA4 en los linfocitos T, lo que impide la «comunicación» entre las células del sistema inmunitario. La falta de interacción entre las moléculas de estas vías da lugar a una tendencia a que el linfocito T envíe señales tolerogénas y a que se produzca un reconocimiento defectuoso de las células tumorales. Se han identificado más de 73 mutaciones o eliminaciones puntuales del gen que codifica CD154 en 87 familias no relacionadas que dan lugar a desplazamientos de estructura, codones de paro prematuros y sustituciones de aminoácidos, la mayoría de las cuales están agrupadas en el dominio homólogo al factor de necrosis tumoral (TNF), localizado en la región carboxilica terminal.

**Manifestaciones clínicas.** De forma similar a los pacientes con ALX, los niños con el defecto del ligando de CD40 tienen amígdalas pequeñas y a menudo carecen de ganglios linfáticos palpables, y se hacen sintomáticos durante el primer y segundo años de vida con infecciones piógenas recurrentes, incluidas la otitis media, la sinusitis, la neumonía

y la amigdalitis. A nivel histológico, los ganglios linfáticos muestran una formación abortada de centros germinales con una eliminación intensa y anomalías fenotípicas de las células dendríticas foliculares. Estos pacientes presentan un número normal de linfocitos T circulantes, una acentuada sensibilidad a sufrir neumonías por *P. carinii* y, con frecuencia, una profunda neutropenia. También hay linfocitos T circulantes en un número normal y las respuestas en el laboratorio a los mitógenos son, así mismo, normales, pero existe una reducción de la función de los linfocitos T específicos frente al antígeno. En un estudio de pacientes con defectos en el ligando de CD40, el 23,3% había fallecido a una media de edad de 11,7 años. Además de infecciones oportunistas, como la neumonía por *P. carinii*, hay una mayor incidencia de verruga vulgar extensa, enteritis por *Cryptosporidium*, hepatopatía posterior y un mayor riesgo de neoplasias malignas. Debido a su mal pronóstico, el tratamiento de elección es un trasplante de células madre de un sujeto con un HLA idéntico a una edad temprana. Otro tratamiento es la infusión mensual de IGIV. En los pacientes con una neutropenia intensa se ha mostrado beneficioso el G-CSF.

**HIPERGAMMAGLOBULINEMIA M LIGADA AL CROMOSOMA X DEBIDA A MUTACIONES EN EL GEN QUE CODIFICA EL MODULADOR ESENCIAL DEL FACTOR NUCLEAR KB (NF- $\kappa$ B) (NEMO O IKK).** Este síndrome en los varones se caracteriza, a menudo, por una displasia ectodérmica anhidrótica asociada a inmunodeficiencia (EDA-ID). El trastorno se debe a mutaciones de cambio de aminoácido en el gen de IKBKG en la posición 28q del cromosoma X que codifica el modulador esencial del factor nuclear de KB (NF- $\kappa$ B) (NEMO), una proteína reguladora necesaria para la activación del factor de transcripción NF- $\kappa$ B. Las mutaciones de pérdida de función en línea germinal producen el trastorno dominante ligado al cromosoma X de incontinencia pigmentaria en mujeres, y son mortales en los fetos varones. Las mutaciones en la región codificadora de IKBKG se asocian con la DEA-ID. La inmunodeficiencia es variable, y la mayoría de los pacientes muestran una alteración en la respuesta de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos. Algunos pacientes con EDA-ID tienen hipergammaglobulinemia M. Se ha visto que los inhibidores farmacológicos de la activación del NF- $\kappa$ B disminuyen las concentraciones del ARNm y la proteína CD154, lo que sugiere el mecanismo del hipergammaglobulinemia M en este trastorno. Los pacientes con la hipergammaglobulinemia M con este defecto deberían ser fáciles de reconocer por la presencia de la displasia ectodérmica, aunque hay informes de este trastorno sin displasia ectodérmica.

**HIPERGAMMAGLOBULINEMIA M AUTOSÓMICA RECESIVA DEBIDA A MUTACIONES EN EL GEN DE LA CITIDINA-DESAMINASA INDUCIDA POR LA ACTIVACIÓN (AICDA): HIPERGAMMAGLOBULINEMIA M DEL TIPO 2 (H1GM2).** Una forma autosómica recesiva de síndrome de hipergammaglobulinemia M se debe a mutaciones en el gen de la citidina-desaminasa inducida por la activación (AICDA).

**Genética y patogenia.** Los pacientes con hipergammaglobulinemia M autosómica suelen poseer un número normal de linfocitos B circulantes, pero, al contrario de lo que sucede en los pacientes con el defecto del ligando del CD40, sus linfocitos B no son capaces de hacer el cambio de células secretoras de IgM a células secretoras de IgG, IgA o IgE, incluso cuando se cultivan con anticuerpos monoclonales frente al CD40 y diferentes citocinas. Cuando sus linfocitos B se cultivan, secretan de forma espontánea una gran cantidad de IgM, pero esto no aumenta con la adición de IL-4 o anti-CD40 con IL-4 u otras citocinas. Por consiguiente, en estos pacientes existe una verdadera anomalía intrínseca del linfocito B. El defecto de muchos de estos pacientes se ha identificado debido a mutaciones en el gen del cromosoma 12p13 que codifica la AICDA. La AICDA es una desaminasa del ADN monocatenario (SS) necesaria para la hipermutación somática (HMS) y la RCC de los genes de las inmunoglobulinas. El estudio histológico de los ganglios linfáticos aumentados de tamaño revela la presencia de centros germinales gigantes (5-10 veces mayores de lo normal) llenos de linfocitos B que proliferan mucho. Los linfocitos B en proliferación coexpresan IgM, IgD y CD38, un fenotipo ya descrito en un pequeño subgrupo de linfocitos B correspondientes a células fundadoras del centro germinal (CG). Se cree que estas células corresponden a un estadio de transición entre el manto folicular y los linfocitos B del CG, en el inicio de la mutación somática del gen de la región variable de la Ig y de la selección dirigida por el antígeno. El déficit de AICDA altera la diferen-



ciación terminal de los linfocitos B, hace fracasar la RCC y anula la HMS de los genes de las inmunoglobulinas.

**Manifestaciones clínicas.** Las concentraciones de IgG, IgA e IgE séricas son muy bajas en el déficit de AICDA. Pero, al contrario que en el defecto de ligando de CD40, la concentración sérica de IgM en los pacientes con déficit de AICDA suele estar muy elevada y ser policlonal. Los sujetos con esta forma de hipergammaglobulinemia M tienen hiperplasia linfática, son generalmente mayores cuando la enfermedad debuta, no son susceptibles a la neumonía por *P. carinii*, tienen a menudo isohemagglutininas y es mucho menos probable que presenten neutropenia, a no ser que se deba a un origen autoinmunitario. Pero tienen tendencia a padecer trastornos autoinmunitarios e inflamatorios, como la diabetes mellitus, la poliartritis, la hepatitis autoinmunitaria, la anemia hemolítica, la trombocitopenia autoinmunitaria, la enfermedad de Crohn y la uveitis crónica. Con un diagnóstico precoz e infusiones mensuales de IGIV, así como con un buen tratamiento de las infecciones con antibióticos, los pacientes con mutaciones de AICDA tienen, generalmente, una evolución más benigna que los niños con el defecto del ligando del CD40.

**HIPERGAMMAGLOBULINEMIA M AUTOSÓMICA RECESIVA DEBIDA A MUTACIONES EN EL GEN DE LA URACILO ADN-GLUCOSILASA (UNG).** Otra causa de síndrome con hipergammaglobulinemia M es un déficit de la uracilo ADN-glucosilasa.

**Genética y patogenia.** La AICDA desamina la citosina en uracilo en el ADN diana, a lo que sigue la eliminación del uracilo por la UNG. Se ha visto una profunda alteración de la recombinación del cambio de clase en tres pacientes con hipergammaglobulinemia M que tenían un déficit de UNG. Sus manifestaciones clínicas eran parecidas a las del déficit de AICDA, con una mayor tendencia a sufrir infecciones bacterianas e hiperplasia linfática. Los pacientes tenían un aumento acentuado de la IgM sérica y una profunda reducción de las concentraciones séricas de IgG e IgA. Los linfocitos B tenían un defecto intrínseco en la RCC cuando eran estimulados con anti-CD40 e IL-4, y produjeron de forma constitutiva cantidades altas de IgM. Pero sólo tenían un defecto parcial en la HMS.

**HIPERGAMMAGLOBULINEMIA M AUTOSÓMICA RECESIVA DEBIDA A UNA MUTACIÓN EN EL CD40: HIPERGAMMAGLOBULINEMIA M DEL TIPO 3 (HIGM3).** Se han identificado pacientes con hipergammaglobulinemia M autosómica recesiva con un fallo en la expresión del CD40 en la superficie de sus linfocitos B debido a mutaciones en el gen del CD40.

**Genética y patogenia.** El CD40 es una glucoproteína de membrana integral de tipo I codificada por un gen del cromosoma 20 y pertenece a la superfamilia de receptores del TNF y del factor de crecimiento neural. Se expresa en los linfocitos B, los macrófagos, las células dendríticas y algunos otros tipos de células. Las mutaciones del gen del CD40 producen una forma autosómica recesiva de síndrome del hipergammaglobulinemia M que, desde el punto de vista clínico, es indistinguible de la HIGM1, debida a un defecto del ligando del CD40 (CD154) ligado al cromosoma X. Pero, al contrario de lo que ocurre en el defecto del ligando del CD40, los linfocitos B en el trastorno autosómico recesivo tienen una alteración intrínseca y no pueden cambiar de isotipo. Los linfocitos T son normales, excepto porque no pueden provocar el aumento de CD80 y CD86 en los linfocitos B y en los macrófagos para interactuar con el CD28/CTLA4 de los linfocitos T.

**HIPERGAMMAGLOBULINEMIA M DEL TIPO 4 (HIGM4).** El gen defectuoso en una cuarta forma recesiva de síndrome de hipergammaglobulinemia M todavía no se ha identificado, pero parece estar en dirección al de AICDA. Todos estos pacientes tienen una recombinación de cambio de clase defectuosa con conservación de la HMS.

## ENFERMEDAD LINFOPROLIFERATIVA LIGADA AL CROMOSOMA X

La enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (LPX), también denominada **enfermedad de Duncan** por la familia original en la que se describió, es un rasgo recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por una respuesta inmunitaria inadecuada a la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB).

**Genética y patogenia.** El gen defectuoso en la LPX se localizó en Xq25, se clonó, y al principio se le denominó SAP (por *SLAM associated protein*), pero ahora se le conoce oficialmente como SH2D1A. SLAM (molécula de activación del linfocito para la transducción de señales) es una molécula de adhesión que se expresa en los linfocitos T y B ante la infección y otros estímulos. SH2D1A se expresa mucho en los timocitos y en los linfocitos T y NK de la sangre periférica, con una expresión frecuente en los linfocitos Th1. Su presencia en los linfocitos B no está clara. Por consiguiente, aunque con frecuencia existe una deficiencia de anticuerpos, éste es en realidad un defecto de linfocitos T y NK. El SH2D1A compete con SHP-2 por la unión con SLAM y, como tal, es una molécula reguladora (v. fig. 124-1). En los pacientes con LPX, la ausencia de SH2D1A puede provocar una respuesta inmunitaria descontrolada de linfocitos T citotóxicos frente al VEB. La proteína SH2D1A se asocia de forma permisiva con 2B4 en los linfocitos NK; por consiguiente, el trastorno selectivo de la activación de los linfocitos NK mediado por 2B4 también contribuye a la inmunopatología de la LPX.

**Manifestaciones clínicas.** Los varones afectados pueden estar sanos hasta que sufren una infección por VEB. La edad media de presentación es <5 años. Existen tres fenotipos clínicos principales: 1) la mononucleosis infecciosa fulminante, a veces mortal (50% de los casos), 2) los linfomas, sobre todo de la línea B (25%) y 3) la hipogammaglobulinemia adquirida (25%). Se produce una acentuada alteración en la producción de anticuerpos frente al antígeno nuclear del VEB (EBNA), mientras que los títulos de anticuerpos frente al antígeno de la cápside vírica (VCA) van desde un valor nulo a una elevación acentuada. La LPX tiene un pronóstico desfavorable; el 70% de los niños afectados fallece a los 10 años de edad. Sólo se conocen dos pacientes con LPX que hayan sobrevivido a los 40 años de edad. A no ser que existan antecedentes familiares de LPX, es difícil hacer el diagnóstico antes de que comiencen las complicaciones, porque los sujetos afectados son inicialmente asintomáticos. Usando el análisis de mutaciones es posible identificar a los varones afectados de familias que padecen la enfermedad antes de que se produzca una infección primaria por el VEB. Alrededor de la mitad de los pocos pacientes con LPX que reciben trasplantes de células madre de sujetos no emparentados o de familiares con un HLA idéntico sobreviven en la actualidad sin signos de enfermedad.

Se han descrito dos árboles genealógicos en los que a niños de una rama de cada uno de ellos se les diagnosticó IDVC, mientras que los de las otras ramas tuvieron mononucleosis infecciosa fulminante. Los miembros de la familia con IDVC nunca refirieron el antecedente de mononucleosis infecciosa. Pero todos los miembros afectados de los dos árboles genealógicos tenían la misma mutación SH2D1A, a pesar de mostrar fenotipos clínicos diferentes. Debido a que la mutación de SH2D1A era la misma pero el fenotipo varió en estas familias, debemos considerar la LPX en todos los varones con un diagnóstico de IDVC, sobre todo si hay más de un miembro de la familia afectado con este fenotipo.

## 1231 • TRATAMIENTO DE LOS DEFECTOS DEL LINFOCITO B

Excepto para el defecto del ligando de CD40 y la LPX, en los que se recomienda el trasplante de células madre, los únicos tratamientos eficaces para los trastornos primarios del linfocito B son el uso prudente de antibióticos para tratar las infecciones demostradas y la administración de inmunoglobulinas intravenosas. La forma más frecuente de tratamiento sustitutivo es mediante IGIV. Debe demostrarse una deficiencia de anticuerpos amplia antes de iniciar el tratamiento. La razón para utilizar las IGIV es proporcionar los anticuerpos que faltan, no elevar la concentración sérica de IgG ni de sus subclases. La obtención de una IGIV segura y eficaz constituye un avance importante en el tratamiento de los pacientes con déficit de anticuerpos graves, aunque es cara y con frecuencia escasa en EE.UU. Casi todos los preparados comerciales se aíslan a partir del plasma normal mediante el método de fraccionamiento con alcohol de Cohn o una modificación de éste. La fracción II de Colín se trata después para eliminar los agregados de IgG. Se añaden sustancias estabilizadoras adicionales, como azúcares, glicina y albúmina para evitar una nueva agregación y proteger a la molécula de IgG durante la liofilización. El etanol utilizado en los preparados de IGIV y en las globulinas séricas hiperinmunitizadoras, usadas por la vía intramuscular, inactiva al VIH; la adición de un disolvente orgánico/detergente inactiva a los virus de la hepatitis B

y C. Algunos preparados también se nanofiltran para eliminar microorganismos infecciosos. La mayoría de los lotes comercializados se produce a partir del plasma procedente de más de 60.000 donantes y, por tanto, contienen un amplio espectro de anticuerpos. Cada mezcla debe contener concentraciones adecuadas de anticuerpos frente a antígenos de diferentes vacunas, como el tétanos y el sarampión. Sin embargo, no existe ningún tipo de estandarización basada en los títulos de anticuerpos frente a microorganismos más relevantes, como *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* del tipo B.

Los preparados de IGIV disponibles en EE.UU. tienen una eficacia y seguridad similares. En el año 2002 se produjeron algunos casos raros de transmisión del virus de la hepatitis C, pero esto se ha resuelto mediante un tratamiento adicional con una mezcla de disolvente orgánico/detergente. No se había demostrado ninguna transmisión del VIH con ninguno de estos preparados. La **IGIV (400 mg/kg/mes)** consigue concentraciones de IgG cercanas a los límites normales. Pueden producirse reacciones sistémicas frente a la IGIV, aunque rara vez constituyen verdaderas reacciones alérgicas. Pueden producirse reacciones anafilácticas causadas por anticuerpos IgE del paciente frente a la IgA presente en los preparados de IGIV en los pacientes con IDVC o déficit de IgA. A todos los pacientes recién diagnosticados de IDVC se les deben buscar anticuerpos frente a la IgA a través de la Cruz Roja estadounidense. Si se detectan anticuerpos frente a la IgA, el tratamiento con IGIV debe consistir en el único preparado disponible de IGIV que no contenga IgA (Gammagard S/D, Baxter).

- Ballow M: Primary immunodeficiency disorders: Antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:581-591.
- Buckley RH: Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1313-1324.
- Durandy A, Revy P, Fischer A: Human models of inherited immunoglobulin class switch recombination and somatic hypermutation defects (hyper-IgM syndromes). *Adv Immunol* 2004;82:295-330.
- Ltziou A, Ochs HL: The hyper IgM syndrome: An evolving story. *Pediatr Res* 2004;56:519-525.
- Jacobsohn DA, Limerick KM, Scholl P, y cols.: Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplant for x-linked hyper-immunoglobulin M syndrome with cholangiopathy. *Pediatrics* 2004;113:e122-e127.
- Kralovicova J, Hammarstrom L, Plebani A, y cols.: Fine-scale mapping at 1GAD1 and genome-wide genetic linkage analysis implicate HLA-DQ/DR as a major susceptibility locus in selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *J Immunol* 2003;170:276.5-2775.
- Lindvall JM, Blomberg KH, Valiaho J, y cols.: Bruton's tyrosine kinase: Cell biology, sequence conservation, mutation spectrum, siRNA modifications, and expression profiling. *Immunol Rev* 2005;203:200-215.
- Lougari V, Badolati R, Ferrari R, y cols.: Flyper immunoglobulin M syndrome due to CD40 deficiency: Clinical, molecular, and immunological features. *Immunol Rev* 2005;203:48-66.
- The Medical Letter: Intravenous immunoglobulin (IVIG). *Med Lett* 2006;48:101-102.
- Michel M, Chanet V, Galicier L, y cols.: Autoimmune thrombocytopenia purpura and common variable immunodeficiency. *Medicine* 2004;83:254-263.
- Nichols KF, Ma CS, Cannons JL, y cols.: Molecular and cellular pathogenesis of X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Rev* 2005;203:180-199.
- Salzer U, Chapel HM, Webster ADB: Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans. *Nat Genetics* 2005;8:820-828.
- Salzer U, Maul-Pavicic A, Cunningham-Randies C, y cols.: ICOS deficiency in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2004;113:234-240.
- Schroeder HW Jr, Schroeder HW III, Sheikh SM: The complex genetics of common variable immunodeficiency. *J Invest Med* 2004;52:90-103.
- van Zelen MC, Reisli I, vander Burg M, y cols.: An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med* 2006;354:1901-1912.
- Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, y cols.: X-Linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine* 2006;85:193-202.
- Winkelstein JA, Marono MC, Ochs H, y cols.: The X-linked hyper-IgM syndrome: Clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine* 2003;82:373-384.

## Capítulo 124 ■ Defectos primarios de la inmunidad celular

En general, los pacientes con defectos en la función de los linfocitos T tienen infecciones u otros problemas clínicos más graves que los de pacientes con déficit de anticuerpos (v. tabla 121-3). Se han identificado los productos génicos defectuosos de algunas enfermedades primarias de linfocitos T (v. tabla 124-1). Estos sujetos raramente sobreviven a la lactancia o la infancia. El trasplante de tejido tónico o de célula troncal hematopoyética de un hermano con un complejo principal de histocompatibilidad (iVHC) compatible o de un familiar haploide (semi-emparejado) son los tratamientos de elección para los pacientes con defectos primarios de los linfocitos T (v. cap. 134).

### HIPOPLASIA TÍMICA (SÍNDROME DE DIGEORGE)

La hipoplasia tímica se debe a una dismorfogénia en la 3.<sup>a</sup> y 4.<sup>a</sup> bolsas faríngeas durante la primera fase de la embriogénia que provoca una hipoplasia o aplasia del timo y de las glándulas paratiroides. También se afectan con frecuencia otras estructuras que se forman en la misma edad, lo que da lugar a anomalías de los vasos grandes (arco aórtico derecho), atresia esofágica, úvula bifida, cardiopatías congénitas (defectos no truncales, auriculares y del tabique interventricular), surco subnasal corto en el labio superior, hipertelorismo, inclinación antimongoloide de los ojos, hipoplasia mandibular y pabellones auriculares de implantación baja y a veces con hendiduras (v. caps. 81 y 108). Las crisis hipocalcémicas durante el período neonatal suelen sugerir el diagnóstico.

**Genética y patogénia.** El síndrome de DiGeorge se da tanto en varones como en mujeres. En la mayoría de los casos se encuentran microeliminaciones de secuencias de ADN específicas en el cromosoma 22q11.2, la **región cromosómica de DiGeorge (DSCR)**. En estas regiones se han identificado varios genes candidato. La causa de la mayoría de los signos importantes del SDG se atribuye a un miembro de la familia de transcripción T-box, *TBX1*. Parece haber un exceso de eliminaciones de 22q11.2 de origen materno. La genotipificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) utilizando marcadores de ADN microsatélite localizados dentro de la región con frecuencia suprimida permite detectar con rapidez este tipo de microeliminaciones. Se observan defectos cardíacos conotruncuales y eliminaciones de 22q

**TABLA 124-1. Bases genéticas de las inmunodeficiencias celulares primarias**

| CROMOSOMA Y REGIÓN | PRODUCTO GÉNICO                  | TRASTORNO   | DÉFICIT FUNCIONALES  |
|--------------------|----------------------------------|---|--|
| 1p35-p34.3         | Lck*                             | Defecto de activación del linfocito T   | Alteración de la función del linfocito T   |
| 2p12               | CD8α*                            | Déficit de CD8  | Falta de linfocitos T citotóxicos  |
| 2q12               | ZAP-70*                          | Déficit de CD8  | Los linfocitos T CD4 no responden a las señales habituales   |
| 10p13              | Desconocido                      | Hipoplasia tímica (síndrome de DiGeorge, síndrome velo cardiofacial)              | Número bajo de linfocitos T y alteración de la función del linfocito T   |
| 11q23              | CD3*                             | Déficit de CD3  | Mala respuesta del linfocito T a los mitógenos; falta de linfocitos T citotóxicos; déficit de subclases de IgG |
| 21q22.3            | Regulador autoinmunitario (AIRE) | APECED, candidiasis mucocutánea crónica, autoinmunidad paratiroidea y suprarrenal | Mala respuesta a antígeno de candida; respuestas autoinmunitarias  |
| 22q11.22           | TBX1?                            | Hipoplasia tímica (síndrome de DiGeorge, síndrome velocardiofacial)               | Número bajo de linfocitos T y alteración de la función del linfocito T   |

\*Gen clonado y secuenciado, producto génico conocido.

APECED, Poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis, displasia ectodérmica; Zap-70, proteína asociada a Zeta-70.

en el síndrome de DiGeorge, el síndrome velocardiofacial (SVCF) y el síndrome facial con anomalía conotruncal (SFACT). El **síndrome CATCH 22** (cardíaco, anomalías faciales, hipoplasia rímica, paladar hendido [del inglés, *deff*] e /npocalcemia) comprende el espectro clínico amplio de los trastornos con eliminaciones de 22q11.2. Se han identificado otras eliminaciones asociadas con los síndromes de DiGeorge y con el síndrome velocardiofacial en el cromosoma 1 Op 13 (v. cap. 81).

La hipoplasia variable del limo y de las glándulas paratiroides define el **síndrome de DiGeorge parcial**, que es más frecuente que la aplasia total; la aplasia está presente en <1% de los pacientes con el síndrome de DiGeorge, y define el **síndrome de DiGeorge completo**. Algo menos de la mitad de los pacientes con síndrome de DiGeorge completo son hemigigóticos en el cromosoma 22q11. Alrededor de una tercera parte de los lactantes con un síndrome de DiGeorge completo tiene la **asociación CHARGE** (coloboma, defectos cardíacos [del inglés, /jeart/], «tresia de coanas, retraso del crecimiento o del desarrollo, hipoplasia genital y anomalías óticas [del inglés, ear] incluida la sordera). Alrededor del 15% de los lactantes no tiene factores de riesgo identificados.

Las concentraciones de inmunoglobulinas séricas suelen ser normales, pero la IgA puede estar reducida y la IgE elevada. Otros datos de laboratorio variarán en función del grado de disfunción tímica.

Los recuentos absolutos de linfocitos suelen ser sólo moderadamente bajos para la edad. Los recuentos de linfocitos T CD3 están reducidos de forma variable, en correspondencia con el grado de hipoplasia tímica, lo que da lugar a un aumento del porcentaje de linfocitos B. Las respuestas de los linfocitos a la estimulación con mitógeno son nulas, reducidas o normales, dependiendo del grado de deficiencia tímica. El tejido tímico, cuando se encuentra, contiene corpúsculos de Hassall, una densidad normal de linocitos y una distinción corticomedular. Suele haber folículos linfáticos, pero las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y las regiones dependientes del limo del bazo muestran grados variables de desaparición.

**Manifestaciones clínicas.** Los niños con hipoplasia parcial pueden tener pocos problemas con las infecciones y crecen normalmente. Los pacientes con síndrome de DiGeorge completo se parecen a los que padecen inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) en su susceptibilidad a las infecciones por microorganismos patógenos oportunistas o poco agresivos, incluidos hongos, virus y *Pneumocystis carinii* (jiroveci), y a la enfermedad de injerto contra anfitrión (EICA) cuando reciben transfusiones sanguíneas no irradiadas. Los pacientes con un síndrome de DiGeorge completo pueden presentar un fenotipo atípico en el que aparezcan poblaciones oligoclonales de linfocitos T en la sangre asociados a un exantema y una linfadenopatía. Estos pacientes atípicos tienen un fenotipo parecido al de los pacientes con el síndrome de Omenn o el injerto de linfocitos maternos.

Es muy importante confirmar el diagnóstico del síndrome de DiGeorge completo en el momento oportuno porque esta enfermedad es mortal sin tratamiento. Debe obtenerse un recuento de linfocitos T en todos los lactantes nacidos con hipoparatiroidismo primario, síndrome CHARGE, tronco arterioso y cayado aórtico interrumpido del tipo B. Si un paciente muestra signos compatibles con un síndrome de DiGeorge y también tiene un exantema y una linfadenopatía, debe enviarse a un inmunólogo para una evaluación.

**Tratamiento.** La inmunodeficiencia del síndrome de DiGeorge completo es corregible principalmente mediante trasplantes de tejido tímico cultivado de sujeto no emparentado y trasplante de médula ósea no fraccionada o de sangre periférica de hermano con un HLA idéntico (v. cap. 143).

#### EXPRESIÓN DEFECTUOSA DEL COMPLEJO RECEPTOR DEL LINFOCITO T-CD3 (TI-CD3)

El primer tipo de este trastorno se encontró en dos hermanos de una familia española. El probando presentaba infecciones graves y falleció a los 31 meses de edad por anemia hemolítica autoinmunitaria y neumonía vírica. Sus linfocitos respondían mal a los mitógenos y al anti-CD3 en el laboratorio, y no podían estimularse para desarrollar linfocitos T citotóxicos. Sus respuestas de anticuerpos frente a antígenos proteínicos

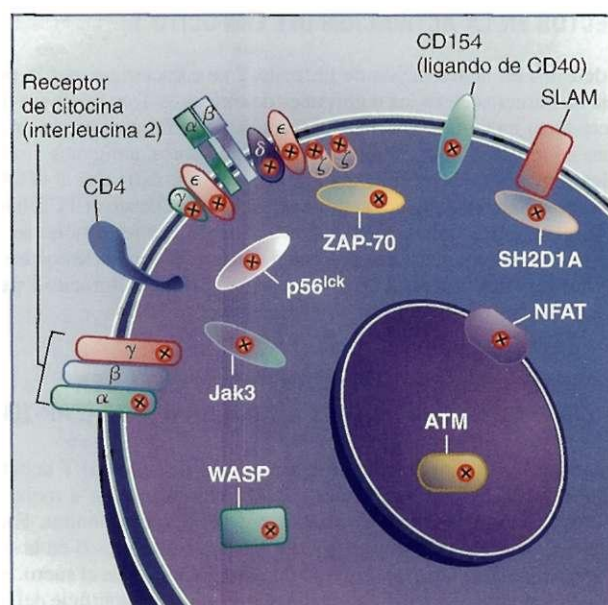


Figura 124-1. Localizaciones de las proteínas mutantes (X) en los linfocitos T CD4 activados identificados en las enfermedades por inmunodeficiencias primarias. ZAP-70, proteína asociada a zero 70; SLAM, molécula de activación del linfocito para la transducción de señales; SH2D1A, proteína asociada a SLAM; ATM, mutación de la ataxia telangiectasia; NFAT, factor nuclear de los linfocitos T activados; Jak3, cinasa Jano 3; y WASP, proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich. (De Buckley RH: Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1313-1324.)

eran normales, lo que indicaba una función correcta de linfocito T colaborador. Su hermano de 12 años estaba sano, pero casi no tenía linfocitos T que expresaran CD3, y presentaba deficiencia de IgG2 similar a su hermano. El defecto en esta familia se debió a mutaciones en el gen que codifica la cadena CD3γ (v. fig. 124-1).

El segundo tipo de este trastorno se diagnosticó en un niño francés de 4 años que tuvo neumonías y otitis medias recidivantes por *Haemophilus influenzae* al principio de la vida, pero que ahora está sano. Presentaba un defecto parcial en la expresión de Tí-CD3 y por ello el porcentaje de linfocitos CD3 era aproximadamente la mitad de lo normal, aunque el nivel de expresión está muy reducido. Se demostró que el defecto se debía a dos mutaciones independientes del gen de CD3ε, lo que provocó una síntesis defectuosa de la cadena CD3ε. Hubo una mutación de lugar de corte en un alelo que no anuló completamente la religación normal del intrón 7, por lo que se produjo una expresión parcial de CD3 en los linfocitos T. Sus linfocitos T no proliferaron normalmente en respuesta a anti-CD3 ni anti-CD2, pero sí a la estimulación con anti-CD28 o antígenos, como el toxoide tetánico. De ese modo, esta mutación no dio lugar a ningún fallo en el desarrollo de los linfocitos T, mientras que las mutaciones en las porciones del gen que codifica el componente extracelular de CD3ε provoca un déficit profundo de linfocitos T CD maduros circulantes (v. cap. 125).

#### PRODUCCIÓN DEFECTUOSA DE CITOCINAS

La IL-12, que producen las células presentadoras de antígeno activadas por el antígeno, favorece el desarrollo de las respuestas Th1 y es un inductor potente de la producción de interferón y por los linfocitos T y citotóxicos espontáneos (NK). Un niño con infecciones por el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y *Salmonella enteritidis* tenía una gran eliminación homocigótica dentro de la subunidad p40 de la IL-12, lo que impedía la expresión de la citocina IL-12 p70 funcional por las células dendríticas activadas y los fagocitos. Debido a ello, el niño presentaba una alteración acentuada en la producción de IFN-γ. La IL-12 puede ser esencial para la inmunidad protectora frente a bacterias intracelulares como *Mycobacterium* y *Salmonella*.



## DEFECTOS EN LA ACTIVACIÓN DEL LINFOCITO T

Los defectos en la activación de linfocito T se caracterizan por la presencia de números elevados o normales de linfocitos T en la sangre que parecen tener un fenotipo normal, pero que no proliferan ni producen citocinas en respuesta a la estimulación con mitógenos, antígenos u otras señales derivadas del receptor para el antígeno de linfocito T (TCR); esto se debe a una transducción de señal defectuosa desde el TCR hasta las vías metabólicas intracelulares. Estos pacientes tienen problemas similares a los de los sujetos que presentan deficiencias en los linfocitos T, y algunas personas con defectos de activación graves del linfocito T pueden presentar un cuadro similar a los pacientes con IDCG.

## LINFOPENIA CD8 DEBIDA A MUTACIONES EN EL GEN QUE CODIFICA LA PROTEÍNA 70 ASOCIADA A ZETA (ZAP-70)

Los pacientes con este defecto en la activación de linfocito T debutan durante la infancia con infecciones graves, recidivantes y, a menudo, mortales. La mayoría de los casos se han descrito en menonitas. Estos pacientes tienen números elevados o normales de linfocitos B en la sangre y concentraciones bajas o altas de inmunoglobulinas en el suero. Sus linfocitos sanguíneos suelen expresar los antígenos de superficie del linfocito T CD3 y CD4, pero casi no hay linfocitos CD8. Estas células no responden a los mitógenos ni a células alógenas in vitro ni generan linfocitos T citotóxicos. La actividad NK es normal. El timo de un paciente mostró una arquitectura sin alteraciones con un número normal de timocitos con doble positividad CD4:CD8, pero ausencia de timocitos con una sola positividad CD8. Este trastorno se debe a mutaciones en el gen que codifica la proteína 70 asociada a zeta (ZAP-70), una tirosina cinasa de la familia no-src importante para la traducción de señales en el linfocito T que se localiza en el cromosoma 2q12 (v. fig. 124-1). El número normal de linfocitos T con doble positividad CD4:CD8 se debe a que los timocitos pueden utilizar otro miembro de la misma familia de la tirosina cinasa, Syk, para facilitar la selección positiva. Syk está presente a concentraciones cuatro veces mayor en los timocitos que en los linfocitos T periféricos, lo que posiblemente justifica la ausencia de respuestas normales de los linfocitos T CD4 sanguíneos.

Otro trastorno que puede dar lugar a un déficit de CD8 es una mutación del gen que codifica CD8a. Hay un déficit de linfocitos T citotóxicos en ese trastorno, pero el defecto inmunitario funcional es leve comparado con el del déficit de ZAP-70.

## DEFICIENCIA DE P56 LCK

Se observó que un varón de 2 meses de edad que padecía infecciones bacterianas, víricas y micóticas presentaba linfopenia e hipogammaglobulinemia. Tenía linfocitos B y NK, pero había un número bajo de linfocitos T CD4. Las respuestas a los mitógenos eran variables. Los linfocitos T no expresaban el marcador de activación CD69 cuando se estimulaban a través del receptor de linfocito T, pero sí cuando lo hacían con acetato de mirisilato forbol y un ionóforo de calcio, lo que sugiere un defecto proximal en la traslación de señales. Los estudios moleculares revelaron un transcripto con un empalme alternativo para p56 lck que carecía del dominio cinasa.

## POLIENDOCRINOPATÍA AUTOINMUNITARIA IA-CANDIDIASIS Y DISPLASIA ECTODÉRMICA (APECED)

Los pacientes con este síndrome presentan una candidiasis mucocutánea crónica y una poliendocrinopatía autoinmunitaria, lo que produce habitualmente hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison. Características adicionales son el hipogonadismo, la hepatitis crónica activa, la alopecia, el vitiligo, la anemia perniciosa y el síndrome de Sjögren. El APECED, o síndrome por poliendocrinopatía autoinmunitaria del tipo I (APS1), se debe a una mutación en el gen regulador autoinmunitario (AIRE). El producto génico, AIRE, se expresa en cantidades altas en células estromales purificadas de médula tímica humana y se cree que regula la expresión en la superficie celular de proteínas específicas del te-

jido, como insulina y tiroglobulina. La expresión de estas proteínas propias permite la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos durante su desarrollo. El que no se produzca esta selección negativa provoca la destrucción autoinmunitaria específica del órgano. El significado global de AIRE en el establecimiento y mantenimiento de la tolerancia del linfocito T frente a lo propio no se conoce bien.

La mayoría de los niños afectados se identifica por la presencia de una candidiasis mucocutánea y la aparición posterior de signos insidiosos de enfermedad de Addison (v. cap. 572).

Aattonen J, Björns P, Perheentupa J, y cols.: An autoimmune disease, APECED, caused by mutations in a novel gene featuring two PHD-type zinc-finger domains. The Finnish-German APECED Consortium. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *Nat Genet* 1997;17:399-403.

Bohn G, Allroth A, Brandes G, y cols.: A novel human primary immunodeficiency syndrome caused by deficiency of the endosomal adaptor protein p14. *Nat Med* 2007;13:38-43.

Buckley RH: Primary cellular immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:747-757.

Buckley RH: Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1313-1324.

Fischer A: Human primary immunodeficiency diseases: A perspective. *Nat Immunol* 2004;5:23-30.

Markert ML, Sarzotti M, Ozaki DA, y cols.: Thymus transplantation in complete DiGeorge syndrome: Immunologic and safety evaluations in 12 patients. *Blood* 2003;102:1121-1130.

Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, y cols.: Primary immunodeficiency diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:677-687.

Picard C, Fieschi C, Altare F, y cols.: Inherited interleukin-12 deficiency: IL-12B genotype and clinical phenotype of 13 patients from six kindreds. *Am J Hum Genet* 2002;70:336-348.

Reichenbach J, Schubert R, Horvath R, y cols.: Fetal neonatal-onset mitochondrial respiratory chain disease with T cell immunodeficiency. *Pediatr Res* 2006;60:321-326.

Rienx-Laucat F, Hivroz C, Lim A, y cols.: Inherited and somatic CD3i<sup>+</sup> mutations in a patient with T-cell deficiency. *N Engl J Med* 2006;18:1913-1921.

Stoller JZ, Epstein JA: Identification of a novel nuclear localization signal in *TBX1* that is deleted in DiGeorge syndrome patients harboring the 1223delC mutation. *Hum Mol Genet* 2005;14:885-892.

Yagi H, Furutani Y, Hamada H, y cols.: Role of *EBX1* in human del12q11,2 syndrome. *Lancet* 2003;362:1366-1373.

## Capítulo 125 ■ Inmunodeficiencias celulares y de anticuerpos combinadas primarias

Los pacientes con defectos combinados de anticuerpos y células tienen infecciones oportunistas graves y frecuentes que provocan la muerte en la lactancia o la infancia, a no ser que se realice un trasplante de células madre hematopoyéticas en las primeras fases de la vida. Se consideran defectos raros, pero se desconoce su verdadera incidencia porque no existe ninguna prueba de detección selectiva neonatal para ninguno de estos defectos. Es posible que muchos niños afectados fallezcan por una infección durante la lactancia sin ser diagnosticados. Se han identificado los productos génicos defectuosos de muchas inmunodeficiencias combinadas (v. tabla 125-1).

### 125.1 • INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (IDCG)

Los síndromes de la IDCG se deben a diversas mutaciones genéticas que dan lugar a la ausencia de toda la función inmunitaria adaptativa y, en algunos casos, a la falta de linfocitos citotóxicos espontáneos (NK). Los pacientes con este grupo de trastornos tienen la inmunodeficiencia más grave.



**TABLA 125-1. Base génica de las inmunodeficiencias combinadas**

| CROMOSOMA Y REGIÓN | PRODUCTO GÉNICO   | TRASTORNO                                   | DEFICIENCIAS FUNCIONALES  |
|--------------------|---|---|---|
| 1q                 | RFX5*   | Déficit de antígeno de la clase II del MHC  | Inmunoglobulinas reducidas, falta de respuestas de linfocitos T a antígenos, déficit de CD4             |
| 1q31-q32           | CD45*   | IDCG T- B-NK+                               | Falta de las funciones B y T  |
| 5p13               | IL-7R $\alpha$  | IDCG T-B-NK+                                | Falta de las funciones B y T  |
| 6p21.3             | TAP1*, TAP2*  | Déficit de antígeno de la clase I del MHC   | Déficit acentuado de linfocitos T CD8; defectos combinados de linfocitos T y B                          |
| 6q22-q23           | IFN- $\gamma$ R1*<br>IFN- $\gamma$ R2*<br>IL-12R $\beta$ 1*   | Infecciones diseminadas por micobacterias   | Los macrófagos y otras células no producen TNF- $\alpha$ en respuesta al IFN                            |
| 9p21-p13           | Endorribonucleasa ARNsa MRP*  | Hipoplasia cartilago y pelo                 | Defectos combinados de linfocitos T y B de diferente gravedad   |
| 10p13              | Artemisa*   | IDCG T-B-NK+                                | Falta de función de linfocitos T y B  |
| 10p14-p15          | IL2R $\alpha$   | Síndrome linfoproliferativo                 | Mala respuesta de los linfocitos T; alteración de la apoptosis; aumento de <i>bcl-2</i> ; autoinmunidad |
| 11p13              | RAG1* o RAG2*   | IDCG T-B-NK+                                | Falta de función de los linfocitos T y B  |
| 11q22.3            | Cinasa dependiente del ADN*   | Ataxia-telangiectasia                       | Déficit selectivo de IgA; déficit de linfocitos T   |
| 11q23              | CD3 $\delta$ o CD3 $\epsilon$ *   | IDCG T-B-NK+                                | Falta de función de los linfocitos T y B  |
| 13q                | RFXAP*  | Déficit del antígeno de la clase II del MHC | Reducción de inmunoglobulinas, falta de respuestas de linfocitos T al antígeno; déficit de CD4          |
| 14q13.1            | Nucleosidasa de purina*   | Déficit de PNP                              | Déficit grave de linfocitos T; pueden tener inmunoglobulinas  |
| 16p13              | CIITA*  | Déficit del antígeno de la clase II del MHC | Reducción de inmunoglobulinas, falta de respuestas de linfocitos T al antígeno; déficit de CD4          |
| 19p13.1            | Jak3*   | IDCG T-B-NK-                                | Falta de funciones de linfocitos T, B y NK  |
| 20q13.11           | ADA*  | IDCG T-B-NK-                                | Falta de funciones de linfocitos T y B  |
| Xp11.23            | UASP*   | Síndrome de Wiskott-Aldrich                 | Trombocitopenia; escasa producción de anticuerpos frente a polisacáridos; déficit de linfocitos T       |
| Xq13.1             | Cadena y común ( $\gamma$ c) de varios receptores de citocinas (incluidas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21)* | IDCG T-B-NK-                                | Falta de funciones T, B y NK  |

\*Gen clonado y secuenciado, producto génico conocido.

ADA, Adenosina-desaminasa; CIITA, transactivador de la clase II; IDCG, inmunodeficiencia combinada grave; IFN- $\gamma$ R1, receptor 1 del interferón  $\gamma$ ; IL-12R $\beta$ 1, cadena  $\beta$ 1 del receptor de la interleucina 12; IL2R $\alpha$ , cadena  $\alpha$  del receptor de la interleucina 2; IL7R $\alpha$ , cadena  $\alpha$  del receptor de la interleucina 7; Jak3, cinasa Jano 3; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; PNP, fosforilasa del nucleósido con purina; RAG1 y RAG2, genes activadores de la recombinasa 1 y 2; TAP, transportador del péptido antigénico; TH1, linfocito T cooperador del tipo 1; TH2, linfocito T cooperador del tipo 2; WASP, proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich.

**PATOGENIA.** La IDCG se debe a mutaciones de alguno de los 12 genes conocidos que codifican componentes del sistema inmunitario cruciales para el desarrollo de la célula linfática (v. tabla 125-2). Todos los pacientes con IDCG tienen timos muy pequeños (<1 g) que no suelen descender desde el cuello, no contienen timocitos, no se distingue en ellos la corteza de la médula y carecen de corpúsculos de Hassall. El epitelio túnico tiene un aspecto histológico normal. Las áreas folicular y paracortical del bazo están desprovistas de linfocitos. Los ganglios linfáticos, las amígdalas, las adenoides y las placas de Peyer están ausentes o muy poco desarrolladas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los lactantes afectados presentan durante los primeros meses de vida diarrea persistente o recidivante, neumonía, otitis media, septicemia e infecciones cutáneas. El crecimiento puede parecer normal al principio, pero habitualmente se produce un adelgazamiento extremo después de que comienzan las diarreas e infecciones. Las infecciones persistentes por microorganismos oportunistas como *Candida albicans*, *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*), el virus de la varicela-zóster, el virus del sarampión, el virus de la parainfluenza 3, el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (VEB), el adenovirus y el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) provocan la muerte. Los lactantes afectados también carecen de la capacidad de rechazar tejido extraño y

tienen, por tanto, el riesgo de sufrir una enfermedad de injerto contra anfitrión (EICA) por los linfocitos T inmunocompetentes maternos que atraviesan la placenta, o por los linfocitos T de los productos sanguíneos no irradiados o trasplante de células madre alógenas.

Como todos los tipos moleculares de IDCG carecen de linfocitos T, los lactantes con IDCG tienen una linfopenia (<2.500/mm<sup>3</sup>) que está presente desde el nacimiento, lo que indica que el trastorno podría diagnosticarse en todos los lactantes afectados si se realizaran recuentos de leucocitos con recuento diferencial manual de forma habitual en todas las sangres de cordón y se calculara el recuento absoluto de linfocitos. Estos lactantes carecen de respuestas proliferativas de linfocito frente a mitógenos, antígenos y células alógenas en el laboratorio. Los pacientes con deficiencias de adenosina desaminasa (ADA) tienen el menor recuento absoluto de linfocitos, en general <500/mm<sup>3</sup>. Las concentraciones séricas de inmunoglobulinas están reducidas o son nulas, y no se forman anticuerpos tras las vacunaciones. Los análisis de subpoblaciones de linfocitos muestran fenotipos característicos para las diferentes formas genéticas de IDCG (v. Labia 125-2). Los linfocitos T están en un número extremadamente bajo o nulo en todos los tipos; cuando se detectan, la mayoría de los casos son linfocitos T maternos que atravesaron la placenta.

**TRATAMIENTO.** La IDCG es una verdadera urgencia pediátrica. A no ser que se consiga la reconstrucción inmunitaria mediante un trasplante de células madre, la muerte suele producirse durante el primer año de vida y, casi invariablemente, antes del segundo año. Si se diagnostica en el nacimiento o en los primeros 3 meses de vida, >95% de los casos puede tratarse con éxito con un trasplante de células madre de médula ósea de un familiar con un HLA idéntico o de un familiar haploideéntico (semiparejado) en las que se han descartado los linfocitos T sin necesidad de hacer una quimioterapia eliminadora previa al trasplante ni una profilaxis tras éste de la EICA. La IDCG con déficit de ADA y la IDCG ligada al X se han tratado con genoterapia somática; aunque aparecieron efectos adversos graves en el caso de la IDCG ligada al X. Estos éxitos ofrecen la esperanza de que la genoterapia se convierta en el tratamiento de elección de todas las formas de IDCG en las que se ha identificado el gen. La IDCG con déficit de ADA también se trata con inyecciones repetidas de polietileno glicol conjugado con la enzima de origen bovino adenosina-desaminasa (PEG-ADA).

**TABLA 125-2. 10 genes anormales en la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)**

- Genes de receptores de citocinas
  - IL-2R $\beta$
  - Jak3
  - IL-7R $\alpha$
- Genes de receptores de antígenos
  - RAG1
  - RAG2
  - Artemis
  - CD3 $\delta$
  - CD3 $\epsilon$
- Otros genes
  - ADA
  - CD45

# INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE LIGADA AL CROMOSOMA X (IDCGX1) DEBIDA A MUTACIONES EN EL GEN QUE CODIFICA LA CADENA $\gamma$ DEL RECEPTOR COMÚN DE CITOCINAS ( $\gamma\gamma$ )

La IDCG ligada al cromosoma X (IDCGX1) es la forma más frecuente de IDCG en EE.UU., responsable del 45% de los casos (v. fig. 125-1). Desde un punto de vista clínico, inmunológico e histopatológico, los sujetos afectados son similares a los que padecen otras formas de IDCG, excepto por tener siempre porcentajes bajos de linfocitos T y NK y un porcentaje elevado de linfocitos B (T-, B+, NK-), una característica compartida sólo por los pacientes con un déficit en la cinasa Jano 3 (Jak3) y con un déficit de CD45 con IDCG. El gen anormal en la IDCGX1 se situó en Xq 13, se clonó y se vio que codificaba la cadena  $\gamma$  común ( $\gamma$ ) de varios receptores de citocina, incluidas la IL-2, la IL-4, la IL-7, la IL-9, la IL-15 y la IL-21. La  $\gamma$  compartida aumenta la afinidad del receptor por la citocina respectiva, y le hace capaz de mediar la transmisión de señales intracelulares. La incapacidad de los receptores para todas estas citocinas cruciales para el desarrollo mediante mutaciones genéticas en la  $\gamma$ , proporcionó la explicación de la gravedad de la inmunodeficiencia en la IDCGX1. En los primeros 136 pacientes estudiados se han identificado 95 mutaciones distintas que abarcan a los 8 exones del IL2RG, la mayoría de ellos consistentes en pequeños cambios a nivel de uno o unos pocos nucleótidos. Estas mutaciones dieron lugar a cadenas  $\gamma$ , anómalas en dos terceras partes de los casos y a la ausencia de proteína  $\gamma$  en el resto. Se pueden detectar los portadores demostrando una inactivación no aleatoria del cromosoma X o una mutación perjudicial en sus linfocitos T, B o NK. A no ser que se desarrollen linfocitos B o NK donantes, los pacientes con IDCG carecen de función B y NK tras el trasplante de médula ósea sin tratamiento eliminador debido a que  $\gamma$  anormal persiste en las células del anfitrión, a pesar de una reconstrucción excelente de la función del linfocito T a partir de los linfocitos T derivados del donante.

## INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE AUTOSÓMICA RECESIVA

Este patrón de herencia de IDCG es menos frecuente en EE.UU. que en Europa. Se han identificado genes imitados en cromosomas autosómicos

en 11 formas de IDCG: los déficit de ADA, de Jak3, de la cadena  $\alpha$  del receptor de la IL-7 (IL-7RCX), de RAG1 o RAG2, de Artemisa, de ligasa 4, de CD3 $\epsilon$ , de CD3 $\zeta$  y de CD45 (v. fig. 125-1).

**DÉFICIT DE ADA.** Se observa una ausencia de la enzima adenosina desaminasa (ADA) en alrededor del 15% de los pacientes con IDCG, debido a varias mutaciones puntuales y eliminaciones en el gen de la ADA situado en el cromosoma 20q 13-ter. Las acumulaciones acentuadas de adenosina, 2'-desoxiadenosina y 2'-O-metiladenosina provocan de forma directa o indirecta la apoptosis de linfocito T, lo que produce la inmunodeficiencia. Los pacientes que carecen de ADA suelen tener una linfopenia mucho más profunda que los lactantes con otros tipos de IDCG, con recuentos medios absolutos de linfocitos <500/mm<sup>3</sup>; los números absolutos de linfocitos T, B y NK son muy bajos. La función NK es normal. Tras conferir la función de célula T mediante un trasplante de célula troncal hematopoyética, sin una quimioterapia previa al trasplante, en general se consigue una función excelente de linfocito B. Esto se debe a que la deficiencia de ADA afecta, sobre todo, a la función del linfocito T. Las formas más leves de deficiencia de ADA retrasan el diagnóstico de la inmunodeficiencia incluso hasta la edad adulta. Otras características definitoras de la IDCG con déficit de ADA son la presencia de anomalías en la parrilla costal similares a un rosario raquíptico y numerosas alteraciones esqueléticas de displasia condral y ósea, que se producen sobre todo en las uniones costocondrales, en las apófisis de los huesos ilíacos y en los cuerpos vertebrales, donde se observa un efecto de «hueso dentro de hueso».

Como en otros tipos de IDCG, el déficit de ADA puede curarse mediante un trasplante de células madre con un HLA idéntico o haploidentico con eliminación de linfocitos T sin necesidad de quimioterapia previa o posterior al trasplante; éste sigue siendo el tratamiento de elección. No debe iniciarse el tratamiento sustitutivo enzimático si es posible el trasplante de células madre, porque confiere capacidad de rechazar el injerto. La reposición enzimática proporciona inmunidad protectora, pero con el tiempo se produce una reducción de los recuentos de linfocitos y de las respuestas proliferativas frente a mitógenos. A ocho lactantes con déficit de ADA se les ha realizado una reconstitución inmunitaria mediante genoterapia; en ninguno de los casos se administró PEG-ADA. Se ha descrito una reversión espontánea a la normalidad de una mutación en el gen de la ADA.

**DÉFICIT DE JAK3.** Los pacientes con este defecto autosómico recesivo presentan síntomas similares a los de los otros tipos de pacientes con IDCG. Tienen un fenotipo linfocitario similar sólo al de los pacientes con IDCGX1, con un porcentaje elevado de linfocitos B y un número muy bajo de linfocitos T y NK. Debido a que Jak3 es la única molécula transductora de señales conocida que se asocia a  $\gamma$ , era un gen candidato para las mutaciones que provocan la IDCG autosómica recesiva. El déficit de jak3 es responsable de alrededor del 7% de los casos de IDCG. Incluso tras una reconstrucción satisfactoria de linfocitos T mediante un trasplante de células madre haploidenticas, los pacientes con IDCG que carecen de Jak3 no obtienen una función normal de linfocitos NK y B, debido a la función defectuosa de aquellas células del anfitrión que portan receptores de citocinas que comparten  $\gamma$ .

**DÉFICIT DE IL-7Ra.** Los pacientes que presentan IDCG con déficit de IL7Rcc tienen un fenotipo linfocitario distintivo en el sentido de que, aunque carecen de linfocitos T, poseen un número normal o elevado de linfocitos B y NK (T-, B+, NK+). Ésta es la tercera forma más común de IDCG, y supone aproximadamente el 11% de los casos en EE.UU. (v. fig. 125-1). Al contrario de lo que ocurre en los pacientes con IDCG con déficit de  $\gamma$  y Jak3, el defecto inmunitario en estas personas es corregible por completo, incluso con un trasplante de células madre de médula ósea haploidentica y desprovista de linfocitos T, ya que los linfocitos B y NK del anfitrión son normales.

**DÉFICIT DE RAG1 O RAG2.** Los lactantes con estas causas de IDCG tienen un fenotipo linfocitario diferente de los pacientes con IDCG debidos a deficiencias de  $\gamma$ , Jak3, IL-7Rcc o ADA en el sentido de que carecen de linfocitos T y B y poseen, sobre todo, linfocitos NK en su

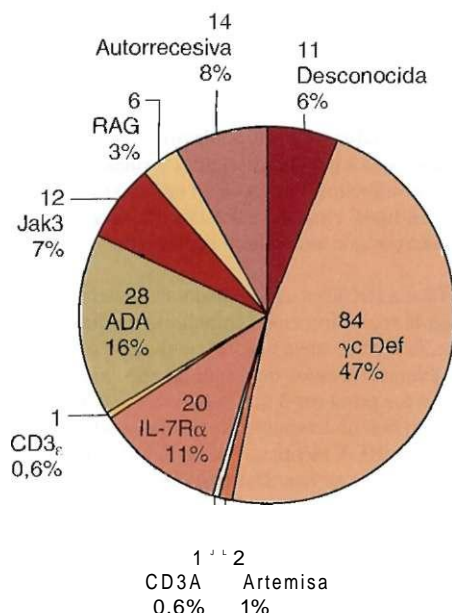


Figura 125-1. Frecuencias relativas de los diferentes tipos genéticos entre 179 pacientes con inmunodeficiencia combinada grave a lo largo de 3 decenios. ADA, Adenosina-desaminasa; IL-7Rot, cadena  $\alpha$  de la interleucina 7; Jak3, cinasa Jano 3; RAG, gen activador de la recombinasa.

circulación (T-, B-, NK+). Esto indicó un problema con sus genes del receptor para el antígeno, lo que llevó al descubrimiento de mutaciones en los genes activadores de la recombinasa, RAG1 o RAG2. Estas mutaciones dan lugar a una incapacidad funcional de formar receptores para el antígeno mediante recombinación genética. El **síndrome de Omenti** es un trastorno autosómico recesivo mortal caracterizado por una tendencia profunda a las infecciones con infiltración por linfocitos T clonales de la piel, los intestinos, el hígado y el bazo, lo que da lugar a una eritrodermia exfoliativa, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y diarrea intratable. Las mutaciones en los genes activadores de la recombinasa, RAG1 y RAG2, también se han encontrado en pacientes con este trastorno. Estos lactantes tienen una leucocitosis persistente con una eosinofilia acentuada y linfocitosis, elevación de la IgE sérica, IgG, IgA e IgM bajas, y reducción o falta de linfocitos B. Hay una dominancia de linfocitos del tipo TH-2 clonales con una alteración muy profunda de la función del linfocito T debido a la heterogeneidad restringida del repertorio de linfocitos T del antitritón.

**DÉFICIT DE ARTEMISA.** Otra causa recientemente descubierta de IDCG es un déficit de un nuevo factor de recombinación V(D)J/factor de reparación del ADN que pertenece a la superfamilia de metalo-fi-lactamasa, y que está codificado en el cromosoma 10p por un gen llamado Artemisa. La deficiencia de este factor da lugar a una incapacidad para reparar el ADN tras cortes bicatenarios realizados por los productos génicos de RAG1 o RAG2 en el reordenamiento de los genes del receptor para el antígeno a partir de su configuración en línea germinal. De forma similar a la IDCG deficiente en RAG1 y en RAG2, este defecto da lugar a una falta de desarrollo de linfocitos T y B y es, por tanto, otra forma de IDCG T-, B-, NK+, también denominada **IDCG Atabscan**. Hay una mayor sensibilidad a la radiación en los fibroblastos de la piel y en las células de la médula ósea de los sujetos afectados por este tipo de IDCG.

**DÉFICIT DE CD45.** Otro defecto molecular que produce IDCG es una mutación del gen que codifica la proteína de superficie leucocitaria común CD45. Esta tirosina fosfatasa es una proteína transmembranaria y específica de célula hematopoyética que regula las cinasas src necesarias para la translación de señales a partir del receptor para el antígeno de linfocito B y T. Un varón de 2 meses de edad presentó un cuadro clínico de IDCG y se vio que tenía un número muy bajo de linfocitos T, pero normal de linfocitos B. Estos últimos no respondieron a los mitógenos y las inmunoglobulinas séricas disminuyeron con el tiempo. Se vio que tenía una gran eliminación en un alelo CD45 y una mutación puntual que provocaba una alteración en la secuencia intermedia de la zona de corte donante 13 en el otro alelo. Se ha descrito un segundo caso de IDCG debido a deficiencia de CD45.

**DÉFICIT DE CD35, CD3e Y CD3c.** Otras causas de IDCG autosómica recesiva son los déficit de los componentes del receptor del linfocito T (cadenas CD38, CD3e y CD3Q. Las mutaciones de las porciones de estos genes que codifican los componentes extracelulares de las proteínas dan lugar a un déficit profundo de linfocitos T CD3 maduros circulantes. De este modo, CD38, CD3e y CD3c parecen esenciales para el desarrollo intratímico de los linfocitos T. Dado que estos defectos sólo afectan al desarrollo del linfocito T, los linfocitos B y NK son normales. De este modo, el fenotipo linfocitario se parece al de los lactantes con IDCG con déficit de la cadena IL-7Ra (T-B+NK+).

## DISGENESIA RETICULAR

La disgenesia reticular se describió por primera vez en dos gemelos varones idénticos que mostraban una falta completa de linfocitos y de granulocitos en la sangre periférica y la médula ósea. Siete de 8 lactantes con este defecto fallecieron entre los 3 y 119 días de edad debido a infecciones fulminantes; 7 lactantes se curaron mediante un trasplante de médula ósea. La glándula tímica tenía un peso <1 g, no presentaba corpúsculos de Hassall y muy pocos o ningún timocito. La disgenesia reticular se considera una variante de la IDCG. Se desconoce la base molecular de este trastorno autosómico recesivo.

## 125.2 • INMUNODEFICIENCIA COMBINADA (IDC)

La IDC se distingue de la IDCG por la baja pero no ausente función del linfocito T. Parecido a la IDCG, la IDC es un síndrome con diversas causas genéticas. Los pacientes con IDC tienen infecciones pulmonares recurrentes o crónicas, retraso del crecimiento, candidiasis cutánea u oral, diarrea crónica, infecciones cutáneas recurrentes, septicemia por bacterias gramnegativas, infecciones de la vía urinaria y una varicela grave durante la lactancia. Aunque suelen sobrevivir más que los lactantes con IDCG, no crecen y fallecen en edades tempranas de la vida. Son frecuentes la neutropenia y la eosinofilia. Las inmunoglobulinas séricas pueden ser normales o estar elevadas en todas sus clases, pero en algunos casos hay un déficit selectivo de IgA, una elevación acentuada de IgE y una elevación de las concentraciones de IgD. Aunque la capacidad para formar anticuerpos está deteriorada en la mayoría de los pacientes, no es nula.

Los estudios de la función inmunitaria celular muestran linfopenia, deficiencias profundas de linfocitos T y respuestas proliferativas y linfocitarias extremadamente bajas, pero no nulas, frente a mitógenos, antígenos y células alogénas in vitro. En el tejido linfático periférico no hay linfocitos paracorticales. El timo es muy pequeño, con muy pocos timocitos y no suele tener corpúsculos de Hassall. Es frecuente un patrón de herencia autosómico recesivo.

### DÉFICIT DE LA FOSFORILASA DEL NUCLEÓSIDO CON PURINA

Se ha visto que más de 40 pacientes con IDC tienen un déficit de la fosforilasa del nucleósido con purina (PNP). Son responsables de estos déficit las mutaciones puntuales identificadas en el gen PNP en el cromosoma 14q13.1. Al contrario de lo que sucede en la deficiencia de ADA, no se han observado alteraciones físicas ni esqueléticas características, pero el ácido úrico en el suero y la orina suele estar muy reducido. La muerte se debe a procesos generalizados de vaccinia, varicela, Jinfosarcoma o EICA mediada por linfocitos T alogénos presentes en sangre o médula ósea no irradiadas. Dos terceras partes de los pacientes tienen anomalías neurológicas y un tercio enfermedades autoinmunitarias. La linfopenia es llamativa, sobre todo por una deficiencia acentuada de linfocitos T; la función del linfocito T está reducida en diferentes grados. La proporción de linfocitos NK circulantes está aumentada. Es posible diagnosticarlos antes del nacimiento. El trasplante de médula ósea es el único tratamiento satisfactorio.

### MUTACIÓN DE LA CADENA a DEL RECEPTOR DE LA INTERLEUCINA 2 (IL2Ra [CD25J)

Un lactante varón nacido de una unión consanguínea sufrió neumonía por CMV, candidiasis persistente, gastroenteritis por adenovirus, retraso del crecimiento, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia e inflamación crónica de los pulmones y la mandíbula. Las muestras de biopsia revelaron una infiltración linfocitaria extensa en los pulmones, el hígado, el intestino y el hueso. La IgA sérica estaba reducida. Presentaba linfopenia de linfocitos T y los linfocitos T respondían mal al anti-CD3, la fitohemaglutinina (PHA) y otros mitógenos y la IL-2. Se vio que tenían una mutación en el gen que codifica la cadena a del receptor de la IL-2 (IL-2Ra [CD25J), lo que truncaba la proteína. No presentaba CD1 en el timo y había elevación de la proteína antiapoptótica bcl-2. Este defecto revela que algunos componentes de los receptores de citocinas sirven normalmente como reguladores negativos. Las mutaciones en estos componentes pueden dar lugar a una proliferación linfocitaria descontrolada y a un fenómeno autoinmunitario, así como a inmunodeficiencia.

### HIPOPLASIA DE CARTÍLAGO Y PELO

La hipoplasia de cartílago y pelo (HCP) es una forma inusual de **enanismo con extremidades cortas** en el que se presentan infecciones frecuentes y graves. Se produce, sobre todo, entre los amish de Pensilvania, pero también se han descrito otros tipos de pacientes.



**GENÉTICA Y PATOGENIA.** La HCP es un trastorno autosómico recesivo. Se han identificado numerosas mutaciones que se segregan junto al fenotipo HCP en el gen de la RNasa MRP no traducido, que recientemente se ha situado en el cromosoma 9p21-p13 en familias amish y finlandesas (v. tabla 125-1). La endorribonucleasa RNasa MRP consta de una molécula de ARN unida a varias proteínas, y tiene al menos dos funciones: escisión del ARN en la síntesis del ADN mitocondrial y escisión nucleolar de pre-ARN. Las mutaciones de RMRP producen la HCP al interrumpir una función de RNasa MRP ARN que afecta a múltiples sistemas orgánicos. Los estudios de laboratorio muestran un número reducido de linfocitos T y una proliferación defectuosa de estos linfocitos debido a una alteración intrínseca relacionada con la fase G1, lo que da lugar a un ciclo celular más largo en células individuales. La función y el número de linfocitos NK están elevados.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones clínicas son manos cortas y carnosas; piel redundante; articulaciones hiperextensibles en las manos y en los pies, pero incapacidad para extender los dedos por completo, y cabello y cejas finos, escasos y claros. Se han observado infecciones graves por varicela a menudo mortales, y poliomielitis asociada a la vacunación. Los trastornos asociados son eritrogenia deficiente, enfermedad de Hirschsprung y mayor riesgo de sufrir neoplasias malignas. Los huesos muestran en las radiografías un festoneado y cambios escleróticos o quísticos en las metáfisis, así como un aumento de las uniones costocondrales de las costillas. Han aparecido tres patrones de disfunción autoinmunitaria: inmunidad mediada por anticuerpos deficiente, IDC (más frecuente) e IDCG. La gravedad de la inmunodeficiencia varía; en una serie, 11 de 77 pacientes fallecieron antes de los 20 años, pero 2 continúan todavía vivos a los 76 años. El trasplante de células madre ha conseguido la reconstrucción inmunológica en algunos pacientes que padecen HCP con el fenotipo IDCG.

#### EXPRESIÓN DEFECTUOSA DE LOS ANTÍGENOS DEL COMPLEJO PRINCIPAL DE HISTOCOMPATIBILIDAD

Las dos principales formas de inmunodeficiencia y anomalías en la expresión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) son las deficiencias del antígeno de la clase I del MHC (HLA-A, B y C) y la deficiencia del antígeno de la clase II del MHC (HLA-DR, DQ y DP). Los defectos asociados de la inmunidad B y T y de la expresión del HLA subrayan la importancia de la función biológica de los determinantes del HLA en la cooperación eficaz de las células inmunitarias.

**DÉFICIT DE ANTÍGENOS DE LA CLASE I DEL MHC.** El déficit aislado del antígeno del MHC de la clase I (HLA-A, B y C), el síndrome del linfocito desnudo, es raro. La inmunodeficiencia resultante es mucho más leve que la IDCG, lo que contribuye a que la edad de presentación sea superior. El suero de los niños afectados contiene cantidades normales de antígenos de la clase I del MHC y microglobulina  $\beta_2$ , pero no se detectan antígenos de la clase I del MHC en ninguna célula del cuerpo. Existe una deficiencia de linfocitos TCD8, pero no de CD4. Se han encontrado mutaciones en dos genes dentro del locus MHC en el cromosoma 6 que codifican proteínas transportadoras de péptidos, TAP1 y TAP2 (v. fig. 123-1). TAP transporta péptidos antigénicos desde el citoplasma a través del aparato de Golgi para unirse a la cadena  $\alpha$  de los antígenos de la clase I del MHC y a la microglobulina  $\beta_2$ . Todas ellas se ensamblan en un complejo de clase I del MHC y después pasan a la superficie celular. Si no puede completarse el ensamblaje del complejo porque no hay péptido antigénico, el complejo de la clase I del MHC se destruye en el citoplasma.

**DÉFICIT DE ANTÍGENOS DE LA CLASE II DEL MHC.** Muchos sujetos afectados por un déficit de la clase II (HLA-DR, DQ y DP) proceden del norte de África. Los pacientes acuden en el período de lactancia con una diarrea persistente que se asocia, a menudo, con criptosporidiosis e

infecciones por enterovirus (p. ej., poliovirus y virus Coxsackie). También tienen una mayor frecuencia de infecciones por virus herpes y otros virus, candidiasis oral, neumonía bacteriana, neumonía por *R. carinii* (*jiroveci*) y septicemia. La inmunodeficiencia no es tan grave como la IDCG, como se observa por la falta de diseminación de la enfermedad tras la vacunación con la BCG o la falta de EICA debida a transfusiones sanguíneas no irradiadas.

Cuatro defectos moleculares diferentes dan lugar a una expresión defectuosa de los antígenos de la clase II del MHC (v. tabla 125-1 y fig. 123-1). Una primera forma es una mutación en el gen del cromosoma 1q que codifica una proteína llamada RFX5, una subunidad de RFX que es un complejo multiproteínico que se une a la estructura X de los promotores del MHC II. Una segunda forma se debe a mutaciones en un gen del cromosoma 13q, que codifica una segunda subunidad de 36 kD del complejo RFX llamada proteína asociada a RFX (RFXAP). La causa más común de defectos de la clase II del MHC son las mutaciones de RFXANK, el gen que codifica una tercera subunidad del RFX. En un cuarto tipo existe una mutación del gen situado en el cromosoma 16p13 que codifica un nuevo transactivador de la clase II del MHC (CUTA), un coactivador que no se une al ADN y que controla la especificidad del tipo celular y la inducibilidad de la expresión del MHC II. Los cuatro defectos provocan una alteración en la expresión coordinada de las moléculas de la clase II del MHC en la superficie de los linfocitos B y de los macrófagos.

Los pacientes con deficiencia de la clase II del MHC presentan un número muy bajo de linfocitos T CD4, pero un número elevado o normal de linfocitos T CD8. La linfopenia es sólo moderada. Los antígenos de la clase II del MHC HLA-DP, DQ y DR son indetectables en los linfocitos B y los monocitos sanguíneos, aunque exista un número normal de linfocitos B. Los pacientes tienen hipogammaglobulinemia debido a una alteración en las respuestas específicas frente a antígenos causada por la ausencia de estas moléculas presentadoras de antígenos. Además, los linfocitos B que carecen del antígeno MHC no se estimulan frente a células alógenas en cultivos de mezclas de leucocitos. Los estudios de proliferación de linfocitos muestran respuestas normales frente a mitógenos, pero no frente a antígenos. El timo y otros órganos linfáticos son muy hipoplásicos, y la ausencia de moléculas de la clase II provoca una selección tímica anómala con linfocitos T CD4 que tienen perfiles CDR3 alterados.

#### INMUNODEFICIENCIA CON TROMBOCITOPENIA Y ECZEMA (SÍNDROME DE WISKOTT-ALDRICH)

El síndrome de Wiskott-Aldrich es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X que se caracteriza por dermatitis atópica, púrpura trombocitopénica con megacariocitos de aspecto normal pero plaquetas pequeñas y defectuosas y una susceptibilidad a la infección.

**GENÉTICA Y PATOGENIA.** El gen anómalo, situado en la porción proximal del brazo del cromosoma X en Xp1.22-11.23, cerca del centrómero, codifica una proteína citoplasmática rica en prolina de 501 aminoácidos, cuya expresión está restringida a las líneas celulares hematopoyéticas. La proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP) (v. fig. 124-1) se une a CDC42H2 y rae, miembros de la familia Rho de trifosfatasa de guanosina. Parece que WASP controla el ensamblaje de los filamentos de actina necesario para la formación de microvesículas en la vía de transducción de señales de la proteína cinasa C y la tirosina cinasa. Se pueden detectar los portadores mediante una inactivación no aleatoria del cromosoma X en varias líneas celulares hematopoyéticas o demostrando la mutación perjudicial.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los pacientes tienen, a menudo, hemorragias prolongadas en la zona de circuncisión o diarreas sanguinolentas durante la lactancia. La trombocitopenia no se debe inicialmente a los anticuerpos antiplaquetarios. Suelen aparecer dermatitis atópica e infecciones recidivantes durante el primer año de vida. *Streptococcus pneumoniae* y otras bacterias con cápsulas polisacáridas producen otitis media, neumonía, meningitis y septicemia. Más adelante,



se hacen frecuentes las infecciones por agentes como *P. carinii* (*jiroveci*) y los virus herpes. Es rara la supervivencia más allá de los 20 años; las principales causas de muerte son las infecciones, las hemorragias y las neoplasias malignas asociadas con el VEB.

Los pacientes con este defecto tienen siempre una respuesta inmunitaria humoral anómala frente a antígenos polisacáridos, como se ve por la ausencia o disminución acentuada de isohemaglutininas, y una respuesta de anticuerpos escasa o ausente tras la inmunización con vacunas de polisacáridos. Las concentraciones de la subclase IgG2 son sorprendentemente normales. La respuesta anamnésica frente a antígenos proteínicos es mala o nula. Existe síntesis e hipercatabolismo acelerado de albúmina, IgG, IgA e IgM, por lo que la concentración de las inmunoglobulinas es muy variable, incluso dentro del mismo paciente. El patrón predominante de inmunoglobulinas es una concentración sérica baja de IgM, una elevación de la IgA y la IgE, y una concentración de baja a normal de IgG. Debido a los profundos déficit de anticuerpos, estos pacientes deben recibir infusiones mensuales de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) sea cual sea la concentración sérica de los diferentes isotipos de anticuerpos. Los porcentajes de linfocitos T están ligeramente reducidos y las respuestas linfocitarias a los mitógenos están reducidas de forma variable.

**TRATAMIENTO.** Una buena asistencia de apoyo comprende la nutrición adecuada, las IGIV de forma habitual, el uso de vacunas con microorganismos muertos, el tratamiento intensivo del eczema y las infecciones cutáneas asociadas, la transfusión de plaquetas en los episodios de hemorragias intensas, la esplenectomía y las dosis altas de IGIV con esteroides sistémicos en las complicaciones autoinmunitarias. El trasplante de médula ósea o sangre de cordón es el tratamiento de elección y puede ser curativo.

#### ATAXIA-TELANGIECTASIA

La ataxia-telangiectasia es un síndrome complejo con anomalías inmunitarias, neurológicas, endocrinológicas, hepáticas y cutáneas.

**GENÉTICA Y PATOGENIA.** El gen mutado responsable de este defecto, mutación de la ataxia telangiectasia (ATM), se situó en el brazo largo del cromosoma 11(1 q22-23) y se ha clonado (v. fig. 124-1). El producto génico es una proteína cinasa dependiente del ADN, utilizada sobre todo en el núcleo, y que participa en la transducción de la señal mitógena, la recombinación meiótica y el control del ciclo celular. Las células de los pacientes, así como las de los portadores heterocigóticos, tienen una mayor sensibilidad a la radiación ionizante, reparan mal el ADN y presentan con frecuencia anomalías cromosómicas.

Las pruebas de laboratorio de la función linfocitaria han mostrado, en general, respuestas proliferativas moderadamente deprimidas frente a mitógenos del linfocito B y T. Los porcentajes de linfocitos CD3 y CD4 están algo reducidos, con porcentajes normales o aumentados de CD8 y un número elevado de linfocitos T<sub>H</sub>1/8. Los estudios de síntesis de inmunoglobulinas han demostrado defectos en los linfocitos B y en los linfocitos T cooperadores. El timo es muy hipoplásico, muestra una mala organización y carece de corpúsculos de Hassal.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones clínicas más prominentes son ataxia cerebelosa progresiva, telangiectasias oculocutáneas, enfermedad sinopulmonar crónica, elevada incidencia de neoplasias malignas e inmunodeficiencia humoral y celular variable. La ataxia suele ser evidente poco después de que el niño comienza a andar y progresa hasta que, habitualmente a los 10-12 años de edad, el niño debe usar silla de ruedas. Las telangiectasias comienzan a aparecer entre los 3 y los 6 años de edad. La anomalía inmunitaria humoral más frecuente es la falta selectiva de IgA, que aparece en el 50-80% de estos pacientes. También se produce un hipercatabolismo de IgA. Las concentraciones de IgE suelen ser bajas, y la IgM puede ser de una variedad de masa molecular baja. Las concentraciones de IgG2 o de IgG totales pueden estar reducidas y los títulos de anticuerpos específicos pueden verse disminuidos o ser normales. Se producen infecciones sinopulmonares recidivantes en, aproximadamente, el 80% de estos pacientes. Aunque las in-

fecciones víricas habituales no suelen producir secuelas, se han producido casos de varicela mortal. Las neoplasias malignas asociadas con la ataxia-telangiectasia suelen ser del tipo linforreticular, pero también se encuentran adenocarcinomas. Los familiares no afectados tienen una mayor incidencia de neoplasias malignas.

### 125.3 • DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INNATA

Varios defectos de la inmunidad inespecífica del antígeno (inmunidad innata) afectan a menudo a las respuestas inmunitarias específicas frente al antígeno, ya que existen interacciones entre los sistemas inmunitarios adaptativo e innato.

#### MUTACIONES DE LOS RECEPTORES 1 Y 2 DEL INTERFERON Y DEL RECEPTOR $\beta$ 1 DE LA IL 12

En los pacientes con defectos graves de los linfocitos T se producen infecciones graves por micobacterias no tuberculosas (septicemia, osteomielitis); pero en la mitad de ellos no se identifica ningún defecto específico. El primer informe fue de una niña tunecina de 2,5 meses de edad que sufrió una infección diseminada idiopática y mortal por BCG; cuatro niños malteses tuvieron infecciones diseminadas por micobacterias atípicas en ausencia de una inmunodeficiencia reconocida. En todos había consanguinidad; todos tenían el defecto funcional en la producción del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en sus macrófagos sanguíneos en respuesta a la estimulación con interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Todos tenían una mutación en el gen situado en el cromosoma 6q22-q23 que codifica el receptor 1 del IFN- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ R1). IFN- $\gamma$ R1 puede heredarse en forma autosómica recesiva completa (edad de inicio ~ 3 años, más episodios, enfermedad más grave y mayor mortalidad) o dominante parcial (inicio = 10 años). Se han identificado también pacientes con mutaciones en el IFN- $\gamma$ R2. Se encontró un tercer tipo de defecto en otros pacientes que presentaban infecciones diseminadas por micobacterias y mutaciones en la cadena  $\beta$ 1 del receptor de la IL-12 (IL-12R $\beta$ M). La IL-12 es un inductor potente de la función del IFN- $\gamma$  por los linfocitos T y NK, y el gen mutado de la cadena del receptor provocó una falta de respuesta en las células de estos pacientes frente a la IL-12 y una producción inadecuada de IFN- $\gamma$ . Los niños que carecen de IFN- $\gamma$ R1, IFN- $\gamma$ R2 o IL-12R $\beta$ 1 no parecían proclives a infecciones por muchos microorganismos (en ocasiones *Salmonella*, *Listeria*, histoplasmosis) diferentes a las micobacterias. Parece que las respuestas TH1 son normales en ellos. La susceptibilidad de estos pacientes a las enfermedades por micobacterias se debe, aparentemente, a un trastorno intrínseco de la vía del IFN- $\gamma$  frente a estos microorganismos patógenos intracelulares particulares, lo que demuestra que IFN- $\gamma$  es obligatorio para una actividad antimicrobiana eficiente de los macrófagos.

#### MUTACIONES STAT1 EN LÍNEA GERMINAL

Los interferones inducen la formación de dos activadores de la transcripción, el factor activador de gamma (GAF) y el factor gamma 3 estimulado por interferon (ISGF3). En dos pacientes no emparentados con enfermedad inexplicada por micobacterias, se encontró una mutación espontánea heterocigótica dominante en línea germinal de *STAT1* asociada a la tendencia a las micobacterias pero no a la enfermedad vírica. Esta mutación produjo una pérdida de GAF y la activación de ISGF3, pero fue dominante para un fenotipo celular y recesiva para el otro. Entorpeció la acumulación nuclear de GAF, pero no de ISGF3 en células estimuladas por interferones, lo que implica que los efectos antimicrobacterianos, pero no los antivíricos, están mediados por GAF. Recientemente se han identificado dos pacientes con mutaciones homocigóticas de *STAT1* que sufrieron una enfermedad diseminada tras la vacunación con BCG e infecciones víricas mortales. Las mutaciones en estos pacientes causaron una falta completa de STAT-1 y provocaron que no se formaran GAF ni ISGF3.

## DÉFICIT DE CINASA 4 ASOCIADA A IL-1R (IRAK4)

Los miembros del receptor de la interleucina 1 (IL-1R) y la superfamilia del receptor de tipo *loll* (TLR) comparten un dominio intracitoplásmico de receptor de *toll-IL-1* (TIR), que media el reclutamiento de la cinasa asociada al receptor de la interleucina 1 (IRAK) a través de moléculas adaptadoras que contienen TIR. Tres niños no emparentados, y por lo demás sanos, con infecciones piógenas recidivantes debidas a neumococos y estafilococos tenían una competencia inmunitaria normal en función de estudios inmunológicos estándar. Tenían títulos normales de anticuerpos antineumocócicos. La sangre y las células fibroblásticas no activaban el factor nuclear KB (NFkB) ni la proteína cinasa activada por el mitógeno (MAPK), ni producían citocinas en respuesta a ninguno de los ligandos conocidos de los receptores portadores de TIR. Se vio que cada uno de ellos tenía un déficit heredado de IRAK-4. La vía de transmisión de señales TIR-IRAK parece crucial para la inmunidad protectora frente a bacterias específicas, pero es redundante frente a la mayoría de los otros microorganismos.

## SÍNDROME DE LA HTPERGAMMAGLOFJULINEMIA E

El síndrome de la hipergammaglobulinemia E es una inmunodeficiencia primaria relativamente rara caracterizada por abscesos estafilocócicos graves recidivantes en la piel, los pulmones y otras vísceras, así como sinusitis, mastoiditis y una elevación acentuada de la concentración sérica de IgE. Se han descrito más de 200 pacientes con síndrome de hipergammaglobulinemia E. El patrón de herencia es el de un rasgo autosómico dLominante en un solo locus con expresión variable.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Estos pacientes refieren desde la lactancia abscesos estafilocócicos recidivantes que afectan a la piel, los pulmones, las articulaciones y otras localizaciones. Se producen neumatoceles persistentes debidos a neumonías recidivantes. La dermatitis prnriginosa que se produce no es un eczema atópico típico y no siempre persiste. No suele haber síntomas respiratorios alérgicos. En los dos primeros casos publicados se describieron características faciales toscas, como frente prominente, ojos de asentamiento profundo y muy separados, puente nasal ancho, punta nasal muy carnosa, prognatismo leve, asimetría facial y hemihipertrofia. En los niños mayores se produce un retraso en la caída de los dientes de leche, fracturas recidivantes y escoliosis.

Estos pacientes muestran una concentración excepcionalmente elevada de IgE en el suero, una concentración de IgD alta en el suero, concentraciones en general normales de IgG, IgA e IgM, eosinofilia pronunciada en sangre y esputo, respuestas anamnésicas de anticuerpos anormalmente bajas, y respuestas celulares y de anticuerpos deficientes frente a neoantígenos. Los estudios de laboratorio muestran porcentajes normales de linfocitos T, B y NK sanguíneos, con la excepción de un menor porcentaje de linfocitos B con el fenotipo memoria (CD45RO). Paradójicamente, los linfocitos B de estos pacientes sintetizan muy poca IgE cuando se les estimula en el laboratorio con IL-4, lo que puede indicar que ya han estado estimulados al máximo por una cantidad elevada de IL-4 endógena. Sigue sin conocerse la base molecular de este trastorno. La mayoría de los pacientes tienen respuestas de proliferación normales de linfocitos T frente a mitógenos, pero respuestas muy bajas o nulas frente a antígenos o células alógenas de miembros de la familia. La sangre, el esputo y las secciones histológicas de los ganglios linfáticos, el bazo y los quistes pulmonares muestran una eosinofilia llamativa. Los corpúsculos de Hassall y la arquitectura tímica son normales. La ingestión de las células fagocitarias, el metabolismo y la actividad microbicida, así como la actividad hemolítica total del complemento, son normales en todos los pacientes. Los resultados de los estudios de quimiotaxis han sido prácticamente normales; por ello, el problema básico de este síndrome no es un defecto de este proceso.

El **tratamiento** más eficaz es la administración prolongada de dosis terapéuticas de un antibiótico antiestafilocócico resistente a la penicilinas, así como la adición de otros fármacos cuando sean necesarios en infecciones específicas. Las inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) deben administrarse a pacientes con déficit de anticuerpos y tratarse con cirugía los neumatoceles superinfectados o los que persistan más de 6 meses.

## 1254 • TRATAMIENTO DE LA INMUNODEFICIENCIA CELULAR O COMBINADA

Un buen tratamiento de apoyo que incluya la prevención y tratamiento de las infecciones es crítico mientras el paciente espera un tratamiento definitivo (v. tabla 125-3). También resulta útil conocer los microorganismos patógenos que producen enfermedades en defectos inmunitarios específicos (v. tabla 125-3).

**TABLA 125-3.** Infección en el anfitrión afectado por síndromes por inmunodeficiencia de linfocitos T y B

| SÍNDROME POR INMUNODEFICIENCIA     | MICROORGANISMOS OPORTUNISTAS AISLADOS CON MÁS FRECUENCIA  | TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES   | PREVENCIÓN DE LAS INFECCIONES  |
|------------------------------------|---|--|--|
| Inmunodeficiencias de linfocitos B | Bacterias encapsuladas ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Neisseria meningitidis</i> ), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , especies de <i>Campylobacter</i> , enterovirus, rotavirus, <i>Giardia lamblia</i> , especies de <i>Cryptosporidium</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> ( <i>carinii</i> ), <i>Ureaplasma urealyticum</i> , y <i>Mycoplasma</i>  | 1. IGIV, 200-800 mg/kg<br>2. Intento vigoroso de conseguir muestras para el cultivo antes del tratamiento antibiótico<br>3. Incisión y drenaje del absceso si existe<br>4. Selección del antibiótico en función de los datos del antibiograma  | 1. Mantenimiento de IGIV en pacientes con defectos cualitativos y cuantitativos en el metabolismo de la IgG (200-800 mg/kg cada 3-5 semanas)<br>2. En las enfermedades respiratorias recidivantes crónicas, prestar mucha atención al drenaje postural; en algunos casos (pulmonares o de oído medio crónicos o recidivantes), administración profiláctica de ampicilina, penicilina o trimetoprima-sulfametoxazol |
| Inmunodeficiencias de linfocitos   | Bacterias encapsuladas ( <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. aureus</i> ), bacterias intracelulares facultativas ( <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , otras especies de <i>Mycobacterium</i> y <i>Listeria monocytogenes</i> ); <i>Escherichia coli</i> ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; especies de <i>Enterobacter</i> ; especies de <i>Klebsiella</i> ; <i>Serratia marcescens</i> ; especies de <i>Salmonella</i> ; especies de <i>Nocardia</i> ; virus (citomegalovirus, virus del herpes simple, virus de Epstein-Barr, rotavirus, adenovirus, enterovirus, virus sincitial respiratorio, virus del sarampión, virus vaccinia), protozoos ( <i>Toxoplasma gondii</i> y especies de <i>Cryptosporidium</i> ); y hongos (especies de <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , y <i>Pneumocystis jiroveci</i> [ <i>carinii</i> ]) | 1. Intento vigoroso de conseguir muestras para el cultivo antes del tratamiento antibiótico<br>2. Incisión y drenaje del absceso si existe<br>3. Selección del antibiótico en función de los datos del antibiograma<br>4. Tratamiento antivírico temprano para infecciones por el herpes simple, el citomegalovirus y el virus de la varicela-zóster<br>5. Los antibióticos tópicos y no absorbibles son útiles con frecuencia | 1. Administración profiláctica de trimetoprima-sulfametoxazol para la prevención de la neumonía por <i>P. carinii</i> ( <i>jiroveci</i> )<br>2. Antibióticos no reabsorbibles por vía oral en bajas concentraciones para la flora intestinal<br>3. No administrar vacunas vivas de virus ni el bacilo de Calmette-Guérin<br>4. Estudio de cribado cuidadoso de la tuberculosis                                     |

IGIV, Inmunoglobulinas intravenosas.

De Striehn ER, Ochs HD, Winkelstein JA: *Immunologic Disorders in Infants and Children*, 5.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2004.

El trasplante de células madre de familiar haploideéntico (semi-emparejado) o de hermano con MHC compatible es el tratamiento de elección para los pacientes con defectos mortales de linfocitos T o combinados de linfocitos T y B. El principal riesgo del receptor de un trasplante de médula ósea es la EICA. El desarrollo de técnicas para eliminar todos los linfocitos T postmíticos de la médula del donante permite usar con éxito las células madre de familiares haploideénticos para corregir la IDCG y otras inmunodeficiencias mortales. Los pacientes con formas menos graves de inmunodeficiencia celular, incluidas algunas formas de IDC, síndrome de Wiskott-Aldrich, deficiencia de citocinas y deficiencia de antígeno del MHC, rechazan incluso médulas óseas con un HLA idéntico, a no ser que se administre quimioterapia eliminadora antes del trasplante. A varios pacientes que padecen estos trastornos se les ha tratado con éxito mediante trasplantes de células madre con un HLA idéntico tras el acondicionamiento.

Hasta el 90% de los pacientes con inmunodeficiencias primarias trasplantados con médula ósea de un familiar con un HLA idéntico sobrevivirá con la reconstitución inmunitaria. Los trasplantes de médula de familiares haploideénticos desprovistos de linfocitos T en pacientes con inmunodeficiencias primarias tienen una supervivencia del 55%. El mayor éxito se ha obtenido en pacientes con IDCG, que no precisan acondicionamiento previo al trasplante ni profilaxis frente a la EICA; hasta el 90% de los pacientes con IDCG sobrevivirá con médula de familiar desprovista de linfocitos T y sin quimioterapia previa al trasplante ni profilaxis de EICA posterior a él. Hasta que la genoterapia con células somáticas se desarrolle por completo, el trasplante de médula ósea seguirá siendo la forma más importante y efectiva de tratar estos errores innatos del sistema inmunitario. Se obtuvo un éxito notable con genoterapia en nueve niños con IDCG ligada al X mediante reconstitución inmunitaria. Lamentablemente, aparecieron linfocitos T clonales de tipo leucémico en dos de los niños y un proceso linfomatoso en un tercero. La mutagenia mediante inserción producida por la inserción retroviral de ADNc de IL2RG cerca del gen *LMO-2* produjo estas graves complicaciones de la genoterapia. Se están haciendo esfuerzos para evitar este problema.

## 125.5 • ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA CON AUTOINMUNIDAD O PROLIFERACIÓN INMUNITARIA SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO AUTOINMUNITARIO (SLPA)

El SLPA, también conocido como síndrome de Canale-Smith, es un trastorno de la apoptosis linfocitaria que conduce a la aparición de poblaciones policlonales de linfocitos T (linfocitos T con doble negatividad), que expresan CD3 y receptores para el antígeno a/3 pero no tienen los correceptores CD4 ni CD8 (CD3+, receptor del linfocito T a/j+, CD4-, CD8-). Estos linfocitos T responden mal a los antígenos o los mitógenos y no producen factores de crecimiento ni supervivencia (interleucina 2). El déficit génico en la mayoría de los pacientes es una mutación en línea germinal o somática en el gen de Fas, lo que produce un receptor de superficie celular de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFRSF6) que, cuando se estimula con su ligando, producirá una muerte celular programada (v. tabla 125-4). La supervivencia persistente de estos linfocitos conduce a una alteración de la regulación inmunitaria y autoinmunidad.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El SLPA se caracteriza por autoinmunidad, linfadenopatía crónica persistente o recidivante, esplenomegalia, fiepatomegalia (en el 50%) e hipergammaglobulinemia (iGG, IgA). Muchos pacientes debutan en el primer año de vida; la mayoría son asintomáticos a los 5 años. La linfadenopatía puede ser muy llamativa (v. fig. 125-2). La esplenomegalia puede producir hiperesplenismo con citopenias. La autoinmunidad también produce anemia (anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva) o trombocitopenia o una neutropenia leve. El proceso linfoproliferativo (linfadenopatía, esplenomegalia) puede remitir con el tiempo, pero la autoinmunidad no, y se caracteriza por exacerbaciones y recidivas frecuentes. Otras manifestaciones autoinmunitarias son la urticaria, la uveítis, la glomerulonefritis, la hepatitis, la vasculitis, la glomerulonefritis, la artritis, la paniculitis y la

afectación del sistema nervioso central (convulsiones, cefaleas, encefalopatía).

Las neoplasias malignas también son más frecuentes en los pacientes con SLPA; entre ellas se encuentran los linfomas de Hodgkin y no Hodgkinianos y los tumores de tejidos sólidos del tiroides, la piel, el corazón o el pulmón.

**DIAGNÓSTICO.** Las anomalías de laboratorio dependen de la respuesta del órgano linfoproliferativo (hiperesplenismo) o del grado de autoinmunidad (anemia, trombocitopenia). Puede haber linfocitosis o linfopenia. Los criterios diagnósticos se señalan en la tabla 125-4. La citometría de flujo ayuda a identificar el tipo de linfocito (v. fig. 125-2). El análisis genético funcional del gen *TNFRSF6* revela, a menudo, una mutación heterocigótica.

**TRATAMIENTO.** Las manifestaciones linfoproliferativas se han tratado con corticosteroides e inmunosupresores (Cytosan [ciclofosfamida], metotrexato, azatioprina); una vez disminuida, la manifestación recidiva. El hiperesplenismo puede exigir una esplenectomía. Las neoplasias malignas pueden tratarse con los protocolos habituales usados en pacientes no afectados por el SLPA. Los trasplantes de células madre son otra posible opción en el tratamiento de las manifestaciones autoinmunitarias del SLPA.

## SÍNDROME CON ALTERACIÓN DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA, POUENDOCRINOPATÍA Y ENTEROPATÍA LIGADO AL X(IPEX)

Este síndrome de alteración de la regulación inmunitaria se caracteriza por el inicio en las primeras semanas o meses de vida de una diarrea acuosa, una erupción eczematosa, una diabetes mellitus insulín dependiente, un hipertiroidismo o hipotiroidismo y otros trastornos autoinmunitarios (anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, trombocitopenia, neutropenia y alopecia).

El IPEX se debe a una mutación del gen *FOXP3*; su producto proteínico es un factor de transcripción helicoidal alado y con cabeza horquilla (*escurfina*), que está implicado en la función y desarrollo de los linfocitos T reguladores CD4+CD25+. La falta de células reguladoras puede predisponer a una activación anormal de los linfocitos T electores.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La diarrea acuosa con atrofia de las vellosidades intestinales conduce al retraso del crecimiento en la mayoría de los pacientes. Las lesiones cutáneas (habitualmente, el eczema) y la diabetes insulín dependiente comienzan en la lactancia. También hay linfadenopatía y esplenomegalia.

Las infecciones bacterianas graves (meningitis, septicemia, neumonía, osteomielitis) pueden relacionarse con la neutropenia, la malnutrición o la alteración de la regulación inmunitaria.

Las manifestaciones de laboratorio reflejan las enfermedades autoinmunitarias asociadas, la deshidratación y la malnutrición. Además, las

**TABLA 125-4. Criterios para el diagnóstico del SLPA y clasificación**

### PRINCIPALES

1. Proliferación linfática crónica no maligna
2. Apoptosis defectuosa del linfocito en el laboratorio
3. >1% de linfocitos T TCF1 c/cfi CD4 CD8<sup>+</sup> (células DNT-a/B) en la sangre periférica o presencia de células DNT en tejido linfático

### SECUNDARIOS

4. Autoinmunidad/autoanticuerpos
  5. Mutaciones en genes *TNFRSF6*, FasL o caspasa 10
- SLPA Ia = debida a mutación en *TNFRSF6*  
 SLPA Ib = debida a mutación en el gen del ligando de Fas  
 SLPA II = debida a mutación en el gen de la caspasa 10  
 SLPA III = SLPA sin causa génica definida

De Straus SE, Sneller M, Lenardo Md, y cols.: An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: The autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Ann Intern Med* 1999;130:591-601. •  
 De Bleasing JJH, Sttaus SE, Fleisher TA: Autoimmune lymphoproliferative syndrome: A human disorder of abnormal lymphocyte survival. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:1291-1310.





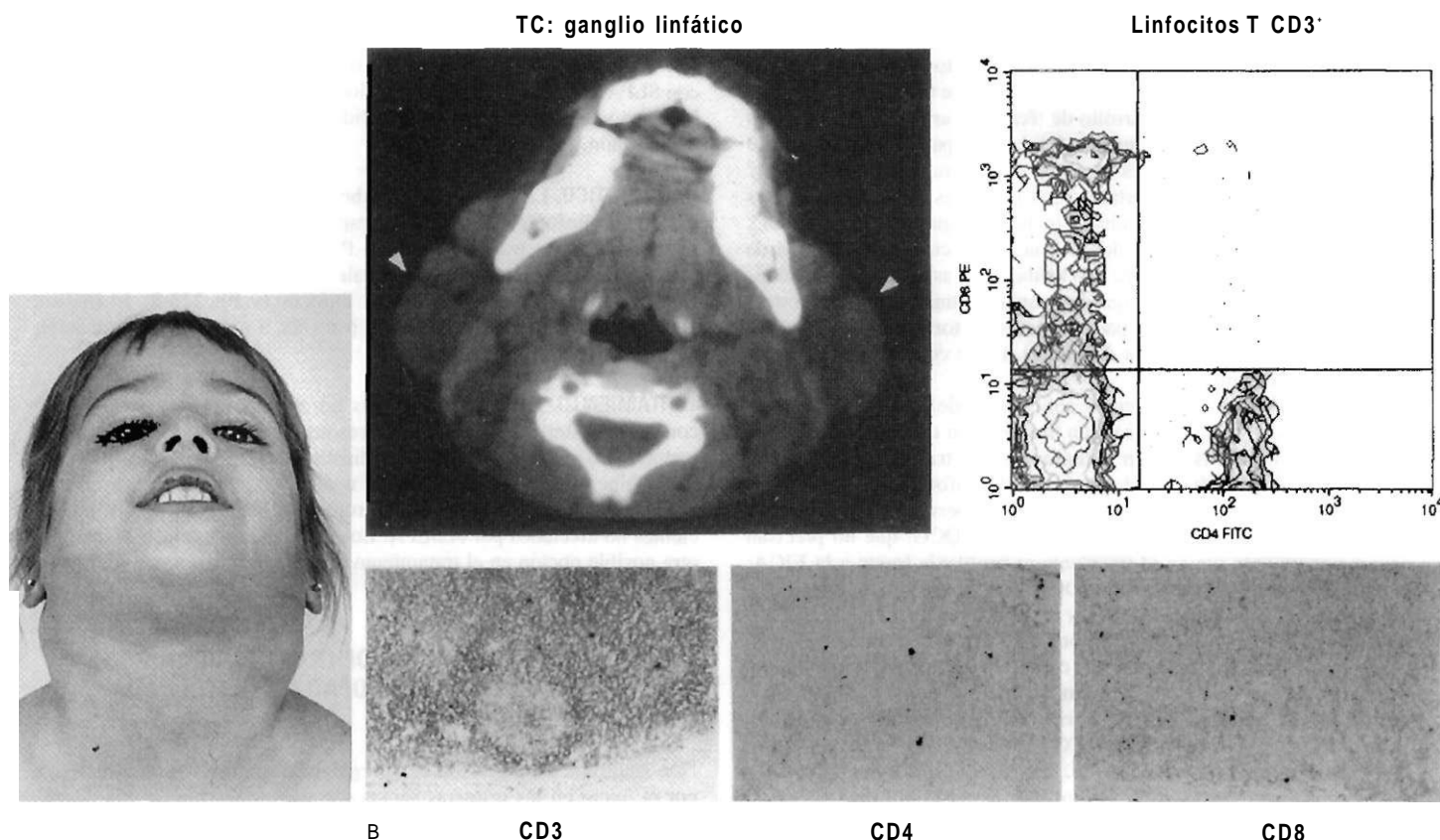


Figura 12S-2. Características clínicas, radiográficas, inmunitarias e histológicas del síndrome linfoproliferativo autoinmunitario. A, Imagen de frente del paciente de los National Institutes of Health. B, Arriba medio, una TC del cuello que muestra ganglios linfáticos aumentados de tamaño preauriculares, cervicales y occipitales. Las *puntas de flecha* denotan los ganglios linfáticos más prominentes. Los *grupos arriba a la derecha* muestran el análisis mediante orometría de flujo de los linfocitos T de la sangre periférica de un paciente con un síndrome linfoproliferativo autoinmunitario (SLPA), con la expresión de CD8 en el eje vertical y de CD4 en el horizontal. El *cuadrante inferior izquierdo* contiene linfocitos T CD4-CD8 (doble negatividad), que suelen estar presentes en <1% de los linfocitos T que expresan el TCR  $\alpha\beta$ . Los grupos inferiores muestran la tinción de CD3, CD4 y CD8 de secciones seriadas de una muestra de una biopsia de un ganglio linfático de un paciente con un SLPA y también muestra que hay un gran número de linfocitos T DNCD3+ CD4-CD8 (doble negatividad) en las zonas interfolliculares del ganglio linfático. (Adaptada de Siegel RM, Fleishet TA: The role of Fas and related death receptors in autoimmune and other disease states. / *Allergy Clin Immunol* 1999;103:729-738; con autorización.)

concentraciones séricas de IgE están elevadas con cifras normales de IgM, IgG e IgA. El diagnóstico se hace con los datos clínicos y mediante análisis de mutaciones del gen *FOXP3*.

**TRATAMIENTO.** La inhibición de la activación del linfocito T con ciclosporina, tacrolimus o sirolimus con esferoides es el tratamiento de elección, junto a la asistencia específica de la endocrinopatía y otras manifestaciones de la autoinmunidad. El trasplante de células madre es la única posibilidad de curar el IPEX. En general, la combinación de los riesgos de infección bacteriana grave en el trastorno no tratado y los riesgos de la inmunosupresión y el trasplante de médula ósea dan al IPEX un mal pronóstico. Si no se trata, la mayoría fallece a los 2 años de edad.

- Aiuti A, Slavin S, Aker M, y cols.: Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. *Science* 2002;296:2410-2413.
- Binder V, Albert MH, Kabus M, y cols.: The genotype of the original Wiskott phenotype. *N Engl J Med* 2006;355:1790-1793.
- Bindl L, Torgerson T, Perroni L, y cols.: Successful use of the new immunosuppressor sirolimus in IPHX (immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome). *J Pediatr* 2005;147:256-259.
- Blessing JJH: Sorting out the causes of ALPS. / *Pediatr* 2005;147:571-574.
- Buckley RH: Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Ann Rev Immunol* 2004; 22:625-655.
- Buckley RH: Primary cellular immunodeficiencies. / *Allergy Clin Immunol* 2002;109:747-757.

- Buckley RH: The hyper-IgE syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2001; 20:139-154.
- Buckley RH: Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1313-1324.
- Chan B, Wara D, Bastian J, y cols.: Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol* 2005;117:133-143.
- Dadi HJ, Simon AJ, Roifman CM: Effect of CD38 deficiency on maturation of a/b and 7/8 T-cell lineages in severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2003;349:1821-1828.
- Dorman SE, Picard C, Lammas D, y cols.: Clinical features of dominant and recessive interferon  $\gamma$  receptor 1 deficiencies. *Lancet* 2004;364: 2113-2120.
- Dupuis S, Jouanguy E, Al Hajjar S, y cols.: Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nat Genet* 2003;33:388-391.
- Fischer A, Le Deist F, Hachez-Bey-Abina S, y cols.: Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev* 2005;203:98-109.
- Caspar HB, Parsley KL, Howe S, y cols.: Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency by use of a pseudotyped gamma retroviral vector. *Lancet* 2004;364:2181-2187.
- Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, y cols.: Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA* 2006;295:508-518.
- Hachez-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, y cols.: A serious adverse event after successful gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2003;348:255-256.
- Hachez-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F, y cols.: Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *N Engl J Med* 2002;346:1185-1193.



- Holzelova K, Vooarbourg C, Stolzenberg MC, y cols.: Autoimmune lymphoproliferative syndrome with somatic *Fas* mutations. *N Engl J Med* 2004; 351:1409-1418.
- Ku CL, Yang K, Bustamante J, y cols.: Inherited disorders of human Toll-like receptor signaling: Immunological implications. *Immunol Rev* 2005; 203:10-20.
- Marodi L: Genetic deficiency of signaling via interferon receptors. *Pediatr Res* 2004;55:181-182.
- Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH: Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 2002; 99:872-878.
- Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, y cols.: Primary immunodeficiency diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:883-896.
- Patel DD, Gooding ME, Parrott RE, y cols.: Thymic function after hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2000;342:1325-1332.

- Reith W, Mach B: The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. *Annu Rev Immunol* 2001;19:331-373.
- Rosenzweig SD, Holland SM: Defects in the interferon-gamma and interleukin-12 pathways. *Immunol Rev* 2005;203:38-47.
- Rudd CE: Disabled receptor signaling and new primary immunodeficiency disorders. *N Engl J Med* 2006;354:1874-1877.
- Snapper SB, Rosen FS: A family of WASPS. *N Engl J Med* 2003;348:350-351.
- Tezcan I, Ersoy F, Sanal O, y cols.: Long-term survival in severe combined immune deficiency: The role of persistent maternal engraftment. *J Pediatr* 2005;146:137-140.
- Vihinen M, Arredondo-Vega FX, Casanova JL, y cols.: Primary immunodeficiency mutation databases. *Adv Genet* 2001;43:103-188.

## Sección 3 — El sistema fagocítico

### Capítulo 126 ■ Neutrófilos Laurence A. Boxer

**LA RESPUESTA INFLAMATORIA FAGOCÍTICA.** Los neutrófilos y los fagocitos mononucleares comparten funciones básicas como la capacidad poco común de ingerir partículas grandes. Los neutrófilos son de un solo tipo, pero existen muchas variedades de fagocitos mononucleares, como los macrófagos tisulares y sus precursores circulantes, los monocitos (v. cap. 127). Los neutrófilos se desarrollan con menor rapidez en la médula ósea que los monocitos y sólo permanecen 6 horas en la circulación (v. tabla 126-1).

El sistema progenitor hematopoyético puede verse como un espectro continuo de compartimientos funcionales de los cuales el más primitivo está compuesto por células muy raras, conocidas como células madre pluripotenciales, que tienen la capacidad de renovarse a sí mismas y generar células madre más maduras, incluidas células más comprometidas en el desarrollo linfocítico o mielocítico. Las células madre linfocíticas dan lugar a precursores de los linfocitos T y B y a su progenie madura (v. cap. 122). Las células madre mielocíticas de linaje triple, denominadas CFU-S por la unidad formadora de colonias del bazo descrita en los ratones, producen finalmente progenitores comprometidos en una

sola línea de precursores reconocibles a través de un proceso aleatorio y escalonado de restricción de linaje (v. fig. 126-1). Esta restricción se debe a la expresión en la superficie de la célula de receptores específicos de linaje para los factores del crecimiento. Los progenitores de un solo linaje, incluidas las unidades formadoras en estallido de la serie eritrocítica (BFU-E), las unidades formadoras de colonias eritrocíticas (CFU-E), las unidades formadoras de colonias de megacariocitos (CFU-Meg) y las unidades formadoras de colonias de basófilos, granulocitos, monocitos y eosinófilos (CFU-Baso, CFU-G, CFU-M y CFU-Eo, respectivamente), proliferan y se diferencian en sus precursores respectivos en respuesta a los factores de crecimiento que se unen a receptores únicos. La capacidad de los progenitores comprometidos en una línea específica de proliferar y diferenciarse en respuesta a la demanda constituye el amortiguador más importante del sistema hematopoyético frente a las mayores necesidades de producción de células sanguíneas maduras.

**FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO.** La proliferación, diferenciación y supervivencia de las células progenitoras hematopoyéticas inmaduras está gobernada por los factores de crecimiento hematopoyéticos (HGF, del inglés *hematopoietic growth factors*), una familia de glucoproteínas (v. tabla 126-2). Además de regular la proliferación y diferenciación de progenitores, estos factores influyen en la supervivencia y función de las células sanguíneas maduras. Los HGF incluyen las interleucinas y los factores estimuladores de colonias (CSF), que se denominan así por su capacidad para estimular las células progenitoras con el fin de que formen colonias de células maduras reconocibles en el laboratorio. La mayoría de los progenitores específicos de linaje necesitan la presencia de factores de crecimiento adicionales, como la interleucina 3 (IL-3) o el CSF de granulocito-macrófago (GM-CSF), además de un HGF específico de línea, para generar las colonias para los cuales están programados. Por ello, los progenitores comprometidos inmaduros expresan receptores para la IL-3, el factor de célula madre (SCF), el GM-CSF y la IL-6 (v. fig. 126-2). Estos progenitores comprometidos difieren entre sí en sus receptores específicos de linaje; esto permite al HGF específico de linaje producir las colonias para las cuales está programado. Durante la granulopoyesis y la monopoyesis, varias citocinas regulan las células progenitoras o las células efectoras maduras en cada fase de maduración y diferenciación a partir de las células madre pluripotenciales primitivas hasta células ya diferenciadas completamente que no se subdividen (monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos). Las acciones de estos factores de crecimiento están mediadas por receptores específicos de linaje. A medida que las células maduran, pierden los receptores frente a la mayoría de las citocinas, en especial de aquellos que influyen en el desarrollo precoz de la célula, como el SCF. Una vez que las células

**TABLA 126-1. Cinética de neutrófilos y monocitos**

| <b>NEUTRÓFILOS</b>   |                                 |
|--|---------------------------------|
| Tiempo medio de mitosis (mieloblasto a mielocito)                        | 7-9 días                        |
| Tiempo medio de posmitosis y almacenamiento (metamielocito a neutrófilo) | 3-7 días                        |
| Semivida media en la circulación   | 6 h                             |
| Cantidad media total en el organismo                                     | $6.5 \times 10^8$ células/kg    |
| Cantidad media en el compartimento circulante                            | $3.2 \times 10^8$ células/kg    |
| Cantidad media en el compartimento marginal                              | $3.3 \times 10^8$ células/kg    |
| Tasa de recambio diario medio  | $1.8 \times 10^{10}$ células/kg |
| <b>FAGOCITOS MONONUCLEARES</b>   |                                 |
| Tiempo medio de mitosis  | 30-48 h                         |
| Semivida media en la circulación   | 36-104 h                        |
| Cantidad media en el compartimento circulante (monocitos)                | $1.8 \times 10^7$ células/kg    |
| Tasa de recambio diario medio  | $1.8 \times 10^8$ células/kg    |
| Supervivencia media en tejidos (macrófagos)                              | Meses                           |

De Boxer LA: Function of neutrophils and mononuclear phagocytes. En Bennett JC, Plum F (eds.): *Cecil Textbook of Internal Medicine*, 20.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: WB Saunders, 1996.

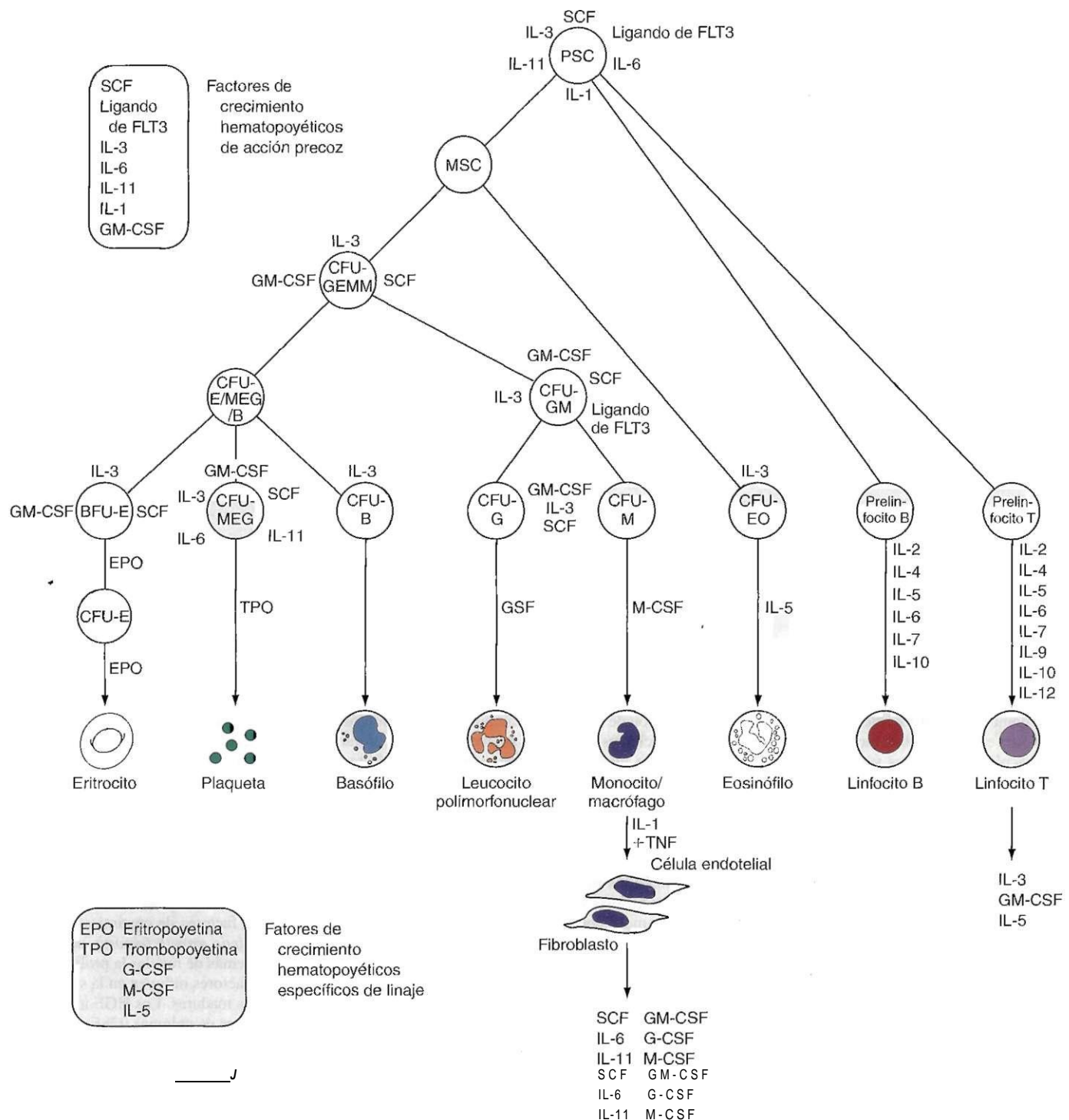


Figura 126-1. Principales fuentes y acciones de las citocinas. Las células del microambiente de la médula ósea, como los macrófagos (ma), las células endoteliales (ec) y las células fibroblásticas reticulares (fb) producen el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), el factor estimulador de colonias de neutrófilos-macrófagos (GM-CSF), el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF), la interleucina (IL-6) y, probablemente, el factor de célula madre (SCF; todavía no se han precisado sus fuentes celulares) tras la inducción con endotoxina (ma) o IL-1/TNF (ec,fb). Los linfocitos T producen IL-3, GM-CSF e IL-5 en respuesta a la estimulación antigénica y la IL-1. Estas citocinas tienen acciones que se solapan durante la diferenciación hematopoyética, como se indica, y el desarrollo óptimo de todas las líneas exige una combinación de factores de acción precoz y tardía. PSC = célula madre pluripotencial; MSC = célula madre mieloide; TNF = factor de necrosis tumoral. (Modificada de Sieff CA, Nathan DG, Clark SC: The anatomy and physiology of hematopoiesis. En Nathan DG y Orkin SH [eds.]: *Hematology of Infancy and Childhood*, 5.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1997.)

las han madurado expresan receptores para quimiocinas, que ayudan a dirigir las células a las zonas de inflamación. Los receptores de quimiocinas como CXCR4, junto a su ligando SDF-1, desempeñan un papel clave en la retención de las células mielocíticas en desarrollo dentro de la médula ósea.

**MADURACIÓN Y CINÉTICA DEL NEUTRÓFILO.** El microambiente de la médula ósea que apoya a los progenitores y precursores debe propor-

cionar una tasa estable de renovación de elementos celulares en la sangre mediante su capacidad para proporcionar factores de crecimiento y diferenciación generados por las propias células estromales. Los factores de crecimiento, como el factor estimulante de colonias de neutrófilos (G-CSF) y el GM-CSF, no sólo estimulan la división celular, sino que también influyen en la síntesis de muchos componentes citoplásmicos del neutrófilo, así como en la expresión de factores de transcripción necesarios para la diferenciación de la célula mielocítica y la biosínte-

**TABLA 126-2. Factores de crecimiento hematopoyéticos humanos**

| FACTOR          | SINÓNIMO  | FUENTE                      | ACTIVIDADES BIOLÓGICAS   |                                |
|-----------------|---|-----------------------------|--|--------------------------------|
|                 |   |                             | PROGENITORES   | CÉLULAS MADURAS                |
| SCF             | Factor de Steel<br>Factor de célula madre<br>Ligando de Kit | F. estromales,<br>Vas. Endo | Sinérgica con IL-3, IL-11, IL-6 sobre CFC; Masticas; sinérgica con IL-3, GM-CSF, G-CSF, Epo, y TPO, sobre CFC comprometidas  | Crecimiento del mastocito      |
| Ligando de FLT3 |   | Bazo, pulmón                | Sinérgica con SF, IL-3 e IL-11 sobre CFC blásticas; sinérgica con IL-3, GM-CSF, y G-CSF sobre CFC comprometidas<br>Sinérgica con IL-7 y SCF sobre progenitores de linfocitos B |                                |
| IL-3            | Multi CSF   | T, mast                     | Todas las CFC  | Eo, B, Mo                      |
| GM-CSF          | CSFa  | I Endo, F, Mo               | Todas las CFC  | N, Mo, Eo                      |
| G-CSF           | CSFB  | Mo, Endo, F                 | CRUG   | N                              |
| IL-5            |   | T, mast                     | CFU-Eo   | Eo                             |
| M-CSF           | CSF-1   | F, Endo, F                  | CRUM   | M                              |
| HO              |   | Riñón                       | BFUE, CFUE   | Eb                             |
| TPO             |   | Hígado, riñón, F, Endo      | CRUMeg   | Meg                            |
| IL-1 α          |   | Mo, F, Endo                 | Sinérgico sobre SCF e IL-3 sobre CFU blásticas   | Activa producción de citocinas |
| IL-1 β          |   | Mo, F, Endo, Epi, K, SM     |  |                                |
| IL-6            |   | Mo, T, B, F, Endo, K        | Sinérgico sobre SCF e IL-3 sobre CFU blásticas   |                                |
| IL-11           |   | F estromal                  | Sinérgico sobre SF, IL-3, y SE sobre CFUMeg  | Meg                            |

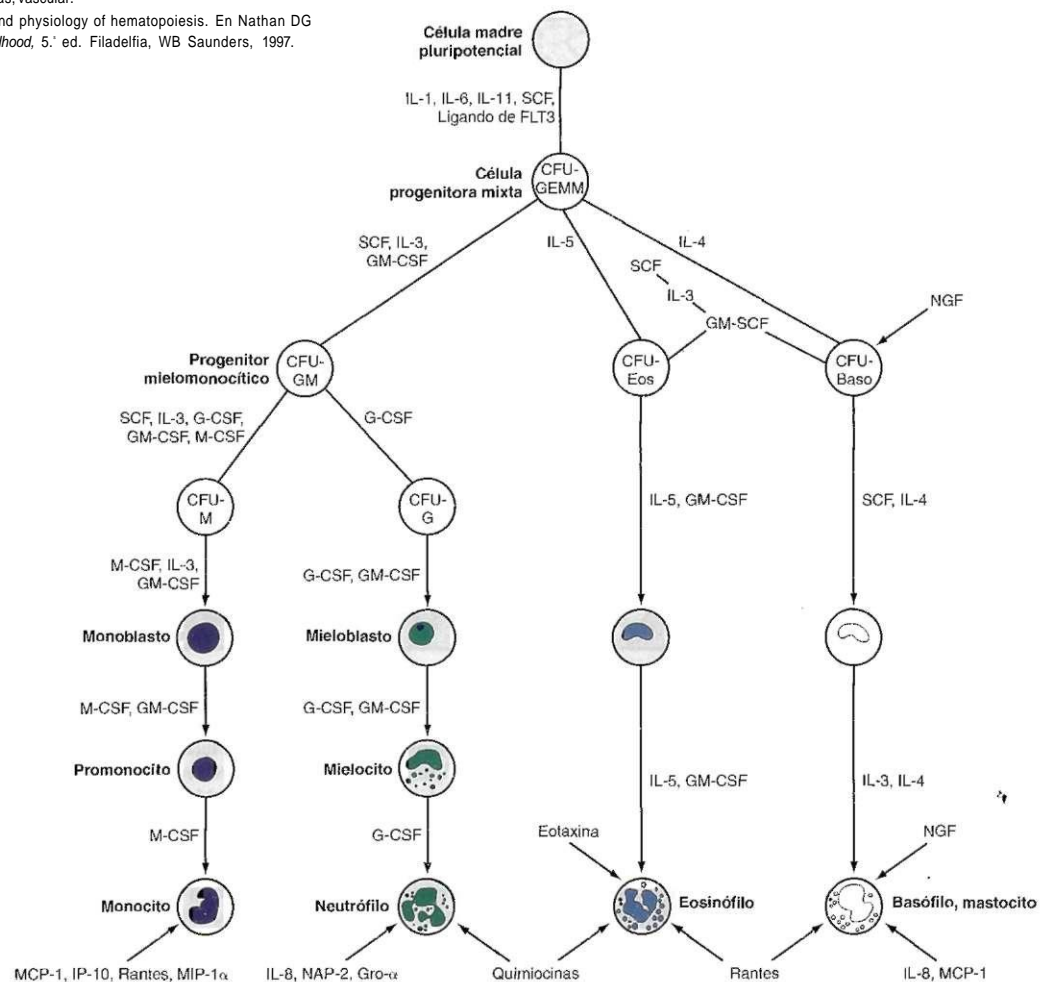
B, basófilo; B, linfocito B; BFU-E, unidad formadora de estallido eritroide; CFC, célula formadora de colonias; CFU, unidad formadora de colonias; CFU-E, CFU eritroide; CFU-Eo, CFU de eosinófilos; CFU-G, CFU de neutrófilos; CFU-M, CFU de monocitos; CFU-Meg, CFU de megacariocitos; CFU-Eb, eritroblasto; Endo, célula endotelial; Eo, eosinófilo; EPO, eritropoyetina; F, fibroblasto; G-CSF, CSF de neutrófilo; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocito-macrófago; IL, Interleucina; M-CSF, factor estimulante de colonias de monocitos; Meg, megacariocito; Mo, monocito; N, neutrófilo; SCF, factor de célula madre; T, linfocito T; TPO, trombopoyetina; Vas, vascular.

De Sleff CA, Nathan DG, Clark SC: The anatomy and physiology of hematopoiesis. En Nathan DG y Orkin SH (eds.): *Hematology of Infancy and Childhood*, 5.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1997.

Figura 126-2. Citocinas y quimiocinas que actúan a diferentes niveles de la granulopoyesis y monocitopoyesis. Múltiples citocinas regulan las células progenitoras o las células efectoras maduras en cada fase de maduración/diferenciación a partir de la célula madre pluripotencial primitiva hasta formar precursores diferenciados que no se dividen (monocitos, neutrófilos, eosinófilos y basófilos/mastocitos). Las citocinas y quimiocinas también tienen grados variables de especificidad; algunas, como M-CSF e IL-5, actúan sobre todo en las vías monocítica y cosinófila, respectivamente, mientras que otras, como la CFU-Baso, unidad formadora de colonias de basófilos; la CFU-Eo, unidad formadora de colonias de eosinófilos; la CFU-G, unidad formadora de colonias de granulocitos; CFU-M, unidad formadora de colonias de monocitos, actúan sobre múltiples clases de células granulocíticas-monocíticas (eritroide no mostrada). G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; IL, interleucina; M-CSF, factor estimulador de colonias de macrófagos; NGF, factor de crecimiento neural; SCF, factor de células madre. (Modificada de Abboud CN, Liesveld JL: Granulopoiesis and monocytopenia. En Hoffman R, Benz EB, Shattil SJ y cols. [eds.]: *Hematology: Basic Principles and Practice*, 2.ª ed. Nueva York, Churchill Livingstone, 1995.)

sis de proteínas del granulo del neutrófilo. El factor de transcripción PU.1 es esencial para la mielopoyesis. Otros factores de transcripción como AML-1, c-myl, CASP, C/EBPa, c/EBPy, GATA-1 y Elf-1 se expresan en el mieloblasto y el promielocito, y algunos son necesarios para la expresión de proteínas de los granulos azurófilos. A medida que la célula entra en el estadio de mielocito, disminuyen AML-1, GATA-1 y Elf-1 mientras que la actividad de C/EBPe aumenta para iniciar la formación de granulos específicos. Los granulocitos sobreviven 6-12 horas en la circulación y, por tanto, es necesaria una producción diaria de  $2 \times 10^7$  granulocitos/pl de sangre para mantener un nivel de granulocitos circulantes de  $5 \times 10^9$ /u.l. Por el contrario, los linfocitos pueden tener vidas medidas en meses o años y requieren una renovación de los progenitores linfocitarios a una velocidad mucho menor que los otros progenitores hematopoyéticos.

El proceso de maduración intramedular del granulocito implica cambios en la configuración nuclear y en la configuración de granulos intracitoplásmicos específicos. El relativamente pequeño compartimiento que es la sangre periférica se subdivide en el compartimiento circulante y en el compartimiento marginal. La sangre periférica facilita la entrada en los tejidos y está amortiguada por una inmensa reserva medular de precursores identificables, algunos de los cuales sufren mitosis y otros maduran en cayados y neutrófilos. La proliferación de las células mielocíticas, que consta de unas cinco divisiones, tiene lugar sólo durante las primeras tres fases del desarrollo del neutrófilo (mieloblasto, promielocito y mielocito). Tras la fase de mielocito, las células se diferencian en metamielocitos, cayados y neutrófilos. La maduración de neutrófilos se asocia a cambios en el núcleo y con la producción de granulos primarios azurófilos y granulos específicos o secundarios. Un mieloblasto es una célula relativamente poco diferenciada con un gran núcleo oval, un nucléolo medible y un déficit de granulos. Los promielocitos adquieren granulos azurófilos que se tiñen con peroxidasa y los mielocitos granulos específicos. La condensación de la cromatina, la pérdida de los nucléolos y los cambios de forma del





núcleo dan lugar a las características morfométricas del neutrófilo segmentado.

**FUNCIÓN DEL NEUTRÓFILO.** La respuesta del neutrófilo se inicia como neutrófilos circulantes que fluyen a través de las vénulas poscapilares que detectan pequeñas cantidades de quimiocinas y otras sustancias quimiotácticas liberadas en las zonas de infección. Estos efectores solubles de la inflamación desencadenan cambios sutiles en la gran cantidad de moléculas de superficie de las células endoteliales y de los neutrófilos. Las asociaciones iniciales son de afinidad baja, reversibles y mediadas, sobre todo, por interacciones entre los carbohidratos y selectinas de las células. Esto provoca el fenómeno conocido como rodamiento del leucocito, en el cual se constituyen adhesiones de escasa intensidad que se rompen, lo que hace que los neutrófilos se muevan lentamente a lo largo de la superficie endotelial. El rodamiento de los neutrófilos permite que se expongan de manera más intensa a factores activadores, como el factor de necrosis tumoral TNF o la IL-1 (fig. 126-3).

Esto lleva a la inducción de cambios cuantitativos y cualitativos en la familia de receptores de adhesión de integrina (32 en los neutrófilos (el grupo CD11/CD18 de moléculas de superficie)). Los receptores activados de integrina median la adhesión heterotípica intensa entre los neutrófilos y las células endoteliales, así como la adherencia hemotípica de los neutrófilos entre sí. El resultado neto de estas interacciones intercelulares interdependientes es que los neutrófilos se aplanan sobre las células endoteliales, mientras que los agregados de neutrófilo/neutrófilo y de neutrófilo/plaqueta ocluyen parcialmente la vénula y reducen el flujo sanguíneo.

La siguiente fase consiste en reducir la adhesión de integrina a través de un proceso de movilización de los receptores de integrina hacia el pseudópodo que cuelga del neutrófilo. Este último es capaz de desplazar sus receptores de integrina y de sufrir cambios conformacionales que le permiten migrar a través de las uniones situadas entre las células endoteliales hacia el tejido extravascular. Una vez atravesado el endotelio, el neutrófilo percibe el gradiente de quimiocinas u otras sustancias qui-

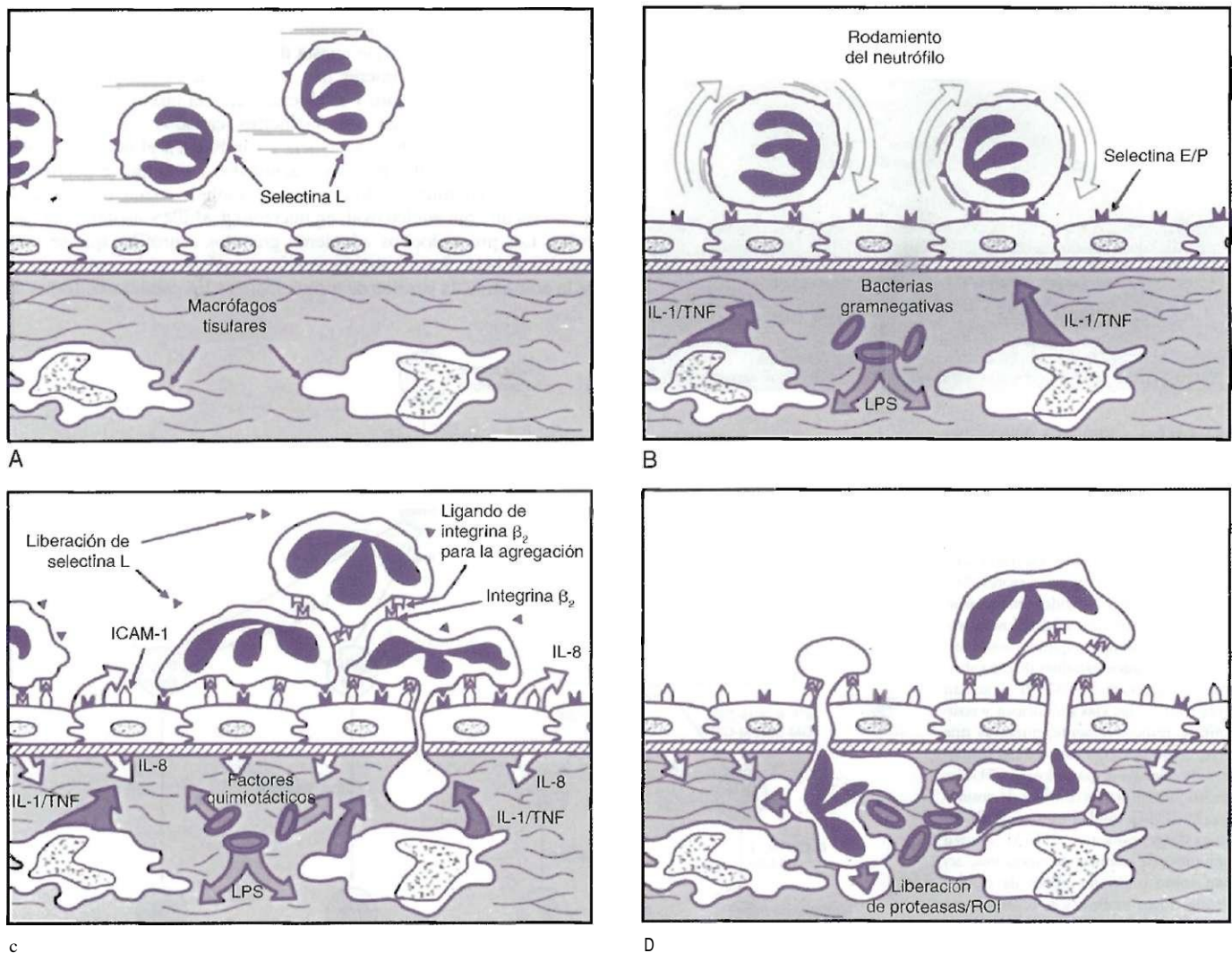


Figura 126-3. La respuesta inflamatoria mediada por el neutrófilo. A, Neutrófilos no estimulados (que expresan selectina L) que entran en una vénula poscapilar. B, Invasión de bacterias gramnegativas con liberación de lipopolisacáridos que estimulan los macrófagos tisulares para que secreten monocinas inflamatorias, IL-1 y TNF, que a su vez activan las células endoteliales para que expresen selectinas E y P. Estas selectinas sirven como receptores para sialil Lewis X y Lewis X de los neutrófilos y provocan el rodamiento del neutrófilo con baja avidéz. C, Las células endoteliales activadas expresan ICAM-1, que sirve de receptor para las moléculas de integrina  $\beta_2$  del neutrófilo, lo que provoca una extensión del leucocito con alta avidéz y el inicio de la migración transendotelial. Esta migración de los neutrófilos activados es estimulada por factores quimiotácticos, como la IL-8, derivada de la célula endotelial, y factores bacterianos formados. Las sustancias quimiotácticas favorecen la activación del neutrófilo con la liberación de selectina L y un aumento de la afinidad de la integrina  $\beta_2$  por el ICAM-1 y por otros receptores que favorecen la agregación intravascular y de los neutrófilos. D, Los neutrófilos invaden a través de la membrana basal vascular con la liberación de proteasas e intermediarios reactivos oxidativos, que provocan la destrucción local de tejido vecino en las zonas en que hay una elevada concentración de factores quimiotácticos. (De Smolen JE, Boxer LA: Function of neutrophils. En Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ y cols. (eds.): *Hematology*, 5.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1994, con autorización de McGraw-Hill Companies.)



miotáticas y emigra a las zonas de infección. La migración del neutrófilo es un proceso complejo en el que intervienen rondas de unión a receptores, transducción de señal y reestructuración de los microfilamentos de actina que componen partes del citoesqueleto. Además, la secreción de granulos específicos con elementos vesiculares secretorios que contienen gelatinasa, heparinasa y otras enzimas permite al neutrófilo atravesar la membrana basal y transitar a través del tejido conjuntivo. Cuando el neutrófilo alcanza la zona de infección, reconoce a los microorganismos patógenos mediante receptores para la Fe de las inmunoglobulinas y el complemento, receptores para la fibronectina y otras moléculas de adhesión.

El neutrófilo ingiere microorganismos que son opsonizados (preparados para la ingestión) por opsoninas, factores termosolubles y marcados por el calor del suero, como la inmunoglobulina G (IgG) y el C3, respectivamente. Estas opsoninas facilitan las fagocitosis de los microorganismos a los cuales se ha engullido en una vacuola cerrada, el fagosoma (v. fig. 126-4).

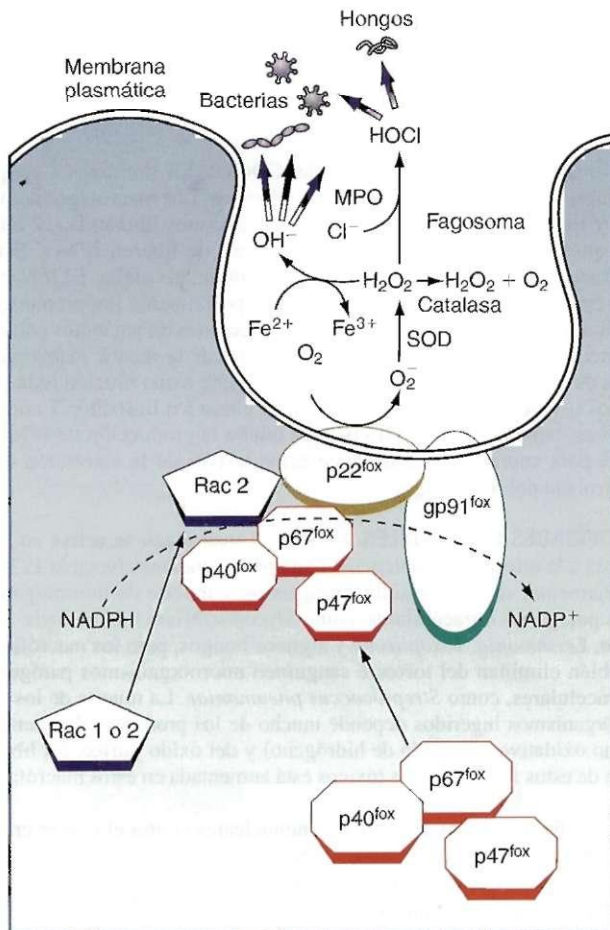


Figura 126-4. Componentes y activación de la NADPH-oxidasa. Tras la activación de las células fagocíticas, los tres componentes citosólicos de la NADPH-oxidasa (p67<sup>TM</sup>, p47<sup>TM</sup> y p40<sup>TM</sup>), más Rac1 o Rac2, se translocan a la membrana de la vacuola fagocítica. La subunidad p47<sup>TM</sup> se une al componente flavocitocromoyji de la NADPH-oxidasa (gp91<sup>TM</sup> más p22<sup>TM</sup>). La NADPH-oxidasa cataliza la formación del anión superóxido mediante la transferencia de un electrón al O<sub>2</sub>, lo que forma superóxido. El anión superóxido inestable se convierte en peróxido de hidrógeno, bien de forma espontánea o por la superóxido-dismutasa (SOD). El peróxido de hidrógeno puede seguir diferentes vías metabólicas en oxidantes reactivos más potentes (como OH<sup>-</sup> o HOCl) o la degradación a H<sub>2</sub>O + O<sub>2</sub> + e<sup>-</sup>, electrón; O<sub>2</sub><sup>-</sup>, anión superóxido; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peróxido de hidrógeno; MPO, mieloperoxidasa; HOCl, ácido hipocloroso; OH<sup>-</sup>, anión hidroxilo. (De Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: *Immunologic disorders in Infants and Children*, 5.ª ed, Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2004, pág. 622.)

A medida que tiene lugar la fagocitosis, se producen a la vez dos respuestas celulares esenciales para la actividad microbicida óptima, la desgranulación y la activación de la oxidasa dependiente del dinucleótido nicotinamida-adenina fosfato (NADPH). La membrana del granulo de neutrófilo se fusiona con la del fagosoma, lo que da lugar a la intraducción de potentes proteínas antimicrobianas en este último. En sucesión coordinada se secretan en el fagosoma el contenido de los granulos específicos y, después, el de los granulos azurófilos. De forma concomitante se produce el ensamblaje y activación de la oxidasa de NADPH en la membrana del fagosoma (v. fig. 126-4). Esta enzima genera grandes cantidades de superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) a partir del oxígeno molecular, que a su vez se descompone para producir peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y oxígeno. El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> puede reaccionar con el O<sub>2</sub><sup>-</sup> para formar radicales hidroxilo. En presencia de mieloperoxidasa, un componente importante del granulo azurófilo, se cataliza una reacción que utiliza H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e ion cloruro, presente de forma ubicua, para crear ácido hipocloroso (HOCl) en el fagosoma. Aunque el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y el HOCl son microbicidas, las pruebas demuestran que estas sustancias modulan la defensa del anfitrión. En primer lugar, estos oxidantes pueden desnaturar proteínas, haciéndolas más susceptibles a la proteólisis. Además, los oxidantes activan algunas de las proteasas del neutrófilo. Estos acontecimientos unidos sirven para favorecer la lisis y eliminación de microorganismos patógenos de la zona de infección. Por otra parte, los oxidantes pueden inactivar los factores quimiotácticos y servir para terminar el proceso de llegada de neutrófilos, lo que atenúa el proceso inflamatorio.

Borregaard N, Boxer LA: Disorders of neutrophil function. In Beutler E, Kipps TJ, y cols. (eds.): *Williams Hematology*, 73 ed. New York, McGraw-Hill, 2006.

Fenteany G, Glogauer M: Cytoskeletal remodeling in leukocyte function. *Curr Opin Hematol* 2004;11:15-21.

Papayannopoulou T: Bone marrow homing: The players, the playfield, and their evolving role. *Curr Opin Hematol* 2003;10:214-219.

## Capítulo 127 ■ Monocitos, macrófagos y células dendríticas

Richard B. Johnston, Jr.

Los fagocitos mononucleares (monocitos, macrófagos) desempeñan una función central y esencial en la defensa innata del organismo frente a la infección, en la reparación y reestructuración de los tejidos y en la respuesta inmunitaria adaptativa específica frente al antígeno. No se ha identificado ningún ser humano que tenga una ausencia congénita de esta línea celular, probablemente porque los macrófagos son necesarios para eliminar tejidos primitivos durante el desarrollo fetal a medida que aparecen nuevos tejidos para sustituirlos. Los monocitos y los macrófagos tisulares en sus diferentes formas (v. tabla 127-1) constituyen el sistema fagocítico mononuclear. Estas células forman un sistema debido a su localización, origen común, aspecto similar, marcadores de superficie comunes y funciones comunes, sobre todo la fagocitosis. Las células dendríticas mielocíticas derivadas de la médula ósea comparten estas características y pueden considerarse un componente del sistema.

**DESARROLLO.** Los monocitos, los precursores circulantes de los macrófagos tisulares, se desarrollan con más rapidez en la médula ósea y permanecen más en la circulación que los neutrófilos (v. tabla 126-1). El primer precursor reconocible de monocitos es el monoblasto, seguido del promonocito, una célula algo mayor con granulos citoplasmáticos y un núcleo indentado que contiene una cromatina finamente dividida, y finalmente, el monocito desarrollado por completo. Un monocito maduro es más grande que un neutrófilo, y tiene un citoplasma lleno de grán-

**TABLA 127-1. Principales localizaciones de los macrófagos en los tejidos**

Hígado (células de Kupffer)  
 Pulmón (macrófagos intersticiales y alveolares)  
 Tejido conjuntivo  
 Cavidades serosas (macrófagos pleurales y peritoneales)  
 Hueso (osteoclastos)  
 Encéfalo (células microgliales reactivas)  
 Bazo, ganglios linfáticos, médula ósea  
 Pared intestinal  
 Leche materna  
 Placenta  
 Granuloma (células gigantes multinucleadas)

mulos que contienen enzimas hidrolíticas. La transición del monoblasto al monocito circulante maduro requiere unos 6 días. Los monocitos conservan una capacidad limitada de dividirse, y sufren una diferenciación considerable adicional tras entrar en los tejidos, donde viven desde semanas hasta meses.

La migración de los monocitos en los diferentes tejidos parece producirse de forma aleatoria en ausencia de una inflamación localizada. Una vez en los tejidos, se transforman en macrófagos tisulares con propiedades morfológicas, y a veces funcionales, que son características del tejido en el cual residen (v. tabla 127-1). Factores específicos de órgano influyen en la diferenciación del monocito y dotan a cada macrófago tisular con características metabólicas y estructurales particulares. Los monocitos hepáticos se convierten en células de Kupffer, que tienden puentes entre los sinusoides que separan las placas adyacentes de hepatocitos. Los que están en la superficie aérea del pulmón se convierten en grandes **macrófagos alveolares** elipsoidales, y los que están en el hueso se convierten en **osteoclastos**. Todos los macrófagos tienen, al menos, tres funciones principales en común: presentación de antígenos a los linfocitos, fagocitosis y modulación inmunitaria mediante la liberación de diferentes factores similares a hormonas que se denominan citocinas. En la zona de inflamación, los monocitos y macrófagos pueden fusionarse para formar células gigantes multinucleadas, la fase terminal del desarrollo de la línea fagocítico mononuclear.

**ACTIVACIÓN.** El paso más importante en la maduración funcional del macrófago es la conversión desde un macrófago en reposo a otro activado, un proceso dirigido, sobre todo, por ciertas citocinas y productos microbianos. **Activación del macrófago** es un término genérico, ya que las características funcionales de una población de macrófagos activados varían con los estímulos citocínicos, microbianos y de otra índole a los que se expongan. La **activación clásica** está dirigida específicamente por linfocitos T cooperadores del tipo 1 (Th1) activados y linfocitos citolíticos espontáneos mediante la liberación de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). El factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) secretado por los macrófagos activados amplifica su activación, como hace la proteína de la pared bacteriana o la endotoxina. La **activación alternativa** está dirigida por los linfocitos T cooperadores del tipo 2 (Th2) mediante la liberación de interleucina (IL) 4 e IL-13. Estas citocinas regulan las respuestas de anticuerpos, la alergia y la resistencia a los parásitos. Pueden potenciar la endocitosis en los macrófagos, la presentación de los antígenos y la expresión de ciertas citocinas quimiotácticas (quimiocinas) y enzimas intracelulares. Los macrófagos activados de esta forma alternativa pueden contar con ventajas funcionales particulares. En su sentido más ampliamente aceptado, el término *macrófago activado* indica que la célula tiene una mayor capacidad de matar microorganismos o células tumorales. Los macrófagos activados son más grandes, tienen más pseudópodos y un plegado más pronunciado de la membrana plasmática, y muestran una actividad más acelerada de muchas funciones (v. tabla 127-2).

La activación clásica del macrófago se consigue durante la infección por microorganismos patógenos intracelulares (*Mycobacterium*, *histeria*) mediante la comunicación entre los linfocitos Th1 y los macrófagos presentadores del antígeno por medio de la unión de una serie de ligandos y receptores de los dos tipos celulares, incluido el

**TABLA 127-2. Funciones aumentadas en los macrófagos activados**

Actividad microbicida  
 Actividad tumoricida  
 Quimiotaxis  
 Fagocitosis (la mayoría de las partículas)  
 Pinocitosis  
 Transporte y metabolismo de la glucosa  
 Metabolismo oxidativo asociado con fagocitosis (O $_2$ , H $_2$ O)  
 Generación de óxido nítrico  
 Presentación del antígeno  
 Secreción  
   Componentes del complemento  
   Lisozima  
   Hidrolasas ácidas  
   Colagenasa  
   Activador del plasminógeno  
   Proteinasa citolítica  
   Arginasa  
   Fibronectina  
   Interleucinas, incluidas IL-1, IL-10, IL-12 e IL-15  
   Factor de necrosis tumoral  $\alpha$   
   Interferón  $\alpha$  y  $\beta$   
   Factores angiogénicos  
 H $_2$ O $_2$  Peróxido de hidrógeno; O $_2^-$  anión superóxido.

CD40 del macrófago y el ligando del CD40 de los linfocitos T cooperadores, y a través de la secreción de citocinas. Los macrófagos activados y los que se encuentran con microorganismos liberan IL-12 e IL-18, que estimulan a los linfocitos T para que liberen IFN- $\gamma$ . Estas interacciones constituyen la base de la inmunidad celular. El IFN- $\gamma$  es una citocina activadora de macrófagos especialmente importante que en la actualidad se utiliza para evitar infecciones en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica y para tratar la menor reabsorción ósea de la osteopetrosis congénita, que se debe a una función reducida de los osteoclastos. Los macrófagos, así como los linfocitos T cooperadores, también secretan IL-10, que inhibe la producción de IFN- $\gamma$  y sirve para suprimir los posibles efectos lesivos de la activación descontrolada del macrófago.

**ACTIVIDADES FUNCIONALES.** Cuando el macrófago se activa en respuesta a la infección se potencian numerosas funciones (v. tabla 127-2). Obviamente, son importantes la ingestión y muerte de microorganismos patógenos intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria*, *Leishmania*, *Toxoplasma* y algunos hongos, pero los macrófagos también eliminan del torrente sanguíneo microorganismos patógenos extracelulares, como *Streptococcus pneumoniae*. La muerte de los microorganismos ingeridos depende mucho de los productos del metabolismo oxidativo (peróxido de hidrógeno) y del óxido nítrico. La liberación de estos metabolitos tóxicos está aumentada en estos macrófagos activados.

La actividad de los fagocitos mononucleares contra el cáncer en los seres humanos se conoce menos. Es posible que en esta actividad no participe el proceso fagocitario. En cambio, los macrófagos pueden matar células tumorales mediante productos secretados, como enzimas lisosomales, óxido nítrico, metabolitos del oxígeno, proteinasas citolíticas y TNF- $\alpha$ . Las enzimas proteolíticas y los factores citolíticos presentes en la membrana de superficie del monocito pueden intervenir en el rechazo de tumores.

La capacidad de sufrir diapedesis a través de la pared endotelial de los vasos sanguíneos y de migrar a las zonas de invasión microbiana de los tejidos es esencial para la función del monocito. Los factores quimiotácticos para los fagocitos son los productos del complemento y las sustancias quimiocinas derivadas de los neutrófilos, los linfocitos y otros *tipbs* de células. La fagocitosis de microorganismos o células invasores puede ocurrir, entonces, influida por la presencia o ausencia de opsoninas en el invasor (anticuerpos, complemento, proteínas ligadoras de manosa y surfactantes), las propiedades especiales inherentes del microorganismo o el tumor y el estado de activación del macrófago.

Los monocitos que emigran a la mucosa intestinal son modificados por los factores estromales de forma que pierden sus receptores innatos para los productos microbianos, como la endotoxina, y no producen citocinas proinflamatorias. Pero pueden retener su capacidad para ingerir y matar microorganismos. Han sido modificados para favorecer la falta de inflamación que existe en la mucosa intestinal normal a pesar de su exposición constante a enormes cantidades de microorganismos y sus productos inflamatorios.

Los macrófagos desempeñan una función esencial en la retirada de células lesionadas o muertas, lo que ayuda a resolver la respuesta inmunitaria, y en la cicatrización de las heridas. La microglía del encéfalo muestra estas funciones de un modo particularmente eficiente. En condiciones como un accidente cerebrovascular, enfermedades neurodegenerativas o una invasión inmoral, estas células se activan, rodean las células lesionadas o muertas y eliminan los restos celulares. El recubrimiento macrofágico de los sinusoides del bazo resulta particularmente importante para ingerir hematíes viejos. Los macrófagos en las zonas de inflamación pueden reconocer cambios en la fosfatidilserina de la membrana de los linfocitos y neutrófilos que están sufriendo una muerte programada (apoptosis), y los pueden eliminar antes de que se necrosen y derramen su contenido tóxico en el tejido. Los macrófagos son células primitivas desde el punto de vista filogenético, y se identifican pronto en el desarrollo fetal, donde actúan eliminando restos a medida que el tejido embrionario maduro sustituye a otro. También son importantes para eliminar inmunocomplejos, fragmentos proteínicos y partículas inorgánicas, como elementos del humo del tabaco o polvo, que penetran en los alveolos.

Los macrófagos forman una parte integral de la inducción y expresión de respuestas inmunitarias específicas, incluidas la formación de anticuerpos y la inmunidad celular. Esta participación depende de su capacidad para romper material extraño en vesículas fagocíticas y pinocíticas y para presentar luego antígenos individuales en la superficie en forma de péptidos polisacáridos unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de la clase II. Los linfocitos B, y especialmente las células dendríticas mieloides, pueden presentar antígenos a los linfocitos T para la respuesta inmunitaria específica. La expresión de la clase II del MHC está aumentada en los macrófagos activados y la presentación del antígeno es más eficaz.

La capacidad reforzada de los macrófagos activados de sintetizar y liberar diferentes enzimas hidrolíticas y materiales potencialmente microbicidas (v. tabla I27-2) forma parte con probabilidad de su mayor capacidad microbicida, aunque no todos los productos del macrófago se secretan en mayor cantidad cuando están activados. El macrófago es una célula secretora extraordinariamente activa; se han identificado alrededor de cien sustancias diferentes secretadas por ellos, lo que coloca a esta célula en una clase conjunta a la del hepatocito. Debido al profundo efecto de alguno de estos productos secretados sobre otras células, el gran número de macrófagos y su amplia distribución, el sistema fagocítico mononuclear puede verse como un importante órgano endocrino. La IL-1 ilustra bien este punto. Los microorganismos y sus productos, las quemaduras, la isquemia-reperfusión, así como otras causas de inflamación o lesión tisular estimulan la liberación de IL-1, sobre todo por los monocitos y macrófagos. A su vez, la IL-1 desencadena fiebre, sueño y liberación de IL-6, que induce la producción de proteínas de fase aguda.

**CÉLULAS DENDRÍTICAS (DC) MIELOCÍTICAS.** Las células con extensiones (ramas) dendríticas se originan de los progenitores mieloides de la médula ósea y actúan como células presentadoras de antígeno muy eficientes. Fagocitan, aunque lo hacen peor que los macrófagos. Las DC son una población heterogénea de, al menos, cuatro tipos: células de Langerhans de las superficies epiteliales de la piel y las mucosas; DC dérmicas o intersticiales de la piel subepitelial y del intersticio de los órganos sólidos; DC derivadas del monocito, que pueden abandonar la circulación y entrar en una zona de invasión por microorganismos; y las DC plasmacitoides, que se consideran una fuente importante de IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  en respuesta a las infecciones víricas. Los cuatro tipos de DC se distinguen por los marcadores de superficie expresados tras la exposición de DC de la médula o la sangre a citocinas en el laboratorio, y pueden identificarse en el tejido, en particular en condiciones inflamatorias.

Las DC que emigran desde la sangre entran en la piel, las superficies epiteliales y los órganos linfáticos donde, como células inmaduras, interiorizan antígenos propios y extraños. Los productos microbianos, las citocinas o las moléculas expuestas en el tejido dañado inducen la maduración de la DC, con un aumento de la expresión de receptores de citocinas, MHC de la clase II y moléculas coestimuladoras. Las DC estimuladas en la periferia migran a los órganos linfáticos e inducen su proliferación, actividades que son centrales para la respuesta inmunitaria específica frente al antígeno.

Las DC mieloides difieren de la DC foliculares; estas últimas tienen probablemente un origen mesenquimal y no interiorizan ni procesan antígenos ni los presentan en el contexto del MHC. Los estudios clínicos han usado DC mieloides procedentes de pacientes con cáncer; estas DC se amplifican y maduran a partir de los monocitos sanguíneos o células progenitoras CD34 medulares con citocinas, se exponen a antígenos procedentes del tumor del paciente y se inyectan al paciente como una «vacuna» contra el cáncer.

**ANOMALÍAS DE LA FUNCIÓN DEL MONOCITO-MACRÓFAGO O CÉLULA DENDRÍTICA.** Los fagocitos mononucleares, así como los neutrófilos, de pacientes con enfermedad granulomatosa crónica muestran un defecto profundo en su actividad microbicida fagocitaria (v. cap. 129). La incapacidad de los macrófagos afectados de matar microorganismos ingeridos provoca la formación de abscesos y granulomas característicos en las zonas de acumulación de macrófagos por debajo de la piel y en el hígado, los pulmones, el bazo y los ganglios linfáticos. El déficit genético del complejo CD11/CD18 de glucoproteínas de adherencia de membrana (defecto de adhesión del leucocito), que comprende un receptor para el componente opsonico del complemento 3, provoca un fallo en la fagocitosis por los monocitos (v. cap. 129).

El sistema monocito-macrófago participa decisivamente en varias enfermedades por depósito de lípidos, las esferoidosis (v. cap. 86.3). En estas enfermedades, la expresión en los macrófagos de un defecto enzimático sistémico permite que se acumulen restos celulares que normalmente eliminan los macrófagos. Se puede afectar la resistencia a la infección, al menos en parte, por una alteración de la función del macrófago. La enfermedad de Gaucher es el prototipo de estas enfermedades. En ella, la enzima glucocerebrosidasa actúa de manera anormal, lo que permite que se acumule glucosíceramida (glucocerebrosido) a partir de las membranas celulares de las células de Gaucher por todo el cuerpo. En todas las localizaciones, la célula de Gaucher es un macrófago alterado. Estos pacientes pueden tratarse con infusiones de la enzima normal modificada para exponer residuos manosa, que se une a receptores de manosa en los macrófagos.

La citocina IL-12 es un potente inductor de la producción de IFN- $\gamma$  por los linfocitos T y las células asesinas naturales. Los sujetos con un defecto heredado en los receptores macrofágicos para la IFN- $\gamma$  o los receptores linfocitarios para la IL-12 o en la propia IL-12, sufren una susceptibilidad grave, profunda y selectiva a la infección por micobacterias no tuberculosas, como *Mycobacterium avium* o el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (v. cap. 125). Aproximadamente la mitad de estos pacientes han sufrido infecciones diseminadas por *Salmonella*. Estas alteraciones se agrupan ahora bajo el término de defectos micobacteriales del leucocito.

Se ha visto que la función del monocito-macrófago es anormal en otros trastornos. En la mayoría de ellos, sin embargo, la anormalidad es parcial y apenas se sospecha que pueda ser la causa del aumento de infecciones. Los fagocitos mononucleares cultivados de recién nacidos se infectan con más facilidad que los del adulto por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) y el virus del sarampión. Los macrófagos de los recién nacidos liberan menos factor estimulante de colonias de neutrófilos (G-CSF) e IL-6 en el cultivo, y esta deficiencia se ve acentuada en las células de los niños prematuros. Esta observación apoya el hecho de que las concentraciones de G-CSF estén significativamente reducidas en la sangre de los niños a término y prematuros, y de que la reserva de granulocitos en la médula ósea se vea disminuida en los lactantes, sobre todo en los prematuros. Las mezclas de células mononucleares de los recién nacidos producen menos IFN- $\gamma$  e IL-12 que las células adultas, y los macrófagos cultivados de la sangre de cordón no se activan normalmente con el IFN- $\gamma$ . Sería de esperar que esta combinación de defectos disminuyera la respuesta

del recién nacido a la infección por virus, hongos y ciertas bacterias, como *Listeria*.

Existen dos trastornos en los que la activación del macrófago es excesiva y tiene consecuencias patológicas. La **linfocitosis hemofagocítica familiar** se caracteriza por una activación incontrolada de los linfocitos T y los macrófagos, con fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia, elevación acentuada de citocinas proinflamatorias en el suero y hemofagocitosis macrofágica resultantes (v. cap. 507). Hasta el 5% de los niños con una artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico presenta una complicación aguda grave denominada **síndrome de la activación del macrófago**, con fiebre persistente (en lugar de la fiebre típica en picos), hepatoesplenomegalia, pancitopenia, hemofagocitosis macrofágica y coagulopatía, que puede progresar a una coagulación intravascular diseminada y la muerte si no se diagnostica (v. cap. 154).

El término histiocito se usó originalmente para describir las células que se consideraban macrófagos en preparados tisulares fijados. La histiocitosis X es un crecimiento de tipo maligno de células dendríticas del tipo célula de Langerhans (v. cap. 507). Por ello, el término histiocitosis de células de Langerhans describe mejor este trastorno dado que histiocito es un término histológico y no es específico de ninguna célula.

Fetler L, Amigorena S: Brain under surveillance: The microglial patrol. *Science* 2005;309:392-393.

Ranjey T, Arend WP: Antigen-presenting cells. In Harris ED Jr, Budd RC, Firschein GS, y cols. (eds): *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 77 ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 101-119.

Rossi M, Young JW: Human dendritic cells: Potent antigen-presenting cells at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Immunol* 2005; 175:1373-1381.

Smythies EE, Sellers M, Clements RH, y cols.: Human intestinal macrophages display profound inflammatory anergy despite avid phagocytic and bactericidal activity. *J Clin Invest* 2005; 115:66-75.

## Capítulo 128 ■ Eosinófilos

### Laurence A. Boxer

Los eosinófilos se distinguen de los otros leucocitos por su morfología, productos constituyentes y asociación con enfermedades específicas. Se trata de células completamente diferenciadas que no se dividen, con un diámetro de unas 8  $\mu\text{m}$  y un núcleo bilobulado. Se diferencian a partir de precursores de célula madre en la médula ósea bajo el control de la interleucina 3 derivada del linfocito T (IL-3), el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y, en especial, la IL-5. Sus granulos específicos y característicos unidos a la membrana se tiñen de marrón rojizo con la eosina y constan de un núcleo cristalino compuesto por la proteína básica principal (MBP), rodeada de una matriz que contiene la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), la peroxidasa del eosinófilo (EPO) y la neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN). Estas proteínas básicas son citotóxicas para las fases larvares de los parásitos helmintos, como *Schistosoma mansoni*, y también se cree que contribuyen a la inflamación asociada con el asma al provocar el desprendimiento de células epiteliales y contribuir a la disfunción clínica (v. cap. 143). Aparecen MBP y ECP del eosinófilo en grandes cantidades en la vía respiratoria de los pacientes que han fallecido a causa del asma, y se piensa que provocan una lesión en la célula epitelial que contribuye a la hiperreactividad de la vía respiratoria. La MBP puede activar otras células proinflamatorias, como los mastocitos, los basófilos, los neutrófilos y las plaquetas. Los eosinófilos tienen la capacidad de generar grandes cantidades de mediadores lipídicos, el factor activador de plaquetas (PAF) y el leucotrieno C<sub>4</sub>,

ambos capaces de provocar vasoconstricción e hipersecreción de moco. Los eosinófilos son el origen de varias citocinas proinflamatorias, como la IL-1, la IL-3, la IL-4, la IL-5, la IL-9, la IL-13 y el GM-CSF. Los eosinófilos también presentan antígenos. Los eosinófilos pueden iniciar y mantener una respuesta inflamatoria.

La migración del eosinófilo desde el sistema vascular hacia el tejido extracelular está mediada por la unión de receptores de adhesión del leucocito a sus ligandos o contraestructuras situadas en el endotelio poseapilar. De forma similar a los neutrófilos, la trans migración comienza cuando el receptor de selectina del eosinófilo se une al ligando carbohidratado endotelial con escasa afinidad, lo que favorece el rodamiento del eosinófilo a lo largo de la superficie endotelial hasta que se encuentra con un estímulo sensibilizador, como un mediador quimiotáctico. Entonces, los eosinófilos establecen el enlace de afinidad alta entre los receptores de la integrina y sus correspondientes ligandos de tipo inmunoglobulina. Al contrario que los neutrófilos, que se aplanan antes de la trans migración entre las uniones estrechas de las células endoteliales, los eosinófilos pueden utilizar integrinas únicas, conocidas como VLA-4, para unirse a la molécula de adhesión de la célula vascular (VCAM) 1, lo que aumenta la adhesión del eosinófilo y su trans migración a través del endotelio. Los eosinófilos se reclutan en los tejidos en estados inflamatorios por la acción de la quimiocina, **eotaxina**. Estas vías únicas son responsables de la acumulación selectiva de los eosinófilos en los trastornos alérgicos e inflamatorios. Los eosinófilos residen normalmente en los tejidos, en especial en tejidos que poseen una interfase epitelial con el ambiente, incluidas las vías respiratoria, digestiva y genitourinaria inferior. La vida del eosinófilo puede durar semanas dentro de los tejidos.

Además de favorecer de forma selectiva la producción de eosinófilos, así como la adhesión a las células endoteliales, la IL-5 ejerce varios efectos importantes sobre la función del eosinófilo. Muchas pruebas demuestran que la IL-5 desempeña un papel central en la acumulación de éstos: es la citocina predominante en la reacción de fase tardía pulmonar inducida por el alérgeno, y los anticuerpos frente a la IL-5 bloquean la infiltración de eosinófilos en los pulmones en modelos animales asociados con una hiperreactividad de la vía respiratoria tras la provocación con el alérgeno. Los eosinófilos también poseen receptores únicos frente a diferentes quimiocinas. Estos son RANTES, la eotaxina, la proteína quimiotáctica del monocito (MCP) 3 y MCP-4. Parece que estas quimiocinas constituyen mediadores clave en la inducción de la eosinofilia tisular.

El número de eosinófilos en la sangre no siempre refleja el grado de implicación del eosinófilo en los tejidos afectados. El **recuento absoluto de eosinófilos**, que se calcula como el recuento de leucocitos/u.l x el porcentaje de eosinófilos, suele ser <450 células/pl en la sangre y varía durante el día, de forma que es más alto a primeras horas de la mañana y disminuye a medida que aumentan las concentraciones endógenas de glucocorticoides. Tras la administración de estos últimos, así como en algunas infecciones bacterianas y víricas, se produce eosinopenia.

## ENFERMEDADES ASOCIADAS A EOSINOFILIA

La eosinofilia se cuantifica con el recuento absoluto de eosinófilos. Muchas enfermedades se asocian a una eosinofilia moderadamente intensa (1.500 a 5.000 células/pl) o intensa (>5.000 células/pl) (v. tabla 128-1). Se desconoce la génesis de la eosinofilia mantenida en algunos pacientes. Los que padecen eosinofilia sanguínea mantenida pueden sufrir lesiones orgánicas, especialmente una lesión cardíaca como la que se encuentra en el síndrome hipereosinófilo idiopático, y en ellos debe vigilarse la aparición de enfermedades cardíacas. Muchos casos de eosinofilia moderadamente intensa no tienen una causa clara.

**ENFERMEDADES ALÉRGICAS.** La alergia es la causa más frecuente de eosinofilia en los niños en EE.UU. Las reacciones alérgicas agudas pueden provocar respuestas eosinofílicas leucemoides con recuentos absolutos de eosinófilos >20.000 células/pl; la alergia crónica rara vez se asocia a recuentos absolutos de eosinófilos >2.000 células/pl. Las reacciones hipersensibilizadas a fármacos pueden provocar eosinofilia



**TABLA 128-1. Causas de eosinofilia****ENFERMEDADES ALÉRGICAS**

Rinitis alérgica  
Asma  
Urticaria aguda  
Reacción de hipersensibilidad a fármacos

**ENFERMEDADES INFECCIOSAS****Infecciones por helmintos invasores**

Triquinosis  
Toxocariasis  
Estrongiloidosis  
Áscaris  
Filariasis  
Esquistosomiasis  
Equinococosis

*Pneumocystis carinii*

Toxoplasmosis

Amebiasis

Paludismo

Aspergilosis broncopulmonar

Coccidioidomicosis

Sarna

**ENFERMEDADES MALIGNAS**

Tumores encefálicos  
Enfermedad de Hodgkin y linfomas de linfocitos T  
Leucemia mielógena aguda  
Enfermedades mieloproliferativas

**ENFERMEDADES DIGESTIVAS**

Enfermedad inflamatoria intestinal  
Dialisis peritoneal  
Gastroenteritis eosinofílica  
Enfermedad con precipitinas frente a la leche  
Hepatitis crónica activa

**ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS**

Artritis reumatoide  
Fascitis eosinofílica

**INMUNODEFICIENCIAS**

Síndrome de hipergammaglobulinemia E  
Síndrome de Wiskott-Aldrich  
Enfermedad de injerto contra anfitrión  
Síndrome de Omenn  
Enfermedades pulmonares  
Síndrome de Löffler  
Leucemia eosinofílica  
Neumonías por hipersensibilidad

**OTRAS**

Trombocitopenia con falta de radio  
Vasculitis  
Tras irradiación de abdomen  
Histiocitosis con afectación cutánea

con o sin fiebre por medicamentos o disfunción orgánica. La eosinofilia se ha asociado con varias enfermedades cutáneas, como la dermatitis atópica, el eczema, el pénfigo, la urticaria y la necrólisis epidérmica tóxica.

**ENFERMEDADES INFECCIOSAS.** La eosinofilia se asocia a menudo con infecciones por parásitos helmínticos multicelulares, y es la causa más común en los países en desarrollo. La eosinofilia intensa se debe con frecuencia a la larva migratoria visceral, pero en casos raros puede deberse a un síndrome hipereosinofílico. La cifra de eosinofilia va paralela a la magnitud y extensión de la invasión tisular, especialmente por larvas. La eosinofilia *no* aparece a menudo en infecciones parasitarias establecidas que se encuentran bien encerradas en los tejidos o que sólo están dentro de la luz del aparato digestivo, como *Giardia lamblia* y *Enteroobius vermicularis*.

En el momento de evaluar a pacientes con una eosinofilia inexplicable, los antecedentes dietéticos, geográficos y relativos a viajes pueden indicar posibles exposiciones a parásitos helmínticos. Con frecuencia es necesario estudiar las heces en busca de huevos y larvas, al menos tres veces. Además, las fases parasitarias de muchos de los parásitos helmínticos que producen eosinofilia nunca aparecen en las heces. Por consiguiente, los resultados normales de estudios de heces no siempre excluyen una causa helmíntica de la eosinofilia; puede ser necesario realizar pruebas sanguíneas o biopsias tisulares. *Toxocara* produce habitualmente la larva migratoria visceral en niños que empiezan a caminar con pica (v. cap. 295). La mayoría de los niños pequeños son asintomáticos, pero en ocasiones presentan fiebre, neumonitis, hepatomegalia e hipergammaglobulinemia acompañada de eosinofilia intensa. Las isohemaglutininas están con frecuencia elevadas. El estudio sexológico puede determinar el diagnóstico.

Dos enfermedades micóticas pueden asociarse a la hipereosinofilia: la aspergilosis en forma de aspergilosis broncopulmonar alérgica (v. cap. 234.1) y la coccidioidomicosis (v. cap. 237) tras una infección primaria, especialmente con un eritema nudoso.

**SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO.** El síndrome hipereosinofílico idiopático es una enfermedad leucoproliferativa de leucocitos caracterizada por una producción mantenida y excesiva de eosinófilos. Los tres criterios diagnósticos de esta enfermedad son: 1) una eosinofilia  $>1.500$  células/j.l.l que persiste  $> 6$  meses, 2) la falta de otros diagnósticos que expliquen la eosinofilia, y 3) signos y síntomas de afectación orgánica. Los signos y síntomas clínicos del síndrome hipereosinofílico pueden ser heterogéneos por la amplia variedad de posible afectación orgánica. La leucemia eosinofílica se distingue del síndrome hipereosinofílico idiopático demostrando un gen de fusión clonal FIP1L1-PDGFR por una eliminación críptica del brazo largo del cromosoma 4. Una de las complicaciones más graves y potencialmente mortales es la afectación cardíaca debida a trombosis y fibrosis miocárdica. Otros sistemas orgánicos que pueden afectarse son la piel, el hígado, el bazo, el aparato digestivo, el encéfalo y los pulmones. El tratamiento se dirige a suprimir la eosinofilia y se inicia con corticoides. Mesilato de imatinib, un inhibidor de las tirosina cinasas BCR-ABL, c-kit y PDGF tiene actividad antileucémica y ha resultado eficaz en los pacientes sin aumento de las concentraciones de IL-5. La hidroxiurea o el interferon  $\alpha$  pueden ser beneficiosos en los pacientes que no responden a los corticoides. Se desconocen las causas subyacentes del síndrome hipereosinofílico. En los pacientes con una afectación orgánica acentuada que no responden al tratamiento, la mortalidad es de alrededor del 75% después de 3 años. Muchos pacientes clasificados antes dentro del síndrome hipereosinofílico idiopático tenían una leucemia eosinofílica.

**OTRAS ENFERMEDADES.** La eosinofilia se observa en muchos pacientes con inmunodeficiencia primaria, especialmente en los síndromes de hipergammaglobulinemia E (v. cap. 116) y de Wiskott-Aldrich. También es frecuente en síndromes de trombocitopenia con ausencia de radio y en la reículoendoteliosis familiar con eosinofilia. Se encuentra una eosinofilia leve en el 20% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin y en trastornos digestivos como la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn durante las fases sintomáticas, las gastroenteritis asociadas con precipitinas frente a la leche y la hepatitis crónica.

Bain BJ: Relationship between idiopathic hypereosinophilic syndrome, eosinophilic leukemia, and systemic mastocytosis. *Am J Hematol* 2004; 77:82-85.

Boxer LA: Eosinophilia. In Gills RH (ed): *Practical Algorithms in Pediatric Hematology and Oncology*. New York, Karger, 2003, pp 40-41.

Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani, y cols.: Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesylate. *Lancet* 2002;359:1577-1578.

Shi H-Z: Eosinophils function as antigen-presenting cells. *J Leuk Biol* 2004; 76:520-527.

## Capítulo 129 ■ Trastornos de la función del fagocito Laurence A. Boxer

Los neutrófilos son particularmente importantes para proteger la piel, las mucosas y el recubrimiento de los aparatos respiratorio y digestivo como parte de la primera línea de defensa frente a la invasión de los microorganismos. Durante las 2-4 horas críticas posteriores a la invasión tisular por los microorganismos, las células fagocitarias deben llegar a la zona de inflamación si se quiere contener la infección. Si no, la infección resultante se extiende a una lesión local mayor y puede diseminarse por vía hemalógena.

La evaluación inmunológica de los pacientes con una sospecha de inmunodeficiencia es impresionante (v. cap. 121), especialmente para las infecciones bacterianas recidivantes o inusuales que indican trastornos de la función del fagocito (v. tabla 129-1). El diagnóstico diferencial de muchas enfermedades puede complicarse con síntomas similares de los defectos de los neutrófilos o los déficit de anticuerpos o complemento. Deben considerarse los trastornos de la función del fagocito si los resultados de las pruebas de detección selectiva iniciales son normales y el paciente tiene infecciones bacterianas recidivantes inusuales (v. fig. 129-1).

La quimiotaxis, migración directa a las zonas de infección, consta de una serie compleja de acontecimientos (v. cap. 126). Los estudios de quimiotaxis defectuosa realizados en el laboratorio con neutrófilos obtenidos de niños que padecen diferentes trastornos clínicos no han establecido si el mayor número de infecciones se debe a una alteración quimiotáctica o a complicaciones médicas del trastorno subyacente. El síndrome de hipergammaglobulinemia E se caracteriza por una menor motilidad de los neutrófilos acompañada de una elevación acentuada de la IgE sérica, lo que da lugar a una dermatitis crónica e infecciones sinopulmonares recidivantes, y se asocia a características faciales toscas, retención de los dientes primarios y tendencia a sufrir fracturas óseas recidivantes (v. cap. 125).

### DEFICIENCIA DE LA ADHESIÓN DEL LEUCOCITO

Las deficiencias de la adhesión del leucocito 1 (DAL-1) y 2 (DAL-2) son enfermedades autosómicas recesivas raras de la función del leucocito. DAL-1 afecta a uno de cada 10 millones de personas, y se caracteriza por infecciones bacterianas y fúngicas recidivantes y respuestas inflamatorias deprimidas a pesar de una neutrofilia sanguínea llamativa.

**GENÉTICA Y PATOGENIA.** DAL-1 se debe a mutaciones del gen del cromosoma 21q22.3 que codifica el CDI 8, la subunidad de 95 kD de la integrina  $\beta_3$ , leucocitaria. Los neutrófilos normales expresan tres moléculas de adhesión heterodiméricas: LFA-1 (CD11a/CD18), Mac-1 (CD11b/CD18, también denominada CR3 o receptor de iC3b) y p150.95 (CD11c/CD18). Estas tres moléculas de adhesión transmembranaarias están compuestas por subunidades de  $\alpha$  únicas de 185, 190 y 150 kD, respectivamente, codificadas por el cromosoma 16, y comparten una subunidad  $\beta_3$  común. Este grupo de integrinas de leucocitos es responsable de la fuerte adherencia de los neutrófilos a la superficie de la célula endotelial, de su salida de la circulación y de su adhesión a microorganismos cubiertos de iC3b, lo que favorece la fagocitosis y la activación particulada de la oxidasa del fosfato del dinucleótido de nicotinamida-adenina (NADPH).

La mutación en el gen CDI8 reduce o impide la producción de ARNm, o bien afecta a la estructura del péptido CDI8 sintetizado, lo que provoca un procesamiento posterior a la traducción anormal y la pérdida del CDI 1/CD18 alterado. Las subunidades CDI 1a, no son estables como monómeros, lo que da lugar a un déficit en la expresión de CD11b/CD18 en los neutrófilos de DAL-1 en las 3 subunidades CDI 1a. Algunas mutaciones de CDI 1/CD18 permiten un nivel bajo de ensamblaje y de integrinas activas funcionales. Estos niños conservan cierta función de adherencia de integrina en el neutrófilo, y tienen

un fenotipo moderado. La falta en el neutrófilo de integrinas  $\beta_3$  hace que no puedan migrar hacia las zonas de inflamación fuera del pulmón por su incapacidad para adherirse firmemente a la superficie y emigrar a través del endotelio. La imposibilidad de los neutrófilos deficientes en CDI 1/CD18 de emigrar a través del endotelio se debe a que las integrinas  $\beta_3$  se unen a las moléculas de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y 2 (ICAM-2) expresadas en las células endoteliales inflamadas. Los neutrófilos que llegan a las zonas de inflamación del pulmón por procesos independientes de CD11b/CD18 no reconocen a los microorganismos cubiertos por la opsonina del complemento iC3b, que es una opsonina estable importante formada a raíz de la escisión de C3b por la acción del inactivador del C3b. Otras funciones del neutrófilo, como la desgranulación y el metabolismo oxidativo, normalmente desencadenadas por la unión a iC3b, están también reducidas o muy alteradas en los neutrófilos de los pacientes con DAL-1, lo que altera la función del neutrófilo y produce un riesgo alto de infecciones bacterianas graves y recidivantes.

La función del monocito también se ve alterada, con mala adhesión al fibrinógeno, una actividad favorecida por el complejo CDI 1/CD18. En consecuencia, estas células son incapaces de participar de forma eficaz en la cicatrización de la herida.

Los niños con la DAL-2 comparten las manifestaciones clínicas de la DAL-1, pero tienen integrinas CDI 1/CD18 normales. Las manifestaciones únicas de la DAL-2 son los defectos neurológicos, el dimorfismo facial craneal y el fenotipo eritrocitario Bombay. La deficiencia primaria en la DAL-2 es un defecto en un transportador específico de GDP-L-fucosa en el aparato de Golgi, que es secundaria a mutaciones características en el gen que codifica el transportador. Esta alteración impide la incorporación de la fucosa a diferentes glucoproteínas, que se expresan en la membrana de superficie de la célula. Esto constituye la base bioquímica de las anomalías de los marcadores de grupo sanguíneo de tipo carbohidrato del hematíe y de los defectos de la adhesión del neutrófilo. Los neutrófilos de los pacientes con DAL-2 carecen de la estructura carbohidratada sialil-Lewis X, lo que hace que estas células sean incapaces de adherirse a células endoteliales activadas. Los neutrófilos de estos pacientes son incapaces de unirse a las vénulas inflamadas, así como de activarse y extenderse por el endotelio.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los pacientes con la forma clínica grave de DAL-1 expresan <0,3% de la cantidad normal de moléculas de integrina  $\beta_3$ , mientras que los que poseen el fenotipo moderado pueden expresar el 2-7%. Los niños con una enfermedad grave debutan en la lactancia con infecciones bacterianas recidivantes y crónicas en la piel, la boca, el aparato respiratorio, la porción inferior del tracto intestinal y la mucosa genital. También pueden tener antecedentes de una caída tardía del cordón umbilical, habitualmente asociada con infección del muñón del cordón (onfalitis). La infección cutánea puede progresar hasta úlceras crónicas grandes con infección polimicrobiana, incluidos los microorganismos anaerobios. Las úlceras cicatrizan lentamente, requieren meses de tratamiento antibiótico y, a menudo, necesitan un injerto de cirugía plástica. Es frecuente una gingivitis grave, similar a la que se produce en pacientes que padecen neutropenia profunda, con una pérdida precoz de los dientes primarios después de los secundarios.

Los microorganismos patógenos que afectan a los pacientes con DAL-1 son similares a los que afectan a quienes sufren neutropenia grave (v. cap. 130) y son: *Staphylococcus aureus* y gramnegativos entéricos, como *Escherichia coli*. Estos pacientes también son susceptibles a infecciones micóticas, como *Candida* y *Aspergillus*. Pueden faltar los signos típicos de la inflamación, como la tumefacción, el eritema y el calor. No se forma pus, y pueden identificarse pocos neutrófilos con el microscopio en muestras de biopsia de tejidos infectados. A pesar de la escasez de neutrófilos dentro del tejido afectado, el recuento de neutrófilos circulantes tras la infección suele superar los 30.000/uI y sobrepasar los 100.000/pl. Durante los intervalos entre infecciones, el recuento de neutrófilos en el área periférica supera en ocasiones los 12.000/pl de forma mantenida. Los genotipos de DAL-1, que producen cantidades moderadas de integrinas funcionales en la superficie del neutrófilo, reducen de forma significativa la gravedad y frecuencia de las infecciones comparados con los niños que presentan la forma grave.

**TABLA 129-1. Trastornos de la función del fagocito**

| TRASTORNO  | CAUSA  | FUNCIÓN ALTERADA  | CONSECUENCIA CLÍNICA  |
|--|--|---|---|
| <b>ANOMALÍAS DE LA DEGRANULACIÓN</b>   |  |   |   |
| Síndrome de Chédiak-Higashi  | Autosómica recesiva; alteración de la coalescencia de los granulos lisosómicos. El gen responsable se encuentra en 1q42-45. La proteína codificada tiene características homologas a la proteína de ordenación vacuolar.   | Reducción de la quimiotaxis, degranulación y actividad bactericida del neutrófilo; defecto en el almacenamiento de plaquetas; alteración de la función NK, no se dispersan los melanosomas.   | Neutropenia; infecciones piógenas recidivantes, tendencia a presentar hepatoesplenomegalia acentuada en la fase acelerada; dilución del pigmento en la piel y el fondo del ojo. |
| Deficiencia de granulos específicos  | Autosómica recesiva; regulación anormal de varios genes de granulos mieloides por un factor transactivador.  | Quimiotaxis y actividad bactericida alteradas; núcleos bilobulados en los neutrófilos; contenido reducido de defensinas, gelatinasa, colagenasa, vitamina B <sub>12</sub> y lactoferrina en el neutrófilo.  | Abscesos profundos recidivantes.  |
| <b>ANOMALÍAS DE LA ADHESIÓN</b>  |  |   |   |
| Deficiencia de la adhesión leucocitaria tipo 1   | Autosómica recesiva; ausencia de glucoproteína de superficie CD11/CD18 (integrinas $\beta$ ) en las membranas del leucocito, sobre todo debido a un fallo en la expresión del ARNm de CD18.  | Reducción de la unión de C3bi a los neutrófilos y alteración de la adhesión de ICAM1 e ICAM2.   | Neutrofilia; infección bacteriana recidivante con formación de pus.   |
| Deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 2  | Autosómica recesiva; ausencia de sialil-Lewis-X del neutrófilo.  | Reducción de la adhesión al endotelio activado que expresa ELAM.  | Neutrofilia; infección bacteriana recidivante sin formación de pus.   |
| Disfunción de la actina del neutrófilo   | Polimerización alterada de la actina citoplasmática del neutrófilo; quizá debido a la presencia de un inhibidor de la formación de F-actina.   | Alteración de la adhesión, quimiotaxis y actividad bactericida del neutrófilo.  | Neutrofilia; infecciones bacterianas recidivantes sin formación de pus.   |
| <b>TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD CELULAR</b>  |  |   |   |
| <b>Respuestas de motilidad aumentadas:</b>   |  |   |   |
| Fiebre mediterránea familiar (FMF)   | Gen autosómico recesivo responsable de la FMF en el cromosoma 16, que codifica una proteína llamada pirina que puede modificar la activación del neutrófilo.   | Acumulación excesiva de neutrófilos en las zonas de inflamación.  | Fiebre recidivante, peritonitis, pleuritis, artritis y amiloidosis.   |
| <b>RESPUESTAS DE MOTILIDAD REDUCIDA</b>  |  |   |   |
| Defectos en la generación de señales quimiotácticas  | Deficiencias de IgG; las deficiencias de C3 y de properdina pueden deberse a anomalías genéticas o adquiridas; la deficiencia de la proteína que se une a la manosa predomina en recién nacidos.   | Deficiencia de la quimiotaxis sérica y de las actividades opsonicas.  | Infecciones piógenas recidivantes.  |
| Defectos intrínsecos del neutrófilo, p. ej., deficiencia de adhesión del leucocito, síndrome de Chédiak-Higashi, deficiencia de granulo específico, disfunción de la actina del neutrófilo, neutrófilos neonatales | En el neutrófilo neonatal hay una menor capacidad para expresar integrinas $\beta$ y existe un trastorno cualitativo en la función de la integrina $\beta$ .   | Quimiotaxis reducida.   | Tendencia a sufrir infecciones piógenas.  |
| Inhibición directa de la movilidad del neutrófilo, p. ej., fármacos  | Etanol, glucocorticoides, AMP cíclico.   | Alteración de la locomoción e ingestión. Alteración de la adherencia.   | Posible causa de infecciones frecuentes; la neutrofilia que se observa con la epinefrina es el resultado de la liberación de AMP cíclico del endotelio.                         |
| Inmunocomplejos  | Unión a receptores de Fc en los neutrófilos en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otros estados inflamatorios.   | Alteración de la quimiotaxis.   | Infecciones piógenas recidivantes.  |
| Síndrome de hiperinmunoglobulinemia E  | Autosómica dominante; expresión variable de un inhibidor soluble de las células mononucleares que afecta a la quimiotaxis del neutrófilo; concentraciones elevadas de IgE antiestafilocócica.  | Alteración de la quimiotaxis a veces; alteración de la opsonización mediada por IgG de <i>Staphylococcus aureus</i> .   | Infecciones cutáneas y sinopulmonares recidivantes.   |
| <b>DEFECTOS DE LA ACTIVIDAD MICROBICIDA</b>  |  |   |   |
| Enfermedad granulomatosa crónica   | Ligada al cromosoma X y autosómica recesiva; no se expresa gp91 <sup>+</sup> funcional en la membrana del fagocito en p22 <sup>+</sup> (autosómica recesiva). Otras formas autosómicas recesivas de ECG se deben a la falta de expresión de la proteína p47 <sup>+</sup> o p67 <sup>+</sup> .  | No se activa el estallido respiratorio del neutrófilo, lo que lleva a la imposibilidad de matar a los microorganismos que expresan catalasa.  | Infecciones piógenas recidivantes por microorganismos que expresan catalasa.  |
| Deficiencia de G-6-PD  | Menos del 5% de actividad normal de G-6-PD.  | No se activa la oxidasa dependiente del NADPH.  | Infecciones por microorganismos que expresan catalasa.  |
| Deficiencia de mieloperoxidasa   | Autosómica recesiva; no se procesa la proteína precursora modificada debido a una mutación puntual.  | Actividad antimicrobiana dependiente de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> no potenciada por mieloperoxidasa.  | Ninguna.  |
| Deficiencia de Rac-2   | Autosómica recesiva; inhibidor negativo dominante por proteína mutada de funciones mediadas por Rac-2.   | Ausencia de generación de O <sub>2</sub> mediada por el receptor y quimiotaxis. Alteración en el rodamiento del neutrófilo sobre el endotelio.  | Neutrofilia; infección bacteriana recidivante.  |
| Deficiencias de la glutatión sintetasa y de la glutatión reductasa   | No se detoxifica el H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .  | Formación excesiva del H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> .  | Mínimos problemas con infecciones piógenas recidivantes.  |
| <b>FUNCIÓN DEL MACRÓFAGO ALTERADA</b>  |  |   |   |
| Defectos en el eje interferón $\gamma$ -interleucina 12  | Deficiencia de cadena de unión al ligando del receptor del interferón $\gamma$ , de cadena de transducción de señales del receptor del interferón $\gamma$ , de la cadena $\beta$ 1 del receptor de la interleucina 12 y del p40 de la interleucina 12. Las anomalías del receptor del interferón $\gamma$ pueden heredarse de forma autosómica dominante o recesiva. El receptor de la interleucina 12 y la propia interleucina 12 se heredan de forma autosómica recesiva. | Alteración en la actividad microbicida de los microorganismos. Infección por BCG mortal secundaria a la incapacidad para producir interleucina 12 por las células dendríticas y los macrófagos, que es necesaria para inducir la secreción de interferón $\gamma$ por los linfocitos T y los linfocitos asesinos naturales ( <i>natural killer</i> ) secundaria a una depresión de la actividad bactericida de los macrófagos que carecen de la función normal del receptor del interferón $\gamma$ . | Infección por micobacterias atípicas, <i>Salmonella</i> y <i>Listeria</i> .   |
| <b>ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN ESPLÉNICA</b>  |  |   |   |
| Ausencia de bazo o disfunción esplénica  | Ausencia congénita de bazo, extirpación de bazo, oclusión vascular del bazo.   | Extirpación o función alterada de macrófagos esplénicos.  | Tendencia a la infección por bacterias encapsuladas.  |

AMP, Fosfato adenosina; AR, autosómico recesivo; BCG, bacilo de Calmette-Guérin; C, complemento; ECG, enfermedad granulomatosa crónica; fox, oxidasa de fagocito; G-6-PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peróxido de hidrógeno; ICAM, molécula de adhesión intracelular; m, mensajero; NK, asesino natural; NADPH, fosfato dinucleótido de nicotinamida-adenina; X, ligado al cromosoma X.

Modificada de Boxer LA: Quantitative abnormalities of granulocytes. En Beutler E, Lichtman MA, Coller BS y cols, (eds.): *Williams Hematology*, 6.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001, pág. 836.



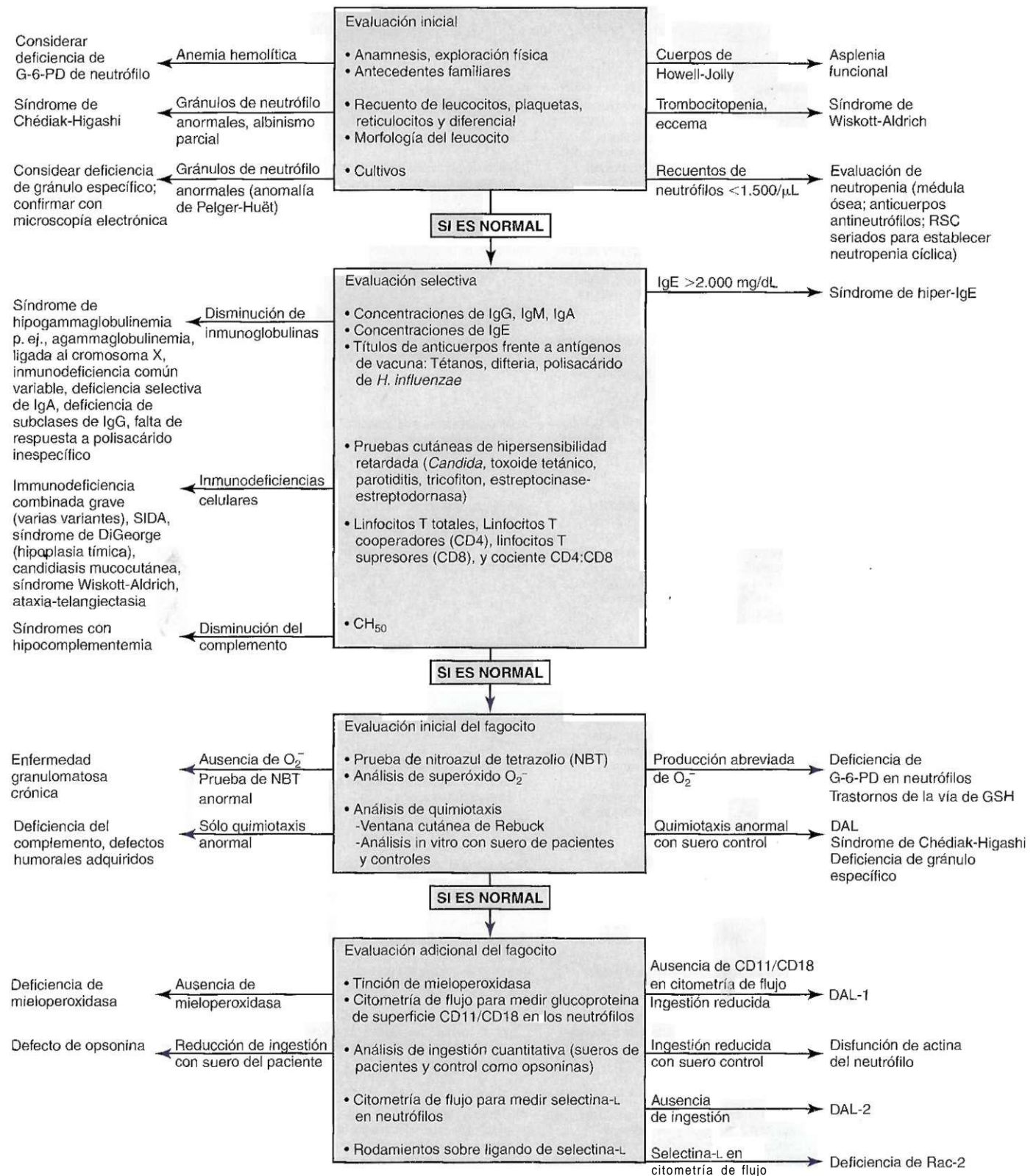


Figura 29-L Algoritmo para la evaluación del paciente con infecciones recidivantes que sugieren un trastorno de la función del fagocito. DAL, Deficiencia de la adhesión de leucocito; G-6-PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; Ig, inmunoglobulina; RSC, recuento sanguíneo completo. (Modificada de Curnutte JT, Boxer LA: Clinically significant phagocyte cell defects. En Remington JS, Swartz MN [eds.]: *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, 6.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 1985, pág. 1.44.)



El diagnóstico diferencial comprende los pacientes con déficit de selectina E en la célula endotelial, que se manifiesta con una separación tardía del cordón umbilical y una onfalitis, y pacientes con una mutación autosómica dominante de RAC2 (un miembro de la familia Rho de GTPasas necesario para regular los citoesqueletos de actina y la producción de  $O_2^{•-}$ ). El déficit de RAC se caracteriza por un desprendimiento tardío del cordón umbilical, leucocitosis y falta de pus en las zonas de infección.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** El diagnóstico de DAL-1 se establece fácilmente mediante la citometría de flujo del CDI Ib superficial en neutrófilos estimulados y no estimulados utilizando anticuerpos monoclonales dirigidos contra CDI Ib. La evaluación de la adherencia, la agregación, la quimiotaxis y la fagocitosis mediada por iC3b del neutrófilo y del monocito muestra, en general, alteraciones muy llamativas que se corresponden de manera directa con la deficiencia molecular. Las reacciones de hipersensibilidad tardías son normales y la mayoría de los sujetos sintetizan anticuerpos específicos normalmente. No obstante, algunos pacientes tienen respuestas alteradas de anticuerpos dependientes del linfocito T que pueden demostrarse por una respuesta subóptima a la vacunación repelida con toxoide tetánico, toxoide diftérico y poliovirus. El diagnóstico de la DAL-2 se establece al demostrar la ausencia de sialil-Lewis-X en el neutrófilo.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de la DAL-1 depende del fenotipo que se determina por el nivel de expresión de las integrinas CDI I/CD18 funcionales. El trasplante de células madres alógenas temprano es el tratamiento de elección de la DAL-1 grave asociada con ausencia completa de integrinas CDI I/CD18. El resto del tratamiento es, en gran medida de apoyo. Los pacientes pueden mantenerse con trimetoprima-sulfametoxazol profiláctico y deben vigilarse estrechamente para identificar pronto las infecciones. Los antibióticos de amplio espectro están indicados como tratamiento empírico cuando aparecen infecciones. Es importante determinar el microorganismo causal mediante el cultivo y biopsia debido al tratamiento antibiótico prolongado necesario en las infecciones crónicas.

Algunos pacientes, pero no otros, respondieron a los complementos de fucosa, que indujeron una reducción rápida del recuento de leucocitos circulantes y la aparición de moléculas de sialil-Lewis-X, junto con una mejoría acentuada de la adherencia del leucocito.

**PRONOSTICO.** La gravedad de las complicaciones infecciosas se relaciona con el grado de deficiencia de la integrina  $\beta$ . Los pacientes con una deficiencia grave pueden fallecer en la lactancia, y los que sobreviven a ese período son susceptibles de padecer infecciones sistémicas muy graves. Aquellos que padecen una deficiencia moderada tienen infecciones graves infrecuentes y una supervivencia relativamente larga.

## SÍNDROME DE CHÉDIAK-HIGASHI

El síndrome de Chédiak-Higashi (SCH) es una enfermedad autosómica recesiva rara, caracterizada por un aumento de las infecciones debido a una desgranulación defectuosa de los neutrófilos, diátesis hemorrágica leve, albinismo oculocutáneo parcial, neuropatía periférica progresiva y tendencia a presentar un síndrome de tipo linfomatoso muy grave. El SCH es una disfunción celular generalizada que se caracteriza por un aumento de la fusión de los granulos citoplasmáticos (gigantes). La dilución pigmentaria que afecta al cabello, la piel y fondo del ojo da lugar a una agregación patológica de melanosomas, y se asocia a un fallo de la decusación de los nervios ópticos y auditivos. Los pacientes muestran una mayor susceptibilidad a las infecciones, lo que puede explicarse en parte por los defectos de la quimiotaxis, la desgranulación y la actividad bactericida de los neutrófilos. La presencia de granulos gigantes en los neutrófilos interfiere con la capacidad de la célula para atravesar los pasos estrechos existentes entre las células endoteliales hacia los tejidos.

**GENÉTICA Y PATOGENIA.** El gen mutado del SCH, *LYST* (regulador del tráfico lisosómico), se localiza en el cromosoma 1q24-q44 y se ha

clonado. Se cree que la proteína del SCH se asocia al transporte de vesículas y media la interacción entre proteínas y las asociaciones entre proteínas y membrana. Se cree que la proteína mutante lleva a interacciones indiscriminadas con proteínas de la superficie del lisosoma, que regulan la fusión de los granulos con la membrana plasmática, lo que provoca una fusión incontrolada de los lisosomas entre sí.

Casi todas las células de los pacientes con el SCH muestran alguno de los siguientes aspectos: lisosomas dismórficos y de tamaño excesivo, granulos de almacenamiento o estructuras vesiculares relacionadas. Los melanosomas o melanocitos tienen un tamaño excesivo, y su transporte a los queratinocitos y folículos pilosos se ve alterado porque no se pueden dispersar adecuadamente los melanosomas gigantes, lo que hace que el folículo del pelo esté desprovisto de granulos pigmentados. Esto da la impresión macroscópica de un cabello y una piel más claras de lo esperado respecto del color de los progenitores. La misma alteración de los monocitos da lugar a un albinismo ocular parcial asociado con sensibilidad a la luz.

En fases tempranas del desarrollo del neutrófilo se produce una fusión espontánea de los granulos primarios gigantes entre sí o con componentes de la membrana citoplasmática, lo que da lugar a lisosomas secundarios enormes que tienen un menor contenido de enzimas hidrolíticas, como las proteinasas, las elastasas y la cathepsina G. A su vez, la deficiencia de enzimas proteolíticas puede ser responsable de la alteración de la actividad microbicida frente a los microorganismos que presentan los neutrófilos del SCH. Debido a que las membranas de las células sanguíneas del SCH son más fluidas que las de los sujetos normales, es posible que la estructura alterada de la membrana pueda provocar una regulación defectuosa de la activación de ésta. Podemos pensar que el cambio de fluidez de la membrana afecta a la función celular al alterar la expresión de receptores de membrana, lo que podría provocar un ensamblaje desordenado de los microtúbulos y una interacción defectuosa de éstos con las membranas de los lisosomas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los pacientes con SCH tienen la piel clara y el cabello plateado, y con frecuencia se quejan de sensibilidad al sol y fotofobia. Otros signos y síntomas varían considerablemente, pero son frecuentes las infecciones y la neuropatía. Las infecciones afectan a la mucosa, la piel y la vía respiratoria. Los niños afectados son susceptibles a las bacterias gramnegativas y grampositivas y a los hongos, y *S. aureus* es el microorganismo que con mayor frecuencia les afecta. La neuropatía puede ser sensitiva o motora, y la ataxia se destaca en ocasiones. La neuropatía comienza a menudo en la pubertad o en la adolescencia, y se convierte con frecuencia en el problema más prominente.

Los pacientes con SCH tienen un tiempo de hemorragia prolongado con un recuento de plaquetas normal, lo que da lugar a una agregación plaquetaria alterada asociada con deficiencia en los granulos densos que contienen difosfato de adenosina y serotonina. También se ve alterada la función de los linfocitos citolíticos espontáneos.

La complicación más grave del SCH es la aparición de una fase acelerada de un síndrome de tipo linfomatoso, caracterizado por pancitopenia, fiebre elevada e infiltración linfohistiocitaria del hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. La fase acelerada aparece a cualquier edad. El comienzo de esta fase puede relacionarse con la incapacidad de estos pacientes de contener y controlar la infección del virus de Epstein-Barr, lo que provoca características que simulan un síndrome hemofagocítico asociado al virus. La proliferación [linfocitaria](#) se asocia a infecciones bacterianas y víricas recidivantes, y habitualmente provoca la muerte. En la necropsia, los infiltrados linfocitarios en el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos son extensos, pero no son neoplásicos según los criterios histopatológicos.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** El diagnóstico de SCH se establece mediante el hallazgo de inclusiones grandes en todas las células sanguíneas nucleadas. Esta característica se puede ver en todas las extensiones de sangre teñidas con Wright, y se acentúan en la tinción con peroxidasa.

**TRATAMIENTO.** Las dosis elevadas de ácido ascórbico (200 mg/día en lactantes, 2.000 mg/día en adultos) mejoran el estado clínico de algunos

niños en la fase estable. Aunque existe controversia respecto a la eficacia del ácido ascórbico, es razonable administrar este ácido a todos los pacientes dada la inocuidad de la vitamina.

La única cura para la fase acelerada es el **trasplante de célula madre hematopoyética** a partir de un donante con un HLA compatible o un donante no emparentado compatible en el locus D. El trasplante de células madre reconstituye las funciones hematopoyética e inmunitaria y corrige la deficiencia de linfocitos citolíticos espontáneos en los pacientes que entran en la fase acelerada, pero no corrige ni evita la neuropatía periférica.

## DÉFICIT DE MIELOPEROXIDASA

El déficit de mieloperoxidasa (MPO) es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo oxidativo y uno de los trastornos hereditarios más frecuentes de los fagocitos que aparece con una frecuencia de 1 cada 42.000 sujetos. La MPO es una proteína hemo verde localizada en los liposomas azurófilos de los neutrófilos y los monocitos, y constituye la base del tinte verdoso del pus que se acumula en las zonas de infección. La mayoría de los sujetos con el rasgo no presentan un alto rango de infecciones ni otras manifestaciones clínicas de la enfermedad.

**GENÉTICA Y PATOGENIA.** Las mutaciones del gen MPO que producen este defecto aclaran el procesamiento posterior a la traducción de estas proteínas de granulo. La ARNm de la MPO se transcribe sólo durante la fase promielocítica de la granulopoyesis. El producto de traslación primario del gen de la MPO es un péptido de una cadena de 80 kD que sufre glucosilación traslacional tras una serie de modificaciones de los oligosacáridos. La deficiencia de MPO se debe a una mutación puntual de la MPO que sustituye un triptófano por arginina y da lugar a un precursor de MPO que no incorpora el heme. Aunque esta mutación es la causa más frecuente de deficiencia de MPO, muchos pacientes son heterocigotos compuestos con un alelo que lleva la mutación común y el otro normal o con una mutación todavía no identificada. Sólo aparece una deficiencia parcial si un alelo es normal.

La deficiencia parcial o completa de la MPO disminuye la producción de ácido hipocloroso (HOC1) y de cloramina derivada del ácido HOC1. La deficiencia de HOC1 conduce a una depresión precoz en las pruebas de laboratorio de la actividad bactericida sobre bacterias grampositivas y gramnegativas que se normaliza tras 1 hora de incubación. Estos datos indican que las células deficientes utilizan un sistema microbicida independiente de la MPO que es más lento. Usando microorganismos patógenos que el sistema MPO-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-haluro utilizado por los neutrófilos normales.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El déficit de MPO no suele dar lugar a síntomas. En casos raros los pacientes presentan candidiasis diseminada, habitualmente junto con diabetes mellitus. Puede producirse deficiencia parcial de MPO adquirida en la leucemia mielógena aguda y en los síndromes mielodisplásicos.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** El déficit de MPO en los neutrófilos y monocitos se identifica mediante un análisis histoquímico.

**TRATAMIENTO.** No existe ningún tratamiento específico. Debe utilizarse un tratamiento intensivo con antimicrobóticos en las infecciones por candidas. El pronóstico suele ser excelente.

## ENFERMEDAD GRANULOMATOSA CRÓNICA

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) se caracteriza por la capacidad de los neutrófilos y monocitos para ingerir **microorganismos que expresan catalasa** pero no para matarlos, debido a un defecto en la generación de metabolitos del oxígeno. Se trata de una enfermedad rara, con una incidencia de cuatro a cinco por millón de sujetos debida a genes que afectan a un cromosoma X y a tres autosómicos recesivos.

**GENÉTICA Y PATOGENIA.** La activación de la oxidasa dependiente de la NADPH requiere la estimulación de los neutrófilos, y conlleva el ensamblaje de subunidades citoplásmicas y de membrana (v. fig. 126-4). La activación de la oxidasa empieza inicialmente con la fosforilación de una proteína citoplasmática catiónica, p47<sup>™</sup> (proteína «oxidasa del fagocito» de 47 kD). P47<sup>™</sup> fosforilada, junto con otros dos componentes citoplásmicos de la oxidasa, p65<sup>™</sup> y una trifosfatasa de guanina de masa molecular baja (Rac-2), se transloca a la membrana, donde interacciona con los dominios plasmáticos del flavocitocromo de membrana b<sub>558</sub> para formar la oxidasa activa (v. fig. 126-4). El flavocitocromo es un heterodímero de dos péptidos, el p22<sup>™</sup> y el gp91<sup>™</sup>, este último muy glucosilado. Los modelos actuales son compatibles con tres dominios transmembranarios dentro del N-terminal del fagocitocromo que contienen las histidinas que coordinan la unión al heme. El péptido p22<sup>™</sup> es necesario para estabilizar gp91<sup>™</sup> y para la actividad oxidasa. La función de p40<sup>™</sup> en la activación de la oxidasa sigue sin conocerse. El péptido gp91<sup>™</sup> es necesario para el transporte de electrones a través del dominio de unión al NADPH, un dominio de unión a flavina y un dominio de unión al heme. A su vez, gp91<sup>™</sup> se estabiliza por p22<sup>™</sup>. Además, p22<sup>™</sup> proporciona una zona de anclaje para las subunidades eiloplasmáticas. Parece que p47<sup>™</sup>, p67<sup>™</sup> y Rac-2 citoplasmáticos sirven como elementos reguladores de la activación del citocromo b<sub>558</sub>.

Alrededor del 65% de los pacientes con EGC son varones que heredan la enfermedad debido a la mutación de un gen del cromosoma X que codifica gp91<sup>™</sup>. Cerca del 35% de los pacientes hereda la EGC de forma autosómica recesiva, debido a mutaciones en el gen que codifica p47<sup>™</sup> en el cromosoma 7. También pueden producirse defectos en los genes que codifican los genes p67<sup>™</sup> (cromosoma 1) o p22<sup>™</sup> (cromosoma 16); estas mutaciones se heredan de forma autosómica recesiva y son responsables de hasta un 5% de los casos de EGC.

La fagocitosis eficaz del neutrófilo requiere la activación de la oxidasa dependiente del NADPH (v. cap. 126). Tras la activación de los neutrófilos, los electrones son transportados del NADPH a la flavina, después al grupo prostético del heme en el citocromo b<sub>558</sub> y, finalmente, al oxígeno molecular para formar mutaciones de O<sub>2</sub> en el gen para el citocromo b<sub>558</sub>. Por otra parte, el factor citosólico hace que el sistema de electrones no genere O<sub>2</sub>.

La deficiencia melabólica del neutrófilo de la EGC predispone a la infección; las vacuolas fagocíticas de la EGC permanecen ácidas y las bacterias no se digieren adecuadamente (fig. 129-2). Las secciones teñidas con hematoxilina-eosina de los macrófagos de los pacientes pueden contener un pigmento dorado que refleja esta acumulación anormal de material ingerido, y contribuye a los granulomas difusos que dan a la EGC su nombre descriptivo.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Aunque la presentación clínica es variable, varias manifestaciones sugieren el diagnóstico de EGC. En cualquier paciente con una neumonía recidivante o inusual, linfadenitis, abscesos hepáticos o de otro tipo, osteomielitis en múltiples localizaciones, antecedentes familiares de infecciones recidivantes o infecciones inusuales por microorganismos que expresan la catalasa (*S. aureus*) se requiere evaluar esta enfermedad.

El inicio de los signos y síntomas clínicos puede producirse desde el comienzo de la lactancia hasta la primera fase de la vida adulta. La frecuencia y gravedad de las infecciones son muy variables. El microorganismo patógeno más frecuente es *S. aureus*, aunque puede participar cualquier microorganismo que exprese la catalasa. Otros microorganismos que con frecuencia causan infecciones son *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus*, *Candida albicans*, *Nocardia* y *Salmonella*. La neumonía, la linfadenitis, la osteomielitis y las infecciones cutáneas son las enfermedades más frecuentes. La bacteriemia o la fungemia pueden darse, pero son mucho menos comunes que las infecciones focales. Los pacientes pueden sufrir las secuelas de una infección crónica, como anemia de la enfermedad crónica, retraso del crecimiento, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia, dermatitis crónica purulenta, enfermedad pulmonar restrictiva, gingivitis, hidronefrosis y estrechamiento de la salida del píloro. Los abscesos perirreales y las infecciones cutáneas recidivantes, incluidos la foliculitis, los granulomas cutáneos y el lupus discoide eritematoso, también indican una posible EGC. La **formación de granulomas** y los procesos inflamatorios constituyen una característica de la EGC, y pueden ser los síntomas de presentación

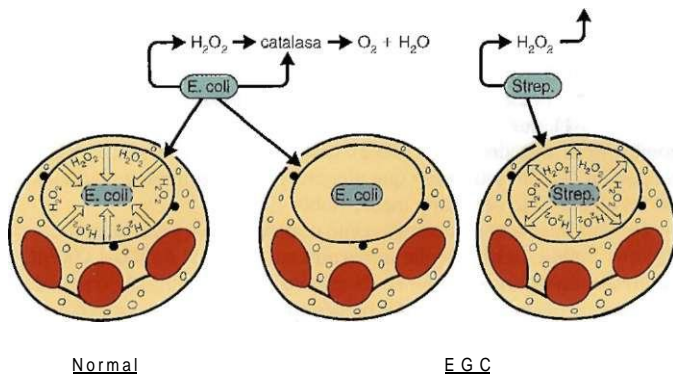


Figura 129-2. Patogénesis de la enfermedad granulomatosa crónica (EGC). Se muestra de forma esquemática la forma en que la deficiencia metabólica del neutrófilo en la EGC predispone al huésped a la infección. Los neutrófilos normales estimulan al peróxido de hidrógeno en el fagosoma que contiene *Escherichia coli* ingerido. La mieloperoxidasa llega al fagosoma por degranulación, como indican los círculos cerrados. En este marco, el peróxido de hidrógeno actúa como un sustrato para la mieloperoxidasa para oxidar el haluro a ácido hipocloroso y cloraminas que matan al microorganismo. La cantidad de peróxido de hidrógeno producida por el neutrófilo normal es suficiente para superar la capacidad de la catalasa, una enzima catalizadora del peróxido de hidrógeno de muchos microorganismos aeróbicos, incluidas las bacterias entéricas gramnegativas, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* y *Aspergillus*. Cuando microorganismos como *E. coli* son ingeridos por los neutrófilos con EGC, no se exponen al peróxido de hidrógeno porque los neutrófilos no lo producen, y el propio peróxido de hidrógeno generado por los microorganismos es destruido por su propia catalasa. Cuando los neutrófilos de la EGC ingieren estreptococos, estos microorganismos, que carecen de catalasa, generan suficiente peróxido de hidrógeno como para provocar un efecto microbicida. Como se indica (medio), los microorganismos que expresan catalasa como *E. coli* pueden sobrevivir dentro del fagosoma del neutrófilo de la EGC. (Modificada de Boxer LA: Quantitative abnormalities of granulocytes. In Beutler F, Lichtman MA, Collet BS, Kipps TJ, Seigsohn V [eds.]: *Williams Hematology*, 6.ª ed. Nueva York, McGraw-Hill, 2001, pág. 845.)

que lleven a realizar pruebas de la presencia de EGC si obstruyen la salida del píloro, la salida de la vejiga o el uréter, y fístulas rectales o granulomas intestinales que simulan una enfermedad de Crohn.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Para el despistaje de la EGC se utiliza ampliamente la prueba del pigmento nitroazul de tetrazolio (NBT), a la que le está sustituyendo con rapidez la citometría de flujo que emplea fluorescencia de dihidrorrodamina 123 (DHR), por ser más precisa. La DHR detecta la producción de oxidantes porque aumenta la fluorescencia cuando se oxida por la acción del  $H_2O_2$ .

Los neutrófilos de los pacientes tienen una actividad normal de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Algunos sujetos que parecen tener EGC presentan una actividad deficiente de la G6PD en los neutrófilos. Los hematíes de estos pacientes también carecen de la enzima; estos pacientes presentan una hemolisis crónica.

**TRATAMIENTO.** El trasplante de célula madre hematopoyética es la única cura conocida para la EGC. Antes del trasplante se utiliza un tratamiento de apoyo intensivo con interferón y (IFN- $\gamma$ ) recombinante. Como parte del tratamiento de apoyo, a los pacientes con EGC se les debe administrar trimetoprima-sulfametoxazol oral diario para protegerles de las infecciones. Deben obtenerse cultivos tan pronto como se sospeche una infección. La mayoría de los abscesos requieren un drenaje quirúrgico para su diagnóstico y tratamiento. A menudo es necesaria la administración prolongada de antibióticos. Pueden ser necesarias las transfusiones de granulocitos si los antibióticos son ineficaces. Si aparece fiebre sin un foco obvio, es aconsejable realizar radiografías del tórax y del esqueleto, así como una TC hepática para determinar si hay alguna neumonía, osteomielitis o absceso hepático. No siempre puede establecerse la causa de la fiebre, y a menudo es necesario el tratamiento empírico con antibióticos parenterales de amplio espectro. La velocidad de sedi-

mentación globular (VSG) puede determinar la duración del tratamiento antibiótico.

La infección por *Aspergillus* requiere un tratamiento con anfotericina B. Los corticoides también resultan útiles para tratar a niños con obstrucción antral o uretral. Los granulomas pueden ser sensibles a dosis bajas de prednisona (0,5 mg/kg/día); el tratamiento debe reducirse gradualmente en varias semanas.

El IFN- $\gamma$  (50  $\mu$ g/m<sup>2</sup>, 3 veces/semana) reduce en ocasiones el número de infecciones graves. Se desconoce el mecanismo de acción del IFN- $\gamma$  en la EGC. El itraconazol (200 mg/día en pacientes >50 kg y 100 mg/día en pacientes <50 kg y >5 años) administrado de forma profiláctica reduce la frecuencia de infecciones micóticas.

**CONSEJO GENÉTICO.** Identificar el subgrupo genético específico del paciente es útil sobre todo para el consejo genético y el diagnóstico prenatal. En casos de sospecha de EGC ligada al cromosoma X, no es necesario un análisis adicional si se demuestra que el feto es una mujer 46,XX. Las muestras de sangre fetal y la prueba de NBT en los neutrófilos fetales se pueden utilizar para el diagnóstico prenatal de la EGC. El análisis de ADN en las células de líquido amniótico o en la biopsia de vellosidades coriónicas es una opción para el diagnóstico prenatal precoz. Se han identificado polimorfismos de fragmentos de restricción para gp91<sup>xxx</sup> y p67<sup>xxx</sup> que han resultado útiles para el diagnóstico. En familias en las cuales se conoce la mutación específica, el diagnóstico prenatal se establece mediante el análisis de ADN fetal en busca de la presencia de alelos mutantes utilizando la reacción en cadena de la polimerasa.

**PRONÓSTICO.** La mortalidad global de la EGC es de unas 2 muertes/año/100 casos, y la mayor mortalidad se produce en los niños pequeños. La obtención de regímenes profilácticos eficaces de las infecciones, la vigilancia estrecha en busca de signos de infección y las intervenciones quirúrgicas y médicas intensivas han mejorado el pronóstico.

Bauer TR, Gu YC, Creevy KE, y cols.: Leukocyte adhesion deficiency in children and Irish setter dogs. *Pediatr Res* 2004;55:363-367.

Borregaard N, Boxer LA: Disorders of neutrophil function. In Beutler E, Lichtman MA, Collier B, y cols. (editors): *Williams Hematology*, 7th ed. New York, McGraw-Hill. 2006;921-957.

Gallin JI, Ailing DW, Malech HL, y cols.: Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;348:2416-2422.

Heyworth PG, Cross AR, Cumutte JT: Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol* 2003;15:578-584.

Rosenzweig SD, Holland SM: Phagocyte immunodeficiencies and their infections. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:620-626.

Ward DM, Shiflett SL, Kaplan J: Chediak-Higashi syndrome: A clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Curr Mol Med* 2002;2:469-477.

Winterbourn CC, Vissers MC, Kettle AJ: Myeloperoxidase. *Curr Opin Hematol* 2000;7:53-58.

## Capítulo 130 ■ Leucopenia

### Laurence A. Boxer

A lo largo de la infancia se producen variaciones acentuadas de los valores normales del recuento del total de leucocitos (v. cap. 716). El recuento medio de leucocitos en el nacimiento es alto, seguido de una reducción rápida a las 12 horas hasta el final de la primera semana. Después, los valores se estabilizan hasta el primer año de edad. Continúa produciéndose una reducción lenta y mantenida del recuento de leucocitos a lo largo de la infancia hasta alcanzar el valor del adulto durante la adolescencia. La leucopenia en los adolescentes y los adultos se define por un recuento total de leucocitos <4.000/uL. La evaluación de los pa-

cientes con leucopenia, neutropenia o linfopenia comienza con anamnesis completa, exploración física, antecedentes familiares y pruebas de laboratorio de detección selectiva (fig. 130-1).

NEUTROPENIA

La neutropenia es un recuento absoluto de neutrófilos (RAN), que se calcula en forma de recuento de leucocitos/pl x porcentaje de neutrófilos y cayados, inferior a dos desviaciones estándar por debajo de la media normal. Los recuentos normales de neutrófilos deben estratificarse para edad y raza. En la raza blanca, el límite inferior de la normalidad del recuento de neutrófilos es de 1.500/(11; en la raza negra, el límite inferior de la normalidad es de 1.200/pl. El límite inferior relativamente bajo en la raza negra refleja con probabilidad una reducción relativa de los neutrófilos en el compartimiento de almacenamiento de la médula ósea.

**CAUSA.** La neutropenia aguda que evoluciona en unos pocos días se produce a menudo cuando el uso de neutrófilos es rápido y su produc-

ción está reducida. La **neutropenia crónica**, que dura desde meses hasta años, suele deberse a una producción reducida o un secuestro esplénico excesivo de neutrófilos. La neutropenia puede clasificarse en secundaria a factores extrínsecos a las células mieloeíticas de la médula ósea (tabla 130-1), que es frecuente; en un trastorno adquirido de las células mieloeíticas y madre (tabla 130-2), que es menos frecuente; o más rara vez en un defecto intrínseco que afecta a la proliferación y maduración de las células mieloeíticas y madre (tabla 130-3).

La neutropenia se caracteriza como **neutropenia leve**, con un RAN de 1.000-1.500/pl; **neutropenia moderada** con un RAN de 500-1.000/pl, o **neutropenia intensa** con un RAN <500/pl. Esta estratificación ayuda a predecir el riesgo de infección piógena porque sólo los pacientes con neutropenia grave tienen una susceptibilidad significativamente mayor de padecer infecciones severas.

**Causas infecciosas.** Las infecciones víricas se acompañan a menudo de neutropenia transitoria. La neutropenia asociada con las enfermedades víricas comunes de la infancia se produce durante los primeros 1-2 días de enfermedad y puede persistir 3-8 días. Suele corresponder a un período de viremia aguda, y se relaciona con la redistribución inducida por el

**TABLA 130-1.** Causas de neutropenia extrínsecas a las células mieloeíticas de la médula ósea

| CAUSA   | FACTORES/AGENTES CAUSALES  | OBSERVACIONES ASOCIADAS  |
|---|--|--|
| Infección   | Vírica, bacteriana, protozoaria, por rickettsias, micótica   | Redistribución de las reservas circulante a matigada, reducción de la producción, destrucción acelerada  |
| Inducida por fármacos   | Fenotiacinas, sulfamidas, antiepilépticos, penicilinas, aminopirinas   | Reacción de hipersensibilidad (fiebre, linfadenopatía, reacción cutánea, hepatitis, nefritis, neumonías, anemia aplásica), anticuerpos antineutrofilicos |
| Neutropenia inmunitaria                                       | Isoinmunitaria; autoinmunitaria  | Detención variable de metamielocito a neutrófilo segmentado en la médula ósea  |
| Secuestra reticuloendotelial                                  | Hipersplenismo   | Anemia, trombocitopenia  |
| Sustitución de la médula ósea                                 | Neoplasia maligna (leucemia, linfoma, metástasis de tumores sólidos), enfermedad de Gaucher, granuloma, fibrosis | Anemia, trombocitopenia, presencia de precursores mielocíticos y eritrocíticos inmaduros en la sangre periférica   |
| Quimioterapia o radioterapia antineoplásica en la médula ósea | Supresión de producción de células mieloeíticas  | Hipoplasia de médula ósea, anemia, trombocitopenia   |

**TABLA 130-2.** Trastornos adquiridos de las células mieloeíticas y madre

| CAUSA  | FACTORES CAUSALES  | OBSERVACIONES ASOCIADAS  |
|--|--|--|
| Anemia aplásica  | Supresión inmunitaria de células madre   | Pancitopenia   |
| Déficit de vitamina B <sub>12</sub> o folata               | Malnutrición; déficit congénito de absorción, transporte y almacén de F <sub>12</sub> ; evitación de vitaminas | Anemia megaloblástica, neutrófilos hipersegmentados  |
| Leucemia aguda, mielógena crónica; leucemia mielodisplasia | Sustitución de médula ósea por células malignas  | Pancitopenia, leucocitosis   |
|  | Mutación displásica de células madre   | Hipoplasia de la médula ósea con precursores de hematíes megaloblastoides, trombocitopenia |
| Prematuridad que provoca peso al nacer <2 kg               | Alteración de la regulación de la proliferación mielocítica y tamaño reducido de la reserva posmitótica        | Preeclampsia materna   |
| Neutropenia idiopática crónica                             | Alteración de la proliferación o maduración mielocítica  | Ninguno  |
| Hemoglobinuria paroxística nocturna                        | Defecto adquirido de la célula madre secundario a mutación del gen de PIG-A                                    | Pancitopenia, trombosis  |

**TABLA 130-3.** Trastornos intrínsecos de la proliferación y maduración de las células mieloeíticas y madre

| TRASTORNO                               | MODO DE HERENCIA      | MANIFESTACIONES CLÍNICAS  |
|---|-----------------------|---|
| Neutropenia ciclica                     | AD (ELA2)             | Oscilación periódica (ciclos de 21 días) del RAN  |
| Neutropenia congenita grave             | AD (ELA2) (35-84%)    | Neutropenia estática, mielodisplasia, LMA   |
|   | AD (CGI)              | Neutropenia estática, linfopenia  |
| Síndrome de Kostmann                    | Ligada al X (UASP)    | Variante neutropénica de síndrome de Wiskott-Aldrich  |
| Neutropenia benigna crónica             | AR (desconocido)      | Neutropenia estática sin mielodisplasia ni LMA  |
|   | Esporádico            | Patrón variable en médula ósea, neutropenia leve  |
|   | (desconocido), AD, AR |   |
| Hipoplasia de cartilago y pelo          | AR (RMKP)             | Neutropenia, linfopenia, enanismos con extremidades cortas, condrodysplasia metafisaria, cabello fino y escaso  |
| Síndrome de Shwachman-Diamond           | AR (SBS)              | Insuficiencia pancreática con sustitución grasa y neutropenia por atrofia, disostosis metafisaria   |
| Disqueratosis congenita                 | Ligada al X (DKC1)    | Distrofia ungueal, leucoplaquia, hiperpigmentación reticulada de la piel (1/3 sufre fracaso medular)  |
|   | AD (hTR)              |   |
|   | AR (desconocida)      | El 60% sufrirá un fracaso medular   |
| Síndrome de Chédiak-Higashi             | AR (Lyst)             | Albinismo parcial, granulos gigantes en células mieloeíticas, defecto en reserva de plaquetas, alteración de la función citolítica espontánea mielopoyesis ineficaz |
| Glucogenosis del tipo 1b                | Afl (66PT1)           | Aumento de tamaño del hígado, retraso del crecimiento, alteración de la motilidad del neutrófilo  |
| Síndrome de Barth                       | Ligada al X (Taz1)    | Neutropenia ciclica, miocardiopatía dilatada, aciduria metilglutacónica   |
| Síndrome de Griscelli                   | AR (Rab27a)           | Neutropenia episódica, trombocitopenia, albinismo parcial, linfocitosis   |
| Síndrome de la hipergammaglobulinemia M | Ligada al X (HGM1)    | Falta de IgG, aumento de IgM, neutropenia, citopenia autoinmunitaria  |
| Síndrome WHIM                           | AD (CXCR4)            | Verrugas, hipogammaglobulinemia, mielocatexis, neutropenia  |

AD, Autosómico dominante; AR, autosómica recesiva; LMA, leucemia mielógena aguda; RAN, recuento absoluto de neutrófilos.



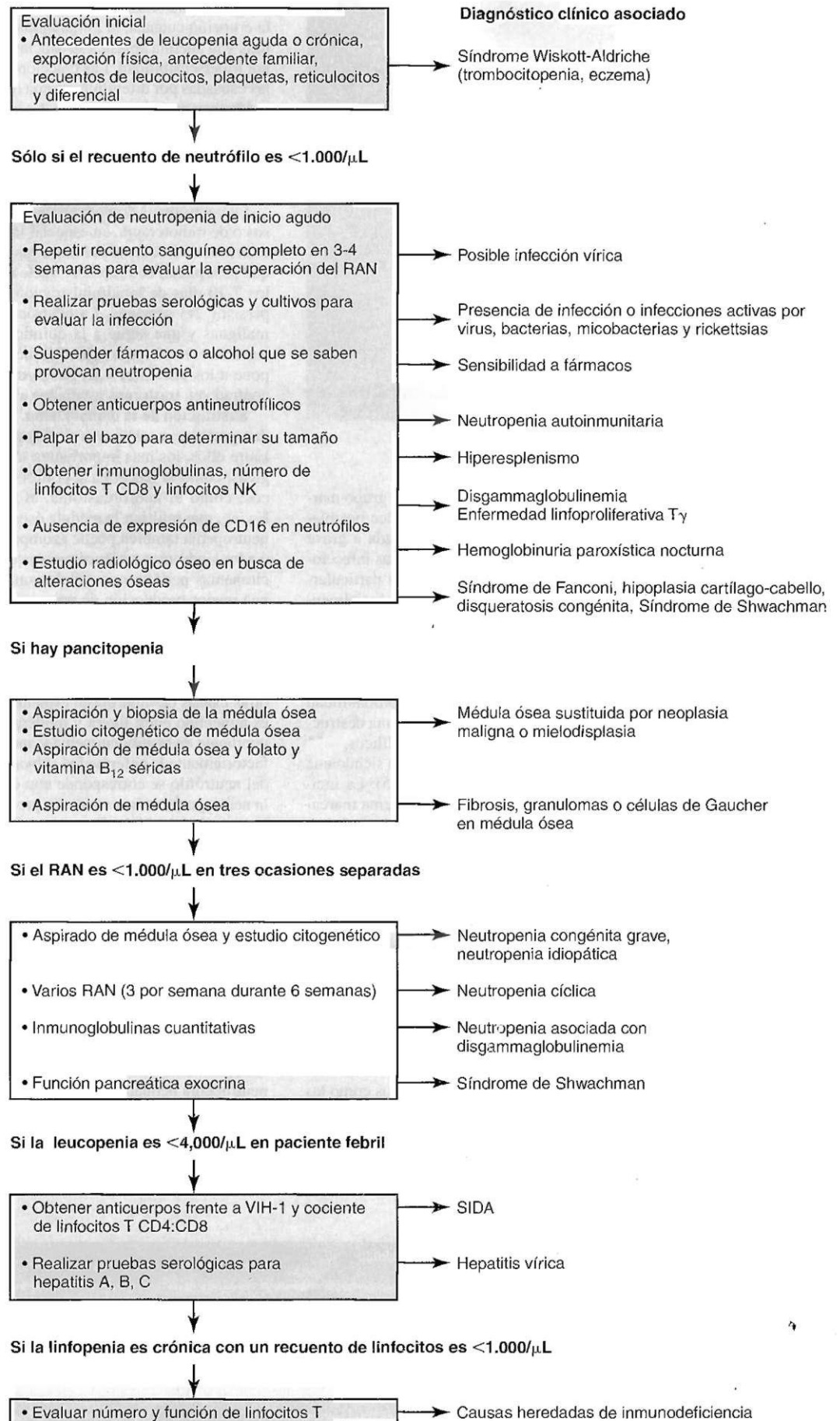


Figura 130-1. Algoritmo para evaluar a un paciente con leucopenia. NK, asesino natural; RAN, recuento absoluto de neutrófilos. (Modificada de Boxer I.A: Approach to the patient with leukopenia. En Flumes HD [ed.]: *Kelley's Textbook of Internal Medicine*, 4.<sup>a</sup> ed. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pág. 1578.)

**TABLA 130-4. Infecciones asociadas con neutropenia**

|                                     |                                 |
|-------------------------------------|---------------------------------|
| <b>VÍRICAS</b>                      | Fiebre paratifoidea             |
| Virus sincitial respiratorio        | Tuberculosis (diseminada)       |
| Fiebre de dengue                    | Brucelosis                      |
| Fiebre de la garrapata del Colorado | Tularemia                       |
| Parotiditis                         | Sepsis por gramnegativos        |
| Hepatitis vírica                    | Psitacosis                      |
| Mononucleosis infecciosa (VEB)      |                                 |
| Gripe                               | <b>MICÓTICAS</b>                |
| Sarampión                           | Histoplasmosis (diseminada)     |
| Rubéola                             |                                 |
| Roséola                             | <b>PROTOZOARIAS</b>             |
| Varicela                            | Paludismo                       |
| Citomegalovirus                     |                                 |
| Virus de inmunodeficiencia humana   | Leishmaniasis (kala-azar)       |
| Fiebre de la mosca de la arena      |                                 |
| <b>BACTERIANAS</b>                  | <b>RICKETTSIAS</b>              |
| Tos ferina                          | Fiebre maculosa de las Montañas |
| Fiebre tifoidea                     | Rocosas                         |
|                                     | Tifus                           |
|                                     | Tifus exantemático              |

De Boxer LA, Blackwood RA: Leukocyte disorders: Quantitative and qualitative disorders of the neutrophil, parte 1. *Pediatr Rev* 1996; 17:19-28.

virtus de los neutrófilos procedentes de la circulación hacia el grupo marginado. Tras la lesión tisular inducida por el virus se produce posiblemente, un secuestro de neutrófilos. La neutropenia moderada a grave también puede asociarse a una amplia variedad de otras causas infecciosas (v. -tabla 130-4). La septicemia bacteriana es una causa particularmente grave de neutropenia, y todos los recién nacidos son especialmente proclives a sufrir una neutropenia por una reserva escasa de neutrófilos y cayados en la médula ósea.

La neutropenia crónica acompaña a menudo a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) 1 como un dato asociado con el SIDA. La neutropenia asociada con el SIDA se debe con probabilidad a la combinación de una menor producción de neutrófilos y una destrucción acelerada de éstos, mediada por anticuerpos antineutrofílicos.

**Neutropenia inducida por fármacos.** Los fármacos siguen siendo una de las causas más frecuentes de neutropenia (v. tabla 130-5). La incidencia de neutropenia inducida por fármacos aumenta de forma marcada con la edad; sólo el 10% de los casos se produce en niños y adultos jóvenes, y la mayoría se presenta en adultos. La neutropenia inducida por fármacos asocia varios mecanismos subyacentes (reacciones inmunitarias, tóxicas, idiosincrásicas y por hipersensibilidad), y debe diferenciarse de la neutropenia grave que se produce de forma predecible tras la administración de dosis grandes de fármacos citorreductores o radioterapia para el cáncer. La quimioterapia citotóxica afecta, sobre todo, a las células mielocíticas e induce a la neutropenia por la alta proliferación de los precursores del neutrófilo y el recambio rápido de los neutrófilos sanguíneos.

La neutropenia de origen inmunitario suele durar 1 semana y se considera debida a los efectos de los fármacos, como propiltiouracilo o penicilina, que actúan como haplenos estimulando la formación de anticuerpos. Otros fármacos, por ejemplo fármacos antipsicóticos como las fenotiazinas, pueden provocar neutropenia cuando se administran en cantidades tóxicas. Las reacciones idiosincrásicas, como al cloranfenicol, son impredecibles en cuanto a la dosis o duración de uso. Las reacciones de hipersensibilidad son raras, y en ocasiones pueden ser secun-

darias a metabolitos oxidativos de antiepilépticos aromáticos. La fiebre, la erupción cutánea, la linfadenopatía, la hepatitis, la nefritis, la neumonitis y la anemia aplásica se asocian a menudo a la neutropenia inducida por hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad agudas, como las causadas por difenilhidantoína o fenobarbital, duran sólo unos días si el fármaco causal se suspende. La hipersensibilidad crónica puede durar meses o años. La neutropenia inducida por fármacos en ocasiones es asintomática, a pesar de su número muy reducido de neutrófilos, y se detecta sólo mediante la vigilancia periódica de los recuentos de leucocitos y el tratamiento farmacológico.

La neutropenia como complicación del uso de fármacos anticancerosos o de radioterapia, en especial la radioterapia dirigida a la pelvis o el esternón, es frecuente debido a sus efectos citotóxicos sobre las células que se replican con rapidez. Suele reducirse el recuento de leucocitos a los 7-10 días de la administración del fármaco anticanceroso y puede persistir 2-3 semanas. La neutropenia que acompaña a las neoplasias malignas y que sigue a la quimioterapia anticancerosa se asocia frecuentemente con una reducción de la inmunidad celular, lo que predispone a los pacientes a un riesgo mucho mayor de infección que el encontrado en trastornos asociados a la neutropenia aislada (v. cap. 177).

**Sustitución de la médula ósea.** Diferentes trastornos adquiridos pueden provocar neutropenia acompañada por anemia y trombocitopenia. Entre ellos, los más importantes son las neoplasias malignas hematológicas, como la leucemia y el linfoma, y los tumores sólidos metastásicos, como el neuroblastoma, el rabdomiosarcoma y el sarcoma de Ewing, que infiltran la médula ósea, lo que suprime la mielopoiesis. La neutropenia también puede acompañar a los trastornos mielodisplásicos o a los síndromes preleucémicos, que de forma típica se caracterizan por citopenias periféricas y células sanguíneas macrocíticas asociadas con una menor producción de precursores mielocíticos. La anemia aplásica debida a la adquisición de células madre dañadas también es una causa de neutropenia.

**Secuestro reticuloendotelial.** El aumento de tamaño del bazo, secundario a una enfermedad intrínseca esplénica, hipertensión portal y otras causas de hiperplasia esplénica, puede provocar neutropenia. Esta es a menudo entre ligera y moderada, y se acompaña del grado correspondiente de trombocitopenia y anemia; puede corregirse tratando satisfactoriamente la enfermedad subyacente. La reducción de supervivencia del neutrófilo se corresponde con el tamaño del bazo, y la extensión de la neutropenia es inversamente proporcional a los mecanismos compensadores de la médula. En casos seleccionados puede ser necesaria la esplenectomía para normalizar el recuento de neutrófilos, pero esto predispone a los pacientes a infecciones por bacterias encapsuladas.

**Neutropenia inmunitaria.** Las neutropenias inmunitarias suelen asociarse a la presencia de anticuerpos antineutrofílicos circulantes, que pueden mediar la destrucción de neutrófilos por lisis a través del complemento o la fagocitosis esplénica de los neutrófilos opsonizados. En otros trastornos, como el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad linfoproliferativa autoinmunitaria, la apoptosis acelerada de los precursores mielocíticos o los propios neutrófilos pueden subyacer a la patogenia de la neutropenia.

**NEUTROPENIA NEONATAL ALOINMUNITARIA (NNA).** Esta forma de neutropenia neonatal se produce tras la transferencia placentaria de aloanticuerpos maternos dirigidos contra antígenos presentes en el neutrófilo del lactante, de la misma forma que en la enfermedad hemolítica Rh. La sensibilización prenatal induce la producción de anticuerpos IgG maternos frente a antígenos del neutrófilo presentes, en las células fetales.

**TABLA 130-5. Neutropenias inmunitaria, tóxica y por hipersensibilidad**

| CARACTERÍSTICAS         | FORMA INMUNITARIA                             | FORMA TÓXICA                                | FORMA POR HIPERSENSIBILIDAD  |
|-------------------------|---|---|--|
| Fármacos típicos        | Aminopirina, propiltiouracilo, penicilina     | Fenotiazina                                 | Difenilhidantoína, fenobarbital  |
| Inicio                  | Días a semanas                                | Semanas a meses                             | Semanas a meses  |
| Aspecto clínico         | Síntomas agudos, a menudo explosivos          | A menudo asintomático o inicio insidioso    | Puede asociarse con fiebre, erupción cutánea, nefritis, neumonitis o anemia aplásica |
| Reprovocación           | Recidiva rápida con pequeñas dosis de prueba  | Período latente; son necesarias dosis altas | Período latente; son necesarias dosis altas  |
| Pruebas complementarias | Pruebas de detección de anticuerpos positivas | Signos de toxicidad directa en las células  | Signos de lesión celular por metabolitos   |

De Boxer LA: Approach to the patient with leukopenia. En Humes H (ed.): *Kelley's Textbook of Internal Medicine*, 4.ª ed. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pág. 1.579.

Los anticuerpos suelen activar el complemento y con frecuencia, se dirigen contra antígenos específicos del neutrófilo. En la patogenia de la NNA suele participar la fagocitosis de neutrófilos cubiertos de anticuerpos por los macrófagos espléneos. Los niños sintomáticos pueden presentar una separación tardía del cordón umbilical, infecciones cutáneas leves, fiebre y neumonía en las primeras 2 semanas de vida; esto se resuelve con un tratamiento antibiótico. La neutropenia es, a menudo, grave y se asocia a fiebres e infecciones debidas a microorganismos usuales que producen enfermedades neonatales. A la 7.<sup>a</sup> semana de edad, el recuento de neutrófilos del lactante suele normalizarse, lo que refleja la duración de los anticuerpos maternos en la circulación del niño. El **tratamiento** consiste en medidas de apoyo y antibióticos adecuados para las infecciones clínicas.

**NEUTROPENIA AUTOINMUNITARIA.** La neutropenia autoinmunitaria es análoga a la anemia hemolítica y la trombocitopenia autoinmunitarias. Se han detectado anticuerpos que producen neutropenias en pacientes que no presentan otros signos de enfermedades autoinmunitarias, en pacientes que tenían además anticuerpos frente a los hematíes, las plaquetas o ambos y en pacientes que padecían una enfermedad del tejido conectivo. La neutropenia autoinmunitaria se distingue de otras formas de neutropenia sólo con la demostración de anticuerpos antineutrófilos en vez de por un aspecto histológico anormal de la médula ósea. La neutropenia autoinmunitaria es frecuente en niños con formas congénitas y adquiridas de inmunodeficiencia, incluidas las disgammaglobulinemias, las tiroiditis inmunitarias, la anemia hemolítica autoinmunitaria y la trombocitopenia.

**NEUTROPENIA AUTOINMUNITARIA DE LA INFANCIA (NAI).** Este síndrome benigno se diagnostica con más frecuencia desde que disponemos de técnicas fiables para detectar anticuerpos antineutrófilos. Se desconoce la incidencia exacta de NAI, pero debido a su naturaleza benigna puede ser más frecuente de lo que se cree en la actualidad. En un estudio, la NAI se produjo con una incidencia anual de alrededor de 1/100.000 niños entre la época de lactancia y los 10 años. Todos los pacientes con NAI tenían una neutropenia intensa en el momento de la presentación, con un RAN habitualmente  $<500/\mu\text{l}$ , pero el recuento total de leucocitos estaba siempre dentro de los límites normales. Puede haber monocitosis o eosinofilia, pero no parece afectar a la frecuencia de infección. La edad de diagnóstico se sitúa entre los 5 y 15 meses, con un cociente mujer:varón de 6:4. Ninguno de los niños afectados tenía signos de enfermedades autoinmunitarias. Los niños con NAI presentan infecciones leves, como otitis media, gingivitis, infecciones del aparato respiratorio, gastroenteritis y celulitis. El diagnóstico se considera a menudo sólo después de que los recuentos sanguíneos revelan la neutropenia. En ocasiones los niños debutan con infecciones más graves, como neumonías, septicemias o abscesos. Los estudios longitudinales de niños con NAI muestran una mediana de duración de la enfermedad de 7-24 meses. El diagnóstico se establece por la presencia de anticuerpos antineutrófilos en el suero. El **tratamiento** con factor estimulante de colonias de granulocitos humanos recombinante (rhG-CSF) puede ser útil para conseguir una remisión temporal en los lactantes con infecciones graves o que requieran intervención quirúrgica.

**NEUTROPENIA AUTOINMUNITARIA NEONATAL.** Las madres con enfermedades autoinmunitarias pueden alumbrar niños que sufran neutropenia transitoria. La duración de la neutropenia depende del tiempo necesario para que el lactante elimine los anticuerpos IgG circulantes transferidos por la madre. En la mayoría de los casos persiste algunas semanas o meses. Los recién nacidos casi siempre permanecen asintomáticos.

**Mielopoyesis ineficaz.** La mielopoyesis ineficaz puede deberse a un déficit congénito o adquirido de vitamina B<sub>12</sub>, lo que en ocasiones es secundario a una resección de la porción distal del íleon o a un déficit de ácido fólico. La pancitopenia megaloblástica puede deberse también a una administración prolongada de antibióticos, como trimetoprima-sulfametoxazol, que inhibe el metabolismo del ácido fólico, y al uso de difenilhidantoína, que puede reducir la absorción de folato en el intestino delgado. La neutropenia aparece en la malnutrición y el marasmo de los lactantes, la anorexia nerviosa y, en ocasiones, en pacientes que reciben alimentación parenteral prolongada.

Trastornos intrínsecos de la proliferación y maduración de las células madre mieloides. Los trastornos aislados de la proliferación y

maduración de las células madre mieloides son raros. En estos pacientes suele ser beneficioso un tratamiento con rhG-CSF. Los trastornos congénitos que tienen una neutropenia grave como manifestación clínica son las inmunodeficiencias combinadas graves (v. cap. 125), hiper-gammaglobulinemia M (cap. 125) y la inmunodeficiencia variable común (v. cap. 123).

**NEUTROPENIA CÍCLICA.** La neutropenia cíclica, un trastorno granulopoyético congénito, se hereda de forma autosómica dominante en algunos pacientes (v. tabla 130-3). Se caracteriza por una oscilación periódica y regular del número de neutrófilos periféricos desde valores normales a valores neutropénicos, con un período de oscilación medio de  $21 \pm 3$  días. Durante la fase neutropénica la mayoría de los pacientes sufren úlceras orales, fiebre, estomatitis o faringitis, en ocasiones asociadas con un aumento de los ganglios linfáticos. También se producen a veces infecciones graves que pueden provocar neumonía, periodontitis crónica y úlceras recidivantes en las mucosas oral, vaginal y rectal. Pueden producirse septicemias, sobre todo por *Clostridium perfringens*, y la muerte. La neutropenia cíclica se debe a una alteración reguladora que afecta a las primeras células precursoras hematopoyéticas, y se asocia a mutaciones en el gen de la elastasa del neutrófilo. Muchos pacientes muestran una remisión de los síntomas con la edad. Los niños tienden a ser menos sintomáticos en los pacientes mayores y el cuadro hematológico a menudo comienza a aparecer en la neutropenia crónica.

El **tratamiento** con rhG-CSF eleva los recuentos de neutrófilos y mejora el resultado.

**NEUTROPENIA CONGENITA GRAVE.** La neutropenia congénita grave, o enfermedad de Kostman, se caracteriza por una detención de la maduración mielocítica en la fase de promielocito de la médula ósea, lo que da lugar a un RAN  $<200/\mu\text{l}$  (v. tabla 130-3). Este trastorno es esporádico o autosómico dominante o recesivo. La forma dominante puede deberse a mutaciones en el gen de la elastasa del neutrófilo, mientras que la forma recesiva puede deberse a mutaciones de HAX1, que protege a la célula de la apoptosis. Los pacientes suelen mostrar monocitosis y eosinofilia, y sufren infecciones piógenas graves y recidivantes, especialmente en la piel, la boca y el recto. A menudo hay una anemia asociada con enfermedad inflamatoria crónica. Alrededor del 17% de los pacientes desarrollan leucemia mielógena aguda o mielodisplasia asociada con la monosomía 7. La neutropenia se asocia en la mayoría de los pacientes con mutaciones en el gen de la elastasa del neutrófilo, que a su vez provoca una apoptosis acelerada de las células mieloides de la médula ósea. Antes del uso del rhG-CSF, dos tercios de estos pacientes fallecían de infecciones mortales antes de alcanzar la adolescencia.

**SÍNDROME DE SHWACHMAN-DIAMOND.** El síndrome de Shwachman-Diamond es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por insuficiencia pancreática y un recuento anormalmente bajo de leucocitos (v. tabla 130-3). (En la tabla 130-3 se señalan también otros síndromes neutropénicos). Los síntomas iniciales suelen ser la diarrea y el retraso del crecimiento debido a la malabsorción, que aparece en casi todos los lactantes a los 4 meses de edad. El retraso del crecimiento y la condrodisplasia metafisaria asociados con el enanismo son especialmente prominentes durante el primer y segundo año de vida. La pubertad se retrasa a menudo. Algunos pacientes tienen problemas respiratorios, con neumonía y otitis media frecuentes, así como eczema. Casi todos los que padecen síndrome de Shwachman-Diamond tienen neutropenia, con un RAN que periódicamente es  $<1.000/\mu\text{l}$ , asociada a una mielopoyesis hipoplásica. El síndrome de Shwachman-Diamond se debe a mutaciones inactivadoras del gen SBDS localizado en el cromosoma 7. Se ha visto que algunos niños tienen un defecto quimiotáctico que contribuye a una mayor susceptibilidad a las infecciones piógenas. La enfermedad puede progresar a una hipoplasia de la médula ósea que produzca trombocitopenia y anemia moderadas. Relacionadas con este síndrome se han descrito la mielodisplasia y la leucemia mielógena aguda, asociadas a la monosomía 7. La neutropenia responde al tratamiento con rhG-CSF.

**HIPOPLASIA DE CARTÍLAGO Y PELO.** La hipoplasia de cartílago y pelo es un trastorno autosómico recesivo multisistémico es común entre los

finlandeses y los amish. Se debe a mutaciones en el gen RMRP, que codifica el componente ARN de una ribonucleasa ribonuclear, y las mutaciones se caracterizan por extremidades y estatura cortas debido a un desarrollo anormal del cartílago del hueso largo (v. cap. 125). Los principales síntomas son las anomalías de la columna, los dedos hipereextensibles y un cabello muy fino en la cabeza, las cejas y las pestañas (v. tabla 130-3). La hipoplasia de cartílago y pelo se asocia a reducción de la inmunidad celular, neutropenia, anemia macrocítica y aumento de neoplasias malignas. Se ha usado el trasplante de células madre que ha reconstituido la inmunidad celular y corregido la neutropenia.

**GLUCOGENOSIS DEL TIPO IB.** Las infecciones recidivantes con neutropenia son una característica distintiva de la glucogenosis del tipo Ib (v. tabla 130-3). Tanto la glucogenosis de von Gierke clásica (Gla) como la Glb producen un aumento de tamaño masivo del hígado y un retraso de crecimiento acentuado (v. cap. 87.1). Al contrario que la Gla, hay actividad de glucosa-6-fosfatasa en las pruebas de laboratorio, pero la glucosa no se libera de la glucosa-6-fosfato in vivo en la G Ib. En el hígado, la glucosa-6-fosfatasa requiere dos componentes de membrana microsómicos: un sistema de transferencia específico, translocasa de la glucosa-6-fosfatasa, que transporta la glucosa-6-fosfato del citoplasma hasta la luz del retículo endoplásmico, donde es hidrolizada por una segunda enzima, la glucosa-6-fosfatasa, en glucosa y en fosfato inorgánico. También parece que los neutrófilos tienen un sistema de transporte defectuoso que altera su motilidad y se asocia a la neutropenia. Los pacientes con GId y neutropenia grave están predispuestos a sufrir infecciones bacterianas recidivantes. El tratamiento con rhG-CSF puede corregir la neutropenia.

**NEUTROPENIA CRÓNICA GRAVE.** La neutropenia sintomática crónica idiopática adquirida se caracteriza por un inicio de la neutropenia pasados los 2 años de edad, y es más frecuente en los adultos. Se caracteriza por un recuento de neutrófilos que, en ocasiones, es  $<500/\mu\text{l}$ . Los pacientes con un RAN  $<500/\mu\text{l}$  persistente sufren infecciones piógenas recidivantes que afectan a la piel, las mucosas, los pulmones o los ganglios linfáticos. El estudio de la médula ósea revela patrones variables de formación mielocítica con una detención que generalmente ocurre entre las formas de mielocito y de cayado (v. tabla 130-2). A menudo hay un solapamiento o confusión sobre el diagnóstico de la neutropenia idiopática crónica.

Algunas formas de neutropenia crónica, como la mielocatexis, se deben a una menor liberación de neutrófilos de la médula ósea hacia la sangre periférica. La **mielocatexis** es un trastorno raro, caracterizado por neutropenia intensa con hipersegmentación de los neutrófilos, de manera que las células muestran vacuolas citoplasmáticas de hebras finas que conectan los lóbulos nucleares. En algunos casos, estos pacientes también tienen defectos inmunitarios celulares y están predispuestos a las infecciones bacterianas recidivantes (v. tabla 130-3).

**NEUTROPENIA BENIGNA CRÓNICA.** Al contrario que la neutropenia congenita grave, la neutropenia benigna crónica de la infancia representa un grupo común de trastornos caracterizados por una neutropenia leve a moderada que no aumenta el riesgo de infecciones piógenas. Se han descrito a menudo remisiones espontáneas, aunque pueden ser en realidad un diagnóstico erróneo de una neutropenia autoinmunitaria en la lactancia, en la cual las remisiones son frecuentes. La neutropenia benigna crónica puede heredarse de forma recesiva o dominante. Se encuentra una forma autosómica recesiva de neutropenia benigna en los judíos yemenitas. Debido al riesgo relativamente bajo de infecciones graves, los pacientes no deben someterse a los posibles efectos tóxicos de la administración prolongada de corticoides, la esplenectomía o los tratamientos citotóxicos (v. tabla 130-3).

**Manifestaciones clínicas.** Los sujetos con recuentos de neutrófilos  $<500/\mu\text{l}$  tienen un riesgo importante de sufrir infecciones, sobre todo por la flora endógena, así como por microorganismos hospitalarios. Algunos pacientes con neutropenia crónica aislada y una RAN  $<200/\mu\text{l}$  pueden no experimentar muchas infecciones graves, probablemente porque el resto del sistema inmunitario está intacto. Por el contrario, los niños cuya neutropenia es secundaria a trastornos adquiridos de la producción,

como tratamiento citotóxico, fármacos inmunosupresores o radioterapia, sobre todo junto a neoplasias malignas, es probable que sufran infecciones bacterianas graves porque muchos componentes del sistema inmunitario están muy afectados.

La leucopenia asociada con la neutropenia, además de la monocitopenia y la linfopenia, es a menudo más grave que la neutropenia aislada. La integridad de la piel y de las mucosas, el riego sanguíneo de los tejidos y el estado nutricional de los pacientes influyen en el riesgo de infección.

La **presentación clínica** en la mayoría de los pacientes con neutropenia profunda es una fiebre  $>38^\circ\text{C}$ , celulitis y furunculosis. La neutropenia profunda en los niños se acompaña con frecuencia de estomatitis, gingivitis, inflamación perirrectal, colitis, sinusitis y otitis media. Otras manifestaciones clínicas de la neutropenia profunda son los abscesos hepáticos, las neumonías recidivantes y la septicemia. La neutropenia aislada no aumenta la proclividad del paciente a las infecciones micóticas, parasitarias ni víricas, ni tampoco a la meningitis bacteriana.

Los microorganismos patógenos más frecuentes aislados que causan infecciones en los pacientes neutropénicos son *Staphylococcus aureus* y las bacterias gramnegativas. Los síntomas y signos habituales de infección e inflamación local, como el exudado, la fluctuación y la linfadenopatía regional, son generalmente menores en presencia de neutropenia por la incapacidad para formar pus. Los pacientes neutropénicos experimentan dolor en las zonas inflamadas.

**Pruebas complementarias.** La neutropenia absoluta aislada tiene un número limitado de causas (v. tablas 130-1 a 130-3). La duración y gravedad de la neutropenia influyen mucho en la extensión de las pruebas complementarias. A los pacientes con neutropenia crónica desde la lactancia y antecedentes de fiebre y gingivitis recidivantes se les debe hacer un recuento de leucocitos y recuentos diferenciales tres veces por semana durante 6 semanas para evaluar una posible periodicidad sugerente de neutropenia cíclica. Se suele realizar un aspirado y biopsia de médula ósea en pacientes seleccionados para evaluar la celularidad. Se deben llevar a cabo estudios adicionales, como el estudio citogenético y tinciones especiales para detectar leucemias y otros trastornos malignos en pacientes con sospecha de defectos intrínsecos de las células mieloides o de sus progenitores y en pacientes con sospecha de neoplasias malignas. La selección de pruebas de laboratorio adicionales es determinada por la duración y gravedad de la neutropenia y los signos encontrados en la exploración física (v. fig. 130-1).

**Tratamiento.** El tratamiento de la neutropenia transitoria adquirida y asociada con neoplasias malignas, quimioterapia mielosupresora o quimioterapia inmunosupresora difiere de la neutropenia congenita o crónica. En la primera situación, las infecciones vienen precedidas sólo por fiebre, y la septicemia es una causa importante de muerte. El reconocimiento y tratamiento precoz de la infección pueden salvar la vida del paciente (v. cap. 177).

El tratamiento de la neutropenia grave está dictado por las manifestaciones clínicas. Los pacientes con neutropenia benigna y sin signos de infecciones bacterianas repetidas ni gingivitis clínica no requieren tratamiento específico. Las infecciones superficiales en niños con neutropenia leve o moderada pueden tratarse con los antibióticos orales adecuados. Pero en los pacientes que tienen infecciones graves debe iniciarse pronto un tratamiento intravenoso con antibióticos de amplio espectro.

Disponemos de un tratamiento eficaz de la neutropenia crónica grave, incluidas la neutropenia congenita grave, la neutropenia idiopática sintomática crónica y la neutropenia cíclica. La rhG-CSF administrada por vía subcutánea en dosis de 3,4 a 11,50  $\mu\text{g/kg/día}$  provocó un aumento espectacular de los recuentos de neutrófilos, lo que dio lugar a disminución de la infección y a inflamación. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con rhG-CSF, pero hay tendencia a la aparición de esplenomegalia moderada, trombocitopenia y, en ocasiones, vasculitis. La neutropenia autoinmunitaria puede responder a los corticoides intermitentes, especialmente si es parte de una enfermedad subyacente, como el lupus eritematoso sistémico. La rhG-CSF también puede beneficiar a los pacientes que padecían neutropenias inmunitarias o inducidas por fármacos.

Los pacientes con neutropenia congenita grave o síndrome de Shwachman-Diamond que presentan mielodisplasia o leucemia mielo-



gena aguda sólo responden al trasplante de células madre alógenas. La quimioterapia es ineficaz.

## LINFOPENIA

Los linfocitos constituyen alrededor del 30% de los leucocitos circulantes en un recién nacido. Después, la proporción de linfocitos aumenta rápidamente en el primer mes y alcanza una media del 60% a los 2 años de edad. El recuento normal de linfocitos en niños <2 años es de 3.000-9.500/p.l y en los adultos de 1.000-4.800/pl. A los 6 años de edad el límite inferior de normalidad es de 1.500/p.l.

Casi el 65% de los linfocitos T son linfocitos CD4 (cooperadores). La mayoría de los pacientes con linfopenia muestran una reducción en el número absoluto de linfocitos T, pero sobre todo en el número de linfocitos T CD4. El número medio de linfocitos T CD4 en la sangre del adulto es de 1.100/pl (límites, 300-1.300/pt.l) y el número medio de linfocitos de CD8 (supresores) es de 600/pl (límites, 100-900/pl), con un cociente CD4:CD8 normal de 1,8-2,0.

La linfopenia por sí misma no suele causar síntomas, y se detecta a menudo en la evaluación de otras enfermedades, sobre todo de infecciones víricas, micóticas y parasitarias recidivantes. Las subpoblaciones de linfocitos pueden medirse mediante citometría de flujo con múltiples parámetros, que utilizan un patrón de expresión de antígeno para clasificar y caracterizar a estas células.

### TARLA 130-6. Causas de linfopenia

#### CAUSAS ADQUIRIDAS

Enfermedades infecciosas

Sida

Hepatitis vírica

Gripe

Tuberculosis

Fiebre tifoidea

Septicemia

Tratamiento inmunosupresor

Corticoides

Tratamiento con PUVA en dosis altas

Quimioterapia citotóxica

Radiación

Drenaje del conducto torácico

Enfermedades sistémicas y de otro tipo

Lupus eritematoso sistémico

Miastenia grave

Enfermedad de Hodgkin

Enteropatía con pérdida de proteínas

Insuficiencia renal

Sarcoidosis

Lesión térmica

Anemia aplásica

Déficit dietético

Déficit dietético asociado a consumo excesivo de etanol

#### CAUSAS HEREDITARIAS

Aplasia de células madre linfopoyéticas

Inmunodeficiencia combinada grave asociada a defecto en la cadena g del receptor de la IL-2, déficit de ADA o PNP o desconocido

Ataxia-telangiectasia

Síndrome de Wiskott-Aldrich

Inmunodeficiencia con timoma

Hipoplasia de cartilago y pelo

Linfopenia T CD4 idiopática

ADA, Adenosina-desaminasa; IL-2, interleucina 2; PNP, fosforilasa de nucleósido con purina; PUVA, psoraleno e irradiación con ultravioleta A.

De Boxer LA: Approach to the patient with leukopenia. En Humes HD (ed.): *Kelley's Textbook of Internal Medicine*, 4.ª ed. Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pág. 1.580.

**CAUSAS HEREDADAS DE LINFOPENIA.** Las inmunodeficiencias heredadas pueden tener una alteración cuantitativa o cualitativa en la célula madre que da lugar a una linfocitopoyesis ineficaz (v. tabla 130-6). Otros trastornos, como el síndrome de Wiskott-Aldrich, se han asociado con una linfopenia debida a una destrucción acelerada de los linfocitos. Existe un mecanismo similar en los pacientes con una deficiencia de adenosina desaminasa y una deficiencia de fosforilasa del nucleósido purina.

**LINFOPENIA ADQUIRIDA.** La linfopenia adquirida se debe al gasto de linfocitos sanguíneos no secundario a enfermedades heredadas. El SIDA es la enfermedad infecciosa que con más frecuencia se asocia a la linfopenia, debido a una destrucción de linfocitos T CD4 infectados por el VIH-1 o el VIH-2. Otras enfermedades víricas y bacterianas pueden asociarse a la linfopenia. En algunos casos de viremia aguda en otras infecciones víricas, los linfocitos sufren una destrucción acelerada por una replicación vírica intracelular, quedan atrapados en el bazo o los ganglios linfáticos o emigran a la vía respiratoria.

La linfopenia iatrogénica suele deberse a la quimioterapia citotóxica, la radioterapia y la administración prolongada de globulina antilinfocitaria. El tratamiento prolongado de la psoriasis con psoraleno e irradiación ultravioleta puede destruir los linfocitos T. Los corticoides pueden provocar linfopenia por una mayor destrucción celular. Las enfermedades autoinmunitarias sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico, se asocian con la linfopenia. Otros trastornos, como la enteropatía pierde-proteínas y el drenaje aberrante o quirúrgico del conducto torácico, se asocian con pérdida de linfocitos que provoca linfopenia.

Boxer L, Dale DC: Neutropenia: Causes and consequences. *Semin Hematol* 2002;39:75-81.

Cham B, Bonilla MA, Winkelstein J: Neutropenia associated with primary immunodeficiency syndromes. *Semin Hematol* 2002;39:107-112.

Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A: Cyclic neutropenia. *Semin Hematol* 2002;39:89-94.

James RM, Kinsey SE: The investigation management of chronic neutropenia in children. *Arch Dis Child* 2006;91:852-858.

Kannourakis G: Glycogen storage disease. *Semin Hematol* 2002;39:103-106.

Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, y cols.: HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007;39:86-92.

Smith OP: Shwachman-Diamond syndrome. *Semin Hematol* 2002;39:95-102.

Zeidler C, Welte K: Kostmann syndrome and severe congenital neutropenia. *Semin Hematol* 2002;39:82-88.

## Capítulo 131 ■ Leucocitosis

### Laurence A. Boxer

La leucocitosis es una elevación del recuento total de leucocitos dos desviaciones estándar por encima de la media para una edad en particular (v. cap. 716). Los diferentes tipos de leucocitosis se clasifican en función de la clase de leucocitos que se eleva, y de si se trata de un trastorno agudo o crónico.

A un recuento de leucocitos que supera los 50.000/pl se le denomina **reacción leucemoide** debido a su similitud con una leucemia. Las reacciones leucemoides pueden ser neutrofílicas y suelen asociarse a la septicemia y las infecciones bacterianas graves, como la shigelosis, la salmonelosis y la meningococemia. La infección en un niño con una deficiencia de adhesión de leucocito da lugar a un recuento de leucocito que se acerca a los 100.000/pl o los supera.

Una proporción significativa >5% de neutrófilos inmaduros respecto a los maduros se denomina **desviación a la izquierda** e indica una libe-

ración rápida de células desde la médula ósea. Esto puede aumentar los cayados circulantes, que habitualmente constituyen el 1-5% de los neutrófilos circulantes, o los metamielocitos y los mielocitos, que no suelen encontrarse en la circulación periférica. Los grados mayores de desviación a la izquierda con precursores de neutrófilos más inmaduros indican una infección bacteriana grave, pero también pueden encontrarse en traumatismos, quemaduras, intervenciones quirúrgicas y hemólisis agudas o hemorragias.

**NEUTROFILIA.** La neutrofilia es un aumento del número total de neutrófilos sanguíneos, que en los niños mayores y en los adultos  $>8.000/\mu\text{L}$ . Durante el primer día de vida, el límite superior de recuento normal de neutrófilos es de  $7.000\text{--}12.000/\mu\text{L}$ . En el primer mes de vida, el recuento de neutrófilos se sitúa entre  $1.800$  y  $5.400/\mu\text{L}$ , y en el primer año de edad es de  $1.500\text{--}8.500/\mu\text{L}$ .

El aumento de los neutrófilos circulantes se debe a un trastorno en el equilibrio normal existente entre la producción, la salida de los compartimentos medulares a la circulación y la destrucción de los neutrófilos. La neutrofilia puede ser aislada o combinarse con una mayor movilización desde el compartimento de almacenamiento de la médula ósea hacia el grupo circulante o desde el grupo marginal de la sangre periférica, con una salida alterada de los neutrófilos a los tejidos o con una expansión del grupo circulante de neutrófilos secundaria a un aumento de la proliferación de las células progenitoras y de la diferenciación terminal a través de las series mielocíticas. Los mielocitos no se liberan a la sangre sino en circunstancias extremas.

Para evaluar la leucocitosis en un paciente es fundamental determinar el tipo de leucocito que está elevado, así como la duración e intensidad del cuadro. En catla recuento sanguíneo debe valorarse el número absoluto de células/ $\mu\text{L}$ , así como la edad del paciente.

**Neutrofilia adquirida aguda.** La neutrofilia suele ser un trastorno adquirido, y es frecuente en la inflamación, la infección, las lesiones y el estrés. Las infecciones bacterianas agudas o crónicas, los traumatismos y la cirugía se encuentran entre las causas más frecuentes que se ven en la práctica clínica. La neutrofilia suele asociarse a drepanocitosis, algunas anemias hemolíticas crónicas, golpe de calor, quemaduras y cetoacidosis diabética. Los fármacos que se asocian habitualmente con la neutrofilia son epinefrina, corticoides y factores de crecimiento recombinantes, como el factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano (rhG-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos recombinante humano (rhGM-CSF). La epinefrina provoca la liberación a la circulación de un grupo secuestrado de neutrófilos que en general se marginan a lo largo del endotelio vascular. Los corticoides aceleran la liberación de los neutrófilos y cayados a partir de un gran grupo de almacén dentro de la médula ósea y reducen la migración de los neutrófilos desde la circulación a los tejidos. La neutrofilia aguda en respuesta de la inflamación y las infecciones se debe a una liberación de neutrófilos del grupo de almacén medular. El grupo de neutrófilos medulares posmitóticos es alrededor de 10 veces mayor que el grupo de neutrófilos sanguíneos, y aproximadamente la mitad de estas células son cayados y neutrófilos segmentados. En los trastornos de la producción de neutrófilos, como los asociados con neoplasias malignas y quimioterapia del cáncer, se puede reducir el tamaño de este grupo y alterarse la capacidad para producir neutrofilia. La exposición de la sangre a sustancias extrañas, como la membrana de hemodiálisis, activa el sistema del complemento y provoca neutropenia transitoria seguida de neutrofilia debido a la liberación de neutrófilos desde la médula ósea. Los factores estimulantes de colonias, G-CSF y GM-CSF, provocan una neutrofilia aguda y crónica al movilizar células del grupo medular y estimular la producción de neutrófilos.

**Neutrofilia adquirida crónica.** La neutrofilia crónica suele asociarse a una estimulación continuada de la producción de neutrófilos debido a reacciones inflamatorias persistentes o infecciones crónicas, como tuberculosis, vasculitis, estados posteriores a la esplenectomía, enfermedad de Hodgkin, leucemia mieloide crónica, hemorragias crónicas y administración prolongada de corticoides. La neutrofilia crónica puede aparecer después de una expansión de la producción celular secundaria a la estimulación de las divisiones celulares dentro del grupo de precursores mitóticos, que consta de promielocitos y mielocitos (v. fig. 131-1). Posteriormente, aumenta el tamaño del grupo posmitótico. Estos cambios acrecientan el grupo de reserva medular, que puede liberar neutró-

filos a la circulación con rapidez. La producción de neutrófilos aumenta mucho gracias a los factores de crecimiento hematopoyéticos exógenos, como rhG-CSF, con una respuesta máxima que tiene lugar, al menos, una semana después de su administración.

**Neutrofilia vitalicia.** La asplenia congénita se asocia a una neutrofilia vitalicia. Los trastornos genéticos infrecuentes que presentan neutrofilia son la deficiencia de la adhesión del leucocito, las enfermedades mieloproliferativas familiares, el síndrome de Down y la mutación de Rac-2 (v. cap. 129). En una forma autosómica dominante de neutrofilia hereditaria, los pacientes mantienen un recuento absoluto de neutrófilos entre  $1.400$  y  $150.000/\mu\text{L}$ , que se asocia a hepatoesplenomegalia, aumento de la concentración de la fosfatasa alcalina, e histiocitos de tipo Gaucher en la médula ósea.

La evaluación de una neutrofilia persistente requiere una anamnesis cuidadosa, una exploración física, y pruebas complementarias para buscar trastornos infecciosos, inflamatorios y neoplásicos. La tinción citológica de fosfatasa alcalina de los neutrófilos circulantes es útil para diferenciar la leucemia mielógena crónica, donde el valor es siempre cercano a cero, de la neutrofilia reactiva secundaria, en la cual se encuentran cifras normales o elevadas.

**MONOCITOSIS.** El recuento absoluto de monocitos sanguíneos varía con la edad, y esto debe considerarse al evaluar una monocitosis. Dada la función de los monocitos en la presentación del antígeno y la secreción de citocinas y como efectores en la ingestión de microorganismos invasores, no es sorprendente que muchos trastornos clínicos provoquen monocitosis (v. tabla 131-1). Este trastorno suele ser más frecuente en pacientes que se recuperan de una quimioterapia mielosupresora y anuncia la normalización de recuento de neutrófilos. La monocitosis es, a menú-

**TABLA 131-1. Causas de monocitosis**

#### INFECCIONES

##### Infecciones bacterianas

Tuberculosis  
Brucelosis  
Fiebre tifoidea  
Sífilis  
Endocarditis infecciosa

##### Infecciones no bacterianas

Infecciones micóticas  
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas  
Tifus  
Kala-azar  
Paludismo

#### TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS

Estados posteriores a la esplenectomía  
Neutropenias congénitas y adquiridas  
Anemias hemolíticas

#### TRASTORNOS MALIGNOS

Preleukemia  
Leucemia mieloide aguda  
Leucemia mieloide crónica  
Leucemia mieloide crónica juvenil  
Enfermedad de Hodgkin  
Linfomas no hodgkinianos

#### ENFERMEDADES VASCULARES DEL COLÁGENO

Lupus eritematoso sistémico  
Artritis reumatoide  
Poliarteritis nodosa

#### TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Colitis ulcerosa  
Colitis granulomatosa  
Cirrosis

#### MISCELÁNEA

Recuperación de supresión medular inducida por quimioterapia  
Reacciones a fármacos  
Sarcoidosis



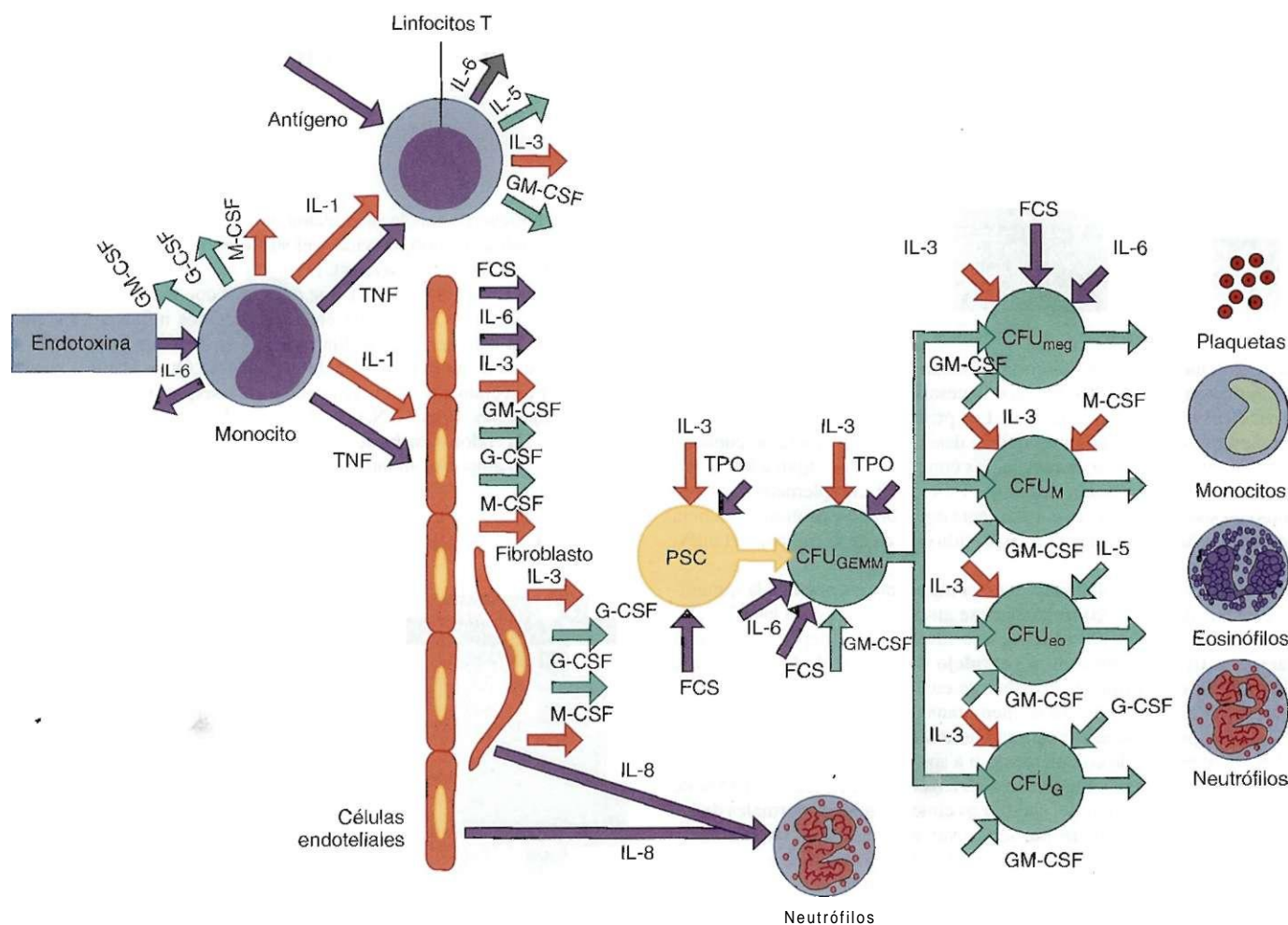


Figura 131-1. Control por las citocinas de la producción de fagocitos y activación mediante la liberación de endotoxinas durante la infección. Tanto las células endoteliales como los fibroblastos liberan cantidades importantes del factor estimulante de colonias granulocíticas-macrofágicas (GM-CSF) y del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en respuesta al factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1). Tanto el TNF como la IL-1 son liberados desde los monocitos activados por endotoxinas y los linfocitos T activados por el antígeno. El factor de célula madre (FCS), la interleucina 3 (IL-3), el GM-CSF y la interleucina 6 (IL-6) influyen en el crecimiento y diferenciación de las células progenitoras de múltiples líneas conocidas como unidades formadoras de colonias (CFU) (granulocitos, eosinófilos, monocitos, megacariocitos [CFU<sub>meg</sub>]) hacia la unidad formadora de colonias comprometida de macrófagos (CFU<sub>M</sub>), CFU de eosinófilos [CFU<sub>eo</sub>], o CFU de granulocitos (CFU<sub>G</sub>). La producción de plaquetas también puede aumentar mediante la expansión de CFU de megacariocitos (CFU<sub>meg</sub>). Los factores que sirven como factores de crecimiento y diferenciación a una línea específica también actúan como factores de activación para las formas terminales y diferenciadas de la misma línea. El factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) favorece la citotoxicidad mediada con anticuerpos y las funciones fagocitarias de los monocitos. El G-CSF favorece la capacidad bactericida de los neutrófilos y la interleucina 5 (IL-5) activa la función del eosinófilo. Durante la infección, los neutrófilos sensibilizados por las citocinas se desplazan hacia las zonas de invasión desde la circulación bajo la influencia de la interleucina 8 (IL-8), que es liberada por las células endoteliales y los fibroblastos.

do, un signo de infección aguda bacteriana, vírica, protozoaria o por rickettsias y también aparece en algunas formas de neutropenia crónica y tras una esplenectomía. Los trastornos inflamatorios crónicos pueden estimular una monocitosis mantenida, como la preleucemia, la leucemia mielógena crónica, los linfomas y, en ocasiones, la enfermedad de Hodgkin.

**LINFOCITOSIS.** La causa más frecuente de linfocitosis es una enfermedad vírica aguda. La linfocitosis es una respuesta normal a la mayoría de las infecciones víricas, porque la mayor parte de los linfocitos circulantes son linfocitos T. En la mononucleosis infecciosa, los linfocitos B están infectados por el virus de Epstein-Barr y los linfocitos T reaccionan a los antígenos víricos presentes en los linfocitos B; esto provoca linfocitos atípicos, con su característica morfología vacuolada y grande. Otras infecciones víricas que se asocian habitualmente a la linfocitosis son la producida por los citomegalovirus y la hepatitis vírica. Las infecciones bacterianas crónicas, como la tuberculosis y la brucelosis, pueden provocar una linfocitosis mantenida.

La tos ferina se acompaña de linfocitosis en = 25% de los lactantes infectados antes de los 6 meses de edad. La tirotoxicosis y la enfermedad de Addison son trastornos endocrinos que se asocian a linfocitosis. Una linfocitosis persistente o profunda sugiere leucemia linfocítica aguda.

**BASOFILIA.** Se produce cuando el recuento de basófilos es superior a 100-120 células/p.l. Es un signo inespecífico de una gran variedad de trastornos y normalmente tiene escasa importancia diagnóstica. La basofilia se encuentra presente casi siempre en las reacciones de hipersensibilidad.

## Sección 4 — El sistema del complemento — Richard B. Johnston, Jr.

### Capítulo 132 ■ El sistema del complemento

Al complemento se le definió originalmente como un principio complementario termolábil e inespecífico necesario junto con los anticuerpos específicos para lisar las bacterias. Los primeros cuatro componentes se enumeraron en el orden en el que se descubrieron y ahora se conocen como la vía clásica. Por desgracia, los componentes se fijan a los inmunocomplejos en un orden diferente, C1423. El complemento aparece como un sistema lógico, exquisitamente equilibrado y de gran influencia que resulta fundamental para la expresión clínica de la defensa del huésped y la inflamación.

El sistema de complemento es un componente esencial de la inmunidad innata que puede conceptualizarse ampliamente como las vías clásica, de la lectina y alternativa, que interactúan y dependen entre sí para su actividad completa; el complejo de ataque de la membrana (C5b6789), que forma la actividad de cualquiera de las vías; las ocho proteínas séricas y las cuatro de membrana bien definidas hasta la fecha; y siete receptores de membrana celular totalmente definidos que se unen a los componentes de complemento o a sus fragmentos (v. tabla 132-1). Los 27 componentes y reguladores séricos componen juntos el 15% de la fracción de globulinas del suero. Las concentraciones normales de los componentes del complemento sérico varían con la edad (v. cap. 716); los recién nacidos tienen deficiencias leves o moderadas de todos los componentes plasmáticos del sistema de complemento.

Después de C1423, la nomenclatura de complemento es lógica y sigue sólo unas pocas reglas. Los fragmentos de los componentes que surgen de la escisión de otros componentes que actúan como enzimas se designan con letras minúsculas (a, b, c, d, e); con la excepción de los fragmentos de C2, el fragmento más pequeño que se libera en los líquidos vecinos se designa con la letra minúscula a, y la parte principal de la molécula, unida a otros componentes o a alguna parte del inmunocomplejo, se designa con la letra b: por ejemplo, C3a y C3b. A los componentes de la vía alternativa, B y D, se les asignan letras mayúsculas, como a las proteínas de control I y H, que inhiben a las dos vías. C3, y principalmente su fragmento principal C3b, es un componente de las vías clásica y alternativa.

El complemento es un sistema de proteínas que interactúan entre sí. Las funciones biológicas del sistema dependen de las interacciones de los componentes individuales, lo que se produce en forma de cascada. La activación de cada componente, excepto el primero, depende de la activación del componente o componentes previos en la secuencia. Las interacciones se producen a lo largo de tres vías (v. fig. 132-1): la vía clásica, en el orden del antígeno-anticuerpo-C 142356789; la vía de la lectina (ligadora de carbohidratos), en el orden hidrato de carbono-mañano microbiano (lectina ligadora de mañano [MBL] o ficolina L o H)/proteasas asociadas a MBL C42356789; y la vía alternativa, en el orden activador-C3bBD-C356789. El anticuerpo acelera la activación de la vía alternativa, pero la activación puede tener lugar sobre superficies adecuadas sin anticuerpos. Las vías clásica y alternativa interactúan entre sí a través de su capacidad para activar C3.

La activación de los primeros componentes de complemento (C1423) genera una serie de enzimas activas, C1, C42 y C423, en la superficie de los inmunocomplejos o de la célula subyacente. Estas enzimas escinden y activan el siguiente componente en la secuencia. Por el contrario, la interacción entre C5b, C6, C7, C8 y C9 no es enzimática, y depende de cambios de la configuración molecular.

**VÍA CLÁSICA.** La secuencia de la vía clásica comienza con la fijación de C1, por medio de C1q, al Fe, la parte que no se une al antígeno de la mo-

lécula de anticuerpo tras la interacción antígeno-anticuerpo. El tricomplejo C1 cambia su configuración y el subcomponente C1s se convierte en una enzima activa, la esterasa C1.

La proteína C reactiva (PCR), que reacciona con el carbohidrato C de los microorganismos y aumenta en ciertos estados inflamatorios, puede sustituir al anticuerpo en la fijación de C1q e iniciar la reacción de toda la secuencia sin la presencia del anticuerpo. Otros agentes pueden activar C1 directamente, sin necesidad de anticuerpos; son ciertas bacterias, *Mycoplasma*, virus ARN, cristales de ácido úrico, el componente lipídico A de la endotoxina bacteriana y componentes de las células dañadas, como las ampollas apoptóticas y las membranas mitocondriales.

**VÍA DE LA LECTINA.** La lectina ligadora de mañosa (MBL) es el prototipo de la familia de colectinas, unas proteínas que se unen a los carbohi-

**TABLA 132-1. Constituyentes del sistema del complemento**

#### COMPONENTES SÉRICOS

##### Vía clásica

C1q

C1r

C1s

C4

C2

C3

##### Vía alternativa

Factor B

Factor D

##### Vía de lectina ligadora de mañosa

Lectina ligadora de mañosa (MBL)

Proteasas 1, 2 y 3 asociadas a MBL

##### Complejo de ataque de la membrana

C5

C6

C7

C8

C9

##### Proteínas de control potenciadoras

Properidina

##### Proteínas de control inhibidoras

Inhibidor de C1 (C1 INH)

Proteína ligadora de C4 (C4-bp)

Factor H

Factor I

Proteína S

Clusterina

Inactivador de anafilatoxina

##### Proteínas membranarias reguladoras

CR1

Proteína cofactor de membrana (MCP)

Factor acelerador de la degradación (DAF)

C059 (inhibidor de membrana de la lisis reactiva)

#### RECEPTORES DE MEMBRANA

CR1

CR2 (CD21)

CR3(CD11b/C018)

CR4 (CD11c/C018)

Receptor de C3a

Receptor de C5a

Receptor de C1q

Se han descrito otros factores séricos y receptores de membrana inhibidores, pero no se han definido por completo.

CR, Receptor de complemento.





**MECANISMOS DE CONTROL** Sin un mecanismo de control, que actúe en múltiples puntos, no existiría un sistema de complemento eficaz, y un consumo libre de componentes generaría una lesión grave y potencialmente mortal del huésped. En el primer paso, el inhibidor de C1 (CI INH) inhibe la actividad enzimática de C1r y C1s y, de este modo, la escisión de C4 y de C2. El CI INH también regula las vías de la lectina y alternativa, y libera bradicinina durante la activación del sistema de contacto. El C2 activado tiene una semivida corta y esta inestabilidad relativa limita la vida eficaz de C42 y de C423. La enzima de la vía alternativa que activa C3, C3bBb, también tiene una semivida corta, que puede prolongarse mediante la unión de la **properdina** (P) al complejo enzimático. El suero contiene la proteína «inactivadora de la anafilatoxina», una enzima que escinde la arginina N terminal de C4a, C3a y C5a, lo que reduce mucho su actividad biológica. El factor **I** inactiva C4b y C3b; el factor **H** acelera la inactivación de C3b por **I**, y un factor análogo, la proteína de unión a C4 (C4bp), acelera la escisión de C4b por el factor **I**. Tres constituyentes proteicos de las membranas celulares, CR1, la proteína cofactora de membrana (CD46) y el factor acelerador de la degradación (DAF), favorecen la ruptura de las convertasas C3 y C5 ensambladas en esas membranas. Otra proteína asociada a la membrana celular, CD59, puede unirse a C8 o a C8 y C9 e interferir así con la inserción del complejo de ataque de la membrana (C5b6789). Las proteínas séricas S y clusterina pueden inhibir la unión de C5b67 a las membranas celulares, la unión de C8 a C9 en un complejo de ataque de membrana completo o interferir de otra manera con la formación de este complejo.

**PARTICIPACIÓN EN LA DEFENSA DEL HUÉSPED.** La neutralización de virus por anticuerpos puede verse favorecida por C1 y C4, y todavía más por la fijación adicional de C3b a través de las vías clásica o alternativa. Por tanto, el complemento puede ser particularmente importante en las primeras fases de la infección vírica cuando los anticuerpos son limitados. Los anticuerpos y la secuencia completa del complemento también pueden eliminar la capacidad infecciosa de, al menos, algunos virus produciendo «agujeros» del complemento típicos, como se ve mediante microscopía electrónica. La fijación de C1q puede opsonizar (favorecer la fagocitosis) a través de su unión al receptor del C1q.

C4a, C3a y C5a pueden unirse a los mastocitos y así desencadenar la liberación de histamina y otros mediadores, lo que provoca la vasodilatación, la tumefacción y el enrojecimiento de la inflamación. C5a puede inducir a que los monocitos liberen las citocinas factor de necrosis tumoral e interleucina **I**, que amplifican la respuesta inflamatoria. C5a es un factor quimiotáctico importante para los neutrófilos, los monocitos y los eosinófilos, que pueden fagocitar de forma eficaz los microorganismos opsonizados con C3b o C3b escindido (iC3b). La inactivación adicional de C3b, unido a la célula mediante escisión de C3d, elimina su actividad opsonizadora, pero todavía puede unirse a los linfocitos B. La fijación de C3b a una célula diana puede aumentar su lisis por los linfocitos NK o los macrófagos.

Los inmunocomplejos insolubles pueden solubilizarse si se unen a C3b, aparentemente porque C3b rompe el enrejado ordenado antígeno-anticuerpo. La unión de C3b a un complejo también permite que éste se adhiera a receptores de C3 (CR1) situados en los hematíes, que después transportan los complejos a los macrófagos hepáticos y esplénicos para su eliminación. Este fenómeno explica al menos en parte la enfermedad por inmunocomplejos que se encuentra en los pacientes que carecen de C1, C4, C2 o C3.

El sistema del complemento sirve para unir los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. C4b o C3b unido a inmunocomplejos favorece su unión a los macrófagos, células dendríticas y linfocitos B presentadores de antígeno. La unión del antígeno a C3d permite su unión a CR2 en los linfocitos B, lo que reduce la cantidad de antígenos necesarios para desencadenar una respuesta de anticuerpos por un factor de hasta 10.000.

La neutralización de la endotoxina en el laboratorio y la protección de sus efectos mortales en animales experimentales requiere los componentes de acción tardía del complemento, al menos desde C6. Finalmente, la activación de toda la secuencia de complemento puede provocar la lisis de células infectadas por virus, células tumorales y de la mayoría de los tipos de microorganismos. No parece que la actividad bactericida del complemento sea importante para la defensa del huésped,

excepto en las infecciones por *Neisseria* en pacientes que carecen de los últimos componentes del complemento (v. cap. 133).

- Atkinson JP: Complement system. In Harris ED Jr, Budd RC, Firestein GS, y cols, (editors): *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, pp 342-355.
- Berger M, Frank MM: The serum complement system. In Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (editors): *Immunologic Disorders in Infants and Children*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005, pp 157-187.
- Davis AF, Shenghe C, Liu D: The biological role of the C1 inhibitor in regulation of vascular permeability and modulation of inflammation. *Adv Immunol* 2004;82:331-359.
- Gadjeva M, Takahashi K, Thiel S: Mannan-binding lectin—a soluble pattern recognition molecule. *Mol Immunol* 2004; 41:113-121.
- Thurman JM, Holers VM: The central role of the alternative complement pathway in human disease. *J Immunol* 2006;176:1305-1310.

## Capítulo 133 ■ Trastornos del sistema del complemento

### Capítulo 133 Trastornos del sistema del complemento

#### 133.1 • EVALUACIÓN DEL SISTEMA DEL COMPLEMENTO

Estudiar la **actividad hemolítica total de complemento** (CH<sub>50</sub>) constituye una prueba de detección selectiva de la mayoría de las enfermedades del sistema del complemento. Un resultado normal en este análisis depende de la capacidad de los 11 componentes de la vía clásica y del complejo de ataque de membrana de interactuar y lisar hematíes de cordero cubiertos de anticuerpos. El objetivo es encontrar la dilución del suero que lise el 50% de las células. En los **déficit congénitos** de C1 a C8, el valor CH<sub>50</sub> es 0 o cercano a 0; en el déficit de C9, el valor es aproximadamente la mitad de lo normal. El valor, en los déficit adquiridos, varía según el tipo y gravedad del trastorno subyacente. Este análisis no detecta déficit de la lectina ligadora de mañosa (MBL), los factores D o B de la vía alternativa ni de la properdina. Los déficit del factor **I** o **H** permiten el consumo de C3, con una reducción parcial del valor de CH<sub>50</sub>. Cuando se deja en reposo sangre coagulada o suero durante más de 1 hora o se calienta, la actividad de CH<sub>50</sub> comienza a declinar, lo que da lugar a valores falsamente negativos, pero no de cero.

En el **angioedema hereditario**, la depresión de C4 y C2 durante un ataque reduce significativamente el CH<sub>50</sub>. Las concentraciones séricas de C4 y C3, y de hecho de todos los componentes, pueden cuantificarse utilizando anticuerpos específicos. En el angioedema hereditario el C4 suele estar bajo y el C3 normal. La concentración de inhibidor de C1 puede determinarse con anticuerpos, pero se prevé un resultado normal en alrededor del 15% de los casos. Debido a que C1 actúa como una esterasa, el diagnóstico específico puede establecerse demostrando una menor capacidad del suero del paciente de hidrolizar ésteres sintéticos.

Una reducción en la concentración sérica de C4 y C3 indica la activación de la **vía clásica** por inmunocomplejos. Una reducción del C3 y un C4 normal indican una activación de la **vía alternativa**. Esa diferencia es particularmente útil para distinguir la nefritis secundaria al depósito de complejos de la debida a NeF (factor nefrítico). En este último trastorno y en el déficit del factor **I** o **H** se consume el factor B y la concentración sérica de C3 es baja. La actividad de la vía alternativa puede medirse con un análisis hemolítico relativamente simple y reproducible que depende de la capacidad de los hematíes de conejo de servir como superficie activadora (permissiva) y objetivo para la actividad de la vía alternativa. Este análisis detecta déficit de properdina, factor D y factor B. ~~Debido a considerarse la posibilidad de defectos de la función de los datos~~

autoinmunitarias, nefritis crónica o lipodistrofia parcial, o con infecciones piógenas recidivantes, infecciones gonocócicas o meningocócicas diseminadas, o un segundo episodio de bacteriemia a cualquier edad.

### 133.2 • DÉFICIT GÉNICOS DE LOS COMPONENTES DEL COMPLEMENTO

Se han descrito deficiencias congénitas de los 11 componentes de la vía de ataque de membrana y clásica y del factor D de la vía alternativa (v. tabla 133-1). Todos los componentes de las vías clásica y alternativa excepto la properdina se heredan mediante rasgos autosómicos recesivos de la variedad autosómica codominante. Cada progenitor transmite un gen que codifica la síntesis de la mitad de la concentración sérica del complemento. El déficit se debe a la herencia de un gen nulo de los dos progenitores; los progenitores hemicigótics suelen tener valores de CH<sub>50</sub> en el límite bajo de la normalidad. El déficit de properdina se transmite como un rasgo ligado al X.

La mayoría de los pacientes con un **déficit de C1q** primario sufre lupus eritematoso sistémico (LES), un síndrome similar al LES sin los datos serológicos típicos de éste, erupción cutánea crónica en la que la biopsia muestra una vasculitis subyacente o glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP). Algunos niños con déficit de C1q tienen infecciones graves, como septicemias y meningitis.

El déficit de **C1rs** aparece como un defecto completo de C1r asociado con una deficiencia variable de C1s, probablemente por la proximidad de los genes de estas proteínas en el cromosoma 12. Como las personas que tienen deficiencia de C1q, los pacientes con **déficit de C1r/C1s, C4, C2 o C3** presentan una incidencia elevada de sín-

dromes autoinmunitarios (v. tabla 133-1), especialmente LES o síndrome de tipo LES en el que no hay una elevación de anticuerpos antinucleares.

El C4 es codificado por dos genes, denominados C4A y C4B. El **déficit de C4** representa la falta de los dos productos génicos. El déficit completo sólo de C4A, presente en alrededor del 1% de la población, también predispone al LES, aunque las concentraciones de C4 están sólo parcialmente reducidas. Los pacientes con un déficit sólo de C4B pueden estar predispuestos a las infecciones. Unos pocos pacientes con **déficit de C5, C6, C7 o C8** han tenido LES, pero en este grupo es mucho más frecuente que el problema sean las infecciones meningocócicas recidivantes.

La razón de la concurrencia de los déficit de los componentes del complemento y de estas enfermedades autoinmunitarias no se conoce del todo, pero el depósito de C3 en los complejos autoinmunitarios facilita su eliminación de la circulación mediante la unión al receptor 1 del complemento (CR1) situado en los hematíes y el transporte al bazo y el hígado. Sus primeros componentes aceleran la eliminación de células necróticas y apoptóticas, que son fuente de autoantígenos. La ineficiencia en cualquiera de ellos o en los dos procesos podría explicar la predisposición particular a sufrir enfermedades autoinmunitarias de los sujetos con un defecto en el complemento, en especial de C1, C4, C2 o C3.

Los pacientes con **déficit de C2** tienen a menudo enfermedades septicémicas graves repetidas, sobre todo debidas a neumococos. La mayoría no han tenido una mayor susceptibilidad a las infecciones, probablemente por la función protectora de la vía alternativa. Los genes de C2, el factor B y C4 se sitúan cercanos entre sí en el cromosoma 6, y puede producirse una depresión parcial de la concentración del factor B junto con una deficiencia de C2. Las personas que presentan deficiencia de ambas proteínas pueden tener un riesgo particular.

**TABLA 133-1. Deficiencias genéticas de los componentes plasmáticos del complemento y observaciones clínicas asociadas**

| COMPONENTE DEFICIENTE       | INFECCIÓN*                           |                                |                                  | ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS* |                           |                   |
|-----------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|-------------------|
|                             | Muy frecuente                        | Frecuente                      | Ocasional                        | Muy frecuente                  | Frecuente                 | Ocasional         |
| <b>VÍA CLÁSICA</b>          |                                      |                                |                                  |                                |                           |                   |
| C1q                         |                                      |                                | B/M neumocócicas, otros piógenos | LES                            | GN                        | VO/LED            |
| C1rs                        |                                      | Otros piógenos                 | B/M neumocócicas, IGD            | LES                            |                           | GN                |
| C4                          |                                      | Otros piógenos                 |                                  | LES                            | Otras EA                  | GN                |
| C2                          |                                      | Otros piógenos                 |                                  |                                | LES, GN, VD/LED, otras EA |                   |
|                             |                                      | neumococo B/M, M meningocócica |                                  |                                |                           |                   |
| C3                          | Otros piógenos                       | Neumococo B/M, M meningocócica |                                  |                                | GN, VD/LED                | LES; otras EA     |
| C5                          | M meningocócica                      | IGD                            | Otros piógenos                   |                                |                           | LES, GN           |
| C8                          | M meningocócica                      | IGO                            | Otros piógenos                   |                                |                           | LES, GN, otras EA |
| C7                          | M meningocócica                      |                                | IGD, otros piógenos              |                                | LES, otras EA             |                   |
| C8                          | M meningocócica                      |                                | Otros piógenos                   |                                |                           | LES, GN           |
| C9                          |                                      | M meningocócica                |                                  |                                |                           |                   |
| <b>VÍA DE LA LECTINA</b>    |                                      |                                |                                  |                                |                           |                   |
| MBL                         |                                      |                                | Otros piógenos, hongos, VIH      |                                |                           | LES               |
| MASP-2                      |                                      |                                | Neumonía neumocócica             |                                |                           | LES               |
| <b>VÍA ALTERNATIVA</b>      |                                      |                                |                                  |                                |                           |                   |
| Factor D                    | M meningocócica, IGD, otros piógenos |                                |                                  |                                |                           |                   |
| <b>PROTEÍNAS DE CONTROL</b> |                                      |                                |                                  |                                |                           |                   |
| C1 INH                      | Angioedema hereditario <sup>†</sup>  |                                |                                  |                                |                           | LES               |
| Factor I                    | Otros piógenos, M meningocócica      | B/M neumocócicas               |                                  |                                |                           |                   |
| Factor H                    |                                      | B/M meningocócicas             | Otros piógenos                   |                                | GN, SHU                   | LES               |
| Properdina                  |                                      | M meningocócica                | B/M neumocócica, otros piógenos  |                                | VD/LED                    |                   |
| Proteína ligadora de C4     |                                      |                                |                                  |                                |                           | Otras EA          |

\*Una observación se consideró «muy frecuente» si se produjo en el 50% o más de los casos publicados, «frecuente» si se describió en el 5-50% de los casos y «ocasional» si estuvo presente en uno o dos de los casos o en <5% de las deficiencias más frecuentes.

<sup>†</sup>El angioedema hereditario es una entidad específica que no se asocia habitualmente con Infecciones ni autoinmunidad.

B/M, Bacteriemia o meningitis; GN, glomerulonefritis en diferentes formas, a menudo membranoproliferativa; IGD, Infección gonocócica diseminada; LES, lupus eritematoso sistémico o típico o síndrome de tipo LES sin datos serológicos característicos; M, meningitis; MBL, lectina ligadora de manosa; otras EA, otras enfermedades autoinmunitarias (se han publicado casi todos los diagnósticos posibles); otros piógenos, Infecciones profundas o sistémicas graves debidas a bacterias piógenas (absceso, osteomielitis, neumonía, bacteriemia, aparte de neumocócica, meningitis aparte de la meningocócica o neumocócica, celulitis, miopericarditis y peritonitis); SHU, síndrome hemolítico urémico; VD/LED, vasculitis dérmica con lupus eritematoso discoide típico; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

Datos extraídos de Figueroa JE, Densen P: Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4:359-95; Ross SC, Densen P: Complement deficiency states and infection: Epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other Infections in an immune deficiency. *Medicine* 1984; 63:243-73; así como de otros informes de casos y series.

Debido a que C3 es capaz de ser activado por C142 o por la vía alternativa, se puede compensar, al menos en parte, un defecto en la función de cualquiera de las vías. Pero sin C3 no se genera el fragmento quimio-táctico de C5 (C5a) y la opsonización de las bacterias es ineficaz. Algunos microorganismos deben opsonizarse bien para ser eliminados, y el déficit génico de C3 se ha asociado con infecciones piógenas recidivantes y graves debidas a neumococos y meningococos.

Según se ha publicado, más de la mitad de los sujetos que tienen déficit congénito de C5, C6, C7 o C8 han sufrido meningitis meningocócicas o infecciones gonocócicas extragenitales. Los pacientes con déficit de C9 conservan valores de CH<sub>50</sub> de alrededor de un tercio de lo normal; algunos de estos pacientes tienen también enfermedades por *Neisseria*. En estudios de pacientes >10 años de edad o más con enfermedades meningocócicas sistémicas, el 3-15% presentaba un déficit génico de C5, C6, C7, C8, C9 o properdina. Entre los pacientes con infecciones debidas a serogrupos infrecuentes de *N. meningitidis* (X, Y, Z, W135, 29E o no agrupable; no A, B ni C), el 33-45% tiene una deficiencia subyacente del complemento. No está claro por qué las personas con una deficiencia de uno de los últimos componentes del complemento sufren una particular predisposición a las infecciones por *Neisseria*. Puede ser que la bacteriólisis sérica sea especialmente importante en la defensa frente a este microorganismo. Algunos pacientes con este tipo de déficit no presentan enfermedades importantes.

En algunos sujetos se ha identificado un déficit del factor D de la vía alternativa, todos con infecciones recidivantes debidas a menudo a *Neisseria*. La actividad hemolítica del complemento y las concentraciones de C3 en el suero eran normales, pero la de la vía alternativa estaba muy reducida o era nula. El déficit completo del factor B no se ha descrito.

El MBL es un componente del sistema inmunitario innato. Las mutaciones en el gen estructural que codifica MBL o el polimorfismo de la región promotora del gen dan lugar a una variación interindividual acentuada en la concentración de MBL circulante. Más del 90% de los sujetos con déficit de MBL no expresa ninguna predisposición a las infecciones. Déficit de MBL significa un valor muy bajo de MBL con predisposición a las infecciones respiratorias recidivantes en los lactantes y a infecciones piógenas y micóticas graves sin hay algún otro defecto subyacente en la defensa del huésped. El déficit de MASP-2 (proteasa de scrina asociada a MBL) se ha asociado a síntomas similares al LES y neumonía neumocócica recidivante.

### 1333 • DÉFICIT DE LAS PROTEÍNAS DE CONTROL DEL COMPLEMENTO PLASMÁTICAS, MEMBRANARIAS O SEROSAS

Se han descrito cinco déficit congénitos de las cinco proteínas plasmáticas que controlan el complemento (v. tabla 133-1). El déficit del factor I se comunicó originalmente como un déficit de C3 debido a su catabolismo excesivo. El primer paciente descrito había sufrido una serie de infecciones piógenas graves similares a las asociadas a la agammaglobulinemia o el déficit congénito de C3. Estudios adicionales indicaron que el déficit primario estaba en el factor I, un regulador esencial de las dos vías. Esta deficiencia permite la existencia prolongada de C3b en la convertasa del C3 de la vía alternativa, C3bBb, lo que da lugar a una activación constante de la vía alternativa y a la escisión de más C3 a C3b de forma circular. La infusión intravenosa de plasma o factor I purificado indujo en el laboratorio un aumento rápido de la concentración sérica de C3 en el paciente y a una normalización de las funciones dependientes de C3, tales como la opsonización.

Los efectos del déficit de factor H son probablemente los del déficit del factor I, porque el factor H ayuda a dismantelar la conveitasa del C3 de la vía alternativa. Las concentraciones de C3, factor B, la actividad hemolítica total y la actividad de la vía alternativa se han mostrado bajas o indetectables en todos los pacientes estudiados. Los pacientes han sufrido infecciones sistémicas debidas a bacterias piógenas, sobre todo *A. meningitidis*. Casi la mitad de los casos tiene una glomerulonefritis, y el síndrome hemolítico-urémico ha sido relativamente común. Una variante polimórfica común se asocia con la degeneración macular relacionada con la edad. Los pocos casos publicados hasta ahora con un déficit

de la proteína de unión a C4 tienen alrededor del 25% de la concentración normal de la proteína y ninguna presentación típica de la enfermedad, aunque uno tuvo angioedema y enfermedad de Behcet.

Las personas con déficit de properdina tienen una predisposición llamativa a sufrir meningitis por *A. meningitidis*. Todos los casos publicados corresponden a varones. La predisposición a la infección en estas personas demostró claramente la necesidad de una vía alternativa en la defensa del huésped frente a las infecciones bacterianas. La actividad hemolítica de complemento sérico es normal en estos pacientes, y en caso de tener anticuerpos antibacterianos específicos se reduce mucho la necesidad de la vía alternativa y de la properdina. Varios pacientes tenían vasculitis dérmica o lupus discoide.

El angioedema hereditario aparece en personas incapaces de sintetizar concentraciones normales de inhibidor de C1 con una función normal (C1INH). En el 85% de las familias afectadas, el paciente tiene una concentración reducida de inhibidor, alrededor del 30% de lo normal; en el 15% restante hay concentraciones normales o elevadas de una proteína que muestra reactividad cruzada inmunitaria, pero no funciona. Ambas formas de la enfermedad se transmiten de manera autosómica dominante. El C1 INH suprime las proteasas del complemento C1rs y MASP-1/2, y las proteasas activadas de los sistemas de contacto y fibrinólisis. Al hacer esto, C1 INH consume como un «inhibidor suicida». Por ello, sin una función plena del C1 INH, la activación de cualquiera de estas proteasas inclina la balanza hacia la proteasa. Esto lleva a una actividad incontrolada de C1, con la escisión de C4 y C2 y la liberación de bradicinina, que interacciona con las células del endotelio vascular y produce vasodilatación y edema episódico, localizado y sin fovea. Se desconocen los desencadenantes bioquímicos que inducen las crisis de angioedema en estos pacientes.

La tumefacción de la parte afectada progresa con rapidez, sin urticaria, prurito, cambio de color ni enrojecimiento, y a menudo sin mucho dolor. Pero la tumefacción de la pared intestinal puede provocar dolor cólico abdominal intenso, a veces con vómitos o diarrea. A menudo no hay edema subcutáneo concomitante, y el paciente sufre intervenciones quirúrgicas abdominales o estudios psiquiátricos antes de llegar al diagnóstico verdadero. El edema laríngeo puede ser mortal. Las crisis duran 2-3 días y después desaparecen de manera gradual. Pueden presentarse en zonas de traumatismo, en especial dentales, después de un ejercicio vigoroso o con la menstruación, la fiebre, o el estrés emocional. Las crisis pueden comenzar en los primeros años de vida, pero no suelen ser graves hasta el final de la infancia o la adolescencia. El déficit adquirido de C1 INH se asocia al cáncer de linfocitos B o autoanticuerpos frente a C1 INH. Se han descrito LES y glomerulonefritis en los pacientes con la enfermedad congénita.

Tres de las proteínas de control de la membrana del complemento, el CR1, la proteína cofactor de membrana (CD46) y el factor acelerador de la degradación (DAF), evitan la formación de la enzima completa que escinde C3, C3bBb, que se activa por el depósito de C3b. El CD59 (inhibidor de membrana de la lisis reactiva) evita el desarrollo completo del componente terminal complejo de ataque de la membrana que crea el «agujero». La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una anemia hemolítica que aparece cuando DAF y CD59 no se expresan en la superficie del hematíe. El trastorno se ha adquirido en forma de mutación somática en una célula madre hematopoyética del gen PIG-A del cromosoma X. El producto de este gen es necesario para la síntesis normal de una molécula de glucosil-fosfatidilinositol que se une a las membranas celulares a través de 20 proteínas, incluidas DAF y CD59. Un paciente con un déficit génico aislado de CD59 tenía una enfermedad de tipo HPN a pesar de una expresión normal de DAF en la membrana. Por el contrario, el déficit genético aislado de DAF no ha provocado anemia hemolítica.

### 1334 • TRASTORNOS SECUNDARIOS DEL COMPLEMENTO

El déficit parcial de C1q se ha producido en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave o hipogammaglobulinemia, en apariencia debidas a una deficiencia de IgG, que normalmente se une de forma reversible a C1q y evita su catabolismo rápido.



El plasma de algunos pacientes con glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) crónica contiene factor nefrítico (NeF), un anticuerpo IgG frente a la enzima que escinde el C3 de la vía alternativa. C3bBb, que protege la enzima de la inactivación y favorece la activación de la vía alternativa. El resultado es un mayor consumo de C3, aunque las concentraciones séricas de C3 varían mucho de un paciente a otro. Pueden aparecer infecciones piógenas, como la meningitis si la concentración sérica de C3 disminuye <10% de lo normal. Este trastorno también se ha encontrado en niños y adultos con lipodistrofia parcial. Los adipocitos son la principal fuente de factor D, y sintetizan C3 y el factor B; la exposición a NeF induce su lisis. Se ha descrito un factor nefrítico IgG que se une a C42 y le protege, la convertasa de C3 de la vía clásica, en la nefritis postestreptocócica y en el LES. El consumo de C3 que caracteriza la nefritis postestreptocócica y el LES podría deberse a este factor, a la activación del complemento por inmunocomplejos, o a ambos. Se ha descrito un paciente con un inhibidor circulante del factor H y una GNMP hipocomplementémica, lo que subraya la importancia del factor H en el control de la conversión descontrolada de C3.

Los recién nacidos tienen déficit leves o moderados de todos los componentes plasmáticos del sistema del complemento. La opsonización y generación de actividad quimiotáctica en el suero de los recién nacidos a término puede ser muy deficiente mediante las vías clásica y alternativa. La actividad del complemento es incluso menor en los prematuros. Los pacientes con una cirrosis crónica grave, insuficiencia hepática, malnutrición o anorexia nerviosa también pueden tener una reducción significativa de los componentes y de la actividad funcional del complemento. Aunque la síntesis del complemento está reducida en estos trastornos, el suero de algunos pacientes con malnutrición también parece contener inmunocomplejos que podrían acelerar el gasto del complemento.

Los pacientes con anemia falciforme tienen una actividad normal de la vía clásica, pero algunos presentan una función defectuosa de la vía alternativa en la opsonización de *Streptococcus pneumoniae*, en la bacteriolisis y opsonización de *Salmonella* y en la lisis de hematíes de conejo. La desoxigenación de los hematíes de los pacientes con anemia falciforme altera sus membranas y aumenta la exposición de los fosfolípidos, lo que puede activar la vía alternativa y consumir sus componentes. Esta activación se acentúa durante las crisis dolorosas. Se ha descrito un defecto de la vía alternativa en aproximadamente el 10% de los sujetos que han sufrido una esplenectomía y en algunos pacientes con una talasemia [3 mayor. Se desconoce el mecanismo subyacente de este defecto en estos dos trastornos. Los niños con síndrome nefrítico pueden tener una actividad sérica opsonizadora por debajo de lo normal, asociada con una reducción de la concentración sérica de los factores B y D.

Los inmunocomplejos iniciados por microorganismos o sus productos pueden consumir complemento. La activación ocurre sobre todo por la fijación de C1 y la iniciación de la vía clásica. En el LES, los inmunocomplejos activan C142 y el C3 se deposita en las zonas de lesión tisular, incluidos los riñones y la piel; también se observa una menor síntesis de C3. La formación de inmunocomplejos y el consumo de complemento se han demostrado en la lepra lepromatosa, la endocarditis bacteriana, los cortocircuitos ventriculoyugulares infectados, el paludismo, la mononucleosis infecciosa, la fiebre hemorrágica del dengue y la hepatitis B aguda. Como resultado del depósito de inmunocomplejos y la activación del complemento en estas infecciones puede producirse una nefritis o una artritis. El síndrome de la urticaria recidivante, el angioedema, la eosinofilia y la hipocomplementemia secundaria a la activación de la vía clásica pueden deberse a inmunocomplejos circulantes. Estos inmunocomplejos y la reducción de C3 se han descrito en algunos pacientes con dermatitis herpetiforme, enfermedad celíaca, cirrosis biliar primaria y síndrome de Reye.

En pacientes con choque bacteriémico, parece que los productos bacterianos inician la activación de la vía clásica y activan directamente la vía alternativa. La inyección intravenosa de contrastes radiográficos yodados puede desencadenar una activación rápida y significativa de la vía alternativa, lo que explica al menos algunas de las reacciones ocasionales que se producen en los pacientes, sobre todo en este procedimiento.

Las quemaduras pueden inducir una activación masiva del sistema del complemento, en especial la vía alternativa, durante las horas si-

guientes a la lesión. Se generan C3a y C5a, que estimulan los neutrófilos e inducen su secuestro en los pulmones. Estos acontecimientos pueden ser una parte importante de la aparición del pulmón del shock tras las quemaduras. La cirugía cardiopulmonar, la oxigenación mediante membrana extracorpórea, el intercambio de plasma o la hemodiálisis con membranas de celofán se asocian a un síndrome similar de activación de complemento plasmático, con liberación de C3a y C5a. En los pacientes con protoporfiria eritropoyética o porfiria cutánea tardía, la exposición de la piel a la luz de ciertas longitudes de onda activa el complemento, lo que genera actividad quimiotáctica. A nivel histológico, la fototoxicidad se asocia a lisis de células endoteliales capilares, desgranulación de los mastocitos y aparición de neutrófilos en la dermis.

### 1335 • TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL COMPLEMENTO

En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento específico para los déficit génicos de sistemas del complemento, excepto para el angioedema hereditario, pero se puede hacer mucho para que los pacientes con cualquiera de estos trastornos no sufran complicaciones graves. El tratamiento del angioedema hereditario comienza con la evitación de los factores precipitantes, por lo general los traumatismos. La infusión de un concentrado de C1 INH, si está disponible, aborta las crisis agudas y es seguro y eficaz en la profilaxis a largo plazo o en la preparación de la cirugía o los procedimientos dentales. Los adultos con angioedema hereditario responden a danazol, un andrógeno sintético con un potencial virilizador y anabólico leve. El fármaco, que se administra por vía oral, aumenta la concentración de C1 INH varias veces y evita los ataques. No se recomienda su uso en niños. Los antihistamínicos, eoinfrina y los corticosteroides no tienen ningún efecto.

Disponemos de tratamientos de apoyo eficaces para otras enfermedades primarias de sistema del complemento. La identificación de un defecto específico en el sistema del complemento puede ejercer un impacto importante sobre el tratamiento. La posibilidad de que aparezcan complicaciones, como las enfermedades autoinmunitarias y la infección, debe animarnos a hacer esfuerzos diagnósticos intensos y a instituir el tratamiento con rapidez. Las personas con LES y un defecto del complemento responden generalmente al tratamiento igual que los que no tienen tal deficiencia. Ante el comienzo de una fiebre inexplicada, deben obtenerse cultivos e instituir un tratamiento antibiótico con más rapidez y con menos limitaciones que en un niño normal. Al paciente o los progenitores se les debe dar un informe que describa cualquier predisposición a las infecciones bacterianas sistémicas asociadas con la deficiencia del paciente, junto al tratamiento recomendado, para su uso por parte de médicos escolares, de campamentos o de servicios de urgencia. A los pacientes y a sus contactos cercanos se les debe vacunar frente a *//. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*. Los títulos altos de anticuerpos específicos pueden opsonizar con eficacia sin necesidad de un sistema de complemento completo, y la vacunación de los miembros de la familia podría reducir el riesgo de exponer a los pacientes a estos microorganismos patógenos particularmente peligrosos. Probablemente sea aconsejable repetir la vacuna de los pacientes, ya que el déficit del complemento puede asociarse a una respuesta de anticuerpos amortiguada o de menor duración que lo normal.

Casanova JL, Abel L: Human mannose-binding lectin in immunity: Friend, foe, or both? / *Exp Med* 2004;110:1295-1299.

Davis AE III: The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin imm/anol* 2005;114:3-9.

Densen P: Complement. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (editors): *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2005, pp 69-93.

Eichenfield LF, Johnston RB Jr: Secondary disorders of the complement system. *Amj Dis Child* 1989;143:595-602.

- Fijen CAP, Kuijper EJ, te Bulte MT, y cols.: Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 1999;28:98-105.
- Giclas PC: Choosing complement tests: Differentiating between hereditary and acquired deficiency. In Rose NR, Hamilton RG, Detrick B (editors): *Manual of Clinical Laboratory Immunology*, 6th ed. Washington DC, ASM Press, 2002, pp 111-116.
- Johnston RB Jr: Complement disorders. In Burg FD, Ingelfinger JR, Wald ER, Polin RA (editors): *Gellis & Kagan's Current Pediatric Therapy* 16. Philadelphia, WB Saunders, 1999, pp 1077-1079.
- Klein RJ, Zeiss C, Chew FA, y cols.: Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005;308:385-389.

- Mold C, Tamerius JD, Phillips G Jr: Complement activation during painful crisis in sickle cell anemia. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;76:314-320.
- Roy S, Knox K, Segal S, y cols.: MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: A case-control study. *Lancet* 2002;359:1569-1573.
- Stengaard-Pedersen K, Theil S, Gadjeva M, y cols.: Inherited deficiency of mannan-binding lectin-associated serine protease 2. *N Engl J Med* 2003;349:554-560.
- Sullivan KE, Winkelstein JA: Deficiencies of the complement system. In Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA (editors): *Immunologic Disorders in Infants and Children*, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004, pp 652-684.

## Sección 5 — Trasplante de células madre hematopoyéticas — Andrea Velardi y Franco Locatelli

### Capítulo 134 ■ Principios e indicaciones clínicas

#### Capítulo 134 • Principios e indicaciones clínicas

Miles de niños han recibido una infusión de células madre hematopoyéticas **alógenas** o **autógenas** (del mismo individuo) para curar trastornos malignos y de otros tipos. El trasplante **autógeno** se emplea como estrategia de rescate tras administrar dosis mortales de radioterapia o quimioterapia. El trasplante **alógeno** se usa para tratar a niños con enfermedades génicas de las células sanguíneas, como la talasemia y las enfermedades por inmunodeficiencias primarias, así como neoplasias malignas de la sangre, como la leucemia y el linfoma. La médula ósea ha sido la única fuente de progenitores hematopoyéticos empleada. También se usan células madre hematopoyéticas de la sangre periférica movilizadas con factor de crecimiento (G-CSF) y progenitores hematopoyéticos de la sangre del cordón umbilical para realizar el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). Durante muchos años, un hermano con un HLA compatible era el único tipo de donante empleado. Pero recientemente se han empleado en gran medida voluntarios no emparentados compatibles, familiares haploidénticos y donantes de sangre de cordón no emparentados para trasplantar a pacientes que carecen de un familiar con el mismo HLA.

Los protocolos para el TCMH alógeno consisten en dos partes: el régimen preparatorio y el propio trasplante. Durante el **régimen preparatorio acondicionador**, se administra quimioterapia, a menudo junto a irradiación, para destruir el sistema hematopoyético del paciente y suprimir su sistema inmunitario, en especial los linfocitos T, de manera que se evita el rechazo del injerto. En los pacientes con neoplasias malignas, el régimen preparatorio también sirve para reducir la carga tumoral. El paciente recibe entonces una infusión intravenosa de células hematopoyéticas del donante.

Las características inmunológicas del TCMH son distintas de las de otros tipos de trasplante porque, además de células madre, el injerto contiene células sanguíneas maduras del donante, incluidos linfocitos T, linfocitos citotóxicos espontáneos (NK) y células dendríticas. Estas células repueblan el sistema hematopoyético-linfático del receptor y originan un sistema inmunitario nuevo. El efecto se conoce como **efecto de injerto frente a leucemia** (IFL).

El sistema inmunitario donante ejerce su IFL por medio de alorreacciones mediadas por linfocitos T dirigidas contra los antígenos de histocompatibilidad del receptor mostrados en las células leucémicas del receptor. Pero, como los antígenos de histocompatibilidad también los muestran los tejidos, los efectos secundarios de la aceptación de un donante

donante pueden atacar a los tejidos del receptor (en particular, la piel, el tubo digestivo y el hígado) provocando una enfermedad de injerto contra huésped (EICH), un trastorno con una gravedad variable que puede poner en peligro la vida (v. cap. 136).

El éxito del TCMH alógeno está menoscabado por la diversidad entre donantes y receptores en cuanto a antígenos de histocompatibilidad importantes y secundarios. Las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), el HLA A, el HLA-B y el HLA-C, presentan péptidos a los linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Hay cientos de variantes de cada molécula de las clases I y II, e incluso diferencias pequeñas pueden provocar respuestas alorreactivas de linfocitos T que median la reacción de rechazo, la EICH o ambas. Las disparidades en los alelos del HLA-A, B, C o DRB1 son factores de riesgo independientes de la EICH, y las disparidades en el HLA-A o B son un factor de riesgo significativo de EICH crónica.

Los antígenos de histocompatibilidad secundarios derivan de diferencias entre receptores y donantes con un HLA compatible en péptidos que son presentados por el mismo alotipo de HLA. Se deben a polimorfismos de proteínas diferentes al HLA, a diferencias en el nivel de expresión de las proteínas o a diferencias genómicas entre varones y mujeres, como los antígenos H-Y codificados por el cromosoma Y, que pueden estimular la EICH cuando una hermana dona a un hermano con un HLA idéntico.

El donante óptimo de cualquier paciente sometido a un TCMH es un hermano con un HLA idéntico. Como los genes polimórficos del HLA están muy ligados y suelen constituir un solo locus génico, cualquier par de hermanos tiene una probabilidad del 25% de tener un HLA idéntico. Esto permite que alrededor de una tercera parte de los pacientes reciba su trasplante de un hermano con un HLA idéntico.

#### TCMH DE UN HERMANO CON UN HLA IDÉNTICO

El TCMH alógeno procedente de un hermano con un HLA compatible es el tratamiento de elección para los niños con neoplasias malignas hematopoyéticas y enfermedades congénitas (v. tabla 134-1). Los mejores resultados se consiguen en pacientes con trastornos congénitos o adquiridos no malignos, porque el riesgo de recidiva de la enfermedad es bajo y la mortalidad acumulada relacionada con el trasplante es menor que en los niños que reciben trasplantes por neoplasias malignas hematológicas.

**LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA).** El TCMH se usa en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en la primera remisión completa, aunque considerada de riesgo alto de recidiva leucémica, o en la remisión completa posterior a un episodio de recaída medular. La

**TABLA 134-1.** Indicaciones del trasplante de células madre hematopoyéticas en enfermedades infantiles

|   |   |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Leucemia linfoblástica aguda           <ul style="list-style-type: none"> <li>Primera remisión completa en pacientes con riesgo muy alto de recaída               <ul style="list-style-type: none"> <li>Translocación t(9;22) o t(4;11)</li> <li>No respondedores tras 1 semana de tratamiento corticosteroideo y                   <ul style="list-style-type: none"> <li>Inmunofenotipo T o</li> <li>&gt;100.000 células/μl en el diagnóstico</li> </ul> </li> <li>No está en remisión al final de la fase de inducción</li> </ul> </li> <li>Segunda remisión completa</li> <li>Tercera remisión completa o posterior</li> </ul> </li> <li>Leucemia mielocítica aguda en primera remisión completa o en fase de enfermedad avanzada</li> <li>Leucemia mielocítica crónica con cromosoma Filadelfia</li> <li>Síndromes mielodisplásicos</li> <li>Linfomas de Hodgkin y no hodgkinianos</li> <li>Ciertos tumores sólidos           <ul style="list-style-type: none"> <li>Metástasis de neuroblastoma</li> <li>Rabdomiosarcoma refractario a tratamiento tradicional</li> <li>Sarcoma de Ewing de riesgo muy alto</li> </ul> </li> <li>Anemia aplásica adquirida grave</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Anemia de Fanconi</li> <li>Disqueratosis congénita</li> <li>Anemia de Diamond-Blackfan</li> <li>Talasemia mayor</li> <li>Anemia falciforme</li> <li>Variantes de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)</li> <li>Síndrome de hipergammaglobulinemia M</li> <li>Déficit de adhesión del leucocito</li> <li>Síndrome de Omenn</li> <li>Síndrome de Wiskott-Aldrich</li> <li>Síndrome de Chédiak-Higashi</li> <li>Síndrome de Kostmann (agranulocitosis maligna infantil), enfermedad granulomatosa crónica y otros defectos graves del neutrófilo</li> <li>Enfermedad linfoproliferativa ligada al X (síndrome de Duncan)</li> <li>Linfohistiocitosis hemofagocítica</li> <li>Algunas variantes graves de los trastornos de la función de las plaquetas (p. ej., tromboastenia de Glanzmann o síndrome de Bernard-Soulier)</li> <li>Ciertos tipos de mucopolisacaridosis u otros trastornos del lisosoma/peroxisoma</li> <li>Osteopetrosis maligna infantil</li> <li>Citopenia peligrosa para la vida que no responde a tratamientos tradicionales</li> </ul> |
|---|---|

LLA es el indicador más común para el TCMH en la infancia. Diversas variables relacionadas con el paciente, el donante, la enfermedad y el trasplante pueden influir en el resultado de los pacientes con LLA que reciben un TCMH alógeno. Las probabilidades a largo plazo de supervivencia sin complicaciones en los pacientes con LLA trasplantados en la primera o segunda remisión completa son del 60-70% y del 50%, respectivamente. Se obtienen resultados inferiores en pacientes trasplantados en fases más avanzadas. El uso de la radioterapia, o irradiación corporal total (ICT), durante el régimen preparatorio resulta ventajoso para la supervivencia sin complicaciones comparado con un régimen consistente en fármacos citotóxicos (v. fig. 134-1). La profilaxis menos intensiva de la EICH también se asocia a un mejor resultado.

**LEUCEMIA MIELOCÍTICA AGUDA (LMA).** El TCMH alógeno procedente de un hermano con el HLA idéntico se emplea en el tratamiento posterior a la remisión de los niños con leucemia mielocítica aguda, lo que consigue una supervivencia sin complicaciones más larga en los pacien-

tes con LMA en su primera remisión completa tratados con TCMH alógeno que en los tratados con quimioterapia sola o con trasplante autólogo. Los resultados obtenidos en los pacientes que reciben un TCMH de un hermano con un HLA idéntico tras un régimen preparatorio que contenga ICT o quimioterapia son parecidos, con una supervivencia sin complicaciones del 60-70%. Los niños con leucemia promielocítica aguda en remisión molecular al final del tratamiento con quimioterapia y ácido todo-trans retinoico, o con LMA y translocación t(8;21) o inversión del cromosoma 16 (inv. 16) ya no se consideran adecuados para el TCMH alógeno en la primera remisión completa. Alrededor del 40% de los niños con LMA en la segunda remisión completa puede rescatarse con un aloinjerto.

**LEUCEMIA MIELOGÉNA CRÓNICA (LMC).** El TCMH alógeno se considera el único tratamiento curativo probado para niños con LMC que presentan el cromosoma Filadelfia (Ph+). La supervivencia sin leucemia de los pacientes con LMC después de un aloinjerto es del 45-80%, y los principales factores que influyen en el resultado son la fase de la enfermedad (fase crónica, fase acelerada, crisis blástica), la edad del receptor, el tipo de donante (emparentado o no) y el intervalo entre el diagnóstico y el TCMH. Los mejores resultados se obtienen en niños trasplantados durante la fase crónica de un hermano con el HLA idéntico en el primer año que sigue al diagnóstico. El tratamiento con el inhibidor específico de la tirosina-cinasa Bcr-Abl mesilato de imatinib, que se dirige contra la actividad enzimática de la proteína de fusión Bcr-Abl, podría modificar la evolución natural de la enfermedad y, de este modo, las indicaciones para el trasplante.

**LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA JUVENIL (LMMJ).** Se trata de una rara enfermedad neoplásica hematopoyética del principio de la infancia, que representa el 2-3% de todas las leucemias infantiles. La LMMJ se caracteriza por hepatoesplenomegalia e infiltración de órganos, con excesiva proliferación de células de las líneas monocítica y granulocítica. La hipersensibilidad al factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y la activación patológica de la vía de transmisión de señales de la cinasa RAS-RAF-MAP (proteína activada por el mitógeno) desempeñan una función importante en la fisiopatología. La LMMJ sigue habitualmente un mal curso clínico con una mediana de duración de la supervivencia en niños no tratados <12 meses desde el diagnóstico. El TCMH es capaz de curar alrededor del 50% de los pacientes con LMMJ usando donantes no emparentados con resultados compatibles al uso de donantes emparentados con HLA compatible. La recidiva de la leucemia es la principal causa de fracaso terapéutico en niños con LMMJ tras un TCMH, con una frecuencia de recaída tan alta como del 50%. Como los niños con LMMJ tienen con frecuencia un bazo muy grande, se han realizado esplenectomías antes del trasplante. El tamaño del trasplante en el momento del

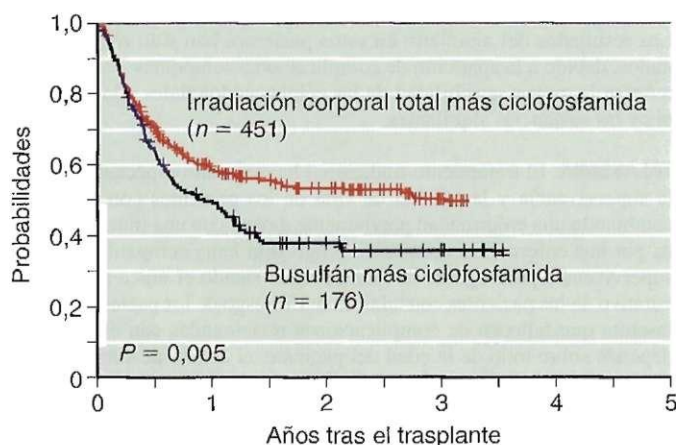


Figura 134-1. Probabilidad acumulada de la supervivencia sin complicaciones tras un trasplante de médula ósea de un hermano con el HLA idéntico en la leucemia linfoblástica aguda infantil, mediante un régimen de acondicionamiento previo al trasplante de irradiación corporal total (ICT) más ciclofosfamida (CY) (línea superior) o busulfán (Bu) más ciclofosfamida (línea inferior). Hubo una supervivencia superior con el régimen de irradiación corporal total más ciclofosfamida. (De Davies S, Ramsay NK, Klein JP, y cois.: Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. / Clin Oncol 2000;18:340-347.)



TCMH y la esplenectomía antes del TCMH no parecen afectar al resultado del trasplante.

**SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS DIFERENTES A LA LMMJ.** Los síndromes mielodisplásicos son un grupo heterogéneo de trastornos clonales caracterizados por una hematopoyesis ineficaz que lleva a una citopenia en la sangre periférica y una tendencia a evolucionar a una LMA. El TCMH es el tratamiento de elección en los niños con anemia refractaria con exceso de blastos (AREB) y en aquellos con AREB en transformación (AREB-I). La probabilidad de supervivencia sin signos de enfermedad en estos niños es del 50-60% si el donante es un hermano con un HLA idéntico, mientras que el de los pacientes trasplantados de un donante alternativo es ligeramente inferior. Todavía no está claro si a los pacientes con síndromes mielodisplásicos y un porcentaje de blastos >20% les beneficia la quimioterapia previa al trasplante. El TCMH de un hermano con el HLA idéntico es también el tratamiento preferido de todos los niños con citopenia refractaria, y el trasplante de un donante alternativo se reserva a los niños con citopenia refractaria con monosomía 7 o pancitopenia grave dependiente de transfusiones. En los niños con citopenia refractaria, la probabilidad de supervivencia sin complicaciones tras un TCMH puede ser de hasta el 80%, y raramente se observan recidivas de la enfermedad.

**LINFOMA NO HODGKINIANO Y LINFOMA DE HODGKIN.** El linfoma no hodgkiniano (LNH) infantil y la enfermedad de Hodgkin (EH) responden muy bien a la quimiorradioterapia tradicional, pero algunos de estos pacientes tienen un riesgo alto de recaída. El TCMH puede curar una proporción de pacientes con recaída del LNH y el EH y se debe ofrecer, pronto tras la recaída, mientras la enfermedad todavía es sensible al tratamiento. Si se dispone de un hermano con el HLA idéntico, debe ofrecerse un trasplante alógeno para aprovechar la ventaja del efecto IFL. Los pacientes con enfermedad sensible y poca carga tumoral muestran pronósticos favorables, con supervivencias sin complicaciones del 50-60%.

**ANEMIA APLÁSICA ADQUIRIDA.** El TCMH de un hermano con el HLA idéntico es el tratamiento de elección de los niños con la forma grave de la anemia aplásica adquirida, definida por dos de las siguientes: recuento de plaquetas <20.000/mm<sup>3</sup>, recuento absoluto de neutrófilos <500/mm<sup>3</sup> o recuento de reticulocitos <1% cuando la anemia está presente, junto a médula ósea hipoplásica (<20% de la celularidad total). La probabilidad de supervivencia con una aceptación mantenida del injerto en estos pacientes es >80%, y los pacientes más jóvenes tienen mejores resultados. Todo niño con una anemia aplásica adquirida debe someterse a una tipificación del HLA tan pronto como se le diagnostique, con el fin de identificar un familiar donante con un HLA compatible. El rechazo del injerto representa la causa más importante de fracaso terapéutico. La transfusión sanguínea debe evitarse si es posible, porque la sensibilización de los productos sanguíneos aumenta la probabilidad de rechazo del injerto. La profilaxis de la EICH combinando ciclosporina y metotrexato a corto plazo se asocia a un mejor resultado que ciclosporina sola (v. fig. 134-2). Algunos estudios no controlados han señalado que la adición de globulina antitímocítica al régimen acondicionador clásico con ciclofosfamida (200 mg/kg) puede reducir el riesgo de rechazo del injerto, en particular en los pacientes con sensibilización intensa previa a los productos sanguíneos.

**ANEMIA APLÁSICA CONSTITUCIONAL.** La anemia de Fanconi y la disqueratosis congénita son trastornos génicos asociados a un riesgo alto de sufrir una pancitopenia. La anemia de Fanconi es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por fragilidad cromosómica espontánea, que aumenta después de la exposición de los linfocitos de la sangre periférica a las sustancias que entrecruzan el ADN, como compuestos clastógenos tales como mitomicina C y melfalán. Los pacientes con anemia de Fanconi, además de tener riesgo de pancitopenia, muestran mucha tendencia a sufrir trastornos clonales de la hematopoyesis, como los síndromes mielodisplásicos y la leucemia mielocítica aguda. El TCMH puede rescatar la anemia aplásica y evitar la aparición de trastornos clonales hematopoyéticos. En vista de sus defectos en los mecanismos de reparación del ADN, que es responsable de su fragilidad cro-

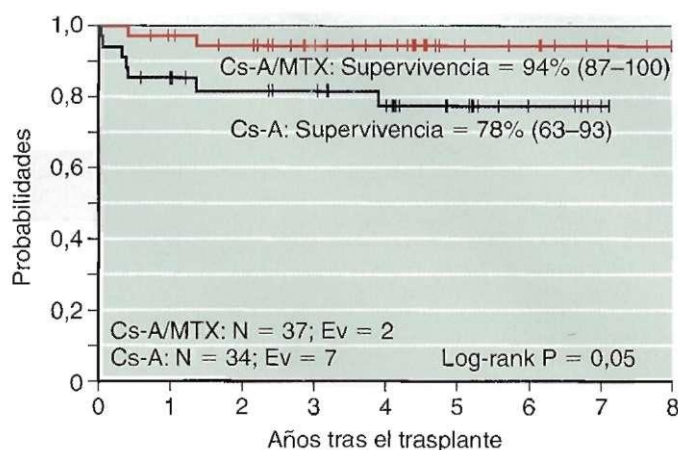


Figura 134-2. Probabilidad acumulada de la supervivencia sin complicaciones tras un trasplante de médula ósea (TMO) de un hermano con el HLA idéntico para la anemia aplásica, por profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) con ciclosporina sola (línea discontinua) o ciclosporina A (Cs-A) más metotrexato (MTX) (línea continua). Profilaxis de EICH combinando ciclosporina y metotrexato a corto plazo se asoció a un resultado superior que ciclosporina sola. EV, número de acontecimientos que se producen en cada grupo de la distribución aleatoria; N, número de pacientes en cada grupo de la distribución aleatoria; log-rank, logaritmo del rango. (De Locatelli F, Bruno B, Zecca M, y cols.: Cyclosporin A and shortterm methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis I patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: Resultados de GITMO/EMBT randomizados trial. *Blood* 2000;96:1690-1697.)

mosómica, los pacientes con anemia de Fanconi tienen una exquisita sensibilidad a las sustancias alquilantes. De este modo, deben prepararse para el aloinjerto con dosis reducidas de ciclofosfamida. A muchos pacientes se les ha trasplantado con éxito tras recibir una dosis baja de ciclofosfamida e irradiación toracoabdominal. El uso de este régimen se asocia a una mayor incidencia de cánceres de cabeza y cuello tras el trasplante. Se emplean dosis reducidas de ciclofosfamida o dosis bajas de ciclofosfamida más fludarabina para preparar a los pacientes con anemia de Fanconi para el aloinjerto.

El TCMH alógeno sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo del fracaso medular grave asociado a la disqueratosis congénita, un raro síndrome congénito caracterizado también por atrofia y pigmentación reticular de la piel, distrofia ungueal y leucoplaquia mucosa. Los resultados del aloinjerto en estos pacientes han sido relativamente malos, debido a la aparición de complicaciones tempranas y tardías, que reflejan la mayor sensibilidad de las células endoteliales a la radioterapia y las sustancias alquilantes.

**TALASEMIA.** El tratamiento tradicional ha mejorado espectacularmente la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con talasemia, cambiando una enfermedad previamente mortal con una muerte temprana por una enfermedad crónica de progresión lenta compatible con una supervivencia prolongada. El TCMH sigue siendo el único tratamiento curativo de los pacientes con talasemia. El riesgo de los pacientes con talasemia que fallecen de complicaciones relacionadas con el trasplante depende sobre todo de la edad del paciente, el estado de sobrecarga de hierro y las infecciones víricas hepáticas concomitantes. Los adultos, en especial cuando se ven afectados por una hepatitis crónica activa, tienen un peor pronóstico que los niños. Entre los niños se han identificado tres clases de riesgo: la regularidad en la quelación previa del hierro, el aumento de tamaño del hígado y la presencia de fibrosis portal. En los pacientes pediátricos sin hepatopatía que han recibido de forma periódica quelantes del hierro (pacientes de la clase 1), la supervivencia con independencia de la transfusión es >90%, mientras que en los pacientes con bajo cumplimiento del tratamiento quelante del hierro y signos de hepatopatía grave (pacientes de la clase 3), la probabilidad de supervivencia es del 60% (v. fig. 134-3).



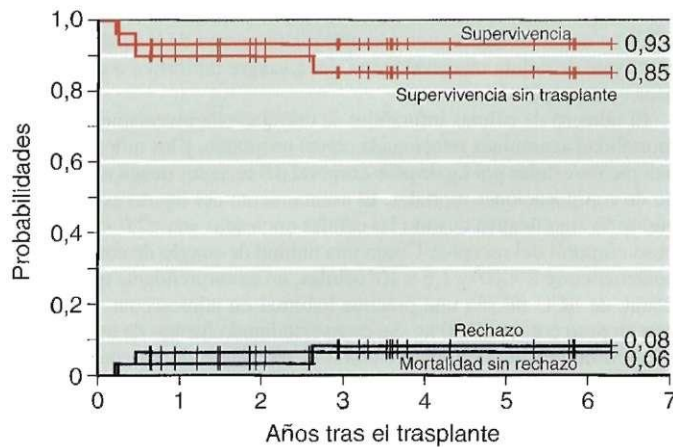


Figura 134-3. Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia y la supervivencia sin talasemia, e incidencia acumulada de mortalidad por rechazo y otras causas en 33 pacientes con talasemia <17 años de edad. La supervivencia fue del 93%, con una incidencia de recidiva de la talasemia tras el trasplante del 8%. (De Sudani P, Gaziev D, Polchi P, y cols.: New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood* 2004;104:1201-1203.)

**ANEMIA FALCIFORME.** La gravedad de la enfermedad varía mucho entre los pacientes con la enfermedad falciforme (EF), y el 5-20% de la población afectada sufre una morbilidad significativa por crisis oclusivas vasculares y lesión pulmonar, renal o nerviosa. A pesar del hecho de que la hidroxiurea, un fármaco que favorece la síntesis de HbF, reduce la frecuencia y gravedad de estas crisis vasculares y mejora la calidad de vida de los pacientes con la anemia falciforme, el TCMH alógeno es el único tratamiento curativo de esta enfermedad. Aunque el TCMH puede curar la enfermedad HbS homocigótica, es difícil seleccionar los candidatos adecuados para el trasplante. Los pacientes con EF pueden sobrevivir decenios, pero algunos tienen una mala calidad de vida, con hospitalizaciones repetidas por crisis vasculares oclusivas dolorosas e infartos del sistema nervioso central. Las principales indicaciones para realizar el TCMH en los pacientes con enfermedad falciforme son el antecedente de accidentes cerebrovasculares, la visualización con resonancia magnética de lesiones en el sistema nervioso central asociadas a una alteración de la función neuropsicológica, la falta de respuesta a la hidroxiurea como demuestra el síndrome torácico agudo recidivante, las crisis vasculares oclusivas recidivantes, la anemia grave o la osteonecrosis. Los resultados del TCMH son mejores, con una probabilidad del 80-90%, cuando se realizan en niños con un hermano con un HLA idéntico.

**INMUNODEFICIENCIAS.** El TCMH es el tratamiento de elección de las variantes de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), así como de otras inmunodeficiencias hereditarias (v. tabla 134-1). Con un hermano con un HLA idéntico, la probabilidad de supervivencia se acerca al 100%, con resultados menos favorables para los pacientes con injertos procedentes de voluntarios no emparentados o de un familiar con un HLA parcialmente compatible. A algunos niños con IDCG, sobre todo aquellos sin actividad NK residual ni implantación de linfocitos T maternos, se les puede trasplantar sin recibir ningún régimen preparatorio, y las células linfáticas del donante suelen ser los únicos elementos que se implantan. La implantación mantenida del donante es más difícil de conseguir en niños con síndrome de Omenn o linfohistiocitosis hemofagocítica, o usando linfocitos T de la madre. Las infecciones víricas y micóticas oportunistas graves aparecen antes de que el aloinjerto afecte de forma adversa al resultado del paciente después del TCMH. A los pacientes con las inmunodeficiencias más graves se les debe trasplantar tan pronto como sea posible.

## Capítulo 135 TCMH de fuentes o donantes alternativos

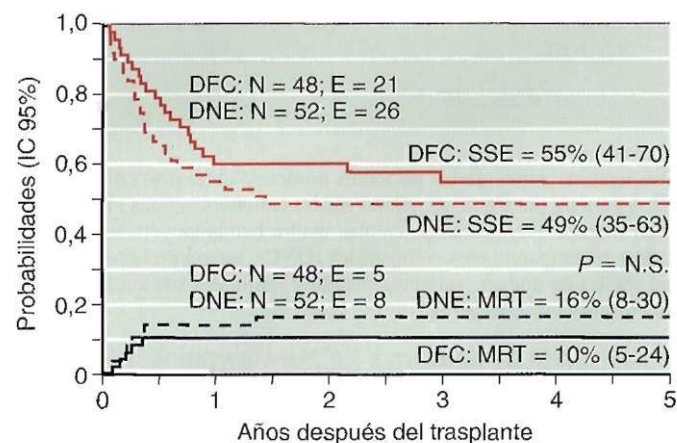
Dos terceras partes de los pacientes no tienen hermanos con el mismo HLA para un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH). Se usan fuentes alternativas de células madre hematopoyéticas como donantes no emparentados compatibles (DNC), sangre de cordón umbilical (SCU) de donante no emparentado y familiares haploidénticos con una discordancia del HLA.

**TRASPLANTES DE DONANTES NO EMPARENTADOS.** La estrategia preferida para elegir candidatos para el trasplante sin un hermano con el HLA idéntico es identificar en la población general un donante no emparentado con el HLA compatible. Los registros internacionales de todo el mundo contienen más de nueve millones de donantes voluntarios prospectivos en los que se ha tipificado el HLA. Los locus de la clase I del HLA A, B y C y el locus de la clase II DRB1 son los que más influyen en el resultado del TCMH procedente de un voluntario no emparentado. Disponemos de datos sobre la tipificación serológica de los locus de la clase I del HLA de todos los donantes, y existe información sobre la tipificación del DRB1 de alrededor de un tercio de ellos. La importancia de los otros locus de la clase II (DQB1, DPI) sigue siendo discutida. La probabilidad de encontrar un donante con un HLA compatible depende de la frecuencia del genotipo HLA, que está muy ligado al origen étnico del donante y que va del 60 al 70% en los pacientes blancos a <10% en las personas de grupos étnicos minoritarios.

Identificar un donante no emparentado es un proceso complicado y largo, con una mediana de tiempo desde el inicio de la búsqueda al trasplante de 4 a 5 meses. Durante este período, un paciente con una leucemia aguda puede recaer y precisar más tratamiento, acumulando efectos tóxicos sobre los órganos que influyen desfavorablemente en el pronóstico. Por varias razones, algunos donantes ya no están disponibles o rechazan la donación. A pesar de estas limitaciones se han realizado muchos miles de trasplantes de donantes compatibles no emparentados.

Al principio, el polimorfismo del HLA y las restricciones de las técnicas habituales de tipificación del HLA limitaron la precisión del estudio de compatibilidad, lo que aumenta las frecuencias de rechazo y la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) aguda y crónica. En consecuencia, debido a que la supervivencia sin complicaciones de los receptores de un aloinjerto de un donante no emparentado es peor que después del trasplante de un hermano compatible, no hay consenso sobre el uso de trasplantes de donante no emparentado para enfermedades no malignas, como la talasemia. Las técnicas basadas en el ADN para la tipificación del HLA revelan un número impresionante de nuevos alelos dentro de antígenos que antes se definían mediante pruebas serológicas. La búsqueda de la compatibilidad por estos métodos reduce el riesgo de complicaciones inmunitarias, sobre todo de rechazo del injerto y de EICFI, pero también la probabilidad de encontrar un donante adecuado. La llegada de la tipificación de antígenos de las clases I y II del HLA de resolución alta, unido al progreso en la profilaxis y tratamiento de la EICH, reduce la mortalidad relacionada con el trasplante y mejora los resultados. Los resultados de un donante voluntario no emparentado completamente compatible o con un solo alelo distinto son ahora análogos a los del TCMH de un hermano con un HLA idéntico, como indican los resultados del trasplante de donante no emparentado con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en la segunda remisión completa, la leucemia mielomonocítica juvenil o la talasemia (v. fig. 135-1).

El resultado de los trasplantes de donantes no emparentados es peor en los pacientes con otros trastornos, como la anemia de Fanconi, sobre todo por la elevada incidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante. Las disparidades en un donante no emparentado, como la disparidad en un antígeno con o sin disparidades alélicas en otros locus, o las múltiples disparidades alélicas en diferentes locus del HLA, se asocian a peores resultados. Para reducir el riesgo de EICH aguda se ha em-



N.º de casos en riesgo:

|     | 0  | 1  | 2  | 3  | 4  | 5 |
|-----|----|----|----|----|----|---|
| DFC | 48 | 28 | 25 | 19 | 14 | 9 |
| DNE | 52 | 26 | 20 | 16 | 9  | 4 |

Años después del trasplante

N.º de casos en riesgo:

|     | 0  | 1  | 2  | 3  | 4  | 5 |
|-----|----|----|----|----|----|---|
| DFC | 48 | 28 | 25 | 19 | 14 | 9 |
| DNE | 52 | 26 | 20 | 16 | 9  | 4 |

Figura 135-1. Estimaciones de Kaplan-Meier de la supervivencia sin complicaciones (SSC) (líneas superiores) y la mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) (líneas inferiores) en función del tipo de donante usado, donante familiar compatible (DFC) o donante no emparentado (DNE). El donante familiar compatible fue superior (55% de supervivencia sin complicaciones y 10% de mortalidad relacionada con el trasplante) al donante no emparentado (49% de supervivencia sin complicaciones y 16% de mortalidad relacionada con el trasplante). (De Locatelli F, Nollke P, Zecca M, y cois.: Hematopoietic stem cell transplantation [HSCT] in children with juvenile myelomonocytic leukemia [JMML]. Resultados de E W O S E B en Tíndido de 2005: 403-404). En el resultado, que es análogo al de un injerto no manipulado y una profilaxis farmacológica contra la EICH.

Las supervivencias de TCMH de donantes no emparentados incluyen sólo a pacientes trasplantados; estas cifras no tienen en cuenta a aquellos en los que no se encuentra ningún donante. En los pacientes que precisan con urgencia un trasplante, el tiempo necesario para identificar un donante adecuado a partir de un grupo, establecer su idoneidad y obtener las células puede llevar a una recaída y un fracaso del trasplante. En los pacientes que no tienen un donante compatible o que necesitan urgentemente un trasplante, la atención se ha centrado en la sangre de cordón de sujeto no emparentado y el familiar, que tienen tres locus distintos haploideéntico.

**TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL** El trasplante de SCU es una opción viable en niños que necesitan un TCMH alógeno. Varios cientos de niños se han curado con un trasplante de SCU de sujeto emparentado o no. Ofrece la ventaja de una fácil obtención, la falta de riesgos para los donantes, el menor riesgo de transmisión de infecciones y, para trasplantes de donantes no emparentados, la disponibilidad inmediata de células conservadas en frío, porque la mediana de tiempo desde el inicio de la búsqueda hasta el trasplante es de 3-4 semanas. Las diferencias en hasta dos de los seis antígenos no excluyen el trasplante, ya que los linfocitos T vírgenes de la sangre del cordón son menos capaces de provocar una EICH que los linfocitos T del donante maduro en la sangre periférica o la médula ósea.

Comparados con los niños trasplantados de donantes de médula ósea no emparentados compatibles, los receptores de trasplantes de SCU tienen menos probabilidad de mantener una implantación duradera de las células del donante, la recuperación hematopoyética se retrasa, la incidencia de EICH aguda y crónica es menor, y la mortalidad relacionada con el trasplante es mayor en el período temprano posterior al trasplante debido a complicaciones infecciosas. El mayor riesgo de infecciones mortales se debe, sobre todo, a la lenta recuperación de los neutrófilos y a la falta de linfocitos T que hayan tenido encuentros con antígenos (me-

moria), que no se transfieren en la SCU. Los linfocitos T memoria contribuyen a una reconstitución inmunitaria temprana de los niños tras un trasplante de célula madre alógena de la sangre periférica o de médula ósea no manipulada.

El número de células infundidas se correlaciona inversamente con la mortalidad acumulada relacionada con el trasplante, y los niños que reciben menos células por kg de peso corporal del receptor tienen mayor riesgo de complicaciones mortales. El asentamiento del injerto es una preocupación significativa cuando las células nucleadas son  $<2,0 \times 10^6/\text{kg}$  de peso corporal del receptor. Como una unidad de sangre de cordón suele contener entre  $8 \times 10^6$  y  $1,5 \times 10^7$  células, no es sorprendente que el trasplante de SCU no sea una práctica habitual en adolescentes o adultos con un peso corporal  $>40$  kg. Se están estudiando formas de aumentar el número de células infundidas, como el trasplante de dos unidades en el mismo paciente o la expansión ex vivo de células madre hematopoyéticas de la sangre de cordón.

A pesar de la baja incidencia de EICH aguda y crónica, el riesgo de recidiva de la leucemia no aumenta después del trasplante de SCU. Los resultados a largo plazo de los trasplantes de SCU son parecidos a los del trasplante con otras fuentes de células madre hematopoyéticas. Los resultados han sido particularmente prometedores en niños con leucemia mielocítica aguda trasplantados con células de sangre de cordón de un donante no emparentado y en niños con hemoglobinopatías con trasplantes de SCU de familiar.

**TRASPLANTES HAPLOIDEÉNTICOS.** El trasplante haploideéntico ofrece una fuente inmediata de células madre hematopoyéticas a casi todos los pacientes con leucemia que no encuentran un donante compatible, ya sea familiar o no, o una unidad de sangre de cordón adecuada. Casi todos estos niños tienen al menos un familiar haploideéntico, con tres locus diferentes, que puede estar disponible pronto como donante. Los pocos pacientes que rechazan el trasplante haploideéntico tienen la ventaja de poder contar con rapidez, con otro donante dentro del círculo familiar.

La eliminación eficaz de los linfocitos T del donante impide la EICH aguda y crónica, incluso cuando se usa médula ósea de un pariente haploideéntico que difiere en tres locus principales del HLA. Los beneficios de la eliminación de los linfocitos T se demostraron por primera vez en el trasplante de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), con la prevención de la EICH tras la reducción logarítmica en tres niveles de los linfocitos T. Se han realizado más de 300 trasplantes en pacientes con IDCG usando donantes haploideénticos en todo el mundo, con una frecuencia alta de reconstitución inmunitaria parcial o completa a largo plazo.

Cuando los pacientes con leucemia aguda rechazan un injerto de médula ósea haploideéntica, es esencial una megadosis de células madre de la sangre periférica movilizadas con G-CSF para superar la barrera del HLA. Como en los pacientes con una IDCG, una eliminación amplia de los linfocitos T del injerto evita la EICH. El protocolo de acondicionamiento incluye la irradiación corporal total (ICT), fludarabina, tiotepa y globulina antitumoral (ATG). En una serie extensa de adultos con leucemia aguda de riesgo alto, los trasplantes haploideénticos se asociaron a un asentamiento completo del injerto en  $>95\%$ , una recuperación hematopoyética rápida y una incidencia muy baja de EICH aguda de grado II-IV, sin la necesidad de una supresión inmunitaria posterior al trasplante como profilaxis. Se han publicado frecuencias similares de implantación, sin EICH, en niños con leucemia aguda tras el condicionamiento con quimioterapia y anticuerpos contra los linfocitos T.

De estos resultados emanan varios principios. Primero, la dosis umbral en trasplantes haploideénticos de linfocitos T ( $2-4 \times 10^6/\text{kg}$ ) para la EICH en pacientes con IDCG es válida para los pacientes con leucemia. La dosis umbral se define en el contexto de concentraciones sustanciales de anticuerpos anti-T, como ATG o anticuerpos anti-CD3 (anti-OKT3), que forman parte del régimen acondicionador muy inmuno-mioloelminador. Segundo, una megadosis de células CD34<sup>+</sup> purificadas es crucial para superar la barrera de los precursores de linfocitos T citotóxicos residuales contra el donante.

**ALORREACTIVIDAD DE LINFOCITOS NK DEL DONANTE FRENTE AL RECEPTOR.** La alorreactividad de linfocitos citotóxicos espontáneos (NK)

del donante frente al receptor es un fenómeno biológico que es único de los trasplantes incompatibles. Deriva de una diferencia entre clones NK del donante, que portan receptores inhibidores específicos frente a las moléculas de la clase I del MHC propio, y los ligandos de la clase I del MHC de las células receptoras. Los linfocitos NK están preparados para provocar citólisis mediante varios receptores activadores. Los linfocitos NK humanos discriminan las formas alélicas de las moléculas del MHC a través de receptores de tipo Ig de linfocito citolítico (KIR), que están distribuidos de forma clonal de manera que cada célula del repertorio lleva al menos un receptor que es específico frente a moléculas de la clase I del MHC propio. Como los linfocitos NK coexpresan receptores inhibidores frente a las moléculas de la clase I del MHC propio, no lisan a las células propias. Cuando se enfrentan a objetivos alogénos, los linfocitos NK perciben la falla de expresión de alelos de la clase I propios y median alorreaacciones. En los trasplantes incompatibles hay muchas parejas de donantes y receptores en las que el inhibidor NK del donante (KIR) no reconoce los alelos de la clase I del receptor como propios. En consecuencia, los linfocitos NK del donante no se bloquean y se activan para lisar las células linfocitopoyéticas del receptor.

El trasplante de donantes haploidenticos con alorreaactividad NK controla la recaída de la leucemia mielocítica aguda (LMA) y mejora la implantación del injerto sin producir EICH. Los estudios de TCMH incompatibles demuestran que las disparidades en la clase I del MHC, que generan una respuesta alorreactiva de los linfocitos NK del injerto frente al huésped, erradican la leucemia mielocítica, mejoran la implantación y protegen de la EICH mediada por linfocitos T. La falta de un donante con alorreaactividad NK es el factor de riesgo independiente más fuerte de recaída de la LMA tras el ajuste en función del estado morbo-ejemplar momento del trasplante. En los niños con leucemia aguda, estudios recientes confirman que el trasplante de donantes haploidenticos con una posible alorreaactividad NK disminuye el riesgo de recaída. El potencial de alorreaactividad NK del donante contra el receptor, que puede predecirse a partir de la tipificación estándar del HLA, se recomienda cuando se selecciona el donante de elección entre los familiares incompatibles.

Puede esperarse que aparezca alorreaactividad NK en alrededor del 50% de los trasplantes DNC realizados en presencia de una o más disparidades entre alelos del HLA. Son necesarios estudios prospectivos para determinar si pueden llevarse a cabo estrategias que aprovechen la alorreaactividad NK del donante contra el receptor en trasplantes haploidenticos (dosis altas de células madre, eliminación de linfocitos T y ninguna inmunosupresión después del trasplante) para mejorar el resultado en los trasplantes DNC.

La búsqueda de donantes con alorreaactividad NK, que puede exigir extenderse más allá de los familiares inmediatos, aumenta las posibilidades de encontrar una «incompatibilidad perfecta» del 30 al 60%. Primero se determina el tipo de HLA del candidato para el trasplante. Los candidatos que expresen alelos de la clase I pertenecientes a los tres grupos de la clase I reconocidos por KIR (grupo 1 de HLA-C, grupo 2 de HLA-C y alelos del HLA-Bw4) bloquearán todos los linfocitos NK de todos los donantes y pertenecen al tercio de la población que es resistente a la citólisis por alorreaactividad NK. Los pacientes que expresan sólo uno o dos de estos grupos de alelos pueden encontrar donantes con alorreaactividad NK.

La tipificación del HLA del donante identifica familiares que no expresan el grupo(s) de la clase I expresado por el paciente y, por tanto, tienen la posibilidad de presentar alorreaactividad NK. No todos los KIR inhibidores están presentes en el 100% de la población. KIR2DL2/3, el receptor del grupo 1 del HLA-C, está en todas las personas; KIR2DL1, el receptor del grupo 2 del HLA-C está en el 97% de las personas; y KIR3DL1, el receptor de los alelos del HLA-Bw4, está en alrededor del 90%. La genotipificación del KIR del donante asegura que el donante exprese los linfocitos NK relevantes.

En las discrepancias en el HLA-Bw4, incluso cuando es el gen de KIR3DL1, los estudios del repertorio NK muestran linfocitos NK alorreactivos en alrededor de las dos terceras partes de los sujetos. Esto puede deberse a que aparecen en frecuencias muy variables o porque las variantes alélicas de KIR3DL1 pueden no permitir la expresión del receptor en la membrana celular. Por tanto, en las discrepancias del HLA-Bw4 es necesario evaluar el repertorio NK del donante.

**TABLA 135-1. Indicaciones para el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo en enfermedades infantiles**

- Leucemia mielocítica aguda en primera y segunda remisiones completas
- Leucemia linfoblástica aguda tras una recaída extramedular aislada
- Recaída de linfoma de Hodgkin o no hodgkiniano
- Neuroblastoma en estadio IV
- Rhabdomyosarcoma en estadio IV
- Tumores encefálicos de riesgo alto, recidivados o resistentes
- Sarcoma de Ewing en estadio IV
- Enfermedades autoinmunitarias graves resistentes a tratamientos tradicionales

## TRASPLANTE DE CÉLULA MADRE HEMATOPOYÉTICA AUTÓGENO

El trasplante autólogo, usando la propia médula almacenada del paciente, se asocia a un riesgo muy bajo de complicaciones relacionadas con el trasplante que sean peligrosas para la vida, aunque la principal causa de fracaso es la recidiva de la enfermedad. La médula ósea fue la única fuente de células madre empleada en pacientes que recibían autotransfusiones; en los últimos años, la gran mayoría de los pacientes tratados con TCMH autógenos reciben progenitores hematopoyéticos movilizados en la sangre periférica por medio de citocinas (sobre todo G-CSF) o por medio de citocinas más fármacos citotóxicos. Cuando se compara con la médula ósea, el uso de progenitores de la sangre periférica se asocia a una recuperación hematopoyética más rápida y a un resultado comparable. Una preocupación importante en los pacientes con neoplasias malignas que reciben un TCMH autólogo es el riesgo de reinfundir células malignas con el injerto; los progenitores tumorales contenidos en el injerto pueden contribuir a la recidiva de la enfermedad maligna original. Esta observación ha proporcionado la base de la purga tumoral usando estrategias avanzadas dirigidas a reducir o eliminar la contaminación tumoral en el injerto.

El TCMH autólogo se emplea sobre todo para evitar las recaídas en los pacientes con LMA, que alcanzan la remisión completa tras el tratamiento de inducción, y también en algunos niños con recaídas de linfomas y ciertos tumores sólidos (v. tabla 135-1).

Mientras que algunos estudios con distribución aleatoria señalan una ventaja en cuanto a supervivencia sin complicaciones en los pacientes con LMA comparados con los tratados con quimioterapia sola, otros informes no han confirmado esta observación. La probabilidad de supervivencia sin complicaciones en los niños con LMA en la primera remisión completa que reciben TCMH autógenos se ha situado entre el 40 y el 60%. La purga ex vivo de células de la médula ósea con mafosfamida ha reducido el riesgo de recidiva de la enfermedad en niños con LMA en la primera remisión completa que recibieron un trasplante autólogo.

Los pacientes con linfomas sensibles y carga tumoral pequeña muestran resultados favorables tras un TCMH autólogo, con supervivencias sin complicaciones del 50-60%, mientras que los pacientes de riesgo alto con tumores voluminosos o enfermedad poco reactiva al tratamiento tienen un pronóstico sombrío, con una supervivencia del 10-20%.

Algunos estudios indican que, comparado con la quimioterapia y radioterapia tradicionales, el TCMH autólogo puede ser ventajoso en cuanto a supervivencia sin complicaciones en niños con LLA en la segunda remisión completa tras una recaída extramedular aislada (recaída en SNC, testicular).

El TCMH autólogo en pacientes con un neuroblastoma de grado alto se asocia a mejores resultados que la quimioterapia tradicional, en especial en los pacientes tratados con ácido 13-cis-retinoico tras el trasplante.

En los niños con tumores encefálicos con riesgo alto de recaída, o resistencia a la quimioterapia e irradiación tradicionales, la toxicidad limitante de la dosis para el tratamiento intensificador es la mielosupresión, lo que deja un hueco para el rescate con células madre. Varios estudios han proporcionado resultados alentadores para los pacientes con diferentes tipos histológicos de tumores encefálicos tratados con TCMH autólogo.



## Capítulo 136 ■ Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y rechazo

La principal causa de morbilidad y mortalidad tras un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) alógeno es la EICH, que se debe al asentamiento de linfocitos inmunocompetentes en un huésped inmunodeficiente con diferencias de histocompatibilidad entre el injerto y el huésped, lo que da lugar a la activación de los linfocitos T del donante contra los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) del huésped. La EICH se clasifica en EICH aguda, que aparece en los 3 meses siguientes al trasplante, y en EICH crónica, que, aunque relacionada, es una enfermedad diferente.

**EICH AGUDA.** La EICH aguda se debe a linfocitos T alorreactivos del donante en el injerto que atacan antígenos del receptor no compartidos presentes en los tejidos diana. Un círculo en dos pasos genera el síndrome clínico. Primero, el daño tisular inducido por el acondicionamiento activa a las células presentadoras de antígeno (APC) del receptor, que presentan aloantígenos del receptor a los linfocitos T del donante transferidos con el injerto. Segundo, en respuesta a antígenos del receptor, los linfocitos CD4+ del donante se expanden y generan citocinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 2 (IL-2) y el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) que provocan lesiones titulares y promueven la diferenciación de los linfocitos T CD8+ citotóxicos, que, a su vez, matan a las células del receptor y lesionan más los tejidos.

La EICH aguda suele aparecer a las 2 a 5 semanas del trasplante. Las manifestaciones primarias son un exantema maculopapular eritematoso, una anorexia persistente, vómitos y diarrea, y la afectación hepática con aumento de las concentraciones de bilirrubina, alanina-aminotransferasa, aspartato-aminotransferasa y losfataasa alcalina (v. tabla 136-1). El diagnóstico puede exigir una biopsia cutánea, hepática o endoscópica para su confirmación. Se ve la lesión endotelial y los infiltrados linfocíticos en los órganos afectados. La epidermis y los folículos pilosos de la piel se dañan, los conductos biliares hepáticos pequeños muestran una ruptura segmentaria y hay una destrucción de las criptas y úlceras mucosas en el tubo digestivo. La EICH aguda de grado I (sólo exantema cutáneo) tiene un pronóstico favorable y no precisa a menudo tratamiento (v. fig. 136-1). La EICH aguda de grado II es una enfermedad multiorgánica moderadamente grave que exige tratamiento. La EICH aguda de grado III es una enfermedad multiorgánica grave y la de grado IV es un trastorno que amenaza la vida y a menudo acaba con ella. La profilaxis estándar de la EICH se apoya sobre todo en la administración después del trasplante de fármacos inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, o combinaciones de metotrexato o prednisona, anticuerpos contra los linfocitos T, micofenolato mofetilo y otros fármacos inmunosupresores. Otro método, que se ha usado ampliamente en la práctica clínica, es intentar eliminar los linfocitos T del injerto (vaciado de linfocitos T). Cualquier forma de profilaxis de la EICH puede socavar la reconstitución inmunitaria posterior al trasplante, lo que aumenta el riesgo de muertes relacionadas con infecciones.



Figura 136-1. Enfermedad de injerto contra huésped de la piel con afectación del pabellón auricular, el brazo, el hombro y el tronco. Véanse también las láminas en color. (Por cortesía de Evan Farmer, MD.)

A pesar de la profilaxis, aparece una EICH aguda significativa en = 30% de los receptores de TCMH de un hermano compatible y en hasta el 60% de los receptores de TCMH de donantes no emparentados. El riesgo de EICH aguda aumenta por factores como el diagnóstico de una enfermedad maligna, edades avanzadas del donante y el receptor y, en pacientes que reciben un aloinjerto sin manipular, la profilaxis de la EICH con un solo fármaco. La EICH aguda suele tratarse con glucocorticoides, globulina antitimocítica, fotoféresis extracorpórea o anticuerpos monoclonales contra moléculas expresadas en los linfocitos T o citocinas que aparecen en la cascada inflamatoria, lo que subraya la fisiopatología de la EICH.

**EICH CRÓNICA.** La EICH crónica aparece o persiste >3 meses después del trasplante y es la complicación tardía más frecuente del TCMH alógeno, con una incidencia de = 25% en los niños. La EICH crónica es la principal causa de mortalidad y morbilidad sin relación con la recaída en los que han sobrevivido mucho tiempo con un TCMH. La EICH aguda se ha reconocido como el factor más importante que predice la aparición de la forma crónica de la enfermedad. El uso de voluntarios no emparentados compatibles como donantes, y de sangre periférica como fuente de células madre, ha aumentado la incidencia y gravedad de la EICH crónica. Otros factores que predicen la aparición de la EICH crónica son las edades avanzadas del donante y el receptor, el donante femenino para un receptor masculino, el diagnóstico de neoplasia maligna y el uso de la irradiación corporal total (ICT) como parte del régimen preparatorio.

La EICH crónica es un trastorno de la regulación inmunitaria caracterizado por la producción de autoanticuerpos, el aumento del depósito de colágeno y la fibrosis, y por síntomas parecidos a los de los pacientes con enfermedades autoinmunitarias. Las citocinas predominantes en la fisiopatología de la EICH crónica suelen ser citocinas del tipo II como la IL-4, la IL-5 y la IL-13. La IL-4 y la IL-5 contribuyen a la

**TABLA 136-1.** Estadificación y graduación clínica de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH)

| ESTADIO | PIEL  | HÍGADO                    | INTESTINO                              |
|---------|---|---------------------------|--|
| +       | Erupción maculopapulosa <25% de la superficie corporal            | 2-3 mg/dl de bilirrubina  | >500 ml de diarrea/día                 |
| ++      | Erupción maculopapulosa 25-50% de la superficie corporal          | 3-6 mg/dl de bilirrubina  | >1.000 ml de diarrea/día               |
| +++     | Eritrodermia generalizada   | 6-15 mg/dl de bilirrubina | >1.500 ml de diarrea/día               |
| ++++    | Eritrodermia generalizada con formación de ampollas y descamación | >15 mg/dl de bilirrubina  | Dolor abdominal intenso con o sin íleo |

| GRADO DE EICH | ESTADIO CUTANEO | ESTADIO HEPÁTICO | ESTADIO INTESTINAL | DETERIORO DEL ESTADO CLINICO |
|---------------|-----------------|------------------|--------------------|------------------------------|
| I             | +++             | 0                | 0                  | Ninguno                      |
| II            | ++++            | +                | +                  | Leve                         |
| III           | +++++           | +++++            | +++++              | Acentuado                    |
| IV            | +++++           | +++++            | +++++              | Extremo                      |

Adaptada de Thomas ED, Storb R. Clift RAY cols.: Bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1975; 292:832-902.



eosinofilia y la hiperactividad del linfocito B con aumento de los títulos de IgM, IgG e IgE. Las gammapatías monoclonales asociadas indican una alteración de la regulación clonal. La EICH crónica depende del desarrollo y persistencia de linfocitos T del donante que no toleran al receptor. Podrían derivar del inoculo original del donante o del timo del receptor, que se ha dañado fruto de la EICH aguda. La maduración de las células madre trasplantadas dentro de un timo dañado podría llevar a errores en la selección negativa y a la producción de células que no toleran antígenos del receptor y, por tanto, son autorreactivas o, de forma más precisa, a **reaccionan frente al receptor**. Esta actividad inmunitaria continua da lugar a las manifestaciones clínicas que recuerdan a una enfermedad autoinmunitaria sistémica con lesiones cutáneas liquenoides y esclerodermias, síndrome seco, artritis, contracturas articulares, bronquiolitis obliterante y degeneración de conductos biliares con colestasis.

Los pacientes con una EICH crónica que afecta sólo a la piel y al hígado tienen una evolución favorable (v. fig. 136-2). La enfermedad multiorgánica extensa puede asociarse a una calidad de vida muy mala, infecciones recidivantes asociadas a regímenes inmunosupresores prolongados para controlar la EICH y a una elevada mortalidad. La morbilidad y mortalidad son mayores en pacientes con un inicio **progresivo** de una EICH crónica que sigue directamente a una EICH aguda, intermedias en aquellos con un inicio **quiescente** tras la resolución de una EICH aguda y menores en los pacientes con un inicio **nuevo** sin una EICH aguda. La monoterapia con prednisona o ciclosporina es el tratamiento estándar en el momento actual, aunque se han empleado otros tratamientos, como talidomida y la fotoféresis extracorpórea, con un éxito variable. Como consecuencia de una inmunosupresión prolongada, los pacientes con una EICH crónica son particularmente proclives a las infecciones y deben recibir la profilaxis antibiótica adecuada, incluida trimetoprima-sulfametoxazol. La EICH crónica se resuelve en la mayoría de los pacientes pero puede precisar 3 años de tratamiento inmunosupresor antes de que se pueda retirar el tratamiento sin que recidive la enfermedad.

El fracaso del injerto es una complicación grave que expone a los pacientes a un riesgo alto de infección mortal. El **fracaso primario del injerto** se define como la imposibilidad de alcanzar un recuento de neutrófilos de  $0,2 \times 10^9/L$  a los 21 días del trasplante. El **fracaso secundario del injerto** es la pérdida de los recuentos sanguíneos tras un asentamiento inicial transitorio de las células del donante. Las causas del fracaso del injerto tras un trasplante autólogo o alogeno son el trasplante de una dosis inadecuada de células madre y las infecciones víricas, como el citomegalovirus (CMV) o el virus herpes humano del tipo 6 (HHV6). Pero el fracaso del injerto tras un trasplante alogeno se debe,

sobre todo, a un rechazo inmunitario del injerto por parte de los linfocitos T residuales del receptor que sobreviven al régimen acondicionador. El diagnóstico del fracaso del injerto debido a un mecanismo inmunitario se basa en el examen de la sangre periférica y de un aspirado y biopsia de la médula ósea, junto al análisis molecular del estado quimérico. La persistencia de linfocitos del huésped en los receptores de trasplantes alogenos con fracaso del injerto indica un rechazo inmunitario. El riesgo de rechazo del injerto inmunitario es mayor en los pacientes con discordancias en el HLA, injertos en los que se han eliminado los linfocitos T, regímenes acondicionadores de menor intensidad y trasplantes de escasas células madre, y en los receptores sensibilizados a los antígenos del HLA o, con menor frecuencia, a antígenos de histocompatibilidad secundarios. La alosensibilización surge como consecuencia de transfusiones previas de hemoderivados, y se observa en particular en receptores con anemia aplásica, anemia falciforme y talasemia. En el TCMH para enfermedades no malignas, como la inucopolisacaridosis, el fracaso del injerto también lo facilita la falta de un tratamiento previo con fármacos citotóxicos e inmunosupresores. En la talasemia, el fracaso del injerto también lo facilita la expansión de células hematopoyéticas. La profilaxis de la EICH con metotrexato, un antimetabolito, y la profilaxis frente a las infecciones con trimetoprima-sulfametoxazol o ganciclovir también pueden retrasar el asentamiento del injerto.

El tratamiento del fracaso del injerto suele exigir la eliminación de todas las posibles sustancias mielotóxicas del régimen terapéutico y el intento de un ensayo corto con factores de crecimiento hematopoyéticos, como G-CSF. El fracaso del injerto debido a una recaída se trata con infusiones de linfocitos del donante (ILD) o quimioterapia citorréductora seguida de ILD, un segundo régimen mioelminador o ambas y del trasplante. Cuando se debe a un rechazo, se trata con un segundo régimen mioelminador y el trasplante. Los regímenes preparatorios estándar se toleran generalmente mal si se administran menos de 100 días después de un trasplante debido a los efectos tóxicos acumulados. El uso de regímenes que combinan anticuerpos anti-CD3 con dosis altas de glucocorticoides ha conseguido el asentamiento del injerto en >50% de los pacientes.

## Capítulo 137 ■ Complicaciones infecciosas del TCMH

### Capítulo 137 Complicaciones infecciosas del TCMH

Los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) experimentan una inmunodeficiencia transitoria pero profunda. Inmediatamente después del trasplante, debido a que no hay neutrófilos, los pacientes son particularmente proclives a las infecciones bacterianas y micóticas. En consecuencia, la mayoría de los centros comienza el tratamiento antibiótico y antimicótico profiláctico durante el régimen acondicionador. A pesar de estas medidas profilácticas, la mayoría de los pacientes presenta fiebre y signos de infección en el período temprano posterior al trasplante. Los microorganismos patógenos frecuentes son bacterias entéricas y hongos, como *Candida* y *Aspergillus*. Una vía venosa central, que suele emplearse en todos los niños con TCMH, es un factor de riesgo significativo de infecciones bacterianas y micóticas, y las especies de estafilococos y *Candida* son los más frecuentes en las infecciones relacionadas con catéteres (v. cap. 178).

Los receptores de TCMH siguen teniendo un mayor riesgo de sufrir infecciones graves incluso después de normalizarse el recuento de neutrófilos, porque el número y función de los linfocitos T continúa bajo durante meses después del trasplante. Los receptores de trasplantes de donantes no emparentados tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedad de injerto contra huésped (EICH), que es por sí misma un factor de riesgo adicional de infecciones micóticas y víricas oportunistas, como los tratamientos inmunosupresores asociados. Después de un trasplante de sangre de cordón, las infecciones son la consecuencia de un asentamiento del injerto de linfocitos T. El diagnóstico de EICH se basa en la presencia de



Figura 136-2. Enfermedad de injerto contra huésped de la piel con cambios esclerodérmicos. Véanse también las láminas en color. (Por cortesía de Evan Farmer, MD.)

La aspergilosis invasora sigue siendo una causa significativa de morbilidad y mortalidad infecciosa en los receptores de TCMH. A pesar de la administración rápida e intensiva de fármacos antimicóticos, los casos demostrados de aspergilosis siguen siendo difíciles de tratar, con una letalidad del 80-90%. La incidencia anual de aspergilosis invasora ha aumentado con el uso de células madre de fuentes alternativas. La incidencia es del 7,3% en receptores de trasplantes de donante emparentado con HLA compatible y del 10,5% en pacientes con el aloinjerto procedente de un familiar con HLA incompatible o un voluntario no emparentado. La mayoría de los casos de aspergilosis se diagnostican 40 a 180 días después del TCMH, el 30% <40 días y el 17% >6 meses después del trasplante. El riesgo de sufrir una aspergilosis también está influenciado por la EICH, el tratamiento corticosteroideo, la infección por CMV posterior al trasplante, las infecciones respiratorias víricas, la edad aumentada y la neutropenia prolongada.

La infección por *Aspergillus* se origina a menudo en la mucosa de la vía respiratoria superior. Deben buscarse lesiones tempranas en la nariz en los pacientes con neutropenia que tengan fiebre y una mínima epistaxis. La extensión rápida a los senos paranasales adyacentes, la órbita o la cara es habitual, con o sin la aparición de lesiones pulmonares. La aspergilosis invasora suele debutar en forma de un infiltrado pulmonar agudo, de progresión rápida y muy consolidado. La infección progresa por extensión directa a través del tejido y por diseminación hematogena al encéfalo y otros órganos. La primera observación en la TC es uno o más pequeños nodulos pulmonares. A medida que el nódulo crece, el núcleo central denso de tejido infartado se rodea de edema o hemorragia, formando un anillo borroso, el signo del halo. Este anillo desaparece en pocos días a medida que el núcleo denso crece. En los pacientes neutropénicos, cuando la función de la médula ósea se recupera, el núcleo central infartado se cavila creando el signo de la media luna. La profilaxis y tratamiento antimicótico incluye el aislamiento del paciente en una habitación con flujo de aire laminar o presión positiva y anfotericina B liposómica y compuestos azoles (itraconazol) para evitar la aparición o progresión de la infección. La aspergilosis no responde satisfactoriamente a los fármacos antimicóticos solamente, y los pacientes continúan en riesgo hasta que la función y el número de los linfocitos T se recuperen. Esta es la razón del uso de estrategias para acelerar la recuperación de las respuestas inmunitarias específicas frente a los microorganismos patógenos.

La infección por citomegalovirus (CMV) sigue siendo la complicación vírica más común y potencialmente grave en los pacientes que reciben TCMH alogénos. La positividad en las pruebas serológicas del CMV es un factor de riesgo independiente de la mortalidad, incluso en receptores de trasplantes de hermanos o donantes no emparentados compatibles. El CMV es por sí mismo inmunosupresor, ya que altera la función de las células dendríticas. Ganciclovir, el fármaco más usado contra el CMV, puede provocar leucopenia y supresión inmunitaria del linfocito T.

El período de máximo riesgo de infecciones por el CMV es de 1-4 meses tras el trasplante. Hasta que se desarrollen respuestas de linfocitos T específicas frente al CMV varios meses después del trasplante, la infección por el CMV puede dar lugar a una variedad de síndromes como la fiebre, la leucopenia, la trombocitopenia, la hepatitis, la neumonitis, la esofagitis, la gastritis y la colitis. La neumonía por CMV, la complicación más grave de este tipo de infección, aparece en hasta el 15-20% de los receptores de trasplantes de médula ósea, con una letalidad del 85%. El riesgo es mayor entre 5 y 13 semanas después del trasplante. Los factores de riesgo incluyen ciertos tipos de tratamiento inmunosupresor, la EICH aguda, la mayor edad, la viremia y la positividad de las pruebas serológicas frente al CMV antes del trasplante.

La afectación digestiva por el CMV puede llevar a úlceras en el esófago, el estómago, el intestino delgado y el colon que pueden dar lugar a hemorragias y perforaciones. La taquipnea, la hipoxia y la tos seca señalan una afectación respiratoria. La radiografía de tórax revela a menudo infiltrados intersticiales o reticulonodulares bilaterales, que comienzan en la periferia de los lóbulos inferiores y se propagan en sentido centrípeto y superior. El diagnóstico diferencial comprende la infección por *Pneumocystis carinii* y otros microorganismos víricos, bacterianos o micóticos, la hemorragia pulmonar y la lesión secundaria a irradiación o tratamiento con fármacos citotóxicos.

Las infecciones mortales por CMV se asocian a menudo a una viremia persistente y a afectación multiorgánica. En los años 80, el trata-

miento antivírico se retrasaba hasta que aparecían síntomas claros de infección por el CMV, lo que condujo a una incidencia alta de muertes. La enfermedad provocada por el CMV se ha evitado en gran medida mediante la profilaxis y un método preventivo. La profilaxis se basa en la administración de fármacos antivíricos a todos los pacientes durante una mediana de duración de 3 meses tras el trasplante. Los principales inconvenientes son la toxicidad farmacológica, la aparición de una enfermedad tardía por el CMV, sobre todo la neumonía, tras la retirada de la profilaxis, el tratamiento de los pacientes con bajo riesgo de infección por el CMV y la baja rentabilidad. El tratamiento preventivo, o previo a los síntomas, pretende tratar sólo a los pacientes seropositivos con reactivación del CMV que tienen riesgo de presentar una enfermedad patente, y comienza con la administración de fármacos antivíricos para detectar el CMV en la sangre mediante cualquier análisis. Los análisis más usados son la antigenemia del CMV (pp65) y la detección de ADN de CMV, que se han usado para decidir el tratamiento cuando se positivizan o alcanzan un umbral predeterminado. Los principales inconvenientes de esta estrategia son la vigilancia continua que exige y la aparición a veces tardía de la enfermedad por el CMV. Suelen usarse ganciclovir y foscarnet para la profilaxis y el tratamiento preventivo de la infección por el CMV.

La enfermedad linfoproliferativa relacionada con el virus de Epstein-Barr (VEB) (ELP-VEB) es una complicación importante del TCMH y del trasplante de órganos sólidos. En los pacientes que reciben un TCMH, los procedimientos de eliminación de los linfocitos T que respetan los linfocitos B, así como el uso de donantes emparentados o no con un HLA parcialmente compatible, son factores de riesgo para la aparición de la ELP-VEB. Estos trastornos suelen aparecer en los primeros 1 a 4 meses del trasplante en forma de linfomas difusos grandes de grado alto de linfocitos B, que son oligoclonales o monoclonales, expresan todo el espectro de antígenos del VEB y proceden del donante. Las concentraciones altas de ADN de VEB en la sangre y el crecimiento espontáneo en el laboratorio de líneas de células linfoblastoides-VEB predicen la aparición de la ELP-VEB.

En los huéspedes inmunodeprimidos, la ELP-VEB se origina de un déficit en los linfocitos T citotóxicos (CTL) específicos frente al virus, que controlan el crecimiento de los linfocitos B infectados por el VEB. Esta observación proporcionó la base para la obtención de estrategias de tratamiento celular adoptivo para restaurar la competencia inmunitaria específica frente al VEB. La infusión de leucocitos del donante (ILD) no seleccionados, el primer intento de inmunoterapia adoptiva dirigido contra el VEB en los seres humanos, consigue la remisión de la ELP-VEB, pero expone a los pacientes a un riesgo alto de sufrir una EICH con repercusión clínica y no es adecuada para pacientes con injertos procedentes de donantes con un HLA incompatible. Un método más seguro es la infusión de líneas de CTL específicas frente al VEB generadas en el laboratorio de origen donante, que contienen linfocitos T CD4+ y CD8+. Estas líneas de CTL evitan las enfermedades linfoproliferativas en los pacientes considerados de riesgo alto, como los pacientes con TCMH sin linfocitos T procedentes de donantes con HLA diferente, y curan la ELP. En los últimos años, el uso de anticuerpos monoclonales contra el CD20, una molécula expresada en los linfocitos B, ha reducido significativamente la incidencia y gravedad de la ELP relacionada con el VEB.

## Capítulo 138 ■ Efectos tardíos del TCMH

### Capítulo 138 • Efectos tardíos del TCMH

Muchos niños que reciben trasplantes de células madre hematopoyéticas (TCMH) sobreviven mucho tiempo. Junto a la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), las complicaciones a largo plazo son el retraso del crecimiento, la disfunción neuroendocrina, el retraso de la pubertad, la infertilidad, las segundas neoplasias malignas, las cataratas y otras complicaciones oculares, la leucoencefalopatía y la disfunción cardíaca y pulmonar.

Los niños que reciben un TCMH antes de la pubertad pueden sufrir un retraso del crecimiento, lo que impide alcanzar la altura final de adulto determinada por los genes. La reducción de la velocidad de ere-

cimiento es similar en los niños y en las niñas, y es frecuente en los pacientes que han recibido una irradiación corporal total (ICT) como parte del régimen preparatorio. El fraccionado de la irradiación influye menos en la altura que la ICT en una sola dosis, mientras que el uso de la radioterapia craneovertbral antes del trasplante influye negativamente en el crecimiento de forma sinérgica con la ICT. Un estudio de 175 niños <6 años, de 6-12 años o de 12-15 años de edad que recibían regímenes basados en la ICT y a los que no se trató con hormona de crecimiento describió una talla final de adulto 3,49, 1,92 y 0,37 DE por debajo de la media, respectivamente. La EICH crónica y su tratamiento con corticosteroides también pueden contribuir a alterar el crecimiento. Los estudios seriados de niños que reciben regímenes preparatorios con busulfán tienen una alteración del crecimiento menor, pero presentan el mismo fracaso gonadal que los regímenes basados en la ICT. Los regímenes preparatorios que usan sólo ciclofosfamida en niños trasplantados con anemia aplásica producen escaso efecto perjudicial, si es que alguno, sobre el crecimiento y el desarrollo.

La alteración del crecimiento de los pacientes que reciben ICT se debe sobre todo a la lesión directa de los cartílagos de crecimiento y al efecto de la ICT sobre el eje hipotálamo-hipofisario, lo que lleva a una producción baja de hormona de crecimiento (GH). El déficit de GH puede corregirse, al menos parcialmente, mediante la administración de un tratamiento hormonal de restitución. Debe hacerse una evaluación anual del crecimiento en todos los niños tras un TCMH. Los niños que muestran una menor velocidad de crecimiento deben estudiarse más mediante un estudio de la edad ósea y de la secreción de GH en respuesta a estímulos farmacológicos. Los estudios actuales pretenden identificar a los niños con déficit de GH a una edad más temprana y a administrar el tratamiento hormonal de restitución. La preocupación inicial sobre el posible riesgo de favorecer la recidiva de la enfermedad o de promover la aparición de neoplasias malignas secundarias en el tratamiento de restitución de GH no se ha confirmado, y éste se utiliza ampliamente.

El uso de la ICT durante el régimen preoperatorio que incluye la glándula tiroidea en el campo de irradiación puede resultar en un hipotiroidismo. Algunos niños que han recibido una sola dosis de ICT sufrieron un hipotiroidismo compensado (28-56%) o manifiesto (9-13%). El uso de la ICT fraccionada reduce la incidencia de hipotiroidismo compensado (10-14%) o manifiesto (<5%). Los niños <7 años en el momento del aloinjerto tienen mayor riesgo de hipotiroidismo. Los regímenes preparatorios a base sólo de quimioterapia tienen muchos menos efectos adversos sobre la función tiroidea normal. La zona lesionada por la radiación está a nivel de la glándula tiroidea en lugar de la hipófisis o el hipotálamo. El tratamiento con tiroxina es muy eficaz para el hipotiroidismo manifiesto, pero el tratamiento del hipotiroidismo compensado es más discutido, aunque hay pruebas de que el tratamiento hormonal de restitución puede reducir el riesgo de carcinoma tiroideo mediante la supresión de la liotropina (TSH). A pesar del tratamiento del hipotiroidismo, la incidencia de carcinoma tiroideo no es despreciable. Está indicada una ecografía anual de la glándula tiroidea para la identificación oportuna de nodulos en la glándula tiroidea con sospecha de tener un origen neoplásico. La incidencia acumulada de hipotiroidismo aumenta con el tiempo, lo que subraya la importancia de los estudios anuales de la función tiroidea.

Las hormonas gonadales son fundamentales para el crecimiento puberal normal, así como para el desarrollo de las características sexuales secundarias. Una proporción significativa de pacientes que reciben regímenes preparatorios con ICT muestra un desarrollo tardío de las características sexuales secundarias, debido a un fracaso primario ovárico o testicular. La evaluación de laboratorio de estos pacientes revela un aumento de la hormona estimulante del foliculo (FSH) y de la hormona luteínica (LH) con reducción del estradiol y de la testosterona. En estos pacientes está indicado un seguimiento cuidadoso con una evaluación anual de las puntuaciones de Tanner y de la función endocrina. El complemento de hormonas gonadales es útil en la insuficiencia gonadal primaria, y se administra junto a la hormona de crecimiento para evitar el crecimiento puberal precoz. La incidencia de déficit de hormonas sexuales es menor en los pacientes que reciben un régimen con busulfán, mientras que la infertilidad durante la fase adulta es un problema común de estos niños, así como de los pacientes preparados para el aloinjerto con ICT.

El riesgo global de aparición de una forma secundaria de cáncer es significativamente mayor tras un TCMH que en la población general. Aunque pocos estudios han analizado en concreto a pacientes pediátricos, los datos disponibles indican que la incidencia acumulada de una segunda neoplasia maligna muestra una tendencia ligera, pero continua, a aumentar con el tiempo. Se han identificado varios tipos de tumores secundarios en pacientes que han recibido un TCMH. Las neoplasias diagnosticadas con mayor frecuencia son los tumores encefálicos, los cánceres epiteliales y el carcinoma tiroideo. Se ha publicado que la menor edad, el sexo masculino, el uso de ICT durante el régimen preparatorio, la EICH crónica y una predisposición génica intrínseca a padecer cáncer (anemia de Fanconi) son factores de riesgo de neoplasias malignas secundarias tras el TCMH.

Las cataratas aparecen sobre todo en niños que han recibido un régimen preparatorio con ICT. La incidencia de cataratas es particularmente alta si la ICT se administra en una sola fracción (800-1.000 cGy). La introducción de la ICT fraccionada ha reducido mucho esta complicación en torno al 10-20% de los pacientes, de los que un tercio precisa una intervención quirúrgica. Los corticosteroides, empleados con frecuencia para tratar la EICH, también han favorecido la aparición de cataratas. A los receptores de TCMH también les puede aparecer un síndrome del ojo seco, o queratoconjuntivitis seca. A menudo se relaciona con la EICH crónica y la fibrosis por radiación de la glándula lagrimal, y se trata con lágrimas y lubricantes artificiales.

- Adams KM, Nelson JL: Microchimerism: An investigative frontier in autoimmunity and transplantation. *JAMA* 2004;291:1127-1131.
- Aggarwal S, Pittenger AIF: Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 2005;105:1815-1822.
- American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology and Section on Allergy/Immunology: Cord blood banking for potential future transplantation. *Pediatrics* 2007;119:165-170.
- Antoine C, Aluller S, Cant A, y cols., for the European Group for Blood and Marrow Transplantation, European Society for Immunodeficiency: Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: Report of the European experience 1968-1999. *Lancet* 2003;361:553-560.
- Atkinson K, Fibbe W, Champlin R, y cols. (editors): *Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation*, 3rd ed. Cambridge University Press, 2004.
- Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, y cols.: Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: A phase 11 study in 104 patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 2005;23:3447-3454.
- Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (editors): *Hematopoietic Cell Transplantation*, 3rd ed. Blackwell, 2004.
- Burgio GR, Gluckman E, Locatelli F: Ethical reappraisal of 15 years of cord blood transplantation. *Lancet* 2003;361:250-252.
- Cohen Y, Nagler A: Hematopoietic stem-cell transplantation using umbilical cord blood. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1287-1299.
- Cwynarski IC, Roberts IA, Iacobelli S, y cols.: Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. *Blood* 2003;102:1224-1231.
- Davies S, Ramsay NK, Klein IP, y cols.: Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:340-347.
- Einsele H, Hamprecht K: Immunotherapy of cytomegalovirus infection after stem-cell transplantation: A new option? *Lancet* 2003;362:1343-1344.
- Farag SS, Fehniger TA, Ruggeri L, y cols.: Natural killer cell receptors: New biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. *Blood* 2002;100:1935-1947.
- Ferrara JLM, Cooke KR, Deeg J (editors): *Graft vs. Host Disease*, 3rd ed. Marcel Dekker, 2004.
- Gluckman E, Rocha V, Arcese W, y cols., on behalf of the Eurocord Group: Factors associated with outcomes of unrelated cord blood transplant: Guidelines for donor choice. *Exp Hematol* 2004;32:397-407.
- Guardiola P, Pasquini R, Dokal I, y cols.: Outcome of 69 allogeneic stem cell transplantations for Fanconi anemia using HLA-matched unrelated donors: A study on behalf of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2000;95:422-429.
- Home AC, Janka G, Egeler RM, y cols.: Hematopoietic stem cell transplantation in Hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2005;129:622-630.
- Jacobson DA, Duerst R, Tse W, y cols.: Reduced intensity haemopoietic stem-cell transplantation for treatment of non-malignant diseases in children. *Lancet* 2004;364:156-162.

- Kårre K: A perfect mismatch. *Science* 2002;295:2029-2031.
- Kolb HJ, Schimcl A, Barret J, y cols.: Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. *Blood* 2004;103:767-776.
- La Nasa G, Giarclini G, Argioli F, y cols.: Unrelated donor bone marrow transplantation for thalassemia: The effect of extended haplotypes. *Blood* 2002;99:4350-4356.
- Le Blanc K, Ringdén O: Mesenchymal stem cells: properties and role in clinical bone marrow transplantation. *CHIT Opin Immunol* 2006;18:586-591.
- Locatelli F, Bruno B, Zecca M, y cols.: Cyclosporin A and short-term methotrexate versus cyclosporin A as graft versus host disease prophylaxis in patients with severe aplastic anemia given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA-identical sibling: Results of a GITMO/EMBT randomized trial. *Blood* 2000;96:1690-1697.
- Locatelli F, Nöllke P, Zecca M, y cols.: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children with juvenile myelomonocytic leukemia (JMML): Results of the EWOG-MDS/EBMT trial. *Blood* 2005;105:410-419.
- Locatelli F, Rocha V, Reed W, y cols., for the Eurocord Transplant Group: CBT Related umbilical cord blood transplantation in patients with thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2003;101:2137-2143.
- Locatelli F, Zecca M, Ronclerli R, y cols.: Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: Results of a randomized trial. *Blood* 2002;95:1572-1579.
- Michel G, Rocha V, Chevret S, y cols.: Unrelated cord blood transplantation for childhood acute myeloid leukemia: A Eurocord group analysis. *Blood* 2003;102:4290-4297.
- Parham P, McQueen 1<L: Alloreactive killer cells: Hindrance and help for haematopoietic transplants. *Nul lieu Immunol* 2003;3:108-122.
- Rocha V, Cornish J, Sievers EL, y cols.: Comparisons of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukaemia. *Blood* 2001;97:2962-2971.
- Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, y cols.: Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002;295:2097-2100.
- Ruggeri L, Mancusi A, Capanni M, y cols.: Exploitation of alloreactive natural killer cells in adoptive immunotherapy of cancer. *Curr Opin Immunol* 2005;17:211-217.
- Saarinén-Pihkala UM, Gustafsson G, Ringden O, y cols.: No disadvantages in outcome using matched unrelated donors as compared with matched sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *J Clin Oncol* 2001;19:3406-3414.
- Socie G, Curtis RE, Deeg HJ, y cols.: New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:348-357.
- Sodani P, Gaziev D, Polchi P, y cols.: New approach for bone marrow transplantation in patients with class 3 thalassemia aged younger than 17 years. *Blood* 2004;104:1201-1203.
- Souillet G, Rey S, Bertrand Y, y cols.: Outcome of unrelated bone marrow donor searches in 174 children resulting in 45 patients transplanted in the HLA-matched and -mismatched situation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:31-43.
- Steward CG, Jarish A: Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders. *Arch Dis Child* 2005;90:1259-1263.
- Strother D, Ashley D, Kellic SJ, y cols.: Feasibility of four consecutive high-dose chemotherapy cycles with stem cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor after craniospinal radiation: Results of a collaborative study. *J Clin Oncol* 2001;19:2696-2704.
- Velardi A, Ruggeri L, Moretta A, y cols.: NK cells: A lesson from mismatched hematopoietic transplantation. *Trends Immunol* 2002;23:438-444.
- Woods WG, Neudorf S, Gold S, y cols.: A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: A report from Children's Cancer Group. *Blood* 2001;97:56-62.
- Zecca M, Prête A, Rondelli R, y cols.: Chronic graft-versus-host disease in children: Incidence, risk factors, and impact on outcome. *Blood* 2002;100:1192-1200.



# Parte XIV ■ Enfermedades alérgicas

## Capítulo 139 ■ La alergia y las bases inmunitarias de las enfermedades atópicas Donald Y. M. Leung

El término alergia se refiere a los pacientes que expresan «un estado alterado de reactividad» frente a antígenos ambientales frecuentes. La mayoría de los pacientes alérgicos produce anticuerpos IgE frente a los antígenos que desencadenan su enfermedad; el término alergia representa la expresión clínica de las enfermedades alérgicas mediadas por la IgE. Estos individuos tienen una predisposición familiar a las enfermedades alérgicas que se manifiesta en forma de hiperreactividad en sus órganos diana, como el pulmón, la piel o la nariz. En los últimos decenios ha habido un aumento notable en la prevalencia de las enfermedades alérgicas. El aumento en la prevalencia de enfermedades alérgicas se ha atribuido a cambios en factores ambientales. Conocer la interacción de los genes de proclividad, la respuesta inmunitaria e inflamatoria y la interfase entre la célula epitelial y el ambiente es fundamental para la elaboración de tratamientos y métodos terapéuticos para los pacientes con alergia.

### ELEMENTOS CLAVE DE LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS

**ALÉRGENOS.** El término *alérgeno* se refiere a un antígeno que desencadena la respuesta IgE en sujetos con una predisposición génica. La mayoría de los alérgenos son proteínas que tienen masas moleculares entre 10-70 kDa; las moléculas <10 kDa no deberían entrecruzar moléculas de anticuerpos IgE adyacentes sobre las superficies de los mastocitos o los basófilos; la mayor parte de las moléculas >70 kDa no atraviesan las superficies mucosas con el fin de poder alcanzar las células presentadoras de antígeno para estimular al sistema inmunitario. Los alérgenos actúan con frecuencia en su estado natural como enzimas proteolíticas, lo que puede contribuir a una mayor permeabilidad de las mucosas y a la sensibilización. Esto incluye a varios alérgenos principales como el alérgeno I de *Dermaphagoides pteronyssinus* (*Derp* 1) del polvo de casa doméstico.

**LINFOCITOS T.** Todas las personas están expuestas a potenciales alérgenos. Los sujetos no atópicos responden con la proliferación de linfocitos T cooperadores del tipo 1 (Th1), que secretan citocinas como interferón (IFN)  $\gamma$  y, las cuales participan en la activación de anticuerpos IgG específicos frente al alérgeno. Los linfocitos Th1 suelen participar en la erradicación de los microorganismos intracelulares como las micobacterias, debido a la capacidad de las citocinas Th1 de activar los fagocitos y de favorecer la producción de anticuerpos opsonizadores y fijadores del complemento. Los sujetos alérgicos con predisposición génica responden con una expansión rápida de los linfocitos T cooperadores del tipo 2 (Th2), los cuales secretan citocinas que favorecen la síntesis de IgE y la eosinofilia.

Las respuestas atópicas comprenden la generación de anticuerpos IgE específicos frente al alérgeno, que son detectables mediante pruebas realizadas en el suero, o reacciones inmediatas positivas frente a extractos de alérgenos en las pruebas de punción cutánea (v. cap. 140). Las citocinas Th2 interleucina (IL) 4 e IL-13 desempeñan un papel clave en el cambio de isotipo inmunoglobulina a la IgE (fig. 139-I). La IL-5 y la IL-9 aumentan la síntesis de IgE e intervienen de manera importante en la diferenciación y desarrollo de los eosinófilos. La combinación de IL-3, IL-4 e IL-9 contribuye al desarrollo de los mastocitos. Las citocinas Th2 desempeñan una función importante en la patogenia del asma y las enfermedades alérgicas. Los linfocitos Th2 infiltran los tejidos afectados por reacciones alérgicas agudas. Las reacciones alérgicas crónicas se carac-

terizan a menudo por una infiltración de linfocitos Th1 y Th2. Esto es importante porque las citocinas del tipo Th1, como IFN- $\gamma$ , pueden potenciar la función de las células electoras inflamatorias alérgicas como los eosinófilos y contribuir así a la gravedad de la enfermedad.

Se cree que un pequeño grupo de linfocitos T denominados linfocitos T reguladores (Treg) desempeñan una función crítica en las enfermedades alérgicas y autoinmunitarias. Estas células tienen la capacidad de suprimir a los linfocitos T efectores de los fenotipos Th1 o Th2 que median la inflamación en un contacto celular directo o de una manera específica del antígeno. Los linfocitos Treg expresan las moléculas de superficie CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> y citocinas inmunosupresoras como la IL-10 y el factor transformador del crecimiento (TGF)  $\beta$ 1. El gen del factor de transcripción en cabeza de horquilla/hélice alada FOXP3 se expresa específicamente en los linfocitos Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> y programa su desarrollo y función. La transferencia adoptiva de linfocitos Treg inhibe el desarrollo de la eosinofilia en la vía respiratoria y protege frente a la hiperreactividad de la vía respiratoria en modelos animales de asma. Los pacientes con mutaciones en el gen de FOXP3 carecen de linfocitos T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> y presentan una alteración grave de la regulación inmunitaria con polioeritropatía, alergia alimentaria y aumento de las concentraciones sanguíneas de IgE (enfermedad XLAAD/IPEX) (v. cap. 125). Se cree que los linfocitos Treg CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> desempeñan una labor importante en el control de la respuesta inmunitaria alérgica y la falta de tales células puede predisponer a la aparición de enfermedades alérgicas.

**CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO (APC).** Las células dendríticas, las células de Langerhans, los monocitos y los macrófagos intervienen de forma importante en la inducción de la inflamación alérgica al presentar alérgenos a los linfocitos T y contribuir al reclutamiento local de células efectoras. Las APC son un grupo heterogéneo de células que poseen la propiedad común de presentar antígenos en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Las células dendríticas y las células de Langerhans son únicas en su capacidad para activar los linfocitos T vírgenes y son responsables de la respuesta inmunitaria primaria, que es la fase de sensibilización de la alergia. Las APC se encuentran sobre todo en los órganos linfáticos y en la piel. Los monocitos y los macrófagos probablemente intervienen más en la activación de las respuestas de los linfocitos T memoria, que es la fase de desencadenamiento de la alergia.

Las células dendríticas que residen en zonas periféricas como la piel, la lámina propia intestinal y el pulmón son relativamente inmaduras. Estas células dendríticas inmaduras captan antígenos en los tejidos y después migran a las áreas de células T en los ganglios linfáticos que drenan estas áreas. Durante esta migración, sufren cambios fenotípicos y funcionales caracterizados por una mayor expresión de la clase I del MHC, la clase II del MHC y moléculas coestimuladoras que reaccionan con el CD28 expresado en los linfocitos T. En los ganglios linfáticos, presentan directamente antígenos procesados a los linfocitos T en reposo para inducir su proliferación y diferenciación.

Debido a su capacidad para favorecer la diferenciación Th1 o Th2, a las células dendríticas maduras se les designa DC1 o DC2, respectivamente. El factor crítico para el mecanismo polarizador hacia las células Th1 es la concentración de IL-12 producida por las células DC1. La diferenciación de los linfocitos T sin la producción de IL-12 por los DC2 conduce a los linfocitos Th2. La histamina y la PGE2 inhiben la producción de IL-12 y contribuyen al desarrollo de las DC2. Una característica única de la atopía es la presencia de IgE específica frente al alérgeno en la superficie celular de sus APC. Es importante el hecho de que la formación de complejos receptor I de la Fe e (FcεRI)/IgE/alérgeno sobre la superficie de la APC facilita mucho la captación del alérgeno y su presentación. La importancia clínica de este fenómeno está apoyada en la observación de que es necesaria la presencia de células de Langerhans

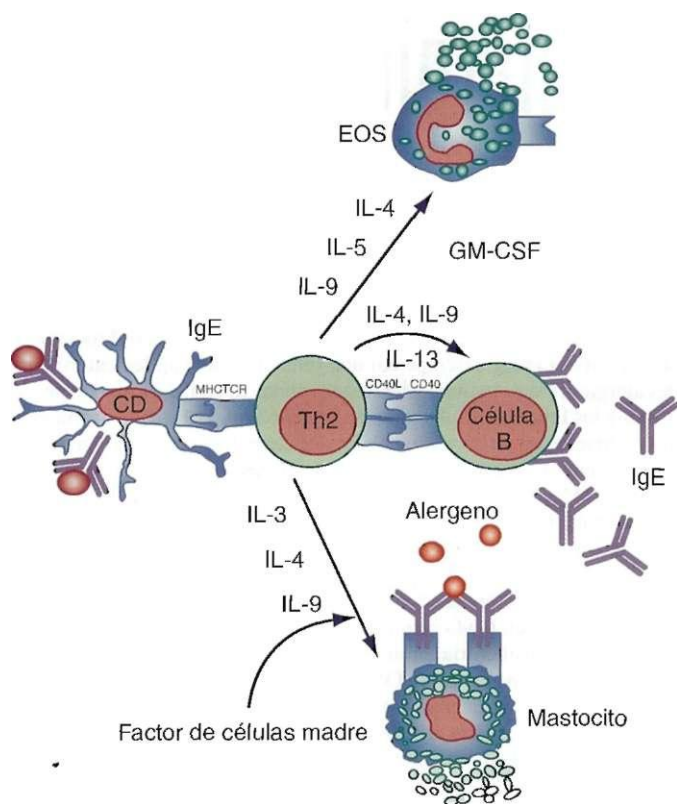


Figura 139-1. Papel de las citocinas de Th2 en la cascada alérgica. CD, Célula dendrítica; EOS, eosinófilo; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; IL, interleucina; Th2, linfocito T cooperador tipo 2.

que expresen FcεR1 unido a moléculas de IgE para que la aplicación de aeroalérgenos en la piel de pacientes con dermatitis atópica produzca lesiones eczematosas. La función del receptor Fcε de la IgE de afinidad baja (FcεRII, CD23) en el monocito-macrófago está menos clara, aunque parece que en ciertas condiciones también puede facilitar la captura del antígeno. El entrecruzamiento de FcεRII, así como del FcεRI sobre el monocito-macrófago, lleva a la liberación de mediadores inflamatorios.

**LA IgE Y SUS RECEPTORES.** La respuesta alérgica aguda depende de la IgE y de su capacidad para unirse selectivamente a la cadena alfa del FcεRI de afinidad alta o el FcεRII de afinidad baja (CD23). El entrecruzamiento de las moléculas de IgE unidas al receptor sobre los mastocitos y basófilos por el alérgeno inicia una cascada compleja de señales intracelulares seguida de la liberación de diferentes mediadores de la inflamación alérgica. La molécula de FcεRI también se encuentra en la superficie de las células dendríticas presentadoras de antígeno (las células de Langerhans) pero difiere de la estructura que se encuentra en los mastocitos/basófilos en que la molécula de FcεRI de las células dendríticas carece de la cadena β. CD23 se encuentra en células mononucleares, eosinófilos, plaquetas y células dendríticas foliculares.

En la inducción de síntesis de IgE participan dos señales importantes. La señal inicial consiste en la activación por parte de IL-4 e IL-13 de la transcripción en línea germinal del locus de la inmunoglobulina e, y de este modo impone la especificidad de isotipo. La segunda señal consiste en la unión del CD40 de los linfocitos B al ligando del CD40 expresado en los linfocitos T. Esto activa la maquinaria de la recombinación, lo que da lugar a una recombinación de cambio del ADN. La unión del CD40 puede sustituirse por una segunda señal provocada a causa de infección del virus Epslein-Barr o por el tratamiento con glucocorticoides. Las interacciones entre varias parejas de moléculas coestimuladoras (CD28/B7, LFA-1/ICAM-1 y CD2/58) pueden amplificar de forma adicional la señal 1 y la señal 2 para aumentar la síntesis de IgE. Los factores que inhiben la síntesis de IgE son las citocinas Th1 (IL-12, IFN-α, IFN-γ) y el ADN microbiano que contiene repeticiones CpG.

**EOSINÓFILOS.** Las enfermedades alérgicas se caracterizan por eosinofilia en la sangre periférica y en los tejidos. Los eosinófilos contienen granulos intracelulares densos que son fuentes de proteínas inflamatorias, incluidas la proteína principal básica, la neurotoxina derivada del eosinófilo, la peroxidasa y la proteína catiónica. Se ha visto que las proteínas de los granulos de los eosinófilos lesionan las células epiteliales, inducen hiperreactividad en la vía respiratoria y desgranulan los basófilos y los mastocitos. La proteína principal básica liberada por los eosinófilos puede unirse a una estructura ácida del receptor muscarínico M2 y bloquear su función, lo que provoca una mayor concentración de acetilcolina y aumenta la hiperreactividad de la vía respiratoria. El eosinófilo también es una fuente rica de leucotrienos, sobre todo del leucotrieno cisteínico C4, que contrae el músculo liso de la vía respiratoria y aumenta la permeabilidad vascular. Otros productos secretados por los eosinófilos son las citocinas (IL-4, IL-5, factor de necrosis tumoral [TNF] α), las enzimas proteolíticas y los intermediarios reactivos del oxígeno, todos los cuales pueden aumentar significativamente la inflamación tisular alérgica.

Varias citocinas regulan la función de eosinófilos en las enfermedades alérgicas. Los eosinófilos se desarrollan y maduran en la médula ósea a partir de células precursoras que responden a la IL-5. La provocación del alérgeno de pacientes con alergia clínica hace que las células CD34 residentes de la médula ósea expresen el receptor de la IL-5, que estimula a los eosinófilos a sintetizar proteínas de sus granulos, prolonga su supervivencia, potencia la desgranulación de los eosinófilos y estimula la liberación de eosinófilos desde la médula ósea. El factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) también favorece la proliferación, supervivencia, producción de citocinas y desgranulación de los eosinófilos. Ciertas quimiocinas, como RANTES (expresada y secretada por linfocitos T normales en función de la activación), la proteína inflamatoria del macrófago 1α (MIP-1α) y las eotaxinas desempeñan una función importante en la atracción de eosinófilos hacia las reacciones inflamatorias locales tisulares alérgicas. Las eotaxinas movilizan a las células progenitoras formadoras de colonias de eosinófilos dependientes de la IL-5 de la médula ósea. Estos progenitores se extraen rápidamente de la sangre y vuelven a la médula ósea o son reclutados en los tejidos inflamados.

**MASTOCITOS.** Los mastocitos derivan de las células progenitoras hematopoyéticas CD34 que surgen en la médula ósea, entran en la circulación y pasan a los tejidos periféricos, donde sufren una maduración específica de tejido. Las interacciones entre el receptor de tirosina cinasa c-kit expresado en la superficie de los mastocitos y el ligando de c-kit derivado del fibroblasto, factor de células madre (SCF), son esenciales para el desarrollo y supervivencia del mastocito. Al contrario que los basófilos maduros, los mastocitos maduros por lo general no circulan en la sangre sino que se distribuyen ampliamente a través de los tejidos conjuntivos, donde a menudo se disponen adyacentes a los vasos sanguíneos y por debajo de las superficies epiteliales expuestas al ambiente externo, como la vía respiratoria, el aparato gastrointestinal y la piel. De este modo, los mastocitos se sitúan en zonas anatómicas que les permiten participar de las reacciones alérgicas. Existen al menos dos subpoblaciones de mastocitos humanos: los mastocitos con tripsina y los mastocitos con tripsina y quimasa. Los primeros se encuentran principalmente en la mucosa del pulmón y el intestino delgado, mientras que los segundos se hallan sobre todo en la piel, la submucosa gastrointestinal y los vasos sanguíneos.

Los mastocitos contienen, o producen, ante un estímulo adecuado, una gran diversidad de mediadores que pueden ejercer efectos diferentes sobre la inflamación alérgica y la función del órgano. Entre éstos se encuentran los mediadores preformados asociados a granulos (p. ej., histamina, proteasas de serina y proteoglicanos) y los formados por la síntesis de novo y liberación de lípidos derivados de membrana, citocinas y quimiocinas. Los mediadores lipídicos más importantes son los metabolitos del ácido araquidónico resultantes de las acciones de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, que ejercen actividades inflamatorias potentes. El principal producto de la ciclooxigenasa de los mastocitos es la prostaglandina D<sub>2</sub>, y los de la lipooxigenasa son los leucotrienos sulfidopéptidicos: LTC<sub>4</sub> y sus derivados peptidolíticos LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>. Los mastocitos también pueden producir citocinas, incluidas las que favorecen las respuestas del tipo Th2 (IL-4, IL-13, GM-CSF) y la inflamación

(TNF- $\alpha$ , IL-6), y regulan la reestructuración de los tejidos (factor transformador del crecimiento, factor de crecimiento de célula endotelial vascular). La activación inmunitaria de los mastocitos y los basófilos suele comenzar con el entrecruzamiento de la IgE unida al Fc $\epsilon$ R1 por un alérgeno multivalente. El Fc $\epsilon$ R1 de la superficie celular de los mastocitos aumenta gracias a la IL-4 y la IgE. La cantidad de Fc $\epsilon$ R1 de superficie se reduce en los sujetos que reciben tratamiento con anticuerpos anti-IgE que reducen la IgE sérica, lo que tiene un posible interés terapéutico.

## MECANISMOS DE LA INFLAMACIÓN TISULAR ALÉRGICA

Las respuestas inmunitarias mediadas por la IgE pueden clasificarse de forma cronológica de acuerdo con tres patrones de reacción. La **respuesta de fase inmediata** es la respuesta inmediata tras la introducción del alérgeno en los órganos diana. Esta respuesta se debe a la desgranulación del mastocito acompañada de una liberación de mediadores preformados; se produce a los 10 minutos de la exposición del alérgeno y se resuelve en 1-3 horas. Las reacciones agudas se asocian a aumento de la permeabilidad vascular local, lo que da lugar a la salida de proteínas plasmáticas, a la tumefacción tisular y al aumento del flujo sanguíneo, así como a prurito, estornudos, sibilancias respiratorias y dolor cólico abdominal agudo en la piel, la nariz, el pulmón y el aparato gastrointestinal, respectivamente, dependiendo del órgano diana en el cual se produzca la provocación con el alérgeno.

En segundo lugar puede generarse una **respuesta de fase tardía** en las horas siguientes a la exposición al alérgeno, que alcanza un máximo a las 6-12 horas y se resuelve a las 24 horas. Las respuestas de fase tardía cutáneas se caracterizan por edema, enrojecimiento e induración; en la nariz, por una obstrucción nasal mantenida; y en el pulmón, por una disnea sibilante adicional. Las respuestas de fase tardía se asocian a la infiltración precoz por los neutrófilos y los eosinófilos seguidos de los basófilos, los monocitos y los macrófagos y de los linfocitos del tipo Th2. El reclutamiento de células inflamatorias desde la circulación requiere el aumento de las moléculas de adhesión en su superficie celular y de su ligando en las células endoteliales, que están bajo control de las citocinas. Varias horas después de la exposición del alérgeno, el TNF- $\alpha$  liberado por los mastocitos activados induce la expresión endotelial vascular de moléculas de adhesión, lo que provoca la migración transendotelial de varias células inflamatorias. Se produce una acumulación preferente de eosinófilos por medio de la interacción entre las moléculas de adhesión selectivas de eosinófilos (integrina  $\alpha_4\beta_1$  o VLA-4); la IL-4 y la IL-13 pueden inducir además la VCAM-1 (molécula de adhesión celular vascular 1) en las células endoteliales.

Las quimiocinas son citocinas quimiotácticas que desempeñan una función central en la migración dirigida a los tejidos de las células inflamatorias. RANTES, MIP-1 $\alpha$ , la proteína quimiotáctica de monocito (MCP) 3 y MCP-4 son sustancias quimiotácticas para los eosinófilos y las células mononucleares, mientras que las eotaxinas son relativamente selectivas de los eosinófilos. Estas sustancias quimiotácticas se han detectado en el epitelio, los macrófagos, los linfocitos y los eosinófilos en las zonas de respuesta de fase tardía e inflamación tisular alérgica. El bloqueo de su acción provoca una reducción significativa de la migración hacia los tejidos de las células efectoras de la alergia.

En tercer lugar, en los pacientes con **enfermedades alérgicas crónicas**, la inflamación tisular puede persistir de días a años. Varios factores contribuyen a la inflamación tisular persistente, incluidos la exposición recidivante a los alérgenos y los agentes microbianos con la estimulación repetida de las células efectoras de la alergia, como los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos y las células Th2. Las citocinas del tipo Th2 (IL-3, IL-5, GM-CSF) secretadas durante las reacciones alérgicas pueden prolongar la supervivencia de las células efectoras de la alergia debido a un retraso de la apoptosis. También hay pruebas de que la diferenciación local de precursores de eosinófilos que infiltran el tejido inducidos por la IL-5 provoca una autorregeneración de los eosinófilos, lo que contribuye al mantenimiento de la lesión del tejido local. La reestructuración tisular que provoca cambios irreversibles en los órganos diana también es una característica de las enfermedades alérgicas crónicas. En el asma, la **reestructuración** provoca un engrosamiento de las paredes de la vía respiratoria, un aumen-

to del tejido submucoso y una hipertrofia e hiperplasia del músculo liso asociados a una pérdida de función pulmonar. En la dermatitis atópica, la liquenificación es una manifestación obvia de la reestructuración cutánea.

Las citocinas Th2 no sólo pueden mantener la inflamación alérgica sino que también contribuyen a la reestructuración tisular al activar las células residentes en los órganos diana: la IL-4, IL-9 e IL-13 pueden inducir una hipersecreción de moco y una metaplasia en las células mucosas; la IL-4 y la IL-13 estimulan el crecimiento de los fibroblastos y la síntesis de proteínas de matriz extracelular; y la IL-5 y la IL-9 aumentan la fibrosis subepitelial. Esta puede deberse al factor transformador del crecimiento [1 producido por los eosinófilos y los fibroblastos. La IL-1  $\alpha$ , que se expresa en los eosinófilos y las células epiteliales, también produce fibrosis subepitelial, aumenta el depósito de colágeno y acumula miofibroblastos y fibroblastos. Esta respuesta la amplifica aún más la lesión epitelial que da lugar a la liberación de citocinas proinflamatorias, un depósito de matriz extracelular en los órganos diana y una angiogénesis. Se cree que la predisposición genética a respuestas aberrantes de reparación tisular contribuye a la cronicidad de la enfermedad. Tomados juntos, la respuesta inmunitaria alérgica ya establecida puede perpetuarse a sí misma y provocar una enfermedad crónica en las personas con predisposición genética.

## BASE GÉNICA DE LA ATOPIA

Las enfermedades alérgicas son trastornos genéticos complejos desencadenados por factores ambientales. Hay varios grupos importantes de genes que contribuyen probablemente a las enfermedades alérgicas: los genes que controlan la expresión sistémica de la atopia (aumento de la síntesis de IgE, eosinofilia y respuestas de mastocitos), que se expresan con frecuencia en varias enfermedades alérgicas, los genes que controlan las respuestas inflamatorias y fisiológicas locales en órganos diana específicos (la piel en la dermatitis atópica, el pulmón en el asma) y los genes que codifican receptores de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato que se unen a moléculas microbianas e influyen en las respuestas inmunitarias alérgicas. Una vez iniciadas las respuestas alérgicas, una predisposición genética a la inflamación alérgica crónica y las respuestas de reparación tisular aberrantes contribuyen probablemente a la reestructuración tisular y la persistencia de la enfermedad.

Las enfermedades atópicas tienen una fuerte predisposición familiar con alrededor de un 60% de carácter hereditario en estudios en gemelos sobre asma y dermatitis atópica. La región 5q23-35 contiene varios genes implicados en la patogenia de las enfermedades alérgicas, incluidos los genes que codifican las citocinas Th2 (IL3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF). La IL-4 es un posible gen candidato bien estudiado. Un cambio de timidina por citosina en la posición 589 de la región promotora de la IL-4 se asocia a la formación de una región de unión única para el factor de transcripción, factor nuclear para linfocitos T activados (NF-AT), aumento de la transcripción del gen de la IL-4, mayor afinidad de unión de NF-AT y mayor producción de IgE. De forma análoga, las variantes en la región codificadora de la IL-13 se han asociado al asma y la dermatitis atópica. Se ha encontrado una asociación entre la atopia y el polimorfismo con ganancia de función en la subunidad  $\alpha$  del IL-4R en el cromosoma 16. Esto es compatible con la función importante de la IL-4, la IL-13 y sus receptores en la inmunopatogenia de las enfermedades alérgicas.

Varios estudios amplios del genoma han ligado también la atopia a la región cromosómica 11q13. El gen que codifica la subunidad  $\beta$  del receptor de afinidad alta de la IgE (Fc $\epsilon$ R1- $\beta$ ), que modifica la actividad de Fc $\epsilon$ R1 sobre los mastocitos, se ha propuesto como gen candidato en esta región. Diversas variantes genéticas de Fc $\epsilon$ R1  $\beta$  se han asociado al asma y la dermatitis atópica. El cromosoma 6 contiene los genes que codifican las moléculas de las clases I y II del antígeno leucocitario humano (HLA), que regula la especificidad e intensidad de las respuestas inmunitarias frente a alérgenos específicos. Las respuestas IgE frente a alérgenos específicos como el antígeno de la ambrosía Amb a V y el alérgeno de los acaras *Der p* 1 van unidas a locus de la clase II del MHC específicos. TNF- $\alpha$ , una citocina clave que contribuye al flujo de células inflamatorias, también se localiza en el cromosoma 6. Los polimorfismos del TNF- $\alpha$  se han asociado al asma.

Se ha visto que las mutaciones en SPINK5, el gen que codifica un inhibidor de serina-proteasa, producen la enfermedad de Netherton, un trastorno de un solo gen asociado a la eritrodermia, la alergia a los alimentos y las concentraciones séricas elevadas de IgE. Un polimorfismo común en SPINK5 (en particular Glu420Lys) modifica el riesgo de padecer dermatitis atópica y asma. SPINK5 se expresa en la porción externa de la epidermis y se cree que interviene de forma importante en la neutralización de la actividad proteolítica de *S. aureus* y alérgenos comunes como *Derp p 1*, que usan estas proteasas para atravesar la piel e inducir respuestas alérgicas. Los estudios de ligamiento génico de la dermatitis atópica han subrayado también la importancia del cromosoma 1q21, que contiene genes implicados en la diferenciación epidérmica y del queratinocito, así como en las respuestas inflamatorias locales.

La clonación posicional de genes de proclividad ha identificado otros genes: GPRA (receptor acoplado a la proteína G en la proclividad al asma en el cromosoma 7p14), ADAM 33 (una desintegrina y metaloproteínasa 33 en el cromosoma 20p) y DPP10 (dipeptidilo-peptidasa 10 en el cromosoma 2q14). Las funciones de estos genes no se ajustan a las vías clásicas de la atopia y por tanto proporcionan nuevos puntos de vista sobre la patogenia del asma. GPRA codifica un receptor acoplado a la proteína G, cuyas isoformas se expresan en las células del epitelio bronquial y el músculo liso en los asmáticos, lo que indica la función importante de las células epiteliales y del músculo liso en el asma. ADAM 33 se expresa en el músculo liso bronquial y se cree que altera la respuesta hipertrófica del músculo liso bronquial a la inflamación. DPP10 codifica una dipeptidilo-dipeptidasa que puede eliminar los dos péptidos terminales de ciertas quimiocinas proinflamatorias y que, por tanto, puede modular la inflamación alérgica.

Otros genes de proclividad génica son los receptores de reconocimiento del patrón del sistema inmunitario innato, que se expresan en las células epiteliales y las células dendríticas. Estos receptores reconocen componentes microbianos específicos. Se ha visto que el polimorfismo en CD 14 (que se une a la endotoxina), el receptor de tipo toll 2 (que se une a *Staphylococcus aureus*) y el dominio de tipo inmunoglobulina y el dominio mucina del linfocito T (que se unen al virus de la hepatitis A) influyen en la proclividad al asma o la dermatitis atópica. Estas observaciones apoyan la hipótesis de la higiene y adjudican una función a la estimulación microbiana en la modulación de la prevalencia de las enfermedades alérgicas.

- Basse WW, Lcmanske RF Jr: Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-362.  
 Cookson W: The immunogenetics of asthma and eczema. *Nature Immunol Rev* 2004;4:978-988.  
 Elias JA, Lee CG, Zheng T, et al: New insights into the pathogenesis of asthma. *J Clin Invest* 2003;111:291-297.  
 Kay AB: Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* 2001;344:30-37.  
 Leung DYM, Boguniewicz M, Howell MD, et al: New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-657.  
 Ono SJ, Nakamura T, Miyazaki D, et al: Chemokines: Roles in leukocyte development, trafficking, and effector function. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1185-1189.  
 Umetsu DT, Akbari O, Dekruyff RH: Regulatory T cells control the development of allergic disease and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:480-487.

las veces afectan a los ojos, la nariz, los pulmones, la piel o el aparato digestivo de forma individual o combinada. Para conseguir un diagnóstico preciso es necesario obtener una anamnesis cuidadosa, incluidas las exposiciones ambientales, y realizar las pruebas complementarias adecuadas o provocaciones con el alérgeno.

## ANAMNESIS SOBRE SÍNTOMAS ALÉRGICOS

La obtención de una anamnesis completa de un paciente alérgico implica conseguir una descripción de todos los síntomas junto con su cronología y duración, la exposición a alérgenos comunes y las respuestas a tratamientos previos. Debido a que los pacientes sufren a menudo más de una enfermedad alérgica, debe determinarse la presencia o ausencia de otras enfermedades alérgicas, como la rinitis alérgica, la conjuntivitis alérgica, el asma, la alergia alimentaria y la dermatitis atópica. Es frecuente el antecedente familiar de enfermedades alérgicas y es uno de los factores más importantes que predisponen a un niño a la aparición de este tipo de trastornos. El riesgo de enfermedades alérgicas en un niño se acerca al 50% cuando un progenitor es alérgico y al 66% cuando lo son los dos.

En los niños alérgicos se observan a menudo varias conductas características. Debido al prurito nasal y la rinorrea, los niños con rinitis alérgica realizan a menudo el **saludo alérgico** frotándose la nariz hacia arriba con la palma de su mano. Esta maniobra da lugar al **pliegue nasal**, un pliegue cutáneo horizontal sobre la punta de la nariz. En los niños con conjuntivitis alérgica es frecuente observar el **frotado** vigoroso característico de los ojos con el pulgar y la zona lateral del puño. El **chasquido alérgico** se produce cuando la lengua se coloca contra el lecho de la boca para formar un sello y se repliega con rapidez para intentar rascar el paladar. La presencia de otros síntomas, como fiebre, obstrucción nasal bilateral y secreción nasal purulenta, indican otros diagnósticos.

El momento de inicio y la progresión de los síntomas constituyen datos relevantes. El inicio de síntomas nasales recurrentes o persistentes que coincide con el ingreso en una guardería podría indicar una infección recidivante en vez de una alergia. Cuando los pacientes acuden con antecedentes de síntomas agudos episódicos es importante revisar el marco en el que estos síntomas se producen, así como las actividades y exposiciones que inmediatamente preceden a su comienzo. Los síntomas asociados al corte del césped hacen pensar en una alergia al polen de las gramíneas o a los hongos, mientras que cuando los síntomas aparecen siempre en casas con mascotas es obvio considerar una sensibilidad al epitelio del animal. Las reacciones reproducibles tras la ingestión de alimentos específicos plantean la posibilidad de una alergia alimentaria. Cuando los síntomas aumentan o disminuyen, pero evolucionan gradualmente y tienen una duración más crónica, se aconseja estudiar de forma más precisa la cronología y distribución de los síntomas en su relación con la exposición a un aeroalergeno estacional.

Los **aeroalérgenos** como los pólenes o las esporas de hongos, cuya concentración en el aire exterior fluctúa de forma estacional, son causas destacadas de enfermedades alérgicas. La correlación de los síntomas con los patrones de floración estacional de las plantas autóctonas y la información proporcionada por los recuentos locales de pólenes puede ayudar a identificar el alérgeno al cual está sensibilizado el paciente. A lo largo de la mayor parte de Estados Unidos, los árboles florecen a principios de la primavera. Las gramíneas lo hacen a finales de ésta y comienzo del verano, mientras que las malezas florecen a fines del verano hasta el otoño. La presencia de esporas de hongos en la atmósfera sigue un patrón estacional en el norte de Estados Unidos, de forma que los recuentos aumentan al inicio del tiempo cálido y alcanzan un valor máximo a finales del verano para volver a disminuir de nuevo con el comienzo del tiempo frío a finales del otoño y en el invierno. En las regiones más cálidas del sur de Estados Unidos, las esporas de los hongos y los pólenes de gramíneas pueden provocar síntomas de forma perenne.

En vez de experimentar síntomas estacionales, algunos pacientes sufren síntomas alérgicos a lo largo de todo el año. En ellos hay que considerar la sensibilización a fuentes de alérgenos perennes que habitualmente se encuentran en el interior, como los ácaros del polvo, los epitelios de animales, las cucarachas y los hongos. Las especies de ciertos hongos como *Aspergillus* y *Penicillium* se encuentran en el interior, mientras que *Alternaria* se halla tanto en el interior como en el exterior.

## Capítulo 140 ■ Diagnóstico de las enfermedades alérgicas

Dan Atkins y Donald Y. M. Leung

Las enfermedades alérgicas se deben a la exposición aguda o crónica de un sujeto sensibilizado a un alérgeno específico por inhalación, ingestión, contacto o inyección. Esto da lugar a síntomas que la mayoría de



Los alérgenos de la cucaracha suelen ser problemáticos en ambientes del interior de las ciudades. Los pacientes sensibles a los alérgenos perennes se sensibilizan a menudo también a alérgenos estacionales y experimentan síntomas básales a lo largo de todo el año que empeoran durante las épocas de polinización, en primavera y en otoño.

La edad del paciente es una consideración importante a la hora de identificar posibles alérgenos. Los lactantes y los niños pequeños se sensibilizan primero a alérgenos que están en su ambiente de forma continua, como los ácaros del polvo, los epitelios de animales y los hongos. La sensibilización relevante a nivel clínico frente a alérgenos estacionales suele tardar en producirse varias estaciones de exposición. La alergia a los alimentos es más frecuente en lactantes y niños pequeños y da lugar sobre todo a síntomas cutáneos, intestinales y, con menos frecuencia, respiratorios.

Debe revisarse la información completa de todas las evaluaciones y tratamientos anteriores motivados por enfermedades alérgicas, incluida la respuesta a todos los medicamentos que se han utilizado y la duración e influencia de la inmunoterapia con alérgeno. La mejora de los síntomas con los medicamentos o los tratamientos utilizados proporciona pruebas adicionales de que los síntomas son el resultado de un proceso alérgico.

Debe realizarse un estudio ambiental completo que preste atención a las posibles fuentes de alérgenos y a la exposición a irritantes. Deben anotarse la antigüedad y tipo de la vivienda, cómo se calienta y enfría, el uso de humidificadores o de filtros de aire (centrales o portátiles) y cualquier antecedente de inundación o daño producido por el agua. Los calefactores de aire caliente forzado pueden extender repetidamente ácaros del polvo, hongos y alérgenos de animales. Los efectos irritantes de las estufas de madera, las chimeneas y las estufas de queroseno pueden provocar síntomas respiratorios en los pacientes alérgicos. El aumento de la humedad o los daños por el agua en el hogar se asocian a menudo con una mayor exposición a ácaros del polvo y hongos. Las alfombras sirven de reservorio a los ácaros del polvo, los hongos y los epitelios de animales. Debe estar claro el número de mascotas domésticas y sus movimientos por la casa, incluido dónde duermen. Hay que prestar especial atención al dormitorio donde el niño pasa una parte significativa del tiempo. Deben revisarse la antigüedad y tipo de ropa de cama, el número de peluches, los tratamientos de las ventanas y la accesibilidad de las mascotas a la habitación. Una información útil es el número de personas que fuman en la casa y dónde lo hacen. Deben identificarse las afecciones que podrían dar lugar a la exposición a alérgenos o irritantes respiratorios, como los vapores de pinturas, los ambientadores, el serrín, el látex o los pegamentos. Es necesario obtener información similar respecto de otros ambientes donde el niño pase una gran parte del tiempo, como el hogar de un pariente, el aula o la guardería.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

En pacientes con asma debe realizarse un análisis del flujo espiratorio máximo o una espirometría en busca de obstrucción de la vía respiratoria. Si se observa insuficiencia respiratoria, debe realizarse una pulsioximetría. En el niño que acude con rinitis o rinoconjuntivitis se debe observar la presencia de la respiración oral, los paroxismos de estornudos, los sorbidos de nariz, o el frotamiento de ésta y de los ojos. A los lactantes se les debe observar durante su alimentación en busca de una obstrucción nasal lo suficientemente intensa como para interferir con la alimentación, así como signos de aspiración o reflujo esofágico. Deben anotarse la frecuencia y naturaleza de la tos que se produce durante el interrogatorio y cualquier aumento dependiente de la posición de la tos o de las sibilancias. A los niños con asma se les debe explorar en busca de tos congestiva, taquipnea en reposo, retracciones y sibilancias audibles. En los pacientes con dermatitis atópica debe vigilarse el rascado repetitivo y la extensión de la afectación cutánea.

Debido a que los niños con asma grave y los que reciben corticoides orales pueden sufrir un retraso del crecimiento, debe dibujarse en un gráfico la altura a intervalos regulares. El retraso del crecimiento en un niño con síntomas torácicos crónicos puede llevarnos a considerar una fibrosis quística. Debe obtenerse la presión arterial para evaluar la hipertensión inducida por los corticoides. El paciente con asma aguda puede presentar pulso paradójico, lo que se define como una reducción de la

presión arterial sistólica durante la inspiración  $>10$  mmHg. Una reducción  $>20$  mmHg indica una obstrucción de moderada a grave de la vía respiratoria. El aumento de la frecuencia cardíaca puede ser el resultado de una reactivación del asma o del uso de un (3-agonista o de un descongestivo. La fiebre no es causada por la alergia en sí misma y debe llevarnos a considerar un proceso infeccioso, que puede exacerbar el asma.

Los progenitores de los niños alérgicos a menudo están preocupados por un tono azulado y grisáceo o púrpura por debajo de los párpados inferiores que se atribuye a estasis venosa y que se denomina **ojera del alérgico**. Se encuentra en hasta el 60% de los pacientes alérgicos y casi en el 40% de las personas que no tienen enfermedades alérgicas. A menudo se acompaña de líneas de Dennie (pliegues de Dennie-Morgan), que son pliegues cutáneos simétricos prominentes que se extienden en forma de arco desde el canto interno y paralelos al borde del párpado inferior.

En la mayoría de los pacientes con conjuntivitis alérgica, la afectación de los ojos suele ser bilateral. La exploración de la conjuntiva revela diferentes grados de inyección conjuntival y edema. En los casos graves, puede observarse un edema periorbitario que afecta sobre todo al párpado inferior. La secreción clásica asociada a la conjuntivitis alérgica suele describirse como «filante». En los niños con conjuntivitis vernal, la exploración de la conjuntiva larval puede revelar un empedrado. Los niños que reciben de forma repetida dosis elevadas de corticoides orales para tratar el asma grave tienen el riesgo de sufrir cataratas subcapsulares posteriores. En los pacientes con dermatitis atópica puede aparecer el **queratocono**, que es una protrusión de la córnea, y que se debe al traumatismo repetido producido por el frotado persistente de los ojos.

En los pacientes con dermatitis atópica deben explorarse los oídos externos en busca de eczema. Debido a que la otitis media con derrame es frecuente en los niños con rinitis alérgica, debe realizarse una exploración otoscópica neumática del oído para evaluar la presencia de líquido en el oído medio y excluir la infección.

La exploración de la nariz en los pacientes alérgicos revela a menudo un pliegue transversal encima de ésta en la unión entre las porciones ósea y cartilaginosa del puente nasal debido al frotado frecuente de la nariz. Se debe evaluar la permeabilidad nasal y explorar la nariz en busca de anomalías estructurales que afecten al flujo aéreo nasal, como desviación del tabique, hipertrofia de cornetes, espolones del tabique o pólipos nasales. Una reducción o ausencia del sentido del olfato deben hacernos sospechar la presencia de pólipos nasales, característica de la fibrosis quística. La mucosa nasal en la rinitis alérgica se describe habitualmente como de pálida a púrpura en comparación con la mucosa roja carnosa de los pacientes con rinitis no alérgica. Las secreciones nasales no alérgicas suelen ser finas y transparentes; las secreciones purulentas sugieren otra causa para la rinitis. Se deben palpar los senos frontales y maxilares para identificar un dolor a la presión que podría asociarse con sinusitis.

La exploración de los labios puede revelar una queilitis debida a sequedad por la aspiración oral continua y el humedecimiento repetido de los labios para intentar recuperar el grado normal de humedad y aliviar las molestias. Las hipertrofias amigdalares y adenoideas, junto con el antecedente de un ronquido fuerte, indican la posibilidad de una apnea del sueño obstructiva. Se debe estudiar la región posterior de la faringe en busca de goteo posnasal y de hiperplasia linfática faríngea posterior.

Los signos torácicos en los niños asmáticos varían mucho en función de la duración, gravedad y actividad de la enfermedad. En un niño con asma leve o bien controlado, el tórax puede parecer completamente normal durante la exploración realizada en los períodos libres de enfermedad. La exploración del mismo niño en un episodio agudo del asma puede revelar hiperinsuflación, taquipnea, cianosis, el uso de los músculos accesorios, sibilancias y una reducción del tiempo de intercambio aéreo junto con un tiempo de inspiración prolongado. La taquicardia puede ser secundaria a la exacerbación del asma o acompañarse de temblor y debilidad al tratamiento con (3-agonistas. En los niños con taponamiento de moco y atelectasias en el lóbulo medio derecho pueden observarse una reducción del flujo aéreo o roneus y sibilancias en el hemitórax derecho. Las sibilancias unilaterales tras un episodio de tos en un niño pequeño sin antecedentes de enfermedades respiratorias indican la **aspiración de un cuerpo extraño**. Las sibilancias limitadas a la laringe y asociadas a estridor inspiratorio se observan en niños mayores y adoles-

cenías con una disfunción en las cuerdas vocales. En los niños con asma crónica, un aumento del diámetro anteroposterior del tórax indica un atrapado significativo de aire. En los lactantes y niños pequeños con asma significativa puede haber un surco a lo largo de las costillas inferiores en la zona de inserción del diafragma. Las acropaquias son raras en los pacientes con asma no complicada y deben llevar a realizar una evaluación adicional para excluir otros posibles diagnósticos de procesos crónicos.

Se debe explorar la piel del paciente alérgico en busca de signos de urticaria/angioedema o dermatitis atópica. La xerosis, o piel seca, es la alteración cutánea más frecuente de los niños alérgicos. La queratosis pilar, que se encuentra a menudo en las superficies extensoras de los brazos y los muslos, se caracteriza por una aspereza de la piel debida a tapones de queratina alojados en las aberturas de los folículos pilosos. La exploración de la piel de las palmas y de los pies revela unos pliegues palmares y plantares exagerados en algunos niños alérgicos.

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas de laboratorio en el niño en el que se sospecha una enfermedad alérgica deben centrarse en la obtención de pruebas objetivas que apoyen el diagnóstico, demuestren la sensibilidad a los alérgenos implicados en la anamnesis y excluyan otros posibles diagnósticos.

**PRUEBAS DE LABORATORIO.** Las enfermedades alérgicas se asocian a menudo con un mayor número de eosinófilos circulantes en la sangre periférica que invaden los tejidos y secreciones de los órganos diana. La eosinofilia, generalmente definida como la presencia de  $>450$  eosinófilos/pl en la sangre periférica, es la alteración sanguínea más frecuente de los pacientes alérgicos. Pueden observarse aumentos estacionales del número de eosinófilos circulantes en los pacientes sensibilizados después de exponerse a alérgenos como los pólenes de árboles, gramíneas y malezas. El número de eosinófilos circulantes puede estar suprimido en estas infecciones y los corticoides sistémicos. En ciertos trastornos, como las reacciones a fármacos o las neumonías eosinofílicas, se produce en ocasiones un aumento significativo de eosinófilos en los órganos diana sin ninguna eosinofilia sanguínea periférica. Se observa un número mayor de eosinófilos en una amplia variedad de trastornos además de la alergia (tabla 140-1).

A menudo se estudian las secreciones nasales y bronquiales en busca de eosinófilos. Su presencia en el esputo de los pacientes asmáticos es clásica. Un número aumentado de eosinófilos en frotis de moco nasal teñidos con tinción de Hansel es un indicador más sensible de alergia nasal que la eosinofilia en la sangre periférica y ayuda a distinguir la rinitis alérgica de otras causas de rinitis. En los niños pequeños, la eosinofilia nasal se define como la presencia de  $>4\%$  de eosinófilos en los frotis de moco nasal, mientras que exige  $>10\%$  de eosinófilos en los adolescentes y adultos. La eosinofilia en el moco nasal también tiene implicaciones terapéuticas, de forma que predice una mayor probabilidad de respuesta a los pulverizadores tópicos nasales con corticoides.

A menudo se encuentra una concentración elevada de IgE en el suero de los pacientes alérgicos porque ésta constituye el principal anticuerpo asociado a las reacciones alérgicas. Las concentraciones de IgE se miden en unidades internacionales (IU), de manera que 1 IU es igual a 2,4 ng de IgE. La IgE materna no atraviesa la placenta. Aunque el feto es capaz de producir IgE ya en la semana 11 de gestación, los lactantes de los países desarrollados producen poca IgE dentro del útero debido a la ausencia de estímulo por los alérgenos. Las concentraciones séricas de IgE aumentan de manera gradual durante el primer año de vida hasta alcanzar un valor máximo en la pubertad y reducirse lentamente después. Diferentes factores además de la edad, como las influencias genéticas, la raza, el género, ciertas enfermedades y la exposición al humo del tabaco y los alérgenos, afectan a las concentraciones séricas de IgE. Dichas concentraciones pueden aumentar hasta dos a cuatro veces en los pacientes alérgicos antes e inmediatamente después de la estación polínica, y después reducirse de manera gradual hasta la siguiente estación. La comparación de las concentraciones séricas de IgE total en los pacientes con enfermedades alérgicas revelan que los que padecen dermatitis atópica tienden a tener los valores más altos, mientras que los pacientes con asma alérgica generalmente presentan mayores concentra-

**TABLA 140-1. Diagnóstico diferencial de la eosinofilia en la infancia**

### FISIOLÓGICA

Prematuridad  
Hiperalimentación del lactante  
Familiar

### INFECCIOSA

Parasitaria (por helmintos que invaden el tejido, p. ej., triquinosis, estrogiloidiasis, neumocistosis, filariasis, cisticercosis, larva migratoria cutánea y visceral, equinococosis)  
Bacteriana (p. ej., brucelosis, tularemia, enfermedad por arañazo de gato, *Chlamydia*)  
Micóticas (histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis, aspergilosis broncopulmonar alérgica)  
Mycobacteriana (tuberculosis, lepra)  
Vírica (hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, virus Epstein-Barr)

### PULMONAR

Alérgica (rinitis, asma)  
Síndrome de Loeffler  
Neumonías por hipersensibilidad  
Neumonía eosinofílica  
Eosinofilia intersticial pulmonar

### CUTÁNEA

Dermatitis atópica  
Pénfigo  
Dermatitis herpetiforme  
Foliculitis pustulosa eosinofílica infantil  
Angioedema y urticaria episódicos  
Fascitis eosinofílica (síndrome de Schulman)  
Celulitis eosinofílica (síndrome de Well)  
Enfermedad de Kimura

### ONCOLÓGICA

Neoplasias (pulmón, digestiva, útero)  
Enfermedad de Hodgkin  
Leucemia  
Myofibrosis

### INMUNITARIA

Inmunodeficiencia de linfocitos T  
Síndrome de hipergammaglobulinemia E (Job)  
Síndrome de Wiskott-Aldrich  
Enfermedad de injerto contra anfitrión  
Hipersensibilidad a fármacos  
Tras irradiación  
Tras esplenectomía

### ENDOCRINA

Tras suprarrenalectomía  
Enfermedad de Addison  
Panhipopituitarismo

### CARDIOVASCULAR

Enfermedad de Loeffler (endocarditis fibroplasia)  
Cardiopatías congénitas  
Vasculitis por hipersensibilidad

### DIGESTIVA

Alergia a las proteínas de la leche  
Enfermedad inflamatoria intestinal  
Esofagitis eosinofílica  
Gastroenteritis eosinofílica

ciones que los que tienen rinitis alérgica. Aunque las concentraciones séricas medias de IgE total son mayores en las poblaciones de pacientes alérgicos que en poblaciones comparables sin enfermedades alérgicas, el solapamiento de los valores es tal que el valor diagnóstico de una concentración sérica de IgE total es escaso. Alrededor de la mitad de los pacientes con enfermedades alérgicas tiene una concentración sérica de IgE total entre los límites normales. Está indicado medir la IgE sérica total cuando se sospecha una aspergilosis broncopulmonar alérgica; una concentración sérica total  $>1.000$  ng/ml es un criterio para el diagnóstico de esta enfermedad (v. cap. 234). Se recomienda la vigilancia continua de la IgE sérica total en los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica porque ésta se reduce con el tratamiento adecuado y aumenta durante las exacerbaciones de la enfermedad. La concentración sérica de IgE total también está elevada en varias enfermedades no alérgicas (tabla 140-2).

**TABLA 140-2. Enfermedades no alérgicas asociadas al aumento de la concentración sérica de IgE**

|   |
|---|
| <b>INFESTACIONES PARASITARIAS</b>             |
| Ascariasis                                    |
| Capilariasis                                  |
| Equinococosis                                 |
| Fascioliasis                                  |
| Filariasis                                    |
| Uncinariasis                                  |
| Oncocercuiasis                                |
| Paragonimiasis                                |
| Esquistosomiasis                              |
| Estrongiloidiasis                             |
| Triquinosis                                   |
| Larva migratoria visceral                     |
| <b>INFECCIONES</b>                            |
| Aspergilosis broncopulmonar alérgica          |
| Candidiasis sistémica                         |
| Coccidiomicosis                               |
| Mononucleosis por citomegalovirus             |
| Mononucleosis infecciosa (virus Epstein-Barr) |
| Lepre   |
| <b>INMUNOEficiencias</b>                      |
| Síndrome de hypergammaglobulinemia E (dob)    |
| Déficit selectivo de IgA                      |
| Síndrome de Nezelof                           |
| Hipoplasia tímica (anomalía de DiGeorge)      |
| Síndrome de Wiskott-Aldrich                   |
| <b>ENFERMEDADES NEOPLASIAS</b>                |
| Enfermedad de Hodgkin                         |
| Mieloma IgE                                   |
| <b>OTRAS ENFERMEDADES Y TRASTORNOS</b>        |
| Quemaduras                                    |
| Fibrosis quística                             |
| Dermatitis crónica acra                       |
| Eritema nudoso estreptocócico                 |
| Síndrome de Guillain-Barré                    |
| Hemosiderosis pulmonar primaria               |
| Nefritis intersticial inducida por fármacos   |
| Enfermedad de Kawasaki                        |
| Hepatopatía                                   |
| Pénfigo ampolloso                             |
| Poliartritis nudosa infantil                  |
| Artritis reumatoide                           |
| IgE, Inmunoglobulina.                         |

La presencia de IgE específica frente a un alérgeno particular puede demostrarse in vivo mediante pruebas cutáneas o en el laboratorio mediante la medida de las concentraciones séricas de IgE específicas frente al alérgeno (tabla 140-3). La prueba más ampliamente empleada para demostrar la presencia de IgE específica en el suero es la **prueba radioalergoadsorbente (RAST)**, en la que alérgenos de un extracto alergénico individual se unen a una fase sólida. Una pequeña cantidad de suero del paciente se incuba con la fase sólida cubierta de alérgeno y cualquier IgE presente en el suero del paciente que sea específica frente a estos alérgenos se une a ellos. Después, la fase sólida cubierta por el alérgeno a la cual se ha unido la IgE específica del paciente se incuba con anti-IgE humana marcada que se une a la IgE específica del paciente. Después se mide la reactividad de la fase sólida, a la cual está unida el alérgeno junto a la IgE específica frente al alérgeno del paciente y la anti-IgE humana radiomarcada. La mejora del análisis de la IgE específica incluye una modificación de la fase sólida para aumentar la unión del alérgeno, la sustitución del isótopo marcado por enzimas en la anti-IgE humana para incrementar la precisión de detección y proporcionar un reactivo más estable y el cambio de las curvas de calibración basadas en cantidades conocidas de IgE, con lo cual se han conseguido resultados cuantitativos más que cualitativos.

Las principales ventajas de estos análisis frente a las pruebas cutáneas con el alérgeno son su seguridad y el hecho de que el resultado no esté influido por una enfermedad cutánea ni por fármacos. Globalmente, los resultados de estas pruebas se relacionan bien con los obtenidos con las

**TABLA 140-3. Determinación de IgE específica mediante pruebas cutáneas y la prueba radioalergoadsorbente\***

| VARIABLE  | PRUEBA CUTÁNEA   | PRUEBA RADIOALERGOADSORBENTE |
|---|------------------|------------------------------|
| Riesgo de reacción alérgica                       | Sí               | No                           |
| Sensibilidad relativa <sup>a</sup>                | Elevada          | Menor                        |
| Afectada por antihistamínicos                     | Sí               | No                           |
| Afectada por corticoides                          | Habitualmente no | No                           |
| Afectada por dermatitis extensa o dermatografismo | Sí               | No                           |
| Comodidad, menor ansiedad del paciente            | No               | Sí                           |
| Selección amplia de antígenos                     | Sí               | No                           |
| Resultados inmediatos                             | Sí               | No                           |
| Cara  | No               | Sí                           |
| Sem cuantitativa                                  | No               | Sí                           |
| Estabilidad de los alérgenos                      | Sí               | No                           |
| Resultados evidentes para el paciente             | Sí               | No                           |

\*Prueba radioalergoadsorbente como ejemplo de otras pruebas de laboratorio.

<sup>a</sup>Debido a que son más sensibles, las pruebas cutáneas resultan más fiables que el RAST para confirmar trastornos anafilácticos graves si es necesaria una máxima sensibilidad, como en la hipersensibilidad a penicilina o himenópteros.

pruebas cutáneas y las pruebas de provocación. El RAST no es tan sensible como las pruebas cutáneas. En los pacientes con reacciones graves ante alimentos, picaduras de insectos, fármacos o látex también son necesarias las pruebas cutáneas por su mayor sensibilidad, incluso aunque el RAST sea negativo.

**PRUEBAS EN VIVO.** Las pruebas cutáneas con alérgeno son el procedimiento básico in vivo para el diagnóstico de las enfermedades alérgicas. Los mastocitos con los anticuerpos IgE específicos frente al alérgeno, unidos a receptores de afinidad alta en su superficie, residen en la piel de los pacientes alérgicos. La introducción en ésta de cantidades mínimas de un alérgeno frente al cual el paciente es alérgico da lugar al enlucramiento por el alérgeno de los anticuerpos IgE específicos situados en la superficie del mastocito, lo que desencadena su activación. Una vez activados, estos mastocitos liberan diferentes mediadores preformados y otros recién generados que actúan sobre los tejidos vecinos. La histamina es el principal mediador responsable de la pápula y el eritema inmediatos observados en las zonas cutáneas. La exploración de una prueba cutánea positiva revela un habón pruriginoso rodeado de eritema. La evolución temporal de estas reacciones consiste en un comienzo rápido, un acmé alrededor de los 20 minutos y su resolución en los siguientes 30 minutos. Pero en algunos pacientes se produce un área mayor de edema menos definida sobre una base eritematosa en la zona de la prueba cutánea en las siguientes 6-12 horas. Esta reacción, la **respuesta de fase tardía**, suele desaparecer en 24 horas. La biopsia de una zona con una respuesta de fase tardía revela la presencia de un infiltrado inflamatorio que consta de linfocitos T, neutrófilos y eosinófilos. Estas reacciones se consideran similares a las respuestas de fase tardía observadas en otros órganos, como la nariz y los pulmones, tras las pruebas de provocación.

Las pruebas cutáneas en los niños suelen realizarse primero utilizando la técnica del **prick** o **punción**. En esta técnica se coloca una pequeña gota de alérgeno en la superficie cutánea y se introduce una cantidad mínima en la epidermis haciendo una presión ligera a través de la gota de extracto con una pequeña aguja. Cuando la prueba de la punción o prick es negativa y la anamnesis es sugerente, puede realizarse una prueba cutánea selectiva utilizando la técnica **intradérmica**. En esta técnica se emplea una aguja de calibre 26 para inyectar 0,01-0,02 ml de un extracto alergénico diluido en la dermis del antebrazo. Esta técnica es más sensible que la del prick o punción y los extractos alérgicos que utiliza son 1.000-100 veces menos concentrados que los empleados en la prueba del prick o punción. Las pruebas cutáneas intradérmicas no se recomiendan con alérgenos alimentarios por el riesgo de provocar una anafilaxia. Se pueden obtener reacciones irritantes en vez de alérgicas en las pruebas intradérmicas si se utilizan concentraciones más altas de extracto como 1:100 peso/volumen. Aunque menos sensi-

bles que las pruebas intradérmicas, las pruebas de punción cutánea tienen a relacionarse mejor con los síntomas en la exposición natural al alérgeno.

A menudo se aplican grupos de pruebas cutáneas que comprenden los alérgenos adecuados para una área geográfica dada, además de alérgenos de interior comunes; el número de pruebas cutáneas realizado debe individualizarse en función de los alérgenos que sugiera la anamnesis. Se realizan pruebas cutáneas de control positiva y negativa utilizando histamina y solución salina, respectivamente, en cada grupo de pruebas cutáneas. Es necesario un control negativo para asegurarse de que el paciente no tiene dermatografismo y de no interpretar las reacciones causadas simplemente por la reacción a la presión sobre la piel sensible como debidas a una sensibilidad alérgica. Es preciso un control positivo para establecer la presencia de una respuesta cutánea a la histamina. Los fármacos con propiedades antihistamínicas, además de los fármacos adrenérgicos como efedrina y epinefrina, suprimen las respuestas cutáneas y deben evitarse durante intervalos adecuados antes de realizar las pruebas cutáneas. Los ciclos prolongados de corticoides sistémicos pueden eliminar la reactividad cutánea al reducir el número de mastocitos, así como su capacidad de liberar mediadores.

En ciertas circunstancias se realizan **pruebas de provocación** para explorar la asociación entre la exposición al alérgeno y los síntomas. En diferentes mareos clínicos y de investigación se han realizado pruebas de provocación en la piel, la conjuntiva, la mucosa nasal, la mucosa oral, el aparato digestivo y los pulmones. Se han llevado a cabo pruebas de provocación bronquial haciendo que el paciente inhale soluciones concentradas cada vez mayores de extractos alérgicos nebulizados y controlando la obstrucción de la vía respiratoria mediante la exploración clínica y la realización de pruebas de función pulmonar. Los resultados de la provocación bronquial se correlacionan bien con los otros datos clínicos obtenidos mediante las pruebas cutáneas o las pruebas de laboratorio. Aunque se ha realizado un gran número de pruebas de provocación bronquial con alérgenos de forma segura, la posibilidad de una reacción grave, así como el tiempo, coste y experiencia necesarios para llevar a cabo estas pruebas limitan su realización al marco de la investigación.

La prueba de provocación bronquial que más se realiza es la que emplea metacolina; esta prueba provoca broncoconstricción potente de las vías respiratorias en los sujetos asmáticos pero no en los normales. La prueba de provocación con metacolina se realiza para demostrar la presencia y grado de hiperactividad bronquial en un paciente con sospecha de asma. Tras realizar una espirometría basal, se inhalan concentraciones crecientes de metacolina nebulizada hasta que se produce una reducción especificada de la función pulmonar, por lo general un 20% del VEMS (volumen espiratorio máximo en un segundo), o hasta que el paciente es capaz de tolerar la inhalación de una concentración máxima de metacolina, como de 25 mg/ml, sin una reducción significativa de la función pulmonar.

Las **pruebas de provocación orales** con alimentos se utilizan para determinar si un alimento específico produce síntomas o si puede añadirse a la dieta un alimento sospechoso. Estas pruebas se realizan con aquellos alimentos incriminados por la anamnesis y por los resultados de las pruebas cutáneas, de laboratorio, o ambas. Estas provocaciones pueden realizarse de forma abierta, a simple ciego, a doble ciego o a doble ciego controlada con placebo y consisten en la ingestión de cantidades gradualmente crecientes del alimento sospechoso a intervalos prefijados hasta que el paciente experimenta una reacción o tolera una porción normal del alimento de forma abierta. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones alérgicas importantes, estas evaluaciones deben realizarse sólo en instituciones que cuenten con el equipo adecuado y con personal experimentado en la realización de provocaciones con alimentos y en el tratamiento de la anafilaxia, incluida la reanimación cardiopulmonar.

Hamilton RG, Adkinson NF Jr: In vitro assays for the diagnosis of IgE-mediated disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:213-225.

Ownby DR: Skin tests in comparison with other diagnostic methods. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001;21:355-367.

Tripathi A, Patterson R: Clinical interpretation of skin test results. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001;21:291-300.

## Capítulo 141 ■ Principios terapéuticos de las enfermedades alérgicas

Dan Atkins y Donald Y. M. Leung

Los principios básicos del tratamiento de las enfermedades alérgicas son la evitación de la exposición a los alérgenos e irritantes que desencadenan los síntomas y el tratamiento farmacológico de los síntomas causados por una exposición única o mantenida inadvertida al alérgeno. En pacientes seleccionados con enfermedades alérgicas refractarias a las medidas de evitación y a un tratamiento farmacológico óptimo, puede considerarse la inmunoterapia con alérgeno.

### MEDIDAS DE CONTROL AMBIENTAL

Los niños pasan la mayor parte del tiempo en interiores, incluidas las casas. Con el fin de intentar ahorrar energía, las casas y edificios se han construido más herméticos y aislados con un menor intercambio de aire. Esto ha llevado a un aumento de la humedad en el interior y de las concentraciones de alérgenos e irritantes. La evaluación de los ambientes de interior indica que los alérgenos del acaro del polvo doméstico, el gato y la cucaracha son los desencadenantes más significativos de las enfermedades alérgicas en estos marcos; también puede ser problemática la exposición a alérgenos de otras mascotas, insectos, hongos e irritantes respiratorios, como el humo del tabaco.

Se han identificado unas 30.000 especies de ácaros, pero el término *ácaros del polvo* suele referirse a los ácaros piroglífidos *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Euroglyphus maynei*, que son las principales fuentes de alérgenos del polvo doméstico. A través de la piel de los ácaros del polvo se produce la respiración y el intercambio de vapor de agua, lo que los hace sensibles a reducciones extremas de la humedad y de la temperatura. El uso habitual de humidificadores y refrigeradores de inmersión favorece la supervivencia de los ácaros del polvo. Estos no sobreviven con una humedad relativa <50%. Se alimentan de escamas cutáneas y otros restos de animales y seres humanos, ese es el motivo por el que existen en gran número en colchones y ropa de cama, alfombras y muebles tapizados. También se encuentran en harinas y productos de panadería. La anafilaxia se ha descrito tras la ingestión de productos de panadería como gofres y tortitas preparados con harina infestada por ácaros del polvo. Las partículas fecales de los ácaros del polvo son una fuente importante de alérgenos. Constan de alimentos parcialmente digeridos combinados con enzimas digestivas cubiertas por una membrana permeable que mantiene las partículas fecales intactas. Estas partículas fecales se han comparado con los granos del polen debido a su tamaño similar (10-40 µm), la cantidad de alérgeno que contienen y su capacidad para liberar rápidamente alérgenos en contacto con las mucosas húmedas. Los ácaros pueden persistir en muebles importados durante al menos 2 años; se han demostrado alérgenos de ácaros estables en condiciones domésticas en períodos de al menos 4 años. Los alérgenos del acaro del polvo pasan al aire durante las actividades normales de limpieza de la casa; es necesario un trastorno intenso, como aspirar sin una bolsa de aspirador o agitar las sábanas de la cama, para lanzar al aire cantidades significativas de alérgenos de ácaros del polvo. Una vez en el aire, las partículas del alérgeno del acaro tienden a sedimentar relativamente rápido debido a

Adkinson NF Jr, Yunginger J\V, Busse WW, et al (eds): *Middleton's Allergy: Principles 6<sup>th</sup> Practice*, 6th ed. Philadelphia, I\VB Saunders, 2003.

Beltrani VS: The clinical spectrum of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S87-S96.

Chusid NJ: Eosinophilia in childhood. *Immunol Allergy Clin North Am* 1999;19:327-346.



su tamaño y peso. No obstante, es probable que haya una exposición del alérgeno al acaro del polvo durante el sueño a partir de almohadas y colchones infestados y durante las actividades normales del hogar cuando las concentraciones de ácaros del polvo son suficientemente altas en el ambiente. Las concentraciones de alérgenos de ácaros del polvo de tan solo 2 pg/g de polvo doméstico pueden sensibilizar, mientras que concentraciones de 10 pg/g de polvo de casa se asocian a síntomas.

Las medidas de control ambiental adecuadas pueden reducir significativamente la exposición a los alérgenos de los ácaros del polvo (tabla 141-1). El mayor énfasis debe ponerse en reducir la exposición de los alérgenos de los ácaros del polvo en las habitaciones y en la cama por la gran cantidad de tiempo que el niño pasa allí. Deben colocarse fundas impermeables a los alérgenos del acaro en todas las almohadas, el colchón y el somier. Todas las semanas debe limpiarse el polvo de la superficie de estas cubiertas y aspirar la estructura de la cama. Las sábanas y la funda del colchón deben lavarse semanalmente en agua caliente a una temperatura >55 °C. Se recomienda minimizar el número de objetos presentes en la habitación que cojan polvo, como libros, cortinas, juguetes, peluches y cualquier desorden. Los principales reservorios de alérgeno del acaro del polvo con los que a menudo es más difícil tratar son la alfombra y los muebles tapizados. Estos deben aspirarse semanalmente con un aparato de doble bolsa eficiente. Aunque se ha aconsejado aplicar acaricidas o sustancias desnaturalizantes a las alfombras y los muebles tapizados, sus beneficios aún no están claros y el esfuerzo necesario puede ser mayor del que las familias están dispuestas a hacer. Si es posible, quitar la alfombra, al menos en el dormitorio, puede ser la mejor opción para eliminar un gran reservorio de alérgenos de los ácaros del polvo. Otras medidas para controlar los alérgenos del acaro son mantener una humedad relativa interior <50% y mantener el aire acondicionado al nivel más bajo durante los meses más cálidos.

En muchos países más de la mitad de las casas tienen mascotas, de las cuales las más frecuentes son los gatos y los perros. Las principales fuentes de alérgenos en los gatos, los perros, los caballos y el ganado son el pelo, el epitelio y la saliva, mientras que en los roedores está en la orina. Los estudios de alérgenos del gato en el aire han demostrado que se encuentra en una proporción significativa en unas partículas pequeñas que se comportan desde el punto de vista aerodinámico como esferas <7 pin de diámetro. Hasta el 30% del alérgeno del gato suspendido en el aire puede residir en partículas <5 pin. Estas partículas tan pequeñas pueden no ser filtradas adecuadamente por la nariz y podrían depositarse en las vías respiratorias. Su pequeño tamaño les permite permanecer en el aire durante períodos largos y pasar de nuevo al aire de forma repetida por la acción de corrientes de

aire procedentes de los sistemas de calefacción y ventilación, o sólo por caminar por la alfombra o sentarse en una silla tapizada. **Fel d 1**, el alérgeno principal del gato, es una proteína con una carga elevada que se pega con facilidad a diferentes superficies, incluidas las paredes, las alfombras y el mobiliario tapizado. Debido a esta adhesividad, los pelos del gato se unen a la ropa del propietario y suelen transportarse a edificios públicos, como las escuelas, donde se miden en cantidades verdaderamente altas. A partir de estos lugares, cantidades significativas de alérgeno de gato pueden transportarse después a las casas en que no hay gato. El análisis del polvo de casa de los hogares con gato revela concentraciones de Fel d 1 de 8 pg a 1,5 mg/g del polvo de casa. Las concentraciones de Fel d 1 en el polvo de casas sin gato varían de 0,2 a 80 pg/g de polvo de casa. La sensibilización al alérgeno de gato se asocia a concentraciones de 1-8 pg/g de polvo de casa. Las alfombras, el mobiliario tapizado y la ropa de cama sirven de reservorio a los alérgenos del gato, lo que permite que persistan cantidades significativas en la casa durante meses después de retirar el gato. Es casi imposible eliminar por completo el alérgeno del gato, aunque se puede conseguir reducir de manera significativa la exposición.

Retirar la mascota de la casa es obviamente el medio más eficaz para reducir la exposición a alérgenos de animales, aunque se ha demostrado que sin nuevas intervenciones, como eliminar alfombras y mobiliario tapizado y limpiar paredes, transcurren 6 meses o más antes de que las concentraciones del alérgeno del gato se reduzcan a los valores que tienen las casas sin gato. Debido a ello, a los poseedores de gatos que se deshacen de ellos se les debe informar que no esperen resultados inmediatos. Por desgracia, a menudo se ignora el consejo de retirar la mascota de la casa o de mantenerla fuera. Al contrario que los alérgenos de los ácaros del polvo, el alérgeno del gato es ligero y puede estar suspendido en el aire durante largos períodos. Debido a ello, los **purificadores de aire con filtros HEPA** reducen la cantidad de alérgeno del gato presente en el aire. Otros métodos aconsejados son el lavado periódico del gato y el mantenimiento de una habitación sin alérgeno de gato de la cual se excluye al animal y donde se utilicen cubiertas de colchón y dispositivos de filtro de aire. Al gato se le debe prohibir que esté en áreas de la vivienda donde el niño sensibilizado pasa mucho tiempo, como el cuarto de estar u otras áreas de juego (v. tabla 141-1). También se recomienda la aspiración regular con aparatos provistos de bolsas de espesor doble y filtros HEPA. Se aconsejan medidas similares para controlar la exposición a los alérgenos de otros animales, aunque no se ha demostrado en estudios controlados adecuados que estas medidas reduzcan la exposición a valores que mejoren los síntomas, los flujos máximos o la hiperreactividad bronquial.

La infestación del hogar por insectos y otras plagas, como ácaros y ratas, es otra posible fuente de exposición significativa a los alérgenos en el ambiente interior. Los estudios han identificado la importancia de la exposición a los alérgenos de la cucaracha como factor de riesgo importante de la aparición de asma en niños que viven en el interior de las ciudades. Una vez sensibilizados, los niños asmáticos urbanos sensibles a la cucaracha y que mantienen una exposición continuada a concentraciones elevadas de alérgenos de ésta en sus habitaciones tienen un mayor riesgo de acudir a urgencias y de hospitalización que los niños asmáticos urbanos que no son alérgicos a las cucarachas. Los métodos recomendados para reducir la exposición al alérgeno de la cucaracha son reducir el acceso a la casa mediante el sellado de las fisuras en el suelo y las paredes y la retirada de fuentes de alimento y agua, reparar las tuberías con fugas, guardar la comida y realizar limpiezas frecuentes (v. tabla 141-1). También se aconseja en las áreas infestadas la exterminación periódica con trampas o tratamientos químicos.

Los esfuerzos por mejorar la calidad del aire del interior también deben reducir la concentración de los irritantes respiratorios. La exposición pasiva al humo del tabaco ambiental empeora el asma y aumenta los síntomas nasales en los pacientes con rinitis alérgica. Debe animarse a dejar el consumo de tabaco y a no permitir que se fume dentro de la casa. Deben desaconsejarse las estufas de leña y las chimeneas, así como las estufas de queroseno.

Aunque la exposición a los pólenes y los hongos ocurre sobre todo en el exterior, estos alérgenos suelen estar en el interior durante los meses cálidos, momento en que las concentraciones en el interior reflejan a menudo su prevalencia en el ambiente exterior. Durante el in-

TABLA 141-1. Control ambiental de la exposición a los alérgenos

| ALÉRGENOS            | MEDIDAS DE CONTROL   |
|----------------------|--|
| Ácaros del polvo     | Fundas estancas al aire en la cama<br>Lavado de ropa de cama en agua a temperaturas >55 °C<br>Retirar el entelado de las paredes<br>Retirar mobiliario tapizado  |
| Epitelio de animales | Evitar mascotas con pelo<br>Mantener animales fuera del dormitorio del paciente  |
| Cucarachas           | Control del alimento disponible<br>Mantener superficies de cocina/baño secas y sin agua estancada<br>Exterminio profesional  |
| Hongos               | Destruir zonas con tendencia a la humedad<br>Evitar humedad alta en el dormitorio del paciente<br>Reparar fugas de agua<br>Comprobar sótanos, áticos y espacios entre plantas en busca de agua estancada y hongos  |
| Polen                | Mantener las ventanas del coche y la casa cerradas<br>Control de momentos de exposición al exterior<br>Restringir acampadas, excursiones y rastrillar hojas<br>Conducir en automóvil con aire acondicionado<br>Aire acondicionado en la casa<br>Instalar purificadores de aire portátiles de eficiencia alta |

De Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, y cols.: *Pediatric Allergy Principles and Practice*. St. Louis, Mosby, 2003, pág. 294.

vierno, cuando las concentraciones externas de hongos son menores, los hongos de interior *Aspergillus* y *Penicillium* son más prevalentes. Con frecuencia se encuentran hongos en los sótanos húmedos y se desarrollan en condiciones de aumento de la humedad en la casa, como fugas de agua, inundaciones o uso excesivo de humidificadores o refrigeradores de inmersión. La exposición a los alérgenos micóticos de interior puede reducirse manteniendo la humedad relativa en el interior <50%, eliminando las alfombras contaminadas y limpiando las superficies lavables que tienden al crecimiento de hongos, como las cabinas de ducha, las cortinas del baño, los fregaderos, las cubiertas y los cubos de basura, usando soluciones de detergente y lejía al 5% (v. tabla 141-1). Deben colocarse deshumidificadores en los sótanos húmedos, eliminarse cualquier resto de agua estancada dentro del hogar y tratar su causa. También se aconseja retirar todos los objetos de la casa que tiendan a contaminarse por hongos. Mantener las ventanas y puertas cerradas y utilizar aire acondicionado para filtrar aire exterior puede mantener al mínimo los alérgenos de polvo y los hongos en el interior durante los meses cálidos, momento en que las concentraciones de los alérgenos en el exterior son máximas. Deben evitarse los ventiladores de ventana o de techo. La ropa debe secarse en una secadora en vez de ser tendida al aire. Es preciso seguir las medidas para evitar pólenes y esporas fúngicas cuando se está fuera de la casa, como cerrar las ventanas y usar aire acondicionado cuando se viaja en coche, mantenerse alejado de la vegetación mohosa y llevar mascarillas cuando estos materiales no pueden evitarse. Las actividades en el exterior durante los períodos de recuentos altos de granos de polen deben restringirse al mínimo. El paciente sensibilizado no debe cortar el césped ni recoger las hojas. Se aconseja lavarse las manos con frecuencia tras jugar en el exterior para evitar transferir pólenes de las manos a los ojos y la nariz. Al final del día se aconseja una ducha y el lavado del cabello para evitar contaminar la cama con alérgenos. Durante el día, la cama se debe mantener cubierta con una colcha.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

**FÁRMACOS ADRENÉRGICOS.** Los fármacos adrenérgicos ejercen sus efectos a través de la estimulación de los receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$  de la superficie celular en diferentes tejidos diana. Estos receptores pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G. En general, la estimulación del receptor adrenérgico  $\alpha$  provoca respuestas excitadoras, como la vasoconstricción, mientras que la estimulación adrenérgica ( $\beta$ ) provoca respuestas inhibitorias, como la broncodilatación. Los receptores adrenérgicos  $\alpha$  siempre se clasifican en receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ . Estudios adicionales de estos receptores en seres humanos han identificado tres subtipos de receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y tres subtipos de receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ . Los receptores adrenérgicos ( $\beta$ ) se subdividen en tres subtipos:  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  y  $\beta_3$ . Cada uno de ellos muestra una distribución tisular diferente. La respuesta fisiológica de un tejido dado a la administración de un fármaco adrenérgico depende de las características de unión a un receptor específico del fármaco, así como del número y distribución de los diferentes tipos de receptores adrenérgicos en el tejido. La epinefrina, el primer fármaco adrenérgico utilizado en la medicina occidental, sigue siendo el fármaco de elección para tratar la anafilaxia debido a sus efectos combinados adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$ .

Los fármacos adrenérgicos  $\alpha$  son eficaces para la enfermedad alérgica nasal por su efecto descongestivo (v. tablas 142-2 y 142-4). En la nariz, la estimulación de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ , de las vénulas poscapilares y de los receptores adrenérgicos  $\alpha$ , de las arteriolas precapilares provoca vasoconstricción, lo que reduce la congestión nasal. Los descongestivos orales que se utilizan en la clínica son pseudoefedrina, fenilefrina y fenilpropanolamina. Estos medicamentos están disponibles por separado o combinados con antihistamínicos y en líquido o comprimidos, incluidos preparados de liberación lenta; se están haciendo los preparativos para suspender el uso de fenilpropanolamina debido al riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico. Pseudoefedrina y fenilpropanolamina se absorben de forma rápida y completa, mientras que fenilefrina, el menos eficaz de los tres fármacos, se absorbe de forma incompleta, lo que da lugar a una biodisponibilidad bastante menor, de alrededor del 38%. Las concentraciones plasmáticas

máximas de estos fármacos se alcanzan a los 30 minutos y a las 2 horas después de su administración, pero el efecto descongestionante no se ha relacionado de forma directa con la concentración plasmática. Pseudoefedrina y fenilpropanolamina se excretan por vía renal prácticamente sin cambios. Se deben evitar los descongestionantes orales en pacientes con hipertensión, enfermedad arterial coronaria y otros trastornos metabólicos, como la diabetes o el hipertiroidismo. Los **efectos adversos** comunicados de los descongestionantes orales son excitabilidad, cefalea, nerviosismo, palpitaciones, taquicardia, arritmias, hipertensión, náuseas, vértigos y retención urinaria. Los descongestionantes disponibles en forma de descongestionantes nasales tópicos contienen fenilefrina, oximetazolina, nafazolina, tetrahidrozolina y xilometazolina. Dada su eficacia y rapidez de acción, la posibilidad de que su uso excesivo dé lugar a una congestión de rebote es alta. Cuando esto se produce, es necesario dejar de utilizar estos pulverizadores durante 2-3 días para que se produzca la recuperación.

Los fármacos que estimulan los receptores adrenérgicos  $\beta$  se han utilizado durante años para tratar el asma por sus efectos broncodilatadores potentes (v. tabla 143-9). La subclasificación de los receptores adrenérgicos  $\beta$  en  $\beta_1$  y  $\beta_2$  llevó a la obtención de fármacos selectivos frente a los receptores adrenérgicos  $\beta_2$ , como salbutamol, que tienen la ventaja de producir una broncodilatación significativa con una menor estimulación cardíaca. Los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  inhalados de acción larga salmeterol y formoterol, con una duración de acción de 12 horas, están autorizados para los niños >4 años de edad. Los preparados inhalados en polvo seco que combinan un agonista adrenérgico  $\beta_2$  de acción larga con un corticoide inhalado han ejercido una gran influencia en el tratamiento de los niños con asma persistente moderada. Además de sus efectos broncodilatadores, los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$  mejoran el aclaramiento mucociliar, disminuyen la permeabilidad microvascular, inhiben la transmisión de los nervios colinérgicos y reducen la liberación de mediadores en los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos. Los agonistas adrenérgicos  $\beta$  pueden administrarse por vía oral, inhalación o inyección. En general se prefiere la vía inhalada por los menores efectos adversos y por su rápido índice de acción. Los **efectos adversos** publicados de los fármacos adrenérgicos  $\beta$  son temblor, palpitaciones, taquicardia, arritmias, estimulación del sistema nervioso central, hiperglucemia, hipopotasemia, hipomagnesemia y aumento transitorio de la hipoxia, que se atribuye a un incremento de la perfusión del pulmón del asmático en áreas inadecuadamente ventiladas. Levalbutamol, un esteroisómero de salbutamol, obtenido para reducir los efectos adversos de los agonistas  $\beta$  de acción corta, tiene efectos clínicos comparables a dosis cuatro veces mayor de salbutamol racémico mientras muestra un perfil de seguridad preferible. Levalbutamol se formula en forma de preparado nebulizado, pero se espera que llegue pronto un preparado para inhalador con válvula dosificadora.

**FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS.** Estos fármacos inhiben los reflejos vagales al antagonizar la acción de la acetilcolina en los receptores muscarínicos. De los fármacos anticolinérgicos disponibles, el **bromuro de ipratropio** es el más utilizado. Es una amina cuaternaria que se absorbe mal a través de las superficies mucosas y no atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Como broncodilatador tiene un inicio de acción más lento que los agonistas  $\beta_2$  de acción corta y tarda más en alcanzar su efecto máximo, lo que lo convierte en un fármaco de rescate menos eficaz. Ipratropio está disponible con receta en forma de un inhalador dosificador presurizado que administra 18  $\mu\text{g}$ /pulverización y como solución para nebulización al 0,02% (500  $\mu\text{g}$ /2,5 ml). Los anticolinérgicos inhalados tienen muy pocos efectos adversos, aunque en ocasiones producen tos.

Ipratropio administrado como pulverizador nasal (0,03-0,06%) reduce la rinorrea producida por la rinitis no alérgica perenne, el catarro común **ti** otros desencadenantes, como la exposición a irritantes o al aire frío. El uso de ipratropio se limita al tratamiento de la rinitis alérgica de moderada a grave porque no altera otros síntomas alérgicos nasales frecuentes, como los estornudos, la congestión nasal o el prurito. En ocasiones aparece sequedad nasal y epistaxis con el uso del pulverizador nasal.

**ANTIHISTAMÍNICOS.** La liberación de histamina y sus efectos sobre los tejidos vecinos es central en la aparición de los síntomas que clásicamente

cántente se asocian a la respuesta alérgica. Por ello se usan con frecuencia los antihistamínicos para tratar las enfermedades alérgicas. La histamina ejerce sus efectos mediante la unión a uno de sus tres receptores, denominados  $H_1$ ,  $H_2$  o  $H_3$ . Los efectos de la histamina mediados por la unión al receptor  $H_1$  son los más importantes en la inflamación alérgica e incluyen dolor, prurito, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, producción de moco y estimulación de las terminaciones nerviosas parasimpáticas y los reflejos. El gen del receptor  $H_1$  humano se ha situado en la porción disal del brazo corto del cromosoma 3. El efecto antimuscarínico de algunos de los tipos de antihistamínicos  $H_1$  puede explicarse por una homología publicada de un 45 % entre el receptor  $H_1$  y el receptor muscarínico humano. Los antihistamínicos  $H_1$  evitan los efectos de la activación del receptor  $H_1$  mediante una inhibición reversible y competitiva de la histamina por su unión al receptor  $H_1$ . Debido a ello, los antihistamínicos actúan mejor evitando que revirtiendo las acciones de la histamina y son más dicaces cuando se administran en dosis e intervalos que dan lugar a la saturación persistente de los receptores de histamina del tejido diana.

Los antihistamínicos del tipo  $H_1$  se dividen tradicionalmente en seis clases en función de diferencias en su estructura química (tablas I41-I y I41-2). Estos antihistamínicos se subdividen a su vez en antihistamínicos de primera generación, que debido a su liposolubilidad atraviesan la barrera hematoencefálica para ejercer efectos sobre el sistema nervioso central, y de segunda generación, que ejercen efectos mínimos, si es que alguno, sobre el sistema nervioso central debido a su incapacidad para atravesar la barrera hematoencefálica a causa de su tamaño, carga y liposolubilidad. Los efectos sedantes y el trastorno cognitivo asociados al uso de los antihistamínicos de primera generación son bien conocidos. Por consiguiente, una de las principales ventajas de los antihistamínicos de segunda generación es que no son sedantes o mucho menos que los de primera generación. Ambos tipos de antihistamínicos están disponibles en preparados orales. Varios antihistamínicos de primera generación no necesitan receta, mientras que loratadina es el único antihistamínico de segunda generación que puede obtenerse sin ella. Otros antihistamínicos de primera y segunda generación requieren en la actualidad receta. El único antihistamínico disponible como nebulizador nasal es azelastina. El beneficio de esta forma de administración es la posibilidad de un rápido comienzo de acción en los primeros 15-30 minutos. Se ha visto que azelastina, que muestra absorción sistémica y puede atravesar la barrera hematoencefálica, produce efectos sobre el sistema nervioso central en algunos pacientes y en la actualidad no se autoriza su administración a niños <12 años.

Los antihistamínicos que se administran por vía oral se absorben bien y alcanzan una concentración sérica máxima en menos de 2 horas. Suelen obtenerse concentraciones tisulares elevadas de este fármaco, lo que es responsable de la supresión mantenida de las reaccio-

nes de habón y eritema, incluso después de que se hayan reducido de forma significativa las concentraciones séricas. La mayoría de los antihistamínicos son metabolizados por el sistema enzimático P450 del citocromo hepático. La eliminación de estos fármacos puede estar reducida en los pacientes con trastornos hepáticos o por la ingestión simultánea de inhibidores de esta vía, como eritromicina y otros antibióticos macrólidos, ciprofloxacino, ketoconazol, itraconazol y ciertos antidepresivos, como nefazodona y fluvoxamina. Algunos antihistamínicos, como hidroxizina y loratadina, se convierten en metabolitos activos. La eliminación de fexofenadina y cetirizina está reducida en los pacientes con trastorno de la función renal. El aclaramiento de cetirizina también está reducido en los pacientes con disfunción hepática.

La eficacia de los antihistamínicos en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica estacional y perenne está bien demostrada (v. cap. 142). Cuando se comparan con otros fármacos en cuanto al alivio de los síntomas nasales alérgicos, los antihistamínicos son más eficaces que cromoglicato sódico pero significativamente menos que los corticoides intranasales. Se ha observado una mejora del alivio de los síntomas en la rinitis alérgica cuando el antihistamínico se administra combinado con un descongestionante o con un antihistamínico intranasal. Disponemos de numerosos preparados que combinan antihistamínicos y descongestionantes. También se ha visto que los antihistamínicos son beneficiosos en el tratamiento de la urticaria/angioedema aguda y crónica. Con respecto al asma, es difícil demostrar un efecto clínico significativo de los antihistamínicos en las dosis tradicionales, más allá de la posible mejora ofrecida por un mejor control de los síntomas nasales alérgicos.

A menudo se eligen los antihistamínicos de segunda generación para tratar las enfermedades alérgicas en los niños porque tienen efectos sedantes anticolinérgicos mínimos comparados con los antihistamínicos de primera generación sin sacrificar su eficacia. La mayoría de los antihistamínicos de segunda generación son eficaces en dosis diarias únicas, lo que, debido a su mayor comodidad, puede mejorar el cumplimiento. La disponibilidad general de antihistamínicos de primera generación y su menor coste han facilitado que su uso continúe. Sus efectos adversos más frecuentes son la alteración del rendimiento y los efectos anticolinérgicos (sequedad oral y ocular, retención urinaria, estreñimiento, excitación, nerviosismo, palpitaciones y taquicardia). Se han descrito la prolongación del intervalo QT y la taquicardia ventricular (torsades de pointes) asociados al uso de dos antihistamínicos de segunda generación que ya se han retirado del mercado; los que se utilizan en la actualidad no se asocian a estos efectos cardíacos preocupantes.

**CROMONAS.** Cromoglicato sódico, la sal disódica de 1,3-bis (2-carboxicromo-5-iloxi)-2-hidroxiopropano y nedocromilo sódico, un ácido de dicarboxílico piranoquinolina, son las dos cromonas que se utilizan para el tratamiento de los trastornos alérgicos. Ni cromoglicato ni nedocromilo se absorben bien por vía oral, de manera que sólo se absorbe el 1 % de la dosis deglutida. El fármaco consumido no se metaboliza, sino que se elimina con rapidez en cantidades aproximadamente iguales en los riñones y en el hígado. Estos fármacos deben aplicarse en la mucosa diana para que sean eficaces. Los dos fármacos inhiben la desgranulación del mastocito y la liberación de mediadores. Suprimen la activación de diferentes células como los eosinófilos, los neutrófilos, los macrófagos y las células epiteliales y se ha visto que inhiben la actividad de las fibras nerviosas sensitivas del tipo C aferentes del sistema nervioso no adrenérgico no colinérgico. Los dos fármacos inhiben el aumento intracelular del calcio libre tras la activación del mastocito y fosforilan una proteína del mastocito parecida a la moesina, que se considera implicada en la terminación de la liberación de mediadores. A pesar de estas observaciones, todavía no se ha definido por completo el mecanismo molecular de acción de estos fármacos.

Cromoglicato y nedocromilo evitan las reacciones alérgicas pretales y tardías cuando se administran antes de la exposición al alérgeno. Bloquean el aumento inducido por el alérgeno de la hiperreactividad bronquial, así como los aumentos estacionales de la hiperreactividad bronquial inespecífica. Con su uso prolongado, ambos fármacos son capaces de reducir la reactividad bronquial. Estos fármacos no tienen

TABLA 141-2. Clasificación de los antihistamínicos (antagonistas  $H_1$ )

| CLASE                    | EJEMPLOS                                     |
|--------------------------|--|
| ETILENDIAMINAS           |  |
| Primera generación       | Antazolina, pirilamina, triplipenamina       |
| ETANOLAMINAS             |  |
| Primera generación       | Carbinoxamina, clemastina, difenhidramina    |
| ALQUILAMINAS DEL TIPO II |  |
| Primera generación       | Bronfeniramina, clorfeniramina, triprolidina |
| Segunda generación       | Acrivastina                                  |
| PIPERACINAS DEL TIPO IV  |  |
| Primera generación       | Ciclizina, hidroxizina, meclizina            |
| Segunda generación       | Cetirizina                                   |
| PIPERIDINAS DEL TIPO V   |  |
| Primera generación       | Azetadina, ciproheptadina                    |
| Segunda generación       | Fexofenadina, loratadina                     |
| FENOTIAZINAS DEL TIPO VI |  |
| Primera generación       | Metilazina, prometazina                      |

propiedades broncodilatadoras pero inhiben los efectos broncoconstrictores de varios estímulos, como la provocación con alérgeno, el ejercicio, la hiperventilación con aire frío, el agua destilada nebulizada mediante un sistema ultrasónico y la exposición a contaminantes atmosféricos e industriales.

Cromoglicato y nedocromilo se usan como tratamiento alternativo, pero no preferido, del asma persistente leve. Debido a que no tienen propiedades broncodilatadoras, ninguno es útil para tratar el asma aguda, aunque ambos pueden usarse como tratamiento preventivo antes de un ejercicio intenso o de la exposición a un alérgeno conocido. Nedocromilo es el más potente de los dos. Cromoglicato está disponible con receta para el tratamiento del asma en forma de solución al 1% (20 mg/2 ml) para nebulización o en inhalador dosificador (800 J.g/pulsación). La dosis sugerida para el tratamiento del asma es de 20 mg de cromoglicato 2 a 4 veces/24 horas mediante nebulización o de 1,6 mg 2 a 4 veces/24 horas mediante un inhalador dosificador. En numerosos estudios cromoglicato ha resultado útil en el tratamiento de la rinitis y la conjuntivitis alérgicas. Se dispone de preparados sin receta para la administración nasal y ocular de cromoglicato. La dosis aconsejada para tratar la rinitis alérgica es de una nebulización nasal 3 o 4 veces al día de un nebulizador nasal que contenga 5,2 mg de cromoglicato por pulverización (v. tabla 142-4). Para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica la dosis recomendada es de 1 gota en cada ojo cuatro a seis veces al día en una solución oftálmica al 4%. Nedocromilo no está disponible en forma nebulizada pero sí en inhalador dosificador. La dosis recomendada para tratar el asma es de 3,5 mg (1,75 mg/pulsación) 2 a 4 veces/24 horas. Se dispone de una solución de nedocromilo al 2% mediante receta para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica a una dosis recomendada de 1-2 gotas cada ojo dos veces al día.

La seguridad de estos fármacos, incluso con una administración prolongada, está bien demostrada. Los efectos adversos más frecuentemente informados de cromoglicato en el asma han sido la sequedad faríngea y una broncoconstricción transitoria, y sólo hay informes esporádicos de pacientes que se han sensibilizado al fármaco. Algunas personas que usan nedocromilo se quejan de su sabor. Otros efectos adversos de este fármaco publicados con menos frecuencia son: tos, dolor de garganta, rinitis, cefalea y náuseas.

**GLUCOCORTICOIDES.** Se utilizan ampliamente para tratar los trastornos alérgicos por sus potentes propiedades antiinflamatorias. Las diversas acciones antiinflamatorias de estos fármacos están mediadas a través del receptor glucocorticoide, que está presente en todas las células efectoras inflamatorias, así como por la inhibición directa de citocinas y mediadores. Los glucocorticoides se administran por vía tópica en preparados oftálmicos, pulverizadores nasales, cremas y pomadas, inhaladores dosificadores y en forma de solución para nebulización. La administración sistémica se consigue por vía oral o parenteral. La utilización adecuada y eficaz de estos fármacos en el tratamiento de las enfermedades alérgicas junto a los efectos adversos asociados a su uso se presentan en capítulos posteriores de esta sección que exponen las diferentes enfermedades alérgicas (v. caps. 142-151).

**FÁRMACOS MODIFICADORES DE LOS LEUCOTRIENOS.** Los fármacos que alteran la vía de los leucotrienos ejercen sus efectos clínicos inhibiendo la producción de leucotrienos o bloqueando su unión al receptor. Estos fármacos poseen propiedades antiinflamatorias leves y efectos broncodilatadores. Además de inhibir las respuestas alérgicas precoz y tardía frente al alérgeno inhalado, disminuyen la broncoconstricción inducida por el ejercicio y la exposición a alérgenos, la aspirina y el aire frío. Estos fármacos tienen cierta utilidad en el tratamiento del asma (v. cap. 143) y son moderadamente eficaces en el tratamiento de la rinitis alérgica (v. cap. 142).

**TEOFILINA.** Debido a sus efectos broncodilatadores, teofilina (1,3 dimetixantina) se ha utilizado durante años para tratar el asma aguda y crónica. Con concentraciones séricas factibles del fármaco puede conseguirse una inhibición inespecífica de isoenzimas de la fosfodiesterasa y un antagonismo de los receptores de la adenosina. El efecto broncodilatador de la teofilina probablemente se debe a su acción como inhibidora de la fosfodiesterasa, mientras que su capaci-

dad para antagonizar los receptores de adenosina puede ser importante en otros efectos, como la atenuación de la fatiga del músculo diafragma y la disminución de la liberación de mediadores del mastocito potenciada por la adenosina. Teofilina inhibe las respuestas pulmonares inmediata y tardía a la provocación con el alérgeno y muestra efectos protectores moderados. También se han descrito efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores en este fármaco. Teofilina está disponible con receta en preparados de absorción rápida y de liberación lenta. A menudo se usa por vía intravenosa cuando se utiliza para tratar el asma aguda a grave. Los efectos terapéuticos y tóxicos de teofilina se relacionan con su concentración sérica, de manera que la incidencia de efectos tóxicos aumenta significativamente a medida que las concentraciones séricas se acercan a los 20 pg/ml y los superan. Varios trastornos y medicamentos son capaces de aumentar o reducir el metabolismo de teofilina. Los efectos tóxicos de este fármaco van desde náuseas leves, insomnio, irritabilidad, temblores y cefalea hasta arritmias cardíacas, convulsiones y muerte. Se indica el control habitual de la concentración de teofilina. Debido a la introducción de otros tratamientos eficaces del asma aguda y crónica, a la necesidad de vigilar las concentraciones de teofilina de forma habitual y a sus posibles efectos tóxicos importantes, el empleo de este fármaco en el tratamiento del asma se ha reducido significativamente (v. cap. 143).

**LÓDOXAMINA TRÓMETAMINA.** Este estabilizador del mastocito es más eficaz que cromoglicato sódico tópico para aliviar los signos y síntomas de las enfermedades oculares alérgicas (v. cap. 146). Se utiliza en niños >2 años para la queratoconjuntivitis, la conjuntivitis y la queratitis vernal. Los efectos adversos ocasionales incluyen la quemazón transitoria o el prurito tras su instilación.

**CLORHIDRATO DE ÓLOPATADINA.** Se trata de un estabilizador del mastocito y un antagonista del receptor H<sub>1</sub> eficaz para aliviar los signos y síntomas de la conjuntivitis alérgica tras su instilación tópica. Está indicado en niños de al menos 3 años de edad. Se han producido cefaleas en el 7% de los pacientes tratados y quemazón y prurito en <5%.

**ANTI-IgE.** Los anticuerpos monoclonales frente a la IgE (anti-IgE) se unen a la IgE circulante en zonas que evitan su unión posterior a los receptores de afinidad alta para la IgE situados en la superficie del mastocito. La administración parenteral de anti-IgE reduce las concentraciones séricas de IgE libre, inhibe las respuestas cutáneas en los pacientes alérgicos, suprime las respuestas tardía y precoz frente a los alérgenos y reduce la eosinofilia en el esputo de los asmáticos. La anti-IgE tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de los pacientes con rinitis y asma alérgicas. Disponemos de un preparado de anti-IgE (omalizumab) para el tratamiento de niños >12 años con asma inducida por alérgeno demostrada y un control inadecuado con corticoides inhalados. No se han encontrado efectos adversos graves con este tratamiento. La anti-IgE también puede ser beneficiosa para tratar otros trastornos alérgicos, como la anafilaxia y la alergia alimentaria. Un preparado de anticuerpos monoclonales anti-IgE usado en el tratamiento de adultos con alergia al cacahuete dio lugar a un incremento significativo de su dosis umbral de cacahuete capaz de producir síntomas. Se está estudiando la eficacia de omalizumab en el tratamiento de la alergia al cacahuete en los niños y los adultos. El coste del tratamiento con anti-IgE requiere una selección cuidadosa de pacientes que privilegiará a aquellos que presenten síntomas persistentes a pesar de una farmacoterapia intensiva, efectos adversos importantes en su tratamiento actual y con más de un trastorno alérgico.

**TRATAMIENTOS NUEVOS Y FUTUROS.** Se están investigando varias estrategias para inhibir las acciones de las citocinas proinflamatorias. Entre ellas están el uso de receptores solubles recombinantes que se unen a una citocina específica e inhiben su posterior unión a sus receptores de la superficie celular, la obtención de antagonistas específicos del receptor de la citocina y la administración de anticuerpos anticitocínicos monoclonales humanizados. Los antagonistas del receptor de la IL-4 solubles recombinantes ejercen sus efectos al unirse a la IL-4 e inactivarla antes de que pueda unirse a su receptor en la



superficie celular. Aunque los estudios iniciales sobre un receptor de la IL-4 soluble inhalado en pacientes con asma moderada que requieran corticoides inhalados sugieren un efecto clínico beneficioso, estudios clínicos posteriores de los efectos de fármacos contra la IL-4 en el tratamiento del asma revelaron que estos fármacos eran seguros pero carecían de eficacia. Se está investigando en estudios preclínicos un anticuerpo contra el receptor de la IL-4 humano que pretende inhibir la transmisión de señales de la IL-4 y la IL-13. Los estudios clínicos de anticuerpos frente a la IL-5 monoclonales humanizados administrados por inyección a pacientes asmáticos revelaron una reducción de los eosinófilos circulantes y de la eosinofilia en el esputo, pero una menor reducción de los eosinófilos en la submucosa bronquial, y este efecto no se acompañó de una reducción en la reactividad a la metacolina ni de una supresión de las respuestas precoz ni tardía al alérgeno.

Se está investigando el uso de citocinas con efectos antiinflamatorios para tratar los trastornos alérgicos. Lamentablemente, los estudios iniciales no han demostrado que la IL-10 ni los interferones tengan ningún efecto beneficioso en el tratamiento del asma. Aunque los estudios han demostrado que la administración de IL-12 se asocia a una reducción de la acumulación de eosinófilos en respuesta a la provocación con el alérgeno, no se ha observado todavía ninguna inhibición de las respuestas de fase precoz ni tardía al alérgeno ni una reducción de la hiperreactividad bronquial. Además, la alta incidencia de efectos adversos significativos encontrados con la administración de IL-12 limita su potencial como opción terapéutica viable.

## INMUNOTERAPIA CON ALÉRGENO

La inmunoterapia con alérgeno implica la administración de dosis cada vez mayores de alérgeno a una persona con enfermedad alérgica con el propósito de reducir o eliminar su respuesta clínica adversa tras exponerse de forma natural al alérgeno. Cuando se administra de manera correcta a un candidato adecuado, la inmunoterapia con alérgeno es una forma segura y eficaz, de tratamiento capaz no sólo de reducir o evitar los síntomas, sino de alterar en potencia la historia natural de la enfermedad al minimizar la duración de ésta y evitar su progresión.

**INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.** La inmunoterapia con alérgeno se reserva para pacientes con una enfermedad alérgica que sabemos responde a esta forma de tratamiento, como una rinoconjuntivitis alérgica estacional o perenne, el asma desencadenada por la exposición a los alérgenos y la sensibilidad al veneno de los insectos. Carecemos de pruebas de la eficacia de la inmunoterapia tradicional con alérgeno para el tratamiento de la alergia a los alimentos, la alergia al látex o la urticaria aguda o crónica y, por tanto, la inmunoterapia con alérgeno no se recomienda para el tratamiento de estos trastornos. Antes de considerar la inmunoterapia con alérgeno hay que demostrar la sensibilidad del paciente a los alérgenos administrados mediante una prueba cutánea positiva o una prueba de laboratorio que revele un aumento de la concentración sérica de IgE específica frente al alérgeno. La importancia clínica de estos alérgenos debe apoyarse en los síntomas producidos tras una exposición conocida o una cronología de los síntomas que se correlacione bien con la exposición al alérgeno sospechoso, como la presencia de síntomas nasales y oculares alérgicos a finales del verano y del otoño en un niño con una prueba cutánea positiva grande frente a la ambrosía. La duración y gravedad de los síntomas del paciente deberían compensar el gasto, el esfuerzo y el riesgo que produce la administración de inmunoterapia con alérgeno. Debe demostrarse la presencia de síntomas incapacitantes a pesar de un ensayo de evitación de alérgeno y de la administración de los fármacos adecuados en las dosis recomendadas. En los pacientes sensibilizados a alérgenos estacionales se suelen exigir más de dos estaciones consecutivas con síntomas antes de comenzar la inmunoterapia con alérgeno, a no ser que los síntomas sean inusualmente graves o los efectos adversos del fármaco sean inaceptables. La excepción obvia a esta regla es el niño con anafilaxia por picaduras de insectos en el que la inmunoterapia con veneno debe comenzarse una vez que se diagnostica correctamente su sensibilidad (v. cap. 145).

Otros factores que pueden afectar a la decisión de instituir la inmunoterapia con alérgeno son aspectos relacionados con la calidad de vida, como los días de colegio perdidos o la utilización de recursos médicos, la edad del paciente y otros factores logísticos. Con la excepción de la inmunoterapia con venenos, se dispone de pocos datos sobre la eficacia de la inmunoterapia con alérgeno en los niños <5 años. La inmunoterapia con alérgeno no se recomienda en la actualidad en los niños <5 años por su mayor riesgo de reacciones sistémicas, la experiencia especial necesaria para tratar una anafilaxia en este grupo de edad, su posible incapacidad para comunicarse claramente con su médico en el caso de que se produzca una reacción alérgica y el posible estrés emocional propio de la edad producido por las inyecciones frecuentes. Otros factores logísticos importantes son la necesidad del paciente de cumplir un programa de inyecciones frecuentes a lo largo de varios años, las consideraciones respecto del coste y la disponibilidad de un marco adecuado para administrar esta inmunoterapia.

La inmunoterapia con alérgeno está contraindicada en los niños que reciben p-bloqueantes, así como en aquellos que padecen ciertos trastornos inmunitarios o autoinmunitarios, aspergilosis broncopulmonar alérgica, neumonitis por hipersensibilidad, trastornos psiquiátricos graves o un trastorno médico que pueda alterar la capacidad para sobrevivir a una reacción alérgica. El embarazo es una contraindicación para la iniciación de inmunoterapia con alérgeno o para aumentar su dosis, aunque las adolescentes embarazadas pueden continuar recibiendo su dosis de mantenimiento habitual. Los pacientes con asma inestable no deben recibir inmunoterapia con alérgeno por el mayor riesgo de anafilaxia mortal. La inmunoterapia con alérgeno no se utiliza para el tratamiento de la aspergilosis broncopulmonar alérgica ni de la neumonitis por hipersensibilidad porque nunca se ha demostrado que sea eficaz en estos trastornos. A los niños que reciben p-bloqueantes se les debe cambiar a otra forma de tratamiento antes de considerar la inmunoterapia con alérgeno por la mayor intensidad de las reacciones alérgicas y la mala respuesta al tratamiento tradicional de estas reacciones. La inmunoterapia con alérgeno suele evitarse en pacientes con enfermedades autoinmunitarias por la posibilidad de estimular de forma imprevista el sistema inmunitario, lo que activa la enfermedad.

**EXTRACTOS ALERGÉNICOS.** Numerosos factores afectan a la potencia de los extractos acuosos utilizados en la inmunoterapia con alérgeno. Los alérgenos de pólenes de malezas y gramíneas son más fáciles de extraer en soluciones acuosas y, debido a ello, sus extractos son más potentes que los obtenidos de otras fuentes, como los hongos, los pólenes de árboles y los ácaros del polvo. Debido a su complejidad, los extractos alérgénicos de los alérgenos micóticos son más variables que los extractos de los alérgenos del polen. La refrigeración y manejo adecuado de los extractos alérgénicos utilizados en la inmunoterapia con alérgeno son importantes debido a que se pueden degradar muchos extractos alérgénicos, como los de los pólenes de árboles, gramíneas, malezas y los ácaros del polvo, a temperaturas más altas. Los extractos diluidos son más susceptibles a la pérdida de potencia que los extractos concentrados debido a la adherencia del alérgeno al vial de vidrio. Con el fin de combatir este efecto se utiliza a veces albúmina sérica humana para diluir los extractos alérgénicos. Algunos de éstos, como los de las cucarachas, los ácaros del polvo y los hongos, contienen proteasas capaces de degradar a otros alérgenos del extracto. Por eso se recomienda no mezclar estos alérgenos con los de pólenes de árboles, gramíneas y malezas. Los venenos de insectos nunca se mezclan con otros alérgenos. Cuando están disponibles, es preferible utilizar los extractos alérgénicos estandarizados para asegurar la reproducibilidad en la dosis y evitar la variabilidad del contenido alérgénico de los extractos alérgénicos no estandarizados.

**ADMINISTRACIÓN DE EXTRACTOS ALERGÉNICOS.** El objetivo de la inmunoterapia con alérgeno es aumentar gradualmente la dosis de extracto alérgénico administrado hasta inyectar una dosis de mantenimiento «óptima» que contenga 4-12 pg de cada alérgeno importante en el extracto. La mezcla de extractos alérgénicos administrada durante la inmunoterapia con alérgeno se formula de modo indivi-

dual para cada paciente en función de sus sensibilidades demostradas. Aunque se utilizan varios esquemas de dosificación, las inyecciones iniciales suelen administrarse a intervalos de 5-10 días durante alrededor de Un año. Las pautas de administración del alérgeno se seleccionan en función de la sensibilidad del paciente a los alérgenos del extracto. En los pacientes más sensibles se avanza hasta la dosis de mantenimiento de forma más gradual. Las dosis de inmunoterapia con alérgeno se aumentan de acuerdo con un esquema que se fija teniendo en cuenta la reacción a la inyección previa. Una reacción sistémica frente a la dosis previa daría lugar a una reducción significativa en la siguiente dosis, mientras que la reducción de la dosis basada sólo en una reacción local no reduce la frecuencia de reacciones sistémicas. Habitualmente son necesarios 5-6 meses de inyecciones semanales para alcanzar la dosis de mantenimiento, aunque se puede tardar más en pacientes con una sensibilidad acentuada. Para la administración de venenos de insectos se utilizan esquemas especiales que difieren de los de otros alérgenos (v. cap. 145). Una vez alcanzada y bien tolerada la dosis de mantenimiento, se aumenta el intervalo entre las inyecciones, que será desde unas semanas hasta un mes. Debido a que los extractos alérgénicos pierden potencia gradualmente, la primera dosis de un primer vial de mantenimiento de extracto alérgénico se reduce un 25-75% y se aumenta en incrementos semanales hasta conseguir la dosis de mantenimiento habitual. El período recomendado de inmunoterapia con alérgeno es de 3-5 años. La inmunoterapia con venenos de insectos puede continuarse más tiempo en pacientes con antecedentes de anafilaxia grave. Los pacientes que después de 1 año no han mejorado tras recibir dosis de mantenimiento de un extracto alérgénico adecuado es improbable que obtengan beneficios y se les debe suspender la inmunoterapia. La mayoría de los pacientes disfruta de una mejora mantenida tras la inmunoterapia con alérgeno, mientras que otros experimentan un retorno gradual de los síntomas. Los que sufren una recaída pueden responder a otro ciclo de tratamiento.

La inmunoterapia agrupada consiste en la administración de múltiples inyecciones en un solo día o en varios para intentar conseguir la dosis de mantenimiento de forma más rápida. El riesgo de reacciones adversas, incluidas reacciones sistémicas, es mayor que con las pautas tradicionales de la inmunoterapia con alérgeno; por ello, a estos pacientes se les trata a menudo antes con antihistamínicos y corticoides. Los niños tienen un riesgo incluso mayor de sufrir reacciones adversas con inmunoterapia agrupada, y deben sopesarse por completo los beneficios frente a los riesgos.

Aunque la inmunoterapia con alérgeno se considera segura, existe la posibilidad de que se produzca una anafilaxia al administrar a los pacientes extractos que contienen alérgenos a los cuales están sensibilizados. La inmunoterapia con alérgeno sólo debe ofrecerse en el medio clínico, donde se disponga de un médico con acceso a equipo y medicamentos de urgencia necesarios para tratar la anafilaxia (v. cap. 148). Las dosis de inmunoterapia nunca deben administrarse en casa ni hacerlo personal no entrenado. Los pacientes deben permanecer en la consulta durante 30 minutos tras la inyección porque la mayoría de las reacciones a la inmunoterapia comienzan en ese período. Se calcula que la anafilaxia mortal provocada por la inmunoterapia con alérgenos, aunque rara, se produce con una incidencia de 1 por cada 2 millones de inyecciones. El riesgo de una reacción adversa aumenta con los errores en la dosificación y el uso de esquemas de inmunoterapia rápidos. Se aconseja una precaución particular cuando se administran inyecciones de un nuevo vial. Los pacientes con una sensibilidad exquisita, asma inestable o que experimentan exacerbaciones de su rinitis o asma alérgica tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones adversas. La administración de inmunoterapia con alérgeno está contraindicada en los pacientes que reciben betabloqueantes. Las precauciones para reducir las reacciones adversas significativas son el uso de extractos estandarizados, asegurarse de que sólo personal entrenado administre las inyecciones, prestar atención cuidadosa al detalle cuando se apliquen las inyecciones, verificar con antelación que el paciente esté estable, disponer de los medicamentos y equipo adecuados y exigir al paciente que permanezca en la consulta 30 minutos después de cada inyección. Es aconsejable comprobar los flujos máximos o hacer una espirometría antes de administrar la inyección en algunos pacientes asmáticos.

La inmunoterapia nasal local se administra haciendo que el paciente pulverice soluciones de alérgeno en la nariz a intervalos fijos. Aunque se ha observado una reducción de los síntomas, una falta de una respuesta inmunitaria sistémica ha reducido el interés en esta forma de tratamiento. La inmunoterapia oral implica la administración sublingual de dosis altas de alérgeno, que después se degluten. Es probable que el uso de esta forma de inmunoterapia aumente en un futuro cercano. El deseo de reducir la probabilidad de que se produzcan reacciones alérgicas inducidas por la administración de alérgenos acuosos llevó a la obtención de extractos precipitados en aluminio, en los cuales las proteínas se precipitan con hidróxido de aluminio, y los extractos extraídos con piridina y precipitados con aluminio. Debido al menor número de extractos disponibles, su uso sigue siendo limitado. Otro método para reducir la alergenidad mientras se mantiene la inmunogenicidad es la polimerización de los extractos alérgénicos con glutaraldehído. Cuando se utilizan estos extractos puede alcanzarse la dosis de mantenimiento en menos de 2 meses, con una incidencia mucho menor de reacciones sistémicas. Estos extractos todavía no se han autorizado en Estados Unidos. Se están investigando otras formas de inmunoterapia como la manipulación química o genética del alérgeno o la unión de la porción alérgica principal de un alérgeno relevante a un adyuvante muy activo (como una secuencia inmunoestimuladora que imite los patrones del ADN bacteriano).

**EFICACIA.** La influencia positiva de la inmunoterapia con alérgeno sobre la rinitis o la rinoconjuntivitis alérgica estacional o perenne está bien demostrada. Con respecto al tratamiento de la rinitis alérgica, el abedul, el cedro de las montañas, las gramíneas, la ambrosía y *Cladosporium* son alérgenos con los que la inmunoterapia ha sido eficaz. La inmunoterapia con otros alérgenos usados con frecuencia para el tratamiento de la rinitis alérgica no ha conseguido demostrar su eficacia. Como en el caso de la rinitis alérgica, la mayoría de los estudios controlados que evalúan los efectos de la inmunoterapia con alérgenos sobre el asma alérgica perenne o estacional encuentra resultados favorables. Un metaanálisis de 20 estudios acerca de los efectos de la inmunoterapia sobre el asma alérgica reveló un incremento significativo de la probabilidad en cuanto a la mejora tras el tratamiento con menos síntomas, los resultados beneficiosos de la función pulmonar, una menor necesidad de medicamentos y la reducción de la hiperreactividad bronquial. Los datos más convincentes sobre el beneficio de la inmunoterapia con alérgeno en el tratamiento del asma alérgica se han encontrado con el abedul, el cedro de montaña, las gramíneas, la artemisia y los ácaros del polvo. Los datos han sido menos concluyentes aunque sugerentes con los alérgenos de *Cladosporium*, *Alternaria* y gato. Los estudios que evalúan los efectos de la inmunoterapia con alérgeno en el tratamiento de los pacientes con rinitis alérgica y asma alérgica han encontrado habitualmente aumentos de la IgG circulante específica frente al alérgeno tras el tratamiento. Se han observado reducciones de la sensibilidad a los alérgenos administrados en las provocaciones nasales y bronquiales. Estos estudios han demostrado a menudo que la respuesta de fase tardía tras la provocación con el alérgeno desaparece o disminuye de manera significativa. En varios estudios grandes se ha registrado el beneficio protector y la seguridad de la inmunoterapia con venenos. No se ha demostrado la eficacia de la inmunoterapia con alérgeno en el tratamiento de la alergia alimentaria, la dermatitis atópica, la urticaria ni la alergia al látex.

- Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, et al (eds): *Middleton's Allergy: Principles & Practice*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.
- Bernstein DI, Wanner M, Borish L, et al: Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-1136.
- Broide DH: Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S65-S71.
- Creticos PS, Chen YH, Schroeder JT: New approaches in immunotherapy: Allergen vaccination with immunostimulatory DNA. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:569-581.

- Gentile DA, Friday GA, Skoner PV: Management of allergic rhinitis: Antihistamines and decongestants. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000; 20:355-368.
- MacDonald SM, Vonakis B (eds): Emerging therapies for allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:551-752.
- Moss MH, Bush RK: Patient selection and administration of aeroallergen vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am* 2000;20:533-552.
- Nelson FIS: Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *Allergy Clin Immunol* 2005;115:676-684.
- Norman PS: Immunotherapy: 1999-2004. *Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1013-1023.
- Poole JA, Matangkasombut P, Rosenwasscr I.J: Targeting the IgE molecule in allergic and asthmatic diseases: Review of the IgE molecule and clinical efficacy. *Allergy Clin Immunol* 2005; 111 J.-S375-S385.
- Simons FF.R: Advances in H1-antihistamines. *J Allergy Med* 2004;351: 2203-2217.
- Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, et al. Mechanisms of immunotherapy. *Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-1034.

## Capítulo 142 ■ Rinitis alérgica

### Henry Milgrom y Donald Y. M. Leung

## Capítulo 142 Rinitis alérgica

La rinitis alérgica (RA) es un trastorno inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por congestión nasal, rinorrea, y prurito acompañado a menudo de estornudos e irritación conjuntival. Es una enfermedad crónica importante en los niños en función de su prevalencia elevada, trastornos asociados y efectos perjudiciales en la calidad de vida y el rendimiento escolar.

**ETIOLOGÍA.** Los dos requisitos necesarios para la expresión de la RA son la sensibilidad a un alérgeno y su presencia en el ambiente. La RA se clasifica en la actualidad en *estacional* o *perenne*, términos que pueden ser reemplazados pronto por *intermitente* y *persistente*. Los aeroalergenos son la principal razón de la RA sea cual sea su clasificación. La RA estacional (intermitente) (RAE) sigue un curso bien definido de exacerbación cíclica, mientras que la RA perenne (persistente) (RAP) produce síntomas todo el año. Alrededor del 20% de los casos son estrictamente estacionales, el 40% perennes y el 40% restante mixtos (perennes con exacerbaciones estacionales). En los climas templados, los pólenes aerotransportados responsables de la RAE aparecen en fases distintas: los árboles florecen en primavera, las gramíneas al principio del verano y las malezas a finales del verano. Las esporas de los hongos en los climas templados persisten en el exterior sólo en verano, y en los climas cálidos lo hacen todo el año. Los síntomas de los procesos alérgicos estacionales cesan al aparecer las heladas. Para identificar la causa de la RAE es necesario conocer la aparición de los síntomas estacionales, los patrones regionales de floración y esporulación de los hongos, así como la IgE específica del paciente. Por el contrario, la RAP suele asociarse a los **alérgenos de interior**: los epitelios de los animales, los ácaros del polvo doméstico y los hongos. La alergia al perro y al gato es muy importante en Estados Unidos. Los alérgenos procedentes de la saliva y de las secreciones sebáceas de estos animales pueden permanecer en el aire durante períodos prolongados. El alérgeno principal y ubicuo del gato, **Fel d 1**, lo transportan habitualmente los dueños en la ropa hasta lugares sin gatos, como los colegios y los hospitales.

**EPIDEMIOLOGÍA.** En los últimos 4 decenios se ha producido un incremento acentuado en la prevalencia de RA en zonas urbanas y un aumento menor en las zonas rurales. En las sociedades prósperas, el 20-40% de los niños padece RA. La prevalencia es máxima al final de la infancia. Los síntomas pueden aparecer durante la lactancia y el diagnóstico suele establecerse a los 6 años de edad. Los factores de riesgo son el antecedente familiar de atopia y la IgE > 100 IU/ml antes de los 6 años. El

riesgo aumenta en niños en los que se han introducido alimentos o fórmulas en fases tempranas de la lactancia; los que tienen madres muy fumadoras, en especial antes de que el niño tenga 1 año; y los que están muy expuestos a alérgenos de interior. Los niños con alergia a los alimentos a los 4 años de edad tienen un mayor riesgo de padecer RA. Resulta paradójico que la exposición a los perros, los gatos y la endotoxina en fases tempranas de la infancia reduzca el riesgo de sensibilización alérgica.

**PATOGENIA.** La exposición de un anfitrión atópico a un alérgeno provoca la producción de IgE específica. Las reacciones ante las nuevas exposiciones se han clasificado como respuesta de fase inmediata y respuesta de fase tardía. El entrecruzamiento de las moléculas de IgE situadas en la superficie de los mastocitos por el alérgeno inicia las **respuestas de fase inmediata**, que se caracterizan por la desgranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores inflamatorios preformados y recién generados, incluidos la histamina, la prostaglandina 2 y los leucotrienos cisteínicos (v. cap. 139). Las **respuestas de fase tardía** aparecen 4-8 horas después de la exposición al alérgeno y se asocian a la infiltración celular por basófilos, eosinófilos, neutrófilos, mastocitos y células mononucleares. Los eosinófilos revelan mediadores proinflamatorios como los leucotrienos cisteínicos, las proteínas canónicas, la peroxidasa del eosinófilo y la proteína principal básica, y también sirven de fuente de interleucina (IL) 3, IL-5, IL-13 y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). La introducción intranasal repelida de alérgenos causa la **imprimación**, que es una respuesta corta a una provocación reducida. En el curso de cualquier estación de la alergia se produce un incremento de varias veces en los mastocitos epiteliales y submucosos. Los mastocitos, que una vez se pensó que sólo intervenían en la respuesta de fase inmediata, parecen desempeñar una función importante en el mantenimiento de las enfermedades alérgicas crónicas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICA.** Los síntomas de la RA se ignoran a menudo o se atribuyen a una infección respiratoria. Mientras que los niños mayores son capaces de sonarse la nariz, los más pequeños tienden a sorber y tragarse las secreciones nasales. El prurito nasal provoca muecas, torsiones y la introducción del dedo en la nariz, lo que puede provocar epistaxis. Los niños con RA realizan a menudo el **saludo alérgico**, un frotamiento hacia arriba de la nariz con la palma abierta o el dedo índice extendido. Esta maniobra alivia el prurito y desbloquea brevemente la vía respiratoria. También origina el **pliegue nasal**, un pliegue cutáneo horizontal por encima del puente de la nariz.

Los síntomas típicos son la congestión nasal intermitente, el prurito, los estornudos, la rinorrea transparente y la irritación conjuntival. Los síntomas se incrementan con niveles más largos y altos de exposición al alérgeno responsable. Los pacientes experimentan cefaleas, síbilancias y tos, y pueden perder el sentido del olfato y del gusto. La congestión nasal es a menudo más intensa por la noche y produce respiración oral y ronquido, lo que interfiere con el sueño y produce irritabilidad.

**DATOS DE LABORATORIO.** Las pruebas epicutáneas son el mejor método de detectar IgE específica frente a alérgenos. Son sensibles, baratas y rápidas y los riesgos y molestias son mínimos. La respuesta a los alérgenos respiratorios estacionales es improbable antes de dos estaciones de exposición, y los niños <1 año de edad raramente muestran pruebas cutáneas positivas a estos alérgenos. Para evitar falsos resultados negativos, antes de las pruebas debe suspenderse montelukast durante 1 día, los antihistamínicos de primera generación durante 3-4 días y los antihistamínicos de segunda generación durante 5-7 días. Los inmunoanálisis con suero para detectar IgE específica frente a alérgenos constituyen una alternativa adecuada para los pacientes con dermatitis extensa, que reciben medicamentos que interfieren con la desgranulación del mastocito, tienen un riesgo alto de anafilaxia y que no pueden cooperar con el procedimiento. Los eosinófilos en el frotis nasal apoyan el diagnóstico de RA, y los neutrófilos indican una rinitis infecciosa. La eosinofilia sanguínea y la concentración sérica de IgE total tienen una sensibilidad relativamente baja. Todavía necesitamos mejores métodos de laboratorio para una evaluación objetiva de los efectos del tratamiento.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** El diagnóstico de la RA se basa en síntomas recidivantes de estornudos, rinorrea, prurito nasal y congestión que aparecen más a menudo sin la presencia de una infección respiratoria superior o alteraciones estructurales. El diagnóstico se apoya en la presencia de IgE alta en las pruebas de laboratorio y en la obtención de pruebas alérgicas positivas.

La evaluación de la RA exige una anamnesis exhaustiva que incluya detalles del ambiente y la dieta del paciente; el antecedente familiar de trastornos alérgicos como la RA, el eczema y el asma; la exploración física; y la evaluación de laboratorio. Las observaciones de la anamnesis y el laboratorio proporcionan pistas para identificar los factores provocadores. Los signos de la exploración física son: las anomalías del desarrollo facial; la mala oclusión dental; la **boca abierta del alérgico** (que es una respiración continua con la boca abierta); los labios fisurados; las **ojerías del alérgico** (que son círculos oscuros debajo de los ojos); y el pliegue nasal transversal. Es frecuente observar edema, prurito, lagrimeo e hiperemia conjuntivales. Una exploración nasal realizada con una fuente de luz y un espéculo puede revelar secreciones nasales transparentes; mucosa edematosa, congestiva y azulada con escaso o ningún eritema, y cornetes tumefactos que pueden bloquear la vía respiratoria nasal. Puede ser necesario utilizar un descongestionante tópico para realizar una exploración adecuada. Las secreciones espesas y purulentas indican la presencia de infección. Los niños con RA tienen a menudo sinusitis, conjuntivitis, otitis media y eczema. La RA es un factor de riesgo de asma y precede a menudo a la marcha atópica.

La RAE se diferencia de la RAP por la época en la que ocurre y los resultados de las pruebas cutáneas. Las rinitis no alérgicas desencadenan síntomas esporádicos que pueden recordar a la RAP (tabla 142-1). Sus causas muchas veces se desconocen. La rinitis inflamatoria no alérgica con eosinofilia se parece a la RA en la forma de presentación y en la respuesta al tratamiento, pero los pacientes no muestran títulos elevados de IgE. La rinitis vasomotora se caracteriza por una excesiva respuesta de la mucosa nasal a los estímulos físicos. Otros trastornos no alérgicos que pueden parecer una RA son la rinitis infecciosa, las anomalías anatómicas (pólipos nasales y desviación del tabique), la rinitis medicamentosa (producida por el sobreuso de los vasoconstrictores tópicos), la rinitis hormonal asociada a embarazo o a hipotiroidismo, las neoplasias, las vasculitis y los trastornos granulomatosos.

**TRATAMIENTO.** El objetivo del tratamiento es la prevención segura y eficaz o el alivio de los síntomas. Se aconseja evitar y eliminar los alérgenos causales. La única medida eficaz para evitar los alérgenos animales en el hogar es la retirada de la mascota. Aislar el colchón, la almohada y las cubiertas con fundas a prueba de alérgeno reduce la exposición al alérgeno de los ácaros. La ropa de cama debe lavarse todas las semanas con agua caliente (>55 °C). La evitación del polen y los hongos de exterior puede conseguirse permaneciendo en un ambiente controlado. El aire acondicionado permite mantener cerradas las ventanas y puertas y reducir así la exposición al polen. Los filtros HEPA y los filtros de aire electrostáticos reducen los recuentos de esporas de hongos presentes en el aire.

Los antihistamínicos orales (tabla 142-2) administrados a demanda constituyen una farmacoterapia adecuada de los síntomas leves e intermitentes de estornudos y rinorrea. Los antihistamínicos de primera generación y loratadina, todos disponibles sin receta, se asocian a efectos adversos sobre la función cognitiva y el aprendizaje como resultado de sus propiedades sedantes. Los antihistamínicos de segunda generación se prefieren porque producen menos sedación. Se han autorizado cuatro preparados de segunda generación en los niños: cetirizina y desloratadina para >6 meses de edad, loratadina para >2 años de edad y fexofenadina para >6 años de edad. Azelastina es un antihistamínico activo por vía tópica que está disponible en pulverizador nasal para niños >5 años. Seudoeufedrina, disponible sin receta, generalmente combinado con un antihistamínico, es un vasoconstrictor oral que puede usarse para la congestión nasal. Puede asociarse a irritabilidad e insomnio. El pulverizador nasal anticolinérgico de bromuro de ipratropio puede usarse para la rinorrea serosa. Los descongestionantes intranasales deben usarse durante <3-5 días sin repetirse >1 ciclo al mes. Cromoglicato sódico, que está disponible sin receta, es eficaz pero requiere una administración frecuente. Los fármacos modificadores de los leucotrienos ejercen un efecto moderado sobre la rinorrea y la congestión nasal.

**TABLA 142-1. Causas de rinitis**

|  |
|--|
| Rinitis alérgicas                                |
| Estacional                                       |
| Perenne  |
| Perenne con exacerbación estacional              |
| Rinitis no alérgicas                             |
| Factores estructurales/mecánicos                 |
| Desviación del tabique/anomalías del tabique     |
| Cornetes hipertróficos                           |
| Hipertrofia adenoidea                            |
| Cuerpos extraños                                 |
| Tumores nasales                                  |
| Benignos   |
| Malignos   |
| Atresia de coanas                                |
| Infecciosas                                      |
| Aguda  |
| Crónica  |
| Inflamatorias/inmunitarias                       |
| Granulomatosis de Wegener                        |
| Sarcoidosis                                      |
| Granuloma de la línea media                      |
| Lupus eritematoso sistémico                      |
| Síndrome de Sjogren                              |
| Poliiposis nasal                                 |
| Fisiológicas                                     |
| Síndrome de la discinesia ciliar                 |
| Rinitis atrófica                                 |
| Inducidas por hormonas                           |
| Hipotiroidismo                                   |
| Embarazo   |
| Anticonceptivos orales                           |
| Ciclo menstrual                                  |
| Ejercicio  |
| Atrófica   |
| Inducidas por fármacos                           |
| Rinitis medicamentosa                            |
| Anticonceptivos orales                           |
| Tratamiento antihipertensivo                     |
| Ácido acetilsalicílico                           |
| Antinflamatorios no esteroideos                  |
| Inducidas por reflejos                           |
| Rinitis gustatoria                               |
| Inducida por sustancias químicas o irritantes    |
| Reflejos posturales                              |
| Ciclo nasal                                      |
| Factores ambientales                             |
| Olores   |
| Temperatura                                      |
| Clima/presión barométrica                        |
| Ocupacional                                      |
| Rinitis no alérgica con síndrome con eosinofilia |
| Rinitis no alérgica perenne (rinitis vasomotora) |
| Factores emocionales                             |

De Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, y ois.: *Pediatric Allergy Principles and Practice*, St. Louis, Mosby, 2003, pág. 290.

Los pacientes con síntomas más persistentes y graves requieren corticoides intranasales, que son el tratamiento más eficaz para la RA (tabla 142-3). Estos fármacos reducen todos los síntomas de la RA causados por la inflamación eosinofílica, pero no de la rinitis asociada a neutrófilos o sin inflamación. Los antiguos fármacos beclometasona, triamcinolona y flunisolida son absorbidos por el aparato digestivo y por el respiratorio. Mometasona, fluticasona y budesonida ofrecen mayor actividad tópica con menor exposición sistémica y un mejor perfil de seguridad. Mometasona está aprobada en niños >2 años, fluticasona en niños >4 años y budesonida en >6 años. A los pacientes más afectados les puede resultar útil un tratamiento combinado con antihistamínicos, corticoides intranasales y otros medicamentos (tabla 142-4).

La inmunoterapia con alérgeno (v. cap. 141) debe considerarse en niños con manifestaciones alérgicas mediadas por IgE que no se controlen adecuadamente con tratamiento sintomático, en especial en presencia de otros trastornos. La inmunoterapia con alérgeno interfiere con la



**TABLA 142-2. Antihistamínicos y descongestivos para la rinitis alérgica y trastornos relacionados**

| FARMACO Y NOMBRES COMERCIALES   | INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y POSOLOGÍA ORAL  | PRECAUCIONES Y EFECTOS ADVERSOS   |
|---|--|---|
| Bromfeniramina (sin receta)<br>Dimetapp                                 | Rinitis alérgica (antagonista de receptor H <sub>1</sub> )<br><6 a: 0,125 mg/kg/dosis cada 6 h; máximo 12 mg/día<br>6-12 a: 2-4 mg/dosis cada 6-8 h; máximo 16 mg/día<br>>12 a: 4-8 mg/dosis cada 4-6 h; máximo 24 mg/día.<br>Liberación lenta: 10 mg/dosis cada 12 h; máximo 40 mg/día  | Usado sobre todo en preparados combinados, principalmente con pseudoefedrina, recomendado para la tos y catarros. En preparados combinados con pseudoefedrina, base la dosis en pseudoefedrina. Use para el tratamiento de infecciones respiratorias bajas sin fundamento. Tiene propiedades anticolinérgicas y sedantes y puede producir somnolencia ligera a moderada, cefalea, excitabilidad, astenia, nerviosismo, mareo  |
| Cetirizina (receta) Zyrtec  | Rinitis alérgica, urticaria (antagonista de receptor H <sub>1</sub> )<br>0,5-2 a: 2,5 mg una vez al día<br>2-5 a: 2,5-5 mg una vez al día<br><6 a: 5-10 mg una vez al día  | Puede causar cefalea, somnolencia, insomnio, dolor abdominal<br>Dosis >10 mg/día puede causar somnolencia significativa   |
| Clorfeniramina (sin receta)<br>Chlor-Trimeton                           | Rinitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, sedación nocturna (antagonista de receptor H <sub>1</sub> )<br>2-6 a: 1 mg cada 4-6 h; máximo 6 mg/día<br>6-12 a: 2 mg cada 4-6 h; máximo 12 mg/día. Liberación lenta: 8 mg por la noche<br>>12 a: 4 mg cada 4-6 h; máximo 24 mg/día. Liberación lenta: 8-12 mg cada 8-12 h   | Disponible en muchos preparados recomendados para la tos y los catarros<br>Uso para tratamiento de infecciones respiratorias superiores sin fundamento. Tiene propiedades anticolinérgicas y sedantes y puede causar somnolencia ligera a moderada, cefalea, excitabilidad, astenia, nerviosismo, mareo   |
| Desloratadina (receta) Clarinex   | Rinitis alérgica, urticaria (un metabolito importante de loratadina, un antihistamínico tríciclico de acción larga con antagonismo selectivo de receptor H <sub>1</sub> )<br>6-12 m: 1 mg una vez al día<br>1-5 a: 1,25 mg una vez al día<br>6-12 a: 2,5 mg una vez al día<br>>12 a: 5 mg una vez al día   | Puede causar cefalea, astenia, somnolencia, mareo. Los comprimidos orales dispersables contienen fenilalanina   |
| Difenhidramina (sin receta)<br>Benadryl                                 | Rinitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, sedación nocturna (antagonista de receptor H <sub>1</sub> )<br>2-6 a: 6,25 mg cada 4-6 h; máximo 37,5 mg/día<br>6-12 a: 12,5-25 mg cada 4-6 h; máximo 150 mg/día<br>>12 a: 25-50 mg cada 4-6 h; máximo 300 mg/día   | Propiedades anticolinérgicas y sedantes acentuadas y puede causar hipotensión, taquicardia, somnolencia, excitación paradójica y sequedad de boca. Los comprimidos masticables contienen fenilalanina   |
| Fexofenadina (receta) Allegra   | Rinitis alérgica, urticaria (antagonista de receptor H <sub>1</sub> ; un metabolito activo de terfenadina)<br>6-12 a: 30 mg dos veces al día<br>>12 a: 60 mg dos veces al día, o 180 mg una vez al día   | Buen perfil de seguridad. Puede causar cefalea, fiebre, somnolencia, astenia/ mareo   |
| Loratadina (sin receta)<br>Claritin, Alavert,<br>Dimetapp Children's ND | Rinitis alérgica, urticaria (antihistamínico tríciclico de acción larga con antagonismo selectivo de receptor H <sub>1</sub> )<br>2-5 a: 5 mg una vez al día<br>>6 a: 10 mg una vez al día   | No superar dosis recomendada. Puede producir nerviosismo, astenia, malestar, sueños excesivos, hipercesnia, exantema, dolor abdominal   |
| Pseudoefedrina (sin receta)<br>Sudafed                                  | Alivio temporal de congestión nasal debida a catarro, rinitis alérgica y sinusitis (agonista $\alpha$ , usado como descongestivo)<br><2 a: 4 mg/kg/dosis cada 6 h<br>2-5 a: 15 mg cada 6 h; máximo 60 mg/día<br>6-12 a: 30 mg cada 6 h; máximo 120 mg/día<br><12 a: 60 mg cada 6 h. Liberación lenta: 120 mg dos veces al día o 240 mg una vez al día; máximo 240 mg/día   | Use con precaución en pacientes con hipertiroidismo, hipertensión, diabetes, arritmias o cardiopatía. Los comprimidos masticables contienen fenilalanina. Los antihistamínicos pueden formularse combinados con pseudoefedrina. En los preparados combinados que contengan pseudoefedrina y un antihistamínico, base la dosis en pseudoefedrina. Pseudoefedrina sirve como ingrediente base para la producción ilegal de metanfetamina. Puede causar taquicardia, palpitaciones, arritmias, nerviosismo, excitabilidad, mareo, insomnio, somnolencia, cefalea, convulsiones, alucinaciones, náuseas, vómitos, temblor, debilidad y diaforesis |
| Fenilefrina (sin receta)<br>Neosynephrine                               | Comprimidos<br>≥ 6 años a <12 años: 10 mg oral cada 4 horas a demanda<br>≥ 12 años: 10 a 20 mg oral cada 4 horas a demanda en líquido oral:<br>≥ 2 años a <6 años: 3,75 mg oral cada 6 horas sin superar 15 mg diarios<br>≥ 6 años a <12 años: 7,5 mg oral cada 6 horas sin superar 30 mg diarios<br>≥ 12 años: 15 mg oral cada 6 horas sin superar 60 mg diarios de tira oral dispersable<br>≥ 12 años: 10 mg oral y cada 4 horas sin superar 6 dosis diarias | El comprimido dispersable contiene fenilalanina. Interacciones: simpaticomiméticos, antagonistas de receptor $\alpha$ , inhibidores de la monoamino-oxidasa   |

producción de IgE y los síntomas alérgicos y es eficaz en el tratamiento de la RA.

La anti-IgE monoclonal humanizada recombinante reduce las respuestas alérgicas en la nariz. Las estrategias terapéuticas que incorporan la anti-IgE y la inmunoterapia con alérgeno se muestran prometedoras para el futuro. La inmunoterapia local (oral, sublingual o nasal) se ha usado con éxito en Europa y Sudamérica.

**COMPLICACIONES.** La RA se asocia con frecuencia a otros trastornos. La sinusitis crónica es una complicación común de la RA, con un proceso inflamatorio que se caracteriza por una eosinofilia acentuada, engrosamiento de la mucosa y poliposis nasal. Los alérgenos, posible-

mente micóticos, pueden ser las sustancias incitadoras. Los cultivos bacterianos son con frecuencia negativos, aunque la RA puede complicarse con una sinusitis bacteriana. La sinusitis de la tríada del asma (asma, sinusitis con poliposis nasal y sensibilidad a la aspirina) a menudo responde mal al tratamiento. Los pacientes que se someten a intervenciones repetidas de cirugía endoscópica sinusal cada vez obtienen menos beneficio de los sucesivos procedimientos.

La rinitis coexiste a menudo con el asma. Hasta el 78% de los pacientes con asma tiene RA y el 38% de los pacientes con RA tiene asma. Los pacientes con rinitis y sin asma manifiestan a menudo hiperreactividad bronquial. El agravamiento de la RA coincide con la exacerbación del asma; según esto, el tratamiento de la inflamación nasal reduce el bron-

**TABLA 142-3. Corticoides intranasales inhalados para la rinitis alérgica\***

| FÁRMACOS Y NOMBRE COMERCIAL (DOSIS/PULVERIZACIÓN) | DOSIS INTRANASAL (PULVERIZACIONES POR ORIFICIO NASAL)   |
|---|---|
| Beclometasona                                     |   |
| Beconase AQ (42 µg/pulverización)                 | >6 a: 1-2 pulverizaciones dos veces al día  |
| Budesonida  |   |
| Rhinocort AQ (32 µg/pulverización)                | >6 a: 1 pulverización una vez al día; máximo 2 pulverizaciones/día<br>>2 a: 1 pulverización una vez al día; máximo: 4 pulverizaciones/día |
| <b>Flunisolide)</b>                               |   |
| Nasarel (25 µg/pulverización)                     | >6 a: dosis inicial 1 pulverización 3 veces al día o 2 pulverizaciones dos veces al día. Reducir a menor dosis eficaz                     |
| Fluticasona                                       |   |
| Flonase (50 µg/pulverización)                     | >4 a: 1-2 pulverizaciones una vez al día; máximo: 4 pulverizaciones/día   |
| Mometasona  | 2-12 a: 1 pulverización una vez al día  |
| Nasonex (50 µg/pulverización)                     | >2 a: 2 pulverizaciones una vez al día  |
| Triamcinolona                                     |   |
| Nasacort HFA (55 µg/pulverización)                | 6-12 a: 2 pulverizaciones una vez al día  |
| Nasacort AQ (55 µg/pulverización)                 | >12 a: 4 pulverizaciones una vez al día   |

El mecanismo de acción de los corticoides intranasales es como un modulador inmunitario antiinflamatorio. Dosis dadas como pulverizaciones por orificio nasal. Para la administración, agitar el contenedor antes de usarlo; sonarse la nariz; ocluir un orificio nasal y administrar la dosis en el otro. Repetir en el otro orificio nasal. Puede producir quemazón e irritación de la mucosa nasal y epistaxis. Vigilar posibles efectos sobre el crecimiento en el paciente, aunque son raros.

coespasmo, las visitas a urgencias motivadas por el asma y las hospitalizaciones. El goteo posnasal asociado a la RA produce con frecuencia tos recidivante o persistente. Son frecuentes la obstrucción de la trompa de Eustaquio y el derrame en el oído medio. La inflamación alérgica crónica produce hipertrofia de las adenoides y las amígdalas que puede asociarse a obstrucción de la trompa de Eustaquio, derrame seroso, otitis media y apnea del sueño obstructiva. La RA en los niños se asocia fuertemente al ronquido, las alteraciones del sueño y la astenia diurna.

Se han elaborado medidas de la calidad de vida para explorar los efectos de la enfermedad y las intervenciones terapéuticas sobre los niños con RA. El *Pédiatrie Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*

(PRQLQ) es adecuado para niños de 6-12 años y el *Adolescent RQLQ* para pacientes de 12 a 17 años. Los niños con RA tienen una mayor ansiedad y problemas físicos, sociales y emocionales que afectan adversamente a su aprendizaje y a su capacidad para integrarse con sus compañeros. Los síntomas de la RA contribuyen a la cefalea y la astenia, limitan las actividades de la vida diaria, interfieren con el sueño y contribuyen al absentismo escolar. A los niños con RA les produce frustración su aspecto. La RA sin controlar y los efectos adversos de los medicamentos sedantes pueden disminuir la función cognitiva y el aprendizaje.

**PRONOSTICO.** Las tasas de remisión de RA en niños se sitúan entre el 10 y el 23%. El tratamiento con antihistamínicos de segunda generación y corticoides intranasales mejora significativamente los parámetros relacionados con la calidad de vida en pacientes de todas las edades mientras se continúe usando la medicación.

Allergie rhinitis after hours: The relevance and consequence of nighttime symptoms. Proceedings of a workshop. / *Allergy Clin Immunol* 2004;14: S133-S153.

Bousquet J, Van Cauwenberge P, Bachert C, et al: Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EACI), Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy* 2003;58:192-197.

Lin H, Boesel KM, Griffith DT, et al: Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. / *Allergy Clin Immunol* 2004;113:297-302.

Meitzer EO, Berkowitz RB, Grossbard EB: An intranasal Syk-kinase inhibitor (R112) improves the symptoms of seasonal allergic rhinitis in a park environment. / *Allergy Clin Immunol* 2005;115:791-796.

Milgrom H: Anti-IgE therapy in allergic disease. *Curr Opin Pediatr* 2004;16:642-647.

Plaut M, Valentine MD: Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2005;353:1934-1944. Radcliffe MJ, Lewith GT, Turner RG, et al: Enzyme potentiated desensitization in treatment of seasonal allergic rhinitis: Double blind randomized controlled study. *Br Med J* 2003;327:251-254.

Schapowal A: Randomised controlled trial of butterbur and cetirizine for treating seasonal allergic rhinitis. *Br Med J* 2002;324:144-146.

Sly RM: Epidemiology of allergic rhinitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002; 22:67-103.

Treehorst I, Hak E, Oosting AJ, et al: Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2003;349:237-246.

**TABLA 142-4. Varios pulverizadores intranasales para la rinitis alérgica y trastornos relacionados**

| FÁRMACOS Y NOMBRE COMERCIAL | INDICACIONES (MECANISMO DE ACCIÓN) Y POSOLOGÍA (PULVERIZACIONES POR ORIFICIO NASAL)  | COMENTARIOS (PRECAUCIONES, EFECTOS ADVERSOS, MONITORIZACIÓN)   |
|-----------------------------|--|--|
| Bromuro de ipratropio       | Alivio sintomático de la rinorrea (anticolinérgico)  | Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a lecitina de soja   |
| Atrovent nasal spray        | >6 a: solución al 0,03% 2 pulverizaciones 2-3 veces al día   | Puede producir epistaxis, sequedad nasal, náuseas  |
| Azelastina                  | Rinorrea, estornudos y prurito nasal (antagonista receptor ff)   | Puede producir somnolencia, cefalea, sabor amargo  |
| Astelin                     | 6-12 a: 1 pulverización dos veces al día<br>>12 a: 2 pulverizaciones dos veces al día  |  |
| Nasal crom                  | Rinitis alérgica (inhibición de desgranulación del mastocito)  | No es eficaz de inmediato  |
| Cromoglicato sódico         | >2 a: 1 pulverización 3-4 veces al día; máximo: 6 pulverizaciones/día  | Requiere administración frecuente  |
| Oximetazolina               | Alivio sintomático de congestión de mucosa nasal (vasoconstrictor agonista adrenérgico)  | Una dosis excesiva puede producir depresión neurológica profunda   |
| Afrin                       | S6 a: 2-3 gotas al 0,05% o 1-2 pulverizaciones dos veces al día  | Uso durante >3 días puede provocar congestión nasal de rebote intensa  |
| Nostrilla                   |  | No repetir >1 secuencia por mes. Use con precaución en pacientes con hipertiroidismo, cardiopatía, hipertensión y diabetes. Puede causar hipertensión, palpitaciones, taquicardia refleja, nerviosismo, mareo, insomnio, cefalea, depresión neurológica, convulsiones, alucinaciones, náuseas, vómitos, midriasis, aumento de la presión intraocular, visión borrosa |
| Neo-Synephrine              | Alivio sintomático de la congestión de la mucosa nasal (vasoconstrictor agonista adrenérgico)  | Uso >3 días puede dar lugar a congestión nasal intensa de rebote   |
| Fenilefrina                 | >6 m: 1-2 gotas de solución al 0,16% cada 4 h<br>1-6 a: 2-3 gotas de solución al 0,125% cada 4 h<br>6-12 a: 2-3 gotas de solución al 0,25% cada 4 h<br>>12 a: 2-3 gotas o 1-2 pulverizaciones de solución al 0,25% o 0,5% cada 4 h | No repetir >1 secuencia por mes. La solución al 0,125% está disponible en forma de pequeñas narices. Puede causar bradicardia refleja, excitabilidad, cefalea, ansiedad y mareo  |

## Capítulo 143 ■ Asma en la infancia

Andrew H. Liu, Ronina A. Covar,  
Joseph D. Spahn  
y Donald Y. M. Leung

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que da lugar a una obstrucción episódica del flujo de aire. Esta inflamación crónica subraya la «colapsabilidad» que tienen las vías respiratorias, **hiperreactividad bronquial (HRB)**, ante estímulos provocadores. El tratamiento del asma pretende reducir la inflamación de la vía respiratoria minimizando la exposición a estímulos ambientales proinflamatorios, usando medicamentos antiinflamatorios «controladores» a diario y controlando trastornos asociados que pueden empeorar el asma. Una menor inflamación suele llevar a controlar mejor el asma, con menos exacerbaciones y menor necesidad de medicamentos para el asma «de alivio rápido». No obstante, todavía se pueden producir exacerbaciones. La intervención temprana con corticoides sistémicos reduce mucho la gravedad de tales episodios. Los avances en el tratamiento del asma, y en especial la farmacoterapia, hacen posible que todos, menos el niño con un asma grave, lleven una vida normal.

**ETIOLOGÍA.** Aunque no se ha determinado la causa del asma infantil, los estudios actuales señalan a una combinación de exposiciones ambientales y vulnerabilidades biológicas y génicas inherentes (fig. 143-1). Las exposiciones respiratorias en este ambiente causal son los aeroalérgenos, las infecciones respiratorias víricas y los contaminantes químicos y biológicos como el humo ambiental del tabaco. En el anfitrión predispuesto, las respuestas inmunitarias a estas exposiciones comunes pueden ser un estímulo para una inflamación prolongada y patogénica y una reparación aberrante de los tejidos respiratorios lesionados. Surge la disfunción pulmonar (es decir, la HRB y el flujo de aire reducido). Estos procesos patogénicos en el pulmón en crecimiento durante las primeras fases de la vida influyen de manera adversa en el crecimiento y diferenciación de las vías respiratorias, lo que conduce a una alteración de las vías respiratorias en edades maduras. Una vez que el asma ha aparecido, parece que la exposición continua la empeora, induciendo la persistencia de la enfermedad y aumentando el riesgo de exacerbaciones graves.

**Genética.** Al asma se han ligado más de 22 locus en 15 cromosomas autosómicos. Aunque los ligamientos génicos al asma han diferido a veces entre diferentes cohortes, el asma se ha ligado de forma constante a locus que contienen genes proinflamatorios y proalérgicos (el grupo génico de la interleucina [IL] 4 en el cromosoma 5). Las variaciones génicas en receptores de diferentes medicamentos para el asma se asocian a variaciones en la respuesta biológica a estos medicamentos (polimorfismos en el receptor adrenérgico [3]). Otros genes candidatos son *ADAM-33* (miembro de la familia de las metaloproteinasas), el gen del receptor del prostanoide DP y genes localizados en el cromosoma 5q31 (posiblemente la 1L-12).

**Ambiente.** Los episodios recidivantes de sibilancias al principio de la infancia se asocian a virus respiratorios comunes, como el virus sincitial respiratorio, el rinovirus, el virus de la gripe, el virus de la parainfluenza y el metapneumovirus humano. Esto implica que características del anfitrión que influyen en las defensas inmunitarias, la inflamación y la extensión de la lesión en la vía respiratoria producida por virus patogénicos ubicuos son la base de la proclividad a presentar sibilancias recidivantes al principio de la infancia. Además, las infecciones víricas lesivas de las vías respiratorias que se manifiestan en forma de neumonía o bronquiolitis que exigen hospitalización son factores de riesgo de la persistencia del asma en la infancia. Otras exposiciones de la vía respiratoria pueden exacerbar también la inflamación activa de la vía respiratoria, aumentar la gravedad de la enfermedad y perpetuar el asma. La exposición a alérgenos de interior y exterior en los sujetos sensibilizados puede iniciar la inflamación de las vías respiratorias y la hipersensibilidad a otros irritantes, y está fuertemente ligada a la gravedad y la persistencia de la enfermedad. En consecuencia, la eliminación del alérgeno(s) ofensivo puede resolver los síntomas de asma y a veces «curarlo». El humo ambiental

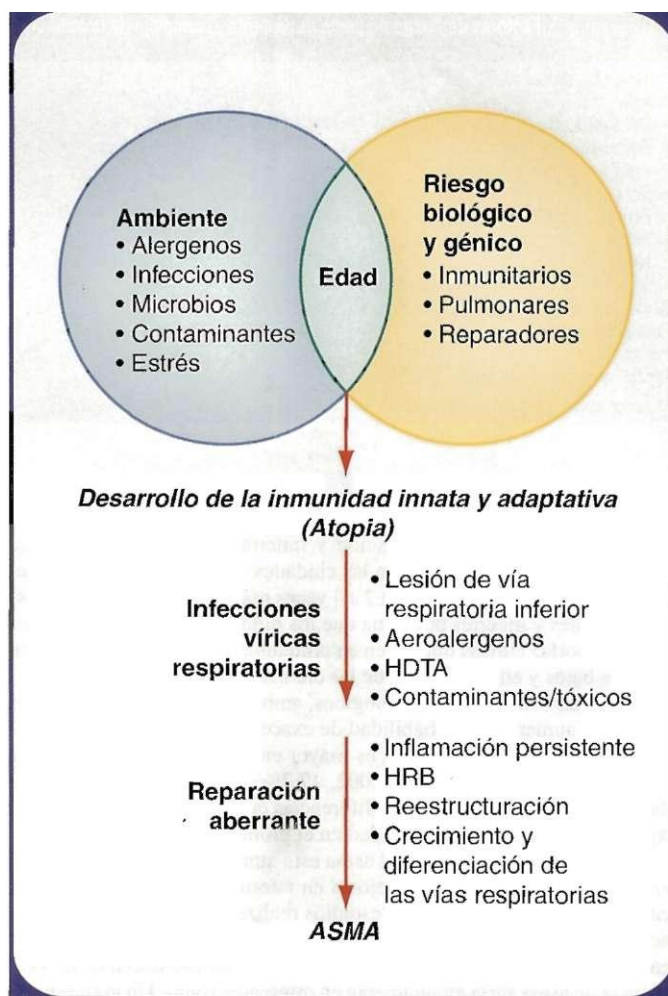


Figura 143-1. Causa y patogenia del asma. Una combinación de factores ambientales y génicos al principio de la vida modela cómo se desarrolla el sistema inmunitario y responde a exposiciones ambientales ubicuas. Los microbios respiratorios, los alérgenos inhalados y las toxinas que pueden lesionar las vías respiratorias inferiores dirigen el proceso morboso a los pulmones. Las respuestas inmunitarias y de reparación aberrantes a la lesión de vías respiratorias son la base de la persistencia de la enfermedad. HDTA, Humo ambiental del tabaco; HRB, hiperreactividad bronquial.

de tabaco y los contaminantes del aire (ozono, dióxido de azufre) agravan la inflamación de las vías respiratorias y aumentan la gravedad del asma. El aire frío y los olores fuertes pueden desencadenar la broncoconstricción cuando las vías respiratorias están irritadas, pero no empeoran la inflamación ni la hiperreactividad en ellas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El asma es una enfermedad crónica común que produce una morbilidad considerable. En función de la información recogida por el National Center for Health Statistics de los Centers for Disease Control and Prevention, en 2002 8,9 millones de niños (12,2%) habían sido diagnosticados de asma a lo largo de su vida y 4,2 millones de niños (5,8%) habían padecido una crisis de asma en los 12 meses precedentes, lo que indicaba una enfermedad actual. Los niños (14% frente a 10% de niñas) y los niños de familias pobres (16% frente a 10% no pobres) tenían más posibilidades de padecer asma.

En Estados Unidos, el asma infantil es la causa más común de visitas a departamentos de urgencias, hospitalizaciones y absentismo escolar; supone alrededor de 867.000 visitas anuales a departamentos de urgencias, 166.000 hospitalizaciones y 10,1 millones de días escolares perdidos. En Estados Unidos, el asma fue responsable de 223 muertes infantiles en 2000. Una disparidad en el pronóstico del asma liga las



**TABLA 143-1. Factores de riesgo de asma persistente al principio de la infancia**

|  |
|--|
| Asma de los padres                           |
| Alergia                                      |
| Dermatitis atópica                           |
| Rinitis alérgica                             |
| Alergia a alimentos                          |
| Sensibilización a aeroalergenos              |
| Sensibilización a alérgenos alimentarios     |
| Infección respiratoria inferior grave        |
| Neumonía                                     |
| Bronquiolitis que exige hospitalización      |
| Sibilancias independientes de los catarros   |
| Género masculino                             |
| Peso bajo al nacer                           |
| Exposición al humo ambiental de tabaco       |
| *Función pulmonar reducida en el nacimiento. |

frecuencias altas de hospitalización y muerte por asma a la pobreza, las minorías étnicas y la vida en las ciudades. En los últimos dos decenios, los niños negros mostraron 2 a 4 veces más visitas a urgencias, hospitalizaciones y muertes por asma que los niños blancos. En los asmáticos de minorías étnicas que viven en comunidades estadounidenses con ingresos bajos y en el «interior de las ciudades» se cree que una combinación de factores de riesgo biológicos, ambientales, económicos y psicosociales aumenta la probabilidad de exacerbaciones graves del asma. Aunque, la prevalencia de asma es mayor en los niños estadounidenses negros que en los blancos (en 2002, 17,7% comparado con 11,1% de blancos y 10,3% de latinos), las diferencias en la prevalencia no pueden explicar por completo la disparidad en el pronóstico del asma.

Parece que la prevalencia del asma está aumentando en todo el mundo, a pesar de considerables mejoras en nuestro enfoque y farmacopea para tratar el asma. Numerosos estudios realizados en diferentes países, incluidos Estados Unidos, han comunicado un incremento en la prevalencia del asma de alrededor de un 50% en el último decenio. La prevalencia de asma varía ampliamente en diferentes zonas. Un gran estudio internacional sobre la prevalencia del asma infantil realizado en 56 países (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) encontró una amplia variedad de prevalencias de asma, del 1,6% al 36,8%. Además, la prevalencia del asma se correlacionó bien con la prevalencia comunicada de rinoconjuntivitis alérgica y eczema atópico. El asma infantil parece particularmente común en las ciudades modernas y está muy ligada a otras enfermedades alérgicas. Por el contrario, los niños que viven en zonas rurales de países en desarrollo y comunidades granjeras tienen menor probabilidad de padecer asma y alergia.

Alrededor del 80% de los asmáticos refiere el inicio de su enfermedad antes de los 6 años de edad. Sin embargo, de todos los niños pequeños que experimentan sibilancias recidivantes, sólo una minoría padece un asma persistente al final de la infancia. Se han identificado los factores de riesgo de asma persistente al principio de la infancia (tabla 143-1). El índice Predictivo de Asma modificado (tabla 143-2) optimiza la evaluación

de los factores de riesgo en los niños pequeños para predecir el riesgo de persistencia del asma más adelante. La alergia en los niños pequeños surge como el principal factor de riesgo de la persistencia del asma infantil.

**Tipos de asma infantil.** Se considera asma una presentación clínica común de sibilancias o tos recidivantes e intermitentes debidas a diferentes procesos patológicos que subyacen a diferentes tipos de asma. Hay dos tipos principales de asma infantil: 1) las **sibilancias recidivantes** al principio de la infancia desencadenadas sobre todo por infecciones víricas comunes de la vía respiratoria, y 2) el **asma crónica** asociada a la alergia que persiste en fases posteriores de la infancia y a menudo en la vida adulta. Aparece habitualmente un tercer tipo de asma en mujeres que presentan obesidad y una pubertad temprana (a los 11 años). Algunos niños pueden ser hipersensibles a contaminantes comunes del aire (humo ambiental de tabaco, ozono) de manera que estas exposiciones no sólo podrían empeorar el asma, sino que podrían interpretar un papel causal en la proclividad a padecerla. De forma análoga, aunque el asma mediada por la exposición «ocupacional» no se considera a menudo en los niños, algunos han surgido en marcos donde la exposición de tipo ocupacional puede mediar el asma si son proclives (en granjas o con animales en casa, con un aumento de endotoxinas). La **triada del asma**, asociada de forma característica a la sinusitis hiperplásica/poliposis nasal y la hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y los antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno), raramente aparece en la infancia. La forma persistente más común de asma infantil es la asociada a la alergia.

**PATOGENIA.** La obstrucción al flujo de aire en el asma es el resultado de numerosos procesos patológicos. En las vías respiratorias pequeñas, el flujo de aire está regulado por el músculo liso que rodea las luces; la broncoconstricción de estas bandas musculares bronquiales restringe o bloquea el flujo de aire. Un infiltrado inflamatorio celular y exudado caracterizado por eosinófilos, pero que también incluye otros muchos tipos de células inflamatorias (neutrófilos, monocitos, linfocitos, mastocitos, basófilos), puede llenar y obstruir las vías respiratorias e inducir una lesión epitelial y su descamación a la luz de las vías respiratorias. Los linfocitos T cooperadores y otras células inmunitarias que producen citocinas (IL-4, IL-5, IL-13) y quimiocinas (eotaxina) proinflamatorias y proalérgicas median este proceso inflamatorio. Las respuestas inmunitarias patológicas y la inflamación también pueden deberse a una interrupción de los procesos reguladores normales de la inmunidad (linfocitos T reguladores que producen IL-10 y factor transformador del crecimiento [TGF] (3) que amortiguan la inmunidad efectora y la inflamación cuando ya no son necesarias. La inflamación de las vías respiratorias está ligada a la HRB o hipersensibilidad del músculo liso de la vía respiratoria a numerosas provocaciones que actúan como **desencadenantes** (tabla 143-3), así como al edema de las vías respiratorias, el engrosamiento de la membrana basal, el depósito subepitelial de colágeno, la hipertrofia del músculo liso y de las glándulas mucosas y la hipersecreción de moco, todos ellos procesos que contribuyen a obstruir el flujo de aire (v. cap. 139).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO.** La tos seca y las sibilancias espiratorias intermitentes son los síntomas crónicos más comunes del asma. Los niños mayores y los adultos referirán sensación de respiración insuficiente y opresión torácica; los niños pequeños es más probable que refieran «dolor» torácico intermitente no focalizado. Los síntomas respiratorios pueden empeorar por la noche, en especial durante las exacerbaciones prolongadas desencadenadas por infecciones respiratorias o aeroalergenos. Los síntomas diurnos, ligados a menudo a actividades físicas o al juego, los refieren con mayor frecuencia los niños. Otros síntomas de asma en los niños pueden ser sutiles e inespecíficos, como la limitación impuesta por ellos mismos en las actividades físicas, el cansancio general (posiblemente debido a trastornos del sueño) y la dificultad para mantener el nivel de los compañeros en las actividades físicas. Preguntar sobre experiencias previas con los medicamentos para el asma (broncodilatadores) puede proporcionar el antecedente de la mejora de los síntomas con el tratamiento que apoya el diagnóstico de asma. La falta de mejora con el tratamiento broncodilatador y corticoideo es incompatible con un asma subyacente y debe llevar a considerar con más fuerza trastornos que simulan el asma.

**TABLA 143-2. Índice Predictivo de Asma para niños**

| CRITERIOS PRINCIPALES           | CRITERIOS SECUNDARIOS                      |
|---------------------------------|--|
| Asma de los padres              | Rinitis alérgica                           |
| Eczema                          | Sibilancias independientes de los catarros |
| Sensibilización a aeroalergenos | Eosinófilos >4%                            |
|                                 | Sensibilización a alérgenos alimentarios   |

Mediante un modelo optimizado por métodos estadísticos para niños en edad preescolar con sibilancias frecuentes en el último año, un *criterio principal 0* dos *criterios secundarios* proporcionan una especificidad (97%) y valor predictivo positivo (77%) altos de asma persistente al final de la infancia (Tucson Children's Respiratory Study; Tucson, AZ).

Modificada de Castro-Rodriguez JA, Holberg CH, Wright AL, y cols.: A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1403-1406; y Gilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, y cols.: Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1282-1287.



**TABLA 143-3. Desencadenantes del asma**

|  |
|--|
| Infecciones víricas comunes de la vía respiratoria |
| Aeroalergenos en asmáticos sensibilizados          |
| Epitelio de animales                               |
| Alérgenos de interior                              |
| Ácaros del polvo                                   |
| Cucarachas   |
| Hongos   |
| Aeroalergenos estacionales                         |
| Pólenes (árboles, gramíneas, malezas)              |
| Hongos estacionales                                |
| Humo ambiental de tabaco                           |
| Contaminantes del aire                             |
| Ozono  |
| Dióxido de azufre                                  |
| Partículas   |
| Humo de quemar madera o carbón                     |
| Endotoxina, micotoxinas                            |
| Polvo  |
| Olores o humos fuertes o nocivos                   |
| Perfumes, lacas                                    |
| Limpiadores  |
| Exposición ocupacional                             |
| Exposición a granjas y establos                    |
| Formaldehídos, cedro, vapor de pinturas            |
| Aire frío, aire seco                               |
| Ejercicio  |
| Llanto, risa, hiperventilación                     |
| Trastornos asociados                               |
| Rinitis  |
| Sinusitis  |
| Reflujo gastroesofágico                            |

Los síntomas de asma pueden desencadenarlos numerosos acontecimientos o exposiciones comunes: ejercicio físico e hiperventilación (risa), el aire seco o frío y los irritantes de la vía respiratoria (v. tabla 143-3). Las exposiciones que inducen inflamación de la vía respiratoria, como las infecciones (virus sincitial respiratorio, metapneumovirus, torquetenovirus, rinovirus, virus de la parainfluenza, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) y aeroalergenos, también aumentan la HRB a las exposiciones a irritantes. Numerosas exposiciones ocupacionales incitan el asma en algunos adultos. De forma análoga, algunos niños proclives podrían estar expuestos de forma continua a estos mismos tóxicos de la vía respiratoria en su casa o en el colegio, lo que llevaría a un asma de tipo «ocupacional» en los niños. Según esto, los antecedentes ambientales son fundamentales para un diagnóstico y tratamiento óptimos del asma (v. cap. 140).

La presencia de factores de riesgo, como el antecedente de otros trastornos alérgicos (rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, alergias alimentarias), asma en los padres o síntomas aparte de los catarros, apoya el diagnóstico de asma. Durante las visitas clínicas habituales, los niños con asma suelen acudir sin signos anormales, lo que subraya la importancia de la anamnesis médica en el diagnóstico del asma. Algunos pueden manifestar una tos seca y persistente. La exploración del tórax es a menudo normal. Las respiraciones profundas pueden a veces desencadenar sibilancias indetectables de otra forma. En la clínica, la resolución rápida (en menos de 10 minutos) o la mejora convincente de los síntomas y los signos de asma con la administración de un agonista beta de acción corta (ABAC [salbutamol]) apoyan el diagnóstico de asma.

Durante las exacerbaciones del asma pueden apreciarse las sibilancias espiratorias y una fase espiratoria prolongada mediante la auscultación. La reducción de los ruidos respiratorios en alguno de los campos pulmonares, habitualmente en el lóbulo inferior derecho, es compatible con una hipoventilación regional debida a una obstrucción de las vías respiratorias. A veces pueden escucharse crepitantes y roncus, por la excesiva producción de moco y el exudado inflamatorio de las vías respiratorias. La combinación de crepitantes segmentarios y ruidos respiratorios reducidos puede indicar una atelectasia pulmonar segmentaria que es difícil de distinguir de la neumonía bronquial y puede complicar el

**TABLA 143-4. Diagnóstico diferencial del asma infantil**

|  |
|--|
| <b>TRASTORNOS DE LA VÍA RESPIRATORIA SUPERIOR</b>  |
| Rinitis alérgica*  |
| Rinitis crónica*   |
| Sinusitis*   |
| Hipertrofia adenoidea o amigdalas  |
| Cuerpo extraño nasal   |
| <b>TRASTORNOS DE LA PORCIÓN MEDIA DE LA VÍA RESPIRATORIA</b>                                 |
| Laringotraqueobroncomalacia*   |
| Laringotraqueobronquitis (p. ej., tos ferina)*   |
| Membrana, quiste o estenosis laríngea  |
| Disfunción de la cuerda vocal*   |
| Parálisis de cuerda vocal  |
| Fístula traqueoesofágica   |
| Anillo, cabestrillo o masa externa vascular que comprime la vía respiratoria (p. ej., tumor) |
| Aspiración de cuerpo extraño*  |
| Bronquitis crónica por exposición a humo ambiental de tabaco*                                |
| Inhalación de tóxicos  |
| <b>TRASTORNOS DE LA VÍA RESPIRATORIA INFERIOR</b>  |
| Displasia broncopulmonar (enfermedad pulmonar crónica de niños prematuros)                   |
| Bronquiolitis vírica*  |
| Reflujo gastroesofágico*   |
| Causas de bronquiectasias:   |
| Fibrosis quística  |
| Inmunodeficiencia  |
| Micosis broncopulmonares alérgicas (p. ej., aspergilosis)                                    |
| Aspiración crónica   |
| Síndrome del cilio inmóvil, discinesia ciliar primaria                                       |
| Bronquiolitis obliterante  |
| Enfermedades pulmonares intersticiales   |
| Neumonitis por hipersensibilidad   |
| Eosinofilia pulmonar, vasculitis de Churg-Strauss  |
| Hemosiderosis pulmonar   |
| Tuberculosis   |
| Neumonía   |
| Edema pulmonar (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva)                                   |
| Medicamentos asociados a tos crónica   |
| Inhibidores de la acetilcolinesterasa  |
| Antagonistas adrenérgicos (3)  |
| *Simuladores más comunes del asma  |

tratamiento del asma aguda. En las exacerbaciones graves, la mayor obstrucción de las vías respiratorias hace más laboriosa la respiración y la insuficiencia respiratoria se manifiesta con sibilancias espiratorias e inspiratorias, prolongación de la espiración, escasa entrada de aire, retracciones supraesternal e intercostal, aleteo nasal y uso de músculos respiratorios accesorios. En la última fase, el flujo de aire puede ser tan limitado que no se escuchan sibilancias.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Muchos trastornos respiratorios infantiles pueden debutar con síntomas y signos parecidos a los del asma (tabla 143-4). Junto al asma, otros trastornos que producen tos crónica e intermitente son la rinosinusitis y el reflujo gastroesofágico (RGE). El RGE y la sinusitis crónica pueden ser difíciles de diagnosticar en los niños. El RGE es asintomático en los niños, y los niños con sinusitis crónica no refieren síntomas específicos de este trastorno como presión sinusal o dolor localizados. Además, el RGE y la rinosinusitis coinciden a menudo con el asma infantil y, si no se tratan de forma específica, dificultan el tratamiento del asma.

Al principio de la vida, la tos crónica y las sibilancias pueden indicar una aspiración recidivante, una traqueobroncomalacia, una anomalía anatómica congénita de las vías respiratorias, la aspiración de un cuerpo extraño, la fibrosis quística o la displasia broncopulmonar. En los niños mayores y adolescentes, la **disfunción de las cuerdas vocales (ÜCV)** puede manifestarse en forma de sibilancias diurnas intermitentes. En este trastorno, las cuerdas vocales de cierran de forma inadecuada durante la inspiración y a veces la espiración, lo que produce 'sensación de falta de aire, tos, opresión faríngea y a menudo una sibilancia laríngea audible o estridor. En la mayoría de los casos de DCV, las pruebas espi-

rométricas de función pulmonar revelarán curvas flujo-volumen inspiratorias y espiratorias «truncadas» e incoherentes, un patrón que difiere del patrón reproducible de limitación del flujo aéreo en el asma que mejora con broncodilatadores. La DCV también puede visualizarse mediante laringoscopia. La DCV puede coexistir con el asma. La DCV no responde al tratamiento tradicional del asma. La logopedia es el tratamiento de elección de la DCV.

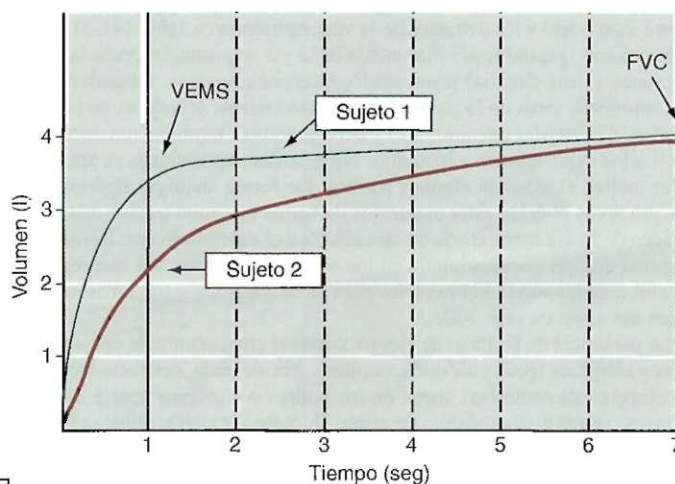
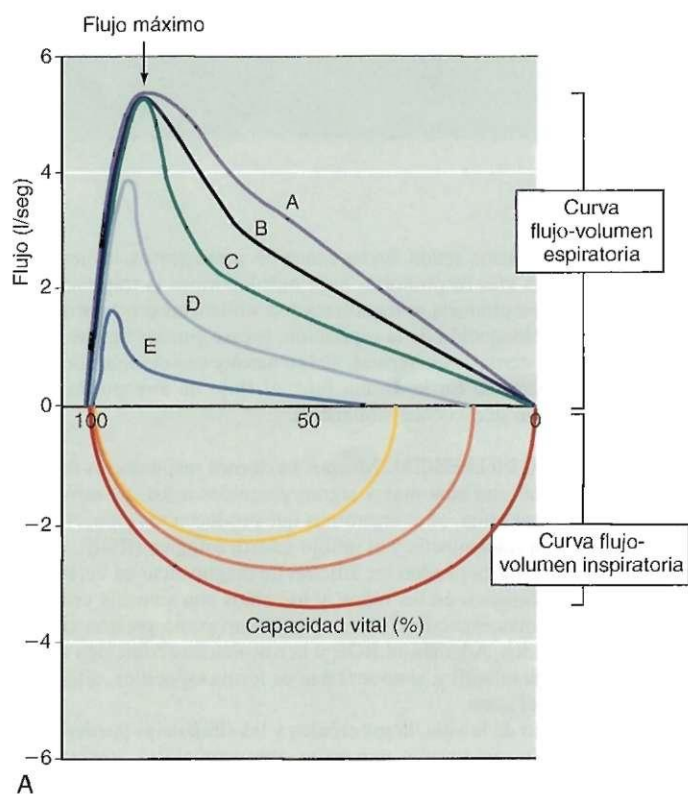
En algunos lugares, la neumonitis por hipersensibilidad (comunidades granjeras, propietarios de pájaros en casa), las infestaciones pulmonares por parásitos (zonas rurales de países en desarrollo) o la tuberculosis pueden ser causas comunes de tos crónica o sibilancias. Trastornos raros en la infancia que pueden simular el asma son la bronquitis obliterante, las enfermedades pulmonares intersticiales, las discinesias ciliares primarias, las inmunodeficiencias humores, las micosis broncopulmonares alérgicas, la insuficiencia cardíaca congestiva, las lesiones de tipo masa dentro de la laringe, la tráquea o los bronquios o que los comprimen, y la tos y las sibilancias inducidas por medicamentos como efecto adverso. Las enfermedades pulmonares crónicas producen acropaquias; se trata de una observación inusual en el asma infantil.

**DATOS DE LABORATORIO.** Las pruebas de función pulmonar pueden ayudar a confirmar el diagnóstico de asma y determinar la gravedad de la enfermedad.

**Pruebas de función pulmonar.** Las medidas del flujo espiratorio forzado son útiles para diagnosticar y vigilar el asma y para evaluar la eficacia del tratamiento. Las pruebas de la función pulmonar son particularmente útiles en niños con asma que perciben mal la obstrucción al flujo aéreo o cuando no aparecen los signos físicos de alarma hasta que la obstrucción es grave.

Muchas directrices sobre el asma favorecen las medidas espirométricas del flujo aéreo y los volúmenes pulmonares durante las maniobras de espiración forzada como modelos de evaluación del asma. La espirometría es útil como medida objetiva de la limitación del flujo aéreo (fig. 143-2). Es necesario personal entrenado para realizarse interpretar las pruebas espirométricas. Las medidas espirométricas válidas dependen de la capacidad de un paciente de realizar de forma adecuada una maniobra de espiración forzada, completa y reproducible, habitualmente factible en niños >6 años (con algunas excepciones más jóvenes). Los esfuerzos espirométricos reproducibles son un indicador de la validez de la prueba; si, en 3 intentos, el VEMS (volumen espiratorio máximo en 1 seg) no varía más de un 5%, entonces se usa el esfuerzo con el VEMS más alto. Este uso estándar del mayor de 3 esfuerzos reproducibles es indicativo de la dependencia del esfuerzo de las pruebas espirométricas fiables.

En el asma, el bloqueo de la vía respiratoria reduce el flujo de aire con la espiración forzada y da lugar a volúmenes pulmonares espiratorios parciales menores (v. fig. 143-2). Como los asmáticos suelen tener hiperinsuflación, el VEMS puede simplemente ajustarse al volumen pulmonar espiratorio completo, capacidad vital forzada (CVF), mediante el cociente VEMS/CVF. Un cociente VEMS/CVF <0,8 suele indicar una obstrucción significativa al flujo de aire (tabla 143-5). Se han determinado valores normales del VEMS en los niños que se basan en la altura, el género y la etnia. El VEMS anormalmente bajo en forma de porcentaje de las normas predichas es 1 de los 4 criterios usados para determinar la gravedad del asma en las guías sobre el asma patrocinadas por los National Institutes of Health (NIH). Los criterios de corte de las guías del VEMS de <80% y <60% del valor predicho para el asma moderada y grave, respectivamente, son discutidas en los niños con



Sujeto 1: Un niño no asmático  
VEMS = 3,4 (100% del predicho)  
FVC = 3,8 (100% del predicho)  
VEMS/CVF = 0,86

Sujeto 2: Un niño asmático  
VEMS = 2,1 (62% del predicho)  
FVC = 3,7 (97% del predicho)  
VEMS/CVF = 0,57

Figura 143-2. Espirometría. A, Curvas espirométricas flujo-volumen. A es una curva flujo-volumen espiratoria de un sujeto sin asma sin ninguna limitación del flujo aéreo\*. B a E son curvas flujo-volumen espiratorias en pacientes asmáticos con grados crecientes de limitación del flujo aéreo (B es leve; E es grave). Observe el aspecto «abultado» o cóncavo de las curvas flujo-volumen espiratorias de los asmáticos; al aumentar la obstrucción hay mayor «concavidad». B, Curvas volumen-tiempo espirométricas. El sujeto 1 no es asmático; el sujeto 2 es asmático. Observe cómo se obtienen los volúmenes VEMS y FVC. El VEMS es el volumen de aire espirado en el primer segundo de un esfuerzo espiratorio forzado. La FVC es el volumen total de aire espirado durante un esfuerzo espiratorio forzado. Observe que el VEMS y el VEMS/CVF del sujeto 2 son menores que en las del sujeto 1, lo que demuestra la limitación del flujo aéreo. Además, la FVC del sujeto 2 es muy cercana a la esperada. FVC, Capacidad vital forzada; VEMS, volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

**TABLA 143-5. Anomalías de la función pulmonar en el asma**

|  |
|--|
| Espirometría (en clínica)  |
| Limitación del flujo de aire   |
| VEMS bajo (respecto al porcentaje de las normas predichas)                               |
| Cociente VEMSCVF <0,80   |
| Respuesta a broncodilatador (a agonista B inhalado)                                      |
| Mejora del VEMS >12% o >200 ml*  |
| Provocación con ejercicio  |
| Empeoramiento del VEMS >15%*   |
| Vigilancia del flujo máximo diario o VEMS: variación día a día o de mañana a tarde >20%* |

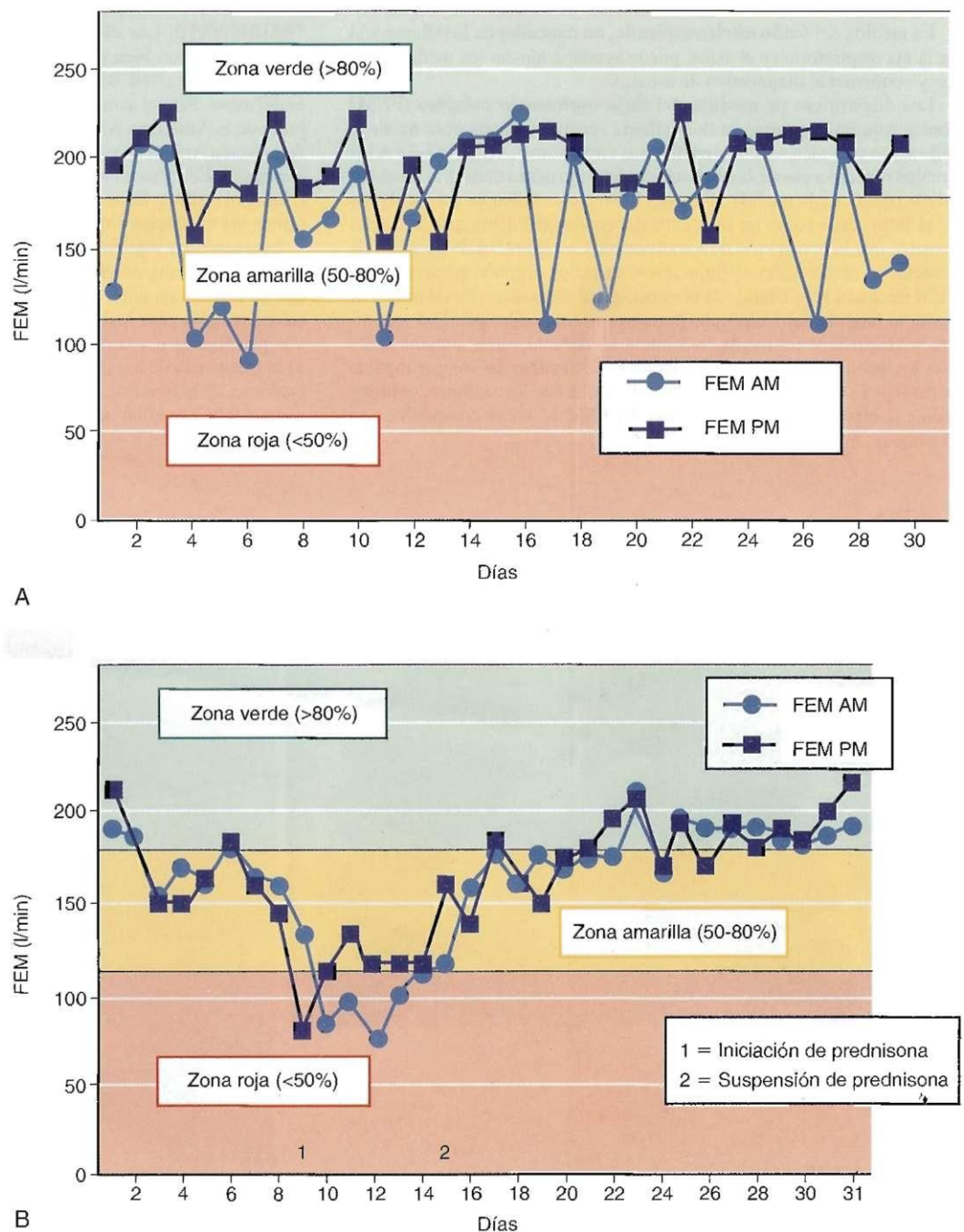
\*Principal criterio compatible con asma.

FVC, Capacidad vital forzada; VEMS, volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

asma, muchos de los cuales tienen un flujo aéreo casi normal o incluso superior al normal a pesar de tener otras características de una enfermedad moderada a grave.

Pero estas medidas aisladas del flujo aéreo no son diagnósticas del asma, porque otros muchos trastornos pueden reducir el flujo aéreo. La respuesta broncodilatadora a un agonista (3 p. ej., salbutamol) es mayor en los asmáticos que en los no asmáticos; una mejora del VEMS >12% o >200 ml es compatible con asma. Las pruebas de provocación bronquial pueden ser útiles para diagnosticar el asma y optimizar el tratamiento del asma. Las vías respiratorias del asmático son hiperreactivas y por ello más sensibles a la metacolina y la histamina inhaladas y al aire frío o seco. El grado de HRB a estas exposiciones se correlaciona hasta cierto punto con la gravedad del asma y la inflamación de las vías respi-

Figura 143-3. Un ejemplo de la función de la vigilancia del flujo máximo en el asma infantil. A, Flujos espiratorios máximos (FFM) realizados y registrados dos veces al día, por la mañana (AM) y por la tarde (PM), a lo largo de 1 mes en un niño asmático. El «mejor» FEM del niño es de 220 l/min; por tanto, la zona verde (>80-100% del mejor valor) es 175-220 l/min; la zona amarilla (50-80%) es 110-175 l/min; y la zona roja (<50%) es <110 l/min. Observe que los FEM de la tarde de este niño están casi siempre en la zona verde, mientras que sus FEM matutinos están a menudo en las zonas amarilla o roja. Esto ilustra la variación típica entre la mañana y la tarde del asma mal controlada. B, FEM realizados dos veces al día, por la mañana (AM) y por la tarde (PM), a lo largo de 1 mes en un niño asmático que presentó una exacerbación del asma por una infección vírica de la vía respiratoria. Observe que los valores del FEM del niño estaban al principio en la zona verde. Una infección vírica respiratoria provocó un empeoramiento del asma, con una reducción del FEM a la zona amarilla que continuó empeorando hasta que los FEM pasaron a la zona roja. En ese punto se administró un ciclo de prednisona de 4 días seguido de una mejora del FEM, que volvió a la zona verde.





ratorias. Aunque las provocaciones bronquiales se dosifican y vigilan atentamente en el marco de la investigación, su uso raramente es práctico en el marco del ejercicio general. Las **provocaciones con ejercicio** (ejercicio aeróbico o «carrera» durante 6 a 8 minutos) pueden ayudar a identificar a los niños con **broncoespasmo inducido por el ejercicio**. Aunque la respuesta del flujo aéreo de los que no tienen asma al ejercicio es aumentar los volúmenes pulmonares funcionales y mejorar el VEMS ligeramente (5-10%), el ejercicio provoca a menudo una obstrucción al flujo aéreo en los asmáticos mal tratados. Según esto, en los asmáticos el VEMS suele reducirse durante o después del ejercicio >15% (v. tabla 143-5). El inicio del broncoespasmo inducido por el ejercicio suele ocurrir en los 15 minutos que siguen a la provocación con ejercicio intenso y puede resolverse espontáneamente en 30 a 60 minutos. Los estudios con provocaciones con ejercicio en niños en edad escolar suelen identificar a un 5-10% más de broncoespasmos inducidos por el ejercicio y asma no reconocidos antes. Las provocaciones con ejercicio pueden inducir exacerbaciones graves del asma en pacientes de riesgo alto; es necesaria una selección cuidadosa del paciente para las provocaciones con ejercicio y estar preparados para exacerbaciones graves del asma.

La medida del **óxido nítrico espirado**, un marcador de la inflamación de la vía respiratoria en el asma, puede ayudar a ajustar los medicamentos y confirmar el diagnóstico de asma.

Los dispositivos de medida del flujo espiratorio máximo (**FEM**) constituyen una herramienta domiciliar sencilla y barata para medir el flujo aéreo y pueden ser útiles en diversas circunstancias (fig. 143-3). A los «malos perceptores» de la obstrucción del flujo aéreo debida al asma les puede beneficiar la medida diaria del FEM para evaluar de forma objetiva el flujo aéreo como un indicador del control del asma que sería más sensible que la percepción de los síntomas. La capacidad de los FEM de detectar la obstrucción al flujo aéreo varía; en algunos pacientes, los FEM declinan sólo cuando la obstrucción al flujo aéreo es intensa. Por tanto, la medida del FEM debe comenzarse midiendo los FEM matutinos y vespertinos (el mejor de 3 intentos) durante varias semanas para que los pacientes practiquen la técnica, determinar la «mejor medida personal» y correlacionar los valores del FEM con los síntomas (e idealmente la espirometría). La variación del FEM >20% es compatible con el asma (v. fig. 143-3 y tabla 143-5).

**Radiología.** Las radiografías de tórax (proyecciones posteroanterior y lateral) en los niños con asma aparecen a menudo normales, aparte de observaciones sutiles e inespecíficas como la hiperinsuflación (aplamiento de los diafragmas) y el engrosamiento peribronquial (fig. 143-4). Las radiografías de tórax pueden ser útiles para identificar anomalías que son características de los **simuladores del asma** (aspiración, neumonitis, campos pulmonares hiperlúcidos en la bronquiolitis obliterante) y de las complicaciones de las exacerbaciones del asma (atelectasias, neumomediastino, neumotorax). Algunas anomalías pulmonares pueden apreciarse mejor con la TC torácica de sección fina y resolución alta. Las **bronquiectasias** son a menudo difíciles de apreciar en la radiografía de tórax, pero se ven claramente en la TC e implican un simulador del asma como la fibrosis quística, las micosis broncopulmonares alérgicas (aspergilosis), las discinesias ciliares o las inmunodeficiencias.

Otras pruebas, como las pruebas de alergia para evaluar la sensibilización a aeroalergenos, ayudan al tratamiento y pronóstico del asma. En un estudio estadounidense exhaustivo de niños asmáticos de 5 a 12 años (Childhood Asthma Management Program [CAMP]), el 88% tenía sensibilización a aeroalergenos mediante prueba intraepidérmica.

**TRATAMIENTO.** Los elementos clave para un tratamiento óptimo del asma se conocen bien (fig. 143-5). El NIH National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) elaboró guías para el diagnóstico y tratamiento del asma. Para el asma infantil se ha actualizado una publicación conjunta de la American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, la Asociación Americana de Pediatría y los NIH titulado *Pediatric Asthma; Promoting Best Practice* que refleja la actualización del 2002 del NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program). Estas guías describen los 4 principios del tratamiento del asma (tabla 143-6).

**Evaluación y vigilancia periódicas.** El tratamiento del asma puede optimizarse mediante visitas clínicas periódicas cada 2-4 semanas hasta que se consiga un buen control del asma. Se recomiendan de 2 a 4 revisiones anuales para lograr este control. Durante estas visitas, los objetivos principales del control del asma pueden evaluarse determinando: 1) la frecuencia de los síntomas de asma durante el día, la noche y con el ejercicio, 2) la frecuencia de uso y reposición de medicamentos de «rescate» ABAC, 3) el número y gravedad de exacerbaciones del asma desde la última visita, y 4) la participación en actividades escolares, depor-

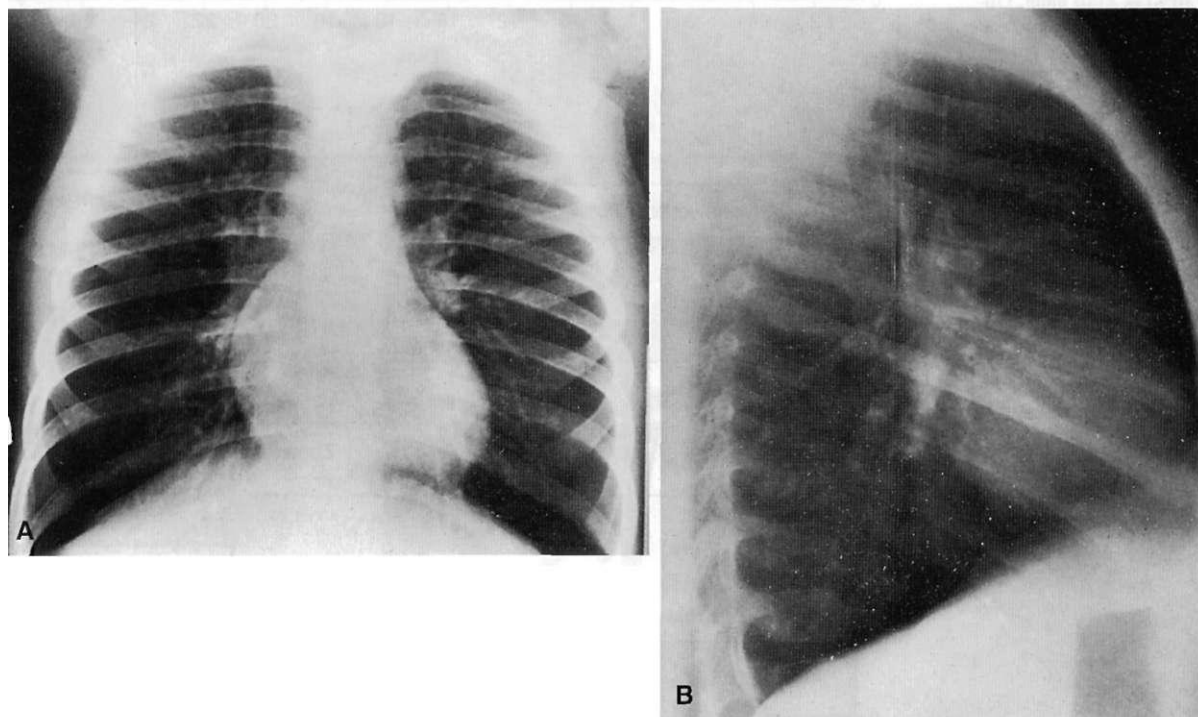


Figura 143-4. Un niño de 4 años con asma. Radiografías frontal (A) y lateral (B) que muestran hiperinsuflación pulmonar y un mínimo engrosamiento peribronquial. No se observa ninguna complicación del asma.



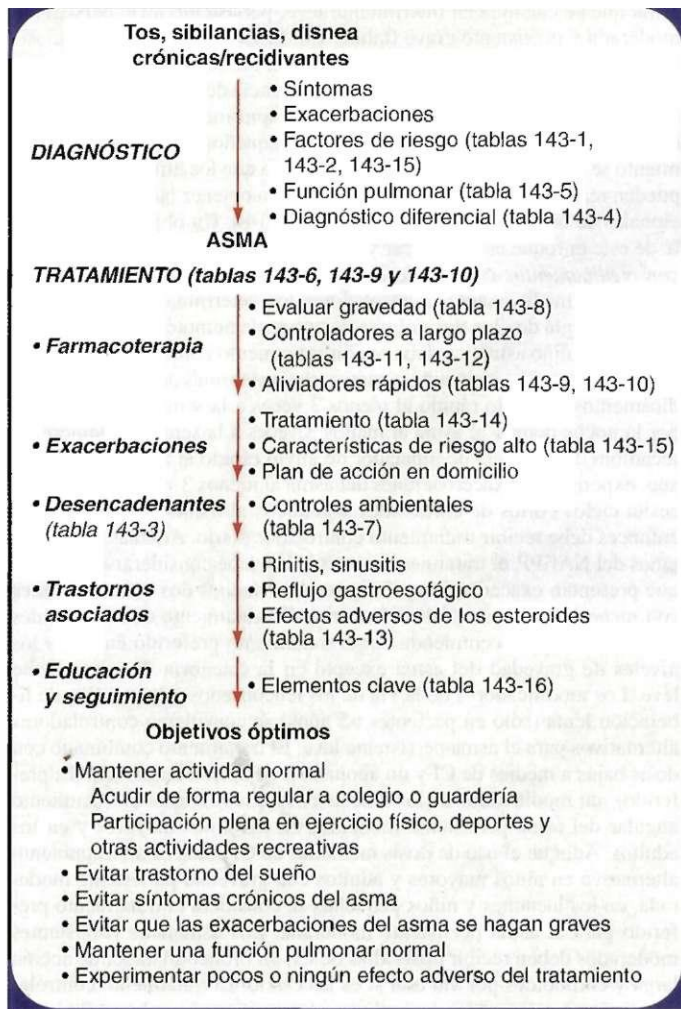


Figura 143-5. Los elementos clave para el tratamiento óptimo del asma.

tivas y de otro tipo (v. fig. 143-5). Se recomienda hacer pruebas de función pulmonar al menos una vez al año y más a menudo si el asma no se controla adecuadamente o la función pulmonar es anormalmente baja. La vigilancia del FEM en casa puede ser útil cuando se evalúa a niños asmáticos con una mala percepción de los síntomas, otras causas de tos crónica aparte del asma, un asma moderada a grave o antecedentes de

**TABLA 143-6. Cuatro componentes del tratamiento óptimo del asma**

#### EVALUACIÓN Y VIGILANCIA REGULARES

##### Cheques del asma

- Cada 2-4 semanas hasta conseguir un buen control
- 2-4 por año para mantener un buen control

##### Medida de la función pulmonar

#### CONTROL DE FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA GRAVEDAD DEL ASMA

- Eliminar o reducir exposiciones ambientales problemáticas
- Tratar trastornos asociados: rinitis, sinusitis, reflujo gastroesofágico

#### FARMACOTERAPIA DEL ASMA

- Medicamentos para control a largo plazo frente a alivio rápido
- Clasificación de la gravedad del asma para la farmacoterapia antiinflamatoria
- Enfoque escalonado ascendente y descendente
- Tratamiento de la exacerbación del asma

#### EDUCACIÓN DEL PACIENTE

- Proporcionar un plan de asistencia con dos partes
  - Tratamiento diario
  - Plan de acción para las exacerbaciones del asma

**TABLA 143-7. Control de factores que contribuyen a la gravedad del asma**

#### ELIMINAR O REDUCIR EXPOSICIONES AMBIENTALES PROBLEMÁTICAS

- Reducción o eliminación del humo ambiental del tabaco
  - En casa y en los automóviles
- Eliminación o reducción de exposición a alérgenos en asmáticos sensibilizados
  - Epitelios de animales
    - Mascotas (gatos, perros, roedores, pájaros)
    - Plagas (ratones, ratas)
  - Acaros del polvo
  - Cucarachas
  - Hongos
  - Otros irritantes de la vía respiratoria
    - Humo de quemar madera o carbón
    - Olores químicos y perfumes fuertes (p. ej., limpiadores caseros)
    - Polvos

#### TRATAR TRASTORNOS ASOCIADOS

- Rinitis
- Sinusitis
- Reflujo gastroesofágico

#### VACUNA ANUAL DE LA GRIPE (A NO SER QUE SEA ALÉRGICO AL HUEVO)

exacerbaciones graves del asma. La vigilancia del FEM es factible en niños de tan sólo 4 años de edad que son capaces de dominar esta técnica. El uso de un sistema de zonas de semáforo, ajustado al «mejor valor personal» de cada niño, puede optimizar la eficacia y el interés (v. fig. 143-3): la zona verde (80-100% del mejor valor personal) indica un buen control; la zona amarilla (50-80%) indica un control subóptimo y la necesidad de una mayor conciencia y tratamiento, mientras que la zona roja (<50%) indica un mal control y una mayor probabilidad de exacerbación, lo que exige una intervención inmediata. En realidad estos intervalos son aproximados y deben ajustarse en muchos niños asmáticos aumentando los intervalos que indican un control inadecuado (en la zona amarilla del 70 al 90%). Las guías del NAEPP recomiendan vigilar el FEM al menos una vez al día, preferiblemente por la mañana, momento en que los flujos máximos suelen ser menores.

Control de los factores que contribuyen a la gravedad del asma. Los factores controlables que pueden empeorar de forma significativa el asma pueden agruparse en: 1) exposiciones ambientales y 2) trastornos asociados (tabla 143-7).

**ELIMINACIÓN Y REDUCCIÓN DE EXPOSICIONES AMBIENTALES PROBLEMÁTICAS.** La mayoría de los niños con asma tiene un componente alérgico en su enfermedad; deben emprenderse acciones para investigar y minimizar las exposiciones a los alérgenos en los asmáticos sensibilizados. En los asmáticos sensibilizados, la exposición reducida a alérgenos perennes en el hogar reduce los síntomas de asma, las necesidades de medicamentos, la PIRB y las exacerbaciones del asma. Los alérgenos importantes del hogar que se han ligado al empeoramiento del asma difieren entre zonas y entre hogares. Las exposiciones a alérgenos perennes comunes son los animales con pelo o plumas como las mascotas (gatos, perros, hurones, pájaros) o las plagas (ratas, ratones) y los alérgenos de interior ocultos como los ácaros del polvo doméstico, las cucarachas y los hongos. Aunque algunos niños sensibilizados pueden referir un aumento de los síntomas de asma al exponerse a la fuente del alérgeno, la mejora tras evitar el alérgeno puede no ser tan evidente sin que transcurran días o semanas alejado de la exposición. El humo del tabaco, la madera y el carbón, el polvo, los olores fuertes y los humos nocivos pueden agravar el asma. Estos irritantes de las vías respiratorias deben eliminarse o reducirse de las casas y los automóviles usados por los niños asmáticos. Las aulas escolares y las guarderías también pueden ser lugares de exposición a ambientes que agravan el asma. Eliminar o minimizar estas exposiciones (animales con pelo en clases con niños asmáticos sensibles) puede reducir los síntomas de asma, la gravedad de la enfermedad y la cantidad de medicamentos necesaria para controlar el asma. La vacuna anual de la gripe sigue recomendándose en todos los niños asmáticos (excepto los alérgicos al huevo), aunque la gripe no sea la responsable de la gran mayoría de las exacerbaciones del asma inducidas por virus que experimentan los niños.

**TRATAMIENTO DE TRASTORNOS ASOCIADOS.** La rinitis, la sinusitis y el reflujo gastroesofágico acompañan a menudo al asma y pueden imitar los síntomas del asma y empeorar la gravedad de la enfermedad. De hecho, estos trastornos con asma constituyen las 3 causas más comunes de tos crónica. El tratamiento eficaz de estos trastornos asociados puede mejorar a menudo los síntomas del asma y la gravedad de la enfermedad, de manera que sean necesarios menos medicamentos para controlar el asma.

El reflujo gastroesofágico (RGE) es común en los asmáticos, y se ha publicado que hasta el 64% de síntomas de asma se relacionan con el RGE. Se ha propuesto que el RGE puede empeorar el asma a través de 2 mecanismos: 1) aspiración de reflujo del contenido gástrico (microaspiración o macroaspiración), y 2) broncoespasmo reflejo mediado por el vago. El RGE oculto debe sospecharse en los sujetos con asma difícil de controlar, en especial en los pacientes con síntomas prominentes de asma mientras comen o duermen (en posición horizontal), o que se incorporan en la cama para reducir los síntomas nocturnos. El RGE puede demostrarse por el reflujo de bario al esófago durante un tránsito esofágico de bario o medida continua del pH esofágico. Como los estudios radiográficos carecen de la suficiente sensibilidad y especificidad, la medida prolongada del pH esofágico es el método de elección para el diagnóstico del RGE. Si se observa un RGE significativo deben instituirse las precauciones contra él (no tomar alimentos las 2 horas antes de irse a la cama, elevar el cabecero de la cama 12 cm, evitar los alimentos y bebidas con cafeína) y medicamentos como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol) o antagonistas de los receptores  $H_2$  (cimetidina, ranitidina) administrados durante 8 a 12 semanas.

La rinitis suele coincidir con el asma, y se detecta en alrededor del 90% (de los niños asmáticos). La rinitis puede ser estacional, perenne o mixta, y tener un componente alérgico y no alérgico. La rinitis complica y empeora el asma a través de numerosos mecanismos directos e indirectos. La respiración nasal puede reducir el broncoespasmo inducido por el ejercicio y reducir la disfunción de las vías respiratorias inferiores al humidificar y calentar el aire inspirado, y filtrar alérgenos e irritantes que pueden desencadenar el asma y aumentar la HRB. La reducción de la congestión y obstrucción nasal puede ayudar a la nariz a realizar estas funciones de humidificación, calentamiento y filtro. En los asmáticos la mejora de la rinitis se asocia además a una mejora de la HRB, la inflamación de las vías respiratorias inferiores, los síntomas del asma y el consumo de medicamentos contra el asma. El tratamiento óptimo de la rinitis en los niños es parecido al del asma con respecto a la importancia de las intervenciones dirigidas a reducir la inflamación nasal (v. cap. 142).

Los signos radiográficos de enfermedad sinusal son comunes en los pacientes con asma. Suele haber una mejora significativa del control del asma en los pacientes diagnosticados y tratados de enfermedad sinusal. Una TC coronal, «de cribado» o «limitada» de los senos es la prueba de referencia para la enfermedad sinusal y suele ser útil si se ha sospechado y tratado una sinusitis recidivante sin dicha prueba. Si el paciente con asma tiene signos clínicos y radiográficos de sinusitis, debe instituirse un tratamiento tópico con irrigaciones nasales y posiblemente corticoides intranasales, y administrar un ciclo de 2-3 semanas de antibióticos.

Principios de la farmacoterapia para el asma. Las guías del NAEPP ofrecen un enfoque terapéutico escalonado basado en la gravedad del

asma que se clasifica en intermitente leve, persistente leve, persistente moderada y persistente grave (tablas 143-8, 143-9 y 143-10). La clasificación de la gravedad del asma se basa en los siguientes parámetros: 1) frecuencia de síntomas diurnos, 2) frecuencia de síntomas nocturnos, 3) grado de obstrucción al flujo aéreo por espirometría y 4) variabilidad del FEM (v. tabla 143-8). En los niños pequeños (<5 años), el tratamiento se basa sobre todo en los síntomas, ya que los niños pequeños no pueden realizar las maniobras necesarias para obtener las medidas tradicionales de la función pulmonar (v. tabla 143-8). Un objetivo importante de este enfoque es identificar y *tratar todas las asmas «persistentes» con medicamentos controladores antiinflamatorios*. El tipo(s) y cantidades de medicamentos controladores los determina la gravedad del asma. La regla de «los tres golpes» es una regla nemotécnica para determinar si un niño asmático debe recibir tratamiento controlador. Dicho de una forma sencilla, si un niño asmático tiene síntomas de asma o usa medicamentos de alivio rápido al menos 3 veces a la semana, se despierta por la noche debido al asma al menos 3 veces a la semana, requiere un recambio de su receta de inhalador de alivio rápido al menos 3 veces al año, experimenta exacerbaciones del asma al menos 3 veces al año o necesita ciclos cortos de corticoides sistémicos al menos 3 veces al año, entonces debe recibir tratamiento controlador diario. Además, según las guías del NAEPP, el tratamiento controlador debe considerarse en niños que presentan exacerbaciones frecuentes (al menos dos exacerbaciones con menos de 6 semanas de diferencia). El tratamiento con corticoides inhalados (CI) se recomienda como tratamiento preferido en todos los niveles de gravedad del asma excepto en la categoría de intermitente leve. Los modificadores de la vía de los leucotrienos o la teofilina de liberación lenta (sólo en pacientes >5 años) se consideran controladores alternativos para el asma persistente leve. El tratamiento combinado con dosis bajas a medias de CI y un agonista  $\beta_2$  de acción larga (ABAL; preferido), un modificador de los leucotrienos o teofilina es el tratamiento angular del asma persistente moderada en los niños mayores y en los adultos. Aunque el uso de dosis medianas de CI solos es un tratamiento alternativo en niños mayores y adultos con gravedad persistente moderada, en los lactantes y niños pequeños se considera el tratamiento preferido para el asma persistente moderada. Los asmáticos persistentes moderados deben recibir dosis altas de CI, un broncodilatador de acción larga y corticoides por vía oral si es necesario. El tratamiento controlador diario no se recomienda en el asma intermitente leve. Los ABAL son los medicamentos de alivio rápido recomendados para los síntomas y el tratamiento previo al ejercicio en todas las gravedades del asma.

«ENFOQUE DE SUBIDA Y BAJADA DE UN ESCALÓN». Las guías del NAEPP subrayan la iniciación del tratamiento controlador de mayor nivel desde el principio para establecer un control rápido, y «bajar un escalón» una vez que se consigue controlar el asma. Al principio, la limitación del flujo aéreo y las alteraciones anatomopatológicas del asma pueden limitar la administración y eficacia de los CI de manera que puede ser necesario subir un escalón a dosis mayores, tratamientos combinados o ambos para controlar el asma. Además, es necesaria la administración diaria de CI durante semanas a meses para obtener una eficacia óptima. La farmacoterapia combinada puede proporcionar un alivio relativamente inmediato, mientras que la administración de CI a diario mejora el control a largo plazo del asma. El tratamiento del asma puede bajarse de escalón después de conseguir un buen control y de que

**TABLA 143-8. Clasificación de la gravedad del asma**

| CLASIFICACIÓN        | PASO | DÍAS CON SÍNTOMAS       | NOCHES CON SÍNTOMAS | PARA ADULTOS Y NIÑOS >5 AÑOS QUE PUEDEN USAR<br>UN ESPIRÓMETRO O MEDIDOR DE FLUJO MÁXIMO |                          |
|----------------------|------|-------------------------|---------------------|--|--------------------------|
|                      |      |                         |                     | VEMS o FEM* [% normal predicho]  | Variabilidad del FEM (%) |
| Persistente grave    | 4    | Continuos               | Frecuentes          | <60  | >30                      |
| Persistente moderada | 3    | Diarios                 | >1/sem              | >60- <80   | >30                      |
| Persistente leve     | 2    | >2/sem, pero <1 vez/día | >2/mes              | >80  | 20-30                    |
| Intermitente leve    | 1    | <2/sem                  | <2/mes              | >80  | <20                      |

Basado en manifestaciones clínicas antes del tratamiento; la clasificación está determinada por la manifestación más grave del paciente.

\*Porcentaje de las notmas predichas para el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEMS); porcentaje del mejor valor personal para el flujo espiratorio máximo (FEM).

De National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report.

Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma - Update on Selected Topics (2002). HH publication no:02-5075.

**TABLA 143-9. Enfoque escalonado para el tratamiento de lactantes y niños pequeños ( $\leq 5$  años de edad) con asma aguda o crónica; tratamiento**

CLASIFICAR LA GRAVEDAD: MANIFESTACIONES CLÍNICAS

ANTES DE TRATAMIENTO O CONTROL ADECUADOS

MEDICAMENTOS NECESARIOS PARA MANTENER CONTROL PROLONGADO

|   | Síntomas/Día<br>Síntomas/Noche  |   |
|---|---|---|
| Escalón 4<br>Persistente grave  | Continuo<br>Frecuente   | Medicamentos diarios<br>• Tratamiento preferido<br>—Dosis alta de corticoides inhalados Y<br>—Agonistas L3, inhalados de acción larga<br>Y, si es necesario,<br>—Comprimidos o jarabe de corticoides prolongados (2 mg/kg/día, generalmente no superar 60 mg/día). (Hacer intentos repetidos de reducir los corticoides sistémicos y mantener el control con dosis altas de corticoides inhalados.)   |
| Escalón 3<br>Persistente moderada   | Diario<br>> 1 noche/sem   | • Tratamiento preferido<br>—Dosis baja de corticoides inhalados y agonistas L3, inhalados de acción larga<br>O<br>—Dosis media de corticoides inhalados<br>• Tratamiento alternativo<br>—Dosis baja de corticoides inhalados y antagonista de receptor de leucotrienos o teofilina.<br>Si es necesario (en particular en pacientes con exacerbaciones graves recidivantes):<br>• Tratamiento preferido<br>—Dosis media de corticoides inhalados y agonistas L3, inhalados de acción larga<br>• Tratamiento alternativo<br>—Dosis media de corticoides inhalados y antagonista de receptor de leucotrienos o teofilina |
| Escalón 2<br>Persistente leve   | >2/sem pero <1 x/día<br>> 2 noches/mes  | • Tratamiento preferido<br>—Dosis bajas de corticoides inhalados (con nebulizador o MDI con cámara con o sin mascarilla o DPI)<br>• Tratamiento alternativo<br>—Cromoglicato (se prefiere nebulizador o MDI con cámara)<br>O antagonista de receptor de leucotrienos<br>• No necesita medicamentos diarios  |
| Escalón 1<br>Intermitente leve<br>Alivio rápido<br>Todos los pacientes  | <2 días/sem<br><2 noches/mes<br>• Broncodilatadores para los síntomas. La Intensificación del tratamiento dependerá de la gravedad de la exacerbación<br>—Tratamiento preferido: agonistas p, inhalados de acción corta por nebulizador o mascarilla y espaciador<br>—Tratamiento alternativo: agonistas p, por vía oral<br>• Con infección respiratoria vírica<br>—Broncodilatador cada 4-6 horas hasta 24 horas (más con consulta con médico); en general, no repetir más de una vez cada 6 sem<br>—Considerar corticoides sistémicos si exacerbación grave o paciente con antecedente de exacerbaciones graves<br>• Uso de agonistas fS, de acción corta >2 veces/sem en asma intermitente (diario, o aumentar uso en asma persistente leve) puede indicar la necesidad de iniciar (aumentar) tratamiento de control a largo plazo |   |
| <p>↓ Bajar escalón</p> <p>Revisar tratamiento cada 1 a 6 meses; puede que sea posible una reducción gradual escalonada en el tratamiento</p> <p>↑ Subir escalón</p> <p>Si no se mantiene el control, considerar subir un paso. Primero, revisar los medicamentos del paciente, la técnica, el cumplimiento y el control ambiental</p> |   |   |

**Nota**

El enfoque escalonado pretende ayudar, no reemplazar, a la toma de decisiones clínicas necesaria para cubrir las necesidades individuales del paciente

Clasificar la gravedad: asignar al paciente al paso más grave en el que aparezca una manifestación

Hay pocos estudios sobre el tratamiento del asma en lactantes

Conseguir el control lo más rápido posible (puede ser necesario un ciclo corto de corticoides sistémicos); después reducir hasta el último medicamento necesario para mantener el control

Minimizar el uso de agonistas O, inhalados de acción corta. El apoyo excesivo en los agonistas O inhalados de acción corta (p. ej., uso de alrededor de un envase/mes aunque no se use a diario) indica un control inadecuado del asma y la necesidad de intensificar el tratamiento con solador largo

Educación a los padres sobre el tratamiento del asma y el control de los factores ambientales que empeoran el asma (p. ej., alergias e irritantes)

Se recomienda consultar con un especialista en asma en pacientes con asma persistente moderada o grave. Considerar consulta en pacientes con asma persistente leve

**OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO: CONTROL DEL ASMA**

- Síntomas diurnos o nocturnos mínimos o no continuos
- Sin limitaciones en actividades; sin absentismo escolar ni laboral de los padres
- Uso mínimo de agonistas L3, de acción corta inhalados
- Efectos adversos mínimos o nulos de los medicamentos

DPI, Inhalador de polvo; MDI, Inhalador con válvula dosificadora.

De National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) Expert Panel Report. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Updated on Selected Topics*. Washington, DC, NIH, 2002 (NIH publicación n.º: 02-5075)

los CI hayan tenido tiempo de conseguir su máxima eficacia, determinando el menor número o dosis de medicamentos controladores diarios que pueden mantener un buen control, con lo que se reducen los posibles efectos adversos farmacológicos. Las guías del NAEPP recomiendan reducir la dosis de CI alrededor de un 25% cada 2 a 3 meses, siempre que se mantenga un buen control del asma. Otras opciones para «bajar de escalón» son reducir la frecuencia del tratamiento controlador (de 2 veces al día a una vez al día), la suspensión del tratamiento combinado dejando sólo el CI o la reducción de la dosis de CI mientras se mantiene el tratamiento combinado.

**DISPOSITIVOS DE ADMINISTRACIÓN Y TÉCNICA DE INHALACIÓN.** Los medicamentos inhalados se administran en forma de aerosol en inhalador con válvula dosificadora (MDI, del inglés, *metered-dose inhaler*), de polvo para inhalador (DPI; del inglés *dry power inhaler*) o de suspensión o solución administrada a través de un nebulizador. Antes, los MDI, que exigían coordinación y el uso de un espaciador, dominaban el mercado. Los espaciadores, recomendados para la administración de todos los medicamentos en MDI, son herramientas

sencillas y baratas que: 1) reducen la coordinación necesaria para el uso de los MDI, en especial en los niños pequeños; 2) mejoran el depósito del fármaco inhalado en la vía respiratoria inferior, y 3) minimizan el riesgo de efectos adversos mediados por el propelente (candidiasis bucofaringea). La técnica de inhalación óptima de cada pulverización de medicamento administrado mediante un MDI es una inhalación lenta (5 seg) seguida del mantenimiento de la respiración de 5 a 10 segundos. No es necesario ningún tiempo de espera entre las pulverizaciones del medicamento. Los niños en edad preescolar no pueden realizar esta técnica de inhalación; los medicamentos con MDI deben entonces administrarse con un espaciador y una mascarilla usando una técnica diferente: cada pulverización se administra con la respiración habitual durante unos 30 segundos o 5-10 respiraciones, se mantiene un sello estanco y el habla, la tos o el llanto empujarán el medicamento fuera del espaciador. Esta técnica no administrará tanto medicamento por pulverización como la técnica de MDI óptima usada en niños mayores y adultos. Los dispositivos DPI (Diskus, Turbuhaler, Autohaler, Aerolizer) son populares por su sencillez de uso, aunque es necesario un flujo inspiratorio adecuado. Se acti-

**TABLA 143-10. Enfoque escalonado del tratamiento del asma en adultos y niños >5 años: tratamiento**

CLASIFICAR LA GRAVEDAD: MANIFESTACIONES CLÍNICAS  
ANTES DE TRATAMIENTO O CONTROL ADECUADOS

MEDICAMENTOS NECESARIOS PARA MANTENER CONTROL PROLONGADO

|                   |                     |                      |
|-------------------|---------------------|----------------------|
|                   | <u>Síntomas/Día</u> | PEF o VEMS           |
|                   | Síntomas/Noche      | Variabilidad del PEF |
| Paso 4            | <u>Continuo</u>     | <u>&lt;60%</u>       |
| Persistente grave | Frecuente           | >30%                 |

Medicamentos diarios

- Tratamiento preferido
  - Dosis alta de corticoides inhalados Y
  - Agonistas p, inhalados de acción larga Y, si es necesario,
  - Comprimidos o jarabe de corticoides prolongados (2 mg/kg/día, generalmente no superar 60 mg/día). (Hacer intentos repetidos de reducir los corticoides sistémicos y mantener el control con dosis altas de corticoides inhalados.)

|                      |               |                        |
|----------------------|---------------|------------------------|
| Paso3                | <u>Diario</u> | <u>&gt;60%-&lt;80%</u> |
| Persistente moderada | >1 noche/sem  | >30%                   |

- Tratamiento preferido
  - Dosis baja a media de corticoides inhalados y agonistas p, inhalados de acción larga
- Tratamiento alternativo
  - Aumentar corticoides inhalados a dosis medias 0
  - Dosis baja a media de corticoides inhalados y modificador de leucotrienos o teofilina

Si es necesario (en particular en pacientes con exacerbaciones graves recidivantes):

- Tratamiento preferido
  - Aumentar corticoides inhalados con dosis media y añadir agonistas fcl inhalados de acción larga

|                  |                                   |                |
|------------------|-----------------------------------|----------------|
| Paso 2           | <u>&gt;2/sem pero &lt;1 x/día</u> | <u>&gt;80%</u> |
| Persistente leve | >2 noches/mes                     | 20-30%         |

- Tratamiento alternativo
  - Aumentar corticoides inhalados a dosis medias y añadir modificador de leucotrienos o teofilina
- Tratamiento preferido
  - Dosis baja de corticoides inhalados
- Tratamiento alternativo (enumerado por orden alfabético): cromoglicato, modificador de leucotrienos, nedocromilo 0 teofilina de liberación lenta para obtener una concentración sérica de 5-15 m/ml
- No son necesarios medicamentos diarios

|                   |                       |                |
|-------------------|-----------------------|----------------|
| Paso 1            | <u>&lt;2 días/sem</u> | <u>&gt;80%</u> |
| Intermitente leve | <2 noches/mes         | <20%           |

Alivio rápido

- Broncodilatador de acción corta: 2-4 pulverizaciones de agonistas p, inhalados de acción corta cuando haya síntomas.

Todos los pacientes

- Intensificación del tratamiento dependerá de la gravedad de la exacerbación; hasta 3 tratamientos en intervalos de 20 minutos o un solo tratamiento nebulizador cuando sea necesario. Pueden ser necesarios ciclos de corticoides sistémicos
- Uso de agonistas p, de acción corta >2 veces/sem en asma intermitente (diario, o aumentar uso en asma persistente) puede indicar la necesidad de iniciar (aumentar) tratamiento de control a largo plazo

#### T Bajar paso

Revisar tratamiento cada 1 a 6 meses; puede que sea posible una reducción gradual escalonada en el tratamiento

#### t Subir paso

Si no se mantiene el control, considerar subir paso. Primero, revisar los medicamentos del paciente, la técnica, el cumplimiento y el control ambiental

#### OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO: CONTROL DEL ASMA

- Síntomas diurnos o nocturnos mínimos o no continuos
- Exacerbaciones mínimas o ninguna
- Sin limitaciones en actividades; sin absentismo escolar ni laboral
- Mantener función pulmonar (casi) normal
- Uso mínimo de agonistas p, de acción corta inhalados
- Efectos adversos mínimos o nulos de los medicamentos

De National Asthma Education y Prevention Program (NAEPP) Expert Panel Report. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Update on Selected Topics*. Washington, DC, NIH, 2002 (NIH publicación n.º: 02-5075).

#### Nota

El enfoque escalonado pretende ayudar, no reemplazar, a la toma de decisiones clínicas necesaria para cubrir las necesidades individuales del paciente

Clasificar la gravedad: asignar al paciente al paso más grave en el que aparezca una manifestación (el FEM es el % del mejor valor personal; el VEMS es el % del valor predicho)

Conseguir el control lo más rápido posible (puede ser necesario un ciclo corto de corticoides sistémicos); después reducir hasta el último medicamento necesario para mantener el control

Minimizar el uso de agonistas B, inhalados de acción corta. El apoyo excesivo en los agonistas 62 inhalados de acción corta (p. ej., uso de alrededor de un envase/mes aunque no se use a diario) indica un control inadecuado del asma y la necesidad de [nielar o intensificar el tratamiento controlador largo

Educación sobre cómo el propio paciente debe tratarse y controlar los factores ambientales que empeoran el asma (p. ej., alergia e irritantes)

Remitir a especialista en asma si hay dificultades para controlar el asma o si es necesario el paso 4. La remisión al especialista puede considerarse si es necesario el paso 3

van por la respiración (el fármaco sale sólo cuando se aspira con el dispositivo) y no son necesarios espaciadores. Se recomienda enjuagarse la boca tras el uso de los CI para eliminar el CI depositado en la mucosa oral y reducir el CI deglutido y el riesgo de candidiasis oral.

Los nebulizadores han sido la piedra angular del tratamiento con aerosoles de lactantes y niños pequeños. Una ventaja derivada del uso de los nebulizadores es la técnica sencilla necesaria de respiración relajada. La respiración nasal preferente, las vías respiratorias pequeñas, el volumen corriente bajo y la elevada frecuencia respiratoria de los lactantes dificultan mucho la llegada del fármaco inhalado a las vías respiratorias. Las desventajas de los nebulizadores son que necesitan una fuente de energía, la incomodidad de que el tratamiento dura unos 5 minutos y la posibilidad de contaminación bacteriana.

**CUMPLIMIENTO.** El asma es una enfermedad crónica que se trata a menudo mejor con un medicamento controlador diario. El cumplimiento de un régimen diario suele ser subóptimo; los CI se usan de forma insuficiente el 60% de las ocasiones. Los sujetos que precisan un ciclo oral de corticoides debido a una exacerbación del asma son los que menos han utilizado sus CI (<15% de las veces). El cumplimiento es malo cuando la frecuencia recetada de administración del medicamento es mayor (3-4 veces/24 h). Los preparados controladores para posolo-

gías de dos o incluso una vez al día pueden mejorar el cumplimiento del paciente. Las ideas equivocadas sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos controladores subyacen al mal cumplimiento, y pueden tratarse preguntando sobre tales aspectos en todas las visitas.

**Medicamentos controladores a largo plazo.** Todos los grados de asma persistente deben tratarse con medicamentos diarios para mejorar el control a largo plazo (tablas 143-11 y 143-12). Tales medicamentos son los CI, los AF3AL, los modificadores de los leucotrienos, los antiinflamatorios no esteroideos y teofilina de liberación lenta. La Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) ha autorizado un preparado de anti-IgE, omalizumab, para niños >12 años como tratamiento complementario para pacientes con asma alérgica moderada a grave. Los corticoides son los medicamentos más potentes y eficaces para tratar las manifestaciones agudas (administrados por vía sistémica) y crónicas (administrados por inhalación) del asma. Están disponibles en las formas inhalada, oral y parenteral (v. tabla 143-12).

**CORTICOIDES INHALADOS (CI).** Las guías del NAEPP recomiendan tratamiento diario con CI como el tratamiento de elección para todos los pacientes con asma persistente (v. tabla 143-9). El tratamiento con CI reduce los síntomas de asma, mejora la función pulmonar, reduce la HRF3, disminuye el uso de medicamentos de «rescate» y, lo que es



**TABLA 143-11. Posologías habituales de los medicamentos para el control del asma a largo plazo**

| MEDICAMENTO   | POSOLOGIA, PREPARADO                              | DOSIS PARA ADULTO   | DOSIS PARA NIÑO *   |
|---|---|---|---|
| <b>CORTICOIDES INHALADOS (V. TABLA 143-12)</b>  |   |   |   |
| <b>CORTICOIDES SISTÉMICOS</b>   |   |   |   |
| Metilprednisolona   | 2, 4, 8, 16, 32 mg, comprimidos                   | 7,5-60 mg diarios en una dosis matutina o /48 h según exija el control                                    | 0,25-2 mg/kg diarios en una dosis matutina o /48 h según exija el control   |
| Prednisolona  | 5 mg, comprimidos                                 | Ciclo corto «rápido» para conseguir control:  | Ciclo corto «rápido»:   |
|   | 15 mg/5 ce,                                       | 40-60 mg/día en una dosis o en 2 durante 3-10 días  | 1-2 mg/kg/día, máximo   |
| Prednisona  | 1, 2,5, 5, 10, 20, 50 mg, comprimidos:            |   | 60 mg/día durante 3-10 días   |
|   | 5 mg/cc, 5 mg/5 ce                                |   |   |
| <b>AGONISTAS <math>\beta_2</math> INHALADOS DE ACCIÓN LARGA (NO DEBEN USARSE PARA ALIVIO DE SÍNTOMAS NI EN EXACERBACIONES. USAR CON CORTICOIDES INHALADOS.)</b> |   |   |   |
| Salmeterol  | MDI, 21 ug/pulv.                                  | 2 pulv. cada 12 horas   | 1-2 pulv. cada 12 horas   |
|   | DPI, 50 ug/alveolo                                | 1 alveolo cada 12 horas   | 1 alveolo cada 12 horas   |
| Formoterol  | DPI, 12 pg/cápsula de un solo uso                 | 1 cápsula cada 12 horas   | 1 cápsula cada 12 horas   |
| <b>MEDICAMENTOS COMBINADOS</b>  |   |   |   |
| Fluticasona/salmeterol  | DPI, 100, 250 o 500 ug/50 mg                      | 1 inhalación/12 h; dosis depende de gravedad del asma   | 1 inhalación/12 h; dosis depende de gravedad del asma   |
| <b>CRDMOGLICATO Y NEDOCROMILO</b>   |   |   |   |
| Cromoglicato  | MDI, 1 mg/pulv                                    | 2-4 pulv/6-8 h  | 1-2 pulv/6-8 h  |
|   | Nebulizador, 20 mg/ampolla                        | 1 ampolla/6-8 h   | 1 ampolla/6-8 h   |
| Nedocromilo   | MDI, 1,75 mg/pulv                                 | 2-4 pulv/6-12 h   | 1-2 pulv/6-12 h   |
| <b>MODIFICADORES DE LOS LEUCOTRIENOS</b>  |   |   |   |
| Montelukast   | 4 o 5 mg, comprimidos masticables                 | 10 mg al acostarse  | 4 mg al acostarse (2-5 a)   |
|   | 10 mg, comprimido                                 |   | 5 mg al acostarse (6-14 a)  |
|   |   |   | 10 mg al acostarse (>14 a)  |
| Zafirlukast   | 10 o 20 mg, comprimido                            | 40 mg diarios (comprimido de 20 mg/12 h)  | 20 mg diarios (7-11 a) (comp, de 10 mg/12 h)  |
| Zileutón  | 300 o 600 mg, comprimido                          | 2.400 mg diarios (dar comprimidos/6 h)  |   |
| <b>METILXANTINAS (ES IMPORTANTE LA VIGILANCIA EN EL SUERO [CONCENTRACIÓN SÉRICA DE 5-15 ug/ml EN ESTADO ESTABLE]).</b>  |   |   |   |
| Teofilina   | Líquidos, comprimidos liberación lenta y cápsulas | Dosis inicial 10 mg/kg/día hasta 300 mg máx; máx. habitual 800 mg/día<br>300 mg máx; usual máx 800 mg/día | Dosis inicial 10 mg/kg/día; máx. habitual<br>• >1 año de edad: 0,2 (edad en sem) +5 = mg/kg/día<br>• >1 año de edad: 16 mg/kg/día |

\*Niños &lt;12 años de edad.

Del National Asthma Education y Prevention Program (NAEPP) Expert Panel  
cación n.º: 02-5075).

Guidelines for the Diagnosis y Management of Asthma—Update on Selected Topics. Washington, DC, NIH, 2002. (NIH publi-

más importante, reduce las visitas a urgencia y el uso de prednisona para las exacerbaciones del asma en alrededor de un 50%. El tratamiento con CI puede reducir el riesgo de muerte debida al asma. Puede conseguir todos los objetivos del tratamiento del asma y, debido a ello, se ve como un tratamiento de primera línea para el asma persistente.

En la actualidad disponemos de 5 CI aprobados por la FDA, y la guías del NAEPP ofrecen una clasificación por equivalencias (v. tabla 143-12), aunque carecemos de comparaciones directas de eficacia y seguridad en los niños. Se están elaborando nuevos preparados (furoato de mometasona, ciclesónida) que pueden aumentar el perfil de eficacia-seguridad del tratamiento con CI con una posología menos frecuente. Los CI están disponibles en MDI, DPI o suspensión para nebulización. Propionato de fluticasona, furoato de mometasona y, en menor medida, budesonida se consideran «segunda generación» de CI en el sentido de que tienen mayor potencia antiinflamatoria y menor biodisponibilidad sistémica para provocar posibles efectos adversos, debido a un extenso metabolismo hepático del primer paso. La selección de la dosis inicial de CI se basa en la determinación de la gravedad de la enfermedad. Una fracción de la

dosis inicial de CI es suficiente a menudo para mantener un buen control después de que se ha conseguido.

Aunque el tratamiento con CI se ha usado ampliamente en los adultos con asma persistente, su aplicación en los niños se ha retrasado debido a que preocupaban los posibles efectos adversos derivados de su uso continuo. Los efectos clínicos adversos que aparecen durante los tratamientos continuos con corticoides sistémicos no se han visto o sólo muy raramente en los niños que reciben CI en las dosis recomendadas. El riesgo de efectos adversos por tratamiento con CI se relaciona con la dosis y frecuencia con la que se administran los CI (tabla 143-13). Las dosis altas (>1.000 p.g/día en niños) y la administración frecuente (4 veces/día) tienen más probabilidades de producir efectos adversos sistémicos. Los niños que se mantienen con dosis altas de CI también tienen más posibilidades de necesitar ciclos de corticoides sistémicos para las exacerbaciones del asma, lo que aumenta el riesgo de efectos adversos derivados de ellos.

Los efectos adversos de los CI que más se encuentran son locales: candidiasis oral y disfonía (voz ronca). La candidiasis se debe a una irri-

**TABLA 143-12. Posologías diarias calculadas de corticoides inhalados**

| FÁRMACO  | DOSIS DIARIA BAJA |            | DOSIS DIARIA MEDIA |                | DOSIS DIARIA ALTA |           |
|--|-------------------|------------|--------------------|----------------|-------------------|-----------|
|  | Adulto            | Niño*      | Adulto             | Niño*          | Adulto            | Niño*     |
| Beclometasona CFC, 42 u 84 ug/puff                           | 168-504 pg        | 84-336 pg  | 504-840 pg         | 336-672 ug     | >840 pg           | >672 pg   |
| Beclometasona HFA, 40 u 80 ug/puff                           | 80-240 pg         | 80-160 pg  | 240-840 pg         | 160-320 pg     | >480 pg           | >320 pg   |
| Budesonida DPI, 200 ug/inhalación                            | 200-600 pg        | 200-400 pg | 600-1.200 pg       | 400-800 pg     | >1.200 pg         | >800 pg   |
| Suspensión para inhalación en nebulización (dosis para niño) |                   | 0,5 pg     |                    | 1,0 pg         |                   | 2,0 pg    |
| Flunisolida, 250 ug/puff                                     | 500-1.000 pg      | 500-750 pg | 1.000-2.000 pg     | 1.000-1.250 pg | >2.000 pg         | >1.250 ug |
| Fluticasona MDI: 44,110 u 220 ug/pulv.                       | 88-264 pg         | 88-176 pg  | 264-660 pg         | 175-440 pg     | >660 pg           | >440 ug   |
| DPI: 50,100, o 250 pg/inhalación                             | 100-300 pg        | 100-200 pg | 300-600 pg         | 200-400 pg     | >600 pg           | >400 pg   |
| Acetonido de triamcinolona, 100 ug/pulv.                     | 400-1.000 pg      | 400-800 pg | 1.000-2.000 pg     | 800-1.200 pg   | >2.000 pg         | >1.200 pg |

\*Ninos&lt;12anosdeedad.

De National Asthma Education y Prevention Program (NAEPP) Expert Panel Report. Guidelines for the Diagnosis y Management of Asthma—Update on Selected Topics. (2002). NIH publicacion n.º: 02-5075.

**TABLA 143-13. Evaluación del riesgo de efectos adversos de los corticoides**

|              | TRASTORNOS   | RECOMENDACIONES   |
|--------------|--|---|
| > bajo       | («1 factor de riesgo»)<br>Dosis baja a media de CI (v. tabla 143-10)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilar tensión arterial y peso en cada visita al médico</li> <li>• Medir altura una vez al año (estadiométrica); vigilar periódicamente reducción de velocidad de crecimiento y retraso de la pubertad</li> <li>• Alentar el ejercicio físico regular</li> <li>• Adecuar calcio y vitamina D de la dieta con complementos diarios de calcio si necesario</li> <li>• Evitar tabaco y alcohol</li> <li>• Asegurarse del estado de TSH si antecedente de alteración tiroidea</li> </ul>  |
| Riesgo medio | (si >1 factor de riesgo*, considerar evaluar como riesgo alto)<br>Dosis alta de CI (v. tabla 143-10)<br>Al menos 4 ciclos anuales de corticoides por vía oral  | <p>Como antes más:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluaciones oftalmológicas anuales para vigilar cataratas o glaucoma</li> <li>• Densitometría ósea basal (DEXA)</li> <li>• Considerar en mayor riesgo de insuficiencia suprarrenal, especialmente con estrés fisiológico (p. ej., cirugía, accidente, enfermedad significativa)</li> </ul>   |
| Riesgo alto  | Corticoides sistémicos continuos (>7,5 mg diarios o equivalente durante >1 mes)<br>>7 ciclos anuales de corticoides por vía oral<br>Dosis muy alta de CI (p. ej., p. por ejemplo, de fluticasona >8000 µg/día) | <p>Como antes más:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DEXA: si puntuación Z en DEXA &lt;-1,0, se recomienda vigilancia estrecha (cada 12 meses)</li> <li>• Considerar remisión a especialista óseo o endocrino</li> <li>• Edad ósea</li> <li>• Hemograma</li> <li>• Calcio, fósforo y fosfatasa alcalina séricos</li> <li>• Calcio y creatinina en orina</li> <li>• Testosterona en varones, estradiol en mujeres amenorreicas premenopáusicas, vitamina D (25-OH y 1,25-OH vitamina D), hormona paratiroidea, osteocalcins</li> <li>• Telopéptidos urinarios en tratamiento sistémico continuo u oral frecuente con corticoides</li> <li>• Suponer insuficiencia suprarrenal para estrés fisiológico (p. ej., cirugía, accidente, enfermedad significativa)</li> </ul> |

\* Factores de riesgo de osteoporosis: Presencia de otra enfermedad(es) crónica, medicamentos (corticoides, anticonvulsivantes, heparina, diuréticos), peso corporal bajo, antecedente familiar de osteoporosis, antecedente de fractura importante desproporcionada al traumatismo, caídas recurrentes, alteración de la visión, ingestión baja de calcio y vitamina D en la dieta y estilo de vida (disminución de la actividad física, tabaco y alcohol).

CI, Corticoides Inhalados; TSH, tirotropina.

tación mucosa inducida por el propelente y una inmunosupresión local. La disfonía se debe a una miopatía de cuerdas vocales. Estos efectos dependen de la dosis y son más comunes en sujetos que reciben dosis altas de CI o tratamiento corticoideo oral. La incidencia de estos efectos adversos puede minimizarse mucho usando un espaciador con CI con MDI, porque los espaciadores reducen el depósito orofaríngeo del fármaco y del propelente. También se recomienda el enjuague bucal con la técnica de «enjuagar y escupir» tras el uso del CI.

El potencial de supresión del crecimiento con el uso prolongado de CI ha sido un aspecto preocupante. Complica el asunto la observación de que el asma mal controlada influye de forma adversa en el crecimiento. En el estudio prospectivo, largo y patrocinado por los NIH denominado CAMP, tras una media de 4,3 años de tratamiento, los niños con asma leve a moderada a los que se asignó de forma aleatoria budesonida (400 µg/día) habían crecido 22,7 cm, mientras que los asignados a placebo habían crecido 23,8 cm, una diferencia de 1,1 cm. Este 1,1 cm de diferencia tuvo lugar sobre todo en el primer año de tratamiento con CI, lo que indica que la reducción del crecimiento fue un fenómeno transitorio, no progresivo. Un estudio controlado no encontró ninguna diferencia en las alturas de adulto medidas respecto a las esperadas en niños asmáticos que recibieron budesonida inhalada (400 µg/día) durante >9 años. La supresión transitoria del crecimiento se observó en los primeros años de tratamiento, con una recuperación final del crecimiento y ningún efecto sobre la altura del adulto.

Dos grandes estudios pediátricos que han evaluado el efecto del uso prolongado de los CI sobre la densidad mineral ósea no han encontrado ninguna relación entre el uso de CI y la menor densidad mineral ósea (v. cap. 705). Aunque estos estudios no pueden predecir un efecto significativo del tratamiento con CI sobre la osteoporosis en la vida adulta, la mejora del control del asma puede hacer que se necesiten menos corticoides (orales, inhalados) en el tiempo. Estas observaciones se hicieron con dosis de budesonida de unos 400 µg/día; las dosis mayores de CI, en especial de aquellos con mayor potencia, tienen un mayor potencial de efectos adversos. Por ello, se recomienda el estudio de cribado de los efectos adversos de los corticoides y las medidas de prevención de la osteoporosis en los pacientes que reciben dosis altas de CI, ya que estos pacientes tienen más posibilidades de necesitar ciclos sistémicos para las exacerbaciones (v. tabla 143-13).

**CORTICOIDES SISTÉMICOS.** El tratamiento con CI ha permitido que la gran mayoría de niños con asma mantengan un buen control de la en-

fermedad sin corticoides orales de mantenimiento (en días alternos). El tratamiento corticoideo oral se usa sobre todo para tratar las exacerbaciones del asma y en casos raros con enfermedad grave que siguen teniendo síntomas a pesar del uso óptimo de otros medicamentos para el asma. En estos asmáticos graves hay que hacer todo lo posible para excluir cualquier trastorno asociado y mantener la dosis oral de corticoides <20 mg en días alternos. Las dosis que superan esta cantidad se asocian a numerosos efectos adversos (v. cap. 578). Para determinar la necesidad de tratamiento oral continuo con corticoides debe considerarse una reducción gradual de la dosis oral de corticoides (en semanas a varios meses), con una vigilancia cercana de los síntomas del paciente y de la función pulmonar.

Cuando se administran prednisona, prednisolona y metilprednisolona por vía oral, se absorben rápidamente y casi completamente, con concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 1-2 horas. Prednisona es un profármaco inactivo que debe biotransformarse mediante un metabolismo de primer paso hepático en prednisolona, su forma activa. Los corticoides se metabolizan en el hígado en compuestos inactivos, y la rapidez de este metabolismo está influenciada por interacciones farmacológicas y estados morbosos. Los anticonvulsivantes (difenilhidantoina, fenobarbital, carbamazepina) aumentan el metabolismo de prednisolona, metilprednisolona y dexametasona, y metilprednisolona es la que más afectada resulta. Rifampicina también aumenta la eliminación de los corticoides y puede reducir su efecto terapéutico. Otros medicamentos (ketoconazol, anticonceptivos orales) pueden retrasar significativamente el metabolismo de los corticoides. Los antibióticos macrólidos (eritromicina, claritromicina, troleandomicina) sólo retrasan la eliminación de metilprednisolona.

Los niños que necesitan la administración continua oral de corticoides tienen riesgo de sufrir efectos adversos con el tiempo. Casi todos los sistemas orgánicos importantes pueden verse afectados por el tratamiento continuo oral (v. cap. 578). Algunos de estos efectos ocurren de inmediato (efectos metabólicos). Otros pueden aparecer de forma insidiosa en varios meses a años (supresión del crecimiento, osteoporosis, cataratas). La mayoría de los efectos adversos aparece dependiendo de la dosis acumulada y la duración. Los niños que precisan ciclos cortos habituales o frecuentes de corticoides orales, en especial con dosis altas concurrentes de CI, deben someterse a un estudio de cribado de efectos adversos corticoideos (v. tabla 143-13) y recibir medidas preventivas de la osteoporosis (v. cap. 705).

**AGONISTAS p DE ACCIÓN LARGA (ABAL) INHALADOS.** Aunque los ABAL (salmeterol, formoterol) son agonistas  $\beta_2$ , se consi-

deran medicamentos controladores diarios, no destinados al tratamiento de «rescate» de los síntomas del asma aguda ni de las exacerbaciones, ni como tratamiento único del asma persistente. Salmeterol tiene un inicio de acción largo, y su efecto broncodilatador máximo se alcanza 1 hora después de su administración, mientras que formoterol inicia su acción en 5-10 minutos. Los dos medicamentos tienen un efecto prolongado de al menos 12 horas. Dada su acción larga, son adecuados para pacientes con asma nocturna y sujetos que necesitan ABAL frecuentes durante el día para evitar el broncoespasmo inducido por el ejercicio. Su principal función es como fármaco «complementario» en pacientes que no se controlan bien con tratamiento con CI solos. En esos pacientes, varios estudios han encontrado que la adición de ABAL a los CI es superior a doblar la dosis de CI, en especial sobre los síntomas diurnos y nocturnos. Existen preparados controladores que combinan CI y ABAL (fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol).

**FÁRMACOS MODIFICADORES DE LOS LEUCOTRIENOS.** Los leucotrienos son mediadores proinflamatorios potentes que pueden inducir el broncoespasmo, la secreción de moco y el edema de las vías respiratorias. Se han obtenido dos clases de modificadores de los leucotrienos: los inhibidores de la síntesis de leucotrienos y los antagonistas de los receptores de los leucotrienos (ARLT). Zileutón, el único inhibidor de la síntesis de leucotrienos, está autorizado para niños <12 años. Como zileutón exige una administración de cuatro veces al día, lo que puede aumentar las enzimas hepáticas en el 2-4% de los pacientes, e interactúa con medicamentos metabolizados por el sistema del citocromo-P-450, raramente se receta a niños con asma.

Lqs ARLT tienen propiedades broncodilatadoras y antiinflamatorias dirigidas y reducen la broncoconstricción inducida por el ejercicio, el ácido acetilsalicílico y el alérgeno. Se recomiendan como tratamiento alternativo para el asma leve persistente y como medicamento «complementario» a los CI para el asma persistente moderada. La FDA ha autorizado dos ARLT para niños: montelukast y zafirlukast. Los dos reducen los síntomas del asma, reducen la necesidad de agonistas P de rescate y mejoran la función pulmonar. Montelukast, que la FDA permite usar en niños >1 año, se administra 1 vez al día. Zafirlukast está aprobado por la FDA para niños >5 años y se administra dos veces al día. Aunque se han estudiado de forma incompleta en niños con asma, los ARLT parecen menos eficaces que los CI en los pacientes con asma persistente moderada. Los CI mejoran en general la función pulmonar un 5-15%, mientras que los ARLT la mejoran un 2-7,5%. No se cree que los ARLT tengan efectos adversos significativos, aunque se han descrito casos de vasculitis parecida a la de Churg-Strauss (infiltrados pulmonares, eosinofilia, miocardiopatía) en adultos con asma dependiente de eorticoides tratados con ARLT. Queda por determinar si estos pacientes tienen una vasculitis eosinofílica primaria enmascarada como un asma, a la que se «desenmascaró» al reducir la dosis de eorticoides orales, o si la enfermedad es un efecto adverso raro de los ARLT.

**FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES.** Cromoglicato y nedocromilo son fármacos antiinflamatorios no esteroideos que pueden inhibir las respuestas asmáticas inducidas por alérgenos y reducir el broncoespasmo inducido por el ejercicio. Según las guías del NAEPP, los dos fármacos se consideran antiinflamatorios alternativos para niños con asma persistente leve. Aunque desprovistos en gran medida de efectos adversos, estos medicamentos deben administrarse con frecuencia (2-4 veces/día) y no son tan eficaces como medicamentos controladores diarios como los CI y los modificadores de los leucotrienos. Como inhiben el broncoespasmo inducido por el ejercicio, pueden usarse en lugar de los ABAL, en especial en niños que presentan efectos adversos indeseables con el tratamiento agonista (3 (temblor y aumento de la frecuencia cardíaca). También pueden usarse añadidos a los ABAL como pretratamiento combinado para el broncoespasmo inducido por el ejercicio en los pacientes que continúan experimentando síntomas a pesar del pretratamiento con ABAL solos.

**TEOFILINA.** Además de los efectos broncodilatadores, teofilina tiene propiedades antiinflamatorias como inhibidor de la fosfodiesterasa, aunque no se ha establecido con claridad su relevancia clínica. Teofilina, cuando se usa de forma continua, puede reducir los síntomas de

asma y la necesidad de ABAL de rescate. Aunque se considera un tratamiento único alternativo controlador para niños pequeños y adultos con asma persistente leve, ya no se considera un fármaco de primera elección en niños pequeños en los que se observa una variabilidad significativa en la absorción y metabolismo de diferentes preparados de teofilina, lo que exige una vigilancia (concentraciones sanguíneas) y ajuste frecuentes. Como teofilina puede tener efectos ahorradores de eorticoides en sujetos con asma dependiente de eorticoides, todavía se usa a veces en este grupo de niños asmáticos. Teofilina tiene una ventana terapéutica estrecha; por tanto, cuando se usa, hay que vigilar de forma habitual las concentraciones de teofilina, en especial si el paciente tiene una enfermedad vírica asociada a fiebre o toma un medicamento que sabemos retrasa la eliminación de teofilina, como antibióticos macrólidos, cimetidina, antimicóticos orales, anticonceptivos orales, inhibidores de la síntesis de leucotrienos y ciprolfoxacin. La dosis excesiva de teofilina y el aumento de las concentraciones de este fármaco se han asociado a cefaleas, vómitos, arritmias cardíacas, convulsiones y muerte.

**ANTI-IgE (OMALIZUMAB).** Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la IgE, con lo que evita que ésta se una a su vez al receptor de afinidad alta de la IgE, y bloquea las respuestas alérgicas y la inflamación mediadas por la IgE. Dado que es incapaz de unirse a la IgE ya unida a los receptores de afinidad alta de la IgE, se evita el riesgo de anafilaxia por entrecruzamiento directo de IgE por el fármaco. Está aprobado por la FDA para pacientes >12 años con asma moderada a grave, hipersensibilidad demostrada a un aeroalergeno perenne y un control inadecuado de la enfermedad con eorticoides inhalados u orales. Se administra cada 2-4 semanas por vía subcutánea en función del peso corporal y las concentraciones séricas de IgE. Su eficacia clínica como tratamiento «complementario» en pacientes con asma alérgica grave se ha demostrado en estudios clínicos extensos, en los que los asmáticos que han recibido omalizumab han tenido menos exacerbaciones y síntomas del asma mientras reducían las dosis de CI y eorticoides orales. Se tolera generalmente bien, aunque puede haber reacciones en la zona de inyección local. Raramente se han asociado reacciones de hipersensibilidad (incluida la anafilaxia) y neoplasias malignas al uso de omalizumab.

**Medicamentos de alivio rápido.** Los medicamentos de alivio rápido o de «rescate» (agonistas (j inhalados de acción corta y ciclos cortos de eorticoides sistémicos) se usan en el tratamiento de los síntomas del asma aguda (tabla 143-14).

**AGONISTAS p DE ACCIÓN CORTA (ABAC) INHALADOS.** Dado su inicio rápido de acción, su eficacia y duración de acción de 4 a 6 horas, los ABAC (salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol) son los fármacos de primera elección para los síntomas del asma aguda (medicamento de «rescate») y para evitar el broncoespasmo inducido por el ejercicio. Los agonistas p broncodilatan mediante la inducción de relajación en el músculo liso de la vía respiratoria, la reducción de la permeabilidad vascular, la reducción del edema de la vía respiratoria y la mejora de la limpieza mucociliar. Levosalbutamol, o el isómero R de salbutamol, produce menos taquicardia y temblor, que pueden ser preocupantes para muchos asmáticos. El consumo excesivo de agonistas p se asocia a un mayor riesgo de muerte o episodios de casi muerte por asma. Esto es un aspecto preocupante para algunos pacientes con asma que se apoyan en el uso frecuente de ABAC como «remedio rápido» para su asma, en lugar de usar medicamentos controladores de forma preventiva. Es útil vigilar la frecuencia de uso de los ABAC, de manera que el uso de al menos 1 MDI/mes o de al menos 3 MDI/año (200 inhalaciones/MDI) indica un control inadecuado del asma y necesita mejorar otros aspectos del tratamiento del asma.

**FÁRMACOS ANTICOLINÉRGICOS.** Como broncodilatadores, los fármacos anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) son mucho menos potentes que los agonistas p. El ipratropio inhalado se usa sobre todo en el tratamiento del asma aguda grave. Cuando se usa combinado con salbutamol, ipratropio puede mejorar la función pulmonar y reducir la frecuencia de hospitalizaciones en niños que acuden al departamento de urgencias con asma aguda. Ipratropio es el preparado anticolinérgico de elección para los niños porque tiene pocos efectos adversos sobre el sistema nervioso central y está disponible en MDI y preparado para nebulización. Aunque se usa ampliamente en los niños con exa-

**TABLA 143-14. Tratamiento de la exacerbación del asma (estado asmático)****EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL INGRESO****Anamnesis dirigida**

- Inicio de la exacerbación actual
- Frecuencia y gravedad de los síntomas diurnos y nocturnos y limitación de la actividad
- Frecuencia de uso de broncodilatadores de rescate
- Medicamentos y alergias actuales
- Posibles desencadenantes

**Evaluación clínica**

- Antecedentes de ciclos de esteroides sistémicos, visitas a urgencias, hospitalización, intubación o episodios con riesgo para la vida
- Exploración física: constantes vitales, disnea, movimiento del aire, uso de músculos accesorios, retracciones, nivel de ansiedad, alteración del estado mental
- Pulsioximetría
- Función pulmonar (difiere en pacientes con insuficiencia moderada a grave o antecedente de enfermedad lábil)

**Factores de riesgo de morbilidad y muerte por asma**

Véase tabla 143-15

**TRATAMIENTO****FÁRMACO Y MARCA****MECANISMOS DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA****PRECAUCIONES Y EFECTOS ADVERSOS****Oxígeno (mascarilla o cánula nasal)**

- Monitorizar pulsioximetría para mantener saturación de oxígeno >92%
- Monitorización cardiorrespiratoria
- Nebulizador: cuando se dan preparados concentrados, diluir con salino hasta 3 ml de volumen nebulizado total
- Para MDI: uso de espaciador/cámara inhalación
- Durante exacerbaciones, dosis frecuentes o continuas pueden causar vasodilatación pulmonar, desequilibrio V/P e hipoxemia
- Efectos adversos: palpitaciones, taquicardia, arritmias, temblor, hipoxemia
- 0,63 mg de levosalbutamol es equivalente a 1,25 mg de salbutamol estándar en eficacia y efectos adversos

**Agonistas  $\beta_2$  de acción corta Inhalados****Broncodilatador**

Salbutamol, solución nebulizador (5 mg/ml concentrado; 2,5 mg/3 ml, 1,25 mg/3 ml, 0,63 mg/3 ml)

Nebulizador: 0,15 mg/kg (mínimo: 2,5 mg) hasta cada 20 min durante 3 dosis cuando sea necesario, después 0,15-0,3 mg/kg hasta 10 mg cada 1-4 h cuando sea necesario, o hasta 0,5 mg/kg/h por nebulización continua

Salbutamol MDI (90 ug/pulv.)

2-8 pulv. hasta cada 20 min durante 3 dosis cuando sea necesario, después cada 1-4 h cuando necesario

Levosaltamol (Xopenex) solución nebulizador (1,25 mg/0,5 ml, concentrado; 0,31 mg/3 ml, 0,63 mg/3 ml, 1,25 mg/3 ml)

0,075 mg/kg (mínimo: 1,25 mg) cada 20 min durante 3 dosis, después 0,075-0,15 mg/kg hasta 5 mg cada 1-4 h cuando sea necesario, o 0,25 mg/kg/h por nebulización continua

**Corticoides sistémicos****Antiinflamatorio****Prednisona**

0,5-1 mg/kg cada 6-12 h durante 48 h, después 1-2 mg/kg dos veces al día (máximo: 60 mg/día)

1, 2, 5, 10, 20, 50 mg, comprimidos

**Metilprednisolona**

2, 4, 8, 16, 24, 32 mg, comprimidos;

**Prednisolona**

5 mg, comprimidos; 5 mg/5 ml y 15 mg/5 ml, solución Depo-Medrol (i.m.); Solu-Medrol (i.v.)

Ciclos cortos «rápidos» para exacerbación: 1-2 mg/kg/día en una o dos dosis durante 3-7 días

- Si expuesto a varicela o sarampión, considerar profilaxis pasiva con inmunoglobulinas. También riesgo de complicaciones por herpes simple y tuberculosis
- En dosis diaria, la administración a las 8:00 minimiza supresión suprarrenal
- A los niños puede ser útil reducción progresiva si el ciclo supera 7 días
- Vigilancia de efectos adversos: ciclos frecuentes tienen riesgo de numerosos efectos adversos corticoides (v. cap. 579). Ver recomendaciones para estudio de cribado de efectos adversos en tabla 143-13

**Anticolinérgicos****Mucolítico/broncodilatador****Ipratropio**

Atrovent (solución nebulizador 0,5 mg/2,5 ml; MDI 18 ug/inhalación)

Nebulizador: 0,5 mg/6-8 h (3 o 4 veces al día) cuando sea necesario  
MDI: 2 pulv. 4 veces al día

- No debe usarse como tratamiento de primera línea; añadido a tratamiento agonista  $\beta_2$
- Nebulizador: puede mezclarse ipratropio con salbutamol

**Ipratropio con salbutamol**

DuoNeb solución nebulizador (0,5 mg ipratropio + 2,5 mg salbutamol/3 ml por vial)

1 vial por nebulizador 4 veces al día

**Simpaticomimético inyectable****Broncodilatador****Epinefrina**

Adrenalin 1 mg/ml (1:1000)

s.c. o i.m.: 0,01 mg/kg (dosis máx. 0,5 mg); puede repetir tras 15-30 min

EpiPen dispositivo autoinyectable (0,3 mg; EpiPen Jr 0,15 mg)

**Terbutalina**

Brethine 1 mg/ml

Infusión i.v. continua (sólo terbutalina):  
2-10 ug/kg de dosis de carga seguida de  
0,1-0,4 ug/kg/min. ajustado a 0,1-0,2 ug/kg/min  
incrementos cada 30 min, dependiendo de respuesta clínica

Para circunstancias extremas (p. ej., fracaso respiratorio inminente a pesar de dosis altas de ABAC, fracaso respiratorio)

Terbutalina es agonista  $\beta_2$  selectivo respecto a epinefrina  
Monitorización con infusión continua: monitorización cardiorrespiratoria, pulsioximetría, tensión arterial, potasio sérico  
Efectos adversos: temblor, taquicardia, palpitaciones, arritmias, hipertensión, cefalea, nerviosismo, náuseas, vómitos, hipoxemia

**EVALUACIÓN DEL RIESGO EN EL ALTA****Estabilidad médica**

Alta a su casa si mejora mantenida de síntomas y tratamientos broncodilatadores separados al menos 3 h, observaciones físicas normales, FEM >70% del predicho o mejor valor personal, saturación de oxígeno >92% en aire ambiente

**Supervisión domiciliaria**

Capacidad de administrar la intervención, y observar y responder adecuadamente al deterioro clínico

**Educación sobre asma**

Ver tabla 143-16

ACAC, Agonista beta de acción corta; FEM, flujo espiratorio máximo; IM, intramuscular; MDI, Inhalador con válvula dosificadora; SC, subcutánea; V/P, ventilación-perfusión.

exacerbaciones de asma de todas las edades, está autorizado por la FDA para niños >12 años.

**Exacerbaciones del asma y su tratamiento.** Las exacerbaciones del asma son episodios agudos o subagudos de empeoramiento progresivo de los síntomas y de la obstrucción al flujo de aire. La obstrucción al flu-

jo aéreo durante las exacerbaciones puede hacerse extensa y provocar una insuficiencia respiratoria que ponga en peligro la vida. Las exacerbaciones del asma empeoran a menudo durante el sueño (entré la media noche y las 8:00) cuando la inflamación y la hiperreactividad de la vía respiratoria están en su momento máximo. Los ABAC, que son el trata-



miento de primera línea para los síntomas y las exacerbaciones del asma, aumentan el flujo sanguíneo pulmonar a través de zonas obstruidas y sin oxigenar de los pulmones con el aumento de la dosis y la frecuencia. Cuando la obstrucción respiratoria no se resuelve con ABAC, el desequilibrio entre la ventilación y la perfusión puede producir una hipoxemia significativa, lo que puede perpetuar el trastorno. Las exacerbaciones graves y progresivas del asma deben tratarse en un centro médico, con la administración de oxígeno complementario como tratamiento de primera línea y vigilancia estrecha por si surge un empeoramiento. Las complicaciones que pueden aparecer durante una exacerbación grave son las atelectasias y las fugas de aire en el tórax (neumomediastino, neumotorax).

Una exacerbación grave de asma que no mejora con tratamiento estándar se denomina estado asmático. El tratamiento inmediato de la exacerbación del asma implica una evaluación rápida de la gravedad de la obstrucción y una valoración del riesgo de un deterioro clínico adicional (v. tabla 143-14). En la mayoría de los pacientes, las exacerbaciones mejorarán con tratamientos broncodilatadores frecuentes y un ciclo de corticoides sistémicos. El tratamiento óptimo del niño con una exacerbación asmática debe incluir, no obstante, una evaluación más exhaustiva de los acontecimientos que han conducido a la exacerbación y de la gravedad de la enfermedad subyacente. De hecho, la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones asmáticas ayudan a definir la gravedad del asma del paciente. Aunque la mayoría de los niños que padece episodios de asma peligrosos para la vida tiene un asma moderada a grave en función de otros criterios, algunos niños con asma parecen tener una enfermedad leve excepto cuando sufren exacerbaciones graves y casi mortales. Los factores de riesgo biológicos, ambientales, económicos y psicosociales asociados a la morbilidad del asma y la muerte por esta causa pueden guiar más esta evaluación (tabla 143-15).

Las exacerbaciones del asma, aunque es característico que difieran entre diferentes individuos, tienden a parecerse en el mismo paciente. Las exacerbaciones graves del asma, que producen insuficiencia respiratoria, hipoxia, hospitalización o fracaso respiratorio son los mejores factores pronósticos de las futuras exacerbaciones peligrosas para la vida o de episodios de asma mortal. Además de distinguir a tales niños de riesgo alto, algunos experimentan exacerbaciones que evolucionan a

lo largo de días, con una obstrucción al flujo de aire resultado de una inflamación progresiva, un descamado epitelial y la impactación de molas en las vías respiratorias. Cuando es extrema puede surgir la insuficiencia respiratoria debida al cansancio y exigir ventilación mecánica durante varios días. Por el contrario, algunos niños experimentan exacerbaciones de inicio brusco que pueden deberse a una HRB extrema y a una tendencia fisiológica al cierre de las vías respiratorias. Tales exacerbaciones, cuando son extremas, son de naturaleza asfíxica, ocurren a menudo fuera de centros médicos, se acompañan inicialmente de valores de  $P_{CO_2}$  arterial muy altos y tienden a necesitar sólo períodos cortos de apoyo ventilatorio. Es importante reconocer las diferencias características de las exacerbaciones para optimizar el tratamiento temprano.

Tratamiento domiciliario de las exacerbaciones del asma. Todos los niños con asma deben poseer un plan de acción escrito que guíe el reconocimiento y tratamiento de las exacerbaciones junto a los medicamentos y herramientas necesarias para tratarlas. El reconocimiento temprano de las exacerbaciones asmáticas con el fin de intensificar pronto el tratamiento puede evitar a menudo el empeoramiento e impedir que se hagan graves. Un plan de acción domiciliario escrito puede reducir el riesgo de muerte por asma un 70%. Las guías del NAEPP recomiendan el tratamiento inmediato con medicamentos de «rescate» (ABAC inhalados, hasta 3 tratamientos en 1 hora). Una buena respuesta se caracteriza por la resolución de los síntomas en menos de 1 hora, ningún síntoma más en las siguientes 4 horas y una mejora del FEM de al menos el 80% del mejor valor personal. Hay que contactar con el médico del niño para el seguimiento, en especial si son necesarios broncodilatadores de manera repetida en las siguientes 24 a 48 horas. Si el niño muestra una respuesta incompleta al tratamiento inicial con medicamentos de rescate (síntomas persistentes o FEM <80% del mejor valor personal), debe instituirse un ciclo corto de corticoides por vía oral (1-2 mg/kg/día de prednisona [sin superar los 60 mg/día] durante 4 días) además del tratamiento agonista (3 inhalado). También hay que contactar con el médico para obtener más instrucciones. Debe buscarse atención médica de inmediato en las exacerbaciones graves, los signos persistentes de insuficiencia respiratoria, la falta de la respuesta esperada o de una mejora mantenida tras el tratamiento inicial, un deterioro adicional o factores de riesgo alto de morbilidad o mortalidad por asma (antecedente previo de exacerbaciones graves). En los pacientes con asma grave o antecedente de episodios que han puesto la vida en peligro, en especial si son de naturaleza de inicio brusco, hay que considerar la provisión de un preparado inyectable de epinefrina (EpiPen) y posiblemente de oxígeno portátil. El uso de cualquiera de estas medidas extremas para el tratamiento domiciliario de las exacerbaciones del asma, sería una indicación para llamar al 911 para obtener ayuda urgente.

Tratamiento en el departamento de urgencias de las exacerbaciones del asma. En el departamento de urgencias, los principales objetivos del tratamiento del asma son la corrección de la hipoxemia, la mejora rápida de la obstrucción al flujo aéreo y la evitación de la progresión o recidiva de los síntomas. Las intervenciones se basan en la gravedad clínica en el momento de la llegada, la respuesta al tratamiento inicial y la presencia de factores de riesgo que se asocian a la morbilidad y mortalidad por asma (v. tabla 143-15). Las indicaciones de una exacerbación grave son la falta de aliento, la disnea, las retracciones, el uso de músculos accesorios, la taquipnea o la cianosis con respiración trabajosa, los cambios en el estado mental, un tórax silente con poco intercambio de aire y la limitación intensa del flujo aéreo (FEM o VEMS <50% del mejor valor personal o del predicho). El tratamiento inicial incluye oxígeno complementario, agonistas  $P_2$  inhalados cada 20 minutos durante 1 hora y, si es necesario, corticoides sistémicos por vía oral o intravenosa (v. tabla 143-14). Puede añadirse ipratropio inhalado al tratamiento agonista  $P_2$  si no se observa una respuesta significativa con el primer tratamiento agonista  $P_2$  inhalado. En casos graves puede administrarse una inyección intramuscular de epinefrina u otro agonista  $P_2$ . Debe administrarse oxígeno y continuarlo durante al menos 20 minutos tras la última inyección para compensar posibles anomalías en la ventilación-perfusión causadas por los ABAC.

La vigilancia estrecha del estado clínico, la hidratación y la oxigenación son elementos esenciales del tratamiento inmediato. Una mala respuesta al tratamiento intensificado en la última hora indica que la exacerbación no va a remitir rápidamente. Se puede dar de alta al paciente a

**TABLA 143-15. Factores de riesgo de morbilidad y mortalidad por asma**

#### BIOLÓGICOS

Exacerbación previa grave de asma  
Obstrucción intensa al flujo aéreo  
Antecedente de crisis de aparición rápida  
Hiperreactividad bronquial (HRB) intensa  
Variación diurna creciente y extensa de los flujos máximos  
Reducción de la quimiosensibilidad y la percepción de la disnea  
Mala respuesta al tratamiento corticoide sistémico  
Género masculino  
Peso bajo al nacer  
Etnia diferente a la blanca (especialmente negra)

#### AMBIENTALES

Exposición a alérgenos  
Exposición al humo ambiental del tabaco  
Exposición a la contaminación ambiental  
Ambiente urbano

#### ECONÓMICOS Y PSICOSOCIALES

Pobreza  
Hacinamiento  
Madre <20 años de edad  
Madre con educación inferior al nivel de bachillerato  
Asistencia médica inadecuada  
Inaccesible  
Insostenible  
Sin asistencia médica habitual (sólo urgente)  
No se busca asistencia para síntomas crónicos del asma  
Retraso de asistencia en exacerbaciones del asma  
Asistencia hospitalaria inadecuada para exacerbación del asma  
Trastornos psicológicos en los padres o el niño  
Problemas familiares  
Consumo de alcohol o sustancias ilícitas

su casa si se observa una mejora mantenida de los síntomas, las observaciones físicas son normales, el FEM >70% del mejor valor personal o del predicho y la saturación de oxígeno es >92% con aire ambiente durante 4 horas. Los medicamentos para el asma de alta son la administración de un agonista [3 inhalado hasta cada 3-4 horas más un ciclo de 3-7 días de corticoides por vía oral. También se recomienda optimizar el tratamiento controlador antes del alia. La adición de CI a un ciclo de corticoides por vía oral en el departamento de urgencia reduce el riesgo de recidiva de la exacerbación en el mes siguiente.

Tratamiento hospitalario de las exacerbaciones del asma. En pacientes con exacerbaciones moderadas a graves que no mejoran adecuadamente en 12 horas de tratamiento intensivo es probable que sean necesarios la observación durante una noche o el ingreso en el hospital. Otras indicaciones del ingreso hospitalario son las características de riesgo alto de morbilidad o muerte por asma (v. tabla 143-15). El ingreso en una unidad de cuidados intensivos está indicado en pacientes con insuficiencia respiratoria grave, mala respuesta al tratamiento y con posibilidad de fracaso y parada respiratoria.

El oxígeno complementario, los broncodilatadores inhalados administrados de forma frecuente o continua y el tratamiento con corticoides sistémicos son las intervenciones tradicionales en los niños ingresados en el hospital por estado asmático (v. tabla 143-14). El oxígeno complementario se administra porque muchos niños hospitalizados con asma aguda tendrán hipoxemia tarde o temprano, especialmente por la noche y al aumentar la administración de ABAC. Los ABAC pueden administrarse con frecuencia (cada 20 min a 1 h) o continuamente (5-15 mg/h). Cuyo se administran continuamente hay una absorción sistémica significativa de agonistas [3 y, debido a ello, la nebulización continua puede obviar, la necesidad de tratamiento intravenoso con agonistas (3. Los efectos adversos del tratamiento agonista [3 administrado con frecuencia son el temblor, la irritabilidad, la taquicardia y la hipopotasemia. A los pacientes que precisan tratamiento agonista [3 nebulizado frecuente o continuo se les debe someter a monitorización cardíaca. Como el tratamiento agonista [3 frecuente puede producir desequilibrio entre la ventilación y la perfusión y precipitar la hipoxemia, está indicada la oximetría. Bromuro de ipratropio inhalado se añade con frecuencia a salbutamol cada 6 horas si el paciente no muestra una mejora notable, aunque hay pocas pruebas que apoyen su uso en niños hospitalizados que reciben tratamiento agonista [3 intensivo y corticoides sistémicos. Además de su posible efecto sinérgico con un agonista [3 en el alivio del broncoespasmo grave, puede ser beneficioso en pacientes con hipersecreción de moco o que lomen bctabloqueanles.

El tratamiento con ciclos cortos de corticoides sistémicos se recomienda en las exacerbaciones moderadas a graves de asma para acelerar la recuperación y evitar la recidiva de los síntomas. Los corticoides son eficaces en dosis únicas administradas en el departamento de urgencias, en ciclos cortos por vía oral en la clínica y en preparados orales e intravenosos en niños hospitalizados. Los estudios en niños hospitalizados con asma aguda han encontrado que los corticoides administrados por vía oral son tan eficaces como los corticoides por vía intravenosa. Según esto podemos usar a menudo el tratamiento oral con corticoides, aunque los niños con insuficiencia respiratoria mantenida e incapaces de tolerar los preparados o líquidos orales son candidatos obvios para el tratamiento con corticoides por vía intravenosa.

Los pacientes con disnea intensa persistente y necesidades altas de oxígeno exigen evaluaciones adicionales, como la gasometría arterial, el hemograma completo, los electrolitos séricos y la radiografía de tórax para vigilar la aparición de insuficiencia respiratoria, otros trastornos asociados, infecciones o deshidratación. La vigilancia del estado de hidratación es especialmente importante en los lactantes y niños pequeños, a los que el aumento de la frecuencia respiratoria (pérdidas insensibles) y la reducción de la ingestión oral sitúan en un mayor riesgo de deshidratación. A esta complicación se añade además la asociación de la secreción de hormona anliurética (ADH) al estado asmático. Se recomienda la administración de líquidos en el nivel de las necesidades hídricas de mantenimiento o ligeramente por debajo. La fisioterapia respiratoria, la espirometría incentivadora y los mucolíticos no se recomiendan durante el período agudo temprano de exacerbaciones del asma ya que pueden desencadenar una broncoconstricción grave.

A pesar de un tratamiento intensivo, algunos niños asmáticos permanecerán en estado crítico y con riesgo de fracaso respiratorio, intu-

bación y ventilación mecánica. Las complicaciones (fugas de aire) relacionadas con las exacerbaciones del asma aumentan con la intubación y la ventilación asistida; debe hacerse todo lo posible por aliviar el broncoespasmo y evitar el fracaso respiratorio. Varios tratamientos, como epinefrina, agonistas (3, metilxantinas y sulfato de magnesio (25-75 mg/kg, dosis máxima de 2,5 g, por vía intravenosa en 20 min) por vía parenteral y el helio inhalado han mostrado cierto beneficio como tratamientos complementarios en los pacientes con estado asmático grave. La administración de metilxantinas o sulfato de magnesio exige controlar las concentraciones séricas y el estado cardiovascular. Epinefrina o sulfato de terbutalina parenterales (subcutánea, intramuscular o intravenosa) pueden ser eficaces en pacientes con obstrucción peligrosa para la vida que no responden a dosis altas de agonistas (3 inhalados, ya que los medicamentos inhalados pueden no alcanzar la vía respiratoria inferior.

Es raro que una exacerbación del asma en un niño dé lugar a un fracaso respiratorio y precise intubación y ventilación mecánica. La ventilación mecánica en las exacerbaciones graves del asma exige un equilibrio cuidadoso entre la presión suficiente para superar la obstrucción de la vía respiratoria y la reducción de la hiperinsuflación, el atrapado de aire y la probabilidad de barotraumatismo (neumotorax, neumomediastino) (v. cap. 70). Para minimizar la probabilidad de tales complicaciones hay que prever la ventilación mecánica y tratar a los niños con riesgo de fracaso respiratorio en una UCI pediátrica. La intubación traqueal programada con sedantes de inducción rápida y relajantes musculares es más segura que la intubación urgente. La ventilación mecánica pretende conseguir una oxigenación adecuada mientras tolera una hipercapnia leve a moderada ( $P_{CO_2}$ , 50-70 mmHg) para minimizar el barotraumatismo. Los respiradores con ciclo de volumen, usando tiempos de inspiración cortos y de espiración largos, 10-15 ml/kg de volumen corriente, 8-15 respiraciones/minuto, presiones máximas <60 cmFLO y sin presión telespiraloria positiva son los parámetros de ventilación mecánica iniciales que pueden conseguir esí.'S objetivos. No se recomiendan la percusión torácica ni el lavado de la vía respiratoria como medidas de alivio de los tapones de moco, porque pueden inducir más broncoespasmo. Considerando la naturaleza de las exacerbaciones del asma que llevan al fracaso respiratorio, las que son de inicio brusco o rápido tienden a resolverse con rapidez (horas a 2 días); por el contrario, las que progresan gradualmente hasta el fracaso respiratorio pueden necesitar días a semanas de ventilación mecánica. Estos casos prolongados se complican con atrofia muscular y, cuando se combinan con una miopalm inducida por corticoides, pueden llevar a una debilidad muscular grave que exija una rehabilitación prolongada.

El tratamiento de las exacerbaciones graves de los niños en los centros médicos suele ser satisfactorio, incluso cuando son necesarias medidas extremas. En consecuencia, las muertes por asma en los niños son raras en los centros médicos; la mayoría ocurre en casa o en marcos comunitarios antes de que pueda administrarse asistencia médica vital. Esto subraya la importancia del tratamiento domiciliario y comunitario de las exacerbaciones del asma, las intervenciones para evitar que la exacerbación se haga grave y los pasos para reducir la gravedad del asma. Debe fijarse una visita de seguimiento al cabo de 1 a 2 semanas para vigilar la mejora clínica y reforzar los elementos educativos clave, incluidos planes de acción y medicamentos controladores.

#### CIRCUNSTANCIAS TERAPÉUTICAS ESPECIALES

Tratamiento de lactantes y niños pequeños. Los episodios de sibilancias recidivantes en niños en edad preescolar son muy comunes; ocurren en hasta 1/3 parte de esta población. La mayoría de ellos mejorará e incluso quedará asintomática durante los años escolares ptepuberales, mientras que otros tendrán un asma persistente a lo largo de toda la vida. Todos exigen tratamiento de sus sibilancias recidivantes (v. tabla 143-9). Las guías actualizadas del NAEPP recomiendan un índice Predictivo de Asma modificado (v. tabla 143-2) para identificar a los niños en edad preescolar con más posibilidades de tener asma persistente. Una implicación de esta recomendación es que estos niños de riesgo alto puedan ser candidatos para un tratamiento habitual del asma, incluido el tratamiento controlador diario y la intervención temprana de las exacerbaciones (v. tabla 143-9). La budesonida nebulizada y montelukasl parecen más eficaces que cromoglicato. En los niños pequeños con antecedentes de exacerbaciones moderadas a graves, budesonida nebulizada está

aprobada por la FDA y su uso como medicamento controlador podría evitar exacerbaciones posteriores.

Usar el tratamiento en aerosoles en lactantes y niños pequeños con asma presenta desafíos únicos. Hay 2 sistemas de administración para medicamentos inhalados para este grupo de edad: el nebulizador y el MDI con espaciador/cámara espadadora y mascarilla. Múltiples estudios han demostrado la eficacia de salbutamol nebulizado en los episodios agudos y de budesonida nebulizada en el tratamiento de las sibilancias recidivantes en lactantes y niños pequeños. En tales niños pequeños, los medicamentos inhalados a través de un MDI con espaciador y mascarilla pueden ser aceptables aunque quizá no preferidas debido a la escasez actual de información publicada y al hecho de que la FDA no los ha autorizado para niños <4 años.

**Tratamiento en el embarazo.** El tratamiento del asma en el embarazo sigue prácticamente las guías de práctica clínica del NAEPP. Los objetivos del tratamiento del asma durante el embarazo deben ser la prevención de las exacerbaciones y el control de los síntomas crónicos usando medicamentos que posean un riesgo mínimo para la madre y para el feto, porque la mayoría de los fármacos atraviesa la placenta. Se considera más seguro para las mujeres asmáticas embarazadas tratarlas con medicamentos controladores que tenerlas con síntomas incontrolados y exacerbaciones graves. Salbutamol es el ABAC preferido durante el embarazo. Existen datos tranquilizadores sobre la eficacia y seguridad procedentes de estudios de cohortes que apoyan el uso de CI en las mujeres embarazadas con asma. Budesonida es en la actualidad el CI preferido en mujeres embarazadas, y ha conseguido la categoría B de seguridad en el embarazo de la FDA debido a una cantidad importante de tranquilizadores datos sobre su seguridad. Se alientan los métodos no médicos para mejorar el control del asma, como siempre. Se recomienda un enfoque multidisciplinario con evaluaciones mensuales (incluidas pruebas de función pulmonar cuando no estén contraindicadas) y consultas periódicas con el ginecólogo y el especialista en asma. La vigilancia frecuente del feto y de la madre es especialmente importante en adolescentes con un control subóptimo del asma, las que tienen un asma moderada a grave y aquellas con una exacerbación reciente.

**Tratamiento del asma durante las intervenciones quirúrgicas.** Los pacientes con asma tienen riesgo de padecer complicaciones relacionadas con la enfermedad debido a una intervención quirúrgica como una broncoconstricción o exacerbación del asma, ateleclasias, alteración de la tos, infección respiratoria y exposición al látex que pueda inducir complicaciones de asma en pacientes alérgicos al látex. A todos los pacientes con asma se les debe evaluar antes de la intervención quirúrgica, y a aquellos que no están bien controlados se les debe dejar tiempo para intensificar el tratamiento con el fin de mejorar la estabilidad del asma antes de la intervención si es posible. Puede estar indicado un ciclo de corticoides sistémicos en pacientes que tengan síntomas o un VEMS o FEM <80% del mejor valor del paciente. Además, los pacientes que han recibido más de 2 semanas de corticoides sistémicos o dosis moderadas a altas de CI pueden tener riesgo de insuficiencia suprarrenal intraoperatoria. En estos pacientes el anestesiólogo debe estar alerta para proporcionar dosis resolutorias «de estrés» de corticoides sistémicos para la intervención quirúrgica y posiblemente el período postoperatorio si son necesarias.

**EDUCACIÓN DEL PACIENTE.** Se cree que elementos educativos específicos en la asistencia clínica de los niños con asma marcan una diferencia importante en el tratamiento domiciliario y en el cumplimiento por parte de las familias de un plan de asistencia óptimo (tabla 143-16). Con la educación, el niño y la familia se convierten en socios esenciales en el proceso terapéutico del asma, ya que el tratamiento óptimo clave depende de sus evaluaciones diarias y de la ejecución de cualquier plan de tratamiento. En las visitas iniciales del paciente, un conocimiento básico de la patogenia del asma (inflamación crónica e HRB subyacentes a una presentación clínica intermitente) puede ayudar a los niños con asma y a sus padres a comprender la importancia de las recomendaciones encaminadas a reducir la inflamación de la vía respiratoria. Deben especificarse las expectativas en cuanto a un buen control del asma resultado de un tratamiento óptimo del asma (v. fig. 143-5). Explicar y subrayar la importancia de los pasos para reducir la inflamación de la vía respiratoria para conseguir un buen control del asma y abordar las preocupacio-

**TABLA 143-16. Elementos clave de las visitas clínicas productivas motivadas por el asma**

|  |
|--|
| Especificar los objetivos del tratamiento del asma   |
| Explicar los hechos básicos sobre el asma .  |
| Contrastar las vías respiratorias de los asmáticos con las de los sujetos normales         |
| Unir la inflamación de las vías respiratorias, la «colapsabilidad» y la broncoconstricción |
| Medicamentos controladores a largo plazo y de alivio rápido                                |
| Abordar preocupaciones sobre posibles efectos adversos de la farmacoterapia del asma       |
| Educar, demostrar y hacer que el paciente muestre la técnica adecuada para:                |
| El uso de medicamentos inhalados (uso de espaciador con MDI)                               |
| La medida del flujo máximo   |
| Investigar y tratar los factores que contribuyen a la gravedad del asma                    |
| Exposiciones ambientales   |
| Trastornos asociados   |
| Plan de tratamiento del asma en dos partes por escrito                                     |
| Tratamiento diario   |
| Plan de acción para las exacerbaciones del asma  |
| Visitas de seguimiento periódicas  |
| Dos veces al año (más a menudo si no se controla bien)                                     |
| Vigilar función pulmonar una vez al año  |

nes sobre posibles efectos adversos de la farmacoterapia del asma, y en especial sus riesgos comparados con sus beneficios, son esenciales para conseguir un cumplimiento prolongado con la farmacoterapia del asma y las medidas de control ambiental.

A los niños con asma y a sus familias les resulta beneficioso un plan escrito de tratamiento del asma con 2 componentes principales: 1) un plan terapéutico diario «habitual» que describa el uso de los medicamentos para el asma y otras medidas para mantenerla controlada, y 2) un plan de acción para las exacerbaciones del asma, que describa las acciones a tomar cuando el asma empeore, incluidos qué medicamentos tomar y cuándo contactar con el médico habitual u obtener ayuda urgente. Las visitas de seguimiento periódicas pueden ayudar a mantener un control óptimo del asma. Además de evaluar la gravedad de la enfermedad y, en función de ello, revisar los planes terapéuticos para el tratamiento diario y el de las exacerbaciones, las visitas de seguimiento deben usarse para animar una comunicación abierta de las preocupaciones relacionadas con las recomendaciones terapéuticas del asma (administración diaria de medicamento controlador). Reevaluar el papel de diferentes medicamentos en el tratamiento del asma y la técnica usada con los medicamentos inhalados puede ser útil y ayudar a guiar la educación para mejorar el cumplimiento de un plan terapéutico que podría no haberse ejecutado de la forma adecuada o apropiada.

**PRONOSTICO.** Aparecen tos y sibilancias recidivantes en el 35% de los niños en edad preescolar. De ellos, 1/3 continúa teniendo asma persistente al final de la infancia, mientras que 2/3 mejora por sí mismo a lo largo de la prepubertad. La gravedad del asma a los 7 a 10 años de edad predice la persistencia del asma en la vida adulta. Es probable que los niños con asma moderada a grave y con medidas bajas de la función pulmonar tengan asma persistente de adultos. Es probable que los niños con asma leve y función pulmonar normal mejoren con el tiempo, y algunos mostrarán síntomas periódicos (sin enfermedad de meses a años), pero la remisión completa durante 5 años en la infancia es infrecuente.

**PREVENCIÓN.** Aunque la inflamación crónica de la vía respiratoria puede dar lugar a una reestructuración de las vías respiratorias, en la actualidad carecemos de datos que apoyen que las intervenciones antiinflamatorias tradicionales (la piedra angular del control del asma) en los niños pequeños con sibilancias recidivantes ayuden a los niños a «superar» el asma. Los estudios sobre los factores ambientales y el estilo de vida responsables de la menor prevalencia de asma infantil en las zonas rurales y comunidades granjeras indican que la intervención moduladora inmunitaria temprana podría evitar la aparición del asma. Una «hipótesis de la higiene» propone que las exposiciones naturales a los micro-

bios al principio de la vida alejarían el desarrollo inmunitario temprano de la sensibilización alérgica, la inflamación persistente de la vía respiratoria y la reestructuración. Si estas exposiciones naturales tienen realmente un efecto protector frente al asma, sin consecuencias adversas significativas sobre la salud, entonces estas observaciones podrían fomentar nuevas estrategias para la prevención del asma.

Varias medidas no farmacológicas con numerosos atributos positivos sobre la salud: evitación del humo del tabaco (desde antes del nacimiento), lactancia materna prolongada (>4 meses), un estilo de vida activo y una dieta saludable, podrían reducir la probabilidad de sufrir asma. En la actualidad no se considera que las vacunaciones aumenten la probabilidad de presentar asma. Por tanto, se recomiendan todas las vacunaciones infantiles estándar en los niños con asma, incluidas las vacunas de la varicela y la anual de la gripe.

Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, et al: CD4+ invariant T-cell-receptor+ natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med* 2006;354:11 17-1 129.

Allen M, Heinzmann A, Noguchi K, et al: Positional cloning of novel gene influencing asthma from chromosome 2q14. *Nat Genet* 2003;35:258-263.

American Academy of Allergy, Asthma & Immunology: *Pediatric Asthma: Promoting Best Practice*. Milwaukee, WI, AAAAI, 2002, Available at [www.aaaai.org](http://www.aaaai.org).

Anderson HR: Prevalence of asthma. *Br Med J* 2005;350:1037-1038.

Anderson HR, Ayres JG, Sturdy PM, et al: Bronchodilator treatment and deaths from asthma: Case-control study. *Br Med J* 2005;330:1 17-120.

Biscardi S, Horro M, Marc K, et al: *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004;38:1341-1346.

Bisgaard H, Szeffer S, et al: Long-acting  $\beta_2$  agonists and paediatric asthma. *Lancet* 2006;367:286-288.

Bleecker ER, Yancey SW, Baitinger LA, et al: Salmeterol response is not affected by  $\beta_2$ -adrenoceptor genotype in subjects with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:806-816.

Carl JC, Myers TR, Kirchner H, Kercmar CM: Comparison of racemic albuterol and levalbuterol for treatment of acute asthma. *J Pediatr* 2003;143:731-736.

Centers for Disease Control and Prevention: Reducing childhood asthma through community-based service delivery—New York City, 2001-2004. *MMWR* 2005;54:1 1-14.

Cheuk DKL, Chan EOT, Lee SL: A meta-analysis on intravenous magnesium sulphate for treating acute asthma. *Arch Dis Child* 2005;90:74-77.

Haland G, Lodrup Carlsen KC, Sandvik L, et al: Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10 years of age. *N Engl J Med* 2006;355:1682-1689.

Hartert TV, Edwards L: Antibiotics for asthma? *Clin Infect Dis* 2004;38:1347-1349.

Heaton T, Rowe J, Turner S, et al: An immunoepidemiological approach to asthma: Identification of in-vitro T-cell response patterns associated with different wheezing phenotypes in children. *Lancet* 2005;365:142-148.

Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, et al: Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: Genotype-stratified, randomized, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364:1505-1512.

Jenkins C, Costello J, Hodge L: Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *Br Med J* 2004;328:434-438.

Khoshoo V, Te T, Haydel RM Jr, et al: Role of gastroesophageal reflux in older children with persistent asthma. *Chest* 2003;123:1008-1013.

Kim K, Phrampus E, Venkataraman S, et al: Helium/oxygen-driven albuterol nebulization in the treatment of children with moderate to severe asthma exacerbations: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2005;116:1127-1133.

Lau S, Matricardi PM: Worms, asthma, and the hygiene hypothesis. *Lancet* 2006;367:1556-1558.

Li JT, Oppenheimer J, Bernstein L, et al: Attaining optimal asthma control: A practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:S3-S11.

Lipworth BJ: Phosphodiesterase inhibitors for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2005;365:167-175.

Morgan WJ, Gain EE, Gruchalla RS, et al: Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-1080.

National Asthma Education and Prevention Program: NAEPP guidelines for the diagnosis and management of asthma—update on selected topics, 2002. Washington, DC, NIH, 2002 (NUT publication no. 02-5075).

National Institutes of Health, National Heart, Lung & Blood Institute. National Asthma Education & Prevention Program: Expert Panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Washington DC, 1997; and Update on selected topics, 2002. Washington, DC, NIH, 2002. Available at [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma)

[No authors listed]: Omalizumab (Xolair): An anti-IgE antibody for asthma. *Med Lett Drugs Effic* 2003;45:67-68.

O'Byrne PM, Parameswaran K: Pharmacological management of mild or moderate persistent asthma. *Lancet* 2006;368:794-802.

Oguma T, Palmer LJ, Birben E, et al: Role of prostanoid DP receptor variants in susceptibility to asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1752-1762.

Paton J, Jardine E, McNeill E, et al: Adrenal responses to low dose synthetic ACTH (Synacthen) in children receiving high dose inhaled fluticasone. *Arch Dis Child* 2006;91:808-881.

Qureshi F, Zaritsky A, Welch C, et al: Clinical efficacy of racemic albuterol versus levalbuterol for the treatment of acute pediatric asthma. *Ann Emerg Med* 2005;46:29-36.

Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA: Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma: A systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005;60:740-746.

Sanford A, Pare P: Homing in on the asthma gene. *Lancet* 2002;360:422-423.

Sayers I, Hall IP: Pharmacogenetic approaches in the treatment of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:101-108.

Schuh S, Dick PT, Stephens D, et al: High-dose inhaled fluticasone does not replace oral prednisolone in children with mild to moderate acute asthma. *Pediatrics* 2006;118:644-650.

Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al: A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-1422.

Shapiro SD, Owen CA: ADAM-33 surfaces as an asthma gene. *N Engl J Med* 2002;347:936-938.

Smith AD, Cowan JO, Brassert KP, et al: Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163-2173.

Spanier AJ, Hornung R, Lierl M, Lanphear BP: Environmental exposures and exhaled nitric oxide in children with asthma. *J Pediatr* 2006;149:220-226.

Struck RC, Bloomberg GR: Omalizumab for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:2689-2695.

Szeffer SJ, Phillips BR, Martinez ED, et al: Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:233-242.

United States Environmental Protection Agency: *Clear Your Home of Asthma Triggers*. Available at <http://www.epa.gov/iaq/asthma>

Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, et al: Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax* 2004;59:925-929.

Williams JV, Crowe JE, Enriquez R, et al: Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis* 2005;192:1149-1 153.

Williams SG, Schmidt DK, Redd SC, et al: National Asthma Education and Prevention Program: Key clinical activities for quality asthma care. Recommendations of the National Asthma Education and Prevention Program. *MMWR Recomm Rep* 2003;52:1-8.

Wjst M:  $\beta_2$ -adrenoreceptor polymorphisms and asthma. *Lancet* 2006;368:710-711.

Wong GWK, Ko EWS, Hui DSC, et al: Factors associated with difference in prevalence of asthma in children from three cities in China: Multicentre epidemiological survey. *Br Med J* 2004;329:486-488.

## Capítulo 144 ■ Dermatitis atópica (eczema atópico)

Donald Y. M. Leung

La dermatitis atópica (DA) es la enfermedad cutánea crónica en recaídas más común que afecta al 10%-20% de los niños en todo el mundo y que aparece con frecuencia en familias con asma, rinitis alérgica y alergia alimentaria. Los lactantes con DA presentan rinitis alérgica, asma o ambas más adelante en la infancia, lo que se llama «marcha atópica».



**ETIOLOGÍA.** La DA es un trastorno génico complejo que se da lugar a un defecto en la barrera cutánea, una disminución de las respuestas inmunitarias innatas y una exageración de las respuestas de los linfocitos T a los alérgenos ambientales y a los microorganismos que conduce a una inflamación cutánea crónica.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** La piel sin afectación clínica de los pacientes con DA no es normal, sino que se caracteriza por una ligera hiperplasia epidérmica y un infiltrado perivascular escaso de linfocitos T. Las lesiones cutáneas agudas se caracterizan por una **espongiosis**, o edema intracelular acentuado, de la epidermis. En la DA, las células dendríticas presentadoras de antígeno (APC) de la piel, las células de Langerhans (CL), muestran moléculas de IgE unidas en superficie. Las CL portadoras de IgE desempeñan una función importante en la presentación cutánea del alérgeno a los linfocitos T cooperadores del tipo 2 (Th2) (v. cap. 139). En la lesión aguda existe un infiltrado perivascular acentuado de linfocitos T con monocitos-macrófagos ocasionales. Los mastocitos se encuentran en número normal pero en diferentes fases de desgranulación. La DA se caracteriza por una epidermis hiperplásica con hiperqueratosis y mínima espongiosis. Existen sobre todo CL que portan IgE en la epidermis y en los macrófagos del infiltrado celular mononuclear dérmico. El número de mastocitos y eosinófilos aparece aumentado. Los eosinófilos contribuyen a la inflamación alérgica mediante la secreción de citocinas y mediadores que aumentan la inflamación alérgica e inducen una lesión tisular en la DA mediante la producción de intermediarios reactivos del oxígeno y la liberación de proteínas tóxicas de los granulos.

**PATOGENIA.** Se han identificado dos formas de DA. El eczema atópico se asocia a una sensibilización mediada por la IgE y tipifica el 70-80% de los pacientes con DA. El **eczema no atópico** no se asocia a una sensibilización mediada por la IgE y se ve en el 20-30% de los pacientes con DA. Las dos formas de DA se acompañan de eosinofilia. En el eczema atópico, los linfocitos T memoria que expresan el receptor cutáneo de migración dirigida, el **antígeno asociado al linfocito cutáneo (CLA, del inglés cutaneous lymphocyte-associated antigen)**, producen mayores cantidades de citocinas Th2. Entre ellas están la interleucina (IL) 4 y la IL-13, que se sabe inducen el cambio de isotipo hacia la síntesis de IgE, así como la IL-5, que desempeña una función importante en el desarrollo y supervivencia de los eosinófilos. Estos linfocitos T CLA+ también producen cantidades anormalmente bajas de interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), una citocina Th1 que inhibe la función del linfocito Th2. El eczema no atópico se asocia a una menor producción de IL-4 e IL-13 que el eczema atópico.

Comparada con la piel de las personas sanas, la piel no afectada y las lesiones cutáneas agudas de los pacientes con DA tienen un mayor número de células que expresan IL-4 e IL-13. La DA aguda no contiene un número significativo de células que expresen IFN- $\gamma$  o IL-12. Las lesiones cutáneas crónicas de este trastorno tienen un número significativamente menor de células que expresan IL-4 e IL-13, pero un número mayor de células que expresan IL-5, factor estimulante de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), IL-12 e IFN- $\gamma$  comparadas con las de la DA aguda. La mayor expresión de IL-12 en eosinófilos, células dendríticas epidérmicas inflamatorias y macrófagos en las lesiones cutáneas crónicas de la DA podría interpretar un papel clave en la iniciación del cambio al desarrollo de linfocitos Th1 en la DA crónica. El desarrollo de las lesiones cutáneas de la DA está orquestado por la expresión tisular local de citocinas proinflamatorias y quimiocinas. Las citocinas, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y la IL-1 de los queratinocitos, los mastocitos y las células dendríticas, se unen a receptores en el endotelio vascular activan la transmisión de señales celulares, incluida la vía de NF-KB, e inducen la expresión de moléculas de adhesión al endotelio vascular. Estos acontecimientos inician el proceso de rodamiento, activación y adhesión al endotelio seguido de la extravasación de células inflamatorias. Una vez que las células inflamatorias han infiltrado el tejido, responden a los gradientes quimiotácticos establecidos por quimiocinas que emanan de los lugares de lesión o infección. Estas moléculas desempeñan un papel central en la definición de la naturaleza de este infiltrado inflamatorio en la DA. CCL27 está muy aumentado en la DA y atrae a la piel sobre todo a linfocitos T CLA+. Las quimiocinas C-C, RANTES, la proteína quimiotáctica del monocito 4 y la eotaxina au-

mentan en las lesiones cutáneas de la DA y contribuyen probablemente a la quimiotaxis de los eosinófilos, los macrófagos y los linfocitos Th2 que expresan CCR3 en la piel de la DA. El reclutamiento selectivo de linfocitos Th2 que expresan CCR4 en la piel de la DA puede estar mediado por MDC y TARC, que aumentan en la DA. La inflamación cutánea persistente en las lesiones crónicas puede deberse a una elevación de la expresión de IL-5 y GM-CSF en la piel, lo que conduce a una mayor supervivencia de los eosinófilos y de los monocitos-macrófagos, así como de las CL. También se cree que los linfocitos Th1 en la DA crónica potencian la función de las células inflamatorias efectoras.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La DA suele comenzar durante la lactancia. Alrededor del 50% de los pacientes presenta síntomas en el primer año de vida, y a un 30% adicional se le diagnostica entre el año y 5 años de edad. El **prurito** intenso y la **reactividad cutánea** son características cardinales de este trastorno. El prurito suele empeorar por la noche. El rascado y las excoriaciones contribuyen a la aparición de lesiones cutáneas más pronunciadas. Los alimentos, los aeroalérgenos, las infecciones bacterianas, la reducción de la humedad, la sudoración excesiva y los irritantes (la lana, los acríbeos, los jabones, los detergentes) pueden exacerbar el prurito y el rascado.

Las lesiones cutáneas de la DA aguda son muy pruriginosas con pápulas eritematosas (figs. 144-1 y 144-2). La dermatitis subaguda se caracteriza por pápulas eritematosas, excoriadas y descamativas. La DA crónica se caracteriza por una **liquenificación** (fig. 144-3) o engrasamiento de la piel con acentuación de las marcas superficiales y **pápulas fibróticas (prurigo nodular)**. Con la DA crónica pueden coexistir en el mismo sujeto las tres fases de las reacciones cutáneas. La mayoría de los pacientes con DA tiene la piel seca y deslustrada sea cual sea el estadio de su enfermedad. La distribución y patrón de reacción cutánea varían con la edad del paciente y la actividad de la enfermedad. En la lactancia, la DA es generalmente más aguda y afecta a la cara, el cuero cabelludo y las superficies extensoras de las extremidades. Suele respetarse el área del pañal. En los niños mayores con una DA crónica hay una liquenificación y localización de la erupción en los pliegues flexores de las extremidades. La DA remite a menudo cuando el paciente se hace mayor; en la adolescencia y la adultez la piel tenderá al prurito y a la inflamación cuando se exponga a irritantes exógenos.



Figura 144-1. Afectación típica en las mejillas de la dermatitis atópica. (De Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: *Textbook of Neonatal Dermatology*. Filadelfia, WB Saunders, 2001, pág. 242.)



Figura J44-2. Lesiones con costras de dermatitis atópica en la cara. (De Eichenfield LF, Frieden IJ, Eustice NB: *Textbook of Neonatal Dermatology*. Filadelfia, WB Saunders, 2001, pag. 242.)

**DATOS DE LABORATORIO.** No existe ninguna prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la DA. La mayoría de los pacientes con DA tiene una eosinofilia sanguínea periférica y un aumento de las concentraciones séricas de IgE. Las pruebas de detección de IgE sérica pueden identificar los alérgenos frente a los cuales los pacientes están sensibilizados. El diagnóstico de la alergia clínica frente a estos alérgenos ambientales exige, sin embargo, la confirmación mediante la anamnesis y las provocaciones ambientales.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El diagnóstico de la DA se basa en 3 características principales: el prurito, una dermatitis eczematosa que sigue una distribución típica y una evolución crónica o en recaídas (tabla 144-1). Se asocian el antecedente familiar de asma, la rinitis alérgica al polen, el aumento de la IgE y pruebas de reactividad cutánea inmediata variables.

Muchas enfermedades cutáneas inflamatorias, las inmunodeficiencias, las neoplasias cutáneas malignas, los trastornos genéticos, las enfer-



Figura 144-3. Liquefación de la fosa poplítea por frotado crónico de la piel en la dermatitis atópica. (De Weston WL, Lane AT, Morelli JG: *Color Textbook of Pediatric Dermatology*, 2.ª ed. St. Louis, Mosby, 1996, pag. 33.)

**TABLA 144-1. Manifestaciones clínicas de la dermatitis atópica**

**MANIFESTACIONES PRINCIPALES**

- Prurito
- Eczema facial y extensor en lactantes y niños
- Eczema en flexura en la adolescencia
- Dermatitis crónica o recidivante
- Antecedente familiar o personal de enfermedades atópicas

**MANIFESTACIONES ASOCIADAS**

- Xerosis
- Infecciones cutáneas (*S. aureus*, estreptococos del grupo A, herpes simple, vacuna molusco, verrugas)
- Dermatitis inespecífica de las manos o de los pies
- Ictiosis, palmas con surcos marcados y queratosis pilar
- Eczema del pezón
- Dermografismo blanco y respuesta de blanqueo tardía
- Cataratas subcapsulares posteriores y queratocono
- Aumento de la concentración sérica de IgE
- Pruebas cutáneas inmediatas de alergia positivas
- Edad temprana de comienzo
- Líneas de Dennie (pliegues infraorbitarios de Dennie-Morgan)
- Eritema o palidez facial
- Evolución influida por factores ambientales o emocionales

medades infecciosas y las infestaciones comparten síntomas y signos con la DA y deben considerarse y excluirse antes de restablecer el diagnóstico (tabla 144-2). A los lactantes que debutan el primer año de vida con retraso del crecimiento, diarrea, erupción cutánea eritematosa descamativa generalizada e infecciones sistémicas y cutáneas recidivantes se les debe estudiar para excluir un síndrome de inmunodeficiencia combinada grave (v. cap. 125.1). La histiocitosis (v. cap. 507) debe excluirse en cualquier lactante con DA y retraso del crecimiento. El síndrome

**TABLA 144-2. Diagnóstico diferencial de la dermatitis atópica**

**TRASTORNOS CONGENITOS**

- Síndrome de Netherton
- Queratosis pilar familiar

**DERMATOSIS CRÓNICAS**

- Dermatitis seborreica
- Dermatitis de contacto (alérgica o irritativa)
- Eczema numular
- Psoriasis
- Ictiosis

**INFECCIONES E INFESTACIONES**

- Sarna
- Dermatitis asociada al virus de la inmunodeficiencia humana
- Dermatofitosis
- Picaduras de insectos
- Oncocerciasis

**NEOPLASIAS MALIGNAS**

- Linfoma cutáneo de linfocitos T (micosis fungoide/síndrome de Sézary)
- Enfermedad de Letterer-Siwe

**TRASTORNOS AUTOINMUNITARIOS**

- Dermatitis herpetiforme
- Pénfigo foliáceo
- Enfermedad de injerto contra anfitrión
- Dermatomiositis

**INMUNODEFICIENCIAS**

- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Síndrome de la inmunodeficiencia combinada grave
- Síndrome de hipergammaglobulinemia E

**TRASTORNOS METABÓLICOS**

- Déficit de cinc
- Piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>) y niacina
- Déficit de múltiples carboxilasas
- Fenilcetonuria

De Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, y cols.: *Pediatric Allergy Principles and Practice* St. Louis, Mosby, 2003, 562.



deWiskotl-Aldrich (v. cap. 125.2) es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se asocia a trombocitopenia, defectos inmunitarios e infecciones bacterianas graves recidivantes y que se caracteriza por una erupción cutánea casi indistinguible de la DA. El síndrome de hiper-gammaglobulinemia E (v. cap. 125.2) presenta una elevación muy acentuada de las concentraciones séricas de IgE, infecciones bacterianas profundas recidivantes, dermatitis crónica y una dermatofitosis recalcitrante.

Los adolescentes que debutan con una dermatitis eczematosa pero sin antecedentes de eczema en la infancia, alergia respiratoria ni antecedentes familiares de atopia pueden tener una **dermatitis de contacto alérgica**. Se debe considerar un alérgeno de contacto en cualquier paciente cuya DA no responda a un tratamiento adecuado, porque las sustancias químicas como los parabenos y la lanolina se utilizan con frecuencia en los fármacos tópicos. La alergia de contacto tópica a los glucocorticoides se describe cada vez más en pacientes con dermatitis crónica que siguen tratamiento con corticoides tópicos. También se ha descrito una dermatitis eczematosa en la infección por el VIH, así como en diferentes infestaciones, como la sarna. Otros trastornos que pueden confundirse con la DA son la psoriasis, la ictiosis y la dermatitis seborreica.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de la DA requiere un abordaje sistemático multifactorial que incorpora la intervención cutánea, el tratamiento antiinflamatorio tópico, la identificación y eliminación de factores favorecedores y, si es necesario, un tratamiento sistémico.

**Hidratación cutánea.** Los pacientes con DA tienen una alteración en la función de barrera cutánea debido a una reducción de las concentraciones de lípidos, lo que da lugar a una piel anormalmente seca o **xerosis**. Los baños libios hidratantes durante al menos 20 minutos seguidos de la aplicación de un emoliente oclusivo para retener la humedad alivian a los pacientes. Las pomadas hidrofilicas están disponibles en diferentes grados de viscosidad, de acuerdo con la preferencia del paciente. Las pomadas oclusivas no se toleran bien a veces porque interfieren con la función de los conductos sudoríparos céricos y pueden inducir una foliculitis. En estos pacientes deben utilizarse sustancias menos oclusivas.

La hidratación, mediante baños o vendajes húmedos, favorece la penetración transepidérmica de los glucocorticoides tópicos. Los vendajes también pueden servir como barrera eficaz, frente al rascado persistente, lo que acelera la curación de las lesiones excoriadas. Los vendajes húmedos se recomiendan para áreas muy afectadas o con lesiones crónicas de dermatitis refractarias al cuidado de la piel. Pueden favorecer, sin embargo, la sequedad y la fisuración de la piel si no se sigue de un tratamiento de emolientes tópicos. El tratamiento con vendajes húmedos puede complicarse con la maceración e infección secundarias, por lo que el médico debe vigilarlos estrechamente.

**Corticoides tópicos.** Los corticoides tópicos son con frecuencia la piedra angular del tratamiento antiinflamatorio de las exacerbaciones agudas de la DA. A los pacientes se les debe instruir con atención sobre el uso de estos glucocorticoides para evitar sus posibles efectos adversos. Existen siete clases de glucocorticoides tópicos, que se ordenan de acuerdo con su potencial, determinado mediante análisis de vasoconstricción (tabla 144-3). Debido a sus posibles efectos adversos, los glucocorticoides de potencia muy elevada no deben utilizarse en la cara ni en áreas inlertriginosas, y sólo durante períodos muy cortos en el tronco y las extremidades. Se pueden utilizar glucocorticoides de potencia ligera durante períodos más largos para tratar la DA crónica que afecta al tronco y las extremidades. Una vez conseguido el control de la DA con un régimen de corticoides tópicos, el control prolongado puede mantenerse con aplicaciones bisemanales de fluticasona o mometasona tópica en las zonas que han curado pero tienden a presentar el eczema. Comparadas con las cremas, las pomadas tienen mayores posibilidades de ocluir la epidermis, lo que aumenta la absorción sistémica. Los efectos adversos de los corticoides tópicos pueden dividirse en locales y sistémicos, que se deben a la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Los efectos adversos locales son la aparición de estrías y la atrofia cutánea. Los efectos adversos sistémicos se relacionan con la potencia de los corticoides tópicos, la zona de aplicación, el poder ocluyente del preparado, el porcentaje de superficie corporal cubierta y la duración de su uso. El potencial de los corticoides tópicos potentes para provocar una supresión suprarrenal es mayor en los lactantes y niños pequeños con DA grave que requieren un tratamiento intensivo.

**TABLA 144-3. Corticoides tópicos ordenados por potencia**

| GRUPO                      | NOMBRE GENÉRICO (MARCAS SELECCIONADAS; VEHÍCULO V CONCENTRACIÓN)  |
|----------------------------|---|
| Grupo 1<br>(más potente)   | Propionato de clobetasol (Temovate; crema, pomada, loción al 0,05%)<br>Dipropionato de betametasona (Diprolene; pomada al 0,05%)<br>Propionato de halobetasol (Ultravate; crema, pomada al 0,05%)<br>Fluocinonida (Lidex; crema, pomada, gel, solución al 0,05%)<br>Furoato de mometasona (Elocon; pomada al 0,1%)<br>Dipropionato de betametasona (Maxivate; pomada al 0,05%)<br>Amcinonida (Cyclocort; pomada al 0,1%)  |
| Grupo 2                    | Desoximetasona (Topicort; crema, pomada al 0,25%; gel al 0,5%)<br>Acetonido de triamcinolona (Kenalog, Aristocort; pomada al 0,1%)<br>Amcinonida (Cyclocort; crema, loción al 0,1%)<br>Dipropionato de betametasona (Diprosone; crema al 0,05%)<br>Valerate de betametasona (Valisone; pomada al 0,1%)<br>Propionato de fluticasona (Cutivate; pomada al 0,005%)  |
| Grupo 3                    | Furoato de mometasona (Elocon; crema, loción al 0,1%)<br>Acetonido de triamcinolona (Kenalog, Aristocort; crema al 0,1%)<br>Acetonido de fluocinonida (Synalar; pomada al 0,025%)<br>Valerate de hidrocortisona (Westcort; pomada al 0,2%)<br>Propionato de fluticasona (Cutivate; crema al 0,05%)<br>Acetonido de fluticasona (Synalar; crema al 0,025%)<br>Valerate de betametasona (Valisone; crema al 0,1%)<br>Valerate de hidrocortisona (Westcort; crema al 0,2%)<br>Dipropionato de betametasona (0,05% loción)<br>Prednicarbate (Dermatop; crema al 0,1%) |
| Grupo 4                    | Acetonido de fluocinonida (Synalar; solución al 0,01%)<br>Valerate de betametasona (Diprolene Loción; loción al 0,05%)<br>Acetonido de triamcinolona (Aristocort, Kenalog; crema al 0,1%)<br>Desonida (DesOwen; crema, pomada, loción 0,05%; Tridesilon; pomada al 0,05%)<br>Dipropionato de alclometasona (Aclovate; crema, pomada al 0,05%)   |
| Grupo 5                    | Hidrocortisona (Hytone; crema; pomada, loción 2,5%; genérico, crema al 0,5% y al 1%)<br>Clorhidrato de pramoxina (HC Pramoxine; crema al 1,0%, y al 2,5%)   |
| Grupo 6<br>(menos potente) |   |
| Grupo 7                    |   |

**Inhibidores tópicos de la calcineurina.** Los inhibidores tópicos no esteroideos de la calcineurina reducen la inflamación cutánea en la DA. La crema de pimecrolimus al 1% (Elidel) está indicada en la DA leve a moderada. La pomada de tacrolimus al 0,1% y al 0,03% (Protopic) está indicada para la DA moderada a grave. Ambas están aprobadas para el uso corto o prolongado intermitente de la DA en pacientes >2 años que no respondan o no toleren otros tratamientos tradicionales o en los que estos tratamientos no sean aconsejables por posibles riesgos. Otras circunstancias en las que los inhibidores tópicos de la calcineurina pueden tener ventajas sobre los corticoides tópicos son el tratamiento de pacientes que responden mal a los esteroides tópicos, los pacientes con fobia a los esteroides y el tratamiento de la dermatitis de la cara y del cuello, donde suelen usarse esteroides tópicos de baja potencia e ineficaces debido al miedo de inducir atrofia cutánea inducida por esteroides.

**Preparados de alquitrán.** Los preparados de alquitrán tienen efectos antipruriginosos y antiinflamatorios sobre la piel. Las propiedades antiinflamatorias del alquitrán, sin embargo, no suelen ser tan pronunciadas como la de los glucocorticoides tópicos o los inhibidores de la calcineurina. Los preparados de alquitrán son útiles para reducir la potencia de los glucocorticoides tópicos que se utilizan para el tratamiento de mantenimiento de la DA. Los champúes a base de alquitrán pueden ser particularmente eficaces para la dermatitis del cuero cabelludo. Los efectos adversos asociados a los preparados de alquitrán son la irritación cutánea, la foliculitis y la fotosensibilidad.

**Antihistamínicos.** Los antihistamínicos sistémicos actúan sobre todo bloqueando los receptores H<sub>1</sub> en la dermis, lo que reduce el prurito "inducido por la histamina. La histamina es sólo uno de los muchos mediadores que pueden inducir prurito en la piel y, por tanto, los pacientes obtienen un beneficio mínimo del tratamiento antihistamínico. Como el prurito suele empeorar por las noches, los antihistamínicos sedantes (hidroxizina, difenhidramina) pueden tener ventajas por sus efectos induc-

tores del suelo cuando se usan antes de irse a la cama. Clorhidrato de doxepina tiene efectos antidepresivos tricíclicos y bloqueantes de los receptores H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>. Si el prurito nocturno sigue siendo intenso, puede ser adecuado utilizar a coito plazo un sedante nocturno para permitir el reposo adecuado. Los estudios de los nuevos antihistamínicos no sedantes han demostrado resultados variables en la eficacia del control del prurito en la DA, aunque todavía pueden ser útiles en un pequeño subgrupo de pacientes con DA y urticaria concomitante.

**Corticoides sistémicos.** El uso de los corticoides sistémicos raramente está indicado en el tratamiento de la DA crónica. La mejoría clínica espectacular que puede producirse con los corticoides sistémicos se asocia con frecuencia a un rebote de la DA tras su suspensión. Pueden ser adecuados ciclos cortos de corticoides en una exacerbación aguda de la DA mientras se instituyen otras medidas terapéuticas. Si se administra un ciclo corto de corticoides orales, es importante reducir la dosis poco a poco y comenzar un cuidado de la piel intensivo, en particular con corticoides tópicos y baños frecuentes seguido de la aplicación de emolientes, para evitar el rebote de la DA.

**Ciclosporina.** Ciclosporina es un inmunosupresor potente que actúa sobre todo en los linfocitos T al suprimir la transcripción de las citocinas. Se une a una proteína intracelular, la ciclofilina, y este complejo inhibe a su vez a la calcineurina, una fosfatasa necesaria para la activación de NFAT, un factor de transcripción necesario para la iniciación de la transcripción de los genes de las citocinas. El uso de ciclosporina (5 mg/kg/día) durante un período corto o largo (1 año) ha resultado beneficioso en niños con DA grave refractaria a los tratamientos tradicionales. Los efectos adversos son la alteración renal y la hipertensión.

**Fototerapia.** La luz solar natural es con frecuencia beneficiosa para los pacientes con DA mientras no provoque quemaduras o sudoración intensa. Son eficaces muchas modalidades de fototerapia como: ultravioleta A-1, ultravioleta B (UVB), ultravioleta B de banda estrecha y psoraleno más ultravioleta A (UVA). La fototerapia se reserva generalmente para pacientes en los que fracasaron los tratamientos estándar. Los efectos adversos a corto plazo de la fototerapia son el eritema, el dolor cutáneo, el prurito y la pigmentación. Entre los efectos adversos a largo plazo está la predisposición a las neoplasias cutáneas malignas.

**EVITACIÓN DE FACTORES DESENCADENANTES DE LA DA.** Es esencial identificar y eliminar los factores desencadenantes, tanto durante el período de síntomas agudos como de forma continua para evitar las recidivas.

**Irritantes.** Los pacientes con DA tienen un umbral bajo de respuesta frente a los irritantes que pueden desencadenar un ciclo de prurito-rascado. Los desencadenantes comunes son los jabones o detergentes, las sustancias químicas, el humo, la ropa abrasiva y las temperaturas y humedades extremas. Los pacientes con DA deben usar jabones con mínimo efecto desengrasante y un pH neutro. La ropa nueva debe lavarse antes de utilizarla para reducir los niveles de formaldehído y otras sustancias químicas añadidas. El detergente residual de la ropa puede ser irritante; utilizar jabones líquidos en lugar de en polvo y añadir un segundo ciclo de aclarado facilitará la eliminación del detergente.

Debe intentarse que los niños con DA tengan una actividad lo más normal posible. Ciertos deportes, como la natación, pueden tolerarse mejor que otros que conllevan sudoración intensa, contacto físico o ropa y equipo pesado. El cloro debe aclararse inmediatamente después de salir del agua y debe lubricarse la piel. Aunque la luz ultravioleta puede ser beneficiosa para algunos pacientes con DA, deben utilizarse cremas solares para evitar quemaduras.

**Alimentos.** Alrededor del 40% de los lactantes y niños pequeños con DA moderada a intensa tiene alergia alimentaria (v. cap. 151). Las alergias alimentarias en los pacientes con DA pueden inducir una dermatitis eczematosa en algunos pacientes, y reacciones urticariales, urticaria de contacto, sibilancias o congestión nasal en otros. La mayor gravedad de los síntomas de DA y la menor edad de los pacientes se relaciona directamente con la presencia de alergia a alimentos. La eliminación de los alérgenos alimentarios mejora los síntomas de forma significativa, pero requiere una gran educación porque la mayoría de los alérgenos frecuentes (el huevo, la leche, el trigo, la soja) contaminan muchos alimentos y, por tanto, son difíciles de evitar.

Se pueden identificar posibles alérgenos recogiendo una anamnesis cuidadosa y realizando pruebas cutáneas intraepidérmicas selectivas o

pruebas sanguíneas de laboratorio en busca de IgE específica frente al alérgeno. Las pruebas cutáneas o sanguíneas negativas respecto de la presencia de IgE específica frente a alérgenos tienen un alto valor predictivo para excluir alérgenos sospechosos. Las pruebas cutáneas o de laboratorio positivas frente a alimentos no se relacionan a menudo con los síntomas clínicos y deben confirmarse con provocaciones controladas con alimentos y dietas de eliminación. Las dietas de eliminación extensas, que en algunos casos pueden provocar deficiencias nutricionales, no suelen ser necesarias porque incluso con múltiples pruebas cutáneas positivas la mayoría de los pacientes reacciona con menos de tres alimentos en las pruebas controladas de provocación.

**Aeroalérgenos.** En otros niños, la exacerbación de la DA puede producirse tras la exposición intranasal o epicutánea a aeroalérgenos como los hongos, los epitelios de animales, el polen de gramíneas o el de ambrosía. La evitación de los aeroalérgenos, sobre todo de los ácaros del polvo, puede mejorar los síntomas de la DA. En los pacientes alérgicos a los ácaros del polvo, las medidas de evitación son el uso de fundas a prueba de ácaros sobre las almohadas, los colchones y los somieres; el lavado de la ropa de cama con agua caliente todas las semanas; la retirada de las alfombras del dormitorio, y la reducción de la humedad en el interior con aire acondicionado.

**Infecciones.** Los pacientes con DA tienen una mayor tendencia a las infecciones cutáneas, bacterianas, víricas y micóticas. Los antibióticos antiestafilocócicos son muy útiles para tratar a los pacientes que tienen una intensa colonización o están infectados por *S. aureus*. Eritromicina y azitromicina suelen ser beneficiosos para pacientes que no están colonizados por cepas de *S. aureus* resistentes. Para *S. aureus* resistentes a macrólidos se recomienda una cefalosporina de primera generación (cefalexina). Mupirocina tópica es útil para tratar lesiones impetiginizadas localizadas, y antibiótico sistémico para las infecciones generalizadas. La inflamación de la piel mediada por la IL-4 contribuye a la colonización por *S. aureus*; ésto indica la importancia de combinar tratamientos antiinflamatorios eficaces con antibióticos en el tratamiento de los pacientes con DA de moderada a grave con el fin de evitar ciclos repetidos de antibióticos, lo que puede dar lugar a la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a antibióticos.

El virus del herpes simple (VHS) puede provocar una dermatitis recidivante y en ocasiones se diagnostica erróneamente como una infección por *S. aureus*. La presencia de lesiones erosivas, en sacabocados, vesículas o lesiones cutáneas infectadas que no respondan a los antibióticos orales indica una infección por el VHS que puede diagnosticarse mediante un frotis de Tzanck teñido con Giemsa de células obtenidas de la base de la vesícula o mediante una PCR o cultivo de virus. En la sospecha de infección deben suspenderse temporalmente los corticoides tópicos. El tratamiento antivírico del VHS cutáneo tiene una importancia crítica para el paciente con una DA generalizada porque se han descrito casos de diseminación que ponen en peligro la vida.

Las infecciones por dermatofitos pueden contribuir a exacerbar la actividad de la DA. Los pacientes con infecciones por dermatofitos o anticuerpos IgE frente a *Malassezia furfur* (antes conocida como *Pityrosporum ovale*) pueden mejorar con un ciclo de tratamiento antimicótico tópico o sistémico.

**COMPLICACIONES.** *Staphylococcus aureus* se encuentra en >90% de las lesiones cutáneas de DA. Las costras de color melífero, la foliculitis, el impétigo y el pioderma son indicadores de la infección cutánea por *S. aureus* que exigen tratamiento antibiótico. La linfadenopatía regional es común en tales pacientes. La importancia de *S. aureus* en la DA está apoyada por la observación de que los pacientes con DA grave, incluso sin una infección abierta, pueden mostrar una respuesta clínica al tratamiento combinado con antibióticos antiestafilocócicos y a los corticoides tópicos.

La DA se asocia a infecciones cutáneas víricas recidivantes. La infección vírica más grave es la erupción variceliforme de Kaposi o eczema herpético, que se debe al VHS y afecta a pacientes de todas las edades. Tras un período de incubación de 5-12 días, aparecen múltiples lesiones vesiculopustulares y pruriginosas que siguen un patrón diseminado. Las lesiones vesiculares están umbilicadas, tienden a agruparse a menudo y se hacen hemorrágicas y costrosas. Los pacientes también pueden sufrir una infección frecuente por virus que provoquen verrugas y molusco contagioso. Las personas con DA son susceptibles al eczema



de la vacuna, que tiene un aspecto similar al eczema herpético y que antes seguía a la vacunación de la viruela (virus de la vacuna) (v. cap. 712). Las verrugas cutáneas y el molusco son infecciones víricas adicionales que afectan a los niños con DA.

Los pacientes con DA tienen una mayor prevalencia de infecciones micóticas por *Trichophyton rubrum* que los controles no atópicos. Ha habido un particular interés en el papel de *M. furfur* en la DA porque se trata de una levadura lipofílica presente con frecuencia en las áreas seborreicas de la piel. Se ha encontrado IgE frente a *M. furfur* en pacientes con dermatitis en la cabeza y el cuello, y se ha observado una reducción de la gravedad de la DA tras un tratamiento con antimicóticos.

Los pacientes con una afectación cutánea extensa pueden sufrir una dermatitis exfoliativa, que se asocia a enrojecimiento generalizado, descamación, erupción de vesículas, costras, efectos tóxicos sistémicos, linfadenopatía y fiebre. Suele estar causada por una superinfección (p. ej., por *S. aureus* productor de toxinas o por el VHS) o un tratamiento inadecuado. En algunos casos, la retirada de los glucocorticoides sistémicos utilizados para controlar una DA grave precipita una eritrodermia exfoliativa.

La dermatitis del párpado y la blefaritis crónica pueden provocar un trastorno visual por una cicatrización corneal. La **queratoconjuntivitis atópica** suele ser bilateral y puede provocar síntomas incapacitantes, como el prurito, la quemazón, el lagrimeo y la secreción copiosa de moco. La conjuntivitis vernal se asocia a la hipertrofia papilar o empedrado de la conjuntiva palpebral superior. Suele aparecer en pacientes jóvenes y que tienen una incidencia estacional acentuada, con exacerbación en la primavera. El **queratocono** es una deformidad cónica de la córnea que, según se cree, resulta del frotado crónico de los ojos en los pacientes con DA. Las cataratas pueden ser una manifestación primaria de la DA o del uso extenso de glucocorticoides sistémicos o tópicos, sobre todo alrededor de los ojos.

**PRONÓSTICO.** La DA tiende a ser más grave y persistente en los niños pequeños con períodos de remisión que aparecen con más frecuencia a medida que el paciente se hace mayor. Se ha descrito la resolución espontánea de la DA tras los 5 años en el 40-60% de los pacientes afectados durante la lactancia, sobre todo si su enfermedad es leve. Aunque los anteriores estudios indicaron que alrededor del 84% de los niños superaba su DA en la adolescencia, estudios más recientes han publicado que la DA desaparece en el 20% de los niños seguidos desde la lactancia hasta la adolescencia y que pierde gravedad en el 65% de los casos. Además, >50% de los adolescentes tratados por dermatitis leve puede experimentar recaídas en la fase de adulto, a menudo con dermatitis en las manos, especialmente si las actividades diarias requieren mojarse las manos de forma repetida. Los factores predictivos de un mal pronóstico de DA son la DA generalizada en la infancia, la rinitis y el asma alérgicas concomitantes, los antecedentes familiares de DA en los progenitores o hermanos, la edad de comienzo temprana, el ser hijo único y el tener concentraciones séricas muy altas de IgE.

**PREVENCIÓN.** La alimentación materna o una fórmula hidrolizada hipoalérgica pueden ser beneficiosas, pero si un lactante con DA presenta alergia alimentaria, la madre necesitará eliminar el alérgeno implicado de la dieta. Los probióticos pueden reducir también la gravedad de la DA. La identificación y la eliminación de los factores desencadenantes como parte del tratamiento de la DA es también la piedra angular de la prevención de las recidivas.

Arvola T, Moilanen E, Vuotto R, et al: Weaning to hypoallergenic formula improves gut barrier function to breast-fed infants with atopic eczema. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:92-96.

Ashcroft DM, Dimmock P, Garside R, et al: Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2005;330:516-522.

Brown S, Reynolds NJ: Atopic and non-atopic eczema. *BMJ* 2006;332:584-588.

Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, et al: Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:1088-1095.

Flohr C, Williams HC: Evidence based management of atopic eczema. *Arch Dis Child Edt Pract Ed* 2006;89:ep35-ep39.

Heine RG, Hill DJ, Hosking CS: Primary prevention of atopic dermatitis in breast-fed infants: What is the evidence? *J Pediatr* 2004;144:564-567.

Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, et al: Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr* 2003;142:155-162.

Leung DY, Bieber T: Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-160.

Leung, D Y M, Boguniewicz M, Howell MD, et al: New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-657.

Palmer CNA, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genetics* 2006;38:441-446.

Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E: Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:119-121.

Williams HC: Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2005;352:2314-2324.

Williams HC: Evening primrose oil for atopic dermatitis. *Br Med J* 2003;327:1358-1359.

## Capítulo 145 ■ Alergia a los insectos

### Scott H. Sicherer y Donald Y. M. Leung

Las respuestas alérgicas a las picaduras o, con menor frecuencia, a las mordeduras, varían desde reacciones cutáneas localizadas a la anafilaxia sistémica. Las reacciones alérgicas causadas por la inhalación de partículas aéreas procedentes de los insectos provocan los síntomas respiratorios agudos y crónicos de la rinitis, la conjuntivitis y el asma estacionales o perennes.

**ETIOLOGÍA.** La mayoría de las reacciones a insectos que pican y muerden como las inducidas por mosquitos, moscas y pulgas se limitan a una lesión primaria en la zona de la picadura y no representan una respuesta alérgica. En ocasiones, las picaduras o mordeduras de insectos inducen reacciones locales pronunciadas o reacciones sistémicas que pueden basarse en reacciones de hipersensibilidad inmediatas o tardías. Las respuestas a alergias sistémicas a los insectos se atribuyen sobre todo a respuestas mediadas por IgE, y se deben casi por completo a picaduras de insectos venenosos del orden Hymenoptera. Los miembros de este orden son los ápidos (abeja de la miel, abejorro), los vespídeos (chaqueta amarilla, avispa común, avispon) y formícidos (hormiga roja y recolectora) (fig. 145-1). Entre los insectos con alas que pican, las avispas chaqueta amarilla son las más notorias porque son agresivas, se ocultan en el suelo y persisten cerca de las actividades humanas en que hay comida. Los avispones anidan en los árboles, mientras que las avispas comunes construyen panales en zonas oscuras, como los porches, y ambas especies son agresivas si se les molesta. Las abejas son menos agresivas, anidan en huecos de árboles y, al contrario que otros himenópteros voladores, su picadura casi siempre deja un aguijón con barbas y con el saco de veneno.

En Estados Unidos cada vez se encuentran cada vez más hormigas rojas o negras en zonas del sudeste, donde viven en enormes montículos de tierra. Cuando se les molesta, las hormigas atacan en gran número, se anclan a sí mismas a la piel por la mandíbula y pican múltiples veces siguiendo un patrón circular. En la zona de la picadura se forman pústulas estériles. Las reacciones sistémicas a insectos picadores se producen en el 0,4-0,8% de los niños y en el 3% de los adultos y son responsables de ≈40 muertes al año en Estados Unidos.

Las respuestas alérgicas mediadas por la IgE a las partículas aerotransportadas que llevan emanaciones de insectos contribuyen a los síntomas estacionales y perennes que afectan a la vía respiratoria inferior y superior. La alergia estacional se atribuye a exposiciones a diversos insectos, en particular insectos acuáticos como el frígano y los mosquitos pequeños (*midge*), o la mosca del lago, en el momento en que las larvas y las moscas adultas pasan al aire. La alergia perenne se atribuye a la sensibilización a la cucaracha, que se asocia a una mayor morbilidad por

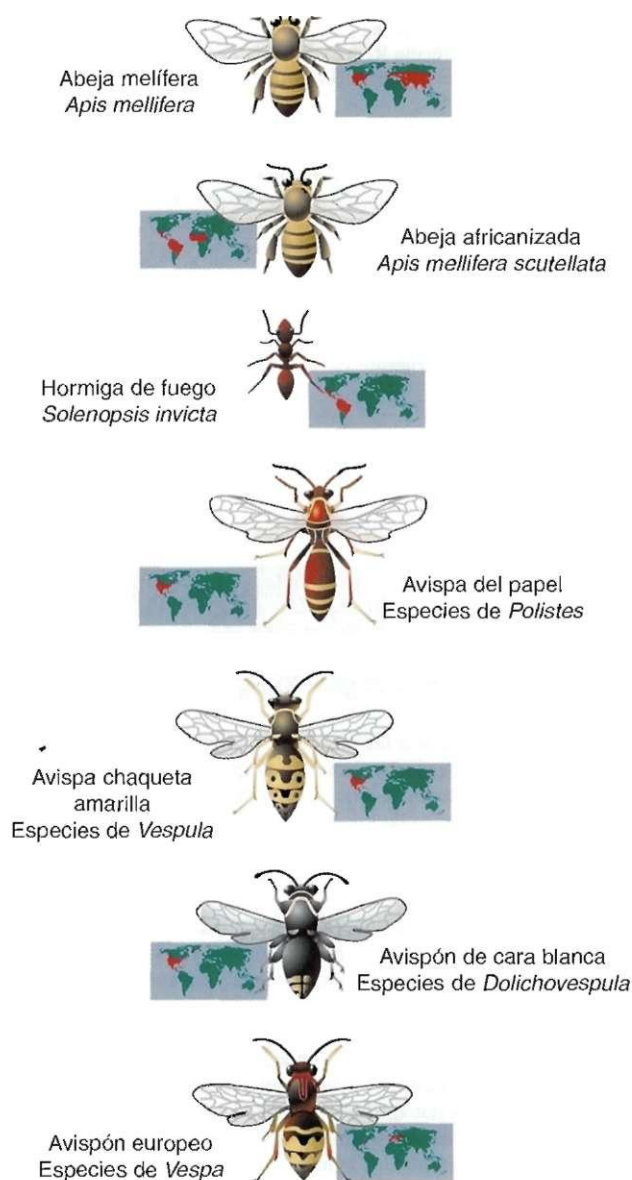


Figura 145-1. Especies de Hymenoptera y su distribución geográfica. (De Freeman TM: Hypersensitivity to Hymenoptera stings. *N Engl J Med* 2004;351:1978-1984.)

asma en los niños expuestos, y los ácaros del polvo doméstico, que son alérgenos de interior. El acaro doméstico, al contrario que la cucaracha, tiene una relación filogenética con las arañas en lugar de con los insectos y tiene ocho palas en lugar de seis.

**PATOGENIA.** Es probable que las respuestas cutáneas localizadas a los insectos picadores se deban a materiales vasoactivos o irritantes derivados de la saliva del insecto. No hay pruebas de la participación de la IgE en la reacción local. También se han descrito reacciones sistémicas mediadas por IgE a proteínas salivales de insectos picadores como los mosquitos, pero son infrecuentes.

Los venenos de los himenópteros contienen numerosos componentes con actividad tóxica y farmacológica y con potencial alérgico. Estos constituyentes son sustancias vasoactivas, histamina, acetilcolina y cininas; enzimas como fosfolipasa e hialuronidasa; apamina; melitina; y ácido fórmico. La mayoría de los pacientes que experimentan reacciones sistémicas tras las picaduras de himenópteros tiene una sensibilidad mediada por la IgE a la sustancia antigénica del veneno. Algunos alérgenos de venenos son homólogos entre miembros del orden de los hi-

menópteros; otros son específicos de familia. Existe una importante reactividad cruzada entre los venenos de vespídeos, pero estas alergias al veneno son diferentes de las de las abejas.

Existen proteínas derivadas de insectos que pueden aerotransportarse e inducir respuestas respiratorias mediadas por IgE, lo que provoca alergias a aeroalérgenos. El alérgeno primario en los fríganos es una proteína tipo hemocianina, y en las moscas acuáticas es un derivado de la hemoglobina. Los alérgenos que más se han estudiado son los de las cucarachas y derivan de su saliva, secreciones, material fecal y restos de las cubiertas cutáneas. Entre las proteínas alérgicas de las cucarachas se encuentran proleasas, troponina, tropomiosina y lipocalina.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las reacciones clínicas a los venenos de insectos suelen ser urticariales, pero pueden ser papulosas o vesiculosas. La urticaria papulosa que afecta a las extremidades inferiores en los niños suele deberse a múltiples picaduras. En ocasiones, los pacientes presentan grandes reacciones locales. Las respuestas alérgicas de fase inmediata y tardía asociadas a anticuerpos IgE frente a las debidas a las picaduras de mosquito parecen a veces una celulitis.

Las reacciones clínicas a los insectos venenosos se clasifican en locales, locales grandes, cutáneas generalizadas, sistémicas, tóxicas y tardías/retardadas. Las **reacciones locales** simples provocan una tumefacción limitada y dolor que generalmente dura <24 horas. Las **reacciones locales grandes** aparecen horas o días después, dan lugar a una tumefacción en áreas extensas (>10 cm) contiguas a la zona de la picadura y pueden durar días. Las **reacciones cutáneas generalizadas** suelen progresar en pocos minutos y consisten en síntomas cutáneos como la urticaria, el angioedema y el prurito más allá de la zona de la picadura. Las **reacciones sistémicas** son idénticas a la anafilaxia provocada por otros desencadenantes y pueden comprender los síntomas de urticaria generalizada, edema laríngeo, broncoespasmo e hipotensión. Las picaduras simultáneas de un gran número de insectos pueden provocar **reacciones tóxicas** con fiebre, malestar, vómitos y náuseas debido a las propiedades bioquímicas del veneno en grandes dosis. Pueden aparecer la enfermedad del suero, el síndrome nefrótico, la vasculitis, la neuritis o las encefalopatías como **reacciones tardías/retardadas** a insectos picadores.

La alergia a aeroalérgenos causada por insectos provoca una enfermedad clínica similar a la inducida por otros aeroalérgenos de pólenes o ácaros del polvo. Dependiendo de la sensibilidad individual y la exposición, las reacciones pueden provocar rinitis, conjuntivitis y asma perennes o estacionales,

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico de la alergia por insectos que pican o muerden en general es evidente por la anamnesis, los síntomas típicos y la exploración física. El diagnóstico de la alergia a los himenópteros se apoya en parte en la identificación de la IgE específica frente al veneno mediante pruebas intraepidérmicas. Las principales razones para realizar las pruebas son confirmar la reactividad cuando se está considerando inmunoterapia con veneno (ITV) o cuando es clínicamente necesario para confirmar la hipersensibilidad al veneno como causa de la reacción. Disponemos de venenos de los cinco himenópteros (abeja, avispa chaqueta amarilla, avispón, avispón de cara blanca y avispa común), así como de la hormiga saltadora con chaleco australiano y de extractos de cuerpo entero de hormiga roja para las pruebas cutáneas. Aunque las pruebas cutáneas se consideran la modalidad más sensible para detectar IgE específica contra el veneno, se recomienda una evaluación adicional con un análisis de laboratorio de la IgE específica frente al veneno si las pruebas cutáneas son negativas en presencia de una anamnesis convincente. Con las pruebas de laboratorio hay una incidencia del 20% de falsos positivos y falsos negativos, de forma que no es adecuado excluir la hipersensibilidad al veneno sólo en función de esta prueba. Si la prueba intraepidérmica inicial y las pruebas de laboratorio son negativas en el contexto de una anamnesis convincente de una reacción grave, se recomienda repetir las pruebas antes de concluir que no es necesario ningún tratamiento. Las pruebas cutáneas suelen ser precisas en la semana siguiente a la reacción a la picadura, pero en ocasiones se observa un período refractario que aconseja volver a hacer pruebas 4-6 semanas después de la negatividad inicial de la prueba. Hasta el 40% de los sujetos con pruebas cutáneas positivas puede no experimentar ninguna anafilaxia ante una provocación con picadura, de manera que las pruebas sin una anamnesis apropiada pueden llevar a error.

El diagnóstico de la alergia a los aeroalergenos de los insectos puede ser evidente por los síntomas típicos inducidos de forma estacional en regiones geográficas específicas. Un síntoma respiratorio crónico debido a una exposición crónica, como puede ocurrir en la alergia a las cucarachas, es un escenario más difícil de identificar por la anamnesis. Se usan pruebas cutáneas o inmunoanálisis en busca de IgE específica frente al insecto para confirmar la alergia a los aeroalergenos de los insectos. En el caso de una posible alergia a la cucaracha en pacientes con asma persistente y exposición conocida a este insecto, se aconseja especialmente realizar pruebas de alergia.

**TRATAMIENTO.** En las reacciones cutáneas locales causadas por picaduras y mordeduras de insectos es adecuado el tratamiento con compresas frías, medicamentos tópicos para aliviar el prurito y en ocasiones los antihistamínicos sistémicos y los analgésicos orales. El insecto debe retirarse pronto raspando con precaución y sin apretar el saco de veneno, porque esto podría inyectar más veneno. Las zonas de picadura no suelen infectarse, posiblemente debido a las acciones antibacterianas de los constituyentes del veneno. Las vesículas que dejan las picaduras de la hormiga roja que están abiertas por el rascado deben limpiarse para evitar una infección secundaria.

Las reacciones anafilácticas tras una picadura de himenóptero se tratan de forma idéntica a la anafilaxia de cualquier causa. El tratamiento puede incluir el oxígeno, epinefrina, solución salina intravenosa, esteroides, antihistamínicos y otros tratamientos (v. cap. 148). Debe considerarse la remisión a un alergólogo-inmunólogo de los pacientes que han experimentado una reacción cutánea generalizada o sistémica a una picadura de insecto, que necesitan educación sobre la evitación y el tratamiento urgente, que pueden ser candidatos para la ITV o que tienen trastornos que pueden complicar el tratamiento de la anafilaxia (uso de betabloqueantes).

**Inmunoterapia con veneno.** La ITV de himenópteros reduce de forma muy eficaz, (95-97%) el riesgo de anafilaxia grave. La selección de pacientes para la ITV depende de varios factores (tabla 145-1). Las personas de cualquier edad con reacciones locales no tienen un mayor riesgo de reacciones sistémicas graves ante una picadura posterior y tampoco son candidatas para la ITV. El riesgo de reacción sistémica en los que han experimentado una gran reacción local no es mayor del 5-10%; no suelen recomendarse pruebas para la ITV y se considera opcional la recela de epinefrina autoinyectable, aunque no suele ser necesaria. Los que experimentan reacciones sistémicas graves, con afectación de vía respiratoria o hipotensión, y tienen una prueba cutánea positiva deben recibir inmunoterapia. La inmunoterapia con himenópteros alados no suele indicarse en niños <16 años en los que una picadura ha causado una urticaria o angioedema generalizados porque el riesgo de reacción tras una picadura posterior es de alrededor del 10%, por lo que es más probable que sufra sólo una reacción cutánea aislada. El riesgo podría reducirse al 1% tras el tratamiento con ITV, de forma que es una opción a considerar si se prevén muchas picaduras en el futuro. La inmunoterapia con himenópteros está indicada en los >17 años si las pruebas cutáneas son positivas frente al veneno y si hay antecedentes de una urticaria generalizada o una reacción sistémica, incluso una urticaria aislada, porque el riesgo de una futura reacción sistémica se acerca al 60%. La ITV no suele estar indicada si no hay pruebas de la presencia de IgE frente al veneno. La incidencia de efectos adversos en el tratamiento no es trivial en los adultos, ya que el 50% experimenta reacciones locales

grandes y alrededor del 7%, reacciones sistémicas. La incidencia de reacciones sistémicas locales es mucho menor en los niños. Se desconoce cuánto debe durar la inmunoterapia con el veneno de himenópteros, y se ha aconsejado el tratamiento durante toda la vida, en particular en los que han sufrido reacciones muy graves. Pero se ha señalado la consideración de suspender el tratamiento transcurridos 3-5 años, porque >80% de los adultos que han recibido 5 años de tratamiento tolera provocaciones con picaduras sin reacciones sistémicas durante los 5-10 años posteriores a la finalización del tratamiento. Las respuestas a largo plazo al tratamiento son incluso mejores en los niños. El seguimiento durante una media de 18 años de niños con reacciones moderadas a graves a picaduras de insectos que recibieron ITV durante un período de tratamiento medio de 3,5 años y volvieron a ser picados mostró una frecuencia de reacciones de sólo el 5% comparado con los niños no tratados que experimentaron una frecuencia de reacciones del 32%. Aunque la duración del tratamiento con ITV puede individualizarse, está claro que un número significativo de niños sin tratar conserva su alergia.

Se sabe poco sobre la evolución natural de la hipersensibilidad a la hormiga roja y sobre la eficacia de la inmunoterapia en este tipo de alergia. Los criterios para comenzar la inmunoterapia son similares a los de los otros himenópteros, pero se considera con más fuerza tratar a niños <16 años con ITV si han experimentado sólo urticaria generalizada. Sólo se han comercializado extractos de cuerpo entero para las pruebas cutáneas diagnósticas y la inmunoterapia.

**Alergia a aeroalergenos.** Los síntomas de la alergia a aeroalergenos de insectos se tratan como otras causas de rinitis (v. cap. 142), conjuntivitis (v. cap. 146) y asma (v. cap. 143) estacionales o perennes.

**PREVENCIÓN.** Es fundamental evitar las mordeduras y las picaduras. Para reducir el riesgo de picadura las personas sensibles deben evitar los elementos atrayentes como los perfumes o las ropas brillantes, llevar guantes cuando practiquen jardinería y llevar pantalones largos y zapatos con calcetines cuando caminen en campo abierto o donde haya hierba. Los repelentes de insectos habituales no protegen frente a los himenópteros. Si se encuentran nidos cerca del domicilio hay que eliminarlos.

Las personas que presenten reacciones cutáneas generalizadas o sistémicas a las picaduras de himenópteros deben tener a su disposición epinefrina autoinyectable. Los adultos que tengan a su cargo niños alérgicos y otros pacientes que puedan autotratarse deben recibir instrucciones acerca de las indicaciones y técnicas de administración de este fármaco. Se debe prestar especial atención en tener un plan de actuación urgente con los niños que se encuentren en centros de día, en colegios o en campamentos. Las personas con riesgo de anafilaxia secundaria a picaduras de insectos deben portar una pulsera de identificación donde se indiquen sus alergias.

La mejor forma de controlar la alergia a aeroalergenos es evitar a los insectos. Esto es especialmente difícil, por ejemplo, en aquellas personas que viven en edificios con múltiples apartamentos donde la erradicación de las cucarachas es muy problemática. La inmunoterapia a veces puede resultar beneficiosa aunque no está claramente documentado.

TABLA 145-1. Indicaciones de la inmunoterapia con veneno (ITV) de himenópteros alados

| SÍNTOMAS                         | EDAD       | PRUEBA CUTÁNEA/<br>LABORATORIO | INDICACIÓN<br>DE ITV    |
|----------------------------------|------------|--------------------------------|-------------------------|
| Reacción local<br>grande         | Cualquiera | No suele estar indicada        | No suele estar indicada |
| Reacción cutánea<br>generalizada | >16 años   | No suele estar indicada        | No suele estar indicada |
|                                  | >17 años   | Resultado positivo             | Sí                      |
| Reacción<br>sistémica            | Cualquiera | Resultado negativo             | No                      |
|                                  |            | Resultado positivo             | Sí                      |
|                                  |            | Resultado negativo             | No                      |

- Bircher AJ: Systemic immediate allergic reactions to arthropod stings and bites. *Dermatology* 2005;210:119-127.
- Brown SGA, Wiese AID, Blackman KE, et al: Ant venom immunotherapy: A double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2003;361:1001-1006.
- Freeman TIM: Hypersensitivity to hymenoptera stings. *N Engl J Med* 2004;351:1978-1984.
- Golden DB, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al: Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004;351:668-674.
- Gruchalla RS: Immunotherapy in allergy to insect stings in children. *N Engl J Med* 2004;351:707-709.
- Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, et al: Stinging insect hypersensitivity: A practice parameter update. / *Allergy Clin Immunol* 2004;114:869-886.
- Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS et al: Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-1080.
- Peng Z, Simons FE: Mosquito allergy: Immune mechanisms and recombinant salivary allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:198-209.

## Capítulo 146 ■ Alergias oculares

Mark Boguniewicz  
y Donald Y. M. Leung

El ojo es un objetivo común de los trastornos alérgicos por su marcada vascularidad y su contacto directo con alérgenos en el ambiente. La conjuntiva es el tejido del ojo externo más activo desde el punto de vista inmunitario. La alergia ocular puede aparecer como una enfermedad de órgano diana aislada o junto con la alergia nasal. Los síntomas oculares pueden afectar de forma significativa a la calidad de vida.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Existen pocas entidades definidas que constituyan la enfermedad ocular alérgica, todas ellas con una afectación bilateral. La sensibilización es necesaria para todas ellas excepto la conjuntivitis papilar gigante. La queratoconjuntivitis vernal y la queratoconjuntivitis atópica pueden amenazar la visión.

**Conjuntivitis alérgica.** La conjuntivitis alérgica es la respuesta de hipersensibilidad más frecuente del ojo y afecta al 25% de la población general y al 30% de los niños con atopía. Se debe a la exposición directa de la mucosa del ojo a los alérgenos ambientales. Los pacientes se quejan de prurito ocular variable en vez de dolor, con aumento del lagrimeo. Los signos clínicos son una inyección conjuntival bilateral con congestión vascular que puede progresar a una quemosis, o tumefacción conjuntival, y lagrimeo. La conjuntivitis alérgica puede ser estacional o, con menos frecuencia, perenne. La conjuntivitis alérgica estacional suele asociarse a la rinitis alérgica (v. cap. 142) y suele deberse a pólenes de ambrosía o de gramíneas. La conjuntivitis alérgica perenne se debe a alérgenos como epitelios de animales o ácaros del polvo presentes a lo largo del año. Los síntomas suelen ser menos intensos que los que produce la conjuntivitis alérgica estacional.

**Queratoconjuntivitis vernal.** La queratoconjuntivitis vernal es una inflamación crónica bilateral de la conjuntiva tarsal superior que se produce en su forma límbica o palpebral. Puede amenazar la visión si hay afectación corneal. Aunque no está mediada por IgE, es más frecuente en niños con alergia estacional, asma o dermatitis atópica. La conjuntivitis vernal afecta a los varones dos veces más que a las niñas y es más común en las personas de origen asiático y africano. Afecta sobre todo a niños en zonas templadas, con exacerbaciones en primavera y verano. Sus síntomas son el prurito ocular intenso exacerbado por la exposición a los irritantes, la luz o la sudoración. Además, los pacientes pueden quejarse de fotofobia intensa, sensación de cuerpo extraño y lagrimeo. Aparecen papilas gigantes, sobre todo en la mucosa tarsal superior, que suelen describirse como un empedrado. Otros signos son una secreción filamentosas o espesa y escasa, papilas en empedrado, puntos amarillos o blanquecinos transitorios en el limbo (puntos de Trantas) y úlceras conjuntivales (puntos de Horner), úlceras corneales en forma de «escudo» y líneas de Dennie (pliegues de Dennie-Morgan), que son pliegues cutáneos simétricos prominentes que se extienden en forma de arco desde el canto interno por debajo y paralelos al borde del párpado inferior. Los niños con conjuntivitis vernal tienen párpados más largos y mensurables, que pueden representar una reacción a la inflamación ocular.

**Queratoconjuntivitis atópica.** La queratoconjuntivitis atópica es una enfermedad ocular inflamatoria crónica que suele afectar a la conjuntiva tarsal inferior. Puede amenazar la visión si hay afectación corneal. Casi todos los pacientes tienen dermatitis atópica y un número significativo padece asma. Es infrecuente que aparezca antes del final de la adolescencia. Los síntomas son el prurito ocular intenso, la quemazón y el lagrimeo, que resultan mucho más intensos que en la conjuntivitis alérgica y persisten durante todo el año. La conjuntiva bulbar está inyectada y quemótica. El eczema palpebral puede extenderse a la piel periorbitaria y a las mejillas, con eritema y descamación gruesa y seca. La blefaritis estafilocócica secundaria ;s común debido a la induración o maceración del párpado.

**TABLA 146-1. Medicamentos oftalmológicos tópicos para la conjuntivitis alérgica**

| FÁRMACO Y MARCAS  | MECANISMO DE ACCIÓN Y POSOLOGÍA  | PRECAUCIONES Y ACONTECIMIENTOS ADVERSOS   |
|---|--|---|
| Clorhidrato de azelastina al 0,05%<br>Optivar   | Antihistamínico<br>Niños >3 a: 1 gota/12 h   | No para tratamiento de irritación relacionada con lentes de contacto; las lentes blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 min tras administración antes de colocar las lentes de contacto blandas  |
| Difumato de emedastina al 0,05%<br>Emadina  | Antihistamínico<br>Niños >3 a: 1 gota/6 h  | Si el ojo está rojo no deben ponerse lentes de contacto blandas. Esperar al menos 10 min tras la administración antes de colocar las lentes blandas   |
| Clorhidrato de levocabastina al 0,05%<br>Liyostin   | Antihistamínico<br>Niños >12 a: 1 gota/6-12 h hasta 2 sem                              | No para pacientes que llevan lentes de contacto blandas durante el tratamiento  |
| Maleato de feniramina al 0,3%/<br>clorhidrato de nafazolina al 0,025%<br>Naphcon-A, Opcon-A | Antihistamínico/vasoconstrictor<br>Niños >6a: 1-2 gotas/6 h                            | Evitar uso prolongado (>3-4 días) para evitar síntomas de rebote. No para uso con lentes de contacto  |
| Cromoglicato sódico al 4%<br>Crolom, Opticrom   | Estabilizador del mastocito<br>Niños >4 a: 1-2 gotas/4-6 h                             | Puede usarse para tratar la conjuntivitis papilar gigante y la queratitis vernal. No para uso con lentes de contacto  |
| Lodoxamida trometamina al 0,1%<br>Alomide   | Estabilizador del mastocito<br>Niños >2 a: 1-2 gotas/6 h hasta 3 meses                 | Puede usarse para tratar la queratoconjuntivitis vernal. No para pacientes que llevan lentes de contacto blandas durante el tratamiento   |
| Nedocromilo sódico al 2%<br>Alocril   | Estabilizador del mastocito<br>Niños >3 a: 1-2 gotas/12 h                              | Evitar llevar lentes de contacto mientras se muestren signos y síntomas de conjuntivitis alérgica   |
| Pemirolast potásico al 0,1%<br>Alamast  | Estabilizador del mastocito<br>Niños >3 a: 1-2 gotas/6 h                               | No para tratamiento de irritación relacionada con lentes de contacto; las lentes blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 min tras administración antes de colocar las lentes de contacto blandas  |
| Clorhidrato de epinastina al 0,05%<br>Elestat   | Antihistamínico/estabilizador del mastocito<br>Niños >3 a: 1 gota/12 h                 | Hay que retirar las lentes de contacto antes de su uso. Esperar al menos 10 min tras administración antes de colocar las lentes de contacto. No para tratamiento de irritación por lentes de contacto   |
| Fumarato de ketotifeno al 0,025%<br>Zaditor   | Antihistamínico/estabilizador del mastocito<br>Niños >3 años 1 gota/8-12 h             | No para tratamiento de irritación por lentes de contacto; las lentes blandas pueden absorber el conservante. Esperar al menos 10 min tras administración antes de colocar las lentes de contacto blandas  |
| Clorhidrato de olopatadina al 0,1%<br>Patanol   | Antihistamínico/estabilizador del mastocito<br>Niños >3 a: 1 gota/12 h (separadas 8 h) |   |
| Ketorolaco trometamina al 0,5%<br>Acular  | AINE<br>Niños >3 a: 1 gota/6 h   | Evitar con aspirina o sensibilidad a AINE. Usar producto ocular con precaución en pacientes con cirugía ocular complicada, deservación corneal o defectos epiteliales, enfermedad de la superficie ocular (p. ej., síndrome del ojo seco), cirugía ocular repetida en poco tiempo, diabetes mellitus o artritis reumatoide; estos pacientes pueden tener riesgo de efecto adverso corneal que puede amenazar la visión. No usar mientras se llevan lentes de contacto |

AINE, Fármaco antiinflamatorio no esteroideo.



**Conjuntivitis papilar gigante.** La conjuntivitis papilar gigante se ha ligado a la exposición crónica a cuerpos extraños, como las lentes de contacto, tanto duras como blandas, las prótesis oculares y las suturas. Los síntomas y signos son el prurito ocular ligero, el lagrimeo y las molestias oculares excesivas con secreción mucoide ligera junto a un exudado blanco o transparente al despertarse, que puede volverse espeso y filante. Pueden aparecer manchas de Trantas, infiltración límbica, hiperemia de la conjuntiva bulbar y edema.

**Alergia de contacto.** La alergia de contacto suele afectar a los párpados, pero también puede afectar a la conjuntiva. Cada vez se reconoce con más frecuencia asociada a una mayor exposición a medicamentos tópicos, soluciones de lentes de contacto y conservantes.

**DIAGNOSTICO.** La conjuntivitis no alérgica puede ser vírica, bacteriana o elamial. Es habitualmente unilateral, pero puede ser bilateral con la aparición inicial de los síntomas en un ojo (cap. 625). Los síntomas son la quemazón o el escozor en vez del prurito y a menudo con sensación de cuerpo extraño. La secreción ocular puede ser acuosa, mucoide o purulenta. Pueden imitar una alergia ocular la obstrucción del conducto nasolagrimal, el cuerpo extraño, la blefaroconjuntivitis, el ojo seco, la uveítis y los traumatismos.

**TRATAMIENTO.** El principal tratamiento de la alergia ocular comprende la evitación de los alérgenos, las compresas frías y la lubricación. Los regímenes terapéuticos secundarios son los antihistamínicos tópicos u orales (v. tabla 142-1) y, si es necesario, los descongestionantes tópicos, los estabilizadores del maslocilo y los antiinflamatorios (tabla 146-1). Los fármacos con actividad dual antihistamínica y bloqueante de los mastocitos constituyen el tratamiento más ventajoso en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica, con una acción rápida de alivio de los síntomas y de modificación de la enfermedad. Los niños se quejan a menudo de escozor y quemazón al administrárseles los preparados oftálmicos tópicos y suelen preferir los antihistamínicos orales para la conjuntivitis alérgica. Es importante no contaminar los medicamentos oculares permitiendo que la punta del aplicador contacte con el ojo o el párpado. El uso de medicamentos enfríos puede reducir parte de las molestias asociadas a su utilización. Los descongestionantes tópicos actúan como vasoconstrictores reduciendo el eritema, la congestión vascular y el edema palpebral, pero no disminuyen la respuesta alérgica. Los efectos adversos a los vasoconstrictores tópicos son la quemazón o el escozor y la hipereemia conjuntival o conjuntivitis de rebote medicamentosa tras su administración crónica. El uso combinado de los antihistamínicos y los vasoconstrictores es más eficaz, que su uso por separado.

El tratamiento terciario de la alergia ocular comprende los corticosteroides tópicos o, rara vez, los orales, y debe realizarse de acuerdo con un oftalmólogo. La administración local de corticosteroides tópicos puede asociarse con mayor presión intraocular, infecciones víricas y formación de cataratas. La inmunoterapia con alérgeno puede ser muy eficaz en la conjuntivitis alérgica perenne y estacional, especialmente cuando se asocia a rinitis. Puede reducir la necesidad de medicamentos tópicos u orales para controlar los síntomas de la alergia.

- Bielory L: Allergic and immunologic disorders of the eye: II. Ocular allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1019-1032.
- Bielory L, Lien KW, Bigelsen S: Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs* 2005;65:215-228.
- Leibowitz HM: The red eye. *N Engl J Med* 2000;343:345-351.
- One SJ, Abelson MB: Allergic conjunctivitis: Update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:118-122.
- Iucci N, Novembre E, Lombardi E, et al: Long eyelashes in a case series of 93 children with vernal keratoconjunctivitis. *Pediatrics* 2005;115:e86-c91.
- Simons FER: Advances in H<sub>1</sub>-antihistamines. *N Engl J Med* 2004;351:2203-2217.
- Stahl JL, Barney NP: Ocular allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:455-459.
- Tanaka M, Dogru M, Takano Y, et al: The relation of conjunctival and corneal findings in severe ocular allergies. *Cornea* 2004;23:464-467.

## Capítulo 147 ■ Urticaria y angioedema (habones) Donald Y. M. Leung y Stephen C. Dreskin

La urticaria y el angioedema afectan al 20% de los sujetos en algún momento de sus vidas. Los episodios de habones que duran <6 semanas se consideran agudos y los que persisten >6 semanas se consideran crónicos. La distinción es importante porque las causas y el mecanismo de la urticaria y los enfoques terapéuticos difieren en cada caso.

**ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.** La urticaria y el angioedema agudos se deben a menudo a una reacción alérgica (mediada por IgE) (tabla 147-1). Esta forma de urticaria es un proceso limitado que se produce cuando un alérgeno activa los mastocitos de la piel. Los alérgenos que pasan a la circulación sistémica que pueden inducir una urticaria generalizada son los alimentos, los fármacos (sobre todo los antibióticos) y los venenos de insectos. Si un alérgeno (látex, epitelio de animales) atraviesa la piel a nivel local, pueden aparecer habones en la zona de exposición. La urticaria aguda también puede deberse a una estimulación no mediada por IgE de los mastocitos causada por los medios de contraste radiológicos, los virus, incluidos la hepatitis B y el de Epstein Barr, los opiáceos y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. El diagnóstico de la urticaria crónica se establece cuando el episodio ha durado al menos 6 semanas, y no es una urticaria física ni una urticaria aguda recidivante por una exposición repetida a una sustancia (tabla 147-2). La urticaria crónica se acompaña a menudo de angioedema. raramente aparece el angioedema sin urticaria.

La urticaria también puede clasificarse según la relación temporal con un estímulo y la duración de un habón típico. Las lesiones que duran al menos 2 horas suelen encontrarse en los habones inducidos por un estímulo físico desencadenante que sólo está presente unos instantes. Se produce una desgranulación rápida del mastocito y la biopsia de tales lesiones revela un infiltrado celular escaso o nulo. Una segunda forma de urticaria puede aparecer espontáneamente y durar 6-36 horas. Estas lesiones suelen tener un infiltrado celular prominente y pueden encontrarse en reacciones a fármacos o alimentos, la urticaria crónica idiopática, la urticaria crónica autoinmunitaria y la urticaria por presión retardada. Se pueden ver reacciones de la enfermedad del suero como manifestación de reacciones a fármacos y la biopsia revela una vasculitis cutánea de vasos pequeños. La urticaria asociada al lupus eritematoso sistémico u otras vasculitis aparecen de forma similar.

Los aspectos atípicos de los habones o los síntomas asociados deben hacernos plantear la posibilidad de que la urticaria o el angioedema sean manifestación de una enfermedad sistémica. Las lesiones que queman

**TABLA 147-1. Causas de la urticaria aguda**

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Alimentos                  | Huevo, leche, trigo, cacahuete, frutos secos de árbol, soja, marisco, pescado, fresas (desgranulación directa de los mastocitos)  |
| Medicamentos               | Sospechar de todos los medicamentos, aunque no precisen receta o sean homeopáticos  |
| Picaduras de insectos      | Hymenoptera (abeja, chaqueta amarilla, avispones, avispas, hormiga de fuego), insectos mordedores (urticaria papulosa)  |
| Infecciones                | Bacterianas (faringitis estreptocócica, <i>Mycoplasma</i> , sinusitis); víricas (hepatitis, mononucleosis [VEB], virus Coxsackie A y B); parasitarias ( <i>Ascaris</i> , <i>Ancylostoma</i> , <i>Echinococcus</i> , <i>Fasciola</i> , <i>Flaria</i> , <i>Schistosoma</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Teniar</i> , <i>Trichinella</i> ); micóticas (dermatofitos, <i>Candida</i> ) |
| Alergia por contacto       | Látex, polen, saliva de animales, ortigas, procesionarias   |
| Reacciones transfusionales | Sangre, fiemoderivados o inmunoglobulinas i.v.  |
| Idiopáticas                |   |

VEB, Virus de Epstein-Barr.  
De Lasley MV, Kennedy MS, Altman LC: urticaria and angioedema. En Altman LC, Becker JW, Williams PV (eds.): *Allergy in Primary Care*. Filadelfia, WB Saunders, 2000, pág. 232.

TABLA 147-2. Causas de la urticaria crónica

|                 |   |
|-----------------|---|
| Idiopáticas     | 75-90% de los casos y 35-40% de los pacientes adultos tienen autoanticuerpos IgG anti-IgE y anti-FcεRI (cadena α del receptor de afinidad alta de la IgE)             |
| Físicas         | Dermografismo<br>Urticaria colinérgica<br>Urticaria por frío<br>Urticaria retardada por presión<br>Urticaria solar<br>Urticaria vibratoria<br>Urticaria por agua      |
| Fieumatológicas | Lupus eritematoso sistémico<br>Artritis reumatoide juvenil  |
| Endocrinas      | Hipertiroidismo<br>Hipotiroidismo   |
| Neoplásicas     | Linfoma<br>Mastocitosis<br>Leucemia   |
| Angioedema      | Angioedema hereditario (déficit autosómico dominante de Inhibidor de C1-esterasa)<br>Angioedema adquirido<br>Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina |

De Lasley MV, Kennedy MS, Altman LC: Urticaria and angioedema. En Altman LC, Becker JW, Williams PV (eds.): *Allergy in Primary Care*. Filadelfia, W B Saunders, 2000, pág. 234.

más que pican, duran >24 horas, no blanquean o se asocian a hemorragia en la piel (púrpura) indican una vasculitis urticarial.

URTICARIAS FÍSICAS. La urticaria y el angioedema inducidos por estímulos físicos comparten la propiedad de ser producidos por factores ambientales, como un cambio de temperatura o un estímulo directo de la piel como la presión, el golpeo, la vibración o la luz (tabla 147-3).

Trastornos que dependen del frío. La urticaria por frío se caracteriza por la aparición rápida de prurito, eritema y urticaria/angioedema localizados tras la exposición a un estímulo frío. La exposición de todo el cuerpo, como la que se produce en la natación, puede provocar una liberación masiva de mediadores vasoactivos y dar lugar a una hipotensión, e incluso a la muerte si no se trata a tiempo. El diagnóstico se confirma mediante pruebas de provocación en busca de una reacción al frío isomórfica colocando un cubilo de hielo en la piel del paciente durante 10-

15 minutos. Las personas con urticaria al frío tienen una reacción positiva al volver a calentarse la piel enfriada. La urticaria por frío se asocia a la presencia de **crioproteínas**, como las aglutininas, las crioglobulinas, el criofibrinógeno y el anticuerpo de Donath Landsteiner que se ve en la sífilis secundaria (hemoglobinuria paroxística fría). En pacientes con crioglobulinas asociadas, las proteínas aisladas parecen transferir la sensibilidad al frío y activar la cascada del complemento al incubarlas en el laboratorio con plasma normal. El término **urticaria por frío idiopática** generalmente se aplica a pacientes sin proteínas plasmáticas circulantes anormales, como las crioglobulinas. La urticaria por frío también se ha descrito tras infecciones víricas. La urticaria por frío debe distinguirse del síndrome autoinflamatorio familiar por frío.

**Urticaria colinérgica.** Esta forma de urticaria se caracteriza por pequeños habones en forma de puntos rodeados de un eritema prominente asociados a el ejercicio, las duchas calientes y la sudoración. Cuando el paciente se enfría, la erupción suele desaparecer en 30-60 minutos. En ocasiones hay además síntomas de un estímulo colinérgico más generalizado, como el lagrimeo, las sibilancias, la salivación y el síncope. Estos síntomas están mediados por fibras nerviosas colinérgicas que inervan la musculatura a través de neuronas parasimpáticas y las glándulas sudoríparas a través de fibras colinérgicas que viajan con los nervios simpáticos. La elevación de la histamina plasmática va paralela al comienzo de la urticaria desencadenada por los cambios de la temperatura corporal.

**Dermografismo.** La capacidad de escribir sobre la piel, denominada dermatografismo (también llamada dermatografismo o urticaria facticia), puede aparecer como un heclio aislado o acompañarse de urticaria crónica u otras urticarias físicas, como la urticaria colinérgica o la urticaria por frío. Se diagnostica observando la piel tras rozarla con un depresor lingual o con la uña. En estos pacientes se produce una respuesta lineal secundaria a la vasoconstricción refleja, seguida de prurito, eritema y un habón lineal.

**Urticaria y angioedema inducidos por presión.** La urticaria inducida por presión difiere de la mayoría de los tipos de urticaria o angioedema en que los síntomas pueden aparecer a las 4-6 horas después de aplicar la presión. El trastorno presenta manifestaciones clínicas heterogéneas, en el sentido de que algunos pacientes pueden quejarse de tumefacción secundaria a la presión con piel de aspecto normal (es decir, sin urticaria), por lo que el término *angioedema* es más adecuado. Otros tienen sobre todo urticaria y pueden no presentar una tumefacción significativa. Cuando hay urticaria, se ve una lesión cutánea infiltrativa caracterizada por un infiltrado perivascular de células mononucleares y un edema dérmico similar al que se observa en la urticaria idiopática crónica. Los síntomas aparecen en las zonas de presión de la ropa; la tumefacción del pie es común después de caminar; y puede haber una tumefacción en la nalga prominente después de haber permanecido varias horas sentado. Este trastorno puede coexistir con la urticaria idiopática crónica o aparecer por separado. El diagnóstico se confirma mediante pruebas de provocación aplicando una presión perpendicular a la piel.

**Urticaria solar.** Este es un trastorno raro en el que se produce una urticaria 1-3 minutos después de exponerse al sol. Primero suele aparecer el prurito, en unos 30 segundos seguido de edema limitado a las áreas expuestas a la luz y rodeado de una zona eritematosa prominente causada por un reflejo axónico. La lesión suele desaparecer 1-3 horas después de evitar la exposición solar. Cuando se exponen grandes áreas del cuerpo pueden aparecer síntomas sistémicos, como la hipotensión y las sibilancias. La urticaria solar se ha clasificado en 6 tipos, según 1) la longitud de onda de luz que induce las lesiones cutáneas y 2) la capacidad o incapacidad de transferir de forma pasiva el trastorno con IgE sérica. El raro error congénito del metabolismo protoporfirina eritropoyética puede confundirse con la urticaria solar por la aparición de prurito y quemazón en la piel expuesta inmediatamente después de haber estado al sol. En la protoporfirina eritropoyética pueden verse hematíes fluorescentes irradiados con luz UV.

**Urticaria por agua.** Los pacientes con urticaria por agua presentan pequeños habones tras el contacto con el agua, sin importar su temperatura, y por tanto son distinguibles de los pacientes con urticaria por frío o urticaria colinérgica. Su presencia se comprueba aplicando directamente compresas con agua.

URTICARIA Y ANGIOEDEMA CRÓNICO IDIOPÁTICO. Se trata de una enfermedad frecuente de origen desconocido que se asocia a menudo con unas pruebas complementarias normales y sin signos de enfermedad sis-

TABLA 147-3. Pruebas diagnósticas para la urticaria y el angioedema

| DIAGNOSTICO  | PRUEBAS DIAGNOSTICAS   |
|--|--|
| Reacciones a alimentos y fármacos                          | Eliminación de causa, pruebas cutáneas y provocación con alimentos sospechosos   |
| Urticaria autoinmunitaria                                  | Prueba cutánea con suero propio; anticuerpos antitiroideos   |
| Tiroiditis   | TSH; anticuerpos antitiroideos   |
| Infecciones  | Cultivos o pruebas serológicas adecuadas   |
| Enfermedades vasculares del colágeno y vasculitis cutáneas | Biopsia cutánea, CH <sub>50</sub> , C1q, C4, C3, factor B, inmunofluorescencia de tejidos, anticuerpos antinucleares, crioglobulinas     |
| Neoplasias malignas  | CHa, C1q, C4, determinaciones de C1-INH con angioedema   |
| Urticaria por frío   | Prueba del cubito de hielo   |
| Urticaria solar  | Exposición a longitud onda de luz definida, protoporfirina en hematíes, protoporfirina fecal y coproporfirina                            |
| Dermografismo  | Rozar con objeto estrecho, (p. ej., depresor lingual, uña)   |
| Urticaria por presión                                      | Aplicación de presión en tiempo e intensidad definidos   |
| Urticaria vibratoria                                       | Vibración durante 4 minutos  |
| Urticaria por agua   | Provocación con agua corriente a diferentes temperaturas   |
| Urticaria pigmentosa                                       | Biopsia cutánea, prueba del dermatografismo  |
| Angioedema hereditario                                     | C4, C2, CH <sub>50</sub> , C1-INH por proteína y función   |
| Urticaria familiar por frío                                | Provocación por exposición al frío, medida de temperatura, recuento de leucocitos, velocidad de sedimentación globular y biopsia cutánea |
| Déficit de inactivador de C3b                              | Determinaciones de C3, factor B, inactivador de C3b  |
| Urticaria crónica idiopática                               | Biopsia cutánea, inmunofluorescencia (resultado negativo), prueba cutánea con suero propio   |

TSH, Tiroestimulina.

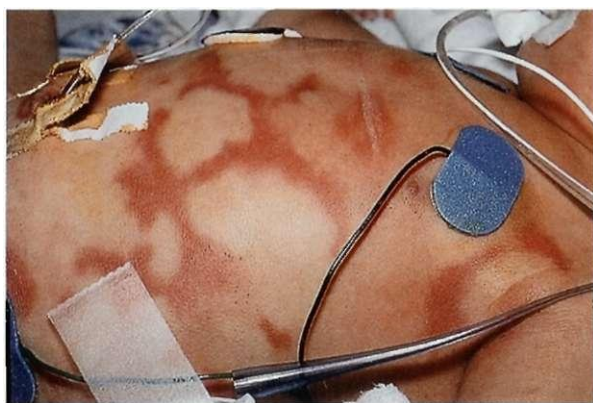


Figura 147-1 Lesiones policíclicas de la urticaria asociada a la infusión de prostaglandin F<sub>2α</sub>. (De Fichenfield LF, Friedan 1J, Esterly NB: *Textbook of Neonatal Dermatology*. Filadelfia, WB Saunders, 2001, pag. 300.)



Figura 147-2 Urticaria anular de causa desconocida. (De Fichenfield LF, Friedan 1J, Esterly NB: *Textbook of Neonatal Dermatology*. Filadelfia, WB Saunders, 2001, pag. 301.)

témica. No parece que la urticaria crónica sea una reacción alérgica. Difiere de las reacciones cutáneas inducidas por alérgenos y de las urticarias físicas en que los estudios histológicos revelan un infiltrado celular predominante alrededor de las pequeñas vénulas. El estudio de la piel revela habones infiltrantes con bordes elevados palpables y con un tamaño o forma a veces variable pero generalmente redondeados.

La biopsia de la lesión típica revela un infiltrado mononuclear perivascular no necrosante. Pueden producirse muchos procesos histopatológicos en la piel y manifestarse en forma de urticaria. Los pacientes con **hipocomplementemia** y **vasculitis cutánea** pueden presentar urticaria o angioedema. La biopsia de estas lesiones en los pacientes con urticaria, artralgias, mialgias y una VSG elevada como manifestaciones de una **venulitis necrosante** puede revelar una necrosis fibrinoide con un infiltrado predominantemente neutrófilo. No obstante, las lesiones urticariales pueden ser indistinguibles de las que se ven en los casos más típicos sin vasculitis.

Existe una asociación entre la urticaria crónica y la presencia de anticuerpos antitiroideos. Estos pacientes suelen tener anticuerpos frente a la tiroglobulina o el antígeno derivado del microsoma (peroxidasa), incluso aunque sean eutiroides. La incidencia de aumento de anticuerpos antitiroideos en los pacientes con urticaria crónica es de alrededor del 12% comparada con la del 3-6% de la población general. Aunque algunos pacientes muestran una reducción clínica de la urticaria tras un tratamiento sustitutivo tiroideo, otros no mejoran con él. Por tanto, algunos investigadores creen que se trata de acontecimientos autoinmunitarios paralelos y asociados, aunque algunos creen que la autoinmunidad tiroidea provoca la urticaria. No existe en la actualidad ninguna prueba sólida que apoye esta última hipótesis.

El 35-40% de los pacientes con urticaria crónica tiene una **prueba cutánea autógena** positiva: si se inyecta suero del paciente por vía intradérmica en la piel, se observa una reacción significativa de habón y eritema. Estos pacientes presentan con frecuencia anticuerpos IgG activadores del complemento dirigidos contra la subunidad  $\alpha$  del receptor de la IgE que pueden entrecruzar estos receptores (subunidad  $\alpha$ ) y desgranular a los mastocitos y los basófilos. Un 5-10% adicional de urticarias crónicas tiene anticuerpos anti-IgE en vez de anticuerpos contra los receptores de la IgE. Estos pacientes, a los que se considera poseedores de una urticaria autoinmunitaria, tienden a mostrar una evolución algo más grave que los pacientes sin signos de autoanticuerpos, pero la diferencia no es llamativa.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico de la urticaria aguda y crónica es sobre todo clínico y exige que el médico sea consciente de las diferentes formas de urticaria.

La **urticaria** consiste en habones elevados, eritematosos, transitorios y pruriginosos con partes superiores planas y edema que pueden hacerse tensos y dolorosos. Las lesiones pueden unirse y formar lesiones policíclicas, serpiginosas o anulares (figs. 147-1 y 147-2). Cada lesión suele durar de 20 minutos a 3 horas y raramente más de 24 horas. Las lesiones de-

saparecen a menudo y vuelven a aparecer. El **angioedema** afecta a los tejidos subcutáneos profundos como los párpados, los labios, los genitales y el dorso de las manos o los pies.

Los fármacos y los alimentos son las causas más comunes de urticaria aguda. Las pruebas cutáneas de la alergia a los alimentos pueden ser útiles para descartar causas de urticaria aguda, especialmente cuando están apoyadas por la anamnesis. La participación del alimento causal puede demostrarse mediante eliminación y después provocación cuidadosa en un ambiente controlado. Sin ninguna pista que sugiera un fármaco o un alimento, generalmente las pruebas de alergia con alimentos y las dietas de alimentación no resultan útiles en la urticaria aguda ni en la crónica. Las pruebas cutáneas con aeroalérgenos no están indicadas a no ser que nos preocupe la posibilidad de una urticaria de contacto (epitelio de animales). El dermatografismo es frecuente en los pacientes con urticaria y puede complicar las pruebas cutáneas al provocar falsas reacciones positivas, aunque esto se suele distinguir.

No es común que se identifique una causa exógena de la urticaria crónica, lo que refleja su naturaleza autoinmunitaria o idiopática. Una prueba cutánea con suero propio es útil para establecer el diagnóstico de urticaria autoinmunitaria. Dentro de poco dispondremos de pruebas de laboratorio para detectar anticuerpos frente al receptor 1 de Fe e (FcεR1). El **diagnóstico diferencial** de la urticaria crónica comprende la mastocitosis cutánea sistémica, los trastornos mediados por el complemento, las neoplasias malignas, las enfermedades del tejido conjuntivo mixtas y las enfermedades ampollosas cutáneas (p. ej., el penfigoide ampolloso) (v. tabla 147-2). En general, las pruebas de laboratorio deben limitarse al hemograma completo con diferencial, la VSG, el análisis de orina, los autoanticuerpos tiroideos y las pruebas de función hepática. Se aconsejan más estudios si el paciente tiene fiebre, artralgias o un aumento de la VSG (v. tabla 147-3). El angioedema hereditario, una forma potencialmente mortal de angioedema asociado a una actividad deficiente del inhibidor de C1, es la forma familiar más importante de angioedema (v. cap. 133.3), pero no se acompaña de una urticaria típica. En los pacientes con eosinofilia deben realizarse estudios de parásitos y huevos en heces porque las infecciones por helmintos se han asociado a la urticaria. Se ha descrito un síndrome de angioedema/urticaria episódico y fiebre con eosinofilia asociada en adultos y niños. Al contrario que otros síndromes hipereosinofílicos, esta entidad tiene una evolución benigna.

La biopsia cutánea para el diagnóstico de una posible **vasculitis urticarial** se recomienda en casos de lesiones de urticaria que persisten en la misma localización >24 horas, que presenten componentes pigmentados o purpúricos y que quemen más que piquen. Las enfermedades vasculares del colágeno, como el lupus sistémico, pueden manifestarse en forma de urticaria vasculitis como síntoma de presentación. La biopsia cutánea en la urticaria vasculitis suele mostrar tumefacción endotelial en las vénulas poscapilares con necrosis de la pared vascular, infiltrado neutrófilo perivenular, diapedesis de los hematíes y depósito de fibrina asociado al depósito de inmunocomplejos.



La **mastocitosis** se caracteriza por una hiperplasia de los mastocitos en la médula ósea, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y la piel. Los electos clínicos de la activación del mastocito son comunes, incluidos el prurito, el enrojecimiento, la urticaria, el dolor abdominal, las náuseas y los vómitos. El diagnóstico se confirma con una biopsia de médula ósea que contiene un número aumentado de mastocitos fusiformes que expresan CD 2 y CD25. La **urticaria pigmentosa** es la manifestación cutánea más frecuente de la mastocitosis y puede presentarse como un signo cutáneo aislado. Aparece como pequeñas máculas o pápulas elevadas de color amarillo a rojo y marrón que forman pápulas al rascarse (**signo de Darier**). Este signo pueden enmascararlo los antihistamínicos. El diagnóstico se confirma con una biopsia cutánea que muestra un aumento de los mastocitos dérmicos.

En cualquier paciente con urticaria crónica deben considerarse las urticarias físicas (v. tabla 147-3). La urticaria papulosa suele aparecer en niños pequeños, generalmente en las extremidades. Se presenta en forma de habones o pápulas muy pruriginosas agrupadas o lineales, sobre todo en zonas de la piel expuestas a las picaduras de los insectos.

La anafilaxis inducida por el ejercicio presenta una combinación variable de prurito, urticaria, angioedema, sibilancias, obstrucción laríngea o hipotensión tras el ejercicio (v. cap. 148). La urticaria colinérgica se diferencia por un resultado positivo en las pruebas de provocación con calor y la rara aparición de shock anafiláctico. La combinación de ingestión de diferentes alérgenos alimentarios (gambas, apio o trigo) y el ejercicio tras la ingestión se ha asociado a la urticaria/angioedema y la anafilaxia. En tales pacientes, el alimento y el ejercicio no producen esta reacción si no están combinados.

El **síndrome de Muckle-Wells** y el **síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF)** son trastornos raros y predominantemente hereditarios que se asocian a cuadros recidivantes de lesiones del tipo urticaria. El síndrome de Muckle-Wells se caracteriza por artritis y dolor en las extremidades y suele aparecer en la adolescencia. Se relaciona con sordera neural progresiva recidivante, aumento de la VSG, hipergammaglobulinemia, amiloidosis renal y un mal pronóstico. El SAFF se caracteriza por un exantema inducido por el frío que tiene características urticariales, pero que raramente es pruriginoso. La exposición al frío da lugar a síntomas adicionales como la conjuntivitis, la sudoración, la cefalea y las náuseas. La longevidad suele ser normal.

**TRATAMIENTO.** La urticaria aguda es una enfermedad autolimitada que requiere poco tratamiento aparte de antihistamínicos. Hidroxizina y difenhidramina son sedantes, pero son eficaces y se usan con frecuencia para tratar la urticaria. Loratadina, fexofenadina y cetirizina también son eficaces y son preferibles porque es menos frecuente que produzcan somnolencia (tabla 147-4). Epinefrina al 1:1.000, 0,01 ml/kg (máximo: 0,3 ml), suele conseguir un alivio rápido de la urticaria/angioedema aguda y grave. Sólo en los episodios muy intensos de urticaria/angioedema se administrarán ciclos cortos de corticosteroides.

La mayoría de las formas de urticarias físicas responde a la evitación de los estímulos desencadenantes combinada con antihistamínicos orales. La excepción es la urticaria por presión retardada, que requiere a menudo corticosteroides orales. La ciproheptadina dividida en dosis es el fármaco de elección en la urticaria inducida por el frío. El tratamiento del dermatografismo consiste en cuidados locales de la piel y antihistamínicos; en los síntomas intensos pueden ser necesarias dosis elevadas. El objetivo inicial del tratamiento es reducir el prurito para que disminuya la estimulación por el rascado. Una combinación de antihistamínicos, cremas solares y evitación de la luz solar son útiles en la mayoría de los pacientes.

La urticaria crónica sólo raramente responde favorablemente a la manipulación de la dieta. El uso combinado de antihistamínicos  $H_1$  y  $H_2$  es a veces útil para controlar la urticaria crónica cuando los antihistamínicos de tipo  $H_1$  no sirven por sí solos, incluso con dosis superiores a las estándar (v. tabla 147-4). Puede servir doxepina, un antagonista de receptores  $H_1$  y  $H_2$ , pero su utilidad es limitada debido a los efectos adversos. Los antihistamínicos del tipo  $H_2$  solos pueden exacerbar la urticaria. Si los habones persisten tras un bloqueo máximo de los receptores  $H_1$  y  $H_2$  o de ambos, el tratamiento más eficaz es el uso de corticoides en días alternos. En general se utilizan 20 mg de prednisona por vía oral en dosis única matutina en días alternos, y la dosis se re-

**TABLA 147-4. Tratamiento de la urticaria y el angioedema**

| CLASE/FÁRMACO   | DOSIS   | FRECUENCIA  |
|---|---|---|
| <b>ANTIHISTAMÍNICOS, TIPO <math>H_1</math> (SEGUNDA GENERACIÓN)</b> |   |   |
| Fexofenadina  | 6-11 a: 30 mg;<br>>12 a: 60 mg                                  | Dos veces al día  |
| Loratadina  | Adulto: 10 mg<br>2-5 a: 5 mg<br>>6 a: 10 mg                     | Una vez al día<br>Una vez al día  |
| Desloratadina   | 6-11 m: 1 mg<br>1-5 a: 1,25 mg<br>6-11 a: 2,5 mg<br>>12 a: 5 mg | Una vez al día  |
| Cetirizina  | 6-24 m: 2,5 mg<br>2-6 a: 2,5-5 mg<br>>6 a: 5-10 mg              | 6-12 m: una vez al día<br>12-24 m: 1-2 veces al día<br>2-12 a: una vez al día |
| <b>ANTIHISTAMÍNICOS, TIPO <math>H_2</math></b>                      |   |   |
| Cimetidina  | Lactantes: 10-20 mg/kg/día;<br>Niños: 20-40 mg/kg/día           | Dividido cada 6-12 h  |
| Ranitidina  | 1 m-18 a: 5-10 mg/kg/día  | Dividido cada 12 h  |
| Famotidina  | 3-12 m: 1 mg/kg/día<br>1-18 a: 1-2 mg/kg/día                    | Dividido cada 12 h  |
| <b>MODIFICADORES DE LA VÍA DE LOS LEUCOTRIENOS</b>                  |   |   |
| Montelukast   | 12 m-5 a: 4 mg<br>6-14 a: 5 mg;<br>>14 a: 10 mg                 | Una vez al día  |
| Zafirlukast   | 5-11 a: 10 mg   | Dos veces al día  |
| <b>FÁRMACOS INMUNOMODULADORES</b>                                   |   |   |
| Ciclosporina  | 4-6 mg/kg/día   | Una vez al día  |
| Sulfasalazina   | >6 a: 30 mg/kg/día  | Dividida cada 6 h*  |
| IGIV  | 400 mg/kg/día   | 5 días consecutivos   |

\*Vigilar tensión arterial, creatinina, potasio y magnesio una vez al mes.

†Exploraciones oftalmológicas cada 6 meses.

‡Vigilar hemograma y pruebas de función hepática a nivel basal, cada 2 semanas durante 3 meses y después cada 1-3 meses.

IGIV, inmunoglobulinas intravenosas.

duce 2,5-5,0 mg cada 3 semanas dependiendo de la respuesta clínica. El objetivo clínico es la reducción lenta del uso de este fármaco. También pueden ser útiles los antileucotrienos combinados con antihistamínicos. El tratamiento con 4-6 mg/kg/día de ciclosporina ha sido eficaz en algunos adultos con urticaria crónica, pero la hipertensión y la nefrotoxicidad limitan su uso. Debe considerarse la retirada de los factores que agraven la urticaria, como los salicilatos, el alcohol o los betabloqueantes. La terapia de la urticaria crónica autoinmunitaria refractaria al tratamiento médico comprende las inmunoglobulinas intravenosas, la plasmaféresis o ambas.

- Boguniewicz M: Chronic urticaria in children. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:13-17.
- Dibbern DA Jr, Dreskin SC: Urticaria and angioedema: An overview. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:141-162.
- Kaplan AP: Chronic urticaria: Pathogenesis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:465-474.
- Poon M, Springs A, Reid C: Do steroids help children with acute urticaria? *Arch Dis Child* 2004;89:85-86.
- Sackesen C, Sekerel BE, Orhan F, et al: The etiology of different forms of urticaria in childhood. *Pediatr Dermatol* 2004;21:102-108.
- Sheikh J: Advances in the treatment of chronic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:317-334.
- Urticaria and angioedema. In Greaves MW, Kaplan AP (eds). New York, Marcel Dekker, 2004.



## Capítulo 148 ■ Anafilaxia

Hugh A. Sampson

y Donald Y. M. Leung

La anafilaxia aparece cuando hay una liberación rápida de mediadores con acciones biológicas potentes derivadas de los mastocitos y los basófilos, que provocan síntomas cutáneos (urticaria, angioedema, enrojecimiento), respiratorios (broncoespasmo, edema laríngeo), cardiovasculares (hipotensión, arritmias, isquemia miocárdica) y gastrointestinales (náuseas, dolor cólico abdominal, vómitos y diarrea).

**ETIOLOGÍA.** Las causas más frecuentes de anafilaxia en los niños son diferentes en los marcos hospitalario y comunitario. La anafilaxia que se produce en el hospital se debe sobre todo a reacciones alérgicas a medicamentos y al látex. La alergia alimentaria es la causa más común de anafilaxia fuera del hospital, y supone alrededor de la mitad de las reacciones anafilácticas publicadas en estudios pediátricos en Estados Unidos, Italia y sur de Australia (tabla 148-1). La alergia al cacahuete es una causa importante de anafilaxia inducida por alimentos, y es responsable de la mayoría de las reacciones mortales y casi mortales. En el hospital, el látex es un problema particular en niños sometidos a múltiples operaciones, como los que tienen espina bífida y trastornos urológicos, y ha llevado a muchos hospitales a emplear productos sin látex. Los pacientes con alergia al látex también pueden experimentar reacciones alérgicas a alimentos por proteínas homologas presentes en ellos, como el plátano, el kiwi, el aguacate, la nuez y la fruta de la pasión.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La incidencia global anual de anafilaxia en Estados Unidos se calcula en 30 casos/100.000 personas/año (81.000 casos al año). Un estudio australiano encontró que el 0,59% de los niños de 3-17 años ha experimentado al menos un episodio anafiláctico.

**PATOGENIA.** Las principales características patológicas de la anafilaxia mortal son: la hiperinsuflación pulmonar aguda, el edema pulmonar, la hemorragia intraalveolar, la congestión visceral, el edema laríngeo, la urticaria y el angioedema. La hipotensión aguda se atribuye a la dilatación motora, a las arritmias cardíacas o a ambas.

La mayoría de los casos de anafilaxia se debe a la activación de los mastocitos y los basófilos a través de moléculas de IgE específicas frente al alérgeno unidas a las células. Los pacientes deben exponerse inicialmente al alérgeno responsable para generar anticuerpos específicos.

**TABLA 148-1. Causas comunes de anafilaxia en niños\***

|  |
|--|
| Alimentos: cacahuetes, frutos secos de árbol (castañas, avellanas, nueces de macadamia, pistachos, nueces de Brasil), leche, huevos, pescado, marisco (gambas, cangrejos, langostas, almejas, vieiras, ostras), semillas (sésamo, semilla de algodón, piñones, psyllium), frutas (manzanas, plátanos, kiwis, melocotones, naranjas, melón), cereales (trigo) |
| Fármacos: penicilinas, cefalosporinas, sulfamidas, antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos, relajantes musculares, vancomicina, dextrano, tiamina, vitamina B <sub>12</sub> , insulina, tiopental, anestésicos locales  |
| Veneno de Hymenoptera: abeja, chaqueta amarilla, avispa, avispon, hormiga de fuego   |
| Látex  |
| Inmunoterapia con alérgenos  |
| Ejercicio: ejercicio específico de alimentos, ejercicio posprandial (sin relación con alimentos específicos)   |
| Vacunas: tétanos, sarampión, parotiditis, gripe  |
| Varios: contrastes radiográficos, gammaglobulina, temperatura fría, quimioterápicos (asparaginasa, ciclosporina, metotrexato, vincristina, 5-fluorouracilo), hemoderivados, aeroalérgenos (ácaros domésticos y de depósito, polen de gramíneas)  |
| Idiopática   |

\*En orden de frecuencia.

De Leung DYM, Sampson HA, Geha RS, y cols.: *Pediatric Allergy Principles and Practice*, St. Louis, Mosby, 2003, pág. 044.

En muchos casos, el niño y el progenitor no son conscientes de la exposición inicial, que puede deberse al paso de proteínas alimentarias a través de la leche materna. Cuando se vuelve a exponer al alérgeno sensibilizador, los mastocitos y los basófilos, y posiblemente otras células como los macrófagos, liberan diferentes mediadores (histamina, triptasa) y citocinas que pueden producir síntomas alérgicos en uno o varios órganos diana. La anafilaxia clínica puede también deberse a mecanismos diferentes de las reacciones mediadas por IgE, lo que a veces se denomina **reacción anafilactoide**, como la liberación directa de los mediadores de los mastocitos por medicamentos y factores físicos (morfina, ejercicio, frío), los trastornos del metabolismo de los leucotrienos (aspirina y antiinflamatorios no esteroideos), los agregados inmunitarios y la activación de complemento (hemoderivados), y probablemente la activación del complemento (contrastes radiográficos, membranas de diálisis).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO.** El comienzo de los síntomas puede variar algo dependiendo de la causa de la reacción. Las reacciones por alérgenos ingeridos (alimentos, medicamentos) tienen un comienzo retardado (desde minutos hasta 2 horas) comparadas con los alérgenos inyectados (picaduras de insectos, medicamentos) y tienden a presentar más síntomas gastrointestinales. Los síntomas iniciales variarán dependiendo de la causa y pueden incluir cualquiera de la siguiente constelación de síntomas: prurito en la boca y la cara, sensación de calor, debilidad y aprensión. Pueden sufrir enrojecimiento, urticaria y angioedema, prurito oral, sensación de ocupación faríngea, tos seca persistente y ronquera, prurito periocular, congestión nasal, estornudos, disnea, tos profunda y sibilancias; náuseas, dolor cólico abdominal y vómitos, en especial con alérgenos ingeridos; contracciones uterinas (que se manifiestan en forma de lumbalgia, que no son infrecuentes en las mujeres); y sensación de mareo y pérdida de conciencia en los casos graves. En las reacciones graves es frecuente encontrar un grado de edema laríngeo obstructivo. Puede no haber síntomas cutáneos en hasta el 20% de los casos, y el inicio agudo de un broncoespasmo intenso en un asmático bien controlado debe hacernos pensar en el diagnóstico de anafilaxia. El colapso brusco en ausencia de síntomas cutáneos debe hacernos sospechar síncope vasovagal, infarto de miocardio, aspiración, embolia pulmonar o crisis epiléptica. El edema laríngeo, especialmente con dolor abdominal, indica un angioedema hereditario (v. cap. 133.3).

**PRUEBAS DE LABORATORIO.** Las pruebas de laboratorio pueden indicar la presencia de anticuerpos IgE frente a una causa sospechosa, pero esto no es definitivo. La histamina plasmática está elevada durante un período corto pero es inestable y difícil de medir en el marco clínico. La **triptasa P plasmática** es estable y permanece elevada varias horas pero a menudo no aumenta, en especial en las reacciones anafilácticas inducidas por alimentos.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de la anafilaxia suele ser claro debido a la naturaleza aguda y espectacular de la combinación característica de manifestaciones cutáneas y respiratorias, en especial cuando se acompaña de hipotensión. El diagnóstico diferencial comprende otras formas de choque (hemorrágico, cardíaco, séptico), reacciones vasopresoras como los síndromes que cursan con enrojecimiento como el síndrome carcinoide, los síndromes por exceso de histamina (mastocitosis sistémica), la ingestión de glutamato monosódico (MSG), la escombroidosis y el angioedema hereditario (v. cap. 133.3).

**TRATAMIENTO.** La anafilaxia es una urgencia médica que exige un tratamiento intensivo con epinefrina **intramuscular**, antihistamínicos H<sub>1</sub> y H<sub>2</sub>, intramusculares o intravenosos, oxígeno, líquidos intravenosos, (3-agonistas inhalados y corticosteroides (tabla 148-2). Los pacientes pueden experimentar una **anafilaxia bifásica**, que se produce cuando los síntomas anafilácticos recidivan tras su aparente resolución. Se desconoce el mecanismo de este fenómeno, pero parece más frecuente cuando el tratamiento se inicia de forma tardía y los síntomas de presentación son más graves. No parece verse afectado por la administración de corticosteroides durante el tratamiento inicial. Más del 90% de las respuestas bifásicas se produce en las primeras 4 horas, de forma que a los pacientes se les debe observar durante al me-

**TABLA 148-2. Tratamiento de un paciente con anafilaxia**

| CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA  | INDICACIÓN Y POSOLOGÍA   | COMENTARIOS; REACCIONES ADVERSAS  |
|--|--|---|
| <b>TRATAMIENTO URGENTE DEL PACIENTE (DEPENDIENTE DE GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS)</b>  |  |   |
| Epinefrina (adrenalina)<br>0,01 mg/kg hasta 0,3 mg   | Diag. de anafilaxia, broncoespasmo, parada cardíaca<br>EpiPen Jr (0,15 mg) i.m. 8-25 kg<br>EpiPen (0,3 mg) i.m. >25 kg   | Taquicardia, hipertensión, nerviosismo, cefalea, náuseas, irritabilidad y temblor   |
| Cetirizina (líquida)   | Antihistamínico (compite por receptor H <sub>1</sub> )<br>0,25 mg/kg hasta 10 mg v.o.  | Hipotensión, taquicardia y somnolencia  |
| Alt: Difenhidramina  | Antihistamínico (compite por receptor H <sub>1</sub> )<br>1,25 mg/kg hasta 50 mg v.o.  | Hipotensión, taquicardia, somnolencia y excitación paradójica   |
| Transporte a servicio de urgencias   |  |   |
| <b>TRATAMIENTO POR PERSONAL DE URGENCIAS (DEPENDIENTE DE GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS)</b>   |  |   |
| Oxígeno complementario y tratamiento de la vía respiratoria  |  |   |
| Epinefrina (adrenalina)<br><br>0,01 mg/kg hasta 0,3 mg   | Diag. de anafilaxia, broncoespasmo, parada cardíaca<br><br>EpiPen Jr (0,15 mg) i.m. 8-25 kg<br>EpiPen (0,3 mg) i.m. >25 kg<br>0,01 ml/kg/dosis de solución 1:1.000 hasta 0,3 ml i.m.<br>0,01 ml/kg/dosis de bolo 1:10.000 lento i.v. | Taquicardia, hipertensión, nerviosismo, cefalea, náuseas, irritabilidad y temblor<br>Puede repetirse cada 10-15 minutos<br><br>En hipotensión intensa                                       |
| Expansores de volumen<br>Cristaloides (salino normal o lactato sódico)<br>Coloides (almidón hidroxietilo)  | 30 ml/kg en primera hora<br>10 ml/kg infusión rápida seguida de lenta  | Velocidad ajustada según respuesta de tensión arterial<br>Velocidad ajustada según respuesta de tensión arterial  |
| Difenhidramina   | Antihistamínico (compite por receptor H <sub>1</sub> )<br>1,25 mg/kg hasta 50 mg i.m.  | Hipotensión, taquicardia, somnolencia y excitación paradójica   |
| Alt: Cetirizina [líquida]<br>Salbutamol nebulizado   | Antihistamínico (compite por receptor H <sub>1</sub> )<br>Agonista $\beta_2$<br>(0,83 mg/ml [3 ml]) con mascarilla con O <sub>2</sub>  | Hipotensión, taquicardia y somnolencia<br>Palpitaciones, nerviosismo, estímulo SMC, taquicardia; uso de epinefrina complementaria cuando aparece broncoespasmo refractario; puede repetirse |
| Corticosteroides<br><br>Solu-Medrol (i.v.)<br>Depo-Medrol (i.m.)<br>Prednisona<br>Para uso v.o.  | Antiinflamatorio<br>1-2 mg/kg hasta 125 mg i.v.<br>1 mg/kg hasta 80 mg i.m.<br>Antiinflamatorio<br>1 mg/kg hasta 75 mg v.o.  | Hipertensión, edema, nerviosismo y agitación  |
| Ranitidina   | Antihistamínico (compite por receptor H <sub>2</sub> )<br>1 mg/kg hasta 50 mg i.v.   | Cefalea, confusión mental<br>Debe administrarse lentamente  |
| Alt: Cimetidina  | Antihistamínico (compite por receptor H <sub>2</sub> )<br>4 mg/kg hasta 200 mg i.v.  | Cefalea, confusión mental<br>Debe administrarse lentamente  |
| Tratamiento tras urgencias   |  |   |
| Antagonista H <sub>1</sub>   | Cetirizina (5-10 mg al día) o lotatadina (5-10 mg al día) 3 días   |   |
| Corticosteroides   | Prednisona oral (1 mg/kg hasta 75 mg) al día durante 3 días  |   |
| Tratamiento preventivo   |  |   |
| Seguimiento para determinar/confirmar causa  |  |   |
| Inmunoterapia para alergia a picaduras de insectos   |  |   |
| Receta de EpiPen y antihistamínico   |  |   |
| Ptopotcionar plan escrito que describa tratamiento urgente para el paciente (puede descargarse de <a href="http://www.foodallergy.org">www.foodallergy.org</a> ) |  |   |
| Educación del paciente   |  |   |
| Información para evitar las causas   |  |   |
| Información sobre el reconocimiento de los primeros signos de la anafilaxia  |  |   |
| Hacer hincapié en tratamiento inicial de los síntomas de alergia para evitar la anafilaxia sistémica   |  |   |
| i.m., Intramuscular; i.v., intravenoso.  |  |   |

nos ese lapso de tiempo antes de darles el alta en el departamento de urgencias.

**PREVENCIÓN.** A los pacientes que experimentan reacciones anafilácticas frente a alimentos se les debe educar en la evitación de los alérgenos, incluidos la lectura de las etiquetas de los alimentos y el conocimiento de posibles contaminaciones y situaciones de alto riesgo, así como en el reconocimiento precoz de los síntomas anafilácticos y la administración rápida de medicamentos urgentes. Cualquier niño con alergia a alimentos y antecedentes de asma, alergia a cacahuets o a frutos secos de árbol o reacciones anafilácticas graves debe recibir un EpiPen (epinefrina), cetirizina en jarabe (o difenhidramina) y un plan de urgencia escrito en caso de ingestión accidental. Se puede descargar un formulario de la Food Allergy & Anaphylaxis Network en [www.foodallergy.org](http://www.foodallergy.org). A los pacientes con alergia al huevo se les debe estudiar antes de aplicarles la vacuna de la gripe o de la fiebre amarilla, que contienen proteínas del huevo. A los niños que experimentan reacciones anafilácticas sistémicas que in-

cluyan síntomas respiratorios frente a las picaduras de insectos se les debe evaluar y tratar con inmunoterapia, que es protectora en más del 90% de los casos. En las situaciones de anafilaxia inducida por ejercicio asociada a alimentos, los niños no deben hacer ejercicio hasta 2-3 horas después de ingerir los alimentos desencadenantes y, como ocurre en los niños con anafilaxia inducida por el ejercicio, deben entrenar con un amigo, aprender a reconocer los signos precoces de la anafilaxia (sensación de calor y prurito facial), interrumpir el ejercicio y buscar inmediatamente ayuda si aparecen los síntomas. Cualquier niño con riesgo de anafilaxia debe recibir medicamentos para el tratamiento urgente, educación y un plan de urgencia escrito en caso de ingestión accidental.

Es preferible utilizar medicamentos orales frente a inyectables para reducir y minimizar las reacciones a fármacos. Pueden emplearse contrastes radiológicos hipoosmolares cuando se sospechen reacciones previas. En los niños sometidos a múltiples intervenciones quirúrgicas se deben utilizar guantes de látex con un bajo contenido alérgico y sin polvo o guantes sin látex.

- American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Position Statement: Anaphylaxis in schools and other childcare settings. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:173-176.
- American Academy of Pediatrics Position Statement: Guidelines for emergency medical care in school. *Pediatrics* 2001;107:435-436.
- American Heart Association 2005 Guidelines for CRP and ECC. Part 10.6 Anaphylaxis. *Circulation* 2005;112:fV143-fV145.
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA: Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-193.
- Dibs SD, Baker MJ: Anaphylaxis in children: A 5-year experience. *Pediatrics* 1997;99:e7.
- Lee JM, Greenes DS: Biphasic anaphylactic reactions in pediatrics. *Pediatrics* 2000;106:762-766.
- Lieberman P, Kemp SF, Oppenheimer J, et al: The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S483-S523.
- Sampson HA: Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601-1608.
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, et al: Symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:571-574.
- Sicherer SH, Foreman JA, Noone SA: Use assessment of self-administered epinephrine among food-allergic children and pediatricians. *Pediatrics* 2000;105:359-362.

## Capítulo 149 ■ Enfermedad del suero

Scott H. Sicherer y Donald Y. M. Leung

La enfermedad del suero es una vasculitis por hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos y sistémica que habitualmente se atribuye a la administración terapéutica de proteínas séricas extrañas.

**ETIOLOGÍA.** Los inmunocomplejos formados por proteínas séricas heterólogas (animales) y la activación del complemento son mecanismos patogénicos importantes en la enfermedad del suero. La disponibilidad de tratamientos médicos alternativos, anticuerpos modificados o creados mediante ingeniería genética y los productos biológicos de origen humano han sustituido al uso de los antisueños no humanos. Las reacciones descritas originalmente como «similares a la enfermedad del suero» se atribuyen ahora a la alergia a los fármacos, en particular los antibióticos (penicilina, cefaclor) y, rara vez, a otras sustancias como la inmunoglobulina humana, los anticuerpos monoclonales humanizados y los venenos de insectos. Seguimos disponiendo de anticuerpos derivados del caballo para tratar picaduras de la araña viuda negra y de diferentes serpientes, para tratar el botulismo y para la inmunosupresión (globulina antitumoral).

**PATOGENIA.** La enfermedad del suero es un ejemplo clásico de reacción de hipersensibilidad de tipo III causada por complejos antígeno-anticuerpo. En el modelo de conejo que utiliza albúmina sérica bovina, los síntomas aparecen al surgir el anticuerpo frente al antígeno inyectado. A medida que la concentración de antígeno libre se reduce y aumenta con los días la producción de anticuerpos, se producen complejos antígeno-anticuerpo de diferentes tamaños de forma análoga a una curva de precipitinas. Mientras que los complejos pequeños suelen circular sin provocar lesiones y los complejos grandes son eliminados por el sistema reticuloendotelial, los complejos de tamaño intermedio que aparecen en el punto de ligero exceso de antígeno pueden depositarse en las paredes de los vasos sanguíneos y en los tejidos. Existen microprecipitados inmunitarios que inducen lesiones vasculares y tisulares mediante la activación del complemento y de los granulocitos.

La activación del complemento (C3a, C5a) favorece la quimotaxis y la adherencia de los neutrófilos en la zona de depósitos de inmunocom-

plejos. El proceso de depósito de inmunocomplejos y de acumulación de neutrófilos puede verse facilitado por el aumento de la permeabilidad vascular debido a la liberación de aminas vasoactivas a partir de los mastocitos tisulares. Los mastocitos pueden activarse por la unión del antígeno a la IgE o por el contacto con anafilatoxinas (C3a). La lesión tisular provoca la liberación de enzimas proteolíticas y radicales de oxígeno a partir de los neutrófilos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los síntomas de la enfermedad del suero suelen comenzar 7-12 días después de la inyección del material extraño, pero pueden aparecer hasta 3 semanas después. El inicio de los síntomas puede acelerarse si hubo una exposición anterior o una reacción alérgica previa al mismo antígeno. Unos días antes del comienzo de los síntomas generalizados, la zona de inyección puede hacerse edematosa y eritematosa. Los síntomas suelen ser la fiebre, el malestar general y la reacción cutánea. La urticaria y las erupciones morbiliformes son los tipos predominantes de erupciones cutáneas, y es frecuente el prurito. En un estudio prospectivo de la enfermedad del suero inducida por la administración de globulina antitumoral equina se observó una erupción inicial en la mayoría de los pacientes. Comenzó en forma de una banda serpiginosa fina de eritema a los dos lados de las manos, los dedos de las manos, los pies y los dedos de los pies en la unión de la piel palmar o plantar con la piel de la superficie dorsolateral. En la mayoría de los pacientes, Petequias y púrpura reemplazaron la banda de eritema, probablemente por un bajo recuento de plaquetas. Otros síntomas fueron edema, mialgias, linfadenopatía, artralgias o artritis de múltiples articulaciones y síntomas gastrointestinales, incluidos dolor, náuseas, diarrea y melena. La enfermedad suele tener un curso autolimitado y recuperarse en 1-2 semanas. Es raro que aparezcan carditis, glomerulonefritis, síndrome de Guillain-Barré y neuritis periférica.

**DIAGNOSTICO.** Suelen ser detectables inmunocomplejos circulantes con valores máximos a los 10-12 días. Las concentraciones séricas del complemento (C3 y C4) generalmente se reducen y alcanzan un valor mínimo alrededor del 10.º día. Puede aumentar la anafilatoxina C3a. La VSG suele estar elevada y a menudo hay trombocitopenia. Pueden verse proteinuria, hemoglobinuria y hematuria microscópica. En la enfermedad del suero causada por proteínas de suero de caballo se pueden encontrar anticuerpos de tipo IgG, IgA, IgM e IgE dirigidos contra diferentes proteínas del suero. Los estudios de inmunofluorescencia de las lesiones cutáneas revelan a menudo depósitos inmunitarios de IgM, IgA, IgE o C3.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento es sobre todo de apoyo con antihistamínicos y analgésicos. Cuando los síntomas son especialmente intensos pueden utilizarse corticosteroides sistémicos. Se administran dosis altas que se reducen con rapidez a medida que el paciente mejora. La utilidad de la extracción extracorpórea de inmunocomplejos circulantes mediante intercambio plasmático requiere un estudio adicional.

**PREVENCIÓN.** El principal modo de intervención de la enfermedad del suero consiste en buscar tratamientos alternativos, si estuvieran disponibles. En algunos casos se puede disponer de preparados no equinos de forma limitada (inmunoglobulina botulínica derivada de seres humanos). Otras alternativas que están apareciendo son los anticuerpos parcialmente digeridos de origen animal y los anticuerpos sintetizados con ingeniería genética (humanizados). El potencial que estos tratamientos tienen de provocar un trastorno del tipo enfermedad del suero parece bajo. Cuando sólo se dispone de antitoxina/veneno equino, deben realizarse pruebas cutáneas antes de administrar el suero. Los resultados de las pruebas cutáneas alérgicas reflejan sobre todo el riesgo de reacciones anafilácticas agudas frente a las proteínas séricas, de manera que una prueba positiva indica una mayor probabilidad y una prueba negativa un riesgo pequeño, pero no nulo, de anafilaxia. Las pruebas generalmente comienzan con una prueba del *prick* utilizando la dilución 1:100 del suero con controles positivos (histamina) y negativos (solución salina) se procede a través de varias dosis cada vez mayores hasta conseguir una respuesta positiva o alcanzar una dosis intracutánea máxima de 0,02 ml de la dilución 1:100. Una respuesta negativa frente a la solución más concentrada indica que es improbable una sensibilidad anafiláctica al suero de caballo. Lamentablemente, las pruebas cutáneas no predicen la probabilidad de aparición de la enfermedad del suero.



En los pacientes con signos de sensibilidad anafiláctica al suero de caballo se debe evaluar la relación riesgo/beneficio para determinar la necesidad de continuar con el tratamiento. Si fuera necesario el suero, se puede administrar de forma satisfactoria mediante un proceso de desensibilización rápida. Este procedimiento varía ligeramente según el fabricante, el grado de sensibilidad estimado y la vía (intravenosa frente a intramuscular/subcutánea). Las dosis iniciales suelen ser muy pequeñas (p. ej., 0,1 ml de suero diluido a 1:100.000-1:1.000) y se administran duplicando gradualmente la dosis, según tolerancia, hasta conseguir la dosis acumulada necesaria. En general puede administrarse toda la antitoxina con total seguridad en 4-6 horas. La desensibilización es transitoria y el paciente puede volver a recuperar su sensibilidad anafiláctica previa. La enfermedad del suero no se evita por desensibilización ni con un tratamiento previo con corticosteroides.

Colombel JF, Loftus KV jr, Tremaine WJ, et al: The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: The Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.

Kojis FG: Serum sickness and anaphylaxis: Analysis of cases of 6,211 patients treated with horse serum for various infections. *Am J Dis Child* 1942; 64:93-143.

Lawley TJ, Biclori L, Gascon P, et al: A prospective clinical and immunological analysis of patients with serum sickness. *N Engl J Med* 1984; 311: 1407-1413.

Offerman SR, Bush SP, Moynihan JA, et al: Crotaline Fab antivenom for the treatment of children with rattlesnake envenomation. *Pediatrics* 2002; 110: 968-971.

**TABLA 150-1. Reacciones adversas a los alimentos**

#### INTOLERANCIA A LOS ALIMENTOS

Factores del anfitrión

Déficit enzimáticos: lactase (primaria o secundaria), fructasa (retraso de la maduración)  
Trastornos digestivos: enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable

Reacciones de idiosincrasia: cafeína en bebidas refrescantes («hiperactividad»)

Psicológicas: fobias a alimentos

Migraña (rara)

Factores de los alimentos

Microorganismos infecciosos: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium*

Toxinas: histamina (escombroidosis), saxitoxina (marisco)

Sustancias farmacológicas: cafeína, teobromina (chocolate, té), triptamina (tomates), tiramina (queso)

Contaminantes: metales pesados, pesticidas, antibióticos

#### HIPERSENSIBILIDAD A LOS ALIMENTOS

Mediadas por IgE

Cutánea: urticaria, angioedema, exantemas morbiliformes y enrojecimiento

Gastrointestinal: síndrome de la alergia oral, anafilaxia gastrointestinal

Respiratorio: rinoconjuntivitis aguda, broncoespasmo (sibilancias)

Generalizada: choque anafiláctico

Mixta, mediada por IgE y células

Cutánea: dermatitis atópica

Gastrointestinal: esofagitis y gastroenteritis eosinofílica alérgica

Respiratoria: asma

Mediadas por células

Cutánea: dermatitis de contacto, dermatitis herpetiforme

Gastrointestinal: enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, proctocolitis y enterocolitis, enfermedad celíaca

Respiratoria: hemodiderosis pulmonar inducida por alimentos (síndrome de Heiner)

Sin clasificar

Anemia inducida por la leche de vaca

## Capítulo 150 ■ Reacciones adversas a los alimentos Hugh A. Sampson y Donald Y. M. Leung

Las reacciones adversas a los alimentos consisten en cualquier reacción no deseada que se produce tras la ingestión de un alimento o de un aditivo alimentario y se dividen clásicamente en intolerancias a alimentos, que son respuestas fisiológicas adversas, e hipersensibilidad a alimentos, que comprenden respuestas innunitarias adversas (tablas 150-1 y 150-2). Como otras enfermedades atópicas, la alergia alimentaria ha aumentado durante los últimos tres decenios, sobre todo en los países «occidentalizados», y ahora se calcula que afecta al 3,5% de la población estadounidense. Hasta el 6% de los lactantes y niños pequeños experimentan reacciones alérgicas a los alimentos en los primeros tres años de vida, incluidos alrededor de un 2,5% con alergia a la leche de vaca, un 1,5% con alergia al huevo y un 0,6% con alergia al cacahuete. La mayoría de los niños «supera» la alergia a la leche y al huevo y alrededor de la mitad lo hace en 2-3 años. Por el contrario, alrededor del 80-90% de los niños que tienen alergia al cacahuete, los frutos secos o el marisco, sigue teniéndola durante toda la vida.

**ETIOLOGÍA.** Las reacciones adversas a los alimentos pueden deberse a intolerancias, que se deben a las propiedades funcionales de los alimentos, o a respuestas fisiológicas del anfitrión como las de hipersensibilidad y las respuestas innunitarias adversas (v. tabla 150-1). Aunque los alimentos representan la mayor carga antigénica a la que se enfrenta el cuerpo, el tejido linfático asociado al intestino (GALT) es capaz de discriminar con facilidad entre alimentos «inocuos» y microorganismos patógenos. La ingestión de alimentos conduce a la tolerancia oral, que es la inducción de anergia del linfocito T y de linfocitos T reguladores que hacen posible que el sistema inmunitario sistémico «ignore» alrededor del 2% de las proteínas antigénicas que normalmente entran en la

circulación sistémica con cada comida. En los lactantes, las barreras funcionales (la acidez del estómago, las enzimas intestinales, el glucocálix) y las barreras innunitarias (la IgA secretoria) son inmaduras y permiten una mayor penetración de los antígenos alimentarios, y el GALT parece menos capaz de «tolerar» que el sistema maduro. En consecuencia, las reacciones de hipersensibilidad a alimentos suelen aparecer durante esta edad susceptible.

**TABLA 150-2. Diagnóstico diferencial de las reacciones adversas a los alimentos**

#### TRASTORNOS DIGESTIVOS (CON VÓMITOS O DIARREA)

Anomalías estructurales (estenosis pilórica, enfermedad de Hirschsprung)

Déficits enzimáticos (primarios o secundarios)

Déficit de disacaridasa: lactosa, fructosa, sucraza-isomaltasa

Galactosemia

Neoplasias malignas con obstrucción

Otras: insuficiencia pancreática (fibrosis quística), enfermedad péptica

#### CONTAMINANTES Y ADITIVOS

Aromatizantes y conservantes: rara vez provocan síntomas

Metabisulfito sódico, glutamato monosódico, nitritos

Pigmentos y colorantes: muy rara vez provocan síntomas (urticaria, eczema)

Tartrazina

Toxinas

Bacterianas, micóticas (aflatoxina), enfermedades relacionadas con pescados (escombroides, ciguatera)

Microorganismos infecciosos

Bacterias (*Salmonella*, *Escherichia coli*, *Shigella*)

Virus (rotavirus o enterovirus)

Parásitos (*Giardia*, *Anisakis simplex* [en pescado])

Contaminantes accidentales

Metales pesados, pesticidas

Fármacos

Cafeína, alcaloide glucosídico solanina (patata), histamina (pescado), serotonina (plátano, tomate), triptamina (tomate), tiramina (queso)

#### REACCIONES PSICOLÓGICAS

Fobias a alimentos



**PATOGENIA.** Las intolerancias a los alimentos se deben a diversos mecanismos, mientras que la hipersensibilidad a éstos se debe de forma predominante a mecanismos mediados por la IgE, células o ambas. En los sujetos susceptibles expuestos a ciertos alérgenos se forman anticuerpos IgE específicos frente a los alimentos que se unen a los receptores Fcε de los mastocitos, los basófilos, los macrófagos y las células dendríticas. Cuando los alérgenos alimentarios atraviesan las barreras mucosas y alcanzan los anticuerpos IgE unidos a las células, se liberan mediadores que inducen vasodilatación, contracción del músculo liso y secreción de moco, lo que da lugar a los síntomas de la hipersensibilidad inmediata. Los mastocitos y los macrófagos activados pueden liberar varias citocinas que atraen y activan a otras células, como los eosinófilos y los linfocitos, lo que conduce a una inflamación prolongada. Los síntomas producidos durante las reacciones agudas mediadas por IgE pueden afectar a la piel (urticaria, angioedema, enrojecimiento), al **aparato digestivo** (prurito oral, angioedema, náuseas, dolor abdominal, vómitos, diarrea), al **aparato respiratorio** (congestión nasal, rinorrea, prurito nasal, estornudos, edema laríngeo, sensación de falta de aire, disnea, sibilancias) y al **sistema cardiovascular** (arritmias, hipotensión, pérdida de conciencia). En la otra forma importante de hipersensibilidad al alimento, los linfocitos, sobre todo los linfocitos T específicos frente al alimento, secretan cantidades excesivas de diferentes citocinas que pueden provocar un proceso inflamatorio «retardado» más crónico que afecta a la piel (prurito, exantema eritematoso), al **aparato digestivo** (caquexia, saciedad precoz, dolor abdominal, vómitos, diarrea) o al **aparato respiratorio** (hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos). Las respuestas mixtas celulares y a través de la IgE frente a alérgenos alimentarios pueden provocar trastornos crónicos, como la dermatitis atópica, el asma y la gastroenteritis eosinófila alérgica.

Los niños que presentan alergias alimentarias mediadas por IgE pueden sensibilizarse a alérgenos alimentarios que atraviesan la barrera gastrointestinal, que son **alérgenos alimentarios de la clase 1**, o a alérgenos parcialmente homólogos, como los pólenes de las plantas, que atraviesan la vía respiratoria, que son **alérgenos alimentarios de la clase 2**. Cualquier alimento puede ser un alérgeno alimentario de la clase 1, pero el huevo, la leche, los cacahuetes, los frutos secos de árbol, el pescado, la soja y el trigo son los responsables de alrededor del 90% de las alergias alimentarias durante la infancia. Se han caracterizado muchas de las proteínas alérgicas principales de esos alimentos (tabla 150-3). Existe una reactividad cruzada variable con otras proteínas dentro de un grupo alimentario. La exposición y sensibilización a estas proteínas se produce a menudo en fases muy tempranas de la vida, porque las proteínas alimentarias intactas pasan al niño a través de la leche materna y, tras la introducción de los alimentos sólidos, muchos padres procuran proporcionar a sus hijos una dieta muy variada. Casi todos los casos de alergia a la leche aparecen a los 12 meses de edad y la alergia al huevo a los 18 meses, y la mediana de edad de las primeras reacciones alérgicas al cacahuate es de 14 meses. Los alérgenos de la clase 2 suelen ser pro-

teínas de plantas o frutas que son parcialmente homologas a las proteínas del polen (v. tabla 150-3). Con la aparición de la rinitis alérgica estacional, debida a los pólenes del abedul, las gramíneas o la ambrosía, la ingestión posterior de ciertas frutas o verduras no cocinadas provoca el **síndrome de la alergia oral**. La ingestión intermitente de alimentos alérgicos provoca síntomas agudos, mientras que la exposición prolongada puede provocar trastornos crónicos, como la dermatitis atópica y el asma. La sensibilidad mediada por células suele aparecer frente a alérgenos de la clase 1.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Desde un punto de vista clínico y diagnóstico, es más útil subdividir los trastornos de hipersensibilidad a alimentos en función del órgano diana predominante y el mecanismo inmunitario (v. tabla 150-1).

**Manifestaciones digestivas.** Los trastornos gastrointestinales en la alergia a los alimentos son a menudo la primera forma de alergia en los lactantes y niños pequeños afectados y habitualmente debutan con irritabilidad, vómitos o «escupidos», diarrea y escaso aumento de peso. Predominan los casos de hipersensibilidad mediada por células, lo que hace que las pruebas de alergia habituales, como la prueba cutánea del *prick* y pruebas de laboratorio para la detección de anticuerpos IgE (RAST), tengan un escaso valor diagnóstico.

El síndrome de la enterocolitis inducida por proteínas alimentarias suele aparecer en los primeros meses de vida con irritabilidad, vómitos prolongados y diarrea, lo que puede provocar deshidratación. Los vómitos generalmente se producen 1-3 horas después de la alimentación, y la exposición continuada puede provocar distensión abdominal, diarrea sanguinolenta, anemia y detención del crecimiento. Los síntomas suelen deberse a la leche de vaca y a fórmulas con proteínas de soja, pero también se deben a proteínas procedentes de la leche materna. Se produce una enterocolitis similar en lactantes más mayores y en niños debida a la sensibilidad al arroz, la avena, el trigo, el huevo, el cacahuate, los frutos secos de árbol, el pollo, el pavo y el pescado. Se produce una hipotensión en el 15% de los casos tras la ingestión del alérgeno.

La proctocolitis inducida por proteínas alimentarias debuta en los primeros meses de vida con heces que presentan hebras sanguinolentas en lactantes con aspecto sano. Alrededor del 60% de los casos se produce entre lactantes que reciben alimentación materna y el resto entre niños alimentados con fórmulas de leche de vaca o de proteínas de soja. La pérdida de sangre es habitualmente moderada, pero puede en ocasiones producir anemia.

La enteropatía inducida por proteínas alimentarias debuta a menudo en los primeros meses de la vida con diarrea, a veces esteatorrea y un escaso aumento de peso. Los síntomas comprenden una diarrea prolongada, vómitos en las 2/3 partes de los casos, detención del crecimiento, distensión abdominal, saciedad precoz y malabsorción. En ocasiones se producen anemia, edema e hipoproteinemia. La **sensibilidad a la leche de vaca** es la causa más frecuente de esta enteropatía inducida por proteínas en los lactantes pequeños, pero también se ha asociado a la sensibilidad a la soja, al huevo, al trigo, al arroz, al pollo y al pescado en niños más mayores, y la **enfermedad celíaca** es la forma más grave de enteropatía inducida por proteínas y aparece en 1:100 a 1:250 de los estadounidenses, aunque puede ser «silente» en muchos pacientes (v. cap. 335.2). La forma completa se caracteriza por una pérdida más extensa de las vellosidades de absorción y una hiperplasia de las criptas que provoca malabsorción, diarrea crónica, esteatorrea, distensión abdominal, flatulencia y pérdida de peso o retraso del crecimiento. No son infrecuentes las úlceras orales y otros síntomas extraintestinales secundarios a la malabsorción. Los sujetos con susceptibilidad genética (HLA-DQ2 o DQ8) sufren una respuesta celular frente a la gliadina desanada por la transglutaminasa tisular (tTGase) que se encuentra en el trigo, el arroz y la cebada.

La **esofagitis eosinofílica alérgica** puede debutar desde la lactancia hasta la adolescencia. En los niños pequeños suele estar mediada por células y se manifiesta en forma de reflujo gastroesofágico (RGE) crónico, vómitos intermitentes, rechazo de los alimentos, dolor abdominal, disfagia, irritabilidad, trastornos del sueño y resistencia al tratamiento con medicamentos tradicionales frente al reflujo. De los niños <1 año con RGE, el 40% tiene reflujo inducido por la leche de vaca. La **gastroenteritis eosinofílica alérgica** se produce en cualquier edad y debuta con síntomas similares a la esofagitis, así como con una pérdida de peso des-

**TABLA 150-3. Alérgenos principales de alimentos**

| CLASE 1<br>ALIMENTO | PROTEÍNA                      | NOMBRE DEL ALÉRGENO  |
|---------------------|-------------------------------|--|
| Leche de vaca       | Caseína<br>(3-lactoglobulina) | Bos d8<br>Bos d5   |
| Huevo               | Ovomucoide                    | Gal d1   |
| Cacahuate           | Vid lina<br>Conglutina        | Ara h1<br>Ara h2   |
| Pescado             | Paralbúmina                   | Gad c1   |
| CLASE 2<br>POLEN    | PROTEÍNA                      | ALIMENTO CON REACTIVIDAD CRUZADA   |
| Abedul              | Bet vi                        | Manzana (Mal d1)<br>Zanahoria (Dau 1)<br>Patata (Sol t1)<br>Cereza (Pru av1) |
| Ambrosia            |                               | Sandia   |
| Abedul              |                               | Melón tipo cantalupo<br>Melón dulce  |

tacada o un retraso del crecimiento, que son las características de este trastorno. Hasta el 50% de los pacientes son atópicos, y sólo en una minoría de los pacientes se han encontrado reacciones mediadas por IgE frente a alimentos. Puede producirse un edema generalizado secundario a la hipoalbuminemia en algunos lactantes con enteropatía perdedora de proteínas acentuada.

El síndrome de la alergia oral es una hipersensibilidad mediada por IgE que aparece en muchos niños mayores con rinitis alérgica por polen de abedul y de ambrosía. Los síntomas suelen limitarse a la orofaringe y constan del inicio rápido de prurito oral, hormigueo y angioedema de los labios, la lengua, el paladar y la garganta, y en ocasiones una sensación de prurito en los oídos y de ocupación faríngea. Los síntomas son generalmente de corta duración y están causados por la activación local de los mastocitos por las proteínas de la fruta y las verduras frescas que muestran reactividad cruzada con el polen de abedul (manzana, zanahoria, patata, apio, avellanas y kiwi) y el polen de ambrosía (plátano, melones como la sandía y el melón cantalupo).

La anafilaxia gastrointestinal suele debutar con un dolor abdominal agudo y vómitos que acompañan a síntomas alérgicos mediados por la IgE en otros órganos diana.

**Manifestaciones cutáneas.** Las alergias alimentarias en la piel también son frecuentes en los lactantes y en los niños pequeños.

La dermatitis atópica es una forma de eczema que generalmente comienza al principio de la lactancia y se caracteriza por prurito, una evolución crónica con recaídas y su asociación al asma y la rinitis alérgica (v. cap. 144). Aunque no suele apreciarse en la anamnesis, al menos  $\frac{1}{3}$  de los niños con dermatitis atópica de moderada a grave tiene alergia alimentaria. Cuanto más pequeño es el niño y más intenso el eczema, más probable es que la alergia a alimentos esté interviniendo en la enfermedad.

La urticaria y angioedema agudos se encuentran entre los síntomas más frecuentes de las reacciones alérgicas a alimentos (v. cap. 147). El inicio de los síntomas puede ser muy rápido, apenas minutos después de la ingestión del alérgeno responsable. Los síntomas se deben a la activación de los mastocitos que portan IgE por la acción de los alérgenos alimentarios circulantes, que se absorben y circulan rápidamente por todo el cuerpo. Los alimentos más frecuentemente incriminados en los niños son el huevo, la leche, los cacahuetes y los frutos secos, aunque cada vez son más frecuentes las reacciones a diferentes semillas (sésamo, semillas de amapola) y frutas (kiwi). Es raro que la urticaria y angioedema crónicos se deban a alergias alimentarias.

**Manifestaciones respiratorias.** La alergia respiratoria a alimentos es infrecuente como síntoma aislado. Aunque muchos progenitores creen que la congestión nasal en los lactantes se debe a menudo a la alergia a la leche, muchos estudios demostraron que éste no es el caso. Los síntomas de rinoconjuntivitis inducida por alimentos normalmente acompañan a los síntomas alérgicos de otros órganos diana, como la piel, y constan de síntomas de rinitis alérgica típicos (prurito periocular y lagrimeo, congestión nasal y prurito, estornudos, rinorrea). Las sibilancias aparecen en alrededor del 25% de las reacciones alérgicas a alimentos mediadas por IgE, pero sólo alrededor del 10% de los asmáticos tiene síntomas respiratorios inducidos por alimentos.

Las reacciones alérgicas a alimentos son la causa aislada más frecuente de anafilaxia en los departamentos de urgencia hospitalarios. Además del inicio rápido de síntomas cutáneos, respiratorios y gastrointestinales, los pacientes pueden presentar síntomas cardiovasculares, como la hipotensión, el colapso vascular y las arritmias cardíacas, probablemente debido a una liberación masiva de mediadores del mastocito. La anafilaxia inducida por el ejercicio y asociada a los alimentos es cada vez más frecuente entre los deportistas adolescentes, en especial del género femenino (v. cap. 148).

**DIAGNOSTICO.** Es necesaria una anamnesis completa para diferenciar si los síntomas de un paciente representan una reacción adversa (v. tabla 150-2), si la reacción adversa al alimento es una reacción de intolerancia o de hipersensibilidad y si esta última es una respuesta mediada por IgE o por células (fig. 150-1). Deben establecerse los siguientes hechos: 1) el alimento sospechoso de provocar la reacción y la cantidad ingerida, 2) el intervalo transcurrido entre la ingestión y la aparición de los síntomas, 3) el tipo de síntomas desencadenados por la ingestión, 4) si ingerir el alimento sospechoso produjo síntomas similares en otras ocasiones, 5) si

son necesarios otros factores incitadores, como el ejercicio y 6) el intervalo transcurrido desde la última reacción al alimento. Las pruebas cutáneas en *prick* y las pruebas radioalergoadsorbentes son útiles para demostrar la sensibilización IgE. Muchas frutas y verduras requieren pruebas con el producto fresco porque las proteínas lábiles se destruyen durante la preparación comercial. Una prueba cutánea negativa prácticamente excluye una forma mediada por IgE de alergia alimentaria. Por el contrario, la mayoría de los niños con pruebas cutáneas positivas frente a un alimento no reaccionará cuando ingieran el alimento, de forma que a menudo son necesarias pruebas más definitivas, como las concentraciones de IgE o la eliminación y provocación con el alérgeno, para establecer el diagnóstico de alergia alimentaria. Las concentraciones séricas de IgE específica frente a alimentos  $>15$  kU/l para la leche ( $>5$  kU/l en niños  $<1$  año),  $>7$  kU/l para el huevo ( $>2$  kU/l en niños  $<3$  años) y  $>14$  kU/l para el cacahuete se asocian a una probabilidad  $>95\%$  de reactividad clínica frente a estos alimentos. Sin una anamnesis clara de reactividad a un alimento y pruebas anticuerpos IgE específicos frente a éste, deben realizarse estudios definitivos antes de recomendar que se evite el alimento o que se sigan dietas muy restrictivas, ya que éstas pueden provocar deficiencias nutricionales, ser impracticables, romper la dinámica familiar y suelen ser fuente de futuros trastornos relacionados con la alimentación. Las reacciones alérgicas a alimentos mediadas por la IgE en general son muy específicas del alimento, de forma que no se aconsejan las dietas de exclusión amplias, como la evitación de todas las legumbres, cereales o derivados animales (tabla 150-4). Lamentablemente, no existen estudios de laboratorio que ayuden a identificar los alimentos responsables de las reacciones mediadas por células. En consecuencia, la única forma de establecer el diagnóstico son las dietas de eliminación seguidas de la provocación con el alimento. Los alergólogos con experiencia en el tratamiento de las reacciones alérgicas a alimentos y capaces de tratar la anafilaxia deben ser los encargados de realizar las provocaciones con alimentos. Antes de iniciar una provocación, se deben eliminar los alimentos sospechosos de la dieta durante 10-14 días en la alergia alimentaria mediada por IgE y hasta 8 semanas en algunos trastornos mediados por células, como la esofagitis eosinofílica alérgica. Muchos niños con reacciones mediadas por células a la leche de vaca no tolerarán hidrolizados y deben recibir productos derivados de aminoácidos (EleCare o Neocate). Si los síntomas continúan sin cambiar y se han utilizado dietas de eliminación adecuadas, es improbable que la alergia alimentaria sea responsable del trastorno del niño.

**TRATAMIENTO.** Los únicos tratamientos validados en la alergia a los alimentos son la identificación y eliminación adecuada de los alimentos responsables de las reacciones de hipersensibilidad. Es muy difícil eli-

**TABLA 150-4. Implicaciones clínicas de las proteínas con reactividad cruzada en la alergia mediada por la IgE**

| FAMILIA DE ALIMENTOS  | RIESGO DE ALERGIA<br>A $>1$ N.º VIBRO<br>(APROXIMADO) |  | MANIFESTACIONES   |
|---|---|--|---|
|   |   |  |   |
| Legumbres   | 5%  |  | Las principales causas de reacciones son cacahuetes, soja, altramuces y garbanzos                                 |
| Frutos secos de árbol<br>(p. ej., avellana, nueces, nueces de Brasil) | 35%   |  | Las reacciones son a menudo graves  |
| Pescado   | 50%   |  | Las reacciones pueden ser graves  |
| Marisco   | 75%   |  | Las reacciones pueden ser graves  |
| Cereales  | 20%   |  |   |
| Leches de mamíferos   | 90%   |  | La leche de vaca tiene mucha reactividad cruzada con la leche de cabra u oveja (92%) pero no con la de yegua (4%) |
| Frutas rosáceas   | 55%   |  | El riesgo de reacciones a más de tres alimentos relacionados es muy bajo ( $<10\%$ )                              |
| Látex y aumentos  | 35%   |  | En sujetos alérgicos al látex, el plátano, el kiwi y el aguacate son las principales causas de reacciones         |

De Sicrier SH: Food allergy. *Lancet*2002;360:701-710.

minar por completo los alimentos comunes (la leche, el huevo, la soja, el trigo, el arroz, el pollo, el pescado, el cacahuete y los frutos secos) por su uso generalizado en diferentes alimentos procesados. La Food Allergy and Anaphylaxis Network ([www.foodallergy.org](http://www.foodallergy.org) o 800-929-4040) proporciona una información excelente para ayudar a los progenitores a enfrentarse a los aspectos prácticos y emocionales que conllevan estas dietas. A los niños con asma y alergia a alimentos mediados por IgE, alergia a cacahuete o frutos secos de árbol o antecedente de reacción grave se les debe proporcionar epinefrina autoinyectable (EpiPen) y un plan de urgencias escrito en caso de ingestión accidental (v. cap. 148). Debido a

que muchas alergias a alimentos se superan, deben realizarse las disposiciones adecuadas para que un alergólogo reevalúe periódicamente al niño con el fin de determinar si ha perdido la reactividad clínica. El tratamiento con inmunoglobulina anti-IgE podría ser un medio más definitivo de tratar la alergia a los alimentos o al menos de elevar el umbral para que aparezcan reacciones adversas.

**PREVENCIÓN.** No existe consenso sobre si pueden evitarse las alergias a alimentos. Sin embargo, varios autores recomiendan retrasar la introducción de los alérgenos alimentarios importantes en los lactantes de fa-

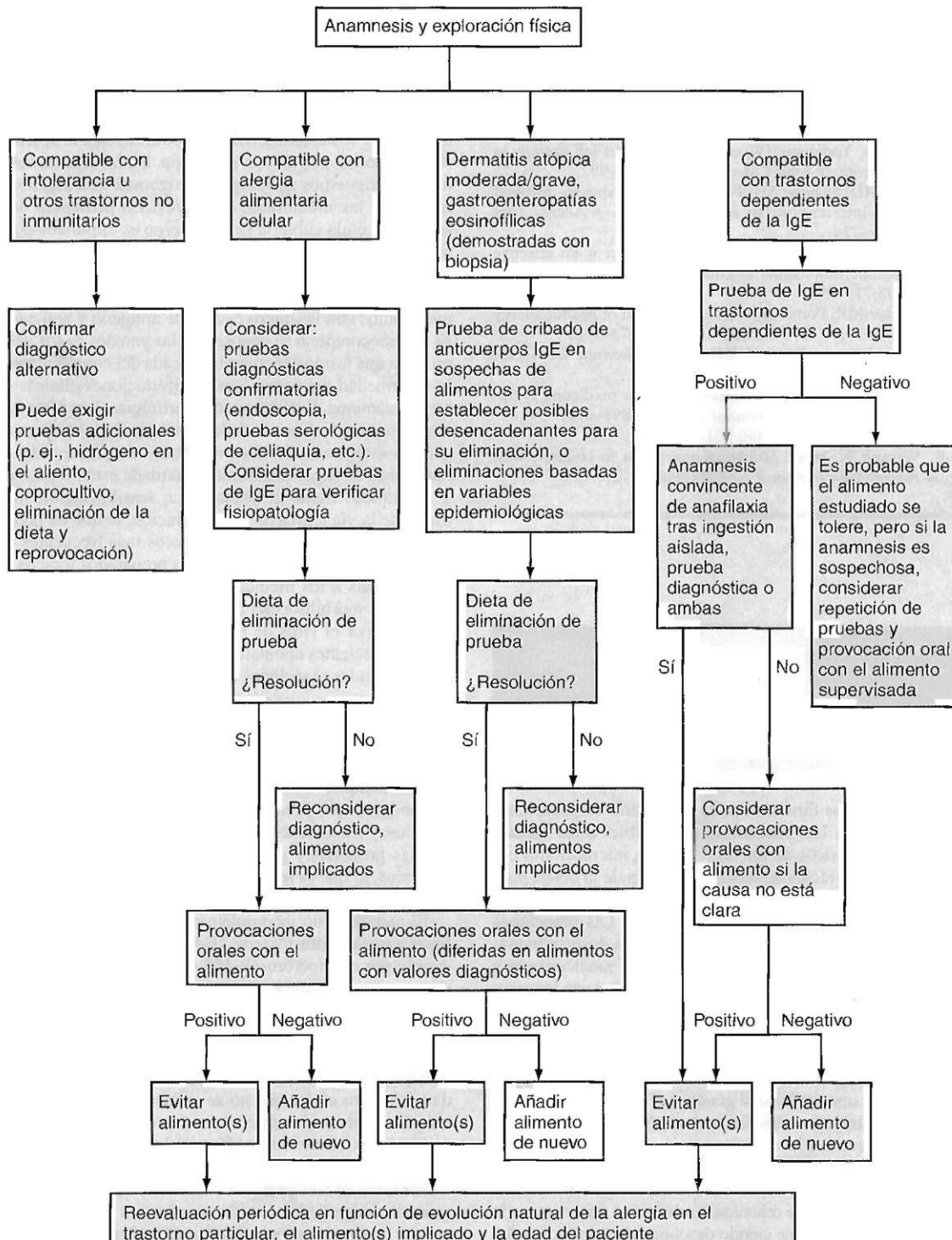


Figura 150-1. Esquema general para el diagnóstico de la alergia a los alimentos. (De Sicherer SH: Food allergy. *Lancet* 2002;360:701-710.)

milias atópicas. Las recomendaciones comprenden la promoción de la lactancia materna con exclusión de la dieta materna de los cacahuets y los frutos secos de árbol y el retraso en la introducción de alimentos alérgicos importantes: la leche de vaca hasta el primer año de edad; el huevo hasta los 18-24 meses y los cacahuets, los frutos secos y los mariscos hasta los 3 años. Como algunos preparados cutáneos contienen aceite de cacahuete y pueden sensibilizar a lactantes pequeños, en especial si tienen inflamación cutánea, estos preparados deben evitarse.

- American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition: Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346-349.
- Bischoff SC, Crowe S: Gastrointestinal food allergy: New insights into pathophysiology and clinical perspectives. *Gastroenterol* 2005;128:1089-1113.
- Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al: Peanut allergy: Recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1195-1201.
- Fleischer DM, Conover-Walker MK, Matsui FC, et al: The natural history of tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1087-1093.
- Lack G, Fox D, Nonhistone BA, et al: Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977-984.
- Leung DYM, Sampson HA, Yunginger JW, et al: Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003;348:986-992.
- Maloney JM, Chapman MD, Sicherer SH: Peanut allergen exposure through saliva: assessment and interventions to reduce exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:719-724.
- Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli F, et al: Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-782.
- Perry TT, Conover-Walker MK, Pomes A, et al: Distribution of peanut allergy in the environment. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:973-976.
- Sampson HA: Update of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-819.
- Sampson FIA: Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-896.
- Sicherer SH: Food allergy. *Lancet* 2002;360:701-710.
- Yu JW, Kagan R, Verrault N, et al: Accidental ingestions in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:466-472.

## Capítulo 151 ■ Reacciones adversas a los fármacos

Mark Boguniewicz  
y Donald Y. M. Leung

Las reacciones adversas a los fármacos pueden dividirse en reacciones predecibles e impredecibles. Las reacciones predecibles a los fármacos, incluidos los efectos tóxicos de los fármacos, las interacciones entre los medicamentos y los efectos adversos, dependen de la dosis, pueden relacionarse con una acción farmacológica conocida del fármaco y aparecen en pacientes sin una susceptibilidad especial. Las reacciones impredecibles a los fármacos son independientes de la dosis, a menudo no se relacionan con las acciones farmacológicas del medicamento y aparecen en pacientes con una predisposición genética. Éstas son las reacciones idiosincrásicas, las reacciones alérgicas (de hipersensibilidad) y las reacciones pseudoalérgicas. Las reacciones alérgicas requieren una sensibilización previa, manifiestan signos o síntomas característicos de un mecanismo alérgico subyacente, como la anafilaxia o la urticaria, y se presentan en sujetos con susceptibilidad genética. Pueden aparecer con dosis significativamente menores a los límites terapéuticos. Las reacciones pseudoalérgicas se parecen a las alérgicas, pero se distinguen de ellas por el hecho de que no participa un mecanismo inmunitario.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La incidencia de reacciones adversas a fármacos en la población general y pediátrica sigue siendo desconocida, aunque los datos procedentes de pacientes hospitalizados muestran que es del 6,7%, con una incidencia del 0,32% de reacciones adversas mortales. Las

reacciones cutáneas son la forma más frecuente de reacción adversa a fármacos, y la ampicilina, la amoxicilina, la penicilina y la trimetoprima-sulfametoxazol son los fármacos más frecuentemente implicados. Aunque la mayor parte de las reacciones adversas a fármacos no parecen de naturaleza alérgica, el 6-10% puede atribuirse a un mecanismo alérgico o inmunitario.

**PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las reacciones adversas a los fármacos mediadas por mecanismos inmunitarios se han clasificado de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs: reacciones de hipersensibilidad inmediata (tipo I), reacciones por anticuerpos citotóxicos (tipo II), reacciones por inmunocomplejos (tipo III) y reacciones de hipersensibilidad retardada (tipo IV). Las reacciones de hipersensibilidad inmediata se producen cuando un fármaco o un metabolito de un fármaco interactúan con anticuerpos IgE específicos contra el medicamento previamente formados y que están unidos a la superficie de los mastocitos tisulares o los basófilos circulantes. El entrecruzamiento de moléculas de IgE adyacente unidas al receptor por el antígeno provoca la liberación de mediadores preformados y recién sintetizados, como la histamina y los leucotrienos que contribuyen a la aparición de la urticaria, el broncoespasmo y la anafilaxia. En las reacciones citotóxicas participan anticuerpos IgG o IgM que reconocen antígenos de fármacos situados en las membranas celulares. En presencia del complemento sérico, la célula cubierta de anticuerpo es eliminada por el sistema monocito-macrofágico o destruida. Ejemplos de esto son la anemia hemolítica o la trombocitopenia inducidas por fármacos. Las reacciones por inmunocomplejo se deben a complejos solubles de medicamentos o sus metabolitos con un ligero exceso de antígeno y anticuerpos IgG o IgM. El inmunocomplejo se deposita en las paredes de los vasos sanguíneos y provoca una lesión al activar la cascada del complemento, como se ve en la enfermedad del suero. Sus manifestaciones clínicas son: fiebre, urticaria, exantema, linfadenopatía y artralgias. Los síntomas suelen aparecer 1-3 semanas después de la última dosis del fármaco causal y se van cuando éste, su metabolito o ambos desaparecen del organismo. Las reacciones de hipersensibilidad retardada están mediadas por linfocitos T específicos frente al fármaco. La sensibilización suele producirse a través de la vía tópica de administración, lo que da lugar a una dermatitis de contacto alérgica. Los fármacos más frecuentes son neomicina y los anestésicos locales presentes en preparados tópicos. Ciertas reacciones adversas a los medicamentos, como la fiebre por fármacos y los exantemas morbiliformes que se ven con ampicilina o amoxicilina en la infección por el virus de Epstein-Barr, no resultan fáciles de clasificar. Estudios recientes apuntan a la intervención de los linfocitos T y los eosinófilos en las reacciones maculopapulares tardías frente a varios antibióticos.

**Metabolismo del fármaco y reacciones adversas.** La mayoría de los fármacos y sus metabolitos no son detectables por el sistema inmunitario hasta que se unen mediante enlaces covalentes a una macromolécula. Este complejo multivalente hapteno-proteína forma un nuevo epítopo inmunógeno que puede provocar respuestas de linfocitos B y T. Las penicilinas y los anticuerpos (3-lactámicos relacionados son muy reactivos con las proteínas y pueden haptener directamente los transportadores proteicos, lo que es responsable de la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad inmunitarias frente a esta clase de antibióticos.

El metabolismo incompleto o tardío en algunos fármacos puede dar lugar a metabolitos tóxicos. Hidroxilamina, un metabolito reactivo producido por el citocromo P-450 oxidativo, puede mediar reacciones adversas a las sulfamidas. Los pacientes que son acetiladores lentos parecen tener un mayor riesgo (v. cap. 56). Además, las reacciones cutáneas en pacientes con SIDA tratados con trimetoprima-sulfametoxazol, rifampicina u otros fármacos pueden deberse a una deficiencia de glutatión que dé lugar a metabolitos tóxicos. Las reacciones de tipo enfermedad del suero en las que no se encuentran inmunocomplejos y que son más frecuentes con cefaclor pueden deberse a una tendencia elevada a una biotransformación hepática de los fármacos en metabolitos tóxicos o inmunógenos.

**Factores de riesgo de las reacciones de hipersensibilidad.** Los factores de riesgo de las reacciones adversas a fármacos son la exposición previa, la reacción previa, la edad (20-49 años), la vía de administración (parenteral o tópica), la dosis (alta) y el esquema de dosificación (intermitente), así como la predisposición genética (acetiladores lentos). No pa-



rece que la atopía predisponga a los pacientes a las reacciones alérgicas a sustancias con una masa molecular baja, pero los pacientes atópicos que presentan reacciones alérgicas tienen un mayor riesgo de presentar una reacción grave. Los pacientes atópicos también tendrían un mayor riesgo de sufrir reacciones pseudoalérgicas inducidas por contrastes radiológicos. La farmacogenómica desempeña una función importante en la identificación de los sujetos con riesgo de sufrir ciertas reacciones a los medicamentos (v. cap. 56).

**DIAGNOSTICO.** Una anamnesis precisa es un primer paso importante para evaluar a un paciente con una posible reacción a fármacos. Es necesario identificar los medicamentos sospechosos con las dosis, vías y fechas de administración, y exposiciones previas. Además, una enfermedad renal o hepática puede influir en el metabolismo del fármaco. Una descripción detallada de las reacciones pasadas puede dar pistas sobre la naturaleza de la reacción adversa. La tendencia de un fármaco en particular a causar una reacción sospechada puede comprobarse consultando el *Physicians' Desk Reference*, el *Dmg Eruption Reference Manual* o directamente al fabricante del medicamento. Es importante, no obstante, recordar que la anamnesis puede no ser fiable y que muchos pacientes están mal diagnosticados de alérgicos a fármacos. Esto puede dar lugar a evitar de forma inadecuada fármacos o clases de fármacos necesarios. Además, apoyarse sólo en la anamnesis puede llevar a un uso excesivo de medicamentos reservados para indicaciones especiales, como la vancomicina en pacientes con sospecha de alergia a la penicilina. Aproximadamente el 80% de los pacientes con antecedentes de alergia a penicilina no tiene resultados positivos en las pruebas de detección de anticuerpos IgE específicos frente a la penicilina.

Las pruebas cutáneas son el método más rápido y sensible de demostrar la presencia de anticuerpos IgE frente a un alérgeno específico. Pueden realizarse con sustancias de masa molecular alta, antisueros extraños, hormonas, enzimas y toxoides. También se pueden realizar pruebas cutáneas fiables con penicilina, pero no con la mayoría de los demás antibióticos. La mayor parte de las reacciones adversas innunitarias a fármacos se debe a metabolitos y no a los compuestos adicionales, y no se han definido los metabolitos de la mayoría de los fármacos aparte de la penicilina. Además, muchos metabolitos son inestables o deben combinarse con proteínas grandes para ser útiles en el diagnóstico. Hay que ser cauto a la hora de interpretar los resultados positivos o negativos de las pruebas realizadas con reactivos no estandarizados, ya que algunos fármacos pueden inducir reacciones irritantes inespecíficas. Mientras que una reacción de habón y eritema es sugerente de anticuerpos de IgE específicos frente a un medicamento, una prueba cutánea negativa no excluye la presencia de tales anticuerpos, porque puede no haberse utilizado el inmunógeno relevante como reactivo de la prueba.

Una prueba cutánea positiva frente a los determinantes principales o secundarios de la penicilina tiene un valor predictivo positivo del 60% de reacción de hipersensibilidad inmediata a la penicilina. Si las pruebas cutáneas frente a los determinantes principal y secundario de la penicilina son negativas, el 97-99% de los pacientes (dependiendo del reactivo usado) (olera el fármaco sin una reacción inmediata. Los valores predictivos positivo y negativo en las pruebas cutáneas frente a antibióticos diferentes de la penicilina no están bien establecidos. Sin embargo, las pruebas cutáneas de hipersensibilidad inmediata positivas con concentraciones no irritantes de antibióticos no penicilínicos incluyen un probable riesgo de reacción inmediata con tales fármacos.

Las pruebas de Coombs directa e indirecta son a menudo positivas en la anemia hemolítica inducida por fármacos. Se ha visto que los análisis de anticuerpos IgG e IgM específicos se relacionan con una reacción al fármaco en las citopenias innunitarias, pero en la mayoría de las demás reacciones estos análisis no son diagnósticos. En general, muchos más pacientes expresan respuestas innunitarias humorales o de linfocitos T frente a determinantes farmacológicos que manifestaciones clínicas. La triptasa sérica está elevada cuando se desgranulan los mastocitos sistémicos y puede verse en la activación farmacológica de los mastocitos, aunque no es patognomónica de hipersensibilidad a fármacos y se pueden observar concentraciones normales de triptasa en anafilaxias bien definidas.

**TRATAMIENTO.** La desensibilización específica, que consiste en la administración progresiva de un alérgeno para que las células efectoras se vuelvan menos reactivas, se reserva a pacientes con anticuerpos IgE

frente a un fármaco en particular en los que no existe ningún medicamento alternativo disponible o adecuado. Se han elaborado protocolos específicos para cada fármaco. La desensibilización debe realizarse en un hospital consultando con un alergólogo y disponiendo de equipos de reanimación en todo momento. Aunque son muy frecuentes las complicaciones leves, como el prurito o el exantema, que responden bien a los ajustes de la dosis del fármaco o de los intervalos de la dosis y a los medicamentos para aliviar los síntomas, pueden aparecer también reacciones sistémicas más graves. La desensibilización oral tiene una menor probabilidad de inducir anafilaxia que la administración parenteral. No suele recomendarse el tratamiento previo con antihistamínicos o corticosteroides.

Con los fármacos que no producen reacciones mediadas por IgE, como trimetoprima-sulfametoxazol, pueden intentarse provocaciones graduales basadas en la administración de dosis cada vez. Mayores del fármaco hasta conseguir una dosis terapéutica. También se pueden realizar provocaciones graduales en pacientes intolerantes a aspirina o a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), sobre todo en personas con reacciones respiratorias. La introducción gradual de un fármaco puede revelar la intolerancia sistémica con suficiente antelación como para evitar la progresión a una reacción grave o que ponga en peligro la vida como un síndrome de Stevens-Johnson o una necrólisis epidérmica tóxica.

**Hipersensibilidad a (3-lactámicos.** La penicilina es una causa frecuente de anafilaxia y es responsable de la mayoría de las muertes por anafilaxia producida por fármacos en Estados Unidos. Aunque se pueden producir reacciones mediadas por IgE tras la administración de penicilina por cualquier vía, la administración parenteral presenta una mayor probabilidad de causar anafilaxia. Si un paciente necesita penicilina y tiene un antecedente sugerente de alergia a este fármaco, es necesario realizarle pruebas cutáneas en busca de IgE específica a penicilina o sus determinantes principales y secundarios. Son necesarias las pruebas cutáneas con determinantes principales y secundarios de penicilina porque alrededor del 20% de los pacientes con una anafilaxia demostrada no muestra reactividad cutánea al determinante principal. Aunque el determinante principal está comercializado, en la actualidad no se autorizan las mezclas de determinantes secundarios y algunos centros las sintetizan. Aunque a menudo se utiliza penicilina G como sustituto de una mezcla de determinantes menores, existe un riesgo pequeño pero significativo de obtener un falso resultado negativo con este método. Por tanto, debe remitirse a los pacientes a un alergólogo para poder realizarles pruebas adecuadas. Si la prueba cutánea es positiva frente a los determinantes principales o secundarios de penicilina, el paciente debe recibir un antibiótico alternativo que no tenga reactividad cruzada. Si se considera necesaria la administración de penicilina, un alergólogo puede realizar una desensibilización en el marco médico adecuado. Las pruebas cutáneas para detectar IgE específica frente a penicilina no son predictivas de reacciones cutáneas retardadas, ampollas ni por inmunocomplejos. Además, no parece que las pruebas cutáneas con penicilina sensibilicen al paciente.

Otros antibióticos (3-lactámicos, como las penicilinas semisintéticas, las cefalosporinas, los carbacefems y los carbapenems comparten el anillo 3-lactámico. Los pacientes con exantema morbiliforme de comienzo tardío con amoxicilina no se consideran en situación de riesgo de sufrir reacciones mediadas por IgE frente a penicilina y no requieren pruebas cutáneas antes de administrar penicilina. Los pacientes con infecciones por el virus de Epstein-Barr tratados con ampicilina o amoxicilina pueden presentar una erupción no pruriginosa en hasta el 100% de los casos. Se producen reacciones similares en pacientes con una elevación del ácido úrico tratados con alopurinol o con leucemia linfocítica crónica. Si el exantema frente a ampicilina o amoxicilina es urticarial o sistémico, o si la anamnesis no está clara, al paciente se le deben realizar pruebas cutáneas con penicilina. Existen informes de anticuerpos específicos frente a cadenas laterales de penicilinas semisintéticas sin la presencia de anticuerpos específicos frente al anillo (3-lactámico, aunque todavía no está clara la importancia clínica de tales anticuerpos.

Se han descrito diferentes grados de reactividad cruzada en las pruebas de laboratorio entre las cefalosporinas y las penicilinas. Aunque el riesgo de reacciones alérgicas a las cefalosporinas en los pacientes con pruebas cutáneas positivas frente a penicilina parece bajo (<2%), se han producido reacciones anafilácticas tras la administración de cefalosporinas en pacientes con antecedentes de anafilaxia por penicilina. Si un pa-

ciente tiene antecedentes de alergia a penicilina y requiere una cefalosporina, es preferible realizar pruebas cutáneas con los determinantes principal y secundarios de la penicilina para ver si el paciente tiene anticuerpos IgE específicos ante este fármaco. Si las pruebas son negativas, el paciente puede recibir más cefalosporina sin mayor riesgo que el que se encuentra en la población general. Si las pruebas son positivas a penicilina, se recomienda administrar un fármaco antibiótico alternativo; realizar una provocación gradual y cauta con monitorización adecuada teniendo en cuenta que puede haber una probabilidad del 2% de inducir una reacción anafiláctica, o bien desensibilizar frente a la cefalosporina necesaria.

Por el contrario, a los pacientes que requieren penicilina y tienen un antecedente de reacción mediada por IgE a una cefalosporina también se les deben realizar pruebas cutáneas con penicilina. Los pacientes con una prueba negativa pueden recibir penicilina. Los pacientes con una prueba positiva deben recibir un medicamento alternativo o se les puede desensibilizar con penicilina. En los pacientes con antecedentes de reacción alérgica a una cefalosporina y que requieren otra, puede realizarse una prueba cutánea con la cefalosporina requerida teniendo en cuenta que su valor predictivo negativo se desconoce. Si la prueba cutánea frente a la cefalosporina es positiva, el significado de la prueba debe comprobarse en sujetos control para determinar si la respuesta positiva está mediada por IgE o es una respuesta irritante. Los fármacos pueden entonces administrarse mediante una provocación gradual o una desensibilización.

Los carbapenems (imipenem y meropenem) son otra clase de antibióticos P-lactámicos con un núcleo bicíclico que muestran un alto grado de reactividad cruzada con penicilina. Al contrario que los antibióticos P-lactámicos, los monobactams (aztreonam) tienen una estructura anular monocíclica. Se ha visto que los anticuerpos específicos frente a aztreonam se dirigen sobre todo a la cadena lateral; los datos indican que el aztreonam puede administrarse con seguridad a la mayoría de las personas con alergia a penicilina.

**Sulfamidas.** El tipo más frecuente de reacción a las sulfamidas es una erupción maculopapular que se asocia a menudo con fiebre que aparece 7-12 días después del tratamiento. Se han sugerido reacciones inmediatas, incluida la anafilaxia, así como otras reacciones inrunitarias. En aquellos sujetos que sufren exantemas maculopapulares tras la administración de sulfamidas se ha visto que son eficaces tanto la provocación gradual como la desensibilización. Estos regímenes no pueden utilizarse en sujetos con antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Las reacciones de hipersensibilidad a sulfasalazina para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal parecen deberse a su porción sulfapiridina. La desensibilización lenta a lo largo de un mes permite que muchos pacientes toleren el fármaco. Además, las formas orales y en enema de 5-ASA, que se considera la sustancia farmacológica activa de sulfasalazina, son tratamientos alternativos eficaces.

**Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.** Las enfermedades ampollosas mucocutáneas inducidas por fármacos engloban un espectro de reacciones, incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (v. cap. 653). El desprendimiento epidérmico de menos del 10% es indicativo de un síndrome de Stevens-Johnson, el de un 30% indica una necrosis epidérmica tóxica y el de un 10-30% un solapamiento entre los dos síndromes. Las características del síndrome de Stevens-Johnson son las máculas purpúricas confluentes en la cara y el tronco y las erosiones mucosas graves y explosivas habitualmente en más de una superficie mucosa, acompañadas de fiebre y síntomas constitucionales. La afectación ocular puede ser particularmente grave y el hígado, los riñones y los pulmones también pueden verse afectados. La necrosis epidérmica tóxica, que parece relacionarse con una apoptosis de los queratinocitos, se manifiesta en forma de áreas generalizadas de eritema confluyente seguidas de necrosis y desprendimiento epidérmico con una afectación intensa de las mucosas. El riesgo de infección y la mortalidad son altos. La biopsia cutánea diferencia la rotura subepidérmica (característica de la necrólisis epidérmica tóxica), de la rotura intraepidérmica (característica del síndrome de la piel escaldada inducido por toxinas estafilocócicas). La eficacia de los corticosteroides en el tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson es discutida pero si se utilizan deben iniciarse lo antes posible en la evolución de la enfermedad. La necrosis epidérmica tóxica debe tratarse en una unidad de quemados.

Los corticosteroides están contraindicados porque pueden aumentar significativamente el riesgo de infección. Se ha visto que las dosis intravenosas elevadas de inmunoglobulinas son beneficiosas en los pacientes con necrólisis epidérmica tóxica, probablemente por una inhibición de la muerte del queratinocito mediada por Fas por los anticuerpos bloqueantes de Fas presentes de forma natural en los preparados de inmunoglobulinas intravenosas.

**Fármacos perioperatorios.** Las reacciones anafilactoides que se producen durante la anestesia general pueden deberse a los fármacos inductores (tiopental) o los relajantes musculares (suxametonio, pancuronio). Los relajantes musculares con un amonio cuaternario (succinilcolina) pueden actuar como antígenos bivalentes en las reacciones mediadas por IgE. Las pruebas cutáneas negativas no predicen necesariamente qué fármaco se tolerará. Siempre debe tenerse en cuenta la alergia al látex en el diagnóstico diferencial de una reacción perioperatoria.

**Anestésicos locales.** Las reacciones adversas asociadas a los anestésicos locales suelen ser sobre todo reacciones tóxicas por una absorción rápida del fármaco, una inyección intravenosa inadvertida o una sobredosis. Los anestésicos locales se clasifican como ésteres del ácido benzoico (grupo I) o amidas (grupo II). El grupo I comprende benzocaína y procaina; el grupo II comprende lidocaína, bupivacaína y mepivacaína. En la sospecha de alergia a los anestésicos locales pueden realizarse pruebas cutáneas seguidas de una provocación gradual o utilizar un anestésico de un grupo diferente.

**Insulina.** La administración de insulina se ha asociado a un espectro de reacciones adversas, como las reacciones sistémicas y locales mediadas por IgE, la anemia hemolítica, la enfermedad del suero y la hipersensibilidad retardada. En general, la insulina humana es menos alérgica que la porcina, que a su vez es menos alérgica que la bovina, pero en algunos pacientes las insulinas porcina o bovina pueden ser las menos alérgicas. Los pacientes tratados con insulina no humana han presentado reacciones sistémicas a la insulina humana recombinante incluso tras la primera exposición. Más del 50% de los pacientes que reciben insulina sintetiza anticuerpos frente al preparado de ésta, aunque puede no haber ninguna manifestación clínica. Las reacciones cutáneas locales no suelen requerir tratamiento y se resuelven continuando la administración de insulina, posiblemente debido a los anticuerpos IgG bloqueantes. Las reacciones locales más graves pueden tratarse con antihistamínicos o dividiendo la dosis de insulina en dos zonas de administración separadas. Las reacciones locales frente al componente protamina de la insulina Hagedorn protamina neutra (NPH) pueden evitarse cambiando a insulina lenta. Las reacciones de tipo inmediato a la insulina, como la urticaria y el choque anafiláctico, son infrecuentes y casi siempre se producen tras reiniciar el tratamiento con insulina en pacientes sensibilizados. Este tratamiento no debe interrumpirse si se produce una reacción sistémica a la insulina; es esencial continuarlo. Las pruebas cutáneas pueden identificar los preparados de insulina menos antigénicos. La dosis tras una reacción sistémica suele reducirse a un tercio y las dosis sucesivas se aumentan en incrementos de 2-5 unidades hasta que se alcanza la dosis que controle la glucosa. Si el tratamiento con insulina se interrumpe durante más de 24-48 horas es necesario realizar pruebas cutáneas con insulina y una desensibilización. La resistencia inmunitaria suele producirse cuando el paciente tiene títulos altos de anticuerpos, sobre todo IgG frente a la insulina. Se produce una rara forma de resistencia a la insulina causada por anticuerpos circulantes frente a los receptores tisulares de ésta en la acantosis nigricans y en la lipodistrofia. Puede haber alergia coexistente a la insulina en hasta una tercera parte de los pacientes con resistencia a la insulina. A alrededor de la mitad de los pacientes afectados le resulta beneficioso cambiar a un preparado de insulina menos reactivo, en función de las pruebas cutáneas.

**Síndrome de hipersensibilidad a los antiepilépticos.** El síndrome de hipersensibilidad a los antiepilépticos (seudolinfoma) es un síndrome en potencia mortal que se produce por la exposición a fármacos antiepilépticos durante periodos variables. Parece deberse a una deficiencia heredada de la epóxido hidrolasa, una enzima necesaria para el metabolismo de los intermediarios del óxido de arena producidos durante el metabolismo hepático de los antiepilépticos. Se caracteriza por fiebre, una erupción maculopapular y una linfadenopatía generalizada junto con la afectación de órganos viscerales que se resuelve con la suspensión del antiepiléptico. El síndrome de hipersensibilidad por fármacos también se ha descrito con minociclina, sulfamidas y dapsona.

**Síndrome del hombre rojo.** Este síndrome se debe a la liberación inespécífica de histamina y se ha descrito más tras la administración de vancomicina por vía intravenosa. Puede evitarse reduciendo la velocidad de infusión de vancomicina y administrando previamente bloqueantes H<sub>1</sub>.

**Contrastes radiográficos.** Durante la administración intravascular de contrastes radiográficos o durante las mielografías o pielografías retrógradas pueden producirse reacciones anafilactoides. No se ha definido ningún mecanismo patogénico único, pero es probable que la activación del mastocito sea responsable de la mayor parte de estas reacciones. También se ha descrito la activación del complemento. No existen pruebas de que la sensibilidad al pescado o al yodo predispongan a las reacciones a los contrastes radiográficos. No se dispone de pruebas predictivas. Los pacientes con perfiles atópicos, que utilizan P-bloqueantes y han sufrido reacciones anafilactoides previas tienen un mayor riesgo. Deben considerarse otras alternativas diagnósticas o administrar contrastes radiográficos de osmolaridad baja con un régimen previo que incluya prednisona oral, difenhidramina y salbutamol con o sin cimetidina o ranitidina.

**Analgésicos opiáceos.** Los opiáceos como morfina y otros relacionados pueden inducir una desgranulación directa de los mastocitos. Los pacientes pueden presentar prurito generalizado con urticaria y en ocasiones sibilancias. Si hay antecedentes indicativos y es necesaria una analgesia, debe considerarse un fármaco no opiáceo. Si esto no controla el dolor, una opción es cambiar a otro opiáceo.

**Aspirina y AINE.** La aspirina y los AINE pueden provocar reacciones anafilactoides o urticaria/angioedema en niños y rara vez asma con o sin rinoconjuntivitis en adolescentes. No hay ninguna prueba cutánea ni de laboratorio que identifique a los pacientes que pueden reaccionar a la aspirina, u otros AINE. Una vez que se ha establecido la intolerancia a la

aspirina o el AINE, se deben evitar estos fármacos o hacer una desensibilización farmacológica y continuar el tratamiento después con aspirina o AINE si está indicado. Los estudios preliminares indican que los pacientes con asma inducida por aspirina toleran los inhibidores de la ciclooxigenasa 2.

Bernstein IL, Gruchalla RS, Lee RE, et al (eds): Disease management of drug hypersensitivity: A practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:678-679.

Campione E, Marulli GC, Carrozzo AM, et al: High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: Efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2003;83:430-432.

Carroll MC, Yueng-Yue KA, Esterly NB, et al: Drug-induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. *Pediatrics* 2001;108:485-492.

Gruchalla RS: Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S548-S559.

Gruchalla RS, Pirmohamed M: Antibiotic allergy. *N Engl J Med* 2006;354:601-608.

Kelkar PS, Li JT: Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 2001;345:804-809.

Macy E, Mangat R, Burchette RJ: Penicillin skin testing in advance of need: Multiyear follow-up in 568 test result-negative subjects exposed to oral penicillins. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1111-1115.

Sampson HA, Munoz-Furlong A, Bock SA, et al: Symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:584-591.

Yawalkar N, Shrikhande M, Eiari Y, et al: Evidence for a role for 11-5 and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1171-1176.

# Parte XV ■ Enfermedades reumáticas de la infancia (enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades vasculares del colágeno)

## Capítulo 152 Evaluación de la sospecha de enfermedades reumáticas

Las enfermedades reumáticas se deben a procesos autoinmunitarios que provocan una inflamación de los órganos diana. Como pueden afectar-se muchos órganos, las enfermedades reumáticas deben considerarse ante una amplia variedad de síntomas de presentación. En algunos casos raros los niños presentan **síndromes solapados** con manifestaciones que cumplen los criterios de más de una enfermedad reumática. El término **enfermedad mixta del tejido conjuntivo** se utiliza a menudo para describir un síndrome de solapamiento, en especial entre mujeres adultas, caracterizado por fiebre, fenómeno de Raynaud, exantema cutáneo, artritis y miositis. Los niños pueden tener también una **enfermedad del tejido conjuntivo indiferenciada** cuyas manifestaciones indican poderosamente una enfermedad reumática específica pero no cumplen los criterios diagnósticos de ella.

Como no disponemos de pruebas diagnósticas específicas, es fundamental excluir enfermedades que no sean reumáticas y causen síntomas parecidos. Tras una evaluación cuidadosa que excluya las causas no reumáticas, puede considerarse el tratamiento de la enfermedad reumática sospechada dependiendo del riesgo que supondría no tratarla. Una vez excluidas causas malignas e infecciosas, un niño con una pleuropneumonía y una anemia con una prueba de Coombs positiva pero sin anticuerpos antinucleares (ANA, del inglés *antinuclear antibodies*) puede ser candidato para un tratamiento corticosteroideo provisional.

No siempre es posible diagnosticar precozmente la enfermedad reumática porque las manifestaciones diagnósticas pueden tardar meses o, raramente, años en aparecer tras la presentación inicial. En estas circunstancias son necesarias las evaluaciones clínicas repetidas y la revisión del diagnóstico diferencial. Un niño que cumple los criterios de una artritis reumatoide juvenil (ARJ) puede, al cabo de los años, presentar anemia, diarrea y un aspecto histológico en la muestra de biopsia del intestino delgado más compatible con una enfermedad inflamatoria intestinal. Algunos pacientes con una ARJ, sobre todo los que debutan con títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA), pueden presentar un **lupus eritematoso sistémico (LES)** años después de la presentación inicial. A un niño que debuta con **poliartritis poliarticular** que más tarde presenta una debilidad desproporcionada a la sinovitis se le puede diagnosticar una **miositis inflamatoria**, como la **dermatomiositis juvenil**.

**ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.** Las enfermedades reumáticas se caracterizan por **respuestas autoinmunitarias**. El sistema inmunitario responde normalmente a los virus, las bacterias y otras moléculas extrañas pero no monta reacciones frente a moléculas propias. Esta propiedad de la **tolerancia** a lo propio se pierde en las enfermedades reumáticas. Dos

posibles explicaciones de la autorreactividad que no se excluyen mutuamente son: 1) la similitud entre las moléculas extrañas y las propias que son reconocidas por las células inmunitarias, sobre todo los linfocitos T, y 2) las infecciones víricas y de otros tipos que incitan respuestas inmunitarias exageradas o prolongadas que de otra forma serían autolimitadas. Ciertos factores genéticos, como alelos específicos del antígeno leucocitario humano (HLA), pueden influir en la propensión a la aparición de estas enfermedades, mientras que otros factores, como los relacionados con los niveles basales de actividades inmunitarias, pueden afectar a su gravedad.

Muchas enfermedades reumáticas se caracterizan por una serie de acontecimientos celulares y moleculares anormales. Los linfocitos T reconocen virus y otros antígenos extraños que se disponen en la hendidura de la molécula de HLA en las superficies de las células presentadoras de antígenos. Se liberan señales moleculares que activan otras células, como los macrófagos, que producen citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 1 (IL-1) y la IL-6. Estas citocinas provocan lesiones tisulares directamente y mediante la atracción de otras células inflamatorias a la zona afectada. A veces se produce una lesión tisular adicional mediada por los linfocitos B, activados por los linfocitos T cooperadores para que produzcan un exceso de anticuerpos, incluidos autoanticuerpos que se unen a antígenos propios. Las células normales en los órganos diana pueden destruirse también por una citólisis mediada por la fijación del complemento, los efectos directos o indirectos del TNF- $\alpha$  o los efectos de los linfocitos citotóxicos espontáneos o T citotóxicos.

La respuesta autoinmunitaria puede afectar a la función de otros muchos órganos. Por ejemplo, la IL-6 y otras citocinas pueden unirse a receptores neuronales presentes en el sistema nervioso central, provocando fiebre, y también puede interferir con la actividad osteoblástica y provocar una osteopenia. Las moléculas producidas fuera del sistema inmunitario pueden, a su vez, ejercer algún efecto sobre las respuestas inmunitarias. Durante una respuesta inmunitaria normal, las citocinas inducen a las vías neuroendocrinas para producir cortisol, que suprime la inmunidad celular y humoral. Es posible que los defectos en estas vías amplifiquen las respuestas autoinmunitarias. La mayor incidencia de algunas enfermedades reumáticas en las mujeres puede atribuirse a la propiedad de las hormonas sexuales femeninas de aumentar las respuestas inmunitarias celulares.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Una anamnesis completa es importante para ayudar a distinguir los trastornos reumáticos de otras enfermedades. Los padres de niños con fobias escolares se muestran a menudo ansiosos sobre la vuelta de sus hijos al colegio. Por el contrario, los padres de niños con enfermedades reumáticas suelen estar más preocupados por las ausencias escolares.

Ciertos síntomas y signos clásicos, aunque inespecíficos, indican con fuerza una enfermedad reumática o de otro tipo (tabla 152-1). Los niños con una ARJ o una artritis reactiva postinfecciosa pueden referir rigidez matutina. Los exantemas faciales en los niños con síntomas articulares o debilidad indican un **lupus** o una **dermatomiositis**. El fenómeno



**TABLA 152-1.** Síntomas indicativos de enfermedades reumáticas

| SÍNTOMAS         | ENFERMEDADES REUMÁTICAS  | ALGUNAS POSIBLES ENFERMEDADES NO REUMÁTICAS QUE PRODUCEN SÍNTOMAS SIMILARES                         |
|------------------|--|---|
| Fiebre           | Artritis reumatoide juvenil sistémica  | Neoplasias malignas, infecciones, enfermedad inflamatoria intestinal, síndromes de fiebre periódica |
| Artralgias       | Artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, fiebre reumática, dermatomiositis juvenil, esclerodermia | Hipotiroidismo, traumatismo, artritis reactiva, endocarditis, otras infecciones                     |
| Debilidad        | Dermatomiositis juvenil  | Distrofias musculares, otras miopatías  |
| Exantema malar   | Lupus eritematoso sistémico  | Dermatitis fotosensible, eritema infeccioso   |
| Dolor torácico   | Artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico (asociado a pericarditis o costochondritis)               | Costochondritis (aislada), fractura costal, pericarditis vírica                                     |
| Dolor de espalda | Artritis reumatoide juvenil, espondiloartropatía   | Microfractura vertebral, discitis, tumor intrarraquídeo, espondilólisis, espondilolistesis          |

de Raynaud puede ser un fenómeno primario, o puede ser un síntoma de presentación en niños con esclerodermia, lupus y síndromes reumáticos solapados. La debilidad puede deberse a distrofias musculares, miositis víricas y miopatías inflamatorias, entre las que es más común la dermatomiositis juvenil. La artritis monoarticular cerca de la zona del traumatismo puede indicar una enfermedad no reumática, como la hemartrosis, un menisco roto o una osteocondritis. Una marcha anormal se asocia a muchos problemas ortopédicos, como la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, así como a la ARJ. La incapacidad para caminar exige una atención inmediata para excluir trastornos como la neuropatía, la osteomielitis o las neoplasias malignas. El antecedente de viajes al extranjero, enfermedades entéricas en la familia o exposición a reptiles puede llevar a una artritis reactiva tras una infección entérica. La exposición a una garrapata plantea la posibilidad de una artritis de Lyme.

A menudo se ve fiebre en los niños con enfermedades reumáticas, y la fiebre en picos alta que retorna a su valor basal o menos es típica de la ARJ sistémica. La fiebre no es específica de las enfermedades reumáticas y es necesario realizar una evaluación en busca de infecciones o neoplasias malignas. Si la fiebre persiste a pesar de una evaluación sin observaciones claras, hay que considerar los síndromes autoinflamatorios con fiebre periódica. Los síndromes con fiebre periódica tienen características particulares que no son típicas de las enfermedades reumáticas autoinmunitarias (v. cap. 162). Estos síntomas autoinflamatorios se asocian a menudo a mutaciones de un gen que codifica moléculas producidas por células autoinmunitarias más primitivas (macrófagos) que suelen regular la inflamación. Las enfermedades reumáticas se asocian a menudo a ciertos HLA múltiples y a otros alelos génicos que dan lugar a una actividad autoinmunitaria dirigida por linfocitos T y B.

**EXPLORACIÓN FÍSICA.** La exploración física ayuda a identificar los órganos afectados. Debido a que las enfermedades reumáticas pueden tardar un tiempo en evolucionar, a menudo es importante realizar exploraciones repetidas para detectar nuevas manifestaciones. El aspecto general puede sugerir ciertos diagnósticos. Un estado de ánimo deprimido y ansioso puede indicar una enfermedad psiquiátrica. La ausencia de movimientos normales en la camilla puede deberse a debilidad muscular, artritis, enfermedad del sistema nervioso central o alteración esquelética. La pérdida de peso o la menor velocidad de crecimiento pueden reflejar una malnutrición por una enfermedad inflamatoria intestinal.

Los signos aparentemente aislados pueden ser pistas importantes de la afectación de un órgano en estas enfermedades. Puede aparecer un roce pericárdico con ortopnea en la pericarditis debida al lupus o la ARJ sistémica. Se ven lesiones persistentes en la mucosa oral en el lupus y la enfermedad de Behcet (v. cap. 312). Otra afectación mucosa, como una tumefacción lingual o labial, plantea la posibilidad de una enfermedad de Kawasaki, el síndrome de Stevens-Johnson o la escarlatina. La inyección conjuntival podría ser una epiescleritis del lupus, una inflamación conjuntival de la enfermedad de Kawasaki o una uveítis. La uveítis en los niños con ARJ es una indicación para una exploración con lámpara de hendidura. Aunque los síntomas articulares persistentes indican una ARJ, puede haber otras enfermedades reumáticas con artritis, como el lupus y la dermatomiositis. A todos los niños con síntomas articulares se les debe preguntar sobre la presencia de debilidad muscular, que es característica de la dermatomiositis y la enfermedad mixta de tejido conjuntivo.

La exploración articular puede detectar artritis, que puede ser infecciosa, reumática o secundaria al traumatismo. La artritis es evidente por la tumefacción articular o la combinación de dolor y limitación del movimiento. Se ven **artralgias**, o dolor en alguna articulación en los

extremos de la amplitud de movimiento, en los traumatismos, las artralgias psicógenas, las enfermedades por inmunocomplejos o los inicios de las enfermedades reumáticas que todavía no pueden diagnosticarse de forma específica. La exploración neurológica puede identificar deficiencias focales debido a lesiones intracraneales o intravertebrales, así como debilidad muscular. El dolor a la palpación a lo largo de los huesos largos o las costillas no es típico de las enfermedades reumáticas, pero plantea la posibilidad de una leucemia o un neuroblastoma.

Los dolores del crecimiento son típicos en los niños de 4 a 8 años de edad, suelen ser bilaterales sobre la cara anterior del muslo, en la pantorrilla o por detrás de la rodilla y son intermitentes. Los niños con dolores del crecimiento tienen una exploración física y unas pruebas de laboratorio normales.

El **eritema nudoso**, un exantema caracterizado por nodulos eritematosos dolorosos pretibiales que se encuentran en la dermis profunda y en el tejido subcutáneo (fig. 152-1), es una reacción de hipersensibilidad debida a ciertas infecciones, enfermedades inflamatorias o fármacos (v. cap. 659). Ante un eritema nudoso deben considerarse las posibles causas subyacentes. Las infecciones frecuentes que lo producen son la faringitis por estreptococo de grupo A, la tuberculosis, *Yersinia*, la histoplasmosis y la coccidiomicosis. El eritema nudoso es a veces la primera manifestación de la enfermedad inflamatoria intestinal, la sarcoidosis o la espondiloartropatía. Puede aparecer también tras la exposición a sul-



Figura 152-1. Nodulos eritematosos y placas de eritema nudoso presentes en la zona anterior de las dos piernas. La piel situada sobre las lesiones es roja, lisay brillante. Los nodulos suelen ser dolorosos a la presión. El eritema nudoso se considera una reacción de hipersensibilidad y puede asociarse a diversas enfermedades, como la sarcoidosis, la colitis ulcerosa y las infecciones, incluidas las causadas por el estreptococo del grupo A, la tuberculosis y la coccidiomicosis. (Reproducida de *Clínica! Slide Collection on the Rheumatic Diseases*; Copyright 1991, 1995, 1997, con autorización de la Sociedad Americana de Reumatología.)

**TABLA 152-2. Anticuerpos antinucleares específicos y enfermedades asociadas**

| ANTIGENO           | ENFERMEDAD  |
|--------------------|---|
| Histona            | Lupus inducido por fármacos                                     |
| Ribonucleoproteína | Enfermedad mixta del tejido conjuntivo                          |
| Pm-Scl1            | Esclerodermatomiositis  |
| Self               | Esclerodermia   |
| Sm                 | Lupus eritematoso sistémico                                     |
| Ro/SSA             | Síndrome de Sjogren, bloqueo cardíaco congénito, eritema anular |
| La/SSB             | Síndrome de Sjogren   |

La prueba de anticuerpos antinucleares (ANA) es una prueba de detección selectiva y no determina contra qué antígenos nucleares conocidos o desconocidos se dirige el anticuerpo antinuclear. Los ANA elevados de forma inespecífica pueden detectarse en niños sanos, habitualmente en un título bajo, y en las personas con varias enfermedades reumáticas y no reumáticas. Estos patrones específicos de ANA anteriores se asocian de forma característica a las enfermedades correspondientes, pero a veces se encuentran en pacientes sin manifestaciones indicativas ni diagnósticas.

famidas, difenilhidantoína o anticonceptivos orales. Las lesiones evolucionan de un eritema a un color violáceo, pueden ser a veces planas y en casos graves afectar a toda la pierna y raramente a los pies o los brazos. Pueden aparecer nuevos brotes de nodulos a lo largo de varias semanas. El eritema nudoso se acompaña a veces de fiebre y debe distinguirse de la celulitis, las picaduras de insectos, la tromboflebitis y las infecciones micóticas cutáneas. Se resuelve con el tratamiento eficaz de la causa subyacente. El tratamiento de apoyo del dolor intenso comprende el reposo en cama, la elevación de las piernas y los analgésicos.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** La velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C-reativa son útiles para descartar enfermedades infecciosas y reumáticas. Un valor normal de VSG no excluye un trastorno reumático. Las infecciones suelen dar lugar a aumentos transitorios de la VSG. Los valores elevados que persisten más de unas semanas requieren una evaluación adicional que depende de los síntomas asociados, las observaciones físicas u otras anomalías de laboratorio.

La determinación de ANA es una prueba de cribado de la presencia de anticuerpos específicos frente a constituyentes nucleares, algunos de los cuales se han caracterizado (tabla 152-2). Un título positivo (>1:80) es un reflejo inespecífico de un aumento de la actividad linfocitaria. Los ANA son positivos en niños con enfermedades reumáticas y otras enfermedades como la púrpura trombocitopenia idiopática, la enfermedad de Crohn, la hepatitis autoinmunitaria crónica, la enfermedad de Graves y rara vez la leucemia o el linfoma. Los niños con ANA y que tienen enfermedades no reumáticas pueden sufrir a veces lupus o síndromes reumáticos de solapamiento. En tales casos, aparecen otros datos de laboratorio (anticuerpos frente al ADN en pacientes con lupus). Algunos fármacos, como los antiepilépticos (difenilhidantoína, etosuximida) y los antiarrítmicos (procainamida) también pueden dar lugar a la aparición de ANA y a un lupus manifestado. El paludismo y algunas infecciones parasitarias también pueden hacer positivas las pruebas de ANA.

Algunos niños con ANA pero sin síntomas persistentes muestran una exploración física normal y carecen de otras alteraciones analíticas importantes. Estos niños rara vez presentan una enfermedad reumática definida. Otros con ANA tienen artralgias relacionadas con unas articulaciones hiperextensibles; se desconoce la razón de esta asociación. Estos niños deben distinguirse de los que desarrollan ARJ u otras enfermedades reumáticas, lo que se realiza mejor mediante evaluaciones periódicas para detectar cambios en la exploración física o mediante pruebas complementarias, (p. ej., anemia, trombocitopenia, nefritis).

Otras pruebas de laboratorio inmunológicas, aunque no diagnósticas de las enfermedades reumáticas, son útiles para caracterizar la extensión de la activación inmunitaria y monitorizar la respuesta del tratamiento. El complemento hemolítico total (CH<sub>50</sub>), el C3 y el C4 se reducen de forma característica en el lupus activo y en las vasculitis. La activación inmunitaria puede reflejarse en concentraciones elevadas de inmunocomplejos, inmunoglobulinas séricas, neopterinina (un derivado del macrófago) y el antígeno del factor de von Willebrand (una molécula que se encuentra en la superficie del endotelio vascular).

Otros resultados de las pruebas de laboratorio pueden indicar un diagnóstico no reumático. La trombocitopenia, la neutropenia y la anemia en

un niño con un dolor en una extremidad hace pensar en una leucemia linfocítica aguda o en una afectación medular de un neuroblastoma. Las concentraciones de lactato deshidrogenasa pueden elevarse en las enfermedades reumáticas debido al recambio celular, y las elevaciones acentuadas indican la posibilidad de una neoplasia maligna. Los estudios de función tiroidea pueden excluir el hipotiroidismo, que en ocasiones provoca síntomas osteomusculares. Se puede ver una reducción de la albúmina y de las proteínas séricas en la nefrosis o en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los estudios de imagen también son importantes en la evaluación. Las gammagrafías óseas o la RM pueden detectar de forma temprana una osteomielitis o una neoplasia maligna. La RM con gadolinio para evaluar la articulación y potenciada en T2 con supresión grasa para estudiar el músculo pueden revelar las alteraciones de la ARJ, la dermatomiositis y la sarcoidosis y pueden excluir enfermedades no reumáticas. La ecocardiografía puede distinguir a los pacientes con carditis reumática de los que tienen una enfermedad de Kawasaki o una pericarditis debida a un lupus eritematoso sistémico o una ARJ sistémica.

Azouz EM, Babyn PS, Mascia AT, et al: MRI of the abnormal pediatric hand and wrist with plain film correlation. / *Comput Assist Tomogr* 1998;22:252-261.

Cabral DA, Tucker LB: Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. / *Pediatr* 1999;134:53-57.

Citera G, Espada G, Maldonado Cocco JA: Sequential development of 2 connective tissue diseases in juvenile patients. / *J Rheumatol* 1993;20:2149-2152.

Deane PM, Liard G, Siegel DM, et al: The outcome of children referred to a pediatric rheumatology clinic with a positive antinuclear antibody test but without an autoimmune disease. / *Pediatrics* 1995;95:892-895.

Feldman DS, Hedden DM, Wright JG: The use of bone scan to investigate back pain in children and adolescents. / *Pediatr Orthop* 2000;20:790-795.

Malleson PN, Sailer M, Mackinnon MJ: Usefulness of antinuclear antibody testing to screen for rheumatic diseases. / *Arch Dis Child* 1997;77:299-304.

Passo MH, Fitzgerald JH, Brandt KD: Arthritis associated with inflammatory bowel disease in children. Relationship of joint disease to activity and severity of bowel lesion. / *Dig Dis Sci* 1986;31:492-497.

Ramsey SE, Cairns RA, Cabral DA, et al: Knee magnetic resonance imaging in childhood chronic monoarthritis. / *Rheumatol* 1999;26:2238-2243.

Wallendal M, Stork L, Hollister JR: The discriminating value of serum lactate dehydrogenase levels in children with malignant neoplasms presenting as joint pain. / *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:70-73.

Zimmerman SA, Ware RE: Clinical significance of the antinuclear antibody test in selected children with idiopathic thrombocytopenic purpura. / *Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:297-303.

## Capítulo 153 ■ Tratamiento de las enfermedades reumáticas Daniel J. Lovell, Michael L. Miller y James T. Cassidy

El tratamiento de los niños con enfermedades reumáticas es complejo y desafiante. Los esfuerzos de un equipo de profesionales sanitarios deben unirse en un tratamiento combinado que se individualiza para cubrir las necesidades de cada paciente en función de las capacidades y recursos sociales de la familia. Las manifestaciones morbosas de cada niño durante el curso de la enfermedad pueden variar en gravedad con el tiempo; hay que ajustar el tratamiento en función de ello. El programa terapéutico debe proporcionar un tratamiento adecuado de los síntomas actuales, como la artritis, así como incluir métodos de cribado propicios para complicaciones que a menudo son asintomáticas, como la uveítis en los niños con artritis reumatoide juvenil (ARJ) y la primera fase de la nefritis en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES).

La enfermedad reumática en un niño afecta a toda la familia; el tratamiento no debe restringirse al niño afectado. Los hermanos de un niño con una enfermedad reumática presentan a menudo una afectación psicosocial. La dinámica familiar tiene un impacto significativo sobre

**TABLA 153-1.** Equipo multidisciplinar para la asistencia de niños con enfermedades reumáticas

| EQUIPO CENTRAL            | EQUIPO CONSULTOR             |
|---------------------------|------------------------------|
| Progenitores y niño       | Traumatólogo                 |
| Reumatólogos pediátricos  | Psicólogo/psiquiatra         |
| Pediatra                  | Odontólogo                   |
| Personal de enfermería    | Enfermera del centro escolar |
| Asistente social          |                              |
| Fisioterapeuta            |                              |
| Terapeuta ocupacional     |                              |
| Especialista en nutrición |                              |
| Oftalmólogo               |                              |

el tratamiento y el pronóstico. El estado emocional de los padres en el momento del diagnóstico de su hijo es uno de los factores predictivos más importantes del resultado 5-10 años más tarde. En este contexto de un fondo terapéutico complejo y siempre cambiante, los métodos actuales de tratamiento supervisados por un equipo multidisciplinar (tabla 153-1) con experiencia en el cuidado de niños que presentan enfermedades reumáticas suelen conseguir resultados clínicos buenos.

Los trastornos reumáticos infantiles no son benignos ni de corta duración en la mayoría de los pacientes. El tratamiento óptimo en esta área muy especializada requiere esfuerzos coordinados durante meses, si no años. El programa terapéutico comprende intervenciones físicas, psicosociales y medicamentos, y debe ajustarse a las necesidades y gravedad de la enfermedad en cada niño en particular; por otra parte, variará con el tiempo. Los tratamientos actuales no se consideran curativos en la mayoría de los casos, como muestra la cronicidad de estas enfermedades.

**EQUIPOS DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA Y MÉDICOS DE ASISTENCIA PRIMARIA.** Los objetivos del tratamiento son maximizar las actividades funcionales diarias del niño afectado, aliviar sus molestias, evitar o reducir la lesión orgánica y los efectos tóxicos de los fármacos. El tratamiento no farmacológico también asume un papel de gran importancia en el tratamiento de las enfermedades reumáticas. La responsabilidad del médico comprende, además de recetar y controlar los medicamentos, coordinar los esfuerzos de los otros miembros del equipo y educar al niño y a la familia sobre los tratamientos, la naturaleza y la evolución esperada de la enfermedad. Un factor predictivo clave del resultado a largo plazo es el diagnóstico temprano y la derivación temprana a un equipo de reumatología con experiencia en la asistencia de niños que presentan enfermedades reumáticas. Se hicieron evidentes diferencias significativas en el resultado de los niños con ARJ incluso 10 años después del inicio de la enfermedad en pacientes enviados a un centro de reumatología pediátrica durante los 6 meses siguientes al inicio de la enfermedad comparados con los que fueron enviados más de 6 meses después.

El equipo de reumatología pediátrica ofrece servicios coordinados para estos niños y sus familiares. Trabajando estrechamente con el equipo, el médico de asistencia primaria ayuda a vigilar el cumplimiento de los planes terapéuticos, observa la aparición de efectos adversos debidos al tratamiento, evalúa los síntomas de enfermedades intercurrentes y excluye exacerbaciones de la enfermedad o infecciones concomitantes. La comunicación con subespecialistas y equipos de centros de atención terciaria permite intervenir cuando se produce un mal cumplimiento o reaparecen los síntomas.

Cada miembro del equipo de reumatología pediátrica multidisciplinario contribuye de forma individual y cooperativa en la asistencia del niño (tabla 153-2). El reumatólogo pediátrico establece el diagnóstico, evalúa la respuesta al tratamiento y vigila los cambios en las manifestaciones de la enfermedad. Con la asistencia de los otros miembros del equipo, vigila también el estado psicosocial del niño, incluidas áreas como el dolor, las respuestas emocionales y conductuales a la enfermedad, el cambio de funciones en el hogar y en la escuela y la respuesta de la familia a la enfermedad del niño. El personal de enfermería educa sobre enfermedades crónicas específicas y la correcta administración de los medicamentos. El fisioterapeuta y el terapeuta ocupacional evalúan las limitaciones del movimiento articular y la función física, proporcionan planes para realizar programas de rehabilitación prolongados y pres-

criben y controlan ejercicios y programas con férulas que las familias realizan en casa con el niño para mejorar o mantener el movimiento articular en los pacientes con artritis o con miositis para evitar contracturas musculares y mejorar la fuerza muscular. Las férulas se utilizan para reducir sobrecargas mecánicas innecesarias sobre las articulaciones asociadas a menudo con las actividades diarias habituales. Las férulas también ayudan a mejorar las contracturas musculares o articulares y a evitar enfermedades articulares, como la subluxación de las muñecas. Los oftalmólogos deben explorar a los niños con ARJ (cada 3-12 meses, según el tipo de ARJ) para detectar la uveítis y a cada 6-12 meses a los niños que toman hidroxiquina o glucocorticoides para evaluar la toxicidad ocular. Los asistentes sociales constituyen recursos muy valiosos para las familias ayudándoles a afrontar el importante estrés emocional y social que impone la enfermedad, a enfrentarse al laberinto económico de las coberturas de los seguros y programas nacionales y estatales y a identificar los recursos comunitarios que pueden proporcionarles apoyo como los colegios y el *Bureau of special Health Care Needs*. Los niños con enfermedades reumáticas están a menudo malnutridos debido a una anorexia relacionada con la enfermedad o con los medicamentos, o pueden ser obesos o estar demasiado nutridos por un tratamiento con glucocorticoides. La implicación precoz y continua de un experto en nutrición puede mejorar de forma significativa la salud de estos pacientes.

**MEDICAMENTOS.** Los medicamentos utilizados para el tratamiento de las enfermedades reumáticas de la infancia (v. tabla 153-2) tienen varios mecanismos de acción, pero comparten la capacidad de suprimir inflamación. Una clave para un resultado satisfactorio a corto y largo plazo en estos niños es la inducción precoz de una supresión importante y mantenida de la inflamación. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad abordan el proceso autoinmunitario y son el metotrexato y productos biológicos contra el factor de necrosis tumoral (TNF) y otros mediadores de la inflamación.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) estadounidense ha autorizado un gran

**TABLA 153-2.** Bases del tratamiento en niños con enfermedades reumáticas

|   |  |
|---|--|
| Diagnóstico preciso y educación de la familia | Traumatólogo pediátrico<br>Pediatra<br>Personal de enfermería<br>Trabajador social   |
| Medicamentos                                  | Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)<br>Metotrexato<br>Bloqueantes del factor de necrosis tumoral TNF- $\alpha$ (etanercept)<br>Modulador de la activación del linfocito T (abatacept)<br>Anticuerpos frente a CD20 (linfocito B) (rituximab)<br>Antagonista del receptor de la interleucina 1 (anakinra)<br>Hidroxicloroquina<br>Sulfasalazina<br>Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV)<br>Ciclofosfamida<br>Ciclosporina<br>Glucocorticoides (orales, intravenosos, bolos, oftálmicos intraarticulares)<br>Chaperonina 10 (inhibe receptores del tipo Toll)<br>Método experimental en el lupus o la artritis reumatoide juvenil (ARJ) resistentes al tratamiento |
| Trasplante de célula troncal                  | Tratamiento fisioterapéutico<br>Tratamiento ocupacional<br>Férulas/cirugía reconstructiva  |
| Fisiatría y rehabilitación                    | Nutrición<br>Integración en la escuela<br>Relaciones con los compañeros<br>Asesoramiento individual y familiar   |
| Crecimiento y desarrollo físico y psicosocial | Incorporación de pacientes/familia como miembros críticos y activos del equipo<br>Comunicación entre el reumatólogo pediátrico y el lastra   |
| Coordinación de la asistencia                 | Implicación de recursos escolares (enfermera de la escuela) y comunitarios<br>Personal de enfermería, asistente social, reumatólogo pediátrico   |



número de AINE para adultos con artritis reumatoide, pero un número mucho menor para niños. Los AINE se recetan para reducir la inflamación crónica y aguda asociada con artritis, pleuritis, pericarditis, uveítis y algunas formas de vasculitis. Las dosis inferiores, habitualmente las autorizadas para los fármacos sin receta, o las dosis intermitentes pueden aliviar el dolor pero rara vez tienen efectos antiinflamatorios significativos. La reducción de la inflamación requiere la administración periódica de dosis adecuadas, en función del peso (mg/kg) o del área de la superficie corporal (mg/m<sup>2</sup>) y durante períodos más largos que los necesarios para la analgesia sola. El tiempo medio para conseguir un efecto antiinflamatorio en la artritis asociada a la ARJ es de 30 días de administración continua. Los AINE actúan sobre todo inhibiendo la enzima **ciclooxigenasa (COX)**, indispensable para la producción de prostaglandinas, una familia de sustancias con muchos efectos fisiológicos, incluidos los que favorecen la inflamación. Se han demostrado dos tipos de receptores de la COX; se han aprobado varios AINE para adultos con artritis reumatoide que sólo inhiben los receptores responsables de favorecer la inflamación. Estos inhibidores selectivos de la COX-2 tienen efectos antiinflamatorios similares y posiblemente menos efectos adversos. Se están realizando estudios clínicos sobre dos inhibidores selectivos de la COX-2, rofecoxib y celecoxib, en los niños con ARJ. El meloxicam no es tan selectivo como estos otros inhibidores de la COX-2 y también se ha estudiado en niños con ARJ. Se ha visto en los niños con ARJ que estos tres fármacos tienen una eficacia análoga al naproxeno, con menos efectos adversos. Varios de los inhibidores de la COX-2 que se autorizaron en adultos (rofecoxib y valdecoxib) se han retirado del mercado por un mayor riesgo de ataques al corazón y accidente cerebrovascular tras un consumo prolongado.

Los efectos adversos más frecuentes de los AINE de todas las clases en los niños son las náuseas, la pérdida de apetito y el dolor abdominal. Las gastritis o las úlceras gástricas duodenales son menos comunes en los niños que en los adultos. Otros efectos adversos, que aparecen en <5% de los niños que siguen tratamientos prolongados con AINE son cambios de humor; una dificultad para concentrarse que puede simular un déficit de atención (DDA), somnolencia; irritabilidad; cefalea; acúfenos, alopecia, anemia, aumento de enzimas hepáticas, proteinuria y hematuria. Los efectos adversos de los AINE revierten rápidamente una vez que se suspende el medicamento. Pueden aparecer varias reacciones adversas específicas de ciertos AINE. El ibuprofeno puede inducir una meningitis aséptica en algunos pacientes con lupus y rara vez en pacientes con ARJ. El naproxeno tiene una mayor probabilidad que otros AINE de provocar en los niños una reacción cutánea única denominada **seudoporfiria**, caracterizada por pequeñas cicatrices planas hipopigmentadas que aparecen en zonas que han sufrido incluso un traumatismo cutáneo leve (fragilidad cutánea), como arañazos, o tras la irrupción de pequeñas vesículas espontáneas. La pseudoporfiria inducida por naproxeno se produce con más frecuencia en personas de piel clara y en áreas expuestas al sol. La confirmación de este efecto tóxico cutáneo debe llevar a suspender de inmediato el medicamento, porque las cicatrices pueden persistir varios años o, en algunos casos, ser permanentes. Los AINE deben utilizarse con precaución en pacientes con dermatomiositis o vasculitis sistémica porque existe una mayor frecuencia de úlceras digestivas con estas enfermedades.

La respuesta a los AINE varía mucho en las distintas personas, pero en líneas generales alrededor del 40-60% de los niños con ARJ experimentan una mejoría significativa de su artritis. A menudo los pacientes deben tomar diferentes AINE antes de encontrar el que les otorga el mayor beneficio clínico. Se han obtenido AINE con semividas más largas o preparados de liberación lenta que permiten una dosis o dos diarias. En los pacientes con ARJ o casos leves de lupus, los AINE son con frecuencia la piedra angular del programa terapéutico. En alrededor del 20-40% de los pacientes con ARJ, los AINE son los únicos fármacos necesarios para controlar la artritis.

**Metotrexato.** El metotrexato se ha estudiado en casi todas las enfermedades reumáticas y en muchos trastornos no reumáticos, como la enfermedad inflamatoria intestinal y la uveítis. Los estudios realizados en adultos indican que el mecanismo de acción del metotrexato, un análogo del ácido fólico, en la artritis no es la supresión del metabolismo del ácido fólico ni de la actividad de la médula ósea. El metotrexato inhibe

la dihidrofolato-reductasa, que es importante para la síntesis de purinas, lo que suprime la inflamación.

El metotrexato desempeña un papel central en el tratamiento de la artritis y se usa en alrededor del 60% de los pacientes con ARJ poliarticular. La respuesta al metotrexato por vía oral (10 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana es mejor que el placebo (63% comparado con 36%). Un estudio extenso confirmó una frecuencia de respuesta >70% en los niños con la dosis estándar de metotrexato (8-12,5 mg/m<sup>2</sup> por vía oral una vez a la semana); hubo un límite máximo de eficacia en los pacientes que no respondieron cuando se les asignó de forma aleatoria una dosis de 15 mg/m<sup>2</sup>/semana de metotrexato (máximo 20 mg/semana) o de 30 mg/m<sup>2</sup>/semana (máximo 40 mg/semana) por vía parenteral, con un 63% de respuesta comparado con un 58%, respectivamente. Las dos dosis de metotrexato por vía parenteral se toleraron bien. Los pacientes con ARJ cuya inflamación articular responde a metotrexato también muestran mejoría en la velocidad de crecimiento, la capacidad funcional para realizar las tareas diarias y el análisis radiográfico de la lesión articular. La administración subcutánea de metotrexato tiene una absorción y unas propiedades farmacocinéticas similares a las inyecciones intramusculares, y es mucho menos dolorosa. Este fármaco se utiliza con frecuencia para tratar la dermatomiositis juvenil que no ha respondido bien o en absoluto a los glucocorticoides. En alrededor del 70% de los pacientes con dermatomiositis tratados con metotrexato, la miositis mejora. También se ha utilizado con éxito en dosis de 10-20 mg/ur/semana en pacientes con lupus para tratar la artritis, la serositis y, en algunos casos, la nefritis.

El metotrexato es bien tolerado por los niños. Debido a la menor dosis y a los mecanismos alternativos de acción, sus efectos tóxicos son mucho menores y de diferente calidad que los observados cuando este fármaco se utiliza para tratar enfermedades neoplásicas. En ocho estudios publicados que incluían 288 pacientes con ARJ que recibían metotrexato, el 13% de los niños presentó síntomas tóxicos digestivos, el 3% estomatitis, el 15% una elevación de las enzimas hepáticas, el 1-2% cefalea y <1% leucopenia, neumonitis intersticial, exantema o alopecia. La hepatotoxicidad observada en adultos con artritis reumatoide tratados con metotrexato ha planteado la posibilidad de que se produzcan problemas similares en los niños. En 46 biopsias hepáticas realizadas en pacientes con ARJ que recibían un tratamiento prolongado con metotrexato, el 95% de las muestras eran normales y el 5% mostraban una fibrosis leve; ninguna demostró siquiera una lesión hepática moderada. A los niños que reciben metotrexato se les debe aconsejar sobre el consumo de alcohol, el tabaco y la anticoncepción.

Se han descrito enfermedades linfoproliferativas en adultos, habitualmente tras una infección primaria por el virus de Epstein-Barr, que pueden no estar relacionadas directamente con el metotrexato. El riesgo relativo de enfermedades linfoproliferativas sigue siendo bajo, de alrededor del 1-1,5%.

El metotrexato es uno de los fármacos fundamentales en la reumatología pediátrica porque puede mejorar de forma significativa la inflamación crónica y mantener esa mejoría durante largos períodos debido a su baja toxicidad y a su gran aceptación por parte del paciente.

**Glucocorticoides.** Los glucocorticoides se administran por diferentes vías en las enfermedades reumáticas, incluidas la oral, la intravenosa, la ocular y la intraarticular. Los esferoides orales son la piedra angular del tratamiento del lupus de moderado a grave, de la dermatomiositis y de la mayoría de las formas de vasculitis. Pero la administración prolongada siempre provoca efectos adversos del hipercortisolismo. El tratamiento glucocorticoideo en estas enfermedades crónicas debe supervisarse estrechamente. Un plan responsable exige reducir progresivamente los esferoides hasta dosis aceptables con el tiempo o introducir otros fármacos antiinflamatorios que sirvan de **ahorradores de esferoides**. Debe verificarse una reacción negativa al PPD antes de iniciar los esteroides, si es posible.

La administración por vía intravenosa de esteroides se ha utilizado como una alternativa a la administración oral para tratar manifestaciones más graves y agudas de las enfermedades del tejido conjuntivo, como el lupus, la dermatomiositis y la vasculitis. La vía intravenosa permite que dosis terapéuticas más altas obtengan un efecto antiinflamatorio inmediato y profundo. El fármaco intravenoso de elección es metilprednisolona, en dosis de 10-30 mg/kg/dosis hasta



un máximo de 1 g. Aunque generalmente se asocia con menos efectos adversos que los esteroides orales, la administración intravenosa tiene efectos tóxicos significativos y en ocasiones peligrosos para la vida, como las arritmias cardíacas, la hipertensión aguda, la hipotensión y el shock.

Los esteroides por vía ocular se utilizan bajo la supervisión de un oftalmólogo tanto en forma de gotas como en inyecciones dentro de los tejidos blandos que rodean al globo ocular (inyección sub-Tenon) para la uveítis asociada con la ARJ. La administración prolongada por vía ocular de esteroides puede provocar cataratas y glaucoma. El tratamiento oftalmológico actual ha reducido significativamente la frecuencia de ceguera como complicación de la uveítis asociada con la ARJ.

Los esteroides por vía intraarticular se utilizan cada vez con mayor frecuencia para los niños con ARJ en los cuales una o varias articulaciones no han respondido al tratamiento parenteral estándar o como tratamiento inicial en pacientes con una artritis que afecta sólo a una o dos articulaciones. Casi todos los pacientes muestran una mejoría significativa de los síntomas y de los signos físicos en 2-3 días, que dura al menos 6 meses en el 60% y al menos 12 meses en el 45%. La administración intraarticular puede provocar atrofia subcutánea e hipopigmentación cutánea en el área que rodea a la zona de inyección, así como calcificaciones subcutáneas a lo largo del trayecto de la aguja. Estas complicaciones rara vez son importantes a nivel clínico.

Tratamientos contra TNF- $\alpha$ . Etanercept representa a una clase de modificadores biológicos para el tratamiento de la artritis inflamatoria y es el único aprobado en la actualidad para los niños. Etanercept es una proteína de fusión obtenida por ingeniería genética que consta de dos cadenas idénticas recombinantes del monómero del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) extracelular unidas con el fragmento Fe de la IgG 1 humana. Este fármaco se une a TNF- $\alpha$  y a la linfoxina  $\alpha$  (antes llamadas TNF-(3)  $\alpha$ ) e inhibe su actividad. El tratamiento con etanercept (0,4 mg/kg por vía subcutánea dos veces a la semana, con un máximo de 25 mg) en niños con una ARJ poliarticular activa que no respondían a metotrexato obtiene la mejoría clínica significativa en el 74% después de 3 meses de tratamiento. Los niños que responden a etanercept y después continúan el tratamiento con etanercept muestran una menor frecuencia de enfermedad y un mayor tiempo hasta la recaída. La frecuencia global y tipo de efectos adversos demostrados son similares con etanercept y placebo, excepto en las reacciones en la zona de inyección y en la frecuencia de infecciones respiratorias superiores, que aumentaron en los pacientes tratados con etanercept. En función de este estudio, la FDA autorizó este fármaco para tratar niños con una ARJ poliarticular activa entre moderada y grave que no hubieran respondido adecuadamente a uno o más fármacos de segunda línea. El etanercept es quizá también eficaz para controlar la uveítis crónica asociada a la ARJ que no responde al tratamiento esteroideo habitual.

La importancia del bloqueo del TNF en el tratamiento de diferentes enfermedades reumáticas, tanto en niños como en adultos, está todavía evolucionando y requiere una experiencia más prolongada para establecer la eficacia y seguridad a largo plazo. Se sabe que el TNF tiene varias funciones beneficiosas y se desconoce la seguridad de la supresión a largo plazo de su función. El bloqueo del TNF se asocia con una mayor frecuencia de infecciones sistémicas graves y no debe iniciarse en personas con antecedentes de infecciones crónicas o recidivantes frecuentes. Siempre hay que excluir la tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con etanercept. Se ha visto que el bloqueo del TNF es eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, en la psoriasis y en la artritis psoriásica, y se está evaluando para el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, de la espondiloartropatía, de la dermatomiositis juvenil y la miositis inflamatoria idiopática en los adultos.

Dos fármacos más contra el TNF, infliximab y adalimumab, se han autorizado para diversos trastornos inflamatorios crónicos en adultos y ambos se están evaluando en ensayos clínicos en niños con ARJ.

Hidroxicloroquina. El sulfato de hidroxicloroquina es un fármaco antipalúdico importante en el tratamiento del lupus y posiblemente en la dermatomiositis. Es necesario un ensayo de 3 a 6 meses con hidroxicloroquina (3-6 mg/kg/día) para evaluar la respuesta terapéutica. La hi-

droxicloroquina es especialmente útil para tratar los signos cutáneos del lupus y la dermatomiositis. Se utiliza con poca frecuencia para la ARJ porque un estudio prospectivo relacionado en pacientes con este trastorno no demostró una mayor eficacia de hidroxicloroquina respecto del placebo. Los posibles efectos adversos son la supresión de la médula ósea, la estimulación del SNC, la irritación gástrica, la debilidad de tipo miastenia y el eczema cutáneo. El efecto adverso más significativo es la toxicidad retiniana, que es muy rara pero puede provocar ceguera o pérdida de la visión central. Durante el tratamiento con hidroxicloroquina es obligatorio realizar un estudio oftalmológico completo, incluidos la visión periférica y los campos de color, a nivel basal y cada 4-6 meses. La frecuencia de efectos tóxicos retinianos es muy rara (aprox. 1/5.000 pacientes).

Sulfasalazina. La sulfasalazina se ha utilizado durante muchos años para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal. En niños con ARJ, 50 mg/kg/24 horas de sulfasalazina (máximo 2.000 mg/24 horas) mejoran la inflamación articular, de las evaluaciones globales y los parámetros de laboratorio comparado con el placebo. Más del 30% de los pacientes tratados con este fármaco puede abandonar el tratamiento por efectos adversos, sobre todo por irritación digestiva y exantemas cutáneos. La sulfasalazina se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad sistémica graves, en especial a la aparición del síndrome de Stevens-Johnson. Estas reacciones son mucho más frecuentes en pacientes con una ARJ sistémica activa tratados con sulfasalazina. Muchos expertos creen que la sulfasalazina está contraindicada en los niños con ARJ sistémica activa. En algunos centros se utiliza para la ARJ poliarticular y pauciarticular y para la espondiloartropatía. La sulfasalazina no debe usarse en pacientes con porfiria ni déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. El uso de sulfasalazina declinará probablemente con el mayor uso de tratamientos más eficaces frente al TNF.

Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV). Las IGIV son eficaces en diversos trastornos clínicos. Las IGIV mejoran significativamente la evolución natural a corto y largo plazo de la enfermedad de Kawasaki. Los estudios abiertos han apoyado su beneficio en la trombocitopenia asociada al lupus, la ARJ sistémica y poliarticular y la dermatomiositis. Las dosis de IGIV utilizadas han sido generalmente grandes, de 1-2 g/kg/dosis, y deben administrarse de forma periódica, por lo general mensualmente, para mantener el beneficio. Además de ser caras y difíciles de conseguir, las IGIV se han asociado en ocasiones a reacciones de tipo alérgico sistémicas graves y meningitis aséptica tras su infusión (cefalea, rigidez de cuello). Parecen prometedoras como tratamiento de la dermatomiositis, aunque no se han realizado estudios controlados en niños.

Ciclofosfamida. La ciclofosfamida, un fármaco alquilante, exige la conversión metabólica en el hígado a sus metabolitos activos, que alquilan la guanina del ADN, lo que lleva a la inmunosupresión observada por la inhibición de la fase S2 de la mitosis. La reducción consiguiente del número de linfocitos T y B da lugar a una disminución de las respuestas inmunitarias humoral y celular. Se ha visto que los pulsos i.v. de ciclofosfamida (500-1.000 mg/m<sup>2</sup>) administrados mensualmente durante 6 meses, y después cada 3 meses durante 1 año, reducen la frecuencia de insuficiencia renal en pacientes con lupus y glomerulonefritis proliferativa difusa. Los estudios abiertos también indican la eficacia en el lupus grave del SNC. La ciclofosfamida por vía oral (2 mg/kg/día) es eficaz en el tratamiento de la granulomatosis de Wegener grave. La ciclofosfamida es un fármaco citotóxico potente que se asocia a efectos tóxicos muy significativos a corto y largo plazo. Los posibles efectos adversos a corto plazo son la alopecia, las náuseas, los vómitos, la anorexia, las úlceras digestivas y orales, la cistitis y la supresión de la médula ósea. Las complicaciones a largo plazo son un mayor riesgo de esterilidad y cáncer, en especial leucemias, linfomas y cáncer vesical. En las mujeres adultas con lupus tratadas con ciclofosfamida por vía intravenosa, la frecuencia global de esterilidad permanente es del 30-40%. La supresión ovárica con un inhibidor de la hormona liberadora de gonadotropina se está estudiando en la actualidad para conservar la fecundidad.

Otros fármacos. La ciclosporina se ha introducido en el tratamiento de la dermatomiositis y de la ARJ sistémica activa a partir de estudios clínicos no controlados. Muchos de los medicamentos que se utilizaban con frecuencia en el pasado actualmente se utilizan muy

poco, como los salicilatos, los compuestos de oro, la azatioprina y la D-penicilamina.

**TRATAMIENTOS FUTUROS.** Los reumatólogos combinan habitualmente varios fármacos para tratar las enfermedades reumáticas y conseguir un mejor control de la enfermedad, lo que a menudo permite utilizar una dosis menor de esteroides. Los adultos con artritis reumatoide toleran bien una combinación de metotrexato, hidroxicloloroquina y sulfasalazina. La combinación de estos tres fármacos es más eficaz que cualquiera de ellos por separado o que cualquier combinación de dos de ellos. En niños con ARJ sistémica grave, una combinación de metilprednisolona por vía intravenosa, ciclofosfamida por la misma vía y metotrexato por vía oral demuestra una seguridad y unos efectos clínicos a corto plazo excelentes.

Además de los inhibidores del TNF, se están estudiando otras muchas sustancias biológicas en adultos y hay muchas más en proceso de desarrollo para modular poblaciones celulares individuales o especies moleculares que participan en los procesos inflamatorios. Se están investigando ampliamente en adultos con enfermedades reumáticas, sobre todo con artritis reumatoide y lupus, anticuerpos monoclonales que pueden suprimir subpoblaciones de linfocitos T específicos, unirse a citoquinas o receptores de citoquinas particulares (IL-1 e IL-6), unirse a linfocitos B productores de anticuerpos o inhibir autoanticuerpos frente al ADN bicalenario. El micofenolato mofetilo ha demostrado un efecto antiinflamatorio y una inmunosupresión en enfermedades reumáticas como el lupus en los adultos. El potencial de estos tratamientos en los niños con enfermedades reumáticas es grande pero todavía se desconoce.

- Binstadt BA, Caldas AMC, Turvey SE, et al: Rituximab therapy for multisystem autoimmune diseases in pediatric patients. *J Pediatr* 2003;143:598-604.
- Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, et al: A 26 week randomized, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002;61:941-942.
- Burls A, Jobanputra P: The trials of anakinra. *Lancet* 2004;364:827-828.
- Frank RG, ITagglund KJ, Schopp LH, et al: Disease and family contributors to adaptation in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile diabetes. *Arthritis Care Res* 1998;11:166-176.
- Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor [3 inhibition. *iv Engl J Med* 2006;353:1114-1123.
- Giannini EH, Brewer EF, Kuzmina N, et al: Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of U.S.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and the Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:1043-1049.
- Giannini EFL, Cawkwell GD: Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis past, present, and future. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1099-1125.
- Howite NT: Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109-115.
- Lehman T J: A practical guide to systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1223-1238.
- Lovell DJ: Juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. In Klippel JH (editor): *Primer on the Rheumatic Diseases*, 12th ed. Atlanta, Arthritis Foundation, 2001.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763-769.
- Nicolino Ruperto, Kevin J. Murray, Valeria Gerloni, et al, for the Pediatric Rheumatology International Trials Organization: A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:2191-2201.
- Rhen T, Cidlowski JA: Antiinflammatory action of glucocorticoids—new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-1723.
- Tubach F, Ravaut P, Salmon-Ceron N, et al: Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists. *CID* 2006;43:c95-200.
- Tucker L, Cabral D: Transition of the adolescent patient with rheumatic disease: Issues to consider. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:641-652.

## Capítulo 154 ■ Artritis reumatoide juvenil

### Michael L. Miller y James T. Cassidy

La artritis reumatoide juvenil (ARJ) es una enfermedad reumática común en los niños y una causa importante de incapacidad crónica. Se caracteriza por una sinovitis de las articulaciones periféricas que se manifiesta en forma de tumefacción de los tejidos blandos y derrame. En los criterios de clasificación de la Sociedad Americana de Reumatología (ACR), la ARJ no se considera una sola enfermedad sino una categoría de enfermedades con tres tipos principales de inicio: 1) oligoartritis o enfermedad pauciarticular, 2) poliartritis y 3) enfermedad de comienzo sistémico (tabla 154-1). Se pueden identificar nueve subtipos distintos. La *Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR)* y la *Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR)* proponen otra clasificación (tabla 154-2). Sólo los criterios de la ACR se han validado estadísticamente mediante estudios extensos multicéntricos y cumplen los requisitos de la medicina basada en pruebas.

**ETIOLOGÍA.** Se desconoce la causa de este tipo de artritis crónica en los niños. Se han propuesto al menos dos postulados: la proclividad inmunogenética y un desencadenante externo, probablemente ambiental. Subtipos específicos de HLA confieren diferentes grados de proclividad o protección, según la edad del niño. Los posibles desencadenantes externos son ciertos virus (B19, rubéola, virus de Epstein-Barr), la hiperactividad del anfitrión frente a antígenos propios o específicos (colágeno del tipo II) y una mayor reactividad del linfocito T frente a proteínas bacterianas o micobacterianas del shock térmico.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La incidencia de la ARJ es de alrededor de 13,9/100.000 niños/año en niños blancos <15 años, con una prevalencia de alrededor de 113/100.000 niños. Sin embargo, un artículo del oeste de Australia hizo un cálculo mucho mayor de prevalencia de 400/100.000 basado en estudios secuenciales de escolares realizado por un reumatólogo pediátrico. Los diferentes grupos raciales y étnicos tienen frecuencias variables de los subtipos de ARJ. Los niños estadounidenses de raza negra con ARJ pueden ser más mayores en el momento del inicio y tienen una menor probabilidad de presentar títulos elevados de anticuerpos antinucleares (ANA) o de presentar una uveítis crónica.

**PATOGENIA.** La sinovitis de la ARJ se caracteriza desde una perspectiva anatomopatológica por una hipertrofia vellosa y una hiperplasia con hiperemia y edema en los tejidos subsinoviales. La hiperplasia endotelial vascular es prominente y se caracteriza por una infiltración de células mononucleares y plasmáticas (fig. 154-1). La formación del paño sinovial, que es un exudado inflamatorio sobre el recubrimiento sinovial, se produce en la enfermedad avanzada o descontrolada y se debe a una erosión progresiva del cartílago articular y del hueso contiguo (fig. 154-2).

Aunque se desconoce la causa de la artritis, los estudios indican una reactividad inmunitaria exagerada en niños con una predisposición in-

**TABLA 154-1. Criterios para la clasificación de la artritis reumatoide juvenil**

|  |   |
|--|---|
| Edad de comienzo:  | <16 años  |
| Artritis (tumefacción o derrame o la presencia de dos o más de los siguientes signos:  | limitación de amplitud de movimientos, dolor a la presión o al movimiento y aumento de la temperatura) en >1 articulaciones |
| Duración de la enfermedad:   | >6 semanas  |
| Tipo de inicio definido por el tipo de enfermedad en los primeros 6 meses:   |   |
| Poliartritis:  | >5 articulaciones inflamadas  |
| Oligoartritis:   | <4 articulaciones inflamadas  |
| Sistémica:   | artritis con fiebre intermitente característica   |
| Exclusión de otras formas de artritis juvenil  |   |
| Modificada de Cassidy JT, Levison JE, Bass JC, y cois.: A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. <i>Arthritis Rheum</i> 1986;29:174-181. |   |

**TABLA 154-2.** Características de las clasificaciones del ACR, el EULAR, y la ILAR de la artritis crónica en los niños

| CARACTERÍSTICA                             | SOCIEDAD AMERICANA DE REUMATOLOGIA (ACR) | LIGA EUROPEA CONTRA LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS (EULAR) | LIGA INTERNACIONAL DE ASOCIACIONES DE REUMATOLOGÍA (ILAR) |
|--|--|---|---|
| Tipos de inicio                            | 3  | 6   | 6   |
| Subtipos de evolución                      | 9  | Ninguno   | 1   |
| Edad de inicio de la artritis              | <16 años                                 | <16 años  | <16 años  |
| Duración de la artritis                    | >6 semanas                               | >3 meses  | ≥6 semanas  |
| Incluye espondilitis anquilosante juvenil  | No                                       | Sí  | Sí  |
| Incluye artritis psoriásica juvenil        | No                                       | Sí  | Sí  |
| Incluye enfermedad inflamatoria intestinal | No                                       | Sí  | Sí  |
| Exclusión de otras enfermedades            | Sí                                       | Sí  | Sí  |

munogenética, que se sospecha, aunque no se ha demostrado, sería una respuesta a ciertos antígenos ambientales. Aunque los padres citan a menudo un traumatismo en el momento del inicio de la artritis de sus hijos, es más probable que sea el resultado y no la causa del trastorno. Los estudios de la expresión de receptores del linfocito T confirman el reclutamiento de linfocitos T específicos frente a antígenos sinoviales no propios. Estas poblaciones específicas de linfocitos T pueden cambiar con el tiempo, a veces con una expansión clonal de linfocitos que pueden ser protectores (los que reaccionan frente a ciertas proteínas del shock térmico) o que se asocian a una mejora de la respuesta al tratamiento médico. La resistencia del tratamiento puede deberse en parte a la migración hacia la sinovial de linfocitos T cuya superficie contiene moléculas que inducen la activación crónica de componentes celulares residentes.

Se ha propuesto que la tipificación del HLA identificaría factores de riesgo y protectores. Pero con más estudios, la asociación entre la ARJ y el HLA se ha hecho compleja. El reclutamiento de linfocitos T se facilita por medio de ciertos tipos de HLA que se encuentran con mayor frecuencia en los niños afectados. La poliartitis se asocia al HLA-DR4, en particular a los alelos DRB 1\*0401 y 0404. La oligoartritis se asocia a alelos del HLA en DR8, en particular DRB 1\*0801, y en DR5, en particular los locus DRB 1\*1104. La patogenia poligénica de la ARJ rara vez da lugar a múltiples casos en la familia. La excepción son los gemelos; hay un 4% de concordancia en gemelos dicigóticos y un 44% de concordancia en gemelos monocigóticos.

La activación de linfocito T da lugar a una cascada de acontecimientos que provocan una lesión tisular en las articulaciones y otros tejidos afectados, como la activación del linfocito B, el consumo de complemento y la formación de inmunocomplejos y, en particular, la liberación del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina 6 (IL-6), la IL-1 y otras citocinas proinflamatorias, posiblemente bajo el control de alelos genéticos específicos. La herencia de ciertos alelos identificados por los polimorfismos de un solo nucleótido puede predisponer a la producción estas redes de citocinas, lo que da lugar a una enfermedad articular y sistémica más grave.

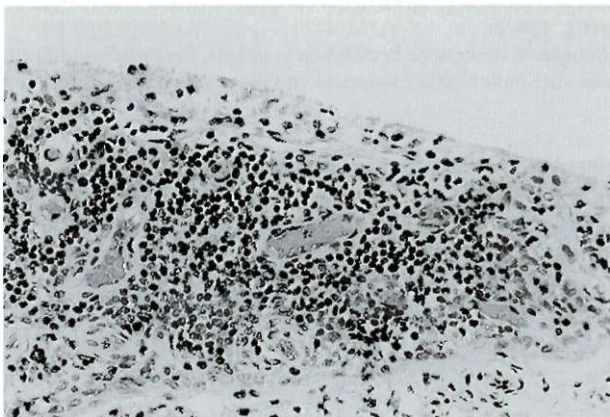


Figura 154-1. biopsia sinovial de un niño de 10 años con una artritis reumatoide juvenil pauciarticular. Hay un infiltrado denso de linfocitos y células plasmáticas en la sinovial.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los síntomas iniciales pueden ser sutiles o agudos, y a menudo son la rigidez y el entumecimiento matutinos, la fatigabilidad fácil, sobre todo tras el colegio y a primera hora de la tarde, el dolor articular en horas posteriores del día y la tumefacción articular objetiva. Las articulaciones afectadas están a menudo calientes, carecen de movilidad completa y en ocasiones son dolorosas con el movimiento, aunque no suelen estar enrojecidas.

La **oligoartritis (enfermedad pauciarticular)** afecta sobre todo a las articulaciones de las extremidades inferiores, como las rodillas y los tobillos (fig. 154-3). A menudo sólo se afecta una articulación al inicio. La afectación aislada de las articulaciones grandes y de la extremidad superior no es característica de este tipo de inicio. La afectación de la cadera casi nunca es un signo de presentación de la ARJ. La afectación de la cadera puede producirse después, sobre todo en la ARJ poliarticular, y a menudo un componente del deterioro de la evolución funcional (fig. 154-4).

La **poliartitis (enfermedad poliarticular)** generalmente se caracteriza por la afectación de articulaciones grandes y pequeñas de las articulaciones superiores e inferiores (figs. 154-5 y 154-6). Pueden afectarse hasta 20-40 articulaciones separadas en el niño con una afectación



Figura 154-2. RM con gadolinio de un niño de 10 años con artritis reumatoide juvenil (el mismo paciente de la fig. 154-1). La señal blanca densa en la sinovial cerca de la porción distal del fémur, proximal de la tibia y la rótula refleja la inflamación. La RM de la rodilla es útil para excluir lesiones ligamentosas, condromalacia rotuliana o tumor.

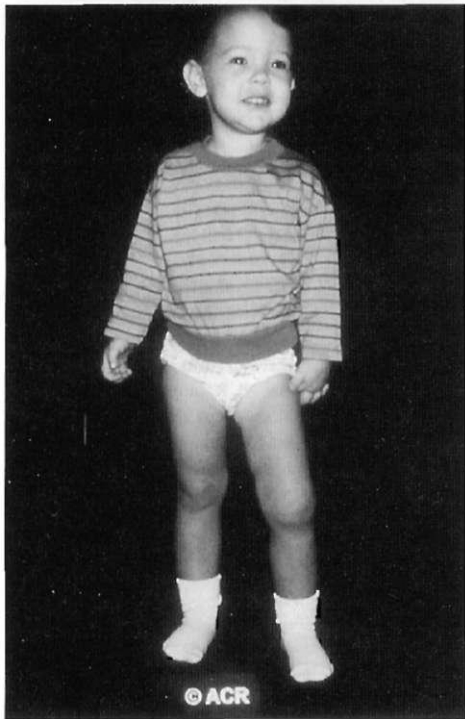


Figura 154-3. Artritis reumatoide juvenil oligoarticular con afectación de la rodilla izquierda y de las manos. (Reproducida de Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases; copyright 1991, 1995, 1997. Utilizada con autorización de la Sociedad Americana de Reumatología.)

más grave, aunque como criterio de clasificación de este tipo de inicio se exige la inflamación de  $>5$  articulaciones. La enfermedad poliarticular puede parecerse a la presentación característica de la artritis reumatoide del adulto y el perfil de HLA es a menudo parecido. Los **nodulos reumatoides** en las superficies extensoras de los codos y los tendones de Aquiles, aunque inusuales, se asocian a una evolución más grave. La **micrognatia** refleja la enfermedad crónica de la articulación temporomandibular. Con frecuencia se afectan las articulaciones apofisarias de la columna cervical (fig. 154-7), con un riesgo de subluxación atlantoaxoidea y posibles secuelas neurológicas.

La enfermedad de inicio sistémico se caracteriza por artritis y afectación visceral prominente con hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y serositis, así como con derrame pericárdico. Se caracteriza por una fiebre cotidiana con temperaturas de hasta  $>39^{\circ}\text{C}$ , a veces seguido de temperaturas ligeramente hipotérmicas durante  $>2$  semanas. Cada episodio febril se acompaña con frecuencia de un exantema eritemato-



Figura 154-4. Afectación grave de la cadera en un niño de 13 años con artritis reumatoide juvenil sistémica activa. La radiografía muestra la destrucción de la cabeza y el acetábulo del fémur, el estrechamiento del espacio articular y la subluxación de la cadera izquierda. El paciente había recibido corticosteroides por vía sistémica durante 9 años.

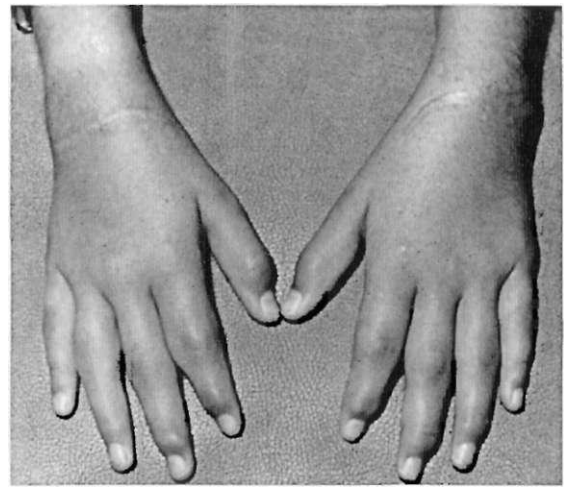


Figura 154-5. Manos y muñecas de una niña con artritis reumatoide juvenil poliarticular sin factor reumatoide. Obsérvese la afectación simétrica de las articulaciones metacarpofalángicas, las articulaciones interfalángicas proximales y las articulaciones interfalángicas distales. Se han afectado las dos muñecas.

so y macular evanescente; estas lesiones de color salmón evanescentes pueden ser lineales o circulares, con un tamaño de 2 a 5 mm, y se distribuyen en grupos con una distribución lineal sobre todo en el tronco y la región proximal de las extremidades (fig. 154-8). Este exantema no es pruriginoso. Su manifestación más diagnóstica es la naturaleza transitoria, de manera que un grupo de lesiones suele durar  $<1$  hora. El **fenómeno de Koebner**, que es una hipersensibilidad cutánea al traumatismo superficial, que provoca una recidiva localizada del exantema, es indicativo pero no diagnóstico de una enfermedad de inicio sistémico. El calor, como un baño caliente, también desencadena la reaparición del exantema.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico se ve muy facilitado por los criterios de clasificación del ACR, por su subclasificación de las evoluciones de la enfermedad, y mediante una exclusión meticulosa de otras enfermedades articulares. No existe a menudo ningún dato patognomónico de este trastorno. La fiebre intermitente clásica asociada al exantema típico y la artritis objetiva es muy sugerente de una ARJ de inicio sistémico. El diagnóstico se basa en una anamnesis compatible con una enfermedad articular inflamatoria y una exploración física que confirma la presencia de la artritis (v. tabla 154-1). Algunos niños tienen artralgiyas persistentes a pesar de las exploraciones físicas normales repetidas. Aunque no cumplen los criterios diagnósticos completos de la ARJ al principio, ese diagnóstico puede hacerse evidente  $>2$  años después de la presentación inicial. Los datos de laboratorio característicos de la inflamación son el aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de la proteína C-reactiva (CRP), la leucocitosis, la trombocitosis y la anemia de la enfermedad crónica, lo que apoya el diagnóstico.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** La artritis puede ser un síntoma de presentación de cualquier enfermedad reumática de la infancia, como el lupus eritematoso sistémico (LES) (v. cap. 157), la dermatomiositis juvenil (v. cap. 158), la sarcoidosis (v. cap. 164) y los síndromes vasculíticos (v. cap. 166) [tabla 154-3]. En la esclerodermia, la tumefacción a lo largo de los dedos al principio de la enfermedad no se limita a las articulaciones, y puede producirse una pérdida de movimiento posterior sin tumefacción articular. La **fiebre reumática aguda** se caracteriza por un dolor articular espontáneo y a la presión acusado, una fiebre remitente y una poliartritis que suele ser migratoria. La hepatitis autoinmunitaria puede asociarse a la artritis aguda. Se debe considerar la **enfermedad de Lyme** (v. cap. 219) en los niños que viven o visitan áreas endémicas y que presentan oligoartritis. Aunque siempre debe buscarse el antecedente de exposición a la garrapata, un síndrome gripal precedente y un exantema posterior, éstos no siempre están presentes. La artritis monoarticular que no responde a un tratamiento antiinflamatorio puede ser





Figura 154-6. Progresión de la destrucción articular en una niña con una artritis reumatoide juvenil con factor reumatoide a pesar de dosis de corticosteroides suficientes para suprimir los síntomas en el intervalo entre A y B. A, Radiografía de la mano al comienzo. B, Radiografía 4 años después que muestra una pérdida del cartilago articular y cambios destructivos en las articulaciones interfalángicas distales y proximales y en las metacarpofalángicas y destrucción y fusión de los huesos de las muñecas.

el resultado de una infección micobacteriana o de otro tipo; el diagnóstico se establece a menudo sólo mediante una biopsia sinovial. El dolor articular y la tumefacción de una sola articulación hacen pensar en un traumatismo o infección; la correlación con la anamnesis, las pruebas complementarias y las radiografías ayudan a excluir estas posibilidades.

Los signos físicos pueden indicar otro diagnóstico. El inicio agudo de un derrame sinovial y una articulación inflamada indica una infección bacteriana. La condromalacia rotuliana o los síndromes rotulofemorales relacionados pueden provocar dolor en la rodilla e inestabilidad. El dolor a la presión en la inserción de los ligamentos y tendones y la artritis en la extremidad inferior, en especial en el varón, plantea la

posibilidad de una espondiloartropatía. La artritis psoriásica puede debutar con una afectación articular limitada en una distribución inusual (las articulaciones pequeñas de la mano y el tobillo) antes del inicio de la enfermedad cutánea. Hasta que la psoriasis aparezca, lo que puede sólo suceder años después de la artritis, el diagnóstico sólo puede sospecharse (en especial con un fuerte antecedente familiar). El dolor aislado de la cadera con limitación de movimientos plantea la posibilidad de artritis supurativa (v. cap. 684) u osteomielitis, enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, deslizamiento de la epífisis de la cabeza femoral o condrolisis de la cadera (v. cap. 677).

Los episodios repetidos de dolor y tumefacción articular, en especial en las extremidades inferiores y de <1 semana con resolución completa entre los episodios, pueden ocurrir en la artritis episódica juvenil, atribuido a menudo a un síndrome de hiper movilidad. La en-



Figura 154-7. Radiografía de la columna cervical de un paciente con una artritis reumatoide juvenil activa que muestra la artrodesis del arco neural entre las articulaciones C2 y C3, el estrechamiento y erosión de las articulaciones restantes del arco neural, la obliteración del espacio apofisario y la pérdida de la lordosis normal.



Figura 154-8. El exantema de la artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico. El exantema es de color salmón, macular y no pruriginoso. Las lesiones individuales son transitorias y aparecen en grupos en el tronco y las extremidades. (Reproducida de Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases; copyright 1991, 1995, 1997. Utilizada con autorización de la Sociedad Americana de Reumatología.)

**TABLA 154-3. Trastornos que producen artritis o dolor extremo****ENFERMEDADES REUMÁTICAS E INFLAMATORIAS**

Artritis reumatoide juvenil  
 Lupus eritematoso sistémico  
 Dermatomiositis juvenil  
 Poliarteritis  
 Vasculitis  
 Esclerodermia  
 Síndrome de Sjögren  
 Enfermedad de Behçet  
 Síndromes de solapamiento  
 Granulomatosis de Wegener  
 Sarcoidosis  
 Síndrome de Kawasaki  
 Púrpura de Henoch-Schönlein  
 Osteomielitis multifocal recidivante crónica

**ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS**

Espondilitis anquilosante juvenil  
 Enfermedad inflamatoria intestinal  
 Artritis psoriásica

Artritis reactiva asociada a uretritis, iridociclitis y lesiones mucocutáneas

**ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

Artritis bacterianas (artritis séptica, *Staphylococcus aureus*, neumococo, gonococo, *H. influenzae*)  
 Enfermedad de Lyme  
 Enfermedades víricas (parvovirus, rubéola, parotiditis, virus de Epstein-Barr, hepatitis B)  
 Artritis micótica  
 Infecciones por micobacterias  
 Infección por espiroquetas  
 Endocarditis  
 ARTRITIS REACTIVA  
 Fiebre reumática aguda  
 Artritis reactiva (postinfecciosa por *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Chlamydia* o meningococo)  
 Enfermedad del suero  
 Sinovias tóxica de la cadera  
 Tras vacuna

**INMUNODEFICIENCIAS**

Hipogammaglobulinemia  
 Déficit de inmunoglobulina A  
 Virus de la inmunodeficiencia humana

**TRASTORNOS CONGÉNITOS Y METABÓLICOS**

Gota  
 Pseudogota  
 Mucopolisacaridosis  
 Enfermedad tiroidea (hipotiroidismo, hipertiroidismo)  
 Hiperparatiroidismo  
 Déficit de vitamina C (escorbuto)

Enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo (síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos)  
 Enfermedad de Fabry  
 Enfermedad de Farber  
 Amiloidosis (fiebre mediterránea familiar)

**TRASTORNOS ÓSEOS Y CARTILAGINOSOS**

Traumatismos  
 Síndrome rotulofemoral  
 Síndrome con hipermovilidad  
 Osteocondritis disecante  
 Necrosis avascular (incluida la enfermedad de Legg-Calvé-Perthes)  
 Osteoartropatía hipertrófica  
 Deslizamiento de la epífisis de la cabeza del fémur  
 Osteólisis  
 Tumores óseos benignos (como el osteoma osteoide)  
 Histiocitosis  
 Raquitismo

**TRASTORNOS NEUROPÁTICOS**

Neuropatías periféricas  
 Síndrome del túnel del carpo  
 Articulaciones de Charcot

**TRASTORNOS NEDPLÁSICOS**

Leucemia  
 Neuroblastoma  
 Linfoma  
 Tumores óseos (osteosarcoma, sarcoma de Ewing)  
 Síndromes histiocíticos  
 Tumores sinoviales

**TRASTORNOS SANGUÍNEOS**

Hemofilia  
 Hemoglobinopatías (como la enfermedad falciforme)

**OTROS TRASTORNOS**

Sinovias vellonodular pigmentada  
 Sinovitis por espina de planta (artritis de cuerpo extraño)  
 Miositis osificante  
 Fascitis eosinofílica  
 Tendinitis (lesión por uso excesivo)  
 Fenómeno de Raynaud

**SÍNDROMES DOLOROSOS**

Fibromialgia  
 Dolores crecientes  
 Depresión (con somatización)  
 Distrofia simpática refleja  
 Síndromes con dolor miofascial regional

Enfermedad inflamatoria intestinal puede debutar con una oligoartritis, por lo general en las articulaciones de las extremidades inferiores y una anemia inexplicada. La artritis también puede seguir a una infección entérica (v. cap. 156). Las artralgiás inexplicadas acompañadas de miedo a volver al colegio indican una fobia escolar como causa de las artralgiás.

Hay otras enfermedades menos frecuentes que pueden producir síntomas y signos articulares. Los niños con una leucemia no diagnosticada pueden tener dolor articular debido a una expansión metastásica de la infiltración maligna de la médula ósea, a veces meses después de mostrar linfoblastos en la sangre periférica. La exploración de estos niños suele revelar un dolor más profundo a la palpación del hueso; la biopsia de médula ósea confirma el diagnóstico. Algunas enfermedades, como la fibrosis quística, la diabetes mellitus y las tesarismosis, se han asociado a artropatías (v. cap. 168). La tumefacción que se extiende más allá de la articulación puede ser un signo de linfedema, que rara vez coexiste con la ARJ, o de púrpura de Schönlein-Henoch. Se produce una artritis periférica indistinguible de la ARJ en presencia de inmunodeficiencias humores, como la inmunodeficiencia variable común y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. Algunas displasias esqueléticas asociadas a una artropatía degenerativa se diagnostican por las alteraciones radiográficas características.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Las anomalías hematológicas reflejan a menudo el grado de inflamación sistémica o articular, con elevación de los leucocitos y las plaquetas y reducción de la concentración de hemoglobina y del volumen corpuscular medio. La VSG y la CRP suelen reflejar estas observaciones, junto con una elevación de las inmunoglobulinas séricas. No es raro que la VSG sea normal en algunos niños con artritis crónica. Como las plaquetas son un reactante de fase aguda, una VSG alta y una neutropenia con un recuento reducido de plaquetas puede ser una pista de que una leucemia es la causa de la tumefacción y el dolor periarticulares.

Existen títulos elevados de ANA en al menos el 40-85% de todos los niños con una ARJ oligoarticular o poliarticular, pero no son habituales en los niños con la enfermedad de comienzo sistémico. Los ANA detectables se asocian a un mayor riesgo de aparición de uveítis crónica en un niño con una enfermedad articular limitada. La presencia de factor reumatoide (FR) puede asociarse al inicio de la afectación poliarticular en un niño mayor (alrededor del 8%) y la aparición de nodulos reumatoides, así como a un pronóstico general malo con una posible incapacidad funcional. Los ANA y el FR pueden aparecer en enfermedades transitorias de la infancia, como las infecciones víricas, sobre todo por el virus de Epstein-Barr. La presencia de ANA y FR debe definirse con el título específico en relación con los controles positivos y negativos aceptados y un coeficiente de variación definido por el laboratorio.

El metabolismo mineral óseo y la maduración esquelética son a menudo anormales en los niños con ARJ y antecedentes de sinovitis activa; es relativamente independiente del tipo de inicio o subtipo de evolución y afecta sobre todo al hueso cortical apendicular, con un efecto menor sobre el desarrollo normal para la edad del hueso trabecular. El aumento de las concentraciones de citoquinas como la IL-6 puede reducir la formación de hueso (lo que se refleja por una menor concentración sérica de la osteocalcina y de la fosfatasa alcalina específica del hueso) hasta una extensión mayor que la de su reabsorción (que también puede estar reducida, lo que refleja una menor concentración de fosfatasa ácida resistente a tartrato). Las anomalías del crecimiento esquelético son más acusadas durante el brote de crecimiento puberal y en los niños pospuberales (estadios de Tanner IV-V) y llevan a que el niño no alcance la masa ósea máxima aceptable (osteopenia).

Los cambios radiográficos tempranos de la artritis son la tumefacción de los tejidos blandos, la osteoporosis regional y la aposición perióstica de hueso nuevo alrededor de las articulaciones afectadas (fig. 154-9). El cierre epitísario regional puede estar estimulado, y el crecimiento óseo local. En las articulaciones grandes, el crecimiento lineal puede acelerarse y se hace llamativa la discrepancia en la longitud de las extremidades, en especial cuando se afecta la rodilla. La enfermedad activa continua puede provocar erosiones subcondrales y un estrechamiento del espacio cartilaginoso, en especial en los huesos tubulares pequeños, con grados variables de destrucción ósea y posible artrodesis. Las alteraciones radiográficas características de la ARJ en la columna cervical, sobre todo en las articulaciones del arco neural en C2-3 (v. lig. 154-7) pueden progresar hasta la subluxación atlantoaxial. La RM puede ser útil para evaluar las articulaciones y los tejidos blandos y es más sensible a los cambios tempranos mínimos que la radiografía simple (v. fig. 154-2).

**TRATAMIENTO.** El tratamiento a largo plazo de los niños con ARJ se inicia y modifica posteriormente si es necesario en función del subtipo



Figura 154-9. Los cambios radiográficos tempranos (6 meses de duración) de la artritis reumatoide juvenil, la tumefacción de los tejidos blandos y la formación perióstica de hueso nuevo aparece adyacente a las 22 y 4<sup>a</sup> articulaciones interfalángicas proximales.

de la enfermedad, su gravedad, sus manifestaciones específicas y la respuesta al tratamiento. Los objetivos del tratamiento son establecer en el niño un patrón de adaptación que sea lo más normal posible y hacerlo con un riesgo mínimo de efectos adversos (v. cap. 153).

La mayoría de los niños con una oligoartritis responde a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con alivio del dolor y disminución de los signos de inflamación. La mayoría de los niños con una enfermedad poliarticular o una enfermedad de inicio sistémico requiere tratamiento antiinflamatorio adicional. Un método es usar el tratamiento combinado con los medicamentos menos tóxicos, procediendo al metolrexato y posiblemente etanercept o infliximab (figs. 154-10, 154-11 y 154-12). Los medicamentos que ponen en riesgo la salud actual y futura del niño, como la azatioprina y la ciclofosfamida, se reservan para los pocos niños que no responden a un tratamiento menos intensivo. Los bloqueadores de TNF- $\alpha$  pueden ser más específicos para la enfermedad inflamatoria sinovial y en potencia menos tóxicos que otros medicamentos inmunosupresores.

Los glucocorticoides se recomiendan sólo para tratar la enfermedad inflamatoria o sistémica abrumadora, como tratamiento puente temprano en la enfermedad en dosis bajas para el niño que todavía no ha respondido al tratamiento tradicional y para el control ocular de la uveítis y el uso intraarticular en la enfermedad articular limitada persistente. Los esteroides son fármacos antiinflamatorios eficaces, quizás los más eficaces en la actualidad para las enfermedades sistémicas, pero imponen al niño el riesgo de unos efectos tóxicos graves, como el síndrome de Cushing, el retraso del crecimiento y la osteopenia.

El metolrexato se considera el fármaco más seguro, más eficaz y menos tóxico de los medicamentos de segunda línea disponibles para el tratamiento complementario inicial con AINE. Se administra por vía oral o subcutánea una vez a la semana.

Un programa de tratamiento debe incluir exploraciones oftalmológicas periódicas con lámpara de hendidura en todos los pacientes para vigilar la uveítis asintomática; la evaluación y el asesoramiento dietéticos para asegurar una ingestión adecuada de calcio, vitamina D, proteínas y calorías; y la fisioterapia y el tratamiento ocupacional. Un asistente social y un profesional de enfermería pueden ser un recurso muy valioso para que las familias reconozcan el estrés que les supone la enfermedad, identifiquen los recursos comunitarios adecuados y cumplan el protocolo terapéutico.

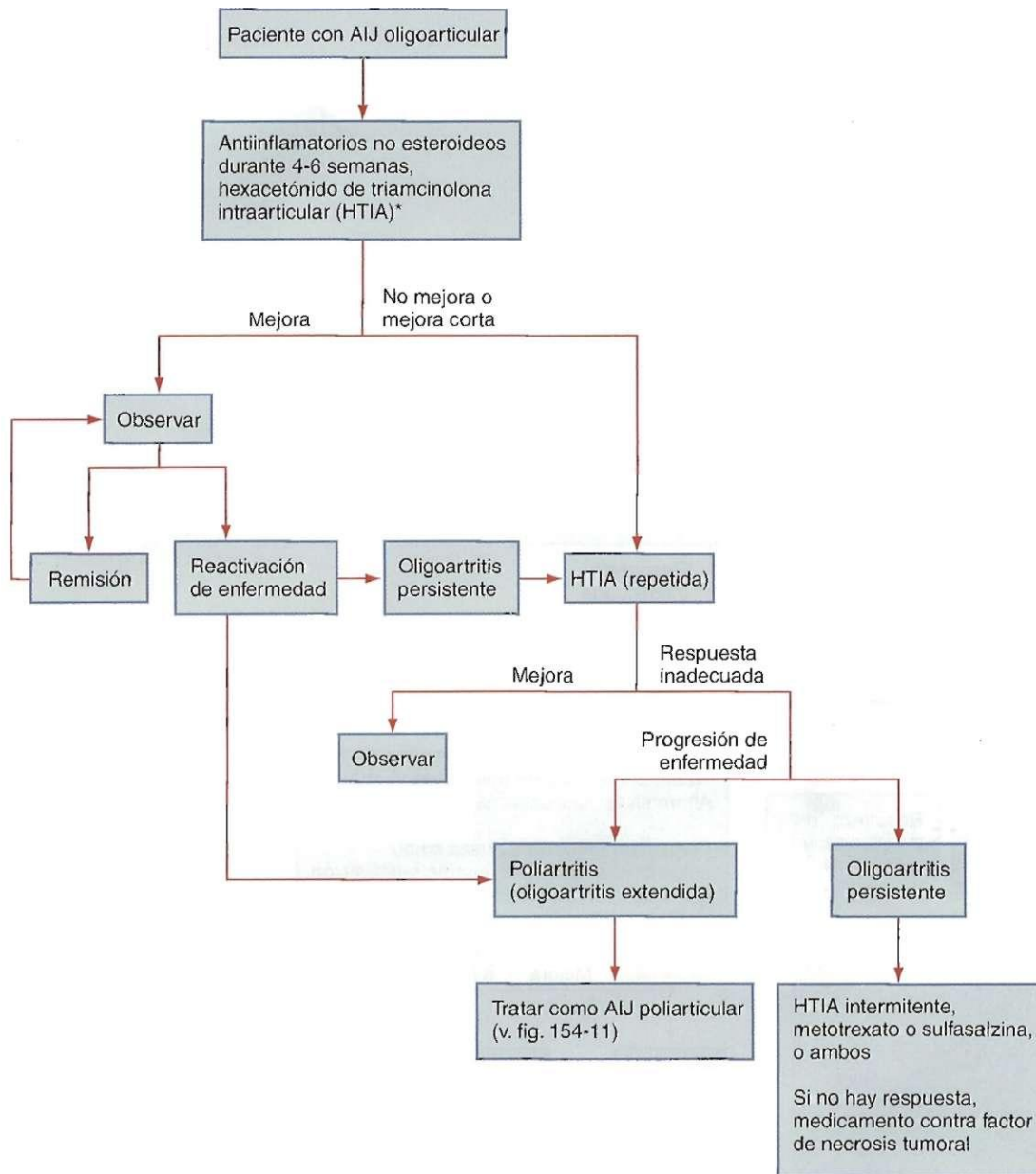
**PRONOSTICO.** Aunque la evolución de la ARJ en un niño es impredecible, se pueden hacer algunas generalizaciones pronósticas en función del tipo de inicio y el subtipo de evolución (tabla 154-4). Los estudios estadounidenses indican que, basándose en la era previa al TNF- $\alpha$  del tratamiento, alrededor del 45% de los pacientes con ARJ tienen una enfermedad activa persistente hasta el comienzo de la edad adulta, a menudo con limitaciones intensas de la función física.

Los niños con oligoartritis, sobre todo las niñas con una artritis de comienzo <6 años de edad, tienen riesgo de presentar uveítis crónica. No hay ninguna asociación entre la actividad o gravedad de la artritis y la uveítis crónica. La uveítis anterior incontrolada persistente (fig. 154-13) puede dar lugar a sinequias posteriores, cataratas y queratopatía en banda y dar lugar a ceguera. Pero, en la actualidad muchos de estos niños evolucionan bien con un tratamiento oftalmológico experto.

El niño con una enfermedad poliarticular tiene a menudo una evolución más prolongada de inflamación activa de las articulaciones. El riesgo funcional se ha asociado a una edad de inicio más avanzada, la presencia de FR o nódulos reumatoides y aparición temprana de erosiones o enfermedad de la columna cervical o las caderas.

El niño con enfermedad de comienzo sistémico es a menudo el más difícil de controlar en cuanto a su inflamación articular y sus manifestaciones sistémicas. La enfermedad sistémica acentuada suele estar sólo presente durante los primeros años de la enfermedad y tiende a remitir con el tiempo. El pronóstico depende del número de articulaciones afectadas, de la duración de la inflamación activa y la gravedad de la artritis.

La anemia de las enfermedades crónicas, común en la enfermedad activa o con una evolución prolongada, no suele responder a la administración de hierro por vía oral. La anemia puede aumentar por la hemorragia digestiva asociada a los AINE. La anemia asociada a otras re-



\*Se prefiere hexacetónido de triamcinolona intraarticular si el paciente tiene complicaciones locales: contracturas, discrepancia en longitud de las piernas, atrofia muscular significativa.

Figura 154-10. Algoritmo del tratamiento médico de la oligoartritis en la artritis idiopática juvenil (AIJ). (De Hashi.es PJ, Laxer RM: Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005;294:1671-1684.)

ducciones de líneas celulares de la sangre plantea la posibilidad de una neoplasia maligna. En raras ocasiones la anemia es fruto de una hemólisis aguda.

La aparición aguda de una anemia profunda asociada a trombocitopenia o leucopenia con fiebre alta en picos, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia aparece en el síndrome de la activación del macrófago, una rara y en ocasiones mortal complicación de la ARJ sistémica (tabla 154-5). Este diagnóstico lo indican los criterios clínicos y se confirma con una biopsia de hígado o médula ósea que demuestra una hemofagocitosis. Puede ser una causa secundaria de linfohistiocitosis hemofagocítica (v. cap. 507). El tratamiento urgente con dosis altas en pulsos de metilprednisolona por vía intravenosa, ciclosporina y, si es necesario, etanercept, ha sido en general eficaz. Los casos graves exigen un tratamiento análogo al de la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria aunque no es necesario el trasplante de

médula ósea (cap. 507). La aparición de manifestaciones clínicas de otras enfermedades reumáticas indica que el diagnóstico inicial ha cambiado a un síndrome de solapamiento u otra enfermedad específica, como el LES o la dermatomiositis.

Entre las complicaciones ortopédicas se encuentran la diferencia en la longitud de las piernas, que puede tratarse con una cuña plantar colocada en el lado más corto para evitar una escoliosis secundaria; los quistes poplíteos, que no precisan tratamiento si son pequeños; y las contracturas en flexión, sobre todo en las rodillas, caderas y muñecas. Las contracturas requieren el control médico intensivo de la artritis, a menudo junto a la inyección intraarticular de esteroides, la colocación de las férulas adecuadas y un programa de fisioterapia que permita estirar los tendones afectados.

La adaptación psicosocial puede verse moderadamente o muy afectada por la ARJ. Los estudios procedentes de países escandinavos y



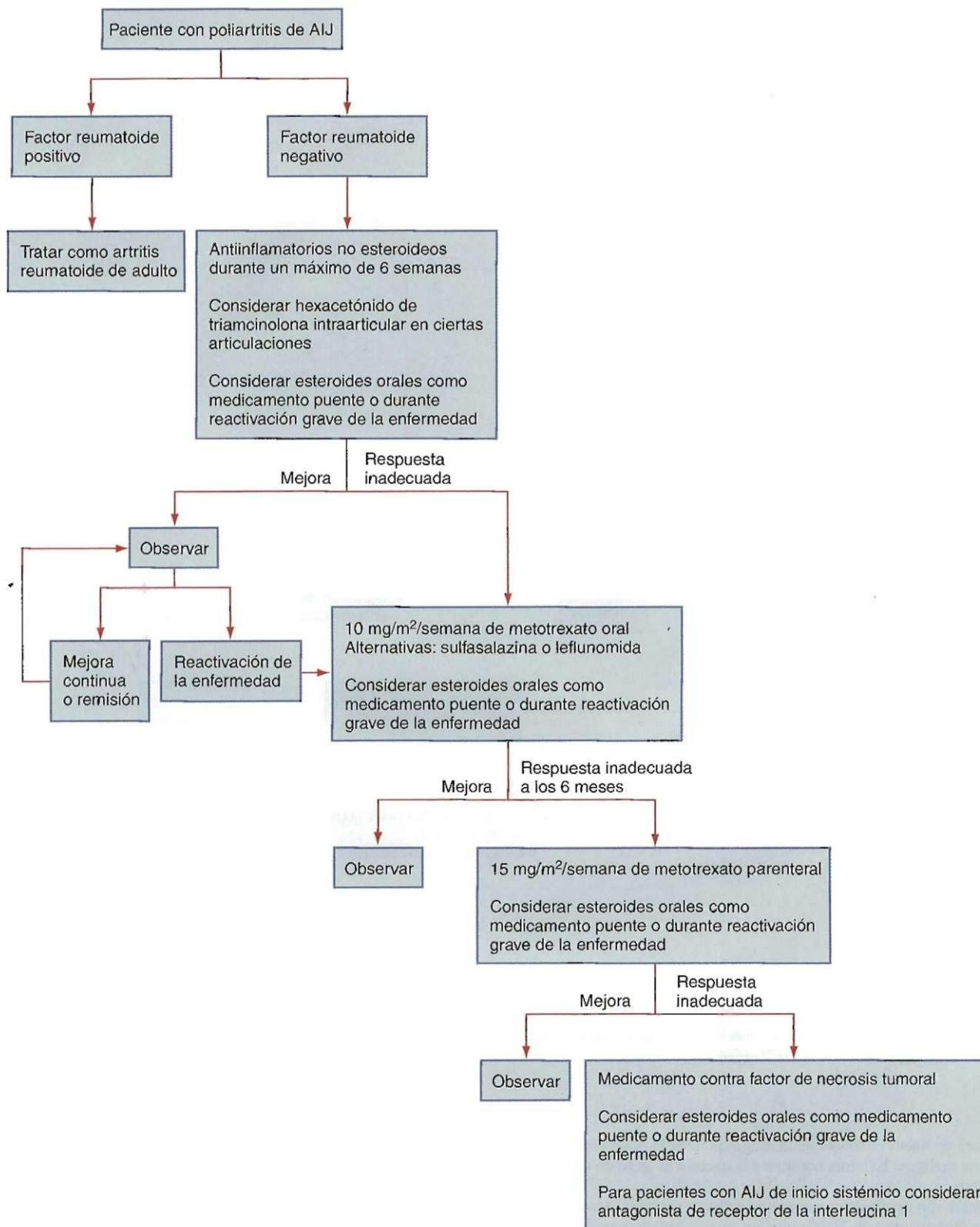
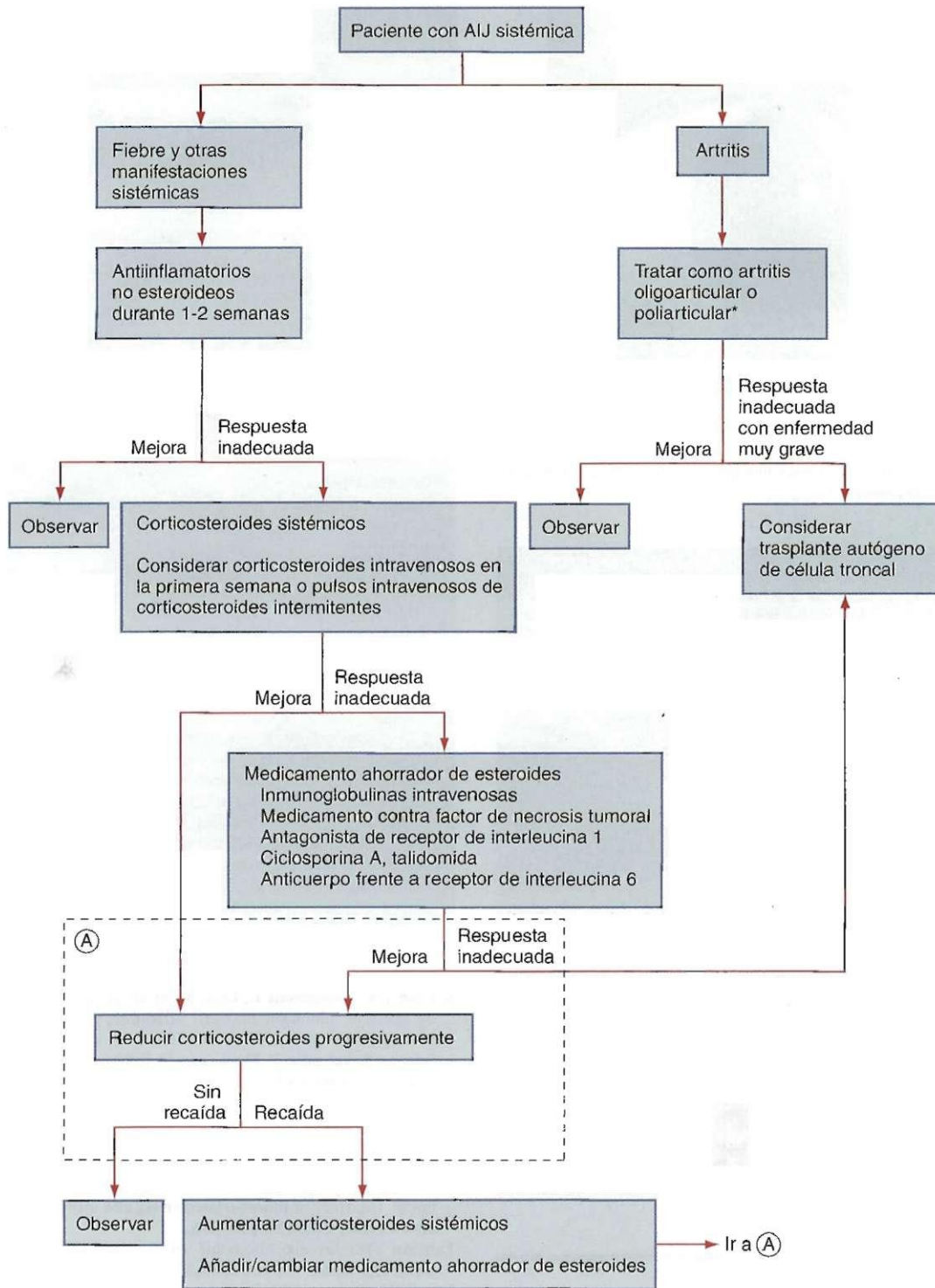


Figura 154-11. Algoritmo para el tratamiento médico de la poliartritis en la artritis idiopática juvenil (AIJ). (De Hashkes PJ, Laxer RM: Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005;294:1671-1684.)



\*En la artritis sistémica son menos efectivos el metotrexato, los corticoides intraarticulares y los fármacos anti factor de necrosis tumoral.

Figura 154-12. Algoritmo para el tratamiento médico de la artritis sistémica en la artritis idiopática juvenil (AIJ). (De Hashkes PJ, Laxer RA: Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis./AMA 2005;294:1671-1684.)

Estados Unidos indican que, comparados con los controles, un número significativo de estos niños presenta problemas en los ajustes que deben realizar a lo largo de la vida y el empleo. La incapacidad no asociada directamente con la artritis puede continuar hasta la primera fase de la edad adulta en el 20% de los pacientes, junto con síndromes dolorosos

crónicos con una frecuencia similar. Los problemas psicológicos, como los relacionados con la asistencia al colegio y la socialización, pueden responder al asesoramiento de profesionales en salud mental. La incapacidad psicosocial intensa y la ruptura familiar son probablemente menos prevalentes de lo que se pensaba.

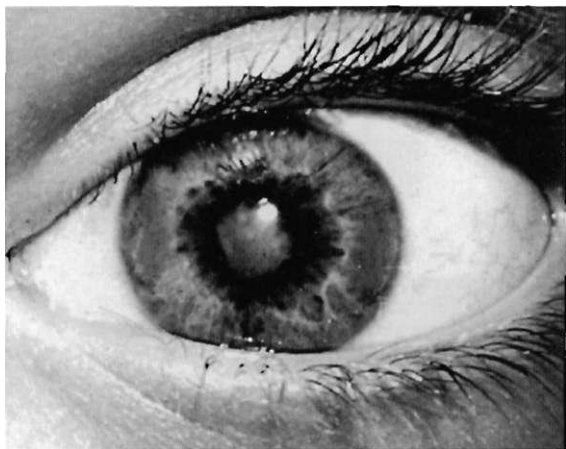


Figura 154-13. Uveítis anterior crónica, o iridociclitis, de artritis reumatoide juvenil. Las sinequias posteriores extensas han dado lugar a una pupila pequeña e irregular. Hay una catarata bien desarrollada y una queratopatía en banda en los bordes medial y lateral de la córnea.

**TABLA 154-4.** Perfil característico y pronóstico de 250 niños con artritis reumatoide juvenil por el tipo de inicio y el subtipo de evolución

| TIPO DE INICIO (N)        | SUBTIPO DE EVOLUCIÓN (N) | PERFIL  | PRONOSTICO CLINICO       |
|---------------------------|--------------------------|---|--------------------------|
| Poliartritis (78)         | FR positivo (16)         | Mujer<br>Edad mayor<br>Afectación de<br>mano y muñeca<br>Erosiones<br>Nódulos<br>Continuo | Malo                     |
|                           | ANA positivo (38)        | Mujer<br>Edad menor   | Bueno                    |
|                           | Seronegativos (24)       | Variable  | Bueno                    |
| Oligoartritis (121)       | ANA positivos (66)       | Mujer<br>Edad menor<br>Uveítis crónica<br>(iridociclitis)                                 | Excelente (excepto ojos) |
|                           | FR positivo (8)          | Poliartritis<br>Erosiones<br>Continuo   | Malo                     |
|                           | HLA-B27 positivo (12)    | Varón<br>Edad mayor   | Bueno                    |
| Enfermedad sistémica (51) | Seronegativos (35)       | Variable  | Excelente                |
|                           | Oligoartritis (30)       | Variable  | Bueno                    |
|                           | Poliartritis (21)        | Erosiones   | Malo                     |

ANA, Anticuerpos antinucleares; FR, factor reumatoide.  
De Cassidy JT, Levinson JEB, Bass JC, y cols.: A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:274-278. Reproducida con autorización de Wiley-Liss, Inc., un subsidiario de John Wiley & Sons, Inc.

Avon T, Tse SML, Schneider R, et al: Macrophage activation syndrome as the presenting manifestation of rheumatic diseases in childhood. *J Pediatr* 2006;148:683-686.

Edwards JCW, Szczepanski L, Szechinski J, et al: Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2572-2581.

Genovese MC, Becker JC, Schiff M, et al: Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor  $\beta$  inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353:1114-1123.

Hashkes PJ, Laxer RM: Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005;294:1671-1684.

Ilwite NT: Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109-115.

Klareskog L, van der Fliet D, de Jager JP: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: Double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363:675-680.

**TABLA 154-5.** Guías diagnósticas preliminares para el síndrome de activación del macrófago (SAM) como complicación de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJ-S)

- CRITERIOS DE LABORATORIO**
1. Reducción del recuento de plaquetas ( $<262 \times 10^9/l$ )
  2. Aumento de las concentraciones de aspartato-aminotransferasa ( $>59 U/l$ )
  3. Reducción del recuento de leucocitos ( $<4 \times 10^9/l$ )
  4. Hipofibrinogenemia ( $<2,5 g/l$ )
- CRITERIOS CLÍNICOS**
1. Disfunción del sistema nervioso central (irritabilidad, desorientación, letargo, cefalea, convulsiones, coma)
  2. Hemorragias (púrpura, hematomas fáciles, hemorragia mucosa)
  3. Hepatomegalia ( $>3 cm$  por debajo del arco costal)
- CRITERIO HISTOPATOLÓGICO**
- Signos de hemofagocitosis en los macrófagos en el aspirado de la médula ósea
- REGLA DIAGNÓSTICA**
- El diagnóstico del SAM requiere la presencia de 2 o más criterios de laboratorio cualquiera o de 2 o 3 o más criterios clínicos, de laboratorio o de ambos tipos. Puede ser necesario un aspirado de médula ósea para demostrar la hemofagocitosis sólo en los casos dudosos.
- RECOMENDACIONES**
- Los criterios mencionados antes tienen valor sólo en pacientes con una AIJ-S activa. Los umbrales de los criterios de laboratorio se proporcionan sólo como ejemplo.

- COMENTARIOS**
1. Los criterios clínicos son probablemente más útiles como criterios de clasificación que como criterios diagnósticos porque a menudo aparecen tardíamente en la evolución del SAM y, por tanto, pueden tener un valor limitado en la sospecha temprana del síndrome.
  2. Otras manifestaciones clínicas anormales en el SAM asociado al AIJ-S no mencionadas antes pueden ser: fiebre alta continua, esplenomegalia, linfadenopatía generalizada y mejora paradójica de los signos y síntomas de la artritis.
  3. Otras observaciones de laboratorio anormales en el SAM asociado al AIJ-S no mencionadas antes pueden ser: anemia, reducción de la velocidad de sedimentación globular, aumento de las concentraciones de alanina-aminotransferasa, aumento de la bilirrubina, presencia de productos de degradación de la fibrina, aumento de la lactato-deshidrogenasa, hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de sodio, reducción de la albúmina e hiperferritinemia.
- De Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, y cols.: Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005;146:598-604.

Kremer JM, Westhovens R, Leon M, et al: Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 2003;349:1907-1914.

Lahdenne P, Vahasalo P, Honkanen V: Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: An open label study. *Ann Rheum Dis* 2003;62:245-247.

LeBovidge JS, Lavigne JV, Donenberg GR, et al: Psychological adjustment of children and adolescents with chronic arthritis: A meta-analytic review. *J Pediatric Psychol* 2003;28:29-39.

LeBovidge JS, Lavigne JV, Miller ML: Adjustment to chronic arthritis of childhood: The roles of illness-related stress and attitude toward illness. *J Pediatric Psychol* 2005; 30:273-286.

Lehman TJA: Juvenile idiopathic arthritis and HSP60 vaccination: Selective down-regulation? *Lancet* 2005;366:9-10.

Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:763-769.

Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al: Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arth Rheumatol* 2006;54:1987-1994.

Manners PJ, Diepeveen DA: Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics* 1996;98:84-90.

Mason T, Reed AM, Nelson AM, Thomas KB: Radiographic progression in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis: A pilot study. *Aim Rheum Dis* 64:491-493.

The Medical Letter: Rituximab (Rituxan) for rheumatoid arthritis. *Med Lett* 2006;48:34-35.

Modesto C, Woo P, Garcia-Consuegra J, et al: Systemic onset juvenile chronic arthritis, polyarticular pattern and hip involvement as markers for a bad prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:211-217,



- Mouy R, Stephan JL, Pillet P, et al: Efficacy of cyclosporin A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: Report of five cases. *J Pediatr* 1996;129:750-754.
- O'Dell JR: Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350:2591-2602.
- Olson JC: Juvenile idiopathic arthritis: An update. *Wise Med J* 2003;102:45-50.
- Packham JC, Hall MA: Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: Functional outcome. *Rheumatology* 2002;41:1428-1435.
- Pepmueller PH, Cassidy JT, Allen SH, et al: Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:746-757.
- Peterson LS, Mason T, Nelson AM, et al: Psychosocial outcomes and health status of adults who have had juvenile rheumatoid arthritis: A controlled, population-based study. *Arthritis Rheum* 1997;40:2235-2240.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al: International League of Associations for Rheumatology (ILAR) Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-392.
- Prahalad S, Ryan MH, Shear TS, et al: Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2611-2612.
- Ramanan AV, Rosenblum ND, Feldman BM, et al: Favorable outcome in patients with renal involvement complicating macrophage activation syndrome in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2068-2070.
- Ravelli A: Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:548-552.
- Ravelli A, Magni-Manizoni S, Pistorio A, et al: Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 2005;146:598-604.
- Ravelli A, Martini A: Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767-778.
- Reiff A: The use of anakinra in juvenile arthritis. *Curr Rheum Reports* 2005;434-440.
- Schwartz MM, Simpson P, Kerr KL, et al: Juvenile rheumatoid arthritis in African Americans. *J Rheumatol* 1997;24:1826-1829.
- Silverman F, Mouy R, Spiegel L, et al: Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2005;352:1655-1666.
- Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, et al: Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter cohort study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2402-2409.
- Villanueva J, Lee S, Giannini EIT, et al: Natural killer cell dysfunction is a distinguishing feature of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis and macrophage activation syndrome. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R30-R37.
- Walco GA, Varni JW, Ilowite NT: Cognitive-behavioral pain management in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1992;89:1075-1079.
- Wedderburn LR, Abinun M, Palmer P, et al: Autologous haematopoietic stem cell transplantation in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003;88:201-205.
- Wilkinson N, Jackson G, Gardner-Medwin J: Biologic therapies for juvenile arthritis. *Arch Dis Child* 2003;88:186-191.
- Yamazawa K, Kodo K, Maeda J, et al: Hyponatremia, hypophosphatemia, and hypouricemia in a girl with macrophage activation syndrome. *Pediatrics* 2006;118:2557-2560.

## Capítulo 155 ■ Espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías

Michael L. Miller y Ross E. Petty

### Capítulo 155 • Espondilitis anquilosante y otras espondiloartropatías

# mSSMSBmSSWkwkf

El conjunto de enfermedades denominadas **espondiloartropatías** son la espondilitis anquilosante, la artritis psoriásica, la artritis que acompaña a la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reactiva crónica tras una infección de la vía genitourinaria o intestinal. El término **artritis relacionada con entesitis** para denotar lo que tradicionalmente se

niños mayores, los adolescentes y los adultos jóvenes. Estos trastornos son con frecuencia familiares; el antígeno leucocitario humano HLA-B27 está muy asociado a la EAJ (>90%) y se encuentra con mayor frecuencia en personas que han tenido espondiloartropatías con inflamación del esqueleto axial.

La artritis psoriásica es particularmente frecuente en las niñas. Las artropatías de la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reactiva son mucho menos frecuentes en la infancia. Pueden afectar a niños de cualquier edad y son algo más habituales en los varones.

**PATOGENIA.** El aspecto histológico de la sinovial en las espondiloartropatías es indistinguible del de otras artritis crónicas idiopáticas. Puede haber tenosinovitis y periostitis. La **entesitis** (inflamación de las zonas de inserción de los ligamentos, tendones, fascias y cápsulas al hueso) se caracteriza por una inflamación crónica y, en las enfermedades avanzadas, que suelen verse en adultos, una calcificación de los ligamentos y una fusión de las articulaciones.

La artritis reactiva crónica puede seguir a una infección entérica por *Salmonella* no tifoidea, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Cryptosporidium parvum* o *Giardia intestinalis* o una infección de la vía GU por *Chlamydia trachomatis*. Se desconoce la causa de las otras espondiloartropatías. Se cree que el **mimetismo molecular**, o la similitud entre los antígenos propios y los bacterianos, permite la aparición de un proceso autoinmunitario en sujetos con una predisposición genética.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las espondiloartropatías se caracterizan por una inflamación de las articulaciones del esqueleto axial y de las extremidades, por la presencia de entesitis y por la ausencia de factor reumatoide.

**Espondilitis anquilosante juvenil.** La EAJ temprana se caracteriza con frecuencia por oligoartritis y entesitis. Las articulaciones de las piernas se afectan con mayor frecuencia que las de los brazos. Las anomalías del esqueleto axial, incluidas las articulaciones sacroilíacas, no suelen aparecer hasta fases posteriores de la evolución de la enfermedad, aunque se puede observar finalmente una pérdida de flexibilidad vertebral (fig. 155-1). Cuando se afectan pocas articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad, la artritis de la cadera es particularmente indicativa de una EAJ precoz. La **entesitis**, que se manifiesta como un dolor localizado a la presión en localizaciones características alrededor del pie y de la rodilla, es muy fre-

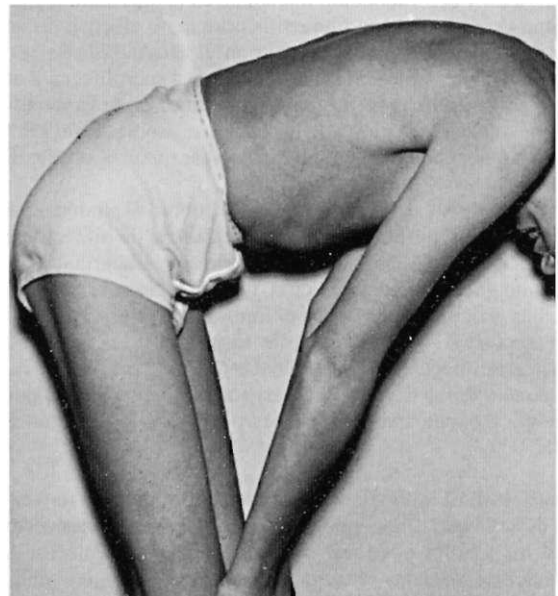


Figura 155-1. Pérdida de la movilidad de la columna lumbodorsal en un niño con una espondilitis anquilosante: La parte inferior de la columna sigue recta cuando el paciente se inclina hacia delante.





Figura 155-2. Punteado ungueal (flecha) y «dedo en salchicha» (dactilitis) ej dedo índice de una niña con artritis psoriásica juvenil. (De Petty RE, Malleson P: Spondyloarthropathies of childhood. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:1079-1096.)

cuento y ha llevado a describir un síndrome de seronegatividad (ausencia de factor reumatoide), entesitis y artritis (síndrome SEA), que es probablemente la presentación inicial más frecuente de la EAJ. La evolución de la enfermedad puede atravesar por períodos largos de aparcate remisión. Los síntomas sistémicos como la febrícula y la pérdida de peso plantean la posibilidad de una enfermedad inflamatoria intestinal oculta.

**Artritis psoriásica.** El patrón más frecuente de artritis psoriásica es una oligoartritis, que afecta a las articulaciones grandes y pequeñas en un patrón asimétrico. Los pacientes con artritis psoriásica tienen en ocasiones una enfermedad simétrica de las articulaciones interfalángicas distales o sacroileitis asociada con el HLA-B27, aunque la mayoría no tienen el HLA-B27 ni la artritis en las articulaciones sacroilíacas ni en la columna lumbosacra. La presencia de punteado ungueal (fig. 155-2), dactilitis, onicólisis o antecedente familiar de psoriasis apoya el diagnóstico de la artritis psoriásica en un niño con oligoartritis o poliartritis.

**Artritis con enfermedad inflamatoria intestinal.** Dos patrones de artritis complican la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Una poliartritis que afecta a articulaciones grandes y pequeñas, que refleja la actividad y la inflamación intestinal, es la más común y no constituye una verdadera espondiloartritis porque no afecta a las articulaciones de la columna ni se asocia con el HLA-B27. Se producen artritis menos frecuentes en las articulaciones sacroilíacas y otras articulaciones periféricas en un patrón similar al de la espondilitis anquilosante que, en la mayoría de los casos, se asocia con el HLA-B27. Su gravedad depende de la actividad de la inflamación gastrointestinal (GI).

**Artritis reactivas.** Las artritis reactivas, como el síndrome de artritis, uretritis y conjuntivitis, suelen ir precedidas de infecciones genitourinarias o intestinales. La artritis suele ser oligoartricular y puede ser bastante grave, con tumefacción, dolor e incluso eritema considerables. Las articulaciones de las extremidades inferiores son las que más se afectan. Al contrario que las formas clínicas más frecuentes de artritis postinfecciosas autolimitadas (v. cap. 156), la artritis puede cronificarse y durar de varias semanas a años. La entesitis puede ser prominente y puede aparecer una sacroileitis en los pacientes con el HLA-B27.

**DIAGNÓSTICO.** El inicio de una oligoartritis en un niño mayor, por lo común de sexo masculino, que afecta principalmente a las caderas, las rodillas, los tobillos o los pies (sobre todo a las articulaciones intertarsianas), en especial si se acompaña de entesitis, sugiere el diagnóstico de espondiloartropatía. Con frecuencia hay una pérdida de la lordosis lumbar normal, una incapacidad para tocarse los dedos de los pies estando con las piernas rectas y dolor a la palpación o compresión de la pelvis. La espondilitis anquilosante se confirma si hay sig-

nos radiográficos de sacroileitis. Debido a que rara vez hay alteración radiológica en el inicio, puede ser difícil diferenciar la espondiloartritis de la artritis reumatoide juvenil (ARJ) oligoartricular al principio de su evolución. La presencia de sinovitis en las extremidades superiores tiende a ser más frecuente en los pacientes con ARJ que con espondiloartropatías. En un niño con artritis crónica, la presencia de eritema nudoso, pioderma gangrenoso, fiebre importante, pérdida de peso o anorexia indica una enfermedad inflamatoria intestinal. El inicio agudo de la artritis, el antecedente reciente de diarrea y los síntomas de uretritis o conjuntivitis pueden indicar una artritis reactiva. La psoriasis, los cambios cutáneos (v. fig. 155-2) o el antecedente familiar de psoriasis indican el diagnóstico de artritis psoriásica (a menudo en una niña) con oligoartritis o poliartritis. Es difícil diferenciar al principio entre las espondiloartropatías mediante pruebas de laboratorio o radiográficas. Se pueden ver cambios en la articulación sacroilíaca o entesitis con una gammagrafía con tecnecio 99, pero los resultados de este estudio son con frecuencia difíciles de interpretar en los niños y en los adolescentes.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Puede aparecer dolor de espalda en los niños que están en una fase inicial de la espondilitis anquilosante, pero también puede deberse a una artritis supurativa de la articulación sacroilíaca, una osteomielitis de la pelvis o la columna, un osteoma osteoide en los elementos posteriores de la columna, una polimiositis de los músculos pélvicos o neoplasias malignas, como un sarcoma osteógeno, un sarcoma de Ewing o una leucemia (v. cap. 678.5). Además, deben considerarse las causas mecánicas, como la espondilólisis, la espondilolistesis y la enfermedad de Scheuermann. El dolor de espalda secundario a una fibromialgia suele afectar a los tejidos blandos de la porción superior de la espalda siguiendo un patrón simétrico, así como a otros puntos dolorosos localizados.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, el deslizamiento de la epífisis de la cadera femoral y la condrolisis pueden debutar también con dolor sobre el ligamento inguinal y pérdida de la rotación de la cadera, como una espondiloartropatía.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Al principio de la enfermedad suele haber signos de inflamación sistémica en las pruebas de laboratorio, con un aumento de la velocidad de sedimentación y un leve incremento del recuento de leucocitos y de plaquetas. El factor reumatoide está ausente en todos los niños con espondiloartropatía. No hay anticuerpos antinucleares, excepto en los niños con artritis psoriásica, en los cuales aparecen hasta en el 50%. El HLA-B27 está presente en >90% de los niños con EAJ, pero es probable que no aumente significativamente en los que tienen otros tipos de espondiloartritis, a no ser que haya una sacroileitis o una uveítis anterior aguda.

Los cambios radiográficos son la osteoporosis periarticular, la pérdida de los bordes corticales definidos en las áreas de entesitis (que finalmente pueden mostrar erosiones o espolones óseos), los bordes indefinidos y las erosiones en las articulaciones sacroilíacas, como una esclerosis en el lado ilíaco de la articulación (fig. 155-3), y rara vez la forma cuadrada de los ángulos de los cuerpos vertebrales. La columna de bambú causada por la calcificación de los ligamentos que es tan característica de la espondilitis anquilosante avanzada de los adultos es muy rara en los niños.

**TRATAMIENTO.** Los objetivos del tratamiento son controlar la inflamación, minimizar el dolor y conservar la función. Esto se consigue mediante la combinación de fármacos antiinflamatorios, fisioterapia y apoyo psicosocial. Pueden ser suficientes los fármacos antiinflamatorios no esteroideos como naproxeno (15-20 mg/kg/día). Puede ser necesario añadir sulfasalazina (hasta 50 mg/kg/día; máximo 3 g/día). El hexacetonido de triamcinolona intraarticular es útil para controlar la inflamación articular localizada. En los pacientes que no responden a estos medicamentos puede considerarse el metotrexato por vía oral, o subcutánea. Etanercept o infliximab han resultado útiles en adultos con espondilitis anquilosante.

Al principio de la evolución de la enfermedad deben iniciarse ejercicios para mantener el arco de movilidad de la espalda, el tórax y las articulaciones afectadas. Las suelas ajustadas y a medida son particularmente útiles para tratar la entesis dolorosa alrededor del pie.



Figura 155-3. Sacroileítis en un varón con espondilitis anquilosante. Las dos articulaciones sacroilíacas muestran una esclerosis extensa, erosión de los bordes articulares y un aparente ensanchamiento del espacio articular.

**COMPLICACIONES.** La iridociclitis aguda, o uveítis anterior, aparece hasta en el 25% de los pacientes con EAJ. Una iridociclitis crónica similar a la de ARJ aparece en alrededor del 15% de los niños con artritis psoriásica. La insuficiencia valvular aórtica es una complicación rara pero importante de la espondilitis anquilosante. También se ha descrito una subluxación atlantoaxoidea.

**PRONÓSTICO.** Existe poca información fiable sobre el pronóstico a largo plazo de las espondiloartropatías en la infancia. Se trata de enfermedades crónicas con una evolución clínica muy variable. La EAJ se caracteriza a menudo por períodos largos de enfermedad activa seguidos de períodos largos de inactividad. La mayoría de los estudios han demostrado que, a lo largo de los años, la enfermedad progresa hasta afectar a las articulaciones de la columna y a las articulaciones sacroilíacas y puede provocar artrodesis e incapacidad importantes. Una mala función física al principio y la afectación temprana de la cadera predicen una enfermedad crónica grave. La artritis psoriásica tiende a hacerse crónica sin remisiones. La artritis reactiva puede ser corta (varias semanas o meses) pero puede cronificarse o progresar hasta una espondilitis anquilosante. En los niños con enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis periférica suele controlarse cuando lo hace la inflamación digestiva; si la artritis se asocia con el HLA-B27, la evolución tiende a ser más crónica.

Braun J, Brandt J, Listing J, et al: Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: A randomized controlled multi centre trial. *Lancet* 2002;359:1187-1193.

Burgos-Vargas R: Juvenile onset spondyloarthropathies: Therapeutic aspects, *Ann Rheum Dis* 2002;61(Suppl 3):33-39.

Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J: The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:835-844.

Dayer JM, Krane SM: Anti-TNF- $\alpha$  therapy for ankylosing spondylitis—a specific or nonspecific treatment? *N Engl J Med* 2002;346:1399-1400.

Foster HE, Cairns RA, Burnell RH, et al: Atlantoaxial subluxation in children with seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome: 2 case reports and a review of the literature. *J Rheumatol* 1995;22:548-551.

Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr: Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor p. *N Engl J Med* 2002;346:1349-1356.

McVeigh CM, Cairns AP: Diagnosis and management of ankylosing spondylitis. *BMJ* 2006;333:581-584.

Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al: Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthropathy—a prospective study. *J Rheumatol* 1993;20:1567-1572.

Petty RE, Southwood TR, Baum J et al: Revision of the proposed classification for juvenile idiopathic arthritis. Durban, 1997. *J Rheumatol* 1991;25:1991-1994.

Robertson DM, Cabral DA, Malleson PN, et al: Juvenile psoriatic arthritis: Follow-up and evaluation of diagnostic criteria. *J Rheumatol* 1996;23:166-170.

Selvaag AM, Lien G, Sorskaar D, et al: Early disease course and predictors of disability in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy: A 3 year prospective study. *J Rheumatol* 2005;32:1122-1130.

Sheerin KA, Giannini EH, Brewer EJ Jr, et al: HLA-B27-associated arthropathy in childhood: Long-term clinical and diagnostic outcome. *Arthritis Rheum* 1988;31:1165-1170.

Shore A, Ansell BM: Juvenile psoriatic arthritis—an analysis of 60 cases. *J Pediatr* 1982;100:529-535.

Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, et al: Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1989;32:1007-1013.

Stamato T, Laxer RM, de Freitas C, et al: Prevalence of cardiac manifestations of juvenile ankylosing spondylitis. *Am J Cardiol* 1995;75:744-746.

Tse SML, Laxer RM: Juvenile spondyloarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:374-79.

## Capítulo 156 ■ Artritis reactiva Michael L. Miller y James T. Cassidy

La artritis asociada a la infección se clasifica en artritis supurativa (v. cap. 684) o artritis reactiva. Aunque se sospecha, si bien no se ha demostrado, que ciertos microorganismos infecciosos desencadenan la artritis reumatoide juvenil (ARJ) y otras formas de artritis crónica, las bacterias, los virus y las espiroquetas se asocian a una artritis transitoria que no cumple los criterios de la ARJ. La artritis reactiva sigue a una infección fuera de la articulación, que a menudo está en el aparato digestivo o el genitourinario, y en ella intervienen de forma característica inmunocomplejos que contienen componentes no viables del microorganismo iniciador en la articulación inflamada. La evolución de la artritis reactiva es variable, según el tipo, y puede progresar a una espondiloartropatía crónica (v. cap. 155). Artritis postinfecciosa se utiliza para distinguir una sinovitis estéril que sigue a un tratamiento curativo de una artritis supurativa.

**PATOGENIA.** La artritis reactiva sigue habitualmente a una infección entérica por *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Cryptosporidium parvum* o *Giardia intestinalis*, o a una infección de la vía genitourinaria por *Chlamydia trachomatis* o *Ureaplasma*. Otros ejemplos destacados de artritis reactiva son la artritis estéril de la fiebre reumática aguda, la fiebre causada por el estreptococo del grupo A (v. cap. 168.1) o la asociada a la endocarditis infecciosa (v. cap. 437), y la tenosinovitis asociada a *Neisseria gonorrhoeae* (v. cap. 191).

La artritis reactiva puede ser una respuesta autoinmunitaria de mimetismo molecular en la que participan linfocitos T que muestran reactividad cruzada frente a antígenos (sinoviales, cartilaginosos, glucosaminoglucano) presentes en las articulaciones. Estudios del líquido sinovial de pacientes con artritis reactiva plantean que, en la patogenia de la enfermedad, los linfocitos T pueden estar más implicados en la promoción de la inflamación que en la eliminación de las bacterias mediante mecanismos citotóxicos. El origen de las células anómalas puede estar fuera de la articulación. Otro posible mecanismo es la reactividad linfocitaria frente al ADN bacteriano residente en la sinovial, quizá un subproducto de otra infección supurativa por otro lado eliminada satisfactoriamente. La amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa de los líquidos articulares de pacientes con artritis reactiva ha demostrado ADN bacteriano residual. Sin embargo, no se encontró ninguna relación entre características clínicas específicas y trastornos específicos. Se han aislado varios virus (rubéola, varicela-zóster, herpes simple y citomegalovirus) de las articulaciones de los pacientes. Se han identificado antígenos de otros virus (hepatitis B, adenovirus 7) en inmunocomplejos del tejido articular.

Tipos específicos de HLA pueden predisponer a la aparición de la artritis reactiva, posiblemente activando linfocitos T reactivos en respu-

ta a antígenos externos. Se ha visto que los pacientes con artritis reactiva tras infecciones entéricas muestran una inflamación intestinal persistente incluso después de resueltas las manifestaciones digestivas, sobre todo en los sujetos con el HLA-B27. La uveítis que complica la artritis reactiva por *Yersinia enteritis* se ha asociado al HLA-B27. Algunos niños con artritis reactiva, a menudo con el HLA-B27, presentan finalmente una espondiloartropatía, lo que indica que ciertas especificidades de HLA predisponen a la artritis reactiva,

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La enteritis bacteriana causada por *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* y *Campylobacter* puede seguirse al cabo de varios días o semanas de una monoartritis o poliartritis, y a veces de una entesitis, con las espondiloartropatías (v. cap. 155). Aunque la velocidad de sedimentación globular (VSG) puede estar elevada, a menudo no hay fiebre ni leucocitosis. En ocasiones aparecen una uretritis y una conjuntivitis en estos síndromes. La artritis postinfecciosa puede seguir 1-2 meses después a una enfermedad menos llamativa, como una enfermedad respiratoria superior vírica. El dolor o la tumefacción articular suelen ser transitorios y suelen durar <6 semanas.

Ciertos virus asociados a la artritis (tabla 156-1) pueden provocar patrones particulares de afectación articular. La rubéola y la hepatitis B suelen afectar a las articulaciones pequeñas; la parotiditis y la varicela afectan a las articulaciones grandes, especialmente a las rodillas. El síndrome de artritis-dermatitis de la hepatitis B se caracteriza por un exantema y una artritis que imitan a una enfermedad del suero. La artropatía asociada con la rubéola sigue a una infección natural por el virus de la rubéola y con escasa frecuencia a la vacuna de la rubéola. Suele aparecer en mujeres jóvenes, con una mayor frecuencia al aumentar la edad, y no es frecuente en preadolescentes ni en varones. Las artralgias en las rodillas y en las manos suelen comenzar en los 7 días siguientes al comienzo del exantema o 10-28 días después de la vacunación. El parvovirus B19, responsable del eritema infeccioso (quinta enfermedad), puede provocar artralgias, tumefacción articular simétrica y rigidez matutina en los adultos, sobre todo en las mujeres, y con menos frecuencia en los niños. La artritis aparece en ocasiones durante la infección por citomegalovirus, puede hacerlo durante la varicela, y es rara tras la infección por el virus de Epstein-Barr. La varicela también puede complicarse con una artritis supurativa, habitualmente debida a *Streptococcus* del grupo A. El virus de la inmunodeficiencia humana se asocia a una artritis que se parece a la artritis psoriásica más que a la ARJ.

Se han publicado casos de artritis no supurativa en niños, sobre todo adolescentes varones, con acné intenso en el tronco. Los pacientes suelen tener fiebre e infección persistente de las lesiones cutáneas pustulosas. Los episodios recidivantes pueden asociarse también a una miopatía y durar varios meses. La endocarditis infecciosa puede asociarse a artralgias, artritis o signos sugerentes de vasculitis, como los nodulos de Osier, las lesiones de Janeway y las manchas de Roth. La artritis reactiva quizá debida a inmunocomplejos también aparece en niños con infecciones por *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* del tipo b y *Mycoplasma pneumoniae*.

La artritis poststreptocócica puede seguir a una infección por estreptococos del grupo A o del grupo G. Debido a que en algunos de

estos niños se han demostrado en ocasiones lesiones valvulares por ecocardiografía tras la enfermedad aguda, ciertos médicos consideran este síndrome una forma incompleta de fiebre reumática aguda (v. cap. 168.1). Algunos tipos de HLA-DRB1 pueden predisponer a los niños a la artritis poststreptocócica (\*01) o a la fiebre reumática (\*16). La artritis poststreptocócica es oligoartricular, puede afectar a las articulaciones grandes y pequeñas y persiste durante meses, comparada con la evolución típica de poliartritis migratoria de duración limitada de la fiebre reumática. Los síntomas suelen ser leves y tienden a resolverse por completo.

La sinovitis transitoria (sinovitis tóxica) suele afectar a la cadera, a menudo tras una infección respiratoria alta (v. cap. 677.2). Los niños de 3 a 10 años de edad son los que más se afectan y refieren un dolor intenso de inicio agudo en la cadera, con dolor referido al muslo o la rodilla, con una evolución de alrededor de 1 semana. La VSG y el recuento de leucocitos suelen ser normales. Los estudios ecográficos o radiológicos pueden confirmar un ensanchamiento del espacio articular de la cadera por un derrame. A veces es necesario realizar una artrocentesis de la cadera para excluir una artritis supurativa, lo que a menudo consigue un alivio espectacular del dolor. La causa de este síndrome relativamente común se desconoce, pero se cree que es una artritis vírica o postinfecciosa.

**DIAGNOSTICO.** La artritis aguda que afecta a una sola articulación sugiere una artritis supurativa; la osteomielitis puede provocar dolor y derrame en una articulación adyacente pero suele acompañarse de dolor óseo local sobre la zona de la infección. El diagnóstico de la artritis postinfecciosa suele hacerse por exclusión sólo después de que se haya resuelto la artritis. La artritis acompañada de síntomas gastrointestinales o pruebas de función hepática anormales puede deberse a una hepatitis infecciosa o autoinmunitaria. La artritis o la espondiloartritis aparecen en algunos niños con enfermedad inflamatoria intestinal, ya sea la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa crónica (v. cap. 333). Cuando dos o más líneas de células sanguíneas revelan una reducción progresiva de su concentración en un niño con artritis, deben tenerse en cuenta la infección por parvovirus, el síndrome de activación del macrófago (hemofagocítico) y la leucemia. La artritis persistente (>6 semanas) indica la posibilidad de una enfermedad reumática, incluidas la ARJ, la espondiloartropatía y el lupus eritematoso sistémico.

**TRATAMIENTO.** No es necesario ningún tratamiento específico para la artritis reactiva o postinfecciosa, excepto el tratamiento del dolor y las limitaciones funcionales con antiinflamatorios no esteroideos. Si recidivan la tumefacción o la artralgia, puede ser necesario un estudio adicional para excluir una infección activa o una enfermedad reumática en evolución.

**COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.** La artritis postinfecciosa que sigue a una infección vírica suele resolverse sin complicaciones, a no ser que se asocie a la afectación de otros órganos, como la encefalomielitis. La artritis reactiva, especialmente tras una infección entérica bacteriana o de la vía genitourinaria por *Chlamydia trachomatis*, puede evolucionar en el tiempo hacia una artritis y una espondiloartropatía crónicas (v. cap. 155). Los niños con artritis reactiva tras infecciones entéricas sufren en ocasiones una enfermedad inflamatoria intestinal meses o años después de su comienzo. También se han descrito la uveítis y la carditis en niños diagnosticados de artritis reactiva.

TABLA 156-1. Virus asociados a la artritis

|               |                 |                         |
|---------------|-----------------|-------------------------|
| Togavirus     | Parvovirus      | Paramixovirus           |
| Rubivirus     | B19             | Parotiditis             |
| Rubéola       | Hepadnavirus    | Enterovirus             |
| Alfavirus     | Hepatitis B     | Virus ECO               |
| Rio Ross      | Adenovirus      | Virus Coxsackie B       |
| Chikungunya   | Adenovirus 7    | Ortopoxivirns           |
| O'nyong-nyong | Virus herpes    | Virus variola (viruela) |
| Mayara        | Herpes simple   | Virus vacuna            |
| Sindbis       | Citomegalovirus |                         |
| Ockelbo       | Epstein-Barr    |                         |
| Pogosta       | Varicela-zóster |                         |

Adaptada de Cassidy JT, Petty RE: Arthritis related to Infection. En *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Filadelfia, WB Saunders, 1995, pág. 503.

Ahmed S, Ayoub EM, Scornik JC, et al: Poststreptococcal reactive arthritis: Clinical characteristics and association with EIL-DR alleles. *Arthritis Rheum* 1998;41:1096-1102.

Ayoub EM, Majeed HA: Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:306-310.

Chantler JK, Tingle AJ, Petty RE: Persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children. *N Engl J Med* 1985;313:1117-1123. <\*

Gerard HC, Wang Z, Wang GF, et al: Chromosomal DNA from a variety of bacterial species is present in synovial tissue from patients with various forms of arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1689-1697.

Goedvolk CA, von Rosensiel IA, Bos AP: Immune complex associated complications in the subacute phase of meningococcal disease: Incidence and literature review. *Arch Dis Child* 2003;88:927-930.

- Hamm T, Mattila I, Siitonen A, et al: Reactive arthritis attributable to *Shigella* infection: A clinical and epidemiological nationwide study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:594-598.
- Huppert/ HJ, Sandhage K: Reactive arthritis due to *Salmonella enteritidis* complicated by carditis. *Acta Paediatr* 1994;83:1230-1231.
- Mertz AK, Ugrinovic S, Lauster R, et al: Characterization of the synovial T cell response to various recombinant yersinia antigens in *Yersinia enterocolitica* triggered reactive arthritis. Heat-shock protein 60 drives a major immune response. *Arthritis Rheum* 1998;41:315-326.
- Meza-Ortiz F: Giardiasis-associated arthralgia in children. *Arch Med Res* 2001;32:248-250.
- Petty RE, Tingle AJ: Arthritis and viral infection. *J Pediatr* 1988;113:948-949.
- Poggio TV, Orlando N, Galanternik L, et al: Microbiology of acute arthropathies among children in Argentina: *Mycoplasma pneumoniae* and *hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:304-308.
- Schaad UB: Reactive arthritis associated with *Campylobacter enteritis*. *Pediatr Infect Dis* 1982;1:328-332.
- Tingle AJ, Allen M, Petty RF, et al: Rubella-associated arthritis. I. Comparative study of joint manifestations associated with natural rubella infection and RA 27/3 rubella immunization. *Ann Rheum Dis* 1986;45:1 10-14.
- Yin Z, Braun J, Ncure I, et al: Crucial role of interleukin-10/interleukin-12 balance in the regulation of the type 2 T-helper cytokine response in reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1788-1797.

## Capítulo 157 ■ Lupus eritematoso sistémico

Marisa S. Klein-Gitelman  
y Michael L. Miller

El lupus eritematoso sistémico (LES o lupus), una enfermedad reumática de causa desconocida, se caracteriza por autoanticuerpos dirigidos frente a antígenos propios, lo que provoca una lesión inflamatoria de muchos órganos diana como las articulaciones, los riñones, las células hematopoyéticas y el sistema nervioso central.

**ETIOLOGÍA.** La causa y mecanismos del lupus siguen siendo desconocidos. Muchos factores, incluidos la predisposición génica, las hormonas y el ambiente, contribuyen a la alteración inmunitaria del lupus. La característica principal del lupus es la producción de autoanticuerpos frente a muchos antígenos propios, sobre todo anticuerpos antinucleares (ANA, del inglés *ant/nuclear antibodies*) frente al ADN y otros antígenos nucleares, como los ribosomas, las ribonucleoproteínas nuclear pequeña (anti-Sm) y citoplásmicas (anti-Ro, anti-La), las plaquetas, los factores de coagulación, las inmunoglobulinas, los hematíes y los leucocitos. Las concentraciones elevadas de autoanticuerpos, sobre todo frente al ADN bicatenario (anti-ADNbc), se asocian a inmunocomplejos circulantes y unidos a tejidos, que fijan el complemento y reclutan células inflamatorias, lo que culmina en la lesión de los tejidos. Los autoanticuerpos (ANA, anti-ADNbc, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP, antifosfolípidos; en orden descendente de prevalencia) pueden preceder al inicio del LES en 9 años, lo que señala un estado presintomático de autoinmunidad.

La predisposición génica al lupus la señala la elevada frecuencia (alrededor del 10%) en los familiares de ANA, hipergammaglobulinemia y lupus u otras enfermedades autoinmunitarias. Dependiendo del grupo étnico o racial, ciertos tipos de HLA (HLA-B8, HLA-DR2 y HLA-DR3) aparecen con mayor frecuencia entre los pacientes con lupus. Los déficit congénitos del complemento también predisponen al LES.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La incidencia de lupus no se conoce pero varía en función del lugar y la edad. Se han publicado prevalencias de 4 a 250/100.000, con una mayor prevalencia entre los nativos americanos, los asiáticos, los polinesios, los hispanos y los estadounidenses de raza negra. El inicio de la enfermedad antes de los 8 años es inusual, aunque se ha diagnosticado el lupus incluso en el primer año de

vida. El predominio femenino varía de 4:1 antes de la pubertad a 8:1 después.

**PATOGENIA.** El lupus se caracteriza por la producción de autoanticuerpos y la activación policlonal de linfocitos B que da lugar a una elevación de las concentraciones de inmunoglobulinas, lo que también contribuye al aumento de las concentraciones de autoanticuerpos. El mecanismo de la activación policlonal de los linfocitos B se desconoce. Sus posibles causas pueden ser respuestas inespecíficas a estímulos antigénicos como virus, o tras la pérdida de la tolerancia inmunitaria del linfocito B a antígenos propios o de la supresión de la función del linfocito T. Los linfocitos T de los pacientes con lupus son hiperreactivos, y resisten la anergia y la apoptosis, que está regulada por varias proteínas, incluidas/as y *bcl-2*. La falta de regulación de la apoptosis en el lupus puede llevar a la persistencia de linfocitos autorreactivos que normalmente sufren una apoptosis. Entre las anomalías en los macrófagos y otras células del sistema inmunitario innato están la activación anormal del interferón y los receptores del tipo toll. Los estudios de familias con múltiples miembros afectados han identificado genes de proclividad candidato, sobre todo en el cromosoma 1.

En la amplificación de las manifestaciones del lupus pueden intervenir otros mecanismos. Se han descrito defectos en la fagocitosis de los macrófagos y en el procesamiento de los inmunocomplejos. Las hormonas sexuales pueden ser responsables de que el lupus se dé con mayor frecuencia en las mujeres; un estudio de niños y niñas prepúbereles con lupus encontró más concentraciones de las hormonas estimulante del folículo y luteinizante y menos de andrógenos libres. No obstante, los anticonceptivos que contienen estrógenos no producen reactivaciones del LES ni otros acontecimientos adversos. El lupus se ha asociado a anomalías del complemento, como déficit de C1q, C2 y C4; una elevada incidencia de alelos nulos de C4; y receptores del complemento anormales. La exposición a los rayos ultravioletas presentes en la luz solar exacerba las manifestaciones hípicas, quizá por una lesión de las células cutáneas, lo que provoca la liberación de material nuclear, como el ADN, que forma complejos con los anticuerpos contra el ADN circulantes.

Se encuentran depósitos fibrinoides debidos a cambios en las fibras de colágeno y la sustancia de fondo en las paredes vasculares de los órganos afectados. El parénquima puede contener cuerpos de hematoxilina, que probablemente son núcleos celulares degenerados. A veces también se encuentran nodulos y granulos reumaloides en los tejidos afectados.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los niños con lupus acuden con manifestaciones diversas y a menudo graves (tabla 157-1). Los niños suelen debutar con fiebre, astenia, alteraciones sanguíneas, artralgias o artritis, erupción cutánea y enfermedad renal. Los síntomas pueden ser intermitentes o persistentes.

**TABLA 157-1.** Manifestaciones iniciales del lupus eritematoso sistémico

| ORGANO DIANA     | MANIFESTACIONES   |
|------------------|---|
| Constitucionales | Astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre prolongada, linfadenopatía   |
| Osteomusculares  | Artralgias, artritis  |
| Cutáneas         | Exantema malar, lesiones discoides, lividez reticular, vasculitis   |
| Renales          | Glomerulonefritis, hipertensión, síndrome nefrótico, insuficiencia renal  |
| Cardiovasculares | Pericarditis (taponamiento cardíaco)  |
| Neurológicas     | Convulsiones, psicosis, ictus, trombosis venosa profunda, pseudotumor cerebral, meningitis aséptica, corea, déficit cognitivos globales, trastornos del humor, mielitis transversa, neuritis periférica (mononeuritis múltiple) |
| Pulmonares       | Dolor pleurítico, hemorragia pulmonar   |
| Sanguíneas       | Anemia hemolítica con prueba de Coombs positiva, anemia de enfermedad crónica, trombocitopenia, leucopenia  |
| Laboratorio      | Aumento de VSG y CRP; reducción de C3 o C4; ANA positivos y anticuerpos anti-ADN bicatenario  |

ANA, Anticuerpos antinucleares; CRP, proteína C-reactiva; VSG, velocidad de sedimentación.





Figura 157-1. Erupción cutánea en mariposa del lupus eritematoso sistémico. La erupción varía desde un rubor eritematoso (A) hasta una epidermis engrosada y placas descamativas (B).

Con frecuencia hay manifestaciones cutáneas. La erupción malar o en mariposa característica afecta al puente nasal y varía desde un rubor eritematoso hasta una epidermis engrosada o placas descamativas (fig. 157-1). La erupción cutánea puede ser sensible a la luz y extenderse a todas las áreas expuestas al sol. Aparecen alteraciones mucosas desde un eritema vasculítico hasta úlceras, sobre todo en las mucosas palatina y nasal (fig. 157-2). Las lesiones discoides son inusuales en la infancia y son más frecuentes como manifestación del lupus que del lupus eritematoso discoide (LED). Sólo el 2-3% de los LED se producen en la infancia. Otras manifestaciones cutáneas son las erupciones maculosas eritematosas de aspecto vasculítico (sobre todo en los dedos, las palmas y las plantas), la púrpura, la lividez reticular (fig. 157-3) y el fenómeno de Raynaud. Otras observaciones menos frecuentes son las lesiones cutáneas psoriasiformes o anulares subagudas, las lesiones ampollosas o urticariales y la alopecia.

Entre las manifestaciones osteomusculares se incluyen artralgias, artritis, tendinitis y miositis. La artritis deformante es inusual, aunque la

artritis en la mano puede dar lugar a una lesión ligamentosa y a unas articulaciones muy laxas. La osteonecrosis es frecuente y se considera secundaria a la vasculopatía o al tratamiento corticoide.

La serositis puede afectar a las superficies pleural, pericárdica y peritoneal. A menudo hay hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. Otras manifestaciones gastrointestinales, casi siempre debidas a la vasculitis, son dolor, diarrea, melena, infarto, enfermedad inflamatoria intestinal y hepatitis. La serositis puede imitar un abdomen agudo. La afectación cardíaca puede afectar a todos los tejidos cardíacos con manifestaciones que incluyen el engrosamiento valvular y la endocarditis verrugosa (enfermedad de Libman-Sacks), la cardiomegalia, las anomalías de la conducción, la insuficiencia cardíaca y la vasculitis y la trombosis arterial coronaria. Las manifestaciones pulmonares son la hemorragia pulmonar aguda, los infiltrados pulmonares (a veces con sobreinfección) y la fibrosis crónica. La afectación cardiopulmonar temprana es a menudo silente y puede detectarse mediante un ecocardiograma y unas pruebas de función pulmonar anuales con capacidad de difusión.

Las manifestaciones neurológicas afectan tanto al sistema nervioso central como al periférico. Muchos pacientes con lupus experimentan pérdidas de memoria u otras disfunciones cognitivas en el curso de su enfermedad. Las manifestaciones neuropsiquiátricas pue-



Figura 157-2. Lesiones eritematosas que afectan al paladar duro de un paciente con lupus eritematoso sistémico. (De iVloschella S, Hurley H: *Dermatology*, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1992.)



Figura 157-3. Lividez reticular. Coloración azulada, púrpura o eritematosa en forma de encaje de la piel que indica inestabilidad vascular. (De Moschella S, Hurley H: *Dermatology*, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1992.)



Figura 157-4. Niña de 12 años con lupus eritematoso sistémico y anticuerpos antifosfolípidos con una vasculitis cutánea dolorosa en el pie derecho. La trombosis úterina demostrada mediante angiografía provocó una cianosis en el primer dedo del pie. Los síntomas se resolvieron mediante un tratamiento con heparina y corticoides.

den ser graves y los pacientes pueden cumplir criterios diagnósticos de psicosis. La RM y la TC pueden ser normales aunque la TC por emisión de fotón único puede ser anormal. Puede haber trombosis venosas o arteriales (fig. 157-4), indicativas de un síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, en el encéfalo o cualquier órgano y asociarse a abortos recidivantes, lividez, reticular, trombocitopenia y fenómeno de Raynaud. La presencia de anticoagulante hípico y resistencia adquirida a la proteína C activada puede asociarse a episodios de trombosis.

La afectación renal se manifiesta por hipertensión, edema periférico, cambios vasculares en la retina y otras manifestaciones clínicas asociadas con alteraciones electrolíticas, nefrosis o insuficiencia renal aguda (v. cap. 514).

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico del lupus se confirma por la combinación de manifestaciones clínicas y de laboratorio reveladoras de una enfermedad multisistémica. La presencia seriada o simultánea de 4 de 11 criterios (tabla 157-2) de forma seriada o simultánea indica con fuerza el diagnóstico. Los pacientes con sospecha de lupus que muestran menos de 4 criterios deben recibir tratamiento médico adecuado. En 1997 los criterios revisados sustituyeron el fenómeno LE por los anticuerpos anticardiolipínicos o una prueba positiva de la presencia del anticoagulante lúpico. Para el diagnóstico no se exige una prueba de ANA positiva; la falta de ANA es muy rara. La hipocomplementemia no es diagnóstica, y los valores extremadamente bajos o nulos de complemento hemolítico total sugieren la posibilidad de déficit de un componente del complemento (v. cap. 133). La biopsia renal es útil para confirmar el diagnóstico de nefritis lúpica y guiar el tratamiento.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Debido a sus posibles manifestaciones, el lupus debe considerarse en el diagnóstico diferencial de muchos problemas, desde las fiebres de origen desconocido a las artralgias, la anemia y la nefritis. El diagnóstico diferencial depende del órgano afectado inicialmente y comprende la artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, la glomerulonefritis postestreptocócica aguda, la fiebre reumática aguda, la endocarditis infecciosa, la leucemia, la púrpura trombopénica inmunitaria y la anemia hemolítica idiopática. La presentación inicial puede ser atípica como una parotiditis, un dolor abdominal,

una mielitis transversa o un mareo. El lupus debe considerarse en los pacientes con síntomas multiorgánicos, en especial si hay alteraciones sanguíneas o en el análisis de orina.

El lupus inducido por fármacos es una enfermedad parecida al lupus que precipita la exposición a ciertos fármacos, sobre todo anticonvulsivantes, sulfamidas y antiarrítmicos. La observación de anticuerpos contra las histonas en muchos de estos pacientes indica similitudes antigénicas entre estos fármacos y las proteínas histonas que llevan a reacciones inmunitarias cruzadas. Los síntomas típicos de fiebre, exantema y enfermedad pleuropericárdica suelen desaparecer con la suspensión del fármaco. El complemento sérico suele permanecer normal y las complicaciones, incluidas las renales, son raras.

**TABLA 157-2. Criterios diagnósticos del lupus eritematoso sistémico revisados en 1997**

| CRITERIO*                 | DEFINICIÓN   |
|---------------------------|--|
| Erupción malar            | Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares que tiende a respetar los surcos nasolabiales  |
| Erupción discoide         | Placas eritematosas elevadas con descamación queratósica adherente y tapones foliculares; en lesiones antiguas puede producirse una cicatrización atrófica   |
| Fotosensibilidad          | Erupción provocada por una reacción inusual a la luz solar (por la anamnesis o la observación directa del médico)  |
| Úlceras orales            | Úlceras orales o nasofaríngeas, habitualmente indolores, observadas por el médico  |
| Artritis                  | Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas y caracterizada por dolor a la presión, tumefacción o derrame  |
| Serositis                 | Pleuritis: anamnesis convincente de dolor pleurítico, roce auscultado por el médico o signo de derrame pleural<br>o<br>Pericarditis: demostrada por ECG o roce o signo de derrame pericárdico  |
| Enfermedad renal          | Proteinuria persistente >0,5 g/día o >3 cruces (+++) si no se cuantifica<br>o<br>Cilindros celulares: pueden ser hematies, hemoglobina, granulosos, tubulares o mixtos   |
| Trastorno neurológico     | Convulsiones: sin fármacos causales o trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico)<br>o<br>Psicosis: sin fármacos causales o trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico)  |
| Trastorno sanguíneo       | Anemia hemolítica: con reticulocitosis<br>o<br>Leucopenia: <4.000/mm <sup>3</sup> total en dos o más ocasiones<br>o<br>Linfopenia: <1.500/mm <sup>3</sup> en dos o más ocasiones<br>o<br>Trombocitopenia: <100.000/mm <sup>3</sup>   |
| Trastorno inmunitario     | Anticuerpos anti-ADN o ADN natural en título anormal<br>o<br>Anti-Smith: presencia de anticuerpos frente al antígeno nuclear Smith<br>o<br>Observación de anticuerpos antifosfolípidos basados en<br>1) concentración sérica anormal de anticuerpos IgG o IgM; 2) un resultado positivo en la prueba de anticoagulante lúpico usando un método estándar o 3) un falso resultado positivo de la prueba serológica frente a sífilis durante al menos 6 meses y confirmada por prueba de inmunización de <i>Treponema pallidum</i> o de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA-ABS). Deben usarse métodos estándar para comprobar la presencia de antifosfolípidos. |
| Anticuerpos antinucleares | Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o un análisis equivalente en cualquier momento y sin fármacos asociados al «lupus inducido por fármacos».   |

\*La clasificación propuesta se basa en 11 criterios. Para identificar a los pacientes en estudios clínicos se considerará que una persona tiene LES si están presentes 4 o más de los 11 criterios, de forma seriada o simultánea, durante cualquier intervalo de observación. (De Tan EM, Cohen JS, Fries JF y cols.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 25:1271-1277.)

Una modificación aprobada elimina la positividad del preparado LE de los criterios de trastornos inmunitarios y sustituye la presencia de anticuerpos antifosfolípidos por un falso resultado positivo para la sífilis. (De Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1725. Reproducida con autorización de Wiley-Liss, Inc, un subsidiario de John Wiley & Sons, Inc)

**TABLA 157-3. Trastornos asociados a los anticuerpos antinucleares (ANA)**

|                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| Lupus eritematoso sistémico | Esclerodermia            |
| Lupus inducido por fármacos | Mononucleosis infecciosa |
| Artritis juvenil            | Hepatitis crónica activa |
| Dermatomiositis juvenil     | Hipertensibilidad        |
| Vasculitis                  |                          |

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** A menudo hay títulos elevados de ANA en los niños con lupus activo. Ésta es una prueba de detección selectiva excelente, aunque pueden encontrarse ANA sin ninguna enfermedad o asociados a enfermedades reumáticas o de otro tipo (tabla 157-3). La concentración de anticuerpos frente al ADN bicatenario, más específicos del lupus, reflejan a menudo el grado de actividad serológica de la enfermedad. El complemento sérico total (CH<sub>50</sub>) y las concentraciones séricas de C3 y C4 están reducidos en la enfermedad activa y proporcionan una segunda medida de la actividad de la enfermedad. Los anticuerpos anti-Sm, que se encuentran sobre todo en los pacientes con LES, no miden la actividad de la enfermedad. Cuando están presentes, los anticuerpos anti-Ro y anti-La rara vez se asocian con el síndrome de Sjögren en los pacientes pediátricos con LES. Se pueden encontrar muchos autoanticuerpos (tabla 157-4). También es frecuente la hipergammaglobulinemia pero inespecífica.

El anticoagulante hípico, que se encuentra en las <sup>1/2</sup> partes de los pacientes, se asocia a anticuerpos antifosfolípidos. Reacciona con la cardiolipina usada en la prueba serológica para la sífilis y puede dar lugar a una falsa prueba positiva, y también reacciona con el reactivo fosfolípido usado en el tiempo parcial de tromboplastina (TPT), lo que da lugar a un resultado elevado. Se asocia a una mayor incidencia de trombosis venosa profunda y de enfermedad neurológica, incluido el accidente cerebrovascular y la psicosis.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento depende de los órganos afectados y de la gravedad de la enfermedad. La exposición al sol debe minimizarse e incluir el uso de una crema solar. A los pacientes se les trata para promover su bienestar clínico usando como guía los marcadores de actividad de la enfermedad, incluidas las concentraciones séricas del complemento. Los antiinflamatorios no esteroideos, que se usan para tratar las artralgias y la artritis, se administran con precaución porque los pacientes con lupus son más sensibles a la hepatotoxicidad. La hidroxiquina se usa a menudo para tratar las manifestaciones leves, como las lesiones cutáneas, la astenia, la artritis y las artralgias. La hidroxiquina puede reducir también el riesgo de enfermedad tromboembólica y reducir las concentraciones de lípidos.

Los pacientes con trombosis y anticuerpos antifosfolípidos o anticoagulante lúpico deben recibir anticoagulantes al menos hasta que el lupus esté en remisión. La duración del tratamiento es discutida. El anticoagulante de elección es heparina de bajo peso molecular; pero también puede usarse warfarina.

Los corticoides controlan los síntomas y la producción de autoanticuerpos en el lupus. El tratamiento con corticoides ha mejorado la enfermedad renal y la supervivencia. Los corticoides pueden dificultar el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis; a todos los pacientes se les debe hacer un PPD y pruebas cutáneas de control antes de iniciar la administración de corticoides. La dosis y vía óptimas de administración de los corticoides son cuestiones discutidas. En los pacientes con una afectación sistémica se suele empezar con 1-2 mg/kg/24 horas de prednisona oral en dosis divididas. Cuando los valores del comple-

mentó aumentan hasta sus límites normales, la dosis se disminuye cuidadosamente hasta la menor dosis eficaz. Un método usa una dosis alta de corticoides en días alternos una vez que la enfermedad está controlada para evitar los efectos adversos de la administración diaria de corticoides. Los pacientes muy afectados pueden necesitar bolos intravenosos de corticoides (30 mg/kg/dosis, máximo 1 g/día, en 60 minutos durante 3 días). En algunos centros se ha usado como régimen alternativo un tratamiento intravenoso intermitente con dosis altas combinado con dosis diarias bajas por vía oral. Los efectos adversos de los corticoides son hipertensión, gastritis, cataratas, osteopenia y hábito corporal cushingoide.

Los pacientes con enfermedad grave pueden necesitar tratamiento citotóxico. Los bolos intravenosos de ciclofosfamida han mantenido la función renal y evitado su progresión en pacientes con nefritis lúpica, especialmente en la glomerulonefritis proliferativa difusa; sin embargo, sigue discutiéndose la duración óptima del tratamiento. La ciclofosfamida se usa para tratar la vasculitis, la hemorragia pulmonar y la afectación del sistema nervioso central. La azatioprina se ha empleado para evitar la progresión de la enfermedad renal, aunque se sabe poco sobre las secuelas a largo plazo de los fármacos citotóxicos, sobre todo en los niños con lupus. Sus efectos adversos son las infecciones secundarias, la disfunción gonadal y posiblemente el mayor riesgo de neoplasias malignas en fases posteriores. Los niños prepuberles, comparados con los que están en la pubertad, pueden tener un menor riesgo de disfunción gonadal posterior debida a los fármacos citotóxicos.

Se están proponiendo otras intervenciones para tratar el lupus. El metotrexato, la ciclosporina y el micofenolato se usan como fármacos ahorradores de esfesoides. El micofenolato es una alternativa a la ciclofosfamida para algunos tipos de nefritis lúpica. Los trasplantes autólogos de células troncales y de médula ósea en pacientes adultos con formas graves y persistentes de LES se están evaluando en estudios clínicos en niños y adultos. También se están estudiando sustancias biológicas dirigidas contra la producción de citocinas, en particular los anticuerpos monoclonales contra CD20/22. Otros posibles tratamientos son riluximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20), así como el bloqueo de la interleucina 6 (IL-6), moléculas coestimuladoras del linfocito T y BlyS, un factor activador del linfocito B.

El grado de afectación renal puede ser desproporcionado respecto de los resultados del análisis de orina; la biopsia renal realizada para clasificar la enfermedad puede ayudar a determinar cuándo es necesario añadir un fármaco inmunosupresor como ciclofosfamida al régimen corticoide. Las observaciones de la biopsia, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, que se modificó en 2004, se relacionan con la morbilidad y mortalidad. La **clase I** es un cambio sin proteinuria ni hematuria. La **clase II** demuestra proliferación mesangial. Las clases I y II se asocian a un pronóstico excelente. La **clase III** (glomerulonefritis focal y proliferativa) muestra la afectación de <50% de los glomerulus con proliferación focal y segmentaria de células cerca de los capilares, con necrosis e infiltración linfocitaria, y se asocia a menudo a enfermedad renal crónica. La **clase IV** (glomerulonefritis proliferativa segmentaria o global difusa) muestra la mayor parte de los glomerulus afectada por una infiltración celular, una proliferación celular mesangial y la formación de medias lunas correspondientes a cicatrización y se ha relacionado con una enfermedad terminal renal en los adultos; los bolos intravenosos de ciclofosfamida pueden reducir este riesgo. La enfermedad de la **clase V** (glomerulonefritis membranosa) muestra un engrosamiento de la pared capilar en la microscopía óptica y depósitos subendoteliales en la microscopía electrónica a lo largo de la membrana basal. Estos cambios se han asociado a proteinuria, que puede aparecer en otros tipos de nefritis lúpica, y con una enfermedad renal crónica variable, que responde a menudo mal al tratamiento. La **clase VI** es una nefritis esclerosante avanzada y muestra una lesión crónica y difusa que indica una progresión a la insuficiencia renal.

El aspecto más importante del tratamiento del lupus es la reevaluación frecuente y metódica de los signos clínicos y los datos de laboratorio, especialmente en busca de una reactivación renal y serológica de la enfermedad. El reconocimiento y tratamiento rápidos de la reactivación de la enfermedad es esencial para el pronóstico del paciente. El lu-

**TABLA 157-4. Autoanticuerpos presentes en el lupus eritematoso sistémico**

| ANTICUERPO                     | MANIFESTACIÓN                            |
|--------------------------------|--|
| Anticuerpos del Coombs         | Anemia hemolítica                        |
| Anticuerpos antifosfolípidos   | Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos |
| Anticoagulante lúpico          | Coagulopatía                             |
| Anticuerpos antitiroideos      | Hipotiroidismo                           |
| Anticuerpos antirribosómicos P | Cerebritis lúpica                        |



pus es una enfermedad de por vida y los pacientes necesitan una vigilancia indefinida.

**COMPLICACIONES.** Las principales causas de muerte en los pacientes con lupus son en la actualidad la infección, la nefritis, la afectación del sistema nervioso central, la hemorragia pulmonar y el infarto de miocardio, que puede deberse a la administración continua de corticoides en el marco de una enfermedad por inmunocomplejos. La nefritis hípica está presente en la mayoría de los niños con lupus; los niños con una nefritis clínica muestran signos de progresión en los 2 años siguientes al inicio de los síntomas. Pueden surgir la leucopenia, la anemia o la trombocitopenia persistentes.

**PRONOSTICO.** El lupus no tratado puede seguirse de una remisión espontánea, años de enfermedad lenta o una muerte rápida. La evolución natural del lupus es muy variable, desde una enfermedad aguda que amenaza la vida hasta muchos años de síntomas. El lupus de la infancia se consideraba antes como una enfermedad siempre mortal. El diagnóstico y el tratamiento tempranos, adaptados a los problemas particulares de cada paciente, mejoran la evolución de la enfermedad y, en la actualidad, la supervivencia a los 5 años es >90%. Una proporción de los pacientes fallece de complicaciones de la enfermedad en la fase adulta tardía.

## 157.1 • LUPUS NEONATAL

El hipus en los recién nacidos se debe a la transferencia de autoanticuerpos IgG, habitualmente anti-Ro/SSA o anti-La/SSB, entre las semanas 12.<sup>a</sup> y 16.<sup>a</sup> de gestación. Sólo un pequeño porcentaje de la descendencia de las madres con autoanticuerpos frente a Ro o La presenta la enfermedad. Los factores maternos o fetales deben tener un papel añadido. Los síntomas suelen derivar de un solo órgano, aunque pueden afectarse múltiples órganos con bloqueo cardíaco congénito, lesiones cutáneas, hepatitis, trombocitopenia, neutropenia y afectaciones pulmonar y neurológica. Las lesiones cutáneas aparecen tras la exposición a la luz, ultravioleta alrededor de la 6.<sup>a</sup> semana de vida y duran 3-4 meses. La erupción es más frecuente en la cara y el cuero cabelludo, y el 25% de las erupciones cutáneas cicatriza. El tratamiento es de apoyo. La mayoría de las manifestaciones se resuelven, aunque el bloqueo cardíaco congénito es permanente y a menudo requiere un marcapasos cardíaco, bien en el nacimiento o, cuando es grave, antes de éste. Puede ser eficaz el tratamiento con corticosteroides de la madre embarazada en cuanto se detecta un bloqueo cardíaco antes del nacimiento y el del niño tras el nacimiento. Incluso los hijos de madres asintomáticas con lupus pueden tener un intervalo PR ligeramente prolongado. La miocardiopatía es una secuela grave y poco frecuente que a veces requiere un trasplante de corazón.

El lupus neonatal debe distinguirse de la **enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal**, un síndrome raro caracterizado por fiebre, erupción cutánea, artropatía, meningitis crónica, convulsiones, uveítis y linfadenopatía. Este síndrome autoinflamatorio, debido a un defecto en la regulación de la IL-1 en el sistema inmunitario innato, es difícil de tratar y requiere una inmunomodulación prolongada (v. cap. 162). Anakinra, un antagonista de la IL-1, ha tenido éxito en el tratamiento de una pequeña cohorte de estos pacientes.

Al-Abbadi A.J, Cabral DA, Sanatani S, et al: Echocardiography and pulmonary function testing in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001;10:32-37.

Ai buckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al: Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526-1533.

Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad K, et al: Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: A French multicenter study. *J Pediatr* 2005;146:648-653.

Burt RK, Traynor A, Starkurc L, et al: Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA* 2006;295:527-535.

Cervera R, Khamashita MA, Font J, et al: Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. *Medicine* 2003;82:299-308.

Cimaz R, Spence DL, Hornberger L, et al: Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus: A prospective study of infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J Pediatr* 2003;142:678-683.

D'Cruz DP: Systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2006;332:890-894.

Fine DM: Pharmacological therapy of lupus nephritis. *JAMA* 2005;293:3053-3060.

Ginzler EM, Dooley VIA, Aranow C, et al: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-2228.

Hagelberg S, Lee Y, Bargman J, et al: Longterm followup of childhood lupus nephritis. *J Rheumatol* 2002;29:2635-2642.

Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725.

Iqbal S, Sher MR, Good RA, et al: Diversity in presenting manifestations of systematic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1999;135:500-505.

Lovell DJ, Bowyer SL, Solinger AM: Interleukin-1 blockade by anakinra improves clinical symptoms in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:1283-1286.

Meyer O: Neonatal cutaneous lupus and congenital heart block: It's not all antibodies. *Lancet* 2003;362:1596-1597.

Perfumo F, Martini A: Lupus nephritis in children. *Lupus* 2005;14:83-88.

Ramos-Casals M, Nardi N, Lagrutta M, et al: Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2006;85:95-104.

Ravelli A, Darre-Salazar C, Buratti S, et al: Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: A multicenter cohort study. *Arthritis Rheum* 2003;49:501-507.

Stichweh D, Arce E, Pascual V: Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:577-587.

Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:241-250. Erratum in *J Am Soc Nephrol* 2004;15:835-836.

Willems M, ITaddad E, Niaudet P, et al: Rituximab therapy for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2006;148:623-627.

## Capítulo 158 ■ Dermatomiositis juvenil Lauren M. Pachman

La dermatomiositis juvenil (DMJ), la forma más frecuente de miopatía inflamatoria pediátrica, se distingue por un exantema y una debilidad muscular proximal simétrica que responde a menudo al tratamiento inmunosupresor.

**ETIOLOGÍA.** Pruebas emergentes indican que la vía inflamatoria puede estar dirigida por la interacción de la predisposición génica con el estímulo antigénico y otros factores ambientales que conducen a la enfermedad. Marcadores genéticos en el cromosoma 6, DQA1\*0501 y DRB1\*0301, parecen asociarse a la propensión a la DMJ en Estados Unidos, mientras que el locus DRB1\*0501 puede estar más ligado a casos de DMJ en Asia. Se han identificado linfocitos T maternos que expresan DQA1\*0501 (microquimerismo) en el músculo de niños varones con DMJ, y también reaccionan con los linfocitos del niño secretando interleferón (IFN) y, lo que hace pensar en una sensibilización. Los estudios de los perfiles de expresión génica de biopsias musculares de niños con DMJ sin tratar así como los estudios de linfocitos circulantes registran una fuerte expresión de genes controlados por IFN- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , lo que proporciona pruebas de una respuesta dirigida por un antígeno.

En la mayoría de los niños afectados hay un antecedente de infección 3 meses antes del inicio de la enfermedad. Predominan los signos constitucionales y los síntomas respiratorios superiores, pero ha tenido síntomas digestivos. Algunos niños refirieron el antecedente de un contacto con animales enfermos. Las infecciones por virus Coxsackie B y estreptococos del grupo A se han asociado al inicio de la DMJ así como a reactivaciones de la enfermedad.

Los factores ambientales físicos también podrían contribuir, ya que el inicio de la enfermedad puede verse precipitado por una exposición



excesiva al sol. Estudios en adultos han señalado una asociación a la latitud de la residencia y la exposición a la luz ultravioleta B (UVB).

**EPIDEMIOLOGÍA.** La incidencia de DMJ es de 3,2 casos/millón de niños/año, con un predominio de la enfermedad (73%) entre los niños blancos. La edad media de comienzo de la enfermedad (fecha de reconocimiento del primer síntoma de exantema o debilidad) es de 6,9 años, y >25% de los niños tiene <4 años de edad al inicio. En Estados Unidos la proporción global de niñas frente a niños es de 2,3:1. Son raros los casos múltiples de miositis en un mismo grupo de hermanos, pero las enfermedades autoinmunitarias familiares, en especial las enfermedades del tejido conjuntivo, aumentan en familiar con DMJ comparadas con las familias de niños sanos. Los informes sobre una asociación estacional no se han verificado, aunque se producen grupos de nuevos casos. La prevalencia de DMJ es difícil de determinar porque a menudo no se consideran los casos con síntomas persistentes como una afectación cutánea leve y una pérdida de la amplitud de movimientos.

**PATOGENIA.** La proclividad a la DMJ parece asociarse al antígeno de la clase II del HLA, DQA 1\*0501, que se encuentra en >80% de los niños con DMJ en Estados Unidos y puede interactuar con DRJ3\*0301 para definir la zona de unión al antígeno. La cronicidad de la DMJ se asocia al alelo 308A del factor de necrosis tumoral (TNF) a que es una sustitución de G por A en la posición 308 de la región promotora del gen del TNF- $\alpha$ . Los niños con DMJ que tienen el alelo TNF- $\alpha$ -308A, comparados con los niños con DMJ sin este alelo, muestran con frecuencia una mayor producción celular de TNF- $\alpha$ , una evolución crónica de la enfermedad, requieren tratamiento inmunosupresor durante >36 meses y tienen una mayor frecuencia de calcificaciones patológicas.

La lesión endotelial iniciada por el antígeno o los inmunocomplejos se acompañan de una liberación del factor de von Willebrand desde el endotelio dañado. Las características histológicas de la biopsia muscular son la atrofia perifascicular y la oclusión de los capilares y las arteriolas, que está mediada por un infiltrado de predominio mononuclear. La DMJ en su fase inicial y sin tratamiento muestra una mayor proporción de linfocitos citolíticos espontáneos (NK) (CD56) en el músculo así como en la sangre periférica, lo que indica la participación de los linfocitos NK en el proceso citotóxico. También están presentes otros subgrupos de linfocitos T en el músculo afectado. El número de monocitos/macrófagos (CD14) presentes en el músculo, pero no en la sangre, se relaciona con las concentraciones séricas de neopterin, un factor marcador de la activación del linfocito T derivado del macrófago. La lesión del músculo la indican el tejido infartado, las fibras musculares con núcleos centrales y el aumento de la fibrosis compuesta de colágeno del tipo 1, que se asocia a una pérdida del arco de movilidad. En la piel afectada la epidermis se adelgaza y la dermis presenta edema e inflamación vascular.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En los 3 meses previos al inicio de la enfermedad, los niños <6 años de edad tienen más fiebre y síntomas respiratorios superiores que los niños mayores, que tienen más artritis y síntomas osteomusculares, disfagia y cefalea. La debilidad es con frecuencia insidiosa, con un incremento gradual de los síntomas de astenia al caminar y pérdida de la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria.

El exantema aparece a menudo en las zonas expuestas al sol y es el primer síntoma en el 50% de los casos y aparece a la vez que la debilidad en el 25%. El eritema violáceo periorbitario característico (**heliotropo**) puede atravesar el puente nasal (fig. 158-1). El edema puede limitarse a la zona periorbitaria o generalizarse, y puede provocar una inflamación en el cuero cabelludo suficiente para provocar una calvicie parcial. El exantema es a menudo florido y suele ser palpable en las articulaciones, en especial en las metacarpofalángicas, las interfalángicas (**pápulas de Gottron**), las rodillas, los codos y los maléolos mediales de los tobillos (fig. 158-2). La erupción puede extenderse a las superficies extensoras de las extremidades, el tórax en una distribución en forma de chai y generalizarse afectando al tronco y las nalgas. Los niños con una **forma amiopática** inicial de DMJ, sólo con la erupción cutánea, si no son tratados adecuadamente pue-

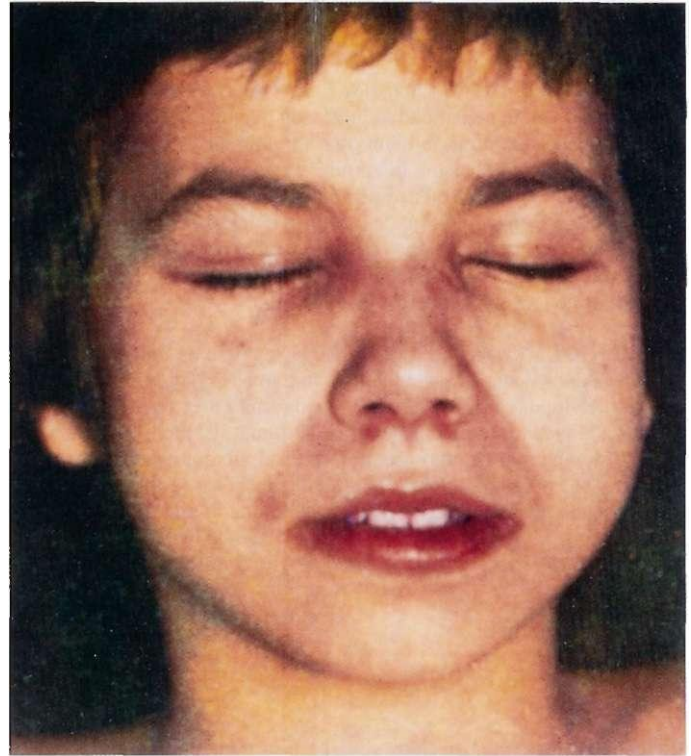


Figura 158-1. El exantema facial de la dermatomiositis juvenil. Hay eritema sobre el puente de nariz y las zonas malares, con cambios de color violáceos (heliotrópicos) en los párpados superiores.

den presentar miositis y después calcinosis en el curso de su enfermedad. La gravedad del exantema se refleja en una reducción del número de asas capilares en el pliegue ungueal, que es una prueba de apoyo de una vasculopatía sistémica (fig. 158-3). La vasculopatía grave difusa puede manifestarse por infarto en la piel de la cara en la zona de los cantos mediales, el epitelio oral o de los dedos o por úlceras digestivas. La curación puede acompañarse de hiperpigmentación o vitiligo.

El comienzo de la **debilidad proximal** es a menudo difícil de reconocer y puede detectarse por la dificultad para subir escaleras, peinarse o salir de la cama, la silla o la cama. La debilidad en los flexores del cuello, la incapacidad para levantar la cabeza de la cama, es a menudo el primer síntoma en aparecer y el último en resolverse y puede asociarse a una reducción de la fuerza central de manera que el no puede incorporarse. Los músculos pueden presentar dolor a la compresión, de manera que el niño no desea que le abracen. El niño no puede levantarse del suelo sin ayuda si no «trepa a través de su cuerpo» (**signo de Gowers**). Una de las mayores preocupaciones es la alteración de la función respiratoria superior, que se manifiesta con ronquera con nodulos o engrasamiento de las cuerdas vocales, un habla nasal o dificultad para manejar las secreciones. La disfagia indicada por una dificultad para tragar líquidos, es un signo pronóstico urgente que exige hospitalización y una intervención terapéutica intensiva e inmediata que incluya inmunosupresores y fisioterapia para evitar la neumonía por aspiración secundaria a una alteración de los mecanismos deglutorios. La alteración del músculo liso del tubo digestivo puede asociarse a estreñimiento, dolor abdominal o diarrea y puede indicar una hemorragia digestiva, que puede poner en peligro la vida. La afectación cardíaca con alteraciones de la conducción es frecuente en el momento del diagnóstico; se han descrito casos de miocardiopatía dilatada. Las pruebas de función pulmonar en los niños sin anticuerpos específicos o asociados a la miositis muestran a menudo una reducción de la capacidad vital secundaria a debilidad intercostal.

Observaciones infrecuentes son la hepatoesplenomegalia, la retinitis, la iritis, la afectación del sistema nervioso central con convulsiones y

Figura 158-2. El exantema de la dermatomiositis juvenil. La piel situada sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales puede estar hipertrófica y tener un color rojo pálido (pápulas de Gottron).

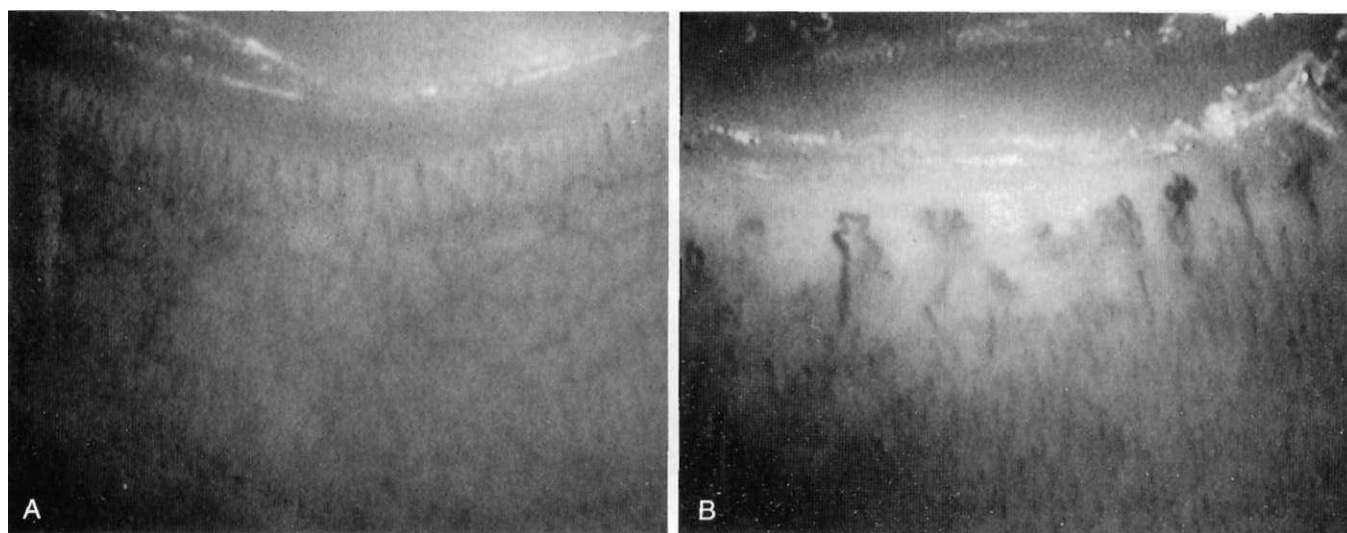


Figura 158-3. Patrón capilar en el pliegue ungueal en las enfermedades reumáticas. A, Patrón capilar normal en el pliegue ungueal en un niño sano, con una distribución homogénea y un aspecto uniforme de las asas capilares. B, Patrón capilar en el pliegue ungueal en un niño con dermatomiositis juvenil que muestra reducción de asas capilares terminales, lo que da lugar a una banda ancha de avascularidad. También se ven capilares dilatados y tortuosos, y algunos con la formación terminal en arbusto que se encuentra en pacientes con dermatomiositis juvenil, con esclerodermia y con fenómeno de Raynaud que puede progresar a la esclerodermia.



Figura 158-2. El exantema de la dermatomiositis juvenil. La piel situada sobre las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales puede estar hipertrófica y tener un color rojo pálido (pápulas de Gottron).

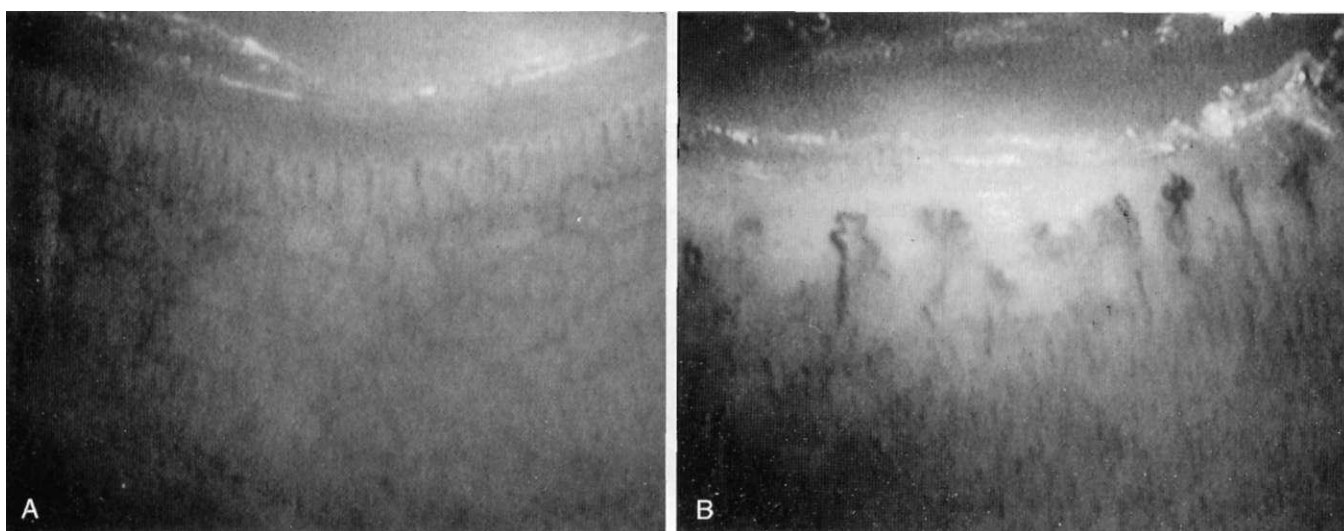


Figura 158-3. Patrón capilar en el pliegue ungueal en las enfermedades reumáticas. A, Patrón capilar normal en el pliegue ungueal en un niño sano, con una distribución homogénea y un aspecto uniforme de las asas capilares. B, Patrón capilar en el pliegue ungueal en un niño con dermatomiositis juvenil que muestra reducción de asas capilares terminales, lo que da lugar a una banda ancha de avascularidad. También se ven capilares dilatados y tortuosos, y algunos con la formación terminal en arbusto que se encuentra en pacientes con dermatomiositis juvenil, con esclerodermia y con fenómeno de Raynaud que puede progresar a la esclerodermia.

depresión y los signos de trastorno renal. En los adultos con dermatomiositis se observa una asociación a neoplasias malignas al comienzo de la enfermedad, pero esto es raro en los niños.

El anticuerpo asociado a la miositis más común es frente al **antígeno de la polimiositis/esclerodermia (Pm/Scl)**. Los niños con este anticuerpo tienen a menudo una deformación de los dedos en bambú con pérdida de la elasticidad cutánea, parecida a la esclerodermia, y pueden tener una enfermedad cardíaca y pulmonar intersticial. Las **manos de mecánico**, con una piel engrosada, un crecimiento excesivo de la cutícula y una reducción de la amplitud de movimientos, son indicadoras de un subtipo de miopatías inflamatorias refractarias más típicas de los adultos, que puede mostrar una afectación pulmonar grave y anticuerpos circulantes frente a las ARNt-sintetasas, de las que Jo-1 es la más común.

**DIAGNOSTICO.** La mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad y el diagnóstico es de 4 meses. La duración de la enfermedad no tratada, que se refleja en el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico, influye en las observaciones clínicas y de laboratorio en los niños con DMJ. Los criterios diagnósticos son la debilidad muscular miopática (afectación muscular proximal que respeta los músculos oculares y faciales); los signos electromiográficos de miopatía; las enzimas musculares normales o elevadas, dependiendo de la fase; la biopsia muscular que demuestra atrofia perifascicular, además de los infiltrados perifasciculares, permisibles o perivasculares; y el exantema, la calcinosis y una RM positiva.

Las **calcificaciones** se asocian mucho a la duración de la enfermedad sin tratar. Los niños más débiles se diagnostican antes, mientras que envíos niños que sólo tienen el exantema pueden pasar meses antes de que el diagnóstico se aclare. Cuanto más largo sea el intervalo de la enfermedad no tratada, más probable es que las enzimas musculares estén dentro de los límites normales, lo que les hace perder utilidad como guía terapéutica. La densidad ósea está a menudo reducida en los niños con DMJ y se asocia también a la mayor duración de los síntomas sin tratar.

La erupción cutánea característica facilita el diagnóstico precoz pero debe diferenciarse de otras enfermedades del tejido conjuntivo, como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia o la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, mediante pruebas de anticuerpos específicos y los signos clínicos asociados a cada enfermedad. La exploración cuidadosa de los capilares del pliegue ungueal suele mostrar una ausencia de vasos periungueales y pérdida de capilares. Los capilares que quedan suelen estar dilatados y con una terminación típica en forma de arbusculo (v. fig. 158-3).

Si el síntoma inicial es la debilidad, deben considerarse otras causas de miopatía, como la polimiositis asociada a la infección por el virus de la gripe B, las distrofias musculares (como las distrofias musculares de Duchenne y de Becker), la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré, las endocrinopatías (hipertiroidismo, hipotiroidismo, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison, trastornos paratiroides), las miopatías mitocondriales y los trastornos metabólicos (tesaurismosis del glucógeno o los lípidos). Las infecciones asociadas a síntomas musculares prominentes son la triquinosis, la toxoplasmosis y la poliomiелitis. Los traumatismos cerrados y las lesiones por aplastamiento pueden provocar una rhabdomiólisis transitoria con mioglobinuria. La miositis en los niños también puede asociarse a las vacunas, los fármacos, la hormona de crecimiento y el trasplante de médula ósea, en el que se produce una miositis de injerto contra anfitrión como parte de la activación inmunitaria (v. cap. 136). El dolor abdominal puede asociarse a la enfermedad celíaca, que no es infrecuente en los pacientes con DMJ, o como consecuencia del tratamiento con hidroxiloroquina.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** La elevación de las concentraciones séricas de las **enzimas musculares** (creatinina cinasa, aldolasa, glutámico-oxalacético-transaminasa, ácido láctico-deshidrogenasa) reflejan su salida de las membranas musculares. Las concentraciones séricas pueden estar dentro de los límites normales durante los 4 a 5 primeros meses de la enfermedad. La velocidad de sedimentación globular (VSG) suele ser normal y el factor reumatoide es negativo. Puede haber una anemia con una prueba de Coombs negativa. En >80% de los niños hay

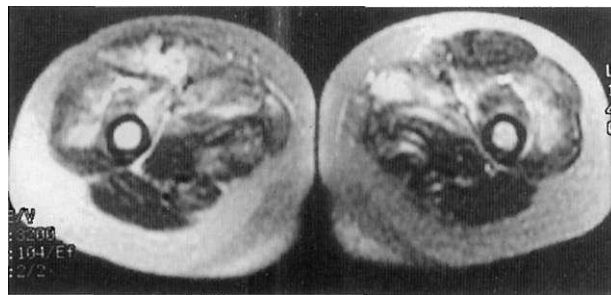


Figura 158-4. Una RM con imagen potenciada en T2 con supresión grasa del músculo proximal de las extremidades inferiores de un niño con una dermatomiositis juvenil con enzimas musculares normales. Hay una miopatía inflamatoria focal. Las zonas blancas reflejan la respuesta inflamatoria en el músculo afectado; las zonas que son más oscuras son más normales. La identificación de las zonas afectadas por RM ayuda a dirigir la localización de la biopsia muscular o de la electromiografía.

anticuerpos antinucleares (ANA) con un patrón moteado (especificidad desconocida). Las pruebas para determinar anticuerpos frente a SSA, SSB, Sm, RNP y ADN son negativas. Los anticuerpos frente a Pm/Scl identifican un subgrupo de miopatías con una evolución prolongada que se complica a menudo con fibrosis intersticial pulmonar. Estos niños pueden tener afectación cardíaca con taquicardia, anomalías de la conducción y elevación de la troponina.

Los indicadores de la activación inmunitaria en la DMJ son la linfopenia, la disminución de los linfocitos memoria CD8 ICAM-1 y el descenso del número absoluto de linfocitos citolíticos espontáneos (CD56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>) en la sangre periférica. Este subgrupo de linfocitos está a menudo reducido cortado las enzimas musculares habituales están dentro de los límites normales, y pueden ser una guía para el tratamiento. El porcentaje de linfocitos B CD19<sup>+</sup>, que no están activados, puede estar aumentado en la circulación debido a la pérdida de otros subgrupos.

Los estudios radiográficos ayudan al diagnóstico y al tratamiento médico. La RM potenciada en T2 y con supresión grasa (fig. 158-4) localiza la zona activa de la enfermedad para realizar una biopsia muscular y una electromiografía, que no son diagnósticas en el 20% de los casos si no están dirigidas por la RM. No es infrecuente una erupción cutánea extensa y una RM anormal, a pesar de que las concentraciones séricas de las enzimas musculares sean normales. La biopsia muscular muestra a menudo signos de actividad de la enfermedad y cronicidad que no pueden sospecharse sólo a partir de las concentraciones séricas de las enzimas.

El estudio de deglución demuestra una disfunción palatorrespiratoria significativa e identifica una vía respiratoria desprotegida. La prueba de la difusión pulmonar frente al monóxido de carbono (DLCO), que puede realizarse a niños >6 años, detecta una reducción de la fuerza de los músculos respiratorios, así como la fibrosis alveolar asociada con otras enfermedades del tejido conjuntivo. La enfermedad activa se asocia con frecuencia con una menor densidad ósea con alteraciones en la densitometría y concentraciones bajas de osteocalcina y vitamina D. La calcinosis se detecta con radiografías simples (fig. 158-5).

**TRATAMIENTO.** Es esencial la ayuda de un reumatólogo pediátrico con experiencia para evaluar la necesidad de una intervención terapéutica. Es importante reconocer que las vías inflamatorias para la piel y el músculo parecen distintas y se asocian a observaciones físicas y de laboratorios separadas, y que la duración de la enfermedad sin tratar influye en las observaciones clínicas y de laboratorio. Los niños que sólo tienen signos cutáneos leves, unos marcadores inmunitarios y serológicos de actividad de la enfermedad normales y antecedentes familiares negativos de ceguera al color toman hidroxiloroquina (máximo: 5 mg/kg/día) con prednisona diaria por vía oral (1 mg/kg). En estos niños debe vigilarse la aparición de afectación muscular mediante una exploración física cuidadosa que evalúe la fuerza muscular y pruebas de laboratorio que detecten una elevación de los marcadores inmunitarios y de las en-





Figura 158-5. Exantema y calcificaciones en la dermatomiositis. A, Efectos cutáneos de la calcificación. B, Signos radiográficos de calcificación. (De Dalakas MC, Fföhlfeld R: Polymyositis and dermaromyositis. *Lancet* 2003;362:971-982.)

zimas musculares. Si es necesario, una nueva RM puede identificar más áreas de afectación muscular.

Ante signos de una mínima inflamación y lesión muscular, los corticoides orales (1-2 mg/kg/día de prednisona) pueden ser suficientes. Los niños con una vasculopatía extensa, reflejada por una reducción de los capilares en el pliegue ungueal, absorben menos corticosteroides por vía oral. Las dosis altas e intermitentes por vía intravenosa de metilprednisolona (30 mg/kg/día de metilprednisolona; dosis máxima 1 g/día) normalizan rápidamente las enzimas musculares, y deben usarse si los indicadores de la inflamación (recuento absoluto de linfocitos NK CD56<sup>+</sup>, neoptcrina, Fv\V:Ag) permanecen anormales. También suelen administrarse inhibidores de la secreción gástrica para minimizar las hemorragias digestivas. Tras el pulso inicial, puede ser necesaria una dosis menor de metilprednisolona a diario en niños muy afectados, con una reducción gradual de la frecuencia a una vez a la semana hasta que se normalicen todos los indicadores de la inflamación. Se administran dosis bajas por vía oral de prednisona (0,5 mg/kg/día) por la mañana con el desayuno los días que no se administran dosis intravenosas de metilprednisolona. E\ metotrexalo semanal (15-20 mg/m<sup>2</sup>/semana), dado preferentemente por la vía intravenosa o subcutánea (mejor que por vía oral), se inicia al mismo tiempo que la metilprednisolona, junto a ácido fólico por vía oral (1 ing/día). La ciclosporina (3 mg/kg/día) parece útil en la afectación cutánea persistente, con un mantenimiento de concentraciones valle de unos 100 ng/ml; mofetilo micofenolato también puede ser eficaz. Esta inmunodepresión extensa puede reducir las concentraciones de IgG (<500 mg/dl), lo que puede exigir inmunoglobulinas reconstitutivas (0,4 g/kg/mes) para evitar infecciones. Algunos centros administran dosis altas iniciales de inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) [1-2 mg/kg] 1-2 días/mes para reducir los síntomas cutáneos, pero no está claro que esto altere la evolución de la enfermedad. Se ha intentado el tratamiento con inhibidores de TNF- $\alpha$  en niños con una enfer-

medad crónica, pero con un éxito limitado, aunque puede ayudar a los que tienen un síndrome de solapamiento y artritis crónica.

Los niños con disfagia requieren una dieta blanda o alimentación nasogástrica, si es necesario, hasta que el tratamiento normalice la protección de la vía respiratoria. En casos raros es necesario un respirador y una traqueotomía, o incluso la oxigenación mediante membrana extracorpórea para la insuficiencia respiratoria. La absorción de calorías y medicamentos puede verse afectada por una vasculitis intestinal extensa, lo que exige una hiperalimentación parenteral y la administración intravenosa de los fármacos. La lesión renal secundaria a una excreción masiva de creatinina o mioglobina puede evitarse con una hidratación intravenosa adecuada.

La fisioterapia y las actividades ocupacionales proporcionan un estímulo pasivo en las primeras fases de la enfermedad y, una vez resuelta la inflamación, hay que reacondicionar los músculos para que recuperen la fuerza y la amplitud de movimientos. No está indicado el reposo en cama. El apoyo del peso mejora la densidad ósea. Los asistentes sociales pueden facilitar la tolerancia frente al deterioro físico en un niño previamente activo.

Todos los niños con DMJ deben evitar exponerse al sol y usar además una crema solar, incluso en invierno y los días nublados, que tenga al menos un SPF de 30 (sin ácido para-nminobenzoico), lo que proporciona una protección máxima contra los ultravioleta A y B. La vitamina D debe administrarse en una dosis adecuada para el peso, además de los complementos de calcio, para reparar la osteopenia de la DMJ y reducir la frecuencia de fracturas óseas.

**COMPLICACIONES.** La neumonía por aspiración es una complicación importante frecuente que se asocia con un trastorno deglutorio de líquidos no detectado. El infarto intestinal progresivo puede provocar una perforación y la muerte. La depresión y los cambios de humor son parte del espectro de la afectación del sistema nervioso central y la administración de corticoides puede acentuarlos, en especial en niños con antecedentes familiares de depresión.

Las calcificaciones patológicas son una consecuencia de la inflamación crónica y se acompañan de un aumento de la morbilidad y la mortalidad. Están presentes en el momento del diagnóstico en alrededor del 25% de los niños con DMJ. Varios factores contribuyen probablemente a su aparición. Una predisposición génica al aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , y el inicio tardío del tratamiento adecuado, pueden dar lugar a una inflamación crónica y promover la calcificación. El calcio se deposita sobre todo en el tejido subcutáneo y las fascias. Puede drenar un material blando similar al queso y resolverse o servir de nido a infecciones, sobre todo estafilocócicas, lo que puede provocar septicemia y muerte. Un tratamiento inmunosupresor intensivo en el momento del diagnóstico parece asociarse a una menor frecuencia de la calcinosis.

La lipodistrofia parcial aparece en >10% de los casos de DMJ crónica. También se asocia al alelo TNF-**CX**-308A y se caracteriza por: pérdida de la grasa subcutánea en las extremidades, que da un aspecto muy musculado; acantosis nigricans; debilidad abdominal que produce un vientre prominente; y metabolismo anormal de la glucosa y de los lípidos. Las niñas pueden perder la menstruación y se puede producir esterilidad si la DMJ aparece antes de la pubertad.

En el momento del diagnóstico puede estar presente una corta estatura y el crecimiento posterior puede limitarse por la administración de corticoides. Normalmente el niño retoma la curva de estatura esperada una vez que la dosis de corticoides se disminuye lentamente y se controla la inflamación. La administración de hormona de crecimiento puede precipitar un rebrote de la enfermedad y está contraindicada.

**PRONOSTICO.** Antes de la llegada de los corticoides, 1/3 de los niños afectados fallecía y otro 1/3, quedaba incapacitado. Aunque la enfermedad se clasifica como «crónica», se sabe poco sobre las consecuencias de la persistencia de la inflamación vascular. El período de síntomas, activos se ha reducido de unos 3,5 años a <1,5 años con el tratamiento inmunosupresor más intensivo. Los síntomas vasculares, cutáneos y musculares de los niños con DMJ que no tienen anticuerpos asociados a la miositis responden bien al tratamiento excepto en los niños con el alelo TNF-**CX**-308A, que tienen una enfermedad con un curso más prolongado y necesitan tratamiento inmunosupresor >36 meses.

Al contrario que muchos adultos con miopatías inflamatorias, los niños con DMJ parecen capaces de reparar su vasculatura y lesión muscular. Se desconoce el impacto de la lipodistrofia parcial sobre la morbilidad en el adulto. Con las pruebas adecuadas para vigilar la inflamación y la actividad de la enfermedad y guiar el uso de un tratamiento más intensivo, el pronóstico de esta enfermedad ha mejorado mucho.

- Compeyrot-Lacassagne S, Feldman BAI: Inflammatory myopathies in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:493-520.
- Dalakas MC, Hohlfoeld R: Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-982.
- Danko K, Ponyi A, Constantin T, et al: Long-term survival of patients with idiopathic inflammatory myopathies according to clinical features. A longitudinal study of 162 cases. *Medicine* 2004;83:35-42.
- Mendez EP, Lipton R, Ramsey-Goldman R, et al: US incidence of juvenile dermatomyositis, 1995-1998: Results from the National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases Registry. *Arthritis Care Res* 2003;49:300-305.
- Pachman LM, Abbott K, Sincorc JVI, et al: Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2006;148(2):247-253.
- Pachman LM, Lipton R, Ramsey-Goldman R, et al: History of infection before the onset of juvenile dermatomyositis: Results from the National Institute of Arthritis Muscle and Skin Diseases Research Registry. *Arthritis Rheum* 2005;53:166-172.
- Reed AM, McNallan K, Wettstein P, et al: Does HLA-dependent chimerism underlie the pathogenesis of juvenile dermatomyositis? *J Immunol* 2004;172:5041-5046.
- Rider EG, Miller FW: Classification and treatment of the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:619-621.
- Smith RL, Sundberg J, Shamiyah E: Skin involvement in juvenile dermatomyositis is associated with loss of end row nailfold capillary loops. *J Rheumatol* 2004;31:1644-1649.
- Tezak Z, Floffman EP, Lutz JL, et al: Gene expression profiling in DQA1\*0501+ children with untreated dermatomyositis: A novel model of pathogenesis. *J Immunol* 2002;168:4154-4163.
- Troyanov Y, Targoff IN, Tremblay JL, et al: Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies. *Medicine* 2005;84:231-249.

## Capítulo 159 ■ Esclerodermia y fenómeno de Raynaud Michael L. Miller

La esclerodermia, enfermedad crónica de causa desconocida, es un espectro de trastornos caracterizado por una fibrosis que afecta a la dermis (esclerodermia) y las arterias de los pulmones, los riñones y el aparato digestivo. La esclerodermia se clasifica en función del patrón de afectación de la piel y los órganos internos (tabla 159-1).

**ETIOLOGÍA.** La causa de la esclerodermia es desconocida pero parece que en ella interviene la lesión del endotelio vascular. En muchos pacientes se encuentran anticuerpos antinucleares (ANA) específicos frente a la topoisomerasa 1 (Scl-70) y el centrómero, lo que hace pensar en la intervención de procesos autoinmunitarios en la patogenia. Se han notificado casos raros tras la exposición a cloruro de polivinilo, bleomicina y pentazocina.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La esclerodermia es una enfermedad rara. La edad más frecuente de inicio de la esclerodermia sistémica es a los 30-50 años, con una proporción mujer: varón de 3:1. Los niños constituyen <10% de todos los casos. En los niños, la esclerodermia localizada es más frecuente que la sistémica. Las dos formas no suelen solaparse.

**PATOGENIA.** La esclerodermia se caracteriza por un aumento de la producción de matriz extracelular y lesión y obstrucción vascular asociada

TABLA 159-1. Clasificación de la esclerodermia

### ESCLEROSIS SISTEMICA

Difusa: fibrosis cutánea generalizada sistémica, incluidas regiones proximales de extremidades, el tronco y la cara; afectación temprana de órganos internos

Limitada (CREST): afectación cutánea distal sistémica, a menudo de la cara, con afectación tardía de órganos internos, si es que se produce

Solapamiento: cambios cutáneos esclerodérmicos con manifestaciones de otras enfermedades del tejido conjuntivo

### ESCLERODERMIA LOCALIZADA

Morfea

Morfea generalizada

Esclerodermia lineal

En la cara, la frente o el cuero cabelludo (coup de sabre)

En la extremidad

### FASCITIS EOSINOFÍLICA

### FORMAS SECUNDARIAS

Inducida por fármacos

Inducida por sustancias químicas

### SEUOESCLERODERMIA

CREST, Calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias.

DeUziel Y, Miller ML, Laxer RM: Scleroderma in children. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1171-1203

con una disminución de la vasculogénia. Durante las primeras fases de la enfermedad, los linfocitos, los macrófagos, los mastocitos, las células plasmáticas y los eosinófilos infiltran la dermis. Los factores liberados por las plaquetas activadas intervienen en el fenómeno de Raynaud y en la proliferación de fibroblastos que aumentan la síntesis de colágeno, lo que provoca una fibrosis de la dermis, la grasa subcutánea y a veces el músculo.

Hay estudios que indican que un agente todavía no identificado, o posiblemente una reacción subclínica de injerto frente a huésped debida a la persistencia de células de origen materno (microquimerismo). Lesiona las células endoteliales vasculares, lo que aumenta la expresión de moléculas de adhesión en su superficie. Estas moléculas atrapan bacterias y células inflamatorias, lo que da lugar a los cambios vasculares que se asocian con manifestaciones como el fenómeno de Raynaud, la hipertensión renovascular y la hipertensión pulmonar. El reclutamiento de linfocitos T en las áreas de lesión vascular puede ser el acontecimiento que inicie la producción de autoanticuerpos específicos en muchos pacientes. Tras estos acontecimientos, parece que los macrófagos y otras células inflamatorias migran a los tejidos afectados y secretan citocinas, como la interleucina 1 (IL-1), que hace que las plaquetas liberen el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor transformador del crecimiento p. Estas y otras moléculas (p. ej., IL-2, IL-4) inducen a los fibroblastos a reproducirse y a sintetizar un exceso de colágeno, lo que provoca la fibrosis. También hay anticuerpos estimuladores contra el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), que a su vez estimula la expresión del gen de colágeno.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El fenómeno de Raynaud puede ser primario (idiopático) o secundario a enfermedades como la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de solapamiento o enfermedades del tejido conjuntivo indiferenciadas, y deberse a un espasmo arterial, que induce la exposición al frío y menos a menudo el estrés. Afecta a los dedos de las manos y de los pies y en ocasiones a los pabellones auriculares y la punta de la nariz, con episodios que pueden variar en duración de minutos a horas. La secuencia típica de cambio de color es la palidez, la cianosis y después el eritema. A menudo hay dolor y parestesias. No obstante, la mayoría de los pacientes no tiene las tres fases; muchos no tienen esta secuencia. El fenómeno de Raynaud<sup>A</sup> comienza a menudo en la adolescencia y, en la mayoría de los casos, es primario, lo que puede definirse por la aparición simétrica, la falta de necrosis tisular o gangrena, la falta de manifestaciones de una enfermedad secundaria, los capilares normales en el pliegue ungueal, la velocidad de sedimentación globular (VSG) normal y la negatividad de los ANA u otros autoanticuerpos.

A menudo es la primera manifestación de la esclerodermia y puede preceder a una afectación cutánea y de órganos internos extensa durante meses o años. La presencia de dos de las tres fases (palidez, cianosis y finalmente eritema) es suficiente para identificar esta manifestación. La exposición mediante provocación a agua fría no es necesaria; las fotografías pueden ser útiles.

**Esclerosis sistémica.** La esclerosis sistémica debuta a menudo con una fase edematosa preliminar que puede durar varios meses antes de que se produzca la fibrosis clínica. Estos primeros cambios son la hinchazón alrededor de los dedos, el dorso de las manos y a veces la cara. La reducción posterior del edema se asocia con el estiramiento de la piel. Los cambios cutáneos tienden a extenderse en sentido proximal a partir de las manos. La pérdida de tejido subcutáneo en la cara puede provocar un orificio oral pequeño con una menor distancia entre los dientes superiores e inferiores cuando la boca está muy abierta (fig. 159-1). Las úlceras cutáneas sobre los puntos sometidos a presión, como los codos, pueden asociarse a calcificaciones subcutáneas. Más tarde los cambios atroféicos pueden adquirir un aspecto brillante y cerúleo. La pérdida de tejido en las puntas de los dedos se asocia a úlceras si el fenómeno de Raynaud es intenso (fig. 159-2). Las falanges distales pueden mostrar una reabsorción de las falanges distales (**acrosteólisis**). Los dedos adquieren un aspecto afilado con una piel tensa (**esclerodactilía**) y finalmente sufren contracturas en flexión secundarias y a menudo intensas que limitan el movimiento (fig. 159-3). A medida que las lesiones se propagan en sentido proximal, los codos, las caderas y las rodillas pueden presentar debilidad muscular secundaria y atrofia. Otros cambios crónicos son el adelgazamiento epidérmico, la pérdida del pelo y la reducción de la sudoración. Los cambios postinflamatorios hiperpigmentados rodeados de despigmentación atrófica pueden dar un aspecto en sal y pimienta a algunas lesiones cutáneas. A lo largo de los años la reestructuración de las lesiones provoca a veces una mejoría local del engrasamiento cutáneo al mismo tiempo que la fibrosis se extiende a otros lugares.

La enfermedad pulmonar consiste en una afectación arterial e intersticial y puede variar desde una enfermedad mínima hasta una evolución progresiva que finalmente reduce la tolerancia al ejercicio, provoca disnea en reposo y finalmente una insuficiencia cardíaca derecha. Las radiografías de tórax pueden ser normales al principio de la enfermedad. Sólo pueden obtenerse pruebas de la afectación inicial mediante las pruebas de función pulmonar, como la evaluación de la difusión del oxígeno mediante la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). La TC de alta resolución también puede detectar la enfermedad intersticial antes de que aparezca en las radiografías de tórax.



Figura 159-1. Cambios faciales en un varón de 16 años con esclerodermia. Hay una boca pequeña con fruncido de los labios, nariz afilada e hiperpigmentación del cuello. (De Uziel Y, Miller ML, Laxer RM: Scleroderma in children. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1 171-1203.)

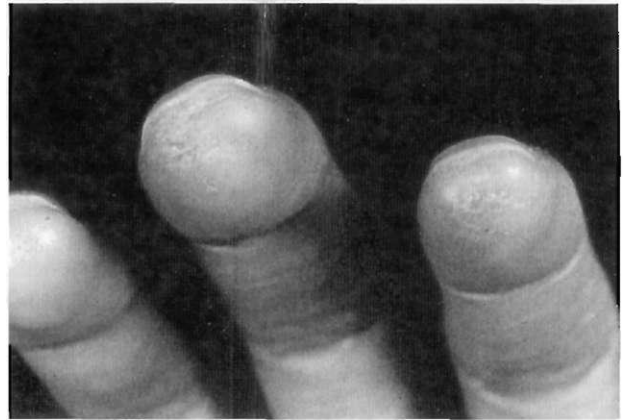


Figura 159-2. Pequeñas cicatrices deprimidas en los dedos y pérdida del espacio de la pulpa debidos a isquemia digital en un varón de 15 años con esclerodermia. (De Uziel Y, Miller ML, Laxer RM: Scleroderma in children. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1171-1203.)

La esclerodermia también puede afectar a otros órganos. La enfermedad arterial renal puede provocar hipertensión episódica crónica o grave. La dilatación esofágica causada por la fibrosis en ocasiones produce disfagia. Las asas intestinales dilatadas causan a veces malabsorción y retraso del crecimiento. La fibrosis cardíaca se ha asociado a arritmias, hipertrofia ventricular y reducción de la función cardíaca.

La esclerodermia puede debutar con una afectación menos extensa. En la esclerodermia sistémica limitada, los niños presentan una fibrosis menos prominente que se restringe a la porción distal de las extremidades, la cara y el cuello. Pueden aparecer telangiectasias en las puntas de los dedos, la cara, la pared torácica y la superficie interna de los labios. El síndrome CREST se refiere a calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia, esclerosis cutánea y telangiectasias. En algunos pacientes con este síndrome se produce una hipertensión pulmonar grave.

**Morfea y esclerodermia lineal.** En la esclerodermia localizada la afectación se limita a la piel; es raro que progrese a esclerosis sistémica. En los niños con **morfea**, una forma de esclerodermia localizada, las lesiones suelen ser localizadas y aparecen en cualquier parte del cuerpo, sobre todo en la cara. La inflamación inicial se sigue de lesiones induradas, hipopigmentadas y atroncas. Las lesiones de la esclero-

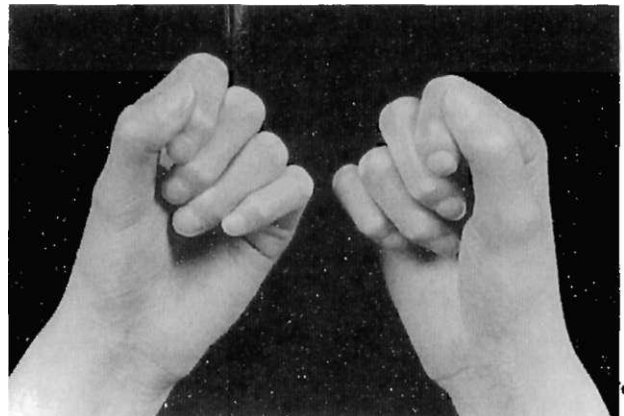


Figura 159-3. Incapacidad para cerrar el puño completamente debido a un tensado de la piel y las partes blandas en una niña de 10 años con esclerodermia. (De Uziel Y, Miller ML, Laxer RM: Scleroderma in children. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:1171-1203.)

derruía lineal pueden variar de tamaño de unos centímetros hasta toda la longitud de las extremidades. La fibrosis dérmica puede extenderse al músculo, con la posibilidad de una pérdida total de músculo entre la dermis y el hueso. Cuando se producen discrepancias en la longitud de las piernas, contracturas en flexión de las articulaciones (fig. 159-4) o deformidades estéticas de la cara, la frente o el cuero cabelludo con alopecia cicatricial (coup de sabré) puede ser necesaria la intervención quirúrgica.

**DIAGNÓSTICO.** La esclerodermia debe sospecharse en niños que presenten el fenómeno de Raynaud seguido de lesiones cutáneas indicativas de esclerodactilia. Si el fenómeno de Raynaud está presente durante años antes de la presentación clásica de la enfermedad suelen encontrarse ANA (sobre todo frente a SCL70). La fibrosis pulmonar subclínica, que se sospecha por una reducción de la DLCO en las pruebas de función pulmonar, puede confirmarse con TC de alta resolución. La capilaroscopia del pliegue ungueal en los pacientes con el fenómeno de Raynaud antes de que la enfermedad progrese puede revelar pérdida de capilares o su dilatación anormal debidas a vasculopatía (v. fig. 158-3).

De acuerdo con los criterios seguidos en los adultos, el diagnóstico de la esclerodermia exige la presencia del único criterio mayor (lesiones cutáneas esclerodérmicas proximales a las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsfalángicas) o dos de los tres criterios menores (tabla 159-2). La evaluación de estos pacientes debe incluir pruebas de función pulmonar, estudios con contraste de la porción superior del aparato digestivo para evaluar la motilidad esofágica y ecocardiografía para identificar la hipertensión arterial pulmonar.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Varios trastornos pueden debutar con signos similares a los de la esclerodermia. La acroecianosis, en la que no hay palidez ni hiperemia refleja asociadas, puede verse con la hipertensión arterial pulmonar, la anorexia nerviosa o la congelación. La turne-

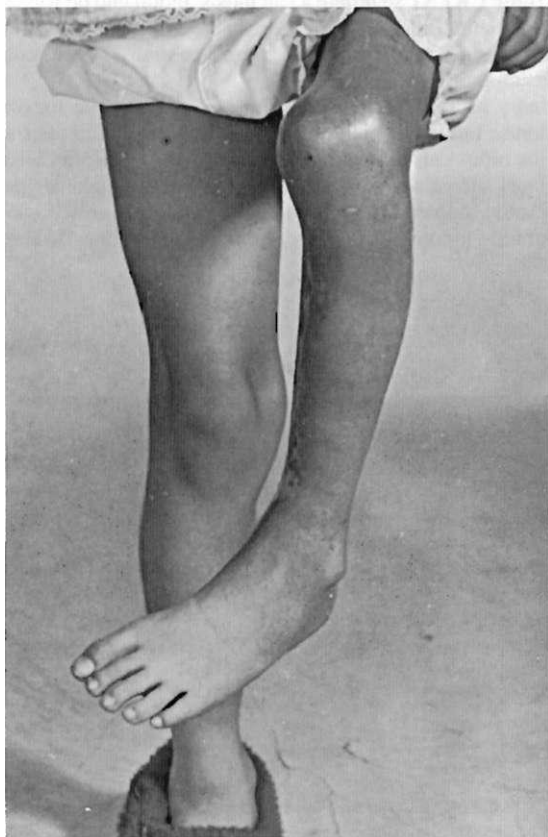


Figura 159-4. Morfea extensa que afecta a toda la pierna izquierda, lo que provoca un acortamiento y contracturas en flexión. La piel tiene un aspecto brillante con parches de hiperpigmentación y vitíligo.

**TABLA 159-2. Criterios diagnósticos de la esclerodermia\***

#### CRITERIOS PRINCIPALES

Esclerodactilia proximal: cambios cutáneos esclerodérmicos típicos (tirantez, engrasamiento e induración sin fovea, excluidas formas localizadas de esclerodermia) que afectan a zonas proximales a las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsfalángicas

#### CRITERIOS SECUNDARIOS

Esclerodactilia: cambios cutáneos esclerodérmicos limitados a los dedos

Pequeñas cicatrices deprimidas debidas a la isquemia digital

Fibrosis pulmonar bibasilar no atribuible a enfermedad pulmonar primaria

\*El diagnóstico de esclerodermia requiere la presencia del criterio principal o de dos de los tres criterios secundarios.

De Subcommittee for Sclerodermia Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.

facción difusa de los dedos que se extiende al dorso de las manos puede observarse en la púrpura de Schönlein-Henoch y en las reacciones alérgicas. Los pacientes con artritis reumatoide juvenil suelen tener tumefacción en los dedos que se limita a las articulaciones. Las contracturas en flexión de estos pacientes se deben a la tendinitis crónica sin afectación dérmica; por ello, la piel no está tensa, como en los pacientes con esclerodermia. Las manifestaciones de la enfermedad de injerto contra huésped tras el trasplante de médula ósea (v. cap. 136) son eritema que afecta a la cara y la porción distal de las extremidades, cambios cutáneos esclerodérmicos, hepatitis y diarrea.

El seguimiento prolongado distingue el fenómeno de Raynaud primario del fenómeno de Raynaud secundario, que aparece antes de la aparición posterior de los cambios de la esclerodermia en los órganos internos y en la piel. Estos pacientes no suelen tener anticuerpos frente a SCL70 ni autoanticuerpos y el fenómeno de Raynaud no empeora con el tiempo. La debilidad, asociada a veces a las contracturas en flexión en los pacientes con cambios cutáneos sugerentes de una esclerodermia inicial, plantea la posibilidad de una dermatomiositis juvenil o de síndromes de solapamiento en los que puede haber elementos de varias enfermedades reumáticas (lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, artritis y esclerodermia).

Los pacientes con fascitis eosinofílica tienen cambios similares a los de la esclerodermia localizada. El estudio de laboratorio revela una eosinofilia llamativa, un aumento de la VSG y en ocasiones una hipergammaglobulinemia. La biopsia de espesor completo, que incluye la fascia muscular, muestra sobre todo una infiltración inflamatoria de predominio eosinofílico en la dermis y las fascias, lo que confirma el diagnóstico. Es rara la progresión a una esclerosis sistémica. El tratamiento con corticoides reduce o evita a menudo la progresión de las lesiones. Algunos pacientes presentan una fibrosis intensa que afecta a toda la longitud de las extremidades. Hay experiencia limitada que indica que en algunos casos puede ser posible evitar esta complicación con metotrexato.

La **seudoesclerodermia** comprende enfermedades no relacionadas caracterizadas por una fibrosis cutánea parcheada o difusa sin las demás manifestaciones de la esclerodermia. Los pacientes con fenilcetonuria pueden presentar tales lesiones, así como eczema. La **esclerodermia de Buschke** es una enfermedad transitoria de inicio agudo a menudo posterior a una enfermedad febril (sobre todo infecciones estreptocócicas) en la que aparecen lesiones parcheadas esclerodérmicas en el cuello y los hombros, y que a menudo se extienden a la cara, el tronco y los brazos. Estas lesiones suelen resolverse espontáneamente en varios meses.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** La inflamación al principio de la enfermedad sistémica puede reflejarse en anemia y a veces eosinofilia. Las concentraciones de inmunoglobulinas pueden estar elevadas de faja inespecífica. A menudo hay ANA, con un patrón moteado o nuclear. Si están presentes, los anticuerpos frente a SCL70, que son específicos de la topoisomerasa I, y los autoanticuerpos antientroméricos son muy indicativos del diagnóstico de esclerodermia. Los autoanticuerpos que se encuentran habitualmente en el lupus eritematoso sistémico (frente al ADN) o la enfermedad mixta del tejido conjuntivo (frente a la



ribonucleoproteína) indican la presencia de un síndrome de solapamiento. En la primera fase de la enfermedad pueden estar elevadas las concentraciones del antígeno del factor de von Willebrand. En la esclerodermia localizada las alteraciones encontradas en el laboratorio suelen limitarse a unos ANA positivos (con anticuerpos frente a SCL70 y centrómero mucho menos frecuentes que en la esclerosis sistémica) y, en ocasiones, eosinofilia.

**TRATAMIENTO.** Aunque no existe un tratamiento específico, en las primeras fases de la enfermedad pueden ser útiles los inmunosupresores, como el metotrexato y los corlicoides, para ayudar a frenar la inflamación. Los corlicoides no son eficaces en fases posteriores de la enfermedad y que pueden exacerbar la hipertensión. Otros tratamientos adicionales son la fisioterapia y el tratamiento ocupacional, para mejorar las contracturas en flexión y mantener la fuerza muscular, y las férulas con carga amortiguada en pacientes seleccionados.

Si el fenómeno de Raynaud persiste a pesar de las medidas locales (mantener las manos calientes al exponerse al frío con guantes de Mylar o de piel de oveja), el tratamiento con antagonistas del calcio (liberación lenta, 30-60 mg de nifedipino por vía oral una vez al día; besilato de amlodipino), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (captopril, enalapril) y vasodilatadores tópicos (crema de nitroglicerina) puede evitar o hacer que mejoren las úlceras en la punta de los dedos. La afectación vascular que amenaza con provocar una gangrena o autoamputación de las porciones distales de los dedos puede responder a la administración parenteral de prostaglandina E<sub>1</sub> (alprostadil).

**COMPLICACIONES.** El fenómeno de Raynaud puede ser a veces lo suficientemente intenso como para provocar las alteraciones iniciales de la gangrena con la amenaza de amputar los dedos u osteomielitis. La afectación arterial también puede provocar ruptura esofágica, crisis hipertensivas renales e hipertensión pulmonar. Puede producirse una insuficiencia pulmonar crónica debida a la enfermedad del parénquima pulmonar y a la hipertensión pulmonar. La afectación gastrointestinal puede provocar malabsorción y retraso del crecimiento. La afectación renal y la hipertensión pulmonar crónica pueden llegar a causar la muerte. Los pacientes con características de solapamiento de la miositis pueden tener una afectación cardíaca inflamatoria.

**PRONOSTICO.** La evolución de la esclerodermia es variable, y sus manifestaciones en el momento de la presentación también lo son. Algunos pacientes se estabilizan tras varios años y no muestran una nueva afectación cutánea ni visceral. Otros muestran una progresión inaplazable de la enfermedad y mueren, bien en la infancia o más adelante, debido a una enfermedad vascular pulmonar, cardíaca o renal terminal.

- Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, et al: Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:2667-2676.
- Charles C, Clements P, Fürst DE: Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006;367:1683-1690.
- Garty BZ, Athreya BE, Wilmott R, et al: Pulmonary functions in children with progressive systemic sclerosis. *Pediatrics* 1991;88:1161-1167.
- Jones GT, Herrick AL, Woodham SE, et al: Occurrence of Raynaud's phenomenon in children ages 12-15 years. *Arthritis Rheum* 2003;48:3518-3521.
- Uwama M, Okazaki Y, Yasuoka F, et al: Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004;364:603-610.
- Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al: Systemic sclerosis in childhood. *Arthritis Rheumatol* 2006;54:3971-3978.
- Murray KJ, Laxer RM: Scleroderma in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:603-624.
- Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP: Raynaud's phenomenon in children: A retrospective review of 123 patients. *Pediatrics* 2003;111:715-721.
- Quartier P, Bonnet D, Fournet JC, et al: Severe cardiac involvement in children with systemic sclerosis and myositis. *J Rheumatol* 2002;29:1767-1773.
- Seely JM, Jones FT, Wallace C, et al: Systemic sclerosis: Using high-resolution CT to detect lung disease in children. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:691-697.

- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-2666.
- Wigley FM: Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001-1008.
- Zulian F, Vallongo C, Woo P, et al: Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis Rheum* 2005;52:2873-2881.

## Capítulo 160 ■ Enfermedad de Behçet

### Abraham Gedalia

La enfermedad de Behçet, un trastorno multisistémico consistente en úlceras orales y genitales recidivantes asociadas con iritis o uveítis recurrentes, se caracteriza a menudo por manifestaciones cutáneas, articulares, neurológicas, vasculares y digestivas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La enfermedad se describe con frecuencia en la cuenca mediterránea y en Asia y es relativamente rara en el resto de Europa y Estados Unidos. Es infrecuente en los niños, que constituyen sólo el 5%.

**ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.** La etiología de este trastorno es desconocida, aunque está clara su asociación con el HLA-B5 y el HLA-B51. Se describen pocos casos de enfermedad de Behçet neonatal transitoria en hijos de madres con la enfermedad, lo que indica que en la patogenia puede intervenir un proceso inmunitario mediado por anticuerpos. La lesión anatomopatológica básica es la vasculitis de arterias pequeñas y medianas con una infiltración celular que provoca necrosis fibrinoide y estrechamiento y obliteración de la luz de los vasos. También puede producirse una inflamación necrosante y granulomatosa de vasos grandes como la aorta o la arteria pulmonar.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La evolución clínica es muy variable, con exacerbaciones recidivantes e intervalos libres de enfermedad de duración incierta. El síntoma más constante es el de las úlceras orales superficiales y dolorosas de unos 2-10 mm de diámetro con eritema circundante, que aparecen en la mucosa bucal, las encías, los labios y la lengua, persisten días o semanas y después curan sin cicatriz en 1 a 3 semanas. Estas úlceras necróticas orales pueden presentarse aisladas o en grupos, con una media de 13 crisis anuales. Las úlceras genitales (labios, escroto, pene) se producen en la mayoría de los pacientes y siguen un curso paralelo, aunque pueden dejar cicatriz. La mayoría de los pacientes tienen manifestaciones cutáneas, como eritema nudoso, lesiones papulopustulosas, pseudofoliculitis y nodulos acneiformes. La patología cutánea está presente a menudo, y se manifiesta en forma de una pústula eritematosa estéril que aparece 2-48 horas después de pinchar la piel con una aguja. Las manifestaciones oculares, como la uveítis posterior o anterior y la vasculitis retiniana, son menos frecuentes en los niños que en los adultos, pero son más graves en la población pediátrica y pueden progresar hasta la ceguera. La artritis es frecuente y suele ser aguda, asimétrica recidivante y poliarticular y en general afecta a articulaciones grandes. Las alteraciones del sistema nervioso central, como la meningoencefalitis, la parálisis de nervios craneales y la psicosis suelen aparecer más tarde e indican un mal pronóstico. La fiebre, la orquitis, la miositis, la pericarditis, la nefritis, la esplenomegalia y la amiloidosis son manifestaciones asociadas raras. Hay un mayor riesgo de tromboflebitis y trombosis de vasos grandes, incluidos la vena cava superior e inferior y las venas hepáticas (síndrome de Budd Chiari).

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de la enfermedad de Behçet no suele confirmarse hasta los 25 a 40 años de edad. Los criterios del *International Study Group* para el diagnóstico de la enfermedad de Behçet son las aftas orales que recidivan al menos 3 veces en los últimos 12 meses acompañadas de las siguientes: úlceras genitales dolorosas, lesiones oculares (uveítis anterior o posterior o vasculitis retiniana), lesiones cutáneas (eritema nudoso, pseudofoliculitis o nodulos acneiformes).

mes) y una prueba de patergia positiva. Las pruebas de laboratorio no son diagnósticas, aunque la observación de HLA-B5 o HLA-B51 apoya el diagnóstico.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El diagnóstico diferencial comprende la infección por el virus del herpes simple, la enfermedad inflamatoria intestinal, la estomatitis aftosa recidivante y la aftosis compleja, que son úlceras anóras orales y genitales recidivantes o >3 aftas orales persistentes.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento se basa en informes aislados. Se han usado muchos fármacos, incluidos los corticosteroides, la colchicina, el clorambucilo, la azatioprina, la ciclosporina y el tacrolimus. La colchicina es eficaz y lo es más en niños que en adultos, especialmente en lo referido a las úlceras orales, el exantema cutáneo, los síntomas articulares y en ocasiones la afectación ocular. Se ha publicado que la talidomida es una opción muy eficaz y útil en las úlceras orales y genitales graves que no responden a otros tratamientos. El uso satisfactorio del tratamiento contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$  o del interferon  $\alpha$ -2a en los casos graves o intratables de enfermedad de Behcet indica que estas sustancias podrían desempeñar alguna función en el tratamiento de esta enfermedad. El tratamiento sintomático de las úlceras orales puede incluir enjuagues orales con soluciones que contengan tetraciclinas, anestésicos tópicos y gluconato de clorhexidina.

**COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.** La enfermedad de Behcet tiene una evolución clínica muy variable con exacerbaciones y remisiones, y con complicaciones graves muchos años después del diagnóstico. La ceguera puede deberse a una uveítis posterior. Las lesiones digestivas parecidas a las aftas urogenitales son más frecuentes en la región ileocecal y raramente llevan a la perforación. Las complicaciones en el sistema nervioso central son la trombosis de senos venosos y la afectación parenquimatosa. La mortalidad es baja y suele atribuirse a una perforación intestinal, una trombosis o una afectación del sistema nervioso central.

- Alpsoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al: Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease. *Arch Dermatol* 2002;138:467-471.
- International Study Group for Behcet's Disease: Criteria for diagnosis of Behcet's disease. *Lancet* 1990;335:1078-1080.
- Kari JA, Shah V, Dillon MJ: Behcet's disease in UK children: Clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001;40:933-938.
- Kone-Paut I, Yurdakul S, Bahabri SA, et al: Clinical features of Behcet's disease in children: An international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 1998;132: 721-725.
- Krause I, Uziel Y, Guedj D, et al: Childhood Behcet's disease: Clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology* 1999;38:457-462.
- Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al: The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: A 2 decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine* 2003;82:60-76.
- Marshall SE: Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 2004;18:291-311.
- McCarty MA, Garton RA, Jorizzo JL: Complex aphthosis and Behcet's disease. *Dermatol Clin* 2003;21:41-48.
- Siva A, Kantarci OH, Saip S, et al: Behcet's disease: Diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol* 2001;248:95-103.

pediátrica. El síndrome de Sjogren puede aparecer como un trastorno aislado, a lo que se llama síndrome de Sjogren primario (complejo seco), o como una forma secundaria asociada a otros trastornos reumáticos. Con mayor frecuencia acompaña al lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, y sólo raramente se asocia a la artritis reumatoide juvenil. Precede a la enfermedad autoinmunitaria asociada en varios años en la mitad de los casos.

**ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.** La etiología del síndrome de Sjogren es compleja y comprende la predisposición génica y posiblemente un desencadenante infeccioso. Los linfocitos y las células plasmáticas infiltran las glándulas salivales, formando focos periductales y periacinares definidos que llegan a confluir y reemplazan la estructura epitelial. Esta exocrinopatía autoinmunitaria da lugar a una xeroftalmía (ojos secos o queratoconjuntivitis seca) y una xerostomía (boca seca). Varios genes que regulan la apoptosis influyen en la cronicidad de la infiltración linfocitaria.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Se han establecido criterios de clasificación internacionales para el diagnóstico de la enfermedad de Sjogren en pacientes adultos (tabla 161-1) y se han propuesto criterios para niños. Las manifestaciones clínicas se relacionan con una enfermedad exocrina de las superficies epiteliales de ojos, boca, nariz, laringe y tráquea, vagina y piel que dan lugar a los síntomas comunes de fotofobia, quemazón y prurito ocular, visión borrosa, aumento de tamaño indoloro unilateral o bilateral de las glándulas parótidas, pérdida del gusto, caries dentales, disfagia, lengua fisurada y queilitis angular. Al inicio de la enfermedad, el aumento de tamaño de las glándulas parótidas y la parotiditis son las manifestaciones más comunes en los niños, mientras que las manifestaciones secas son más comunes en los adultos. Los anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y las manifestaciones articulares son significativamente más frecuentes en los adultos. Los síntomas subjetivos de xerostomía son menos frecuentes entre los casos juveniles, lo que indica que el síndrome de Sjogren es una enfermedad que evoluciona lentamente. Otras manifestaciones adicionales pueden ser disminución del olfato y epistaxis, ronquera, otitis media crónica y la afectación exocrina de órganos internos que afectan al pulmón, el sistema hepatobiliar, el páncreas, el aparato digestivo y los riñones.

Las manifestaciones no exocrinas del síndrome de Sjogren pueden estar relacionadas con la enfermedad vascular inflamatoria (en la piel, el músculo y las articulaciones, las serosas, los sistemas nerviosos periférico y central), las enfermedades vasculares no inflamatorias (fe-

**TABLA 161-1. Grupo: Criterios internacionales consensuados para el síndrome de Sjogren**

**SÍNTOMAS OCULARES (AL MENOS UNO PRESENTE)**

Ojos secos molestos y persistentes todos los días durante más de 3 meses  
Sensación recurrente de arenilla o gravilla en los ojos  
Uso de lágrimas artificiales más de tres veces al día

**SÍNTOMAS ORALES (AL MENOS UNO PRESENTE)**

Sensación de boca seca todos los días durante al menos 3 meses  
Sensación recurrente de tumefacción de las glándulas salivales como un adulto  
Necesidad de tomar líquidos para tragar alimentos secos

**SIGNOS OBJETIVOS DE OJOS SECOS (AL MENOS UNO PRESENTE)**

Prueba de Schirmer I  
Rosa de Bengala  
Muestra de biopsia de glándula lagrimal con puntuación focal >1

**SIGNO OBJETIVO DE AFECTACIÓN DE GLÁNDULA SALIVAL (AL MENOS UNO PRESENTE)**

Gammagrafía de glándula salival  
Sialografía parotídea  
Sialometría completa sin estimular (<1,5 ml/15 minutos)

**ANOMALÍAS DE LABORATORIO (AL MENOS UNA PRESENTE)**

Anti-SSA o anti-SSB  
Anticuerpos antinucleares (ANA)  
Factor reumatoide IgM (anti-Fc de IgG)  
De Fox RI: Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005;366:321-331.

## Capítulo 161 ■ Síndrome de Sjögren

### Abraham Gedalia

## Capítulo 161 Síndrome de Sjogren



El síndrome de Sjogren es una enfermedad autoinmunitaria inflamatoria que afecta a las glándulas salivales y lagrimales, causando sequedad en los ojos, la boca y la piel. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares y de factores reumatoideos. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y de laboratorio. El tratamiento se centra en aliviar los síntomas y prevenir complicaciones.

nómeno de Raynaud), las enfermedades inducidas por mediadores (citopenias inmunitarias, astenia y fiebre) y las endocrinopatías autoinmunitarias (tiroiditis).

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas apoyado en la biopsia del labio o las glándulas con focos de infiltración linfocitaria, la crioglobulinemia, la elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), la hipergammaglobulinemia, el factor reumatoide positivo y los anticuerpos antinucleares positivos frente a Ro (SSA) y La (SSB). Los autoanticuerpos frente a (3-fodrina, dirigidos contra un producto de escisión apoptótica de la cc-fodrina, constituyen un marcador diagnóstico útil del síndrome de Sjogren juvenil. La prueba de Schirmer detecta una producción anormal de lágrimas (<5 mm de humedad en la tira de papel de filtro en 5 minutos). Los estudios de imagen con RM, gammagrafía con tecnecio 99 y sialografía son útiles para la evaluación diagnóstica de este síndrome.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El diagnóstico diferencial del síndrome de Sjogren en los niños comprende la parotiditis recidivante crónica, la parotiditis infecciosa, la enfermedad parotídea poliquística, los tumores y la sarcoidosis. En estos trastornos no suele haber síndrome seco, exantema cutáneo, artralgias ni anticuerpos antinucleares.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento sintomático comprende el uso de lágrimas artificiales, colutorios y líquidos para limitar el efecto lesivo de la falta de secreciones. Los corticosteroides con o sin fármacos antiinflamatorios no esteroideos, y la hidroxioloroquina se encuentran entre los fármacos más usados en el tratamiento. Los inmunosupresores de mayor potencia, como la ciclosporina y la ciclofosfamida, se reservan para los trastornos funcionales graves y las complicaciones que pongan en peligro la vida.

**COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.** Los síntomas de la enfermedad de Sjogren aparecen y progresan lentamente. La disminución del flujo salival suele permanecer constante durante años. Debido a que las enfermedades por linfocitos B monoclonales se originan sobre todo de focos linfocitarios situados en el interior de las glándulas salivales u órganos internos parenquimatosos, existe un mayor riesgo de linfoma del tejido linfático asociado a mucosas (MALT). El síndrome de Sjogren materno puede ser un antecedente del lupus neonatal (v. cap. 157.1).

Bartunkova J, Sediva A, Vencovsky J, et al: Primary Sjögren syndrome in children and adolescents: Proposal for diagnostic criteria. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:381-386.

Cimaz R, Casadei A, Rose C, et al: Primary Sjogren's syndrome in paediatric age: A multicentre survey. *Eur J Pediatr* 2003;162:661-665.

Fox RI: Sjogren's syndrome. *Lancet* 2005;366:321-331.

Maeno N, Takei S, Hnanaka FI, et al: Anti-alpha-fodrin antibodies in Sjogren's syndrome in children. *J Rheumatol* 2001;28:860-864.

Mantroppe R, Asmussen K, Oxholm P: Primary Sjogren's syndrome: Diagnostic criteria, clinical features, and disease activity. *J Rheumatol* 1997;24(Suppl 50):8-11.

de estos trastornos tiene un defecto génico diferente. La mayoría de estas proteínas son miembros de la superfamilia del dominio mortal y participan en la inflamación y la apoptosis. Estas proteínas median la regulación del factor nuclear KB (NF-KB), la apoptosis celular y la secreción de interleucina 15 (IL-15) a través de vías transmisoras de señales comunes y con una regulación cruzada.

El trastorno hereditario más común es la fiebre mediterránea familiar (FMF), seguida del síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) (SPART) y el síndrome de la hiperinmunoglobulinemia D (SHID). Otros síndromes son el síndrome de Muckle-Wells (SMW); la urticaria familiar por frío (UFF), conocida como síndrome autoinflamatorio familiar por frío (SAFF); y la enfermedad neurológica, cutánea y articular infantil crónica (ENCAIC), también conocida como enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal (EIMIN). La amiloidosis secundaria (AA) se ha descrito como complicación de todos estos trastornos, aunque es menos común con la SHID. La FMF y la SHID son enfermedades autosómicas recesivas, mientras que el SPART y el SMW/UFF/ENCAIC son enfermedades autosómicas dominantes. El diagnóstico de cada una de estas entidades depende de las manifestaciones clínicas y de la confirmación genética (tabla 162-1). Otro síndrome con fiebre periódica es la fiebre periódica, la adenopatía y la faringitis con úlceras añosas (FPAFUA), pero no se clasifica como un síndrome autoinflamatorio humano (v. tabla 162-1).

## FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR (FMF)

La FMF; la entidad más común dentro del grupo de los síndromes con fiebre periódica, es una enfermedad hereditaria caracterizada por episodios cortos, agudos y autolimitados de fiebre y poliserositis que recidivan a intervalos regulares, así como por la aparición de amiloidosis AA (v. cap. 163), que si no se trata provoca una insuficiencia renal terminal.

**ETIOLOGÍA.** El gen responsable de la FMF está situado en un intervalo pequeño del brazo corto del cromosoma 16p13.3. El gen de la FMF, llamado *MEFV* (*ME* por mediterránea y *FV* por fiebre), es un miembro de la familia de genes *RoRet*. Tiene unas 10 kb con 10 exones que expresan un transcrito de 3,7 kb que codifica una proteína de 781 aminoácidos llamada pիրina o marenostrina, que se expresa en las células mielocíticas. Se han descubierto más de 50 mutaciones, la mayoría del tipo de cambio de aminoácido. No se sabe si todas ellas son verdaderas mutaciones relacionadas con la enfermedad. Las cinco más frecuentes (M694V, V726A, M694I, M680I y E148Q) se encontraron en más de dos tercios partes de los pacientes mediterráneos con FMF estudiados. Los análisis de haplotipo y mutaciones mostraron relaciones ancestrales entre cromosomas portadores que habían estado separados durante siglos. Alrededor del 70% de los pacientes con manifestaciones clínicas de FMF tiene una de las dos mutaciones que son identificables mediante diagnóstico genético. La mutación de aminoácido más frecuente es M694V (sustitución de valina por metionina en el codón 694), que aparece en el 20-67% de los casos y se asocia a una penetrancia completa. La homocigosidad de M694V se asocia a una mayor gravedad de la enfermedad y a una mayor incidencia de amiloidosis. La mutación V726A ocurre en el 7-35% de los casos y se asocia a una enfermedad menos grave y a una menor incidencia de amiloidosis. La mutación E148Q se asocia a una baja penetrancia y a un fenotipo muy leve. Estas observaciones indican que las diferencias fenotípicas pueden reflejar mutaciones diferentes. Como con otras enfermedades recesivas, es probable que algunos pacientes heterocigóticos muestren síntomas clínicos atenuados, con o sin concentraciones elevadas de reactantes de fase aguda.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Parece que la FMF se transmite de forma autosómica recesiva y aparece en grupos étnicos de origen mediterráneo, sobre todo judíos sefardíes, turcos, armenios y personas de ascendencia árabe. En estas poblaciones se calcula que la frecuencia de portador asciende a 1 de cada 5 personas. Los griegos, los españoles y los italianos se afectan con menor frecuencia. Además también se encuentran casos de

## Capítulo 162 ■ Síndromes hereditarios con fiebre periódica Abraham Gedalia

Los síndromes hereditarios con fiebre periódica, o síndromes autoinflamatorios humanos, comprenden un grupo de trastornos hereditarios con manifestaciones clínicas parecidas de episodios cortos de fiebre asociada a manifestaciones inflamatorias. Suelen ser de naturaleza auto-limitada y aparecen sin infección ni reacción autoinmunitaria. Cada uno

**TABLA 162-1.** Características demográficas, clínicas y genéticas de los síndromes con fiebre periódica

| CARACTERÍSTICAS                                      | FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR (FMF)   | SÍNDROME CON HIPERINMUNOGLOBULINEMIA DISMID             | SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF) (SPART) | SÍNDROME DE UCKLE-WELLS (SMW), URTICARIA FAMILIAR POR FRÍO (UFF) Y ENFERMEDAD NEUROLÓGICA, CUTÁNEA Y ARTICULAR INFANTIL CRÓNICA (ENCAIC) | FIEBRE PERIÓDICA, LA ADENOPATÍA Y LA FARINGITIS CON ÚLCERAS AFTOSAS (FPAFUA) |
|--|--|---|--|--|--|
| <b>CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS</b>                  |  |   |  |  |  |
| Edad de inicio                                       | Principio de infancia  | Primer año de vida                                      | <20 años   | Lactancia e infancia   | <5 años  |
| Etnia  | judíos sefardíes, turcos, armenios, árabes, italianos                          | Alemanes, franceses, otros europeos                     | Irlandeses, europeos del norte, otros  | Europeos del norte, otros  | Ninguno especificado   |
| <b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>                      |  |   |  |  |  |
| Duración de los episodios                            | 1-4 días   | 3-7 días  | >1 semana  | Variable (2-3 días)  | 3-6 días cada 4-6 semanas  |
| Dolor abdominal                                      | Muy común (peritonitis estéril)  | Común   | Común  | Raro   | Común  |
| Artritis   | Muy común (monoartritis u oligoartritis)                                       | Común (poliartritis simétrica)                          | Rara   | Artritis destructiva   | Artralgias   |
| Mialgias   | Raras  | Raras   | Migratorias muy comunes  | Comunes  | Comunes  |
| Dolor torácico                                       | Común  | Raro  | Común  | Ninguno  | Raro   |
| Exantema   | <5% con tipo erisipela más común   | >90% con tipo erisipela más común                       | Tipo erisipela común, migratorio   | Eritema y urticaria  | Infrecuente  |
| <b>OTRAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>                |  |   |  |  |  |
|  | Pericarditis, púrpura de Henoch-Schönlein, afectación escrotal, esplenomegalia | Linfadenopatía cervical, hepatoesplenomegalia, cefaleas | Conjuntivitis, edema periorbitario   | Hipoacusia, papilitis, sensibilidad al frío  | Fiebre, adenopatía cervical, amigdalitis exudativa, estomatitis aftosa       |
| <b>CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS</b>                     |  |   |  |  |  |
| Herencia   | Autosómica recesiva  | Autosómica recesiva                                     | Autosómica dominante   | Autosómica dominante   | Esporádica   |
| Gen responsable                                      | MEFV   | MVK   | TNFRSF-1A  | CIAS1  | Desconocido  |
| Región cromosómica                                   | 16p13  | 12q24   | 12p13  | 1q44   | Desconocida  |
| Producto génico                                      | Pirina (marenostrina)  | Mevalonato-kinasa                                       | Receptor 1A de TNF   | Criopirina   | Desconocido  |
| Concentraciones elevadas de reactantes de fase aguda | Muy común, sobre todo durante crisis   | Muy común   | Muy común  | Común, en especial con SMW   | Común  |
| Riesgo elevado de amiloidosis AA                     | Común (40-75% de pacientes no tratados)  | No descrito   | Común (15-25% de pacientes)  | Raro (2% de pacientes)   | No   |
| Tratamiento  | Colchicina   | Sintomático, etanercept, simvastatina                   | Corticosteroides, etanercept   | Sintomático, anakinra, corticosteroides, etanercept  | Dosis única de prednisona o betametasona                                     |

FMF entre personas de origen no mediterráneo. Es rara en los judíos ashkenazi, los alemanes y los anglosajones, y en otros grupos étnicos en los que sólo se han comunicado casos esporádicos.

**PATOGENIA.** La patogenia exacta de los episodios agudos de la FMF es desconocida. Entre los episodios, los pacientes con FMF tienen mayores concentraciones de interferón  $\gamma$  y una mayor producción de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 en los leucocitos circulantes. Pirina/marenostrina es un miembro de la superfamilia del dominio mortal y consiste en 4 dominios funcionales diferentes que interactúan con otras proteínas. Tiene un interés particular el dominio conocido como dominio pirina, un dominio N terminal de 92 aminoácidos compartido por varias proteínas que participan en la regulación de la respuesta inflamatoria y la apoptosis. La pirina actúa como factor antiinflamatorio al inhibir el procesamiento de la pro-IL-1 $\beta$  en su forma activa. Esto suele tener lugar a través de interacciones de la proteína de tipo mancha de la apoptosis con un dominio que recluta caspasa (ASC) y NF- $\kappa$ B. Se especula con que la pirina/marenostrina defectuosa (o mutada) que se encuentra en los pacientes con FMF causa una apoptosis defectuosa y una estimulación del procesamiento y secreción de la IL-1, lo que da lugar a un aumento de las concentraciones de IL-1 $\beta$  que es responsable de la inflamación descontrolada (fig. 162-1). Otra posibilidad que fue antes más popular se basa en la observación de un déficit del inhibidor de C5a (enzima inactivadora) en el líquido peritoneal y sinovial de los pacientes con FMF. El C5a es un fragmento del complemento, una anafilotoxina y una sustancia quimiotáctica potente (v. cap. 132). El C5a neutraliza normalmente las pequeñas cantidades de C5a liberadas antes de que precipite una inflamación abierta. La hipótesis es que un déficit del inhibidor de C5a, consecuencia de la disfunción

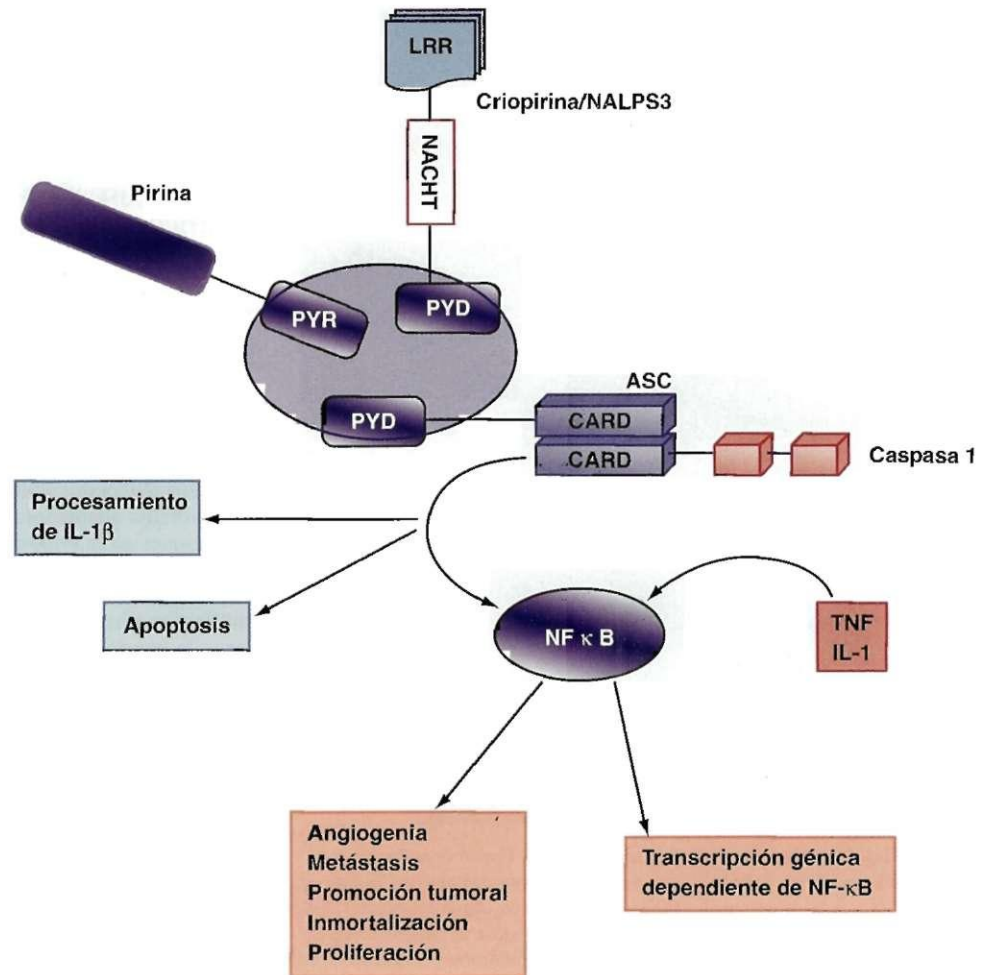
de la pirina/marenostrina en los pacientes con FMF, permite la acumulación adicional de C5a, lo que provoca las crisis agudas. Esta teoría es menos atractiva, aunque explica la periodicidad de la FMF. Un mejor conocimiento de la función de la pirina/marenostrina dará luz a aspectos de la patogenia de la FMF que todavía no se conocen del todo.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones clínicas aparecen antes de los 5 años en el 63-68% de los casos y antes de los 20 años en el 90%. Puede comenzar ya a los 6 meses de edad. El ejercicio, el estrés emocional, las infecciones, las menstruaciones y las intervenciones quirúrgicas pueden precipitar los episodios agudos. El episodio agudo típico dura 1-4 días y consta de fiebre y uno o más síntomas de peritonitis manifestada en forma de dolor abdominal (90%), artritis o artralgias (85%) y pleuritis en forma de dolor torácico (20%). Rara vez se afectan otros tejidos serosos, como el pericardio o la túnica vaginal testicular (escroto agudo). Otras manifestaciones menos frecuentes son exantema similar al de la erisipela, mialgias, esplenomegalia, afectación escrotal en los varones, afectación neurológica, púrpura de Schönlein-Henoch e hipotiroidismo.

**DIAGNÓSTICO.** Las pruebas genéticas del gen de la FMF confirman el diagnóstico de la FMF, lo que es especialmente importante en zonas donde la enfermedad es rara y menos conocida para los médicos. El cribado genético usando PCR y sistemas de análisis de restricción está disponible en algunos laboratorios de genética clínicos. Pero los laboratorios de genética suelen detectar de 5 a 10 de las mutaciones más comunes, por lo que pueden pasarse por alto mutaciones raras. Por tanto, el diagnóstico de la FMF se basa todavía en las manifestaciones clínicas, y las pruebas genéticas son para la confirmación.



Figura 162-1. Proteínas que contienen el dominio PyD regulan la inflamación por medio de su interacción con proteínas de tipo mancha apoptótica (ASC). El ensamblaje de la criopirina y la ASC induce el procesamiento de la IL-1 a través de la caspasa 1, mientras que la pirina puede actuar como un inhibidor. La pérdida de función por mutaciones en la pirina podría llevar a una autoinflamación al reducir la función inhibidora de la pirina. Por otra parte, las mutaciones con ganancia de función en la criopirina, como se encuentra en los pacientes con SMW/UF17F.IMIN, podría activar esta vía. La ASC participa en la apoptosis y la activación de NF- $\kappa$ B, un factor de transcripción implicado en la iniciación y resolución de la respuesta inflamatoria. EIMIN, Enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal; IL-1, interleucina 1; LRR, repeticiones ricas en leucina; SMW, síndrome de Muckle-Wells; TNF, factor de necrosis tumoral; UFF, urticaria al frío familiar, (De Padch S: Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:577-609.)



**TRATAMIENTO.** Las crisis de FMF pueden evitarse mediante un tratamiento profiláctico con colchicina (0,02-0,03 mg/kg/día; máximo; 2 mg/día) en dosis divididas. El tratamiento con colchicina no sólo disminuye las crisis agudas sino que reduce mucho la probabilidad de que se produzca una amiloidosis; puede revertir parcialmente una amiloidosis existente. No se ha publicado que el tratamiento con colchicina en la FMF durante el embarazo dañe a la madre ni al feto.

**COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.** En un 33-50% de los niños y en el 75% de los pacientes adultos con FMF no tratados se produce una forma de amiloidosis renal en la que el amiloide deriva de una proteína sérica normal, el amiloide A, lo que da lugar a una amiloidosis AA. La enfermedad renal se manifiesta con proteinuria que progresa a síndrome nefrótico e insuficiencia renal a lo largo de meses o varios años. Puede ser necesario el trasplante en la insuficiencia renal. La amiloidosis es frecuente entre los judíos sefardíes y los turcos, y menos en los armenios. Pero se ha publicado que los armenios que viven en Armenia tienen una mayor incidencia de amiloidosis que los que residen en Estados Unidos, lo que indica la participación de algún factor ambiental. La mortalidad de la FMF suele deberse a complicaciones de la insuficiencia renal y la amiloidosis como la infección, la tromboembolia y la uremia.

#### SÍNDROME DE LA HIPERINMUNOGLOFULINEMIA D (SHID)

El SHID es un síndrome hereditario con fiebre periódica con un modo de transmisión autosómico recesivo. Este trastorno se describe sobre todo en familias de origen europeo, en especial alemán y francés, y se debe a mutaciones en el gen de la mevalonato-cinasa (MVK) que se encuentra en el cromosoma 12 en 12q24. La mevalonato-cinasa

es una enzima que potencia el metabolismo del ácido mevalónico, un producto intermedio de las vías de síntesis del colesterol y los isoprenoides (v. cap. 86). Se especula con que la escasez de los productos finales isoprenoides contribuya a una mayor secreción de IL-1 $\beta$ , lo que lleva después a la inflamación franca y la fiebre. Se han descrito más de 40 mutaciones diferentes del gen *MVK*. La mutación más común es V377I, probablemente de origen alemán. Las mutaciones se asocian a una menor actividad de la mevalonato-cinasa en los linfocitos, lo que aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido mevalónico, que se excreta en grandes cantidades en la orina. La mayoría de los pacientes manifiesta la enfermedad en el primer año de vida. Las manifestaciones son episodios cortos y recurrentes de fiebre que duran de 3 a 7 días, con dolor abdominal que se acompaña a menudo de diarrea, náuseas y vómitos. Otras manifestaciones clínicas son la linfadenopatía cervical, el exantema, las poli u oligoartralgias/artritis simétricas y la esplenomegalia ocasional. En algunos pacientes, las crisis pueden durar varias semanas. Durante las crisis son comunes la leucocitosis y el aumento de las concentraciones séricas de reactantes de fase aguda y de citocinas proinflamatorias. La observación de concentraciones séricas elevadas de IgD (>100 mU/ml) dos veces en un solo mes es típico y apoya con fuerza el diagnóstico de SHID. La amiloidosis AA se ha descrito en un varón de 27 años con SHID, que es el único caso de amiloidosis descrita en esta enfermedad. La baja proclividad a la amiloidosis en el SHID no se comprende bien. No hay ningún tratamiento conocido para este trastorno, aunque el tratamiento con colchicina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y glucocorticoides puede acompañarse de un alivio parcial. Se ha descrito una respuesta incompleta del SHID a etanercept. Un ensayo con simvastatina mostró un efecto beneficioso en 5 de 6 pacientes con SHID.



Figura 162-2. Manifestaciones cutáneas de SPART. A, Flanco derecho de un paciente con la mutación T50M. B, Exantema serpiginoso que afecta a la cara, el cuello, el tórax y las extremidades superiores de un niño con la mutación C30S. C, Placas maculares eritematosas con costras en la superficie flexora del brazo derecho de un paciente con la mutación T50M. SPART, Síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TNF).

#### SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF) (SPART)

El SPART es una fiebre periódica hereditaria autosómica dominante causada por la mutación del gen 1A de la superfamilia del receptor soluble del TNF, *TNFRSF1A*. Este síndrome se conocía antes por otros nombres, como fiebre familiar hiberniana, fiebre periódica familiar y fiebre recurrente autosómica dominante. Es un trastorno raro que se ha descrito en algunas familias de origen escocés o irlandés, aunque pueden afectarse otros grupos étnicos, como los negros estadounidenses. El gen *TNFRSF1A* está en el cromosoma 12 en 12p 13 y codifica el receptor proteínico del tipo 1A del TNF. Se han descrito más de 40 mutaciones diferentes del gen. Los pacientes con SPART suelen manifestar episodios febriles cortos e intermitentes, que suelen durar de 4 a 6 días, y asociados a dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos. En los pacientes con SPART hay siempre oligoartritis, mialgias, exantema, conjuntivitis y edema periorbitario unilateral (fig. 162-2). Las artralgias son menos comunes. Las crisis agudas del SPART son ligeramente más largas que los episodios de FMF y pueden persistir hasta 3 semanas. La amiloidosis aparece en hasta el 25% de los pacientes, dependiendo de la mutación génica específica y de la duración de las crisis. Pueden verse concentraciones aumentadas de reactivantes de fase aguda, y la observación más específica es la de las bajas concentraciones séricas de receptor soluble del tipo 1A del TNF y concentraciones aumentadas de TNF. La colchicina no tiene ningún efecto sobre las crisis agudas ni la aparición de la amiloidosis en los pacientes con SPART. La prednisona (1 mg/kg; dosis máxima: 20 mg) puede ser útil y atenuar la duración y gravedad de las crisis. El tratamiento con etanercept (25 mg por vía subcutánea dos veces a la semana), una proteína de fusión biotecnológica del receptor del TNF, reduce la

frecuencia, duración y gravedad de las crisis. El etanercept es una sustancia ahorradora de esteroides y puede revertir la amiloidosis AA. Aunque el uso de etanercept parece prometedor, no todos los pacientes responden.

#### SÍNDROME DE MIICKLE WELLS (SMW), URTICARIA FAMILIAR POR FRÍO (UFF) Y ENFERMEDAD NEUROLÓGICA, CUTÁNEA Y ARTICULAR INFANTIL CRÓNICA (ENCAIC)

Estas 3 entidades separadas, que son autosómicas dominantes, se asocian a mutaciones del gen del síndrome antiinflamatorio inducido por el frío, *C1ASI*, localizado en el cromosoma 1 en 1q44. Este gen codifica la proteína criopirina que es homologa en varias regiones a la pirina (v. fig. 162-1). El término *criopirina* se creó por su asociación a la urticaria por frío. Se han descrito alrededor de 50 mutaciones en el gen *C1ASI* que tienen diferentes efectos sobre la expresión de la criopirina. De forma análoga a la pirina, la criopirina se expresa en los leucocitos polimorfonucleares y en los monocitos, y activa una proteína adaptadora conocida como ASC. Como en la FMF, las mutaciones en la criopirina llevan a una mayor producción de IL-1 $\beta$  (un mecanismo subyacente común), que finalmente causa diversas enfermedades. Las 3 entidades se caracterizan por crisis febriles periódicas con exantema urticarial, artralgias y artritis, afectación ocular y la aparición de las características de las amiloidosis AA. El SMW y la ENCAIC se asocian de manera típica a una hipoacusia neurosensorial progresiva, una afectación del nervio óptico y una meningitis aséptica crónica. La ENCAIC es una entidad más grave, habitualmente con un inicio neonatal asociado a frecuencia a un exantema cutáneo, una afectación neurológica y una artropatía destructiva, sobre todo en las rodillas, lo que puede provocar una malformación importante e incapacidad (fig. 162-3). No existe ningún tratamiento



Figura 162-3. Una niña de 3 años con el síndrome ENCAIC/EIMIN. Observe la deformidad acentuada de las manos, el exantema, la prominencia frontal y la cabeza grande. EIMIN, enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal; ENCAIC, enfermedad neurológica, cutánea y articular de inicio infantil. (De Padeh S: Periodic fever syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:577-560.)

conocido para estos trastornos, aunque el tratamiento con colchicina, AINE y glucocorticoides puede proporcionar cierto alivio. Se han descrito respuestas notables a anakinra (antagonista biotecnológico del receptor de la IL-1) en 3 miembros de una familia con SMW y 18 pacientes con ENCAIC.

## SÍNDROMES PAPA (ARTRITIS PIÓGENA, PIODERMA GANGRENOSO Y ACNÉ) Y BLAU

Un mayor conocimiento de las funciones de la pirina, en especial de las interacciones con otras proteínas, ha llevado al descubrimiento de otras dos entidades, los síndromes PAPA y Blau. PAPA (artritis pirígena, pioderma gangrenoso y acné, del inglés *pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne*) es una enfermedad autosómica dominante con mutaciones en el gen que codifica la proteína adaptadora llamada proteína de interacción con la prolina serina treonina-fosfatasa (PSTPIP1) localizada en el cromosoma 15 en 15q24. El síndrome Blau es un raro trastorno autosómico dominante que se manifiesta con una artritis granulomatosa de inicio temprano, una uveítis, un exantema y contracturas en flexión en los dedos de las manos asociados a mutaciones en el gen que codifica CARD15 (dominio proteínico 15 de reclutamiento de caspasa), también conocido como NOD2 (dominio proteínico 2 de oligomerización que se unen a nucleótidos) localizado en el cromosoma 16 en 16q12. Estos 2 síndromes son miembros adicionales raros de la familia de síndromes hereditarios con fiebre periódica.

## FIEBRE PERIÓDICA, ESTOMATITIS AFTOSA, FARINGITIS Y ADENITIS (FPAFUA)

Otro síndrome con fiebre periódica diferente se manifiesta con episodios de fiebre periódica, estomatitis aftosa, faringitis y adenitis (FPAFUA; también conocido como síndrome de Marshall) [v. tabla 162-1]. El FPAFUA aparece de forma esporádica sin predilección étnica. Los síntomas comienzan alrededor de los 2-6 años de edad y comprenden la fiebre, el malestar, la amigdalitis de aspecto exudativo con cultivos faríngeos negativos, la linfadenopatía cervical y las aftas, y con menor frecuencia la cefalea, el dolor abdominal y las artralgias. Los episodios duran 4-6 días, independientemente del tratamiento antipirético o antibiótico, y aparecen con una frecuencia de 8-12 episodios/año. Las observaciones durante los episodios pueden incluir una hepatoesplenomegalia leve, una leucocitosis leve y un aumento de los reactantes de fase aguda. La frecuencia e intensidad de los episodios disminuye con el tiempo. La causa y la patogenia del FPAFUA siguen siendo desconocidas. No está claro si este síndrome representa una alteración infecciosa o inmunogenética. La mayoría de los pacientes responde espectacularmente a una sola dosis de prednisona (1-2 mg/kg) o betametasona (0,3 mg/kg) con una rápida resolución de los síntomas en menos de 24 horas. También se ha publicado la resolución completa tras la amigdalectomía. Los niños afectados crecen normalmente y muestran una resolución espontánea en 4-8 años sin secuelas a largo plazo. Un paciente presentó un SPART a los 22 años de edad.

- Drenth JP, Van der Meer JW: Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345:1748-1757.
- Frenkel J, Flouten SM, Waterham HR, et al: Clinical and molecular variability in childhood periodic fever with hyperimmunoglobulinemia D. *Rheumatology* 2001;40:579-584.
- Goldbach-Mansky R, Dailey NJ, Canna SW, et al: Neonatal-onset multisystem inflammatory disease responsive to interleukin-1 $\beta$  inhibition. *N Engl J Med* 2006;355:581-592.
- Grateau G: Clinical and genetic aspects of hereditary periodic fever syndromes. *Rheumatology* 2004;43:410-415.
- Hawkins PN, Lachmann HJ, Aganna E, et al: Spectrum of clinical features in Muckle-Wells syndrome and response to anakinra. *Arthritis Rheum* 2004;50:607-612.

- Hull KM, Drewe E, Aksentijevich I, et al: The TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): Emerging concepts of an autoinflammatory disorder. *Medicine* 2002;81:349-368.
- International FMF Consortium: Ancient missense mutations in a new member of the *RoRet* gene family are likely to cause familial Mediterranean fever. *Cell* 1997;90:797-807.
- Kallinich T, Haffner D, Niehues T, et al: Colchicine use in children and adolescents with familial Mediterranean fever: literature review and consensus statement. *Pediatrics* 2007;119:e474-e483.
- McDermott MF: A common pathway in periodic fever syndromes. *Trends Immunol* 2004;25:457-460.
- Obici L, Manno C, Muda AO, et al: First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis Rheum* 2004;50:2966-2969.
- Ozkaya N, Yalcinkaya F: Colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Clin Rheumatol* 2003;22:314-317.
- Padeh S, Breznik N, Zemer D, et al: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 1999;135:98-101.
- Saulsbury FT, Wispelwey B: Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome in a young adult who had features of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis as a child. *J Pediatr* 2005;145:283-285.
- Shinkai K, Kilcline C, Connolly MK, et al: The pyrin family of fever genes: Unmasking genetic determinants of autoinflammatory disease. *Arch Dermatol* 2005;141:242-247.
- Turkish FMF Study Group: The familial Mediterranean fever (FMF) in Turkey. *Medicine* 2005;84:1-11.

## Capítulo 163 ■ Amiloidosis

### Abraham Gedalia

La amiloidosis comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por un depósito extracelular de proteínas de amiloide fibrosas e insolubles en diferentes tejidos corporales.

**ETIOLOGÍA.** El material del amiloide está formado por fibrillas microscópicas con una composición bioquímica heterogénea, de al menos 20 tipos de composiciones fibrilares proteínicas. Todos los depósitos amiloides contienen el mismo componente no fibrilar, el amiloide sérico P. El depósito de las fibrillas de amiloide puede no tener ninguna consecuencia aparente o interferir finalmente con la función del órgano.

El sistema tradicional de clasificación de la amiloidosis usa los términos descriptivos *sistémica* y *localizada*, que no designan la causa ni las manifestaciones clínicas asociadas. Las amiloidosis sistémicas, o multisistémicas, corresponden a los patrones clínicos de las amiloidosis primaria, secundaria, familiar y relacionada con la diálisis. Las amiloidosis localizadas o limitadas a órganos se asocian con envejecimiento y diabetes y aparecen en órganos aislados, como las glándulas endocrinas sin afectación sistémica. La nueva nomenclatura de las amiloidosis se basa en análisis bioquímicos y utiliza A para la amiloidosis seguida de la abreviatura para el tipo de proteína fibrilar. El tipo más frecuente de amiloidosis en Estados Unidos, al que se conoce por amiloidosis idiopática primaria o amiloidosis asociada al mieloma, tiene un depósito de un amiloide compuesto de fragmentos de cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales (abreviado L) y actualmente se denomina amiloidosis AL. La amiloidosis en las personas con fiebre mediterránea familiar (FMF), infección crónica y enfermedades inflamatorias crónicas implican a la proteína A del amiloide, y antes se la conocía como amiloidosis reactiva o secundaria y ahora por amiloidosis AA. La amiloidosis AA es la complicación grave más común de la FMF (v. cap. 162). Los trastornos amiloides asociados al envejecimiento (enfermedad de Alzheimer) así como varias formas raras autosómicas dominantes de amiloidosis tienen proteínas fibrilares compuestas de variantes de la proteína de transporte transtiretina (TTR) y ahora se denominan amiloidosis TTR.



**EPIDEMIOLOGÍA.** La amiloidosis AL es muy rara en los niños y suele aparecer en personas de mediana edad o mayores. Representa una dis-crasia de células plasmáticas y puede aparecer aislada o junto al mieloma múltiple.

Sólo la amiloidosis AA afecta a los niños en una cifra apreciable, y aparece en algunas personas con FMF, enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide juvenil (ARJ), la espondilitis anquilosante, la enfermedad inflamatoria intestinal, las infecciones crónicas como la tuberculosis, la fibrosis quística y con menor frecuencia el lupus eritematoso y la dermatomiositis juvenil. Los factores que determinan el riesgo de amiloidosis como complicación de la inflamación no están claros, ya que muchos sujetos con enfermedades inflamatorias largas no presentan depósitos tisulares de amiloide. La amiloidosis AA afecta hasta al 10% de los niños con ARJ en algunos países europeos pero rara vez complica enfermedades en apariencia similares en niños de Estados Unidos o Canadá. Además, los armenios con FMF que viven en Armenia tienen una incidencia significativamente mayor de amiloidosis que los armenios que viven en Estados Unidos. También existe variabilidad étnica en la frecuencia de amiloidosis, que entre los pacientes con FMF aparece en hasta el 60% de los turcos, el 27% de los judíos sefardíes y el 1-2% de los armenios que viven en Estados Unidos. Se desconocen las razones de estas diferencias, aunque puede que intervengan factores ambientales y genéticos, además de la enfermedad inflamatoria subyacente.

**PATOGENIA.** La proteína AA aislada de la amiloidosis AA es el fragmento N terminal de 76 aminoácidos del amiloide sérico A (SAA). El SAA, una proteína polimórfica sintetizada en el hígado, es un reactante de fase aguda. La inflamación crónica da lugar a concentraciones elevadas de SAA, que es el precursor de la formación fibrilar de la amiloidosis AA. Hay tres isoformas proteínicas de SAA. SAA1 es el precursor de la amiloidosis AA en la mayoría de los casos y tiene 5 variantes que difieren entre sí por sustituciones de aminoácidos.

Los factores responsables de la determinación del lugar del depósito de amiloide en cualquier forma de amiloidosis son desconocidos. Se han generado fibrillas de la amiloidosis AA en cultivos tisulares incubando SAA con macrófagos, lo que puede explicar los depósitos amiloides en tejidos como el hígado y el bazo. El mayor depósito en los linones se relaciona con un mecanismo diferente, posiblemente la modificación glueo-oxidativa de la proteína AA.

Los depósitos están compuestos por un material eosinofílico aparentemente homogéneo que se tiñe con el rojo Congo y que bajo luz polarizada muestra la birrefringencia verde manzana patognomónica del amiloide. El amiloide también puede reconocerse con una tinción habitual con hematoxilina y eosina (H y E).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Aparecen varios patrones de disfunción orgánica por el depósito de diferentes tipos de proteína fibrilar amiloide. Independientemente de la causa de la amiloidosis, los síntomas clínicos suelen comenzar >10 años después del inicio de la enfermedad inflamatoria. El diagnóstico no suele establecerse hasta que la enfermedad está bastante avanzada. La presentación clínica más frecuente de la amiloidosis AA es la disfunción renal, que va desde la proteinuria al síndrome nefrótico y la insuficiencia renal final. La afectación del aparato digestivo también es frecuente y suele manifestarse en forma de diarrea crónica, hemorragia digestiva, dolor abdominal y malabsorción. Puede haber anemia, hepatomegalia y esplenomegalia.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de la amiloidosis se establece mediante una biopsia que demuestre proteínas fibrilares amiloides en los tejidos afectados. Las biopsias renales están contraindicadas en presencia de una amiloidosis por las posibles hemorragias. El bazo y el hígado se afectan a menudo pero no son lugares adecuados para la biopsia. Los lugares más accesibles para la biopsia son la mucosa rectal, el tejido gingival y el aspirado de grasa abdominal. Se ha descrito un método de gammagrafía microrradiográfica con el compo-

nente P del amiloide sérico como una herramienta útil para el diagnóstico y para vigilar el estado de la amiloidosis.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Los pacientes con ARJ y amiloidosis AA suelen mostrar reactantes de fase aguda elevados y concentraciones altas de inmunoglobulinas. Las pruebas de laboratorio específicas sólo son posibles en la amiloidosis AL. La mayoría de estos pacientes muestra un aumento de células plasmáticas en la médula ósea, e Ig monoclonales o cadenas ligeras libres en el suero o en la orina. Una biopsia que muestre el depósito de amiloide junto a la proteína sérica monoclonal distingue la amiloidosis AL de la gammopatía monoclonal de significado incierto (GMSI), que es común en adultos mayores.

**TRATAMIENTO.** Los principales medios de tratamiento de la amiloidosis AA son el tratamiento intensivo de la enfermedad inflamatoria o infecciosa subyacente, lo que reduce las concentraciones de proteína SAA. La colchicina controla las crisis de FMF y también evita la aparición de la amiloidosis asociada a la FMF. Los niños con FMF que son homocigóticos respecto a M694V tienen un mayor riesgo de presentar amiloidosis y deben recibir colchicina toda la vida.

Al contrario que la amiloidosis asociada a la FMF, la amiloidosis AA asociada a la ARJ no responde a colchicina pero sí a clorambucilo, que revierte los signos renales y prolonga la vida de los pacientes tratados. El clorambucilo se asocia a roturas cromosómicas y a un riesgo posterior desconocido de neoplasias malignas. Existe poca experiencia con otros fármacos citotóxicos y con el tratamiento de la amiloidosis asociada a otras enfermedades. El tratamiento contra el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . (TNF- $\alpha$ ), con etanercept o infliximab, se tolera bien y reduce la proteinuria en los pacientes con amiloidosis AA secundaria a artritis inflamatorias. Están en fase de desarrollo fármacos que evitan de forma específica la aparición de las fibrillas.

**COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.** La insuficiencia renal terminal es la causa subyacente de la muerte en el 40-60% de los casos de amiloidosis, con una mediana de supervivencia desde el diagnóstico de 2-10 años.

**PREVENCIÓN.** Las principales formas de evitar la amiloidosis AA es el tratamiento de la enfermedad inflamatoria o infecciosa, que reduce las concentraciones de proteína SAA y el riesgo de depósito de amiloide.

- David J, Vouyiouka O, Ansell BM, et al: Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: A morbidity and mortality study. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:85-90.
- Delibas A, Oner A, Balci B, et al: Genetic risk factors of amyloidogenesis in familial Mediterranean fever. *Am J Nephrol* 2005;25:434-440.
- Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, et al: Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001;358:24-29.
- Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, et al: Anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in 15 patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2004;48:2019-2024.
- Hirschfield GM: Amyloidosis: A clinico-pathophysiological synopsis. *Semin Cell Dev Biol* 2004;14:39-44.
- Livneh A, Langevitz P, Shinar Y, et al: MEFV mutation analysis in patients suffering from amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Amyloid* 1999;6:1-6.
- Mimouni A, Magal N, Stoffman N, et al: Familial Mediterranean fever: Effect of genotype and ethnicity on inflammatory attacks and amyloidosis. *Pediatrics* 2000;105:E70.
- Saatci U, Bakaloghi A, Ozen S, et al: Familial Mediterranean fever and amyloidosis in children. *Acta Paediatr* 1993;81:705-706.
- Woo P: Amyloidosis in children. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:691-697.



## Capítulo 164 ■ Sarcoidosis

### Margaret W. Leigh

La sarcoidosis, una palabra griega que significa «un trastorno carnososo», es una enfermedad granulomatosa multisistémica crónica de causa desconocida. Es más frecuente en los adultos jóvenes pero también puede aparecer en la infancia.

**ETIOLOGÍA.** A pesar de estudios extensos, la causa de la sarcoidosis sigue siendo desconocida. Los granulomas de la sarcoidosis recuerdan a los asociados a ciertos microorganismos, en especial las micobacterias y los hongos, o a la hipersensibilidad a ciertos compuestos orgánicos. Estas similitudes han llevado a especular que los microorganismos o los polvos orgánicos podrían ser los desencadenantes de la enfermedad en personas con predisposición génica. Varios tipos de exposiciones, como a los insecticidas, los bioaerosoles microbianos y el trabajo en la agricultura, se asocian a un mayor riesgo de sarcoidosis. Polimorfismos génicos específicos, sobre todo de alelos de las clases I y II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) situado en el cromosoma 6, ejercen cierta influencia en la edad de comienzo, la gravedad de la enfermedad y el pronóstico.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La sarcoidosis tiene una distribución mundial y afecta a los dos sexos y a todos los grupos étnicos, con una incidencia máxima a los 25-35 años de edad. La sarcoidosis es más frecuente en los estadounidenses de raza negra, con una tendencia a ser más aguda y más grave y a presentarse en forma de enfermedad asintomática o crónica. Se ha observado un agrupamiento familiar de esta enfermedad, lo que indica una predisposición génica; pero se desconoce el tipo de herencia.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** Las lesiones granulomatosas epitelioides no caseificantes de la sarcoidosis pueden aparecer en casi cualquier órgano del cuerpo. Los pulmones y los ganglios linfáticos torácicos se afectan en algún momento en casi todos los pacientes, y la piel, los ojos, los ganglios linfáticos extratorácicos, la médula ósea, el corazón y el hígado se afectan de forma variable. La sarcoidosis es una enfermedad pulmonar intersticial que afecta a los bronquiolos, los alveolos y los vasos sanguíneos. Los granulomas no son habitualmente necróticos y contienen células epitelioides, macrófagos y células gigantes en el centro rodeados de una mezcla de monocitos, linfocitos y fibroblastos. Los linfocitos T y los monocitos activados dentro del granuloma liberan varios mediadores proinflamatorios, como interleucina 2 (IL-2), IL-18, interferon y y otras citoquinas favorecen y mantienen las lesiones granulomatosas. Durante la enfermedad activa los linfocitos de los granulomas son sobre todo del tipo T. Estas lesiones suelen curar con una conservación completa del parénquima. En alrededor del 20% de las lesiones, los fibroblastos proliferan en la periferia del granuloma y pueden formar tejido cicatricial fibrótico, lo que conduce a una disfunción orgánica significativa e irreversible. Los macrófagos que están dentro de los granulomas de la sarcoidosis producen y secretan 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D<sub>3</sub>, la forma activa de la vitamina D que habitualmente producen los riñones. El exceso de esta vitamina produce hipercalcemia e hipercalcemia en los pacientes con sarcoidosis.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La presentación clínica inicial se relaciona con el sexo, la raza y la edad, y es muy variable en función de los sistemas orgánicos afectados y de la extensión de la inflamación granulomatosa. La sarcoidosis puede afectar sólo a 1 órgano a un tiempo o puede ser generalizada. Las manifestaciones en los niños suelen consistir en astenia, anorexia, pérdida de peso, dolores óseos y articulares y anemia. En los adultos y en los niños los pulmones son los órganos que con mayor frecuencia se afectan, pero la extensión y manifestaciones de la afectación pulmonar son variables y suelen comprender de forma clásica la tos, el dolor retroesternal y la disnea de esfuerzos. Se producen infiltrados parenquimatosos, nodulos miliares y adenopatías (filiarias y paratraqueales (fig. 164-1).

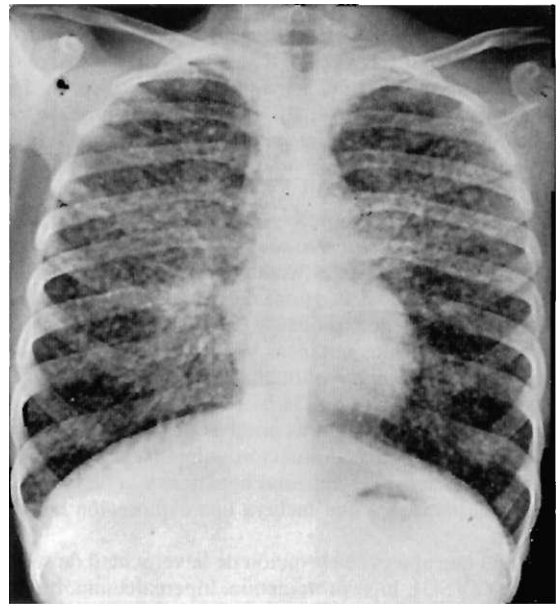


Figura 164-1. Radiografía de tórax de una niña blanca de 10 años con sarcoidosis que muestra infiltrados peribronquiales ampliamente diseminados, múltiples densidades nodulares pequeñas, hiperinsuflación pulmonar y linfadenopatía biliar.

Las pruebas de función pulmonar muestran sobre todo cambios restrictivos. Con frecuencia se producen linfadenopatía extratorácica, alteraciones oculares del tipo uveítis o iritis, lesiones cutáneas y alteración hepática y de la médula ósea. La afectación cutánea aparece en 7 de los casos y suele estar presente desde el inicio de la enfermedad. Las observaciones cutáneas más frecuentes son las lesiones maculopapulares de marrones rojizas a púrpuras <1 cm en la cara, el cuello, la parte superior de la espalda y las extremidades (fig. 164-2). La afectación neurológica es rara en la infancia pero puede manifestarse en forma de convulsiones, afectación de nervios craneales, lesiones en masa y disfunción hipotalámica. Los niños <4 años pueden sufrir una forma diferente de sarcoidosis que consiste en exantema maculopapular eritematoso, uveítis y artritis, pero ninguna o muy poca alteración pulmonar. La artritis, que puede confundirse con la artritis reumatoide juvenil, produce grandes derrames sinoviales indolores en las vainas tendinosas con escasa limitación de la movilidad.

Entre los adultos, la mayoría de los pacientes acude con síntomas respiratorios crónicos y pocos síntomas constitucionales. Los estadou-



Figura 164-2. Sarcoidosis. Nódulos en la cara. (De Shah BR, Laude TA: *Atlas of Pediatric Clinical Diagnosis*. Filadelfia, WB Saunders, 2000, pág. 416.)

midenses de raza negra tienen más probabilidades de padecer problemas cutáneos, oculares, hepáticos, medulares y linfadenopatía extratorácica que los blancos. Las mujeres tienen más probabilidades de tener afectación ocular y neurológica y los varones hipercalcemia. Entre los adultos con síntomas agudos, el 20-50% tiene síndrome de Löfgren, que es la combinación de eritema nudoso, linfadenopatía hilar bilateral y poliartralgias.

**DIAGNÓSTICO.** No existen pruebas de laboratorio diagnósticas específicas. El diagnóstico definitivo requiere la demostración de las lesiones granulomatosas no caseificantes características en una biopsia de tejido, que habitualmente se toma del órgano afectado más fácil de abordar, y la exclusión de otras causas conocidas de inflamación granulomatosa. Las biopsias cutáneas y pulmonares transbronquiales han obtenido un rendimiento alto, una mayor especificidad y menos efectos adversos asociados que la biopsia de los ganglios linfáticos mediastínicos o del hígado. Otras pruebas diagnósticas son la radiografía de tórax, las pruebas de función pulmonar incluida la medida del intercambio gaseoso, las enzimas hepáticas y la función renal y la evaluación oftalmológica que incluya una exploración con lámpara de hendidura.

Es habitual que aparezca elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), hiperproteinemia, hipercalcemia, hipercalcemia, eosinofilia y elevación de la concentración de la enzima convertidora de la angiotensina. La medida de la enzima convertidora de la angiotensina y la gammagrafía con galio 67 tienen escasa especificidad diagnóstica. El líquido del lavado broncoalveolar revela un exceso de linfocitos con un aumento del cociente CD47/CD8<sup>+</sup> de 2:1 a 13:1. La prueba de Kvein, que consiste en la inyección intradérmica de material procedente de una lesión sarcoidosa y en la observación de la formación de un granuloma varias semanas después, se usa poco por la dificultad de obtención del material estandarizado y los informes que atribuyen a la prueba una sensibilidad y especificidad variables.

Puede producirse una alteración ocular y renal grave por la hipercalcemia sin síntomas; por tanto, a todos los pacientes con sarcoidosis se les debe evaluar en el momento de la presentación y en el seguimiento periódico en busca de alteraciones oculares e hipercalcemia.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Debido a sus variadas manifestaciones, el diagnóstico diferencial de la sarcoidosis es muy amplio y comprende tuberculosis, micosis pulmonares (histoplasmosis, blastomycosis y coccidioidomycosis), brucelosis, tularemia, toxoplasmosis, linfoma, granulomatosis de Wegener, neumonía por hipersensibilidad, beriliosis crónica u otras exposiciones ocupacionales a metales y lesiones oculares inflamatorias como la conjuntivitis flictenular.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento es sintomático y de apoyo. La decisión de tratar con fármacos potencialmente dañinos es difícil porque el pronóstico y la evolución natural de la sarcoidosis en los niños son inciertos. Los corticoides pueden suprimir las manifestaciones agudas, en especial las lesiones oculares inflamatorias, la enfermedad pulmonar progresiva y la hipercalcemia/hipercalcemia. La dosis y duración óptima del tratamiento con corticosteroides en los niños no se ha establecido. La mayoría de los protocolos comienza con prednisona o prednisolona (1 mg/kg/día) durante 8-12 semanas hasta que las manifestaciones mejoran, y después se reduce gradualmente en 6-12 meses hasta la dosis eficaz mínima que controle los síntomas. El metotrexato puede considerarse en los casos graves que no responden a los corticoides. Otros fármacos que se han usado con frecuencia en los adultos con sarcoidosis activa son la cloroquina, la azatioprina, la ciclofosfamida, la talidomida y el infliximab.

**PRONÓSTICO.** La evolución de la sarcoidosis puede ser autolimitada o crónica con una evolución progresiva o con remisiones y una enfermedad pulmonar crónica. El pronóstico global es malo, pero la mitad de los pacientes tiene algún grado de disfunción orgánica permanente. Todos los pacientes tienen riesgo de sufrir un deterioro clínico o una recrudescencia tras la remisión. La sarcoidosis asociada al síndrome de Löfgren tiene un buen pronóstico con una frecuencia alta de resolución espontánea.

Las pruebas de función pulmonar seriadas con medida del intercambio gaseoso y radiografías de tórax son útiles para seguir el progreso de la afectación pulmonar. Las enzimas hepáticas y el calcio se miden para vigilar la función hepática y renal. La afectación ocular puede provocar ceguera; por tanto, se aconseja el tratamiento tópico con corticosteroides supervisado por un oftalmólogo.

- Baughman RP: Therapeutic options for sarcoidosis: New and old. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:464-469.
- Baughman RP, Lower EE, du Bois RM: Sarcoidosis. *Lancet* 2003;361(11):1118.
- Baumann RJ, Robertson WC Jr: Neurosarcoid presents differently in children than in adults. *Pediatrics* 2003;112:e480-e486.
- Ho LP, Urban BC, Thickett DR, et al: Deficiency of a subset of T cells with immunoregulatory properties in sarcoidosis. *Lancet* 2005;365:1062-1072.
- Hoffman AL, Milman N, Byg K-E: Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: Incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr* 2004;93:30-36.
- Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al: A case control etiologic study of sarcoidosis: Environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1324-1330.
- Paramothayan S, Jones PW: Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis. *JAMA* 2002;287:1301-1306.
- Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al: Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control study of sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2085-2091.
- Rybicki BA, Malianik MJ, Poisson LM, et al: The major histocompatibility complex gene region and sarcoidosis susceptibility in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:444-449.
- Sherry AK, Gedalia A: Sarcoidosis in children. *Curr Probl Pediatr* 2000;30:149-176.

## Capítulo 165 ■ Enfermedad de Kawasaki

Anne H. Rowley y Stanford T. Shulman

La enfermedad de Kawasaki (EK), antes llamada síndrome linfático mucocutáneo y poliartritis nudosa infantil, es una vasculitis febril aguda de la infancia que describió por primera vez en Japón el Dr. Tomisaku Kawasaki en 1967. Se produce en todo el mundo y los asiáticos tienen un mayor riesgo. Alrededor del 20% de los pacientes no tratados presentan alteraciones coronarias incluidos los aneurismas, con la posibilidad de que los pacientes muy afectados puedan presentar trombosis o estenosis arterial coronaria, infarto de miocardio, ruptura del aneurisma y muerte súbita. La enfermedad de Kawasaki es la primera causa de cardiopatía adquirida en los niños en Estados Unidos y Japón.

**ETIOLOGÍA.** La causa de la enfermedad sigue sin conocerse, pero las características epidemiológicas y clínicas indican con fuerza una causa infecciosa. Estas características son el grupo de edad joven afectado, las epidemias con una diseminación geográfica en forma de onda de la enfermedad, la naturaleza autolimitada de la enfermedad febril aguda y la combinación de las manifestaciones clínicas consistente en fiebre, exantema, inyección conjuntival y adenopatía cervical. No obstante, es inusual que se presenten múltiples casos al mismo tiempo en una familia o una guardería. Una hipótesis es que un microorganismo infeccioso infantil ubicuo produzca la enfermedad de Kawasaki y que la enfermedad sintomática se produzca sólo en personas con predisposición génica. La aparición infrecuente de la enfermedad en los lactantes <3 meses puede ser el resultado de anticuerpos maternos pasivos, y su ausencia casi total en los adultos a una inmunidad generalizada. Puede haber un antígeno asociado a la EK en los cuerpos de inclusión citoplásmicos que hay dentro de las células epiteliales bronquiales ciliadas de los casos agudos mortales. Estas inclusiones pare-

cen compatibles con agregados de proteínas víricas, y apoyan la hipótesis de una puerta de entrada respiratoria del microorganismo de la EK. La enfermedad de Kawasaki ha reaparecido en familias cuando los padres previamente afectados tienen niños que presentan la enfermedad. La variación génica de *CCR5*, que codifica el receptor de afinidad alta para las quimiocinas CCL3 y CCL3L1, indica la influencia de las interacciones entre los genes en la proclividad a la enfermedad de Kawasaki.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Se calcula que se diagnostican al año unos 3.000 casos en Estados Unidos. La incidencia de enfermedad de Kawasaki en los niños asiáticos es bastante mayor que en otros grupos raciales, pero la enfermedad afecta a todos los grupos raciales del mundo. La mayoría de los casos en Estados Unidos aparece en niños blancos y negros, lo que refleja la composición racial de la población. En Japón se han comunicado más de 200.000 casos desde la década de 1960. Esta no es una enfermedad nueva; la periarteritis nudosa infantil era un diagnóstico necrológico antes de los años 60 que parece representar una enfermedad de Kawasaki mortal. El trastorno comparte similitudes clínicas con el sarampión y ha sido especialmente difícil de identificar en la clínica antes de la administración generalizada de la vacuna contra el sarampión. Predomina en niños pequeños; el 80% de los pacientes tiene <5 años y, sólo ocasionalmente se afectan los adolescentes, o más raro los adultos. Los adolescentes o adultos afectados pueden en realidad cumplir los criterios del síndrome del shock tóxico, que tiene algunas características análogas a la enfermedad de Kawasaki.

**PATOPENIA.** La enfermedad de Kawasaki produce una vasculitis intensa en todos los vasos sanguíneos, pero sobre todo en las arterias de calibre medio, con una predilección acusada por las arterias coronarias. El estudio anaiomopatológico de los casos mortales en las fases aguda y subaguda revela un edema de las células endoteliales y musculares lisas con una intensa infiltración inflamatoria de la pared vascular, inicialmente por polimorfonucleares seguida de macrófagos, linfocitos (principalmente linfocitos T CD8) y células plasmáticas. En el infiltrado inflamatorio destacan las células plasmáticas IgA. En los vasos más afectados la inflamación involucra a las tres capas de la pared vascular y se destruye la lámina elástica interna. El vaso pierde su integridad estructural y se debilita, lo que provoca dilataciones, o aneurismas fusiformes o saculares. Se pueden formar trombos en la luz y obstruir el vaso sanguíneo. En la fase de curación, la pared vascular se hace cada vez, más fibrótica, con una marcada proliferación de la íntima, lo que puede provocar una estenosis oclusiva del vaso con el tiempo.

En la enfermedad de Kawasaki aguda, en ciertos tejidos extravasculares, como el miocardio, la vía respiratoria superior, el páncreas, el riñón y la vía biliar, hay un infiltrado inflamatorio, incluidas las células plasmáticas IgA, lo que indica que un microorganismo infeccioso podría provocar una respuesta inmunitaria en el huésped en diferentes tejidos extravasculares. En estos tejidos no parece producirse ninguna secuela importante tras la resolución de la enfermedad aguda.

Se producen concentraciones séricas elevadas de todas las inmunoglobulinas durante la fase subaguda de la enfermedad, lo que indica que se produce una respuesta de anticuerpos intensa. No está claro si el agente etiológico, la respuesta inmunitaria del huésped o ambos son los principales factores que provocan la enfermedad coronaria.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La fiebre es alta de forma característica (40 °C o más), remitente y no responde a los antibióticos. La duración de la fiebre sin tratamiento es generalmente de 2 semanas, pero puede persistir 3-4 semanas. La fiebre prolongada es un factor pronóstico de la aparición de enfermedad arterial coronaria. Además de la fiebre, las cinco manifestaciones características de la enfermedad de Kawasaki son: inyección conjuntival bulbar bilateral, habitualmente sin exudado; eritema de las mucosas laríngea y oral, por lo general con lengua en «fresa» y labios secos y figurados y sin úlceras; edema y eritema de las manos y los pies; exantema polimorfo (maculopapular, eritema multiforme o escarlatiniforme) que se acentúa en las áreas inguinales; y adenopatía cervical no supurativa, en general unilateral, con un ganglio >1,5 cm (tabla 165-1, figs. 165-1, 165-2, 165-3 y 165-4). El

**TABLA 165-1. Características clínicas y de laboratorio de la enfermedad de Kawasaki**

**DEFINICIÓN DE CASO EPIDEMIOLÓGICO (CRITERIOS CLÍNICOS CLÁSICOS)\***

Fiebre persistente de al menos 5 días<sup>†</sup>

Presencia de al menos 4 manifestaciones principales:

Cambios en extremidades

Agudos: eritema de las palmas y las plantas; edema de las manos y los pies

Subagudos: pelado periungueal en los dedos de las manos y de los pies en semanas 2 y 3

Exantema polimorfo

Inyección conjuntival bulbar bilateral sin exudado

Cambios en los labios y la cavidad oral: eritema, fisuración labial, lengua fresa, inyección difusa de mucosas oral y faríngea

Linfadenopatía cervical (>1,5 cm de diámetro), habitualmente unilateral

Exclusión de otras enfermedades con observaciones similares<sup>‡</sup>

**OTRAS OBSERVACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO**

Observaciones cardiovasculares

Insuficiencia cardíaca congestiva, miocarditis, pericarditis, insuficiencia valvular

Anomalías de arterias coronarias

Aneurismas de arterias no coronarias de calibre mediano

Fenómeno de Flaynaud

Gangrena periférica

Sistema osteomuscular

Artritis, artralgias

Aparato digestivo

Diarrea, vómitos, dolor abdominal

Disfunción hepática

Hidropesía de la vesícula biliar

Sistema nervioso central

Irritabilidad extrema

Meningitis aséptica

Hipoacusia neurosensorial

Sistema genitourinario,

Uretritis/meatitis

Otras observaciones

Eritema, induración en lugar de inoculación de BCG

Uveítis anterior (leve)

Exantema descamativo en ingles

**OBSERVACIONES DE LABORATORIO EN LA ENFERMEDAD DE KAWASAKI AGUDA**

Leucocitosis con neutrofilia y tototas inmaduras

Aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG)

Aumento de la proteína C-reactiva (PCR)

Anemia

Lípidos plasmáticos anormales

Hipoalbuminemia

Hiponatremia

Trombocitosis tras semana 1<sup>†</sup>

Piuria estéril

Aumento de transaminasas séricas

Aumento de gamma glutamil-transpeptidasa sérica

Pleocitosis de líquido cefalorraquídeo

Leucocitosis en líquido sinovial

\*Los pacientes con fiebre de al menos 5 días y <4 criterios principales pueden diagnosticarse de enfermedad de Kawasaki cuando se detectan anomalías en las arterias coronarias por ecocardiografía bidimensional o angiografía.

†En presencia de >4 criterios principales, el diagnóstico de enfermedad de Kawasaki puede hacerse el día 4 de enfermedad. Los médicos con experiencia que han tratado muchos pacientes con enfermedad de Kawasaki pueden establecer el diagnóstico antes del día 4.

‡Véase diagnóstico diferencial.

§Algunos lactantes debutan con trombocitopenia y coagulación intravascular diseminada.

De Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, y cols.; Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Pediatrics* 2004;114:1708-1733.

pelado perineal es común en la fase aguda. El pelado periungueal de los dedos de las manos y de los pies comienza 1-3 semanas después del inicio de la enfermedad y puede progresar hasta afectar toda la mano o el pie (fig. 165-5).

Otras manifestaciones son la irritabilidad extrema, especialmente prominente en los lactantes, la meningitis aséptica, la diarrea, la hepatitis leve, la hidropesía de la vesícula biliar, la uretritis y la meatitis con piuria estéril, la otitis media y la artritis. La artritis puede aparecer al comienzo de la enfermedad con fiebre o hacerlo durante la segunda o tercera semanas, en general con la afectación de manos, tobillos o caderas. Es autolimitada pero puede persistir varias semanas,



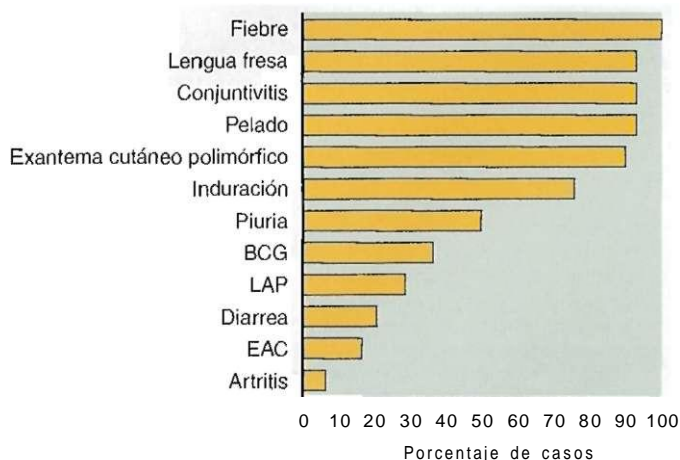


Figura 165-1. Síntomas y signos clínicos de la enfermedad de Kawasaki. Un resumen de las manifestaciones clínicas de 110 casos de enfermedad de Kawasaki vistos en Kaohsiung, Taiwan. LAP indica linfadenopatía en la zona de la cabeza y del cuello; BCG, reactivación de la zona de BCG; DAC, dilatación de -arteria coronaria definida por un diámetro interno >3 mm. (De Wang CL, Wu YT, Liu CA, y cois.: Kawasaki disease: Infection, immunity and genetics. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:998-1004.)

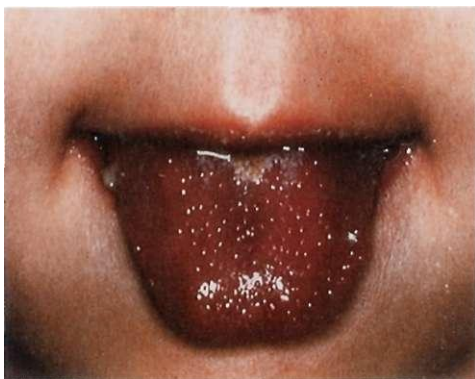


Figura 165-2. Lengua fresa en síndrome del ganglio linfático mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki). (Cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD.) (De Ffurwitz S: *Clinical Pediatric Dermatology*, 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1993, pág. 545.)



Figura 165-3. Congestión de conjuntiva bulbar en un paciente con síndrome del ganglio linfático mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki). (Cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD.) (De Hurwitz S: *Clinical Pediatric Dermatology*, 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1993, pág. 545.)



Figura 165-4. Edema con induración de las manos en el síndrome del ganglio linfático mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki). (Cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD.) (De Hurwitz S: *Clinical Pediatric Dermatology*, 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1993, pág. 545.)

La afectación cardíaca es la manifestación más importante de la enfermedad de Kawasaki. Se produce una miocarditis, que se manifiesta con una taquicardia desproporcionada respecto a la fiebre, en al menos el 50% de los pacientes; la reducción de la función ventricular aparece en un número menor de pacientes. La pericarditis con un pequeño derrame pericárdico es común durante la fase aguda de la enfermedad. Los aneurismas arteriales coronarios aparecen hasta en el 25% de los pacientes no tratados durante la 2.ª-3.ª semanas de enfermedad y se detectan mejor con ecocardiografía bidimensional. Los **aneurismas gigantes de las arterias coronarias** (>8 mm de diámetro interno) presentan el mayor riesgo de ruptura, trombosis o estenosis y de infarto de miocardio (fig. 165-6). Pueden aparecer insuficiencia valvular y aneurismas de arterias sistémicas, pero son infrecuentes. Las arterias axilar, poplítea o de otro tipo también pueden estar afectadas y manifestarse en forma de una masa pulsátil localizada.

La enfermedad de Kawasaki se divide generalmente en tres fases clínicas. La **fase febril aguda**, que suele durar 1-2 semanas, se caracteriza por fiebre y otros signos de enfermedad aguda. La manifestación cardíaca dominante es la miocarditis. Además en casos raros puede ser evidente un síndrome de activación del macrófago (v. cap. 154). La **fase subaguda** comienza cuando se han reducido la fiebre y los otros signos de enfermedad aguda, pero pueden persistir la irritabilidad, la anorexia y la inyección conjuntival. La fase subaguda se asocia con pelado, trombocitosis, formación de aneurismas coronarios y mayor riesgo de muerte súbita en aquellos con aneurismas desarrollados. Esta fase suele durar hasta la cuarta semana. La



Figura 165-5. Pelado de los dedos de las manos en un paciente con síndrome del ganglio linfático mucocutáneo (enfermedad de Kawasaki). (Cortesía de Tomisaku Kawasaki, MD.) (De Hurwitz S: *Clinical Pediatric Dermatology*, 2.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1993, pág. 549.)



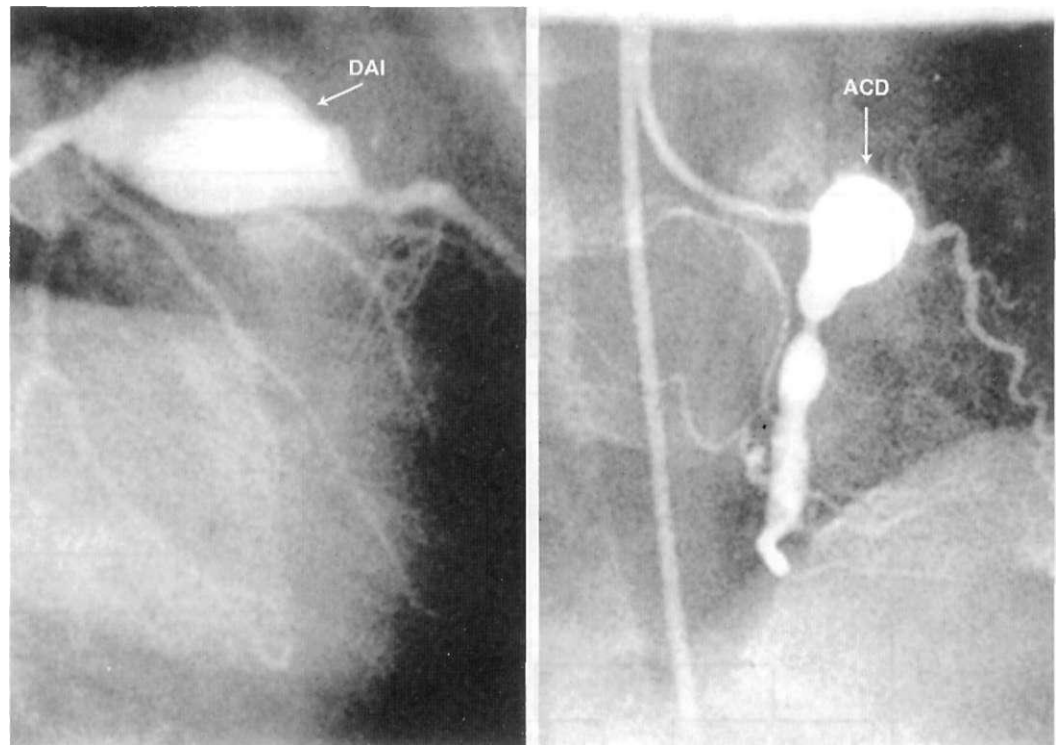


Figura 165-6. Angiografía coronaria que muestra un aneurisma gigante de la DAI con obstrucción y un aneurisma gigante de la ACD con una zona de estrechamiento intenso en un niño de 6 años. (De Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, y cois.: *Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease*. *Pediatrics* 2004; 114:1708-1733.)

**fase de convalecencia** comienza cuando todos los signos clínicos de la enfermedad han desaparecido y continúa hasta que la velocidad de sedimentación globular (VSG) y la proteína C-reactiva (PCR) se normalizan, aproximadamente 6-8 semanas después del comienzo de la enfermedad.

Ciertas observaciones clínicas y de laboratorio pueden predecir una evolución más grave. Estas son: género masculino, edad <1 año, fiebre prolongada, recrudescencia de la fiebre tras un período sin fiebre y los siguientes valores de laboratorio en el momento de la presentación: concentraciones bajas de hemoglobina o reducción de las plaquetas, recuentos elevados de neutrófilos y cayados, hiponatremia y concentraciones bajas de albúmina e IgG en relación con la edad. Pero los sistemas de puntuación basados en estos factores no han demostrado suficiente sensibilidad para el tratamiento selectivo de los pacientes en función del riesgo.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki se basa en la presencia de los signos clínicos característicos. Para la **enfermedad de Kawasaki clásica**, los criterios diagnósticos exigen la presencia de fiebre durante al menos 5 días y por lo menos cuatro de cinco de las otras manifestaciones características de la enfermedad (v. tabla 165-1). En la **enfermedad de Kawasaki atípica o incompleta** el paciente tiene fiebre persistente pero menos de cuatro de las otras características de la enfermedad. La identificación precisa de casos incompletos es un desafío clínico importante (fig. 165-7). Los casos incompletos son más frecuentes en los lactantes, que lamentablemente tienen además la mayor probabilidad de sufrir una enfermedad arterial coronaria.

El reconocimiento depende de un elevado índice de sospecha y del conocimiento de las manifestaciones clínicas características de la enfermedad. Por desgracia, si no se establece el diagnóstico y se instituye el tratamiento, algunos pacientes raros pueden sufrir una muerte súbita secundaria a un infarto de miocardio o ruptura de un aneurisma, o pueden presentar una enfermedad coronaria asintomática grave que no se detecte hasta que aparezcan síntomas de isquemia miocárdica en fases posteriores de la vida.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El diagnóstico diferencial de la enfermedad de Kawasaki comprende escarlatina, síndrome del shock tóxico, sarampión, infección por adenovirus, reacciones de hipersensibilidad a medicamentos como el síndrome de Stevens-Johnson, artritis

reumatoide juvenil y, con menos frecuencia, fiebre moteada de las Montañas Rocosas y leptosprosis. Algunas manifestaciones del sarampión que ayudan a distinguirlo de la enfermedad de Kawasaki son la conjuntivitis exudativa, las manchas de Koplik, el exantema que comienza en la cara, la leucopenia y una VSG y PCR normales. La infección por adenovirus se asocia a una faringitis exudativa y una conjuntivitis exudativa, al contrario que la enfermedad de Kawasaki. Algunas manifestaciones de las reacciones a medicamentos, como la presencia de edema periorbitario, úlceras orales y VSG normal o mínimamente elevada, pueden ayudar a distinguir estas reacciones de la enfermedad de Kawasaki. El síndrome del shock tóxico se distingue por la presencia de hipotensión, afectación hepática y renal, elevación de la creatina-fosfoquinasa y una infección focal por *Staphylococcus aureus*. Un problema clínico frecuente es distinguir la escarlatina de la enfermedad de Kawasaki en un niño portador de estreptococo del grupo A. Debido a que los pacientes con escarlatina responden rápidamente al tratamiento antibiótico adecuado, este tratamiento con una nueva evaluación a las 24-48 horas suele aclarar el diagnóstico. La presencia de adenopatía, hepatoesplenomegalia y exantema evanescente de color salmón hace pensar en el diagnóstico de artritis reumatoide juvenil. El diagnóstico preciso de la enfermedad de Kawasaki incompleta sigue siendo un desafío para los médicos. Los casos inusuales deben remitirse a un centro con experiencia en el diagnóstico de la enfermedad de Kawasaki.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** No existe ninguna prueba diagnóstica específica para la enfermedad de Kawasaki, pero ciertos datos del laboratorio son característicos. El recuento de leucocitos es normal o alto, con un predominio de neutrófilos y formas inmaduras. El aumento de la VSG, la PCR y otros reactantes de fase aguda están presentes de manera casi universal y pueden persistir 4-6 semanas. Es frecuente que aparezca una anemia normocítica normocrómica. El recuento de plaquetas suele ser normal en la primera semana y aumenta rápidamente en la 2.<sup>a</sup>-3.<sup>a</sup> semanas, a veces por encima de 1.000.000/mm<sup>3</sup>. Las pruebas de detección de anticuerpos antinucleares y de factor reumatoide son negativas. Puede haber piuria estéril, elevaciones ligeras de las transaminasas hepáticas y pleocitosis del líquido cefalorraquídeo.

La ecocardiografía bidimensional, que debe realizar un cardiólogo pediátrico experto, es la prueba más útil para monitorizar la posible apa-

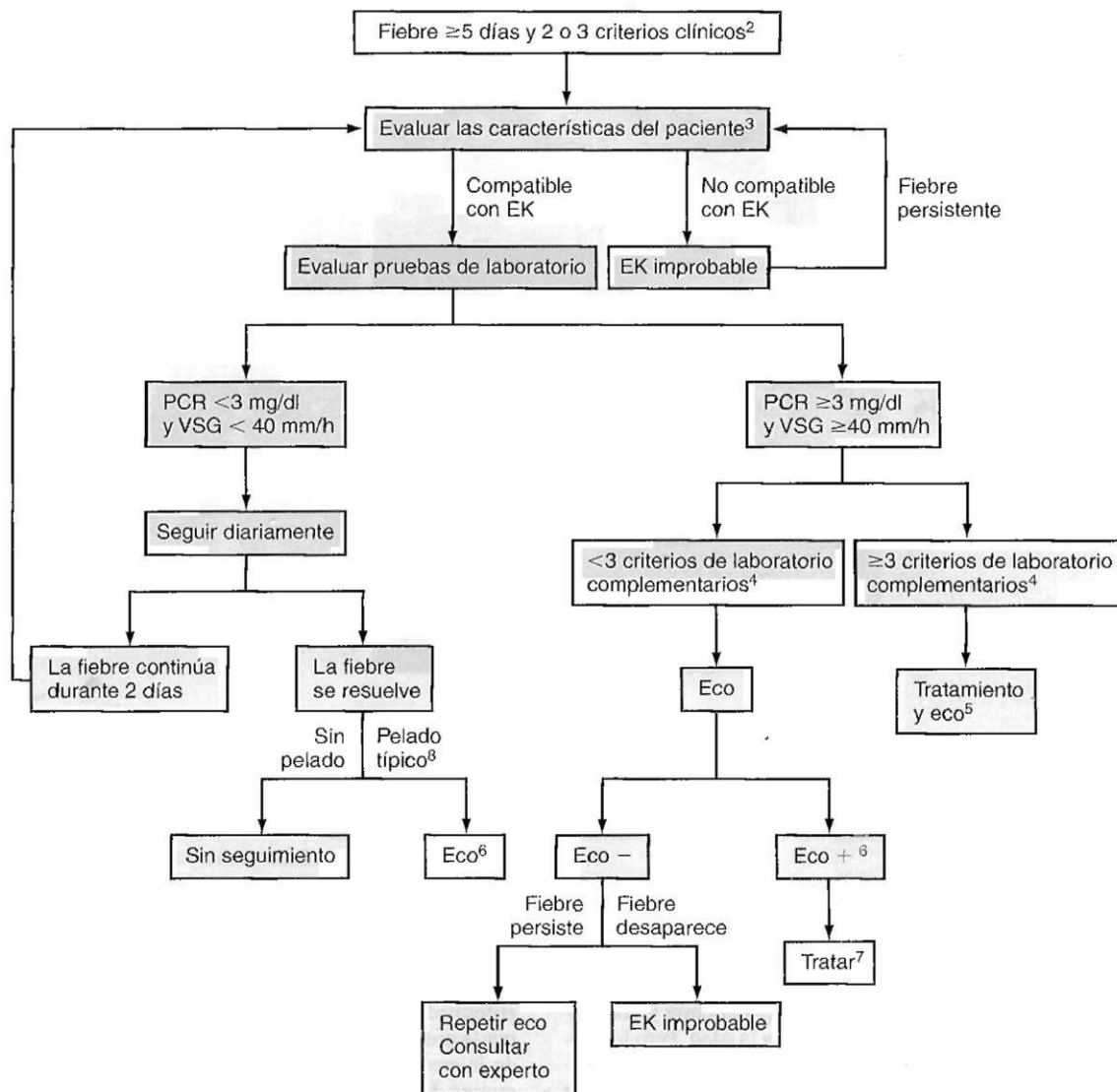
Evaluación de una sospecha de una enfermedad de Kawasaki (EK) incompleta<sup>1</sup>

Figura 165-7. Evaluación de una sospecha de una enfermedad de Kawasaki (EK) incompleta. (1) Sin una prueba de referencia para el diagnóstico, este algoritmo no puede basarse en pruebas sino que representa la opinión informada del comité de expertos. Debe buscarse la asistencia de un experto siempre que se necesite ayuda. (2) Los lactantes <6 meses de edad con >7 días de fiebre sin ninguna otra explicación deben someterse a pruebas de laboratorio y, si se encuentran signos de inflamación sistémica, a un ecocardiograma, aunque los lactantes no cumplan los criterios clínicos. (3) Las características del paciente que indican una enfermedad de Kawasaki se enumeran en la tabla 165-1. Las características que hacen pensar en otras enfermedades diferentes a la enfermedad de Kawasaki son la conjuntivitis exudativa, la faringitis exudativa, las lesiones intraorales definidas, el exantema ampuloso o vesicular o las adenopatías generalizadas. Considerar diagnósticos alternativos. (4) Los criterios de laboratorio complementarios son la albúmina <3 g/dl, la anemia en función de la edad, la elevación de la alanina-aminotransferasa, las plaquetas después de 7 días >450.000/nim<sup>3</sup>, el recuento de leucocitos >15.000/mm<sup>3</sup> y la orina con > de 10 leucocitos/campo de aumento elevado. (5) Puede tratarse antes de realizar ecocardiograma. (6) El ecocardiograma se considera positivo para los objetivos de este algoritmo si se cumple alguna de estas 3 condiciones: puntuación z de DAI o ACD >2,5, las arterias coronarias cumplen los criterios del Ministerio de Sanidad japonés para ser aneurismas o >3 de otras características sugerentes, como brillo perivascular, falta de reducción gradual del diámetro, reducción de función del ventrículo izquierdo (VI), insuficiencia mitral, derrame pericárdico o puntuaciones z en DAI o ACD de 2-2,5. (7) Si el ecocardiograma es positivo, debe administrarse un tratamiento a los niños antes de transcurridos 10 días desde el inicio de la fiebre y a aquellos en que han transcurrido más de 10 días y tienen signos de laboratorio (PCR, VSG) de inflamación activa. (8) El pelado comienza debajo del lecho ungueal de los dedos de las manos y después de los pies. (De Newburger JLV, Takahashi M, Gerber MA, y cois.: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Pediatría* 2004;114:1708-1733.)

rición de alteraciones en las arterias coronarias. La ecocardiografía debe realizarse en el momento del diagnóstico y de nuevo a las 2-3 semanas. Si los resultados de ambas son normales, se repite el estudio a las 6-8 semanas del inicio de la enfermedad. Si transcurrido este tiempo no se ha detectado ninguna alteración coronaria, y después de que la VSG se ha normalizado, los estudios de seguimiento son opcionales. Algunos centros realizan siempre una ecocardiografía al cabo de 6 a 12 meses del inicio de la enfermedad. La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis aguda; no hay pruebas convincentes de que puedan aparecer secuelas

cardiovasculares después de que el niño no haya presentado anomalías coronarias en los 2 meses siguientes al comienzo de la enfermedad.

En los pacientes que presentan anomalías coronarias puede estar indicada la realización de más estudios ecocardiográficos y quizá de una angiografía. El tratamiento de estos pacientes debe determinarse de acuerdo con un cardiólogo pediátrico.

**TRATAMIENTO.** Los pacientes con enfermedad de Kawasaki se deben tratar con inmunoglobulinas intravenosas (IGIV) y dosis altas de aspi-

riña tan pronto como se establezca el diagnóstico y, de forma ideal, en los 10 días siguientes al comienzo de la enfermedad (tabla 165-2). Se desconoce el mecanismo de acción de las IGIV en la enfermedad de Kawasaki, pero este tratamiento debería producir una rápida mejoría y la resolución de los signos clínicos de la enfermedad en el 85-90% de los pacientes. Con tratamiento, la PCR se normaliza con más rapidez que la VSG, que a menudo aumentará inmediatamente después del tratamiento con IGIV. Las IGIV reducen la prevalencia de enfermedad coronaria un 20-25%; en los niños tratados con aspirina sola, a un 2-4% en los tratados con IGIV y aspirina en los primeros 10 días de la enfermedad. Hay que considerar este tratamiento en los pacientes diagnosticados después de los primeros 10 días de enfermedad si la fiebre persiste, porque el efecto antiinflamatorio puede ser útil, aunque desconocemos su efecto sobre el riesgo de aparición de aneurismas coronarios. La dosis de aspirina se reduce de valores antiinflamatorios a anlitrombóticos (3-5 mg/kg/día en una sola dosis) el 14.º día de enfermedad o cuando han pasado al menos 3-4 días sin fiebre. La aspirina se continúa por su efecto antitrombótico durante al menos 6-8 semanas, momento en que se normaliza la VSG, en los pacientes que no han presentado anomalías en la ecocardiografía.

Algunos pacientes tienen una enfermedad de Kawasaki refractaria que no responde a la infusión inicial de IGIV o muestra sólo una respuesta parcial o transitoria. Se debe considerar la posibilidad de repetir el tratamiento de estos pacientes con IGIV (2 g/kg). El tratamiento óptimo para los pacientes que no responden a dos infusiones de IGIV es incierto. Si hay una mala respuesta a la segunda dosis de IGIV, algunos pacientes han respondido a una dosis de 30 mg/kg/día durante 3 días de metilprednisolona por vía i.v. El valor del infliximab (que se une a TNF- $\alpha$ ), otros inmunomoduladores (ciclofosfamida, metolrexalo) y el recambio plasmático en la enfermedad de Kawasaki todavía no se ha determinado.

En una arteria coronaria aneurismática o estenótica puede producirse a veces una trombosis aguda. En este caso, el tratamiento trombolítico puede salvar la vida (tabla 165-3). El abciximab, un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa, se ha usado en algunos pacientes con enfermedad de Kawasaki que presentan aneurismas coronarios gigantes con una posible trombosis. Disponemos de pocos datos sobre su eficacia, pero el fármaco puede reducir las complicaciones trombóticas.

Los pacientes con un pequeño aneurisma solitario deben continuar tomando aspirina de forma indefinida. Los pacientes con aneurismas más grandes o numerosos pueden necesitar la adición de tratamiento con clopidogrel, warfarina o heparina de masa molecular baja; tales decisiones deben tomarse consultando con un cardiólogo pediátrico. El seguimiento a largo plazo de los pacientes con aneurismas de arteria coronaria debe incluir ecocardiografías periódicas, con pruebas de esfuerzo, y posiblemente angiografía en los que tienen aneurismas grandes. En la estenosis causada por la enfermedad de Kawasaki se ha utilizado la hemodinámica intervencionista con eliminación rotacional coronaria transluminal percutánea, aterectomía coronaria direccional y colocación de endoprótesis, y algunos pacientes precisan un injerto de derivación de arteria coronaria.

Los pacientes que reciben tratamientos prolongados con aspirina son candidatos a la vacuna anual de la gripe con el fin de reducir el riesgo de síndrome de Reye. La vacuna de la varicela debe considerar-

**TABLA 165-3. Medicamentos antiagregantes, anticoagulantes y trombolíticos**

| MEDICAMENTO                     | VIA         | POSOLÓGIA   |
|---------------------------------|-------------|---|
| Aspirina                        | Oral        | Dosis antiagregante: 3-5 mg/kg todos los días   |
| Clopidogrel                     | Oral        | 1 mg/kg al día* hasta máx. (dosis de adulto) de 75 mg/día   |
| Dipiridamol                     | Oral        | 2-6 mg/kg al día dividido en 3 dosis*   |
| Heparina no fraccionada         | Intravenosa | Carga: 50 U/kg<br>Infusión: 20 U/kg/h<br>Ajustar posología hasta alcanzar concentración terapéutica deseada, habitualmente concentración plasmática de heparina = 0,35-0,7 en actividad antifactor Xa o aPTT 60-85s   |
| Heparina de masa molecular baja | Subcutánea  | Lactantes <12 meses<br>Tratamiento: 3 mg/kg al día, dividido cada 12 h<br>Profilaxis: 1,5 mg/kg al día, dividido cada 12 h<br>Niños/adolescentes<br>Tratamiento: 2 mg/kg al día, dividido cada 12 h<br>Profilaxis: 1 mg/kg al día, dividido cada 12 h<br>Ajustar posología hasta alcanzar concentración terapéutica deseada, habitualmente antifactor Xa = 0,5-1,0 U/ml |
| Abciximab                       | Intravenosa | Bolo: 0,25 mg/kg<br>Infusión: 0,125 $\mu$ g/kg por min durante 12 h   |
| Estreptocinasa                  | Intravenosa | Bolo: 1.000-4000 U/kg en 30 min<br>Infusión: 1.000-1.500 U/kg por h   |
| tPA                             | Intravenosa | Bolo: 1,25 mg/kg<br>Infusión: 0,1-0,5 mg/kg por h durante 6 h, después reevaluar  |
| Urocinasa                       | Intravenosa | Bolo: 4.400 U/kg en 10 min<br>Infusión: 4.400 U/kg por h  |
| Warfarina                       | Oral        | 0,1 mg/kg al día, administrado en días alternos (0,05-0,34 mg/kg al día; ajustar dosis hasta alcanzar INR deseado, habitualmente 2,0-2,5)   |

\*No se han publicado estudios en niños.

\*Clopidogrel se prefiere a dipiridamol. en función de estudios realizados en adultos.

De Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, y cols.: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease. *Pediatrics* 2004;114:1708-1733.

se seriamente, ya que el riesgo de padecer este síndrome en los niños que toman salicilatos y reciben la vacuna de la varicela es probablemente menor que el de los que están expuestos a la varicela natural. En los pacientes tratados con 2 g/kg de IGIV se deben retrasar 11 meses las vacunas del sarampión-parotiditis-rubéola y de la varicela porque la presencia de anticuerpos antivirales específicos en la IGIV puede interferir con la respuesta inmunitaria frente a las vacunas parenterales con virus vivos. No es necesario evitar otras vacunas

**COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.** La recuperación es completa y sin secuelas aparentes en los pacientes que no presentan afectación coronaria. La enfermedad aguda recidivante se produce sólo en el 1-3% de los casos. El pronóstico de los pacientes con alteraciones coronarias depende de la gravedad del trastorno vascular. En Japón la mortalidad es muy baja, de alrededor del 0,01%. El 50% de los aneurismas coronarios se resuelven según manifiesta la ecocardiografía 1-2 años después de la enfermedad. Sin embargo, la ecografía intravascular ha demostrado que la resolución de los aneurismas se acompaña de un engrosamiento acentuado de la íntima y de un comportamiento funcional anormal de la pared del vaso. Es improbable que los aneurismas gigantes se resuelvan; lo más probable es que provoquen trombosis o estenosis. Puede ser necesario un injerto con derivación en la arteria coronaria si la perfusión miocárdica está reducida de manera significativa; esto se logra mejor mediante el uso de injertos arteriales, que crecen con el niño y tienen más probabilidad de permanecer permeables a largo plazo que los injertos venosos. En algunos casos raros ha sido necesario un trasplante cardíaco debido a que la revascularización no fue posible por estenosis o aneurismas coronarios distales o una distensión miocárdica grave. Se desconoce si la presencia de anomalías arteriales coronarias debidas a la enfermedad de Kawasaki predisponen a la aparición de una cardiopatía aterosclerótica en los adultos jóvenes, aunque los estudios de seguimiento prolongados realizados en Japón proporcionan pocas pruebas de ello, si es que alguna.

**TABLA 165-2. Tratamiento de la enfermedad de Kawasaki**

**FASE AGUDA**

Inmunoglobulinas intravenosas, 2 g/kg, en 10-12 horas con 80-100 mg/kg/día de aspirina repartida cada 6 horas por vía oral hasta el 14.º día de enfermedad

**FASE DE CONVALECENCIA**

Aspirina, 3-5 mg/kg, una vez al día por vía oral hasta 6-8 semanas después de inicio de la enfermedad

**TRATAMIENTO PROLONGADO PARA LOS QUE PADECEN ALTERACIONES CORONARIAS**

Aspirina, 3-5 mg/kg, una vez al día por vía oral  $\pm$  1 mg/kg/día de clopidogrel (máx. 75 mg/día) (la mayoría de los expertos añade warfarina en los pacientes con riesgo particularmente alto de trombosis)

**TROMBOSIS CORONARIA AGUDA**

Tratamiento fibrinolítico rápido con activador del plasminógeno tisular, estreptocinasa o urocinasa bajo supervisión de un cardiólogo pediátrico

- Akagi T, Ogawa S, Ino T, et al: Catheter interventional treatment in Kawasaki disease: A report from the Japanese Pediatric Interventional Cardiology Investigation Group. / *Pediatr* 2000;137:181-186.
- Anderson MS, Todd JK, Glode MP: Delayed diagnosis of Kawasaki syndrome: An analysis of the problem. *Pediatrics* 2005;115:e428-e433.
- Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, et al: Prevalence of coronary artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:686-690.
- Burns JC, Mason WH, Hanger SB, et al: Infliximab treatment for refractory Kawasaki syndrome. / *Pediatr* 2005;146:662-667.
- Burns JC, Shimizu C, Gonzalez E, et al: Genetic variations in the receptor-ligand pair CCK5 and CCL3L1 are important determinants of susceptibility to Kawasaki disease. / *Infect Dis* 2005;192:344-349.
- Chang FY, Hwang B, Chen SJ, et al: Characteristics of Kawasaki disease in infants younger than six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:241-244.
- Dergun M, Kao A, Flaiger SB, et al: Familial occurrence of Kawasaki syndrome in North America. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:876-881.
- Durall AL, Phillips JR, Weisse ME, et al: Infantile Kawasaki disease and peripheral gangrene. / *Pediatr* 2006;149:131-133.
- Egami K, Muta H, Ishii, et al: Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. / *Pediatr* 2006;149:237-240.
- Freeman AF, Shulman ST: Refractory Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:463-464.
- Minami T, Suzuki I, Takeuchi T, et al: A polymorphism in plasma platelet-activating factor acetylhydrolase is involved in resistance to immunoglobulin treatment in Kawasaki disease. / *Pediatr* 2005;147:78-83.
- Miura M, Ohki F, Tsuchihashi T, et al: Coronary risk factors in Kawasaki disease treated with additional gammaglobulin. *Arch Dis Child* 2004;89:776-780.
- Muise A, Tallct SF, Silverman ED: Are children with Kawasaki disease and prolonged fever at risk for macrophage activation syndrome? *Pediatrics* 2003;112:e495-e497.
- Muta H, Ishii M, Egami K, et al: Early intravenous gamma-globulin treatment for Kawasaki disease: The nationwide surveys in Japan. / *Pediatr* 2004;144:496-499.
- Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al: Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *New Engl J Med* 2007;356:663-675.
- Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, et al: Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Pediatrics* 2004;114:1708-1733.
- Rowley AFI, Baker SC, Shulman ST, et al: Detection of antigen in bronchial epithelium and macrophages in acute Kawasaki Disease by use of synthetic antibody. / *Infect Dis* 2004;190:856-865.
- Shulman ST, Rowley AFI: Advances in Kawasaki Disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:285-291.
- Stenberg EV, Windelborg B, Florlyck A, Herlin T: The effect of TNF $\alpha$  blockade in complicated, refractory Kawasaki disease. *Scand / Rheumatol* 2006;35:318-321.
- Tsai MFI, Fluang YC, Yen MH, et al: Clinical responses of patients with Kawasaki disease to different brands of intravenous immunoglobulin. / *Pediatr* 2006;148:38-43.
- Uehara R, Yashiro M, Nakamura Y, Yanagawa H: Clinical features of patients with Kawasaki disease whose parents had the same disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:1166-1169.
- Williams RV, Wilke VM, Tani FY, Minich LL: Does abciximab enhance regression of coronary aneurysms resulting from Kawasaki disease? *Pediatrics* 2002;109:e4.
- Yeung RSM: Phenotype and coronary outcome in Kawasaki's disease. *Eancet* 2007;369:85-87.

**TABLA 166-1.** Clasificación de las vasculitis en función del tamaño de los vasos sanguíneos predominantes afectados

|   |
|---|
| <b>VASCULITIS CON AFECTACIÓN PREDOMINANTE DE VASOS GRANDES</b>            |
| Arteritis de Takayasu   |
| Arteritis de células gigantes   |
| Síndrome de Cogan   |
| Enfermedad de Behcet*   |
| <b>VASCULITIS CON AFECTACIÓN PREDOMINANTE DE VASOS MEDIANOS</b>           |
| Poliarteritis nudosa clásica  |
| Poliarteritis nudosa cutánea  |
| Vasculitis reumatoide*  |
| Enfermedad de Kawasaki  |
| Vasculitis primaria del sistema nervioso central                          |
| <b>VASCULITIS CON AFECTACIÓN PREDOMINANTE DE VASOS PEQUEÑOS</b>           |
| Mediada por inmunocomplejos   |
| Vasculitis leucocitoclástica cutánea («vasculitis por hipersensibilidad») |
| Púrpura de Schonlein-Henoch   |
| Vasculitis urticarial   |
| Crioglobulinemia*   |
| Eritema elevado de larga duración (Idiutunum)                             |
| Trastornos «asociados a ANCA»   |
| Granulomatosis de Wegener   |
| Polivascularitis microscópica*  |
| Síndrome de Churg-Strauss*  |
| Otras vasculitis de vasos pequeños  |
| Trastornos del tejido conjuntivo*   |
| Enfermedades paraneoplásicas  |
| Infección   |
| Enfermedad inflamatoria intestinal  |

\*Puede afectar a vasos sanguíneos de tamaño pequeño, mediano y grande.

\*Solapamiento frecuente de afectación de vasos de tamaño pequeño y mediano.

ANCA, Anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo.

De Goldman L, Ausllo D: *Cecil Textbook of Medicine*, 22.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: VVB Saunders, 2004, pág. 1684.

es la principal alteración hasta los síndromes que siguen a la exposición a desencadenantes antigénicos reconocidos como microorganismos infecciosos y fármacos que provocan reacciones de hipersensibilidad. La vasculitis también forma parte de muchas enfermedades autoinmunitarias. El grado de lesión vascular puede ser desde moderado, como en los niños con púrpura de Schonlein-Henoch (PSH), hasta grave, como en los niños con poliarteritis nudosa. La mayoría de las clasificaciones de las vasculitis se basan en el tamaño y localización de los principales vasos sanguíneos afectados y en el tipo del infiltrado inflamatorio (tabla 166-1). Los vasos afectados varían en tamaño desde vasos aferentes grandes, con la arteritis de Takayasu (AT), hasta los capilares y arteriolas, característicos de la dermatomiositis juvenil. El infiltrado inflamatorio puede contener cantidades variables de polimorfonucleares, mononucleares y eosinófilos.

Los inmunocomplejos pueden intervenir en la fisiopatología de muchas vasculitis. Los inmunocomplejos activan el complemento, lo que libera sustancias quimiotácticas (C3a y C5a) que atraen células inflamatorias. Se cree que en muchas vasculitis los inmunocomplejos, después de unirse a las células endoteliales, aumentan la síntesis de moléculas de adhesión en las superficies celulares. Estas moléculas se unen a otras moléculas de adhesión presentes en los leucocitos polimorfonucleares circulantes, que son atraídas a la vecindad por estas moléculas quimiotácticas. La liberación lisosómica posterior de enzimas digestivas de estos leucocitos en muchas vasculitis destruye la matriz celular de los vasos sanguíneos y de los tejidos vecinos. En el proceso de desgranulación, los leucocitos polimorfonucleares pueden desintegrarse en un «polvo nuclear» típico de la vasculitis leucocitoclástica (fig. 166-1).

Los signos y síntomas de las vasculitis son inespecíficos y tienden a solaparse, aunque ciertas manifestaciones clínicas son útiles para distinguir el tipo de vasos que se ven afectados principalmente (tabla 166-2). La púrpura palpable sugiere una vasculitis de vasos pequeños localizados profundamente en la dermis papilar, mientras que un nódulo doloroso circunscrito es más probable que se deba a la afectación de vasos de calibre medio.

## Capítulo 166 ■ Síndromes vasculíticos

### Michael L. Miller y Lauren M. Pachman

Las vasculitis en la infancia son el resultado de una serie de causas que van desde los trastornos idiopáticos en los que la inflamación vascular



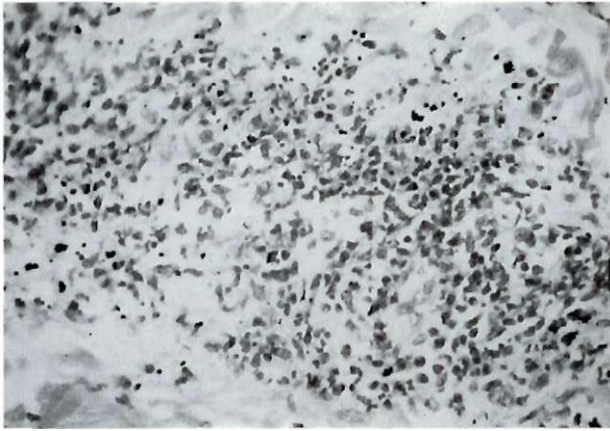


Figura 166-1. Características histológicas de una biopsia cutánea de un paciente con púrpura de Schönlein-Henoch que muestra una vasculitis leucocitoclástica con degeneración nuclear («polvo nuclear»).

### 166.1 • PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH

La PSH, también conocida como púrpura anañactoide, es una vasculitis común de vasos pequeños con complicaciones cutáneas y sistémicas. Constituye la causa más frecuente de púrpura no trombocitopénica en niños.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La causa se desconoce, pero la PSH aparece a menudo después de una infección respiratoria de vías altas. La incidencia y prevalencia de la PSH están probablemente infravaloradas porque hay casos que no se comunican a los organismos sanitarios públicos. Aunque la PSH era antes responsable del 1% de los ingresos hospitalarios, los cambios en la práctica médica han reducido esta cifra; el 0,06% (62 de 9.083 en 1997) de los ingresos en un gran centro pediátrico del medio oeste de Estados Unidos fueron casos de PSH. Esta enfermedad es más frecuente en los niños que en los adultos, y la mayoría de los casos se producen entre los 2 y 8 años de edad, sobre todo en invierno. La incidencia global se calcula en 9/100.000 habitantes. Los varones se afectan dos veces más que las mujeres.

**PATOGENIA.** Se desconoce la patogenia específica de la PSH, aunque en poblaciones concretas, los pacientes con PSH tienen una mayor frecuencia del HLA-DRB1\*01 y una menor frecuencia de haplotipo \*07 que los controles. La enfermedad activa se caracteriza por una concentración elevada de las citocinas factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )



Figura 166-2. Púrpura de Schönlein-Henoch. (De Körting GW: *Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen*, 3.ª ed. Stuttgart, FK Schattauer Verlag, 1982.)

e interleucina (IL) 6. En un estudio, casi la mitad de los pacientes tenían elevados los anticuerpos frente a la estreptolisina O (ASLO), lo que implica al estreptococo del grupo A. La PSH se considera una vasculitis de los vasos pequeños atendida por IgA. Las técnicas de inmunofluorescencia muestran un depósito de IgA y C3 en los vasos pequeños de la piel y en los glomerulos renales; la importancia de la activación del complemento es discutida.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El inicio de la enfermedad puede ser agudo, con la aparición de varias manifestaciones de manera simultánea o insidiosa y con la aparición secuencial de los síntomas en un período de semanas o meses. En más de la mitad de los niños afectados aparece febrícula y astenia. El exantema típico y los síntomas clínicos de la PSH son consecuencia de la localización de los vasos pequeños dañados habitualmente, que se sitúan en la piel, el aparato digestivo y los riñones.

La manifestación característica de la enfermedad es el exantema, que comienza en forma de micropápulas rosadas que inicialmente blanquean a la presión y que progresan hacia petequias o púrpura. A nivel clínico éstas se caracterizan como **púrpura palpable** que evo-

TABLA 166-2. Características anatomopatológicas de algunas formas de vasculitis

|  | ARTERITIS DE TAKAYASU  | POLIARTERITIS NUDOSA                                       | GRANULOMATOSIS DE WEGENER  | SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS   | PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH   | VASCULITIS LEUCOCITOCLASTICA CUTÁNEA        |
|--|--|--|--|---|---|---|
| Vasos afectados                            | Arterias elásticas (grandes) o musculares (tamaño mediano)             | Arterias musculares de tamaño mediano y pequeño            | Arterias y venas de tamaño pequeño; a veces vasos de tamaño mediano                        | Arterias y venas de tamaño pequeño; a veces vasos de tamaño mediano                     | Capilares, vénulas y arteriolas   | Capilares, vénulas y arteriolas             |
| Órganos afectados                          | Aorta, cayado aórtico y ramas importantes y arterias pulmonares        | Piel, nervios periféricos, tubo digestivo y otras vísceras | Vía respiratoria superior, pulmones, riñones, piel, ojos                                   | Vía respiratoria superior, pulmones, corazón, nervios periféricos                       | Piel, articulaciones, tubo digestivo, riñones   | Piel, articulaciones                        |
| Tipo de vasculitis y células inflamatorias | Granulomatosa con algunas células gigantes; fibrosis en fases crónicas | Nécrosante con infiltrado celular mixto                    | Nécrosante o granulomatosa (o ambas); infiltrado celular mixto más eosinófilos ocasionales | Nécrosante o granulomatosa (o ambas); abundantes eosinófilos y otros infiltrados mixtos | Leucocitoclasia con algunos linfocitos y eosinófilos variables. Depósitos de IgA en tejidos afectados | Leucocitoclasia con eosinófilos ocasionales |

luciona del rojo al púrpura y después al marrón herrumbroso, hasta que finalmente desaparecen (fig. 166-2). Las lesiones tienden a aparecer en brotes, duran 3-10 días y pueden producirse a intervalos que duran desde unos días hasta 3-4 meses. En <10% de los niños la recidiva del exantema puede no acabar hasta al cabo de 1 año, y rara vez varios años, después del episodio inicial. La lesión de los vasos cutáneos también provoca angioedema local, que puede preceder a la púrpura palpable. El edema independiente de la púrpura aparece sobre todo en las áreas en declive, como por debajo de la cintura, en las nalgas (o en la espalda o región posterior del cuero cabelludo en el lactante) o en áreas de mayor dislensibilidad tisular, como los párpados, los labios, el escroto o el dorso de manos y pies.

La artritis, presente en más de  $\frac{2}{3}$ , de los niños con PSH, suele localizarse en las rodillas y tobillos y aparece junto con el edema. Los derrames son serosos, no hemorrágicos y se resuelven en pocos días sin deformidad residual ni daño articular. Pueden recidivar durante una fase reactiva posterior de la enfermedad.

El edema y la lesión vascular del aparato digestivo también provocan dolor abdominal intermitente, que a menudo es cólico. Puede haber un exudado peritoneal, ganglios linfáticos mesentéricos aumentados de tamaño, edema segmentario y hemorragia en el interior del intestino. Más de la mitad de los pacientes tienen sangre oculta en las heces, diarrea (con o sin sangre visible) o hematemesis. En ocasiones se produce una invaginación intestinal, que debe sospecharse por un cuadrante abdominal inferior derecho vacío a la palpación o por heces en jalea de grosella, a la que puede seguir raramente una obstrucción intestinal completa o un infarto con perforación intestinal. Si no se resuelve con reducción hidrostática durante un estudio con contraste, es necesaria la intervención quirúrgica.

La afectación renal se produce en el 25-50% de los niños y puede manifestarse con hematuria, proteinuria o ambas; nefritis o nefrosis; o insuficiencia renal aguda. La afectación renal en el momento de la presentación puede conducir a la hipertensión crónica o a la enfermedad renal terminal en el futuro (v. cap. 515). También puede haber hepatoesplenomegalia y adenopatía durante la fase activa de la enfermedad. Una complicación rara pero potencialmente mortal de la afectación neurológica es la aparición de convulsiones, parálisis o coma. Otras complicaciones poco frecuentes son: nódulos de aspecto reumatoide, afectación cardíaca u ocular, mononeuropatías, pancreatitis y hemorragia pulmonar o intramuscular.

**DIAGNÓSTICO.** La aparición de brotes de lesiones de púrpura palpable con un tono similar en las áreas en declive del cuerpo es característico de la PSH. Las dudas se plantean cuando el complejo sintomático de edema, exantema, artritis, síntomas abdominales y alteraciones renales aparece durante un período prolongado. La PSH puede aparecer junto con otras formas de vasculitis o enfermedades autoinmunitarias, como la fiebre mediterránea familiar o la enfermedad inflamatoria intestinal. En la poliarteritis nudosa las lesiones cutáneas son diferentes, y las manifestaciones neurológicas periféricas y cardíacas son más frecuentes. La púrpura palpable puede darse en la meningococemia, si existen alteraciones previas de la coagulación como una deficiencia del factor V de Leiden, la proteína S o la proteína C. La presentación con fiebre persistente, un exantema maculopapular que no reaparece en brotes pero que es más prominente en las extremidades inferiores y artritis periférica puede indicar una enfermedad de Kawasaki. La PSH debe distinguirse de la artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, en la cual el exantema rosa asalmado es evanescente y maculopapular con tumefacción que no se extiende más allá de la articulación.

El edema hemorrágico agudo (EHA) es una vasculitis leucocitoclástica benigna aguda que se ve en niños <2 años de edad que puede confundirse con la PSH. El EHA debuta con fiebre, edema facial doloroso, esclerolal, de las manos y de los pies; y equimosis (habitualmente mayor que la púrpura de la PSH) en la cara y en las extremidades (fig. 166-3). El tronco se respeta, pero pueden verse petequias en las mucosas. El paciente suele parecer que está bien excepto por el exantema. El recuento de plaquetas es normal o está elevado; el análisis de orina es normal. La edad menor, la naturaleza de las lesiones, la falta de afectación orgánica y la biopsia pueden ayudar a distinguir el EHA de la PSH.



Figura 166-3. Lesiones típicas de un edema hemorrágico agudo en el brazo de un lactante. (De Eichenfield I.F, Frieden IJ, Esterly NB: *Textbook of Neonatal Dermatology*. Filadelfia, WB Saunders, 2001, pág. 308.)

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Las pruebas habituales de laboratorio no son específicas ni diagnósticas. Los niños afectados muestran a menudo trombocitosis y leucocitosis moderadas. La velocidad de sedimentación globular (VSG) puede estar elevada. La anemia es en ocasiones el resultado de las pérdidas de sangre agudas o crónicas por el aparato digestivo. A menudo hay inmunocomplejos, y el 50% de los pacientes tienen concentraciones elevadas de IgA e IgM, pero suelen carecer de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos frente a antígenos mitocondriales nucleares (ANCA) y de factor reumatoide (incluso en presencia de nódulos reumatoideos). Puede haber anticuerpos anticardiolipínicos o antifosfolípidos que contribuyen a la coagulopatía intravascular. La invaginación intestinal suele ser ileoileal; puede usarse un enema de bario para identificarla y reducirla sin necesidad de cirugía. La afectación renal se manifiesta en forma de hematías, leucocitos, cilindros o albúmina en la orina e hiperazoemia (v. cap. 515).

El diagnóstico definitivo de la vasculitis se confirma con una biopsia, que se obtiene cuando la presentación clínica es aléfica, de una zona de lesión cutánea, que muestra una vasculitis leucocitoclástica. La biopsia renal puede mostrar un depósito mesangial de IgA y en ocasiones de IgM, C3 y fibrina.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento sintomático, incluidos una hidratación adecuada, una dieta blanda y analgesia con paracetamol, se administrará para los síntomas autolimitados de la artritis, el edema, la fiebre y el malestar. La evitación de las actividades competitivas y la evitación de la colocación de las extremidades inferiores en declive puede reducir el edema local. Si éste afecta al escroto, la aplicación de frío en la zona, hasta donde se tolere, y la elevación del escroto pueden reducir las molestias.

Las complicaciones intestinales (hemorragia, obstrucción e invaginación intestinal) pueden poner en peligro la vida y se tratan con corticoides y, si fuera necesario, mediante una reducción hidrostática (con contraste de aire o bario) o resección de la invaginación. El tratamiento con corticoides orales o intravenosos (1-2 mg/kg/día) produce a menudo una mejoría espectacular de las complicaciones gastrointestinales y neurológicas. En casos raros los niños presentan PSH crónica o recurrente, que puede responder a dosis pulsadas de metilprednisolona por vía intravenosa (30 mg/kg/día, máximo 1 g/día hasta 3 días segui-

do de 1-2 veces a la semana y una reducción de la frecuencia en función de la respuesta).

El tratamiento de la afectación renal es el mismo que el de otras formas de glomerulonefritis aguda (v. cap. 512). Si se identifican anticuerpos anticardiolipínicos o antifosfolípidicos y se han producido complicaciones trombóticas, la administración de ácido acetilsalicílico (81 mg) en una sola toma puede reducir los riesgos del estado de hipercoagulabilidad. Los nódulos reumatoides pueden responder al tratamiento en días alternos con colchicina (0,6 mg/48 h).

**COMPLICACIONES.** Las principales complicaciones de la PSH son la afectación renal, incluido el síndrome nefrótico, y la perforación intestinal. En los niños con una función renal y un análisis de orina normales en el momento de la presentación, deben seguirse los análisis de orina durante 6 meses; los que tengan alteraciones persistentes requieren un seguimiento por un nefrólogo pediátrico (v. cap. 515). Una complicación infrecuente del edema escrotal es la torsión testicular, que es muy dolorosa y debe tratarse rápidamente.

**PRONÓSTICO.** La PSH es una vasculitis autolimitada con un pronóstico general excelente. La afectación renal crónica puede tener consecuencias. Un estudio poblacional indicó que <1% de los pacientes con PSH presenta una enfermedad renal persistente y <0,1% una enfermedad renal grave. Rara vez se produce la muerte durante la fase aguda de la enfermedad debida a infarto intestinal, afectaciones neurológicas o renales. En ocasiones los niños que acuden con un síndrome similar a la PSH adquieren características de otras enfermedades del tejido conjuntivo.

## 166.2 • ARTERITIS DE TAKAYASU

La arteritis de Takayasu (AT), también conocida como **enfermedad sin pulsos**, es una vasculitis crónica de los vasos grandes.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Este trastorno es poco frecuente en los niños estadounidenses. Se afectan niños de todos los orígenes étnicos, pero la AT es más frecuente en Asia e India. La AT puede ser la tercera forma más frecuente de vasculitis en la infancia en todo el mundo, después de la PSH y la enfermedad de Kawasaki. El cociente mujer:varón es de 2,5:1. Alrededor de 7, de los casos comienza antes de los 20 años y los síntomas suelen aparecer antes de los 10 años, aunque se han afectado niños de apenas 8 meses. El intervalo entre la presentación y el diagnóstico en los niños puede ser de hasta 19 meses, casi 4 veces más que en los adultos.

**PATOGENIA.** La AT es una enfermedad inflamatoria y obliterativa crónica de los vasos grandes, con preferencia por la aorta y sus ramas principales. En los niños se ha descrito su predilección por una localización abdominal de las lesiones estenóticas. Las lesiones renales incluyen la glomerulonefritis proliferativa mesangial, la niembranoproliferativa y la que cursa con medias lunas, así como la amiloidosis.

Aunque todavía no se ha definido el antígeno responsable de la AT, en algunos estudios en Asia se ha descrito su asociación con la tuberculosis. La identificación de aminoácidos críticos de la molécula del HLA-B en la posición 63 (Glu) y 67 (Ser) sugiere una zona de unión al antígeno específica en algunos casos. Los estudios realizados en poblaciones no asiáticas han proporcionado pruebas de similitudes de secuencia. Con frecuencia se han identificado inmunocomplejos y la activación del complemento, así como anticuerpos antiendoteliales, que aumentan la expresión de las moléculas de adhesión endoteliales, pero no se sabe por qué sólo se afectan los vasos grandes.

Están aumentadas las citocinas, incluida la IL-6, y se observa un uso restringido de receptores del linfocito T, lo que indica que se produce una respuesta inmunitaria frente a un antígeno. Los estudios de citocinas inflamatorias en células mononucleares de sangre periférica en adultos con AT identificaron ARNm de TNF e interferón (IFN) y, con concentraciones reducidas de IL-10.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las primeras manifestaciones, durante la fase previa a la ausencia de pulsos, son: sudoración nocturna, anorexia, pérdida de peso, astenia, mialgia y artritis seguidas a menudo de una hipertensión inexplicada. Durante la fase sin pulsos los síntomas sistémicos son dos veces más frecuentes en los niños que en los adultos; puede haber esplenomegalia. Las manifestaciones dermatológicas son: eritema nudoso, erupción malar y eritema indurado. La afectación cardíaca comprende miocardiopatía dilatada, miocarditis y pericarditis. La uveítis puede ser un síntoma de presentación. Otros trastornos asociados son: enfermedad pulmonar intersticial, consolidación neumónica, colitis ulcerosa, artritis reumatoide y polimiositis.

**DIAGNÓSTICO.** Durante la fase sin pulsos puede auscultarse un soplo característico sobre todo en las arterias carótidas y subclavias. Los niños pueden presentar una ausencia o disminución de los pulsos radiales; la claudicación de las extremidades es menos frecuente que en los adultos. La presencia de síntomas sistémicos inexplicados e intermitentes de duración variable junto a un aumento de la VSG debe llevar a una auscultación periódica de las arterias grandes y a tomar medidas de la tensión arterial en las 4 extremidades. Si los síntomas aparecen en el primer año de vida, la lesión arterial puede acompañarse de exantema papular, uveítis, poliartritis simétrica y lesiones granulomatosas típicas de la sarcoidosis, un trastorno que a veces se denomina **granulomatosis sistémica juvenil**.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** La AT debe diferenciarse de la fiebre reumática aguda y de la artritis juvenil. Debido a que pueden surgir aortitis e insuficiencia aórtica en la AT, deben tenerse en cuenta otros trastornos con estas complicaciones, como enfermedad de Behçet, síndrome de Cogan (un síndrome con inflamación ocular, alteraciones vestibuloauditivas y vasculitis sistémica), policondritis recidivante, espondilitis anquilosante (artritis con entesitis) y artritis reumatoide seropositiva. La arteritis temporal juvenil es rara, pero puede asociarse a VSG normal y no tiene síntomas sistémicos.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** La VSG está significativamente elevada, por lo general >60 mm/hora (Westergren). Es habitual hallar anemia hipocrómica microcítica con leucocitosis, y en 7, parte de los casos se observa una hipergammaglobulinemia policlonal. Los inmunocomplejos circulantes pueden permanecer elevados cuando se ha normalizado la VSG, lo que refleja la actividad continuada de la enfermedad. Los estudios quirúrgicos han registrado lesiones vasculares inflamatorias en presencia de una VSG normalizada.

El diagnóstico puede confirmarse con angiografía, que a menudo muestra un arco aórtico muy dilatado y dilataciones aneurismáticas y estenosis en varios vasos grandes: carótidas, subclavia, aorta abdominal o, rara vez en niños, arterias coronarias (fig. i 66-4). La angiografía por resonancia magnética puede ser útil como prueba incruenta para el control posterior de los vasos afectados.

**TRATAMIENTO.** La identificación y extirpación quirúrgica tempranas de las lesiones predominantes son esenciales, junto con la institución del tratamiento inmunosupresor adecuado. Se administra prednisona (por vía oral o intravenosa) junto con otros fármacos. El metotrexato ha sido útil en algunas situaciones, pero a menudo puede ser necesario administrar ciclofosfamida (oral o intravenosa) para controlar una respuesta inflamatoria intensa. La ciclofosfamida aumenta el riesgo de neumonía por *Pneumocystis carinii* y por ello se recomienda la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol. Los estudios limitados realizados en adultos indican que el tratamiento con anti-TNF o rituximab puede ser útil, pero carecemos de datos en niños.

**COMPLICACIONES.** La peor complicación de esta enfermedad con frecuencia mortal es la rotura de un aneurisma arterial. Por tanto, a menudo se extirpa el área dilatada y se reemplaza por un injerto vascular. A veces se puede evitar la hipertensión crónica y la disminución de la perfusión extirpando el área estenótica y sustituyéndola por un injerto vascular o insertando una endoprótesis intraluminal para adelantarse a la aparición de una nueva estenosis.



Figura 166-4. Angiografía de un niño con una arteritis de Takayasu que muestra dilatación carotídea bilateral masiva, una estenosis y una dilatación postestenótica.

**PRONÓSTICO.** En el pasado la mortalidad era muy elevada. El diagnóstico temprano con la institución de un tratamiento médico y quirúrgico es esencial y puede evitar la progresión de las lesiones vasculares. Más del 50% de los casos consiguen la remisión tras un ciclo de tratamiento de 1 año, pero alrededor de  $\frac{1}{2}$ , parte de los casos nunca la alcanzan. Se ha publicado una mortalidad a los 5 años tan alta como del 35%. Las medidas de apoyo consisten en el tratamiento de la hipertensión y el apoyo psicológico. No hay indicación para el consejo genético.

### 166.3 • POLIARTERITIS NUDOSA

La poliarteritis nudosa (PAN) es una vasculitis no necrosante que afecta a las arterias de tamaño pequeño y medio. Se pueden formar aneurismas y nódulos a intervalos irregulares a lo largo de las arterias afectadas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La PAN es rara en la infancia. Parece que afecta por igual a niños y niñas, con una edad media de 9 años. Se desconoce su causa, aunque la aparición de la PAN tras infecciones respiratorias superiores, infecciones por estreptococos del grupo A y, más a menudo, hepatitis B crónica sugiere que la PAN representa una respuesta autoinmunitaria postinfecciosa a estos microorganismos en personas susceptibles. También se han asociado a la PAN otras infecciones, como la mononucleosis infecciosa, la tuberculosis y las infecciones por citomegalovirus y parvovirus.

**PATOGENIA.** La biopsia revela una vasculitis necrosante con infiltración linfocitaria que afecta a todas las capas de las arterias musculares

pequeñas y medianas (fig. 166-5). La afectación suele ser segmentaria e incluye las bifurcaciones vasculares. Se encuentran diferentes estadios de inflamación, desde la leve hasta la necrosis fibrinoide extensa asociada con trombosis e infarto. Es frecuente la formación de aneurismas. Los vasos pueden ocluirse debido a la fibrosis postinflamatoria. Existe afectación renal en la mayoría de los pacientes; la afectación glomerular es variable.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La presentación clínica es variable, pero generalmente refleja la localización de los vasos que se han inflamado. Los niños pueden debutar con fiebre de origen desconocido antes de que aparezcan otros signos. La pérdida de peso y el dolor abdominal intenso indican inflamación de las arterias mesentéricas y posible trombosis. La arteritis renovascular puede provocar hipertensión, hematuria o proteinuria. La vasculitis que afecta a la piel puede manifestarse en forma de púrpura, edema y eritema lineal con nódulos dolorosos y palpables a lo largo del trayecto de las arterias afectadas. En la PAN cutánea, los signos clínicos se limitan a la piel. La arteritis que afecta al sistema nervioso puede provocar accidentes cerebrovasculares, crisis isquémicas transitorias, psicosis y neuropatía periférica isquémica en un patrón de mononeuritis múltiple, con parestesias periféricas o debilidad. La afectación cardíaca caracterizada por miocarditis puede provocar isquemia miocárdica e insuficiencia cardíaca; también se han descrito pericarditis y arritmias. Otras observaciones menos frecuentes son: dolor testicular que simula una torsión, dolor óseo y arteritis retiniana, que puede provocar ceguera. También puede haber artralgias, artritis o mialgias.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de la PAN exige demostrar los signos característicos de la vasculitis en la biopsia. La biopsia de las lesiones cutáneas sugestivas puede revelar una vasculitis (v. fig. 166-5). La biopsia renal de los pacientes con manifestaciones renales puede mostrar la arteritis necrosante característica. La electromiografía en los niños con una neuropatía periférica puede revelar los lugares afectados; la biopsia del nervio sural puede mostrar una vasculitis diagnóstica. La angiografía revelará áreas de dilatación aneurismática en los puntos de bifurcación de las arterias o estenosis segmentarias (fig. 166-6). A menudo se afectan las arterias renales y mesentéricas. En los niños con sospecha de PAN deben buscarse signos de infección previa o activa.

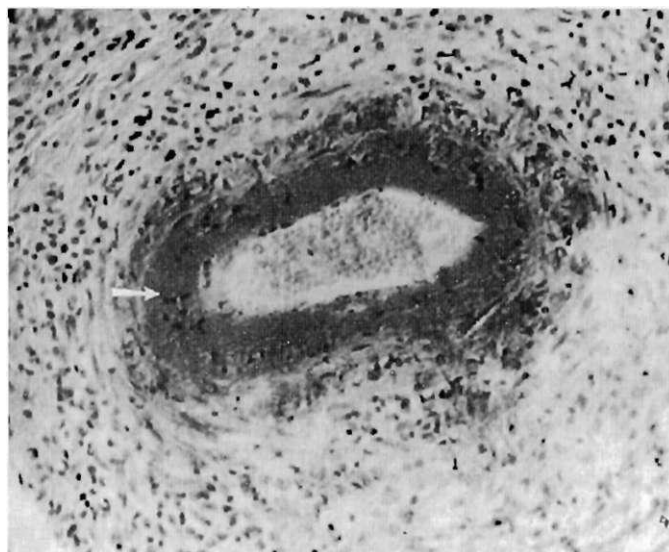


Figura 166-5. Biopsia de una arteria muscular de tamaño medio que muestra una necrosis (fibrinoide acentuada de la pared del vaso (flecha). (De Cassidy JT, Perry RE: *Juvenile rheumatoid arthritis*. En *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1995.)



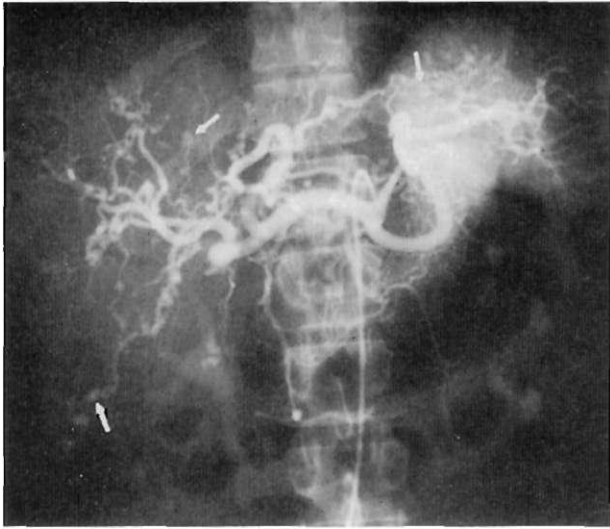


Figura 166-6. Angiografía celiaca de un adolescente de 18 años que muestra aneurismas en múltiples vasos. (De Cassidy JT, Petty RE: Juvenile rheumatoid arthritis. En *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1995.)

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Inicialmente, las lesiones cutáneas pueden parecer las de una PSH, aunque el hallazgo de lesiones nodulares y sigpos sistémicos distingue a la PAN. Las lesiones pulmonares indican granulomatosis de Wegener (GW) o síndrome de Goodpasture. Se observa eosinofilia en el síndrome de Churg-Strauss y en la fascitis eosinofílica. Otras enfermedades reumáticas, como el lupus eritematoso sistémico, la dermatomiositis y la esclerodermia, muestran una afectación orgánica característica diferente de la que se produce en la PAN. La fiebre prolongada y la pérdida de peso también pueden ser características de la enfermedad inflamatoria intestinal o de las neoplasias malignas.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** La primera observación suele ser un aumento de la VSG. Finalmente suele haber anemia y leucocitosis. La hipergammaglobulinemia refleja la activación policlonal de los linfocitos B. La alteración del sedimento urinario, la proteinuria y la hematuria indican afectación renal. Los marcadores de la vasculitis pueden ser útiles para vigilar la respuesta al tratamiento. En los vasos inflamados se liberan grandes cantidades del antígeno del factor de von Willebrand, una molécula que se encuentra en el subendotelio vascular. Los macrófagos, que están activados en algunos pacientes con vasculitis, liberan neopterinina. También puede estar elevada la concentración de inmunocomplejos, que se mide por el análisis de célula de Raji y Clq. La elevación de las enzimas hepáticas indica hepatitis B, más frecuente en los adultos que en los niños. El antígeno de superficie de la hepatitis B debe estudiarse en todos los pacientes independientemente de las pruebas de función hepática.

**TRATAMIENTO.** Se han usado corticoides por vía oral e intravenosa, a veces combinados con ciclofosfamida por vía oral o intravenosa. El iloprost, un análogo de la prostaciclina, puede usarse en la endarteritis que se asocia con la obstrucción vascular en las extremidades. Si se identifica la hepatitis B, debe añadirse tratamiento antivírico específico (v. caps. 355 y 359).

**COMPLICACIONES.** Los nodulos cutáneos pueden ulcerarse, lo que conlleva riesgo de infección. La afectación de las arterias renales puede provocar hipertensión y enfermedad renal crónica. La afectación cardíaca reduce en ocasiones la función del corazón o provoca una coronariopatía. La ruptura de un aneurisma hepático es una complicación rara,

**PRONÓSTICO.** La evolución de la PAN varía desde una enfermedad leve con pocas complicaciones hasta una enfermedad multiorgánica grave que provoca la muerte. El tratamiento inmunosupresor intensivo

puede conseguir la remisión clínica. Cuando hay afectación renal, la supervivencia al cabo de 1 año es del 73% y a los 5 años del 60%.

#### 166.4 • GRANULOMATOSIS DE WEGENER

La granulomatosis de Wegener (GW) es una vasculitis granulomatosa necrosante de vasos pequeños que aparece en todas las edades y afecta a menudo a la vías respiratorias superior e inferior y a los riñones.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Aunque la mayoría de los casos aparecen en los adultos, los niños también pueden sufrir GW, con una media de edad en el momento del diagnóstico de 6 años, pero puede estar presente tan sólo a las 2 semanas de edad. Hay un predominio femenino de 3:1. La GW predomina en la raza blanca, y en una familia se han descrito múltiples casos. Se desconoce su causa, aunque se ha encontrado proteinasa 3 (PR3) en la superficie de los neutrófilos de los pacientes con GW, que normalmente se limita a los granulos alfa del neutrófilo. Los ANCA que se unen a la PR3 son específicos de la GW, lo que indica que la expresión anormal de PR3 desempeña alguna función etiológica. En algunos estudios se ha encontrado que la interacción de PR3 con la variante PiZ de la  $\alpha_1$ -antitripsina aumenta el riesgo de sufrir GW.

**PATOGENIA.** En los órganos afectados, como la mucosa nasal y sinus, la piel y la vía respiratoria inferior, se encuentran granulomas necrosantes. En los pulmones puede haber infiltrados, hemorragias alveolares y vasculitis. La afectación renal puede variar desde glomerulonefritis proliferativa hasta glomerulonefritis neerótica con medias lunas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los niños se quejan al principio de síntomas constitucionales inespecíficos, como fiebre, malestar, pérdida de peso, mialgias y artralgias. Muchos niños afectados tienen problemas alérgicos estacionales. Son síntomas tardíos la tos, la congestión y la

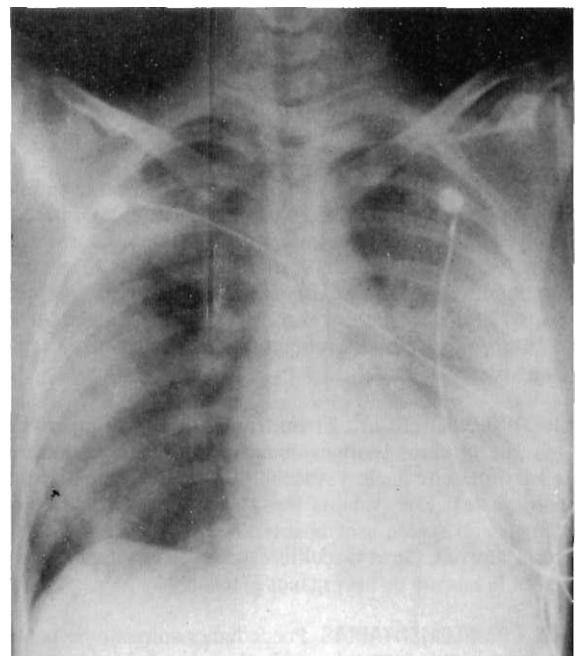


Figura 166-7. Radiografía de tórax de una niña de 14 años con granulomatosis de Wegener que muestra infiltrados generalizados indicativos de hemorragia pulmonar. Hubo una importante variabilidad de un día a otro y una resolución total de estas alteraciones tras el tratamiento con prednisona y ciclofosfamida. (De Cassidy JT, Petty RE: Juvenile rheumatoid arthritis. En *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1995.)

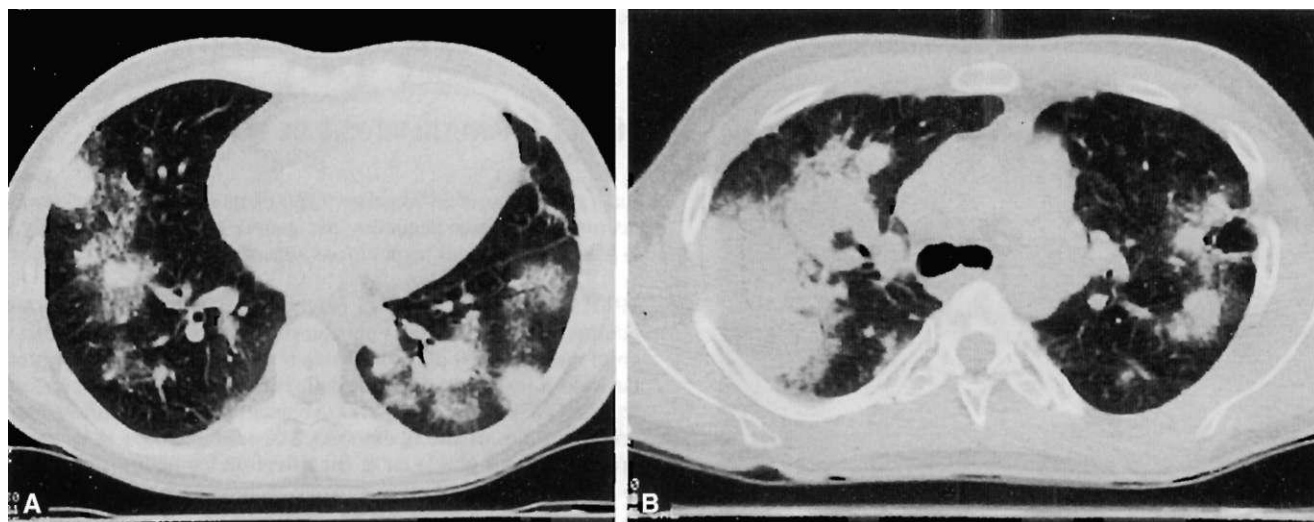


Figura 166-8. Granulomatosis de Wegener en un varón de 17 años con insuficiencia renal. Una radiografía de tórax (no mostrada) reveló una consolidación del espacio aéreo mal definida. 1a tomografía computarizada de resolución alta (A y B) revela la consolidación del espacio aéreo con un signo del halo similar al descrito en la aspergilosis invasora. También hay un engrosamiento septal y una sola lesión excavada. 1a biopsia reveló una vasculitis compatible con una granulomatosis de Wegener. La prueba de detección de anticuerpos antineutrofílicos fue positiva. (De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO: *Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging*, vol. 1, 10." ed. Filadelfia, Mosby, 2004, pág. 1063.)

rinorrea debida a una sinusitis crónica (a menudo con úlceras mucosas y destrucción ósea por los granulomas necrosantes), así como la hemólisis y la disnea por lesiones pulmonares (fig. 166-7). En los niños, la GW se complica con mayor frecuencia con una estenosis subglótica y una deformidad nasal. La afectación oftálmica comprende las lesiones conjuntivales y corneales, la uveítis y un pseudotumor orbitario invasor. Se han descrito neuropatías craneales y periféricas debidas a granulomas intracraniales. La hematuria y la proteinuria debidas a la glomerulonefritis son a menudo manifestaciones tardías. Las lesiones cutáneas pueden ser nódulos purpúricos y úlceras. La frecuencia de la aceptación de los diferentes sistemas es: vía respiratoria 87% de los casos, riñones 53%, articulaciones 53%, ojos 53%, piel 53%, senos 35% y sistema nervioso 12%. Una intensidad más alta inicial de la actividad de la enfermedad y del daño orgánico basal son característicos de la enfermedad persistente.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de GW debe sospecharse en los niños con sinusitis intensa en los cine aparecen signos radiográficos sugerentes de granulomas pulmonares o datos de laboratorio compatibles con nefritis. La TC de alta resolución del tórax revela densidades intersticiales compatibles con vasculitis o hemorragia pulmonar (fig. 166-8). El diagnóstico se confirma con la presencia de ANCA frente a PR3 y la vasculitis granulomatosa necrosante en la biopsia pulmonar, sinusal o renal.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El síndrome de Churg-Strauss es una vasculitis que produce lesiones sinusales crónicas; la presencia de asma, eosinofilia circulante y vasculitis cutánea eosinófila distingue este síndrome de la GW (v. tabla 166-2). Las lesiones del síndrome de Churg-Strauss no suelen asociarse a afectación destructiva de la vía respiratoria superior. Otras vasculitis carecen de los granulomas característicos en la biopsia de los órganos afectados.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Puede haber aumento de la VSG, de la proteína C-reactiva (PCR), leucocitosis, y trombocitosis en V, partes de los pacientes. También puede haber anemia. Los anticuerpos ANCA frente a PR3 son específicos de la GW. Estos anticuerpos, habitualmente de la clase IgG, se encuentran en las pruebas de inmunofluorescencia distribuidos de forma granular por todo el citoplasma (c-ANCA). La tinción de la mieloperoxidasa por los ANCA en un patrón perinuclear (p-ANCA) no es específica de la GW.

**TRATAMIENTO.** En muchos pacientes han resultado eficaces los corticoides y la ciclofosfamida por vía oral e intravenosa. También se emplea con éxito el metotrexato. Existen informes aislados sobre el éxito del uso de mofetilo micofenokuo en niños con GW.

**COMPLICACIONES.** Los granulomas pueden crecer y alterar la anatomía local: las lesiones sinusales pueden invadir la órbita; las lesiones ópticas pueden provocar una sordera unilateral. Las complicaciones respiratorias son la hemorragia pulmonar y la obstrucción respiratoria superior debida a estenosis subglótica. Las complicaciones infecciosas son la neumonía y la sinusitis, habitualmente como complicación de las lesiones granulomatosas y de la obstrucción. La glomerulonefritis crónica puede progresar a una enfermedad renal terminal.

**PRONÓSTICO.** La evolución es variable. La mortalidad se ha reducido con la introducción de ciclofosfamida y otros fármacos inmunosupresores. Comparados con los adultos, los niños con GW tienen menos trastornos o neoplasias malignas asociadas al tratamiento.

## 1665 • OTROS SÍNDROMES VASCULÍTICOS

La **vasculitis leucocitoclástica** se refiere a un grupo de vasculitis, incluida la PSH, así como a hallazgos característicos en la biopsia. Se caracteriza por una inflamación de los vasos cutáneos que afecta a las arterias pequeñas y a las vénulas poscapilares. Hay púrpura y en ocasiones urticaria, sobre todo en las extremidades. El término diagnóstico *vasculitis leucocitoclástica* se usa a veces en casos similares a la PSH, pero con una distribución y síntomas asociados atípicos. La **vasculitis por hipersensibilidad** es una vasculitis cutánea que ocurre por la exposición a fármacos como sulfamidas. Las manifestaciones clínicas son: fiebre, mialgias y artralgias y es rara la afectación visceral. La aparición posterior de signos y síntomas sistémicos indicativos de una vasculitis más extensa indica la probabilidad de otro diagnóstico, como la PAN. Tanto en la vasculitis leucocitoclástica como en la vasculitis por hipersensibilidad, la biopsia de las lesiones puede revelar necrosis fibrinoide de los vasos sanguíneos, infiltrado polimorfonuclear perivascular y restos o polvo nuclear.

## General

- Merkel PA: Drug induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:849-862.
- Nadeau SE: Neurologic manifestations of systemic vasculitis. *Neurol Clin* 2002;20:123-J50.
- Yalcindag A, Sundel R: Vasculitis in childhood. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:422-427.

## Purpura de Schönlein-Henoch

- Erdröm Hailing SE, Söderberg MP: Henoch-Schönlein nephritis: Clinical findings related to renal function and morphology. *Pediatr Nephrol* 2005;20:46-51.
- Gon/ale/-Gay MA, Calvino MC, Vazquez-Lopez VIE, et al: Implications of upper respiratory tract infections and drugs in the clinical spectrum of Henoch-Schönlein purpura in children. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22: 781-784.
- Narchi H: Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schönlein purpura with normal or minimal urinary findings: A systematic review. *Arch Dis Child* 2005;90:916-920.
- Rostoker G: Schönlein-Henoch purpura in children and adults: Diagnosis, pathophysiology and management. *BioDrugs* 2001;15:99-138.
- Saulsbury HE: Clinical update: Henoch-Schönlein purpura. *Lancet* 2007;369: 976-978.

## Artritis de Takayasu

- DellaRossa, A, Tavoni A, Merlini G, et al: Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: A potential disease-modifying agent? *Rheumatology* 2005;44:1074-1075.
- Hoffman GS: Takayasu arteritis: Lessons from the American National Institutes of Health experience. *Int J Cardiol* 1996;54:S99-S102.
- hazawa T, Noguchi K, Ichida E, et al: Magnetic resonance imaging for early detection of Takayasu arteritis. *Pediatr Cardiol* 2001;22:163-164.
- McCulloch M, Antlronikou S, Goddard E, et al: Angiographic features of 26 children with Takayasu's arteritis. *Pediatr Radiol* 2003;33:230-235.
- Ozen S, Duzova A, Bakaloglu A, et al: Takayasu arteritis in children: preliminary experience with cyclophosphamide induction and corticosteroids followed by methotrexate. *J Pediatr* 2007;150:72-76.
- Sharm BK, Jain S, Sagar S: Systemic manifestations of Takayasu arteritis: The expanding spectrum. *Int J Cardiol* 1996;54:S149-S154.
- Takada N, Takahashi T, Scko Y, et al: Takayasu myocarditis mediated by cytotoxic T lymphocytes. *Intern Med* 2005;44:256-260.

## Poliarteritis nodosa

- Besbas N, Ozen S, Saatci U: Renal involvement in polyarteritis nodosa: Evaluation of 26 Turkish children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:325-327.
- Guillemin L, Mahr A, Callard P, et al: Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa. *Medicine* 2005;84:313-322.
- Mason A, Theal J, Bain V, et al: Hepatitis B virus replication in damaged endothelial tissues of patients with extrahepatic disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:972-976.
- Ozen S, Anton J, Arisoy N, et al: Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. *J Pediatr* 2004;145:517-522.
- Stone JH: Polyarteritis nodosa. *JAMA* 2002;288:1632-1639.

## Granulomatosis de Wegener

- Belostotsky VM, Shah V, Dillon MJ: Clinical features in 17 pediatric patients with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2002;17:754-761.
- Frosch M, Focli D: Wegener granulomatosis in childhood and adolescence. *Eur J Pediatr* 2004;163:425-434.
- Gottlieb BS, Miller EC, Ilowite NT: Methotrexate treatment of Wegener granulomatosis in children. *J Pediatr* 1996;129:604-607.
- Harper L, Savage CO: Leukocyte-endothelial interactions in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:887-903.
- Valentini RP, Smoyer WE, Sedman AB, et al: Outcome of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies-positive glomerulonephritis and vasculitis in children: A single-center experience. *J Pediatr* 1998;132:325-328.

# Capítulo 167 ■ Síndromes que cursan con dolor osteomuscular Michael L. Miller

Los niños con dolor mal localizado en las extremidades desproporcionado a las observaciones físicas y de laboratorio pueden tener un síndrome de dolor osteomuscular (SDOM). El SDOM aparece en ocasiones en niños que padecen enfermedades reumáticas, a veces después de un traumatismo: es necesario un seguimiento cuidadoso para distinguir esta complicación de una exacerbación de evolución lenta de su enfermedad. Las manifestaciones clínicas del SDOM se solapan con las de otros trastornos, como distrofia simpática refleja (DSR), eritromelalgia, fibromialgia y síndrome de la astenia crónica (v. cap. 120). La actitud frente a estos trastornos es muy similar.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Uno de los padres puede relacionar el antecedente de dolor en el niño no confirmado por el dolor a la presión durante la exploración física. Si los síntomas han persistido durante años, los adolescentes también pueden referir dolor crónico, a menudo con detalles contradictorios respecto de los ofrecidos por el progenitor. El dolor varía en su localización desde en una sola extremidad a generalizado. Los pacientes se quejan a menudo de dolor refractario a los antiinflamatorios no esteroideos y los analgésicos. Se ha intentado realizar programas de fisioterapia sin éxito.

Otros síntomas asociados a los síndromes dolorosos son la astenia, los trastornos del sueño y el absentismo escolar frecuente. Al contrario que muchos niños con dolor debido a enfermedades reumáticas, los niños con SDOM tienden a sentirse deprimidos ante la idea de volver al colegio en lugar de permanecer en casa. A menudo al absentismo prolongado le precede un rendimiento académico excelente; es posible que los síntomas aparezcan cuando el niño es incapaz de mantener unas demandas académicas continuas. Los progenitores pueden tener antecedentes de dolor orgánico o funcional, a veces en la misma región anatómica que el niño.

Los resultados de la exploración física son normales o demasiado leves para explicar los síntomas. A menudo se provoca un dolor acentuado ante una mínima presión en diferentes partes de las extremidades que puede no mantenerse en las diferentes exploraciones. No existen pruebas complementarias específicas.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de los síndromes que cursan con dolor osteomuscular es de exclusión si las exploraciones físicas cuidadosas y repetidas, así como las pruebas complementarias, no revelan ninguna causa. Las exploraciones físicas repetidas a lo largo del tiempo pueden revelar la aparición final de manifestaciones indicativas de enfermedades reumáticas o de otro tipo. La necesidad de hacer pruebas adicionales debe individualizarse, dependiendo de los síntomas y observaciones físicas específicas.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Las regiones distales de las extremidades frías, húmedas y cianóticas hacen pensar en ocasiones en una disfunción anatómica, como la DSR. Estas manifestaciones pueden mejorar después de que el niño realiza ejercicio. La debilidad puede deberse a enfermedades tiroideas, miositis inflamatorias, distrofias musculares o enfermedades neurológicas. El dolor torácico puede ser una manifestación de la costochondritis, la pericarditis, las alteraciones coronarias o la estenosis aórtica. El dolor en la parte proximal de la pierna, que aparece a menudo de noche, puede aparecer en el osteoma osteoide. El dolor de espalda puede indicar un trastorno local, como la espondilolistesis, la disquitis y las microfracturas vertebrales. Cuando los niños con dolor mal localizado presentan entesis dolorosas, hay que considerar la espondiloartropatía anquilosante (v. cap. 155). Los estudios de imagen, incluidas las radiografías de tórax, la RM y la gammagrafía ósea con tecnecio 99m, pueden identificar trastornos debidos a infecciones, neoplasias malignas o traumatismos.

Debido a que los trastornos psiquiátricos pueden solaparse y presentar signos del SDOM, en estos niños debe considerarse un estudio

psiquiátrico, y a veces también en sus padres. El absentismo escolar prolongado indica la obia escolar. Cuando la astenia destaca más que el dolor, hay que considerar el síndrome de astenia crónica (v. cap. 120). Los malos tratos físicos y el abuso sexual se manifiestan en forma de síndromes dolorosos. En el síndrome de Munchausen por poderes (v. cap. 522.4) se hace hincapié en los informes parentales sobre el dolor del niño con la intención de que se realicen pruebas innecesarias y a veces intervencionistas. Los dolores intermitentes en las dos piernas sin inflamación que aparecen por la noche en los niños, duran varias horas, son autolimitados o se alivian con el masaje o analgésicos suaves, y que no precisan reducción de la actividad se denominan a veces «dolores del crecimiento» (v. cap. 152). Los estudios de laboratorio de estas entidades son normales.

**TRATAMIENTO.** Un resultado satisfactorio exige identificar y tratar cualquier trastorno psiquiátrico subyacente. El tratamiento debe centrarse en el apoyo emocional del paciente y de la familia, al alivio de los síntomas y la reducción al mínimo de cualquier prueba diagnóstica o tratamiento innecesario que genere confusión. Las técnicas conductuales satisfactorias comprenden la reestructuración cognitiva, la detención del pensamiento, la distracción, la relajación y la auto-recompensa en un método que combina la recuperación del patrón normal del sueño y las actividades de la vida diaria, las estrategias rehabilitadoras incluido el ejercicio para la astenia y el uso juicioso de los antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos. Se ha visto que los niños mejoran cuando el médico y otros profesionales sanitarios consiguen superar la resistencia de los padres frente a un programa de fisioterapia vigoroso a base de estiramientos y protección articular. Aumentar la actividad física en casa puede mejorar la forma física. Algunos centros usan dosis nocturnas de antidepresivos en los SDOM. Si es preciso usarlos más de unas semanas, puede ser necesario realizar una evaluación psiquiátrica para descartar una posible depresión. En los niños con síntomas mantenidos puede estar indicado un programa de rehabilitación realizado por un fisioterapeuta o derivarlo a una clínica del dolor.

**COMPLICACIONES.** Los síndromes con dolor osteomuscular no tratados pueden disminuir la forma física, reducir la socialización con el consiguiente aislamiento y provocar un absentismo escolar prolongado y con ello las oportunidades para la formación escolar o vocacional. Cuando las familias evitan la evaluación psiquiátrica o las recomendaciones, los niños corren el riesgo de presentar depresión o de que ésta se exacerbe.

## 167.1 • FIBROMIALGIA

La presencia de trastornos del sueño y dolor osteomuscular generalizado asociado a dolor sobre los puntos gatillo (zonas localizadas de dolor a la palpación) en la exploración física indica una fibromialgia. El tratamiento es el mismo que el del SDOM. Aunque se han usado criterios para la clasificación de la fibromialgia en los adultos para estudios de investigación en niños, las características clínicas no pueden distinguirlos de los niños con SDOM. Ningún estudio ha demostrado que la fibromialgia tenga características clínicas diferentes al SDOM, y no se ha demostrado que la observación de puntos gatillo en los niños sea reproducible. No obstante, la fibromialgia juvenil puede ser una entidad diferente a la que se encuentra finalmente una base biológica, como ha sido el caso de la eritromelalgia familiar (v. cap. 167.3). En apoyo de esto, niños previamente sanos pueden padecer una fibromialgia tras una descarga eléctrica y otras lesiones. Además, muchos adultos con fibromialgia dicen haber tenido síntomas desde la infancia. Los niños con fibromialgia experimentan un aumento de la inestabilidad temperamental, depresión y ansiedad y reducción de la cohesión familiar. Ya sea o no la fibromialgia una entidad diferente del SDOM, a las familias preocupadas por emplear tiempo y esfuerzo en llegar a un diagnóstico de fibromialgia diferente al de SDOM se las ayuda mejor proporcionando a sus hijos afectados el mismo tratamiento usado para tratar a los niños con SDOM.

**TABLA 167-1.** Asociación internacional para el estudio de los criterios de dolor para el síndrome de dolor regional complejo

Un acontecimiento nocivo iniciador o una causa de inmovilización  
Dolor, alodinia o hiperalgesia desproporcionada al acontecimiento  
Edema, cambios en el flujo sanguíneo cutáneo o actividad sudomotora anormal  
Exclusión de otros diagnósticos

Las manifestaciones asociadas no diagnósticas son la atrofia del pelo, las uñas o las partes blandas; las alteraciones del crecimiento del pelo; la pérdida de la movilidad articular; la debilidad, el temblor o la distonía; y el dolor mantenido por el simpático.

## 167.2 • SÍNDROME DE DOLOR REGIONAL COMPLEJO (DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA)

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC), un trastorno de causa desconocida, se caracteriza por dolor difuso en las extremidades con cambios de color y temperatura que se considera el resultado de una disfunción del sistema nervioso autónomo. El SDRC constituye a menudo una respuesta a un estrés emocional o físico. El SDRC muestra signos de lesión nerviosa y se denominaba antes causalgia. Pueden desencadenarlo actividades físicas que provoquen un impacto repetido en las extremidades (el ballet) o un trauma emocional intenso o prolongado (p. ej., el divorcio de los padres, la muerte de un hermano). Los niños se quejan de dolor que empeora con el movimiento o el contacto, a menudo con disestesias y sensación de cambios de temperatura y tumefacción (tabla 167-1). Tienden a mantener la mano o el pie rígidos y en posiciones inusuales, rechazando el movimiento pasivo. El uso inadecuado y prolongado de la extremidad puede provocar osteopenia; los estudios de imagen (Doppler, gammagrafía ósea con tecnecio 99) pueden mostrar aumento o reducción del flujo sanguíneo. Proporcionar confianza, fisioterapia y asesoramiento puede resolver los síntomas y los signos físicos. También pueden ser útiles las técnicas de relajación aportadas por un psicólogo. Cuando estas medidas no tienen éxito, puede considerarse un bloqueo simpático.

## 167.3 • ERITROMELALGIA

Los niños con eritromelalgia experimentan episodios de dolor, eritema y calor en la porción distal de las piernas (rara vez en las manos). Una ligera exposición al calor puede desencadenar los síntomas, que pueden durar horas y a veces días. Aunque la mayoría de los casos son esporádicos, se ha descrito una forma hereditaria autosómica dominante debida al gen SCN9A situado en el cromosoma 2q31-32, responsable de la función del canal del sodio en los ganglios radicales dorsales. La eritromelalgia también puede asociarse a neuropatía periférica, congelación, hipertensión y enfermedades reumáticas. El tratamiento comprende evitar el calor y la aplicación de frío durante las crisis. Pueden ser útiles propranolol, carbamazepina o nifedipato de sodio.

Anthony KK, Schanberg LE: Pediatric pain syndromes and management of pain in children and adolescents with rheumatic disease. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:611-639.

Conté PM, Walco GA, Kimura Y: Temperament and stress response in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2003;48:2923-2930.

Evans AM, Scutter SD: Prevalence of "growing pains" in young children. *Pediatr* 2004;145:255-258.

Gedalia A, Garcia CO, Molina JF, et al: Fibromyalgia syndrome in children: Experience in a pediatric rheumatology clinic. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18:415-419.

Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L: Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004;292:2388-2395.



Goodyear-Smith F, Arroll B: Growing pains. *BMJ* 2006;333:456-457.

Maillard SM, Davies K, Khubchandani R, et al: Reflex sympathetic dystrophy: A multidisciplinary approach. *Arthritis Rheum* 2004;51:284-290.

Medcalf P, Bhatia KP: Restless legs syndrome. *BMJ* 2006;333:457-458.

Richards SCM, Scott DL: Prescribed exercise in people with fibromyalgia: Paralleled group randomized controlled trial. *Br Med J* 2002;325:185-187.

Schanberg LF, Keefe FJ, Lefebvre JC, et al: Pain coping strategies in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome: Correlation with pain, physical function, and psychological distress. *Arthritis Care Res* 1996;9:89-96.

Siegel DM, Janeway D, Baum J: Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: Clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics* 1998;101:377-382.

Waxman SC, Dib-Filajj SD: Krythromialgia: A hereditary pain syndrome enters the molecular era. *Ann Neurol* 2005;57:785-788.

## Capítulo 168 ■ Otros trastornos que cursan con artritis Michael L. Miller

La inflamación de las articulaciones o del tejido conjuntivo puede ser manifestación de enfermedades reumáticas raras así como de enfermedades no reumáticas. Estos deben considerarse en niños con síntomas articulares en especial si los antecedentes, las observaciones clínicas o la evolución no son característicos de las enfermedades reumáticas comunes.

**POLICONDRITIS RECIDIVANTE.** La policondritis recidivante se caracteriza por episodios de inflamación necrosante del cartílago que pueden ser tan intensos que produzcan pérdidas de cartílago en el oído externo, la nariz, la laringe y el árbol traqueobronquial. Hay anticuerpos frente al colágeno del tipo II en algunos pacientes, lo que indica que una reacción autoinmunitaria frente a esta proteína interviene en la patogenia. Los pacientes también pueden presentar oligoartritis o poliartitis, inflamación ocular e hipoacusia debida a una inflamación cercana a los nervios auditivo y vestibular. Los niños pueden referir inicialmente sólo episodios de eritema intenso en el oído externo. Los criterios diagnósticos establecidos para los adultos son útiles para evaluar a los niños con síntomas indicativos (tabla 168-1). El diagnóstico diferencial comprende la granulomatosis de Wegener (v. cap. 166.4) y el síndrome de Cogan (que se caracteriza por inflamación del nervio auditivo y queratitis, pero sin condritis). La evolución clínica es variable. Muchos pacientes responden a los antiinflamatorios no esteroideos, y algunos precisan corticosteroides u otros inmunosupresores. También se ha publicado que el colágeno por vía oral mejora los síntomas. La enfermedad grave, progresiva y potencialmente mortal, debido a la destrucción del árbol traqueobronquial y la obstrucción de la vía respiratoria, es inusual en la infancia.

**TABLA 168-1. Criterios diagnósticos empíricos de la policondritis recidivante\***

### CRITERIOS PRINCIPALES

- Episodios inflamatorios demostrados que afectan al cartílago auricular
- Episodios inflamatorios demostrados que afectan al cartílago nasal
- Episodios inflamatorios demostrados que afectan al cartílago laringotraqueal

### CRITERIOS SECUNDARIOS

- Inflamación ocular (conjuntivitis, queratitis, epiescleritis, uveitis)
- Hipoacusia
- Disfunción vestibular
- Artritis inflamatoria seronegativa

\*El diagnóstico se establece por la presencia de 2 criterios principales, o 1 principal y 2 secundarios. No es necesario el estudio histológico del cartílago afectado.

De Michet CJ Jr, McKenna CH, Luthra HS, y cols. Relapsing polychondritis. Survival and predictive role of early disease manifestations. *Ann Intern Med* 1986; 104:74-78.

**ENFERMEDAD DE MUCHA-HABERMANN.** La enfermedad de Mucha-Habermann ultranecrótica febril, o pitiriasis liquenoide y varioliforme aguda (PLVA) es una vasculitis cutánea caracterizada por episodios de máculas, pápulas y lesiones papulovesiculares, que pueden presentar úlceras centrales, necrosis y costras. Puede haber artritis y fiebre con un aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG). El diagnóstico se confirma mediante biopsia de las lesiones cutáneas, que revela una inflamación linfocitaria perivascular e intramural que afecta a los capilares y las vénulas en la porción superior de la dermis que puede llevar a una necrosis de los queratinocitos. Cuando es grave, pueden ser necesarios corticosteroides, metotrexato u otros inmunosupresores para controlar la inflamación.

**SÍNDROME DE SWEET.** El síndrome de Sweet, o dermatosis neutrofílica febril aguda, es más frecuente en mujeres jóvenes y es rara en niños. Se caracteriza por fiebre recidivante y placas eritematosas, dolorosas y sobrelevadas en la cara, las extremidades y el tronco. Algunos niños tienen también artritis. El síndrome puede ser idiopático o secundario a neoplasias malignas, al síndrome de Behçet (v. cap. 160) o a la osteomielitis multifocal recidivante crónica (v. cap. 683). La biopsia cutánea revela infiltrados neutrofílicos perivascuales. El trastorno suele responder al tratamiento con corticosteroides.

**OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA.** Algunos niños con enfermedades crónicas, en especial enfermedades pulmonares o cardíacas, presentan acropaquias, que es una hipervascularización y proliferación de partes blandas en las falanges terminales, en especial de los dedos de las manos. Pueden asociarse la artritis en las articulaciones interfalángicas distales así como la formación de hueso nuevo perióstico doloroso a lo largo de los huesos largos y de los huesos de las manos. Esta complicación, la osteoartropatía hipertrófica, se encuentra en algunos niños con enfermedades pulmonares crónicas (fibrosis quística), cardiopatías congénitas, enfermedades gastrointestinales (síndromes con malabsorción, atresia biliar y enfermedad inflamatoria intestinal) y neoplasias malignas (sarcoma nasofaríngeo, osteosarcoma y enfermedad de Hodgkin). Aunque se desconoce su causa, los estudios indican que los precursores no se fragmentan en plaquetas dentro del lecho vascular pulmonar antes de entrar en la circulación sistémica. Estos cúmulos quedan atrapados en los vasos periféricos e interactúan con las células endoteliales periféricas, lo que da lugar a la liberación de factor de crecimiento plaquetario y factor de crecimiento endotelial vascular, que inducen la proliferación de las células endoteliales vasculares, las células musculares lisas y los fibroblastos. Los síntomas pueden mejorar si se trata con éxito el trastorno subyacente. La evaluación de los niños con osteoartropatía hipertrófica debe incluir una radiografía de tórax para descartar enfermedades pulmonares y masas intratorácicas.

**SINOVITIS POR ESPINAS DE LAS PLANTAS.** Las heridas punzantes por espinas de las plantas o cuerpos extraños similares que atraviesan la sinovial pueden provocar una sinovitis aguda que progresa a una artritis crónica. A menudo se olvida el traumatismo inicial. La sinovitis por espinas de las plantas debe considerarse en niños con artritis monoarticular crónica que no responden a antiinflamatorios. El diagnóstico puede exigir un título de anticuerpos para excluir la enfermedad de Lyme, una RM y una artroscopia. El estudio histológico revela a menudo sinovitis granulomatosa. El tratamiento consiste en extraer el cuerpo extraño, lo que puede conseguirse irrigando la articulación durante la artroscopia. La sinovitis crónica puede precisar una sinovectomía.

**DIABETES MELLITUS Y ARTROPATÍA.** La queiroartropatía diabética, o artropatía de las articulaciones de las manos y de los dedos, es una complicación de la diabetes mellitus juvenil de inicio juvenil. Los tejidos blandos de las manos y de los dedos presentan un engrasamiento y estiramiento progresivos que provocan contracturas en las articulaciones pequeñas de la mano pero sin el afilamiento de las yemas de los dedos ni la pérdida de los pulpejos característica de la esclerodactilia en los pacientes con esclerodermia (v. cap. 159). El tratamiento ocupacional puede mejorar la pérdida de movimiento de las articulaciones afectadas. La queiroartropatía diabética debe distinguirse de la artritis reu-

matoide juvenil periarticular, que puede coexistir con trastornos crónicos no relacionados y en la que la tumefacción articular suele preceder a las contracturas en flexión.

**FIBROSIS QUISTICA.** Además de la osteoartropatía hipertrófica, algunos pacientes con fibrosis quística sufren artritis episódica o persistente. La causa es desconocida pero puede reflejar una sinovitis debida al depósito de los inmunocomplejos formados en respuesta a las infecciones pulmonares recidivantes. También es posible que la artritis persistente sea el resultado de la expresión de una artritis reumatoide juvenil coexistente y no relacionada.

**PANCREATITIS AGUDA.** Debido a la acción de las lipasas liberadas durante una pancreatitis pueden aparecer periostitis, lesiones cutáneas nodulares y necrosis grasa sinovial. Los niños afectados pueden tener fiebre, artritis y dolor óseo durante varias semanas tras un traumatismo abdominal cerrado (incluidos los malos tratos) u otras causas de pancreatitis. Pueden encontrarse un aumento de las concentraciones séricas de lipasa y amilasa, la formación de hueso nuevo perióístico y signos anormales en la gammagrafía ósea (reveladores de infartos inducidos por la grasa). El drenaje de los pseudoquistes pancreáticos puede aliviar los síntomas de artritis en algunos pacientes.

**ARTRITIS ASOCIADA A TRASTORNOS ORTOPÉDICOS.** En los niños con displasias óseas congénitas o tras un traumatismo puede aparecer una artritis degenerativa parecida a la artrosis que se encuentra en los adultos. Los medicamentos antiinflamatorios o inmunosupresores pueden ser útiles, pero sólo tras una intervención quirúrgica del problema subyacente.

**INMUNODEFICIENCIA.** Algunos niños con inmunodeficiencias de linfocitos T y B sufren enfermedades reumáticas. Existen varios posibles mecanismos. Una alteración en la inmunidad de las mucosas en las enfermedades de los linfocitos B (el déficit de IgA, la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y la inmunodeficiencia variable común) puede permitir la entrada en la circulación de virus procedentes del intestino con reactividad cruzada con antígenos propios o capaces de producir una sinovitis infecciosa. Los defectos de los linfocitos T pueden dar lugar a la pérdida del control del linfocito T sobre los linfocitos T autorreactivos. Se han descrito artritis, episódicas y crónicas, en niños con diferentes tipos de hypogammaglobulinemias, déficit de IgA y síndrome de DiGeorge. El

déficit de IgA se ha ligado también a otras enfermedades reumáticas, como lupus, dermatomiositis, esclerodermia y espondiloartropatía. Se han descrito pacientes con el síndrome de Wiskott-Aldrich que presentan artritis, vasculitis y otras manifestaciones reumáticas. El diagnóstico diferencial de la artritis en los niños con inmunodeficiencias comprende la artritis infecciosa y la osteomielitis.

- Ansell BM: Hypertrophic osteoarthropathy in the paediatric age. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(Suppl 7):15-18.
- Botton E, Saraux A, Laselve H, et al: Musculoskeletal manifestations in cystic fibrosis. *Joint Bone Spine* 2003;70:327-335.
- Conley ME, Park CL, Douglas SD: Childhood common variable immunodeficiency with autoimmune disease. *Pediatr* 1986;108:915-922.
- Diren HB, Kutluk VT, Karabent A, et al: Primary hypertrophic osteoarthropathy. *Pediatr Radiol* 1986;16:231-234.
- Dupuis-Girod S, Medioni J, Haddad E, et al: Autoimmunity in Wiskott-Aldrich syndrome: risk factors, clinical features, and outcome in a single-center cohort of 55 patients. *Pediatrics* 2003;111:e622-e627.
- Maillot F, Goupille P, Valat JP: Plant thorn synovitis diagnosed by magnetic resonance imaging. *Scand J Rheumatol* 1994;23:154-155.
- Marhaug G, Hvidsten D: Arthritis complicating acute pancreatitis—a rare but important condition to be distinguished from juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1988;17:397-399.
- Miyamoto T, Takayama N, Kitada S, et al: Febrile ulceronecrotic Mucha-Habermann disease: A case report and a review of the literature. *Clin Pathol* 2003;56:795-797.
- Navarro MJ, Higgins GC, Lohr KM, et al: Amelioration of relapsing polychondritis in a child treated with oral collagen. *Am J Med Sci* 2002;324:101-103.
- Oddone M, Torna P, Taccone A, et al: Relapsing polychondritis in childhood: A rare observation studied by CT and MRI. *Pediatr Radiol* 1992;22:537-538.
- Scuccimari R, Azouz EM, Duffy KN, et al: Inflammatory arthritis in children with osteochondrodysplasias. *Ani Rheum Dis* 2000;59:864-869.
- Spieknael KE, Zirwas MJ, English JC III: Clubbing: An update on diagnosis, differential diagnosis, pathophysiology, and clinical relevance. *Am Acad Dermatol* 2005;52:1020-1028.
- Sullivan KE, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA, et al: Juvenile rheumatoid arthritis-like polyarthritis in chromosome 22q1.1.2 deletion syndrome (DiGeorge anomaly/velocardiofacial syndrome/conotruncal anomaly face syndrome). *Arthritis Rheum* 1997;40:430-436.

# Parte XVI ■ Enfermedades infecciosas

## Sección 1 — Generalidades

### Capítulo 169 ■ Diagnóstico microbiológico Anita K. M. Zaidi y Donald A. Goldman

#### Capítulo 169 Diagnóstico microbiológico

Los análisis de laboratorio para el diagnóstico de las enfermedades infecciosas se basan en al menos una de las siguientes pruebas: 1) examen directo de las muestras con el microscopio o con técnicas antigénicas, 2) aislamiento del microorganismo en el cultivo, 3) pruebas serológicas para la detección de anticuerpos (serodiagnóstico) y 4) detección molecular del genoma del patógeno (ADN, ARN). El médico debe seleccionar las pruebas y muestras adecuadas y, cuando sea posible, indicar el agente etiológico sospechado al microbiólogo, dado que esto facilitará la elección de la estrategia diagnóstica con mejor relación coste-eficacia. Otras funciones adicionales del laboratorio de microbiología incluyen las pruebas de sensibilidad antimicrobiana y el asesoramiento al servicio de epidemiología hospitalaria para detectar y esclarecer la epidemiología de las infecciones nosocomiales.

#### PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES BACTERIANAS Y FÚNGICAS

El diagnóstico de las infecciones bacterianas y fúngicas se centra en la demostración directa del microorganismo por medio del examen microscópico o de la detección de antígenos y en el crecimiento del microorganismo en los medios de cultivo. Existen métodos de diagnóstico molecular para la detección directa de algunos patógenos.

**MICROSCOPÍA.** La tinción de Gram sigue constituyendo una técnica diagnóstica de gran utilidad debido a su rapidez y a que se trata de un método poco costoso para demostrar la presencia de bacterias y hongos, así como de células inflamatorias. Se puede realizar un análisis preliminar del agente etiológico a partir de su morfología (p. ej., cocos frente a bacilos) y su color (los grampositivos se tiñen de azul y los gramnegativos de rojo). La presencia de células inflamatorias y epiteliales puede utilizarse para precisar la calidad de ciertas muestras. Por ejemplo, la presencia de 10 o más células epiteliales por campo de bajo aumento en una muestra de esputo sugiere fuertemente que se trata de una contaminación por secreciones de la cavidad oral. En muchos casos, como al examinar el líquido cefalorraquídeo (LCR), la tinción de Gram proporciona resultados útiles de forma rápida. No obstante, se trata de una técnica de baja sensibilidad, que requiere concentraciones de  $10^6$  microorganismos/ml para detectar a los microorganismos. Un observador experimentado podría llegar a la tentadora conclusión de que hay microorganismos específicos en la muestra basándose en su morfología y en la reacción de Gram (p. ej., cocos grampositivos en racimos serán con mucha probabilidad estafilococos), pero estas interpretaciones preliminares deben hacerse con cautela y confirmarse con el cultivo. En microbiología clínica se utilizan numerosas tinciones (tabla 169-1).

**DETECCIÓN RÁPIDA DE ANTÍGENOS.** Existen varias pruebas para la detección rápida de antígenos bacterianos y su uso está muy extendido. Así, se dispone de la aglutinación en látex (AL) para detectar *Streptococcus* del grupo A en la faringe (v. más adelante), así como *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* grupo B

y *Neisseria meningitidis* en el LCR. Resulta muy costoso realizar pruebas de AL en el LCR de forma rutinaria y no presenta ninguna ventaja sobre una tinción de Gram realizada de forma correcta; su mayor indicación es en pacientes con pleiocitosis en el LCR que han recibido antibióticos con anterioridad.

Recientemente, se ha comercializado en Estados Unidos una prueba rápida y sensible para la detección del antígeno de *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) en la orina de pacientes con infección neumocócica diseminada (Binax NOW Urinary Antigen Test, Binax, Scarborough, ME). Sin embargo, la principal limitación de esta prueba es su incapacidad para distinguir entre pacientes portadores nasofaríngeos del neumococo y aquellos con infección diseminada, dado que muchos niños sanos colonizados con neumococo dan positivo. Su utilidad en la detección del antígeno neumocócico en el LCR de pacientes con meningitis y en la sangre de pacientes con sospecha de bacteriemia neumocócica está siendo investigada.

**AISLAMIENTO E IDENTIFICACIÓN.** La mayoría de las bacterias clínicamente importantes puede cultivarse en medios ricos en nutrientes, como el agar sangre y el agar chocolate. De forma selectiva se pueden utilizar otros tipos de agar para el crecimiento y diferenciación de organismos de distinto tipo. Por ejemplo, el agar MacConkey permite el crecimiento de bacilos gramnegativos mientras que suprime el de los grampositivos; un cambio de color de claro a rosa en el medio de cultivo distingue los organismos fermentadores de lactosa de otros bacilos gramnegativos. Los medios de cultivo líquidos se utilizan para los hemocultivos y para potenciar el crecimiento de pequeñas cantidades de organismos en otras muestras clínicas. El agar dextrosa de Sabouraud (con antibióticos que inhiben el crecimiento bacteriano) se utiliza para cultivar la mayoría de los hongos. Sin embargo, muchos patógenos como *Barlonella*, *Bordetella pertussis*, *Brucella*, *Francisella*, *Legionella*, micobacterias y ciertos hongos como *Malassezia furfur*, *Mycoplasma* y *Chlamydia* requieren medios de crecimiento o condiciones de incubación especiales. Se recomienda consultar al laboratorio cuando se sospechen estos patógenos y se desee cultivarlos.

Una vez aislado en cultivo, la identidad del microorganismo puede confirmarse con una serie de pruebas bioquímicas, con la capacidad del organismo de crecer en presencia de ciertas sustancias que inhiben el crecimiento de otros microorganismos (p. ej., antibióticos selectivos, sal, bilis) o mediante la detección de antígenos. También pueden emplearse pruebas moleculares.

**Hemocultivos.** Se dispone de varios sistemas de hemocultivo diferentes; la mayoría utiliza frascos de 50-100 ml que contienen un caldo de cultivo que potencia el crecimiento de bacterias y hongos (sobre todo levaduras). Existen frascos de menor volumen para uso pediátrico. Frecuentemente se utilizan medios que contienen resinas para adsorber los antibióticos que pueden estar presentes en la sangre del paciente y para mejorar la detección del microorganismo. Muchos laboratorios usan sistemas de cultivo automáticos que reducen de forma importante el tiempo de detección del microorganismo; más del 80% de los cultivos que contienen patógenos son positivos dentro de las 24 horas de incubación.

Es esencial que la piel esté correctamente desinfectada antes de extraer la sangre. Puede utilizarse povidona yodada pero debe esperarse a que esté completamente seca para obtener un máximo de actividad. El alcohol es un bactericida rápido y constituye una alternativa adecuada. El yodo es eficaz pero debe limpiarse con alcohol para evitar reacciones cutáneas. Se desaconseja la práctica de extracción de sangre para hemo-



**TABLA 169-1. Tinciones utilizadas en el examen microscópico**

| TIPO DE TINCIÓN                                  | USO CLÍNICO   |
|--|---|
| Tinción de Gram                                  | Tiñe bacterias, hongos, leucocitos y células epiteliales  |
| Hidróxido de potasio (KOH)                       | La solución de KOH al 10% disuelve restos celulares y orgánicos, facilitando la detección de elementos fúngicos   |
| Tinción blanca de calcofluor                     | Fluorocromo inespecífico que se une a la celulosa y a la quitina de las paredes de los hongos. Puede combinarse 10% con KOH para disolver el material celular   |
| Tinciones de Ziehl-Neelsen y de Kinyoun          | Tinciones ácido-alcohol-resistentes en las que se utiliza carbol fucsina básica seguida de decoloración ácido-alcohol y de contratinción con azul de metileno. Los organismos ácido-alcohol-resistentes (p. ej., <i>Mycobacterium</i> , <i>Cryptosporidium</i> y <i>Cyclospora</i> ) soportan la decoloración y se tiñen de rojo o de rosa. Para los organismos parcialmente ácido-alcohol-resistentes (p. ej., <i>Nocardia</i> ) se usan agentes decolorantes menos potentes |
| Tinción de naranja de acridina                   | Colorante fluorescente que se intercala en el ADN. A pH ácido, las bacterias y los hongos se tiñen de naranja y el material celular de fondo de verde   |
| Tinción de auramina-rodamina                     | Tinción ácido-alcohol-resistente que utiliza fluorocromos; éstos se unen al ácido micólico en las paredes de las micobacterias y resisten la decoloración ácido-alcohol. Los organismos ácido-alcohol-resistentes se tiñen de naranja-amarillo sobre un fondo negro   |
| Tinción de tinta india                           | Detecta <i>Cryptococcus neoformans</i> , una levadura encapsulada, al excluir las partículas de tinta de los polisacáridos de la cápsula. (La detección directa en la muestra del antígeno del cryptococo es más sensible que las preparaciones de tinta india.)  |
| Tinción de metenamina de plata                   | Tiñe elementos fúngicos y quistes de <i>Pneumocystis</i> en los tejidos. Principalmente se usa en laboratorios de anatomía patológica quirúrgica  |
| Tinción de yodo de Lugol                         | Se añade a preparaciones humedecidas de muestras fecales para detectar huevos y parásitos, aumentando el contraste de las estructuras internas (núcleos, vacuolas de glucógeno)   |
| Tinciones de Wright y de Giemsa                  | Se utiliza sobre todo para la detección de parásitos en sangre ( <i>Plasmodium</i> , <i>Babesia</i> y <i>Leishmania</i> ) y hongos en tejidos (levaduras, <i>Histoplasma</i> )  |
| Tinción tricrómica                               | Tiñe muestras de heces, detectando protozoos  |
| Tinción de anticuerpos con fluorescencia directa | Se utiliza para la detección directa de varios organismos en muestras clínicas por medio de anticuerpos específicos marcados con fluoresceína (p. ej., <i>Bordetella pertussis</i> , <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> y muchos virus)   |

cultivo a través de los catéteres intravasculares sin extracción paralela de sangre venosa periférica para cultivar, ya que de esta manera se dificulta la determinación del significado de los estafilococos coagulasa negativos y demás flora dérmica aislados en la muestra obtenida a través del catéter. Un buen indicador de infección sanguínea relacionada con catéter es la diferencia de tiempo hasta el positivo de 120 minutos o más entre cultivos sanguíneos extraídos simultáneamente a través de catéter y de vena periférica. En los pacientes con sospecha de bacteriemia o fungemia se prefieren dos o tres hemocultivos separados. Rara vez están indicados más de tres hemocultivos, ni siquiera en la endocarditis infecciosa. Siempre que sea posible, se deben extraer como mínimo 2-3 ml de sangre para cultivo antes de iniciar la antibióticoterapia. Son necesarios volúmenes mayores para obtener el máximo rendimiento de los hemocultivos, ya que los pacientes pediátricos pueden presentar una infección sanguínea de bajo grado. Un estudio reciente realizado en Kenia, mostró que la sensibilidad de los hemocultivos disminuyó aproximadamente 1/3 cuando el cultivo realizado a partir de 1 ml se comparaba con otro realizado a partir de 3 ml. En la mayoría de los pacientes, lo más eficaz es cultivar todo el volumen de sangre en un único frasco para aerobios, dado que las bacteriemia debidas a anaerobios son raras en los niños. La sangre debe cultivarse también en medio anaerobio en los pacientes con riesgo de sepsis por anaerobios, como los niños inmunocomprometidos o los que padecen infecciones de la cabeza, el cuello o el abdomen. Para la detección de hongos se pueden utilizar técnicas de lisis-centrifugación, como el sistema Isolator 1.5 (Wampole, Cranbury, N.J.).

**Cultivo de LCR.** El LCR debe trasladarse rápidamente al laboratorio, donde se centrifuga con el fin de concentrar los organismos para su posterior examen microscópico. El LCR se siembra de rutina en agar sangre

y en agar chocolate, medios que facilitan el crecimiento de los patógenos responsables de la meningitis. Si se sospecha meningitis tuberculosa, se deben solicitar cultivos específicos para micobacterias. El cultivo de volúmenes mayores de LCR (>5 ml) mejora significativamente el cultivo de micobacterias.

**Cultivo de orina.** La orina para cultivo y recuento de colonias se obtiene a partir de la orina clara evacuada a mitad de la micción, por catéter urinario o por aspiración suprapúbica. No son aceptables para cultivo las muestras de orina recogidas por medio de bolsas en el periné, dada su frecuente contaminación, que impide la interpretación de los resultados. Es indispensable el transporte rápido al laboratorio de la muestra de orina porque los patógenos gramnegativos entéricos tienen tiempos de duplicación de 20-30 minutos y cualquier retraso en el transporte o en la siembra resta (labilidad al recuento de colonias. Cuando es imposible evitar el retraso, las muestras pueden guardarse refrigeradas. Los sistemas de cultivo que utilizan una lámina recubierta de medio de cultivo permiten una rápida inoculación de la muestra, pero el crecimiento confluyente puede hacer difícil la diferenciación de las colonias bacterianas; de hecho, las pruebas de sensibilidad antibiótica requieren la presencia de colonias individuales aisladas. La orina obtenida por punción suprapúbica debe ser estéril en condiciones normales. Los recuentos de colonias se toman como significativos a partir de 10<sup>5</sup> organismos/ml en orina recogida con catéter. En orina recogida en la mitad de la micción espontánea se consideran significativos a partir de 10<sup>4</sup> organismos/ml y posiblemente significativos a partir de 10<sup>3</sup> organismos/ml. No obstante, a veces se encuentran recuentos inferiores en infecciones del tracto urinario de mujeres adolescentes y de mujeres jóvenes, especialmente en aquellas con uretritis bacteriana, o en pacientes con infecciones micóticas. Una tinción de Gram de orina sin centrifugar con al menos una bacteria por campo de inmersión en aceite se relaciona bien con la presencia de 10<sup>5</sup> o más organismos/ml de orina.

**Cultivo del tracto genital.** Las muestras tomadas con escobillón del tracto genital incluyen las uretrales, las cervicales y las anorrectales. *Neisseria gonorrhoeae* es un organismo frágil, por lo que resulta crucial la inoculación rápida a pie de cama en medio de Thayer-Martin (calentado hasta temperatura ambiente) o en una de sus modificaciones. Habitualmente, los cultivos se deben basar en muestras anorrectales, genitales y faríngeas para obtener el máximo rendimiento. Las muestras para cultivo de *Chlamydia trachomatis* se obtienen mediante escobillones con varilla de aluminio y punta de algodón. Las muestras endocervicales con escobillón de aluminio o plástico deberán recogerse frotándolo bien contra la pared endocervical para obtener la mayor cantidad posible de material celular. *C. trachomatis* se cultiva inoculando la muestra en sistemas de cultivo celulares, seguido de inmunofluorescencia con anticuerpos monoclonales contra este organismo. Sin embargo, otros métodos que no incluyen el cultivo, como el ensayo inmunoanálisis (EIA), la tinción con inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales y los métodos de amplificación de ADN, se utilizan ampliamente y tienen mejor relación coste-eficacia que el cultivo.

**Cultivos orofaríngeos y respiratorios.** La muestra para cultivo obtenida con escobillón es el método más fiable para diagnosticar faringitis y amigdalitis por estreptococo grupo A. Es necesario frotar con fuerza el escobillón en el área amigdalal y en la faringe posterior para obtener una muestra mayor, pero incluso las mejores muestras detectan tan sólo un 90% de la infecciones. La faringe contiene mucha flora normal; por este motivo, muchos laboratorios proceden a una detección selectiva de la presencia del estreptococo (3-hemolítico grupo A. Algunos laboratorios no utilizan procedimientos de detección selectiva y a menudo informan de la presencia de meningococos, que en general son cepas no tipificables y no patógenas, pero en ocasiones informan de la presencia de cepas tipificables de meningococo y de otros patógenos potenciales. La mayoría de los pacientes que presentan estas bacterias son portadores y el resultado del cultivo no sirve más que para crear una alarma desmedida. Se debe avisar al laboratorio cuando la sospecha clínica sea de difteria, tos ferina, faringitis gonocócica o infección por *Arcanobacterium haemolyticum*. Los cultivos para *B. pertussis* se obtienen con aspiración de la nasofaringe o con un escobillón de aluminio flexible de alginato de calcio o de dacrón, inoculándolo en un medio especial de carbón-sangre o de Bordet-Gengou.

Las causas de enfermedad del tracto respiratorio inferior no son fáciles de confirmar microbiológicamente en los niños por la dificultad que



supone la obtención de una buena muestra de esputo y por la falta de correlación entre la flora del tracto respiratorio superior y los organismos que originan infecciones en el tracto inferior. Las muestras con abundantes células epiteliales o pocos neutrófilos en el Gram no son adecuadas para el cultivo. Los pacientes con fibrosis quística en general son capaces de proporcionar una muestra adecuada de esputo y deben utilizarse medios especiales para detectar los importantes patógenos propios de esta enfermedad, como la *Burkholderia cepacia*.

En los pacientes inlubados, el aspirado endotraqueal puede ser útil si el Gram muestra abundantes neutrófilos y bacterias, aunque los patógenos aislados de tales muestras pueden tan sólo reflejar contaminación del tubo o del tracto respiratorio superior. Los cultivos cuantitativos del líquido de lavado broncoalveolar o del cepillado bronquial pueden ser importantes para distinguir la contaminación del tracto respiratorio superior de la infección del tracto interior en circunstancias especiales.

La mejor confirmación diagnóstica de tuberculosis pulmonar en el niño se realiza por medio del cultivo de aspirados gástricos a primera hora de la mañana, obtenidos durante 3 días sucesivos. Las tinciones ácido-alcohol resistentes de los aspirados gástricos de los niños con tuberculosis pulmonar rara vez, son positivas. La inducción del esputo para la obtención de muestras para cultivo de micobacterias ha demostrado ser útil en niños pequeños, pero requiere de personal capacitado y de sofisticadas medidas de seguridad para evitar la exposición a los trabajadores sanitarios. Los cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* deben procesarse únicamente en laboratorios equipados con cabinas de seguridad biológica adecuadas y medidas de seguridad.

**Cultivo de heces.** La mayoría de los laboratorios de Norteamérica cultiva de forma rutinaria las muestras de heces para detectar *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*, inoculándolas en agar selectivo (para disminuir el crecimiento de la flora fecal normal) y en agar diferencial (para distinguir la flora entérica patógena de la normal). Para el cultivo se prefieren las muestras frescas directas de heces, pero también pueden usarse las muestras obtenidas con escobillón. Se deben solicitar expresamente cultivos para *Escherichia coli* O157:H7, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas* y *Plesiomonas* cuando se sospeche infección por estos organismos. De rutina no se suele intentar aislar *E. coli* enterocoligénico, la causa más frecuente de diarrea del viajero, ni otros tipos patogénicos de *E. coli*, excepto *E. coli* O157:H7. Los cultivos bacterianos de heces rara vez son rentables en Estados Unidos cuando el paciente lleva más de 3 días hospitalizado. El cultivo de *Clostridium difficile*, la causa bacteriana más frecuente de diarrea nosocomial, ha sido sustituido por pruebas que detectan producción de toxina, como los cultivos celulares para identificar citotoxigenidad, y el EIA.

**Cultivos de otros fluidos y tejidos.** Los abscesos, las heridas, el líquido pleural, el peritoneal y el sinovial, así como otros fluidos purulentos, se cultivan en agar sólido y medios líquidos habituales. Siempre que sea posible, se debe enviar al laboratorio el fluido del foco infectado más que el escobillado porque el cultivo de grandes volúmenes de fluido puede detectar organismos presentes en muy baja concentración. Los anaerobios están involucrados en muchos abscesos abdominales y de heridas. Estas muestras se recogerán y transportarán con rapidez en condiciones anaerobias, preferentemente en tubos de transporte anaerobio.

**PRUEBAS DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA.** Las pruebas de sensibilidad a antibióticos se realizan en general en todos los microorganismos de importancia clínica, excepto en aquellos pocos con patrones de susceptibilidad predecibles (*Streptococcus* grupo A continúan siendo universalmente sensibles a la penicilina). La técnica por lo común empleada es el método de difusión de discos en agar (método Bauer-Kirby), en el que se siembra en una placa de agar un inóculo estándar del microorganismo. Luego se colocan discos de papel de filtro impregnados de antibiótico en la superficie del agar. Tras 18-24 horas de incubación, se mide la zona de inhibición del crecimiento bacteriano en torno a cada disco y se compara con el estándar nacional determinado de sensibilidad o resistencia.

Otra técnica ampliamente utilizada para probar la sensibilidad es la prueba de dilución, en la que una concentración estándar de microorganismos es inoculada en concentraciones diluidas seriadas de antibiótico; se determina así la concentración mínima inhibitoria (CMI) en pg/ml, la menor concentración de antibiótico requerida para inhibir el creci-

miento del microorganismo. La prueba de dilución también permite la determinación de la concentración mínima bactericida (CMB), la menor concentración de antibiótico requerida para matar al microorganismo. La CMB se determina en ocasiones para excluir la posibilidad de tolerancia bacteriana (CMB >4 veces la CMI). En la actualidad se emplean métodos automáticos que usan pocillos de microtitulación con diluciones preelaboradas de antibióticos. No obstante, las CIM obtenidas con sistemas automáticos deben interpretarse con cautela en el caso de algunas combinaciones patógeno-antibiótico (p. ej., neumococo resistente a penicilina, enterococo con bajo nivel de resistencia a vancomicina). Se recomiendan las pruebas confirmatorias de detección selectiva con placas de agar, como la sensibilidad a oxacilina en disco, para detectar el neumococo resistente a penicilina. El E-test es un método de medida de la CIM de antibióticos individuales en placas de agar que utiliza tiras de papel impregnadas con un gradiente de concentración de antibiótico continuo que se difunde por la superficie del agar inhibiendo el crecimiento microbiano en una zona elíptica. La CIM se lee a partir de la impresión en la tira de papel, en el punto en el que el crecimiento microbiano cruza la tira. Sus principales ventajas son la habilidad, reproducibilidad y aplicación en organismos que requieren medios o condiciones de crecimiento especiales, incluidas las bacterias anaerobias.

**CONSULTA DE BACTERIOLOGÍA.** En muchas consultas se realizan pruebas antigénicas rápidas para la detección de la faringitis por estreptococo grupo A. La sensibilidad depende del tipo de equipo empleado y de la concentración de estreptococos en la muestra. El médico deberá informarse de las pruebas específicas disponibles. Hasta un 30% de los resultados puede ser falsos negativos. Por este motivo, todos los resultados que sean negativos deben confirmarse mediante cultivo.

Se pueden realizar otras pruebas microbiológicas en la consulta, siempre y cuando esté certificado que cumplan los estándares de calidad y seguridad especificados en el Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA), Acta de 1988. En este documento se incluyen procedimientos agrupados bajo la categoría de «microscopía realizada por el médico», lo que incluye preparaciones en fresco, preparaciones con hidróxido de potasio (KOH), investigación de oxiuros, detección de leucocitos en heces y análisis de sedimento urinario. Los laboratorios autorizados para realizar pruebas legalizadas se limitan a realizar estas pruebas y evitan las inspecciones periódicas y las pruebas de habilidad, aunque sigan estando sujetos a los requerimientos específicos para estas pruebas que establece el certificado CLIA. Siguiendo las especificaciones del CLIA, la tinción de Gram, la inoculación en cultivo y aislamiento de bacterias constituyen pruebas de complejidad media o elevada. Cualquier consulta de laboratorio que realice tinciones de Gram o cultivos debe cumplir los mismos requisitos y someterse a las mismas inspecciones de calidad, habilidad y requerimientos de personal que los laboratorios de microbiología con licencia plena.

## DIAGNÓSTICO DE LAS INFECCIONES VIRALES EN EL LABORATORIO

Las muestras para diagnóstico viral se seleccionan según el foco que se considere más probable de albergar la infección. Las muestras deberán recogerse precozmente en el curso de la infección, cuando la eliminación viral es máxima. Los fluidos y las secreciones respiratorias se recogerán en contenedores estériles y se llevarán al laboratorio lo antes posible. Los escobillones se frotarán fuertemente contra la superficie mucosa o piel para obtener la mayor cantidad posible de material celular y se transportarán en medios de transporte viral que contienen antibióticos para inhibir el crecimiento bacteriano. Los escobillones de muestras rectales no deben estar muy cubiertos de heces porque los antibióticos del medio de transporte pueden no ser suficientes para destruir un inóculo importante de bacterias. Todas las muestras para cultivo viral se transportarán en hielo. Las muestras congeladas pueden disminuir significativamente la sensibilidad del cultivo. Se recomienda consultar con el laboratorio en los casos de patógenos o de muestras poco comunes.

El diagnóstico de laboratorio de las infecciones virales puede realizarse con microscopio electrónico, mediante la detección de antígenos, aislando el virus en cultivo, con serologías o a menudo detectando el ge-

noma viral con técnicas de biología molecular. Las pruebas serológicas y moleculares constituyen la base del diagnóstico de la infección por virus como el VIH y el Epslein-Barr (VEB).

**Pruebas antigénicas rápidas.** La técnica de inmunofluorescencia con anticuerpos (IFA) y otros métodos, como el EIA, que emplean anticuerpos para detectar antígenos virales directamente en la muestra, permiten una rápida identificación de los virus. Las extensiones de material celular de secreciones respiratorias teñidas con reactivos inmunológicos pueden identificar los antígenos del virus sincicial respiratorio (VSR), del adenovirus, del virus influenza y parainfluenza en unas 2-3 horas tras la recepción de la muestra. En comparación con el aislamiento en cultivo celular, la IFA tiene una sensibilidad de aproximadamente el 95% y especificidad del 98% en el diagnóstico del VSR y de parainfluenza tipo 3 en los laboratorios de referencia; la sensibilidad de la IFA en el diagnóstico del virus influenza y adenovirus es bastante menor. También se dispone de técnicas sensibles de IFA para identificar los virus varicelazóster (VVZ) y herpes simple (VHS). Estos métodos específicos han sustituido a la técnica de Tzanck para la detección de células gigantes multinucleadas características de las infecciones por VVZ y VHS. Se ha desarrollado un método para detectar antígeno de citomegalovirus (CMV) en la sangre de pacientes inmunodeprimidos. La IFA no es útil en la detección de virus en muestras que no contienen un número adecuado de células infectadas. Siempre que sea posible, se aconseja que se acompañe de una muestra para aislamiento del virus.

Además de proporcionar un diagnóstico rápido, las pruebas de EIA para la detección de antígenos se usan para diagnosticar virus difíciles o imposibles de cultivar, como los rotavirus, los norovirus y el de la hepatitis B.

**Aislamiento e identificación.** Los virus requieren células vivas para su propagación; las que más se usan son los cultivos monoecapa derivados de tejidos humanos o de animales, como los fibroblastos de pulmón embrionario humano o las células de riñón de mono. En ocasiones resultan necesarios los métodos de aislamiento in vivo (p. ej., inoculación en ratones lactantes para cultivar arbovirus y virus de la rabia). Debido a que los virus requieren varios sistemas de cultivo celular para su aislamiento, es importante que el médico proporcione al laboratorio toda la información clínica posible para facilitar la selección de las líneas celulares apropiadas.

El crecimiento viral en cultivos celulares susceptibles puede detectarse de diferentes formas. Muchos virus producen un efecto citopático (ECP) característico que es visible en el cultivo celular con microscopía óptica a bajo aumento. Por ejemplo, el VRS y el VHS producen células gigantes multinucleadas y formación de sincitios. Otros virus (p. ej., virus influenza y virus de la parotiditis) pueden detectarse mediante hemadsorción porque las hemagglutininas en las membranas de las células infectadas facilitan la adherencia de los eritrocitos a las células infectadas. El método más fiable de confirmación de detección viral en cultivos celulares supone la tinción de monocapas celulares con anticuerpos monoclonales frente a antígenos virales, que se conjugan con un sustrato fluorescente o enzimático que permite la identificación de la unión antígeno-anticuerpo.

Un avance importante en los cultivos de virus respiratorios es el desarrollo de un monoecapa de tejido (R-mix) en un único vial para la detección de influenza A y B, virus sincicial respiratorio, parainfluenza 1-3 y adenovirus. Estos cultivos tienen un tiempo de lectura de 2 días en comparación con las 2-3 semanas de los cultivos convencionales y son útiles en el diagnóstico rápido de infecciones por influenza, donde la sensibilidad de la IF es baja y donde el diagnóstico rápido contribuye a un tratamiento precoz.

## DIAGNÓSTICO PARASITARIO EN EL LABORATORIO

La mayoría de los parásitos se detecta mediante el examen microscópico de las muestras. Por ejemplo, *Plasmodium* y *Babesia* se detectan en extensiones de sangre teñida, *Leishmania* en extensiones de médula ósea y los huevos de helmintos, los quistes de *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia* y los trofozoítos en muestras fecales (v. tabla 169-1). Las pruebas serológicas tienen importancia cuando se trata de documentar la exposición a ciertos parásitos que son difíciles de demostrar en muestras clínicas, como *Tiichinella* y *Toxoplasma*. La serología también juega un

papel importante en el diagnóstico de la eslrongiloidiasis intestinal, dada la baja sensibilidad del examen de heces.

Las muestras fecales no deben contaminarse con agua ni orina, ya que el agua puede contener organismos de vida libre que pueden confundirse con parásitos humanos y la orina puede destruir los organismos móviles. El aceite mineral, el bario y el bismuto interfieren con la detección de los parásitos; cuando se hayan ingerido estas sustancias se debe retrasar la toma de muestras entre 7-10 días. Como la *Giardia* y muchos huevos de gusanos se eliminan de forma intermitente en las heces, se necesita un mínimo de tres muestras para un análisis adecuado. Se recomienda que las tres se recojan en distintos días, preferiblemente en días alternos. Como muchos protozoos se destruyen con facilidad, cuando se prevea un retraso temporal entre la toma de la muestra y el transporte al laboratorio se deben utilizar métodos de recogida con conservantes de heces.

El examen de huevos y parásitos en heces incluye una preparación en fresco (para detectar organismos móviles si se reciben heces frescas), una concentración (para mejorar el rendimiento) y una tinción permanente, como el tricrómico, para el examen microscópico. Estas técnicas pueden pasar por alto parásitos como *Cryptosporidium*, *Cyclospora* y microsporidios (*Enterocytozoon bienewisi* y *Encephalitozoon intestinalis*). *Cryptosporidium* y *Cyclospora* se detectan mediante una tinción ácido-alcohol resistente modificada y los microsporidios con una modificación de la tinción con tricrómico. Se debe alertar al laboratorio si se sospechan estos parásitos. La detección de ciertos parásitos como *Giardia* y *Cryptosporidium* se simplifica empleando pruebas sensibles de EIA para detección de antígenos. Hay disponibles pruebas combinadas para estos dos patógenos. Igualmente existen pruebas de detección rápida de antígenos («dispstick») para *Plasmodium falciparum* y *P. vivax*, como las basadas en la detección de proteína rica en histidina de *Plasmodium*, con sensibilidad y especificidad comparables a pruebas microscópicas expertas. Estas pruebas son especialmente útiles en departamentos donde no hay disponible personal cualificado.

## DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Las pruebas serológicas se utilizan principalmente para diagnosticar infecciones por agentes que son difíciles de cultivar in vitro o de detectar en el examen directo, como *Bartonella*, *Legionella*, *Boirelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Treponema pallidum*, *Mycoplasma*, *Rickettsia*, *Ehrlichia*, algunos virus (VIH, VEB, virus de la hepatitis A y B) y parásitos (*Toxoplasma*, *Trichinella*).

Las pruebas de anticuerpos pueden ser específicas para inmunoglobulina G (IgG) o M (IgM), o pueden medir la respuesta de anticuerpos al margen del tipo de inmunoglobulina. La respuesta IgM se produce de manera precoz en el curso de la infección, en general con un pico a los 7-10 días, y habitualmente desaparece en unas semanas, aunque en algunas infecciones (p. ej., la hepatitis A) persiste durante meses. El pico de IgG se produce a las 4-6 semanas y en la mayoría de los casos persiste de por vida. Como la respuesta de IgM es transitoria, su presencia se relaciona en la mayoría de los casos con infección reciente; por ello, una sola muestra positiva se considera diagnóstica. Es difícil estandarizar los distintos métodos de detección de IgM, y con frecuencia se producen falsos positivos. La presencia de IgG puede indicar una seroconversión reciente o exposición pasada al agente patógeno. Para confirmar una infección reciente utilizando la IgG es necesario demostrar bien seroconversión o bien un aumento del título de IgG; un incremento de cuatro veces en el título convaleciente, obtenido 2-3 semanas tras el título agudo se considera diagnóstico en la mayoría de los casos. No obstante, en algunas infecciones (p. ej., *Bartonella*, *Legionella* y *Rickettsia*) un único título de IgG positivo en el contexto clínico adecuado es suficiente para el diagnóstico. El diagnóstico serológico de la enfermedad de Lyme continúa siendo problemático debido a la falta de especificidad de los ensayos inmunoenzimáticos comercializados. Para mejorar la especificidad se necesita una prueba de confirmación posterior por inmunoblót (Western blot) en todos los resultados positivos o ambiguos de EIA para la enfermedad de Lyme.

Varias pruebas rápidas con inmunospot ligado a enzimas (ELISPOT) que detectan la producción de interferones mediante linfocitos tuberculosos-específicos en la sangre del paciente, están siendo evaluadas

clínicamente y pueden ser de utilidad en el diagnóstico de tuberculosis en niños.

## TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Las técnicas de diagnóstico molecular son útiles en la detección e identificación de patógenos para los que las pruebas serológicas y los cultivos resultan difíciles, lentos o no están disponibles. El diagnóstico molecular para agentes infecciosos es un campo que está experimentando una rápida evolución y está revolucionando la microbiología clínica por la automatización a escala completa, las altas sensibilidades y especificidades y la rapidez en la información de resultados. Dos de las pruebas más empleadas en microbiología clínica son las sondas de ADN para la detección directa y la amplificación de ácido nucleico utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Igualmente, está desarrollándose la aplicación microbiológica de técnicas como la tecnología de chip de ADN miniaturizado y microarrays basados en la capacidad del ADN para buscar y unirse espontáneamente a sus secuencias complementarias (ADN de micobacteria en la sangre del paciente).

Las sondas de ADN detectan o identifican organismos mediante la hibridación de la sonda con las secuencias complementarias de ADN o de ARN ribosomal. La principal utilidad de las sondas de ADN continúa siendo la rápida identificación de organismos que han sido previamente aislados en cultivo pero que requieren procedimientos de confirmación lentos o complejos. Las sondas para especies de micobacterias pueden distinguir de forma rápida entre el crecimiento de *M. tuberculosis* y *M. avium* en caldo de cultivo. La detección de ácido nucleico del patógeno directamente sobre la muestra es posible pero requiere la presencia de un número elevado de organismos en la misma. Existen sondas disponibles para la detección directa del patógeno, que incluyen sondas combinadas para la detección de *C. trachomatis* y gonococo en muestras genitourinarias.

Su elevada sensibilidad y especificidad hacen de la amplificación con PCR el método de elección para la detección de ácido nucleico microbiano en las muestras clínicas. El método PCR se basa en la capacidad de la ADN o ARN polimerasa termoestable de copiar secuencias génicas diana utilizando nucleótidos complementarios como cebadores para amplificar así una región conservada del genoma. La reacción tiene lugar en un ciclador térmico. Teóricamente, cada ciclo de reacción duplica la cantidad de ácido nucleico diana dando lugar a una amplificación de más de un millón de veces tras 30 ciclos de PCR. El mayor impacto de las pruebas PCR se produce en virología y micobacteriología clínica, en las que los métodos convencionales son lentos y poco sensibles. El número de patógenos detectables por PCR va aumentando rápidamente. Las pruebas de PCR disponibles en el mercado utilizan reactivos para VIH, virus de la hepatitis B y C, CMV, *M. tuberculosis* y *C. trachomatis*. Existen en el mercado pruebas «multiplex» como el Hexaplex assay (Prodesse, Milwaukee, WI) para la detección de siete patógenos respiratorios víricos comunes en pacientes pediátricos. Además, en algunos laboratorios de referencia se dispone de protocolos experimentales para *Barlonella*, *B. pertussis*, *Legionella*, *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y VHS.

Las muestras para PCR deben enviarse al laboratorio con rapidez en contenedores estériles separados. La técnica de PCR tradicional es compleja y requiere mucho trabajo. Las reacciones falsas-positivas suponen un gran problema, ya que la extrema sensibilidad de la prueba puede dar lugar a la amplificación de ácidos nucleicos diana de fuentes externas o de contaminación cruzada con otras muestras positivas. Los avances técnicos en el equipo thermocycler (PCR cuantitativa en tiempo real) utilizando tubos sellados con sondas fluorescentes añadidas a la mezcla de PCR para confirmar y cuantificar los productos de PCR según son generados, han disminuido significativamente el tiempo de procesamiento y la contaminación postamplificación. En la actualidad, es posible un

tiempo de lectura de 2-4 horas desde la recepción de la muestra. Las pruebas de PCR en tiempo real han sido utilizadas para la detección rápida de *Staphylococcus aureus* metilicilina-resistente y de colonias de enterococo resistente a vancomicina. Las pruebas de PCR de relevancia clínica deben realizarse en laboratorios de referencia, con las apropiadas medidas de control de calidad.

- Berkley JA, Lowe BS, Mwangi I, et al: Bacteremia among children admitted to a rural hospital in Kenya. *N Engl J Med* 2005;352:39-47.
- Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Urinary Tract Infection, American Academy of Pediatrics: Practice parameter: The diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 1999;103:843-852.
- Dowell SF, Garman RL, Liu G, et al: Evaluation of Binax NOW, an assay for the detection of pneumococcal antigen in urine samples performed among pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2001;32:824-825.
- Ffale YM, Plyffer GE, Salfinger M: Laboratory diagnosis of mycobacterial infections: New tools and lessons learned. *Clin Infect Dis* 2001;33:834-836.
- Henrickson KJ: Cost-effective use of rapid diagnostic techniques in the treatment and prevention of viral respiratory infections. *Pediatr Ann* 2005;34:24-31.
- Isaacman DJ, Katasich RB, Reynolds EA, et al: Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. *Pediatr* 1996;128:190-195.
- Kaplan RL, Harper MB, Baskin MN, et al: Time to detection of positive cultures in 28- to 90-day-old febrile infants. *Pediatrics* 2000;106:c74.
- Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, et al: Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: A prospective cohort study. *Lancet* 2004;364:2196-2203.
- Vlamos IA, Martinez E, Almela M: New rapid antigen test for diagnosis of pneumococcal meningitis. *Lancet* 2001;357:1499-1500.
- Maxson S, Leveno MJ, Schutz GE: Clinical usefulness of cerebrospinal fluid bacterial antigen studies. *Pediatr* 1994;125:235.
- McGowan KL, Foster JA, Coffin SE: Outpatient pediatric blood cultures: Time to positivity. *Pediatrics* 2000;106:251-255.
- Mein J, Lum G: CSF bacterial antigen detection tests offer no advantage over Gram stain in the diagnosis of bacterial meningitis. *Pathology* 1999;31:67-69.
- Navarro D, Garcia-Maset L, Gimeno C, et al: Performance of the Binax NOW *Streptococcus pneumoniae* urinary antigen assay for diagnosis of pneumonia in children with underlying pulmonary diseases in the absence of acute pneumococcal infection. *Clin Microbiol* 2004;42:4853-4855.
- Nicol MP, Pienaar D, Wook K, et al: Enzyme-linked immunospot assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: Implications for diagnosis and monitoring of therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:1301-1308.
- Nissen MD, Sloots TP: Rapid diagnosis in pediatric infectious diseases: The past, the present and the future. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:605-612.
- Peters RP, van Agtmael MA, Danner SA, et al: New developments in the diagnosis of bloodstream infections. *Lancet Infect Dis* 2004;4:751-760.
- Petti CA, Woods CW, Reller LB: *Streptococcus pneumoniae* antigen test using positive blood culture bottles as an alternative to diagnose pneumococcal bacteremia. *Clin Microbiol* 2005;43:2510-2512.
- Storch GA: Diagnostic virology. *Clin Infect Dis* 2000;31:739-751.
- Thwaites GE, Chau TTH, Farrar JJ: Improving the bacteriological diagnosis of tuberculous meningitis. *Clin Microbiol* 2004;42:378-379.
- Weinberg A, Brewster L, Clark J, et al: Evaluation of R-Mix shell vials for the diagnosis of viral respiratory tract infections. *Clin Virol* 2004;30:100-105.
- Zaidi AKM, Knaut AL, Mirrett S, et al: Value of routine anaerobic blood cultures for pediatric patients. *Pediatr* 1995;127:263-268.
- Zar FJ, Hanslo D, Apolles P, et al: Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: A prospective study. *Lancet* 2005;365:130-134. Erratum in *Lancet* 2005;265:1926.

## Sección 2 — Medidas preventivas

### Capítulo 170 ■ Prácticas de vacunación

Walter A. Orenstein y Larry K. Pickering

La inmunización es una de las medidas preventivas más beneficiosas y rentables. Gracias a vacunas eficaces y seguras se ha erradicado la viruela, la polio está casi erradicada a nivel mundial y el sarampión y la rubéola ya no son endémicos en Estados Unidos. La incidencia de la mayoría de las otras enfermedades infantiles prevenibles con vacunas se ha reducido en >99% con respecto a la morbilidad anual previa al desarrollo de la correspondiente vacuna (tabla 170-1). Un análisis de las medidas preventivas eficaces recomendadas para uso generalizado por la U.S Preventive Services Task Force publicó que la vacunación infantil recibía una puntuación óptima, basada en la carga clínica prevenible de la enfermedad y en la coste-efectividad.

La **inmunización** es el proceso de inducir inmunidad contra una enfermedad específica. La inmunidad puede inducirse de forma **pasiva**, mediante la administración de preparaciones con anticuerpos, o de forma **activa** mediante la administración de una vacuna o toxoide para estimular la producción de una respuesta humoral y/o celular prolongada del sistema inmune. A partir de 2006, los bebés, niños y adolescentes son vacunados de rutina en Estados Unidos contra 16 enfermedades: difteria, tétanos, los ferina, poliomiélitis, enfermedad por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), hepatitis A, hepatitis B (HepB), sarampión, parotiditis, rubéola, rotavirus, varicela, enfermedad neumocócica, enfermedad meningocócica y gripe. La vacuna del virus del papiloma humano (VPH) se recomienda en niñas de 11-12 años de edad.

**INMUNIDAD PASIVA.** La inmunidad pasiva se logra mediante la administración de anticuerpos preformados para inducir una protección transitoria contra un agente infeccioso. La inmunidad pasiva también puede inducirse de forma natural mediante transferencia transplacentaria de anticuerpos durante la gestación. Los anticuerpos de origen materno pueden proporcionar protección durante los primeros meses de vida. En algunas enfermedades, la protección puede persistir hasta un año después del nacimiento.

Las principales indicaciones para la inmunidad pasiva son proporcionar protección a: 1) niños inmunodeficientes con defectos en linfocitos-B que tengan dificultades para la producción de anticuerpos, 2) personas expuestas a enfermedades infecciosas o que estén en riesgo inminente de exposición donde no se disponga de un tiempo adecuado para el desarrollo de una respuesta inmune activa a una vacuna, y 3) personas con

una enfermedad infecciosa como parte de una terapia específica para esa enfermedad (tabla 170-2).

**inmunoglobulina.** La inmunoglobulina (IG) es una solución estéril de anticuerpos, normalmente obtenida del fraccionamiento de bancos de plasma humano con etanol frío. La IG contiene un 15-18% de proteína, principalmente IgG, y se administra por vía intramuscular. No se han descrito casos de transmisión de agentes infecciosos a través de IG, incluidos virus causantes de hepatitis y el VIH. Las principales indicaciones para IG son la terapia de reemplazamiento en niños con trastornos por déficit de anticuerpos, y para la inmunización pasiva contra el sarampión y la hepatitis A. En la terapia de reemplazamiento la dosis habitual de IG son 100 mg/kg o 0,66 ml/kg mensual. El intervalo entre dosis suele ser de 2-4 semanas dependiendo de las concentraciones valle de IgG. En la práctica, las preparaciones intravenosas de IG (IGIV) han reemplazado a la IG en las terapias de reemplazamiento. Puede utilizarse la IG para prevenir o modificar el sarampión si se administra en niños dentro de los 6 días de la exposición (dosis habitual 0,25 ml/kg en niños inmunocompetentes, 0,5 ml/kg en niños inmunocomprometidos; máxima dosis 15 ml) y para prevenir o modificar la hepatitis A si se administra en niños dentro de los 14 días desde la exposición (dosis habitual 0,02 ml/kg). También puede administrarse IG para la profilaxis de hepatitis A en personas que realicen viajes internacionales a zonas donde sea endémica (0,06 ml/kg), en niños demasiado jóvenes para ser vacunados (menores de un año), o conjuntamente con la vacuna de hepatitis A cuando la salida hacia la zona de riesgo deba realizarse en un plazo inferior a un mes desde que se administró la vacuna de hepatitis A.

El efecto secundario más común de la IG es dolor y molestia en la zona de inyección. Otros efectos más graves, aunque raros, incluyen dolor torácico, disnea, anafilaxia y colapso sistémico. Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA pueden producir anticuerpos contra trazas de IgA en preparaciones de IG y desarrollar reacciones tras dosis repetidas. Estas reacciones incluyen fiebre, escalofríos y síndrome shock-like. Dado que estas reacciones son raras, no se recomienda realizar pruebas para deficiencias selectivas de IgA.

**Inmunoglobulina intravenosa.** IGIV se prepara a partir de plasma de donantes adultos mediante fraccionamiento con alcohol y se modifica para permitir su uso intravenoso. La IGIV es principalmente IgG y se prueba para garantizar títulos mínimos de anticuerpos contra difteria, HepB, sarampión y polio. Hay disponibles preparaciones líquidas y en polvo. Las principales indicaciones recomendadas para la IGIV son la terapia de reemplazamiento para trastornos por inmunodeficiencia; el tratamiento de la enfermedad de Kawasaki para prevenir anomalías de la arteria coronaria y acortar el curso clínico; la prevención de infecciones bacterianas graves en niños con VIH; la prevención de infecciones

**TABLA 170-1. Morbilidad representativa del siglo xx, casos en 2005 y modificación**

| ENFERMEDAD  | CASOS ANUALES SIGLO XX PREVIOS<br>AL DESARROLLO DE LA VACUNA |        | PORCENTAJE<br>DISMINUCIÓN | OBJETIVO COBERTURA INDIVIDUOS<br>SANOS 2010: NIÑOS 19-35 MESES |   | COBERTURA<br>JULIO 2005 |
|---|--|--------|---------------------------|--|---|-------------------------|
|   | CASOS 2005   |        |                           |  |   |                         |
| Viruela   | 48.164   | 0      | 100'                      | —  | — | —                       |
| Difteria  | 175.885  | 0      | 100'                      | 4 dosis, >90%  |   | 86%                     |
| Sarampión   | 503.282  | 66     | >99                       | 1 dosis >90%   |   | 92%                     |
| Parotiditis   | 152.209  | 314    | >99                       | 1 dosis, >90%  |   | 92%                     |
| Tos ferina  | 147.271  | 25.616 | 83                        | 4 dosis, >90%  |   | 86%                     |
| Polio (paralítica)                                  | 16.316   | 1      | >99                       | 3 dosis, >90%  |   | 92%                     |
| Rubéola   | 47.745   | 11     | >99                       | 1 dosis, >90%  |   | 92%                     |
| Síndrome rubéola congénita                          | 823  | 1      | >99                       | 1 dosis, >90%  |   | 92%                     |
| Tétanos   | 1.314  | 27     | 98                        | 4 dosis, >90%  |   | 86%                     |
| <i>H. influenzae</i> tipo b y desconocido (<5 años) | 20.000   | 226    | 99                        | >3 dosis, >90%   |   | 94%                     |

'Registros más bajos.

Adaptada de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades: Achievements in public health, 1900-1939 impact of vaccines universally recommended for children—United States, 1990-1998. *MMWR* 1999;48:243-248; y Centros para el Control y Prevención de Enfermedades: Final 2005 reports of notifiable diseases. *MMWR* 2005;54:770-780 y *MMWR* 2006;55:988-993.



**TABLA 170-2. Preparaciones de inmunoglobulinas y antisero animal**

| PRODUCTO   | PRINCIPALES INDICACIONES  |
|--|---|
| Inmunoglobulina para inyección intramuscular                       | Terapia de reemplazamiento en trastornos por déficit de anticuerpos<br>Profilaxis hepatitis A<br>Profilaxis sarampión   |
| Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)                                 | Terapia de reemplazamiento en trastornos por déficit de anticuerpos<br>Enfermedad de Kawasaki<br>Infección pediátrica por VIH<br>Hipogammaglobulinemia en leucemia crónica de linfocitos B<br>Trasplante de médula ósea<br>Puede ser útil en otra serie de condiciones*   |
| Inmunoglobulina hepatitis B  | Profilaxis postexposición<br>Prevención de infección perinatal en hijos de madres HBsAg*  |
| Inmunoglobulina rabia  | Profilaxis postexposición   |
| Inmunoglobulina tétanos  | Profilaxis de heridas<br>Tratamiento del tétanos  |
| Inmunoglobulina varicela-zóster (IGVZ) o IGIV                      | Profilaxis postexposición en personas susceptibles con riesgo elevado de complicaciones de varicela   |
| IGIV citomegalovirus   | Profilaxis de la enfermedad en receptores de trasplante seronegativos   |
| Palivizumab (anticuerpo monoclonal)                                | Profilaxis en lactantes y niños <2 años con enfermedad pulmonar crónica (EPC) que han requerido tratamiento médico para la EPC en los 6 meses desde el comienzo de la profilaxis<br>Profilaxis en lactantes nacidos en la semana 29-32 de gestación sin EPC hasta los 6 meses de edad en la temporada de virus respiratorio sincitial (VRS)<br>Profilaxis en lactantes nacidos <28 semanas de gestación hasta los 12 meses de edad en el comienzo de la temporada de VRS<br>Profilaxis en lactantes nacidos en la semana 32-35 de gestación que tienen <6 meses de edad en el comienzo de la temporada de VRS y con al menos dos factores de riesgo |
| Inmunoglobulina viruela  | Tratamiento de episodios adversos graves tras la vacunación contra la viruela por replicación del virus   |
| IGIV botulismo   | Tratamiento del botulismo infantil  |
| Antitoxina diftérica, equina                                       | Tratamiento de la difteria  |
| Antitoxina trivalente (A,B,E) y bivalente botulínica (A,B), equina | Tratamiento del botulismo por ingesta o por heridas   |

\*De Asociación Americana de Pediatría: Passive immunization. En Pickering LK, Baker CD, Long SS, McMillan JA (eds.): *Red Book 2006: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.ª ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006.

bacterianas graves en individuos con hipogammaglobulinemia en leucemia crónica de células B, la trombocitopenia inmunomediada, y la profilaxis contra infecciones tras un trasplante de médula ósea. Por otro lado, la IGIV puede ser útil en pacientes con síndrome de shock tóxico grave, síndrome de Guillain-Barré y anemia por parvovirus B19. La IGIV se emplea en muchas otras condiciones en base a la experiencia clínica.

Las reacciones a la IGIV ocurren en 1-15% de los casos. Algunas de estas reacciones parecen estar relacionadas con el ritmo de infusión y pueden ser mitigadas disminuyendo el mismo. Estas reacciones incluyen fiebre, cefalea, mialgia, escalofríos, náuseas y vómitos. En raras ocasiones se han descrito reacciones más graves, incluyendo episodios anafilácticos, trastornos tromboembólicos, meningitis aséptica e insuficiencia renal.

**Preparaciones específicas de inmunoglobulina.** Las globulinas hiperinmunes son preparaciones específicas de IG que derivan de donantes con títulos elevados de anticuerpos a agentes específicos y están diseñadas para proporcionar protección contra estos agentes (v. tabla 170-2).

**Preparaciones de antisero animal hiperinmune.** Las preparaciones de antisero animal se obtienen de caballos. La fracción de IG se concentra empleando sulfato de amonio. Algunos productos son tratados adicionalmente con enzimas para disminuir las reacciones a proteínas foráneas. En 2006, existían dos preparaciones de antisero de caballo disponibles: la antitoxina diftérica, empleada para tratar la difteria, y la antitoxina botulínica, empleada para tratar el botulismo. Debido al potencial de reacciones alérgicas graves, se debe tener especial cuidado antes de la administración de estos antiseros. Esto incluye realizar pruebas de sensibilidad antes de la administración, desensibilización, si es preciso, y tratamiento de las reacciones potenciales, incluyendo episodios febriles, enfermedad del suero y analixia.

**Anticuerpos monoclonales.** Los anticuerpos monoclonales son preparaciones de anticuerpos contra un único antígeno. Se producen en masa a partir de un hibridoma creado mediante la fusión de una célula B productora de anticuerpos y de una célula inmortal de rápido crecimiento, como es una célula cancerígena. El principal anticuerpo monoclonal empleado en enfermedades infecciosas es el palivizumab, el cual puede

prevenir la enfermedad grave por virus respiratorio sincitial (VRS) en niños <24 meses de edad con enfermedad pulmonar crónica (EPC, también denominada displasia broncopulmonar) o con antecedente de parto prematuro (<35 semanas). La Asociación Americana de Pediatría (AAP) ha desarrollado recomendaciones específicas para el uso del palivizumab (v. cap. 257). Los anticuerpos monoclonales también se usan para prevenir el rechazo en trasplantes y para el tratamiento de algunos tipos de cáncer y enfermedades autoinmunes. Los anticuerpos monoclonales contra la interleucina 2 (IL-2) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) se emplean como parte del tratamiento en pacientes con una serie de enfermedades neoplásicas y autoinmunes.

Las reacciones adversas graves al palivizumab son casos raros de analixia e hipersensibilidad. Las reacciones adversas a los anticuerpos monoclonales que modifican la respuesta inmune, como anticuerpos contra IL-2 o TNF, pueden ser más graves, como el síndrome de liberación de citocinas, fiebre, escalofríos, temblores, dolor torácico, inmunosupresión e infección por varios organismos, incluyendo micobacterias.

**INMUNIZACIÓN ACTIVA.** Las vacunas se definen como partes de o microorganismos enteros que se administran para prevenir una enfermedad infecciosa. Las vacunas pueden consistir de microorganismos completos inactivados (polio y hepatitis A), partes del microorganismo (tos ferina acelular, virus del papiloma humano VPH3, y HepB), cápsulas polisacáridas (vacunas polisacáridas neumocócicas y meningocócicas), cápsulas polisacáridas conjugadas a proteínas de transporte (vacunas conjugadas neumocócicas, meningocócicas, Hib), microorganismos vivos atenuados (vacunas vivas atenuadas de sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, rotavirus y virus influenza) y toxoides (tétanos y difteria) [tabla 170-3]. Un toxoide es una toxina bacteriana modificada quedando no tóxica pero que aún puede inducir una respuesta inmune activa contra la toxina.

Los agentes inmunizantes pueden contener una serie de otros constituyentes aparte del propio antígeno inmunizante. Los fluidos en suspensión pueden ser agua estéril o salino pero también pueden ser un fluido complejo con pequeñas cantidades de proteínas u otros constituyentes derivados del sistema biológico empleado para cultivar el inmunobiológico.

**TABLA 170-3. Vacunas disponibles actualmente en EE.UU. por tipo\***

| PRODUCTO  | TIPO  |
|---|---|
| Vacuna del carbunco adsorbida   | Filtrado acelular de los componentes, incluido el antígeno protector  |
| Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)   | Cepa viva atenuada de micobacteria empleada en la prevención de la tuberculosis en circunstancias muy limitadas   |
| Toxoides diftérico y tetánico y vacuna de <i>B. pertussis</i> acelular (DTaP) | Toxoides purificados de difteria y tétanos y componentes detoxificados <i>Bordetella pertussis</i>  |
| DTaP con <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)                           | DTaP y polisacárido de Hib conjugado a toxoide tetánico   |
| DTaP-Hepatitis B (HepB) vacuna de pollo inactivada (VPI)                      | DTaP con antígeno de superficie de hepatitis B producido por recombinación en levadura con poliovirus enteros inactivados   |
| Hib conjugada   | Polisacárido conjugado a toxoide tetánico o proteína externa de membrana de meningococo tipo I  |
| Hepatitis A   | Virus entero inactivado   |
| Hepatitis A-hepatitis B   | Vacuna combinada hepatitis A y B  |
| Hepatitis B   | HBsAg producido mediante recombinación en levadura  |
| Hepatitis B-Hib   | Vacuna combinada hepatitis B-Hib. El componente Hib es un polisacárido conjugado a proteína de membrana externa meningocócica   |
| Virus influenza inactivado (TIV)  | Vacuna inactivada purificada trivalente (A/H3N2, A/H1N1, y B) y fraccionada que contiene la hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N) de cada tipo y otros componentes  |
| Virus influenza vivo, intranasal (LAIV)                                       | Vacuna viva atenuada, termosensible, adaptada al frío, trivalente, que contiene los genes H y N de las cepas salvajes reagrupados para tener los B otros genes del pariente adaptado al frío                                  |
| Encefalitis japonesa  | Virus entero inactivado purificado  |
| Sarampión, parotiditis, rubéola (SPR)   | Virus vivos atenuados   |
| Sarampión, parotiditis, rubéola, varicela (SPRV)                              | Virus vivos atenuados   |
| Meningocócica conjugada contra serogrupos A, C, W135, e Y (MCV4)              | Polisacárido de cada serogrupo conjugado con toxoide diftérico  |
| Meningocócica polisacárida contra serogrupos A, C, W135, e Y (MPS4)           | Polisacárido de cada serogrupo  |
| Papilomavirus   | VPH serotipos 16,18, 6,11; prevención del cáncer cervical y de los condilomas genitales   |
| Neumococo conjugada (heptavalente) (PCV7)                                     | Partículas no infecciosas VPH-like  |
| Neumocócica polisacárida (23 valente) (PPS23)                                 | Polisacáridos neumocócicos conjugados a una forma no tóxica de toxina diftérica CRM197. Contiene los siete serotipos responsables de >80% de las formas invasivas en niños pequeños antes de la comercialización de la vacuna |
| Poliomielitis (inactivada, potencia aumentada)                                | Polisacáridos neumocócicos de 23 serotipos responsables del 85-90% de las enfermedades bacteriémicas en EE.UU.  |
| Rabia (diploide humana y células de embrión de pollo purificadas)             | Virus vivo inactivado   |
| Rotavirus   | Virus entero inactivado   |
| Viruela   | Vacuna de rotavirus bovino pentavalente; virus vivo atenuado reagrupado   |
| Tétanos y difteria, toxoides adsorbidos (Td, dosis adulto)                    | Virus vaccinia virus, pox virus atenuado que proporciona protección cruzada contra la viruela   |
| Tétanos y difteria, toxoides adsorbidos más pertussis acelular (Tdap)         | Toxoide tetánico más una cantidad reducida de toxoide diftérico comparada con la dosis de toxoide diftérico empleada en niños <7 años   |
| Tifoidea (polisacárido)   | Toxoide tetánico más una cantidad reducida de toxoide diftérico más vacuna de pertussis acelular, empleada en adolescentes y adultos  |
| Tifoidea (oral)   | Polisacárido capsular Vi de <i>Salmonella typhi</i>   |
| Varicela  | Cepa viva atenuada Ty21a de <i>Salmonella typhi</i>   |
| Fiebre amarilla   | Cepa viva atenuada 01a  |
|   | Cepa viva atenuada 17D  |

\*Vacunas monovalentes de sarampión, rubéola y tétanos no incluidas.

gico. Los conservantes, estabilizadores y agentes antimicrobianos se utilizan para inhibir el crecimiento bacteriano y prevenir la degradación del antígeno. Estos componentes pueden incluir gelatina, 2-fenoxietanol y agentes antimicrobianos específicos. Los conservantes se añaden a viales multidosis de vacunas, principalmente para prevenir la contaminación bacteriana en las sucesivas entradas del vial. Anteriormente, muchas vacunas infantiles contenían timerosal, un conservante con etil mercurio. Desde 1999, se inició la retirada del timerosal como conservante en vacunas infantiles como medida de precaución en ausencia de datos sobre posibles daños debidos a dicho conservante. Esta medida se llevó a cabo con el cambio a los envases monodosis. Las únicas vacunas incluidas en el calendario recomendado de vacunación para niños pequeños que contienen timerosal como conservante son algunas preparaciones de la vacuna de la gripe. Los **adyuvantes** se utilizan en algunas vacunas para aumentar la respuesta inmune. Actualmente, los únicos adyuvantes autorizados en Estados Unidos por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) para formar parte de las vacunas son las sales de aluminio. Las vacunas con adyuvantes deben inyectarse de forma profunda en el músculo para evitar irritación local, formación de granulomas y necrosis asociada a la administración subcutánea o intracutánea.

Las vacunas pueden inducir inmunidad a través de la estimulación de la formación de anticuerpos, de la inmunidad celular o ambas. Se piensa que la protección inducida por la mayoría de las vacunas está mediada principalmente por linfocitos B, los cuales producen anticuerpos. Estos anticuerpos pueden inactivar toxinas, neutralizar virus y prevenir su adhesión a los receptores celulares, facilitar la fagocitosis y la actividad

bactericida, interactuar con el complemento en la lisis bacteriana y prevenir la adhesión a las superficies mucosas mediante la interacción con la superficie de la célula bacteriana.

La mayoría de las respuestas de los linfocitos B requiere de la asistencia de los linfocitos T CD4. Estas respuestas de linfocitos T, o dependientes de células T, tienden a inducir niveles altos de anticuerpos funcionales con avidez elevada, maduran de una respuesta IgM a una IgG persistente a largo plazo, e inducen la memoria inmunológica que resulta en respuestas aumentadas tras la administración de recuerdos. Las **vacunas dependientes de linfocitos T**, que incluyen fracciones proteicas, inducen buenas respuestas inmunes incluso en lactantes jóvenes. En comparación, los antígenos polisacáridos inducen respuestas de linfocitos B en ausencia de la ayuda de linfocitos T. Estas **vacunas independientes de linfocitos T** están asociadas con respuestas inmunes pobres en niños menores de 2 años, inmunidad de corta duración, y ausencia de una respuesta aumentada o de recuerdo tras una exposición repetida al antígeno. Para superar los problemas de las vacunas polisacáridas simples, se han **conjugado** los polisacáridos, o se han unido de forma covalente, a proteínas de transporte, convirtiendo así la vacuna en una vacuna dependiente de linfocito T. En comparación con las vacunas polisacáridas simples, las vacunas conjugadas inducen anticuerpos con mayor avidez, memoria inmunológica que resulta en respuestas reforzadas tras una exposición repetida al antígeno, inmunidad a largo plazo e inmunidad colectiva al disminuir el número de portadores del organismo. En 2006, en Estados Unidos había vacunas conjugadas autorizadas para prevenir enfermedades por Hib, neumocócicas y meningocócicas.

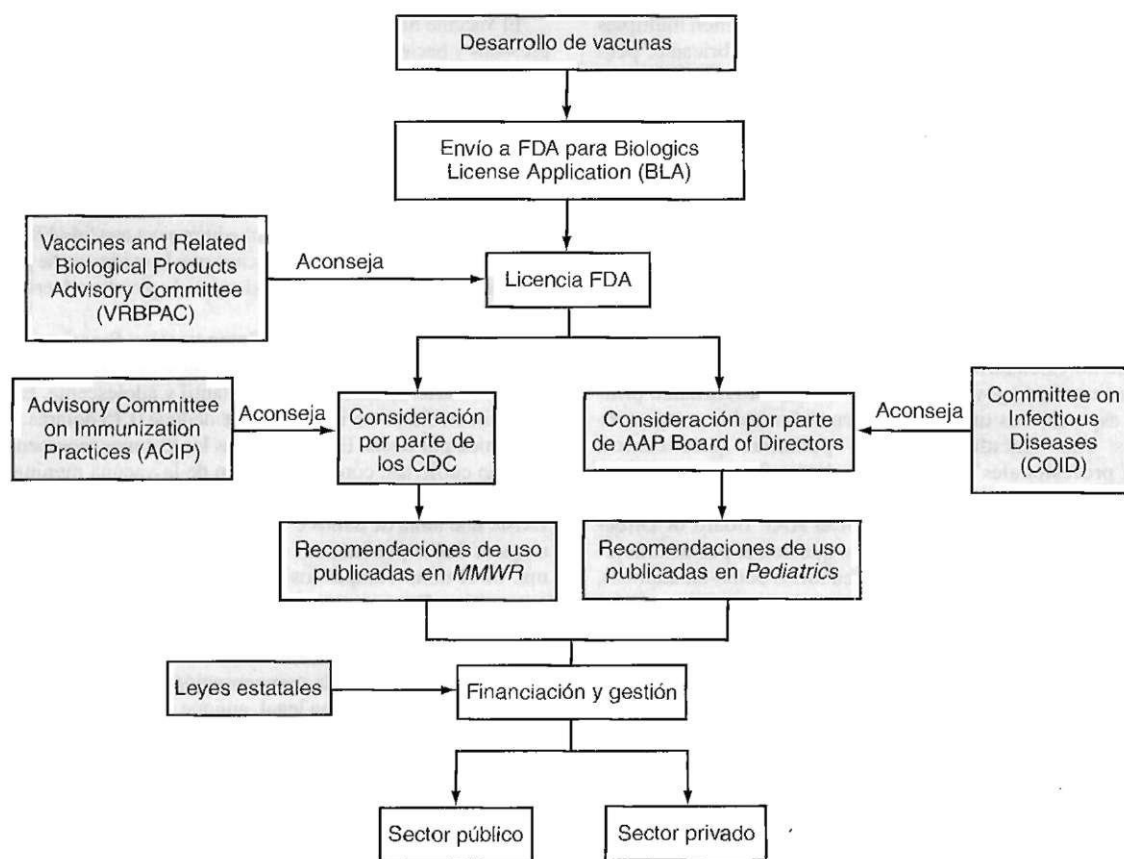


Figura 170-1. Desarrollo y pruebas de vacunas en F.E.UU. (Modificada de Pickering LK, Orenstein WE: Development of pediatric vaccine recommendations and policies. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13[3]: 148-154.)

Los anticuerpos en suero pueden detectarse tan pronto como a los 7-10 días tras la inyección del antígeno. Los anticuerpos tempranos suelen ser de la clase IgM que pueden fijar complemento. Los anticuerpos IgM tienden a disminuir a medida que aumentan los anticuerpos IgG. Los anticuerpos IgG suelen tener un pico aproximadamente un mes tras la vacunación y en la mayoría de las vacunas persisten durante un tiempo tras un ciclo primario de vacunación. Las respuestas secundarias o de recuerdo ocurren más rápidamente y resultan de la rápida proliferación de linfocitos B memoria y T.

La evaluación de la respuesta inmune a la mayoría de las vacunas se lleva a cabo mediante la medición de los anticuerpos en plasma. Mientras que la detección de anticuerpos en suero en niveles considerados protectores tras la vacunación puede indicar inmunidad, la pérdida de anticuerpos detectables en el tiempo no necesariamente indica susceptibilidad a la enfermedad. Algunas vacunas pueden inducir memoria inmunológica dando lugar a una respuesta de recuerdo o anamnésica tras la exposición al microorganismo, que lleva a una protección contra la enfermedad. En algunas ocasiones, la respuesta celular inmune se emplea para evaluar el estado inmune.

Las vacunas vivas atenuadas recomendadas de rutina para niños y adolescentes incluyen sarampión, parotiditis y rubéola (SPR), rotavirus y varicela. Por otro lado, hay disponible una vacuna de la gripe viva atenuada adaptada a frío (LAIV) como alternativa a la vacuna trivalente inactivada de la gripe (TIV) para niños a 5 años de edad que no presenten condiciones que les sitúen en un riesgo elevado de presentar complicaciones por gripe. Las vacunas vivas atenuadas tienden a inducir respuestas inmunes a largo plazo. Se replican frecuentemente de forma similar a las infecciones naturales, hasta que una respuesta inmune detiene la reproducción. La mayoría de las vacunas se administra en dosis única. El propósito de las dosis repetidas, como la segunda dosis de la vacuna SPR, es inducir la respuesta inmune inicial en individuos que no han respondido a la primera dosis.

Las restantes vacunas en el calendario de rutina para niños y adolescentes son vacunas inactivadas. Las vacunas inactivadas tienden a requerir múltiples dosis para inducir una respuesta inmune adecuada y es más probable que necesiten recuerdos para mantener la inmunidad que las vacunas vivas atenuadas. Sin embargo, algunas vacunas inactivadas parecen inducir inmunidad a largo plazo, quizá de por vida, tras una serie primaria, incluyendo la vacuna de la HepB y la vacuna inactivada de la polio (IPV).

#### EL SISTEMA DE VACUNACIÓN EN ESTADOS UNIDOS

**Desarrollo de vacunas.** El conocimiento científico básico sobre un organismo, su patogenia y las respuestas inmunes supuestamente asociadas con la protección, son financiados principalmente mediante patrocinio gubernamental de la investigación universitaria, aunque la industria privada juega un papel principal (fig. 170-1). La industria privada normalmente asume el liderazgo en el estudio de candidatos vacunales mediante ensayos preclínicos y clínicos en humanos. Existen tres fases de pruebas clínicas previas a la autorización: **fase I**, implica generalmente < 100 participantes para estimar la seguridad y la dosis; **fase II**, implica varios cientos o más de participantes para definir la seguridad y la dosis, y la **fase III** o ensayos que pueden implicar miles o decenas de miles de participantes. Las pruebas de la fase III son la base principal de la autorización. Tras un desarrollo clínico exitoso, el patrocinador solicita la aprobación a la FDA. Los cálculos estimados del coste del desarrollo de cada vacuna son superiores a 800 millones de dólares. Tras la autorización de la FDA, se realiza un seguimiento postautorización en cientos de miles a millones de personas para evaluar la seguridad y la efectividad.

**Producción de vacunas.** La producción de vacunas es principalmente responsabilidad de la industria privada. La mayoría de las vacunas recomendadas de rutina en niños son producidas tan sólo por uno de los fabricantes. Tan sólo las vacunas de Hib, HepB, toxoides diftéricos y tetánicos y tos ferina acelular (DTaP), y de toxoides tetánicos y diftéricos

y tos ferina «celular (Tclap) para adolescentes y adultos tienen múltiples fabricantes. La IPV como vacuna única sólo tiene un fabricante, pero también está disponible en una combinación DTaP-IPV-HepB procedente de otro fabricante. La vacuna de la gripe para niños <4 años de edad es producida por un único fabricante. Las vacunas SPR, varicela, rotavims, VPH, PCV7, MCV4, y Td son igualmente producidas por un único fabricante.

**Política de vacunación.** Existen dos comités principales que elaboran la política de vacunación infantil: el Committee on Infectious Diseases (COID) del AAP (the Red Book Coinmittee) y el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Por lo menos una vez al año, el AAP, el ACIP, y la American Academy of Family Physicians (AAFP) publican un calendario de inmunización infantil y adolescente consensuado ([www.cdc.gov/nip/acip](http://www.cdc.gov/nip/acip)). El COID está formado principalmente por especialistas universitarios en enfermedades infecciosas pediátricas con vinculaciones con pediatras practicantes, organizaciones profesionales y agencias gubernamentales como la FDA, el CDC, y los National Institutes of Health (NIH). Las recomendaciones del COID deben ser aprobadas por el AAP Board of Directors. El ACIP está formado por 15 miembros que son expertos universitarios en enfermedades infecciosas (tanto en niños como en adultos), médicos de familia, directivos de salud pública local y estatal, y consumidores. El ACIP también cuenta con una representación extensa de las principales sociedades médicas, agencias gubernamentales, planes de salud y otros. Las recomendaciones del AAP se publican en el *Red Book* y en publicaciones de *Pediatría*. Las recomendaciones del ACIP, disponibles en [www.cdc.gov/nip/acip](http://www.cdc.gov/nip/acip), son oficiales únicamente tras la aprobación del director del CDC, lo que lleva a su publicación en *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*.

**Financiación de las vacunas.** Entre un 55 y un 60% de las vacunas administradas de rutina a niños y adolescentes <19 años de edad se compran a través de un contrato negociado por el gobierno federal con los fabricantes de vacunas autorizados. Existen tres fuentes principales de fondos para realizar la compra de las vacunas a través de este contrato. El mayor porcentaje procede del programa Vaccines for Children (VFC), un programa federal. El programa VFC cubre a los niños en Medicaid, los niños sin seguro (no asegurados) y los indios americanos y los nativos de Alaska. Además, los niños con seguro, pero cuyo seguro no cubre las inmunizaciones (infra-asegurados), pueden cubrirse con el VFC, pero únicamente si acuden a un centro sanitario federal cualificado (FQHC) [[www.cms.hhs.gov/providers/fghc](http://www.cms.hhs.gov/providers/fghc)]. En comparación con otras fuentes de fondos públicos que requieren de la aprobación de cuerpos legislativos, los fondos del VFC están disponibles inmediatamente para nuevas recomendaciones siempre que el ACIP vote el uso de la vacuna y de la recomendación en el VFC, que el gobierno federal negocie un contrato y que la Office of Management and Budget (OMB) adjudique los fondos. El programa VFC puede proporcionar vacunas gratis a proveedores privados participantes. La segunda fuente federal principal es el 317 Discretionary Federal Grant Program para los estados y localidades seleccionadas. Estos fondos deben ser aprobados anualmente por el Congreso, pero en comparación con el VFC, no tienen requerimientos para su uso. La tercera fuente pública principal de fondos son las estatales.

**Seguimiento de la seguridad de las vacunas.** El seguimiento de la seguridad de las vacunas es responsabilidad del FDA, CDC y de los fabricantes de vacunas. Una parte crítica del seguimiento depende de los informes del Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Se pueden informar de los episodios adversos tras una inmunización llamando al 1-800-822-7967 o rellenando el formulario de VAERS disponible en [www.vaers.hhs.gov](http://www.vaers.hhs.gov). Los informes VAERS de casos pueden ser de utilidad para generar hipótesis sobre si las vacunas están causando ciertos síndromes clínicos, pero por lo general no son útiles para evaluar la relación causal de las vacunas con el episodio adverso. Esto se debe a que la mayoría de los síndromes clínicos que ocurren tras la vacunación son similares a síndromes que ocurren en ausencia de vacunación. Para evaluar la causalidad suelen ser necesarios estudios epidemiológicos que comparen la tasa de incidencia del episodio adverso tras la vacunación con la tasa cuando no ha habido vacunación previa. Una tasa más elevada cuando ha habido vacunación sería consecuente con una relación de causalidad.

El Vaccine Safety Datalink (VSD) consiste en informes de pacientes ingresados y pacientes externos de algunas de las mayores organizaciones de planes de salud en Estados Unidos, y proporciona una evaluación de la causalidad. Por otro lado, se ha formado una red de evaluación de seguridad de la inmunización (CISA) para aconsejar a los médicos de atención primaria sobre la evaluación y manejo de los episodios adversos ([www.partnersforimmunization.org/cisa/pdf](http://www.partnersforimmunization.org/cisa/pdf)). El Institute of Medicine (IOM) ha revisado de manera independiente una serie de cuestiones sobre la seguridad en las vacunas (disponible en [www.iom.edu/project.asp?id=4705](http://www.iom.edu/project.asp?id=4705) y tabla 170-4). La IOM no encontró en ningún caso que la evidencia se inclinase hacia la aceptación de una relación causal entre el episodio adverso postulado y las vacunas.

El National Vaccine Injury Compensation Program (NVICP), creado en 1988, está diseñado para compensar a personas dañadas por vacunas del calendario de inmunización infantil y adolescente. Este programa se financia mediante un impuesto que deduce 0,75 dólares por enfermedad prevenida por dosis. En 2006, todas las vacunas recomendadas de rutina estaban cubiertas, con la excepción de la vacuna meningocócica conjugada. El NVICP se creó para proporcionar un sistema no defectuoso. Existe una tabla de daños e intervalos de tiempo. Todas las personas que aleguen daños por vacunas cubiertas deben informar primero al programa. Si el daño cumple los requisitos de la tabla, la compensación es automática. En caso contrario, el reclamante tiene la responsabilidad de probar la causalidad. Si se acepta la compensación, el reclamante no puede demandar al fabricante o al médico que administró la vacuna. Si el reclamante rechaza la compensación ofrecida por el sistema, puede introducirse en el sistema legal, aunque esto ha ocurrido en raras ocasiones. La información sobre el NVICP está disponible en el 1-800-338-2382 y en [www.hrsa.gov/osp/vicp](http://www.hrsa.gov/osp/vicp). Todos los médicos que administren vacunas cubiertas por el sistema están obligados por ley a proporcionar el Vaccine Information Statement (VIS) aprobado al padre o tutor en cada visita previamente a la administración de las vacunas. Más información sobre el VIS se encuentra disponible en [www.cdc.gov/nip/publications/VIS/default.htm](http://www.cdc.gov/nip/publications/VIS/default.htm).

**Almacenamiento y administración de vacunas.** Para asegurar su potencial, las vacunas deben almacenarse a las temperaturas recomendadas antes y después de su reconstitución ([www.cdc.gov/nip/menus/vaccines.htm#storage](http://www.cdc.gov/nip/menus/vaccines.htm#storage)). Las fechas de caducidad deberían observarse y descartar las vacunas caducadas. Las vacunas liofilizadas tienen larga vida útil. Sin embargo, la vida útil de vacunas reconstituidas es por lo general corta, desde 30 min en la vacuna de la varicela y en algunos tipos de la vacuna Hib hasta 8 horas en la vacuna SPR y 24 horas en otros tipos de vacuna Hib.

Todas las vacunas tienen una vía preferente de administración, la cual está especificada en los envases y en las recomendaciones del AAP y del ACIP. La mayoría de las vacunas inactivadas, incluyendo DTaP, hepatitis A, HepB, Hib, TIV, PCV7, MCV4, y Tdap, se administra vía intramuscular (i.m.). En comparación, las vacunas vivas atenuadas más comunes, SPR y varicela, deben administrarse por vía subcutánea (s.c.). La IPV y la PPS23 (vacuna neurnocócica polisacárida) pueden administrarse vía i.m. o s.c. El punto preferente para las inyecciones vía i.m. en lactantes y niños pequeños es la zona anterolateral del muslo. La longitud de aguja recomendada varía dependiendo de la edad y del tamaño, variando desde 16 mm aproximadamente en recién nacidos, a 25,4 mm en

**TABLA 170-4. Informes del Institute of Medicine Immunization Safety Review Committee y fechas de publicación, 2001-2004**

|   |
|---|
| Measles-mumps-rubella vaccine and autism: abril 2001                          |
| Thimerosal-containing vaccines and neurodevelopmental disorders: octubre 2001 |
| Multiple immunizations and immune dysfunction: febrero 2002*                  |
| Hepatitis B vaccine and demyelinating neurologic disorders: mayo 2002         |
| SV40 contamination of polio vaccine and cancer: octubre 2002                  |
| Vaccinations and sudden unexpected death in infancy: marzo 2003               |
| Influenza vaccines and neurologic complications: octubre 2003                 |
| Vaccines and autism: mayo 2004  |

\*Revisa la relación de las vacunas con el asma, la diabetes y las infecciones heterólogas.

Datos de <http://www.iom.edu/project.asp?id=4705>.

De Cohn AC y cols.: Immunizations in the US: A Rite of Passage. *Pediatr Clin North Am* 2005;52: 689-693.



lactantes de 2 a 12 meses de edad y a 25,4-32 mm en niños de mayor edad. En adolescentes y adultos, el punto recomendado para la inyección i.m. es el músculo deltoides, con longitudes de aguja de 25,4-38 mm aproximadamente en función del tamaño del paciente. La mayoría de las inyecciones i.m. puede realizarse con agujas de calibre 23-25. Para las inyecciones s.c., las longitudes de aguja varían desde 16 hasta 19 mm con agujas de calibre 23-25.

**CALENDARIO DE INMUNIZACIÓN RECOMENDADO.** Todos los niños en EE.UU. deberían vacunarse contra 15 enfermedades (figs. 170-2 y 170-3) (calendario actualizado disponible en [www.cdc.gov/nip/acip](http://www.cdc.gov/nip/acip)). Las niñas entre 11-12 años deberían recibir también la VPH. La vacuna HepB se recomienda en tres dosis comenzando al nacer. La dosis al nacer es crítica para aquellos niños con madres positivas para el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) o en las que se desconoce el estado inmune. Las series de DTaP consisten en 5 dosis. La cuarta dosis de DTaP puede administrarse tan pronto como a los 12 meses de edad, siempre que hayan pasado 6 meses desde la tercera dosis y que sea poco probable que el niño regrese a los 15-18 meses de edad. Se recomienda administrar un recuerdo formado por una preparación adulta de Tdap a los 11-12 años. Los adolescentes entre 13-18 años que no recibieron la dosis de Td a los 11-12 años o la dosis de recuerdo Tdap o en los que hayan pasado 5 años o más desde la dosis de recuerdo de Td, deben recibir además una dosis única de Tdap si han completado las series (DTPVDTaP de difteria, tétanos y tos ferina. Existen tres preparaciones autorizadas de vacuna Hib. Las dos vacunas conjugadas, ya sea al toxoide tetánico (PRP-T) o a CRM197, una variante no tóxica de la toxina diftérica, se administran en series de 4 dosis, mientras que la vacuna Hib conjugada a una proteína de membrana externa meningocócica (PRP OMP) se recomienda en series de 3 dosis. La TIV está recomendada en todos los niños de 6-59 meses de edad. Los niños que sean vacunados por primera vez requieren dos dosis separadas al menos por 4 semanas. La TIV suele administrarse en octubre o noviembre, aunque puede ser beneficiosa incluso si se administra en febrero, ya que la temporada de la gripe tiene picos típicamente en enero o más tarde. La VPI debería administrarse a los 2, 4, 6-18 meses y 4-6 años de edad. La PCV7 se recomienda a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. La SPR debería administrarse a los 12-15 meses seguida de una segunda dosis a los 4-6 años de edad. La vacuna de la varicela debería administrarse a los 12-18 meses y a los 4-6 años de edad. La vacuna tetravalente de sarampión, parotiditis, rubéola y varicela (SPRV) puede utilizarse en lugar de vacunas separadas de SPR y varicela. La vacuna de la hepatitis A, autorizada para ser administrada a niños 312 meses de edad, se recomienda actualmente para administración universal en todos los niños de 12-23 meses de edad y para determinados grupos de alto riesgo. Las dos dosis de la serie deben estar separadas por lo menos por 6 meses. Se recomienda una dosis única de MCV4 en todos los adolescentes bajo una de las siguientes circunstancias: 1) 11-12 años de edad; 2) que vayan a comenzar la educación secundaria o que tengan 15 años, cualquiera que suceda en primer lugar; 3) en individuos no vacunados que comiencen la universidad, especialmente aquellos que vayan a vivir en residencias de estudiantes; 4) en grupos de alto riesgo. Todas las niñas de 11-12 años deben recibir una serie de 3 dosis de VPH. La segunda dosis debe administrarse dos meses después de la primera; la tercera debe administrarse 4 meses después de la segunda. Se recomiendan tres dosis de la vacuna de rotavirus: la primera dosis a las 6-12 semanas de edad; la serie queda completa al alcanzar las 32 semanas de edad.

El calendario actual puede requerir hasta 37 inyecciones, incluyendo 25 inyecciones antes de alcanzar los 2 años de edad. Para reducir la carga de inyecciones, existen varias combinaciones de vacunas disponibles: DTaP-VPI-Hep B (Pediarix, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC) y Hib (PRP-OMP)-Hep B (Comvax, Merck, West Point, PA) y SPRV (ProQuad, Merck, West Point, PA). Pediarix está indicada en las primeras tres dosis de las tres vacunas, reduciendo el número de inyecciones de 9 a 3. Comvax puede utilizarse como una serie de 3 dosis a los 2, 4 y 12-15 meses de edad y reduce potencialmente el número de inyecciones de 6 (u 8 si se emplea otra preparación de Hib) a 3. Debido a que se recomienda una dosis al nacer de la vacuna de un único antígeno HepB al usar combinaciones, las cuales no pueden administrarse antes de las 6 semanas de edad, puede utilizarse una serie de 4 dosis de HepB, contando la dosis al nacer.

El calendario de inmunización infantil y adolescente recomendado establece una visita de rutina a los 11-12 años. La MCV4 y la Tdap de recuerdo deberían administrarse en esta visita y comenzar con la VPH. Sin embargo, la visita de los 11-12 años es también un momento oportuno para revisar todas las vacunaciones que el niño ha recibido previamente, para proporcionar cualquier dosis que falte, y para revisar otros servicios preventivos apropiados para la edad. La visita de los 11-12 años establece una importante plataforma para incorporar otras vacunas. La información sobre el estado actual de las nuevas vacunas autorizadas y recomendaciones puede obtenerse en <http://aapredbook.aappublications.org/news/vaccstatus.shtml> y [www.fda.gov/cber/vaccine/lievacc.htm](http://www.fda.gov/cber/vaccine/lievacc.htm).

Para los niños que están al menos un mes retrasados en sus inmunizaciones hay calendarios de puesta al día disponibles para niños de 4 meses a 6 años de edad y para niños de 7-18 años de edad (fig. 170-4; también disponible en [www.cdc.gov/nip/recs/child-catchup-508.htm](http://www.cdc.gov/nip/recs/child-catchup-508.htm)).

**VACUNAS RECOMENDADAS EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES.** Existen varias vacunas recomendadas para niños con mayor riesgo de complicaciones por enfermedades prevenibles con vacunas o para niños con mayor riesgo de exposición a estas enfermedades. Además de la vacunación anual de todos los niños entre 6-59 meses de edad con TIV, también se recomienda la vacunación anual de todos los niños 360 meses de edad con enfermedades subyacentes que aumenten el riesgo de gripe. Estos incluyen niños con enfermedad pulmonar crónica (incluyendo asma); enfermedad cardíaca hemodinámicamente relevante; inmunocomprometidos, incluyendo VIH y SIDA, anemia de células falciformes, y otras hemoglobinopatías; insuficiencia renal crónica; enfermedades metabólicas crónicas, incluyendo diabetes mellitus, y niños en terapia con salicilatos a largo plazo. Por otro lado, se recomienda la TIV para todos los contactos en el hogar de niños en las condiciones anteriormente descritas y todos los contactos en el hogar de niños menores de 5 años para disminuir la exposición de niños de alto riesgo a la gripe. Los contactos sanos de 5-49 años pueden recibir la LAIV, administrada por vía intranasal, como alternativa a TIV.

La PCV7 se recomienda en todos los niños menores de 5 años que tengan condiciones que les sitúen en un riesgo alto de contraer enfermedad neumocócica. Además de las descritas anteriormente para la gripe, estas condiciones incluyen filtrados de líquido cefalorraquídeo, asplenia funcional o anatómica, e implantes cocleares. Los niños con riesgo elevado de enfermedad neumocócica también deberían recibir PPS23 para proporcionar inmunidad a serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente conjugada. La PPS23 debe administrarse en el segundo cumpleaños o después y debería seguir a la pauta completa de PCV7 tras al menos 6-8 semanas. Se recomiendan dos dosis de PPS23, con un intervalo de 3-5 años entre dosis. La inmunización de niños mayores de 5 años de edad no vacunados previamente con condiciones de alto riesgo puede realizarse con una dosis de PCV7 y/o una dosis de PPS23.

La MCV4 o MPS4 se recomienda en universitarios de primer año, niños con asplenia funcional o anatómica, déficit de componentes terminales del complemento o properdina, y como parte de programas de control de brotes. Es preferible emplear MCV4, pero sólo está autorizada en niños >11 años. La MPS4 es una alternativa aceptable y es la única vacuna disponible para niños de 2-10 años de edad.

Existe una serie de vacunas disponibles para niños que vayan a viajar a zonas del mundo donde ciertas enfermedades infecciosas son comunes, además de las vacunas recomendadas en el calendario infantil y adolescente (tabla 170-5). Las vacunas para viajeros incluyen la fiebre tifoidea, hepatitis A, HepB, encefalitis japonesa, MCV4 o MPS4, rabia, y fiebre amarilla, dependiendo de la zona y circunstancias de viaje. El sarampión es endémico en muchas partes del mundo. Los niños de 6-11 meses pueden recibir una dosis de SPR previa al viaje. Sin embargo, las dosis de la vacuna del sarampión recibidas antes del primer cumpleaños no deben tenerse en cuenta para determinar si se ha completado el calendario de dos dosis recomendado de SPR. Puede obtenerse información adicional sobre vacunas para viajes internacionales en [www.cdc.gov/travel](http://www.cdc.gov/travel).

Las recomendaciones de vacunación en niños inmunocoriiprometidos, ya sea de forma primaria (heredada) o secundaria (adquirida), varían de acuerdo a la condición subyacente, el grado de deficiencia

Calendario de Inmunización recomendado 0-6 años: Estados Unidos, 2007

| Vacuna ▼  | Edad ▶ | Nacimiento | 1 mes | 2 meses                | 4 meses          | 6 meses | 12 meses           | 15 meses | 18 meses | 19-23 meses | 2-3 años    | 4-6 años |  |
|---|--------|------------|-------|------------------------|------------------|---------|--------------------|----------|----------|-------------|-------------|----------|--|
| Hepatitis B <sup>1</sup>                          | HepB   | HepB       | HepB  | Ver nota a pie de pág. | HepB             | HepB    | HepB               | HepB     | HepB     | HepB        | HepB        | HepB     |  |
| Rotavirus <sup>2</sup>                            |        |            | Rota  | Rota                   | Rota             |         |                    |          |          |             |             |          |  |
| Difteria, tétanos, tos ferina <sup>3</sup>        |        |            | DTaP  | DTaP                   | DTaP             |         |                    | DTaP     |          |             |             | DTaP     |  |
| <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <sup>4</sup> |        |            | Hib   | Hib                    | Hib <sup>4</sup> |         | Hib                |          | Hib      |             |             |          |  |
| Neumocócica <sup>5</sup>                          |        |            | PCV   | PCV                    | PCV              |         | PCV                |          |          |             | PCV         | PPV      |  |
| Poliovirus inactivado                             |        |            | IPV   | IPV                    |                  | IPV     |                    |          |          |             |             | IPV      |  |
| Gripe <sup>6</sup>                                |        |            |       |                        |                  |         | Gripe (anualmente) |          |          |             |             |          |  |
| Sarampión, parotiditis, rubéola <sup>7</sup>      |        |            |       |                        |                  |         | SPR                |          |          |             |             | SPR      |  |
| Varicela <sup>8</sup>                             |        |            |       |                        |                  |         | Varicela           |          |          |             |             | Varicela |  |
| Hepatitis A <sup>9</sup>                          |        |            |       |                        |                  |         | HepA (2 dosis)     |          |          |             | Series HepA |          |  |
| Meningocócica <sup>10</sup>                       |        |            |       |                        |                  |         |                    |          |          |             | MPSV4       |          |  |

Este calendario indica las edades recomendadas para la administración de vacunas infantiles autorizadas actualmente (1 diciembre de 2006) para niños de 0-6 años. Existe información adicional disponible en <http://www.cdc.gov/nip/recs/child-schedule.htm>. Cualquier dosis que no sea administrada a la edad recomendada debe administrarse en cualquier visita siguiente, cuando esté indicado y sea factible. Pueden autorizarse vacunas adicionales a lo largo del año. Las vacunas autorizadas combinadas pueden ser utilizadas cuando cualquiera de los componentes de la combinación estén indicados y los otros componentes de la

vacuna no estén contraindicados y si está aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) para esa dosis en la pauta. Los proveedores deben consultar la declaración correspondiente del Advisory Committee on Immunization Practices para recomendaciones más detalladas. Los efectos adversos clínicamente significativos que sigan a la inmunización deben informarse al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Puede consultarse información sobre cómo obtener y completar el formulario VAERS en <http://www.vaers.hhs.gov> o en el teléfono 800-822-7967.

#### 1. Vacuna de la hepatitis B (HepB). (Edad mínima: nacimiento)

En el nacimiento:

- Administrar HepB monovalente a todos los recién nacidos antes del alta hospitalaria.
- Si la madre es positiva para el antígeno de superficie de hepatitis (HBsAg), administrar HepB y 0,5 ml de inmunoglobulina hepatitis B (HBIG) dentro de las 12 horas desde el nacimiento.
- Si el estado HBsAg de la madre es desconocido, administrar HepB dentro de las 12 horas desde el nacimiento. Determinar el estado HBsAg tan pronto como sea posible y si es HBsAg-positiva, administrar HBIG (no más tarde de una semana de edad).
- Si la madre es HBsAg-negativa, la dosis al nacer sólo puede retrasarse por orden del médico y con el informe negativo HBsAg de laboratorio de la madre incluido en el historial del niño.

Tras la dosis de nacimiento:

- La pauta de HepB debe completarse con HepB monovalente o con una vacuna combinada con HepB. La segunda dosis debe ser administrada al 1-2 mes de edad. La dosis final debe administrarse >24 semanas de edad. Deben hacerse pruebas de HBsAg y anticuerpos HBsAg en los lactantes con madres HBsAg-positivas tras la finalización de >3 dosis de una serie autorizada de HepB, a los 9-18 meses de edad (generalmente en la siguiente visita del niño sano).

Dosis 4 meses:

- Se admite administrar 4 dosis de HepB cuando se administran vacunas combinadas tras la dosis de nacimiento. Si se utiliza HepB monovalente para las dosis tras la dosis de nacimiento, no se requiere la dosis a los 4 meses de edad.

#### 2. Vacuna rotavirus (Rota). (Edad mínima: 6 semanas)

- Administrar la primera dosis a las 6-12 semanas de edad. No comenzar la pauta más tarde de las 12 semanas de edad.
- La dosis final de la pauta tiene que haberse administrado al alcanzar las 32 semanas de edad. No administrar una dosis más tarde de las 32 semanas.
- Los datos sobre la seguridad y la eficacia fuera de estos rangos de edad son insuficientes.

#### 3. Vacuna de toxoides tetánicos y diftéricos y tos ferina acelular (DTaP).

(Edad mínima: 6 semanas)

- La cuarta dosis de DTaP puede administrarse tan pronto como a los 12 meses de edad, siempre que hayan pasado 6 meses desde la tercera dosis.
- Administrar la dosis final a los 4-6 años de edad.

#### 4. Vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). (Edad mínima: 6 semanas)

- Si se administra PRP-OMP (PedvaxHIB® o ComVax® [Merck]) a los 2 y 4 meses de edad, no se requiere una dosis a los 6 meses de edad.
- Los productos combinados TriHib® (DTaP/Hib) no deben utilizarse para inmunizaciones primarias pero pueden ser empleados como recordos tras cualquier vacuna Hib en niños >12 meses de edad.

#### 5. Vacuna neumocócica. (Edad mínima: 6 semanas para la vacuna neumocócica conjugada [PCV]; 2 años para la vacuna neumocócica polisacárida [PPV])

- Administrar PCV a los 24-59 meses de edad en determinados grupos de alto riesgo. Administrar PPV a los niños >2 años de edad en determinados grupos de alto riesgo. Ver MMWR 2000;49(No. RR-9):1-35.

#### 6. Vacuna de la gripe. (Edad mínima: 6 meses para la vacuna trivalente inactivada de la gripe [TIV]; 5 años para la vacuna de la gripe viva, atenuada [LAIV])

- Se recomienda administrar la vacuna a todos los niños de 6-59 meses de edad y a los contactos cercanos de todos los niños de 0-59 meses.
- La vacuna de la gripe se recomienda anualmente a los niños >59 meses con ciertos factores de riesgo, trabajadores sanitarios y otras personas (incluyendo miembros del hogar) en contacto cercano con personas en grupos de alto riesgo. Ver MMWR 2006;55 (no. RR-10):1-41.

- En personas sanas de 5-49 años de edad, puede emplearse LAIV como alternativa a TIV.

- Los niños que reciben TIV deben recibir 0,25 ml si tienen 6-35 meses de edad o 0,5 ml si tienen >3 años de edad.
- Los niños <9 años que reciben la vacuna de la gripe por primera vez deben recibir 2 dosis (separadas >4 semanas para la TIV y >6 semanas para la LAIV).

#### 7. Vacuna sarampión, parotiditis y rubéola (SPR). (Edad mínima: 12 meses)

- Administrar la segunda dosis de SPR a los 4-6 años de edad. La SPR puede administrarse antes de los 4-6 años, siempre que hayan pasado 34 semanas desde la primera dosis y ambas dosis se administran >12 meses de edad.

#### 8. Vacuna de la varicela. (Edad mínima: 12 meses)

- Administrar la segunda dosis de la vacuna de la varicela a los 4-6 años de edad. La vacuna de la varicela puede administrarse antes de los 4-6 años, siempre que hayan pasado >3 meses desde la primera dosis y que ambas dosis se administran >12 meses de edad. Si la segunda dosis se administró >28 días desde la primera dosis, la segunda dosis no necesita repetirse.

#### 9. Vacuna Hepatitis A (HepA). (Edad mínima: 12 meses)

- La HepA se recomienda en todos los niños de 1 año de edad (es decir, de 12-23 meses de edad). Las 2 dosis en la serie deben administrarse al menos con 6 meses de diferencia.
- Los niños que no estén completamente vacunados a los 2 años de edad, pueden ser vacunados en próximas visitas.
- La HepA se recomienda en ciertos grupos de niños, incluyendo en zonas donde los programas de vacunación estén dirigidos a niños de mayor edad. Ver MMWR 2006;55(No. RR-7):1-23.

#### 10. Vacuna meningocócica polisacárida (MPSV4). (Edad mínima: 2 años)

- Administrar MPSV4 a niños de 2-10 años de edad con deficiencias de componentes terminales del complemento o asplenia anatómica o funcional y otros grupos de alto riesgo. Ver MMWR 2005;54(No. RR-7):1-21.

Figura 170-2. Calendario de inmunización en la infancia.

Calendario de inmunización recomendado para personas 7-18 años: Estados Unidos, 2007

| Vacuna ▼                                     | Edad ►                   | 7-10 años | 11-12 años         | 13-14 años | 15 años           | 16-18 años |                               |
|--|--------------------------|-----------|--------------------|------------|-------------------|------------|-------------------------------|
| Tétanos, difteria, tos ferina <sup>1</sup>   | Ver nota a pie de pág. 1 |           | Tdap               |            | Tdap              |            | Rango de edad recomendado     |
| Virus del papiloma humano <sup>2</sup>       | Ver nota a pie de pág. 2 |           | HPV (3 dosis)      |            | Pauta HPV         |            |                               |
| Meningocócica <sup>3</sup>                   |                          | MPSV4     | MCV4               |            | MCV4 <sup>3</sup> | MCV4       |                               |
| Neumocócica <sup>4</sup>                     |                          |           | PPV                |            |                   |            | Actualización                 |
| Gripe <sup>5</sup>                           |                          |           | Gripe (anualmente) |            |                   |            |                               |
| Hepatitis A <sup>6</sup>                     |                          |           | Pauta HepA         |            |                   |            |                               |
| Hepatitis B <sup>7</sup>                     |                          |           | Pauta HepB         |            |                   |            | Ciertos grupos de alto riesgo |
| Poliovirus inactivada <sup>8</sup>           |                          |           | Pauta IPV          |            |                   |            |                               |
| Sarampión, parotiditis, rubéola <sup>9</sup> |                          |           | Pauta SPR          |            |                   |            |                               |
| Varicela <sup>10</sup>                       |                          |           | Pauta varicela     |            |                   |            |                               |

Este calendario indica las edades recomendadas para la administración de vacunas infantiles autorizadas actualmente (1 diciembre de 2006) para niños de 7-18 años. Existe Información adicional disponible en <http://www.cdc.gov/nip/recs/child-schedule.htm>. Cualquier dosis que no sea administrada a la edad recomendada debe administrarse en cualquier visita siguiente, cuando esté indicado y sea factible. Pueden autorizarse vacunas adicionales a lo largo del año. Las vacunas autorizadas combinadas pueden ser utilizadas cuando cualquiera de los componentes de la combinación estén indicados y los otros componentes de la

vacuna no estén contraindicados y si está aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) para esa dosis en la pauta. Los proveedores deben consultar la declaración correspondiente del Advisory Committee on Immunization Practices para recomendaciones más detalladas. Los efectos adversos clínicamente significativos que sigan a la inmunización deben informarse al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Puede consultarse información sobre cómo obtener y completar el formulario VAERS en <http://www.vaers.hhs.gov> o en el teléfono 800-822-7967.

1. Vacuna de toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular (Tdap). (Edad mínima: 10 años para BOOSTRIX® y 11 años para ADACEL™)
  - Administrar a los 11-12 años de edad para aquellos que han completado las series de vacunación DTP/DTaP recomendadas y que no han recibido la dosis de recuerdo de la vacuna de toxoides tetánico y diftérico (Td).
  - Los adolescentes de 13-18 años de edad que no han recibido la dosis de recuerdo Td/Tdap a los 11-12 años también deben recibir una dosis única de Tdap si han completado las series de vacunación infantiles recomendadas de DTP/DTaP.
2. Vacuna del virus del papiloma humano (VPH). (Edad mínima: 9 años)
  - Administrar la primera dosis de la pauta VPH a mujeres de 11-12 años de edad.
  - Administrar la segunda dosis 2 meses después de la primera dosis y la tercera dosis 6 meses después de la primera dosis.
  - Administrar la pauta VPH a mujeres de 13-18 años de edad si no han sido vacunadas previamente.
3. Vacuna meningocócica. (Edad mínima: 11 años para la vacuna meningocócica conjugada [MCV4]; 2 años para la vacuna meningocócica polisacárida [MPSV4])
  - Administrar la MCV4 a los 11-12 años de edad y a adolescentes no vacunados previamente al iniciar el bachillerato (aproximadamente a los 15 años).
  - Administrar la MCV4 a estudiantes universitarios de primer año no vacunados previamente alojados en residencias; la MPSV4 es una alternativa aceptable.
  - La vacunación contra la enfermedad meningocócica invasiva se recomienda en niños y adolescentes 2-2 años con deficiencias de componentes terminales del complemento o asplenia anatómica o funcional y otros grupos de alto riesgo. Ver MMWR 2005;54 (No. RR-7):1-21, Emplear MPSV4 en niños de 2-10 años y MCV4 o MPSV4 en niños de mayor edad.
4. Vacuna neumocócica polisacárida (PPV). (Edad mínima: 2 años)
  - Administrar en ciertos grupos de alto riesgo. Ver MMWR 1997; 46(No. RR-8):1-24, y MMWR 2000;49(No. RR-9):1-35.
5. Vacuna de la gripe. (Edad mínima: 6 meses para la vacuna de la gripe trivalente inactivada [TIV]; 5 años para la vacuna de la gripe viva atenuada [LAIV])
  - La vacuna de la gripe se recomienda anualmente en personas con ciertos factores de riesgo, profesionales sanitarios y otras personas (Incluyendo miembros del hogar) en contacto cercano con personas de grupos de alto riesgo. Ver MMWR 2006;55 (No. RR-10):1-41.
  - En personas sanas de 5-49 años, la LAIV puede emplearse como alternativa a TIV.
  - Los niños <9 años de edad que reciban la vacuna de la gripe por primera vez debe recibir dos dosis (separadas por 4 semanas para la TIV y 2-6 semanas para la LAIV)

6. Vacuna hepatitis A (HepA). (Edad mínima: 12 meses)
  - Las dos dosis de la pauta deben administrarse con una diferencia de al menos 6 meses.
  - La HepA está recomendada en ciertos grupos de niños, incluyendo en zonas donde los programas de vacunación estén dirigidos a niños de mayor edad. Ver MMWR 2006;55(No. RR-7):1-23.
7. Vacuna hepatitis B (HepB). (Edad mínima: nacimiento)
  - Administrar la serie de 3 dosis a aquellos que no hayan sido vacunados previamente.
  - Se autoriza una serie de 2 dosis de Recombivax HB® en niños de 11-15 años de edad.
8. Vacuna inactivada del virus de la polio (VPI). (Edad mínima: 6 semanas)
  - En niños que han recibido una pauta completa de VPI o completa de poliovirus oral (VPO), no se necesita una cuarta dosis si la tercera dosis se ha administrado a 4 años de edad.
  - Si se administraron tanto VPO como VPI como parte de la serie, deben administrarse un total de 4 dosis, independientemente de la edad actual del niño.
9. Vacuna sarampión, parotiditis y rubéola (SPR). (Edad mínima: 12 meses)
  - Si no ha sido vacunado previamente, administrar 2 dosis de SPR durante cualquier visita, dejando 4 semanas entre dosis.
10. Vacuna de la varicela. (Edad mínima: 12 meses)
  - Administrar 2 dosis de la vacuna de la varicela a personas sin evidencia de inmunidad.
  - Administrar 2 dosis de la vacuna de la varicela a personas ≤13 años de edad al menos con 3 meses de diferencia. No repetir la segunda dosis si se ha administrado ≤28 días después de la primera dosis.
  - Administrar 2 dosis de la vacuna de la varicela a personas ≥13 años de edad al menos con 4 semanas de diferencia.

Figura 170-3. Calendario de inmunización en la infancia y en la adolescencia.



Calendario de inmunización de actualización para personas de 4 meses a 18 años que comienzan tarde o que están retrasadas >1 mes: Estados Unidos, 2007. La tabla inferior muestra los calendarios y los intervalos entre dosis para niños con retraso en las vacunaciones. No es necesario comenzar una serie de vacunación, independientemente del tiempo transcurrido entre dosis. Utilice la sección apropiada para la edad del niño.

| CALENDARIO DE ACTUALIZACIÓN PARA PERSONAS DE 4 MESES A 6 AÑOS DE EDAD |                             |  |   |  |                      |
|---|-----------------------------|--|---|--|----------------------|
| Vacuna  | Edad mínima para la dosis 1 | Intervalo mínimo entre dosis   |   |  |                      |
|   |                             | Dosis 1 a Dosis 2  | Dosis 2 a Dosis 3   | Dosis 3 a Dosis 4  | Dosis 4 a Dosis 5    |
| Hepatitis B <sup>1</sup>  | Nacimiento                  | 4 semanas  | 8 semanas<br>(y 16 semanas tras la primera dosis)   |  |                      |
| Rotavirus <sup>2</sup>  | 6 semanas                   | 4 semanas  | 4 semanas   |  |                      |
| Difteria, tétanos, tos ferina <sup>3</sup>                            | 6 semanas                   | 4 semanas  | 4 semanas   | 6 meses  | 6 meses <sup>3</sup> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <sup>4</sup>                     | 6 semanas                   | 4 semanas<br>si la 1.ª dosis se administra <12 meses de edad<br>8 semanas (como dosis final)<br>si la 1.ª dosis se administra a 12-14 meses de edad<br>No se requieren más dosis<br>si la 1.ª dosis se administra ≥15 meses de edad  | 4 semanas <sup>4</sup><br>si la edad actual <12 meses<br>8 semanas (como dosis final) <sup>4</sup><br>si la edad actual es ≥12 meses y la segunda dosis se ha administrado <15 meses de edad<br>No se requieren más dosis<br>si la dosis previa se administró ≥15 meses de edad | 8 semanas<br>(como dosis final)<br>esta dosis sólo es necesaria en niños de 12 meses-5 años que han recibido 3 dosis antes de los 12 meses de edad |                      |
| Neumocócica <sup>5</sup>  | 6 semanas                   | 4 semanas<br>si la primera dosis se administra <12 meses de edad y la edad actual <24 meses<br>8 semanas (como dosis final)<br>si la primera dosis se administra ≥12 meses < la edad actual es de 24-58 meses<br>No se requieren más dosis<br>en niños sanos si la primera dosis se administra ≥24 meses de edad | 4 semanas<br>si la edad actual <12 meses<br>8 semanas (como dosis final)<br>si la edad actual ≥12 meses de edad<br>No se requieren más dosis<br>en niños sanos si la dosis previa se administró ≥24 meses de edad   | 8 semanas<br>(como dosis final)<br>esta dosis sólo es necesaria en niños de 12 meses-5 años que han recibido 3 dosis antes de los 12 meses de edad |                      |
| Poliovirus inactivado <sup>6</sup>                                    | 6 semanas                   | 4 semanas  | 4 semanas   | 4 semanas <sup>6</sup>   |                      |
| Sarampión, parotiditis, rubéola <sup>7</sup>                          | 12 meses                    | 4 semanas  |   |  |                      |
| Varicela <sup>8</sup>   | 12 meses                    | 3 meses  |   |  |                      |
| Hepatitis A <sup>9</sup>  | 12 meses                    | 6 meses  |   |  |                      |
| CALENDARIO DE ACTUALIZACIÓN PARA PERSONAS 7-18 AÑOS                   |                             |  |   |  |                      |
| Tétanos, difteria/tétanos, difteria, tos ferina <sup>10</sup>         | 7 años <sup>10</sup>        | 4 semanas  | 8 semanas<br>si la primera dosis se administra <12 meses de edad<br>6 meses<br>si la primera dosis se administra ≥12 meses  | 6 meses<br>si la primera dosis se administra <12 meses de edad   |                      |
| Virus del papiloma humano <sup>11</sup>                               | 9 años                      | 4 semanas  | 12 semanas  |  |                      |
| Hepatitis A <sup>9</sup>  | 12 meses                    | 6 meses  |   |  |                      |
| Hepatitis B <sup>1</sup>  | Nacimiento                  | 4 semanas  | 8 semanas<br>(y 16 semanas tras la primera dosis)   |  |                      |
| Poliovirus inactivado <sup>6</sup>                                    | 6 semanas                   | 4 semanas  | 4 semanas   | 4 semanas <sup>6</sup>   |                      |
| Sarampión, parotiditis, rubéola <sup>7</sup>                          | 12 meses                    | 4 semanas  |   |  |                      |
| Varicela <sup>8</sup>   | 12 meses                    | 4 semanas<br>si la primera dosis se administra ≥13 años<br>3 meses<br>si la primera dosis se administra <13 años   |   |  |                      |

- Vacuna Hepatitis B (HepB). (Edad mínima: nacimiento)
  - Administrar la pauta de 3 dosis a aquellos que no hayan sido vacunados previamente.
  - Se autoriza una pauta de 2 dosis de Recombivax HBS en niños de 11-15 años de edad.
- Vacuna rotavirus (Rota). (Edad mínima: 6 semanas)
  - No comenzar la pauta más tarde de las 12 semanas de edad.
  - La dosis final tiene que haberse administrado al alcanzar las 32 semanas de edad. No administrar una dosis más tarde de las 32 semanas.
  - Los datos sobre la seguridad y la eficacia fuera de estos rangos de edad son insuficientes.
- Vacuna de toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular (DTaP). (Edad mínima: 6 semanas)
  - La quinta dosis no es necesaria si la cuarta dosis se ha administrado ≥4 años de edad.
  - La DTaP no está indicada en personas ≥7 años de edad.
- Vacuna conjugada de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). (Edad mínima: 6 semanas)
  - La vacuna generalmente no se recomienda en niños ≥5 años de edad.
  - Si la edad actual es <12 meses y las dos primeras dosis fueron de PRP-OMP (PedvaxHIB® o ComVax® [Merck]) la tercera dosis (final) debe administrarse a los 12-15 meses y al menos 5 semanas después de la segunda dosis.
  - Si la primera dosis se administró a los 7-11 meses de edad, administrar 2 dosis separadas 4 semanas más un recuerdo a los 12-15 meses de edad.
- Vacuna neumocócica conjugada (PCV). (Edad mínima: 6 semanas)
  - La vacuna no se recomienda generalmente en niños ≥5 años de edad.
- Vacuna inactivada del virus de la polio (VPI). (Edad mínima: 6 semanas)
  - En niños que han recibido una serie completa de IPV o completa de poliovirus oral (VPO), no se necesita una cuarta dosis si la tercera dosis se ha administrado ≥4 años de edad.
  - Si se administraron tanto VPO como VPI como parte de la serie, deben administrarse un total de 4 dosis, independientemente de la edad actual del niño.
- Vacuna sarampión, parotiditis y rubéola (SPR). (Edad mínima: 12 meses)
  - La segunda dosis de SPR se recomienda de rutina a los 4-6 años de edad pero puede administrarse antes si se desea.
  - Si no ha sido vacunado previamente, administrar 2 dosis de SPR durante cualquier visita, dejando >4 semanas entre dosis.
- Vacuna de la varicela. (Edad mínima: 12 meses)
  - La segunda dosis de la vacuna de la varicela se recomienda de rutina a los 4-6 años de edad pero puede administrarse antes si se desea.
  - No repetir la segunda dosis en personas <13 años si se administra ≥25 días después de la primera dosis.
- Vacuna hepatitis A (HepA). (Edad mínima: 12 meses)
  - La HepA está recomendada en ciertos grupos de niños, incluyendo en zonas donde los programas de vacunación estén dirigidos a niños de mayor edad. Ver MMWR 2006;55(No. RR-7):1-23.
- Vacuna de toxoides tetánico y diftérico (Td) y vacuna de toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular (Tdap). (Edad mínima: 7 años para Td, 10 años para BOOSTRIX® y 11 años para ADACEL™)
  - La Tdap debe sustituirse por una dosis única de Td en las series primarias actualización o como recuerdo si la edad es apropiada; utilizar Td en las otras dosis.
  - Se recomienda un intervalo de 5 años desde la última dosis de Td cuando se ha utilizado Tdap como recuerdo. Es necesaria una dosis de recuerdo (cuarta) si cualquiera de las dosis anteriores se administraron <12 meses de edad. Consultar las recomendaciones de ACIP para más información. Ver MMWR 2006;55(No. RR-3).
- Vacuna del virus del papiloma humano (VPH). (Edad mínima: 9 años)
  - Administrar la pauta VPH en mujeres de 13-18 años de edad si no han sido vacunadas previamente.

Figura 170-4. Calendario de actualización.



**TABLA 170-5. Vacunas recomendadas para viajeros a países en desarrollo\***

|  | DURACIÓN DEL VIAJE |                                 |                                      |
|--|--------------------|---------------------------------|--------------------------------------|
|  | Breve,<br><2 sem.  | Intermedio,<br>2 sem. a 3 meses | Largo plazo<br>Residencial, >3 meses |
| Imunizaciones  |                    |                                 |                                      |
| Revisar y completar el calendario infantil y del adolescente según la edad (v. texto para más detalles)  | +                  | +                               |                                      |
| • Las vacunas DTaP, poliovirus, neumocócica, y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b pueden administrarse en intervalos de 4 semanas si es necesario completar el calendario recomendado antes de la salida |                    |                                 |                                      |
| Sarampión: 2 dosis adicionales si era menor de 12 meses de edad en la primera dosis  |                    |                                 |                                      |
| Rotavirus  |                    |                                 |                                      |
| Hepatitis A  |                    |                                 |                                      |
| • Varicela   |                    |                                 |                                      |
| • VPH  |                    |                                 |                                      |
| • Hepatitis B <sup>†</sup>   |                    |                                 |                                      |
| • Tdap   |                    |                                 |                                      |
| • MCV4   |                    |                                 |                                      |
| Fiebre amarilla <sup>‡</sup>   | +                  | +                               |                                      |
| Hepatitis A <sup>§</sup>   | +                  | +                               | +                                    |
| Fiebre tifoidea <sup>¶</sup>   | ±                  | ±                               | ±                                    |
| Enfermedad meningocócica <sup>  </sup>   | ±                  | ±                               | ±                                    |
| Rabia <sup>  </sup>  | ±                  | ±                               | ±                                    |
| Encefalitis japonesa <sup>**</sup>   | ±                  | ±                               | ±                                    |

DTaP Indica toxoides diftérico y tetánico y pertussis acelular; +, recomendado; ±, considerar.

\*Ver los capítulos específicos de las enfermedades en la sección 3 para más detalles. Para más fuentes de información, ver el texto.

†Si no hay tiempo suficiente para completar las series primarias de 6 meses, pueden administrarse series aceleradas (v. texto para más detalles).

‡En regiones con infección endémica (v. Información Sanitaria para Viajes Internacionales).

§Indicada en viajeros a zonas con tasas endémicas intermedias o altas de infección por virus hepatitis A.

¶Indicada en viajeros que consumirán alimentos y líquidos en zonas de baja salubridad.

•Recomendada para regiones de África con infección endémica y durante epidemias locales, y requerida para viajar a Arabia Saudí durante la Hajj.

||Indicada en individuos con alto riesgo de exposición a animales (especialmente perros) y en viajeros a países con infección endémica.

\*\*En regiones con infección endémica (v. Información Sanitaria para Viajes Internacionales). En actividades de alto riesgo en zonas en las que se esté dando un brote se recomienda la vacunación, incluso para viajes cortos.

De American Academy of Pediatrics: In Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds.): *Red Book 2006: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27ª ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 99.

inmune, el riesgo de exposición a enfermedades, y la propia vacuna (tabla 170-6). La inmunización de niños inmunocomprometidos plantea los siguientes problemas potenciales: 1) la incidencia o gravedad de algunas enfermedades prevenibles con vacunas es más elevada, por lo que determinadas vacunas se recomiendan específicamente para ciertas condiciones; 2) las vacunas pueden ser menos eficaces durante el período de inmunocompetencia alterada y no pueden ser retrasadas o repetidas cuando se reestablezca la inmunocompetencia, y 3) debido a la alteración de la inmunocompetencia, algunos niños y adolescentes pueden tener mayor riesgo de una reacción adversa tras recibir una vacuna viral viva. Las vacunas vivas atenuadas generalmente están contraindicadas en personas inmunocomprometidas. Existen algunas excepciones como SPR, que puede ser administrada a niños con infección por VIH siempre que esté asintomático o sintomático sin evidencia de una inmunodepresión grave, y la vacuna de la varicela, que puede administrarse a niños con VIH si el recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup> es de al menos 15%. La vacuna de la varicela está disponible para niños con leucemia linfoblástica aguda en remisión bajo un protocolo especial, que requiere consentimiento informado y aprobación del Institutional Review Board local. La inmunocompetencia alterada debe incitar a la precaución en el caso de la vacuna del rotavirus ya que la enfermedad que provoca puede ser grave en algunos de estos pacientes, aunque faltan datos sobre la eficacia y seguridad de la vacuna. Las vacunas inactivadas pueden administrarse en niños inmunocomprometidos aunque, dependiendo del déficit inmune, su eficacia puede no ser óptima. Los niños con déficit del complemento pueden recibir todas las vacunas, incluidas las vacunas vivas atenuadas. En comparación, los niños con trastornos fagocíticos pueden recibir tanto vacunas virales inactivadas como vivas atenuadas, pero no pueden recibir vacunas bacterianas atenuadas. Los corticoides pueden suprimir el sistema inmune. Los niños que estén recibiendo corticoides (>2 mg/kg/día o >20 mg/día de prednisona o equivalente) durante 14 días o más no deben recibir vacunas vivas hasta que se haya interrumpido el tratamiento durante al menos un mes. Los niños con los mismos niveles de dosis pero con tratamiento <2 semanas pueden recibir vacunas virales vivas tan pronto como se interrumpa el tratamiento, aunque algunos expertos recomiendan esperar dos semanas desde el término. Los niños que reciban dosis menores de corticoides pueden ser vacunados durante el tratamiento. Los niños y adolescentes con neoplasias y aquellos con trasplante de órgano sólido o de células madre y terapia inmunosupresora o radioterapia, no deben recibir vacunas vivas bacterianas o virales dependiendo de su estado inmune.

**TABLA 170-6. Inmunización de niños y adolescentes con deficiencias inmunes primarias o secundarias**

| PRIMARIAS                        |   |   |   |
|----------------------------------|---|---|---|
| Linfocitos B (humoral)           | Grave: agammaglobulinemia ligada a X y común variable                       | VPO*, vacinia, LAIV <sup>†</sup> , vacunas bacterianas vivas <sup>‡</sup> , considerar sarampión y varicela | La eficacia de cualquier vacuna dependiente únicamente de la respuesta humoral es dudosa, IGIV interfiere con la respuesta al sarampión y probablemente a la varicela |
|                                  | Menos grave: deficiencia IgA selectiva y deficiencia subclase IgG selectiva | VPO*, otras vacunas vivas parecen ser seguras pero se requiere precaución                                   | Probablemente sean eficaces todas las vacunas   |
| Linfocitos T (celular y humoral) | Defectos completos  | Todas las vacunas vivas <sup>  </sup>   | La respuesta a la vacuna puede ser atenuada   |
|                                  | Defectos parciales  |   | Ninguna vacuna es eficaz  |
| Complemento                      | Deficiencia de componentes iniciales (C1, C4, C2, C3)                       | Ninguna   | La eficacia depende del grado de inmunosupresión. Se recomiendan las inactivadas  |
|                                  | Deficiencia de componentes tardíos (C5-C9), properdina, factor B            | Ninguna   | Probablemente sean eficaces todas las vacunas de rutina   |
| Fagocitosis                      | Enfermedad crónica granulomatosa  | Vacunas bacterianas vivas <sup>¶</sup>  | Se recomienda la vacuna meningocócica   |
|                                  | Defectos de adhesión leucocitarios  |   | Probablemente sean eficaces todas las vacunas de rutina   |
|                                  | Deficiencia de mieloperoxidasa  |   | Se recomienda la vacuna de la gripe inactivada para disminuir la infección secundaria   |
| SECUNDARIAS                      |   |   |   |
|                                  | VIH/SIDA  | VPO*, vacinia, BCG LAIV; retener SPR y varicela en niños gravemente inmunodeprimidos                        | Pueden ser eficaces la SPR, varicela, y todas las vacunas inactivadas, incluyendo la gripe <sup>§</sup>   |
|                                  | Neoplasia maligna, trasplante, terapia inmunosupresora o radioterapia       | Virus y bacterias vivos, dependiendo del estado inmune <sup>  </sup>  | La eficacia de cualquier vacuna depende del grado de inmunosupresión  |

BCG, Bacilo Calmette-Guérin; Ig, inmunoglobulina; IGIV, inmunoglobulina intravenosa; LAIV, gripe (Influenza) viva atenuada; SPR, sarampión, parotiditis, rubéola; VPO, poliovirus oral.

\*VPO: no se recomienda de rutina en EE.UU.

†Vacunas de virus vivos: LAIV, SPR, VPO, varicela, vacinia (viruela). No se recomienda la vacuna de la viruela en niños.

‡Vacunas de bacterias vivas: BCG y *Salmonella typhi*/Ty21 a.

||Los niños VIH positivos deben recibir inmunoglobulina tras la exposición al sarampión (v. cap. 243) y pueden vacunarse de la varicela si los CD4 son 525% de lo esperado para la edad (v. cap. 250).

De American Academy of Pediatrics. In Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds.): *Red Book 2006: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27ª ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006.

Los lactantes pretérmino generalmente pueden ser vacunados a la misma edad cronológica que los nacidos a término según el calendario de inmunización infantil recomendado, exceptuando la dosis al nacer de la vacuna de HepB. Los bebés estables y que pesen  $\geq 2$  kg pueden recibir la dosis al nacer. Sin embargo, la vacuna de HepB debe retrasarse en bebés que pesen  $< 2$  kg al nacer hasta que alcancen los 30 días de edad, si su madre es HBsAg-negativa. Todos los bebés prematuros y de bajo peso al nacer, con madres HBsAg positivas, deben recibir HepB IG y la vacuna HepB dentro de las 12 horas desde el parto. Sin embargo, estos bebés deben recibir 3 dosis adicionales de la vacuna a partir de los 30 días de edad.

Algunos niños presentarán situaciones que no están contempladas directamente en los calendarios de inmunización actuales. Existen reglas generales que los médicos pueden usar como guía para tomar decisiones sobre inmunización en estos casos. En general, las vacunas pueden ser administradas simultáneamente en el mismo día, ya sean inactivadas o vivas. Las vacunas inactivadas diferentes pueden administrarse en cualquier intervalo entre dosis. Sin embargo, debido a las preocupaciones teóricas sobre interferencia viral, las vacunas virales vivas atenuadas (SPR, varicela, LAIV) si no son administradas en el mismo día, deben administrarse al menos con un mes de diferencia. Una vacuna inactivada y una viva pueden administrarse con cualquier intervalo de tiempo entre una y otra.

La IG no interfiere con vacunas de microorganismos muertos. Sin embargo, la IG puede interferir con la respuesta inmune a la vacuna del sarampión y de la varicela. En general, si se necesita IG, debe administrarse al menos dos semanas después de la vacuna del sarampión. Dependiendo de la dosis de IG recibida, la SPR debe retrasarse hasta  $\sim 11$  meses. Se piensa que la IG no interfiere con la respuesta inmune a la LAIV. La vacuna del rotavirus debe retrasarse 6 semanas tras la administración de productos con anticuerpos; no debe retrasarse antes de las 13 semanas de edad.

Se han considerado muchos agentes para su uso potencial como armas de bioterrorismo. Para la mayoría de estos agentes, no hay vacunas autorizadas disponibles en Estados Unidos, aunque se están desarrollando vacunas para algunos organismos, incluyendo la toxina botulínica, el virus ébola y la peste, entre otros. La vacuna del carbunco y de la viruela (vaccinia) están disponibles, pero no están recomendadas en niños. Ambas están indicadas en entornos de preexposición, sólo en adultos seleccionados con riesgos ocupacionales potenciales de exposición ([www.bt.cdc.gov/](http://www.bt.cdc.gov/) detalla los grupos en los que está recomendada la vacunación).

**PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES.** Es esencial observar las precauciones y contraindicaciones válidas para asegurar que las vacunas se emplean de la forma más segura posible y para obtener una inmunogenicidad óptima. Cuando un niño acude para vacunarse y presenta una condición médica a considerar como una precaución, el médico debe sopesar los beneficios y riesgos para ese paciente en concreto. Si se considera que los beneficios son mayores que los riesgos, la vacuna o vacunas en cuestión pueden administrarse. Una contraindicación indica que la vacuna no debe administrarse en ningún caso. La anafilaxia en una dosis previa es una contraindicación genérica para todas las vacunas. La hipersensibilidad anafiláctica a los componentes de una vacuna también es una contraindicación. Sin embargo, si una vacuna es imprescindible, existen protocolos desensibilizadores para algunas vacunas. Los principales componentes a considerar son las proteínas de huevo en vacunas cultivadas en huevos; la gelatina, un estabilizante presente en muchas vacunas; y los agentes antimicrobianos. Los componentes de sarampión y parotitis en la SPR se cultivan en tejido fibroblástico de embrión de pollo. Sin embargo, la cantidad de proteínas de huevo en la SPR es tan pequeña que no requiere procedimientos especiales previos a la administración de la vacuna a un paciente con antecedentes de anafilaxia tras la ingesta de huevo. Generalmente, se deben retrasar las vacunas en niños con enfermedades agudas moderadas a graves, independientemente de la presencia de fiebre, hasta que el niño se recupere. Sin embargo, los niños con enfermedades leves pueden ser vacunados. Los estudios en niños infravacunados han documentado oportunidades perdidas porque una enfermedad leve se empleó como una contraindicación no válida. La página [www.cdc.gov/nip/recs/contraindications.htm](http://www.cdc.gov/nip/recs/contraindications.htm) muestra tablas completas de contraindicaciones y contraindicaciones malinterpretadas.

**MEJORA DE LA COBERTURA VACUNAL.** Las prácticas estándar de inmunización de niños y adolescentes se han desarrollado para apoyar la consecución de altos niveles de cobertura inmunitaria a la vez que se proporcionan vacunas de forma segura y efectiva, y para educar a los padres en los riesgos y beneficios de las vacunas (tabla 170-7).

A pesar de los beneficios que ofrecen las vacunas, muchos niños están infrainmunizados debido a que no han recibido las vacunas recomendadas o que no las han recibido a las edades recomendadas. Gran parte del problema de la inmunización deficiente puede resolverse a través de los médicos. La mayoría de los niños tienen un cuidado y seguimiento sanitario regulares. Sin embargo, la pérdida de oportunidades para proporcionar inmunizaciones en las visitas sanitarias incluyen no proporcionar todas las vacunas recomendadas que podrían ser administradas en una única visita durante una visita en concreto, no proporcionar vacunas a niños fuera de la visita «del niño sano» cuando las condiciones que presentan los niños pueden no suponer contraindicaciones de vacunación, y desviar a los niños a la sanidad pública cuando no pueden ser costeadas. La administración de múltiples vacunas generalmente es segura y eficaz. Muchos padres, cuando reciben explicaciones sobre los beneficios de la vacunación simultánea, prefieren esta inmunización en lugar de tener que hacer otra visita. Proporcionar todas las vacunas necesarias de forma simultánea debería ser una práctica habitual.

Únicamente deberían considerarse las contraindicaciones y precauciones válidas para la administración de vacunas. Las vacunas deben administrarse preferentemente en las visitas de niños sanos, pero también es importante aprovechar otras visitas para administrar vacunas si no existen contraindicaciones, especialmente si el niño está retrasado en sus vacunaciones. No existe evidencia de que las inmunizaciones fuera de la visita del niño sano resulten en una disminución de las visitas de revisión del niño sano.

**TABLA 170-7. Estándares de prácticas de inmunización en niños y adolescentes**

#### DISPONIBILIDAD DE VACUNAS

1. Servicios de vacunación disponibles
2. Coordinación con otros servicios sanitarios y vacunación proporcionada en centro médico siempre que sea posible
3. Identificar y minimizar las barreras a la vacunación
4. Minimizar los costes para el paciente

#### VALORACIÓN DEL ESTADO VACUNAL

5. Revisión del estado vacunal y de salud de los pacientes en cada visita para determinar la indicación de vacunas
6. Valoración por parte de los sanitarios de las contraindicaciones con validez médica

#### COMUNICACIÓN EFICAZ SOBRE RIESGOS Y BENEFICIOS

7. Educación de los padres/tutores sobre riesgos y beneficios de la vacunación de forma culturalmente adaptada y con lenguaje sencillo

#### ALMACENAMIENTO, ADMINISTRACIÓN Y DOCUMENTACIÓN DE VACUNAS ADECUADOS

8. Procedimientos adecuados de almacenamiento y manipulación de vacunas
9. Protocolos actualizados en todos los centros donde se administren vacunas
10. Formación de personal que manipula o administra vacunas
11. Administración simultánea de cuantas dosis de vacunas indicadas sea posible
12. Registros de vacunación precisos, completos y accesibles
13. Notificación de efectos adversos rápida y precisa al Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) y conocimiento del programa National Vaccine Injury Compensation Program (VICP)
14. Vacunación adecuada de todo el personal en contacto con pacientes

#### IMPLEMENTACIÓN DE ESTRATEGIAS PARA MEJORAR LA COBERTURA

15. Sistemas de recuerdo del calendario vacunal a padres/cuidadores, pacientes y médicos
16. Valoración de los registros vacunales y de las coberturas con periodicidad anual
17. Estrategias basadas en la comunidad

e National Vaccine Advisory Committee: Standards for child and adolescent immunization practices. *Pediatrics* 2003;112:958-963.

Deberían minimizarse las barreras financieras para la inmunización. La participación en el programa VFC permite a los médicos recibir vacunas gratis para pacientes seleccionados, lo cual ayuda a que estos pacientes sean vacunados en su centro médico habitual.

Varias intervenciones han demostrado ser útiles para ayudar al médico a incrementar la cobertura de inmunización en sus prácticas. Los sistemas de recordatorio para los niños previamente a una cita médica o los sistemas de recuerdo para los niños que no acuden a sus citas, han demostrado en repetidas ocasiones que mejoran la cobertura. La valoración y revisión de las historias puede ser una intervención relevante. La mayoría de los médicos sobreestima la cobertura de sus pacientes y, por tanto, no están motivados para realizar cambios en sus prácticas habituales. La evaluación de la cobertura inmunitaria de los pacientes, por parte de su médico habitual, y la revisión de los propios resultados puede ser una motivación mayor para mejorar las prácticas de inmunización. Con frecuencia puede contactarse con los departamentos de salud pública para buscar valoraciones y revisiones. Por otra parte, los médicos pueden realizar autorrevisiones. La revisión de unas 60 historias de niños de 2 años de edad puede proporcionar una estimación razonable de la cobertura vacunal. Otra opción es que un miembro de la plantilla revise las historias de los pacientes que acudirán a consultas y coloque recordatorios de necesidades de inmunización para que los vea el médico.

Algunos padres pueden rechazar que su hijo sea vacunado. Los pediatras deben intentar abrir un diálogo con estos padres para comprender las razones de su rechazo e intentar trabajar con ellos para superar sus preocupaciones a lo largo de las visitas. El diálogo debería basarse en el motivo del rechazo y en el conocimiento del padre o de la madre. Los pediatras deben referir a los pacientes a fuentes de información válidas sobre vacunas (tabla 170-8) y comentar los riesgos y beneficios de las vacunas. El Committee on Bioethics of the AAP ha publicado unas guías para abordar el rechazo a la inmunización por parte de los padres. Los médicos igualmente pueden considerar que los padres firmen una renuncia. Puede consultarse un ejemplo de documento de renuncia en [www.cis-pimmunize.org/pro/pdf/refusalto vaccinate\\_2pageform.pdf](http://www.cis-pimmunize.org/pro/pdf/refusalto vaccinate_2pageform.pdf).

### 170.1 • VACUNACIÓN INTERNACIONAL

Las vacunas se utilizan para prevenir enfermedades infecciosas por todo el mundo. Sin embargo, los tipos de vacuna empleados, las indicaciones y contraindicaciones y los calendarios de inmunización varían sustancialmente. La mayoría de los países en desarrollo sigue un calendario promulgado por la World Health Organization's Expanded Programme on Immunization (EPI) [[www.who.int/vaccines-documents/docspdf/02/www557.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/docspdf/02/www557.pdf)]. Según este calendario, todos los niños deben ser vacunados al nacer contra la tuberculosis con la vacuna del báculo de Calmette-Guérin (BCG). Muchos niños reciben también al nacer una dosis de la vacuna atenuada viva oral de la polio (VPO). Las visitas siguientes se programan a las 6, 10 y 14 semanas de edad, cuando se administra la vacuna DTP y la VPO. La vacuna del sarampión se administra a los 9 meses de edad. Muchos países en desarrollo han añadido la vacunación contra la HepB. Dependiendo de si la transmisión es principalmente perinatal de la madre al niño u horizontal de la familia posnatal o por contactos en la comunidad, existen dos calendarios. Para prevenir la transmisión perinatal, las dosis deben administrarse al nacer y a las 6 y 14 semanas. Para prevenir la transmisión horizontal, las dosis recomendadas son a las 6, 10 y 14 semanas de edad. La vacuna de la fiebre amarilla se recomienda a los 9 meses de edad en los niños que vivan en zonas endémicas. Se están realizando esfuerzos para incorporar en los programas de vacunación de los países en desarrollo las vacunas Hib y neumocócica. En 1988, la World Health Assembly asumió el objetivo de erradicar la polio en el mundo para el año 2000. Aunque no se ha logrado este objetivo, la transmisión endémica de polio se ha restringido a tres países del sur de Asia: India, Pakistán y Afganistán, y un país en África. En otros países se han dado brotes debido a casos importados. La principal estrategia ha sido utilizar la POV tanto para la vacunación de rutina como en campañas masivas, al menos dos veces al año, durante las cuales todos los niños menores de 5 años son sujeto de vacunación, independientemente de su estado de inmunización previo. El objetivo final, una vez se haya erradicado la transmisión del virus salvaje de la po-

**TABLA 170-8. Páginas web y recursos sobre vacunas**

|  |
|--|
| ASOCIACIONES PROFESIONALES SANITARIAS  |
| American Academy of Family Physicians (AAFP): <a href="http://www.familydoctor.org">www.familydoctor.org</a>                                       |
| American Academy of Pediatrics (AAP): <a href="http://www.aap.org">www.aap.org</a>   |
| (AAP Childhood Immunization Support Program): <a href="http://www.cispimmunize.org">www.cispimmunize.org</a>                                       |
| American Medical Association (AMA): <a href="http://www.ama-assn.org">www.ama-assn.org</a>   |
| American Nurses Association (ANA): <a href="http://www.nursingworld.org">www.nursingworld.org</a>  |
| Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO): <a href="http://www.astho.org">www.astho.org</a>                                    |
| Association of Teachers of Preventive Medicine (ATPM):   |
| <a href="http://www.atpm.org/education/education.htm">www.atpm.org/education/education.htm</a>   |
| National Medical Association (NMA): <a href="http://www.nmanet.org">www.nmanet.org</a>   |
| UNIVERSIDADES Y GRUPOS SIN ÁNIMO DE LUCRO  |
| Albert B. Sabin Vaccine Institute: <a href="http://www.sabin.org">www.sabin.org</a>  |
| Allied Vaccine Group (AVG): <a href="http://www.vaccine.org">www.vaccine.org</a>   |
| Children's Vaccine Program: <a href="http://www.childrensvaccine.org">www.childrensvaccine.org</a>   |
| Every Child By Two (ECBT): <a href="http://www.ecbt.org">www.ecbt.org</a>  |
| Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI):  |
| <a href="http://www.vaccinealliance.org">www.vaccinealliance.org</a>   |
| Health on the Net Foundation (HON): <a href="http://www.hon.ch">www.hon.ch</a>   |
| National Healthy Mothers, Healthy Babies Coalition (HMMB): <a href="http://www.hmhb.org">www.hmhb.org</a>  |
| Immunization Action Coalition (IAC): <a href="http://www.immunize.org">www.immunize.org</a>  |
| Institute of Vaccine Safety (IVS), Johns Hopkins University:   |
| <a href="http://www.vaccinesafety.edu">www.vaccinesafety.edu</a>   |
| Institute of Medicine:   |
| <a href="http://www.iom.edu/IOM/IOMHonnie.nsf/Pages/immunization+safety+review">www.iom.edu/IOM/IOMHonnie.nsf/Pages/immunization+safety+review</a> |
| National Alliance for Hispanic Health: <a href="http://www.hispanichealth.org">www.hispanichealth.org</a>  |
| National Network for Immunization Information (NNII):  |
| <a href="http://www.immunizationinfo.org">www.immunizationinfo.org</a>   |
| Parents of Kids with Infectious Diseases (PKIDS): <a href="http://www.pkids.org">www.pkids.org</a>   |
| The Vaccine Education Center at the Children's Hospital of Philadelphia:   |
| <a href="http://www.vaccine.chop.edu">www.vaccine.chop.edu</a>   |
| The Vaccine Page: <a href="http://www.vaccines.com">www.vaccines.com</a>   |
| ORGANIZACIONES GUBERNAMENTALES   |
| Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC)   |
| <a href="http://phil.cdc.gov/phil">http://phil.cdc.gov/phil</a> (image library)  |
| <a href="http://www.cdc.gov/travel/vaccinat/im">www.cdc.gov/travel/vaccinat/im</a>   |
| National Center for Infectious Diseases (NCID): <a href="http://www.cdc.gov/ncidod">www.cdc.gov/ncidod</a>   |
| National Immunization Program (NIP)  |
| <a href="http://www.cdc.gov/nip">www.cdc.gov/nip</a>   |
| <a href="http://www.cdc.gov/nip/publications">www.cdc.gov/nip/publications</a>   |
| National Vaccine Program Office (NVPO): <a href="http://www.hhs.gov/nvpo">www.hhs.gov/nvpo</a>   |
| National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID):   |
| <a href="http://www.niaid.nih.gov/dmid/vaccines">www.niaid.nih.gov/dmid/vaccines</a>   |
| World Health Organization: <a href="http://www.who.int/vaccines">www.who.int/vaccines</a>  |

lio, es interrumpir la utilización de la VPO, la cual raramente puede causar polio asociada a vacuna y es capaz de imitar y adoptar las características fenotípicas del virus salvaje.

En Latinoamérica, los esfuerzos para eliminar la circulación del sarampión parecen haber sido eficaces. La estrategia implicaba la inmunización rutinaria a los 9 meses de edad, una única campaña masiva involucrando a todos los individuos desde los 9 meses a los 14 años de edad, independientemente de su estado de inmunización previo, y campañas de seguimiento de niños nacidos desde la campaña inicial, generalmente cada 3-5 años. Los países latinoamericanos están intentando eliminar la rubéola mediante estrategias que consisten tanto en vacunaciones rutinarias como en campañas masivas.

Los calendarios de vacunación en el mundo industrializado son bastante más variables que en el mundo en desarrollo. Las recomendaciones de inmunización en Canadá son desarrolladas por el Canadian National Advisory Committee on Immunization (NACI) pero son implementadas con ciertas diferencias en cada provincia. El calendario canadiense es similar al de Estados Unidos ([www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/is-si/index.html](http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/is-si/index.html)). La vacuna meningocócica conjugada del serogrupo C (MCV-C) se recomienda en series de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. Se recomienda una dosis única tras alcanzar los 12 meses de edad si el niño nunca ha sido vacunado o ha recibido menos de tres dosis en la infancia. La provincia de Ontario, Canadá, recomienda la vacunación anual de todos los niños y adultos con TIV.

Existen unas grandes variaciones en las vacunas empleadas y en los calendarios de vacunación recomendados en Europa. Los calendarios de inmunización europeos pueden consultarse en [www.who.int7vaccines/glo-](http://www.who.int7vaccines/glo-)



balsummary/immunization/ScheduleSelect.cfm. Por ejemplo, el Reino Unido desarrolló un calendario de vacunación a finales de la década de 1980 que incluía visitas a los 2, 3 y 4 meses de edad en las que se administraba una combinación de DTap-Hib-IPV junto con MCV-C. La administración de la SPR se recomienda en dos dosis con un intervalo de 13 meses entre los 3-5 años de edad. Durante la segunda visita para la SPR, se administra un recuerdo de DTap e IPV. Se recomienda un recuerdo de Td/IPV entre los 13 y 18 años. La PCV7 está recomendada a los 2, 4 y 13 meses de edad. El Reino Unido fue el primer país en utilizar la vacuna MCV-C durante una campaña masiva de actualización para niños, adolescentes y adultos jóvenes. La eficacia de la vacuna en el primer año fue del 88% o mayor, y se indujo inmunidad colectiva con la reducción de la incidencia en dos tercios entre niños no vacunados. La MCV-C se administra a los 3, 4 y 12 meses. En octubre de 2006, el calendario de vacunación del Reino Unido no incluía en la vacunación infantil universal la vacuna HepB, la vacuna de la varicela o la vacuna del virus influenza (ver [www.immunisation.nhs.uk](http://www.immunisation.nhs.uk)).

El calendario de inmunización japonés durante enero-marzo de 2005 es considerablemente diferente al de Estados Unidos. Los japoneses no emplean SPR, sino que utilizan vacunas independientes del sarampión y de la rubéola. Los niños japoneses son vacunados de rutina contra la polio con la VPO; contra la difteria, tétanos y tos ferina con la DTap, y contra la encefalitis japonesa y la tuberculosis con la BCG ([http://idsc.nih.gov/jp/vaccine/dschedule/immrEN\(50729rev.gif\)](http://idsc.nih.gov/jp/vaccine/dschedule/immrEN(50729rev.gif))). El calendario japonés tampoco incluye vacunas contra bacterias encapsuladas.

Algunos niños llegan a Estados Unidos habiendo iniciado o completado calendarios de vacunación internacionales con vacunas producidas fuera de Estados Unidos. En general, las dosis administradas en otros países deben considerarse válidas si se administran a las mismas edades recomendadas que en Estados Unidos. Los pediatras tienen dos opciones en los casos de dosis ausentes, dosis administradas a edades inapropiadas u otras circunstancias: 1) administrar o repetir las dosis ausentes o inapropiadas, o 2) realizar pruebas serológicas, y en caso de ser negativas, administrar las vacunas.

American Academy of Pediatrics: In Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (editors): *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006;1-103.

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Recommended childhood and adolescent immunization schedule—United States, 2007. *Pediatrics* 2007;119:207-208.

Centers for Disease Control and Prevention: General recommendations on immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2007;55:Q1-Q3.

Centers for Disease Control and Prevention: In Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe C (editors): *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 9th ed. Washington, DC, Public Health Foundation, 2006. Also available at [www.cdc.gov/nip/publications/default.htm#text-books](http://www.cdc.gov/nip/publications/default.htm#text-books).

Centers for Disease Control and Prevention: Recommended adult immunization schedule, United States, October 2006-September 2007. *MMWR* 2006;55:Q1-Q4 available at [www.cdc.gov/nip/acip](http://www.cdc.gov/nip/acip).

Centers for Disease Control and Prevention: Update: Guillain-Barre syndrome among recipients of menacoccal conjugate vaccine—United States, June 2005-September 2006. *MMWR* 2006;55:1120-1124.

Centers for Disease Control and Prevention: Vaccine preventable deaths and the global immunization vision and strategy, 2006-2015, *JA MA* 2006;295:2840-2842.

Clark HP, Offit PA, Plotkin SA, Heaton IM: The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine (strain WC3) human rotavirus reassortments. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:577-582.

Cohn AC, Broder KR, Pickering LK: Immunizations in the US: A rite of passage. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:669-693.

Diekema DS, American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics: Responding to refusals of immunization of children. *Pediatrics* 2005;115:1428-1431.

Omer SB, Pan WKY, Halsey NA, et al: Nonmedical exemptions to school immunization requirements: secular trends and association of state policies with pertussis incidence. *JAMA* 2006;296:1757-1763.

O'Brien KL, Levine OS: Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. *Lancet* 2006;368:1469-1470.

Orenstein WA, Douglas RG, Rotlewald LE, Hinman AR: Immunizations in the US: Success, structure and stress. *Health Affairs* 2005;24:559-610.

O'Ryan M, Maisson DO: New rotavirus vaccines: renewed optimism. *Pediatr* 2006;149:448-451.

Plotkin SA, Orenstein WA (editors): *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, Elsevier, 2007.

Varricchio F, Iskander J, Destefano F, et al: Understanding vaccine safety information from the Vaccine Adverse Event Reporting System. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:287-294.

Zimmerman RK: Size of the needle for infant vaccination: longer needles reduce incidence of local reactions. *BMJ* 2006;333:563-564.

## Capítulo 171 ■ Control de la infección y profilaxis Margaret C. Fisher

El control de la infección es una parte vital de la medicina pediátrica. Tal control requiere un sistema de salud pública intacto y activo, vacunaciones universales, una nutrición óptima y la utilización de métodos específicos para evitar la transmisión de la infección de un niño a otro, de un niño a un adulto y de un adulto a un niño. El control de la infección es responsabilidad de todo el personal sanitario.

Las infecciones asociadas a cuidados sanitarios son las que se contraen durante la hospitalización o en otras instalaciones sanitarias. Se calcula que entre el 3 y el 5% de los niños que ingresan en hospitales contraen una infección nosocomial; las tasas son mucho más altas en las unidades de cuidados intensivos. También se contraen infecciones en los servicios de urgencias, las consultas médicas y los entornos de asistencia de larga duración. La utilización de aparatos médicos en el domicilio está aumentando y también requieren técnicas adecuadas de control de la infección asociada a dispositivos médicos. Es fundamental educar al personal que realiza atención sanitaria a domicilio, así como a las familias, para prevenir o minimizar las infecciones asociadas a aparatos médicos.

Los factores determinantes de la infección comprenden factores del huésped, intervenciones invasivas previas, empleo de catéteres y otros aparatos, utilización de antibióticos y exposición a otros pacientes, visitantes o personal sanitario con enfermedades contagiosas. Entre los factores del huésped que aumentan el riesgo de infección figuran alteraciones anatómicas (p. ej., senos dermoides, fisura del paladar, uropatía obstructiva), lesiones cutáneas, disfunción orgánica, desnutrición y enfermedades subyacentes o comorbilidades. Las enfermedades y tratamientos que alteran la inmunidad tienen más probabilidades de predisponer a la infección. Las intervenciones realizadas anteriormente pueden introducir microorganismos patógenos y lesionar las defensas anatómicas del huésped. Los catéteres intravenosos y de otro tipo evitan las barreras del huésped, permiten un acceso directo a lugares estériles, proporcionan a los microbios lugares para adherirse y pueden ocluir orificios normales, como las trompas de Eustaquio. Los antibióticos suelen modificar la flora intestinal normal, favorecen la colonización por flora resistente y pueden inhibir la hematopoyesis. La exposición a adultos o niños con enfermedades contagiosas constituye un riesgo evidente de transmisión nosocomial de enfermedades.

La transmisión de microorganismos infecciosos se produce por diversas vías, aunque la más frecuente e importante es, con diferencia, a través de las manos. Los niños están constantemente tocando cosas en su entorno, tocándose unos a otros e introduciéndose las manos en la nariz, los ojos y la boca; por tanto, el intercambio de secreciones entre los niños es frecuente siempre que están juntos. Las bacterias, hongos, virus y parásitos viajan a menudo de una persona a otra en las manos. Los aparatos médicos, los juguetes y los muebles del hospital y la consulta pueden estar contaminados y, por tanto, desempeñan el papel de fómites para la transmisión de posibles patógenos. Los teléfonos, buseapersonas y ratones de ordenador se contaminan con facilidad a través del personal sanitario. Estos objetos actúan como reservorios de bacterias. Los termómetros y otros equipos que entran en contacto con las membranas



**TABLA 171-1. Recomendaciones para la aplicación de precauciones estándar para el cuidado de todos los pacientes en todas las instalaciones de cuidados sanitarios**

| COMPONENTE  | RECOMENDACIONES   |
|---|---|
| Higiene de manos  | Tras tocar sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones o elementos contaminados: inmediatamente retirar los guantes; entre contactos con pacientes. Uso preferentemente de jabones de manos con antiséptico con alcohol excepto cuando las manos están visiblemente manchadas con sangre u otros materiales proteináceos o si es posible que haya habido exposición a esporas (p. ej., <i>Clostridium difficile</i> , <i>Bacillus anthracis</i> )                                |
| Equipo de protección personal (EPP)   |   |
| Guantes   | Para tocar sangre, fluidos corporales, secreciones, excreciones o elementos contaminados; para tocar membranas mucosas y piel no intacta  |
| Bata  | Durante procedimientos y actividades de cuidado del paciente cuando se anticipa el contacto con ropa/piel expuesta con sangre/fluidos corporales, secreciones y excreciones   |
| Mascarilla, protección ocular (gafas), mascarilla facial  | Durante procedimientos y actividades de cuidado del paciente con probabilidad de generar salpicaduras o emulsiones de sangre, fluidos corporales o secreciones, especialmente succión e intubación endotraqueal, para proteger al personal sanitario. Para la protección del paciente, uso de mascarilla por parte del personal que inserta la aguja de anestesia epidural o que realiza mielogramas, cuando es probable que se produzca una exposición prolongada del punto de inserción |
| Material usado en la asistencia a los pacientes   | Manejarlo de tal manera que se evite la transferencia de microorganismos tanto al entorno como a otras personas; utilice guantes si hay contaminación visible; lleve a cabo higiene de manos  |
| Control ambiental   | Desarrolle procedimientos de cuidado habitual, limpieza y desinfección de superficies ambientales, especialmente superficies tocadas frecuentemente en las zonas de cuidado de pacientes  |
| Textiles (ropa cama) y ropa sucia   | Manejarlos de tal manera que se evite la transferencia de microorganismos tanto al entorno como a otras personas  |
| Procedimientos de inyección (uso de agujas y otros objetos punzantes)   | No reencapuche, doble, rompa o manipule manualmente agujas usadas; si es necesario reencapuchar, emplear una técnica de una sola mano, emplear dispositivos de seguridad libres de agujas; colocar las agujas usadas en contenedores resistentes a pinchazos. Utilice agujas y jeringuillas estériles, de un uso y desechables para cada inyección. Preferentemente medicación con viales de una dosis cuando los fármacos se administran a más de un paciente                            |
| Reanimación del paciente  | Utilice boquilla, bolsas de reanimación, y otros aparatos de ventilación para prevenir el contacto con la boca y secreciones orales   |
| Emplazamiento del paciente  | Priorice habitaciones individuales si el paciente tiene riesgo aumentado de transmisión, probabilidad de contaminar el ambiente, no mantiene una higiene apropiada o tiene riesgo aumentado de contraer una infección o de desarrollar complicaciones graves tras una infección   |
| Higiene respiratoria/protocolo de tos (contención de la fuente de secreciones respiratorias infecciosas en pacientes sintomáticos) comenzando en el punto inicial del encuentro (p. ej., áreas de recepción y valoración en servicios de urgencias y despachos médicos) | Enseñar a las personas sintomáticas a cubrir su boca/nariz cuando estornuden/tosan; utilizar pañuelos y desecharlos en un recipiente que no se toque; cuide la higiene de manos tras manchárselas con secreciones respiratorias; utilice mascarilla quirúrgica si está permitida o mantenga distancia física (>1 m si es posible)   |

De American Academy of Pediatrics: En Pickering LK (editor): *Red Book 2006: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.<sup>a</sup> ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 155.

mucosas constituyen riesgos especiales. Algunos microorganismos se propagan por transmisión aérea, como el virus de la varicela, el del sarampión y *Mycobacterium tuberculosis*. Los alimentos y el agua pueden estar contaminados y se han relacionado con epidemias hospitalarias.

Las causas frecuentes de infecciones asociadas a cuidados sanitarios en los niños son los virus estacionales, los estafilococos y los bacilos gramnegativos. Los hongos y las bacterias resistentes son causas habituales de infección en niños inmunodeprimidos y en los que requieren cuidados intensivos y hospitalización prolongada. Los lugares frecuentes de infección son el aparato respiratorio, el aparato digestivo, el torrente circulatorio, la piel y las vías urinarias.

Las infecciones asociadas a cuidados sanitarios provocan una morbilidad importante y mortalidad ocasional; las infecciones prolongan las estancias hospitalarias e incrementan los costes sanitarios. La vigilancia de la infección es el primer paso para identificar las infecciones asociadas a cuidados sanitarios y recomendar métodos de prevención. Dentro de los hospitales, la vigilancia es competencia de la comisión para el control de las infecciones, un grupo multidisciplinario que recopila y analiza los datos de la vigilancia, establece directrices e investiga los brotes. La vigilancia en el contexto ambulatorio y los cuidados domiciliarios a menudo está menos definida, pero no es menos importante. Los departamentos de salud locales, estatales y federales desempeñan papeles importantes en la identificación y el control de las epidemias, así como en la definición de la política de salud pública,

**HIGIENE DE MANOS.** La medida más importante en cualquier programa de control de la infección es el lavado de manos. Aunque se presta mucha atención a los tipos de jabón empleados, el componente más importante del lavado de manos es la colocación de las manos bajo el agua y el empleo de la fricción con o sin jabón. Los estudios demuestran que una fricción de 15 segundos elimina la mayor parte de la flora transitoria pero no altera la flora permanente. Pueden utilizarse diversos geles de manos y limpiadores para frotar en lugar de lavarse las manos. Los productos de higiene sin agua para las manos han mostrado gran aceptación y ahorran tiempo; actualmente, estos productos son los preferidos para la higiene habitual de las manos. Son eficaces para destruir los microbios; sin embargo, no eliminan la suciedad ni los restos. Las manos

deben lavarse antes y después de cada encuentro con un paciente. Los estudios realizados en países en desarrollo, guarderías, hogares y colegios han determinado que puede enseñarse el lavado de manos con jabón a familias y niños y que las tasas de infección disminuyen cuando los niños y sus cuidadores se lavan las manos con frecuencia.

**PRECAUCIONES ESTÁNDAR.** Las precauciones estándar, antiguamente conocidas como precauciones universales, tratan de proteger a los profesionales sanitarios de la sangre y los líquidos corporales y deben utilizarse siempre que se preste asistencia sanitaria. Los individuos infectados a menudo son contagiosos antes de que aparezcan los síntomas de la enfermedad y los portadores asintomáticos son capaces de transmitir el microorganismo. Las precauciones estándar comprenden el empleo de tantas barreras -guantes, batas, mascarillas, gafas y protectores faciales- como sean necesarias para evitar la transmisión de microbios asociados al contacto con sangre o líquidos corporales (tabla 171-1).

**ASLAMIENTO.** El aislamiento de los pacientes infectados por determinados patógenos disminuye el riesgo de transmisión nosocomial. El tipo de aislamiento depende del microorganismo infeccioso y de la vía de transmisión. La transmisión por contacto es la forma más frecuente y supone el contacto directo o con un objeto intermedio contaminado. La transmisión por gotitas aéreas se realiza por gotitas proyectadas a una corta distancia a través del aire y que se depositan sobre las mucosas. La transmisión aérea tiene lugar por la diseminación de los núcleos goticulares (s5 pin) de gotitas evaporadas o partículas de polvo portadoras del microorganismo infeccioso.

Las precauciones estándar están indicadas en todos los pacientes y son adecuadas tanto para el consultorio como para el hospital. Además, en los pacientes hospitalizados están indicadas las precauciones basadas en el tipo de transmisión para determinadas enfermedades (tabla 171-2). Las precauciones relacionadas con el contacto comprenden el uso de batas y guantes y el aislamiento en una habitación individual. Las precauciones de transmisión por gotitas incluyen la utilización de mascarillas para el contacto próximo (<1 m) y el aislamiento en una habitación individual. Para ambos tipos de precauciones es preferible una habitación individual, pero no es obligatoria. Se admite que se agrupen en cohortes los niños infectados por

el mismo patógeno. Las precauciones de transmisión aérea consisten en mascarillas y aislamiento en una habitación individual con ventilación con presión negativa. Las precauciones basadas en la transmisión se mantienen durante todo el tiempo que se considere contagioso al paciente.

No se ha estudiado el empleo de técnicas de aislamiento en el entorno ambulatorio. Cada consultorio debe establecer protocolos para asegurar el uso de métodos adecuados de limpieza, desinfección y esterilización. Muchos consultorios y clínicas tienen salas de espera independientes para niños sanos y enfermos. Es fundamental la clasificación de los pacientes a la entrada para asegurarse que no hay niños o adultos contagiosos en las salas de espera. Se han descrito brotes de sarampión en pacientes que permanecieron en salas de espera donde el flujo de aire permitía que la salida de aire de la sala de exploración penetrara en la sala de espera. La limpieza del ambiente es esencial. Los juguetes y objetos compartidos por los pacientes deben limpiarse cada vez que se utilizan; agua y jabón son suficientes para estos objetos. Es necesaria una desinfección más completa o una esterilización de los objetos que entran en contacto con las mucosas y de todos los elementos reutilizables que se emplean para recoger líquidos corporales.

**MEDIDAS ADICIONALES.** Otras medidas de prevención comprenden una técnica aséptica, cuidados de los catéteres, uso prudente de antibió-

ticos, aislamiento de pacientes contagiosos, limpieza del entorno, desinfección y esterilización de los aparatos médicos, notificación de las infecciones, manipulación segura de agujas y otros instrumentos cortantes y creación de servicios de salud laboral. Debe emplearse una técnica aséptica en todas las intervenciones invasivas; esto es especialmente importante durante la colocación y manipulación de catéteres. El cuidado de los catéteres también supone limitar en lo posible su duración y número, así como retirarlos cuando dejan de ser necesarios. El uso prudente de antibióticos es importante.

**PROFILAXIS QUIRÚRGICA.** La profilaxis quirúrgica es adecuada cuando existe un alto riesgo de infección postoperatoria o cuando las consecuencias de la infección son catastróficas. La elección del antibiótico depende del lugar y del tipo de cirugía (tabla 171-3). Una clasificación útil de las intervenciones quirúrgicas basada en estos riesgos identifica cuatro grupos: heridas limpias, heridas limpias contaminadas, heridas contaminadas y heridas sucias e infectadas. Las recomendaciones clínicas son estándares del American College of Surgeons, la Surgical Infection Society y la Asociación Americana de Pediatría.

Las heridas limpias son heridas quirúrgicas no infectadas en las que no se observa inflamación y no hay entrada en los aparatos respiratorio, digestivo y urinario ni en la orofaringe. Además, la intervención es progra-

**TABLA 171-2. Enfermedades seleccionadas e indicaciones de aislamiento basadas en la transmisión además de las precauciones estándar**

| SÍNDROME CLÍNICO O TRASTORNO  | POSIBLES MICROORGANISMOS  | PRECAUCIONES EMPÍRICAS             |
|---|---|------------------------------------|
| <b>DIARREA</b>  |   |                                    |
| Diarrea aguda con una probable causa infecciosa en un paciente incontinente o con pañal   | <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Escherichia coli</i> 0157:H7, rotavirus, hepatitis A | Contacto                           |
| Diarrea en cualquier paciente, especialmente un adulto, con antecedente de uso reciente de antibióticos   | <i>Clostridium difficile</i>  | Contacto                           |
| <b>MENINGITIS</b>   |   |                                    |
|   | <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b                          | Gotitas                            |
|   | <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | Estándar                           |
| <b>ERUPCIONES O EXANTEMAS</b>   |   |                                    |
| Petequial/equmótico con fiebre  | <i>N. meningitidis</i>  | Gotitas                            |
| <b>Vesicular</b>  |   |                                    |
| Varicela  | Virus de la varicela-zóster   | Transmisión por el aire y contacto |
| Zóster (localizado en un paciente inmunocompetente)   | Virus de la varicela-zóster   | Estándar                           |
| Zóster (diseminado o en un paciente inmunodeprimido)  | Virus de la varicela-zóster   | Transmisión por el aire y contacto |
| <b>Maculopapuloso con catarro y fiebre</b>  | Virus del sarampión   | Transmisión por el aire            |
| <b>Eritema infeccioso</b>   | Parvovirus B19  | Estándar                           |
| Parvovirus B19 en un paciente inmunodeprimido   | Parvovirus B19  | Gotitas                            |
| <b>Roséola</b>  | Virus herpes humano 6   | Estándar                           |
| <b>Rubéola</b>  | Virus de la rubéola   | Gotitas                            |
| <b>INFECCIONES DEL APARATO RESPIRATORIO</b>   |   |                                    |
| Tos paroxística o intensa persistente durante los períodos de actividad de tos ferina   | <i>Bordetella pertussis</i>   | Gotitas                            |
| Bronquiolitis y crup, otras infecciones respiratorias inferiores en lactantes y niños pequeños  | Virus sincitial respiratorio o virus de la parainfluenza                                      | Contacto                           |
| <b>Gripe</b>  | Virus de la gripe   | Gotitas                            |
| <b>Neumonía atípica</b>   | <i>Mycoplasma pneumoniae</i>  | Gotitas                            |
| <b>Neumonía afebril en lactantes pequeños</b>   | <i>Chlamydia trachomatis</i>  | Estándar                           |
| <b>Difteria (faringea)</b>  | <i>Corynebacterium diphtheriae</i>  | Gotitas                            |
| <b>Peste neumónica</b>  | <i>Yersinia pestis</i>  | Gotitas                            |
| <b>Neumonía neumocócica</b>   | <i>S. pneumoniae</i>  | Estándar                           |
| <b>Faringitis por estreptococos del grupo A, neumonía o escarlatina en lactantes y niños pequeños</b>   | Estreptococo del grupo A  | Gotitas                            |
| <b>ENFERMEDADES CUTÁNEAS</b>  |   |                                    |
| Infecciones cutáneas que son muy contagiosas o que pueden aparecer sobre piel seca (difteria cutánea, virus del herpes simple, neonatal o mucocutáneo, impetigo, abscesos extensos o supurantes, celulitis, úlceras de decúbito, furunculosis estafilococo, herpes zóster diseminado o en un huésped inmunodeprimido) |   | Contacto                           |
| <b>INFECCIONES URINARIAS</b>  |   | Estándar                           |
| <b>OTRAS INFECCIONES</b>  |   |                                    |
| Infección o colonización por microorganismos multirresistentes  | Bacterias resistentes   | Contacto                           |
| Enfermedad invasiva por <i>Neisseria meningitidis</i> (meningitis, neumonía y septicemia)   | <i>N. meningitidis</i>  | Gotitas                            |
| Enfermedad invasiva por <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (meningitis, neumonía, epiglottitis y septicemia)  | <i>H. influenzae</i> tipo b   | Gotitas                            |
| Infecciones víricas diseminadas por gotitas respiratorias (adenovirus, gripe, parotiditis, parvovirus B19 en un paciente inmunodeprimido, rubéola)  |   | Gotitas                            |

Adaptada de Garner JS: The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee: Guidelines for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:53-1

**TABLA 171-3. Prácticas quirúrgicas habituales en las que se recomienda profilaxis antibiótica preoperatoria**

| INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA  | MICROORGANISMOS PROBABLES  | FÁRMACO RECOMENDADO   |
|--|--|---|
| <b>HERIDAS LIMPIAS</b><br>Cirugía cardíaca (p. ej., cirugía a corazón abierto)<br>Cirugía vascular<br>Neurocirugía<br>Cirugía ortopédica (p. ej., artroplastia de sustitución) | Flora cutánea, bacilos gramnegativos entéricos   | Cefazolina ó vancomicina  |
| <b>HERIDAS LIMPIAS CONTAMINADAS</b><br>Cirugía de cabeza y cuello que penetra en la cavidad bucal o la faringe<br>Cirugía digestiva y genitourinaria                           | Flora cutánea, anaerobios bucales, estreptococos bucales<br>Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios, cocos grampositivos | Cefazolina o clindamicina<br>Cefazolina; si se interviene el colon se debe considerar la descontaminación con neomicina y eritromicina por vía oral |
| <b>HERIDAS CONTAMINADAS</b><br>Heridas traumáticas (p. ej., fracturas múltiples)   | Flora cutánea  | Cefazolina  |
| <b>HERIDAS SUCIAS</b><br>Apendicectomía<br>Cirugía colorrectal   | Bacilos gramnegativos entéricos, anaerobios, cocos grampositivos   | Cefoxitina, o clindamicina más gentamicina  |

macla y se realiza con sutura primaria o se emplea drenaje cerrado. Las heridas quirúrgicas por incisión tras un traumatismo no penetrante se engloban en este grupo. En las heridas limpias no se recomienda profilaxis antibiótica, excepto en los pacientes con alto riesgo de infección y en circunstancias en las que las consecuencias de la infección son potencialmente, mortales (p. ej., implante de un cuerpo extraño protésico, como una prótesis valvular cardíaca, cirugía a corazón abierto para reparación de defectos estructurales, cirugía en pacientes inmunodeprimidos como consecuencia de una enfermedad hereditaria o que están recibiendo corticoides o quimioterapia por tumores malignos y recién nacidos). Se ha recomendado tratamiento antibiótico sistémico de forma empírica para una cirugía limpia en los pacientes con infecciones en otra localización.

Las **heridas limpias contaminadas** son heridas quirúrgicas en las que se penetra en los aparatos respiratorio, digestivo o genitourinario bajo condiciones controladas y que no presentan una contaminación preoperatoria inusual. Estas heridas se realizan en las intervenciones que afectan a la vía biliar, el apéndice, la vagina y la orofaringe, en las que no existen signos de infección ni se produce una alteración importante de la técnica, así como en cirugía de urgencia con intervenciones por lo demás limpias. En las intervenciones limpias pero potencialmente contaminadas, el riesgo de contaminación es variable. Las recomendaciones para los pacientes pediátricos derivadas de datos obtenidos en adultos aconsejan realizar profilaxis en las intervenciones efectuadas en pacientes con ictericia obstructiva, en determinadas operaciones del aparato digestivo y en cirugía o instrumentación del aparato urinario en presencia de bacteriana o uropatía obstructiva.

Las **heridas contaminadas** comprenden heridas abiertas, recientes y accidentales, negligencias importantes en una técnica quirúrgica por lo demás aséptica, derrame macroscópico procedente del aparato digestivo, traumatismo penetrante de menos de 4 horas de evolución e incisiones en las que se encuentra una inflamación aguda no purulenta.

Las **heridas sucias e infectadas** incluyen heridas penetrantes de más de 4 horas de evolución, con tejido desvitalizado retenido y en las que es evidente la infección o en las que se han perforado vísceras. En las heridas contaminadas y sucias o infectadas está indicado el tratamiento antibiótico y puede ser necesario mantenerlo durante 5-10 días.

En su sentido más extenso, la profilaxis antibiótica se refiere al empleo de antibióticos antes de la adherencia de las bacterias contaminantes a los tejidos del huésped, como en el caso de las categorías limpia y potencialmente contaminada. Los antibióticos administrados después de la unión de los microbios constituyen un tratamiento, como sucede en las heridas contaminadas o sucias.

Cuando se utilizan antibióticos profilácticos, deben administrarse preferiblemente por vía intravenosa unos 30 minutos antes de la incisión de la piel, con la intención de tener en ese momento concentraciones máximas del fármaco. Deben mantenerse unas concentraciones plasmáticas y tisulares adecuadas de los fármacos hasta que se cierre la incisión. Sólo es necesario repetir la dosis cuando la cirugía dura más

de 6 horas. El tratamiento postoperatorio generalmente no es necesario; en casos de cirugía contaminada se continúa con el tratamiento antibiótico de la infección en el lugar quirúrgico. Los fármacos administrados en el postoperatorio como profilaxis no reducen la tasa de infección. En los pacientes sometidos a intervenciones en el colon, se pueden usar antibióticos adicionales por vía oral y también se deben administrar el día anterior a la cirugía.

La selección de la pauta antibiótica para la profilaxis se basa en la intervención, los microorganismos contaminantes esperados y la seguridad de los fármacos. Debido a la extensa gama de antibióticos disponibles actualmente puede ser aceptable más de una pauta (v. tabla 171-2). El conocimiento de las sensibilidades de las bacterias prevalentes que producen infecciones nosocomiales en cada hospital tiene una importancia especial en la elección de los fármacos.

**SALUD LABORAL.** La salud laboral es importante porque los trabajadores tienen riesgo de contraer infecciones a partir de los pacientes y los trabajadores infectados suponen un riesgo para los pacientes. Este riesgo se reduce al mínimo utilizando las precauciones estándar y la higiene de manos antes y después de cualquier contacto con pacientes. Dentro de los hospitales, los servicios de salud laboral o los departamentos de salud y seguridad laboral gestionan las cuestiones relacionadas con la salud de los trabajadores. Se deben efectuar pruebas de detección selectiva de enfermedades infecciosas en los nuevos trabajadores. Es necesario anotar sus antecedentes vacunales y se les deben ofrecer las vacunas necesarias.

Todos los profesionales sanitarios (médicos o no médicos, retribuidos o voluntarios, a tiempo completo o parcial, estudiantes o no estudiantes, con o sin responsabilidad en la atención de los pacientes) que trabajan en instalaciones que proporcionan asistencia sanitaria a los pacientes (ingresados o ambulatorios, públicos o privados) deben estar inmunizados frente a sarampión, rubéola y varicela. Todos los trabajadores que puedan estar expuestos a sangre o líquidos corporales deben estar vacunados contra la hepatitis B. Se recomienda la vacunación anual contra la gripe de todos los trabajadores sanitarios que tienen contacto con pacientes con riesgo de gripe o sus complicaciones. Este programa disminuye la enfermedad y el absentismo de la plantilla durante la temporada de gripe y reduce las infecciones asociadas a cuidados sanitarios. Deben fomentarse las vacunaciones y, dentro de lo posible, deben ser gratuitas. Todos los trabajadores sanitarios cuyas tareas impliquen contacto cara a cara con pacientes con tuberculosis confirmada o sospechada (incluyendo los transportistas) deben incluirse en un programa de vigilancia de tuberculosis. Cada consultorio y hospital debe cumplir las reglas elaboradas por la Occupational Safety and Health Administration. Además, cada consultorio y hospital deben contar con directrices escritas sobre la exclusión del personal infectado. Se deben llevar a cabo sesiones educativas periódicas para asegurar que toda la plantilla conoce los métodos de control de la infección y que se adhiere a las directrices de control de la infección.

- Abrutyn E, Goldman DA, Schocckler WF. (editors): *Saunders Infection Control Reference Service: The Experts' Guide to the Guidelines*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001.
- Bhutta A, Gilliam C, Honeycutt M, et al: Reduction of bloodstream infections associated with catheters in paediatric intensive care unit: stepwise approach. *BMJ* 2007;334:362-365.
- Burke JP: Infection control—A problem for patient safety. *N Engl J Med* 2003; 348:651-656.
- Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC): Immunization of health-care workers. *MMWR* 1997;46(RR-18):1-42.
- Centers for Disease Control and Prevention: Guideline for hand hygiene in health-care settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEAMPIC/ISDA Hand Hygiene Task Force. *MMWR* 2002;51(RR-16):1-56.
- Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005. *MMWR* 2005;54(RR-17):1-140.
- Committee on Infectious Diseases, and Committee on Practice and Ambulatory Medicine, American Academy of Pediatrics: Infection control in physicians' offices. *Pediatrics* 2000;105:1361-1369.
- Flores B: Contamination, disinfection, and cross-colonization: Are hospital surfaces reservoirs for nosocomial infection? *Clin Infect Dis* 2004;39: 1182-1189.
- Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al: An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006; 355:2725-2732.
- Rutala WA, Weber DJ: Disinfection and sterilization in health care facilities: What clinicians need to know. *Clin Infect Dis* 2004;39:702-709.

## Capítulo 172 ■ Cuidados infantiles y enfermedades transmisibles

Linda A. Waggoner-Fountain

Aproximadamente 15,6 millones de preescolares acuden de forma habitual a algún tipo de centro de cuidado infantil como guarderías, centros preescolares y programas de día ya sea en centros o en hogares particulares. Independientemente de la edad de inicio, los niños que acuden a este tipo de servicios son más propensos a contraer infecciones. La exposición a grupos numerosos de niños aumenta la probabilidad de éstos a enfermar. Las guarderías pueden clasificarse según el número de niños inscritos, su edad, su estado de salud y el tipo de centro. Tal como se definen en Estados Unidos, los centros de cuidados infantiles pueden ser guarderías, centros familiares pequeños y grandes para el cuidado de niños y centros para niños enfermos o con necesidades especiales. Los centros están autorizados y regulados por los gobiernos de los estados y atienden un mayor número de niños que en los centros familiares. Por otro lado, los centros familiares de cuidado infantil pueden ser pequeños (1-6 niños) o grandes (7-12 niños), pueden ser para todo o parte del día, pueden prestar atención diaria regular o pueden estar diseñados para uso esporádico. Generalmente no están autorizados o registrados, dependiendo de los requisitos estatales.

A pesar de que la mayoría de los niños que acuden a guarderías lo hace a centros emplazados en hogares, la mayor parte de los estudios sobre enfermedades infecciosas en niños en centros no emplazados en hogares se ha realizado entre lactantes (nacimiento-12 meses) y niños que comienzan a andar (13-36 meses) matriculados en uno de estos centros. Prácticamente cualquier microorganismo tiene la posibilidad de propagarse y producir enfermedad en el entorno de una guardería. Los estudios epidemiológicos han constatado que los niños de guarderías presentan de 2 a 18 veces más probabilidades de contraer una serie de enfermedades que los que no acuden a un centro de este tipo (tabla 172-1).

**TABLA 172-1. Enfermedades infecciosas en el contexto de centros de cuidados infantiles**

| ENFERMEDAD   | MAYOR INCIDENCIA EN CENTROS DE CUIDADOS INFANTILES |
|--|--|
| <b>INFECCIONES RESPIRATORIAS</b>   |  |
| Otitis media   | Sí   |
| Sinusitis  | Probablemente                                      |
| Faringitis   | Probablemente                                      |
| Neumonía   | Sí   |
| <b>INFECCIONES DIGESTIVAS</b>  |  |
| Diarrea (rotavirus, calicivirus, astrovirus, adenovirus entérico, <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Shigella</i> , <i>Escherichia coli</i> 0157:H7 y <i>Clostridium difficile</i> ) |  |
| Hepatitis A  |  |
| <b>ENFERMEDADES CUTÁNEAS</b>   |  |
| Impetigo   | Probablemente                                      |
| Sarna  | Probablemente                                      |
| Pediculosis  | Probablemente                                      |
| Tina   | Probablemente                                      |
| <b>INFECCIONES BACTERIANAS INVASIVAS</b>   |  |
| <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b   | No*  |
| <i>Neisseria meningitidis</i>  | Probablemente                                      |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>  | Sí   |
| <b>MENINGITIS ASÉPTICA</b>   |  |
| Enterovirus  | Probablemente                                      |
| <b>INFECCIONES POR VIRUS HERPES</b>  |  |
| Citomegalovirus  | Sí   |
| Virus varicela-zóster  | Sí   |
| Virus herpes simple  | Probablemente                                      |
| <b>INFECCIONES TRANSMITIDAS POR LA SANGRE</b>  |  |
| Hepatitis B  | Pocos casos descritos                              |
| VIH  | Ningún caso descrito                               |
| Hepatitis C  | Ningún caso descrito                               |
| <b>ENFERMEDADES EVITABLES MEDIANTE VACUNACIÓN</b>  |  |
| Sarampión, parotiditis, rubéola, difteria, tos ferina, tétanos   | No determinado                                     |
| Poliomielitis  | No   |
| <i>H. influenzae</i> tipo b  | No*  |
| Varicela   | Sí   |

\*No en la era posvacunal; sí en la era prevacunal.

Los niños de guarderías tienen riesgo tanto de recibir más tratamientos antibióticos durante períodos más prolongados como de contraer microorganismos resistentes a los mismos. La transmisión de los agentes infecciosos en grupo depende de la edad y el estado inmunológico de los niños, la estación del año, los hábitos higiénicos, el hacinamiento, las características ambientales de los centros y las características del patógeno, incluyendo la infecciosidad, supervivencia en el ambiente y virulencia. Las tasas de infección, la duración de la enfermedad y el riesgo de hospitalización tienden a disminuir en los niños de guarderías tras los 6 primeros meses de asistencia y después de los 3 años de edad decrecen hasta las cifras observadas en los niños que permanecen en casa. Por lo general, los niños que comienzan el cuidado fuera de su casa con dos años de edad responden mejor a las infecciones respiratorias y a sus complicaciones que aquellos que comienzan a los seis meses de edad. Los cuidadores también tienen un mayor riesgo de contraer y transmitir enfermedades infecciosas, especialmente en el primer año de contacto con niños en este tipo de instalaciones.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Hay varios patrones diferentes de aparición de enfermedades infecciosas en los niños que acuden a centros de cuidados infantiles y sus contactos. En muchas infecciones virales, los niños son infectados 2-3 días antes de que exhiban síntomas de la enfermedad. Las infecciones respiratorias y la diarrea son las enfermedades más frecuentes relacionadas con tales centros. Estas infecciones afectan a los niños, el personal de los centros y los contactos domésticos y pueden extenderse a la comunidad. Tanto los patógenos respiratorios como los enteropatógenos pueden infectar tanto a niños como a adultos en estas instalaciones, pero pueden tener distintos grados de impacto dependiendo



de la salud del individuo, exposiciones previas y edad. Las infecciones producidas por el virus de la hepatitis A pueden ser subclínicas en los niños pequeños que acuden a guarderías, pero pueden tener una repercusión clínica importante en niños mayores y en contactos adultos, incluidos el personal de los centros y los contactos domiciliarios. Otras enfermedades, como la otitis media, la varicela y la enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b, habitualmente afectan a los niños más que a los adultos. Algunas infecciones comunes, como las debidas a citomegalovirus (CMV) y parvovirus B19, pueden tener consecuencias graves para los fetos de mujeres embarazadas o para ciertos huéspedes inmunodeprimidos. En centros de cuidados infantiles rara vez se ha documentado la transmisión del virus de la hepatitis B, y nunca se ha descrito para los virus de la hepatitis C, D o VIH. Las infecciones e infestaciones cutáneas se contraen por un contacto personal estrecho, la lencería del hogar o ropas contaminadas.

**INFECCIONES RESPIRATORIAS.** Las infecciones respiratorias suponen la mayoría de las enfermedades relacionadas con los centros de cuidados infantiles. Los niños menores de 2 años y los que acuden a estos centros presentan más infecciones respiratorias de vías superiores e inferiores que los de la misma edad que no van a estos centros. Los microorganismos responsables de estas enfermedades son similares a los que circulan en la comunidad y entre ellos figuran el virus sincitial respiratorio, el virus parainfluenza, virus influenza, adenovirus, rinovirus, coronavirus, parvovirus B19 y *Streptococcus pneumoniae*. El riesgo de otitis media es de dos a tres veces mayor en los niños que acuden a guarderías que en los que son cuidados en sus casas. La otitis media es responsable de la mayor parte del consumo de antibióticos en niños menores de 3 años en guarderías. Estos niños tienen también un mayor riesgo de otitis media recurrente, lo que aumenta aún más el uso de antibióticos en esta población. Aunque los niños atendidos en estos centros adquieren de forma más precoz el estado de portador faríngeo de estreptococo del grupo A, son infrecuentes los brotes epidémicos de este microorganismo. El contagio se produce a partir de las gotitas aéreas que se diseminan desde las vías respiratorias y que contactan con la mucosa de otra persona o al tocar una superficie contaminada con las secreciones. Este contacto íntimo forma parte del juego y de la relación con niños pequeños, con independencia del entorno. Las superficies más habituales desde las que se diseminan las gotitas aéreas son las manos y, por tanto, la forma más eficaz de controlar la infección entre los niños es mediante el lavado de manos.

**INFECCIONES DIGESTIVAS.** La diarrea infecciosa aguda es de dos a tres veces más frecuente en los niños que acuden a centros de cuidados infantiles que en los atendidos en sus casas. Los brotes de diarrea son habituales en estos centros y generalmente están producidos por virus entéricos, como rotavirus, adenovirus entéricos, astrovirus y calicivirus, o por parásitos intestinales, como *Giardia lamblia* o *Cryptosporidium*. Los enteropatógenos más frecuentes, como rotavirus y *G. lamblia*, se caracterizan por inóculos infecciosos bajos y tasas altas de excreción asintomática entre los niños en el entorno de centros pediátricos. Los enteropatógenos bacterianos, como *Singedia* y *Escherichia coli* 0157:H7 y, menos a menudo, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* y *Badilaes ceveus* también han provocado epidemias de diarrea en centros de cuidados infantiles. En raras ocasiones han aparecido brotes de diarrea por *Salmonella* en estos centros, ya que la diseminación persona a persona es infrecuente en el caso de este microorganismo. La hepatitis A en niños que acuden a guarderías ha originado epidemias extensas en la comunidad. La hepatitis A suele ser leve o asintomática en los niños pequeños y se diagnostica cuando la enfermedad se manifiesta en niños mayores o adultos. Los enteropatógenos y el virus de la hepatitis A se transmiten en las guarderías por vía fecal-oral y rara vez por alimentos o agua contaminados. Los niños portadores de pañales constituyen una fuente de riesgo para la diseminación de infecciones gastrointestinales a través de la vía fecal-oral. Las infecciones entéricas y la hepatitis A son más habituales en los centros donde se atienden niños que no controlan sus esfínteres y donde no existen unas prácticas higiénicas adecuadas.

**ENFERMEDADES CUTÁNEAS.** Las infecciones o infestaciones cutáneas que se detectan con más frecuencia en los niños de centros de cuidados infantiles son el impétigo producido por *Staphylococcus aureus* o es-

treptococos del grupo A, la pediculosis, la sarna, la tina de la cabeza y la liña corporal. Muchas de estas enfermedades se diseminan por contacto con lencería del hogar, ropa, cepillos o sombreros infectados, y a través del contacto personal directo. Estos casos afectan sobre todo a niños >2 años de edad. Se desconoce la magnitud de estas infecciones e infestaciones en los niños que acuden a centros de cuidados infantiles. El parvovirus B19, que causa el eritema infeccioso (quinta enfermedad), se propaga por vía respiratoria y han surgido epidemias en guarderías. El eritema es una manifestación sistémica y una vez que aparece el niño deja de ser contagioso (v. cap. 248). Al igual que en el caso del CMV, las embarazadas y los huéspedes inmunodeprimidos son quienes presentan un mayor riesgo para su salud, debido a los respectivos riesgos de pérdida fetal y crisis aplásicas.

**MICROORGANISMOS INVASIVOS.** La vacunación sistemática contra *H. influenzae* tipo b ha reducido notablemente el riesgo de infección invasiva primaria. Antes de esta vacunación universal la enfermedad invasiva primaria por *Ej. influenzae* tipo b era más frecuente en los niños que acudían a centros de cuidados infantiles; las pruebas sobre un aumento del riesgo de enfermedad posterior o secundaria por *H. influenzae* son menos convincentes. Hay indicios de que el riesgo de enfermedad primaria por *Neisseria meningitidis* es mayor entre los niños que acuden a centros de cuidados infantiles que en los que permanecen en sus casas. La asistencia a estos centros se asocia al estado de portador nasal de *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina y enfermedad neumocócica invasiva, especialmente en los niños con antecedentes de otitis media recurrente y uso de antibióticos. Se ha descrito la diseminación secundaria de *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, lo que indica la posibilidad de aparición de brotes en este contexto. El empleo de la vacuna conjugada contra *S. pneumoniae* disminuirá la incidencia de la enfermedad invasiva y reducirá el estado de portador de los serotipos que contiene la vacuna tanto en el niño como en sus hermanos. La reciente aparición de la vacuna meningocócica conjugada para administración en adolescentes sanos hace pensar en otra vacuna específica para los niños <2 años. Se han descrito epidemias de meningitis aséptica por virus ECHO 30 en niños de guarderías, sus padres y sus profesores.

**VIRUS HERPES.** Los estudios sobre la infección por CMV en centros de cuidados infantiles han demostrado que hasta el 70% de los niños con pañales elimina continuamente CMV por la orina y la saliva después de contraerlos. Los niños infectados por CMV a menudo transmiten el virus a otros niños con los que tienen contacto, así como al 8-20% de sus cuidadores y madres al año. La transmisión tiene lugar por el contacto con saliva u orina infectada. La abrumadora mayoría de las infecciones primarias por CMV, tanto inicial como reactivaciones, en niños sanos produce la diseminación asintomática de este microorganismo. En cualquier caso, esto puede provocar un riesgo sanitario en cuidadoras embarazadas sin infecciones previas o en personas inmunodeprimidas (v. cap. 252). La varicela se ha transmitido frecuentemente en los centros de cuidados infantiles, pero la vacunación sistemática contra este virus ha reducido este riesgo. Los niños vacunados que se infectan con varicela suelen presentar síntomas y signos atípicos y leves, lo que puede provocar una detección tardía y facilitar su diseminación a contactos susceptibles. Es necesario aclarar más el papel de las guarderías en la propagación del virus del herpes simple, especialmente durante los episodios de gingivostomatitis.

**MICROORGANISMOS TRANSMITIDOS POR LA SANGRE.** Debido a que es imposible identificar a todos los niños que pueden desarrollar una infección de este tipo, como VHB, VHC, VHD o VIH, resulta fundamental que se tomen precauciones universales estandarizadas de forma rutinaria para reducir el riesgo de transmisión de estos virus. La transmisión de la hepatitis B entre los niños de centros de cuidados infantiles se ha confirmado en pocos casos, pero la posibilidad de transmisión de esta infección ha disminuido con la implantación de la vacunación universal de los lactantes contra el VHB. No se han notificado casos de transmisión de VHC y VHD en estos entornos.

Las cuestiones respecto al VIH en los centros de cuidados infantiles tienen que ver con el posible riesgo de transmisión del VIH dentro de los centros y los riesgos asociados de los niños infectados por el VIH de

contraer enfermedades oportunistas. No se han descrito casos de transmisión del VIH en centros de cuidados infantiles fuera del hogar. En los niños infectados por el VIH que acuden a guarderías debe vigilarse la exposición a enfermedades infecciosas, así como evaluar con frecuencia su salud y estado inmunitario.

Algunas infecciones se diseminan por el contacto de sangre contaminada con mucosas o con heridas abiertas. Aunque teóricamente es posible, es poco probable que la infección se disemine porque el niño muerda a sus compañeros. La mayoría de estas mordeduras no laceran la piel, y en caso de que produzcan heridas, la boca no permanece lo suficientemente en contacto con la víctima como para transferir sangre.

**USO DE ANTIBIÓTICOS Y RESISTENCIA BACTERIANA.** La resistencia a los antibióticos se ha convertido en un problema alarmante en las guarderías porque ha crecido de forma espectacular la frecuencia de infección por microorganismos resistentes a los antibióticos de uso habitual. La tasa anual estimada de utilización de antibióticos en niños de centros de cuidados infantiles es dos a cuatro veces superior que en los niños de la misma edad atendidos en sus casas. Además, la duración media del tratamiento antibiótico es cuatro veces mayor en los niños que acuden a estos centros. Esta frecuencia de empleo de antibióticos, junto con la propensión a la transmisión de patógenos de persona a persona en un ambiente hacinado, ha tenido como consecuencia un incremento de la prevalencia de bacterias resistentes a los antibióticos en los aparatos respiratorio y digestivo, tales como *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella calarrhalis*, *E. coli* 0157:H7 y especies de *Shigella*.

**PREVENCIÓN.** En los centros de cuidados infantiles deben existir protocolos escritos diseñados para evitar o controlar la propagación de microorganismos infecciosos, así como actualizarse periódicamente. Es aconsejable la participación de un consultor especializado para ayudar en el desarrollo y puesta en marcha de estas políticas de control. Los estándares de higiene personal y ambiental deben incluir el mantenimiento de registros de las vacunaciones habituales de los niños y el personal, políticas apropiadas de exclusión de niños y cuidadores enfermos, limpieza ambiental dirigida a las zonas más contaminadas, cumplimiento de los procedimientos adecuados para el cambio de pañales, manipulación adecuada de los alimentos, manipulación de mascotas y vigilancia y notificación de las enfermedades transmisibles. El personal implicado en la preparación de alimentos no debe cambiar pañales. Se deben poner en marcha estrategias educativas para mejorar el cumplimiento de estos estándares. Una higiene de manos adecuada y exhaustiva es el factor más importante para reducir las enfermedades infecciosas en los centros de cuidados infantiles. Los niños que presenten riesgo de introducir una enfermedad infecciosa no deben acudir a estos centros hasta que dejen de ser contagiosos (tabla 172-2).

En Estados Unidos existen 13 enfermedades y microorganismos contra las que todos los niños deben estar vacunados, salvo en caso de contraindicaciones: difteria, tos ferina, tétanos, sarampión, parotiditis, rubéola, poliomieltitis, hepatitis A y B, varicela, *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae* y gripe en niños de 6-23 meses. La Administración de Alimentos y Fármacos ha aprobado también una vacuna infantil para rotavirus. Las tasas de vacunación entre los niños de guarderías autorizadas son altas, en parte gracias a las leyes que existen en casi todos los estados con un calendario vacunal obligatorio en este grupo de población. La vacunación rutinaria ha logrado un claro efecto beneficioso sobre la salud de estos niños. Las vacunas contra *H. influenzae* tipo b, VHB, varicela, *S. pneumoniae* y hepatitis A también benefician a los niños que acuden a centros de cuidados infantiles. La vacuna antigripal en los niños pequeños reduce el número de casos y las secuelas secundarias tanto en niños como en los adultos que les cuidan en estos centros. Las personas que proporcionan cuidados infantiles deben recibir todas las vacunaciones recomendadas sistemáticamente para los adultos y deben someterse a una evaluación sanitaria antes de comenzar a trabajar. Se deben notificar a las autoridades locales de salud pública todos los casos de enfermedad transmisible que afectan a los niños o al personal de estos centros.

**ESTÁNDARES.** Cada estado cuenta con estándares específicos de autorización e inspección de centros y hogares familiares de cuidados infanti-

**TABLA 172-2. Criterios de exclusión de instalaciones infantiles**

**ENFERMEDADES ESPECÍFICAS**

Diarrea con sangre, moco o debida a *Escherichia coli* 0157:H7, *Shigella*, *Salmonella* (el regreso depende del patógeno)

Conjuntivitis purulenta (puede regresar cuando lo autorice el médico)

Tuberculosis (puede regresar cuando lo autorice el médico)

Impetigo (puede regresar 24 horas después del tratamiento)

Faringitis estreptocócica (puede regresar 24 horas después del tratamiento)

Piojos (puede regresar tras finalizar el primer tratamiento)

Sarna (puede regresar al término del tratamiento)

Varicela (puede regresar cuando todas las lesiones estén secas y en fase de costra)

Rubéola (puede regresar 6 días después del exantema)

Tos ferina (puede regresar 5 días después del tratamiento)

Parotiditis (puede regresar 9 días tras la inflamación parotidea)

Sarampión (puede regresar 4 días después del exantema)

Hepatitis A (puede regresar 1 semana después de la ictericia)

**MANIFESTACIONES NO DIAGNÓSTICAS**

Incapaz de participar en actividades

Empleados son incapaces de cuidar al niño

Fiebre con cambios en el estado mental o en el comportamiento

Dificultad respiratoria

Vómitos 2 o más veces en 24 h

Llagas bucales y babeo

Exantema febril

les. La Asociación Americana de Pediatría, la American Public Health Association y el National Resource Center publican de forma conjunta estándares exhaustivos de salud y seguridad que pueden ser utilizados por los pediatras y otros profesionales sanitarios para orientar las decisiones sobre enfermedades infecciosas y otras cuestiones relacionadas con la salud en este tipo de ceñiros (disponibles en forma impresa y en [nrc.uchsc.edu/CFOC/index.html](http://nrc.uchsc.edu/CFOC/index.html)). En esta página también se presentan normas específicas para todos los estados.

Alder SP, Finney JW, Manganello AM, et al: Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr* 2004; 145:485-491.

American Academy of Pediatrics: In Aronson SS, Shope T R (editors): *Managing Infectious Diseases in Child Care and Schools*. Elk Grove, IL, American Academy of Pediatrics, 2005.

American Academy of Pediatrics and the American Public Health Association: *Caring for Our Children: National Health and Safety Performance Standards: Guidelines for Out-of-Home Child Care*, 2nd ed. Elk Grove, IL, American Academy of Pediatrics, 2002.

Bradley RH: Child care and common communicable illnesses in children aged 37 to 54 months. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:196-200.

Churchill RB, Pickering LK: Infection control challenges in child care centers. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:347-385.

Dagan, R, Sikuler-Cohen M, Zamir O, et al: Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:951-958.

Givo-Lavi N, Fraser D, Dagan R: Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of *Streptococcus pneumoniae* among their younger siblings. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:524-532.

Hnrvitz ES, Haber M, Chang A, et al: Effectiveness of influenza vaccination of day care children in reducing influenza-related morbidity among household contacts. *JAMA* 2000;284:1677-1682.

National Institute of Child Health and Human Development Early Childcare Research Network: Childcare and common communicable illnesses. Results from the National Institute of Child Health and Human Development Study of Early Child Care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155:481-488.

Pass RF: Day care centers and the spread of cytomegalovirus and parvovirus B19. *Pediatr Ann* 1991;20:419-426.

Richardson M, Elliman D, Maguire H, et al: Evidence base of incubation periods, periods of infectiousness and exclusion policies for the control of communicable disease in schools and preschools. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:380-391.

- Roberts L, Smith W, form L, et al: Effect of infection control measures on the frequency of upper respiratory infection in childcare: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2000;105:738-742.
- Rossi GA, Medici MC, Arcangeletti MC, et al: Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. *Eur J Pediatr* 2007; epub ahead of print. PMID: 17308898.
- Thrane N, Olesen C, Mortensen JT, et al: Influence of day care attendance on the use of systemic antibiotics in 0- to 2-year-old children. *Pediatrics* 2001;107:F,76.

## Capítulo 173 ■ Consejos sanitarios para los niños que realizan viajes internacionales Chandy C. John y Robert A. Salata

Los riesgos sanitarios y los requisitos antes del viaje para los niños que realizan viajes internacionales, especialmente en los menores de 2 años de edad, difieren de los de los adultos. En Estados Unidos, las recomendaciones y los requisitos de vacunación para viajar a diferentes países son proporcionados en publicaciones por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) y están disponibles igualmente en Internet en [www.cdc.gov/travel](http://www.cdc.gov/travel).

### PREPARACIÓN GENERAL DEL VIAJE

Los padres de los niños que van a viajar deben consultar con el médico al menos 4-6 semanas antes de la partida para obtener una valoración realista de los riesgos para la salud, un calendario de vacunaciones y una lista de fármacos e instrucciones para tratar una enfermedad durante el viaje.

**SEGURO SANITARIO.** Hay que aconsejar a los padres que averigüen en sus compañías aseguradoras si su plan de salud cubre la asistencia sanitaria internacional. En caso de ser así, los padres deben preguntar sobre la necesidad de autorización previa para recibir tratamiento médico, el nivel de copago exigido y si está cubierta la evacuación médica de urgencia. Existe un seguro de viaje que cubre la evacuación médica de urgencia y los costes de la asistencia sanitaria local ofertado por varios proveedores a precios razonables y los padres deben conocer esta opción.

**ENFERMEDAD MÉDICA SUBYACENTE.** Debe preguntarse a los padres del niño que va viajar si éste presenta actualmente algún problema de salud o ha tenido algún problema en el pasado que haya precisado valoración médica o medicación. Los niños con enfermedades deben llevar con ellos un breve historial clínico. Debe aconsejarse a los padres que tengan un suministro suficiente de los fármacos prescritos para los niños y se aseguren de que los botes están claramente identificados. Para los niños que necesitan atención por especialistas, puede consultarse un directorio internacional para esa especialidad. Un directorio de los médicos del mundo que hablan inglés y que reúnen determinados requisitos está disponible en la International Association for Medical Assistance to Travelers ([www.iamat.org](http://www.iamat.org)). Si se necesita atención médica urgentemente cuando se está en el extranjero, las fuentes de información incluyen la embajada o el consulado norteamericano, los directores de hotel, los agentes de viajes que ofrecen sus servicios a turistas extranjeros y los hospitales de misioneros. Los niños con enfermedades crónicas cardiopulmonares, diabetes, alergias y problemas gastrointestinales, especialmente diarrea asociada a malabsorción o enfermedad inflamatoria intestinal, tienen un riesgo especial de problemas sanitarios cuando viajan. Los niños con alergias alimentarias

graves deberían llevar un suministro de epinefrina autoinyectable. Los pacientes con diabetes insulino dependiente o hemofilia deben llevar las reservas adecuadas de agujas estériles, jeringas y algodones desinfectantes. Se deben hacer preparativos especiales en los pacientes con trastornos hemorrágicos, los sometidos a tratamiento anticoagulante y los que necesitan hemodiálisis. Se deben evitar los productos biológicos, como los concentrados de factores de coagulación o inmunoglobulinas, si son fabricados en el extranjero. Es muy recomendable en todos los niños un botiquín de viaje con fármacos de prescripción y de venta sin receta, como paracetamol, un antihistamínico, sobres de solución de rehidratación oral, pomada antibiótica, vendas, repelente de insectos y bronceador con filtro solar.

**SEGURIDAD.** Las causas principales de incapacidad grave, hospitalización y fallecimiento durante los viajes son las lesiones y los accidentes de tráfico. Se debe insistir en el uso de los cinturones de seguridad por los niños, que deben sentarse en los asientos traseros. Siempre que sea posible deben llevarse los asientos de seguridad para niños durante el viaje. A los viajeros que van a zonas alejadas se les debe advertir de los riesgos de animales venenosos, ya que las mordeduras de serpiente y escorpión pueden ser mortales en los lactantes. La mayor parte de las enfermedades que aparecen en los niños que viajan se relaciona con riesgos que pueden modificarse con consejos adecuados y la supervisión de los padres.

**PRECAUCIONES SOBRE ENFERMEDADES INFECCIOSAS.** Los riesgos de enfermedades infecciosas en los niños que viajan pueden dividirse en cuatro categorías: los de transmisión alimentaria, los de transmisión por insectos, los de contacto con una persona infectada, por agujas o por exposición a sangre, y los de contacto con animales o ambientes infectados.

**Infecciones de transmisión alimentaria.** La ingestión de alimentos o agua contaminada hace que la diarrea sea el problema de salud más frecuente entre los viajeros internacionales. Entre las infecciones bacterianas y protozoarias que pueden contraer los niños por agua contaminada figuran la shigelosis y la salmonelosis, infecciones por *Escherichia coli*, cólera, giardiasis, amebiasis y eriptosporidiasis. Las infecciones virales, especialmente por rotavirus, también son una causa importante de diarrea asociada a viajes en los niños. El agua hervida, las bebidas calientes hechas con agua hervida y las bebidas carbonatadas en lata o en botella son generalmente las más seguras. Se debe evitar el hielo y es necesario tener cuidado de no cepillarse los dientes con agua del grifo. La ebullición del agua durante al menos 1 minuto es el método más fiable para desinfectarla. Una alternativa aceptable es la utilización de un filtro microporoso con un sistema de liberación de yodo a demanda. La fruta sin pelar, las verduras sin cocinar, la leche no pasteurizada, los productos lácteos como el queso y la carne o el pescado no cocinados pueden estar contaminados y deben evitarse. El pescado, en especial los peces de arrecife, el pargo rojo y la barracuda, son de especial interés porque pueden contener toxinas. Se debe aconsejar la lactancia materna en los niños pequeños, especialmente en los lactantes menores de 6 meses de edad.

**Infecciones transmitidas por insectos.** Las infecciones transmitidas por insectos a las que están expuestos los niños que viajan comprenden el paludismo, la fiebre amarilla, el dengue, la encefalitis japonesa, la filariasis, la tripanosomiasis y la oncocercosis, dependiendo de la zona del viaje. El paludismo, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa y la filariasis son producidas por picaduras de mosquitos nocturnos, mientras que el dengue se debe generalmente a picaduras de mosquitos diurnos. La exposición a las picaduras de insectos se puede evitar restringiendo las actividades de alto riesgo, permaneciendo dentro de un área vigilada y protegida desde el anochecer al amanecer, llevando el atuendo adecuado y usando repelentes de insectos que contengan permetrina o A<sup>^</sup>A'-diethyl-M-toluamida (DEET). Se han descrito casos excepcionales de encefalopatía tóxica en niños pequeños expuestos a concentraciones altas de DEET, pero el empleo de repelentes con menos del 40% de DEET y la advertencia de no realizar aplicaciones repetidas disminuye el riesgo de esta complicación. Se recomienda para los niños aplicar concentraciones de 25-35% de DEET cada 6-8 h según la necesidad. Rociar la ropa con permetrina, un piretroide sintético, es un método seguro y eficaz de reducir las picaduras de insectos en niños. Las ropas

lizadas. La vacuna del sarampión, preferiblemente en combinación con las de la parotiditis y la rubéola (triple vírica, TV), debe administrarse a todos los niños a los 12-15 meses y a los 4-6 años, salvo que haya una contraindicación (v. cap. 170). En los niños que viajan internacionalmente, la segunda vacunación debe realizarse tan pronto como hayan transcurrido 4 semanas desde la primera. En el calendario adelantado, la primera dosis de vacuna TV puede aplicarse a los niños ya a los 6 meses de edad, pero si la vacuna se administra antes de los 12 meses, el niño debe considerarse no vacunado y deben aplicarse dos dosis adicionales separadas al menos por un período de 4 semanas tras los 12 meses (v. tabla 173-1). Los lactantes menores de 6 meses están protegidos por los anticuerpos de la madre. Los niños infectados por el VIH que viajan al extranjero deben vacunarse, excepto cuando están gravemente inmunodeprimidos (v. tabla 254-2), dado que el sarampión en estos niños puede ser una enfermedad devastadora.

**Neumococo.** *Streptococcus pneumoniae* es la causa principal de neumonía bacteriana y una de las causas más importantes de bacteriemia y meningitis bacteriana en las naciones en vías de desarrollo e industrializadas. La inmunización contra *S. pneumoniae* con una vacuna heptavalente de proteína conjugada (PCV7) forma parte actualmente de la vacunación sistemática infantil en Estados Unidos. Los niños no inmunizados deben vacunarse si tienen un alto riesgo, como los que presentan enfermedad de células falciformes, asplenia, infección por el VIH, inmunodeficiencia congénita, síndrome nefrótico, enfermedad cardíaca o pulmonar crónica y los que reciben medicación inmunosupresora (v. cap. 170). El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda que estos niños reciban tanto la vacuna PCV7 como la polisacárida 23-valente. El ACIP recomienda igualmente que se considere vacunar con la PCV7 a todos los niños de 24-59 meses de edad; la vacuna PCV7 en niños de esta edad no inmunizados y que vayan a realizar viajes internacionales debería considerarse seriamente.

**Poliomielitis.** La poliomielitis fue erradicada del hemisferio occidental en 1991, pero todavía permanece endémica en varios países en desarrollo, y la epidemia en 2004 en Nigeria recalcó la importancia de la inmunización para la prevención de esta enfermedad. El calendario de vacunación contra el virus de la poliomielitis en Estados Unidos consta actualmente de cuatro dosis, todas con virus de la poliomielitis inactivado (VPI) (v. cap. 170). La vacuna oral de la poliomielitis (VPO) ya no está disponible en Estados Unidos. Los adultos no vacunados con mayor riesgo de exposición al virus de la poliomielitis y los que no completaron el régimen recomendado de VPI (0, 1-2 y 6-12 meses) deben recibir

3 dosis de VPI al menos con un intervalo de 4 semanas. Se desconoce la duración de la inmunidad conferida por la inmunización de VPI; se recomienda una dosis única de recuerdo de VPI en adultos con pauta vacunal completa que viajen a zonas endémicas.

**Varicela.** Todos los niños de 12 meses de edad o menores sin antecedente de vacunación contra la varicela o de haber pasado la enfermedad deben ser vacunados, salvo que exista una contraindicación (v. cap. 170). Los lactantes menores de 6 meses generalmente están protegidos por los anticuerpos maternos. Los niños menores de 13 años sólo requieren una dosis; los de 13 o más años precisan dos dosis separadas por 4-8 semanas.

**VACUNACIONES ESPECIALES PARA VIAJES.** Las dosis y restricciones de edad para vacunas administradas específicamente a niños que realicen viajes internacionales están resumidas en la tabla 173-2.

**Cólera.** El cólera está presente en muchos países en vías de desarrollo, pero el riesgo de los viajeros a esas naciones es muy bajo. Actualmente no hay ninguna vacuna del cólera disponible en Estados Unidos. Actualmente, ningún país o territorio exige la vacuna del cólera, aunque rara vez una autoridad local puede exigir documentación de la vacunación. Una carta de exención por razones médicas de un médico puede ser suficiente. Existe una nueva vacuna viva oral del cólera en Canadá y muchos países europeos para ser empleada en niños de dos años de edad o mayores, la cual parece ser segura y efectiva contra la mayoría de las cepas de cólera. Actualmente no está disponible en Estados Unidos.

**Hepatitis A.** La hepatitis A es endémica en la mayor parte del mundo y los viajeros están en situación de riesgo incluso cuando su viaje está restringido a las rutas turísticas habituales. La hepatitis A puede aparecer como resultado de la ingestión de marisco capturado en aguas residuales contaminadas, de frutas y verduras sin lavar o por comer alimentos preparados por un portador asintomático del virus de la hepatitis A. Los niños pequeños infectados con hepatitis A suelen estar asintomáticos, pero pueden transmitir la infección a niños mayores y adultos, que tienen más probabilidades de presentar una hepatitis clínica. La inmunización contra la hepatitis A o la profilaxis con inmunoglobulina está recomendada en los niños que viajan a países en desarrollo y probablemente debería administrarse a todos los niños que viajan sin tener en cuenta el destino, ya que son pocas las zonas sin riesgo de esta infección.

La vacuna de hepatitis A se recomienda en Estados Unidos para inmunización general de todos los niños de 12 meses de edad o mayores. La vacunación es especialmente importante en los niños que viajan a países con endemicidad intermedia o alta de hepatitis A (regiones fuera de

**TABLA 173-2. Vacunas del viajero infantiles**

| ENFERMEDAD               | VACUNA               | SERIE PRIMARIA  | EDAD DE VACUNACIÓN | RECUERDO/COMENTARIOS  |
|--------------------------|----------------------|---|--------------------|---|
| Hepatitis A              | Havrix               | 0,5 ml i.m. a los 0 y 6 meses   | >1 año             | Sin recuerdo  |
|                          | Vaqta                | 0,5 ml i.m. a los 0 y 6-8 meses   | >1 año             | Igual que Havrix  |
|                          | IG                   | Viaje <2 meses: 0,02 ml/kg i.m. dosis única<br>Viaje >2 meses: 0,06 ml/kg i.m. dosis única                      | Nacimiento         | Ver texto   |
| Gripe                    | Inactivada           | 6-35 meses: 0,25 ml i.m., 1 o 2 dosis<br>3-8 años: 0,5 ml i.m., 1 o 2 dosis<br>>9 años: 0,5 ml i.m. dosis única | >6 meses           | Nueva vacuna anual. En niños <9 años deben darse 2 dosis separadas al menos un mes si no ha habido vacuna previa  |
|                          | Viva atenuada        | 0,25 ml en cada narina, 1 o 2 dosis   | >6 años            | Nueva vacuna anual. En niños <9 años deben darse 2 dosis separadas al menos un mes si no ha habido vacunación previa inactivada o viva. Sólo en niños sanos |
| Encefalitis B japonesa   |                      | <3 años: 0,5 ml s.c. en los días 0, 7 y 14 o 30<br>>3 años: 1,0 ml s.c. en los días 0, 7 y 14 o 30              | >1 año             | Cada 3 años   |
| Enfermedad meningocócica | ACYW135 polisacárida | 0,5 ml s.c. dosis única   | >2 años            | <4 años: cada 2 años. >4 años: cada 3-5 años  |
|                          | ACYW135 conjugada    | 0,5 ml i.m. dosis única   | >11 años           | Desconocido. Probablemente >8 años  |
| Rabia                    | VHCD o VRA o CEC     | 1,0 ml i.m. en los días 0, 7 y 21 o 28  | Nacimiento         | Ver texto para vacunación en caso de mordedura  |
| Fiebre tifoidea          | Vi intramuscular     | 0,5 ml i.m. dosis única   | >2 años            | Cada 2 años   |
|                          | Ty21 oral            | 1 cápsula oral en días alternos, 4 dosis  | >6 años            | Cada 5 años. Ver texto para su administración   |
| Fiebre amarilla          |                      | 0,5 ml s.c. dosis única   | >9 meses           | Cada 10 años (v. texto)   |

ACYW<sup>135</sup>, Vacuna meningocócica serogrupo A, C, Y y W<sup>135</sup>; CEC, célula de embrión de pollo; IG, inmunoglobulina; i.m., intramuscular; s.c., subcutánea; VHCD, vacuna de células diploides humanas; VRA, vacuna absorbida de la rabia.



Estados Unidos, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Japón, Europa Occidental y Escandinavia). La inmunidad protectora se desarrolla a las 2-4 semanas de recibir la dosis inicial de la vacuna. Actualmente está disponible en Estados Unidos una vacuna combinada de tres dosis contra la hepatitis A y la hepatitis B, pero sólo está autorizada en adultos mayores de 18 años.

Los niños menores de 1 año y los que van a viajar a una zona endémica en menos de 2 semanas deben recibir inmunoglobulina (IG) intramuscular. Para la protección a corto plazo (1-2 meses), se administra 0,02 ml/kg de IG; para la protección a largo plazo (3-5 meses), se aplica 0,06 ml/kg de IG intramuscular y se repite cada 5 meses mientras dure la exposición a la hepatitis A. La inmunoglobulina puede administrarse junto con la vacuna inactivada, aunque en un sitio diferente y con una jeringa distinta. Si un niño necesita inmunización con TV o varicela, estas vacunas víricas atenuadas deben administrarse 2 semanas antes o 3 meses después de la aplicación de IG.

**Gripe.** El riesgo de exposición a la gripe durante un viaje internacional varía en función de la época del año, el destino y la mezcla de personas de diferentes partes del mundo en las que puede estar circulando la gripe. En el trópico, como el Caribe, la gripe puede aparecer a lo largo de todo el año. En las regiones templadas del hemisferio sur, tales como Australia y América del Sur, la mayor actividad tiene lugar entre abril y septiembre. En el hemisferio norte, como Estados Unidos y Canadá, la gripe generalmente sucede de noviembre a marzo. La vacuna antigripal está recomendada en los niños a 6 años con riesgo alto de complicaciones gripales, tales como niños de cualquier edad con trastornos médicos crónicos como una enfermedad cardíaca, renal o pulmonar crónica, tratamientos o enfermedades inmunodepresoras, infección por el VIH, drepanocitosis y diabetes mellitus (v. cap. 170). Los niños con cualquiera de estos trastornos deben recibir únicamente la vacuna inactiva. Los niños sanos de 6 años de edad o mayores cuyos padres quieran que reciban la vacuna de la gripe pueden recibir la vacuna viva atenuada. Sin embargo, debe revisarse cuidadosamente la lista de contraindicaciones médicas de esta vacuna (v. cap. 170). Actualmente no hay disponible ninguna vacuna efectiva contra la gripe aviar, la cual se ha convertido en una preocupación creciente a nivel mundial.

**Encefalitis japonesa.** La encefalitis japonesa es una enfermedad transmitida por mosquitos en zonas rurales de Asia, en las que la gente vive en estrecho contacto con el ganado. Los casos asintomáticos son más numerosos que los sintomáticos al menos en una proporción de 200 a 1, si bien, cuando es sintomática, la enfermedad tiene una mortalidad del 10-70%. El riesgo para los viajeros es extremadamente bajo, menos de 1 caso/millón de viajeros, pero es más elevado en los niños. La enfermedad se observa principalmente de junio a septiembre en las zonas templadas y a lo largo de todo el año en las tropicales. Se recomienda la vacunación para los viajeros que piensan visitar durante más de 1 mes zonas rurales de Asia donde la enfermedad es endémica, especialmente zonas de arroz o de granjas de cerdos, o realizar visitas más cortas a una zona donde el viajero estará casi siempre al aire libre (p. ej., camping o excursiones a pie). Puede disminuirse mucho el riesgo de infección siguiendo las precauciones estándar para evitar las picaduras de mosquitos. Debe desaconsejarse a los padres de niños muy pequeños que viajen con sus hijos a zonas de alto riesgo.

La vacuna inactivada contra la encefalitis japonesa tiene una eficacia superior al 95%, pero ocurren reacciones de hipersensibilidad en más del 0,6% de los receptores; 1 de cada 1.000 vacunados tiene reacciones de urticaria o angioedema facial u orofaríngeo que pueden aparecer en minutos o hasta 2 semanas tras la vacunación. La serie debe completarse 2 semanas antes de viajar para que cualquier reacción adversa a la vacuna pueda detectarse y tratarse.

**Meningococo.** *Neisseria meningitidis* produce una enfermedad epidémica y endémica a lo largo de todo el mundo (v. cap. 190). La mayoría de los casos tiene lugar en el «cinturón de meningitis» del África subsahariana entre diciembre y junio. También se han descrito epidemias en India y Arabia Saudí, especialmente en peregrinos al Haj. Los casos entre norteamericanos que viajan a estas regiones son poco frecuentes y la vacunación está indicada principalmente en los que viajan a una zona con un brote activo y en los que van a tener un contacto prolongado con la población local en una zona endémica, especialmente si es muy concurrida. Arabia Saudí exige a todos los peregrinos a la Meca el certificado de vacunación antimeningocócica 10 o más días antes y menos de

3 años antes de la llegada. El serogrupo A es la causa más frecuente de epidemias fuera de Estados Unidos, aunque el C y, rara vez, el B también se han asociado a epidemias.

Actualmente hay dos vacunas antimeningocócicas disponibles en Estados Unidos: la vacuna polisacárida tetravalente A/CA7W-135 y la vacuna tetravalente conjugada A/C/Y/W-135. La vacuna polisacárida tetravalente se recomienda en niños de 2 años de edad o mayores que tengan riesgo de enfermedad meningocócica provocada por un serogrupo de la vacuna, así como en niños de 3 meses de edad o mayores con riesgo de contraer la enfermedad por serogrupo A. La vacuna no es eficaz contra el serogrupo A en lactantes menores de 3 meses y puede tener sólo una eficacia parcial en los niños de 3-11 meses. Los niños menores de 2 años no están protegidos contra los otros serogrupos. Los niños vacunados antes de los 4 años de edad deben volver a vacunarse pasados 2-3 años si permanecen en una zona endémica. La vacuna proteica tetravalente conjugada se recomienda en niños de 11 años o mayores y pronto será autorizada para niños de 2-10 años. Aparentemente induce un título elevado de anticuerpos y puede convertirse en el futuro en la vacuna para todos los niños de 2 años de edad o mayores.

**Rabia.** La rabia es endémica en la mayor parte de países de África, Asia y América Central y del Sur. Los niños tienen un riesgo especial, porque las mordeduras en la cara son más habituales en ellos. Se debe considerar la profilaxis preexposición en los niños que van a permanecer más de 1 mes en una zona endémica o que van a viajar a una región en la que no está disponible la profilaxis postexposición rápida y eficaz. Una mordedura de animal en una zona de rabia endémica es una urgencia médica. Se debe buscar atención médica inmediata en un centro que pueda administrar la profilaxis antirrábica postexposición adecuada. Si es posible, el animal en cuestión debe ser capturado y puesto en cuarentena durante 10 días para observar la aparición de signos de rabia. La profilaxis postexposición debe aplicarse incluso a los individuos que recibieron vacunación preexposición.

En Estados Unidos existen tres vacunas inactivadas contra la rabia: la vacuna de células diploides humanas (VHCD), la vacuna absorbida de la rabia (VRA) y la vacuna purificada de células de embrión de pollo (PCEC). La profilaxis preexposición se administra bien por vía intramuscular (VHCD, VRA o PCEC) en tres dosis de 1 ml en los días 0, 7 y 28, o bien por vía intradérmica (VHCD) en tres dosis de 0,1 ml en los días 0, 7 y 28. La profilaxis postexposición consiste en cinco dosis de 1 ml de VHCD, VRA o PCEC por vía intramuscular en los días 0, 3, 7, 14 y 28 si no está previamente vacunado y dos dosis de 1 ml por vía intramuscular en los días 0 y 3 si está vacunado previamente. Los individuos sin vacunación previa deben recibir la inmunoglobulina antirrábica (IGR) (20 UI/kg, infiltrando, si es posible, la mayor parte de la dosis alrededor de la herida) al mismo tiempo que se inicia la profilaxis postexposición. Los sujetos con vacunación previa no deben recibir IGR. Los niños que reciben mefloquina o cloroquina pueden tener reacciones inmunitarias limitadas a la vacuna intradérmica de la rabia y deben ser vacunados por vía intramuscular. Las vacunas purificadas derivadas de cultivos celulares no siempre están disponibles en el extranjero; los viajeros deben estar advertidos de que las vacunas de la rabia derivadas de tejido nervioso conllevan un mayor riesgo de reacciones adversas, a menudo con secuelas neurológicas. Las preparaciones de IGR equina purificada o no purificada aún se utilizan en algunos países en desarrollo y también se relacionan con un mayor riesgo de reacciones graves, tales como enfermedad del suero y anafilaxia. Si la profilaxis de la rabia se inicia en el extranjero, al regreso deben comprobarse los títulos neutralizantes y completar la vacunación con una vacuna derivada de cultivos celulares.

**Tuberculosis.** El riesgo de tuberculosis en el viajero típico es bajo. En todos los niños que viajen durante largos períodos a zonas de alto riesgo debe realizarse la prueba de la tuberculina antes y después del viaje. La inmunización con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es motivo de controversia. No se utiliza de forma frecuente en Estados Unidos, pero algunas autoridades creen que debería administrarse a los niños, especialmente a los lactantes, que van a residir durante un período prolongado en una zona con alta prevalencia de tuberculosis o con tuberculosis multirresistente, ya que parece conferir una alta protección contra la meningitis tuberculosa y la tuberculosis miliar en los niños.

**Fiebre tifoidea.** La infección por *Salmonella typhi*, o fiebre tifoidea, es frecuente en muchos países en vías de desarrollo de Asia, África y

América Latina (v. cap. 195.2). La vacunación antitifoidea se recomienda en los niños que viajan al subcontinente indio, la zona de mayor riesgo, así como en los individuos que viajan a regiones endémicas con un alto riesgo de infección: viajeros de larga duración (los que viajan más de 4 semanas), excursionistas de mochila y viajeros que permanecen con amigos y familiares en países en desarrollo. La vacunación debe considerarse firmemente en todos los niños que viajan a zonas endémicas, especialmente si es probable la exposición a agua y alimentos contaminados.

En Estados Unidos se recomiendan para su utilización en niños dos vacunas antitifoideas, la intramuscular de polisacárido Vi y la oral viva atenuada con la cepa Ty21a. La vacuna intramuscular de polisacárido Vi está autorizada para su uso en niños de 2 años o más de edad. Puede administrarse en cualquier momento antes de partir, pero idealmente debe administrarse 1 mes o más antes del viaje. La vacuna oral Ty21a sólo puede utilizarse en niños de 6 años o más. La vacuna oral se da en cuatro dosis durante un período de 1 semana: una cápsula con recubrimiento entérico se fraga entera con una bebida fría, al menos 1 hora antes de la comida, en días alternos hasta completar las cuatro dosis. Los antibióticos inhiben la respuesta inmunitaria a la vacuna oral Ty21a. No debe administrarse la vacuna hasta 24 horas después de la última dosis de antibiótico. Los estudios realizados han demostrado que la mefloquina, la cloroquina y la atovacuona-proguanil pueden administrarse junto con la vacuna oral Ty21a sin afectar la inmunogenicidad de la vacuna. La vacuna oral Ty21a no debe administrarse a niños inmunodeprimidos, sino que deben recibir la vacuna intramuscular de polisacárido Vi.

**Fiebre amarilla.** La fiebre amarilla (v. cap. 267) es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos que se parece a otras fiebres hemorrágicas (v. cap. 268), pero con mayor afectación hepática. Esta enfermedad está presente en las áreas tropicales de Sudamérica y África.

La vacuna contra la fiebre amarilla está indicada en los niños mayores de 9 meses que viajan a una zona endémica. En algunos países, esta vacuna es obligatoria legalmente para los viajeros que proceden de zonas endémicas. Algunos países africanos exigen el certificado de vacunación a todos los viajeros que entran en el país. Las actuales recomendaciones a este respecto pueden conseguirse a través de los servicios de salud locales o estatales o de la División of Vector-Borne Infectious Diseases de los CDC (teléfono: 404-332-4555; o en el sitio web: [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)). La mayoría de los países acepta la exención médica de los niños que son demasiado pequeños para ser vacunados (<4 meses de edad) y de los individuos con una contraindicación para la vacunación, como inmunodeficiencia. Se puede vacunar a los niños con infección por el VIH asintomática si no puede evitarse la exposición al virus de la fiebre amarilla.

La vacuna de la fiebre amarilla (0,5 ml por vía s.c.), una vacuna viva atenuada (cepa 17D) desarrollada en embrión de pollo, es segura y muy eficaz en los niños mayores de 9 meses, pero en los lactantes pequeños se asocia a un riesgo alto de encefalitis (0,4%) y otras reacciones graves. Nunca debe administrarse a lactantes menores de 4 meses; los de 4-6 meses únicamente deben vacunarse tras consultar con los CDC; los de 6-9 meses sólo deben vacunarse si no se puede evitar que viajen a zonas con una epidemia en curso. Los niños con antecedentes de reacciones anafilácticas al huevo tampoco deben recibir la vacuna de la fiebre amarilla. Es posible que se desarrolle inmunidad persistente durante toda la vida con esta vacuna; sin embargo, los certificados internacionales de viaje exigen que el tiempo transcurrido desde la vacunación no sea superior a 10 años.

**Diarrea del viajero.** La diarrea del viajero, que se caracteriza por el aumento del doble o más de la frecuencia de deposiciones no formadas, aparece hasta en un 40% de los viajeros en ultramar. Los niños, especialmente los menores de 3 años, tienen una incidencia más alta de diarrea, con síntomas más graves y más prolongados que los adultos. La diarrea del viajero generalmente se adquiere por la ingestión de agua y alimentos con contaminación fecal. Se han relacionado diversos microorganismos (bacterias, virus y parásitos) con la diarrea del viajero; *E. coli* enterotoxígeno todavía es la causa más frecuente. Otras causas bacterianas incluyen *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Aeromonas hydrophila* y *Plesiomonas shigelloides*. Las infecciones por protozoos como *Entamoeba histolytica*, *Ciardiu lamblia*, *Cryptosporidiwn parvum* e

*Isospora* son más habituales en las personas que viajan durante largos períodos. Los rotavirus también se han asociado a la diarrea del viajero. El factor de riesgo más importante es el país de destino. Las zonas de alto riesgo (tasas de ataque del 25-50%) son las naciones en desarrollo de Latinoamérica, África, Oriente Medio y Asia. Existe un riesgo intermedio en el Mediterráneo, China e Israel. Las zonas de bajo riesgo son Norteamérica, el norte de Europa, Australia y Nueva Zelanda. Los niños inmunodeprimidos, incluidos los afectados por el VIH, presentan más riesgo de complicaciones por las causas bacterianas de la diarrea del viajero, especialmente por *Salmonella*. La selección y preparación cuidadosa de los alimentos y el agua puede reducir significativamente el riesgo de diarrea del viajero. En los niños no están recomendados los fármacos quimioprolácticos para la diarrea del viajero.

La deshidratación es la mayor amenaza de un proceso diarreico en un niño pequeño. Es necesario advertir a los padres sobre los signos y síntomas de la deshidratación. Las bolsas de solución de rehidratación oral (SRO) preempaquetadas por la OMS/UNICEF, disponibles en los almacenes o en las farmacias de la mayoría de los países en vías de desarrollo, deben ser parte del equipo de viaje del niño. Las SRO deben mezclarse directamente con agua embotellada o hervida y administrarse lentamente, según la tolerancia, al niño. En los niños pequeños se deben evitar los fármacos que reducen la motilidad intestinal, como difenoxilato y loperamida; el uso de loperamida (2 mg tres veces al día v.o.) puede ser útil en los niños mayores de 8 años si no tienen fiebre o deposiciones sanguinolentas. El subsalicilato de bismuto (5 mi para 3-5 años; 10 mi para 6-8 años; 15 mi para 9-11 años; 30 mi para 12 años o más de edad), administrado cada 30 minutos en 8 dosis, sin superar las 8 dosis/día, disminuye el número de deposiciones y acorta la duración de la enfermedad. Deben evitarse dosis más altas de subsalicilato de bismuto debido a los problemas de toxicidad por salicilatos. Este preparado no debe administrarse si el niño puede tener gripe o está en una zona en la que está apareciendo un brote de gripe, ya que hay un mayor riesgo de síndrome de Reye en los niños con gripe que reciben tratamientos con salicilatos.

El autotratamiento de presunción se recomienda generalmente en los adultos y muchos expertos están de acuerdo en que también debería darse a los niños. En adultos de 18 años o más, el régimen recomendado es ciprofloxacino (500 mg), norfloxacino (400 mg) u ofloxacino (300 mg) por vía oral dos veces al día durante 3 días. Los fármacos recomendados para los niños son la azitromicina (10 mg/kg/día, dosis máxima de 500 mg, durante tres días) y ciprofloxacina (25-30 mg/kg/día, divididos en dos dosis, dosis máxima de 500 mg dos veces al día, durante tres días). El uso de azitromicina no está autorizado expresamente para el tratamiento de la diarrea, pero es muy eficaz contra la mayoría de los patógenos que provocan la diarrea del viajero y puede recetarse en polvo, del cual se puede obtener una suspensión líquida cuando sea necesario. La ciprofloxacina no ha sido aprobada para su uso en niños, pero se ha utilizado ampliamente y ha mostrado ser segura administrada en niños. El tratamiento antibiótico para la diarrea del viajero en lactantes y niños pequeños debe administrarse consultando con el médico. Esto es particularmente importante cuando la enfermedad es grave, persiste durante más de 3 días o se asocia a deposiciones sanguinolentas, fiebre superior a 38,8 °C, escalofríos, vómitos o deshidratación moderada o grave.

**Quimioprolaxis del paludismo.** El paludismo, una infección transmitida por un mosquito, es la primera causa parasitaria de muerte infantil en todo el mundo (v. cap. 285). De las cuatro especies de *Plasmodium* que infectan al ser humano, *P. falciparum* causa la mayor morbilidad y mortalidad. Cada año, más de 8 millones de ciudadanos estadounidenses visitan zonas del mundo en las que el paludismo es endémico (África Subsahariana, América Central y del Sur, India, sudeste asiático, Oceanía). Debido al importante resurgimiento de esta enfermedad, cada vez es más frecuente que se solicite a los médicos de los países desarrollados consejo respecto a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del paludismo. Los CDC mantienen información actualizada en [www.cdc.gov/travel/index.htm](http://www.cdc.gov/travel/index.htm), así como en la línea telefónica del paludismo para los médicos (770-488-7788). Es importante comprobar esta información actualizada debido a que las recomendaciones de la profilaxis y el tratamiento se modifican frecuentemente como consecuencia de los cambios del riesgo de contraer paludismo en distintas

partes del mundo, al patrón cambiante de resistencia de *Plasmodium* y a la disponibilidad de nuevos antipalúdicos.

La evitación de los mosquitos y las barreras de protección contra ellos son una parte importante de la prevención del paludismo para los que viajan a zonas endémicas. El mosquito *Anopheles* se alimenta desde el crepúsculo al amanecer. Los viajeros deben permanecer en zonas bien vigiladas, llevar ropa que cubra la mayor parte del cuerpo, dormir bajo una mosquitera (mucho mejor una impregnada con permetrina) y utilizar repelentes de insectos con N,N-diethyl-3-metilbenzamida (DEET) durante estas horas (v. Precauciones contra enfermedades infecciosas). Se debe desaconsejar a los padres que lleven a un niño pequeño a un viaje que suponga exposición al atardecer o durante la noche en zonas rurales de países con *P. falciparum* resistente a cloroquina o a múltiples fármacos.

La quimioprofilaxis es la piedra angular de la prevención del paludismo en los niños y los adultos no inmunizados que viajan a zonas endémicas, pero no reemplaza a otras medidas protectoras, ya que ninguna pauta de quimioprofilaxis garantiza una protección completa contra el paludismo. A menudo, los viajeros no suelen tomar la profilaxis antipalúdica tal como se ha prescrito y, con frecuencia, no la toman en absoluto. Es más probable que utilicen antipalúdicos profilácticos cuando los médicos les proporcionan recomendaciones y educación sanitaria adecuadas antes de partir. Sin embargo, en una encuesta, sólo el 14% de las personas que solicitaron consejo médico obtuvo una información correcta sobre la prevención y profilaxis del paludismo.

La resistencia de *P. falciparum* al fármaco quimioprofiláctico tradicional, cloroquina, está aumentando rápidamente en todo el mundo, y en muchas zonas deben utilizarse otros fármacos (tabla 173-3). Hay varios factores que deben tenerse en consideración a la hora de elegir los fármacos apropiados para la quimioprofilaxis y los calendarios de administración, tales como la edad del niño, el itinerario del viaje (si el niño viajará a zonas de riesgo dentro de un país determinado y si en el país existe *P. falciparum* resistente a cloroquina), las vacunas que se han administrado, reacciones alérgicas o de otro tipo a los antipalúdicos y la disponibilidad de atención médica durante el viaje.

**TABLA 173-3. Quimioprofilaxis del paludismo en los niños**

| ZONA                         | FÁRMACO  | DOSIS (ORAL)   |
|------------------------------|--|--|
| Zona resistente a cloroquina | Mefloquina*                                      | <15 kg: 4,6 mg de base (5 mg de sal)/kg/semana                 |
|                              |  | 15-19 kg: 1/4 comprimido/semana                                |
|                              |  | 20-30 kg: 1/2 comprimido/semana                                |
|                              |  | 31-45 kg: 3/4 comprimido/semana                                |
| Zona sensible a cloroquina   | Doxiciclina*<br>Atovacuona/proguanil* (Malarone) | >15 kg: 1 comprimido/semana (228 mg de base)                   |
|                              |  | 2 mg/kg/24 h (100 mg máximo)                                   |
|                              |  | Pediátricas: 62,5 mg atovacuona/25 mg proguanil                |
|                              |  | De adultos: 250 mg proguanil/100 mg proguanil                  |
|                              |  | 11-20 kg: 1 comprimido pediátrico una vez al día diariamente   |
|                              |  | 21-30 kg: 2 comprimidos pediátricos una vez al día diariamente |
|                              |  | 31-40 kg: 3 comprimidos pediátricos una vez al día diariamente |
|                              |  | >40 kg: 1 comprimido de adulto una vez al día diariamente      |
|                              |  | 5 mg de base/kg/semana (300 mg de base máximo)                 |
|                              |  |  |

\*Cloroquina y mefloquina deben empezarse 1 semana antes de la partida y continuarse 4 semanas después de la última exposición.

\*Existe resistencia a mefloquina en el oeste de Camboya y a lo largo de la frontera de Tailandia con Camboya y Tailandia con Myanmar. Los viajeros en estas zonas deberían tomar doxiciclina o atovacuona-proguanil.

\*Doxiciclina debe iniciarse 1 día antes de la partida y continuarse durante 4 semanas después de la última exposición. No se debe utilizar en niños menores de 8 años y en mujeres embarazadas.

\*Atovacuona/proguanil debe comenzarse 1 a 2 días antes de la partida y continuarse durante 7 días después de la última exposición.

Los niños que viajen a zonas con *P. falciparum* resistente a la cloroquina pueden recibir mefloquina, atovacuona-proguanil o doxiciclina como profilaxis. En los viajes inferiores a dos semanas, el fármaco recomendado es atovacuona-proguanil, dado que requiere ser administrado por un corto período de tiempo antes y después del viaje. La atovacuona-proguanil o la doxiciclina también se indican para los viajes de cualquier duración a la zona oeste de Camboya y a las fronteras de Tailandia con Camboya y Tailandia con Myanmar debido a la resistencia a mefloquina en estas zonas. Para viajes superiores a dos semanas de duración a todas las zonas con *P. falciparum* resistente a la cloroquina, la mefloquina es el fármaco recomendado, ya que puede ser administrado semanalmente, en contraste con la dosis diaria requerida para la atovacuona-proguanil y la doxiciclina.

La mefloquina está autorizada por la FDA sólo para los niños que pesan más de 15 kg, pero los CDC recomiendan la profilaxis con este fármaco en todos los niños sin tener en cuenta el peso, ya que el riesgo de contraer un paludismo grave supera el riesgo de la posible toxicidad de este fármaco. Los adultos tienen una incidencia del 10-25% de trastornos del sueño y disforia con mefloquina, pero estos efectos secundarios parece que son menos frecuentes en los niños. Otros posibles efectos secundarios son náuseas y vómitos. La ausencia de una formulación en suspensión o líquida puede hacer difícil la administración de cloroquina y mefloquina. En niños que no pueden ingerir comprimidos los padres deben acudir a una farmacia que prepare fórmulas magistrales donde se pulverizarán estos comprimidos y se introducirán en cápsulas. Después los padres pueden abrir estas cápsulas y espolvorear el contenido en la comida. La medicación se tolera mejor por los niños si está «disfrazada» ya que tiene sabor amargo. El sirope de chocolate es un buen vehículo para este procedimiento. Los pacientes con depresión, epilepsia o trastornos neuropsiquiátricos no deben tomar mefloquina.

La atovacuona/proguanil (combinación fija) es una quimioprofilaxis sumamente eficaz para los viajeros a zonas endémicas de paludismo resistente a cloroquina, pero actualmente es bastante cara. Los efectos adversos son infrecuentes, leves (dolor abdominal, vómitos y cefalea) y rara vez provocan la suspensión de la medicación. La profilaxis con atovacuona/proguanil debe tomarse cada día, por lo que es más adecuada durante períodos cortos de exposición. El uso de doxiciclina a diario es un régimen quimioprofiláctico alternativo para el paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina que es considerablemente más barato que atovacuona/proguanil. Doxiciclina se ha utilizado ampliamente y es muy eficaz, pero no puede emplearse en niños menores de 8 años y los efectos secundarios (náuseas, vómitos, fotosensibilidad, candidiasis vaginal) son frecuentes. Los individuos que reciben profilaxis con doxiciclina deben ser avisados para que disminuyan la exposición directa al sol con el fin de minimizar la posible fotosensibilidad. Primaquina también se ha utilizado con éxito como quimioprofilaxis, pero hay pocos datos sobre su uso en niños no inmunizados. Cloroquina, cloroquina/proguanil y azitromicina no proporcionan protección adecuada a los niños que viajan a una zona endémica de paludismo resistente a cloroquina.

Cloroquina semanal es el fármaco de elección para la quimioprofilaxis del paludismo en las regiones del mundo donde *P. falciparum* permanece totalmente sensible a cloroquina (Haití, República Dominicana, la zona de América Central al norte del canal de Panamá y algunos países de Oriente Medio). Existe información actualizada en [www.cdc.gov/travel](http://www.cdc.gov/travel).

Al abandonar una zona endémica de paludismo después de una visita prolongada (normalmente >3 meses), los viajeros pueden necesitar una «profilaxis de terminal» con primaquina (0,6 mg/kg de primaquina base a 1 mg/kg de primaquina sal diariamente durante 14 días) para eliminar las formas extraeritrocíticas de *P. vivax* y *P. ovale* con objeto de evitar recaídas. La primaquina puede causar una hemólisis grave en individuos con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Antes de administrar primaquina, siempre deben realizarse pruebas de detección selectiva del déficit de G6PD.

En la leche de las mujeres que alimentan a sus hijos con lactancia natural se excretan pequeñas cantidades de antipalúdicos. Las cantidades del fármaco transferido no se consideran perjudiciales ni suficientes para proporcionar una profilaxis adecuada contra el paludismo. No es aconsejable la exposición prolongada del lactante a doxiciclina a través de la leche materna.

**TABLA 173-4. Patrones de enfermedad en los viajeros internacionales que regresan**
**ENFERMEDADES FEBRILES SISTÉMICAS**

Paludismo  
Fiebre tifoidea  
Dengue  
Infecciones por rickettsia (fiebres manchadas por garrapatas)  
Fiebre sin foco

**DIARREA AGUDA**

Giardiasis  
Amebiasis  
Campylobacter  
Shigella  
Salmonella  
Escherichia coli  
Presumiblemente viral

**MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS**

Picaduras de insectos  
Larva migrans cutánea  
Abscesos  
Micosis superficial  
Mordedura de animal  
Leishmaniasis  
Miasis  
Sarna  
Impetigo

**EL REGRESO DEL VIAJERO**

Las evaluaciones posteriores al viaje forman parte de la asistencia sanitaria del mismo y de la atención continuada. En los niños que viajan al extranjero durante un período prolongado (>6 meses) se debe realizar la prueba cutánea de la tuberculina antes y después del viaje y someterse a análisis de infecciones parasitarias digestivas asintomáticas a su regreso. Los médicos no familiarizados con estas enfermedades de los países en desarrollo a menudo diagnostican mal la causa del trastorno en un niño que regresa de un viaje al extranjero.

Se han descrito tres patrones principales de enfermedad (tabla 173-4). La etiología de cada una de estas presentaciones depende en parte del país visitado. El dengue no es frecuente en aquellos viajeros que vuelven del África Subsahariana o de Centroamérica, mientras que la fiebre maculosa transmitida por garrapatas es común en el África Subsahariana. El paludismo es habitual en los países en vías de desarrollo.

La fiebre es un síntoma especialmente preocupante: el paludismo y la fiebre tifoidea son las dos causas más frecuentes de fiebre en un niño que regresa de un viaje a países en vías de desarrollo, pero hay docenas de enfermedades adquiridas en estos países que pueden causar fiebre (v. tabla 173-4). El paludismo debe tenerse en cuenta al evaluar cualquier fiebre que aparezca en el año siguiente, y especialmente en los 2 primeros meses, después de viajar a zonas endémicas de paludismo. Los niños que regresan de un viaje internacional y tienen signos y síntomas específicos de enfermedad, como fiebre, erupción cutánea o diarrea crónica, deben ser atendidos por un pediatra experto en medicina de viajes o un especialista en enfermedades infecciosas (v. tabla 173-4).

**173.1 • INFECCIONES EN NIÑOS ADOPTADOS VÍA INTERNACIONAL (V. TAMBIÉN CAP. 33)**
**• R. M. Kliegman**

Los niños que se adoptan entre países pueden presentar muchos problemas de salud. Son frecuentes las infecciones o las infestaciones y dependen en parte de la región geográfica, del estado nutricional y de las vacunaciones previas (tabla 173-5). En la tabla 173-6 se presentan síntomas sugestivos de una infección parasitaria. En la tabla 173-7 se presentan las pruebas de detección. En la tabla 173-8 se listan algunas páginas de Internet significativas. Hay que comprobar el registro de va-

**TABLA 173-5. Infecciones comunes en la adopción internacional**

| ENFERMEDAD   | COMENTARIO   |
|--|--|
| Tuberculosis (TB)                                    | TB latente sd 3-20%<br>Tasas altas en Asia, Rusia                                  |
| Virus de la hepatitis B                              | Portadores crónicos en 57%<br>Tasas altas en Asia, Caribe, Europa del Este, África |
| Virus de la hepatitis C                              | 0-2,5% incidencia<br>Tasas altas en Europa del Este, Oriente Medio, Asia           |
| VIH  | <1% VIH positivos<br>Riesgo elevado en Rusia, África, Asia                         |
| Sífilis (congenita)                                  | <2% VDRL positivos<br>Tasas altas en Europa del Este, Rusia y Asia                 |
| Giardiasis   | Muy común<br>Tasas altas en África, América Central y Sur, Asia                    |
| Ascaris lumbricoides                                 | Común<br>Tasas altas en Asia, África, América Central y del Sur                    |
| Nematodos  | Incidencia desconocida<br>Tasas altas en Asia, Mediterráneo, América del Sur       |
| <b>OTRAS ENFERMEDADES PARASITARIAS</b>               |  |
| Dientamoeba fragilis                                 | ~2% de los adoptados   |
| Trichuris trichiura                                  | Prevalencia desconocida  |
| Enterobius vermicularis                              | 2-30% de los adoptados   |
| Strongyloides stercoralis                            | Más virulento, eosinofilia presente  |
| VDRL, Venereal Disease Research Laboratory (prueba). |  |

cunación y hay que vacunar al niño contra cualquier patógeno frente al que no esté inmunizado. Hay que iniciar un calendario de vacunación de recuerdo (v. fig. 170-4).

**TABLA 173-6. Síntomas clínicos que sugieren infecciones parasitarias específicas**

| SÍNTOMAS   | POSIBLES PARÁSITOS                                      |
|--|---|
| Diarrea, más común, también cambios de comportamiento, retraso del crecimiento, dolor abdominal crónico, incontinencia fecal | Giardia   |
| Volumen grande; heces gruesas, sin forma y olorosas  | Giardia   |
| Diarrea, dolor abdominal (a menudo intenso), sangre y moco   | Entamoeba histolytica                                   |
| Dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, fiebre alta, distensión abdominal, irritabilidad, taquipnea                | f. histolytica absceso hepático                         |
| Leucocitosis y fosfatasa alcalina elevada con transaminasas normales   | E. histolytica absceso hepático                         |
| Diarrea y prurito anal   | Dientamoeba y Entamoeba vermicularis                    |
| Diarrea aguda acuosa   | Dientamoeba fragilis                                    |
| Dolor abdominal crónico recurrente   | D. fragilis   |
| Obstrucción intestinal   | Entamoeba o Ascaris                                     |
| Neumonía y eosinofilia   | Ascaris, nematodos, Strongyloides, Toxocara             |
| Absceso hepático   | Entamoeba o Ascaris                                     |
| Obstrucción biliar   | Ascaris   |
| Hallazgos radiográficos o síntomas clínicos parecidos a la enfermedad inflamatoria intestinal (sin VSG elevada)              | Strongyloides o Trichuris                               |
| Eosinofilia aislada  | Strongyloides, Filaria, nematodos Schistosoma, Toxocara |
| Enteropatía con pérdida de proteínas   | Strongyloides   |
| Diarrea mucosa, dolor abdominal leve, distensión, heces voluminosas  | Strongyloides   |
| Diarrea con sangre   | Parásito ± Shigella                                     |
| VSG, Velocidad de sedimentación.   |   |

De Miller LC: 77je Flandbook of International Adoption Medicine: A Guide for Physicians, Parents, and Providers. Nueva York, Oxford University Press. 2005, pág. 254, Copyright a 2005 by Oxford University Press, Inc. Reimpresión autorizada por Oxford University Press, Inc.



**TABLA 173-7. Examen de salud para detección de enfermedades infecciosas recomendado en adopciones internacionales**

| PRUEBA  | POBLACIÓN OBJETIVO DEL CRIBADO  | PRUEBAS ADICIONALES O CONSIDERACIONES  |
|---|---|--|
| Prueba de la tuberculina  | Todos los adoptados   | Considerar repetir en 2-3 meses o cuando el estado nutricional mejore si i negativo en la prueba inicial<br>Considerar repetir en 6 meses  |
| Serología hepatitis<br>Hepatitis B, antígeno de superficie (HBsAg)<br>Hepatitis B, anticuerpo de superficie (HBsAb)<br>Hepatitis B, anticuerpo anticore (HBcAb) | Todos los adoptados   |  |
| Recuento celular completo   | Todos los adoptados   | Algunos hallazgos pueden sugerir, en combinación con signos clínicos y síntomas, la necesidad de pruebas adicionales de la siguiente forma:<br>Eosinofilia: infecciones parasitarias<br>Anemia/trombocitopenia: paludismo<br>Trombocitopenia: CMV<br>Leucopenia: VIH |
| Serología sífilis<br>Pruebas no treponémicas (RPR, VORL, ART)<br>Pruebas treponémicas (MHA-TP, FTA-ABS)   | Pruebas no treponémicas en todos los adoptados<br>Pruebas treponémicas si las no treponémicas son reactivas; si hay signos clínicos y/o síntomas de sífilis presentes | Los niños con resultados positivos y los diagnosticados y/o tratados en su país de nacimiento necesitan pruebas adicionales  |
| Examen de heces para huevos y parásitos (3 muestras)  | Todos los adoptados   | Repetir en aquellos con síntomas persistentes<br>Repetir para confirmar la eliminación de parásitos tras el tratamiento  |
| Muestra de heces para antígeno de <i>Giardia lamblia</i> y <i>Cryptosporidium parvum</i> (1 muestra)  | Todos los adoptados   |  |
| VIH 1 y 2 ELISA (considerar PCR ADN en lactantes)   | Todos los adoptados   | Considerar repetir a los 6 meses si la prueba inicial es negativa  |
| Hepatitis C   | Adoptados de China, Rusia, Europa del Este y sudeste asiático<br>Adoptados con factores de riesgo para la infección   | Considerar repetir a los 6 meses si la prueba inicial es negativa  |

ART, Prueba de reagina automatizada; CMV, citomegalovirus; ELISA, análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas; FTA-ABS, absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes (fluorescent treponemal antibody absorption); MHA-TP, prueba de microhemaglutinación para *Treponema pallidum* (microhemagglutination test for *Treponema pallidum*); PCR, reacción encadena de la polimerasa; RPR, prueba de reagina plasmática rápida; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory (prueba).

De Barnett ED: Immunizations and infectious disease screening for internationally adopted children. *Pediatr. Clin. North Am* 2005;52:1287-1309.

**TABLA 173-8. Recursos en Internet para guiar a las familias que planean una adopción internacional**

| PAGINA WEB  | DESTACADO   |
|---|---|
| <a href="http://travel.state.gov/family/adoption/adoption_485.html">http://travel.state.gov/family/adoption/adoption_485.html</a> | Folleto de adopción internacional; información sobre los requerimientos para el visado de EE.UU.; advertencias de viaje   |
| <a href="http://www.cdc.gov/nie/menus/groups.htm#intl">http://www.cdc.gov/nie/menus/groups.htm#intl</a>                           | Información sanitaria general en relación con la adopción internacional   |
| <a href="http://www.immunize.org/adoption/index.htm">http://www.immunize.org/adoption/index.htm</a>                               | Enlaces a artículos y recomendaciones sobre adopción internacional; enlace a múltiples recursos para padres y proveedores |
| <a href="http://www.istm.org">http://www.istm.org</a>   | Directorio de clínicas del viajero  |
| <a href="http://www.cdc.gov/travel">http://www.cdc.gov/travel</a>   | Advertencias y precauciones sobre medicina del viajero; brotes; recomendaciones sanitarias de viaje                       |

De Barnett ED, Chen LH: Prevention of travel-related infectious diseases in families of internationally adopted children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1271-1286.

Hill DR: The burden of illness in international travelers. *N Engl J Med* 2006;354:115-117.

Kain KC, Shanks GD, Keystone JS: Malaria chemoprophylaxis in the age of drug resistance: I. Currently recommended drug regimens. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 226-234.

Katz BZ: Traveling with children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(3):274-276.

Mackell SM: Vaccinations for the pediatric traveler. *Clin Infect Dis* 2003;37(11):1508-1516.

Miller LC: *The Handbook of International Adoption Medicine: A Guide for Physicians, Parents and Providers*. New York, Oxford University Press, 2005, p 254.

Stauffer WM, Konop RJ, Kamat D: Traveling with infants and young children. Part I: Anticipatory guidance: Travel preparation and preventive health advice. *Travel Med* 2001;8(5):254-259.

Stauffer WM, Kamat D: Traveling with infants and children. Part II: Immunizations. *Travel Med* 2002;9(2):82-90.

Stauffer WM, Konop RJ, Kamat D: Traveling with infants and young children. Part III: Travelers' diarrhea. *Travel Med* 2002;9(3):141-150.

Stauffer WM, Kamat D, Magill AJ: Traveling with infants and children. Part IV: Insect avoidance and malaria prevention. *Travel Med* 2003; 10(4):225-240.

Adachi JA, Ostrosky-Zeichner L, DuPont HL, et al: Empirical antimicrobial therapy for traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000;31:1079-1083.

Balkhy HH: Travelling with children. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21(2): 193-199.

Barnett ED: Immunizations and infectious disease screening for internationally adopted children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:1287-1309.

Barnett ED, Chen LH: Prevention of travel-related infectious diseases in families of internationally adopted children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52: 1271-1286.

Bottieau E, Clerinx J, Vanden Enden E, et al: Fever after a stay in the tropics. *Medicine* 2007;86:18-25.

Centers for Disease Control and Prevention: Travel-associated dengue—United States, 2005. *MMWR* 2006;55:700-701.

Chen LH, Wilson ME, Schlagonhauf P: Prevention of malaria in long term travelers. *JAMA* 2006;296:2234-2244.

Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al: Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006; 354:119-130.

## Capítulo 174 ■ Fiebre Keith R. Powell

La fiebre es un aumento controlado de la temperatura corporal por encima de los valores normales de un individuo. La temperatura corporal está regulada por las neuronas termosensibles localizadas en el hipotálamo anterior o preóptico, que responden a cambios en la temperatura de la sangre y a conexiones nerviosas directas con los receptores de calor y frío localizados en la piel y en el músculo. Las respuestas termorreguladoras incluyen la redistribución de sangre hacia o desde los lechos vasculares cutáneos, el aumento o disminución de la sudación, la regulación del volumen del líquido extracelular (por la vía de la arginina vasopresina) y respuestas conductuales, como la búsqueda de tempe-

raturas ambientales más cálidas o más frescas. La temperatura corporal normal también varía durante el día siguiendo un patrón regular. Este ritmo circadiano de temperatura, o **variación diurna**, da lugar a temperaturas corporales más bajas a primera hora de la mañana y aproximadamente 1 °C más altas a última hora de la tarde y por la noche.

**PATOGENIA.** La fiebre se regula de la misma forma que se mantiene la temperatura en un ambiente fresco, con la única diferencia de que la temperatura prefijada del termostato corporal es más alta (fig. 174-1). Al margen del origen de la fiebre (infección, enfermedad reumática, neoplasia), el termostato se vuelve a fijar en respuesta a **pirógenos endógenos**, incluidas las citocinas interleucina 1 (IL-1) e IL-6, el factor de necrosis tumoral a (TNF- $\alpha$ ) y los interferones (3 y  $\gamma$  (IFN- $\beta$  e IFN- $\gamma$ )). Los leucocitos estimulados y otras células producen lípidos que también actúan como pirógenos endógenos. El mediador lipídico mejor estudiado es la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>). La mayoría de los pirógenos endógenos son demasiado grandes para cruzar la barrera hematoencefálica de manera eficaz. Sin embargo, los órganos que rodean a los ventrículos próximos al hipotálamo carecen de tal barrera y permiten el contacto neuronal con factores circulantes a través de los capilares fenestrados.

Los microbios, las toxinas microbianas y otros productos microbianos son los «pirógenos exógenos» más frecuentes; se trata de sustancias que provienen de fuera del cuerpo y que estimulan a los macrófagos y a otras células para producir pirógenos endógenos, dando lugar a la fiebre. Algunas sustancias producidas en el cuerpo no son pirógenos pero son capaces de estimular la producción de pirógenos endógenos.

Dichas sustancias son los complejos antígeno-anticuerpo en presencia de complemento, los componentes del complemento, los productos de los linfocitos, los ácidos biliares y los metabolitos esféricos androgénicos. La endotoxina es una de las pocas sustancias que puede afectar directamente la termorregulación hipotalámica y estimular la liberación de pirógenos endógenos. La fiebre puede deberse a infección, a vacunas, a agentes biológicos (p. ej., el factor estimulante de colonias granulocíticas-macrofágicas, los interferones, las interleucinas), a lesiones tisulares (infarto, embolia pulmonar, traumatismo, inyecciones intramusculares, quemaduras), a neoplasias (leucemia, linfoma, hepatoma, metástasis), a fármacos (cocaína, anfotericina B, fiebre farmacológica), a enfermedades reumatológicas o inmunológicas (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide), a enfermedades inflamatorias (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal), a enfermedades granulomatosas (sarcoidosis), a enfermedades endocrinológicas (p. ej., tirotoxicosis, feocromocitoma), a trastornos metabólicos (gota, uremia, enfermedad de Fabry, hiperlipidemia tipo I), alteraciones genéticas (fiebre mediterránea familiar) y a entidades poco estudiadas o desconocidas. La **fiebre facticia**, o fiebre autoinducida, puede deberse a la manipulación intencionada del termómetro o a la inyección de material pirogénico.

El aumento de la temperatura corporal en respuesta a patógenos microbianos es una respuesta observada en reptiles, peces, pájaros y mamíferos. Cuando se les da un pirógeno exógeno a los peces, nadan hacia aguas más calientes para aumentar su temperatura corporal. Del mismo modo, los lagartos a los que se les da exotoxina se tumban al sol hasta que su temperatura corporal asciende hasta alcanzar el rango febril. En

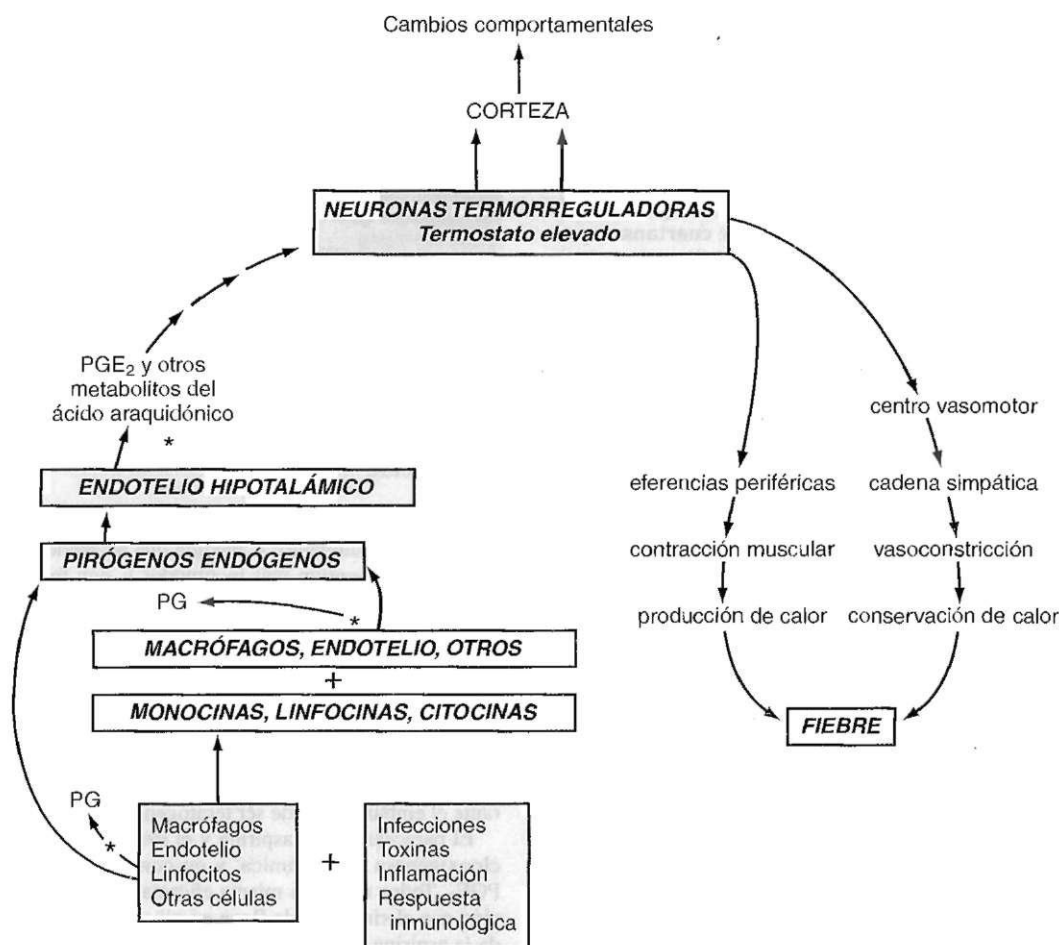


Figura 174-1. Patogenia de la fiebre. Varias toxinas infecciosas y otros mediadores inducen la producción de pirógenos endógenos desde las células inflamatorias. Los pirógenos endógenos incluyen las citocinas interleucina 1 (IL-1) e IL-6, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y el interferón- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) e (IFN- $\gamma$ ). Las citocinas endógenas pirogénicas estimulan directamente el hipotálamo para producir prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), que reprograma el punto de regulación de temperatura. La transmisión neuronal desde el hipotálamo conduce a la conservación y generación de temperatura, aumentando la temperatura corporal. (De Dinarello CA, Cannon JG, Wolf SM: New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis* 1988; 10:168-189.)

los humanos, las temperaturas altas se asocian con una menor reproducción microbiana y una mayor respuesta inflamatoria. La mayoría de la evidencia sugiere que la fiebre es una respuesta adaptativa y que debe ser tratada únicamente en determinadas circunstancias. Sin embargo, la producción de calor asociada con la fiebre aumenta el consumo de oxígeno, la producción de dióxido de carbono y el gasto cardíaco y puede exacerbar la insuficiencia cardíaca en los pacientes con patología cardíaca o anemia crónica (p. ej., anemia falciforme), la insuficiencia respiratoria en aquellos con enfermedad pulmonar crónica y la inestabilidad metabólica en los niños con diabetes mellitus o con trastornos congénitos del metabolismo. Además, los niños de entre 6 meses y 5 años tienen más riesgo de convulsiones febriles benignas, mientras que los que padecen epilepsia idiopática tienen con más frecuencia convulsiones asociadas a procesos febriles (v. cap. 593.1).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Pese a que los patrones febriles no suelen ser útiles para el diagnóstico, la observación de las características clínicas de la fiebre puede proporcionar información útil. En general, un solo pico febril aislado no suele asociarse con patología infecciosa. Un pico febril puede atribuirse a la infusión de productos sanguíneos, a ciertos fármacos, a algunos procedimientos o a la manipulación de un catéter en una superficie corporal colonizada o infectada. De igual forma, las temperaturas que exceden los 41 °C en general se asocian con causas no infecciosas. Las causas de temperaturas extremadamente elevadas (>41 °C) incluyen la fiebre central (como resultado de disfunción del sistema nervioso central que afecta al hipotálamo), la hipertermia maligna, el síndrome neuroléptico maligno, la fiebre medicamentosa o el golpe de calor. Las temperaturas por debajo de lo normal (<36 °C) pueden asociarse con sepsis fulminante, pero con frecuencia se relacionan con exposición al frío, hipotiroidismo o abuso de antipiréticos.

La fiebre intermitente es un ritmo circadiano exagerado que incluye un período de temperatura normal la mayoría de los días; las fluctuaciones extremadamente amplias se denominan fiebre séptica o hética. La fiebre sostenida es persistente y no varía más de 0,5 °C/día. La fiebre remitente es persistente y varía más de 0,5 °C/día. La fiebre recurrente se caracteriza por períodos febriles separados por intervalos de temperatura normal; la fiebre terciana se produce en el día 1 y 3 (p. ej., la malaria causada por el *Plasmodium vivax*) y la fiebre cuartana se produce en los días 1 y 4 (p. ej., la malaria causada por el *Plasmodium malariae*). Se deben diferenciar las patologías caracterizadas por fiebre recurrente (tabla 174-1) de las enfermedades infecciosas que tienden a recurrir. La fiebre bifásica indica una sola enfermedad con dos períodos distintos de fiebre en 1 o más semanas (patrón de joroba de camello); el ejemplo clásico es la poliomiелitis. El curso bifásico también es característico de la leptospirosis, del dengue, de la fiebre amarilla, de la fiebre de Colorado por garrapatas, de la fiebre por mordedura de rata (*Spirillum minus*) y las fiebres hemorrágicas africanas (Marburg, Ebola, Lassa). La llamada fiebre periódica describe todos los síndromes febriles con una periodicidad regular (p. ej., la neutropenia cíclica, la fiebre periódica con estomatitis aftosa, laringitis y adenopatías [PFAPA]) o, de manera más amplia, todos los trastornos caracterizados por episodios recurrentes de fiebre que no siguen un patrón periódico regular (p. ej., la fiebre mediterránea familiar, la fiebre de Hibernia, síndrome periódico asociado a receptor TNF [TRAPS], el síndrome de hiper IgD y el síndrome de Muckle-Wells).

La relación entre el pulso del paciente y su temperatura puede facilitar información útil. La taquicardia relativa, cuando el pulso se acelera desproporcionadamente para la temperatura corporal, en general se debe a procesos no infecciosos o a enfermedades infecciosas en las que la responsable de las manifestaciones clínicas es una toxina. La bradicardia relativa (disociación pulso-temperatura), cuando el pulso es lento en presencia de fiebre, sugiere fiebre tifoidea, brucelosis, leptospirosis o fiebre medicamentosa. Una bradicardia en presencia de fiebre también puede deberse a alteraciones de la conducción debidas a afectación cardíaca en la fiebre reumática aguda, a enfermedad de Lyme, a miocarditis viral o a endocarditis infecciosa.

La mayoría de las infecciones origina algún tipo de lesión que induce una respuesta inflamatoria y la subsiguiente liberación de pirógenos endógenos. La administración de antimicrobianos puede eliminar rápidamente las bacterias pero, si la lesión tisular es extensa, la respuesta infla-

**TABLA 174-1. Fiebres con tendencia a recurrir**

#### CAUSAS INFECCIOSAS

Fiebre recurrente (*Borrelia recurrentis*)  
Fiebre de las trincheras (*Brachycephalus quintana*)  
Fiebre Q (*Coxiella burnetii*)  
Fiebre tifoidea (*Salmonella typhi*)  
Sífilis (*Treponema pallidum*)  
Tuberculosis  
Histoplasmosis  
Coccidioidomicosis  
Blastomicosis  
Meliodosis (*Pseudomonas pseudomallei*)  
Virus de la coriomeningitis linfocitaria (VCMML)  
Dengue  
Fiebre amarilla  
Meningococemia crónica  
Fiebre del Colorado por garrapatas  
Leptospirosis  
Brucelosis  
Fiebre de Oroya (*Bartonella bacilliformis*)  
Fiebre reumática aguda  
Fiebre por mordedura de rata (*Spirillum minus*)  
Leishmaniasis visceral  
Enfermedad de Lyme (*Leptospira burgdorferi*)  
Malaria  
Babesiosis  
Virus respiratorios no influenza  
Virus Epstein-Barr

#### CAUSAS NO INFECCIOSAS

Enfermedad de Behçet  
Enfermedad de Crohn  
Enfermedad de Weber-Christian (paniculitis)  
Angitis leucocitoclastica  
Síndrome de Sweet  
Lupus eritematoso sistémico

#### SÍNDROMES CON FIEBRE PERIÓDICA

Fiebre mediterránea familiar  
Neutropenia cíclica  
Fiebre periódica con estomatitis aftosa, faringitis y adenopatías (PFAPA)  
Síndrome hiper IgD  
Fiebre de Hibernia

Modificada de Cunha BA: The clinical significance of fever patterns. *Infect Dis Clin Afori* Am 1996; 10:33-44.

matoria y la fiebre pueden continuar durante días tras la erradicación de los microbios.

**TRATAMIENTO.** La fiebre inferior a 39 °C en los niños sanos en general no requiere tratamiento. A medida que asciende la temperatura, los pacientes se encuentran más incómodos y, con frecuencia, la administración de antipiréticos les hace sentir mejor. Aparte del alivio sintomático, la administración de antipiréticos no cambia el curso del proceso infeccioso. El tratamiento antipirético es beneficioso en los pacientes con alto riesgo que presentan enfermedades cardiorrespiratorias crónicas, trastornos metabólicos o patología neurológica y en aquellos con riesgo de convulsiones febriles. La hiperpirexia (>41 °C) indica un mayor riesgo de infección grave, de alteración hipotalámica o de hemorragia cerebral, y por tanto debe tratarse siempre con antipiréticos. La fiebre elevada durante el embarazo puede ser teratogénica.

El paracetamol, la aspirina y el ibuprofeno son inhibidores de la ciclooxigenasa hipotalámica, y en consecuencia inhiben la síntesis de PGE2. Todos tienen la misma eficacia antipirética. Debido a su asociación con el síndrome de Reye en niños y adolescentes, no se recomienda la aspirina como tratamiento de la fiebre. El paracetamol, a dosis de 10-15 mg/kg por vía oral cada 4 horas, no se asocia con efectos secundarios adversos; sin embargo, su uso prolongado puede ocasionar daño renal y la intoxicación con el mismo puede producir fallo hepático. El ibuprofeno, 5-10 mg/kg cada 6-8 horas, también es efectivo y puede producir dispepsia, hemorragia gastrointestinal, disminución del flujo renal

y, en raras ocasiones, meningitis aséptica, toxicidad hepática o anemia aplásica. Son muy raros los daños importantes por intoxicación con este fármaco. Es igualmente efectivo alternar paracetamol e ibuprofeno cada 4-6 h o administrar ambos fármacos a la vez. El baño con esponja empapada en agua tibia (no en alcohol) es otro método recomendable para reducir la hiperpirexia debida a infección o a causas externas (p. ej., golpe de calor). El descenso de la temperatura corporal tras la administración de antipiréticos no ayuda a distinguir una infección bacteriana grave de las virales, más leves.

Crocetti M, Moghbeli N, Serwint J: Fever phobia revisited: Have parental misconceptions about fever changed in 20 years? *Pediatrics* 200f;107:1241-1246.

Cunha BA: The clinical significance of fever patterns. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:33-44.

Dinareello CA, Cannon JG, Wolff SM: New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis* 1988;10:168-189.

Dode C, Andre M, Bienvenu T, et al: The enlarging clinical, genetic, and population spectrum of tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:2181-2188.

Drenth JP, Van Der Meer JW: Hereditary periodic fever. *N Engl J Med* 2001;345:1748-1757.

Frlewyn-Lajeunesse MDS, Coppens K, Hunt LP, et al: Randomized controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child* 2006;91:414-416.

Kluger MJ, Kozak W, Conn C, et al: The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:1-20.

Mackowiak PA, Boulant JA: Fever's glass ceiling. *Clin Infect Dis* 1996;22:525-536.

Saper CB, Breder CD: The neurologic basis of fever. *N Engl J Med* 1994;330:1880-1886.

Sarrel EM, Wielunsky E, Cohen HA: Antipyretic treatment in young children with fever: Acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:197-202.

Scholl PR: Periodic fever syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:563-560.

**TABLA 175-1. Pacientes febriles con elevado riesgo de infección bacteriana grave**

| GRUPO DE RIESGO                      | POSIBLES DIAGNÓSTICOS  |
|--------------------------------------|--|
| <b>PACIENTES INMUNOCOMPETENTES</b>   |  |
| Neonatos (<28 días)                  | Sepsis <b>y</b> meningitis por <i>Streptococcus</i> grupo B, <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> <b>y</b> virus herpes simple  |
| Lactantes <3 meses                   | Infección bacteriana grave en un 10-15% de los casos, incluida bacteriemia en el 5% de los lactantes febriles de menos de 3 meses de edad; la infección del tracto urinario es frecuente     |
| Lactantes y niños de 3-36 meses      | Bacteriemia oculta en menos del 0,5% de los niños inmunizados tanto con vacunas conjugadas de <i>Haemophilus influenzae</i> como de neumococo; la infección del tracto urinario es frecuente |
| Hiperpirexia (>40 °C)                | Meningitis, bacteriemia, neumonía, golpe de calor, síndrome de shock-encefalopatía hemorrágica   |
| Fiebre con petequias                 | Bacteriemia <b>y</b> meningitis por <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>H. Influenzae</i> tipo <b>b y</b> <i>Streptococcus pneumoniae</i>   |
| <b>PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS</b> |  |
| Anemia de células falciformes        | Sepsis, neumonía <b>y</b> meningitis por <i>S. pneumoniae</i> , osteomielitis por <i>Salmonella</i> <b>y</b> por <i>Staphylococcus aureus</i>  |
| Asplenia                             | Bacteriemia <b>y</b> meningitis por <i>N. meningitidis</i> , <i>H. influenzae</i> tipo <b>b y</b> <i>S. pneumoniae</i>   |
| Déficit de complemento/ptopetdina    | Sepsis por <i>N. meningitidis</i>  |
| Agammaglobulinemia                   | Bacteriemia, infección sinopulmonar  |
| SIDA                                 | Infecciones por <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> tipo <b>b y</b> <i>Salmonella</i>  |
| Cardiopatía congénita                | Endocarditis infecciosa; absceso cerebral en cortocircuito derecha-izquierda   |
| Vía venosa central                   | <i>Staphylococcus aureus</i> , estafilococos coagulasa negativos, <i>Candida</i>   |
| Neoplasia                            | Bacteriemia con bacterias gramnegativas entericas, <i>S. aureus</i> <b>y</b> estafilococos coagulasa negativos; fungemia con <i>Candida y Aspergillus</i>                                    |

cio tardío y de infección por herpes simple de adquisición perinatal. Los lactantes muestran pocos signos de infección, lo que suele dificultar la diferenciación clínica entre una infección bacteriana grave y una infección viral autolimitada.

**LACTANTES DE MENOS DE 3 MESES DE EDAD.** En el 70% de los lactantes de menos de 3 meses se identifica un agente infeccioso, en general viral, como causante de la fiebre; los demás se supone que padecen infecciones virales autolimitadas no diagnosticadas. Aun así, la fiebre en el lactante menor de 3 meses sugiere siempre la posibilidad de infección bacteriana grave. Este tipo de infecciones se dan en el 10-15% de los lactantes nacidos a término, previamente sanos, que presentan una temperatura rectal de 38 °C o más. Estas infecciones incluyen sepsis, meningitis, infecciones urinarias, enteritis, osteomielitis y artritis supurativa. En el 5% de los lactantes menores de 3 meses con fiebre existe bacteriemia; los organismos responsables de bacteriemia son *Streptococcus* grupo B y *Listeria monocytogenes* (meningitis y sepsis neonatal tardías) y patógenos adquiridos en la comunidad como *Salmonella* (enteritidis), *Escherichia coli* (infección urinaria), *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b (sepsis y meningitis) y *Staphylococcus aureus* (infección osteoarticular). La pielonefritis es más frecuente en los varones no circuncidados, en los neonatos y en los lactantes con anomalías del tracto urinario, así como en las niñas pequeñas. Otras enfermedades bacterianas potenciales en este grupo de edad son la otitis media, la neumonía, la onfalitis, la mastitis y otras infecciones de piel y tejidos blandos.

En un 40-60% de los lactantes menores de 3 meses con fiebre se identifican patógenos virales. En contraste con las infecciones bacterianas, que no presentan patrón estacional, las enfermedades virales tienen patrones diferenciados: las infecciones por el virus sincitial respiratorio y el influenza A son más frecuentes en invierno, mientras que las infecciones por enterovirus suelen ocurrir en verano y en otoño.

## Capítulo 175 ■ Fiebre sin foco

### Keith R. Powell

La fiebre es una manifestación común de las enfermedades infecciosas pero no constituye un factor de predicción de gravedad. Muchas infecciones comunes virales (rinitis, faringitis, neumonía) o bacterianas (otitis media, faringitis, impétigo) son habitualmente benignas en huéspedes normales y responden bien al tratamiento antimicrobiano adecuado o al tratamiento sintomático. Otras infecciones (sepsis, meningitis, neumonía, infecciones osteoarticulares, pielonefritis), si no se tratan pueden conllevar una mayor morbilidad y mortalidad. La mayoría de los procesos febriles en un huésped normal puede diagnosticarse con una historia clínica y una exploración clínica detalladas, y no suelen requerirse pruebas complementarias. Hay grupos de alto riesgo bien definidos que, en base a la edad, las patologías asociadas o el estado de inmunodeficiencia, requieren una evaluación más extensa y, en ciertas situaciones, un tratamiento antimicrobiano precoz antes de la identificación del patógeno (tabla 175-1).

#### FIEBRE SIN SIGNOS LOCALIZADORES

La fiebre sin signos localizadores, generalmente de comienzo agudo y presente durante menos de 1 semana, es un dilema diagnóstico frecuente entre los pediatras a cargo de niños menores de 36 meses de edad. Los niños de menos de 4 semanas pueden adquirir patógenos comunitarios pero también tienen riesgo de infecciones bacterianas neonatales de ini-



La actitud a tomar ante un paciente febril de menos de 3 meses de edad comienza por una historia clínica y exploración física detalladas. Los lactantes de menos de 3 meses con fiebre y **aspecto grave** (tóxico) requieren hospitalización inmediata con tratamiento antimicrobiano parenteral una vez obtenidas muestras para hemocultivo, cultivo de orina y de líquido cefalorraquídeo (LCR). Los regímenes terapéuticos eficaces en los pacientes febriles de **aspecto grave** y sin focalidad son la ceftriaxona (50 mg/kg cada 24 h si el LCR es normal u 80 mg/kg cada 24 h si el LCR presenta pleiocitosis) o cefotaxima (50 mg/kg cada 6 h) más ampicilina (50 mg/kg cada 6 h), para cubrir *L. monocytogenes* y *Enterococcus*. Este régimen es eficaz contra las bacterias que habitualmente causan sepsis, infección urinaria y enteritis en los lactantes pequeños. No obstante, si debido a los hallazgos del LCR se sospecha meningitis, se debe añadir vancomicina (15 mg/kg cada 6 h) a la pauta ceftriaxona/cefotaxima y ampicilina, para cubrir un posible *S. pneumoniae* resistente a penicilina, hasta obtener los resultados de los cultivos y de las pruebas de sensibilidad.

Los lactantes de menos de 3 meses con fiebre que **no impresionan de gravedad**, que previamente estaban sanos, que no presentan evidencias de infección cutánea, de tejidos blandos, ósea, articular ni de oído; que tienen un recuento de leucocitos totales de 5.000-15.000 células/pl y un recuento absoluto de cayados de menos de 1.500 células/til y análisis de orina normal y resultados negativos de cultivo, presentan una baja probabilidad de sufrir infección bacteriana grave. El valor predictivo negativo de infección bacteriana grave de estos criterios, con un intervalo de confianza del 95%, es mayor del 98% y, en caso de bacteriemia, mayor del 99%. De entre todas las infecciones bacterianas graves, la pielonefritis es común y puede aparecer en lactantes con apariencia sana, sin foco, o en aquellos con mal estado general. Menos de un 30% de los lactantes con pielonefritis presenta bacteriemia. El análisis de orina puede ser negativo en lactantes de 1-2 meses de edad o menores (v. caps. 519.4 y 538),

**BACTERIEMIA OCULTA EN NIÑOS DE 3 MESES A 3 AÑOS DE EDAD.** Aproximadamente un 30% de los niños febriles de entre 3 meses y 3 años no presenta signos localizadores de infección. La bacteriemia oculta (bacteriemia sin foco infeccioso aparente) debida a *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *Salmonella* se producía en el 1,5% de los casos de niños de 3-36 meses con fiebre (temperatura rectal  $>39^{\circ}\text{C}$ ) y, por lo demás, aparentemente sanos previamente a que se recomendara la vacuna de neumococo conjugada para todos los niños en el año 2000. La incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de 2 años decreció de 188 casos por cada 100.000 en 1999 a 59 casos por cada 100.000 en el año 2000, año en el que se introdujo la vacuna de neumococo conjugada. La tasa observada de bacteriemia oculta en el servicio de urgencias de un hospital infantil en 2002 fue  $<1\%$ . La incidencia creciente de bacteriemia en los niños pequeños puede deberse, en parte, al déficit inmunitario madurativo de producción de anticuerpos IgG de opsonización de los antígenos polisacáridos presentes en las bacterias encapsuladas. El 90% de las bacteriemias ocultas se debe a *S. pneumoniae*, siendo *A. meningitidis* y *Salmonella* las responsables del resto de los casos. *H. influenzae* tipo b fue una causa importante de bacteriemia oculta infantil antes de la universalización de las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b. Las infecciones bacterianas habituales de los niños de esta franja de edad con signos localizadores son otitis media, infección de las vías respiratorias superiores, neumonía, enteritis, infección urinaria (puede no tener signos localizadores) [v. cap. 538], osteomielitis y meningitis (v. cap. 602).

Los factores de riesgo de bacteriemia oculta incluyen una temperatura de  $39^{\circ}\text{C}$  o mayor, 15.000 leucocitos/til o más, una elevación del número absoluto de neutrófilos, de los cayados, de la velocidad de sedimentación eritrocitaria o de la proteína C reactiva. La incidencia de bacteriemia entre los niños de 3-36 meses aumenta según se incrementan la temperatura y los leucocitos. Sin embargo, ninguna combinación de pruebas clínicas o de laboratorio es completamente precisa a la hora de predecir la presencia de una bacteriemia oculta. Ni la posición socioeconómica, ni la raza, ni el género, ni la edad (dentro del rango de 3-36 meses) parecen modificar el riesgo de bacteriemia oculta.

Sin tratamiento, este trastorno puede resolverse de forma espontánea sin secuelas, persistir o desembocar en infecciones localizadas, como la meningitis, la neumonía, la celulitis, la pericarditis, la osteomielitis o

la artritis supurativa. El patrón de secuelas puede estar relacionado tanto con factores del huésped como con factores del organismo implicado. En algunos niños, la bacteriemia oculta representa los primeros signos de una infección localizada grave e indica que no se trata únicamente de un proceso transitorio. La bacteriemia por *H. influenzae* tipo b es, de forma característica, de mayor grado, como determinan las técnicas cuantitativas de hemocultivo, y se asocia con un mayor riesgo de infección localizada grave que las bacteriemias debidas a *S. pneumoniae*. Los niños hospitalizados con bacteriemia por *H. influenzae* tipo b suelen desarrollar infecciones localizadas como meningitis, epiglotitis, celulitis, pericarditis u osteoarticulares, mientras que tan sólo menos de un 5% de estas bacteriemias pueden considerarse transitorias u ocultas. Por el contrario, un 30-40% de los pacientes con bacteriemia neumocócica (oculta, sintomática, focal) presenta resolución espontánea del cuadro, y el porcentaje aumenta en los niños de aspecto no grave con esta bacteriemia oculta.

El tratamiento de los niños de 3-36 meses febriles y que **impresionan de gravedad**, sin signos focales de infección, incluye la hospitalización e instauración precoz de tratamiento antimicrobiano, una vez extraídas las muestras para hemocultivo, urocultivo y cultivo de LCR. La meningitis que se desarrolla tras una punción lumbar en pacientes con bacteriemia oculta no representa una inoculación de la bacteria a través de la punción sino una coincidencia que representa una infección meníngea en desarrollo, previa a la punción lumbar.

Una revisión retrospectiva de más de 500 niños con fiebre y sin impresión de gravedad dados de alta de un servicio de urgencias desde 1987, con bacteriemia por *S. pneumoniae* subsecuentemente, confirmó que un 28% de los niños no tratados presentaba bacteriemia o infección local (4% tenían meningitis) en comparación con un 5% de los niños tratados con antibióticos orales o parenterales desde el inicio (de entre éstos, un 1% tenía meningitis). Además, los niños que habían recibido tratamiento presentaban menor probabilidad de volver a tener fiebre. Un estudio retrospectivo de niños con meningitis bacteriana demostró que los que habían sido tratados con antibióticos antes del diagnóstico de meningitis por *S. pneumoniae* presentaban menos complicaciones atribuibles a la meningitis. Estos datos constituyen argumentos a favor del tratamiento antimicrobiano en los niños menores de 36 meses, de aspecto no grave, que no han recibido las vacunas contra *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae* y que presentan temperaturas rectales de  $39^{\circ}\text{C}$  o más y 15.000 leucocitos/pl o más.

Las guías clínicas de consenso de 1993 recomiendan que los niños de entre 3 y 36 meses de edad cuya temperatura sea inferior a  $39^{\circ}\text{C}$  y que no impresionen de gravedad sean seguidos en consultas externas, sin pruebas diagnósticas ni tratamiento antibiótico. En el caso de niños de aspecto sano, con temperatura igual o mayor a  $39^{\circ}\text{C}$ , se sugieren dos opciones: 1) obtener un hemocultivo e iniciar tratamiento antibiótico empírico (ceftriaxona, en dosis única 50 mg/kg, sin exceder 1 g), o 2) si hay 15.000 leucocitos/til o más, extraer un hemocultivo e iniciar tratamiento antibiótico empírico. Una tercera opción, no incluida en esta guía, en niños seleccionados, es obtener un hemocultivo y seguir al paciente de forma ambulatoria, sin tratamiento empírico y regresar a las 24 h para volver a evaluar. Al margen de cuál sea la opción escogida, se debe explicar a la familia que deben regresar inmediatamente si el niño empeora o si aparecen nuevos síntomas, como un rash.

Los estudios de niños febriles de entre 3 y 36 meses llevados a cabo en Estados Unidos desde la introducción de la inmunización universal con las vacunas conjugadas contra *H. Influenzae* tipo b demuestran que este patógeno ha sido virtualmente eliminado como causa de bacteriemia oculta. En el año 2000 se introdujo una vacuna heptavalente conjugada contra *S. pneumoniae* y se recomendó su administración universal durante la infancia. En base a los ensayos de eficacia, se prevé una reducción significativa ( $>90\%$ ) de los casos de bacteriemia oculta por *S. pneumoniae* en los niños vacunados. Los datos observados en el año 2000 mostraron un descenso del 69% en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños menores de dos años (fig. 175-1). Quedan aún por establecerse unas guías de manejo clínico de niños febriles de 3-36 meses de edad que hayan recibido ambas vacunas conjugadas, pero éste puede ser ahora un argumento de peso a favor del seguimiento de estos niños, sin tratamiento empírico.

Si se aísla *S. pneumoniae* en sangre, el niño tendrá que volver a su médico lo antes posible. Si el niño no impresiona de gravedad, está

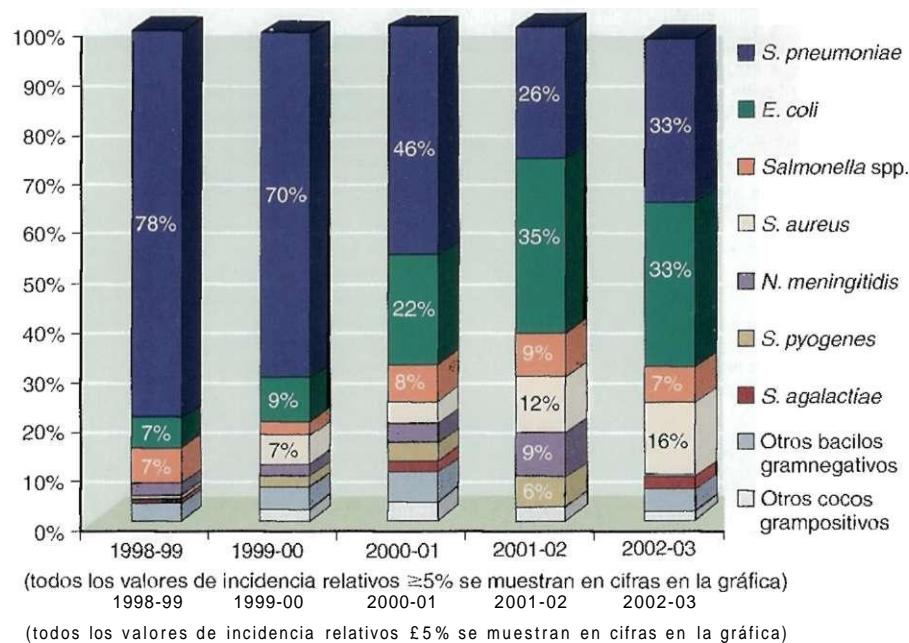


Figura 175-1. Incidencia relativa de bacteriemia por organismo en niños previamente sanos desde los 3 meses a los 3 años de edad que acuden a servicios ambulatorios del Kaiser Permanente Northern California desde 1998 hasta 2003. Todos los valores de incidencia relativos  $>5\%$  se muestran numéricamente en la figura. (De Herz AM, Greenhow TL, Alcántara J, y cois.: Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(4):293-300.)

afebril y la exploración física es normal, se debe extraer un segundo hemocultivo en caso de no haber recibido tratamiento antibiótico en la primera visita; todos los niños deben entonces recibir un total de 7-10 días de tratamiento antibiótico oral. Si el niño impresiona de enfermedad, continúa con fiebre y sin foco aparente de infección, o si se demuestra la presencia de neumococo, *H. influenzae* o *N. meningitidis* en el hemocultivo inicial, hay que repetir el hemocultivo y evaluar la presencia de meningitis (punción lumbar incluida) y, o bien recibir tratamiento hospitalario con antibióticos adecuados. Si el hemocultivo inicial es negativo y el niño mejora en el servicio de urgencias con tratamiento de soporte y ya no impresiona de gravedad (signos vitales normales, adecuados a la edad, incluyendo presión sanguínea, nivel normal de consciencia y comportamiento para la edad), el niño puede recibir ceftriaxona de forma ambulatoria. Si el niño desarrolla una infección localizada, el tratamiento estará dirigido a combatir el patógeno específico y el foco en cuestión.

**PIEBRE CON PETEQUIAS.** Con independencia de la edad, la fiebre con petequias en un paciente que impresiona de gravedad, con o sin signos localizadores, indica un elevado riesgo de infecciones bacterianas potencialmente mortales, como bacteriemia, sepsis o meningitis. Entre un 8 y un 20% de los niños con fiebre y petequias presenta una infección bacteriana grave, y un 7-10% tiene meningitis o sepsis meningocócica (v. cap. 190). La infección por *H. influenzae* tipo b (v. cap. 192) y la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (cap. 225.1) también pueden presentarse como fiebre con petequias. El tratamiento incluye hospitalización inmediata, cultivos de sangre y LCR, así como administración parenteral de los antibióticos adecuados. Los pacientes que no impresionan de gravedad con fiebre y petequias pueden evaluarse con un recuento sanguíneo completo y recuento de plaquetas así como hemocultivo con observación en la consulta o sala de urgencias. Si no se desarrollan petequias adicionales o si son secundarias a emesis o tos y el paciente continúa bien, el paciente puede ser tratado de forma ambulatoria con o sin antibióticos dependiendo de la causa más probable de las petequias.

**PIEBRE EN PACIENTES CON ANEMIA DE CÉLULAS FALCIFORMES** La infección es la causa más frecuente de muerte entre los niños con anemia falciforme (v. cap. 462.1). La incidencia de infección es máxima entre los niños menores de 5 años. El elevado riesgo de infección en estos niños se debe, en parte, a la asplenia funcional y al déficit de la vía de la

properdina (vía alternativa del complemento). La fiebre sin signos localizadores en los pacientes con anemia falciforme es una presentación frecuente de la infección por *S. pneumoniae* (sepsis, neumonía, meningitis), *H. influenzae* tipo b (meningitis), *S. aureus* (osteomielitis), *Salmonella* (osteomielitis) y *E. coli* (pielonefritis).

El tratamiento de los pacientes con anemia falciforme requiere la extracción de hemocultivos y, si están indicados, cultivos de heces, LCR y hueso, así como la administración de antibióticos. Se debe ingresar a los niños que impresionen de gravedad, que tengan una temperatura igual o mayor a 40 °C, un recuento de leucocitos de menos de 5.000/jul o de más de 30.000/pl, que presenten infiltrados pulmonares o complicaciones propias de la enfermedad o dolor importante. Se puede administrar ceftriaxona intramuscular a los otros pacientes febriles con anemia falciforme y seguirlos de forma ambulatoria una vez obtenidas las pertinentes muestras para cultivo. A estos niños se les debe reevaluar al cabo de 24 horas, o antes si su estado empeora o si se desarrollan nuevos síntomas.

Es posible prevenir la sepsis neumocócica instaurando tratamiento con penicilina a largo plazo hasta la adolescencia (penicilina V oral, 125 mg dos veces al día en niños menores de 5 años y 250 mg dos veces al día en los de 5 años o mayores). Las vacunas del neumococo y de *H. influenzae* proporcionan cierta protección, pero no reemplazan el tratamiento antibiótico de larga duración.

**HIPERPIREXIA.** La hiperpirexia (temperatura por encima de los 41 °C) es poco frecuente y no se asocia con más probabilidad de infección bacteriana grave que cuando la temperatura es de 40 °C. Los lactantes y niños con hiperpirexia deberán ser evaluados como cualquier niño con fiebre.

#### PIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO

El término fiebre de origen desconocido (FOD) se reserva para los casos en los que existe fiebre documentada por un especialista sanitario y cuya causa no se identifica después de 3 semanas de evaluación ambulatoria o tras 1 semana de evaluación intrahospitalaria. Los pacientes que reúnen estos criterios, y especialmente los hospitalizados sin foco aparente de infección ni diagnóstico no infeccioso, tienen fiebre sin signos localizadores. En la mayoría de estos niños, el desarrollo de manifestaciones clínicas adicionales en un período de tiempo relativamente corto confirma la naturaleza infecciosa de la enfermedad.

TABLA 175-2. Posibilidades diagnósticas de fiebre de origen desconocido en los niños

|  |  |
|--|--|
| Abscesos: abdominales, cerebrales, dentales, hepáticos, pélvicos, perirenales, rectales, subfrénilcos, psoas                   | Tripanosomiasis                                      |
| Infecciones  | Larva migrans visceral ( <i>Toxocara</i> )           |
| Bacterianas  | Enfermedades reumatológicas                          |
| Causadas por un organismo específico   | Enfermedad de Behçet                                 |
| Actinomicosis  | Dermatomiositis juvenil                              |
| <i>Bartonella henselae</i> (enfermedad por arañazo de gato)  | Artritis reumatoide juvenil                          |
| Brucelosis   | Fiebre reumática                                     |
| <i>Campylobacter</i>   | Lupus eritematoso sistémico                          |
| <i>Francisella tularensis</i> (tularemia)  | Hipersensibilidad                                    |
| <i>Listeria monocytogenes</i> (listeriosis)  | Fiebre medicamentosa                                 |
| Meningococemia (crónica)   | Neumonías por hipersensibilidad                      |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i>   | Pancreatitis   |
| Fiebre por mordedura de rata [ <i>Streptobacillus moniliformis</i> , forma estreptobacilar de la fiebre por mordedura de rata] | Enfermedad del suero                                 |
| <i>Salmonella</i>  | Enfermedad de Weber-Christian                        |
| Tuberculosis   | Neoplasias   |
| Yersiniosis  | Mixoma auricular                                     |
| Infecciones localizadas  | Granuloma de colestetol                              |
| Colangitis   | Enfermedad de Hodgkin                                |
| Endocarditis infecciosa  | Seudotumor inflamatorio                              |
| Mastoiditis  | Leucemia   |
| Osteomielitis  | Linfoma  |
| Neumonía   | Neuroblastoma  |
| Pielonefritis  | Tumor de Wilms                                       |
| Sinusitis  | Enfermedades granulomatosas                          |
| Espiroquetas   | Enfermedad de Crohn                                  |
| <i>Borrelia burgdorferi</i> (enfermedad de Lyme)   | Hepatitis granulomatosa                              |
| Fiebre recurrente ( <i>Borrelia recurrentis</i> )  | Sarcoidosis  |
| Leptospirosis  | Enfermedades familiares-hereditarias                 |
| Fiebre por mordedura de rata ( <i>Spirillum minus</i> ; forma espirilar de la fiebre por mordedura de rata)                    | Displasia ectodérmica anhidrótica                    |
| Sífilis  | Enfermedad de Fabry                                  |
| Micosis  | Disautonomía familiar                                |
| Blastomicosis (extrapulmonar)  | Fiebre mediterránea familiar                         |
| Coccidioidomicosis (diseminada)  | Hipertrigliceridemia                                 |
| Histoplasmosis (diseminada)  | Ictiosis   |
| <i>Chlamydia</i>   | Crisis de anemia falciforme                          |
| Linfogranuloma venéreo   | Miscelánea   |
| Psitacosis   | Hepatitis crónica activa                             |
| <i>Rickettsia</i>  | Diabetes insípida (no-nefrotogénica y nefrotogénica) |
| <i>Ehrlichia canis</i>   | Fiebre facticia                                      |
| Fiebre Q   | Síndromes hemofagocíticos                            |
| Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas  | Fiebre central hipotalámica                          |
| Tifus transmitido por garrapatas   | Hiperostosis cortical infantil                       |
| Virus  | Enfermedad inflamatoria intestinal                   |
| Citomegalovirus  | Enfermedad de Kawasaki                               |
| Virus de la hepatitis  | Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto                       |
| VIH  | Pancreatitis   |
| Mononucleosis infecciosa (virus Epstein-Barr)  | Fiebre periódica                                     |
| Parásitos  | •Envenenamiento                                      |
| Amebiasis  | Embolia pulmonar                                     |
| Babesiosis   | Tromboflebitis                                       |
| Giardiasis   | Tirotoxicosis  |
| Malaria  | Fiebre recurrente                                    |
| Toxoplasmosis  | Ver tabla 174-1                                      |
| Triquinosis  | Fiebre sin diagnosticar                              |
|  | Persistente  |
|  | Recurrente   |
|  | Resuelta   |

**ETIOLOGÍA.** Siguiendo rigurosamente estos criterios, las principales causas de FOD en los niños son las infecciones y la patología reumatoide (enfermedades del tejido conjuntivo o autoinmunitarias) (tabla 175-2). Deben considerarse también las neoplasias, aunque la mayoría de los niños que las padecen no sólo presenta fiebre. Debe considerarse la posibilidad de fiebre medicamentosa si el paciente está recibiendo algún fármaco. Este tipo de fiebre generalmente es sostenida y no se asocia con otros síntomas. La suspensión del fármaco se asocia con la resolución de la fiebre, en general en cuestión de 72 horas, aunque algunos fármacos como los yoduros se excretan durante un largo período de tiempo, lo que hace que la fiebre pueda prolongarse hasta un mes después de la retirada del fármaco.

La mayoría de las fiebres de origen desconocido o no reconocido son presentaciones atípicas de enfermedades comunes. En algunos casos, la

FOD es la presentación típica de la enfermedad, como en la artritis reumatoide juvenil (ARJ), pero el diagnóstico definitivo sólo puede establecerse tras una observación prolongada, ya que inicialmente no hay hallazgos específicos o asociados en la exploración física y todas las pruebas complementarias son negativas o normales.

En Estados Unidos, las infecciones sistémicas que con mayor frecuencia están implicadas en la FOD (siguiendo los criterios rigurosamente) son salmonelosis, tuberculosis, enfermedades por rickettsias, sífilis, enfermedad de Lyme, enfermedad por arañazo de gato, preserfacciones atípicas prolongadas de las enfermedades virales comunes, mononucleosis infecciosa, infección por citomegalovirus (CMV), hepatitis viral, coccidioidomicosis, histoplasmosis, malaria y toxoplasmosis. Otras causas menos frecuentes de FOD son tularemia, brucelosis, leptospirosis y fiebre por mordedura de rata. El SIDA por sí mismo

no suele ser responsable de FOD, aunque con frecuencia se producen procesos febriles en los pacientes que lo padecen, causados por infecciones oportunistas.

La ARJ y el lupus eritematoso sistémico son las conectivopatías que con más frecuencia producen FOD. La enfermedad inflamatoria intestinal, la fiebre reumática y la enfermedad de Kawasaki también son responsables de este tipo de fiebre con cierta frecuencia. Si se sospecha fiebre facticia (inoculación de material pirogénico o manipulación del termómetro por parte del paciente o de algún pariente) se debe documentar la presencia y el patrón de fiebre en el hospital. Es indispensable llevar a cabo una observación continua y prolongada, que puede incluir la vigilancia electrónica. La FOD de más de 6 meses de dura-

ción es muy poco frecuente en niños y sugiere una enfermedad granulomatosa o autoinmunitaria. Se requiere una evaluación repetida cada cierto tiempo, que incluya historia clínica, exploración física y estudios radiológicos.

**DIAGNOSTICO.** La evaluación de la FOD requiere una historia clínica y una exploración física minuciosas completadas con unas pocas pruebas de detección selectiva, así como pruebas de laboratorio y radiografías según lo indiquen la historia, la exploración o la detección selectiva inicial (fig. 175-2).

**Historia clínica.** La edad del paciente resulta útil en la evaluación de la FOD. Los niños menores de 6 años con frecuencia presentan infeccio-

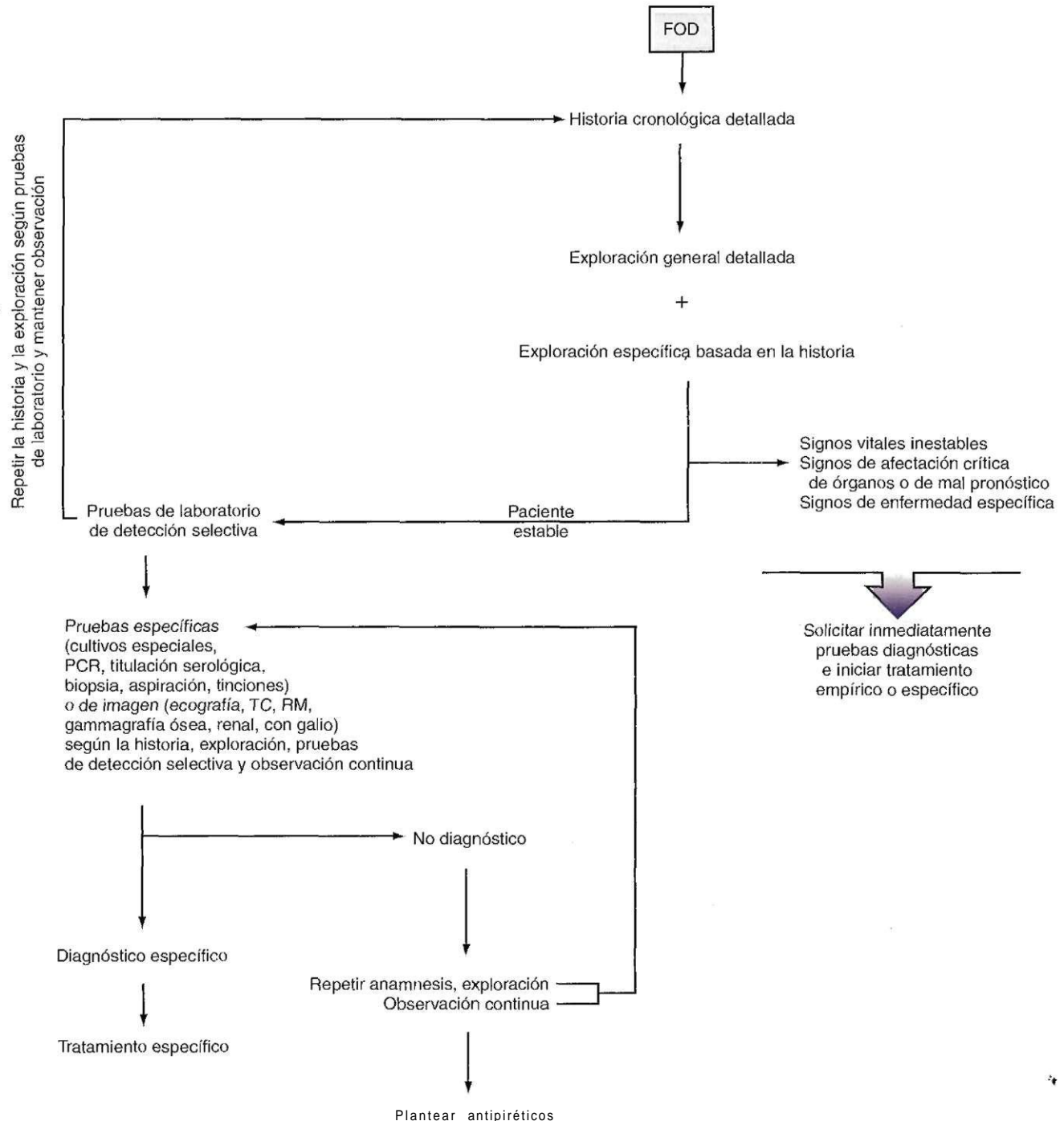


Figura 175-2. Aproximación a la evaluación de fiebre de origen desconocido (FOD) en niños. "Las pruebas de laboratorio incluyen recuento completo de células sanguíneas, medición de la tasa de sedimentación eritrocítica, análisis de orina, cultivos de sangre y orina y radiografía torácica. PCR, Reacción en cadena de la polimerasa. (De Kliegman RM, Greenbaum, LA, Lye PS (eds.): *Practical Strategies in Pediatric Diagnosis and Therapy*, 2.ª ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2004, pág. 990.)



nes respiratorias, genitourinarias, infecciones localizadas (abscesos, osteomielitis), ARJ o, rara vez, leucemia. Los adolescentes es más probable que presenten, además de las causas de FOD encontradas en los niños pequeños, tuberculosis, enfermedad inflamatoria intestinal, procesos autoinmunitarios o linfomas.

Se debe preguntar por exposiciones a animales domésticos o salvajes. Las infecciones zoonóticas están aumentando su frecuencia en Estados Unidos y habitualmente se adquieren a través de animales domésticos que no parecen estar enfermos. La inmunización de los perros contra la leptospirosis previene la enfermedad en el can pero no su estado de portador de leptospiras, que puede transmitir a los humanos con los que habita. El antecedente de ingesta de carne de conejo o de ardilla puede proporcionar una pista que conduzca al diagnóstico de tularemia orofaríngea, glandular o tifoidea. También debe preguntarse por el antecedente de picadura de garrapata o de viajes a zonas infestadas por garrapatas o parásitos.

Debe investigarse la existencia de pica. La ingesta de polvo es un dato especialmente importante para detectar infección por *Toxocara* (larva migrans visceral) o *Toxoplasma gondii* (toxoplasmosis).

Es preciso investigar cualquier antecedente de hábitos alimentarios inusuales y de viajes, desde el nacimiento. La malaria, la histoplasmosis y la coccidioidomicosis pueden resurgir años después de la visita al área endémica. Es importante recoger las inmunizaciones profilácticas y las precauciones tomadas contra la ingesta de agua o alimentos contaminados durante los viajes. Piedras, suciedad y artefactos recogidos en zonas geográficamente distantes y traídos a casa pueden servir como vectores de enfermedades.

Se debe realizar una historia medicamentosa que incluya preparaciones de venta sin receta y fármacos tópicos, incluidas las gotas oculares, que pueden asociarse con fiebre inducida por atropina.

También es importante la historia genética del paciente. Los descendientes de los escoceses del Ulster pueden sufrir FOD debido a diabetes insípida nefrogénica. La disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day), un trastorno asociado con hipertermia recurrente, es más frecuente entre los judíos que en otros grupos poblacionales. Los antepasados de origen mediterráneo sugieren la posibilidad de fiebre mediterránea familiar (FMF). Tanto la FMF como el síndrome de hiperinmunoglobulina D son desórdenes autosómicos recesivos hereditarios. El síndrome periódico asociado a receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS) y el síndrome de Muckle-Wells se heredan como rasgos autosómico-dominantes.

**Exploración física.** Se documentará la presencia de sudoración. La ausencia continua de ésta en presencia de una temperatura corporal elevada o cambiante sugiere deshidratación por vómitos, diarrea o diabetes insípida central o nefrogénica. También sugiere displasia ectodérmica anhidrótica, disautonomía familiar o exposición a atropina.

Es importante realizar una cuidadosa exploración oftalmológica. Los ojos rojos, llorosos, pueden ser un signo de enfermedad del tejido conjuntivo, en particular de la poliartritis nudosa. La conjuntivitis palpebral en un paciente febril puede ser un dato que oriente hacia el sarampión, una infección por virus coxsackie, tuberculosis, mononucleosis infecciosa, linfogranuloma venéreo y enfermedad por arañazo de gato. Por el contrario, la conjuntivitis bulbar en un paciente con FOD sugiere enfermedad de Kawasaki o leptospirosis. Las hemorragias conjuntivales petequiales son propias de la endocarditis infecciosa. La uveitis sugiere sarcoidosis, ARJ, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Kawasaki, enfermedad de Behcet y vasculitis. Por su parte, la coriorretinitis sugiere CMV, toxoplasmosis y sífilis. La proptosis sugiere un tumor orbitario, tirotoxicosis, metástasis (neuroblastoma), infección orbitaria, granulomatosis de Wegener o pseudotumor.

El oftalmoscopio también puede utilizarse para buscar anomalías en los capilares del lecho ungueal, que se asocian con enfermedades del tejido conjuntivo, como la dermatomiositis y la esclerodermia sistémica (v. fig. 158-3). Se pone aceite de inmersión o gelatina lubricante en la piel adyacente a la raíz de la uña y se observa el patrón capilar con el oftalmoscopio fijado en +40.

En ocasiones la FOD se debe a disfunción hipotalámica. Un dato a favor de ello es la ausencia de contracción pupilar debido a la ausencia del músculo del esfínter constrictor del ojo. Este músculo se desarrolla embriológicamente en el mismo momento en que se diferencian la estructura y función hipotalámica.

La ausencia de lágrimas, de reflejo corneal o la lengua lisa sin papilas fungiformes sugieren fiebre debida a disautonomía familiar. El dolor al percudir sobre los senos nasales o sobre los dientes superiores sugiere sinusitis. La candidiasis oral recurrente puede ser el dato que oriente hacia trastornos del sistema inmunológico.

Las ampollas febriles son hallazgos frecuentes en los pacientes con infección neumocócica, estreptocócica, malaria y por rickettsias. También son habituales en los niños con meningitis meningocócica (que no suele presentarse como FOD), pero rara vez se observan en niños con meningococcemia. Tampoco son frecuentes en las infecciones por *Salmonella* o por estafilococos.

La hiperemia de la faringe, con o sin exudado, sugiere mononucleosis infecciosa, infección por CMV, toxoplasmosis, salmonelosis, tularemia, enfermedad de Kawasaki o leptospirosis.

Los músculos y huesos se palparán cuidadosamente. Los puntos óseos dolorosos pueden sugerir la presencia de osteomielitis oculta o de invasión de la médula ósea por una neoplasia. El dolor sobre el músculo trapecio puede orientar hacia un absceso subfrénico. El dolor muscular generalizado sugiere dermatomiositis, triquinosis, poliarteritis, enfermedad de Kawasaki o infección por arbovirus o micoplasma.

La exploración rectal puede revelar la existencia de linfadenopatía o dolor perirectales, lo que apunta hacia un absceso pélvico profundo, una adenitis ilíaca u osteomielitis pélvica. Se realizará una prueba con guayaco; la sangre oculta en heces puede sugerir una colitis granulomatosa o ulcerosa como causa de la FOD.

Los escalofríos de repetición y los picos de temperatura son habituales en los niños con septicemia (independientemente de la causa), en particular cuando se asocian con patología renal, patología hepática o biliar, endocarditis infecciosa, malaria, brucelosis, fiebre por mordedura de rata o con una colección localizada de pus. La actividad general del paciente y la presencia o ausencia de exantema también deben tomarse en consideración. Unos reflejos osteotendinosos hiperactivos sugieren tirotoxicosis como causa de FOD.

**Pruebas complementarias.** El hecho de ordenar un gran número de pruebas diagnósticas a cada niño con FOD según una lista predeterminada supone una pérdida de tiempo y de dinero. Por otra parte, la hospitalización prolongada para realizar pruebas secuenciales resulta también muy costosa. El tiempo invertido en el diagnóstico deberá ajustarse al ritmo de la enfermedad; en un paciente crítico, la rapidez prima pero en un paciente cuya enfermedad sigue un curso más crónico el procedimiento diagnóstico puede ir más lento, en general de forma ambulatoria. Si ni la historia ni la exploración física sugieren una infección específica o área afectada, es poco probable que las pruebas diagnósticas resulten de utilidad.

Parte de la evaluación inicial consistirá en un hemograma completo, con recuento diferencial de leucocitos, y en un análisis de orina. Un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 5.000/pl es un dato en contra de cualquier infección bacteriana indolente, aparte de la fiebre tifoidea. Por el contrario, los pacientes con un recuento de leucocitos polimorfonucleares superior a 10.000/pl o de leucocitos polimorfonucleares no segmentados mayor a 500/(11, tienen una alta probabilidad de padecer infección bacteriana grave. El examen directo del frotis de sangre con tinción de Giemsa o Wright puede revelar la existencia de malaria, tripanosomiasis, babesiosis o fiebre recurrente.

Una velocidad de sedimentación globular (VSG) superior a 30 mm/hora indica inflamación, y por tanto se debe descartar una patología infecciosa, autoinmunitaria o una neoplasia. Una VSG mayor de 100 mm/hora sugiere tuberculosis, enfermedad de Kawasaki, neoplasia o enfermedad autoinmunitaria. Una VSG baja no descarta la posibilidad de infección o de ARJ. La proteína C reactiva es otro reactante de fase aguda que se eleva y vuelve a valores normales más rápido que la VSG. Aunque algunos expertos prefieren una u otra, no hay ninguna evidencia a favor de que tenga valor diagnóstico la medición de ambas en el mismo paciente.

Los hemocultivos se obtendrán en medio aeróbico. Los hemocultivos para anaerobios tienen un rendimiento mucho menor y sólo se realizarán cuando existan razones para sospechar una infección por anaerobios. Con frecuencia se requieren hemocultivos múltiples o repetidos cuando se desea detectar bacteriemia por endocarditis infecciosa, osteomielitis o abscesos profundos. La bacteriemia polimicrobiana sugiere una infec-

ción facticia atUoinducida o patología gastrointestinal (GI). El aislamiento de leptospirosis, *Francisella* o *Yersinia* puede requerir medios selectivos o condiciones específicas que no se utilizan de manera rutinaria. Siempre se obtendrá un cultivo de orina.

La prueba cutánea de la tuberculina se realiza con una inyección intradérmica de 5 unidades de derivado proteico purificado (PPD), que se ha conservado refrigerado.

Los datos de la historia o de la exploración pueden indicar la realización de un examen radiológico del tórax, de los senos, de la mastoides o del tracto gastrointestinal. La evaluación radiográfica de este tracto en busca de signos de enfermedad inflamatoria intestinal puede ser útil en los niños con FOD sin ningún otro signo ni síntoma localizador.

El examen de la médula ósea puede revelar leucemia, metástasis, enfermedades por micobacterias, hongos o parásitos; así como histiocitosis, hemofagocitosis o enfermedades por depósito. Si se procede a realizar un aspirado de médula ósea, se obtendrán muestras para cultivo de bacterias, micobacterias y hongos.

Las pruebas serológicas contribuyen al diagnóstico de mononucleosis infecciosa, infección por CMV, toxoplasmosis, salmonelosis, tularemia, brucelosis, leptospirosis, enfermedad por arañazo de gato, enfermedad de Lyme, rickettsiosis y, en alguna ocasión, ARJ. A medida que se van comercializando nuevas pruebas serológicas, es importante informarse de la sensibilidad y especificidad de cada una antes de basarse en ellas para establecer diagnósticos. Por ejemplo, la serología para enfermedad de Lyme fuera de los laboratorios de referencia generalmente no es fiable.

La gammagrafía contribuye a la detección de abscesos abdominales y osteomielitis, en especial si el foco no se localiza en un miembro en concreto o si se sospecha una enfermedad multifocal. El citrato de Gaflo (Ga<sup>67</sup>) localiza tejidos inflamatorios (leucocitos) asociados con tumores o abscesos. El fosfato de Te<sup>99m</sup> es útil en la detección de osteomielitis antes de que las radiografías detecten lesiones óseas. Los granulocitos marcados con indio (In<sup>111</sup>) o con IgG yodada pueden ser de utilidad en la localización de procesos piogénicos. El ecocardiograma detecta la presencia de vegetaciones en las valvas de las válvulas cardíacas, propias de la endocarditis infecciosa. La ecografía puede detectar abscesos intraabdominales en el hígado, en el espacio subfrénico, la pelvis o el bazo.

La TC de cuerpo total y la RM detectan neoplasias y material purulento y evitan así exploraciones quirúrgicas o con radioisótopos. Ambas son útiles en la detección de lesiones en la cabeza, cuello, tórax, espacios retroperitoneales, hígado, bazo, adenopatías intraabdominales o intra torácicas, riñones, pelvis y mediastino. La aspiración o biopsia de lesiones sospechosas guiadas por TC o por ecografía han reducido el número de laparotomías y loracotomías exploradoras. La RM es especialmente útil en la detección de osteomielitis, cuando se sospecha en un miembro determinado. El diagnóstico por imagen ayuda a confirmar o evaluar un diagnóstico de sospecha, pero rara vez conduce a una causa no sospechada.

La biopsia es útil en ocasiones para diagnosticar el origen de una FOD. La broncoscopia, laparoscopia, mediastinoscopia y endoscopia gastrointestinal proporcionan una visión directa y material de biopsia cuando hay manifestaciones órgano-específicas.

**TRATAMIENTO.** En los niños, fiebre e infección no son sinónimos; los antibióticos no se deben emplear como antipiréticos y se deben evitar los tratamientos empíricos. Una excepción la constituye el tratamiento antituberculoso en niños muy enfermos con sospecha de tuberculosis diseminada. Los tratamientos empíricos con otros antibióticos pueden resultar perjudiciales y dificultar el diagnóstico de endocarditis infecciosa, meningitis, infección parameningea y osteomielitis. En ocasiones es necesario hospitalizar al paciente para llevar a cabo pruebas de laboratorio o radiológicas que no se pueden realizar de forma ambulatoria, con el fin de observar su evolución más de cerca, o como medida de alivio temporal de la angustia de sus padres. Tras una evaluación completa se administrarán antipiréticos para controlar la fiebre y mejorar la sintomatología (v. cap. 174).

**PRONOSTICO.** Los niños con FOD tienen mejor pronóstico que los adultos. El pronóstico depende del proceso primario, que habitualmente es

una presentación atípica de una enfermedad común de la infancia. En muchos casos no se llega a establecer un diagnóstico y la fiebre remite de manera espontánea. En el 25% de los casos en los que se mantiene la fiebre, la causa no se esclarece, ni siquiera tras una investigación en profundidad.

- Bachur R, Harper MB: Réévaluation of outpatients with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Pediatrics* 2000;105:502-509.
- Bandyopadhyay S, Berghohe J, Blackwell C, et al: Risk of serious bacterial infection in children with fever without a source in the post-Haemophilus influenzae era when antibiotics are reserved for culture-proven bacteremia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:512-517.
- Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al: Practice guidelines for the management of infants and children 0-36 months of age with fever without a source. *Ann Emerg Med* 1993;22:1198-1210.
- Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, de Kleijn EMHA, et al: A prospective multicenter study on fever of unknown origin. *Medicine* 2007;86:26-38.
- Bonsu BK, Harper MB: Fever interval before diagnosis, prior antibiotic treatment, and clinical outcome for young children with bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2001;32:566-572.
- Brent AJ, Ahmed I, Ndiriru M, et al: Incidence of clinically significant bacteremia in children who present to hospital in Kenya: Community-based observational study. *Lancet* 2006;367:482-488.
- Haddy RI, Perry K, Chacko CF, et al: Comparison of incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease among children before and after introduction of conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:320-323.
- Herz AM, Greenhow TL, Alcantara J, et al: Changing epidemiology of outpatient bacteremia in 3- to 36-month-old children after the introduction of the heptavalent-conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(4):293-300.
- Hsiao AL, Chen L, Baker D: Incidence and predictors of serious bacterial infections among 57- to 180-day-old infants. *Pediatrics* 2006;117:1695-1701.
- Jaskiewicz JA, McCarthy CA, Richardson AC, et al: Febrile infants at low risk for serious bacterial infection—An appraisal of the Rochester criteria and implications for management. *Pediatrics* 1994;94:390-396.
- Lee GM, Harper MB: Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:624-628.
- Lohr JA, Hendley JO: Prolonged fever of unknown origin. A record of experiences with 54 childhood patients. *Clin Pediatr* 1977;16:768-773.
- Long S: Distinguishing among prolonged, recurrent, and periodic fever syndromes: Approach of a pediatric infectious disease subspecialist. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:811-835.
- Melendez E, Harper MB: Utility of sepsis evaluation in infants 90 days of age or younger with fever and clinical bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1053-1056.
- Miller ML, Szer I, Yogev R, et al: Fever of unknown origin. *Pediatr Clin North Am* 1995;42:999-1015.
- Palazzi DL, McClain KL, Kaplan SL: Hemophagocytic syndrome in children: An important diagnostic consideration in fever of unknown origin. *Clin Infect Dis* 2003;36:306-312.
- Pantell RH, Newman TB, Bernzweig J, et al: Management and outcomes of care of fever in early infancy. *JAMA* 2004;291:1203-1212.
- Pizzo PA, Lovejoy FH Jr, Smith DH: Prolonged fever in children: Review of 100 cases. *Pediatrics* 1975;55:468-473.
- Roberts KB: Young, febrile infants. A 30-year Odyssey ends where it started. *JAMA* 2004;291:126f-126g.
- Stoll ML, Rubin LG: Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:671-675.
- Trautner BW, Caviness AC, Gerlach GR, et al: Prospective evaluation of the risk of serious bacterial infection in children who present to the emergency department with hyperpyrexia (temperature of 106°F or higher). *Pediatrics* 2006;118:34-40.
- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al: Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-1746.

## Capítulo 176 ■ Sepsis, shock séptico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Maria Annette Enríque y Keith R. Powell

A pesar de los avances en vacunas y agentes farmacológicos, las infecciones que desencadenan sepsis, y que pueden progresar a un shock séptico y finalmente hacia la muerte, siguen siendo un problema pediátrico importante. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es una cascada inflamatoria iniciada por el huésped como respuesta a una infección por bacterias, rickettsias, hongos, virus y protozoos. Esta cascada inflamatoria ocurre cuando el sistema de defensa del huésped no reconoce de forma adecuada o no aclara la infección. El SRIS también puede producirse por una serie de etiologías no infecciosas (tabla 176-1). La sepsis se define como SRIS a consecuencia de una infección sospechada o confirmada. El espectro clínico de la sepsis comienza cuando una infección sistémica (p. ej., bacteriemia, fungemia, viremia) o localizada (p. ej., meningitis, neumonía, pielonefritis) progresa de una sepsis a sepsis grave (la presencia de sepsis combinada con una disfunción orgánica), shock séptico (sepsis grave con hipotensión o hipotensión persistente durante más de 1 hora a pesar de una reanimación con fluidos adecuada o la necesidad de agentes inotrópicos o vasopresores), síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM), y finalmente muerte (tabla 176-2). Es un problema clínico complejo y con un diagnóstico y tratamiento temprano existe una probabilidad alta de que el resultado sea positivo.

**ETIOLOGÍA.** La sepsis puede desarrollarse como una complicación a partir de una infección localizada o puede seguir a la colonización e invasión mucosa por patógenos virulentos (v. tabla 176-1). Los niños de 3 meses a 3 años de edad tienen riesgo de bacteriemia oculta que ocasionalmente puede progresar a una sepsis (v. cap. 175). Los pacientes con riesgo de sepsis incluyen lactantes, niños con lesiones graves, niños con tratamiento antibiótico crónico, niños malnutridos, y niños con problemas médicos crónicos. También, los niños inmunosuprimidos (receptores de trasplantes en regímenes inmunosupresores, pacientes en quimioterapia o con esferoides, pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas) tienen mayor riesgo de complicaciones a partir de una infección, incluyendo sepsis y shock séptico.

Los agentes infecciosos asociados con sepsis en pacientes pediátricos varían con la edad del paciente y con su estado inmune. En el grupo de edad neonatal, los patógenos más comunes asociados con la sepsis son estreptococo grupo B, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, enterovirus, y virus herpes simple. En niños de mayor edad son más comunes *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, y *Staphylococcus aureus* (sensible o resistente a meticilina). El síndrome de shock tóxico por estreptococo grupo A o *S. aureus* también puede observarse en niños de mayor edad. *Rickettsia rickettsii*, causante de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, se da en zonas endémicas y puede llevar a un shock séptico. Las infecciones nosocomiales (adquiridas en hospital) suponen un riesgo especial para los pacientes inmunocomprometidos (v. cap. 177). Los catéteres intravenosos y arteriales, los catéteres urinarios y los tubos endotraqueales son puntos de inicio del desarrollo de infecciones nosocomiales (v. cap. 178). Los procedimientos invasivos también pueden llevar a infecciones nosocomiales. Las infecciones por bacterias gramnegativas (p. ej., *Escherichia coli*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*) y hongos (p. ej., *Candida*, *Aspergillus*) ocurren con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos y hospitalizados colonizados por estos organismos. La sepsis polimicrobiana ocurre en pacientes de alto riesgo y se asocia con catéteres, enfermedad gastrointestinal, neutropenia y neoplasias. Deberían sospecharse patógenos poco usuales en pacientes que hayan viajado o que se hayan expuesto a productos o personas de zonas lejanas o inmunocomprometidos de forma secundaria por neoplasias, defectos en las células T o B, o asplenia (adquirida o congénita). La seudobacteriemia puede estar asociada a soluciones de heparina, soluciones intravenosas,

**TABLA 176-1. Diagnóstico diferencial de SRIS**

### INFECCIÓN

Bacteriemia o meningitis (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis*, estreptococo grupo A, *S. aureus*)

Enfermedad viral (gripe, enterovirus, fiebre hemorrágica, VHS, VRS, CMV, VEB)

Encefalitis (arbovirus, enterovirus, VHS)

Rickettsias (fiebre manchada de las Montañas Rocosas, *Ehrlichia*, fiebre Q)

Sifilis

Reacción vacunal (tos ferina, gripe, sarampión)

Reacción mediada por toxinas (shock tóxico, síndrome de la piel escaldada estafilocócico)

### CARDIOPULMONAR

Neumonía (bacterias, virus, micobacterias, hongos, reacción alérgica)

Embolia pulmonar

Fallo cardíaco

Arritmia

Pericarditis

Miocarditis

### METABÓLICO-ENDOCRINO

Insuficiencia suprarrenal (síndrome adrenogenital, retirada de tratamiento corticoideo)

Perturbaciones electrolíticas (hiponatremia o hipernatremia; hipocalcemia o hipercalcemia)

Diabetes insípida

Diabetes mellitus

Errores congénitos del metabolismo (acidosis orgánica, ciclo de la urea, deficiencia de carnitina, trastornos mitocondriales)

Hipoglucemia

Síndrome de Reye

### GASTROINTESTINAL

Gastroenteritis con deshidratación

Vólvulo

Invaginación

Apendicitis

Peritonitis (espontánea, asociada con perforación o diálisis peritoneal)

Enterocolitis necrosante

Hepatitis

Hemorragia

Pancreatitis

### HEMATOLÓGICO

Anemia (enfermedad de células falciformes, pérdida de sangre, nutricional)

Metahemoglobinemia

Crisis de secuestro esplénico

Leucemia o linfoma

Síndromes hemofagocíticos

### NEURÓLOGO

Intoxicación (fármacos, monóxido de carbono, sobredosis intencional o accidental)

Hemorragia intracraneal

Botulismo infantil

Trauma (abuso infantil, accidental)

Síndrome de Guillain-Barré

Miastenia grave

### OTROS

Anafilaxia (alimentos, fármacos, picadura de insecto)

Síndrome hemolítico-urémico

Enfermedad de Kawasaki

Eritema multiforme

Síndrome shock hemorrágico-encefalopatía

Envenenamiento

Tóxicos

Síndrome de activación de macrófagos

CMV, Citomegalovirus; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; VEB, virus Epstein-Barr; VHS, virus herpes simple; VSR virus sincitial respiratorio.

albúmina, crioprecipitados y material de infusión. Los contaminantes incluyen organismos transmitidos por el agua como *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia*.

**PATOGENIA.** El shock es un estado de disfunción circulatoria que ocurre por: 1) disminución del gasto cardíaco y/o mala distribución del flujo sanguíneo regional, y 2) aumento de la demanda metabólica con o sin dificultad en la utilización del oxígeno a nivel celular a pesar de que haya un aporte de oxígeno adecuado (v. cap. 68). El gasto cardíaco puede ser

elevado, bajo, o normal. El cuerpo tiene mecanismos compensatorios para mantener la presión sanguínea mediante el aumento del ritmo cardíaco y la vasoconstricción periférica. La hipotensión, un hallazgo tardío en lactantes y niños, ocurre cuando fallan los mecanismos compensatorios y el paro cardiorrespiratorio es inminente.

El shock séptico es una combinación de los tres tipos clásicos de shock: hipovolémico, cardiogénico y distributivo. La hipovolemia debida a pérdida de fluido intravascular ocurre por filtración capilar. El shock cardiogénico resulta de los efectos miocardiodepresores de la sepsis. El shock distributivo es el resultado de una disminución de la resistencia vascular sistémica. El grado en el que el paciente mostrará cada una de estas respuestas es variable. El shock caliente ocurre en algunos pacientes con gasto cardíaco aumentado y resistencia vascular sistémica disminuida. El shock frío ocurre en pacientes con gasto cardíaco disminuido y resistencia vascular sistémica elevada. En ambos casos, puede estar comprometida la perfusión a los órganos principales. Los datos recientes sugieren que, a diferencia de los adultos con shock séptico que presentan vasodilatación y gasto cardíaco alto, los recién nacidos y los niños pueden presentar shock refractario a fluidoterapia y desarrollar una disfunción miocárdica progresiva.

Es importante distinguir entre la infección y la respuesta inflamatoria, la respuesta del huésped a la infección. La respuesta inmune del huésped, a través de la actuación de los sistemas inmunes humoral y celular y el sistema reticuloendotelial, previene el desarrollo de sepsis en respuesta a brechas en el sistema defensivo del huésped. Sin embargo, la

respuesta inmune del huésped produce una cascada inflamatoria de mediadores altamente tóxicos, incluyendo hormonas, citocinas y enzimas. Si esta cascada inflamatoria no se controla, el SRIS ocurre con disfunciones orgánicas y celulares subsecuentes por la alteración del sistema microcirculatorio.

La disfunción microcirculatoria resulta en daño endotelial, liberación de sustancias vasoactivas, cambios en el tono cardiovascular, obstrucción mecánica de los lechos capilares por agregación de elementos celulares y activación del sistema del complemento. A nivel celular, hay una disminución de la fosforilación oxidativa como consecuencia de la disminución del transporte de oxígeno, metabolismo anaeróbico como consecuencia de la disminución de adenosina trifosfato (ATP), agotamiento del glucógeno, producción de lactato, aumento del calcio citosólico, activación de las fosfolipasas de membrana (agotando aún más el ATP), y liberación de ácidos grasos con formación de prostaglandinas.

La cascada inflamatoria (fig. 176-1) es iniciada por toxinas o superantígenos. Las endotoxinas (un lipopolisacárido), mañosa y glucoproteínas componentes de la pared celular de las bacterias gramnegativas así como de hongos y levaduras, se unen a los macrófagos, resultando en la activación y expresión de genes inflamatorios. Los superantígenos o toxinas asociadas con bacterias grampositivas, micobacterias y virus, activan los linfocitos circulantes e inician una cascada mediada por inflamación.

Las respuestas bioquímicas incluyen la producción de metabolitos del ácido araquidónico, la liberación de factores depresores miocárdicos, la liberación de opiáceos endógenos, la activación del sistema del complemento, así como la producción y liberación de otros muchos mediadores. Los metabolitos del ácido araquidónico incluyen: 1) fromboxano A<sub>2</sub>, que causa vasoconstricción y agregación plaquetaria; 2) prostaglandinas, como PGF<sub>2α</sub>, que causa vasoconstricción, y PGI<sub>2</sub>, que causa vasodilatación, y 3), leucotrienos que causan vasoconstricción, broncoconstricción y aumento de la permeabilidad capilar. Los factores depresores miocárdicos, el factor de necrosis tumoral α (TNF), y algunas interleucinas pueden causar depresión miocárdica no sólo directamente por daño en el miocardio, sino por un aumento intracardíaco en la óxido nítrico-sintasa inducible. Los opiáceos endógenos, incluyendo la β-endorfina, disminuyen la actividad simpática, disminuyen la contractilidad miocárdica y causan vasodilatación. La activación del sistema del complemento resulta en la liberación de mediadores vasoactivos que aumentan la permeabilidad capilar, provocan vasodilatación y causan la activación y agregación de plaquetas y granulocitos.

Los mediadores endógenos de la sepsis aún se están identificando y actualmente incluyen TNF, interleucina 1 (IL-1), IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, factor de activación plaquetaria (FAP), interferón-γ, eicosanoides (leucotrienos B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub>; fromboxano A<sub>2</sub>; prostaglandinas E<sub>2</sub> e I<sub>2</sub>), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, factor relajante derivado del endotelio, endotelina-1, fragmentos del complemento C3a y C5a, radicales de oxígeno tóxicos, enzimas proleólicas de neutrófilos (polimorfonucleares, plaquetas, factor transformador del crecimiento-β), factor de permeabilidad vascular, citocina procoagulante e inflamatoria derivada de macrófago, braóquinina, trombina, factores de coagulación, fibrina, inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1), sustancia depresora del miocardio, [β-endorfina, proteínas de choque térmico y moléculas de adhesión (molécula de adhesión derivada de endotelina [E-selectina]; molécula de adhesión intercelular-1 [ICAM]; molécula de adhesión vascular-1 [VCAM]).

Las manifestaciones clínicas de la sepsis y el shock están mediadas a través de la cascada inflamatoria. La hipovolemia, el fallo cardíaco y respiratorio, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la resistencia a insulina, la disminución en la actividad CYP450 (disminución de la síntesis de esteroides), la coagulopatía, y la infección no resuelta o secundaria son resultado de la cascada inflamatoria. El TNF y otros mediadores de la inflamación aumentan la permeabilidad vascular, lo que lleva a un filtrado capilar difuso, disminución en el tono vascular y, a nivel microcirculatorio, un desequilibrio entre la perfusión y las demandas metabólicas del tejido. El TNF y la IL-1 estimulan la liberación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios que producen fiebre y vasodilatación. Los metabolitos del ácido araquidónico conducen al desarrollo de fiebre, taquipnea, alteraciones en la ventilación-perfusión, y acidosis láctica. El óxido nítrico, liberado desde el endotelio o las células inflamatorias, es el principal responsable de la hipotensión. La depresión

**TABLA 176-2. Definiciones internacionales consensuadas de la sepsis pediátrica**

Infección: Infección sospechada o confirmada o síndrome clínico asociado a una alta probabilidad de infección

SRIS: 2 de los 4 criterios, 1 de los cuales debe ser temperatura anormal o recuento leucocitario anormal

1. Temperatura central  $>38,5^{\circ}\text{C}$  o  $<36^{\circ}\text{C}$  (rectal, vesical, oral, o catéter central)
2. Taquicardia: ritmo cardíaco medio  $>2$  DE sobre lo normal para la edad en ausencia de un estímulo externo, fármacos crónicos o estímulo doloroso; 0 elevación persistente (no explicada durante 0,5-4 h; 0 bradicardia persistente en niños  $<1$  año de edad más de 0,5 h (ritmo cardíaco medio  $<10^{\circ}$  percentil para la edad en ausencia de estímulo vagal, fármacos R-bloqueantes o enfermedad cardíaca congénita)
3. Ritmo respiratorio  $>2$  DE sobre lo normal para la edad o necesidad aguda de ventilación mecánica no asociada a enfermedad neuromuscular o anestesia general
4. Recuento leucocitario elevado o disminuido para la edad (no secundario a quimioterapia) o  $>10\%$  neutrófilos inmaduros

Sepsis: SRIS más una infección confirmada o sospechada

Sepsis grave: Sepsis más 1 de los siguientes

1. Disfunción cardiovascular definida como  
A pesar de  $>40$  ml/kg de fluido isotónico intravenoso en 1 h, hipotensión  $<5^{\circ}$  percentil para la edad, presión sanguínea sistólica  $<2$  DE por debajo de lo normal para la edad

0

Necesidad de fármacos vasoactivos para mantener la presión sanguínea

2 de los siguientes

- Acidosis metabólica no explicada: déficit de bases  $>5$  mEq/l
- Aumento del lactato arterial  $>2$  veces sobre el límite superior normal
- Oliguria: diuresis  $<0,5$  ml/kg/h
- Relleno capilar prolongado 5 seg
- Diferencia de temperatura central y periférica  $>3^{\circ}\text{C}$

2. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) definido como la presencia de una relación  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$   $<300$  mmHg, infiltrados bilaterales en radiografía torácica, y no hay evidencia de fallo cardíaco izquierdo

Sepsis más dos o más disfunciones orgánicas (respiratoria, renal, neurológica, hematológica o hepática)

Shock séptico: Sepsis más disfunción cardiovascular como definida anteriormente

Síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM): Presencia de función orgánica alterada de tal forma que no puede mantenerse la homeostasis sin intervención médica

DE, Desviación estándar; SRIS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Adaptada de Goldstein B, Giroir B, Randolph A: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care* 2005;S(1):2-8. Copyright 2005, Lippincott Williams & Wilkins.



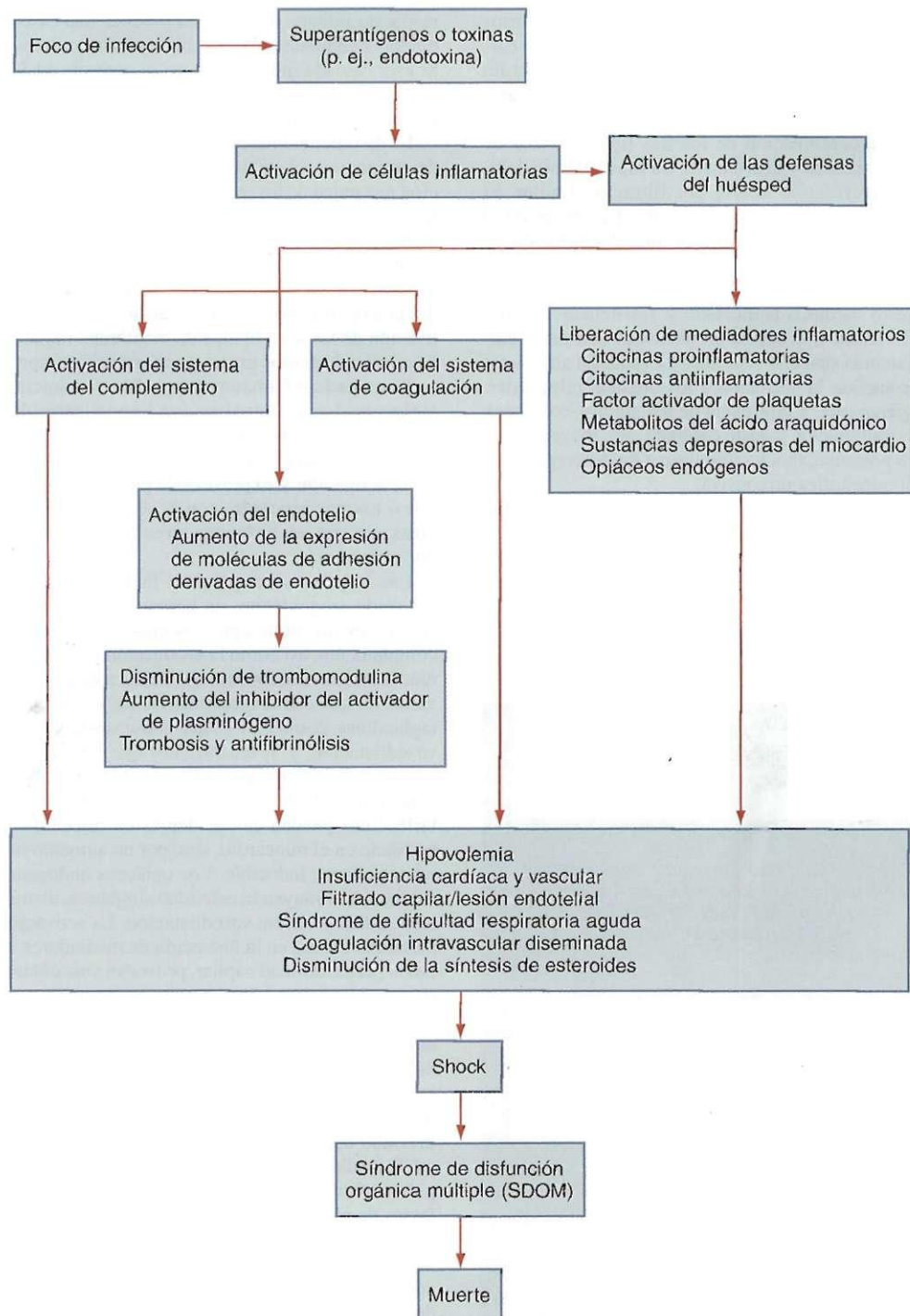


Figura 176-1. Hipótesis fisiopatológica del proceso séptico.

miocárdica está causada por factores depresores del miocardio, el TNF, y algunas interleucinas a través de daño miocárdico directo, agotamiento de catecolaminas, aumento de p-endorfina, y producción de óxido nítrico miocárdico.

Además del tratamiento de la infección subyacente, las terapias para aumentar las defensas del huésped, bloquear los eventos desencadenantes, prevenir la interacción leucocito-endotelio, e inhibir las sustancias vasoactivas, se están investigando las citocinas y los mediadores lipídicos. Hasta hoy, los resultados de los ensayos clínicos que investigan fármacos que actúan sobre los mediadores del SRIS, son decepcionantes. Las pruebas se han llevado a cabo con anticuerpos anti-endotoxinas, compuestos antioxidantes, un antagonista del receptor de IL-1, anticuerpos IL-1, anticuerpos del receptor de bradiquinina, inhibidores de la ci-

clooxygenasa, antagonistas del tromboxano, antagonistas de PAF, inhibidores de moléculas de adhesión a leucocitos, antagonistas del óxido nítrico, anticuerpos anti-TNF, proteína aumentadora de la permeabilidad bactericida, y proteína C recombinante humana activada. Los estudios con proteína C recombinante humana activada (drotrecogina-a) han mostrado una mejora de la supervivencia a los 28 días en adultos, pero un ensayo clínico pediátrico se detuvo de forma temprana debido a una relación riesgo-beneficio desfavorable, especialmente en neonatos. Actualmente, el mejor tratamiento es la identificación precoz, el tratamiento antibiótico precoz y el tratamiento dirigido precoz.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los signos y síntomas iniciales de sepsis incluyen alteraciones en la regulación de la temperatura (hipertermia

o hipotermia), taquicardia y laquípnea. En las fases tempranas (fase hiperdinámica), el gasto cardíaco aumenta en un intento de mantener un transporte de oxígeno adecuado para satisfacer las necesidades metabólicas aumentadas de los tejidos. A medida que progresa la sepsis, el gasto cardíaco cae en respuesta a los efectos de varios mediadores. Aunque la hipotensión (presión sistólica arterial  $<2$  desviaciones estándar por debajo de la media de la edad) es un hallazgo tardío en los niños con sepsis, no es un criterio diagnóstico del shock en lactantes y niños pequeños (v. tabla 176-2). Otros signos de gasto cardíaco disminuido incluyen el relleno capilar lento, los pulsos central y periférico disminuidos, las extremidades frías y la disminución de diuresis. Las alteraciones en el estado mental, incluyendo confusión, agitación, letargo, ansiedad, estupor o coma, también pueden ser signos de gasto cardíaco pobre. El filtrado capilar se desarrolla a partir de una permeabilidad vascular alterada. La acidosis láctica ocurre a medida que progresa el shock y es consecuencia de una producción tisular aumentada con un aclaramiento hepático disminuido.

Las lesiones cutáneas observadas en los pacientes con sepsis incluyen petequias, eritema difuso, equimosis, ectima gangrenoso y gangrena simétrica periférica. La ictericia puede ser un signo de infección o el resultado de SDOM. El paciente también puede mostrar evidencias de una infección focal como meningitis, neumonía, artritis, celulitis o pielonefritis.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de sepsis requiere SRIS (v. tabla 176-2) en presencia de una infección confirmada o de un cuadro clínico compatible con una infección. Debe buscarse una etiología infecciosa mediante el cultivo de los especímenes clínicamente apropiados extraídos de fluidos corporales (sangre, orina, fluido cerebroespinal, abscesos, fluido peritoneal, etc.). Es necesario consultar al servicio de enfermedades infecciosas y de cuidados intensivos. Los cultivos tardan tiempo en incubarse y no siempre son positivos. La búsqueda de evidencia adicional para identificar una etiología infecciosa como causa de SRIS incluye los hallazgos en la exploración física, en las pruebas de imagen (radiografía de tórax que muestre neumonía), la presencia de leucocitos en fluidos normalmente estériles y exantemas típicos como el petequeal o el purpúrico. Los niños con sepsis deben ser admitidos en una unidad de cuidados intensivos donde se puede realizar una monitorización continua, invasiva, que incluya la medida de la presión venosa central y de la presión arterial (v. cap. 68).

**PRUEBAS DE LABORATORIO.** Los hallazgos en el laboratorio con frecuencia incluyen evidencia de anomalías hematológicas y alteraciones electrolíticas. Las anomalías hematológicas incluyen trombocitopenia, prolongación del tiempo de protrombina y de tromboplastina parcial, niveles de fibrinógeno en plasma reducidos y productos de degradación de la fibrina elevados y anemia. También pueden observarse con la infección neutrófilos elevados, aumento de formas inmaduras (bandas, mielocitos, promielocitos), vacuolización de neutrófilos, granulaciones tóxicas, y cuerpos de Dohle. La neutropenia es un signo ominoso de sepsis descontrolada. Las alteraciones electrolíticas incluyen hiperglucemia como respuesta al estrés o hipoglucemia si se agotan las reservas de glucógeno. Otras alteraciones electrolíticas son la hipocalcemia, hipoalbuminemia, acidosis metabólica y bicarbonato bajo en plasma. La acidosis láctica puede ocurrir si hay un metabolismo anaeróbico significativo. La función renal y hepática pueden estar alteradas si el paciente desarrolla SDOM. Los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria o neumonía tendrán alteración de la oxigenación ( $PaO_2$  disminuida) y ventilación ( $Paco_2$  aumentada). El análisis de los fluidos corporales infectados puede revelar neutrófilos y bacterias.

**TRATAMIENTO.** La administración precoz de fármacos antimicrobianos se asocia con una reducción de la mortalidad. La elección de los agentes microbianos depende de los factores de riesgo y de la situación clínica. Deben considerarse los patrones de resistencia bacteriana en la comunidad al seleccionar la terapia antimicrobiana óptima.

Deben administrarse rápidamente agentes antimicrobianos bactericidas sinérgicos de amplio espectro al paciente con shock séptico. La elección del fármaco/s depende de los factores de riesgo predisponentes (tabla 176-3). Los neonatos deben tratarse con ampicilina más cefotaxima o gentamicina. Se debe añadir aciclovir si se sospecha infección por

**TABLA 176-3. Antibióticos apropiados para la sepsis pediátrica**

|  |   |
|--|---|
| Neonato  | Ampicilina más aminoglucósido o cefotaxima<br>Añadir vancomicina si hay infección nosocomial<br>Añadir aciclovir si se sospecha virus herpes simple   |
| Niño   | Cefotaxima o ceftriaxona<br>Añadir vancomicina para la meningitis o en áreas de elevada resistencia estafilocócica o neumocócica a meticilina o cefotaxima, respectivamente   |
| Paciente inmunocomprometido o infección nosocomial                     | Vancomicina + fármaco antiseudomónico<br>Ceftazidima o ceftipime<br>Aminoglucósido<br>Combinación de penicilina e inhibidor de p-lactamasas (ticarcilina/clavulánico, piperacilina/tazobactam)<br>Carbapenem (imipenem o meropenem) |
| Síndrome de shock tóxico   | Penicilina más clindamicina<br>Vancomicina si se sospecha <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina  |
| Áreas endémicas para garrapatas<br>Infecciones anaeróbicas sospechadas | Añadir doxiciclina a los regímenes anteriores<br>Añadir clindamicina o metronidazol a los regímenes anteriores  |

virus herpes simple. La infección adquirida en la comunidad por *A. meningitidis*, *S. pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* pueden tratarse empíricamente con cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona o cefotaxima) a no ser que prevalezcan *S. pneumoniae* o *S. aureus* resistentes, lo que requiere añadir vancomicina. Si se sospecha un proceso intraabdominal, debe incluirse cobertura anaeróbica con fármacos como el metronidazol o la clindamicina. La sepsis nosocomial debe tratarse con cefalosporinas de tercera o cuarta generación o con penicilina de espectro gramnegativo extendido (p. ej., piperacilina-tazobactam) más un aminoglucósido. Debe añadirse vancomicina al tratamiento si el paciente tiene algún dispositivo intracorporal (v. cap. 178) y si se aíslan cocos grampositivos en sangre, si se sospecha infección por *S. aureus* resistente a la meticilina, y como cobertura empírica para *S. pneumoniae* en pacientes con meningitis. Debe considerarse el uso empírico de anfotericina B para tratar las infecciones fúngicas en pacientes inmunocomprometidos seleccionados (v. cap. 177).

**TRATAMIENTO DE SOPORTE.** Se recomienda un tratamiento escalonado del shock séptico pediátrico según el consenso del American College of Critical Care Medicine (ACCCM)/Society for Critical Care Medicine Task Force Committee Members (fig. 176-2).

El tratamiento precoz y el tratamiento dirigido consituyen el enfoque de tratamiento recomendado para pacientes con shock séptico. La reanimación rápida y agresiva con fluidos y catecolaminas está asociada a una reducción de la mortalidad. Cada hora de reanimación inadecuada se asocia a un aumento del riesgo de muerte del 40%.

La reanimación con fluidos a 60 ml/kg se relaciona con una mayor supervivencia sin un aumento en la incidencia de edema pulmonar. La reanimación con fluidos en incrementos de 20 ml/kg debería ajustarse para normalizar la frecuencia cardíaca (empleando frecuencias cardíacas basadas en la edad), la diuresis (a al menos 1 ml/kg/h), el relleno capilar ( $<2$  seg) y el estado mental. Dado que la hipotensión es un hallazgo ominoso tardío, la presión arterial no es un indicador fiable para ajustar el aporte de líquidos. La reanimación con fluidos puede requerir hasta 100-200 ml/kg. Aunque el tipo de fluido (cristaloides o coloides) sigue siendo un tema de debate, no hay duda de que la reanimación con fluidos es esencial para la supervivencia de un shock séptico (v. cap. 68).

Otros fluidos a considerar son los productos sanguíneos. El transporte del oxígeno depende principalmente de la concentración de hemoglobina. Por tanto, mantener la hemoglobina en 10 g/dl es un objetivo razonable dada la ausencia de datos procedentes de ensayos clínicos aleatorios. Debe considerarse la corrección de la coagulopatía con plasma fresco congelado, crioprecipitado y transfusión de plaquetas, especialmente si el paciente tiene sangrado activo.

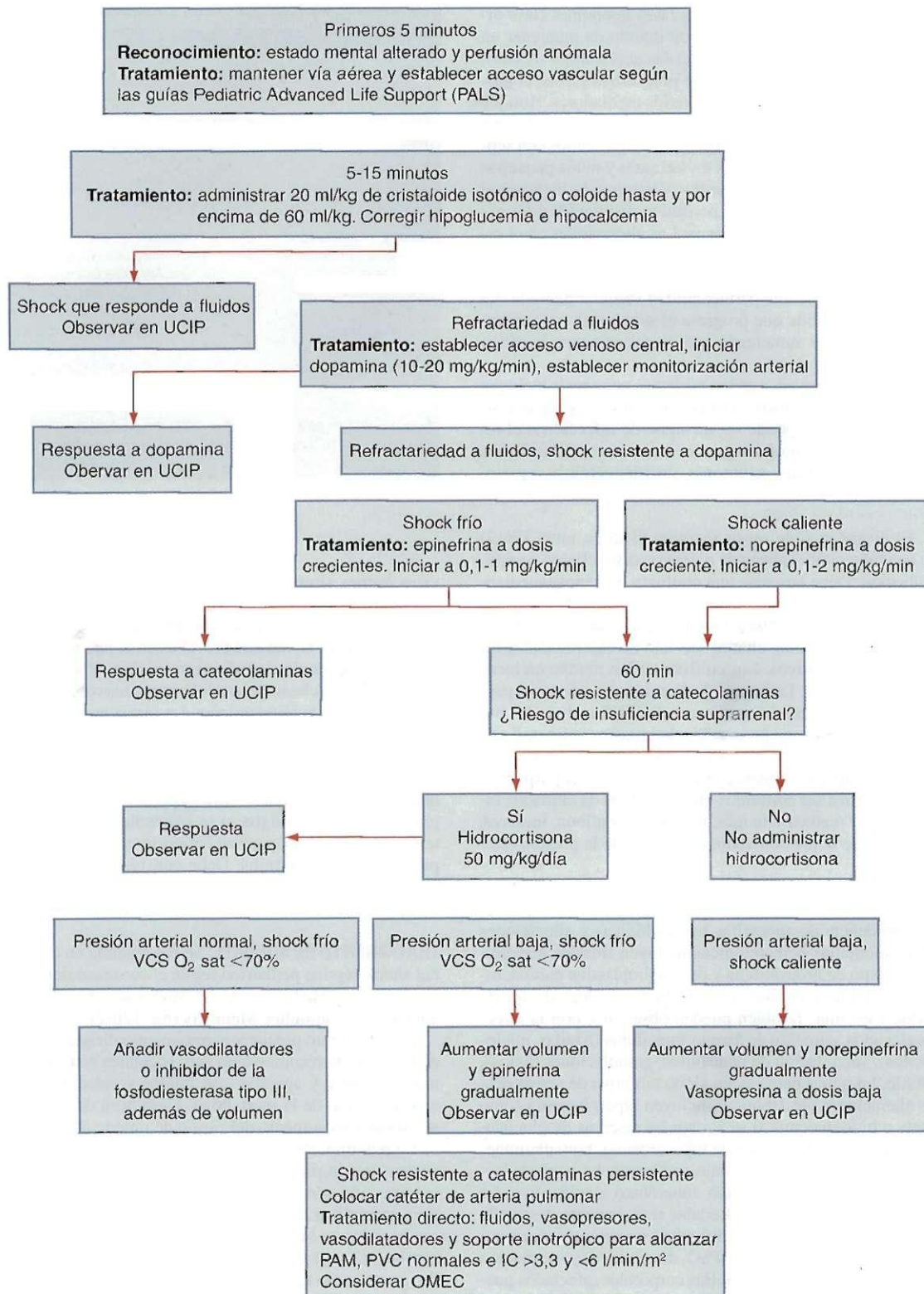


Figura 176-2. Parámetros clínicos para el soporte hemodinámico de pacientes pediátricos con shock séptico del American College of Critical Care Medicine and American Heart Association. UCIP, Unidad de cuidados intensivos pediátrica; VCS O<sub>2</sub> sat, saturación en vena cava superior; PAM, presión arterial media; PVC, presión venosa central; IC índice cardíaco; OMEC oxigenación con membrana extracorpórea. (De Carcillo JA, Fields AI, Task Force Committee Members: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients with septic shock. *Crit Care Med* 2002;30(6):1365-1378. Copyright 2002, Lippincott Williams & Wilkins.)

La evidencia sugiere que los lactantes y los niños tienden a tener un gasto cardíaco bajo con vasoconstricción y que la disfunción miocárdica progresiva se asocia a una tasa de mortalidad más elevada. Por tanto, el tratamiento dirigido incluye el uso de vasopresores y agentes inotrópicos en un intento de mantener un índice cardíaco normal. La dopamina es de elección inicial en el shock refractario a fluidoterapia. En el shock resistente a dopamina, debe considerarse la epinefrina o norepinefrina. La dobutamina es útil en los casos en los que el gasto cardíaco es bajo. En pacientes con resistencia vascular sistémica elevada y gasto cardíaco bajo resistente a epinefrina, el uso de vasodilatadores como nilroprusialo o inhibidores de la fosfodiesterasa tipo III (milrinona) puede revertir el shock. La arginina vasopresina puede ser útil en shocks resistentes a norepinefrina ya que no requiere el receptor  $\alpha_1$  para aduar.

El estado melabólico debe mantenerse. Por tanto, los electrolitos deben monitorizarse cuidadosamente y corregirse cuando sea necesario. La hipoglucemia debe tratarse con 0,5-1 g/kg de glucosa. La hipocalcemia, que puede contribuir a una disfunción cardíaca, debe tratarse con 10-20 mg/kg de cloruro calcico mediante un catéter venoso central.

Los estudios muestran que el 50% de los niños en la unidad de cuidados intensivos tienen una insuficiencia suprarrenal relativa o absoluta. Por tanto, el uso de dosis de estrés de corticoides (hidrocortisona 50 mg/kg en bolo seguido de 50 mg/kg/día) para la insuficiencia suprarrenal debería considerarse, especialmente si el shock no responde a catecolaminas ni a reanimación con fluidos. La terapia con dosis inferiores también puede ser efectiva pero requiere de más estudios. Todos los pacientes con supresión suprarrenal secundaria a terapia crónica con esteroides, incluyendo los pacientes con asma, enfermedades reumáticas, y enfermedad inflamatoria intestinal, así como pacientes con enfermedades conocidas del eje hipotalámico-hipofisario (hipopituitarismo, hiperplasia suprarrenal congénita), deben recibir dosis de estrés de corticoides.

Otras terapias, incluyendo el soporte respiratorio y la terapia de sustitución renal, deben emplearse de forma clínicamente apropiada. Las estrategias de protección pulmonar (empleo de presión positiva de final de espiración, ventilación con bajo volumen tidal [6-8 ml/kg] presiones meseta inferiores a 30 cmH<sub>2</sub>O y FiO<sub>2</sub> inferior a 60%) deben emplearse en pacientes que han desarrollado síndrome de dificultad respiratoria aguda o que requieren ventilación mecánica, dado que los pulmones sobredistendidos pueden generar citocinas sistémicas, empeorando la cascada inflamatoria. La terapia de sustitución renal puede ser útil en niños con anuria u oliguria y sobrecarga de fluidos importante. La oxigenación con membrana extracorpórea puede considerarse en determinados pacientes con shock séptico refractario.

La monitorización de pacientes con shock séptico debe incluir como mínimo presión venosa central, presión arterial, pulsioximetría y diuresis horaria. Otros parámetros clínicos que deberían ser monitorizados incluyen el ritmo cardíaco, el relleno capilar y el estado mental. La saturación de oxígeno de la vena cava superior puede ser indicativa de una reanimación adecuada. Una saturación de oxígeno en la vena cava superior >70% en las primeras 6 horas tras la reanimación, se ha asociado con un mejor resultado. No hay suficiente información para determinar si debería utilizarse o no ecocardiografía cardíaca, cateterización arterial pulmonar y tonografía gástrica para dirigir la terapia en los pacientes con shock séptico. Los objetivos de la reanimación incluyen el relleno capilar <2 segundos, pulsos normales sin diferencia entre los pulsos central y periférico, extremidades templadas, diuresis >1 ml/kg/h, estado mental normal y presión sanguínea normal para la edad.

**PRONOSTICO.** La tasa de mortalidad para el shock séptico depende de la localización de la infección inicial, de la bacteria patógena, de la presencia de SDOM y de la respuesta inmune del huésped. La sepsis grave continúa siendo una de las causas principales de muerte en niños. Los datos recientes sobre resultados muestran una mejora en la sepsis neonatal y pediátrica, con una mortalidad aproximadamente del 10%. Los lactantes, especialmente los de bajo peso al nacer, y los niños con problemas médicos crónicos tienen mayor riesgo de

desarrollar una sepsis grave. Los pacientes pediátricos que se han sometido a un trasplante de médula ósea tienen una tasa de mortalidad incrementada comparada con otros pacientes con shock séptico. Por otro lado, los pacientes que sobreviven a un shock séptico muestran una mejora en los índices cardíacos con tratamiento que los que no sobreviven.

La sepsis grave supone un coste nacional estimado de 1,9 mil millones de dólares al año. En niños, la estancia media es de 31 días, con un coste de 40.600 dólares. En lactantes, la estancia media es de 53 días, con un coste de 56.600 dólares. La incidencia de sepsis grave es mayor entre los lactantes (5,2/1.000) y menor entre los niños de 5-14 años (0,2/1.000).

**PREVENCIÓN.** Se recomienda inmunizar con las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b y *S. pneumoniae* a todos los lactantes (v. cap. 170). Los pacientes con riesgo alto también deberían recibir las inmunizaciones recomendadas. Se recomienda profilaxis de penicilina para prevenir infección neumocócica en todos los pacientes con disfunción esplénica (p. ej., enfermedad de células falciformes) y en aquellos con asplenia (adquirida o congénita). La profilaxis antibiótica se recomienda en los contactos en el hogar y otros contactos cercanos en pacientes con enfermedad invasiva por *N. meningitidis* (v. cap. 190) o por *H. influenzae* tipo b (v. cap. 192). Existen medidas recomendadas para la prevención de infecciones nosocomiales (v. cap. 178) y de infección y sepsis en pacientes inmunocomprometidos (v. cap. 177) y en neonatos (v. cap. 109).

- Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al: Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2004; 329:450-484.
- Baudouin SV, Saunders D, Tiangyou W, et al: Mitochondrial DNA and survival after sepsis: a prospective study. *Lancet* 2005;366:2118-2121.
- Bernard GR, Vincent JL, La terre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
- Brown KA, Brain SD, Pearson JD, et al: Neutrophils in development of multiple organ failure in sepsis. *Lancet* 2006;368:157-169.
- Cardilo JA: Pediatric septic shock and multiple organ failure. *Grit Care Clin* 2003;19:413-440.
- Cardilo JA, Fields AI, Task Force Committee Members: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients with septic shock. *Crit Care Med* 2002;30(6): 1365-1378.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care* 2005;6(1):2-8.
- Jindal N, Hollenberg SM, Dellinger RP: Pharmacologic issues in the management of septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:233-249.
- Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al: Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-843.
- Opal SM: Can we resolve the treatment of sepsis? *Lancet* 2007;369:803-804.
- Parker MM, Hazelzet JA, Cardilo JA: Pediatric considerations. *Crit Care Med* 2004;32(Suppl):S591-S594.
- Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, Cardilo JA: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005;33:855-859.
- Rivers E, Nguyen B, Flavstad S, et al, the Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;346(19): 1368-1377.
- Russell JA: Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-1713.
- Saez-Llorens X, McCracken GH Jr: Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993;123:497-508.
- Turgeon AE, Hutton B, Fergusson DA, et al: Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007;146:193-203.
- Watson RS, Cardilo JA, Linde-Zwirble, et al: The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695-701.



## Capítulo 177 ■ Infecciones en pacientes inmunodeprimidos

Marian G. Michaels  
y Michael Green

La infección y la enfermedad se desarrollan cuando el sistema inmunitario del huésped resulta insuficiente para proteger completamente contra los patógenos potenciales. Aunque las infecciones pueden darse en sujetos con sistemas inmunitarios competentes, en general aparecen cuando se trata del primer contacto del sujeto con el patógeno y no presenta inmunidad previa o cuando se han alterado las barreras protectoras del organismo, como la piel. Los niños inmunocompetentes son capaces de hacer frente a la mayoría de los agentes infecciosos del mundo con un armamento inmunológico capaz de prevenir el desarrollo de una enfermedad importante. Una vez comienza a desarrollarse la infección, se ponen en marcha una serie de respuestas inmunitarias que intentan controlar la enfermedad y prevenir su reaparición. Por el contrario, los niños inmunocomprometidos pueden no tener esta misma capacidad. Dependiendo del nivel y del tipo de defecto inmunitario, el niño afectado puede ser incapaz de contener el patógeno o de desarrollar una respuesta inmunitaria para prevenir las reurrencias (v. cap. 121).

Es probable que el médico general encuentre en su práctica clínica niños con sistemas inmunitarios anómalos dado que cada vez hay más niños que sobreviven con inmunodeficiencias primarias o que reciben tratamiento, inmunosupresor debido a neoplasias, trastornos autoinmunitarios o trasplantes.

Las **inmunodeficiencias primarias** son aquellos estados de inmunodepresión que resultan de defectos genéticos que afectan a una o varias ramas del sistema inmunitario (tabla 177-1). Las **inmunodeficiencias adquiridas o secundarias** son el resultado de infecciones, como ocurre con el virus de la inmunodeficiencia humana, de neoplasias o de efectos adversos de medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores. Estos incluyen medicamentos que afectan a las células T (esferoides, inhibidores del factor de necrosis tumoral, quimioterapia), a los neutrófilos (agentes mielosupresores, neutropenia idiosincrásica o inmunomediada), o a todas las células inmunes (quimioterapia). Las alteraciones de las barreras mucosa y dérmica o de la flora microbiana normal también se consideran deficiencias secundarias del sistema inmunitario puesto que dejan al huésped a merced de infecciones, aunque sólo sea por un período de tiempo transitorio.

Los principales patógenos causantes de infecciones en los huéspedes inmunocompetentes son los mismos que causan infecciones en los niños inmunodeprimidos. Por otra parte, organismos menos virulentos, que incluyen la flora dérmica normal, las bacterias comensales de la orofaringe o del tracto gastrointestinal, los hongos ambientales y los virus comunes poco patogénicos pueden causar graves enfermedades con riesgo vital en los pacientes inmunodeprimidos (tabla 177-2). Por este motivo, la comunicación estrecha con el laboratorio resulta fundamental para que éste no desestime la importancia de la identificación de flora normal y de organismos considerados habitualmente como contaminantes.

### 177.1 • INFECCIONES EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

#### ANOMALÍAS DEL SISTEMA FAGOCÍTICO

Los niños con anomalías del sistema fagocítico y de los neutrófilos tienen problemas para combatir las bacterias y los hongos ambientales. La enfermedad se manifiesta como infecciones recurrentes cutáneas, de las membranas mucosas, pulmonares, hepáticas y óseas. La disfunción de esta rama del sistema inmunitario puede deberse a un número inapropiado de neutrófilos, a anomalías en el movimiento de los mismos o a una función alterada de los neutrófilos (v. cap. 129).

**TABLA 177-1. Causas principales de mayor riesgo de infección en el huésped inmunodeprimido**

#### INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Defecto en la inmunidad humoral (defectos en la célula B; v. cap. 123)  
 Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X  
 Inmunodeficiencia común variable  
 Déficit selectivo de inmunoglobulina A (IgA)  
 Déficit de las subclases de la IgG  
 Síndrome hiper-IgM

Déficit en la inmunidad celular (defectos en la célula T; v. cap. 124)  
 Displasia tímica (síndrome de DiGeorge)  
 Defecto en el receptor de la célula T  
 Defectos en la producción de citocinas  
 Defectos en la activación de células T  
 Linfocitopenia CD8

Defectos combinados de células B y T (v. cap. 125)  
 Inmunodeficiencia combinada grave  
 Inmunodeficiencia combinada  
 Síndrome de Omenn  
 Trombocitopenia y eczema (síndrome de Wiskott-Aldrich)  
 Ataxia telangiectasia  
 Síndrome hiper-IgE

Defectos en la fagocitosis (v. cap. 129)  
 Defecto en la adhesión leucocitaria  
 Síndrome de Chédiak-Higashi  
 Déficit de mieloperoxidasa  
 Enfermedad granulomatosa crónica  
 Leucopenia (v. cap. 130)  
 Neutropenia congénita (síndrome de Kostmann)  
 Síndrome de Shwachman-Diamond

Alteraciones del sistema del complemento (v. cap. 133)

#### INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

VIH  
 Neoplasias (y quimioterapia antineoplásica)  
 Trasplante  
 Médula ósea y células madre  
 Órgano sólido  
 Quemaduras  
 Anemia de células falciformes  
 Fibrosis quística  
 Diabetes mellitus  
 Fármacos inmunosupresores  
 Asplenia  
 Implantación de cuerpo extraño  
 Malnutrición

La **neutropenia** se define como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.000 células/mm<sup>3</sup> y se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar infecciones bacterianas y fúngicas graves, en especial cuando el recuento es inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> (v. cap. 130). Aunque es frecuente la neutropenia secundaria a inhibición de la médula ósea por virus o por medicamentos, también existen causas genéticas de la misma. La neutropenia congénita primaria se presenta en general durante el primer año de vida en forma de celulitis, abscesos perirrectales o estomatitis debidas a *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. Pueden producirse episodios de infección grave como bacteriemia y meningitis. Pese a que se desconoce el defecto genético subyacente, el examen de la médula ósea muestra un defecto en la maduración de los precursores mieloides. La mayoría de las formas de neutropenia congénita son autonómicas dominantes, pero otras formas se asocian con mutaciones autosómicas recesivas, como algunas formas de síndrome de Kostmann (v. cap. 130) y de síndrome de Shwachman-Diamond (v. cap. 468). La neutropenia cíclica, que puede asociarse con un trastorno autosómico dominante hereditario o una mutación esporádica de novo, se manifiesta como ciclos fijos de neutropenia grave intercalados entre períodos con recuento normal de granulocitos. A menudo, el recuento de neutrófilos se ha normalizado cuando el paciente presenta los síntomas, dificultando el diagnóstico. Habitualmente

## Capítulo 177 ■ Infecciones en pacientes inmunodeprimidos Marian G. Michaels y Michael Green

La infección y la enfermedad se desarrollan cuando el sistema inmunitario del huésped resulta insuficiente para proteger completamente contra los patógenos potenciales. Aunque las infecciones pueden darse en sujetos con sistemas inmunitarios competentes, en general aparecen cuando se trata del primer contacto del sujeto con el patógeno y no presenta inmunidad previa o cuando se han alterado las barreras protectoras del organismo, como la piel. Los niños inmunocompetentes son capaces de hacer frente a la mayoría de los agentes infecciosos del mundo con un armamento inmunológico capaz de prevenir el desarrollo de una enfermedad importante. Una vez comienza a desarrollarse la infección, se ponen en marcha una serie de respuestas inmunitarias que intentan controlar la enfermedad y prevenir su reaparición. Por el contrario, los niños inmunocomprometidos pueden no tener esta misma capacidad. Dependiendo del nivel y del tipo de defecto inmunitario, el niño afectado puede ser incapaz de contener el patógeno o de desarrollar una respuesta inmunitaria para prevenir las recurrencias (v. cap. 121).

Es probable que el médico general encuentre en su práctica clínica niños con sistemas inmunitarios anómalos dado que cada vez hay más niños que sobreviven con inmunodeficiencias primarias o que reciben tratamiento, inmunosupresor debido a neoplasias, trastornos autoinmunitarios o trasplantes.

Las **inmunodeficiencias primarias** son aquellos estados de inmunodepresión que resultan de defectos genéticos que afectan a una o varias ramas del sistema inmunitario (tabla 177-1). Las **inmunodeficiencias adquiridas** o **secundarias** son el resultado de infecciones, como ocurre con el virus de la inmunodeficiencia humana, de neoplasias o de efectos adversos de medicamentos inmunomoduladores o inmunosupresores. Éstos incluyen medicamentos que afectan a las células T (esferoides, inhibidores del factor de necrosis tumoral, quimioterapia), a los neutrófilos (agentes mielosupresores, neutropenia idiosincrásica o inmunomediada), o a todas las células inmunes (quimioterapia). Las alteraciones de las barreras mucosa y dérmica o de la flora microbiana normal también se consideran deficiencias secundarias del sistema inmunitario puesto que dejan al huésped a merced de infecciones, aunque sólo sea por un período de tiempo transitorio.

Los principales patógenos causantes de infecciones en los huéspedes inmunocompetentes son los mismos que causan infecciones en los niños inmunodeprimidos. Por otra parte, organismos menos virulentos, que incluyen la flora dérmica normal, las bacterias comensales de la orofaringe o del tracto gastrointestinal, los hongos ambientales y los virus comunes poco patogénicos pueden causar graves enfermedades con riesgo vital en los pacientes inmunodeprimidos (tabla 177-2). Por este motivo, la comunicación estrecha con el laboratorio resulta fundamental para que éste no desestime la importancia de la identificación de flora normal y de organismos considerados habitualmente como contaminantes.

### 177.1 • INFECCIONES EN LAS INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

#### ANOMALÍAS DEL SISTEMA FAGOCÍTICO

Los niños con anomalías del sistema fagocítico y de los neutrófilos tienen problemas para combatir las bacterias y los hongos ambientales. La enfermedad se manifiesta como infecciones recurrentes cutáneas, de las membranas mucosas, pulmonares, hepáticas y óseas. La disfunción de esta rama del sistema inmunitario puede deberse a un número inapropiado de neutrófilos, a anomalías en el movimiento de los mismos o a una función alterada de los neutrófilos (v. cap. 129).

**TABLA 177-1. Causas principales de mayor riesgo de infección en el huésped inmunodeprimido**

#### INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Defecto en la inmunidad humoral (defectos en la célula B; v. cap. 123)  
 Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X  
 Inmunodeficiencia común variable  
 Déficit selectivo de inmunoglobulina A (IgA)  
 Déficit de las subclases de la IgG  
 Síndrome hiper-IgM

Déficit en la inmunidad celular (defectos en la célula T; v. cap. 124)  
 Displasia tímica (síndrome de DiGeorge)  
 Defecto en el receptor de la célula T  
 Defectos en la producción de citocinas  
 Defectos en la activación de células T  
 Linfocitopenia CD8

Defectos combinados de células B y T (v. cap. 125)  
 Inmunodeficiencia combinada grave  
 Inmunodeficiencia combinada  
 Síndrome de Omenn  
 Trombocitopenia y eczema (síndrome de Wiskott-Aldrich)  
 Ataxia telangiectasia  
 Síndrome hiper-IgE

Defectos en la fagocitosis (v. cap. 129)  
 Defecto en la adhesión leucocitaria  
 Síndrome de Chédiak-Higashi  
 Déficit de mieloperoxidasa  
 Enfermedad granulomatosa crónica

Leucopenia (v. cap. 130)  
 Neutropenia congénita (síndrome de Kostmann)  
 Síndrome de Shwachman-Diamond

Alteraciones del sistema del complemento (v. cap. 133)

#### INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

VIH  
 Neoplasias (y quimioterapia antineoplásica)  
 Trasplante  
 Médula ósea y células madre  
 Órgano sólido  
 Quemaduras  
 Anemia de células falciformes  
 Fibrosis quística  
 Diabetes mellitus  
 Fármacos inmunosupresores  
 Asplenia  
 Implantación de cuerpo extraño  
 Malnutrición

La **neutropenia** se define como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.000 células/mín'v se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar infecciones bacterianas y fúngicas graves, en especial cuando el recuento es inferior a 500 células/mm<sup>3</sup> (v. cap. 130). Aunque es frecuente la neutropenia secundaria a inhibición de la médula ósea por virus o por medicamentos, también existen causas genéticas de la misma. La neutropenia congénita primaria se presenta en general durante el primer año de vida en forma de celulitis, abscesos perirrectales o estomatitis debidas a *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa*. Pueden producirse episodios de infección grave como bacteriemia y meningitis. Pese a que se desconoce el defecto genético subyacente, el examen de la médula ósea muestra un defecto en la maduración de los precursores mieloides. La mayoría de las formas de neutropenia congénita son autonómicas dominantes, pero otras formas se asocian con mutaciones autosómicas recesivas, como algunas formas de síndrome de Kostmann (v. cap. 130) y de síndrome de Shwachman-Diamond (v. cap. 468). La neutropenia cíclica, que puede asociarse con un trastorno autosómico dominante hereditario o una mutación esporádica de novo, se manifiesta como ciclos fijos de neutropenia grave intercalados entre períodos con recuento normal de granulocitos. A menudo, el recuento de neutrófilos se ha normalizado cuando el paciente presenta los síntomas, dificultando el diagnóstico. Habitualmente

te, los ciclos se dan cada 21 días (rango 14-36 días), con una duración de la neutropenia de 3-6 días. Con frecuencia la enfermedad se caracteriza por úlceras añosas recurrentes y estomatitis durante los períodos de neutropenia. Sin embargo, puede producirse una enfermedad diseminada con miositis o celulitis necrosante grave y enfermedad sistémica, en especial por *Clostridium septicum* o *Clostridium perfringens*. Muchos de los síndromes de neutropenia responden al factor estimulante de colonias.

Los defectos en la adhesión leucocitaria se deben a defectos en la cadena **f<sub>3</sub>** de la integrina (CD 18), implicada en el proceso de agregación y adhesión de los neutrófilos a la superficie endotelial (v. cap. 129). En la forma más grave existe una ausencia absoluta de CD18. Los niños afectados presentan una historia de retraso en la caída del cordón y de infecciones recurrentes de la piel, la mucosa oral y el tracto genital a temprana edad. También puede producirse ectima gangrenoso y pioderma gangrenoso. Como se trata de un defecto en la migración de leucocitos y en la adhesión en el área afectada, el recuento de neutrófilos en sangre periférica en general es muy elevado, pese a que no se encuentra pus en el lugar de infección. La supervivencia sin trasplante es inferior a los 10 años.

**TABLA 177-2. Causas más frecuentes de infecciones en niños inmunodeprimidos**

#### BACTERIAS AEROBIAS

*Acinetobacter*  
*Bacillus*  
*Burkholderia cepacia*  
*Citrobacter*  
*Corynebacterium*  
*Enterococcus faecalis*  
*Enterococcus faecium*  
*Escherichia coli*  
*Haemophilus influenzae* tipo b  
*Klebsiella* spp.  
*Listeria monocytogenes*  
*Mycobacterium* spp.  
*Neisseria meningitidis*  
*Nocardia*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Staphylococcus aureus*  
*Staphylococcus coagulasa negativo*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus*, grupo viridans

#### BACTERIAS ANAEROBIAS

*Bacillus*  
*Clostridium*  
*Fusobacterium*  
*Propionibacterium*  
*Peptococcus*  
*Peptostreptococcus*  
*Veillonella*

#### HONGOS

*Aspergillus*  
*Candida albicans*  
Otras *Candida*  
*Cryptococcus neoformans*  
*Zygomycetes* (*Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*)

#### VIRUS

*Adenovirus*  
*Citomegalovirus*  
*Virus Epstein-Barr*  
*Virus herpes simple*  
*Virus herpes humano 6*  
Virus respiratorios y entéricos adquiridos en la comunidad  
*Virus varicela-zóster*

#### PROTOZOOS

*Cryptosporidium parvum*  
*Giardia lamblia*  
*Toxoplasma gondii*  
*Pneumocystis carinii*

La enfermedad granulomatosa crónica es una disfunción hereditaria de los neutrófilos que puede asociarse con el cromosoma X o ser autosómica recesiva (v. cap. 129). Los neutrófilos presentan defectos en la función de la nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa, que impide a las células mieloides generar superóxido y, por tanto, dificulta su función de lisis intracelular. Así, los microbios que destruyen su propio peróxido de hidrógeno, como *S. aureus*, *Serratia marcescens*, *Burkholderia cepacia* y *Aspergillus*, causan infecciones recurrentes en estos niños, en especial pulmonares, hepáticas y óseas. La profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol y con interferón  $\gamma$  humano recombinante (IFN- $\gamma$ ) reduce sustancialmente la incidencia de infecciones graves. Además, muchos especialistas recomiendan la profilaxis contra *Aspergillus* con itraconazol o voriconazol. Los pacientes con infecciones de alto riesgo vital también mejoran como consecuencia del tratamiento agresivo con transfusiones de leucocitos, además de los fármacos antimicrobianos dirigidos contra patógenos específicos.

### DEFECTOS EN LA OPSONIZACIÓN O DEFICIENCIA DEL COMPLEMENTO

Los niños con asplenia congénita, disfunción esplénica debida a hemoglobinopatías, como la anemia de células falciformes o los esplenectomizados, presentan más riesgo de sufrir infecciones graves por bacterias encapsuladas y protozoos de transmisión sanguínea como *Plasmodium* y *Babesia*. En estos pacientes se debe considerar la profilaxis para infección bacteriana con penicilina, en particular en los niños de menos de 5 años. Los organismos que con más frecuencia producen infección incluyen *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Salmonella*. Estos agentes pueden producir sepsis, neumonía, meningitis y osteomielitis. Los defectos en los primeros componentes del sistema del complemento, en particular C2 y C3, también se asocian con infecciones graves por estas bacterias. Los defectos en los componentes lúiales del complemento (C5, C6, C7, C8 y C9) se asocian con infecciones recurrentes por *Neisseria*. Los pacientes con deficiencia del complemento también presentan una mayor incidencia de trastornos autoinmunitarios. Se deben administrar las vacunas contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* a todos los niños con anomalías en la opsonización o en las vías del complemento.

### DEFECTOS DE LA CÉLULA B (DEFICIENCIAS HUMORALES)

Las deficiencias de anticuerpos constituyen la mayor parte de las inmunodeficiencias en los humanos (v. cap. 123). Los pacientes con defectos en la célula B del sistema inmunitario son incapaces de producir respuestas de anticuerpos adecuadas y presentan anomalías que van desde la agammaglobulinemia completa hasta la incapacidad de producir anticuerpos contra un antígeno específico u organismo. Las deficiencias de anticuerpos encontradas en los niños con enfermedades tales como agammaglobulinemia ligada al cromosoma X o inmunodeficiencia común variable predisponen a infecciones por organismos encapsulados como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b. Otras bacterias también pueden causar problemas en estos niños (v. tabla 177-2). Aunque la mayoría de las otras clases de microbios no son problemáticas en estos pacientes, existen notables excepciones. Los rotavirus pueden producir diarrea crónica y los enterovirus pueden diseminarse y dar lugar a una meningoencefalitis crónica. Se han dado casos de polio paralítica tras la inmunización con vacuna de polio vivo. Además, las infecciones protozoarias como la giardiasis pueden ser graves y persistentes. Los niños con defectos en las células B pueden desarrollar bronquiectasias con el tiempo tras infecciones pulmonares recurrentes o crónicas.

Los niños con alteraciones de los anticuerpos en general permanecen asintomáticos hasta los 5-6 meses de edad, cuando comienzan a disminuir los anticuerpos maternos pasivos. En ese momento comienzan a presentar episodios recurrentes de otitis media, bronquitis, neumonía, bacteriemia y meningitis. La mayoría de estas infecciones responde bien a la antibioterapia, lo cual puede retrasar el diagnóstico de deficiencia de

anticuerpos. Se debe realizar detección selectiva con medida de los niveles de inmunoglobulinas a los niños, en particular los varones, que requieran una sonda timpánica antes de los 2 años de edad por episodios repetidos de otitis media (p. ej., tres o más episodios en 6 meses, o cuatro o más en 12 meses).

El significado de las **deficiencias específicas de subclases de inmunoglobulina G (IgG)** se conoce peor, y es muy controvertido. Estas deficiencias se observaron por primera vez en la sangre de adultos sanos donantes de sangre en los que no se documentó una mayor susceptibilidad a infecciones. Sin embargo, se han identificado deficiencias específicas de IgG que se asocian con una mayor predisposición a sufrir infección bacteriana sinopulmonar recurrente, bacteriemia, meningitis, osteomielitis y pioderma. El déficit de la subclase IgG<sub>2</sub> se asocia con una menor producción de anticuerpos tras la exposición a antígenos polisacáridos, ya sea tras la vacuna o después de una infección por organismos con cápsula polisacárida como *S. pneumoniae* y *H. influenzae* tipo b.

El **déficit selectivo de IgA** conduce a una menor producción de anticuerpo de secreción en las membranas mucosas (v. cap. 123). Aunque la mayoría de los pacientes no presentará más riesgo de infección, algunos tendrán enfermedad leve o moderada en las barreras mucosas. Así pues, las infecciones recurrentes sinopulmonares y las gastrointestinales serán las manifestaciones clínicas principales. Estos pacientes también tienen una incidencia mayor de alergias y de trastornos autoinmunitarios en comparación con la población normal.

El **síndrome hiper-IgM** se debe a un defecto en el ligando CD40 de la célula T y se asocia con una menor producción de IgG y de IgA (v. cap. 123). Por otra parte, también puede presentarse neutropenia recurrente, anemia hemolítica o anemia aplásica. De forma similar a lo que sucede con los que padecen agammaglobulinemia, estos pacientes tienen más riesgo de infección sinopulmonar, de neumonitis por *Pneumocystis carinii* y de infección intestinal por *Cryptosporidium*.

La reposición de anticuerpos con **inmunoglobulina intravenosa (IGIV)** constituye el tratamiento de mantenimiento de la mayoría de los déficit primarios de anticuerpos. La excepción la constituye el déficit de IgA, ya que quienes lo padecen pueden desarrollar anticuerpos contra las pequeñas cantidades de IgA presentes en las preparaciones habituales de IGIV, lo que supone un mayor riesgo de anafilaxia. La profilaxis con regímenes específicos de antibióticos es un aspecto controvertido y debe individualizarse en los casos de pacientes que no responden al tratamiento de reposición con inmunoglobulinas.

## DEFECTOS EN LA CÉLULA T (INMUNIDAD CELULAR)

Los defectos primarios en la inmunidad celular, ya sean aislados o, más frecuentemente, combinados con defectos en la inmunidad humoral, se presentan de forma temprana en la vida del niño y aumentan la susceptibilidad a infecciones virales, micóticas y protozoarias. Las manifestaciones clínicas incluyen diarrea crónica, candidiasis mucocutánea y neumonía, rinitis y otitis media recurrentes. En la hipoplasia tímica (síndrome de DiGeorge), la hipoplasia o aplasia del timo y de las glándulas paratiroides se produce durante el desarrollo fetal asociado a la presencia de otras anomalías congénitas (v. cap. 124). Los signos de presentación del síndrome de DiGeorge son habitualmente hipocalcemia y alteraciones cardíacas, lo que debe indicar una evaluación del sistema inmunitario de células T. La **candidiasis mucocutánea crónica** es una inmunodeficiencia rara que se asocia sobre todo con disfunción de células T. Quienes la padecen pueden no manifestar hipersensibilidad retardada en las pruebas cutáneas para *Candida* a pesar de sufrir una infección crónica superficial por levaduras, pero no parecen presentar un mayor riesgo de infección sistémica. Las endocrinopatías se asocian frecuentemente con la candidiasis mucocutánea crónica.

## DEFECTOS COMBINADOS DE LAS CÉLULAS B Y T

Los pacientes con defectos en ambos componentes, B y T, del sistema inmunitario presentan un espectro variable de enfermedades que de-

pende de la gravedad de la alteración de base (v. cap. 125). La inmunodeficiencia completa es propia del **síndrome de inmunodeficiencia combinada (SIDC)**, mientras que los defectos parciales son propios de otras patologías, como la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome hiper TgE y el síndrome de inmunodeficiencia ligada al cromosoma X. Los niños afectados con el SIDC presentan infecciones de repetición durante los 6 primeros meses de vida causadas por una serie de bacterias, hongos y virus. El retraso en el crecimiento, la diarrea crónica, la candidiasis mucocutánea o sistémica, la neumonitis por *P. carinii* o la infección por citomegalovirus son habituales en etapas tempranas de la vida de estos niños. Los anticuerpos maternos confieren cierta protección contra las bacterias durante los primeros meses de vida, pero posteriormente los pacientes se vuelven susceptibles a los organismos grampositivos y gramnegativos. La exposición a vacunas de virus vivos también puede dar lugar a una infección diseminada. Sin trasplante de células madre la mayoría de estos niños sucumbe ante una infección oportunista en el primer año de vida.

Los niños con **ataxia-telangiectasia** desarrollan infecciones sinopulmonares de repetición que comienzan de forma tardía por bacterias y virus respiratorios. Por otra parte, estos niños tienen una mayor incidencia de neoplasias. El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que se asocia con un número reducido de linfocitos CD3, supresión moderada de las respuestas mitógenas y alteración de la respuesta de anticuerpos ante antígenos polisacáridos. Por esta razón, son frecuentes las infecciones por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* o *P. carinii*. Además, los varones afectados presentan trombocitopenia y eczema. Los niños con síndrome hiper IgE tienen niveles de IgE muy elevados y episodios recurrentes de abscesos cutáneos, pulmonares y musculoesqueléticos por *S. aureus*. Las anomalías en los anticuerpos son notables, presentando además una marcada eosinofilia y una pobre respuesta celular a los neoantígenos, así como un mayor riesgo de infecciones micóticas.

## 1172 • INFECCIONES EN LAS INMUNODEFICIENCIAS ADQUIRIDAS

Las inmunodeficiencias pueden adquirirse secundariamente como resultado de infecciones o como consecuencia de patologías subyacentes, como neoplasias, fibrosis quística, diabetes mellitus, anemia de células falciformes o malnutrición. Los fármacos inmunosupresores que se utilizan para evitar el rechazo de los trasplantes, la enfermedad injerto contra huésped (EICH) tras el trasplante de células madre (v. cap. 136) o para tratar neoplasias, hacen que el huésped sea vulnerable a las infecciones. Del mismo modo, los medicamentos empleados para controlar el colágeno vascular u otras enfermedades autoinmunes, pueden incrementar el riesgo de desarrollar infección. Finalmente, cualquier otro proceso que interrumpa o inhiba las barreras mucosa y cutánea (quemaduras, cirugía, catéteres) puede considerarse un riesgo adquirido de infección.

## INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA A PARTIR DE AGENTES INFECCIOSOS

La infección por el VIH, el agente causal del SIDA, es la causa infecciosa más importante de inmunodeficiencia adquirida (v. cap. 273). Sin tratamiento, los graves efectos del VIH sobre las células T conducen a una mayor susceptibilidad al mismo tipo de infecciones que en las inmunodeficiencias primarias de células T.

Otros organismos también pueden alterar el sistema inmunitario de forma temporal. La neutropenia transitoria asociada con virus adquiridos en la comunidad produce, en raras ocasiones, una infección bacteriana significativa. Se pueden producir infecciones secundarias debido a un trastorno de la inmunidad o a una alteración de la inmunidad de la mucosa normal, como demuestra el aumento del riesgo de neumonía por *S. pneumoniae* tras la infección por el virus influenza y de eulitis por *Streptococcus* del grupo A y fascitis tras la varicela.



## NEOPLASIAS

El sistema inmunológico de los niños con neoplasias se ve comprometido por el tratamiento del cáncer y, en algunas ocasiones, por los efectos directos del cáncer en sí mismo. El tipo, duración e intensidad del tratamiento antineoplásico continúan siendo los principales factores de riesgo de infección en estos niños, y con frecuencia afectan más de una rama del sistema inmunológico (v. tabla 177-2). Además, la presencia de alteraciones en las membranas mucosas, los catéteres, la malnutrición, la exposición prolongada a antibióticos y las hospitalizaciones frecuentes aumentan el riesgo de infección en estos niños.

Aunque pueden afectarse varias ramas del sistema inmunitario, la alteración más frecuentemente asociada con infección en los niños que padecen cáncer es la **neutropenia**. El grado y duración de la neutropenia se han considerado siempre factores predictores fiables del riesgo de infección en los niños con tratamiento antineoplásico. El riesgo es mayor en los pacientes con recuento de neutrófilos inferior a 500 células/mm<sup>3</sup>. Los recuentos mayores de 500 células/mm<sup>3</sup> pero inferiores a 1.000 células/mm<sup>3</sup> también confieren más riesgo, aunque en menor grado. La falta de neutrófilos puede dar lugar a una ausencia de reacción inflamatoria; así, la fiebre puede constituir la única manifestación de la infección. Por este motivo, la ausencia de signos y síntomas no siempre es de fiar y se requiere iniciar antibioterapia empírica (fig. 177-1).

Como los pacientes con fiebre y neutropenia pueden presentar únicamente signos y síntomas sutiles de infección, la presencia de fiebre indica un examen físico concienzudo que preste especial atención a la orofaringe, los pulmones, el periné y el ano, la piel, los lechos ungüales y

los lugares de inserción de catéteres intravasculares. También deben obtenerse unas pruebas de laboratorio mínimas que incluyan hemograma, urea y creatinina y transaminasas. Se deben extraer muestras para hemocultivo de cada puerta de entrada de catéter venoso central. Debería considerarse igualmente la obtención de muestras de sangre venosa periférica para hemocultivo. Si existe algún síntoma clínico asociado se deben realizar otros estudios microbiológicos: aspirado nasal para virus en los pacientes con clínica de vías respiratorias altas; examen de heces para rotavirus en los meses correspondientes y para *Clostridium difficile* en los casos de diarrea; urocultivo en los niños pequeños o en los mayores con urgencia miccional, polaquiuria, disuria o hematuria, y biopsia y cultivo de las lesiones cutáneas. Se realizarán radiografías de tórax en todos los sujetos con clínica respiratoria, aunque los infiltrados pulmonares pueden estar ausentes en los niños con neutropenia. Cuando presentan rinorrea prolongada se ordenarán radiografías de senos paranasales. También se considerará la realización de TC abdominal en los casos de neutropenia grave y dolor abdominal para evaluar una posible tiflitis. Se considerará la realización de biopsias para citología, tinción de Gram y cultivo ante lesiones halladas durante el estudio endoscópico o ante nodulos pulmonares en la radiografía de tórax.

Antes del empleo rutinario de la antibioterapia empírica en los casos de fiebre y neutropenia, se llegaba a encontrar un foco de infección en el 75% de los niños con fiebre y neutropenia. En la actualidad, los patógenos más frecuentes son los cocos grampositivos; no obstante, los organismos gramnegativos, como *P. aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella*, pueden producir infecciones graves y deben ser tenidos en cuenta en la antibioterapia empírica. Otros patógenos gramnegativos,

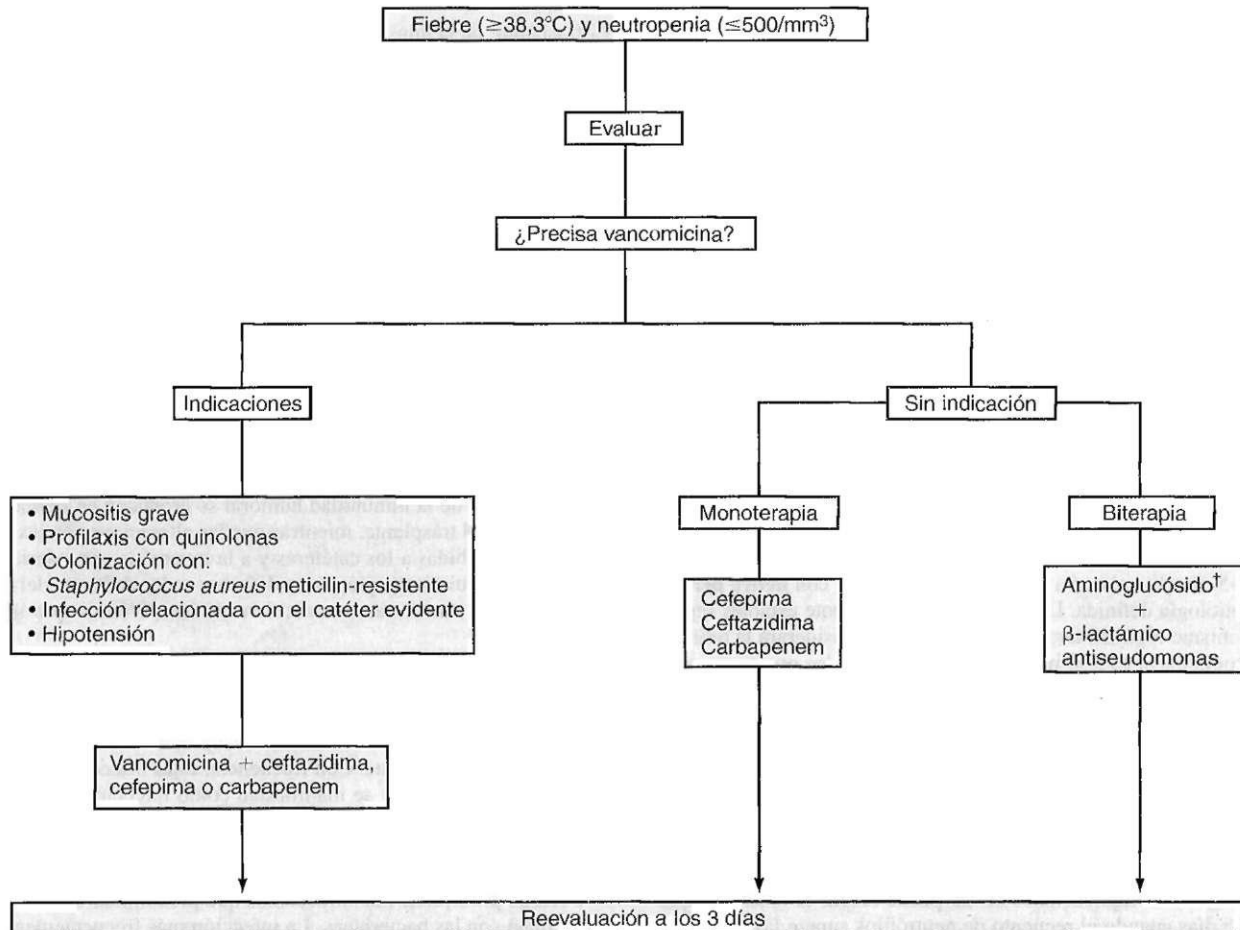


Figura 177-1. Guía para el tratamiento inicial del paciente neutropénico con fiebre. La cefepima o meropenem pueden ser tan eficaces como ceftazidima o imipenem en monoterapia. Se deben evitarlos aminoglucósidos si el paciente también está recibiendo fármacos nefrotóxicos, ototóxicos o bloqueantes neuromusculares; si tiene disfunción renal o electrolítica grave, o si se sospecha que tiene meningitis (debido a la mala perfusión a través de la barrera hematoencefálica). (Adaptada de Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP y cois.: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-751.)

como *Enterobacter* y *Acinetobacter*, están aumentando su prevalencia. Los estafilococos coagulasa negativos con frecuencia causan infecciones en estos niños, en relación con los catéteres venosos centrales, pero estas infecciones habitualmente son indolentes y un pequeño retraso en la instauración del tratamiento normalmente no empeorará los resultados. Otras bacterias grampositivas, como *S. aureus* y *S. pneumoniae*, causan infecciones fulminantes y requieren tratamiento precoz. Los estreptococos del grupo *Viridans* son patógenos comunes en los pacientes con mucositis, que se suele asociar con la citarabina y el uso de antibióticos selectivos, como las quinolonas, y que pueden presentarse como un shock séptico agudo. Los pacientes con neutropenia prolongada que han recibido antibioterapia de amplio espectro tienen mayor riesgo de infecciones fúngicas oportunistas, en especial por *Candida* y *Aspergillus*.

**FIEBRE Y NEUTROPENIA.** El tratamiento de la neutropenia febril implica el uso de antibioterapia empírica, que disminuye el riesgo de sepsis y de shock séptico y las secuelas de SDRA, la disfunción orgánica y la muerte. En 2002, la Infectious Diseases Society of America publicó extensas guías para el uso de antimicrobianos en los pacientes neutropénicos niños y adultos con cáncer (v. fig. 177-1). La primera línea de tratamiento debe tener en cuenta los tipos de microbios esperados y los patrones de resistencia locales. Por otra parte, la elección del antibiótico puede verse limitada por circunstancias específicas, como las alergias medicamentosas o la disfunción hepática o renal. El uso empírico de antibióticos por vía oral ha demostrado ser seguro en algunos adultos con bajo riesgo que no muestran signos de foco bacteriano ni de enfermedad significativa (p. ej., convulsiones, hipotensión, cambios en el nivel de conciencia) y en los que se prevé una recuperación rápida de la médula ósea. Sin embargo, en el caso de los niños no se dispone de suficientes datos que validen esta práctica, por lo que actualmente no se recomienda. La elección entre el tratamiento intravenoso en monoterapia o politerapia depende de la gravedad de la enfermedad, los antecedentes personales de colonizaciones previas con organismos resistentes y la presencia obvia de infección relacionada con el catéter. Se añade vancomicina al tratamiento empírico si el paciente presenta hipotensión u otra evidencia de shock séptico, infección relacionada con el catéter obvia, colonización con *S. aureus* melicilín-resistente o si el paciente tiene alto riesgo de infección por estreptococos del grupo viridans (mucositis grave, leucemia mieloide aguda o tratamiento previo con quinolonas). La monoterapia con cefepima, ceftazidima, un carbapenem (p. ej., imipenem, cilastatina o meropenem) o piperacilina-tazobactam presenta la misma eficacia.

Al margen de cuál sea el régimen terapéutico elegido, es de vital importancia evaluar de forma cuidadosa y continua la respuesta del paciente a la misma, el desarrollo de infecciones secundarias y efectos secundarios. Los pacientes sin etiología definida que permanecen afebriles al cabo de los primeros 3-5 días de tratamiento y clínicamente estables con un recuento de neutrófilos por encima de 100 células/mm<sup>3</sup> pueden cambiar el régimen terapéutico por otro vía oral (p. ej., cefixima o amoxicilina/clavulánico) y deben ser tratados durante un mínimo de 7 días. No obstante, si persisten o progresan los síntomas o si los neutrófilos permanecen muy bajos, se debe continuar con el mismo régimen antibiótico intravenoso.

A los 3-5 días se volverá a evaluar a los pacientes con **fiebre persistente** sin etiología definida. Los que estén clínicamente estables seguirán con el mismo régimen terapéutico, aunque se considerará la retirada de la vancomicina si ésta se incluyó al comienzo. A los que permanezcan febriles y con progresión clínica se les añadirá vancomicina si ésta no formaba parte del tratamiento inicial y existen ciertos factores de riesgo, y se considerará el cambio de los otros antibióticos. Además, si la fiebre persiste durante más de 5 días, se suele añadir un **antifúngico**, como un producto de anfotericina. Se están desarrollando estudios que comparan la caspofungina con la anfotericina liposomal en niños con neoplasia y neutropenia febril. Como no todas las fiebres son de etiología bacteriana o fúngica, a los pacientes con fiebre persistente sin causa identificada y sin complicaciones se les puede retirar la antibioterapia durante 4-5 días cuando el recuento de neutrófilos supere las 500 células/mm<sup>3</sup>. Los pacientes clínicamente estables sin etiología identificada pero con neutropenia persistente tras 2 semanas de tratamiento pueden suspender su tratamiento, siempre que reciban una observación estrecha y continua.

No está indicado el empleo de **fármacos antivirales** en los casos de fiebre y neutropenia si no existe evidencia de enfermedad viral específica. Las lesiones de herpes simple o de varicela-zóster merecen ser tratadas para disminuir el tiempo de curación; aunque no sean la causa de la fiebre, pueden constituir puertas de entrada de bacterias y hongos. Rara vez la causa de la fiebre en un niño con cáncer y neutropenia es el CMV. Si se sospecha infección por CMV se puede emplear ganciclovir, foscarnet o cidofovir, aunque el ganciclovir puede ser mielotóxico y el foscarnet y el cidofovir pueden ser nefrotóxicos (v. cap. 252). Si se identifica el virus influenza se debe administrar tratamiento específico con zanamivir, oseltamivir, rimantadina o amantadina (v. cap. 255).

El empleo de **factores de crecimiento hematopoyéticos** acorta la duración de la neutropenia pero no ha demostrado reducir la morbilidad ni la mortalidad. Por ello, las recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America de 2002 no propugnan el uso rutinario de estos factores en pacientes con neutropenia febril no complicada. Las infecciones se producen en niños con cáncer incluso sin neutropenia. La mayoría de las veces la etiología es viral; sin embargo, *P. carinii* puede causar neumonitis independientemente del recuento de neutrófilos. La profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol es una estrategia eficaz y debe realizarse en todos los niños que se someten a tratamiento antineoplásico (v. cap. 241). Los hongos ambientales, como *Cryptococcus*, *Histoplasma* y *Coccidioides*, también pueden producir infección. *Toxoplasma gondii* es un patógeno poco frecuente pero ocasional en los niños con cáncer. Las infecciones de los niños sanos (p. ej., *S. pneumoniae*, *Streptococcus* grupo A) también pueden afectar a los niños con cáncer, independientemente del recuento de neutrófilos.

## TRASPLANTE

El trasplante de células madre (médula ósea) y de órganos sólidos, incluidos el corazón, el hígado, el riñón, el pulmón, el páncreas y el intestino, es cada vez más empleado como tratamiento de diversas patologías. Los niños trasplantados tienen riesgo de contraer las mismas infecciones que afectan a los niños con inmunodeficiencias primarias. Aunque el tipo y momento de la infección tras el trasplante de órgano son generalmente similares en todos los receptores, existen algunas diferencias dependiendo del tipo de trasplante, la cantidad y el tiempo de administración de inmunosupresión y la inmunidad previa del niño frente a patógenos específicos.

**TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE.** Las infecciones en el curso del trasplante de células madre (TCM) se clasifican según se produzcan en el **período pretrasplante**, **preinjerto** (0-30 días tras el trasplante), **postinjerto** (30-100 días) o en el **período postrasplante tardío** (> 100 días). Los defectos específicos de las defensas del huésped que predisponen a infección y sus causas subyacentes varían en cada uno de estos períodos (tabla 177-3). La neutropenia y las alteraciones en la inmunidad celular y la disfunción de la inmunidad humoral se producen en momentos específicos tras el trasplante, mientras que las alteraciones en las barreras anatómicas, debidas a los catéteres y a la mucositis secundaria a la radiación o a la quimioterapia, crean defectos en las defensas del huésped que se manifiestan durante cualquiera de los períodos que siguen al trasplante.

**Período pretrasplante.** Los niños llegan al TCM con antecedentes heterogéneos de enfermedades subyacentes, de exposición a quimioterapia, de grado de inmunodepresión y de infecciones previas. Hasta un 12% de las infecciones en los adultos receptores de TCM ocurre durante el período pretrasplante. Con frecuencia, estas infecciones se deben a bacilos gramnegativos y se manifiestan como infecciones locales de la piel, tejidos blandos y tracto urinario. Es importante destacar que la infección durante este período no retrasa o afecta negativamente al injerto ni modifica su resultado.

**Período preinjerto.** Las infecciones que predominan en este período (0-30 días) son las bacterianas. La infección más frecuentemente documentada es la bacteriemia, que se produce en hasta el 50% de los TCM en los primeros 30 días que siguen al trasplante. La bacteriemia es en general secundaria a mucositis o a catéteres, pero puede estar asociada con neumonía. Asimismo, un 40% de los niños sometidos a TCM experi-

TABLA 177-3. Defectos en las defensas del huésped y patógenos comunes según el tiempo transcurrido después del trasplante de médula ósea y de células madre

| PERÍODO              | DEFECTO EN LAS DEFENSAS DEL HUÉSPED  | CAUSAS  | PATÓGENOS COMUNES   |
|----------------------|--|---|---|
| Pretrasplante        | Neutropenia<br>Anomalías en las barreras anatómicas  | Enfermedad subyacente<br>Quimioterapia previa   | Bacilos aerobios gramnegativos  |
| Preinjerto           | Neutropenia<br>Anomalías en las barreras anatómicas  | Quimioterapia<br>Radiación<br>Catéteres   | Cocos aerobios grampositivos<br>Bacilos aerobios gramnegativos<br><i>Candida</i><br><i>Aspergillus</i><br>Virus herpes simple (en pacientes previamente infectados)<br>Patógenos virales adquiridos en la comunidad |
| Postinjerto          | Anomalías en la inmunidad celular<br>Anomalías en las barreras anatómicas                                  | Quimioterapia<br>Fármacos inmunosupresores<br>Radiación<br>Catéteres<br>Donante de sangre de cordón no emparentado            | Cocos grampositivos<br>Bacilos aerobios gramnegativos<br>Citomegalovirus<br>Adenovirus<br>Patógenos virales adquiridos en la comunidad  |
| Postrasplante tardío | Recuperación retardada de la función inmunitaria (celular, humoral y anomalías en las barreras anatómicas) | Tiempo requerido para el desarrollo de la función inmunitaria relacionada con el donante<br>Enfermedad injerto contra huésped | <i>Pneumocystis carinii</i><br>Virus varicela-zóster<br><i>Streptococcus pneumoniae</i>   |

menta al menos una infección en el período preinjerto. Los cocos grampositivos, los bacilos gramnegativos, las levaduras y, con menor frecuencia, otros hongos causan infecciones en este período. En el 4-20% de los TCM se ha identificado *Aspergillus*, el cual se diagnostica por lo común en la tercera semana de neutropenia. Las infecciones causadas por los patógenos de creciente importancia *Fusarium* y *Pseudocillium boydii* se asocian con la neutropenia prolongada observada durante el período preinjerto.

Durante este período también se producen **infecciones virales**. En los adultos, la enfermedad vírica más frecuentemente observada es la reactivación del herpes simple, pero en los niños es menos habitual, lo que parece relacionarse con la ausencia del virus en el receptor antes del TCM. El antecedente de infección por herpes simple o la seropositividad al mismo constituyen indicaciones de profilaxis. La exposición nosocomial a patógenos virales adquiridos en la comunidad, incluyendo al virus sincitial respiratorio (VSR), influenza, adenovirus y rotavirus, es una fuente de infección importante en este período. Hay cada vez más evidencia de que los virus adquiridos en la comunidad son causa de aumentos en morbilidad y mortalidad entre los receptores de TCM en este período. El adenovirus es un patógeno particularmente importante que puede presentarse de forma temprana, aunque en general lo hace tras el injerto.

**Período postinjerto.** El defecto inmunitario predominante en este período es la alteración de la inmunidad celular. Por ello, los microorganismos clásicamente denominados «patógenos oportunistas» son los que predominan. El riesgo se ve acentuado en los 50-100 días postrasplante, cuando la inmunidad del huésped ha desaparecido y aún no se ha puesto en funcionamiento la del donante. La neumonía por *P. carinii* se presenta en este período si los pacientes no reciben profilaxis. La reactivación de *T. gondii*, causa rara de enfermedad en los receptores de TCM, también puede producirse en este período. La candidiasis hepatoesplénica también puede darse en este tiempo, aunque la siembra se produce habitualmente en la fase neutropénica.

El CMV es una de las causas de morbilidad y mortalidad entre los receptores de TCM. Al contrario que los pacientes sometidos a trasplantes de órgano sólido, los receptores de TCM que desarrollan una infección primaria o una reactivación de su virus latente pueden desarrollar una infección grave por citomegalovirus. El **adenovirus** es otro patógeno viral importante que se encuentra en hasta un 5% de los adultos y niños receptores de TCM y que causa enfermedad invasiva en el 20% de los casos. Los niños que han recibido trasplante de donantes no emparentados o de células de cordón no emparentado tienen una incidencia de hasta el 14% de infección por adenovirus durante este período postinjerto precoz. Los **poliovirus**, como el virus BK, se han reconocido con mayor frecuencia como causa de disfunción renal y

cistitis hemorrágica tras el trasplante de médula ósea. Las infecciones por otros patógenos adquiridos en la comunidad también se han asociado con mayor morbilidad y mortalidad en este período, similar al período preinjerto.

**Período postrasplante tardío.** La infección es poco frecuente transcurridos 100 días del trasplante, en ausencia de una enfermedad injerto contra huésped tardía. La presencia de esta enfermedad afecta significativamente a las barreras anatómicas y se asocia con defectos en la inmunidad humoral, esplénica y en la función de la inmunidad celular (v. cap. 136). Las infecciones virales, sobre todo la reactivación del virus varicela-zóster (VVZ), son responsables de un 40% de las infecciones durante este período. No obstante, las infecciones bacterianas, en particular las del tracto respiratorio superior e inferior, son la causa de un tercio de las infecciones. Estas pueden estar asociadas con deficiencias en la producción o síntesis de inmunoglobulinas, especialmente IgG<sub>2</sub>. Las micosis son las responsables de menos de un 20% de las infecciones confirmadas durante el período postrasplante tardío.

**TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO.** Los factores que predisponen a la infección tras un trasplante de órgano sólido incluyen los que estaban presentes antes del trasplante y los secundarios a los eventos intraoperatorios o postrasplante (tabla 177-4). Algunos de estos riesgos adicionales no pueden evitarse y otros adquiridos durante o tras la intervención dependen en ocasiones de decisiones o acciones de los miembros del equipo de trasplante. En la actualidad, la necesidad de emplear fármacos inmunosupresores potentes es el mayor factor de predisposición a infección en los transplantados. A pesar de los esfuerzos por desarrollar regímenes de inmunosupresión que prevengan o traten el rechazo con una mínima alteración de la inmunidad, todos los regímenes actualmente en uso interfieren con la capacidad del sistema inmunitario de combatir la infección. La mayoría de estos fármacos inmunosupresores busca ante todo controlar la respuesta inmunitaria celular; sin embargo, los regímenes pueden alterar muchos otros aspectos del sistema inmunitario del receptor del trasplante.

**DESARROLLO DE LAS INFECCIONES.** El momento en el que se desarrollan los distintos tipos de infección en general es predecible, independientemente de cuál sea el órgano trasplantado (tabla 177-5). De forma característica, las complicaciones infecciosas se desarrollan en uno de tres intervalos de tiempo: precoz (0-30 días tras el trasplante), intermedio (30-180 días o 1-6 meses) y tardío (> 180 días o >6 meses); la mayoría de las infecciones se produce en los primeros 180 días tras el trasplante. La tabla 177-5 debe emplearse como una pauta general de los tipos de infecciones encontrados, pero puede verse modificada debido a

**TABLA 177-4. Factores de riesgo de infección tras el trasplante de órgano sólido en los niños****FACTORES PRETRASPLANTE**

Edad del paciente  
 Enfermedad subyacente, malnutrición  
 Órgano específico trasplantado  
 Exposiciones previas a agentes infecciosos  
 Inmunizaciones previas

**FACTORES INTRAOPERATORIOS**

Duración de la cirugía  
 Exposición a productos sanguíneos  
 Problemas técnicos  
 Microorganismos transmitidos con el órgano del donante

**FACTORES POSTRASPLANTE**

Inmunosupresión  
 Inducción de inmunosupresión  
 Mantenimiento de la inmunosupresión  
 Aumento del tratamiento para el rechazo  
 Catéteres  
 Exposición nosocomial  
 Exposición comunitaria

las nuevas terapias inmunosupresoras o al empleo de profilaxis. Las infecciones precoces o tempranas suelen ser el resultado de complicaciones de la propia cirugía o de la presencia de catéteres. Las infecciones del período intermedio son complicaciones de la inmunosupresión, cuya mayor intensidad se alcanza durante los 6 primeros meses que siguen al trasplante. Éste es el período de mayor riesgo de infecciones por patógenos oportunistas, como el CMV y *P. carinii*. Las alteraciones anatómicas, como la estenosis bronquial y biliar, que se desarrollan como consecuencia de la cirugía del trasplante, también pueden predisponer a infecciones recidivantes que aparecen en este período de tiempo. Las infecciones que se desarrollan en el período tardío son la consecuencia de alteraciones anatómicas no corregidas, rechazo crónico o exposición a patógenos adquiridos en la comunidad. La infección debida a estos últimos patógenos, como el VSR, puede dar lugar a infecciones graves secundarias al estado de inmunodepresión del receptor del trasplante durante los períodos temprano e intermedio. En comparación con los períodos iniciales, las infecciones adquiridas en la comunidad durante el período tardío en general son benignas, ya que los niveles de immuno-

supresión son mantenidos a niveles significativamente menores. No obstante, ciertos patógenos, como el virus varicela-zóster (VVZ) y el virus Epstein-Barr (VEB), pueden producir infecciones graves incluso en el período tardío.

**INFECCIONES POR BACTERIAS Y HONGOS.** Aunque las infecciones por bacterias y hongos en los trasplantados presentan importantes diferencias según el tipo de injerto, hay varios principios que se pueden aplicar de forma global a todos los receptores de trasplantes. Las infecciones bacterianas y micóticas tras el trasplante de órganos suelen ser una consecuencia directa de la cirugía, de la rotura de la barrera anatómica, de la presencia de un cuerpo extraño, de un estrechamiento anatómico anómalo o de una obstrucción. Exceptuando las infecciones relacionadas con los catéteres, los focos de infección bacteriana suelen situarse en el órgano trasplantado o cerca de él. Las infecciones tras un trasplante abdominal (p. ej., hígado, intestino o riñón) suelen producirse en el abdomen o en la herida quirúrgica. Los patógenos suelen ser bacterias gramnegativas entéricas, *Enterococcus* y ocasionalmente *Candida*. Las infecciones en los trasplantes torácicos (p. ej., corazón, pulmón) se producen por lo común en el tracto respiratorio inferior o en la herida quirúrgica. Los patógenos asociados con estas infecciones incluyen a *S. aureus* y bacterias gramnegativas. Los pacientes sometidos a trasplante pulmonar por fibrosis quística presentan una elevada tasa de complicaciones infecciosas, ya que con frecuencia están colonizados con *P. aeruginosa* o *Aspergillus* antes del trasplante. Aunque se hayan retirado los pulmones quísticos infectados, los senos paranasales y las vías respiratorias superiores siguen estando colonizados con los mismos patógenos y no son raras las reinfecciones de los pulmones trasplantados. Los niños receptores de órganos habitualmente han estado hospitalizados durante largos períodos de tiempo y han recibido abundantes antibióticos, por lo que el aislamiento de bacterias con múltiples resistencias a antibióticos suele ser habitual tras cualquier tipo de trasplante de órgano. Las infecciones por *Aspergillus* son menos frecuentes pero pueden producirse tras el trasplante de cualquier órgano y se asocian con elevada morbilidad y mortalidad.

**INFECCIONES VIRALES.** Los patógenos virales, en especial los virus herpes, son una causa mayor de morbilidad y mortalidad tras el trasplante de órganos sólidos. El patrón de enfermedad asociado con cada patógeno viral individual es similar en todos los receptores de órganos. Sin embargo, la frecuencia, el modo de presentación y la gravedad difieren según el tipo de órgano trasplantado y el estado serológico pretrasplante del receptor.

**TABLA 177-5. Desarrollo de las complicaciones infecciosas tras el trasplante de órgano sólido**

| PERIODO TEMPRANO (0-30 DÍAS)   | PERIODO INTERMEDIO (1-6 MESES)  | PERIODO TARDÍO (>6 MESES)   |
|--|---|---|
| <b>Infecciones bacterianas</b><br>Bacilos entéricos gramnegativos<br>Intestino delgado, hígado, corazón del neonato<br><i>Pseudomonas</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Stenotrophomonas</i> ,<br><i>Alcaligenes</i><br>Pulmón con fibrosis quística<br>Organismos grampositivos<br>Todo tipo de trasplantes<br><b>Infecciones micóticas</b><br>Todo tipo de trasplantes<br><b>Infecciones virales</b><br>Virus herpes simple<br>Todo tipo de trasplantes<br>Virus respiratorios nosocomiales<br>Todo tipo de trasplantes | <b>Infecciones virales</b><br>Citomegalovirus<br>Todo tipo de trasplantes<br>Receptor seronegativo de donante seropositivo<br>Virus Epstein-Barr<br>Todo tipo de trasplantes (grupo de alto riesgo:<br>Intestino delgado)<br>Receptor seronegativo<br>Virus varicela-zóster<br>Todo tipo de trasplantes<br><b>Infecciones oportunistas</b><br><i>Pneumocystis carinii</i><br>Todo tipo de trasplantes<br><i>Toxoplasma gondii</i><br>Receptor seronegativo de trasplante cardíaco <<br>donante seropositivo<br><b>Infecciones bacterianas</b><br><i>Pseudomonas</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Stenotrophomonas</i> ,<br><i>Alcaligenes</i><br>Pulmón con fibrosis quística<br>Bacilos entéricos gramnegativos<br>Intestino delgado | <b>Infecciones virales</b><br>Virus Epstein-Barr<br>Todo tipo de trasplantes, pero menos riesgo que en<br>período intermedio<br>Virus varicela-zóster<br>Todo tipo de trasplantes<br><b>Infecciones virales adquiridas en la comunidad</b><br>Todo tipo de trasplantes<br><b>Infecciones bacterianas</b><br><i>Pseudomonas</i> , <i>Burkholderia</i> , <i>Stenotrophomonas</i> ,<br><i>Alcaligenes</i><br>Pulmón con fibrosis quística<br>Receptores de pulmones con rechazo crónico<br>Bacteriemia por bacilos gramnegativos<br>Intestino delgado<br><b>Infecciones micóticas</b><br><i>Aspergillus</i><br>Trasplantes de pulmón con rechazo crónico |



Los patógenos virales se pueden catalogar en reactivaciones en el huésped o virus asociados al donante, como el CMV y el VEB, o como virus adquiridos en la comunidad. En el caso de CMV y de VEB, la infección primaria tras el trasplante se asocia con una importante morbilidad y mortalidad. El riesgo más elevado lo corre el huésped sin trasplante previo que recibe un órgano de un donante previamente infectado por uno de estos virus. Esta «circunstancia de desajuste» es con frecuencia una causa de enfermedad grave. No obstante, aunque el donante sea CMV o VEB negativo, estas infecciones pueden adquirirse a partir de un contacto estrecho o a través de productos sanguíneos. La reactivación de una cepa latente en el huésped o la sobreinfección por una cepa nueva suele producir una enfermedad más leve, a menos que el paciente esté muy inmunodeprimido, como ocurre durante el tratamiento de los rechazos importantes. El CMV es uno de los patógenos virales más frecuentemente reconocidos en el trasplante y sigue siendo una causa importante de patología en el trasplante de órgano sólido. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde un síndrome de fatiga y fiebre hasta una enfermedad diseminada que afecte al pulmón, al hígado y al tracto gastrointestinal. Cada vez se reconoce más la infección por VEB como otra complicación importante del trasplante de órgano sólido que va desde un síndrome mononucleósido moderado hasta el trastorno linfoproliferativo diseminado postrasplante (TLPT). El TLPT es más frecuente en los niños que en los adultos, ya que la primoinfección por VEB en los inmunodeprimidos origina más fácilmente trastornos proliferativos descontrolados, incluido el linfoma postrasplante. Otros virus, como el adenovirus, pueden estar asociados al donante pero son menos frecuentes. Los patógenos virales asociados al donante, como el virus de la hepatitis B, el de la hepatitis C y el VIH, son extremadamente raros en la actualidad debido a cribado exhaustivo de los donantes.

Los virus adquiridos en la comunidad, incluidos los virus respiratorios (p. ej., VSR, influenza, adenovirus y parainfluenza) y los virus entéricos (p. ej., enterovirus, rotavirus), pueden ser causas de patología importante en los niños trasplantados. En general, los factores de riesgo de enfermedad grave son la edad joven, la adquisición de la infección tempranamente tras el trasplante y la supresión inmunitaria aumentada. En ausencia de estos factores de riesgo, la infección tiene un curso similar a la que se produce en los niños inmunocompetentes. Sin embargo, algunos virus adquiridos en la comunidad, como el adenovirus, se han asociado a disfunción del injerto, incluso cuando son adquiridos en el período tardío tras el trasplante.

**PATÓGENOS OPORTUNISTAS.** Los niños sometidos a trasplante de órganos sólidos también presentan mayor riesgo de infecciones sintomáticas por patógenos que habitualmente no suelen causar enfermedad clínica en el huésped inmunocompetente. Aunque se suelen producir en el período intermedio, estas infecciones también pueden presentarse en el período tardío en aquellos pacientes que requieren niveles elevados y prolongados de inmunosupresión. *P. carinii* es una causa reconocida de neumonía después de trasplante de órgano sólido, aunque la profilaxis de rutina ha eliminado este problema. *T. gondii* puede complicar trasplantes cardíacos debido al tropismo del organismo por el músculo cardíaco y el riesgo de transmisión desde el donante, pero rara vez complica otro tipo de trasplantes.

## 1773 • PREVENCIÓN DE INFECCIONES EN LOS HUÉSPEDES INMUNOCOMPROMETIDOS

No se pueden prevenir totalmente las infecciones en los niños con defectos en una o más ramas del sistema inmunitario, pero se pueden tomar ciertas medidas que disminuyen el riesgo de infección. La reposición de inmunoglobulinas resulta beneficiosa en los niños con deficiencias primarias de células B y el IFN- $\gamma$  y la trimetoprima-sulfametoxazol reducen el número de infecciones en los niños con enfermedad granulomatosa crónica. Del mismo modo, los niños con defectos en la inmunidad celular debido a procesos primarios, infección por VIH avanzada o al uso de inmunosupresores se benefician de la profilaxis contra *P. carinii*. Las inmunizaciones previenen muchas infecciones y son de importancia en niños inmunodeprimidos. El mejor momento

para administrar las inmunizaciones es antes de cualquier tratamiento que pueda comprometer el sistema inmunitario del niño; sin embargo, esto no siempre es posible, como ocurre en los defectos inmunitarios primarios o en los niños que requieren trasplantes en etapas tempranas de su vida.

Los niños con inmunodeficiencias constituyen un grupo heterogéneo, sin embargo, se pueden aplicar de forma general algunos principios de prevención. Las vacunas inactivadas no implican un mayor riesgo de efectos secundarios, aunque pueden ser menos eficaces debido a la alteración de la respuesta inmunitaria. En la mayoría de los casos, los niños con inmunodeficiencias deberían recibir todas las vacunas inactivadas recomendadas. Las vacunas de virus vivos atenuados pueden producir enfermedad en algunos niños inmunodeprimidos, por lo que se deben utilizar inmunizaciones alternativas siempre que sea posible, como la vacuna de la polio inactivada en vez de la vacuna oral con virus vivo. De forma general, las vacunas de virus vivos no deben emplearse en los niños con anomalías primarias de las células T. No obstante, en algunas circunstancias en las que la infección por la forma salvaje del virus puede ser grave se aconseja vacunar, aunque sea con vacuna de virus vivo. Los niños con VIH y un porcentaje de CD4 superior al 15% deben recibir la vacuna del sarampión, así como la de la varicela si el porcentaje de CD4 es superior al 15%. Además de las vacunas de rutina, a los niños inmunocomprometidos se les deben administrar también otras vacunas. Por ejemplo, los niños con disfunción esplénica recién diagnosticada o déficit del complemento deben recibir la vacuna del meningococo y la vacuna polisacárida neumocócica, además de la vacuna conjugada rutinaria. Se aconseja vacunar contra la gripe a los niños inmunodeprimidos y a sus contactos, con el fin de reducir el riesgo de transmisión al niño.

- American Academy of Pediatrics: Passive and active immunization. In Pickering LK (editor): *Red Book 2006: Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, pp 1-103.
- Benjamin DK Jr, Miller WC, Bayliff S, et al: Infections diagnosed in the first year after pediatric stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:227-234.
- Buckley RH: Primary immunodeficiency disease due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000;343:1313-1324.
- Green M, Avery RK, Preiksaitis J (editors): Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004;4(Suppl 10):1-166.
- Green M, Michaels MG, Webber SA, et al: The management of Epstein-Barr virus associated post-transplant lymphoproliferative disorders in pediatric solid-organ transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1999;3:271-281.
- Hernandez de Mezerville M, Tellicr R, Richardson S, et al: Adenoviral infections in pediatric transplant recipients: a hospital-based study. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:815-818.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-751.
- ICusne S, Dummer JS, Singh N, et al: Infection after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine* 1988;67:132-143.
- Lopez MJ, Thomas S: Immunization of children after solid organ transplantation. *Clin North Am* 2003;50:1435-1449.
- VLackay IR, Rosen FS: Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. Advances in immunology. *N Engl J Med* 2000;343:1703-1714.
- Palmer SM, Alexander BD, Sanders LL: Significance of bloodstream infection after lung transplantation: Analysis in 176 consecutive patients. *Transplantation* 2000;69:2360-2366.
- Paya C, Fung JJ, Nalesnik MA, et al: Epstein-Barr virus-induced posttransplant lymphoproliferative disorders. *Transplantation* 1999;68:1517-1525.
- Sable CA, Donowitz GR: Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994;18:273-281.
- Segers P, Speekenbrink RGH, Ubbink DT, et al: Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with Chlorhexidine gluconate. *JAMA* 2006;296:2460-2466.
- ITeier M, Lollmberg C, Lautenschlager I, et al: Infections in pediatric kidney and liver patients after perioperative hospitalization. *Transplantation* 2000;69:1617-1623.

## Capítulo 178 ■ Infecciones asociadas con dispositivos médicos Patricia M. Flynn y Fred F. Barrett

A pesar de los beneficios terapéuticos y de la conveniencia de muchos de los dispositivos sintéticos empleados en pediatría, las complicaciones infecciosas son importantes. La etiopatogenia de las infecciones relacionadas con dispositivos no está del todo definida, pero muchos factores entran en juego, como la susceptibilidad del huésped, la composición del dispositivo, la capacidad del microorganismo de adherirse al mismo o a la placa de biofilm que rápidamente se forma sobre él y factores ambientales que incluyen la técnica de inserción y el mantenimiento del dispositivo.

**DISPOSITIVOS DE ACCESO INTRAVASCULAR.** Estos dispositivos incluyen desde las agujas cortas de acero inoxidable hasta los catéteres sintéticos de plástico multilumen implantables, que se pueden utilizar durante años. Las complicaciones infecciosas abarcan las infecciones localizadas y las sistémicas (bacteriemia y fungemia relacionadas con catéter). La infección del punto de salida denota una infección localizada en la zona de salida, a menudo con descarga purulenta. La infección del tracto tunelizado indica una infección en los tejidos subcutáneos en contacto con el catéter, que puede incluir secreción serosa o serosanguinolenta de un seno que drena a lo largo del trayecto del catéter. Eso implica su retirada inmediata. La infección de la bolsa indica una infección supurante de un bolsillo subcutáneo que contiene un reservorio, habitualmente de un dispositivo totalmente implantado. La etiopatogenia suele comprender más bien una contaminación por bacterias cutáneas que una bacteriemia primaria o secundaria desde otro foco que luego coloniza el dispositivo intravascular. La infección por flora cutánea en el punto de inserción puede extenderse a lo largo de la superficie externa del catéter. Esta vía de infección es más frecuente en los catéteres intravasculares que llevan menos de 30 días colocados. Los organismos también pueden llegar a la porción intraluminal del catéter debido a un manejo inadecuado de la conexión del mismo o por infusiones contaminadas. Se piensa que esta vía de infección es más prevalente en los catéteres que llevan más de 30 días colocados. En ambas circunstancias predominan los cocos grampositivos; más de la mitad son estafilococos coagulasa-negativos. Las bacterias entéricas gramnegativas se aíslan en un 20-30% de los casos y los hongos en un 5-10%.

Las manifestaciones clínicas de infección local incluyen el eritema, la inflamación y la supuración purulenta en el punto de salida o a lo largo del túnel subcutáneo del catéter. La sepsis relacionada con catéter puede también presentarse como fiebre sin foco.

El diagnóstico de infección localizada se basa en la clínica. Se debe realizar una tinción de Gram y un cultivo del exudado de la puerta de salida, lo que contribuirá al esclarecimiento de la causa microbiológica. El diagnóstico de bacteriemia relacionada con el catéter se confirma realizando simultáneamente hemocultivos de sangre del catéter y de sangre venosa periférica. La evidencia de bacteriemia o fungemia relacionada con el catéter viene dada por un número de organismos aislados 4-10 veces mayor en la muestra obtenida del catéter que en la de sangre periférica. Si no se dispone de hemocultivos cuantitativos, un cultivo de la sangre del catéter que se hace positivo más de 2 horas antes que el cultivo de sangre periférica, con las mismas cantidades de sangre y utilizando un sistema de detección radiométrica, también se considera diagnóstico. La sepsis relacionada con el catéter puede diagnosticarse asimismo aislando el mismo organismo en la sangre y en la punta del catéter. Este método implica la retirada del catéter y no es apropiado en los pacientes con dispositivos de uso a largo plazo.

En los pacientes pediátricos se suelen utilizar los catéteres de uso a corto plazo y las complicaciones infecciosas son poco frecuentes. La tasa de bacteriemia relacionada con el catéter periférico es menor del 0,15%. Los niños de menos de 1 año de edad, la duración de utilización de más de 144 horas y algunas infusiones (p. ej., nutrición parenteral total, lípidos) son factores que aumentan el riesgo de infección relacionada con catéter.

Los catéteres venosos centrales (CVC) se emplean con mucha frecuencia tanto en pacientes adultos como en niños y son responsables de la mayoría de las infecciones relacionadas con catéteres. Habitualmente se utilizan en pacientes en estado crítico, incluidos neonatos, que suelen tener muchos factores de riesgo de desarrollo de infección nosocomial. Los pacientes con CVC en la unidad de cuidados intensivos presentan hasta cinco veces más riesgo de contraer una bacteriemia nosocomial que los que no tienen CVC. Siguen siendo objeto de controversia las medidas para el mantenimiento óptimo de estos catéteres. Pese a que la prevalencia de infección aumenta con la duración del uso del catéter, la sustitución rutinaria del mismo, bien en un nuevo emplazamiento o sobre un pelo de alambre guía, se asocia con una significativa morbilidad y no debería adoptarse. Los catéteres deberían eliminarse cuando ya no sean necesarios. En los pacientes pediátricos ha aumentado el uso de catéteres centrales de inserción periférica (CCIP), que se insertan en una vena periférica con el extremo distal en una vena central. La experiencia publicada con estos catéteres en niños es escasa, pero los estudios en adultos han documentado un tiempo de vida de aproximadamente 3 meses y tasas de infección de 1,9 episodios/1.000 catéteres-días, bastante inferior a la de los CVC.

Cuando se requiere un acceso venoso prolongado, se puede insertar un catéter de goma de silicona con manguito hasta la aurícula derecha desde la vena subclavia, la cefálica o la yugular. El segmento extravascular del catéter pasa a través de un túnel subcutáneo antes de dejar la piel, en general en la parte superior del tórax (catéteres Broviac o Hickman). Los dispositivos de implantación completa consisten en un reservorio o puerto colocado en un bolsillo subcutáneo con un septo de silicona con autosellado en el extremo distal que permite inserciones repetidas con aguja percutánea para administrar fármacos. El empleo de dispositivos venosos centrales ha mejorado la calidad de vida de los pacientes de alto riesgo pero también ha aumentado el riesgo de varias infecciones. La incidencia de infección local (punto de salida, túnel, bolsillo) es de 0,2-2,8/1.000 catéteres-días. La incidencia de sepsis asociada con catéter Broviac o Hickman es de 0,5-6,8/1.000 catéteres-días, mientras que en el caso de los dispositivos implantables es de 0,3-1,8/1.000 catéteres-días. El riesgo de infección del catéter es mayor en los prematuros, los niños pequeños y en aquellos que reciben nutrición parenteral total.

Si se diagnostica una infección localizada o sistémica relacionada con un catéter periférico o CVC de corta duración, éste debe retirarse. Se deben administrar antibióticos cuando la infección es sistémica, exceptuando la bacteriemia no complicada por estafilococo coagulasa-negativo en un huésped normal, en el que basta con la retirada del catéter.

En el caso de las infecciones asociadas con dispositivos de acceso vascular de larga duración (Hickman, Broviac, dispositivos de implantación total), el tratamiento antibiótico es eficaz en la mayoría de las infecciones sistémicas bacterianas sin retirar el dispositivo. El tratamiento antibiótico debe dirigirse contra el patógeno aislado y tener una duración de 10-14 días. Hasta que se identifique el patógeno y se disponga de pruebas de sensibilidad, está indicado comenzar con tratamiento empírico con cefalosporinas de tercera generación o aminoglucósidos más vancomicina. El «sellado antibiótico» o tratamiento continuo con administración de soluciones con una elevada concentración de antibióticos o etanol que permanecen en el catéter hasta 24 horas puede mejorar los resultados. Si los hemocultivos permanecen positivos tras 72 horas de tratamiento adecuado, como lo confirman las pruebas de sensibilidad, o si el paciente presenta un deterioro clínico, el dispositivo debe retirarse. Aunque están surgiendo nuevas evidencias que apoyan el mantenimiento del catéter, la mayoría de los expertos aconseja la retirada del dispositivo así como el tratamiento con antifúngicos en los casos de fungemia relacionada con el catéter. Las infecciones de los orificios de salida suelen responder a las curas locales o a los antibióticos sistémicos, pero las infecciones del túnel requieren la retirada del catéter en aproximadamente dos tercios de los pacientes.

**Prevención de la infección.** La prevención de la infección en los dispositivos vasculares de larga duración incluye la colocación de los mismos empleando una técnica quirúrgica aséptica meticulosa en un ambiente similar al de un quirófano, no bañarse o nadar y cuidar en extremo el catéter. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que los catéteres periféricos de corta duración se sustituya

yan cada 72-96 horas para prevenir flebitis. La utilización de catéteres impregnados con antibióticos puede reducir el riesgo de infecciones sanguíneas asociadas a catéter.

**DERIVACIONES DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO.** Las derivaciones de líquido cefalorraquídeo (LCR) se emplean en el tratamiento de los niños con hidrocefalia. El procedimiento habitual emplea un dispositivo de goma de silicona con una porción proximal insertada en el ventrículo, una válvula unidireccional y un segmento clisal que desvía el LCR desde los ventrículos hacia la cavidad peritoneal (ventriculoperitoneal o derivación VP) o hacia la aurícula derecha (ventriculoatrial o derivación VA). La incidencia de infección de la derivación es del 1-20%, siendo la media el 10%. Las tasas más altas se han descrito en los lactantes más pequeños. La mayoría de las infecciones son el resultado de la contaminación intraoperatoria por flora dérmica de la herida quirúrgica. Así pues, en más de la mitad de los casos se aíslan estafilococos coagulasa-negativos. *Staphylococcus aureus* se aísla en aproximadamente un 20% de los casos y los bacilos gramnegativos en un 15%.

Se han descrito cuatro síndromes distintos: colonización de la derivación, infección asociada con infección de la herida, infección distal con peritonitis e infección asociada con meningitis.

Lo más frecuente es la «colonización» de la derivación con síntomas que reflejan un mal funcionamiento de la misma y no la infección de la derivación per se. Los síntomas asociados con colonización de la derivación VP incluyen letargo, cefalea, vómitos y fontanela a tensión. Con frecuencia hay también febrícula. Los síntomas suelen aparecer a los pocos meses de la intervención. Los síntomas sistémicos asociados con colonización de la derivación VA son más graves y habitualmente no aparecen síntomas específicos de mal funcionamiento de la derivación. Los émbolos pulmonares sépticos, la hipertensión pulmonar y la endocarditis infecciosa son complicaciones frecuentes de la colonización de la derivación VA. La colonización crónica de esta derivación puede causar una glomerulonefritis hipocomplementémica debido al depósito de complejos antígeno-anticuerpo en los glomérulos, denominada nefritis de derivación; los hallazgos clínicos incluyen hipertensión, hematuria microscópica, elevación del nitrógeno ureico (BUN) y de la creatinina sérica y anemia. En la colonización de la derivación, el LCR obtenido por punción lumbar o por punción ventricular con frecuencia es estéril y el organismo causante tan sólo se aísla en el reservorio de la derivación. Por este motivo, no es habitual observar signos de ventriculitis y los resultados del LCR son mínimamente anómalos. Los hemocultivos suelen ser negativos en los casos de colonización de derivación VP y positivos en los de derivación VA.

La infección de la herida se presenta como infección obvia o como dehiscencia a lo largo del tracto de la derivación y a menudo se produce en los primeros días o semanas tras la intervención. *S. aureus* es el germen que más frecuentemente se aísla. Además de los hallazgos de la exploración física, suele haber fiebre y eventualmente aparecen signos de mal funcionamiento en la mayoría de los casos.

La infección distal de las derivaciones VP con peritonitis se presenta como síntomas abdominales, en general sin evidencia de mal funcionamiento de la derivación. La etiopatogenia parece estar en relación con la perforación del intestino en el momento de la colocación de la derivación VP o por la translocación bacteriana a través de la pared intestinal. Así, predominan los gramnegativos y las infecciones mixtas son frecuentes. Los organismos implicados de manera habitual se aíslan únicamente de la porción distal de la derivación.

Los patógenos meníngeos más frecuentes, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b, también pueden ser causa de meningitis bacteriana en los pacientes con derivaciones. La presentación clínica es similar a la de la meningitis bacteriana aguda (v. cap. 602.1).

El tratamiento de la colonización de la derivación y de la infección distal con peritonitis incluye el uso de antibióticos contra el organismo específico aislado y, en la mayoría de los casos, la retirada de la derivación. Están indicados los antibióticos intraderivación, ya que la penetración de la mayoría de los antibióticos en el sistema nervioso central a través de meninges no inflamadas es muy pobre. Si el germen aislado es sensible, el tratamiento de elección es una penicilina antiestafilocócica parenteral más vancomicina intraderivación. Si el organismo es resistente a las penicilinas, se recomienda vancomicina sistémica e intraderi-

vación. En los casos de infección por gramnegativos, la combinación de cefalosporina de tercera generación y aminoglucósido intraderivación es eficaz. Cuando se emplean antibióticos intraderivación, es necesario monitorizar los niveles en el LCR para evitar toxicidad. Los mejores resultados se obtienen con antibióticos sistémicos e intraderivación inicialmente, en combinación con la exteriorización del extremo distal de la derivación. Cuando el LCR del reservorio se ha mantenido estéril durante 48 horas se puede proceder a la reposición de la derivación en el lado contralateral. La revisión parcial de la derivación junto con antibioterapia o la antibioterapia por sí sola han demostrado eficacia en algunas series, pero la tasa de recaída es mayor. Cuando se diagnostica una infección de la herida, casi siempre se tiene que retirar la derivación. Para permitir el drenaje ventricular se coloca un catéter temporal, reemplazando la derivación en el lado contralateral cuando ha curado la herida. El tratamiento de la meningitis bacteriana con derivación implica únicamente antibioterapia sistémica; no se requiere retirar la derivación.

**Prevención de la infección.** Para prevenir la infección de la derivación son necesarias una preparación cutánea y una técnica quirúrgica meticulosa. Con el fin de reducir la incidencia de infección se han utilizado antibióticos sistémicos e intraventriculares, tubos de derivación impregnados en antibiótico y empaquetado el tubo de derivación en antibiótico, obteniendo resultados dispares. Un metaanálisis de 12 ensayos clínicos, que incluía 1.359 pacientes y utilizaba distintos regímenes antibióticos, demostró que el empleo perioperatorio de antimicrobianos en la colocación de derivaciones de LCR reducía el riesgo de infección, aunque sólo 1 de los 12 estudios, de forma individual, demostró este efecto.

**CATÉTERES URETRALES.** Los catéteres urinarios son una causa frecuente de infección, que produce aproximadamente 14 infecciones por cada 1.000 ingresos. Como ocurre con otros dispositivos, los organismos se adhieren a la superficie del catéter y establecen una biocapa que permite su proliferación. La presencia física del catéter disminuye las defensas del huésped al impedir el vaciado completo de la vejiga. Esto proporciona a los organismos un medio adecuado para su crecimiento, distiende la uretra y bloquea las glándulas periuretrales. Casi todos los pacientes sondados durante más de 30 días desarrollan una bacteriuria. Se considera que el tracto urinario está infectado cuando las muestras de orina obtenidas directamente del catéter albergan 100 unidades formadoras de colonia/ml, o más. Los organismos predominantes son los bacilos gramnegativos y el *Enterococcus*; los estafilococos coagulasa-negativos son responsables de un 15% de las infecciones urinarias asociadas con catéter. Las infecciones sintomáticas deben tratarse con antibióticos y con la retirada del catéter. En las infecciones asintomáticas generalmente basta con la retirada del catéter.

**Prevención de la infección.** Todos los catéteres urinarios aumentan el riesgo de infección, por lo que debe evitarse un uso no apropiado de los mismos. Una vez colocados, su duración de uso debe ser la mínima imprescindible. Los avances tecnológicos han dado lugar al desarrollo de catéteres impregnados de antibióticos o de plata que se asocian con menores tasas de infección. La profilaxis antibiótica no reduce la tasa de infección en los catéteres de larga duración.

**CATÉTERES DE DIÁLISIS PERITONEAL.** Durante el primer año de diálisis peritoneal por insuficiencia renal terminal, un 65% de los niños tendrá uno o más episodios de peritonitis. La entrada de bacterias se debe a la contaminación luminal o periluminal del catéter o a la translocación a través de la pared intestinal. La infección hematógena es rara. Las infecciones pueden localizarse en el orificio de salida, asociadas con peritonitis, o en ambas localizaciones. Los organismos responsables de peritonitis son los estafilococos coagulasa-negativos (30-40%), *S. aureus* (10-20%), estreptococos (10-15%), *Escherichia coli* (5-10%), *Pseudomonas* (5-10%) otras bacterias gramnegativas (5-15%), *Enterococcus* (3-6%) y hongos (2-10%). *S. aureus* es más frecuente en las infecciones localizadas en el orificio de salida o en el túnel (42%). La mayoría de los episodios de infección se debe a la flora del paciente y se ha demostrado que los portadores de *S. aureus* tienen tasas de infección más altas en comparación con los no portadores.

Las manifestaciones clínicas de peritonitis pueden ser sutiles e incluir febrícula, dolor abdominal leve e inflamación. Un líquido peritoneal turbio puede ser el signo inicial y predominante. Cuando hay pe-

ritonitis, el recuento celular del líquido peritoneal suele ser mayor de 100 leucocitos/pl. Cuando se sospeche peritonitis, el líquido de diálisis debe ser sometido a recuento celular, tinción de Gram y cultivo. La tinción de Gram es positiva en hasta un 40% de los casos de peritonitis.

Los pacientes con un líquido turbio y síntomas clínicos deberán recibir tratamiento empírico, preferiblemente guiado por los resultados de una tinción de Gram. Si no se objetivan organismos, se administrará vancomicina o bien un aminoglucoósido o una cefalosporina de tercera generación con actividad antipseudomona vía intraperitoneal. Los pacientes sin líquido turbio y con sintomatología mínima pueden suspender el tratamiento hasta obtener los resultados del cultivo. Una vez identificada la causa mediante cultivo, pueden requerirse cambios en el tratamiento. Se puede añadir rifampicina oral en los casos de infección por *S. aureus*. La peritonitis fúngica se trata con una combinación de flucitosina oral y fluconazol intraperitoneal u oral. El tratamiento dura un mínimo de 14 días y se prolonga a 21-28 días cuando se debe a *S. aureus* o *Pseudomonas*, y 28-42 días cuando se debe a hongos. Los episodios repetidos de peritonitis en las 4 semanas siguientes al tratamiento representan peritonitis «aparentemente recidivantes». Si el paciente responde a la reintroducción del tratamiento antimicrobiano, se debe realizar un ciclo de 6 semanas. En cualquier caso, si la infección no se resuelve con el tratamiento adecuado o si el estado del paciente se deteriora, se debe retirar el catéter. Las infecciones del orificio de salida o del túnel pueden producirse independientemente de la peritonitis, o pueden precederla. Se deben administrar los antibióticos adecuados según los resultados de la tinción de Gram y del cultivo. Algunos expertos recomiendan que el catéter peritoneal sea retirado si se aíslan *Pseudomonas* u hongos.

**Prevención de la infección.** Además de los hábitos higiénicos, la mupirocina, aplicada bien en los orificios nasales bien en el punto de salida, reduce las infecciones del orificio de salida y bacteriemias causadas por *S. aureus*.

**PRÓTESIS ORTOPÉDICAS.** Las prótesis ortopédicas se usan poco en los niños aunque se están empleando cada vez más en los procedimientos de rescate de miembros en el osteosarcoma. La infección suele seguir a la introducción de los microorganismos durante la cirugía o por diseminación hematológica. La infección posquirúrgica precoz se da en las 2-4 semanas tras la cirugía y se manifiesta típicamente como fiebre, dolor y síntomas locales de infección de la herida. La valoración precoz, que incluye el aislamiento del microorganismo y el tratamiento antimicrobiano, contribuirá a salvar el implante. Las infecciones tardías crónicas se dan más de 1 mes tras la cirugía y con frecuencia son producidas por organismos de baja virulencia que contaminan el implante en el momento de la cirugía. Las manifestaciones habituales son el dolor y el deterioro

de la función. Estas infecciones responden mal al tratamiento antibiótico y suelen requerir la retirada del implante. Las infecciones hematológicas se suelen observar transcurridos 2 años de la intervención, o más. Como con otros dispositivos a largo plazo, los organismos más frecuentes se reparten equitativamente entre estafilococos coagulasa-negativos y *S. aureus*.

Se ha propuesto emplear profilaxis sistémica antibiótica, cemento con antibiótico y quirófanos con flujo de aire laminar para reducir la infección. Por el momento, los resultados de los ensayos clínicos son controvertidos.

- Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *MMWR* 2002;51(RR-10):1-29.
- Darouiche RO: Device-associated infections: A macroproblem that starts with microadherence. *Clin Infect Dis* 2001;33:1567-1572.
- Darouiche RO, Berger DH, Khardori N, et al: Comparison of antimicrobial impregnation with tunneling of long-term central venous catheters: A randomized controlled trial. *Ann Surg* 2005;242:193-200.
- Gaur AH, Liu T, Knapp KM, et al: Infections in children and young adults with bone malignancies undergoing limb-sparing surgery. *Cancer* 2005;104:602-610.
- McGee DC, Gould MK: Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003;348:1123-1133.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RH, et al: Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1249-1272.
- Onland W, Shin CE, Fustar S, et al: Rethanol-lock technique for persistent bacteremia of long-term intravascular devices in pediatric patients. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1049-1053.
- Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al: An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med* 2006;355:2725-2732.
- Schreffler RT, Schreffler AJ, Wittier RR: Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections: A decision analysis. *Pediatr Infect Dis* 2002;21:632-636.
- Tacconelli E, Carmeli Y, Aizer A, et al: Mupirocin prophylaxis to prevent *Staphylococcus aureus* infection in patients undergoing dialysis: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2003;37:1629-1638.
- Tolz P: Antibiotic lock technique to reduce central venous catheter-related bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:449-450.
- Wenzel RP, Edmond MB: Team-based prevention of catheter-related infections. *N Engl J Med* 2006;355:2781-2782.
- Widmer AF: New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl 2):S94-S106.
- Zimmerli WE, Trampuz A, Ochsner PE: Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645-1654.

## Sección 3 - Tratamiento antibiótico

### Capítulo 179 ■ Principios del tratamiento antibacteriano Mark R. Schleiss

El tratamiento antibiótico en niños plantea retos diversos. Hay una escasez de datos sobre farmacocinética y dosificación pediátricas para algunos compuestos; las recomendaciones pediátricas se extrapolan de estudios en adultos. El clínico debe tener en cuenta diferencias importantes entre distintos grupos de edad en la especie patológica responsable de infecciones bacterianas pediátricas; la dosis adecuada para la

edad y la toxicidad deben tenerse en consideración. El tratamiento antibiótico específico se determina de manera óptima a partir del diagnóstico microbiológico, por ejemplo tras el aislamiento del organismo patógeno de una localización normalmente estéril, y se apoya en las pruebas de sensibilidad. Gran parte de la práctica clínica de las enfermedades infecciosas en pediatría se fundamenta en el diagnóstico clínico, empleando empíricamente los antibacterianos antes o incluso sin la eventual identificación del patógeno específico.

En la toma de decisiones sobre el tratamiento antibacteriano empírico en niños hay que incorporar varias consideraciones clave. Es importante conocer el diagnóstico diferencial de los patógenos probables dependiendo de la edad. Este factor afecta a la elección del fármaco, a



su dosis, al intervalo entre dosis y a la vía de administración (oral o parenteral). Una anamnesis y exploración física completas junto con las pruebas de laboratorio y de imagen adecuadas resultan fundamentales para establecer el diagnóstico, que a su vez afecta a la elección del fármaco, a su dosis y a la urgencia de su administración. La historia vacunal puede reflejar una reducción del riesgo, pero no necesariamente la desaparición del mismo, en el caso de enfermedades para las que se ha completado la pauta vacunal. El riesgo de infecciones se ve en gran parte afectado por el estado inmunológico, que puede estar comprometido debido a la inmadurez del sistema (neonatos), enfermedades subyacentes y tratamientos asociados (v. cap. 177). Las infecciones en niños inmunodeficientes con frecuencia se deben a bacterias no consideradas patógenas en los inmunocompetentes. La presencia de cuerpos extraños también aumenta el riesgo de infecciones bacterianas (v. cap. 178). Se debe considerar la posible afectación del sistema nervioso central (SNC) ya que muchas infecciones bacteriémicas de la infancia, incluida la infección por *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo y meningococo, tienen un riesgo significativo de diseminación hematogénica al SNC.

Otro factor a considerar son los patrones de resistencia antimicrobiana en la comunidad y el tratamiento empírico del posible patógeno. La resistencia a penicilinas y cefalosporinas es ya frecuente en cepas de *Streptococcus pneumoniae*, precisando el empleo de otras clases de antibióticos. La alarmante emergencia de infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad (SARM) ha complicado aún más la elección de la antibioterapia.

La resistencia a antibióticos resulta de múltiples modificaciones del genoma bacteriano (tablas 179-1 y 179-2). Los mecanismos implicados incluyen la inactivación enzimática del antibiótico, la disminución de la permeabilidad de la membrana celular a los antibióticos intracelulares, el bombeo de antibióticos hacia el exterior de la bacteria, la protección o alteración del punto de acción del antibiótico, el exceso de zonas de acción o que no se actúe en la zona adecuada.

La acción antibiótica se relaciona con el alcance de niveles terapéuticos en el lugar de infección. Aunque la determinación del nivel de antibiótico en el lugar de infección es una medida no siempre posible de realizar, sí se pueden medir los niveles plasmáticos y emplear esta medida como objetivo indirecto para conseguir el efecto deseado a nivel tisular. Hay varios niveles plasmáticos objetivo para distintos antibióticos y se determinan mediante los valores pico y valle y el área bajo la curva de nivel terapéutico (fig. 179-1). Estos niveles son a su vez un reflejo de la vía de administración, la absorción del fármaco (i.m., v.o.),

**TABLA 179-1. Mecanismos de resistencia a antibióticos β-lactámicos**

- Alteración de la diana (PBP proteína de unión a penicilina)
- A. Disminución de la afinidad de la PBP al antibiótico (β-lactámico)
    1. Modificación de la PBP existente
      - a. Creación de un mosaico PBP
        - Inserción de nucleótidos obtenidos de bacterias vecinas p. ej., *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina
        - Mutación de un gen estructural de PBP p. ej., *Haemophilus influenzae* β-lactamasa negativo resistente a ampicilina
      2. Importación de una nueva PBP p. ej., mecA en *Staphylococcus aureus* meticilín resistente
  - Destrucción del antibiótico β-lactámico
    - A. Aumento de la producción de β-lactamasa
      1. Adquisición de un promotor más eficiente
        - a. Mutación del promotor existente
        - b. Importación de uno nuevo
      2. Desregulación del control de la producción de β-lactamasa
        - a. Mutación de los genes reguladores p. ej., ampDen *Enterobacter cloacae* «con desrepresión estable»
    - B. Modificación de la estructura de la β-lactamasa
      1. Mutación del gen estructural p. ej., *Klebsiella pneumoniae* con β-lactamasa de espectro extendido
    - C. Importación de nuevas β-lactamasas con distinto espectro de actividad
- Disminuir la concentración de antibiótico β-lactámico dentro de la célula
- A. Restringir su entrada (pérdida de porinas)
  - B. Expulsión activa (mecanismos de bombeo)

**TABLA 179-2. Enzimas modificadoras de aminoglucósidos**

| ENZIMAS                | ANTIBIÓTICOS FRECUENTEMENTE MODIFICADOS | GÉNEROS COMUNES |
|------------------------|---|-----------------|
| Fosforilación          |   |                 |
| APH(2*)                | K, T, G                                 | SA, SR          |
| APH(3)-I               | K                                       | E, PS, SA, SR   |
| APH(3)-III             | K, +A                                   | E, PS, SA, SR   |
| Acetilación            |   |                 |
| AAC(2)                 | G                                       | PR              |
| AAC(3)-I               | ±T, G                                   | E, PS           |
| AAC(3)-III, -IV, -OR-V | K, T, G                                 | E, PS           |
| AAC(6')                | K, T, A                                 | E, PS, SA       |
| Adenilación            |   |                 |
| ANT(2*)                | K, T, GE, PS                            |                 |
| ANT(4')                | K, T, A                                 | SA              |

A, Amikacina; AAC, aminoglucósido acetiltransferasa; ANT, aminoglucósido nucleotidiltransferasa; APH, aminoglucósido fosfotransferasa; E, Enterobacteriaceae; G, gentamicina; K, kanamicina; PR, *Providencia-Pnteu*; PS, *Pseudomonas*; SA, estafilococos; SR, estreptococos; T, tobramicina.

el volumen de distribución, la vida media de eliminación y de las interacciones medicamentosas que pueden aumentar o disminuir la inactivación del antibiótico o resultar en sinergismo o antagonismo antimicrobiano (fig. 179-2).

#### USO ESPECÍFICO DE ANTIBIÓTICOS EN NIÑOS: EDAD Y RIESGO

**Neonatos.** Los agentes causantes de las infecciones neonatales se adquieren habitualmente en torno al momento del parto. Por tanto, la antibioterapia empírica debe tener en cuenta la importancia de estos patógenos en neonatos (v. cap. 109). Entre las causas de sepsis neonatal, el estreptococo grupo B es el más frecuente pero la profilaxis antibiótica intraparto ha reducido en gran medida la incidencia de esta infección (v. cap. 183). Otros patógenos frecuentes causantes de sepsis neonatal son las bacterias gramnegativas adquiridas desde el canal del parto, especialmente *Escherichia coli*. *Listeria monocytogenes*, aunque poco frecuente, también es un patógeno importante y es resistente a las cefalosporinas. Todos estos organismos pueden asociarse a meningitis en el neonato; por tanto, si no se puede descartar una meningitis, el tratamiento antibiótico debe incluir fármacos que crucen la barrera hematoencefálica.

**Niños mayores.** La elección de antibióticos en niños pequeños y en niños mayores estaba orientada a la sensibilidad única de este grupo de edad a la enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b (v. cap. 192). Con el advenimiento de las vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b, la incidencia de enfermedad invasiva ha disminuido notablemente. Sigue siendo adecuado utilizar antimicrobianos activos contra este patógeno, especialmente si puede tratarse de una meningitis. Otros patógenos a considerar en este grupo de edad son *S. pneumoniae*, meningococo y *S. aureus*. Tanto *S. pneumoniae* como *S. aureus* con frecuencia muestran resistencia antimicrobiana. En la práctica clínica es frecuente encontrar cepas de *S. pneumoniae* resistentes a penicilina y cefalosporinas. De igual forma, cepas SARM son muy prevalentes en muchas regiones. La resistencia de *S. pneumoniae* y de SARM se debe a mutaciones que confieren alteraciones en las proteínas de unión a penicilinas, las dianas moleculares de la actividad de penicilinas y cefalosporinas (v. tabla 179-1).

Dependiendo del diagnóstico específico, otros patógenos que frecuentemente afectan a niños mayores son *Moraxella catarrhalis*, *H. influenzae* no tipificable y *Mycoplasma pneumoniae*, que pueden causar infecciones en el área otorrinolaringológica y neumonías; estreptococo del grupo A, que causa faringitis, infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis y artritis séptica; *Kingella kingae*, que causa infecciones de huesos y articulaciones; estreptococo del grupo viridans y *Enterococcus*, que causan endocarditis, y *Salmonella*, que causa enteritis, bacteriemia, osteomielitis y artritis séptica. Esta complejidad resalta la importancia de formular un diagnóstico clínico preciso, que incluya una valoración de la gravedad de la infección, de acuerdo con los patrones de sensibilidad conocidos en la comunidad.

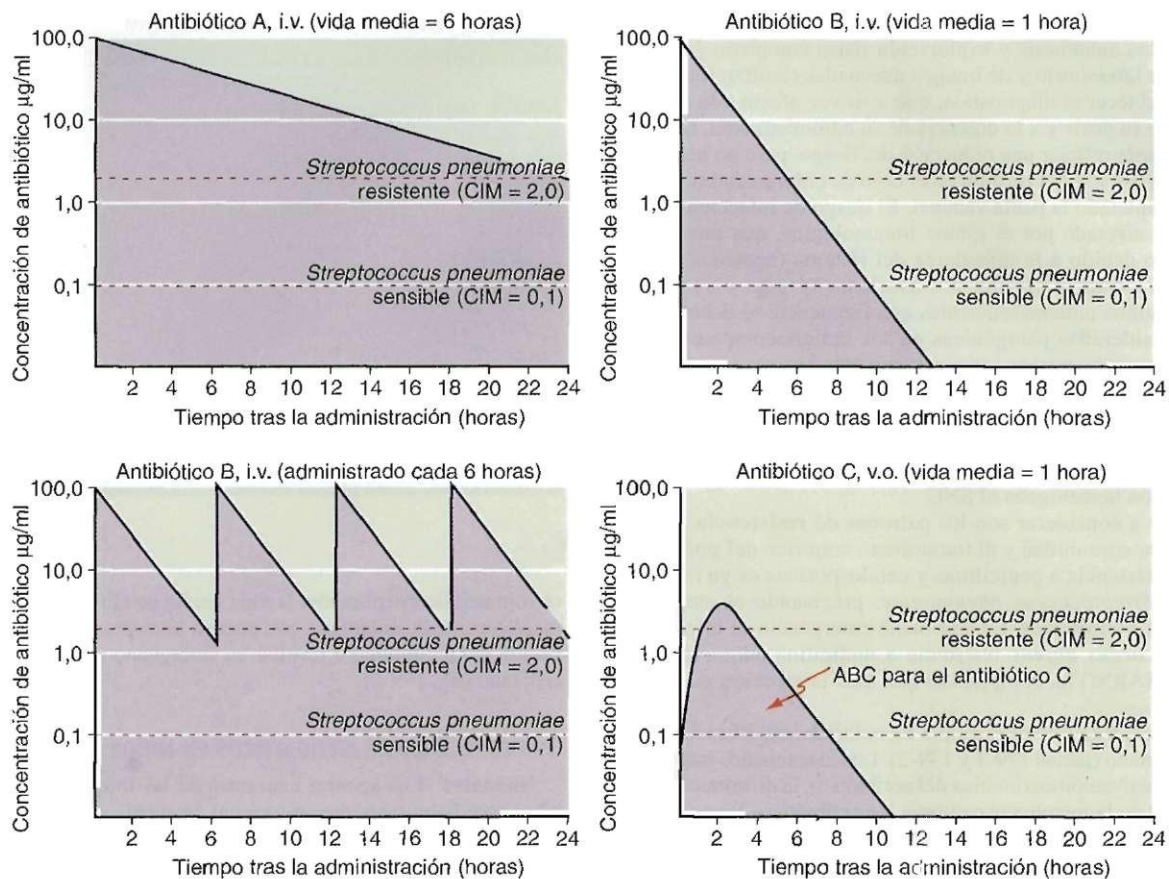


Figura 179-1. Área bajo la curva (sombreado) de diferentes antibióticos. El área bajo la curva proporciona una medida de la exposición antibiótica de las bacterias. La mayor exposición se produce cuando se administran antibióticos con una larga vida media plasmática y por vía parenteral (panel superior izquierdo, antibiótico A). La menor exposición se da con la administración oral (panel inferior derecho, antibiótico C). La dosificación diaria del antibiótico B (panel superior derecho) proporciona una menor exposición que cuando se administra el mismo antibiótico cada 6 horas (panel inferior izquierdo). (De Pong AL, Bradley JS: Guidelines for the selection of antibacterial therapy in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:869-894.)

**Pacientes inmunocomprometidos y hospitalizados.** Es importante considerar los riesgos asociados a condiciones de inmunosupresión (neoplasias, trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos) o a situaciones de hospitalización prolongada que predisponen a infecciones nosocomiales (cuidados intensivos, quemaduras). Además de las bacterias habituales, otras como *Pseudomonas aeruginosa* y bacterias entéricas como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* y *Serratia* son patógenos oportunistas en esta situación. La elección del antimicrobiano adecuado supone un gran reto debido a las distintas causas y espectro de resistencia antimicrobiano de estos patógenos. Muchas cepas de organismos entéricos presentan resistencia de-

bida a (3-lactamasas de espectro extendido (BLEE) (v. tabla 179-1), *P. aeruginosa* codifica proteínas que funcionan bombeando múltiples clases de antibióticos desde el citoplasma o el espacio periplásmico. Además de estas bacterias gramnegativas, las infecciones causadas por *Enterococcus*, tanto *E. faecalis* como *E. faecium* son difíciles de tratar. Estos organismos pueden causar infección del tracto urinario o endocarditis en niños inmunocompetentes y pueden ser las responsables de distintos síndromes en pacientes inmunocomprometidos, especialmente en los ingresos prolongados en unidades de cuidados intensivos. La aparición de cepas de *Enterococcus* resistentes a vancomicina (ERV) ha complicado aún más la elección de antimicrobianos en pacientes alto

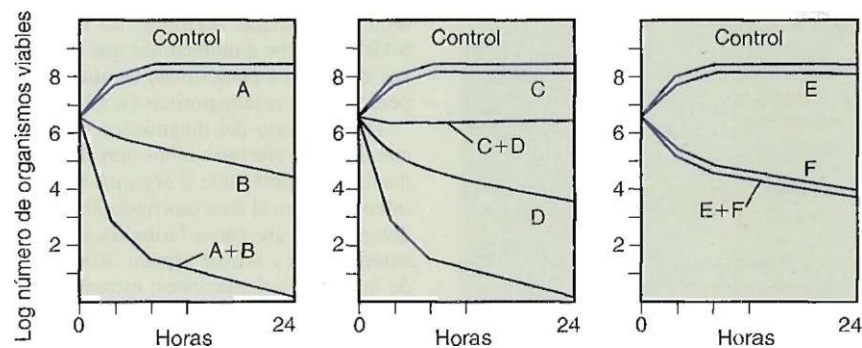


Figura 179-2. Efectos antibacterianos de combinaciones de antibióticos. Izquierda: curva A+B muestra sinergismo (más organismos muertos). Centro: curva C+D muestra antagonismo (D es menos eficaz cuando se añade C). Derecha: curva E+F muestra indiferencia, o efecto aditivo (la adición de E a F no tiene efecto sobre F). (De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6.ª ed., vol. 1. Filadelfia, Elsevier, 2005, pág. 247.)

riesgo y ha potenciado el desarrollo de nuevos fármacos que actúen contra estas infecciones por grampositivos tan resistentes, aunque la experiencia con muchos de estos nuevos fármacos en pacientes pediátricos complicados es limitada.

**Infecciones asociadas a dispositivos.** La presencia de dispositivos médicos intracorporales como los catéteres venosos, los cortocircuitos ventriculoperitoneales, los stent u otros catéteres, es una situación especial que afecta a la antibioterapia (v. cap. 178). Además de *S. aureus*, hay que tener en cuenta a los estafilococos coagulasa negativos. Los estafilococos coagulasa negativos rara vez causan infecciones graves si no coexiste un factor de riesgo como puede ser un catéter. Los regímenes antibióticos empíricos deben tener en cuenta este riesgo. Para la curación, con frecuencia se precisa, además de un tratamiento antibiótico adecuado, la retirada del material protésico colonizado.

## ANTIBIÓTICOS DE USO FRECUENTE EN LA PRÁCTICA PEDIÁTRICA (TABLA 179-3)

**Penicilinas.** Aunque se ha producido una emergencia creciente de resistencia a las penicilinas, estos fármacos siguen siendo de utilidad y

se emplean con frecuencia en el tratamiento de muchas infecciones pediátricas.

Las penicilinas siguen siendo los fármacos de elección de muchas infecciones pediátricas comunes causadas por estreptococos del grupo A y B, *Treponema pallidum* (sífilis), *Listeria monocytogenes* y *Neisseria meningitidis*. Las penicilinas seínisintéticas (nafcilina, cloxacilina, dicloxacilina) son útiles en el tratamiento de infecciones por estafilococos sensibles pero el aumento de la incidencia de SARM ha limitado el empleo de estos fármacos. Las aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina) se desarrollaron para proporcionar un espectro amplio de actividad contra gramnegativos, incluyendo *E. coli* y *H. influenzae*, pero la emergencia de resistencia ha limitado también su uso en muchas situaciones. Las carboxipenicilinas (carbenicilina, ticarcilina) y las ureído-penicilinas (piperacilina, mezlocilina, azlocilina) también tienen actividad bactericida contra muchas cepas de *P. aeruginosa*.

La resistencia a la penicilina está mediada por una variedad de mecanismos (v. tabla 179-1). La producción de  $\beta$ -lactamasa es un mecanismo frecuente empleado por muchos microorganismos, que puede superarse, con éxito variable, añadiendo un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa a

**TABLA 179-3. Antibacterianos (antibióticos)**

### FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)

Amikacina sulfato

Inyecciones: 50,250 mg/ml

Amoxicilina

Cápsulas: 250, 500 mg

Comprimidos masticables: 125,250 mg

Suspensión: 125,250 mg/5 ml

Gotas: 50 mg/ml

Amoxicilina-ácido clavulánico

Comprimidos: 250,500,875 mg

Comprimidos masticables: 125,200,250,400 mg

Suspensión: 125,200,250,400 mg/5 ml

Ampicilina

Cápsulas: 250,500 mg

Suspensión: 125,250,500 mg/5 ml

Inyecciones

Ampicilina-sulbactam

Inyecciones

Azitromicina

Comprimidos: 250 mg

Suspensión: 100,200 mg/5 ml

### INDICACIONES (MECANISMOS DE ACCIÓN) Y DOSIS

Antibiótico aminoglucósido eficaz contra bacilos

gramnegativos, especialmente *Pseudomonas*, *Proteus*,

*E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*<sup>A</sup>, *Serratia*

Neonatos: i.m., i.v.: edad postnatal  $\leq 7$  días: 1.200-2.000 g

7,5 mg/kg cada 12-18 h;  $>2.000$  g: 10 mg/kg cada 12 h; edad

postnatal  $>7$  días: 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg cada 8-12 h;  $>2.000$  g:

10 mg/kg cada 8 h

Niños: 15-25 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h, i.m., i.v.

Adultos: 15 mg/kg/24 h divididos cada 8-12 h, i.m., i.v.

$\beta$ -lactámico sensible a penicilinas: patógenos

grampositivos excepto estafilococos; *Salmonella*,

*Shigella*, *Neisseria*, *E. coli*, *P. mirabilis*

Niños: 20-50 mg/kg/24 h vía oral divididos cada 8-12 h. Dosis más

elevadas 80-90 mg/kg/24 h para la otitis media

Adultos: 250-500 mg vía oral cada 8-12 h

Gonoreya no complicada: 3 g + 1 g probenecida

$\beta$ -lactámico (amoxicilina) con inhibidor de  $\beta$ -lactamasa

(clavulanato) que facilita la acción de la amoxicilina

contra bacterias productoras de penicilinas: *S. aureus*

(no resiste a la metilicina), *Streptococcus*, *H. influenzae*,

*M. catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella*, *B. fragilis*

Neonatos: 30 mg/kg/24 h, vía oral, dividido cada 12 h

Niños: 20-45 mg/kg/24 h, vía oral, dividido cada 8-12 h. Dosis más

alta 80-90 mg/kg/24 h para la otitis media

Mismo espectro de actividad antibacteriana que la

amoxicilina

Neonatos: Edad postnatal  $\leq 7$  días  $\leq 2.000$  p: 50 mg/kg/24 h i.m., i.v.

cada 12 h (meningitis 100 mg/kg/24 h dividida cada 12 h);

$>2.000$  g: 75 mg/kg/24 h dividida cada 8 h (meningitis

150 mg/kg/24 h dividida cada 8 h). Edad postnatal  $>7$  días

$<1.200$  g: 50 mg/kg/24 h i.m., i.v. cada 12 h (meningitis

100 mg/kg/24 h dividida cada 12 h); 1.200-2.000 g: 75 mg/kg/

24 h dividida cada 8 h (meningitis 150 mg/kg/24 h dividida cada

8 h);  $>2.000$  g 100 mg/kg/24 h dividida cada 6 h (meningitis

200 mg/kg/24 h dividida cada 6 h)

Niños: 100-200 mg/kg/24 h i.m., i.v. dividida cada 6 h; meningitis

200-400 mg/kg/24 h dividida cada 4-6 h

Adultos: 250-500 mg oral, i.v., i.m. cada 4-8 h

$\beta$ -lactámico (ampicilina) inhibidor de  $\beta$ -lactamasa

(sulbactam) que facilita la actividad de la ampicilina

contra bacterias productoras de penicilinas: *S. aureus*,

*Streptococcus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*,

*Klebsiella*, *B. fragilis*

A/170S: 100-200 mg/kg/24 h i.m., i.v. dividido cada 4-8 h

Adultos: 1-2 g i.m., i.v. cada 6-8 h; dosis máxima diaria 8 g

Antibiótico azálico con actividad frente a *S. aureus*,

*Streptococcus*, *H. influenzae*, *Mycoplasma*, *C.*

*trachomatis*, *Legionella*

Niños: 10 mg/kg vía oral el primer día (máximo 500 mg) seguidos de

5 mg/kg vía oral, diarios durante 4 días. Faringitis estreptocócica

del grupo A: 12 mg/kg/24 h (máximo 500 mg) durante 5 días

Adultos: 500 mg vía oral el primer día seguidos de 250 mg durante

4 días

Infección no complicada por clamidia: dosis única de 1 g v.o.

### COMENTARIOS

**Precauciones:** Los anaerobios, neumococos, estreptococos son

resistentes. Puede causar oto- y nefrotoxicidad. Vigilar la

función renal. El fármaco se elimina por vía renal.

Administración i.v. durante 30-60 minutos

**Interacciones farmacológicas:** Puede potenciar otros ototóxicos o

nefrotóxicos

**Concentraciones séricas objetivo:** Pico 25-40 mg/l;

valle  $<10$  mg/l

**Precauciones:** Erupción cutánea, diarrea, espasmos

abdominales. Fármaco eliminado por vía renal

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Precauciones:** El fármaco se dosifica según el componente de

amoxicilina. Puede causar diarrea, erupción cutánea. Fármaco

eliminado por vía renal

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Comentario:** Una dosis mayor puede ser eficaz contra

neumococos tolerantes/resistentes a penicilina

**Precauciones:** Menor biodisponibilidad que la amoxicilina y

causa más diarrea

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Precauciones:** El fármaco se dosifica según el componente de

ampicilina. Puede causar diarrea, erupción cutánea. El fármaco

se elimina por vía renal

**A/ota:** Dosis mayores pueden ser eficaces contra neumococos

tolerantes/resistentes a penicilina

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Nota:** Fármaco con semivida muy prolongada de dosis única diaria

Carece de interacciones farmacológicas basadas en el

metabolismo (a diferencia de la eritromicina y la claritromicina) y

molestias digestivas limitadas. Se investigan pautas más cortas

(p. ej., 1-3 días). Terapia de 3 días

(10 mg/kg/24 h x 3 días) y terapia de dosis única (30 mg/kg;

emplear con mayor frecuencia (no para la faringitis

estreptocócica)



TABLA 179-3. Antibacterianos (antibióticos) (cont.)

| FARMACO (NOMBRE GENERICO Y PRESENTACIÓN)  | INDICACIONES (MECANISMOS DE ACCIÓN) Y DOSIS  | COMENTARIOS   |
|---|--|---|
| Aztreonam<br>Inyecciones  | <b>p</b> -lactámico (monobactam) con actividad contra bacterias aerobias gramnegativas; <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacteriaceae</i><br><b>Neonatos:</b> edad posnatal <7 días: 2.000 g: 60 mg/kg/24 h i.v., i.v. dividido cada 12 h; >2.000 g: 90 mg/kg/24 h dividido cada 8 h.<br><b>Edad posnatal &gt;7 días &lt;1.200 g:</b> 60 mg/kg/24 h i.v., i.v. dividido cada 12 h; 1.200-2.000 g: 90 mg/kg/24 h dividido cada 8 h; >2.000 g: 120 mg/kg/24 h dividido cada 6-8 h<br><b>Vinos:</b> 90-120 mg/kg/24 h dividido cada 6-8 h. Fibrosis quística hasta 200 mg/kg/24 h<br><b>Adultos:</b> 1-2 g i.v., i.v. cada 8-12 h (máximo 8 g/24 h)<br>Activa contra la mayoría de los cocos grampositivos; neumococos (resistencia en aumento), estreptococos del grupo A, y algunas bacterias gramnegativas<br><b><i>N. gonorrhoeae</i>, <i>N. meningitidis</i></b><br><b>Neonatos:</b> edad posnatal i.v., i.v. <7 días: 1.200-2.000 g: 50.000 unidades/kg/24 h cada 12 h i.v. o i.m. (meningitis 100.000 unidades/kg/24 h dividida cada 12 h i.v. o i.m.; >2.000 g: 75.000 unidades/kg/24 h dividida cada 8 h i.v. o i.m. (meningitis 150.000 unidades/kg/24 h dividida cada 8 h) i.v. o i.m.; edad posnatal >7 días: <1.200 g: 50.000 unidades/kg/24 h i.v. dividida cada 12 h (meningitis 100.000 unidades/kg/24 h dividida cada 12 h); 1.200-2.000 g: 75.000 unidades/kg/24 h dividida cada 8 h (meningitis 225.000 unidades/kg/24 h dividida cada 8 h); >2.000 g: 100.000 unidades/kg/24 h i.v. dividida cada 6 h (meningitis 200.000 unidades/kg/24 h i.v. dividida cada 6 h)<br><b>Niños:</b> 100.000-250.000 unidades/kg/24 h i.v., i.m., dividida cada 4-6 h (hasta 400.000 unidades/kg/24 h)<br><b>Adultos:</b> 2-2A millones de unidades/24 h i.v., i.v. dividida cada 4-6 h<br>Penicilina de acción prolongada (forma de depósito) eficaz en el tratamiento de infecciones que responden a concentraciones persistentes y bajas de penicilina (1-4 semanas), p. ej., faringitis estreptocócica, profilaxis de la fiebre reumática<br><b>Neonatos:</b> >1.200 g: 50.000 unidades/kg una vez i.m.<br><b>Niños:</b> 300.000-1,2 millones de unidades/kg i.m. una vez cada 3-4 semanas, máximo 1,2-2,4 millones de unidades/dosis<br><b>Adultos:</b> 1,2 millones de unidades i.m. cada 3-4 semanas<br>Forma de depósito de penicilina que suministra concentraciones bajas de penicilina durante unas 12 h<br><b>Neonatos:</b> <2.000 g: 50.000 unidades/kg/24 h i.m.,<br><b>Niños:</b> 25.000-50.000 unidades/kg/24 h i.m. durante 10 días; máximo 4,8 millones de unidades/dosis<br><b>Gonorrrea:</b> 100.000 unidades/kg (máximo 4,8 millones de unidades/24 h) una sola vez i.m., con probenecida 25 mg/kg (dosis máxima 1 g)<br><b>Adultos:</b> 0,6-4,8 millones de unidades i.m. cada 12-24 h<br>Penicilina de espectro ampliado (sensible a la destrucción por penicilinasas) activa contra <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Proteus</i> indol-positivos<br><b>Neonatos:</b> edad posnatal <7 días: 2.000 g: 225 mg/kg/24 h i.m., i.v. dividida cada 8 horas; >2.000 g: 300 mg/kg/24 h dividida cada 6 h; >7 días: 300-400 mg/kg/24 h dividida cada 6 h<br><b>Niños:</b> 400-600 mg/kg/24 h i.m. o i.v. dividida cada 4-6 h<br><b>Cefalosporina de segunda generación activa contra</b><br><b><i>S. aureus</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>neumococos</i>, <i>H. influenzae</i>, <i>E. coli</i>, <i>Proteus</i>, <i>Klebsiella</i></b><br><b>Niños:</b> 20-40 mg/kg/24 h vía oral dividido cada 8-12 h (dosis máxima 2 g)<br><b>Adultos:</b> 250-500 mg vía oral cada 6-8 h<br>Cefalosporina de primera generación activa contra<br><b><i>S. aureus</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>E. coli</i>, <i>Proteus</i>, <i>Klebsiella</i></b><br><b>Niños:</b> 30 mg/kg/24 h vía oral dividido cada 12 h<br><b>Adultos:</b> 250-500 mg vía oral cada 8-12 h<br>Cefalosporina de primera generación activa contra<br><b><i>S. aureus</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>E. coli</i>, <i>Proteus</i>, <i>Klebsiella</i></b><br><b>Niños:</b> 25-100 mg/kg/24 h vía oral dividida cada 6-8 h<br><b>Adultos:</b> 250-500 mg vía oral cada 6 h (dosis máxima: 4 g/24 h)<br>Cefalosporina de primera generación activa contra<br><b><i>S. aureus</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>E. coli</i>, <i>Proteus</i>, <i>Klebsiella</i></b><br><b>Neonatos:</b> edad posnatal <7 días: 40 mg/kg/24 h i.m., i.v. dividida cada 12 h; >7 días: 40-60 mg/kg/24 h dividida cada 8 h<br><b>Vinos:</b> 50-100 mg/kg/24 h i.m., i.v. dividida cada 8 h<br><b>Adultos:</b> 0,6-2 g i.v., i.v. cada 8 h (dosis máxima 12 g/24 h)<br>Cefalosporina semisintética de espectro ampliado<br><b>Niños:</b> 5 meses-12 años: 14 mg/kg/24 h en 1 o 2 dosis v.o. (máximo: 600 mg/24 h)<br><b>Adultos:</b> 600 mg cada 24 h v.o. | <b>Precauciones:</b> Erupción cutánea, tromboflebitis, eosinofilia.<br><b>Eliminación renal</b><br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Probenecida<br><br><b>Precauciones:</b> Perfil de seguridad de p-lactámico (erupción cutánea, eosinofilia), alergia, crisis convulsivas con dosis excesiva, especialmente en pacientes con enfermedad renal importante, importantes resistencias en los patógenos.<br><b>Eliminación renal fundamentalmente</b><br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Probenecida<br><br><b>Precauciones:</b> Perfil de seguridad de p-lactámico (erupción cutánea, eosinofilia), alergia. Administrar sólo en inyección i.m.. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Probenecida<br><br><b>Precauciones:</b> Perfil de seguridad de p-lactámico (erupción cutánea, eosinofilia), alergia. Administrar sólo en inyección i.m.. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Probenecida<br><br><b>Precauciones:</b> Dolorosa por vía i.m., erupción cutánea; cada gramo contiene 5,3 mEq de sodio. En dosis altas interfiere en la agregación plaquetaria. Elevación de las pruebas de función hepática. Eliminación renal. Comprimido oral exclusivamente para tratamiento de infecciones urinarias<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Probenecida<br><br><b>Precauciones:</b> Perfil de seguridad de los p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia) con alta incidencia de reacción de enfermedad del suero. Eliminación renal<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Probenecida<br><br><b>Precauciones:</b> Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. La prolongada semivida se adapta a la dosificación cada 12-24 h<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Probenecida<br><br><b>Precauciones:</b> Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Probenecida<br><br><b>Precauciones:</b> Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Probenecida<br><br><b>Precauciones:</b> Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal (ClCr <60 ml/min). Evitar el empleo concomitante de productos con hierro y antiácidos porque disminuyen bastante la absorción. Tomar al menos con un intervalo de 2 h<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Probenecida |
| Bencilpenicilina (Penicilina G)<br>Inyecciones<br>Comprimidos                                   |  |   |
| Bencilpenicilina benzatina<br>Inyecciones   |  |   |
| Bencilpenicilina procaina<br>Inyecciones  |  |   |
| Carbenicilina<br>Inyecciones<br>Comprimidos orales  |  |   |
| Cefaclor<br>Cápsulas: 250, 500 mg<br>Suspensión: 125, 187, 250, 375 mg/5 ml                     |  |   |
| Cefadroxilo<br>Cápsulas: 500 mg<br>Comprimidos: 1.000 mg<br>Suspensión: 125, 250, 500 mg/5 ml   |  |   |
| Cefalexina<br>Cápsulas: 250, 500 mg<br>Comprimidos: 500 mg, 1 g<br>Suspensión: 125, 500 mg/5 ml |  |   |
| Cefazolina<br>Inyecciones   |  |   |
| Cefdinir<br>Cápsulas: 300 mg<br>Suspensión oral: 125 mg/5 ml                                    |  |   |



**TABLA 179-3. Antibacterianos (antibióticos) (cont.)****FARMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)**

Cefepima  
Inyecciones

Cefixime  
Comprimidos: 200,400 mg  
Suspensión: 100 mg/5 ml

Cefoperazona sódica  
Inyecciones

Cefotaxima sódica  
Inyecciones

Cefotetán disódico  
Inyecciones

Cefoxitina sódica  
Inyecciones

Cefpodoxima proxetilo  
Comprimidos: 100,200 mg  
Suspensión: 50,100 mg/5 ml

Cefprozilo  
Comprimidos: 250,500 mg  
Suspensión: 125,250 mg/5 ml

Cefradina  
Cápsulas: 250,500 mg  
Suspensión: 125,250 mg/5 ml

Ceftazidime  
Inyecciones

Ceftizoxima  
Inyecciones

Ceftriaxona sódica  
Inyecciones

**INDICACIONES (MECANISMOS DE ACCIÓN) Y DOSIS**

Cefalosporina de espectro ampliado de cuarta generación activa contra muchos patógenos grampositivos y gramnegativos incluidos muchos patógenos multirresistentes

Niños: 100-150 mg/kg/24 h i.v. o i.m., cada 8-12 h

Adultos: 2-4 g/24 h i.v. o i.m. cada 12 h

Cefalosporina de tercera generación activa contra

*Streptococcus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *S. marcescens*, *P. vulgaris*. Carece de actividad antiestafilocócica o antipseudomonas

Niños: 8 mg/kg/24 h vía oral dividida cada 12-24 h

Adultos: 400 mg/24 h vía oral dividida cada 12-24 h

Cefalosporina de tercera generación activa contra

patógenos grampositivos y gramnegativos

Neonatos: 100 mg/kg/24 h i.m. o i.v. dividida cada 12 h

Niños: 100-150 mg/kg/24 h i.m. o i.v. dividida cada 8-12 h

Adultos: 2-4 g/24 h i.m., i.v. dividida cada 8-12 h (dosis máxima 12 g/24 h)

Cefalosporina de tercera generación activa contra

grampositivos y gramnegativos. Carece de actividad antipseudomona

Neonatos: 2 días: 100 mg/kg/24 h i.m., i.v. dividida cada 12 h;

>7 días: <1.200 g: 100 mg/kg/24 h dividida cada 12 h; >1.200 g: 150 mg/kg/24 h dividida cada 8 h

Niños: 150 mg/kg/24 h i.m. o i.v., dividida cada 6-8 h (meningitis 200 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 6-8 h)

Adultos: 1-2 g i.m. o i.v. cada 8-12 h (máximo 12 g/24 h)

Cefalosporina de segunda generación activa contra

*S. aureus*, *Streptococcus*, *H. influenzae*, *f. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y especies de *Bacteroides*. Inactiva contra especies de *Enterobacter*

Niños: 40-80 mg/kg/24 h i.m., i.v. dividido cada 12 h

Adultos: 2-4 g i.m. o i.v./24 h dividido cada 12 h (máximo 6 g/24 h)

Cefalosporina de segunda generación activa contra

*S. aureus*, *Streptococcus*, *H. influenzae*, *f. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* y especies de *Bacteroides*. Inactiva contra especies de *Enterobacter*

Neonatos: 70-100 mg/kg/24 h i.m., i.v. dividida cada 8-12 h

Niños: 80-160 mg/kg/24 h i.m., i.v. dividida cada 6-8 h

Adultos: 1-2 g i.v., i.m. cada 6-8 h (dosis máxima 12 g/24 h)

Cefalosporina de tercera generación activa contra

*S. aureus*, *Streptococcus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae*, *E. coli*, *Klebsiella* y *Proteus*. Carece de actividad antipseudomona

Niños: 10 mg/kg/24 h vía oral dividida cada 12 h

Adultos: 200-800 mg/24 h vía oral dividida cada 12 h (dosis

máxima: 800 mg/24 h). Tratamiento de la gonorrea no complicada con dosis única de 200 mg por vía oral

Cefalosporina de segunda generación activa contra

*S. aureus*, *Streptococcus*, *H. influenzae*, *C. coli*, *M. catarrhalis*, *Proteus*, *Klebsiella*

Niños: 30 mg/kg/24 h vía oral dividida cada 12 h

Adultos: 500-1000 mg v.o. cada 6-12 h (dosis máxima: 4 g/24 h)

Cefalosporina de primera generación activa contra

*S. aureus*, *Streptococcus*, *f. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*

Niños: 50-100 mg/kg/24 h vía oral dividida cada 6-12 h

Adultos: 250-500 mg v.o. cada 6-12 h (dosis máxima 4 g/24 h)

Cefalosporina de tercera generación activa contra

grampositivos y gramnegativos incluida *Pseudomonas aeruginosa*

Neonatos: edad posnatal ≤ 7 días: 100 mg/kg/24 h i.m. o i.v.

dividida cada 12 h; >7 días: <1.200 g: 100 mg/kg/24 h dividida cada 12 h; ≥1.200 g: 150 mg/kg/24 h dividida cada 8 h

Niños: 150 mg/kg/24 h i.m. o i.v. dividida cada 8 h (meningitis 150 mg/kg/24 h dividida cada 8 h)

Adultos: 1-2 g i.m. o i.v. cada 8-12 h (máximo 8-12 g/24 h)

Cefalosporina de tercera generación activa contra

patógenos grampositivos y gramnegativos; carece de actividad antipseudomonas

Niños: 150 mg/kg/24 h i.m. o i.v. dividida cada 6-8 h

Adultos: 1-2 g i.m. o i.v. cada 6-8 h (dosis máxima 12 g/24 h)

Cefalosporina de tercera generación activa contra

patógenos grampositivos y gramnegativos; carece de actividad antipseudomonas. Muy potente y estable frente a β-lactamasa

Neonatos: 50-75 mg/kg, i.m. o i.v. cada 24 h

MrTs: 50-75 mg/kg i.m. o i.v. cada 24 h (meningitis 75 mg/kg la primera dosis y después 80-100 mg/kg/24 h dividida cada 12-24 h)

Adultos: 1-2 g i.m. o i.v. cada 24 h (dosis máxima 4 g/24 h)

**COMENTARIOS**

**Precauciones:** Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Precauciones:** Perfil de seguridad de P-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Precauciones:** Cefalosporina muy ligada a proteínas con potencia limitada, que se mantiene por una escasa actividad antipseudomona. Actividad variable contra grampositivos. Se elimina fundamentalmente por la bilis

**Interacciones farmacológicas:** Con alcohol reacción de tipo disulfiram

**Precauciones:** Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Cada gramo de fármaco contiene 2,2 mEq de sodio. Metabolito activo

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Precauciones:** Cefalosporina muy ligada a proteínas, escasa penetración en el SNC; perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), reacción de tipo disulfiram con alcohol. Eliminación renal (<20% por la bilis)

**Precauciones:** Escasa penetración en SNC; perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. La inyección i.m. es dolorosa

**Precauciones:** Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. No penetra adecuadamente en el SNC. Aumento de la biodisponibilidad cuando se toma con alimento

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida; antiácidos y antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> pueden disminuir la absorción

**Precauciones:** Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Buena biodisponibilidad. El alimento no afecta a su biodisponibilidad

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida.

**Precauciones:** Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Precauciones:** Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. Se está desarrollando un creciente aumento de las resistencias con el empleo prolongado y generalizado

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Precauciones:** Perfil de seguridad de P-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Precauciones:** Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Se elimina por el riñón (33-65%) y poca bilis; puede provocar bilis espesa. La semivida prolongada y la unión a proteínas dependiente de la dosis favorecen la dosificación cada 24 h en lugar de cada 12 h. Se puede añadir lidocaína al 1% para la inyección intramuscular.

TABLA 179-3. Antibacterianos (antibióticos) (cont.)

| FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)  | INDICACIONES (MECANISMOS DE ACCIÓN) Y DOSIS  | COMENTARIOS   |
|---|--|---|
| <b>Cefuroxima</b><br>Inyecciones<br>Suspensión: 125 mg/5 ml<br>Comprimidos: 125,250,500 mg  | <b>Cefalosporina de segunda generación activa contra</b><br><i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> ,<br><i>M. catarrhalis</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i><br><b>Neonatos:</b> 40-100 mg/kg/24 h im. o iv. dividida cada 12 h<br><b>Niños:</b> 200-240 mg/kg/24 h im. o i.v., dividida cada 8 h;<br>administración oral: 20-30 mg/kg/24 h dividida cada 8 h<br><b>Adultos:</b> 750-1.500 mg im. o iv. cada 8 h (dosis máxima 6 g/24 h)<br>Quinolona activa contra <i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia</i> ,<br><i>Enterobacter</i> , <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> ,<br><i>M. catarrhalis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>H. influenzae</i> , algunos<br>5. <i>aureus</i> especies de estreptococos<br><b>Neonatos:</b> 10 mg/kg cada 12 h v.o. o iv.<br><b>Niños:</b> 15-30 mg/kg día v.o. o iv. dividido cada 12 h. Fibrosis<br>quística 20-40 mg/kg/24 h oral, i.v., dividido cada 8-12 h<br><b>Adultos:</b> 250-750 mg vía oral cada 12 h; iv. 200-400 mg cada 12 h<br>(dosis máxima 1,5 g/24 h) | <b>Precauciones:</b> Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción<br>cutánea, eosinofilia). Eliminación renal. El alimento aumenta la<br>biodisponibilidad oral<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Probenecida  |
| <b>Ciprofloxacino</b><br>Comprimidos: 100,250,500,750 mg<br>Inyecciones<br>Solución oftálmica y pomada<br>Suspensión ótica<br>Suspensión oral: 250,500 mg/5 ml  | <b>Antibiótico macrólido con actividad contra</b> <i>S. aureus</i> ,<br><i>Streptococcus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Mycoplasma</i> ,<br><i>C. trachomatis</i> , <i>Legionella</i><br><b>Niños:</b> 15 mg/kg/24 h vía oral dividido cada 12 h<br><b>Adultos:</b> 250-500 mg v.o. cada 12 h (dosis máxima 1 g/24 h)<br>Inhibidor de la síntesis proteica activo contra la mayoría<br>de los cocos grampositivos aerobios y anaerobios, no<br>contra el enterococo<br><b>Neonatos:</b> edad posnatal <7 días <200 g: 10 mg/kg/24 h im. o iv.<br>dividida cada 12 h; >2.000 g: 15 mg/kg/24 h dividida cada<br>8 h; >7 días <1.200 g: 10 mg/kg/24 h im., i.v. dividida cada 12 h;<br>1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h dividida cada 8 h; >2.000 g:<br>20 mg/kg/24 h dividida cada 8 h<br><b>Niños:</b> 10-40 mg/kg/24 h im., iv., oral dividida cada 6-8 h<br><b>Adultos:</b> 150-600 mg im., iv. oral cada 6-8 h (dosis máxima<br>2 [VO]5 g [IM, iv.] por día)  | <b>Precauciones:</b> las preocupaciones respecto a la destrucción<br>articular en animales jóvenes no se han observado en<br>humanos; tendinitis, sobreinfección, mareo, confusión,<br>cristaluria, cierta fotosensibilidad<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Teofilina, antiácidos con<br>contenido en Mg, Al, Ca, sucralfato, probenecida, warfarina,<br>ciclosporina   |
| <b>Clarithromicina</b><br>Comprimidos: 250,500 mg<br>Suspensión: 125,250 mg/5 ml  | Inhibidor de la síntesis proteica de amplio espectro activo<br>contra muchas bacterias grampositivas y<br>gramnegativas, <i>Rickettsia</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> ,<br><i>Salmonella</i> , <i>Bacteroides</i> ; otros anaerobios, <i>VRE</i><br><i>faecium</i> ; <i>Pseudomonas</i> suelen ser resistentes<br><b>Neonatos:</b> dosis de choque Inicial 20 mg/kg seguida 12 h más<br>tarde de: edad posnatal <7 días: 25 mg/kg/24 h i.v. cada 24 h;<br>>7 días <2.000 g: 25 mg/kg/24 h i.v. cada 24 h; >2.000 g:<br>50 mg/kg/24 h i.v. dividido cada 12 h<br><b>Niños:</b> 50-75 mg/kg/24 h i.v., vía oral, dividido cada 6-8 h<br>(meningitis 75-100 mg/kg/24 h, i.v., dividido cada 6 h)<br><b>Adultos:</b> 50 mg/kg/24 h i.v. o vía oral, dividido cada 6 h (dosis<br>máxima 4 g/24 h)   | <b>Precauciones:</b> Menos efectos adversos que la eritromicina;<br>irritación gastrointestinal, dispepsia, náuseas, espasmos<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Igual que la eritromicina:<br>astemizol, carbamazepina, terfenadina, ciclosporina, teofilina,<br>digoxina, tacrolimo  |
| <b>Clindamicina</b><br>Cápsulas: 75,150,300 mg<br>Suspensión: 75 mg/5 ml<br>Inyecciones<br>Solución, loción y gel tópicos<br>Crema vaginal  | Inhibidor de la síntesis proteica de amplio espectro activo<br>contra muchas bacterias grampositivas y<br>gramnegativas, <i>Rickettsia</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i> ,<br><i>Salmonella</i> , <i>Bacteroides</i> ; otros anaerobios, <i>VRE</i><br><i>faecium</i> ; <i>Pseudomonas</i> suelen ser resistentes<br><b>Neonatos:</b> dosis de choque Inicial 20 mg/kg seguida 12 h más<br>tarde de: edad posnatal <7 días: 25 mg/kg/24 h i.v. cada 24 h;<br>>7 días <2.000 g: 25 mg/kg/24 h i.v. cada 24 h; >2.000 g:<br>50 mg/kg/24 h i.v. dividido cada 12 h<br><b>Niños:</b> 50-75 mg/kg/24 h i.v., vía oral, dividido cada 6-8 h<br>(meningitis 75-100 mg/kg/24 h, i.v., dividido cada 6 h)<br><b>Adultos:</b> 50 mg/kg/24 h i.v. o vía oral, dividido cada 6 h (dosis<br>máxima 4 g/24 h)   | <b>Precauciones:</b> Síndrome gris (dosis demasiado elevada en el<br>neonato); supresión de la médula ósea, anemia aplásica<br>(vigilar el hematócrito y el hierro sérico libre)<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> la fenitoína, el fenobarbital, la<br>rifampicina pueden disminuir niveles<br><b>Concentración sérica objetivo:</b> Pico 20-30 mg/L; valle 5-10 mg/L  |
| <b>Cloranfenicol</b><br>Inyecciones<br>Cápsulas: 250 mg<br>Solución oftálmica, ótica<br>Pomada  | Penicilina resistente a penicilinas activa contra <i>S. aureus</i><br>y otros cocos grampositivos excepto enterococo y<br>estafilococos coagulasa-negativos<br><b>Niños:</b> 50-100 mg/kg/24 h, vía oral, dividida cada 6 h<br><b>Adultos:</b> 250-500 mg vía oral cada 6 h (dosis máxima 4 g/24 h)<br>Antagonismo secuencial de la síntesis bacteriana<br>de folato con amplia actividad antibacteriana: <i>Shigella</i> ,<br><i>Pneumocytis carinii</i> , <i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Chlamydia</i><br><b>Niños:</b> 6-20 mg TMP/kg/24 h vía oral o iv. dividido cada 12 h<br><b>Neumocistosis:</b> 15-20 mg TMP/kg/24 h vía oral o i.v. dividido cada<br>12 h. Profilaxis de neumocistosis: 5 mg TMP/kg/24 h o<br>3 veces/semana<br><b>Adultos:</b> 160 mg TMP vía oral cada 12 h  | <b>Precauciones:</b> Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción<br>cutánea, eosinofilia). Se elimina fundamentalmente por vía<br>hepática, requiere reducción de dosis en caso de patología<br>renal. El alimento disminuye la biodisponibilidad<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Probenecida   |
| <b>Cloxacilina sódica</b><br>Cápsulas: 250,500 mg<br>Suspensión: 125 mg/5 ml  | Tetraciclina activa contra la mayoría de los cocos<br>grampositivos (excepto enterococo); muchos bacilos<br>gramnegativos, <i>Mycoplasma</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i><br>(enfermedad de Lyme), <i>Chlamydia</i> , anaerobios<br><b>Niños:</b> 8-12 mg/kg/24 h vía oral dividida cada 6-12 h<br><b>Adultos:</b> 150 mg vía oral cada 6-8 h<br>Síndrome de secreción inadecuada de ADH: 900-1.200 mg oral/<br>24 h o 13-15 mg/kg/24 h vía oral dividida cada 6-8 h con<br>reducción de dosis basada en la respuesta (600-900 mg/24 h)   | <b>Precauciones:</b> Tinción de los dientes, posiblemente permanente<br>(<8 años de edad) con el empleo prolongado; fotosensibilidad,<br>diabetes insípida, náuseas, vómitos, diarrea, sobreinfecciones<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Alimentos con contenido en Al,<br>Ca, Mg, Zn, Fe, leche, los productos lácteos pueden disminuir<br>la absorción   |
| <b>Cotrimoxazol (trimetoprima-<br/>sulfametoxazol)</b><br>Comprimidos: sulfá 400 mg/TMP 80 mg<br>Comprimidos fuerte: sulfá 800 mg TMP160 mg<br>Suspensión: sulfá 200 mg TMP 40 mg/5 ml<br>Inyecciones | Penicilina resistente a penicilinas activa contra <i>S. aureus</i><br>y otros cocos grampositivos excepto enterococo y<br>estafilococos coagulasa-negativos<br><b>Niños:</b> 12,5-100 mg/kg/24 h vía oral dividida cada 6 h<br><b>Adultos:</b> 125-500 mg oral cada 6 h<br>Tetraciclina activa contra la mayoría de los cocos<br>grampositivos (excepto enterococo); muchos bacilos<br>gramnegativos, <i>Mycoplasma</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i><br>(enfermedad de Lyme), <i>Chlamydia</i> , anaerobios<br><b>Niños:</b> 2-6 mg/kg/24 h vía oral o iv. dividida cada 12-24 h (dosis<br>máxima 200 mg/24 h)<br><b>Adultos:</b> 100-200 mg/24 h divididos cada 12-24 h vía oral o Iv.   | <b>Precauciones:</b> Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción<br>cutánea, eosinofilia). Eliminación fundamentalmente renal<br>(65%) y biliar (30%). El alimento puede disminuir la<br>biodisponibilidad<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Probenecida  |
| <b>Demeclociclina</b><br>Comprimidos: 150,300 mg<br>Cápsulas: 150 mg  | Dicloxacilina<br>Cápsulas: 125,250,500 mg<br>Suspensión: 62,5 mg/5 ml  | <b>Precauciones:</b> Tinción de los dientes, posiblemente permanente<br>(en menores de 8 años) con el uso prolongado,<br>fotosensibilidad, diabetes insípida, náuseas, vómitos, diarrea,<br>sobreinfecciones<br><b>Interacciones farmacológicas:</b> Productos con contenido en Al, Ca,<br>Mg, Zn, Fe, en kaolín, pectina, leche, productos lácteos pueden<br>disminuir la absorción. La carbamazepina, rifampicina,<br>barbitúricos pueden disminuir la semivida |
| <b>Doxiciclina</b><br>Inyecciones<br>Cápsulas: 50,100mg<br>Comprimidos: 50,100mg<br>Suspensión: 25 mg/5 ml<br>darabw: 50 mg/5 ml  | Dicloxacilina<br>Cápsulas: 125,250,500 mg<br>Suspensión: 62,5 mg/5 ml  |   |

**TABLA 179-3. Antibacterianos (antibióticos) (cont.)**
**FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)**

**Eritromicina**  
Estolato 125,500 mg  
Comprimidos EES: 200 mg  
Comprimidos base: 250,333,500 mg  
Suspensión: estolato 125,250 mg/5 ml; EES 200, 400 mg/5 ml  
Gotas de estolato: 100 mg/ml  
Gotas de EES: 100mg/2,5ml  
Disponible en combinación con sulfisoxazol

**Fenoximetilpenicilina**  
Comprimidos: 125,250,500 mg  
Suspensión: 125,250 mg/5 ml

**Gentamicina**  
Inyecciones  
Solución oftálmica, pomada, crema tópica

**Imipenem-cilastatina**  
Inyecciones

**Linezolid**  
Comprimidos: 400,600 mg  
Suspensión oral: 100 mg/5 ml  
Inyecciones: 100 mg/5 ml

**Loracarbef**  
Cápsulas: 200 mg  
Suspensión: 100,200 mg/5 ml

**Meropenem**  
Inyecciones

**Metronidazol**  
Gel tópico, gel vaginal  
Inyecciones  
Comprimidos: 250,500 mg

**INDICACIONES (MECANISMOS DE ACCIÓN) Y DOSIS**

Macrólido bacteriostático más activo contra microorganismos grampositivos, *Ai. pneumoniae*, *C. diphtheriae*. Puede emplearse también para promover la motilidad gastrointestinal y mejorar la tolerancia a la alimentación en lactantes prematuros  
**Neonatos:** edad posnatal <7 días: 20 mg/kg/24 h v.o. dividida cada 12 h; >7 días <1.200 g: 20 mg/kg/24 h dividida cada 12 h; >1.200 g: 30 mg/kg/24 h v.o. dividida cada 8 h (dar 5 g/kg/dosis cada 6 h para mejorar la intolerancia a la alimentación)

**Niños:** dosis máxima habitual 2 g/24 h:  
Base: 30-50 mg/kg/24 h v.o. dividida cada 6-8 h.  
Estolato: 30-50 mg/kg/24 h v.o. dividida cada 8-12 h.  
Esteatato: 20-40 mg/kg/24 h v.o. dividida cada 6 h.  
Lactobionato: 20-40 mg/kg/24 h i.v. dividido cada 6-8 h.  
Glucoheptonato: 20-50 mg/kg/24 h i.v. dividido cada 6 h; dosis máxima: i.v. 4 g/24 h  
**Adultos:** Base: 333 mg vía oral cada 8 h; estolato/estearato/base 250-500 mg vía oral cada 6 h

Forma oral preferida de penicilina activa contra la mayoría de los cocos grampositivos, neumococos (resistencias en aumento), otros estreptococos y algunas bacterias gramnegativas *IN. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*)

**Niños:** 25-50 mg/kg/24 h vía oral dividida cada 4-8 h  
**Adultos:** 125-500 mg vía oral cada 6-8 h (dosis máxima 3 g/24 h)

Antibiótico aminoglucósido activo contra bacilos gramnegativos, especialmente *Pseudomonas*, *Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*

**Neonatos:** i.m. o i.v. (a pasaren 30-60 min): edad posnatal <7 días: 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12-18 h, >2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12 h; edad posnatal: >7 días 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8-12 h; >2.000 g: 2,5 mg/kg/cada 8 h  
**Niños:** 2,5 mg/kg/24 h dividida cada 8-12 h

Como alternativa se puede administrar 5-7,5 mg/kg/24 h i.v. una vez al día.

**Intratecal:** Preparado sin conservantes para empleo intraventricular o intratecal: neonato: 1 mg/24 h; niño 1-2 g/24 h; adulto 4-8 mg/24 h

**Adultos:** 3-6 mg/kg/24 h dividida cada 8 h i.v. o i.m.

Antibiótico carbapenem activo contra un amplio espectro de cocos grampositivos y bacilos gramnegativos incluida *P. aeruginosa* anaerobios. Sin actividad frente a *Stenotrophomonas maltophilia*)

**Neonatos:** edad posnatal <7 días <1.200g: 20 mg/kg i.m., i.v. cada 18-24 h; >1.200 g: 40 mg/kg dividido cada 12 h; edad posnatal >7 días 1.200-2.000 g: 40 mg/kg cada 12 h; >2.000 g: 60 mg/kg cada 8 h

**Adultos:** 60-100 mg/kg/24 h dividido cada 6-8 h i.v. o i.m.

**Adultos:** 1-4 g/24 h dividido cada 6-8 h i.v. o i.m. (dosis máxima: 4 g/24 h)

Oxazolidinona activa contra cocos grampositivos (sobre todo organismos resistentes), incluyendo estafilococos, estreptococos, *E. faecium* y *E. faecalis*. Interfiere con la síntesis proteica al unirse a la subunidad 50S del ribosoma

**Niños:** 10 mg/kg i.v. o v.o. cada 12 h

**Adultos:** neumonía: 600 mg i.v. o v.o. cada 12 h; infecciones cutáneas: 400 mg i.v. o v.o. cada 12 h

Carbacefem muy estrechamente emparentado con el cefaclor (cefalosporina de segunda generación) activo contra *S. aureus*, *Streptococcus*, *H. influenzae*, *NI. catarrhalis*, *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*

**Niños:** 30 mg/kg/24 h vía oral dividida cada 12 h (dosis máxima 2g)

**Adultos:** 200-400 mg vía oral cada 12 h (dosis máxima 800 mg/24 h)

Antibiótico carbapenem activo contra un amplio espectro de cocos grampositivos y bacilos gramnegativos incluida *P. aeruginosa* *maltophilia*

**Niños:** 60 mg/kg/24 h dividida cada 8 h

**Meningitis:** 120 mg/kg/24 h (máximo: 6 g/24 h) i.v. cada 8 h

**Adultos:** 1,5-3 g i.v. cada 8 h

Muy eficaz en el tratamiento de infecciones por anaerobios

**Neonatos:** <1.200 g: 7,5 mg/kg v.o. o i.v. cada 48 h; edad posnatal <7 días 1.200-2.000 g: 7,5 mg/kg/24 h v.o. o i.v. cada 24 h; 2.000 g: 15 mg/kg/24 h v.o. o i.v. dividido cada 12 h. Edad posnatal >7 días 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h v.o. o i.v. dividido cada 12 h; >2.000 g: 30 mg/kg/24 h v.o. o i.v. dividido cada 12 h

**Niños:** 30 mg/kg/24 h v.o. o i.v. dividido cada 6-8 h

**Adultos:** 30 mg/kg/24 h v.o. o i.v. dividido cada 6 h (dosis máxima 4 g/24 h)

**COMENTARIOS**

**Precauciones:** Agonista de la motilina que produce espasmos abdominales, náuseas, vómitos, diarrea acusados. Asociado con estenosis pilórica hipertrófica en lactantes pequeños. Muchas sales diferentes que de forma cuestionable atemperan los efectos secundarios digestivos. Toxicidad cardíaca rara con el empleo i.v. La dosis de sal son diferentes. Preparado tóxico para tratar el acné

**Interacciones farmacológicas:** Antagoniza la actividad de CYP 450 3A3/4: astemizol, carbamazepina, terfenadina, ciclosporina, teofilina, digoxina, tacrolímo

**Precauciones:** Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), alergia, convulsiones con dosis excesivas, especialmente en pacientes con enfermedad renal. Importantes resistencias en los patógenos. Eliminación renal fundamentalmente

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Precauciones:** Los anaerobios, neumococos, estreptococos son resistentes. Puede causar otoneftotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal

**Interacciones farmacológicas:** Puede potenciar otras oto- y nefrotóxicas

**Concentraciones séricas objetivo:** pico 6-12 mg/l; valle <2 mg/l con protocolos sólo a días alternos

**Precauciones:** Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), náuseas, crisis convulsivas. La cilastatina carece de actividad antibacteriana; reduce el metabolismo renal del imipenem. Se elimina fundamentalmente por vía renal

**Interacciones farmacológicas:** ¿Ganciclovir?

**Efectos adversos:** Mielosupresión, colitis pseudomembranosa, náuseas, diarrea, cefalea.

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Precauciones:** Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Eliminación renal

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Precauciones:** Perfil de seguridad de p-lactámicos: parece causar menos excitación del SNC que el imipenem. Eliminación renal en un 80%

**Interacciones farmacológicas:** Probenecida

**Precauciones:** Mareo, crisis convulsivas, sabor metálico, náuseas, reacción tipo disulfiram con alcohol. Administrar por vía i.v. lentamente a lo largo de 30-60 minutos. Ajustar dosis en caso de patología hepática

**Interacciones farmacológicas:** Carbamazepina, rifampicina y fenobarbital pueden aumentar el metabolismo; puede elevar los niveles de warfarina, fenitoína, litio

**TABLA 179-3. Antibacterianos (antibióticos) (cont.)**

| FARMACO (NOMBRE GENERICO Y PRESENTACIÓN)   | INDICACIONES (MECANISMOS DE ACCIÓN) Y DOSIS  | COMENTARIOS   |
|--|--|---|
| Mezlocilina sódica<br>Inyecciones  | Penicilina de espectro ampliado activa contra <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>E. coli</i> , especies de <i>Bacteroides</i> , actividad antipseudomona limitada<br><i>Neonatos</i> : edad posnatal $\geq 1$ días: 150 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 12 h; >7 días: 225 mg/kg dividida cada 8 h i.v.<br><i>Niños</i> : 200-300 mg/kg/24 h dividida cada 4-6 h i.v.<br><i>Fibrosis quística</i> 300-450 mg/kg/24 h i.v.<br><i>Adultos</i> : 1-4 g/dosis i.v. cada 4-6 h (dosis máxima: 12 g/24 h)<br>Antibiótico tópico eficaz contra estafilococos y estreptococos<br>Aplicación tópica: nasal (elimina el estado de portador nasal) y en la piel 2-4 veces al día  | <b>Precauciones</b> : Perfil de seguridad de $\beta$ -lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 1,8 mEq de sodio. En dosis altas interfiere en la agregación plaquetaria, eleva las pruebas de función hepática<br>Eliminación renal. Inactivado por la enzima $\beta$ -lactamasa<br><b>Interacciones farmacológicas</b> : Probenecida   |
| Mupirocina<br>Pomada   | Penicilina resistente a penicilinasas eficaz contra <i>S. aureus</i> y otros cocos grampositivos excepto enterococo y estafilococos coagulasa-negativos<br><i>Neonatos</i> : edad posnatal i.m. o i.v. $\geq 1$ días: 1.200-2.000 g: 50 mg/kg/24 h cada 12 h; >2.000 g: 75 mg/kg/24 h dividida cada 8 h; edad posnatal >7 días: 1.200-2.000 g: 75 mg/kg/cada 8 h; >2.000 g: 100 mg/kg i.v. dividida cada 6-8 h (meningitis 200 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 6 h)<br><i>Niños</i> : 100-200 mg/kg/24 h dividida cada 4-6 h<br><i>Adultos</i> : 4-12 g/24 h dividida cada 4-6 h (dosis máxima 12 g/24 h)<br>Quinoiona de primera generación eficaz para el tratamiento a corto plazo de infecciones urinarias bajas causadas por <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i><br><i>Niños</i> : 50-55 mg/kg/24 h v.o. o. dividido cada 6 h; tratamiento supresor 25-33 mg/kg/24 h v.o. fraccionado cada 6-8 h<br><i>Adultos</i> : 1 g v.o. cada 6 h; tratamiento supresor: 500 mg v.o. cada 6 h<br>Antibiótico aminoglucósido empleado para uso tópico o por vía oral antes de la cirugía para disminuir la flora digestiva (no absorbible) y la hiperamoniemia<br><i>L. aerantes</i> : 50 mg/kg/24 h v.o. dividida cada 6 h<br><i>Niños</i> : 50-100 mg/kg/24 h v.o. dividida cada 6-8 h<br><i>Adultos</i> : 500-2.000 mg por dosis oral cada 6-8 h | <b>Precauciones</b> : Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia), flebitis; dolorosa por vía i.m.; absorción oral muy variable y errática (no se recomienda)<br><b>Efectos adversos</b> : Neutropenia  |
| Nalidixico, ácido<br>Comprimidos: 250,500,1.000 mg<br>Suspensión: 250 mg/5 ml  | Eficaz en el tratamiento de las infecciones urinarias bajas causadas por patógenos grampositivos y gramnegativos<br><i>Niños</i> : 5-7 mg/kg/24 h v.o. dividida cada 6 h (dosis máxima 400 mg/24 h); tratamiento supresor 1-2,5 mg/kg/24 h v.o. dividida cada 12-24 h (dosis máxima 100 mg/24 h)<br><i>Adultos</i> : 50-100 mg v.o. cada 6 h<br>Quinoiona para el tratamiento de la conjuntivitis y úlcera corneal (solución oftálmica); otitis externa y otitis media crónica exudativa (solución ótica), causadas por grampositivos, gramnegativos, anaerobios o <i>C. trachomatis</i><br><i>Niños</i> 1-12 años:<br>Conjuntivitis: 1-2 gotas en el ojo afectado cada 2-4 h durante dos días, luego 1-2 gotas 4 veces al día durante 5 días<br>Úlceras corneales: 1-2 gotas cada 30 min durante el día y a las 4 de la mañana durante dos días, luego 1-2 gotas cada hora durante 5 días por el día y luego 1-2 gotas cada 6 h durante 2 días<br>Otitis externa: 5 gotas en el oído 2 veces al día durante 10 días<br>Otitis media crónica: tratar durante 14 días<br><i>Niños</i> >12a y <i>adultos</i> : mismas dosis de solución oftálmica<br>Otitis externa: 10 gotas 2 veces al día durante 10-14 días  | <b>Precauciones</b> : Vértigo, mareo, erupción cutánea. No adecuado su empleo en infecciones sistémicas<br><b>Interacciones farmacológicas</b> : Antiácidos líquidos  |
| Neomicina, sulfato<br>Comprimidos: 500 mg<br>Crema tópica: pomada<br>Solución: 125 mg/5 ml   | Penicilina resistencia a penicilinasas eficaz contra <i>S. aureus</i> y otros cocos grampositivos excepto enterococo y estafilococos coagulasa-negativos<br><i>A. neonatos</i> : edad posnatal $\geq 7$ días: 1.200-2.000 g: 50 mg/kg/24 h cada 12 h; >2.000 g: 75 mg/kg/24 h dividida cada 8 h; edad posnatal >7 días <1.200 g: 50 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 12 h; 1.200-2.000 g: 75 mg/kg/24 h cada 8 h; >2.000 g: 100 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 6 h<br><i>Lactantes</i> : 100-200 mg/kg/24 h dividida cada 4-6 h<br><i>Niños</i> : 50-100 mg/kg/24 h v.o., i.v. dividida cada 4-6 h<br><i>Adultos</i> : 2-12 g/24 h dividida cada 4-6 h i.v. (dosis máxima: 12 g/24 h)  | <b>Precauciones</b> : En pacientes con disfunción renal, porque las pequeñas cantidades absorbidas pueden acumularse<br><b>Efectos adversos</b> : Fundamentalmente relacionados con la aplicación tópica, espasmos abdominales, diarrea, erupción cutánea. Ototoxicidad y nefrotoxicidad de los aminoglucósidos si se absorbe<br><b>Precauciones</b> : Vértigo, mareo, erupción cutánea, ictericia, neumonitis intersticial. No emplear si existe disfunción renal moderada o grave<br><b>Interacciones farmacológicas</b> : Antiácidos líquidos. |
| Nitrofurantoína<br>Cápsulas: 50,100 mg<br>Cápsulas de liberación prolongada: 100 mg<br>Macrocrystal: 50,100 mg<br>Suspensión: 25 mg/5 ml | Penicilina de espectro ampliado activa contra <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>E. coli</i> , especies de <i>Bacteroides</i> , <i>P. aeruginosa</i><br><i>Neonatos</i> : edad posnatal $\geq 1$ días: 150 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 8-12 h; >7 días: 200 mg/kg dividida cada 6-8 h<br><i>Niños</i> : 200-300 mg/kg/24 h dividida cada 4-6 h; fibrosis quística: 350-500 mg/kg/24 h i.v.<br><i>Adultos</i> : 2-4 g/dosis i.v. cada 4-6 h (dosis máxima 24 g/24 h)<br>Penicilina de espectro ampliado combinada con un inhibidor de $\beta$ -lactamasa (tazobactam) activa contra <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , especies de <i>Bacteroides</i> , <i>Acinetobacter</i><br><i>Niños</i> : 300-400 mg/kg/24 h i.m. o i.v. divididos cada 6-8 h<br><i>Adultos</i> : 3.375 g i.m. o i.v. cada 6-8 h  | <b>Efectos adversos</b> : Quemazón, enrojecimiento de ojos (sol. oftálmica), mareo (sol. ótica si no se calienta antes)   |
| Oxacilina sódica<br>Inyecciones<br>Cápsulas: 250,500 mg<br>Suspensión: 250 mg/5 ml   | <b>Precauciones</b> : Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia). Moderada biodisponibilidad por vía oral (35-65%). Fundamentalmente eliminación renal<br><b>Interacciones farmacológicas</b> : Probenecida<br><b>Efectos adversos</b> : Neutropenia  |   |
| Piperacilina sódica<br>Inyecciones   | <b>Precauciones</b> : Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 1,9 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria/reacción tipo enfermedad del suero con dosis elevadas; elevación de pruebas de función hepática.<br>Eliminación renal. Inactivada por la penicilinasas<br><b>Interacciones farmacológicas</b> : Probenecida  |   |
| Píperacilina-tazobactam<br>Inyecciones   | <b>Precauciones</b> : Perfil de seguridad de p-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 1,9 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria/reacción tipo enfermedad del suero con dosis elevadas; elevación de pruebas de función hepática.<br>Eliminación renal<br><b>Interacciones farmacológicas</b> : Probenecida   |   |



**TABLA 179-3. Antibacterianos (antibióticos) (cont.)****FÁRMACO (NOMBRE GENÉRICO Y PRESENTACIÓN)**

Quinupristin/dalfopristin

Inyecciones i.v.: polvo: 10 ml contienen 150 mg de quinupristin y 350 mg de dalfopristin

Sulfadiazina

Comprimidos: 500 mg

Sulfametoxazol

Comprimidos: 500 mg

Suspensión: 500 mg/5 ml

Sulfisoxazol

Comprimidos: 500 mg

Suspensión: 500 mg/5 ml

Solución oftálmica, pomada

Ticarcilina

Inyecciones

Ticarcilina-clavulanato

Inyecciones

Tobramicina

Inyecciones

Solución oftálmica, pomada

Trimetoprima

Comprimidos: 100, 200 mg

Vancomicina

Inyecciones

Cápsulas: 125, 250 mg

Suspensión

**INDICACIONES (MECANISMOS DE ACCIÓN) Y DOSIS**Antibiótico estreptogramina (quinupristin) activo contra *E. faecium* resistente a vancomicina y *S. aureus* resistente a meticilina. Sin actividad frente a *E. faecalis*

Niños y adultos: VRE: 7,5 mg/kg i.v. cada 8 h; infecciones cutáneas: 7,5 mg/kg i.v. cada 12 h

Sulfamida antibiótica indicada fundamentalmente para el tratamiento de las infecciones urinarias bajas debidas a *E. coli*, *P. mirabilis*, especies de *Klebsiella*

Toxoplasmosis:

Neonatos: 100 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 12 h con pirimetamina 1 mg/kg/24 h v.o. diario (con ácido fólico)

Niños: 120-200 mg/kg/24 h v.o. dividida cada 6 h con pirimetamina 2 mg/kg/24 h v.o. dividida cada 12 h 3 días, después 1 mg/kg/24 h (dosis máxima 25 mg/24 h) con ácido fólico

Profilaxis de la fiebre reumática:

£30 kg 500 mg/24 h; &gt;30 kg 1 g/24 h v.o. diario

Sulfamida antibiótica empleada en el tratamiento de la otitis media, bronquitis crónica e infecciones urinarias bajas debidas a bacterias sensibles

Niños: 50-60 mg/kg/24 h oral dividido cada 12 h

Adultos: 1 g/dosis oral cada 12 h (dosis máxima: 3 g/24 h)

Sulfamida antibiótica empleada en el tratamiento de la otitis media, bronquitis crónica e infecciones urinarias bajas por bacterias sensibles

Niños: 120-150 mg/kg/24 h v.o. dividido cada 4-6 h (dosis máxima 6 g/24 h)

Adultos: A-S g/24 h v.o. dividido cada 4-6 h

Penicilina de espectro ampliado activa contra *Enterobacter*, *Serratia*, *E. coli*, especies de *Bacteroides*, *P. aeruginosa*

Neonatos: edad posnatal ≤ 7 días &lt;2.000 g: 150 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 8-12 h; &gt;7 días &gt;2.000 g: 225 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 8 h; &gt;7 días &lt;1.200 g: 150 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 12 h; 1.200-2.000 g: 225 mg/kg/24 h dividida cada 8 h; &gt;2.000 g: 300 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 6-8 h

Niños: 200-400 mg/kg/24 h dividida cada 4-6 h; fibrosis quística 400-600 mg/kg/24 h i.v.

Adultos: 24 g/dosis i.v. cada 4-6 h (dosis máxima 24 g/24 h)

Penicilina de espectro ampliado combinada con un inhibidor de β-lactamasa (clavulanato) activa contra *S. aureus*, *H. influenzae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, especies de *Bacteroides*, *Acinetobacter*

Niños: 280-400 mg/kg/24 h i.m. o i.v. cada 4-8 h

Adultos: 3 g i.m. o i.v. cada 4-8 h (dosis máxima 18-24 g/24 h)

Antibiótico aminoglucósido eficaz contra bacilos gramnegativos, especialmente *Pseudomonas*, *Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*

Ateol/ratos: i.m., i.v. (a pasaren 30-60 minutos): edad posnatal ≤ 7 días, 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12-18 h; &gt;2.000 g: 2,5 mg/kg cada 12 h; edad posnatal &gt;7 días, 1.200-2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8-12 h; &gt;2.000 g: 2,5 mg/kg cada 8 h

Niños: 2,5 mg/kg/24 h dividida cada 8-12 h. Como alternativa se puede administrar 5-7,5 mg/kg/24 h i.v.. Preparado sin conservantes para uso intraventricular o intratecal: neonatos 1 mg/24 h; niños 1-2 mg/24 h; adultos 4-8 mg/24 h

Adultos: 35 mg/kg/24 h i.v. o i.m. dividida cada 8 h

Antagonista del ácido fólico eficaz en la profilaxis y tratamiento de infecciones urinarias por *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* y especies de *Enterobacter*; neumonía por *Pneumocystis carinii*

Niños: para infecciones urinarias 4-6 mg/kg/24 h v.o. dividido c/12 h

Niños &gt; 72 años y adultos: 100-200 mg v.o. cada 12 h

Neumonía por *Pneumocystis carinii* (con dapsona): 15-20 mg/kg/24 h v.o. cada 6 h durante 21 díasAntibiótico glucopéptido eficaz contra la mayoría de los patógenos grampositivos incluidos estafilococos (*S. aureus* resistentes a meticilina y estafilococos coagulasa negativos) y enterococos (se están desarrollando resistencias), clostridios, neumococos, incluidas las cepas resistentes a penicilina

Neonatos: edad posnatal ≤ 7 días, &lt;1.200 g: 15 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 24 h; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 12-18 h; &gt;2.000 g: 30 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 12 h; edad posnatal &gt;7 días, &lt;1.200 g: 15 mg/kg/24 h dividida cada 24 h; 1.200-2.000 g: 15 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 8-12 h; &gt;2.000 g: 45 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 8 h

Niños: 45-60 mg/kg/24 h i.v. dividida cada 8-12 h; dosificación oral para enterocolitis asociada a antibióticos: 40-50 mg/kg/24 h v.o. dividida cada 6-8 h

Adultos: 0,5A g i.v. cada 12 h

**COMENTARIOS****Efectos adversos:** Dolor, edema o flebitis en el lugar de inyección, náuseas, diarrea**Interacciones farmacológicas:** Potente inhibidor de CYP3A4**Precauciones:** Erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristalluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso en enfermedad renal. Semivida -10 h**Interacciones farmacológicas:** Desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína?, metotrexato**Precauciones:** Erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristalluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso si existe patología renal. Semivida -12 h. La dosis inicial a menudo como dosis de choque (doble)**Interacciones farmacológicas:** Desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína?, metotrexato**Precauciones:** Erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, náuseas, leucopenia, cristalluria. Eliminación renal y hepática; evitar su uso si existe patología renal. Semivida -7-12 h. La dosis inicial a menudo como dosis de choque (doble)**Interacciones farmacológicas:** Desplazamiento de proteínas con warfarina, fenitoína?, metotrexato**Precauciones:** Perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 5-6 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria; elevación de las pruebas de función hepática. Eliminación renal. Inactivada por la penicilinas**Interacciones farmacológicas:** Probenecida**Precauciones:** Perfil de seguridad de β-lactámicos (erupción cutánea, eosinofilia); dolorosa por vía i.m.; cada gramo contiene 5-6 mEq de sodio. Interfiere en la agregación plaquetaria; elevación de las pruebas de función hepática. Eliminación renal**Interacciones farmacológicas:** Probenecida**Precauciones:** Los anaerobios, neumococos y estreptococos son resistentes. Puede causar oto- y nefrotoxicidad. Vigilar la función renal. El fármaco se elimina por vía renal**Interacciones farmacológicas:** Puede potenciar otros ototóxicos y nefrotóxicos**Concentraciones séricas objetivo:** Pico 6-12 mg/l; valle <2 mg/l**Precauciones:** Anemia megaloblástica, supresión de la médula ósea, náuseas, malestar epigástrico, erupción cutánea**Interacciones farmacológicas:** Posibles interacciones con fenitoína, ciclosporina, rifampicina, warfarina**Precauciones:** Ototoxicidad, nefrotoxicidad especialmente cuando se administra con otras oto- y nefrotoxinas. Realizar la infusión i.v. en 45-60 minutos. Rubefacción (síndrome del hombre rojo) asociada a infusiones i.v. demasiado rápidas, fiebre, escalofríos, flebitis (preferible vía central). Eliminación renal**Concentraciones séricas objetivo:** Pico (1 h después de la infusión a lo largo de 1 h) 30-40 mg/l; valle 5-10 mg/l

TABLA 179-4. Reacciones adversas a las penicilinas\*

| TIPO DE REACCIÓN                             | FRECUENCIA (%) | SE PRESENTA MAS FRECUENTEMENTE CON*              |
|--|----------------|--|
| ALÉRGICA                                     |                |  |
| Anticuerpos IgE                              | 0,004-04       | Penicilina G                                     |
| Anafilaxia                                   |                |  |
| Urticaria precoz (<72 h)                     |                |  |
| Anticuerpos citotóxicos                      | Raro           | Penicilina G                                     |
| Anemia hemolítica                            |                |  |
| Enfermedad por complejos antígeno-anticuerpo | Raro           | Penicilina G                                     |
| Enfermedad del suero                         |                |  |
| Hipersensibilidad retardada                  | 4-8            | Ampicilina                                       |
| Dermatitis de contacto                       |                |  |
| IDIOPÁTICA                                   |                | Ampicilina                                       |
| Exantema                                     |                |  |
| Fiebre                                       |                |  |
| Urticaria de inicio tardío                   |                |  |
| GASTROINTESTINAL                             | 2-5            |  |
| Diarrea                                      | 2-5            | Ampicilina                                       |
| Colitis                                      | <1             | Ampicilina                                       |
| HEMATOLÓGICA                                 |                |  |
| Anemia hemolítica                            | Raro           | Penicilina G                                     |
| Neutropenia                                  | 1-4            | Penicilina G, nafcilina, oxacilina, piperacilina |
| Disfunción plaquetaria                       | 3              | Carbenicilina, ticarcilina                       |
| HEPÁTICA                                     |                |  |
| Elevación de aspartato transaminasa          | 1-4            | Oxacilina, nafcilina, carbenicilina              |
| ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS                  |                |  |
| Sobrecarga de sodio                          | Variable       | Ticarcilina                                      |
| Hipopotasemia                                | Variable       | Ticarcilina                                      |
| Hiperpotasemia guda                          | Rara           | Penicilina G                                     |
| NEURÓLOGO                                    |                |  |
| Convulsiones                                 | Raro           | Penicilina G                                     |
| Sensaciones anómalas                         |                | Penicilina procaína                              |
| RENAL  |                |  |
| Nefritis intersticial                        | 1-2            | Meticilina                                       |
| Cistitis hemorrágica                         | Raro           | Meticilina                                       |

\*Todas las reacciones pueden darse con cualquiera de las penicilinas.

De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6.<sup>a</sup> ed., vol. 1. Filadelfia, Elsevier, 2005, pág. 286.

la penicilina. Estos productos combinados (ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulánico, piperacilina-tazobactam) son muy útiles en el tratamiento de infecciones por cepas resistentes si la resistencia está mediada por  $\beta$ -lactamasas. En particular, *S. aureus* y *S. pneumoniae* presentan resistencia por mecanismos distintos a la producción de  $\beta$ -lactamasa, por lo que estos fármacos combinados son de poco valor en el tratamiento de estas infecciones.

Las reacciones adversas a las penicilinas se muestran en la tabla 179-4.

Cefalosporinas. Se diferencian estructuralmente de las penicilinas porque el anillo  $\beta$ -lactámico tiene 6 componentes y no 5. Se usan

TABLA 179-6. Efectos adversos potenciales de las cefalosporinas

| TIPO                     | ESPECÍFICOS                                | FRECUENCIA |
|--------------------------|--|------------|
| Hipersensibilidad        | Eritema                                    | 1-3%       |
|                          | Urticaria                                  | <1%        |
|                          | Enfermedad del suero                       | <1%        |
|                          | Anafilaxia                                 | 0,01%      |
| Gastrointestinales       | Diarrea                                    | 1-19%      |
|                          | Náuseas, vómitos                           | 1-6%       |
|                          | Elevación transitoria de las transaminasas | 1-7%       |
|                          | Barro biliar                               | 20-46%     |
| Hematológicos            | Eosinofilia                                |            |
|                          | Neutropenia                                |            |
|                          | Trombocitopenia                            |            |
|                          | Hipoprotrombinemia                         |            |
|                          | Alteración de la agregación plaquetaria    |            |
|                          | Anemia hemolítica                          |            |
| Renales                  | Nefritis intersticial                      | <1%        |
| Sistema nervioso central | Convulsiones                               | <1%        |
| Falsos positivos         | Coombs positivo                            | 3%         |
|                          | Glucosuria                                 |            |
|                          | Creatinina sérica                          |            |
| Otros                    | Fiebre medicamentosa                       | Raro       |
|                          | Reacción tipo disulfiram*                  | Raro       |
|                          | Sobreinfección                             | Raro       |
|                          | Flebitis                                   | Raro       |

\*Ceftriaxona.

\*Cefalosporinas con cadena lateral anillo tionretil tetrazol.

De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6.<sup>a</sup> ed., vol. 1. Filadelfia, Elsevier, 2005, pág. 303

mucho en pediatría, tanto en formulación oral como parenteral (tabla 179-5). Las de 1.<sup>a</sup> generación (cefazolina, parenteral y cefalexina, oral) se emplean en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos causadas por cepas sensibles de *S. aureus* y estreptococos del grupo A. Las de 2.<sup>a</sup> generación (cefuroxima, cefoxitina) tienen más actividad contra gramnegativos que las de 1.<sup>a</sup> generación y se emplean en infecciones respiratorias, urinarias y de tejidos blandos. En el tratamiento ambulatorio de las infecciones sinopulmonares se usan gran variedad de cefalosporinas de 2.<sup>a</sup> generación de administración oral (cefaclor, cefprozil, loracarbef, cefpodoxima). Las de 3.<sup>a</sup> generación (cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima) se emplean en infecciones pediátricas graves como meningitis y sepsis. La ceftazidima es muy eficaz contra muchas cepas de *P. aeruginosa*, lo que la convierte en un fármaco útil en la neutropenia febril del paciente oncológico. Las de 4.<sup>a</sup> generación (cefepima) están indicadas en el tratamiento de la meningitis pediátrica, tienen actividad contra *P. aeruginosa* y mantienen buena actividad en las infecciones por estafilococos meticilín-sensibles.

Las reacciones adversas a cefalosporinas se muestran en la tabla 179-6.

TABLA 179-5. Clasificación de las cefalosporinas parenterales y orales

| CEFALOSPORINAS | 1. <sup>a</sup> GENERACIÓN                          | 2. <sup>a</sup> GENERACIÓN                                | CEFAMICINAS                           | 3. <sup>a</sup> GENERACIÓN  | 4. <sup>a</sup> GENERACIÓN |
|----------------|---|---|---------------------------------------|---|----------------------------|
| Parenterales   | Cefazolina<br>Cefalotina<br>Cefapirina<br>Cefradina | Cefamandol<br>Cefonicida<br>Cefuroxima                    | Cefmetazol<br>Cefotetán<br>Cefoxitina | Cefoperazol<br>Cefotaxima<br>Ceftazidima<br>Ceftizoxima<br>Ceftriaxona<br>Cefdinir<br>Cefditoren<br>Cefixina<br>Cefpodoxima<br>Ceftibuten | Cefepima<br>Cefpiroma      |
| Orales         | Cefradoxilo<br>Cefalexina<br>Cefradina              | Cefaclor<br>Cefprozil<br>Cefuroxima-axetilo<br>Loracarbef |                                       |   |                            |

De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, vol. 1. Filadelfia, Elsevier, 2005, pág. 297.

**Carbapenems.** Los carbapenems incluyen el imipenem, que es una combinación de lienamicina y cilastatina, y los nuevos fármacos meropenem y erlapenem. La estructura básica de estos fármacos y el mecanismo de acción es similar a la de los P-lactámicos. Los carbapenems presentan el espectro de actividad antibacteriana más amplio de todos los antibióticos actualmente comercializados y son activos contra organismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios. El meropenem está indicado en el tratamiento de la meningitis pediátrica. *Enterococcus faecium* y SARM son resistentes. También tienden a ser poco activos contra *Stenotrophomonas maltophilia*, lo que complica su uso en el tratamiento de pacientes con fibrosis quística colonizados con este germen. El primer carbapenem aprobado para uso clínico fue el imipenem-cilastatina, que tiene tendencia a causar convulsiones en niños, especialmente en el contexto de meningitis, por lo que el meropenem es más adecuado para uso pediátrico.

**Glucopéptidos.** Los glucopéptidos incluyen la vancomicina y la teicoplanina, el análogo de menor disponibilidad. Son bactericidas y actúan por inhibición de la síntesis de la pared bacteriana. La actividad antimicrobiana de los glucopéptidos se limita a los grampositivos, incluyendo *S. aureus*, estafilococos coagulasa-negativos, neumococos, *Enterococcus*, *Bacillus* y *Corynebacterium*. La vancomicina se utiliza con frecuencia en pediatría y es de especial valor en infecciones graves como la meningitis, causada por SARM y por *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas. La vancomicina también se emplea con frecuencia en la fiebre del neutropénico, en combinación con otros antibióticos (v. cap. 177) y en infecciones asociadas a dispositivos intracorporales (v. cap. 178)» Las formulaciones orales de vancomicina se usan ocasionalmente para tratar la colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*; la administración intratecal también se puede emplear en algunas infecciones del SNC. Se debe administrar con precaución por la posibilidad de desencadenar un síndrome del hombre rojo, que es un efecto secundario reversible raro en niños pequeños y que característicamente puede tratarse enlenteciendo la velocidad de infusión.

**Aminoglucósidos.** Incluyen la estreptomina, kanamicina, gentamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina. Los más usados en pediatría son gentamicina y tobramicina. Ejercen su mecanismo de acción a través de la inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas. Aunque se usan habitualmente para tratar infecciones por gramnegativos, son fármacos de amplio espectro y tienen actividad contra *S. aureus* y proporcionan actividad sinérgica contra estreptococos del grupo B, *L. monocytogenes*, estreptococos del grupo viridans, corinebacteria JK, *Pseudomonas*, *Staphylococcus epidermidis* y *Enterococcus* cuando se administran junto a P-lactámicos. El empleo de estos fármacos ha disminuido con el desarrollo de otras alternativas terapéuticas pero aún juegan un papel importante en pediatría en el manejo de la sepsis neonatal, de las infecciones urinarias, de la sepsis por gramnegativos y de las infecciones intraabdominales complicadas; en las infecciones en pacientes con fibrosis quística (incluyendo las formas parenterales y en aerosol), y en oncología en el tratamiento de la neutropenia febril. Los aminoglucósidos, en particular estreptomina, son también importantes en el tratamiento de la infección por *Francisella tularensis*, *Mycobacterium tuberculosis* e infecciones por micobacterias atípicas. Estos fármacos pueden provocar nefrotoxicidad y ototoxicidad (colear y/o vestibular) por lo que en los tratamientos a largo plazo deben controlarse los niveles séricos y la función renal y auditiva. La toxicidad de los aminoglucósidos puede reducirse utilizando regímenes de una sola dosis diaria basados en la monitorización de los niveles plasmáticos. La hipopotasemia, la depleción de volumen, la hipomagnesemia y otros nefrotóxicos pueden aumentar la toxicidad renal de los aminoglucósidos. Una complicación rara es el bloqueo neuromuscular, que puede producirse en presencia de otros agentes bloqueantes neuromusculares y en el botulismo.

**Tetraciclinas.** Las tetraciclinas (hidrocloruro de tetraciclina, doxiciclina, minociclina) son bacteriostáticos y ejercen su actividad uniéndose a la subunidad 30S del ribosoma, inhibiendo la transducción proteica. Estos fármacos tienen un espectro amplio de actividad contra grampositivos y gramnegativos, rickettsias y algunos

parásitos. Su biodisponibilidad oral facilita su administración por esta vía en muchas infecciones como la fiebre manchada de las Montañas Rocosas, la ehrlichiosis, la enfermedad de Lyme y el paludismo. Las tetraciclinas se deben prescribir con mucha precaución en niños de <9 años de edad porque pueden teñir los dientes, causar hipoplasia del esmalte y crecimiento óseo alterado en este grupo de edad. La tigeciclina, un derivado semisintético de la minociclina, se ha comercializado recientemente en Estados Unidos. Es un fármaco de uso parenteral perteneciente a una nueva clase de antibióticos (glicilglicinas). Tiene un espectro de actividad (bacteriostática) más amplio que las tetraciclinas tradicionales, incluyendo actividad contra patógenos grampositivos y negativos resistentes a tetraciclina, como SARM y posiblemente ERV, pero no a *Pseudomonas*.

Las complicaciones de las tetraciclinas incluyen eosinofilia, leucopenia y trombopenia (tetraciclina), pseudotumor cerebral, anorexia, náusea y vómitos, sobreinfección candidiásica, hepatitis, fotosensibilidad y reacción de hipersensibilidad (urticaria, reagudización asmática, edema facial, dermatitis) así como el síndrome lupus-like (minociclina).

**Sulfonamidas.** La trimetoprima y las sulfonamidas son fármacos bacteriostáticos que inhiben la síntesis del folato bacteriano, impidiendo la síntesis tanto de ácidos nucleicos como de proteínas. Las sulfonamidas interfieren en la síntesis del ácido dihidropteroico desde el ácido para-aminobenzoico, mientras que la trimetoprima actúa en otra localización más adelante en la cadena, interfiriendo en la síntesis del ácido tetrahidrofólico desde el ácido dihidrofólico. Las sulfonamidas están disponibles en formulación parenteral y oral. Aunque se han desarrollado muchos antibióticos de esta clase, pocos están disponibles para uso pediátrico. El fármaco más importante es la combinación de trimetoprima-sulfametoxazol, usado frecuentemente en las infecciones urinarias y en el tratamiento de las infecciones por *Pneumocystis carinii* en inmunodeprimidos. Otras sulfonamidas de uso frecuente son sulfisoxazol, en las infecciones urinarias, sulfadiazina, en la toxoplasmosis y como profilaxis alternativa contra la fiebre reumática.

**Macrólidos.** Los antibióticos macrólidos más utilizados en pediatría incluyen la eritromicina y los nuevos fármacos claritromicina y azitromicina. Se unen a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano y bloquean la elongación del polipéptido bacteriano. El espectro de actividad comprende grampositivos, incluyendo *S. aureus* y los estreptococos del grupo A, aunque se ha desarrollado y extendido resistencia a estos fármacos, limitando su uso en infecciones de piel y tejidos blandos y en la faringitis estreptocócica. Los nuevos macrólidos, azitromicina y claritromicina, han demostrado ser eficaces en la otitis media. Todos los miembros de esta clase juegan un papel importante en el tratamiento de las infecciones respiratorias pediátricas, incluyendo la neumonía atípica por *M. pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *L. pneumophila*, así como *Bordetella pertussis*.

La telitromicina es un antibiótico ketólido derivado de la eritromicina. Está aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) en adultos para el tratamiento de la neumonía adquirida de leve a moderada, en las reagudizaciones de la bronquitis crónica, en la sinusitis aguda, manteniendo buena actividad contra los agentes causantes de estas infecciones (neumococo, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *L. pneumophila* en las neumonías adquiridas en la comunidad; *M. catarrhalis* y *H. influenzae* en las sinusitis).

Las interacciones medicamentosas son frecuentes con eritromicina y telitromicina y menos habituales con claritromicina. Estos agentes pueden inhibir el sistema enzimático CYP3A4, aumentando los niveles de algunos fármacos como astemizol, cisaprida, estatinas, pimozide y tcofilina. Otros fármacos (itraconazol) pueden aumentar los niveles de los macrólidos, mientras que rifampicina, carbamazepina y fenitoína disminuyen los niveles. Hay pocas interacciones con azitromicina. Puede desarrollarse resistencia cruzada entre un macrólido y el subiguiente uso de clindamicina.

**Lincosaniidas.** El prototipo de fármaco de esta clase es la clindamicina, que actúa en el ribosoma bacteriano. Su espectro de actividad abarca grampositivos aerobios y anaerobios. No tiene actividad significativa frente a gramnegativos. En la actualidad juega

## Sección 4 - Infecciones por bacterias grampositivas

### Capítulo 180 ■ *Staphylococcus* James K. Todd

Los estafilococos son bacterias aerobias, grampositivas que crecen en parejas y racimos y son ubicuas como flora normal en los humanos y están presentes en los fómites y en el polvo. Son resistentes al calor y a la desecación y pueden encontrarse en ambientes no biológicos semanas o meses después de la contaminación. Las cepas se clasifican en *Staphylococcus aureus* si son coagulasa-positivos o en alguna de las múltiples especies de estafilococos coagulasa-negativos (p. ej., *S. epidermidis*, *S. saprophyticus*, *S. haemolyticus*). A menudo, *S. aureus* produce un pigmento amarillo o naranja y P-hemólisis en agar sangre y *S. epidermidis* produce un pigmento blanco con distintos resultados de hemólisis, aunque para confirmar definitivamente la especie se precisan más pruebas. *S. aureus* tiene muchos factores de virulencia que median en varias enfermedades graves, mientras que los estafilococos coagulasa-negativos no son tan patogénicos, a menos que existan cuerpos extraños intracorporales (p. ej., catéter intravascular).

#### 180.1 • STAPHYLOCOCCUS AUREUS

*S. aureus* es una de las causas más frecuentes de infección piogénica de la piel y de los tejidos blandos; produciendo impétigo, forúnculos, celulitis, abscesos, linfadenitis, paroniquia, onfalitis e infecciones de heridas. La bacteriemia (primaria o secundaria), es común y puede asociarse con, o desembocar en, osteomielitis, artritis piogénica, abscesos profundos, neumonía, empiema, endocarditis, piomiositis, pericarditis y rara vez, meningitis. Las enfermedades mediadas por toxinas, incluidas la intoxicación alimentaria, la escarlatina estafilocócica, el síndrome de la piel escaldada y el síndrome del shock tóxico (SST) son causadas por algunas cepas de *S. aureus*.

**ETIOLOGÍA.** La infección puede ser el resultado de la invasión del tejido o de la lesión causada por varias toxinas y enzimas producidas por el organismo. Las cepas de *S. aureus* pueden identificarse por sus factores de virulencia y clasificarse, según la clasificación clásica, en función del tipo de grupo bacteriófago (grupos I-IV, miscelánea) o por técnicas moleculares.

La adhesión de *S. aureus* a las células de las mucosas está mediada por el ácido teicoico de la pared celular; la exposición a la submucosa o focos subcutáneos aumenta la adhesión al fibrinógeno, fibronectina, colágeno y otras proteínas. Las distintas cepas de *S. aureus* producen muchos factores diferentes de virulencia (tabla 180-1), que tienen una o más de cuatro funciones: proteger al organismo contra las defensas del huésped, localizar la infección, causar lesión tisular local y actuar como toxinas, afectando a tejidos no infectados.

La mayoría de las cepas de *S. aureus* posee factores de protección contra las defensas del huésped. Muchos estafilococos producen una cápsula polisacárida laxa, o *capa mucosa*, que puede interferir con la opsonofagocitosis. La producción de coagulasa, y/o de factor de agregación, diferencia *S. aureus* de *S. epidermidis* y de otros estafilococos coagulasa-negativos. El factor de agregación interactúa con el fibrinógeno originando grandes agregados de organismos, que interfieren con la fagocitosis. La coagulasa produce la coagulación del plasma al interactuar con el fibrinógeno; esto puede desempeñar un papel importante en la localización de la infección (es decir, la formación de abscesos). La proteína A, presente en la mayoría de las cepas de *S. aureus* pero no en las de *S. epidermidis*, reacciona específicamente con la inmunoglobulina G1 (IgG1), IgG2 e IgG4. Se localiza en la capa más

externa de la pared celular y puede absorber las inmunoglobulinas del suero, impidiendo la actuación de los anticuerpos antibacterianos como opsoninas y, por tanto, inhibiendo la fagocitosis. Los estafilococos producen también otras enzimas, como la catalasa (que inactiva el peróxido de hidrógeno, promoviendo la supervivencia intracelular), la penicilinasasa o  $\beta$ -lactamasasa (que inactiva la penicilina a nivel molecular) y la lipasa (asociada con la infección cutánea). Leucocidina Pantón-Valentine (PVL), producida por muchas de las actuales cepas de *S. aureus* y que ha sido asociada con enfermedad cutánea invasiva, se combina con el fosfolípido de la membrana celular del fagocito produciendo un aumento de la permeabilidad, filtración de proteínas y, eventualmente, la muerte del neutrófilo y del macrófago.

Muchas de las cepas de *S. aureus* producen sustancias que causan destrucción tisular local. Se han identificado varias hemolisinas inmunológicamente distintas: la  $\alpha$ -toxina actúa en la membrana celular y produce necrosis tisular, daña a los leucocitos humanos, produce agregados de plaquetas y espasmo del músculo liso; la  $\beta$ -hemolisina degrada la esfingomielina, causando hemólisis de los hematíes; la 8-hemolisina rompe las membranas por una acción similar a la de un detergente.

Muchas de las cepas de *S. aureus* liberan una o más exotoxinas. Las exfoliatinas A y B son dos proteínas serológicamente distintas que pro-

**TABLA 180-1. Factores de virulencia de *Staphylococcus aureus* adquirido en la comunidad**

| FACTOR DE VIRULENCIA  | CARACTERÍSTICA   | SÍNDROME CLÍNICO                     |
|---|--|--------------------------------------|
| DETERMINANTES DE RESISTENCIA<br>SCCmec tipo IV<br><b>SCCAB</b>  | Resistente a meticilina<br>Resistente a ácido fusídico           |                                      |
| ADHERENCIA<br>Colágeno-adhesina (CNA)   | Mayor adherencia a los tejidos del huésped                       | FE, NN, artritis, osteomielitis      |
| COLONIZACIÓN<br>Bacteriocina de SA ( <i>bsa</i> )   | Competencia intraespecies e interespecies                        | FE                                   |
| Desconocido   | Mayor tolerancia a la salinidad                                  | FE                                   |
| SUPERANTÍGENOS<br>Enterotoxinas   | Activación de células T  | FE, NN, enfermedad similar al SST    |
| Enterotoxina estafilocócica A ( <i>sea</i> , <i>sak</i> )<br>Enterotoxina estafilocócica B<br>Enterotoxina estafilocócica C ( <i>sec 4</i> )<br>Enterotoxina estafilocócica G ( <i>seg 2</i> )<br>Enterotoxina estafilocócica H | Superantígeno extremadamente potente                             |                                      |
| Enterotoxina estafilocócica K ( <i>sek 2</i> )<br>Enterotoxina estafilocócica L ( <i>se 3</i> )<br>Enterotoxina estafilocócica O' ( <i>sed</i> )  |  |                                      |
| EXOTOXINAS<br>Exotoxina estafilocócica T ( <i>seil 6-26</i> )   | Posible defensa frente a inmunidad                               |                                      |
| TOXINAS FORMADORAS DE POROS<br>PIL ( <i>LukSP+LukPFV</i> )<br><i>LukE+LukD</i>  | Necrosis, edema<br>Destrucción de microvellosidades intestinales | FE, NN<br>Diarrea<br>postantibiótica |
| <i>LukE+LukDV</i><br>a-hemolisina   | Necrosis<br>Necrosis, permeabilidad vascular, shock              | FE<br>FE, NN, impétigo ampolloso     |
| TOXINAS EXFOLIATIVAS<br>Toxina exfoliativa A<br>Toxina exfoliativa B  |  | t <sub>2</sub>                       |

FE, Furunculosis epidémica; NN, neumonía necrosante; SA, *Staphylococcus aureus*; SST, síndrome del shock tóxico.

De Zetola N, Francis JS, Nuernberger, EL, Bishai WR: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; An emerging threat. *Lancet Infect Dis*, 2005; 275-286.



ducen complicaciones dermatológicas generalizadas (p. ej., síndrome de la piel escaldada, escarlatina estafilocócica) o localizadas (p. ej., impétigo ampuloso) (v. cap. 658). Las exfoliatinas producen separación de la piel al romper el desmosoma y alterar la matriz intracelular en el estrato granuloso.

La mayoría de las cepas de *S. aureus* elabora una o más enterotoxinas (tipos A, B, Cj, C<sub>1</sub>, D, E). La ingesta de enterotoxina preformada A o B se asocia con intoxicación alimentaria que resulta en vómitos y diarrea y, en algunos casos, con hipotensión profunda. A los 10 años de edad, casi todos los niños tienen anticuerpos contra al menos una enterotoxina.

El síndrome del shock tóxico por toxina-1 (SSTT-1) se asocia con el SST relacionado con la menstruación e infección estafilocócica focal. SSTT-1 induce la producción de interleucina-1 y de factor de necrosis tumoral, produciendo hipotensión, fiebre y afectación multisistémica. Las enterotoxinas A y B también pueden asociarse con el SST no menstrual.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La mayoría de los neonatos están colonizados en la primera semana de vida y un 20-30% de niños normales portan al menos una cepa de *S. aureus* en las fosas nasales en cualquier momento.

Los organismos pueden transmitirse desde la nariz hasta la piel, donde la colonización parece ser más transitoria. Existe el estado de portador persistente umbilical y perianal.

Los portadores nasales intensamente colonizados (aquellos con síntomas agudos no estafilocócicos) son diseminadores eficaces. La inoculación de *S. aureus* generalmente ocurre por autoinoculación o contacto directo con las manos de otros individuos colonizados. El lavado de las manos tras cada contacto con un paciente es esencial para disminuir la transmisión nosocomial de estafilococos. La transmisión a través de los fómites es rara.

Tras la colonización puede sobrevenir una enfermedad invasiva. El tratamiento antibiótico con un fármaco al que *S. aureus* es resistente favorece la colonización y el desarrollo de la infección. Otros factores que aumentan la probabilidad de infección son las heridas, las enfermedades cutáneas, las derivaciones venículoperitoneales, los catéteres intravenosos o intratecales, la malnutrición, la acidosis y la azoemia. Las infecciones virales del tracto respiratorio también predisponen a infecciones bacterianas secundarias estafilocócicas.

**ETIOLOGÍA.** El desarrollo de enfermedad estafilocócica se relaciona con la resistencia del huésped a la infección y con la virulencia del organismo (fig. 180-1). La piel intacta y las membranas mucosas sirven como barreras a la invasión estafilocócica. Los defectos en las

barreras mucocutáneas producidos por traumatismos, cirugía, superficies extrañas (p. ej., suturas, catéteres intravasculares) y las quemaduras aumentan el riesgo de infección.

Los lactantes pueden adquirir inmunidad humoral tipo-específica contra estafilococos vía transplacentaria. Los niños de mayor edad y los adultos desarrollan anticuerpos como resultado de colonizaciones o infecciones menores. Los anticuerpos adquiridos tras la inmunización con material capsular de *S. aureus* han demostrado disminuir temporalmente las infecciones subsecuentes en los pacientes que se dializan. Los anticuerpos contra las distintas toxinas de *S. aureus* parecen proteger contra las enfermedades mediadas por estas toxinas pero no necesariamente contra la infección focal o diseminada por el mismo organismo.

Los defectos congénitos o adquiridos en la quimiotaxis (síndromes de Job, Chédiak-Higashi y Wiskott-Aldrich), defectos en la fagocitosis y lisis bacteriana (neutropenia, enfermedad granulomatosa crónica) y defectos en la inmunidad humoral (anticuerpos requeridos para la opsonización), aumentan el riesgo de infección estafilocócica. En los niños con cetoacidosis diabética y tras la ingesta de alcohol en los individuos sanos se ha descrito alteración en la movilidad de los leucocitos polimorfonucleares. Los pacientes con infección por VIH tienen neutrófilos con disminución de la capacidad para destruir a *S. aureus* in vitro. Se debe estudiar un posible defecto inmune en los pacientes con infecciones recurrentes, especialmente los que implican disfunción neutrófila.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los signos y síntomas varían según la localización de la infección, que puede afectar a cualquier tejido, aunque con mayor frecuencia se sitúa en la piel. Los distintos grados de enfermedad son en general resultado de la supuración local, de la diseminación sistémica con infección metastásica o de los efectos sistémicos de la producción de toxinas. Aunque la nasofaringe y la piel de muchas personas puede estar colonizada con *S. aureus*, la enfermedad por este organismo es poco frecuente. Las lesiones, en especial las de la piel, son considerablemente más prevalentes entre las personas de nivel socioeconómico bajo y, en particular, entre los habitantes de climas tropicales.

**Recién nacidos.** *Staphylococcus* es una causa importante de infección neonatal (v. cap. 109).

**Piel.** *Staphylococcus* es una causa importante de infección cutánea piogénica, que incluye impétigo contagioso, ectima, impétigo ampuloso, foliculitis, hidradenitis, forúnculos, ántrax, síndrome de la piel escaldada estafilocócica y un síndrome que semeja el rash de la escarlatina. La infección puede complicar una herida o presentarse como la

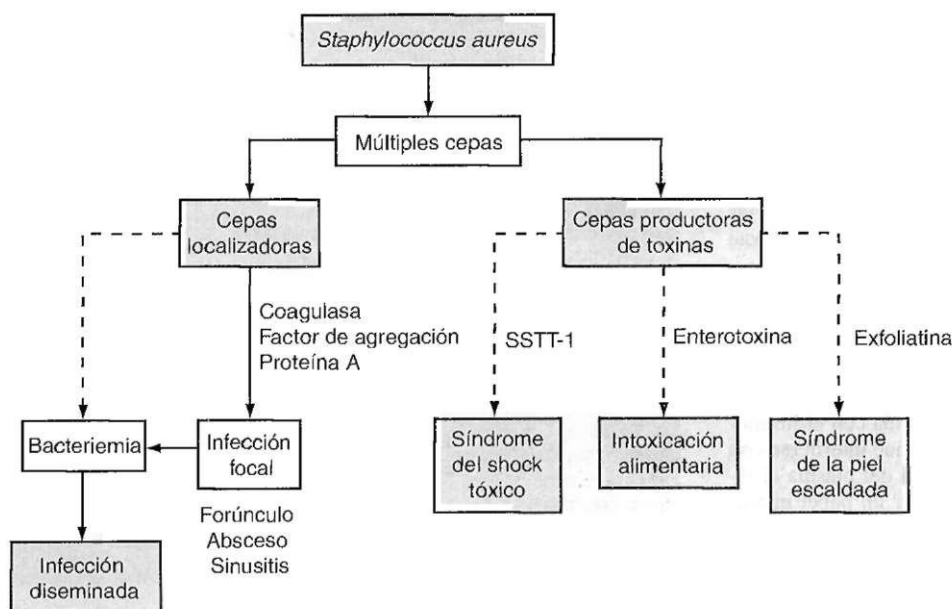


Figura 180-1. Relación entre los factores virulentos y las enfermedades asociadas con *Staphylococcus aureus*.

sobreinfección de otra enfermedad cutánea no infecciosa (p. ej., eczema). La foliculitis o piodermitis del folículo piloso puede extenderse y formar un forúnculo o ántrax si se afecta más de un folículo. La furunculosis recurrente es una patología de causa desconocida que se asocia con episodios repetidos de pioderma durante meses o años. Los abscesos recurrentes cutáneos y de tejidos blandos se han observado en *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) asociado a la comunidad. *Staphylococcus* es también una causa importante de infección cutánea nosocomial (v. cap. 171).

**Tracto respiratorio.** Las infecciones del tracto respiratorio superior debidas a *S. aureus* son raras, si se considera la frecuencia con que este área se coloniza (especialmente las fosas nasales anteriores). La otitis media (v. cap. 641) y la sinusitis (v. cap. 377) debidas a *S. aureus* son poco frecuentes. La sinusitis estafilocócica es bastante habitual en los niños con fibrosis quística o con defectos en la función leucocitaria. La parotitis supurativa es una infección rara, pero *S. aureus* suele ser su causa. La **traqueítis** membranosa que complica el crup viral puede infectarse por *S. aureus*, pero también por otros organismos. Los pacientes suelen tener fiebre alta, leucocitosis y evidencia de obstrucción de la vía respiratoria superior o un cuadro similar al shock tóxico. La laringoscopia directa o la broncoscopia muestran una epiglotis normal con estrechamiento subglótico, así como secreciones purulentas y densas en la tráquea. El tratamiento consta de antibióticos y cuidado de la vía respiratoria.

La neumonía (v. cap. 397) debida a *S. aureus* puede ser primaria (hematógena) o secundaria a una infección viral como la gripe. La neumonía hematógena puede ser secundaria a émbolos sépticos, endocarditis derecha o a la presencia de dispositivos intravasculares. La neumonía por inhalación se debe a alteraciones en el aclaramiento mucociliar, disfunción leucocitaria o adhesión bacteriana iniciada por una infección viral. Lo más frecuente es la fiebre alta, el dolor abdominal, la taquipnea, la disnea y la bronconeumonía localizada o difusa, o bien la afectación lobar. *S. aureus* suele producir **neumonitis necrosante**; con frecuencia se desarrollan empiema, neumatoceles, pionesumotórax y fístulas broncopleurales. La neumonía estafilocócica ocasionalmente produce enfermedad intersticial difusa, caracterizada por disnea extrema, taquipnea y cianosis. La tos puede ser no productiva. *S. aureus* es un patógeno importante en los pacientes con fibrosis quística (v. cap. 400).

**Sepsis.** La bacteriemia estafilocócica y sepsis pueden ser primarias o asociadas a cualquier infección localizada (v. cap. 176). El inicio puede ser agudo, con náuseas, vómitos, mialgias, fiebre y escalofríos. Los organismos se localizan en cualquier lugar (normalmente un foco único oculto), pero especialmente se encuentran en el pulmón, válvulas cardíacas, articulaciones y huesos.

En algunos casos, en especial en los varones adolescentes, se produce enfermedad diseminada, caracterizada por fiebre, bacteriemia persistente a pesar de los antibióticos y afectación focal de dos o más tejidos separados (p. ej., piel, hueso, articulación, riñón, pulmón, hígado, corazón). Debe descartarse endocarditis y tromboflebitis séptica.

**Músculo.** Los abscesos estafilocócicos musculares localizados y asociados con elevación de enzimas musculares pero sin septicemia se han venido llamando **piomiositis tropical**. Esta enfermedad se ha descrito con más frecuencia en las áreas tropicales, también se ha registrado en Estados Unidos en niños sanos. En un 30-40% de los casos hay abscesos múltiples. Los síntomas pródromos consisten en coriza, faringitis, diarrea o traumatismo previo en el lugar del absceso. El drenaje quirúrgico y el tratamiento antibiótico adecuado son esenciales.

**Huesos y articulaciones.** *S. aureus* es la causa más frecuente de osteomielitis y de artritis supurativa en los niños (v. caps. 683 y 684).

**Sistema nervioso central.** La meningitis (v. cap. 603.1) por *S. aureus* es rara; se asocia con traumatismo craneal penetrante y con procedimientos neuroquirúrgicos (p. ej., craneotomía, colocación de derivación de líquido cefalorraquídeo [LCR]) y menos frecuentemente con endocarditis, focos paraneurales (p. ej., abscesos epidurales o cerebrales), diabetes mellitus o neoplasias. Los resultados del LCR en la meningitis por *S. aureus* son indistinguibles de los de otras causas bacterianas de meningitis.

**Corazón.** La endocarditis infecciosa (v. cap. 437) puede seguir a una bacteriemia estafilocócica. *S. aureus* es una causa frecuente de

endocarditis aguda en válvulas nativas. Puede complicarse con perforación valvular, abscesos miocárdicos, insuficiencia cardíaca, alteraciones de la conducción, hemopericardio agudo, pericarditis purulenta y muerte súbita.

**Riñón.** *S. aureus* es una causa frecuente de abscesos renales y perirreinales (v. cap. 539) generalmente de origen hematógeno. La infección urinaria por *S. aureus* es poco frecuente.

**Síndrome del shock tóxico.** *S. aureus* es la principal causa del SST (v. cap. 180.2).

**Tracto intestinal.** La enterocolitis estafilocócica sigue al sobrecrecimiento estafilocócico de la flora normal intestinal. Aunque es poco frecuente, esto puede originarse tras el uso de antibióticos de amplio espectro por vía oral. La diarrea presenta sangre y moco. La peritonitis asociada con *S. aureus* en los pacientes en diálisis peritoneal a largo plazo suele afectar al túnel del catéter. Para conseguir la cura bacteriológica es necesario retirar el catéter.

La intoxicación alimentaria (v. cap. 337) puede deberse a la ingesta de enterotoxinas **preformadas** producidas por estafilococos en alimentos contaminados. Aproximadamente 2-7 horas tras la ingesta de la toxina aparecen intensos vómitos súbitos. Puede presentarse una diarrea acuosa, pero no hay fiebre o es poco elevada. La sintomatología rara vez persiste más de 12-24 horas. En raras ocasiones se produce shock y muerte.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico de infección estafilocócica depende del aislamiento del organismo en lugares no permisivos, como los aspirados de celulitis, las cavidades de los abscesos, la sangre u otros sitios de infección. El aislamiento en la nariz o en la piel no implica necesariamente causalidad, ya que pueden ser lugares con frecuencia colonizados. Debido al incremento en la prevalencia de SARM, el aumento en la gravedad de las infecciones estafilocócicas y el hecho de que la bacteriemia no se presenta de forma generalizada incluso en las infecciones estafilocócicas severas, suele ser importante obtener un cultivo de cualquier foco potencial de la infección así como un hemocultivo. Los organismos pueden crecer en medios de cultivo líquidos y sólidos. Tras el aislamiento, la identificación se realiza basándose en la tinción de Gram y en la reactividad a la coagulasa, factor agregante y protefina A. En los casos graves se determinarán los patrones de susceptibilidad a antibióticos.

El diagnóstico de intoxicación alimentaria estafilocócica se establece a partir de los datos epidemiológicos y clínicos. En los alimentos en los que se sospeche contaminación es necesario realizar un cultivo y puede realizarse una prueba para enterotoxina.

**Diagnóstico diferencial.** Las lesiones cutáneas debidas a *S. aureus* y las causadas por los estreptococos del grupo A pueden ser indistinguibles; la primera normalmente se extiende lentamente mientras que la segunda tiene mayor tendencia a extenderse rápidamente. La sospecha de neumonía estafilocócica se basa en la radiografía de tórax, que puede mostrar neumatoceles, pionesumotórax o abscesos pulmonares (fig. 180-2). Las lesiones fluctuantes de la piel y lesiones de tejidos blandos pueden deberse a muchos organismos, incluidos *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias atípicas, *Bartonella henselae* (enfermedad por arañazo de gato), *Francisella tularensis* y varios hongos.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento antibiótico por sí solo rara vez es eficaz en los pacientes con abscesos no drenados o con cuerpos extraños infectados. Las colecciones localizadas de material purulento deben tratarse con incisión y drenaje. Se deben retirar los cuerpos extraños, si es posible. El tratamiento debería iniciarse siempre con un antibiótico acorde con los patrones de susceptibilidad estafilocócica locales así como con la gravedad de la infección. La penicilina o la amoxicilina no son adecuadas ya que más del 90% de los estafilococos aislados, independientemente de la fuente, son resistentes a la penicilina. Las infecciones graves se tratan por vía parenteral, al menos al inicio, hasta que se controlan los síntomas. Las infecciones estafilocócicas graves, con o sin abscesos, tienden a persistir y a recurrir y precisan tratamiento prolongado.

El antibiótico empleado, así como la dosis, vía y duración del tratamiento depende del lugar de la infección, de la respuesta del paciente al tratamiento y de la susceptibilidad de los organismos ais-

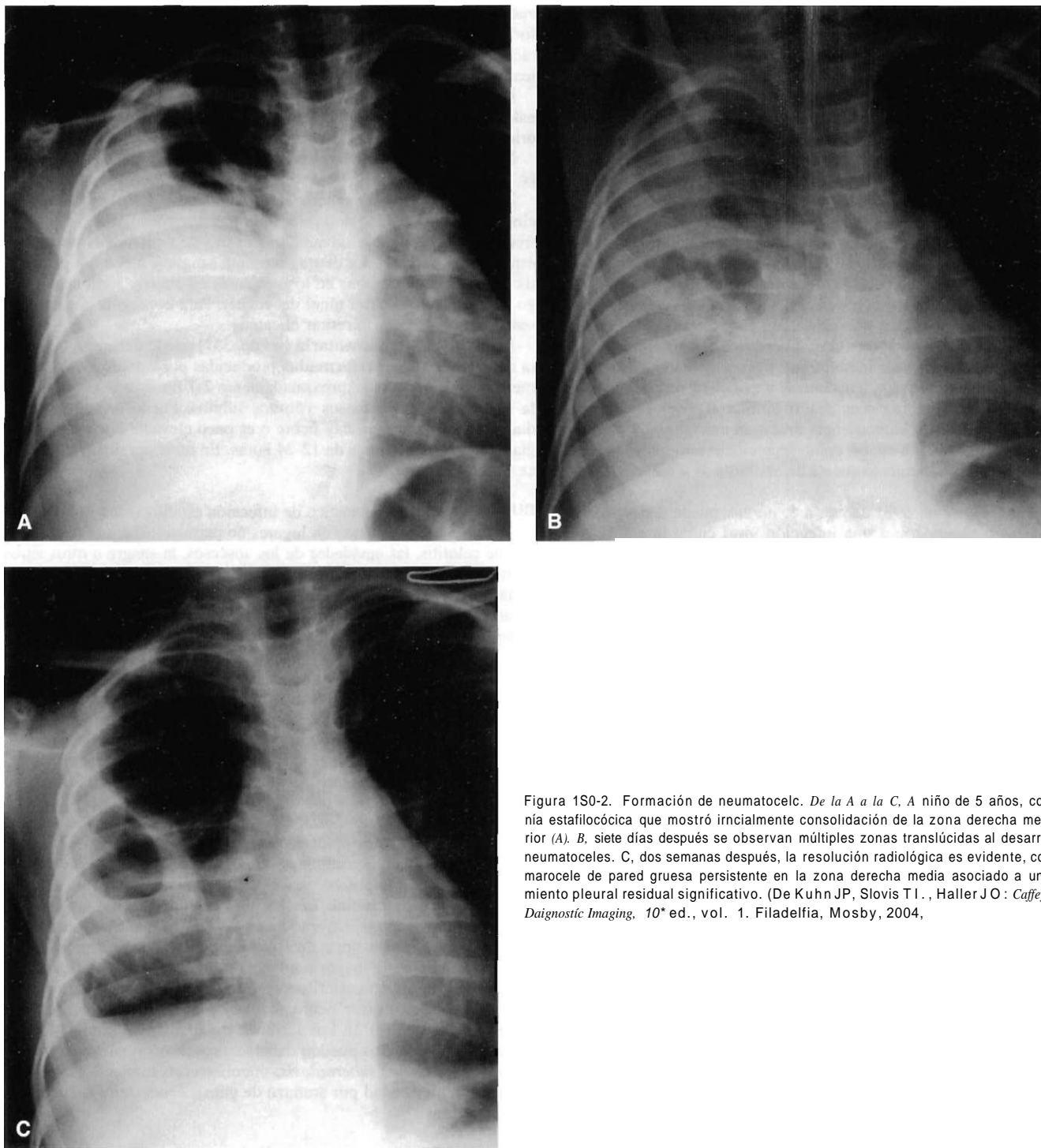


Figura 1S0-2. Formación de neumatocele. De la A a la C, A niño de 5 años, con neumonía estafilocócica que mostró inicialmente consolidación de la zona derecha media e inferior (A). B, siete días después se observan múltiples zonas translúcidas al desarrollarse los neumatoceles. C, dos semanas después, la resolución radiológica es evidente, con un neumatocele de pared gruesa persistente en la zona derecha media asociado a un engrosamiento pleural residual significativo. (De Kuhn JP, Slovis TI., Haller JO: *Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging*, 10ª ed., vol. 1. Filadelfia, Mosby, 2004,

lados en sangre o en los focos infectados. En la mayoría de los individuos con infección estafilocócica grave se recomienda tratamiento intravenoso hasta que el paciente permanezca 72 horas afebril y hayan desaparecido los signos de infección. Se continúa con tratamiento oral hasta un total de 3 semanas, o más tiempo en casos seleccionados. El tratamiento de la osteomielitis (v. cap. 683), meningitis (v. cap. 603.1) y endocarditis estafilocócicas (v. cap. 437) se aborda en sus respectivos capítulos.

El SARM es un importante patógeno nosocomial y adquirido en la comunidad. Las cepas de SARM adquiridas en la comunidad son comunes a lo largo de Estados Unidos, incluso en niños sin factores

de riesgo preexistentes. La resistencia a penicilinas semisintéticas está relacionada con una nueva proteína de unión a la penicilina (PB2A) que es relativamente insensible a los antibióticos con anillo  $\beta$ -lactámico. Las cepas de SARM parecen ser tan virulentas como sus homologas sensibles a la meticilina. Como tratamiento inicial puede emplearse vancomicina (40-60 mg/kg/24 h divididos cada 6 h intravenoso) en individuos alérgicos a la penicilina y en aquellos en los que se sospecha infección grave por *S. aureus*. Los niveles séricos de vancomicina deben ser monitorizados, manteniendo concentraciones pico de 20-40 pg/ml. SARM también es resistente a las cefalosporinas y a imipenem pero pueden ser susceptibles a las quinolonas. Para

**TABLA 180-2. Agentes antimicrobianos parenterales para el tratamiento de bacteriemia y otras infecciones graves por *Staphylococcus aureus***

| SUSCEPTIBILIDAD  | AGENTES ANTIMICROBIANOS   | COMENTARIOS   |
|--|---|---|
| I. Terapia inicial empírica (organismo de susceptibilidad desconocida)                         |   |   |
| Fármacos recomendados:   | Vancomicina + nafcilina u oxacilina :<br>gentamicina<br>Nafcilina u oxacilina'  | Para infecciones muy graves (sepsis, endocarditis, infección del SNC); puede sustituirse por linezolid si el paciente ha recibido varios ciclos recientes de vancomicina<br>Para infecciones menos graves, sin signos de sepsis (p. ej., infección cutánea, celulitis, osteomielitis, piartrosis) cuando las tasas de colonización e infección por SARM en la comunidad son bajas |
|  | Clindamicina  | Para infecciones menos graves, sin signos de sepsis cuando las tasas de colonización e infección por SARM en la comunidad son substanciales y la prevalencia de resistencia a la clindamicina es baja   |
|  | Vancomicina   | Para infecciones no graves adquiridas en hospitales   |
| II. <i>S. aureus</i> sensible a meticilina resistente a penicilina (SASM)                      |   |   |
| Fármacos recomendados:   | Nafcilina u oxacilina''   |   |
| Alternativas:  | Cefazolina<br>Clindamicina<br>Vancomicina<br>Ampicilina + sulbactam   | Sólo para pacientes alérgicos a penicilinas y cefalosporinas  |
| III. SARM (oxacilina CIM, <A utj/ml)   |   |   |
| A. Asociado a cuidados sanitarios (resistente a múltiples fármacos)                            |   |   |
| Fármacos recomendados:   | Vancomicina ± gentamicina o ± rifampicina'  |   |
| Alternativas: previa disponibilidad de los resultados de las pruebas de sensibilidad           | Trimetoprima-sulfametoxazol<br>Linezolid<br>Quinupristina-dalfopristina'<br>Fluoroquinolonas  | No recomendado en personas menores de 18 años o como monoterapia  |
| B. Comunidad (no resistente a múltiples fármacos)  |   |   |
| Fármacos recomendados:   | Vancomicina ± gentamicina (o ± rifampicina')<br>Clindamicina (si la cepa es sensible)<br>Trimetoprima-sulfametoxazol<br>Vancomicina'  | Para infecciones graves.<br>Para neumonía, artritis séptica, osteomielitis e infecciones cutáneas o de tejidos blandos<br>Para infecciones de tejidos blandos   |
| Alternativas:  |   |   |
| IV. <i>S. aureus</i> de sensibilidad intermedia a la vancomicina (CIM, >4 jig/ml y 116 u.g/ml) |   |   |
| Fármacos recomendados:   | Se desconoce la terapia óptima<br>Linezolid'<br>Daptomicina'<br>Quinupristina-dalfopristina'<br>Vancomicina + linezolid + gentamicina<br>Vancomicina + trimetoprima-sulfametoxazol' | Dependientes de los resultados de las pruebas de sensibilidad in vitro  |
| Alternativas:  |   |   |

CIM, Concentración Inhibitoria mínima; SARM, *S. aureus* resistente a la meticilina; SNC, sistema nervioso central.

\*Los pacientes alérgicos a penicilinas y a cefalosporinas deben recibir vancomicina como tratamiento inicial en infecciones graves.

'Debe añadirse uno de los agentes adyuvantes, gentamicina o rifampicina, al régimen terapéutico en infecciones muy graves como endocarditis o infección del SNC o infecciones con una cepa de *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina. Debe considerarse consultar a un especialista en enfermedades infecciosas para determinar qué agente emplear y la duración del tratamiento.

'El linezolid y la quinupristina-dalfopristina son dos fármacos con actividad in vitro y eficaces en adultos con infección por organismos grampositivos multirresistentes, incluyendo *S. aureus*. Dado que la experiencia con estos fármacos en niños es limitada, debe considerarse consultar con un experto en enfermedades infecciosas previamente a su uso.

'La daptomicina es activa in vitro contra organismos grampositivos multirresistentes, incluyendo *S. aureus*, pero no ha sido utilizada en niños. La daptomicina ha sido aprobada por la U.S. Food and Drug Administration de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) sólo para el tratamiento de infecciones complejas de la piel y de la estructura cutánea en pacientes de 18 años y mayores.

De American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2008 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.ª ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, págs. 605-606.

infecciones graves de *S. aureus* altamente resistentes a otros antibióticos pueden ser útiles linezolid, daptomicina, quinupristina-dalfopristina, vancomicina con linezolid y gentamicina y vancomicina con trimetoprima-sulfametoxazol (tabla 180-2).

Se han descrito algunas raras cepas con sensibilidad intermedia a la vancomicina, generalmente en pacientes tratados con este fármaco, lo cual subraya la necesidad de restringir la prescripción de antibióticos innecesarios y la importancia en infecciones graves de aislar al organismo causal y realizar pruebas de sensibilidad.

Las infecciones estafilocócicas graves (septicemia, endocarditis, infecciones del sistema nervioso central, síndrome del shock tóxico) deben tratarse inicialmente con vancomicina y meticilina, nafcilina u oxacilina intravenosas hasta que el organismo causal sea aislado y se determine su sensibilidad. Se puede añadir rifampicina o gentamicina para conseguir sinergismo en infecciones graves (endocarditis).

En todas estas infecciones se puede administrar tratamiento oral para completar el ciclo de antibiótico tras un período inicial de tratamiento

parenteral y una vez que se han determinado las sensibilidades antimicrobianas. A pesar de la sensibilidad in vitro de *S. aureus* a ciprofloxacino y otras quinolonas, estos agentes no deben utilizarse en las infecciones estafilocócicas graves, ya que su uso no se ha asociado claramente con tasas elevadas de curación y no se recomiendan en los pacientes menores de 18 años. La trimetoprima-sulfametoxazol puede ser un antibiótico oral efectivo tanto para *S. aureus* sensible a meticilina (SASM) como para SARM.

La dicloxacilina (50-100 mg/kg/24 horas en cuatro tomas vía oral) y la cefalexina (25-100 mg/kg/24 horas en tres o cuatro tomas vía oral) se absorben bien por vía oral y son eficaces para SASM. La amoxicilina-clavulánico (40-80 mg amoxicilina/kg/24 horas en tres dosis Vía oral) también es eficaz. La clindamicina (30-40 mg/kg/24h en tres o cuatro tomas vía oral) ha mostrado ser eficaz para el tratamiento de infecciones de piel, tejidos blandos, huesos y articulaciones debidas a cepas de *S. aureus* susceptibles. La clindamicina es bacteriostática y no debe utilizarse para tratar endocarditis, absceso cerebral o meningitis



por *S. aureus*. Muchos expertos añaden clindamicina (inhibe la síntesis proteica) a enfermedades mediadas por toxina de *S. aureus* para inhibir la producción de la toxina. La duración del tratamiento oral depende de la respuesta, determinada por los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio.

La infección de la piel y de los tejidos blandos, así como la infección menor del tracto respiratorio superior pueden tratarse sólo por vía oral o con un ciclo corto inicial de antibióticos parenterales, seguido de medicación oral.

**PRONOSTICO.** La septicemia estafilocócica sin tratar tiene una mortalidad 2=80%. Las tasas de mortalidad se han reducido significativamente con el empleo de antibióticos adecuados. La neumonía estafilocócica puede ser fatal a cualquier edad pero es más fácil que se asocie con una elevada morbilidad y mortalidad en los niños pequeños o en los pacientes cuyo tratamiento se ha retrasado. Varios factores dependientes del huésped pueden influir en el pronóstico, incluidos la nutrición, la competencia inmunológica y la presencia o ausencia de enfermedades debilitantes. En la mayoría de los casos con formación de abscesos, es necesario el drenaje quirúrgico.

**PREVENCIÓN.** La infección estafilocócica se transmite principalmente por contacto directo. La medida más eficaz para la prevención de la transmisión de estafilococos de un individuo a otro es el lavado de las manos (v. cap. 171). Se recomienda utilizar un detergente con yodoformo, clorhexidina o hexaclorofeno. En los hospitales y en otras instituciones afines todas las personas con infecciones estafilocócicas agudas deben aislarse hasta recibir el tratamiento adecuado. Se debe controlar constantemente la infección estafilocócica nosocomial en los hospitales. Cuando se aísla SARM, se ha demostrado que el método más eficaz para controlar la transmisión nosocomial de la infección es el aislamiento estricto de los pacientes. A partir de ese momento, las medidas de control deben dirigirse hacia la identificación de nuevos focos y el aislamiento estricto de pacientes colonizados o infectados. También puede ser necesario identificar al personal hospitalario colonizado y erradicar el estado de portador en los afectados.

Los pacientes con forunculosis estafilocócicas recurrentes pueden tratarse mediante lavados con hexaclorofeno y antibióticos orales apropiados y con mupirocina nasal para prevenir las recurrencias.

La intoxicación alimentaria (v. cap. 337) puede prevenirse excluyendo a los individuos con infecciones estafilocócicas cutáneas de la preparación de las comidas. Los alimentos preparados deben consumirse inmediatamente o refrigerarse de manera adecuada para prevenir la multiplicación de los estafilococos que pueden haber contaminado los alimentos.

## 1802 • SÍNDROME DEL SHOCK TÓXICO

El SST es una enfermedad multisistémica que se caracteriza por fiebre elevada, hipotensión, vómitos, diarrea, mialgias, anomalías neurológicas no focales, hiperemia conjuntival, lengua afresada y rash eritematoso con subsiguiente descamación en manos y pies.

**ETIOLOGÍA.** El SST es provocado por cepas de *S. aureus* productor de SSTT-1, que puede colonizar la vagina o producir focos de infección estafilocócica.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Muchos de los casos se producen en mujeres de 15-25 años de edad, durante la menstruación, que utilizan tampones u otros dispositivos intravaginales (p. ej., diafragma, esponja anti-conceptiva). No obstante, el SST también se da en niños, mujeres no menstruantes y en hombres. Se han producido casos de SST no relacionado con la menstruación debidos a la infección por *S. aureus* de taponamientos nasales o a infecciones, como sinusitis, traqueítis, neumonías, empiemas, abscesos, quemaduras, osteomielitis, bacteriemia primaria o las infecciones de heridas. Sin tratamiento, el SST menstrual tiene una elevada tasa de recurrencia (30%); los casos se-

**TABLA 180-3. Criterios diagnósticos del síndrome del shock tóxico estafilocócico**

### CRITERIOS MAYORES (SE REQUIEREN TODOS ELLOS)

Fiebre aguda; temperatura >38,8 °C

Hipotensión (ortostática o shock; por debajo de las cifras normales para la edad)

Rash (eritema con descamación posterior)

### CRITERIOS MENORES (SE REQUIEREN 3 DE ELLOS)

Inflamación de membranas mucosas

Vómitos, diarrea

Alteraciones hepáticas

Alteraciones renales

Alteraciones musculares

Alteraciones del sistema nervioso central

Trombocitopenia

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Ausencia de otra explicación

Hemocultivos negativos (excepto ocasionalmente para *S. aureus*)

De Kuhn JP, Slovis TL, Haller JO: *Caffrey's Pediatric Diagnostic Imaging*, 10.ª ed., vol. 2. Filadelfia, Mosby, 2004, págs. 1003-1004.

cundarios son más leves y se producen en los tres meses que siguen al primer episodio. La tasa de mortalidad global de los pacientes tratados es del 3%.

**ETIOPATOGENIA.** La mayoría de las cepas de *S. aureus* aisladas en los casos confirmados son del grupo fágico 1 y producen distintas toxinas extracelulares. La principal toxina asociada con el SST es la SSTT-1, que induce una pérdida masiva de líquidos desde el espacio intravascular, directamente o tras la producción de interleucina-1 y factor de necrosis tumoral. Sin embargo, se han aislado cepas SSTT-1-negativas en pacientes con SST, lo que sugiere que otras toxinas (principalmente enterotoxinas) podrían estar implicadas en el SST (en especial el no menstrual). Los estudios in vitro y epidemiológicos sugieren que estas toxinas se producen selectivamente en un ambiente clínico que consiste en un pH neutro, una elevada Pco<sub>2</sub> y una Po<sub>2</sub> «aeróbica», condiciones que se dan en la vagina con el empleo de tampones durante la menstruación. Esto podría explicar por qué el 90% de los adultos tiene anticuerpos contra SSTT-1 sin antecedentes clínicos de SST; es decir, se colonizan con un organismo productor de la toxina en una localización (la parte anterior de la nariz) donde la exposición a toxina a bajo grado o inactiva provoca una respuesta inmunitaria sin producir enfermedad. Los factores de riesgo para enfermedad sintomática requieren un huésped no inmune colonizado con un organismo productor de toxina, expuesto a condiciones de crecimiento local (p. ej., menstruación junto con empleo de tampones o abscesos), que inducen la producción de toxina.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El diagnóstico de SST se basa en las manifestaciones clínicas (tabla 180-3). El inicio es súbito, con fiebre elevada, vómitos y diarrea, y se acompaña de dolor de garganta, cefalea y mialgias. A las 24 horas aparece un rash eritematoso macular (tipo quemadura solar o escarlatiniforme) que puede asociarse con hiperemia faríngea o conjuntival y membranas mucosas vaginales. La lengua afresada es muy frecuente. Los síntomas habitualmente incluyen alteraciones del nivel de conciencia, oliguria e hipotensión, que en los casos graves puede progresar hacia shock y coagulación intravascular diseminada. Las complicaciones tipo distrés respiratorio agudo, disfunción cardíaca e insuficiencia renal son paralelas al grado de shock. La recuperación se produce al cabo de 7-10 días y se asocia con descamación, en particular de las palmas y de las plantas; también se ha observado pérdida de pelo y de uñas al cabo de 1-2 meses. Muchos de los presuntos casos de escarlatina sin shock podrían deberse a cepas de *S. aureus* productoras de SSTT-1.

**DIAGNOSTICO.** No existen pruebas específicas; los análisis selectivos adecuados revelan afectación multiorgánica, incluidos el hígado, el riñón, los músculos, el aparato gastrointestinal, el sistema cardiopulmonar y el sistema nervioso central. Los cultivos bacterianos de los focos

asociados (p. ej., vagina, absceso) obtenidos antes de la administración de antibióticos suelen revelar la presencia de *S. aureus*, aunque éste no sea un dato necesario para la definición del síndrome.

**Diagnóstico diferencial.** Los estreptococos del grupo A pueden causar un síndrome similar denominado SST estreptocócico (v. cap. 182), que frecuentemente se asocia con sepsis estreptocócica grave o con infección estreptocócica focal, como la celulitis o la neumonía.

La enfermedad de Kawasaki se asemeja mucho clínicamente al SST, pero en general no es tan grave ni progresa de forma tan rápida. Ambos trastornos se asocian con fiebre que no responde a antibióticos, hiperemia de membranas mucosas y rash eritematoso con subsiguiente descamación. Muchas de las características clínicas del SST, sin embargo, normalmente no están presentes en la enfermedad de Kawasaki, incluidas la mialgia difusa, los vómitos, el dolor abdominal, la diarrea, la azoemia, la hipotensión, el distrés respiratorio agudo y el shock (v. cap. 165). La enfermedad de Kawasaki, de forma característica, se da en niños de menos de 5 años de edad. La escarlatina, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la leptospirosis, la necrólisis epidérmica tóxica, la sepsis y el sarampión deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

**TRATAMIENTO.** Se recomienda la administración parenteral de un antibiótico antiestafilocócico (3-lactamasa-resistente (p. ej., nafcilina o cefalosporina de primera generación) o vancomicina en zonas donde el SARM es común, cuando se hayan obtenido los cultivos necesarios. La adición de clindamicina en los casos graves o en los que no responden puede acabar con la producción de toxina. Para obtener buenos resultados terapéuticos es necesario drenar la vagina, retirando el tampón en el SST menstrual y los focos infectados en el SST no menstrual. El tratamiento antiestafilocócico también puede reducir el riesgo de recurrencia del SST menstrual.

La reposición hídrica será agresiva, con el fin de prevenir o tratar la hipotensión, el fracaso renal y el colapso cardiovascular. Puede ser necesario emplear fármacos inotrópicos para tratar el shock; en los casos graves puede ser útil el uso de corticoides e inmunoglobulina intravenosa.

**PREVENCIÓN.** El bajo riesgo de adquisición del SST (1-2 casos/100.000 mujeres menstruantes) puede reducirse aún más no utilizando tampones o empleándolos de forma intermitente durante cada periodo menstrual. Si se produce fiebre, rash o mareo durante la menstruación, se debe retirar el tampón inmediatamente y solicitar atención médica.

### 180.3 • ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS

*S. epidermidis* es una de las muchas especies reconocidas de estafilococos coagulasa-negativos (SCON) que afectan o colonizan a los humanos. Clásicamente catalogado como una bacteria comensal no virulenta, ahora se sabe que SCON produce infecciones en los pacientes con dispositivos internos, incluyendo catéteres intravenosos, injertos y derivaciones para hemodiálisis, derivaciones de LCR (meningitis), catéteres de diálisis peritoneal (peritonitis), cables y electrodos de marcapasos (infección local), válvulas cardíacas protésicas (endocarditis) y prótesis articulares (artritis). SCON es una causa frecuente de infección neonatal nosocomial. *S. haemolyticus*, otra especie de SCON, constituye una causa importante de infección invasiva y puede desarrollar resistencia a vancomicina y teicoplanina.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los SCON son habituales de la piel, la faringe, la boca, la vagina y la uretra humanas. *S. epidermidis* es la especie más frecuente y persistente, y representa el 65-90% de los estafilococos presentes en la piel y en las membranas mucosas. La colonización, en ocasiones con cepas adquiridas del personal sanitario, precede a la infección; alternativamente, la inoculación directa durante la cirugía puede iniciar la infección de las derivaciones de LCR, de las válvulas protésicas o de los dispositivos vasculares. Por motivos epidemiológicos, SCON puede identificarse con métodos moleculares.

**ETIOPATOGENIA.** SCON produce una biocapa protectora de exopolisacárido o capa de moco, que rodea al organismo y que puede potenciar la adhesión a cuerpos extraños, resistir la fagocitosis e impedir la penetración de los antibióticos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Debido a su baja virulencia, los SCON requieren la presencia de otro factor, como la inmunodepresión o la presencia de un cuerpo extraño, para desarrollar enfermedad clínica.

**Bacteriemia.** Los SCON, en particular *S. epidermidis*, son la causa más frecuente de bacteriemia nosocomial, normalmente asociada a catéteres vasculares centrales. En los neonatos, la bacteriemia por SCON, con o sin catéter venoso central, puede manifestarse como apnea, bradicardia, inestabilidad térmica, distensión abdominal, hematoquecia, meningitis en ausencia de pleocitosis del LCR, abscesos cutáneos y persistencia de hemocultivos positivos hasta 2 semanas a pesar del tratamiento antibiótico adecuado. La bacteriemia por SCON en los pacientes con trasplante de médula ósea y en los que padecen neoplasias (p. ej., leucemia, linfoma) se asocia con neutropenia, catéter venoso central (Hickman o Broviac) y con colonización gastrointestinal. En la mayoría de los casos, la bacteriemia es indolente y no se acompaña de shock séptico grave.

**Endocarditis.** La infección de una válvula cardíaca nativa o de la pared auricular secundariamente a un trombo infectado al final de una vía venosa central puede producir endocarditis. *S. epidermidis* y otros SCON raramente provocan endocarditis subaguda indolente de válvula nativa en pacientes previamente sanos sin catéter venoso central. Los SCON son causa frecuente de endocarditis de válvula protésica, presumiblemente debido a la inoculación durante la cirugía. La infección del anillo de sutura de la válvula, con formación de absceso y disecación, produce disfunción valvular, dehiscencia, arritmias u obstrucción de la válvula (v. cap. 437).

**Infección del catéter venoso central.** Las vías venosas centrales se infectan a través del orificio de salida y del túnel subcutáneo, que proporcionan una vía directa hacia el torrente sanguíneo. *S. epidermidis* es el SCON más frecuente, en parte debido a su elevada tasa de colonización cutánea. La sepsis de origen en la vía normalmente se manifiesta como fiebre y leucocitosis; puede haber inflamación y eritema en el lugar de salida o a lo largo del túnel subcutáneo. Pueden surgir complicaciones por trombosis del catéter.

**Derivaciones del LCR.** Los SCON son los patógenos que con más frecuencia se asocian con meningitis por derivación del LCR, introducidos durante la cirugía. La mayoría de las infecciones (70-80%) se da en los 2 meses que siguen a la intervención y se manifiestan como signos meníngeos, fiebre, aumento de la presión intracraneal (cefalea) y peritonitis, a causa de la posición intraabdominal del extremo distal del tubo de derivación.

**Infecciones urinarias.** Los SCON son causa de infecciones urinarias asintomáticas en los pacientes hospitalizados con catéteres urinarios y tras cirugía del tracto urinario o trasplante. *S. saprophyticus* es una de las causas más frecuentes de infección urinaria primaria en niños y niñas. Las manifestaciones clínicas son similares a las características de la infección por *Escherichia coli* (v. cap. 538).

**DIAGNÓSTICO.** Debido a que *S. epidermidis* es un saprofito cutáneo habitual que puede contaminar hemocultivos mal obtenidos, en ocasiones resulta difícil diferenciar entre bacteriemia y contaminación. Se debe sospechar bacteriemia verdadera cuando los hemocultivos crecen rápidamente (en menos de 24 horas), cuando dos o más hemocultivos son positivos para el mismo SCON, cuando el cultivo de sangre periférica muestra un recuento cuantitativo de colonias comparable al obtenido del catéter venoso central, y cuando se presentan signos y síntomas clínicos y analíticos compatibles con sepsis por SCON, que se resuelven con el tratamiento adecuado. Ningún hemocultivo positivo para SCON en un neonato o paciente con catéter intravascular debe considerarse como contaminación sin valorar previamente los criterios expuestos y sin la exploración clínica del paciente. Antes de iniciar tratamiento empírico en estos pacientes es prudente obtener dos hemocultivos separados para facilitar la interpretación subsiguiente si crecen SCON.

**TRATAMIENTO.** La mayoría de las cepas de SCOR son resistentes a la meticilina. La vancomicina es el fármaco de elección para las cepas meticilín-resistentes. La asociación de rifampicina o gentamicina a la vancomicina puede aumentar la eficacia antimicrobiana. En muchos de los casos de infección de cuerpos extraños por SCOR, los catéteres, válvulas o derivaciones deben retirarse para asegurar la curación. Las válvulas protésicas y las derivaciones de LCR en general deben retirarse para tratar la infección de manera correcta.

La sepsis por SCOR asociada con vía central puede tratarse eficazmente con antibióticos administrados por la vía infectada (a través de cada luz). Si el catéter o reservorio ya no son necesarios, se retirarán. Por desgracia, esto no siempre es posible debido a las necesidades terapéuticas de la causa subyacente (nutrición para el síndrome de intestino corto, quimioterapia para las neoplasias). Está indicado realizar una prueba con vancomicina intravenosa para intentar preservar la vía central.

La peritonitis causada por *S. epidermidis* en pacientes en diálisis peritoneal ambulatoria continua es otra infección que puede ser tratada con antibióticos intravenosos o intraperitoneales sin retirar el catéter de diálisis. Si el organismo es resistente a la meticilina, se administra vancomicina ajustada a la función renal.

**PRONÓSTICO.** La mayoría de los episodios de bacteriemia por SCOR responde bien a los antibióticos y a la retirada de los cuerpos extraños. Las neoplasias, la neutropenia y la infección de válvulas cardíacas nativas o protésicas se asocian con mal pronóstico. Los SCOR aumentan la morbilidad, el tiempo de hospitalización y las tasas de mortalidad en los pacientes con patología subyacente complicada.

### *Staphylococcus aureus*

- Adern PV, Montgomery CP, Husain AN, et al: *Staphylococcus aureus* sepsis and the Waterhouse-Friderichsen syndrome in children. *N Engl J Med* 2005;353:1245-1251.
- Amyes SGB: Treatment of staphylococcal infection. *Br Med J* 2005;330:976-977.
- Bischoff WE, Wallis ML, Tucker BK, Reboussin BA, et al: "Gesundheit!" sneezing, common colds, allergies, and *Staphylococcus aureus* dispersion. *J Infect Dis* 2006;194:119-123.
- British Medical Journal: Further lessons from the TGNT412 tragedy. *Br Med J* 2006;333:270.
- Centers for Disease Control and Prevention: Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among healthy newborns—Chicago and Los Angeles county, 2004. *MMWR* 2006;55:329-332.
- Chambers JE: Community-associated MRSA—Resistance and virulence converge. *N Engl J Med* 2005;352(14):1485-1487.
- Chang FY, Peacock JP Jr, Mushier DM, et al: *Staphylococcus aureus* bacteremia recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine* 2003;82:333-339.
- Cooper BS, Stone SP, Kibbler CC, et al: Isolation measures in the hospital management of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Systematic review of the literature. *Br Med J* 2004;329(7465):533.
- Fortunov RM, Iltutn KG, Hammerman WA, et al: Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near-term previously healthy neonates. *Pediatrics* 2006;118:874-881.
- Gonzalez BE, Martinez A-Aguilar G, Multen KG, et al: Severe staphylococcal sepsis in adolescents in the era of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pediatrics* 2005;115(3):642-648.
- Gorenstein A, Gross F, Houri S, et al: The pivotal role of deep vein thrombophlebitis in the development of acute disseminated staphylococcal disease in children. *Pediatrics* 2000;106:E87.
- Gould IM: Community-acquired MRSA: can we control it? *Lancet* 2006;268:824-825.
- Grundmann H, Aires-de-Sousa M, Boyce J, Tiemersma E: Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006;368:874-882.
- Gubbay AJ, Isaacs D: Pyomyositis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1009-1012.
- Husking WC, Goldmann DA: Controlling methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, aka "superbug." *Lancet* 2005;365:273-276.
- Kaplan SL: Treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(5):457-458.

- Kaplan SL, Afghani B, Lopez P, et al: Linezolid for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9 Suppl):S178-S185.
- Martinez-Aguilar G, Hammerman WA, Mason EO Jr, et al: Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:593-598.
- Miles F, Voss L, Segedin E, Anderson BJ: Review of *Staphylococcus aureus* infections requiring admission to a paediatric intensive care unit. *Arch Dis Child* 2005;90:1274-1278.
- Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G, et al: Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med* 2005;352(14):1445-1453.
- Shinefield H, Black S, Fattom A, et al: Use of a *Staphylococcus aureus* conjugate vaccine in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2002;346:491-496.
- Srinivasan A, Dick JD, Perl TM: Vancomycin resistance in staphylococci. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(3):430-438.
- Valente AM, Jain R, Scheurer M, et al: Frequency of infective endocarditis among infants and children with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pediatrics* 2005;115(1):e15-e19.
- Zetola N, Francis JS, Nuermberger EL, Bishai WR: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: An emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2005;5:275-286.

### Síndrome del shock tóxico

- Chi CY, Wang SM, Lin HC, Liu CC: A clinical and microbiological comparison of *Staphylococcus aureus* toxic shock and scalded skin syndromes in children. *Clin Infect Dis* 2006;42:181-185.
- Todd J, Todd AS: Twenty years of toxic shock syndrome: Evolution of an emerging disease. *Royal Society of Medicine: Int Congress Symp Series* 1998;229:201-204.
- Zimbehan J, Palmer A, Todd JK: Improved outcome of clindamycin compared with beta-lactam antibiotics treatment of invasive *Streptococcus pyogenes* infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1096-1100.

### Estafilococos coagulasa-negativos

- Cordero L, Sananes M, Avers LW: Bloodstream infections in a neonatal intensive-care unit: 12 years' experience with an antibiotic control program. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999;20:242-246.
- Karlowski MG, Furigay PJ, Croitoru DP, et al: Central venous catheter removal versus in situ treatment in neonates with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:22-27.
- Meskin I: *Staphylococcus epidermidis*. *Pediatr Rev* 1998;19:105-106.

## Capítulo 181 ■ *Streptococcus pneumoniae* (neumococo)

Jon S. Abramson y Gary D. Overturf

*Streptococcus pneumoniae*, o neumococo, coloniza frecuentemente la vía respiratoria superior y puede causar infección de la misma (p. ej., otitis media, sinusitis) o enfermedad invasiva (p. ej., neumonía, bacteriemia, meningitis). *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de neumonía bacteriana adquirida en la comunidad y de otitis media. A raíz de la vacunación universal con la vacuna conjugada del *Haemophilus influenzae* tipo b, *S. pneumoniae* se ha convertido en la segunda causa más frecuente de meningitis bacteriana en los niños y la primera en los adultos. El impacto de este microorganismo es aún mayor debido al surgimiento en el mundo entero de cepas resistentes a penicilina y de cepas multirresistentes. La introducción de la vacunación con la vacuna heptavalente conjugada neumocócica como recomendación universal en los niños en el año 2000 ha modificado sustancialmente la epidemiología de este organismo, reduciendo el estado de portador nasofaríngeo, cambiando los serotipos, reduciendo la resistencia anti-

biótica de los neumococos causales y reduciendo la incidencia de la enfermedad neumocócica en niños vacunados y, quizá, en adultos no vacunados.

**ETIOLOGÍA.** *S. pneumoniae* es un diplococo grampositivo, con cápsula polisacárida y con forma de lanceta, que en ocasiones se presenta como cocos individuales o como cocos en cadenas. Se han identificado aproximadamente 90 serotipos según los polisacáridos capsulares específicos. Los antisueros contra algunos polisacáridos neumocócicos presentan reacción cruzada con los de otros tipos neumocócicos, definiendo serogrupos (6A y 6B), o con otras bacterias (*Escherichia coli*, estreptococos del grupo B y *H. influenzae* tipo b). Las cepas «lisas» o encapsuladas producen las enfermedades más graves en los humanos. El material polisacárido capsular impide la fagocitosis. La virulencia se relaciona en parte con el tamaño capsular; sin embargo, puede variar notablemente entre distintos tipos neumocócicos con el mismo tamaño capsular.

En los medios sólidos, *S. pneumoniae* forma colonias umbilicadas no pigmentadas, rodeadas por una zona de hemólisis (a) incompleta. *S. pneumoniae* es soluble en bilis (es decir, 10% desoxicolato) y es sensible a la optoquina. *S. pneumoniae* está íntimamente relacionado con el grupo viridans de *Streptococcus mitis*, que se solapan fenotípicamente con los neumococos. La definición de laboratorio convencional de los neumococos sigue dependiendo de la sensibilidad a bilis y/u optoquina, aunque existe una confusión considerable entre neumococos y *a*-estreptococos. Las cápsulas neumocócicas pueden visualizarse en el microscopio y determinar su grupo al exponer los organismos a antisueros lipo-específicos que se combinan con su único polisacárido capsular, haciendo que la cápsula se vuelva refráctil (reacción de Quellung). Los anticuerpos específicos contra polisacáridos capsulares confieren protección en el huésped, ya que promueven la opsonización y la fagocitosis. La sustancia C, un antígeno de la pared celular relacionado con la especie neumocócica más que con el serotipo específico, está formada por un ácido teicoico que contiene fosfocolina y fosfato-6-galactosamina. La sustancia C precipita con una (3-globulina, la proteína C-reactiva, que activa el complemento promoviendo la fagocitosis.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La mayoría de los individuos sanos son portadores de varios serotipos de *S. pneumoniae* en la vía respiratoria superior; más del 90% de los niños entre los 6 meses y los 5 años de edad es portador de *S. pneumoniae* en la nasofaringe en algún momento en esa etapa de su vida. Durante las últimas cuatro décadas, los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F constituían la mayoría de los tipos aislados en los niños en Estados Unidos y otros países desarrollados. Entre éstos, 6B, 9V, 14 y 19F con frecuencia tienen sensibilidad reducida a la penicilina. Generalmente, se es portador de un único serotipo durante un largo período (45 días hasta 6 meses). El estado de portador no induce una inmunidad sistémica o local suficiente como para prevenir la readquisición posterior del mismo serotipo. El pico de estado de portador neumocócico se alcanza durante los primeros 2 años de vida y disminuye en forma gradual a partir de ese momento. Los porcentajes de portadores son mayores en el contexto de una institución y durante el invierno; los menores porcentajes se alcanzan en verano. El estado de portador nasofaríngeo es habitual en los niños pequeños cuidados fuera de casa, con porcentajes del 21-59% en las estimaciones de prevalencia puntuales y del 65% en los estudios longitudinales. Desde la comercialización de la vacuna heptavalente neumocócica conjugada (VPC7), la prevalencia del estado de portador y la infección por los serotipos vacunales ha disminuido y se ha producido un cambio hacia el incremento en el estado de portador o infección con serotipos no incluidos en la vacuna (fig. 181-1).

*S. pneumoniae* es la causa más frecuente de bacteriemia, neumonía bacteriana y otitis media, y la segunda más frecuente de meningitis en niños. La menor capacidad de los niños <2 años para producir anticuerpos contra los antígenos polisacáridos independientes de células T y la elevada prevalencia de colonización podrían explicar una mayor sensibilidad a la infección neumocócica y una menor eficacia de las vacunas polisacáridas. Los varones se afectan con mayor frecuencia que las mujeres. Los niños estadounidenses nativos y afroamericanos presentan tasas de enfermedad invasiva de 2 a 10 veces mayor que la

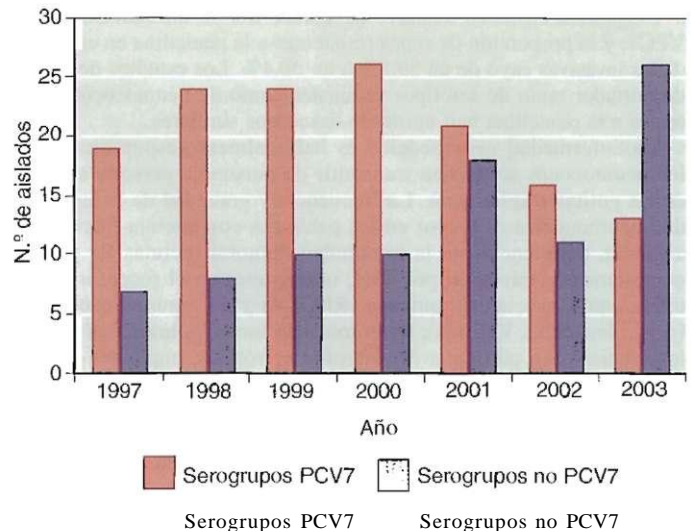


Figura 181-1. Número de aislados de serogrupos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna neumocócica heptavalente (PCV7 [Pneumovax; Wyeth Lederle Vaccines]) y de serogrupos no vacunales recuperados en niños tratados en el Primary Children's Medical Center (Salt Lake City, UT), por año. (De Byington CL, Saiuore MH, Stoddard GJ, y cols.: Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the intermountain west: Emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis* 2005; 41:21-29.)

de otros niños sanos. En la tabla 181-1 se describen otros grupos de alto riesgo. Previamente a la introducción de VPC en los calendarios de inmunización rutinarios de los niños, las tasas de enfermedad invasiva neumocócica en Estados Unidos presentaban un pico a los 6-11 meses de edad, con tasas de ataque de >540/100.000 en niños sanos antes del empleo universal de la VPC7. Tras la introducción de la VPC, las tasas de infección han decrecido tanto en niños de alto riesgo como en niños sanos. Por ejemplo, en Tennessee, las tasas pico han disminuido de 235/100.000, previas a la inmunización rutinaria con VPC7,

#### TABLA 181-1. Niños con riesgo alto o moderado de infección neumocócica invasiva

Alto riesgo (incidencia de enfermedad neumocócica invasiva  $\geq 150$  casos/100.000 personas año)

Niños con:

- Anemia falciforme, asplenia congénita o adquirida, o disfunción esplénica
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana
- Implantes cocleares

Presunto alto riesgo (datos insuficientes para calcular las tasas)

Niños con:

- Inmunodeficiencia congénita; algunas deficiencias de linfocitos B (humoral) o T, deficiencias del complemento (especialmente C1, C2, C3 y C4) o alteraciones de la fagocitosis (exceptuando la enfermedad granulomatosa crónica)
- Enfermedad cardíaca crónica (en especial enfermedad cardíaca cianótica congénita y fallo cardíaco)
- Enfermedad pulmonar crónica (incluyendo asma tratada con corticosteroides orales a alta dosis)
- Filtrados cerebrospinales por malformación congénita, rotura craneal o intervención neuroquirúrgica
- Insuficiencia renal crónica, incluyendo síndrome nefrótico
- Enfermedades asociadas con terapia inmunosupresora o radiación (incluyendo neoplasias malignas, leucemias, linfomas y enfermedad de Hodgkin) y transplante de órganos sólidos
- Diabetes mellitus

Riesgo moderado (incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva  $\geq 20$  casos/100.000 personas año)

- Todos los niños de 24-35 meses de edad
- Niños de 36-59 meses de edad cuidados fuera de casa
- Niños de 36-59 meses de edad de raza negra o descendientes de indios americanos o de nativos de Alaska

De American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27ª ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 527.



a 46/100.000 en niños menores de 2 años tras la introducción de la VPC7, y la proporción de cepas resistentes a la penicilina en enfermedades invasivas cayó de un 59,8% a un 30,4%. Los estudios de estado de portador tanto de serotipos vacunales como de neumococos resistentes a la penicilina han mostrado descensos similares.

La enfermedad neumocócica es habitualmente esporádica, pero los neumococos se pueden transmitir de persona a persona a través de las gotitas respiratorias. La frecuencia y gravedad de la enfermedad neumocócica es mayor en los pacientes con anemia falciforme, asplenia, deficiencias en la inmunidad humoral (células B) y en el complemento, infección por VIH, mutaciones en el receptor de interleucina 1 asociado a quinasa (RIAK-4) y en algunas neoplasias (p. ej., leucemia, linfoma); trastornos cardíacos, pulmonares o renales crónicos (en particular el síndrome nefrótico); implantes cocleares (v. cap. 636); y en los síndromes con filtración de líquido cefalorraquídeo (v. tabla 181-1).

**ETIOPATOGENIA.** Mecanismos de defensa no específicos, incluida la presencia de otras bacterias en la nasofaringe, pueden limitar la multiplicación de los neumococos. La aspiración de secreciones con neumococos se ve impedida por el reflejo epiglótico y por los cilios del epitelio respiratorio, que dirigen el moco infectado hacia la faringe. De la misma forma, el flujo ciliar normal de líquido desde el oído medio a través de la trompa de Eustaquio y los senos paranasales hasta la nasofaringe suele prevenir la infección con flora nasofaríngea, incluidos los neumococos. La interferencia de estos mecanismos normales de aclaramiento por procesos alérgicos, infecciones virales o irritantes (p. ej., humo) pueden permitir la colonización y subsiguiente infección con estos organismos en localizaciones normalmente estériles. El uso de implantes cocleares para el tratamiento de pérdidas auditivas se asocia con un aumento del riesgo de meningitis neumocócica (v. cap. 636).

Los neumococos virulentos presentan resistencia intrínseca a la fagocitosis por macrófagos alveolares. La enfermedad neumocócica se ve facilitada por la infección viral de la vía respiratoria, que lesiona la mucosa, altera la actividad ciliar epitelial y deprime la función de los macrófagos alveolares y neutrófilos. Las secreciones respiratorias y el exudado alveolar pueden impedir la fagocitosis. En los tejidos, los neumococos se multiplican y se extienden por los linfáticos o por el torrente sanguíneo (bacteriemia) o, con menos frecuencia, por extensión directa desde un foco de infección (senos paranasales). La gravedad de la enfermedad se relaciona con la virulencia y número de microorganismos causantes de bacteriemia y con la integridad de las defensas del huésped. Un número alto de neumococos y concentraciones elevadas de polisacárido capsular en la circulación o en el líquido cefalorraquídeo se relacionan con mal pronóstico.

El déficit de varios componentes del complemento se asocia con infección piogénica recurrente, incluida la debida a *S. pneumoniae*. La mayor frecuencia de enfermedad neumocócica en los pacientes anesplénicos se debe a una opsonización deficiente de los neumococos, así como a la ausencia de la función de filtrado de bacterias circulantes del bazo. La enfermedad neumocócica invasiva es 30-100 veces más frecuente en los niños con **anemia falciforme** y otras hemoglobinopatías y en los niños con asplenia congénita o quirúrgica. Este riesgo se acrecienta en los niños menores de 2 años, ya que la producción de anticuerpos contra la mayoría de los serotipos es muy pobre. Los niños con anemia falciforme presentan, además de la asplenia funcional, déficit de la vía de la properdina anticuerpo-independiente (alternativa) de la activación del complemento. Ambas contribuyen a la opsonofagocitosis neumocócica anticuerpo-dependiente e independiente. Con el transcurso de los años (p. ej., pasados los 5 años de edad), los niños con anemia falciforme producen anticuerpo anticapsular, aumentando la opsonofagocitosis dependiente de anticuerpo y reduciendo notablemente, pero no eliminando, el riesgo de enfermedad neumocócica grave. La eficacia de la fagocitosis también está limitada en los pacientes con síndromes de inmunodeficiencia B y T (agammaglobulinemia o inmunodeficiencia combinada grave) o pérdida de inmunoglobulina (síndrome nefrótico) y su causa principal es un defecto en el anticuerpo anticapsular opsonificante. Estas observaciones sugieren que la opsonización del neumococo depende de la vía alternativa del complemento en los pacientes con déficit de anticuerpos

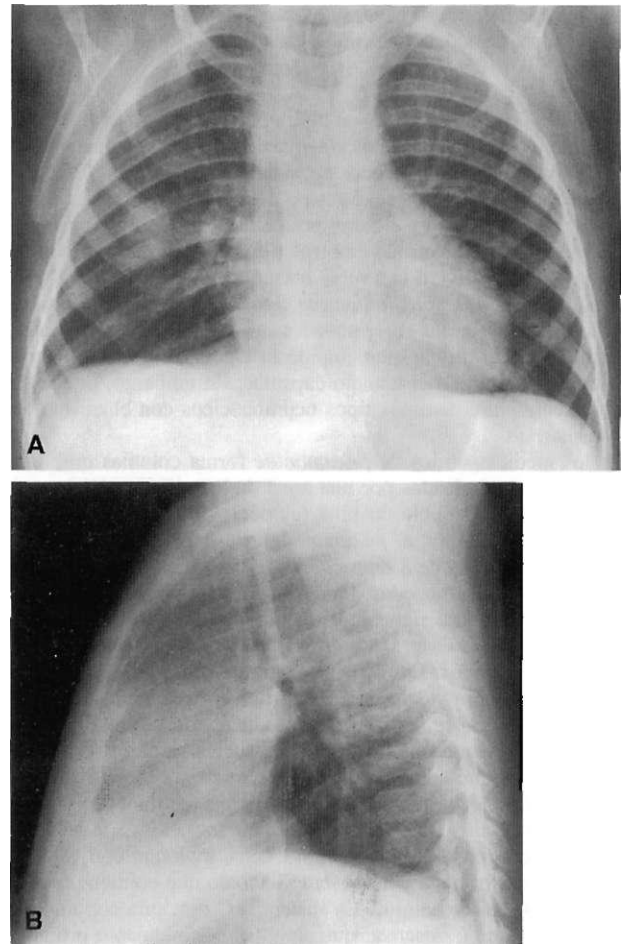


Figura 181-2. Neumonía bacteriana: «redonda» (*S. pneumoniae*) en una niña de 11 meses con una historia de dos días de tos y picos febriles. Presentaba leucocitosis con desviación izquierda. A, La vista anteroposterior muestra una zona redonda, nodular de consolidación en el pulmón medio derecho. B, En la proyección lateral, el nódulo en el lóbulo medio derecho tiene apariencia triangular. Estas neumonías redondas suelen ser causadas por un patógeno bacteriano común y suelen localizarse en el segmento superior de un lóbulo inferior. Puede confundirse con una lesión metastásica, pero los hallazgos clínicos son de neumonía. Una clave radiográfica importante es la consolidación que aparece típicamente con forma redonda en la proyección frontal, una forma que no persiste en la vista lateral. (Aquí el infiltrado aparece triangular). (De Hilton SVW, Edwards DK [editores]: *Practical Pediatric Radiology*, 3.ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2006, pág. 329.)

y que la recuperación en la enfermedad neumocócica depende del desarrollo de anticuerpos anticapsulares que actúan como opsoninas, promoviendo la fagocitosis y la muerte de los neumococos. Los niños con **infección por VIH** también presentan una elevada tasa de infección neumocócica invasiva, similar o mayor a las presentadas en los niños con anemia falciforme.

En los pulmones y en otros tejidos, la extensión de la infección se ve facilitada por las propiedades antifagocíticas de la cápsula neumocócica. Los fluidos de superficie del tracto respiratorio contienen poca cantidad de inmunoglobulina G (IgG) y son deficientes en complemento. Durante la inflamación hay una estimulación limitada de los neutrófilos, del complemento y de la producción de IgG. Puede producirse fagocitosis neutrofílica de los neumococos, pero el suero humano normal puede no opsonizar los neumococos y facilitar la fagocitosis por parte de los macrófagos alveolares.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los signos y síntomas de la enfermedad neumocócica están en relación con el foco anatómico de infec-

ción. Los síndromes más frecuentes son la neumonía (fig. 181-2) [v. cap. 397], la otitis media (v. cap. 641), la sinusitis (v. cap. 377), la bacteriemia oculta en los lactantes y en los niños pequeños (v. cap. 175) y la sepsis (v. cap. 176). Antes del empleo de la VPC7, el neumococo era el responsable de más del 80% de las bacteriemias en niños de 2-36 meses con fiebre sin foco identificable (bacteriemia oculta). También se dan los abscesos de las vías respiratorias superiores (v. cap. 379), la laringotraqueobronquitis (v. cap. 382) y la peritonitis (v. cap. 368), aunque son raras, excepto la **peritonitis primaria** en niños con ascitis y síndrome nefrótico. En ocasiones se desarrollan complicaciones locales de la infección, que pueden causar empiema, pericarditis, mastoiditis, absceso epidural o meningitis. Los neumococos colonizadores pueden extenderse por la trompa de Eustaquio y producir otitis media, y la aspiración de las secreciones de la vía respiratoria superior puede producir neumonía. Se han dado casos de conjuntivitis epidémica causada por neumococos encapsulados o no encapsulados. La bacteriemia puede seguirse de meningitis (v. cap. 603.1), osteomielitis (v. cap. 685) y artritis infecciosa (v. cap. 686), endocarditis (v. cap. 437) y, rara vez, de absceso cerebral (v. cap. 604). El síndrome hemolítico-urémico (v. cap. 484.4) y la coagulación intravascular diseminada también son complicaciones raras.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de infección neumocócica se establece a partir de la obtención de *S. pneumoniae* en el lugar de infección o en la sangre. Aunque los neumococos pueden encontrarse en la nariz o en la garganta de los pacientes con otitis media, neumonía, septicemia o meningitis, pueden no ser la causa de la enfermedad, por lo que los cultivos nasofaríngeos no son de utilidad diagnóstica. Se deben obtener hemocultivos en los casos de niños con neumonía, meningitis, artritis, osteomielitis, peritonitis, pericarditis o lesiones cutáneas gangrenosas. Debido a la implantación universal de la vacunación con VPC7, ha habido un descenso sustancial en la incidencia de bacteriemia oculta, pero deben obtenerse hemocultivos en aquellos pacientes con toxicidad clínica o leucocitosis significativa.

Los neumococos se identifican en los fluidos orgánicos como diplococos grampositivos con forma de lanceta. En los primeros momentos de la meningitis neumocócica se pueden observar múltiples bacterias en un líquido cefalorraquídeo relativamente acelular. Con los actuales métodos de sistemas de monitorización continua de hemocultivos, el tiempo medio para aislar neumococos es de 14-15 horas, y rara vez más de 24 horas. Las pruebas neumocócicas de aglutinación en látex disponibles en el mercado para detectar neumococo en orina o en otras localizaciones tienen baja sensibilidad y añaden poco a los resultados obtenidos con los cultivos habituales y con la tinción de Gram de los fluidos. La leucocitosis suele ser llamativa, con un recuento de células blancas que con frecuencia es  $> 15.000/\text{mm}^3$ , aunque los casos graves (incluida la meningitis) pueden presentarse con un recuento bajo y con desviación izquierda.

**TRATAMIENTO.** Antes del surgimiento de organismos no sensibles a penicilina, ésta era el tratamiento de elección ante la sospecha de infección por neumococo. La incidencia de resistencia intermedia y alta a la penicilina y de resistencia múltiple (penicilina, tetraciclina, cloranfenicol, rifampicina, eritromicina, sulfonamidas o clindamicina) ha aumentado en las últimas décadas. En Norteamérica, hasta un 50% de los organismos aislados en focos orgánicos estériles no son sensibles a la penicilina G, y un gran número de ellos presentan resistencia alta. Se han identificado cepas multiresistentes por todo Estados Unidos y globalmente. La resistencia a antibióticos se identifica con mayor frecuencia en los serogrupos 6, 9, 14, 19 y 23, que son la causa más frecuente de enfermedad neumocócica en los niños. Estos serotipos están incluidos en la vacuna neumocócica conjugada, y su uso parece haber disminuido la incidencia general a neumococos no susceptibles. Sin embargo, algunos neumococos pueden experimentar **cambio capsular** (cambio de un serotipo a otro), lo cual puede estar asociado al desarrollo de resistencia antibiótica.

La resistencia en organismos neumocócicos viene definida por la concentración inhibitoria mínima (CIM) presentando la **resistencia intermedia** a la penicilina una CIM de 0,1-1,0 p.mg/l y la **resistencia alta** una CIM  $\geq 2,0$  mmg/l. Algunos organismos resistentes a la

penicilina pueden ser resistentes a cefalosporinas de espectro extendido, como la ceftriaxona o la cefotaxima. Con meningitis, la resistencia intermedia se define como CIM de 1,0 u.mg/ml y sin meningitis como CIM de 2,0 pg/ml; la resistencia alta se define como CIM de 2,0 pmg/ml con meningitis y como CIM de 4,0 p.mg/ml en ausencia de meningitis. Algunos organismos aislados pueden presentar resistencia múltiple, incluyendo resistencia a eritromicina, clindamicina, tetraciclina, trimetoprima-sulfametoxazol y cloranfenicol. Según estudios realizados en Estados Unidos, un 15-30% de los organismos aislados es resistente a la eritromicina y un 10% es resistente a la clindamicina. En los casos en los que el neumococo es resistente a la eritromicina pero sensible a la clindamicina, debe realizarse un **D-test** para determinar si la resistencia a la clindamicina puede inducirse. Si el D-test es positivo, no debe emplearse clindamicina en el tratamiento. Más del 30% de los neumococos es resistente a la trimetoprima-sulfametoxazol. Todos los organismos aislados en los niños con infección grave se someterán a pruebas de sensibilidad antibiótica. Se puede realizar una detección selectiva de sensibilidad a penicilina con una prueba de difusión con un disco de oxacilina 1 p.g, pero el método preferido es el E-test o la determinación de la CIM mediante un test de dilución microtiter debido a su mayor especificidad. Muchas de las cepas resistentes a penicilina también lo son a las cefalosporinas de espectro extendido (p. ej., ceftriaxona, cefotaxima). No se ha descrito resistencia a la vancomicina hasta la fecha, pero se han observado neumococos tolerantes a la vancomicina que son eliminados a una tasa más lenta y que pueden estar asociados con una peor evolución clínica.

El tratamiento empírico de la enfermedad neumocócica se debe basar en el conocimiento de los patrones de sensibilidad en las distintas comunidades. La penicilina G (o ampicilina) es el fármaco de elección en las cepas sensibles a la penicilina. Se recomienda la penicilina V oral (50-100 mg/kg/día en dosis cada 6-8 horas v.o.) en las infecciones menores, h; penicilina G intravenosa (200.000-250.000 U/kg/día en dosis cada 4-6 horas i.v.) en las bacteriemias o neumonías y la penicilina C intravenosa (300.000 U/kg/día en dosis cada 4-6 horas i.v.) en las meningitis. En las infecciones graves (p. ej., meningitis) con cepas de sensibilidad intermedia a la penicilina y en todas las infecciones producidas por cepas con alta resistencia, el tratamiento de elección hasta que se conozcan las sensibilidades a otros antibióticos es la vancomicina (60 mg/kg/día en dosis cada 6 horas i.v.). En los casos graves que no responden se puede añadir rifampicina (20 mg/kg/día en dosis cada 12 horas v.o.). La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima o la ceftriaxona, es habitual entre las cepas resistentes a la penicilina; en meningitis se han descrito fracasos terapéuticos. Sin embargo, en muchos casos de resistencia intermedia puede añadirse cefotaxima (225-300 mg/kg/día en dosis cada 8 horas i.v.) o ceftriaxona (100 mg/kg/día en dosis cada 12-24 horas i.v.), o bien sustituirse alguna de ellas por vancomicina, según los resultados de las pruebas de sensibilidad.

En los casos de infecciones invasivas fuera del sistema nervioso central (neumonía lobar con o sin bacteriemia), la cefotaxima o la ceftriaxona suelen ser eficaces a altas dosis, incluso en aquellas infecciones causadas por cepas con sensibilidad intermedia o resistentes a las cefalosporinas. En los casos de cepas sensibles, un tratamiento alternativo eficaz en los alérgicos a penicilina podría ser la clindamicina, la eritromicina (o macrólidos relacionados como la azitromicina o claritromicina), las cefalosporinas, la trimetoprima-sulfametoxazol y el cloranfenicol (disponible sólo en forma parenteral en Estados Unidos) según la localización de la infección (la clindamicina habitualmente es eficaz en todas las infecciones neumocócicas, excepto en la meningitis). Unas dosis más altas de amoxicilina-clavulánico (80-90 mg amoxicilina/kg/día en tres tomas v.o.), modificando las proporciones de amoxicilina y clavulánico para permitir mayores dosis de amoxicilina, han obtenido buenos resultados en el tratamiento de la otitis media causada por cepas resistentes.

**PRONÓSTICO.** El pronóstico depende de la integridad de las defensas del huésped, de la virulencia y número de organismos infectantes, de la edad del huésped, del lugar y extensión de la infección y del inicio oportuno y adecuado del tratamiento.

**PREVENCIÓN.** La respuesta inmunológica y la eficacia de la administración de la vacuna polisacárida neumocócica es impredecible en niños menores de 2 años. Las dos vacunas autorizadas contienen polisacárido purificado de 23 serotipos neumocócicos (PPV23) responsables de más del 95% de los casos de enfermedad invasiva. La eficacia clínica de estas vacunas es controvertida y los estudios muestran resultados dispares. Los antígenos polisacáridos 6A, 14, 19F y 23F con frecuencia producen enfermedad en la infancia y son poco inmunogénicos en los niños menores de 5 años.

Por el contrario, las vacunas neumocócicas polisacáridas conjugadas con varias proteínas (polisacárido neumocócico heptavalente conjugado con CRM<sub>197</sub>) provocan respuestas de anticuerpos «protectoras» en el 90% de los lactantes vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad y estas respuestas se potencian enormemente (p. ej., memoria inmunológica) tras la administración de dosis de recuerdo a los 12-15 meses de edad. Además, estas vacunas **reducen** el estado de portador nasofaríngeo de los serotipos vacunados en un 60-70%. La vacuna heptavalente disponible en la actualidad (VPC7) contiene polisacárido capsular conjugado de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 19F, 23F y 18C. En los ensayos de eficacia realizados en Estados Unidos, la inmunización de los lactantes con esta vacuna disminuyó las infecciones invasivas en más del 93% y las neumonías lobares en más del 73%. Su administración se asoció con una disminución del 6-7% de las otitis medias y con una disminución aún mayor de las complicaciones de la otitis media, como la colocación de tubos de timpanostomía. Los efectos secundarios descritos con la administración de la VPC7 incluyen inflamación y eritema local y ligero aumento de la tasa de fiebre cuando se utiliza junto con otras vacunas infantiles.

Se recomienda la inmunización de todos los lactantes con la VPC7 en cuatro dosis administradas a los 2, 4, 6 y 12-15 meses de edad. Los niños de alto riesgo, de 2 años de edad o mayores (v. tabla 181-I), como aquellos con asplenia, anemia falciforme, algunos tipos de inmunodeficiencia (p. ej., déficit de anticuerpos), infección por VIH, o enfermedad pulmonar, cardíaca o renal crónica (incluido el síndrome nefrótico) también se benefician de la PPV23 administrada después de los 2 años de edad y tras comenzar con la dosis de VPC7 según calendario. Tras la inmunización inicial se puede utilizar una única dosis suplementaria de PPV23 a los 3 años de la primera dosis en los niños menores de 10 años de edad en el momento de la revacunación, o puede administrarse 5 años después de la primera dosis en los niños de 10 años o más en el momento de la revacunación.

La inmunización con las vacunas neumocócicas también previene la enfermedad neumocócica causada por los serotipos no vacunales que están serotípicamente relacionados con una cepa vacunal (6A y 6B). Sin embargo, como las vacunas actuales no eliminan todas las infecciones neumocócicas invasivas, se recomienda la profilaxis con penicilina en los niños con alto riesgo de enfermedad invasiva, incluidos los que padezcan asplenia o anemia falciforme. La penicilina V potásica (125 mg dos veces al día v.o. en niños menores de 3 años; 250 mg dos veces al día v.o. en niños de 3 años o más) disminuye sustancialmente la incidencia de sepsis neumocócica en los niños con anemia falciforme. La penicilina G benzatina intramuscular una vez al mes (600.000 U cada 3-4 semanas i.m. en los niños que pesan menos de 27 kg; 1.200.000 U cada 3-4 semanas i.m. en los niños de 27 kg o más) también confiere una profilaxis adecuada. La eritromicina puede emplearse en los niños con alergia a la penicilina, pero su eficacia no está probada. Debido al riesgo creciente de infección con cepas no susceptibles a penicilina, algunos expertos recomiendan sustituir con altas dosis de amoxicilina-clavulánico, trimetoprima-sulfametoxazol o cefuroxima axetil, aunque hay pocos datos basados en evidencias para apoyar estas recomendaciones. La profilaxis en la anemia falciforme se ha interrumpido con seguridad a la edad de 5 años en los niños que han recibido todas las dosis vacunales recomendadas y que no han sufrido enfermedad neumocócica invasiva. La profilaxis suele administrarse al menos 2 años después de la esplenectomía o hasta los 5 años de edad. No se ha demostrado su eficacia en los niños mayores de 5 años ni en los adolescentes. Si se emplea profilaxis antibiótica por vía oral hay que potenciar el buen cumplimiento terapéutico. Dado el rápido surgimiento de neumococos resistentes a penicilina, sobre todo en los niños bajo tratamiento a largo plazo con dosis bajas, la

profilaxis no resulta fiable para impedir la enfermedad. Los niños de alto riesgo con fiebre deben ser evaluados de forma rápida y tratados independientemente de su historia vacunal o de la profilaxis con penicilina.

- Arbique JC, Poyart C, Trieu-Cuot P, et al: Accuracy of phenotypic and genotypic testing for identification of *Streptococcus pneumoniae* and description of *Streptococcus pseudopneumoniae* sp. nov. *J Clin Microbiol* 2004; 42:4868-4896.
- Brandt J, Wong C, Mihm S, et al: Invasive pneumococcal disease and hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2002;110:371-376.
- Brigden ML: Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. *Am Fam Physician* 2001;63:499-506.
- Buckingham SC, McCullers JA, Lujan-Zilbermann J, et al: Early vancomycin therapy and adverse outcomes in children with pneumococcal meningitis. *Pediatrics* 2006;117:1688-1694.
- Byington CL, Korgenski K, Daly J, et al: Impact of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:250-254.
- Byington CL, Samore MH, Stoddard GJ, et al: Temporal trends of invasive disease due to *Streptococcus pneumoniae* among children in the Intermountain west: Emergence of nonvaccine serogroups. *Clin Infect Dis* 2005; 41:21-29.
- Casado-Flóres, Aristegui J, de Liria CR, et al: Clinical data and factors associated with poor outcome in pneumococcal meningitis. *Eur J Pediatr* 2005;165:285-289.
- Centers for Disease Control and Prevention: Preventing pneumococcal disease among infants and children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(RR-29):1-38.
- Dagan R, Barkai G, Leibovitz E, et al: Will reduction of antibiotic use reduce antibiotic resistance? *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:981-986.
- Enders A, Pannicke U, Berner R, et al: Two siblings with lethal pneumococcal meningitis in a family with a mutation in interleukin-1 receptor-associated kinase 4. *J Pediatr* 2004;145:698-700.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al: Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-409.
- Gonzalez BE, Hulten KG, Lamberth L, et al: *Streptococcus pneumoniae* serogroups 15 and 33—An increasing cause of pneumococcal infections in children in the United States after the introduction of the pneumococcal 7-valent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:301-305.
- Kaplan SL, Mason EO, Barson WJ, et al: Outcome of invasive infections outside the central nervous system caused by *Streptococcus pneumoniae* isolates nonsusceptible to ceftriaxone in children treated with beta-lactam antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:392-396.
- Kaplan SL, Mason EO, Wald ER, et al: Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 2004;113:443-449.
- Karlowsky JA, Jones ME, Dragbi C, et al: Prevalence and antimicrobial susceptibilities of bacteria isolated from blood cultures of hospitalized patients in the United States in 2002. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004;3:7-14.
- Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, et al: Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006;354:1455-1463.
- McIntyre PB, MacIntyre CR, Gilmour R, Wang H: A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch Dis Child* 2005; 90:391-396.
- Neuman MI, Harper MB: Time to positivity of blood cultures for children with *Streptococcus pneumoniae* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1324-1328.
- O'Brien K, Levine OS: Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine. *Lancet* 2006;368:1469-1470.
- Poebling KA, Talbot TR, Griffin MR, et al: Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006;295:1668-1674.
- Reefhuis J, Honein MA, Whitney CG, et al: Risk of bacterial meningitis in children with cochlear implants. *N Engl J Med* 2003;349:335-345.
- Rodriguez CA, Atkinson R, Bitar W, et al: Tolerance to vancomycin in pneumococci: Detection with a molecular marker and assessment of clinical impact. *J Infect Dis* 2004;190:1481-1487.
- Saha SK, Darmstadt GL, Yamanaka N, et al: Rapid diagnosis of pneumococcal meningitis—Implications for treatment and measuring disease burden. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:1093-1098.

Steenhoff AP, Shah SS, Ratner AJ, et al: Emergence of vaccine-related pneumococcal serotypes as a cause of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2006;42: 907-914.

Talbot TR, Pochling KA, Hartert T, et al: Reduction in high rates of anribiotic-nonsusceptible invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 2004; 39:641-651.

## Capítulo 182 ■ Estreptococo grupo A

### Michael A. Gerber

Estreptococo grupo A (EGA), también conocido como *Streptococcus pyogenes*, es una causa frecuente de infección de la v/a respiratoria superior (faringitis) y de la piel (impétigo, pioderma) en los niños y es una causa poco frecuente de celulitis perianal, vaginitis, septicemia, neumonía, endocarditis, pericarditis, osteomielitis, artritis infecciosa, miositis, celulitis y onfalitis. Estos microorganismos también son la causa de entidades clínicas distintivas (la escarlatina y la erisipela), así como del síndrome del shock tóxico y de la fascitis necrosante. EGA también origina dos complicaciones no supurativas potencialmente graves: la fiebre reumática (v. caps. 182.1 y 438) y la glomerulonefritis aguda (v. cap. 512.1).

**ETIOLOGÍA.** Los estreptococos del grupo A son bacterias grampositivas con forma cocoide que tienden a crecer en cadenas. Se clasifican de forma amplia, según sus reacciones en hemátis de mamífero. La zona de hemólisis completa que rodea a las colonias crecidas en medio agar sangre, distingue las especies (3-hemolíticas (hemólisis completa) de las a-hemolíticas (hemólisis parcial o verde) y y (no hemolíticas). Los estreptococos (3-hemolíticos pueden dividirse en grupos según el polisacárido grupo-específico (**carbohidrato C de Lancefield**), que se localiza en la pared celular. Se han identificado más de 20 grupos serológicos, designados con las letras A-V. El grupaje serológico con el método de Lancefield es muy preciso, pero los organismos del grupo A se pueden identificar más rápidamente por cualquiera de los muchos procedimientos de aglutinación en látex, coagulación o enzima inmunoanálisis. Las cepas del grupo A también pueden diferenciarse de los otros grupos por su diferente sensibilidad a bacitracina. Un disco con 0,04 U de bacitracina inhibe el crecimiento de la mayoría de las cepas del grupo A, mientras que los otros grupos en general son resistentes a este antibiótico. Los EGA pueden subdividirse en más de 100 serotipos, basándose en el antígeno **proteína M**, que se localiza en la superficie celular y en las fimbrias que se proyectan desde el borde externo de la célula. El tipaje M se ha basado principalmente en la caracterización serológica de la proteína M de superficie, utilizando los sueros policlonales disponibles. Sin embargo, con frecuencia es difícil detectar proteínas M de esta forma. Recientemente se ha desarrollado una técnica molecular para el tipaje M de los EGA que utiliza la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa y se basa en la secuenciación del gen *emm* de los estreptococos grupo A, gen que codifica la proteína M. Utilizando el tipaje *emm*, se han identificado más de 180 tipos distintos de M y se ha observado una buena correlación entre los serotipos conocidos y los tipos *emm*.

El serotipaje M ha sido de gran valor en los estudios epidemiológicos; de hecho, algunas enfermedades por estreptococo grupo A tienden a estar asociadas con ciertos tipos M. Los tipos 1, 12, 28, 3, 4, 2 y 6 (en este orden) son las causas más comunes de faringitis estreptocócicas no complicadas en Estados Unidos. Los tipos M habitualmente asociados con laringitis rara vez son causa de infección cutánea y los tipos M que en general se asocian con infecciones cutáneas rara vez son causa de faringitis. Unas pocas de las cepas **faríngeas** (p. ej., tipo 12) se han asociado con glomerulonefritis, pero muchas más de las cepas **cutáneas** (p. ej., tipos M 49, 55, 57 y 60) se

consideran nefritogénicas. Muy pocos de los serotipos «faríngeos», pero ninguna de las cepas «cutáneas», se han asociado con fiebre reumática aguda. El potencial reumatogénico no depende únicamente del serotipo, sino que es una característica de cepas específicas dentro de varios serotipos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los humanos constituimos el reservorio natural del EGA. Estas bacterias son muy transmisibles y pueden ocasionar enfermedad en individuos normales de todas las edades que no tengan inmunidad tipo-específica contra el serotipo implicado. En los neonatos es una enfermedad rara, probablemente debido a los anticuerpos maternos adquiridos. La incidencia de infecciones faríngeas es mayor entre los niños de 3-15 años, especialmente en los escolares más jóvenes. Estas infecciones son más frecuentes en las regiones del norte de Estados Unidos, en particular durante el invierno y el principio de la primavera. Los niños con faringitis aguda no tratada diseminan el EGA a través de las gotitas de saliva de la vía respiratoria y de las secreciones nasales. La transmisión se ve favorecida por el contacto estrecho, y por tanto, el colegio, los barracones militares y el hogar constituyen ambientes de importante diseminación. El período de incubación de la faringitis es de 2-5 días. Los últimos datos sugieren que el EGA tiene potencial para convertirse en un patógeno importante de la vía respiratoria superior y para producir brotes de enfermedad en el contexto de una guardería. Los alimentos con EGA ocasionalmente pueden producir brotes agudos de faringoamigdalitis. Los niños dejan de ser infectivos en general 24 horas después del inicio del tratamiento antibiótico adecuado. Los portadores faríngeos crónicos del EGA rara vez transmiten ese organismo a los demás.

El **pioderma estreptocócico (impétigo)** se produce con mayor frecuencia durante el verano y en climas templados, o durante todo el año en climas cálidos, cuando se expone la piel y se producen abrasiones y picaduras de insectos (v. ca. 3, 664). La colonización de la piel sana por el EGA suele preceder al desarrollo del impétigo. Debido a que el EGA no puede penetrar la piel intacta, las lesiones impetiginosas se dan en las localizaciones de lesiones abiertas (p. ej., picaduras de insectos, heridas traumáticas o quemaduras). Aunque los serotipos que causan el impétigo pueden colonizar la faringe, la diseminación se produce de piel a piel, no por vía respiratoria. Las uñas de las manos y la región perianal pueden ser asiento de EGA y jugar un papel en la diseminación del impétigo. Es frecuente encontrar casos múltiples de impétigo en la misma familia. Tanto el impétigo como la faringitis se producen con más frecuencia en niños que viven en condiciones de hacinamiento y de mala higiene.

En la última década ha aumentado la incidencia de infección estreptocócica grupo A **invasiva grave**, como la bacteriemia, el síndrome del shock tóxico estreptocócico y la fascitis necrosante. La incidencia parece ser mayor entre los más pequeños y en los ancianos. El factor de riesgo con mayor frecuencia identificado en los niños es la varicela. Otros factores de riesgo son la diabetes mellitus, la infección por VIH, el uso de drogas por vía intravenosa y la enfermedad pulmonar o cardíaca crónica. En casi un 50% de los casos de infección invasiva grave por EGA se desconoce la puerta de entrada; en la mayoría de ellos se cree que es la piel o las membranas mucosas. La enfermedad invasiva grave rara vez sigue a una faringitis estreptocócica.

**ETIOPATOGENIA.** La virulencia de los estreptococos grupo A depende principalmente de la proteína M; las cepas ricas en dicha proteína resisten a la fagocitosis en sangre humana fresca, mientras que las cepas M-negativas no son resistentes. El EGA aislado en la faringe de los portadores crónicos contiene poca o ninguna proteína M y es relativamente no virulento. El antígeno proteína M estimula la producción de anticuerpos protectores. Estos anticuerpos son tipo-específicos, protegen contra la infección por un tipo homólogo pero no confieren inmunidad contra otros tipos M. Por tanto, durante la infancia y la adolescencia son frecuentes las infecciones por múltiples estreptococos del grupo A atribuibles a tipos M distintos. En la edad adulta, los individuos probablemente son inmunes a la mayoría de los tipos M frecuentes en el ambiente, pero dado el gran número de serotipos es poco probable que se alcance una inmunidad total.



El EGA produce una gran variedad de enzimas y toxinas, incluidas las toxinas eritrogénicas (conocidas como exotoxinas pirogénicas estreptocócicas). Las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas A, B y C son responsables del rash de la escarlatina y son elaboradas por estreptococos infectados con un bacteriófago particular. Estas exotoxinas estimulan la formación de anticuerpos antitoxina específicos, que proporcionan inmunidad contra el rash escarlatiniforme pero no contra otras infecciones estreptocócicas. Sin embargo, como los EGA pueden producir tres exotoxinas pirogénicas diferentes productoras de rash (A, B o C), a veces se produce un segundo ataque de escarlatina. Las exotoxinas pirogénicas estreptocócicas A, B, y C, así como algunas exotoxinas recientemente descubiertas, parecen estar implicadas en la etiopatogenia de la enfermedad estreptocócica grupo A invasiva, incluido el síndrome del shock tóxico estreptocócico.

Aún no se ha establecido la función de la mayoría de las enzimas estreptocócicas y toxinas en las enfermedades humanas. Muchas de estas sustancias extracelulares también son antigénicas y estimulan la producción de anticuerpos tras la infección, sin embargo, estos anticuerpos no guardan ninguna relación con la inmunidad. Es útil medirlos para poner en evidencia una infección estreptocócica reciente. La prueba de anticuerpos contra estreptolisina O (antiestreptolisina O) está muy estandarizada y es la determinación de anticuerpos que se utiliza con más frecuencia. Debido a que la respuesta inmunitaria a los antígenos extracelulares varía entre los individuos así como con el lugar de infección, a veces es necesario medir otros anticuerpos estreptocócicos, como la anti-deoxirribonucleasa (anti-ADNasa).

¡MANIFESTACIONES CLÍNICAS. Las infecciones por EGA más frecuentes afectan la vía respiratoria, la piel y los tejidos blandos.

**Infecciones de la vía respiratoria.** El EGA es una causa importante de faringitis aguda (v. cap. 378) y de neumonía (v. cap. 397).

**Escarlatina.** La escarlatina es una infección de la vía respiratoria superior que se asocia con un exantema característico, causada por EGA productor de exotoxina pirogénica (toxina eritrogénica) en individuos que no disponen de anticuerpos antitoxina. Esta enfermedad aparece con menos frecuencia y es menos virulenta que en el pasado, pero su incidencia es cíclica y depende de la prevalencia de las cepas productoras de toxinas y del estado inmunitario de la población. Las vías de transmisión, la distribución por edades y otras características epidemiológicas son similares a las de la faringitis por estreptococo grupo A.

El exantema aparece a las 24-48 horas tras el inicio de los síntomas, pero también puede constituir uno de los primeros signos de la enfermedad (fig. 182-1/4). Habitualmente empieza alrededor del cuello y se extiende por el tronco y las extremidades. Se trata de una erupción difusa, eritematosa, papular, que produce una coloración roja intensa de la piel, que se blanquea a la presión. En general es más intensa a lo largo del pliegue del codo, las axilas y las ingles. La piel se asemeja a la de ganso y se vuelve áspera al tacto. Suele respetar la cara, aunque las mejillas pueden estar eritematosas y con palidez alrededor de la boca. Al cabo de 3-4 días, el exantema empieza a apagarse y le sigue una descamación, primero en la cara, progresando caudalmente y con un aspecto similar a la descamación que se produce tras una quemadura solar leve. En ocasiones puede producirse una descamación en sábana alrededor de los márgenes libres de las uñas, las palmas y las plantas. La exploración faríngea de un paciente con escarlatina muestra los mismos hallazgos que en las faringitis por estreptococos grupo A. Por otra parte, la lengua suele presentar papilas engrosadas (fig. 182-15). Tras la descamación, las papilas en-

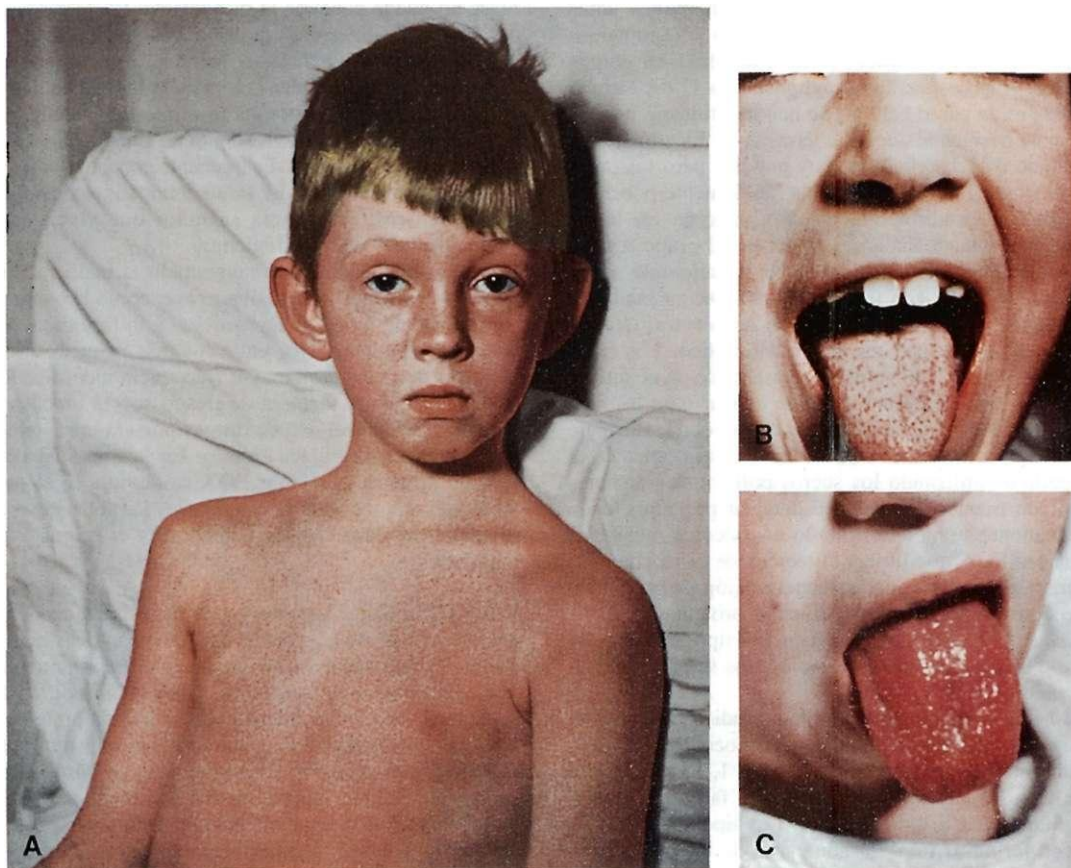


Figura 182-1. Escarlatina. A, Rash punteado, eritematoso (segundo día). B, Lengua blanca afresada (primer día). C, Lengua roja afresada (tercer día). (Por cortesía de Dr. Franklin H. Top, Professor and Head of the Department of Hygiene and Preventive Medicine, State University of Iowa, College of Medicine, Iowa City, IA; and Parke, Davis & Company's *Therapeutic Notes*.) (De Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL: *Krugman's Infectious Diseases of Children*, 11.ª ed. Filadelfia, Mosby, 2004, lámina 53.)

rojecidas se hacen prominentes y la lengua adquiere un aspecto de fresa (fig. 182-1C).

La escarlatina típica no resulta difícil de diagnosticar; sin embargo, la forma leve con hallazgos faríngeos equívocos puede confundirse con exantemas virales, enfermedad de Kawasaki y con erupciones farmacológicas. Las infecciones estafilocócicas a veces se asocian con un exantema escarlatiniforme. Suele resultar de bastante ayuda el antecedente de exposición reciente a una infección por EGA. En caso de dudas, la identificación de un EGA en la faringe confirma el diagnóstico.

**Impétigo.** Tradicionalmente el impétigo (o pioderma) se ha clasificado en dos formas distintas: ampolloso y no ampolloso (v. cap. 664). La forma más frecuente es el impétigo no ampolloso. Se trata de una infección superficial de la piel que en un principio aparece como una lesión papulovesicular discreta rodeada por un área localizada de eritema. Rápidamente, las vesículas se vuelven purulentas y se recubren de una costra gruesa, confluyente de color ámbar que da la impresión de estar adherida a la piel. Las lesiones pueden aparecer en cualquier localización, pero son más frecuentes en la cara y en las extremidades. El impétigo no ampolloso se comporta como una enfermedad leve pero crónica; se extiende con frecuencia a otras partes del cuerpo, aunque en ocasiones es autolimitada. Es habitual encontrar linfadenitis regional. No suele acompañarse de fiebre u otros síntomas o signos sistémicos. En las infecciones activas por EGA de la nasofaringe se observan escoriaciones impetiginizadas alrededor de la nariz. No obstante, el impétigo no se asocia habitualmente con una infección estreptocócica clara de las vías respiratorias superiores.

El **impétigo ampolloso** es menos frecuente y se suele producir en neonatos y en lactantes jóvenes. Se caracteriza por ampollas flácidas transparentes, en general de menos de 3 cm de diámetro, que aparecen sobre piel previamente sana. La distribución habitual incluye la cara, las nalgas, el tronco y el periné. Aunque tradicionalmente se ha considerado a *Staphylococcus aureus* como el único patógeno responsable del impétigo ampolloso, ha existido cierta confusión en torno a los organismos responsables del impétigo no ampolloso. En la mayoría de los casos de este tipo de impétigo, se asocia EGA o *S. aureus*, o bien una combinación de ambos organismos. Los primeros estudios sugerían que el EGA era el agente causal de la mayoría de los casos de impétigo no ampolloso y *S. aureus* no era más que un invasor secundario. Sin embargo, los estudios realizados en la última década han demostrado el surgimiento reciente de *S. aureus* como agente causal en la mayoría de casos de impétigo no ampolloso. La única forma de distinguir el impétigo no ampolloso por *S. aureus* del causado por EGA es el cultivo de las lesiones.

**Erisipela.** La erisipela es una infección aguda por EGA relativamente rara, que afecta a las capas profundas de la piel y al tejido conjuntivo subyacente. La piel sobre la zona afectada presenta inflamación, enrojecimiento y es dolorosa. A veces hay ampollas superficiales. El signo más característico es el borde claramente definido y ligeramente elevado. En ocasiones, desde los márgenes de la lesión se proyectan líneas rojizas de linfangitis. El comienzo es súbito y suele presentar signos y síntomas de infección sistémica, como fiebre alta. Los cultivos obtenidos por medio de aspirado con aguja de la lesión suelen revelar el agente causal.

**Dermatitis perianal.** La dermatitis perianal, también llamada **enfermedad perianal estreptocócica**, es una entidad diferenciada caracterizada por un eritema perianal bien delimitado, asociado con prurito anal, defecación dolorosa y heces manchadas con hilos de sangre. La exploración muestra un eritema perianal de color entre rosa y rojo intenso, no elevado, con márgenes bien delimitados, que se extiende hasta 2 cm desde el ano. El eritema puede también afectar a la vulva y la vagina. Las lesiones pueden ser muy dolorosas y, especialmente cuando son crónicas, pueden dar lugar a fisuras y sangrados. Los síntomas sistémicos y la fiebre no suelen ser habituales.

**Vaginitis.** EGA es una causa frecuente de vaginitis en las niñas pre-púberes (v. cap. 549). Las pacientes presentan un flujo seroso y un marcado eritema e irritación vulvar que se acompaña de molestias al caminar y al orinar.

TABLA 182-1. Definición del síndrome del shock tóxico estreptocócico

|  |  |
|--|--|
| <b>Criterios clínicos</b>  |  |
| Hipotensión y dos o más entre:   |  |
| Disfunción renal   |  |
| Coagulopatía   |  |
| Afectación hepática  |  |
| Síndrome del distrés respiratorio del adulto   |  |
| Exantema eritematoso macular generalizado  |  |
| Necrosis de tejidos blandos  |  |
| <b>Diagnóstico definitivo</b>  |  |
| Criterios clínicos más estreptococo grupo A aislado en localización normalmente estéril    |  |
| <b>Diagnóstico probable</b>  |  |
| Criterios clínicos más estreptococo grupo A aislado en localización normalmente no estéril |  |

**Enfermedad invasiva grave.** La infección invasiva por EGA se define por el aislamiento de EGA en una localización corporal normalmente estéril e incluye tres síndromes que se superponen. El primero es el síndrome del shock tóxico por estreptococo grupo A, que se diferencia de otros tipos de infecciones invasivas del estreptococo grupo A por la ocurrencia de shock y fallo multiorgánico en estadios evolutivos tempranos de la infección (tabla 182-1). El segundo es la fascitis necrosante por EGA caracterizada por una necrosis local extensa del tejido blando subcutáneo y de la piel. El tercero es el grupo de infecciones focales y sistémicas que no reúnen criterios de síndrome de shock tóxico ni de fascitis necrosante y que incluye bacteriemia sin foco identificable, meningitis, neumonía, peritonitis, sepsis puerperal, osteomielitis, artritis infecciosa, miositis e infecciones de heridas quirúrgicas.

El mecanismo patogénico responsable de las infecciones invasivas graves por EGA, incluidos el síndrome del shock tóxico estreptocócico y la fascitis necrosante, queda aún por definir completamente, pero se ha sugerido una asociación con exotoxinas pirogénicas estreptocócicas. Las tres exotoxinas pirogénicas estreptocócicas originales (A, B y C), las exotoxinas recientemente descubiertas y las que quedan aún por descubrir actúan como superantígenos que estimulan una activación y proliferación intensa de los linfocitos T y de los macrófagos, que resulta en la producción de grandes cantidades de citocinas. Estas citocinas son capaces de producir shock y lesión tisular y se cree que son las responsables de muchas de las manifestaciones clínicas de las infecciones invasivas graves por EGA.

**DIAGNOSTICO.** Antes de realizar una prueba microbiológica en un paciente con faringitis aguda, se debe tener en cuenta la clínica y la epidemiología. Suele resultar útil el antecedente de contacto con un caso bien documentado de faringitis por EGA, así como una alerta de alta prevalencia de infecciones por EGA en la comunidad. No se debe realizar la prueba en aquellos pacientes con faringitis aguda cuyas características clínicas y epidemiológicas no sugieren una etiología estreptocócica. No obstante, los signos y síntomas de las faringitis estreptocócicas y no estreptocócicas se superponen demasiado como para permitir una precisión diagnóstica suficiente basándose sólo en la clínica. El diagnóstico clínico de certeza de las faringitis por EGA no resulta fácil ni siquiera para los clínicos más experimentados, por lo que se requiere una confirmación microbiológica.

La prueba estándar para la documentación de la presencia de EGA en la vía respiratoria superior y para la confirmación del diagnóstico clínico de faringitis estreptocócica aguda sigue siendo el cultivo faríngeo obtenido con torunda en una placa de agar sangre de carnero. Si se realiza de manera correcta, un único cultivo faríngeo en agar sangre tiene una sensibilidad del 90-95% para la detección de EGA en la faringe.

La desventaja de este cultivo es el retraso (mínimo 24 horas) en la obtención de los resultados. Se han desarrollado pruebas de **detección rápida de antígenos** de estreptococo grupo A directamente del escobillado faríngeo. A pesar de que estas pruebas son más

caras que el cultivo en agar sangre, ofrecen la ventaja de la velocidad de obtención de resultados. La identificación y tratamiento rápidos de las faringitis estreptocócicas pueden reducir el riesgo de transmisión del estreptococo, permitiendo la pronta reincorporación del paciente a la escuela o al trabajo y reduciendo la morbilidad aguda de esta patología.

La gran mayoría de las pruebas de detección rápida de antígenos disponibles en la actualidad tiene una especificidad de más del 95% cuando se comparan con los cultivos en agar sangre. Los falsos positivos son muy raros, por lo que se pueden tomar decisiones terapéuticas basadas en una prueba de resultado positivo con total confianza. Sin embargo, la sensibilidad de estas pruebas es del 80-90%, posiblemente inferior, al comparar con los cultivos en agar sangre. Las pruebas modernas pueden ser más sensibles que las de detección rápida de antígenos, e incluso tanto como el cultivo en placas de agar sangre. De todas formas, dada la confusión con los datos disponibles, los médicos que decidan utilizar pruebas de detección rápida de antígenos en niños y adolescentes sin un cultivo paralelo que cubra los posibles resultados falsos negativos, deberán hacerlo únicamente tras confirmar con su práctica clínica que la prueba rápida es comparable en sensibilidad a la del cultivo tradicional.

La infección por EGA también puede diagnosticarse de forma retrospectiva por una elevación o aumento en el título de anticuerpos antiestreptocócicos. La prueba de antiestreptolisina O es la prueba serológica más empleada. No es específica del estreptococo grupo A, ya que también los estreptococos del grupo C y G producen antiestreptolisina O. La respuesta a la antiestreptolisina O en los pacientes con impétigo puede ser débil, por lo que su utilidad en estos casos es limitada. Por el contrario, las respuestas anti-ADNasa B están presentes después de una infección tanto cutánea como faríngea. Un aumento significativo de anticuerpos se suele definir como un incremento en el título de los mismos reflejado en dos o más aumentos de diluciones entre las muestras de la fase aguda y de la fase de convalecencia, independientemente del valor del título de anticuerpos. La interpretación de un único título de anticuerpos con fines clínicos puede resultar difícil y deben considerarse varios factores. El informe de título de anticuerpos proporcionado por distintos laboratorios puede variar. Por otro lado, los límites superiores normales son más altos en niños que en adultos, y estos valores, incluso para el mismo grupo de edad, son más elevados en unas poblaciones que en otras. Con frecuencia, los valores de límite superior aportados por los laboratorios han sido determinados en suero adulto; estos valores son a menudo demasiado bajos para ser empleados en una población pediátrica.

**Diagnóstico diferencial.** Los virus son la causa más frecuente de faringitis aguda en niños. Los virus respiratorios como virus influenza, virus parainfluenza, rinovirus, coronavirus, adenovirus y virus sincitial respiratorio son causas frecuentes de este trastorno. Otras causas virales de faringitis aguda incluyen el virus coxsackie, ECHO virus y virus herpes simple (VHS). El virus Epstein-Barr (VEB) constituye una causa frecuente de faringitis aguda que se acompaña de otras manifestaciones clínicas de mononucleosis infecciosa (p. ej., esplenomegalia, linfadenopatía generalizada). Las infecciones sistémicas por otros agentes virales como citomegalovirus, virus de la rubéola y virus del sarampión se pueden asociar con faringitis.

El estreptococo grupo A es la causa más frecuente de faringitis bacteriana, siendo responsable del 15-30% de los casos de faringitis aguda en niños. Los estreptococos *pyogenes* grupos C y G (v. cap. 184) también son capaces de producir faringitis aguda. Una causa rara de faringitis aguda es *Arcanobacterium haemolyticum*, sobre todo en adolescentes. *Neisseria gonorrhoeae* en ocasiones produce faringitis aguda en adolescentes sexualmente activos. Otras bacterias como *Francisella tularensis* y *Yersinia enterocolitica*, así como infecciones anaeróbicas mixtas (es decir, angina de Vincent) son causas raras de faringitis aguda. *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* han sido identificados como causantes de faringitis aguda, especialmente en adultos. *Corynebacterium diphtheriae* (v. cap. 186) puede causar faringitis, aunque es raro dada la inmunización universal. No se ha establecido el papel etiológico de otras bacterias en la

faringitis, como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, pese a que aparecen con frecuencia en los cultivos faríngeos en niños con faringitis aguda.

La faringitis por EGA es la única causa común de faringitis aguda en la que el tratamiento antibiótico está claramente indicado. Por tanto, ante un paciente con faringitis aguda la decisión clínica a tomar es si se trata de una faringitis atribuible a estreptococo grupo A o no.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento antibiótico de la faringitis por EGA previene la fiebre reumática aguda, recorta la evolución de la enfermedad, reduce la transmisión entre individuos y previene las complicaciones supurativas. Los casos que se presentan como escarlatina clásica se deben tratar inmediatamente, pero en la mayoría de los casos, que presentan una clínica menos definida, se debe esperar a tener algún tipo de confirmación bacteriológica, bien sea mediante cultivo faríngeo o mediante una prueba de detección rápida de antígenos. Estas últimas, debido a su gran especificidad, han hecho posible el inicio del tratamiento antibiótico inmediato en aquellos pacientes que presentan resultados positivos.

El EGA es extremadamente sensible a la penicilina y no se han encontrado cepas resistentes. Por tanto, la penicilina es el fármaco de elección (excepto en los alérgicos a ella) en las infecciones faríngeas y en las complicaciones supurativas. Se recomienda el tratamiento con penicilina V oral (250 mg/dosis dos o tres veces al día para 27 kg y 500 mg/dosis dos o tres veces al día para >27 kg v.o.) durante 10 días. Se debe tomar durante los 10 días completos aunque la mejoría sintomática ya se empiece a sentir a los 3-4 días. Se prefiere la penicilina V (fenoximetilpenicilina) antes que la penicilina G porque se puede administrar sin tener en cuenta las comidas. El problema principal con el tratamiento oral es el riesgo de abandono del mismo antes de cumplir los 10 días. Por este motivo, cuando se prescribe tratamiento oral, hay que hacer énfasis en la necesidad de completar el ciclo. Si parece que los padres del enfermo no van a ser capaces de cumplir con la terapia oral por desorganización familiar, dificultad en la comprensión o por otras razones, está indicado el tratamiento parenteral. El tratamiento más eficaz y habitualmente más práctico es la administración de una sola dosis intramuscular de penicilina G benzatina (600.000 UI para <27 kg, 1,2 millones de UI para >27 kg, i.m.). Las desventajas incluyen molestias en el lugar de la inyección, que pueden durar varios días, y la posibilidad de inyectar el fármaco en los nervios o vasos sanguíneos si no se administra de manera correcta. La reacción local se minimiza al combinar, en una misma inyección, la penicilina G benzatina con la penicilina G procaina, aunque se debe garantizar una dosis adecuada de penicilina G benzatina.

En algunas publicaciones, hasta un 20% de pacientes tratados con un ciclo completo de penicilina seguía siendo portador de EGA. Las causas de estos fracasos bacteriológicos no son claras. En los casos de administración oral, siempre ha de considerarse el mal cumplimiento como posible causa del fracaso. Parece probable que muchos de los fracasos del tratamiento se producen en niños que son simples portadores del EGA. Por este motivo, no se recomienda realizar cultivos faríngeos como seguimiento de rutina en pacientes asintomáticos que han completado un ciclo de tratamiento.

En los pacientes alérgicos a la penicilina, el fármaco de elección es la eritromicina (estolato de eritromicina 20-40 mg/kg/día en dos o cuatro tomas v.o., o etilsuccinato de eritromicina 40 mg/kg/día en dos o cuatro tomas v.o.) durante 10 días. La resistencia a la eritromicina ha supuesto un problema en países como Japón o Finlandia, aunque sólo se han encontrado ocasionalmente EGA resistentes a eritromicina en Estados Unidos. Investigadores de Pittsburgh publicaron que un 48% de los organismos de EGA recogidos en una única escuela de primaria y un 38% de los organismos obtenidos al azar de la comunidad eran resistentes a la eritromicina. Un seguimiento prospectivo, en varios centros, en la comunidad, de los EGA faríngeos obtenidos en niños de 3-18 años durante 3 temporadas respiratorias sucesivas mostró que la tasa de resistencia a la eritromicina de EGA faríngeo en Estados Unidos era <5% y estable. Aunque estos resultados son tranquilizadores, los médicos deben conocer las tasas de resistencia locales.

está comprometida, puede complicarse con neumonía fulminante, septicemia o muerte, pese a un tratamiento adecuado.

**PREVENCIÓN.** La única indicación de antibióticos a largo plazo para prevenir las infecciones por EGA es el antecedente de fiebre reumática aguda o de enfermedad reumática cardíaca. La profilaxis a gran escala en general no es factible, excepto para reducir el número de infecciones durante las epidemias de impétigo y para controlar las epidemias de faringitis en comunidades de militares y de escolares. Dado que la capacidad de los antibióticos para prevenir las infecciones EGA es limitada, una vacuna contra el estreptococo ofrecería la posibilidad de un abordaje más eficaz de la infección. Se ha elaborado una vacuna empleando una proteína recombinante de fusión con fragmentos N-terminales de 6 tipos M de EGA de importancia clínica y epidemiológica. La fase I de prueba de esta vacuna demostró que la vacuna parenteral con este adyuvante era bien tolerada, no inducía anticuerpos con reacción cruzada contra tejido humano y estimulaba la actividad bactericida cuando era administrada en régimen de 3 dosis a adultos sanos. Se ha elaborado una vacuna similar con péptidos N-terminales de 26 tipos M que actualmente está siendo evaluada clínicamente en adultos. Otro enfoque ha sido el identificar un epítipo conservado en la región c-repeat de la proteína M que induce la producción de anticuerpos opsonizantes. En humanos se ha valorado la bacteria oral comensal *Streptococcus gordonii* como un vector mucosal para la expresión de este fragmento conservado de la proteína M. Esta vacuna aún no ha iniciado la fase de pruebas clínicas. Varios antígenos no-proteína M conservados parecen prometedores como inmunógenos protectores en estudios preclínicos, incluyendo la C5a peptidasa, toxoides derivados de exotoxinas pirogénicas estreptocócicas y carbohidratos de EGA. Sin embargo, ninguno de estos antígenos se ha probado en humanos.

## 1821 • FIEBRE REUMÁTICA

**ETIOLOGÍA.** Existe considerable evidencia que apoya la relación entre las infecciones de la vía respiratoria superior por EGA y la fiebre reumática y la enfermedad reumática cardíaca. Casi dos tercios de los pacientes con un episodio de fiebre reumática presentan antecedentes de infección de las vías respiratorias superiores varias semanas antes y los picos de edad y de incidencia estacional de fiebre reumática son paralelos a los de las infecciones por EGA. Los pacientes con fiebre reumática casi siempre presentan evidencia serológica de infección reciente por EGA. Sus títulos de anticuerpos son considerablemente mayores que los observados en los pacientes con infección por EGA sin fiebre reumática. Los brotes de faringitis por EGA en comunidades cerradas, como los internados o las bases militares, pueden seguirse de brotes de fiebre reumática. El tratamiento antibiótico que elimina el EGA de la faringe también previene los episodios iniciales de fiebre reumática, y la profilaxis continua a largo plazo que evita la aparición de faringitis por EGA previene asimismo la recurrencia de fiebre reumática aguda.

No todos los serotipos de EGA causan fiebre reumática. Cuando algunas cepas (tipo M 4) estaban presentes en una población reumática sensible, no se produjeron recurrencias de fiebre reumática. Por el contrario, los episodios de faringitis por otros serotipos prevalentes en la misma población se asociaban con recurrencias frecuentes. El concepto de reumatogenicidad se apoya en la observación de que, aunque los serotipos de EGA frecuentemente asociados con infección cutánea se suelen aislar de la vía respiratoria, rara vez causan recurrencias de fiebre reumática en los individuos con antecedentes de esta enfermedad. Además, ciertos serotipos de EGA (tipos M 1, 3, 5, 6, 18, 24) se aíslan en pacientes que padecen fiebre reumática aguda con mayor frecuencia que otros serotipos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** En algunos países, la incidencia anual de fiebre reumática alcanza actualmente los 282 casos/100.000 personas. En todo el mundo, la cardiopatía reumática sigue siendo la causa más frecuente de cardiopatía adquirida en todos los grupos de edad y constituye

el 50% de todas las enfermedades cardiovasculares y hasta el 50% de los ingresos cardiológicos en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, existen notables diferencias en la incidencia de fiebre reumática aguda y de cardiopatía reumática entre los distintos grupos étnicos de un mismo país; la mayoría de las diferencias, aunque no todas, parece estar en relación con los distintos estados socioeconómicos.

A comienzos del siglo XX, en Estados Unidos, la fiebre reumática aguda era la causa principal de muerte en niños y adolescentes, con una incidencia anual de 100-200/100.000 personas. Además, la cardiopatía reumática era la causa más frecuente de cardiopatía en los adultos menores de 40 años. En aquellos tiempos, hasta un cuarto de las camas de los hospitales estaban ocupadas por pacientes que sufrían fiebre reumática aguda o sus complicaciones. Hacia el año 1940, la incidencia anual de fiebre reumática aguda había disminuido hasta 50/100.000, y en las siguientes cuatro décadas disminuyó aún más aceleradamente. Al principio de la década de 1980, la incidencia anual en algunas áreas de Estados Unidos había descendido hasta 0,5/100.000. Este marcado descenso de la incidencia de fiebre reumática también se ha observado en otros países industrializados.

No queda claro cuál es la razón de este drástico descenso de la incidencia de fiebre reumática y de cardiopatía reumática en Estados Unidos y en otros países industrializados. Clásicamente, la fiebre reumática aguda se ha asociado con la pobreza, en especial en las áreas urbanas. En gran medida la disminución de la incidencia de fiebre reumática en la era preantibiótica en los países industrializados puede atribuirse a la mejora en las condiciones de vida. Algunos estudios sugieren que, de entre las distintas manifestaciones de la pobreza, el hacinamiento, que contribuye a la transmisión de las infecciones por EGA, es la que más estrechamente se relaciona con la aparición de fiebre reumática. El descenso de la incidencia de fiebre reumática en los países industrializados en las últimas cuatro décadas también se ha atribuido a la mayor disponibilidad de recursos médicos y al amplio uso de antibióticos. El tratamiento antibiótico para combatir la faringitis por EGA, ha contribuido a prevenir los ataques iniciales y, en particular, las recidivas de la enfermedad. Por otra parte, este descenso también se puede atribuir, al menos en parte, al cambio en la prevalencia de las cepas de EGA, de reumatogénicas a no reumatogénicas.

Al inicio de 1985 comenzó un brote importante de fiebre reumática aguda en el área de Salt Lake City y hacia finales de 1989 se habían declarado 198 casos. Entre 1984 y 1988 se produjeron otros brotes en Columbus y Akron, OH; Pittsburgh, PA; Nashville y Memphis, TN; ciudad de Nueva York, NY; Kansas City, MO; Dallas, TX; y entre los reclutas del San Diego Naval Training Center en California y en el Fort Leonard Wood Army Training Base en Missouri. Los datos obtenidos sugieren que este resurgimiento de la fiebre reumática aguda fue focal y no nacional.

Algunos serotipos reumatogénicos (tipos 1, 3, 5, 6 y 18) que se aislaban con poca frecuencia en los años 70 y principios de los 80 volvieron a resurgir durante estos brotes focales. La aparición de estas cepas reumatogénicas en comunidades seleccionadas fue probablemente un factor importante de los brotes de fiebre reumática aguda. Otra propiedad del EGA que se ha asociado a reumatogenicidad es la formación de colonias altamente mucoides. Las cepas mucoides se habían aislado en muy pocas ocasiones en los cultivos faríngeos en los años previos. Sin embargo, durante estos brotes locales se aislaron con frecuencia cepas mucoides de EGA en pacientes, familiares y miembros de la comunidad.

Además de las características específicas del EGA infectante, el riesgo de que una persona desarrolle fiebre reumática aguda también depende de factores del huésped. La incidencia de los ataques iniciales y de las recidivas de fiebre reumática tiene un pico en los niños de 5-15 años, que es el momento de mayor riesgo de faringitis estreptocócica. Los pacientes que han presentado un ataque de fiebre reumática tienden a sufrir recidivas y las características clínicas de éstas son similares a las del ataque inicial. Por otra parte, parece existir una predisposición genética a sufrir esta enfermedad. Los estudios en gemelos han puesto en evidencia una tasa de concordancia de fiebre reumática aguda mayor en los monocigotos que en los dicigotos. Algunos investigadores han demostrado una asociación entre la presen-



cía tanto de marcadores HLA específicos como de un aloantígeno de célula B específico (D8/I7) y la susceptibilidad a padecer fiebre reumática aguda. Sin embargo, otros investigadores no han podido confirmar esta asociación.

**ETIOPATOGENIA.** No se ha esclarecido aún el mecanismo etiopatogénico entre la infección de la vía respiratoria superior por EGA y el ataque de fiebre reumática aguda, caracterizado por afectación de órganos y tejidos alejados de la faringe. Uno de los principales obstáculos en el conocimiento de la etiopatogenia de la fiebre reumática aguda y de la cardiopatía reumática ha sido la incapacidad para establecer un modelo animal. Se han propuesto varias teorías etiopatogénicas en la fiebre reumática aguda y en la cardiopatía reumática, pero tan sólo dos de ellas se han estudiado en profundidad: la teoría de la citotoxicidad y la teoría inmunológica.

La teoría de la citotoxicidad sugiere que una toxina de EGA puede estar implicada en la etiopatogenia de la fiebre y de la cardiopatía reumáticas. El EGA produce varias enzimas que son citotóxicas para las células cardíacas de los mamíferos. Por ejemplo, la estreptolisina O, que tiene un efecto citotóxico directo sobre las células de mamíferos en cultivo tisular. La mayoría de los defensores de esta teoría ha centrado sus estudios en esta enzima. Sin embargo, uno de los problemas a los que se enfrenta la teoría citotóxica es su incapacidad a la hora de explicar el porqué del período de latencia entre el episodio de faringitis estreptocócica y el inicio de la fiebre reumática aguda.

Se ha sugerido una etiopatogenia inmunitaria en la fiebre reumática aguda y en la cardiopatía reumática dada la similitud entre la fiebre reumática aguda y otras enfermedades producidas por procesos inmunopatogénicos y dado el período de latencia entre la faringitis y la fiebre reumática. La antigenicidad de una gran variedad de productos y constituyentes del EGA, así como la reactividad cruzada entre componentes del estreptococo y tejidos de mamíferos apoyan esta teoría. Ciertos componentes del EGA (p. ej., proteína M, membrana protoplásmica, carbohidrato grupo A de la pared celular, hialuronato capsular) y tejidos específicos de mamíferos (p. ej., corazón, cerebro, articulaciones) comparten determinantes antígenicos comunes. Por ejemplo, algunas proteínas M (M1, M5, M6 y M19) comparten epítomos con la tropomiosina y miosina humanas. Además, se ha propuesto la implicación de superantígenos de EGA, como las exotoxinas pirogénicas en la etiopatogenia de la fiebre reumática aguda.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO.** Debido a que ningún hallazgo clínico o de laboratorio es patognomónico de fiebre reumática aguda, T. Duckett Jones propuso en 1944 unas guías para ayudar en el diagnóstico y para limitar el sobrediagnóstico. Los **criterios de Jones**, revisados en 1992 por la American Heart Association (tabla 182-2), están indicados para el diagnóstico de brote agudo de fiebre reumática y no para las recidivas. Hay cinco criterios mayores y cuatro menores y se requiere una evidencia absoluta (microbiológica o serológica) de infección reciente por EGA. El diagnóstico de fiebre reumática aguda, según criterios de Jones, se establece cuando un paciente reúne dos criterios mayores o uno mayor y dos menores y cumple el requerimiento de evidencia de infección por EGA. Incluso aplicando estrictamente los criterios de Jones, se puede producir un sobrediagnóstico o un infradiagnóstico. Existen tres circunstancias en las cuales se puede llegar al diagnóstico de fiebre reumática aguda sin cumplir estrictamente los criterios de Jones. La corea puede ser la única manifestación de la enfermedad. Del mismo modo, la carditis indolente puede ser la única manifestación en los pacientes que reciben atención médica por primera vez meses después del inicio de la fiebre reumática aguda. Finalmente, aunque la mayoría de los pacientes con recidivas de fiebre reumática aguda cumple los criterios de Jones, algunos pueden no hacerlo.

**Criterios mayores.** Hay cinco criterios mayores. La presencia de dos de ellos junto con evidencia (microbiológica o serológica) de infección reciente por EGA cumple el criterio diagnóstico.

**POLIARTRITIS MIGRATORIA.** En el 75% de los pacientes con fiebre reumática aguda se produce artritis, que de forma característica afecta a grandes articulaciones, en particular a las rodillas, los tobillos, las muñecas y los codos. La afectación de la columna, las pequeñas

TABLA 182-2. Directrices para el diagnóstico de brote agudo de fiebre reumática (criterios de Jones, actualizados en 1992)

| CRITERIOS MAYORES*  | CRITERIOS MENORES                        | EVIDENCIA DE INFECCIÓN PREVIA POR ESTREPTOCOCCO GRUPO A       |
|---------------------|--|---|
| Carditis            | Parámetros clínicos:                     | Cultivo faríngeo positivo o prueba antigénica rápida positiva |
| Poliartritis        | Artralgias                               |   |
| Eritema marginatum  | Fiebre                                   |   |
| Nódulos subcutáneos | Parámetros de laboratorio:               | Título de anticuerpos antiestreptococo alto o en aumento      |
| Corea               | Elevación de reactantes de fase aguda:   |   |
|                     | Velocidad de sedimentación eritrocitaria |   |
|                     | Proteína C reactiva                      |   |
|                     | Prolongación del intervalo PR            |   |

\*La presencia de dos criterios mayores o de uno mayor y dos menores indica una alta probabilidad de fiebre reumática aguda si se acompaña de evidencia de infección precedente por estreptococo grupo A.  
De Jones criteria, updated 1992. *JAMA* 1992; 268:2069-73. Copyright American Medical Association.

articulaciones de las manos y de los pies o las caderas es poco frecuente. Las articulaciones afectadas están calientes, enrojecidas, inflamadas y son muy dolorosas; incluso la fricción con la ropa de cama resulta molesta. El dolor puede preceder y parecer desproporcionado a los otros signos. La afectación articular es típicamente migratoria; una articulación muy inflamada puede volver a la normalidad al cabo de 1-3 días sin tratamiento, al tiempo que se ve afectada otra u otras articulaciones grandes. La artritis grave puede persistir durante varias semanas en los pacientes no tratados. La artritis monoarticular no es habitual, a menos que se haya comenzado con tratamiento antiinflamatorio de forma precoz, aboliéndose la progresión de la poliartritis migratoria. Si se sospecha que un niño con artritis tiene fiebre reumática aguda, suele resultar de utilidad no utilizar salicilatos y observar la progresión de la enfermedad. La respuesta notoria a los salicilatos, incluso a bajas dosis, es otra característica de la artritis y la ausencia de dicha respuesta debe hacer pensar en otras posibilidades diagnósticas. La artritis reumática es típicamente no deformante. El líquido sinovial en la fiebre reumática aguda en general presenta 10.000-100.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> con predominio de neutrófilos, concentración de proteínas en torno a 4 g/dl, glucosa normal y forma un buen coágulo de mucina. Con frecuencia, la artritis es la primera manifestación de la fiebre reumática aguda y puede relacionarse temporalmente con el pico en el título de anticuerpos antiestreptocócicos. Parece existir una relación inversa entre la gravedad de la artritis y la gravedad de la afectación cardíaca.

**CARDITIS.** La carditis y su resultado, la cardiopatía reumática crónica, son las manifestaciones más graves de la fiebre reumática aguda y a ellas se debe la morbilidad y mortalidad asociadas con la enfermedad. La carditis reumática se caracteriza por pancarditis, con inflamación activa del miocardio, del endocardio y del pericardio (v. cap. 438). La gravedad de la afectación cardíaca durante la fiebre reumática aguda varía en intensidad desde una pancarditis exudativa fulminante, potencialmente fatal, hasta una afectación leve y transitoria. La endocarditis (valvulitis), que se presenta como uno o varios soplos, es una manifestación universal en la carditis reumática, mientras que la presencia de pericarditis o de miocarditis es variable. La miocarditis y/o la pericarditis sin evidencia de endocarditis rara vez se debe a una cardiopatía reumática. La mayoría de los casos consisten en una afectación valvular intral aislada o en una combinación de afectación valvular mitral y aórtica. Es muy poco frecuente encontrar una afectación aislada de la válvula aórtica o de las válvulas derechas. La enfermedad grave y crónica se debe enteramente a la valvulopatía, como consecuencia de un único brote o de brotes recurrentes de fiebre reumática. La insuficiencia valvular es característica tanto del período agudo como de la convalecencia de la fiebre reumática; por el contrario, la estenosis valvular suele aparecer años o incluso décadas después de la enfermedad aguda. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, donde la fiebre reumática se produce a edades más tempranas, las esteno-

sis mitral y aórtica pueden desarrollarse después de la fiebre reumática antes que en los países desarrollados, y puede darse también en los niños pequeños.

La carditis reumática aguda suele presentarse como taquicardia y soplos cardíacos, con o sin evidencia de afectación miocárdica o pericárdica. La carditis reumática de moderada a grave origina en ocasiones cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva con hepatomegalia y edema pulmonar. Los hallazgos ecocardiográficos incluyen derrame pericárdico, disminución de la contractilidad ventricular e insuficiencia aórtica y/o mitral. La insuficiencia mitral se caracteriza por un soplo holosistólico apical de alta frecuencia que se irradia a la axila. En los pacientes con insuficiencia significativa, ésta puede asociarse con un soplo mesodiastólico apical, de estenosis mitral relativa. La insuficiencia aórtica se caracteriza por un soplo diastólico de alta frecuencia en decrescendo que se localiza en la parte superior del borde esternal izquierdo. La demostración ecocardiográfica de insuficiencia valvular sin una evidencia auscultatoria acompañante no cumple los criterios de Jones de carditis (v. cap. 438).

En un 50-60% de los casos de fiebre reumática existe carditis. Los brotes recurrentes de fiebre reumática en los pacientes que han sufrido una carditis durante el brote inicial llevan asociado un mayor porcentaje de carditis. La consecuencia principal de la carditis reumática aguda es la valvulopatía progresiva crónica, en particular la estenosante, que puede requerir sustitución valvular y predisponer a endocarditis infecciosa.

**COREA.** La corea de Sydenham se presenta en un 10-15% de los pacientes con fiebre reumática y suele manifestarse como un trastorno neurológico del comportamiento aislado, habitualmente sutil. Son ca-

racterísticos la labilidad emocional, la incoordinación, el bajo rendimiento escolar, los movimientos involuntarios y la gesticulación facial, que se exagera por el estrés y desaparece durante el sueño. Ocasionalmente, la corea es unilateral. El período de latencia entre la infección aguda por EGA y la corea suele ser más prolongado que en la carditis o artritis y en ocasiones dura meses. El inicio a veces es insidioso y los síntomas pueden estar presentes durante varios meses antes de establecerse el diagnóstico. Las pruebas clínicas para poner de manifiesto una corea incluyen: 1) la demostración de **prensión de ordeñador** (contracciones irregulares de los músculos de las manos al apretar los dedos del examinador), 2) supinación y pronación de las manos al mantener los brazos extendidos, 3) movimientos reptantes y rápidos de la lengua al intentar mantener la protrusión de la misma y 4) el examen de la escritura para evaluar la movilidad motora fina. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, apoyados por una evidencia de anticuerpos contra el EGA. No obstante, en los pacientes con período de latencia largo, los títulos de anticuerpos pueden haber descendido hasta cifras normales. Aunque la enfermedad aguda es muy aparatosa, la corea rara vez conduce a una secuela neurológica permanente.

**ERITEMA MARGINATUM.** Se trata de un exantema raro (<3% de los pacientes con fiebre reumática) pero característico de la fiebre reumática. Consiste en lesiones maculares, eritematosas, serpiginosas, con centros pálidos, no pruriginosas (fig. 182-2). Aparecen principalmente en el tronco y en las extremidades, pero no en la cara, y pueden acentuarse al calentarse la piel.

**NODULOS SUBCUTÁNEOS.** Los nodulos subcutáneos son poco frecuentes (<1% de los pacientes con fiebre reumática) y consis-



Figura 182-2. Bordes rojos y policíclicos de un eritema marginatum en un niño febril con fiebre reumática aguda. (De Schachner LA, Hansen RC [eds.]: *Pediatric Dermatology*, 3.ª ed. Filadelfia, Mosby, 2003, pág. 808.)

ten en nodulos firmes de aproximadamente 1 cm de diámetro en las superficies extensoras de los tendones, cercanas a las prominencias óseas. Existe una correlación entre estos nodulos y la cardiopatía reumática significativa.

**Criterios menores.** Las dos manifestaciones clínicas secundarias son las artraltrias (en ausencia de poliartritis como criterio mayor) y la fiebre (típicamente una temperatura  $>38,8^{\circ}\text{C}$  que se presenta en etapas tempranas de la enfermedad). Los dos parámetros de laboratorio secundarios son la elevación de los reactantes de fase aguda (p. ej., proteína C reactiva, velocidad de sedimentación eritrocitaria) y prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma (bloqueo cardíaco de primer grado). Sin embargo, un intervalo PR alargado por sí solo no constituye suficiente evidencia de carditis ni predice secuelas cardíacas a largo plazo.

**Infección reciente por estreptococo grupo A.** El requerimiento absoluto para el diagnóstico de fiebre reumática es la evidencia de infección reciente por EGA. La fiebre reumática aguda se desarrolla típicamente tras 2-4 semanas de un episodio de faringitis aguda por EGA, en un momento en el que ya no están presentes los signos típicos de la faringitis y en el que tan sólo el 10-20% de los cultivos faríngeos o de las pruebas de detección rápida de antígenos estreptocócicos son positivos. Un tercio de los pacientes no tiene antecedentes de faringitis. Por ello, la evidencia de infección previa por EGA se suele basar en un título de anticuerpos elevado o en aumento. Se ha introducido una prueba de aglutinación en porta (Streptozima) con la que se pretende detectar cinco tipos de antígenos de EGA. Aunque esta prueba es rápida, relativamente simple de realizar y se encuentra disponible en muchos lugares, está, menos estandarizada y es menos reproducible que otras pruebas, por lo que no debe ser utilizada como prueba diagnóstica de la evidencia de infección previa por EGA. Si tan sólo se midiera un único anticuerpo (generalmente antiestreptolisina O), apenas un 80-85% de los pacientes con fiebre reumática presentaría títulos elevados; por el contrario, un 95-100% presentaría una elevación si se midieran los títulos de tres anticuerpos diferentes (antiestreptolisina O, anti-ADNasa B y antihialuronidasa). Por este motivo, cuando existe una sospecha clínica de fiebre reumática se llevan a cabo múltiples pruebas de anticuerpos. Excepto en los pacientes con corea, los hallazgos clínicos de la fiebre reumática suelen coincidir con el pico de título de anticuerpos. La mayoría de los pacientes con corea tiene elevación de anticuerpos contra uno o más antígenos estreptocócicos, aunque los niveles de estos anticuerpos estén bajando. No debe realizarse el diagnóstico de fiebre reumática en los pacientes con títulos de anticuerpos antiestreptococo elevados o en aumento cuando no cumplan los criterios de Jones, ya que dicho título puede ser una coincidencia. Esto es frecuente entre los escolares, muchos de los cuales tienen pioderma en el verano o faringitis no relacionada con el EGA durante el invierno y la primavera.

**Diagnóstico diferencial.** Los diagnósticos diferenciales de fiebre reumática incluyen muchas patologías infecciosas y no infecciosas

(tabla 182-3). Ante un niño con artritis se debe pensar en una conectivopatía vascular. En particular, se debe diferenciar la artritis reumatoide de la fiebre reumática. Los niños con artritis reumatoide suelen ser más jóvenes y generalmente tienen menos dolor articular en relación con el resto de los hallazgos clínicos que los niños con fiebre reumática aguda. La fiebre en picos, la linfadenopatía y la esplenomegalia sugieren más una artritis reumatoide que una fiebre reumática aguda. La respuesta a los salicilatos también es menos notable en los casos de artritis reumatoide que en los de fiebre reumática. El lupus eritematoso sistémico habitualmente puede diferenciarse de la fiebre reumática por la presencia en el primero de anticuerpos antinucleares. También deben considerarse otras causas de artritis, como la artritis gonocócica, las neoplasias, la enfermedad del suero, la enfermedad de Lyme, la anemia de células falciformes y la artritis reactiva relacionada con infecciones gastrointestinales (p. ej., *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*).

Cuando la carditis es la única manifestación en un caso de sospecha de fiebre reumática, también se deben considerar la miocarditis viral, la pericarditis viral, la enfermedad de Kawasaki y la endocarditis infecciosa. Los pacientes con endocarditis infecciosa pueden presentarse con manifestaciones tanto cardíacas como articulares. Estos pacientes se diferencian de los que padecen fiebre reumática por medio de hemocultivos y por la presencia de hallazgos asociados (p. ej., hematuria, esplenomegalia, hemorragias en astilla). Por lo general, la ausencia de evidencia auscultatoria de soplos cardíacos significativos excluye el diagnóstico de carditis reumática aguda.

En los casos en los que la corea es la única manifestación de la fiebre reumática, el diagnóstico diferencial se establece con la corea de Huntington, la enfermedad de Wilson, el lupus eritematoso sistémico y varias encefalitis. Todas estas entidades se identifican por medio de la historia clínica, de pruebas de laboratorio y de los hallazgos clínicos.

**TRATAMIENTO.** Los pacientes con fiebre reumática deben hacer reposo en cama y deben ser monitorizados para evidenciar la aparición de carditis. Podrán deambular en cuanto los signos de inflamación aguda hayan desaparecido. Los pacientes con carditis requieren períodos de reposo en cama más largos.

**Tratamiento antibiótico.** Una vez establecido el diagnóstico de fiebre reumática, e independientemente de los resultados del cultivo faríngeo, el paciente debe recibir penicilina o eritromicina vía oral durante 10 días, o una única inyección intramuscular de penicilina benzatina para erradicar el EGA de la vía respiratoria superior. Tras este primer ciclo de antibiótico, el paciente debe recibir una profilaxis antibiótica a largo plazo.

**Tratamiento antiinflamatorio.** Los fármacos antiinflamatorios (p. ej., salicilatos, corticoides) no se emplearán si la única manifestación de la presunta fiebre reumática es una artralgia o una artritis atípica. El tratamiento prematuro con uno de estos fármacos puede interferir con el desarrollo de la poliartritis migratoria característica y entorpecer el diagnóstico de fiebre reumática aguda. Se pueden utilizar fármacos como el acetaminofeno para controlar el dolor y la fiebre mientras se mantiene al paciente en observación a la espera de signos definitivos de fiebre reumática o de evidencia de alguna otra enfermedad.

Los pacientes con poliartritis migratoria típica y aquellos con carditis sin cardiomegalia o insuficiencia cardíaca se tratarán con salicilatos orales. La dosis habitual de aspirina es de 100 mg/kg/día en cuatro tomas, durante 3-5 días, seguido de 75 mg/kg/día en cuatro tomas, durante 4 semanas. La determinación de los niveles de salicilatos en sangre no es necesaria, a menos que la artritis no responda o que aparezcan signos de toxicidad (p. ej., tinnitus, hiperventilación). No existe evidencia que demuestre que los antiinflamatorios no esteroideos sean más eficaces que los salicilatos.

Los pacientes con carditis y cardiomegalia o insuficiencia cardíaca deben recibir corticoides. La dosis habitual de prednisona es de 2 mg/kg/día en cuatro tomas durante 2-3 semanas, seguida de una pauta descendente reduciendo 5 mg/24 horas cada 2-3 días. Al inicio de la reducción de dosis de prednisona, se comenzará con aspirina a dosis de 75 mg/kg/día en cuatro tomas durante 6 semanas. Los tratamientos de mantenimiento en los casos de carditis moderada-grave

TABLA 182-3. Diagnóstico diferencial de la fiebre reumática aguda

| ARTRITIS   | CARDITIS                      | COREA                       |
|--|-------------------------------|-----------------------------|
| Artritis reumatoide  | Miocarditis viral             | Corea de Huntington         |
| Artritis reactiva (p. ej., <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Yersinia</i> ) | Pericarditis viral            | Enfermedad de Wilson        |
| Enfermedad del suero   | Endocarditis infecciosa       | Lupus eritematoso sistémico |
| Anemia falciforme  | Enfermedad de Kawasaki        | Parálisis cerebral          |
| Neoplasias   | Cardiopatía congénita         | Tics                        |
| Lupus eritematoso sistémico  | Prolapso de la válvula mitral | Hiperactividad              |
| Enfermedad de Lyme ( <i>Borrelia burgdorferi</i> )                                 | Soplos no significativos      |                             |
| Infección gonocócica ( <i>Neisseria gonorrhoeae</i> )                              |                               |                             |

incluyen la digoxina, la restricción de sal y de líquidos, los diuréticos y la oxigenoterapia. La toxicidad cardíaca de la digoxina se ve potenciada por la miocarditis.

La finalización del tratamiento antiinflamatorio puede seguirse de la reaparición de manifestaciones clínicas o de alteraciones en las pruebas de laboratorio. Estos «rebrotos» no se tratan, a menos que las manifestaciones clínicas sean graves; en tales casos se reintroducen los salicilatos o los esteroides.

**Corea de Sydenham.** Debido a que la corea suele producirse como manifestación aislada tras la resolución de la fase aguda, generalmente no están indicados los antiinflamatorios. En las primeras etapas de la corea pueden ser útiles los sedantes; el fármaco de elección es el fenobarbital (16-32 mg cada 6-8 horas v.o.). Si éste no es eficaz, se debe iniciar tratamiento con haloperidol (0,01-0,03 mg/kg/24 horas en dos tomas v.o.) o clorpromacina (0,5 mg/kg/ cada 4-6 horas v.o.).

**COMPLICACIONES.** La artritis y la corea de la fiebre reumática aguda se resuelven sin dejar secuelas. Por ello, las secuelas a largo plazo de la fiebre reumática se limitan al corazón (v. cap. 438).

Los pacientes con valvulopatía secundaria a fiebre reumática tienen más riesgo de desarrollar endocarditis infecciosa durante episodios de bacteriemia transitoria. Los regímenes antibióticos empleados en la prevención de recurrencias de fiebre reumática no protegen contra la endocarditis infecciosa. Se deben seguir las recomendaciones para la endocarditis infecciosa de la American Heart Association (v. cap. 437). Los pacientes con valvulopatía reumática residual no siempre requieren profilaxis para la endocarditis. También se debe hacer énfasis en la higiene dental como medida preventiva de la endocarditis infecciosa. Los pacientes que han sufrido fiebre reumática pero que no muestran evidencia de lesión valvular no requieren profilaxis de endocarditis.

**PRONOSTICO.** El pronóstico de los pacientes con fiebre reumática depende de las manifestaciones clínicas presentes en el momento del episodio inicial, de la gravedad de éste y de la presencia de recurrencias. Aproximadamente un 70% de los pacientes con carditis durante el episodio inicial se recupera sin cardiopatía residual; cuanto más grave es la afectación cardíaca inicial, mayor es el riesgo de cardiopatía residual. Los pacientes sin carditis en el episodio inicial no suelen presentarla en las recurrencias. Por el contrario, los pacientes con carditis en el episodio inicial es probable que la vuelvan a presentar durante las recurrencias y el riesgo de lesión cardíaca permanente aumenta con cada recidiva. Los pacientes que han sufrido fiebre reumática son susceptibles a crisis recurrentes durante las reinfecciones del tracto respiratorio superior por EGA, por tanto, requieren quimioprofilaxis continua a largo plazo.

Antes del empleo de la profilaxis antibiótica, un 75% de los pacientes con un episodio inicial de fiebre reumática presentaba una o más recidivas durante su vida, que constituyeron una causa importante de morbilidad y mortalidad. El riesgo de recidiva es mayor tras el episodio inicial y disminuye con el paso del tiempo.

Aproximadamente un 20% de los pacientes que se presentan con corea «pura» y que no recibe profilaxis secundaria desarrolla cardiopatía reumática en los siguientes 20 años. Por este motivo, los pacientes con corea, incluso en ausencia de otras manifestaciones de fiebre reumática, requieren quimioprofilaxis antibiótica a largo plazo.

**PREVENCIÓN.** La prevención tanto de los episodios iniciales como de las recidivas depende del control de las infecciones de la vía respiratoria superior por EGA. La prevención de las crisis iniciales (prevención primaria) depende de la identificación y de la erradicación del EGA que produce los episodios de faringitis aguda. Los individuos que ya han sufrido una crisis de fiebre reumática son particularmente susceptibles a las recidivas con cualquier infección por EGA de las vías respiratorias superiores, sean o no sintomáticas. Por tanto, estos pacientes deben recibir profilaxis antibiótica continua para evitar las recidivas (prevención secundaria).

**Prevención primaria.** Un tratamiento antibiótico adecuado instaurado antes del 9.º día desde el inicio de los síntomas de farin-

**TABLA 182-4. Quimioprofilaxis para recurrencias de fiebre reumática aguda**

| FÁRMACO                                     | DOSIS  | VIA ADMINISTRACION |
|---|--|--------------------|
| Penicilina G benzatina                      | 1,2 millones U, cada 4 semanas*  | Intramuscular      |
| Penicilina V                                | 250 mg, dos veces al día   | Oral               |
| Sulfadiazina o sulfisoxazol                 | 0,5 g, una vez al día en pacientes <27 kg<br>1,0 g, una vez al día en pacientes >27 kg | Oral               |
| EN ALÉRGICOS A LA PENICILINA Y SULFONAMIDAS |  |                    |
| Eritromicina                                | 250 mg, dos veces al día   | Oral               |

\*En situaciones de alto riesgo se recomienda administrar cada 3 semanas.

De American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.ª ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 620.

gitis es muy eficaz para prevenir los primeros brotes de fiebre reumática debidos a ese episodio. Desgraciadamente, un tercio de los pacientes con fiebre reumática no recuerda haber pasado una faringitis.

**Prevención secundaria.** La prevención secundaria está dirigida a la prevención de las faringitis agudas por EGA en los pacientes con riesgo de recidiva de fiebre reumática. Requiere profilaxis antibiótica continua, que debe comenzar en cuanto se hace el diagnóstico de fiebre reumática e inmediatamente después del ciclo completo de tratamiento antibiótico. Como los pacientes con carditis en el episodio inicial tienen mucho riesgo de carditis durante las recidivas y de lesión cardíaca adicional, deben recibir profilaxis antibiótica hasta bien entrada la edad adulta, e incluso de por vida.

Los pacientes que no sufrieron carditis durante el episodio inicial presentan un menor riesgo de carditis durante las recidivas. La profilaxis antibiótica en estos pacientes puede interrumpirse en la tercera década y cuando hayan pasado al menos 5 años desde el último episodio de fiebre reumática. La decisión de interrumpir la profilaxis antibiótica se debe hacer únicamente tras considerar cuidadosamente los potenciales riesgos y beneficios y los factores epidemiológicos, como el riesgo de exposición a infecciones por EGA.

El régimen de elección en prevención secundaria es una única inyección intramuscular de penicilina G benzatina (1,2 millones UI) cada 4 semanas (tabla 182-4). En algunos pacientes de alto riesgo y en ciertas áreas del mundo en las que la incidencia de fiebre reumática es particularmente elevada, puede ser necesario utilizar penicilina G benzatina cada 3 semanas porque los niveles de penicilina pueden disminuir hasta valores casi ineficaces pasadas 3 semanas. Se puede emplear profilaxis continua oral en pacientes cumplidores. La penicilina V dos veces al día y la sulfadiazina en toma única diaria son igualmente eficaces en dichos pacientes. En los casos excepcionales de pacientes alérgicos tanto a penicilinas como a sulfonamidas, se puede emplear eritromicina dos veces al día. La tabla 182-5 muestra la duración de la profilaxis secundaria.

**TABLA 182-5. Duración de la profilaxis en individuos con antecedentes de fiebre reumática aguda: recomendaciones de la American Heart Association**

| CATEGORIA  | DURACIÓN   |
|--|--|
| Fiebre reumática sin carditis  | 5 años o hasta los 21 años de edad, la opción que resulte más prolongada                                   |
| Fiebre reumática con carditis sin enfermedad cardíaca residual (no valvulopatía*)        | 10 años o hasta bien entrada la edad adulta, la opción que resulte más prolongada                          |
| Fiebre reumática con carditis y enfermedad cardíaca residual (valvulopatía persistente*) | Al menos 10 años desde el último episodio o hasta los 40 años de edad; en ocasiones profilaxis de por vida |

\*Evidencias clínicas o ecocardiográficas.

De American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.ª ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 619.



**Streptococcus grupo A**

- Bisno AL, Stevens DL: Streptococcal infections of skin and soft tissues. *IV Engl J Med* 1996;334:240-245.
- Blumcr JL, Reed MD, Kaplan EL, Drusano GL: Explaining the poor bacteriologic eradication rate of single-dose ceftriaxone in group A streptococcal tonsillopharyngitis: A reverse engineering solution using pharmacodynamic modeling. *Pediatrics* 2005;116:927-932.
- Davis HD, iVlcGecr A, Schwartz B, et al: Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada. *N Engl J Med* 1996;335:547-554.
- Gerbet MA, Shulman ST: Rapid diagnosis of pharyngitis caused by group A streptococci. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:571-580.
- Kaul R, McGecr A, Norby-Tcglund A, et al: Intravenous immunoglobulin therapy in streptococcal toxic shock syndrome—A comparative observational study. *Clin Infect Dis* 1999;28:800-807.
- Kurlan R, Kaplan EL: The pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections (PANDAS) etiology for tics and obsessive-compulsive symptoms: Hypothesis or entity? Practical considerations for the clinician. *Pediatrics* 2004;113:883-886.
- Mancini AJ: Bacterial skin infections in children; the common and the not so common. *Pediatr Ann* 2000;29:26-35.
- Martin JM, Green M, Barbadora KA, Wald ER: Erythromycin-resistant group A streptococci in school children in Pittsburgh. *IV Engl J Med* 2002;346:1200-1206.
- Meli I.K, Davis R.L, Owens I): Association between streptococcal infection and obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and tic disorder. *Pediatrics* 2005;116:56-60.
- Richter SS, Heilman KP, Beekmann SE, et al: Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes* in the United States, 2002-2-3. *Clin Infect Dis* 2005;41:529-608.
- Smith A, I.amagni T.L, Oliver I, et al: Invasive group A streptococcal disease: Should close contacts routinely receive antibiotic prophylaxis? *Lancet Infect Dis* 2005;5:494-500.
- Stevens DL: Streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis. *Aannu Rev Med* 2000;51:271-288.
- Tanz RR, Shulman ST, Shortridge VD, et al: Community-based surveillance in the United States of macrolide-resistant pediatric pharyngeal group A streptococci during 3 respiratory disease seasons. *Clin Infect Dis* 2004;39:1794-1801.
- The Working Group on Prevention of Invasion Group A Streptococcal Infections: Prevention of invasive group A streptococcal disease among household contacts of ease-patients! *I AM A* 1998;279:1206-1210.

**Fiebre reumática**

- Ayoub EM, Majed HA: Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:306-310.
- Bisno AL: Group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *N Engl J Med* 1991;325:783-793.
- Dajani A, Taubert K, Ferried P, et al: Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: A statement for health professionals. *Pediatrics* 1995;96:758-764.
- Dajani AS, Ayoub P, Bierman FZ, et al: Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, 1992 update. *JAMA* 1992;268:2069-2073.
- Martin JM, Barbadora KA: Continued high caseload of rheumatic fever in western Pennsylvania: Possible rheumatogenic EMM types of *Streptococcus pyogenes*. *J Pediatr* 2006;149:58-63.
- Stollerman GH: Rheumatogenic GABFIS and the return of ARE. *Adv Intern Med* 1990;35:1-25.
- Stollerman GH: Rheumatic fever. *Lancet* 1997;349:935-942.
- Tani LY, Veasy LG, Minich EL, Shaddy RE: Rheumatic fever in children younger than 5 years: Is the presentation different? *Pediatrics* 2003;112:1065-1068.
- Taranta A, Markowitz M: *Rheumatic Fever*, 2nd ed. Dordrecht, the Netherlands, Kluwer Academic, 1989.
- Veasy I.G, Tani LY, Daly JA, et al: Temporal association of the appearance of mucoid strains of *Streptococcus pyogenes* with continuing high incidence of rheumatic fever in Utah. *Pediatrics* 2004;113:e168-e172.
- Veasy EG, Tani LY, Hill FIR: Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *J Pediatr* 1994;124:9-16.
- Veasy EG, Weidmeier SE, Orsmond GS, et al: Resurgence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. *N Engl J Med* 1987;316:421-427.

## Capítulo 183 ■ Estreptococo grupo B

Catherine S. Lachenauer y Michael R. Wessels

**Capítulo 183 Estreptococo grupo B**

*Streptococcus* grupo B (SGB), o *Streptococcus agalactiae*, es una de las principales causas reconocidas de sepsis bacteriana neonatal en Estados Unidos desde la década de 1960. Pese a que los avances en las estrategias de prevención han dado como resultado un descenso de la incidencia de enfermedad neonatal, SGB sigue siendo un patógeno importante en neonatos, embarazadas y en adultos inmunocomprometidos no gestantes.

**ETIOLOGÍA.** Los estreptococos grupo B son cocos grampositivos anaerobios facultativos que forman cadenas o diplococos en los cultivos en caldo y pequeñas colonias blancogrisáceas en los medios sólidos. SGB se identifica definitivamente mediante la demostración del antígeno carbohidrato grupo B de Lancefield, por ejemplo con las técnicas de aglutinación en látex ampliamente empleadas en los laboratorios clínicos. La identificación de presunción se establece en base a una zona de hemólisis (3 estrecha en agar sangre, a la resistencia a bacitracina y a trimeloproprim-sulfametoxazol, a la ausencia de hidrólisis en bilis esculina y a la elaboración de factor CAMP (adenosina monofosfato cíclico, una proteína extracelular que, en presencia de la P toxina de *Staphylococcus aureus*, produce una zona de mayor hemólisis en agar sangre de carnero). Las cepas individuales de SGB se clasifican serológicamente según la presencia de polisacáridos capsulares (PSC) diferentes en cuanto a su estructura, que son factores de virulencia importantes y estimuladores de inmunidad humoral. Hasta el momento se han identificado nueve tipos de SGB: Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII y VIII.

**EPIDEMIOLOGÍA.** SGB surgió como patógeno neonatal prominente a fines de la década de 1960. En las siguientes dos décadas, la incidencia de enfermedad neonatal por SGB se mantuvo constante y afectó a 1,0-5,4/1.000 recién nacidos vivos en Estados Unidos. Se observaron dos patrones de enfermedad: una enfermedad precoz, que se presentaba en recién nacidos de menos de 7 días de edad, y una enfermedad tardía, que se presentaba a partir de los 7 días. En la década de 1990, la amplia aplicación de quimioprofilaxis materna condujo a una sorprendente disminución de la incidencia de enfermedad precoz del 65% en Estados Unidos, y se pasó de 1,7/1.000 recién nacidos vivos a 0,6/1.000 recién nacidos vivos, mientras que la incidencia de enfermedad tardía se mantenía relativamente estable en torno a 0,4/1.000 (fig. 183-1). En otros países desarrollados, las tasas de enfermedad neonatal por SGB son similares a las observadas en Estados Unidos previamente al uso de la quimioprofilaxis para SGB. En los países en vías de desarrollo, SGB no es una causa principal de sepsis neonatal, incluso a pesar de que la prevalencia de colonización vaginal materna (un factor de riesgo primordial de enfermedad neonatal) en las mujeres de estos países es similar a la descrita en las mujeres estadounidenses. La incidencia de enfermedad neonatal por SGB es más elevada en los prematuros y en los niños de bajo peso, aunque la mayoría de los casos se da en recién nacidos a término.

En los adultos sanos es frecuente la colonización por SGB. Se produce colonización rectal o vaginal en un 30% de las mujeres embarazadas y ésta suele ser la vía de transmisión al recién nacido. En ausencia de quimioprofilaxis materna, un 50% de los recién nacidos de madres colonizadas se coloniza y un 1-2% de estos niños desarrolla enfermedad invasiva. La colonización materna de alto grado aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad precoz. Otros factores de riesgo de enfermedad precoz son la rotura prolongada de membranas, la fiebre intraparto, la prematuridad, la bacteriuria materna durante la gestación o el antecedente de recién nacido con enfermedad por SGB. Los factores de riesgo de enfermedad tardía están menos definidos. La enfermedad tardía puede tener una transmisión vertical pero se han descrito casos de transmisión horizontal desde el personal de enfermería u otras fuentes de la comunidad.

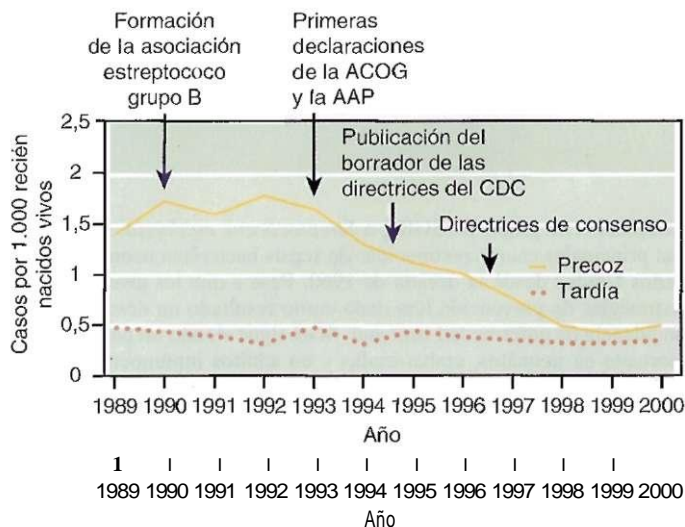


Figura 183-1. Incidencia de enfermedad invasiva precoz y tardía por estreptococo grupo B en tres áreas de seguimiento activo (California, Georgia y Tennessee), de 1989 a 2000, y actividades para la prevención de la infección por estreptococo grupo B. Las flechas indican el momento en el que se realizaron dichas actividades. ACOG, Sociedad Americana de Ginecología y Obstetricia; AAP, Asociación Americana de Pediatría. (Adaptada de Centers for Disease Control and Prevention: Early-onset group B streptococcal disease-United States, 1998-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49:793-796; y Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM y cols.: Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000; 342:15-20.)

SGB también es una causa importante de enfermedad invasiva en adultos. Puede dar lugar a infecciones urinarias, bacteriemia, endometritis, corioamnionitis e infecciones de heridas en embarazadas y parturientas. En adultos no gestantes con patología médica de base como diabetes mellitus, cirrosis o neoplasias, puede causar infecciones graves como bacteriemia, infecciones de la piel y tejidos blandos, endocarditis, neumonía y meningitis. En la era de la quimioprofilaxis materna, la mayoría de las infecciones invasivas por SGB se da en adultos no gestantes.

Los serotipos más frecuentemente asociados con la enfermedad neonatal por SGB son los tipos Ia, III, V, Ib y II. Las cepas de serotipo III se aíslan en un 80-90% de las infecciones tardías y de las meningitis asociadas con infección precoz o tardía. La distribución de los serotipos de las cepas colonizadoras y de las cepas invasivas en las embarazadas es similar a la de los recién nacidos infectados. En Japón, los serotipos VI y VII son colonizadores maternos frecuentes y los casos descritos indican que las cepas tipo VII pueden causar una infección neonatal indistinguible de la que producen otros serotipos.

**ETIOPATOGENIA.** La colonización materna rectal o vaginal es un factor de riesgo mayor de desarrollo de infección neonatal precoz por SGB. El recién nacido adquiere SGB durante su paso por el canal del parto o, en algunos casos, por vía ascendente. Se puede producir una aspiración fetal de líquido amniótico infectado. La incidencia de infección precoz por SGB aumenta con el tiempo desde la rotura de las membranas. También puede producirse infección a través de membranas aparentemente intactas. En los casos de infección tardía, la adquisición de SGB puede haberse producido por vía vertical o, posteriormente, por contacto materno o no materno.

En la fisiopatología de la infección invasiva por SGB están implicados varios factores bacterianos. De entre ellos, el principal es el tipo específico de polisacárido capsular. En humanos, las cepas asociadas con infección invasiva elaboran más polisacárido capsular que las colonizadoras. Todos los polisacáridos capsulares son polímeros de alto peso molecular; todos contienen una cadena corta lateral terminada en ácido A'-acetilneuramínico (ácido siálico). Los estudios realizados en SGB tipo III muestran que el componente de ácido siálico del polisacárido capsular previene la activación de la vía alternativa del complemento en ausencia de anticuerpos tipo-específicos. Así pues, el polisacárido capsular parece ejercer un efecto virulento protegiendo al

microorganismo de la opsonofagocitosis en el huésped no inmune. Además, el hecho de que las cepas tipo III estén implicadas en la mayoría de los casos de enfermedad neonatal tardía y meningitis sugiere una virulencia tipo específica. Las cepas tipo III son adquiridas por las células endoteliales cerebrales de manera más eficaz que las de otros serotipos, aunque los estudios con cepas mutantes acapsulares demuestran que no es la cápsula en sí misma la que facilita la invasión celular. Otros posibles factores de virulencia de SGB son: las proteínas de superficie, que podrían desempeñar un papel en la adhesión a las células del huésped; la C5a peptidasa, que según se postula inhibe el reclutamiento de polimorfonucleares en el foco de infección; la P-hemolisina, que se ha asociado con lesión celular en estudios in vitro; y la hialuronidasa, que según se cree, actúa como factor de diseminación en los tejidos del huésped.

Las madres colonizadas con SGB tipo III que dieron a luz niños sanos presentaron niveles de anticuerpos específicos contra polisacárido capsular más elevados que las que alumbraron niños que desarrollaron la enfermedad invasiva. Por otra parte, existe una alta correlación de anticuerpos contra PSC tipo III en los sueros pareados de madre e hijo. Estas observaciones indican que la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos constituye un factor crítico en la inmunidad neonatal contra SGB. Para que ésta sea óptima, también se requiere un sistema de complemento intacto. La vía clásica del complemento es un componente importante de la inmunidad contra SGB en ausencia de anticuerpos tipo específicos; la opsonofagocitosis también puede llevarse a cabo por la vía alternativa del complemento. Estos y otros resultados indican que los anticuerpos anticapsulares pueden superar la prevención del depósito de C3 en la superficie bacteriana por el componente siálico de la cápsula tipo III.

Siguen sin conocerse los pasos precisos desde la colonización por SGB hasta la enfermedad invasiva. Los estudios in vitro que muestran la entrada de SGB en el epitelio alveolar y en las células endoteliales de los vasos pulmonares sugieren que SGB llega al torrente sanguíneo por vía de la invasión del espacio alveolar, quizás tras una aspiración intraparto de líquido infectado. La P-hemolisina/citolisina puede facilitar la entrada de SGB en el torrente sanguíneo tras su inoculación en los pulmones. No obstante, las células muy encapsuladas de SGB entran difícilmente en las células eucariotas in vitro, en comparación con las cápsula-deficientes y, en cambio, se asocian con virulencia en la clínica y en modelos experimentales de infección.

SGB induce la liberación de citocinas proinflamatorias. El antígeno grupo B y el componente peptidoglicano de la pared de SGB son potentes inductores del factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  in vitro, mientras que el polisacárido capsular tipo III purificado no lo es. Aunque la cápsula juega un papel central en la virulencia mediante la prevención de la eliminación inmunitaria, no contribuye directamente a la liberación de citocinas ni a la respuesta inflamatoria resultante.

Se ha secuenciado el genoma completo de las cepas de SGB tipo III, V y Ia. Están en proceso proyectos de secuenciación de otros serotipos, subrayando la importancia del enfoque genómico para mejorar el conocimiento de SGB. El análisis de estas secuencias muestra que SGB está íntimamente relacionado con *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae*. Muchos de los genes de virulencia de SGB conocidos se agrupan en islas de **patogenicidad** que también contienen elementos genéticos móviles, lo que sugiere que la adquisición interespecífica de material genético juega un papel importante en la diversidad genética.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Se distinguen dos síndromes de enfermedad neonatal por SGB en base a la edad de presentación, las características epidemiológicas y las características clínicas (tabla 183-1). La infección precoz por SGB se presenta en los primeros 7 días de vida y frecuentemente se asocia con complicaciones maternas obstétricas, incluidas la corioamnionitis, la rotura prolongada de membranas y el inicio prematuro del parto. Los recién nacidos pueden tener aspecto enfermizo al nacer y la mayoría enferma durante las primeras 24 horas de vida. La infección intraútero puede dar lugar a un aborto séptico. Las manifestaciones más frecuentes de la infección precoz por SGB son la sepsis (50%), la neumonía (30%) y la meningitis (15%). La bacteriemia asintomática no es habitual, pero puede ocurrir. En los

TABLA 183-1. Características de infección precoz y tardía por SGB

|  | INFECCIÓN PRECOZ             | INFECCIÓN TARDÍA                                   |
|--|------------------------------|--|
| Edad de inicio                               | 0-6 días                     | 7-90 días  |
| Mayor riesgo tras complicaciones obstétricas | Sí                           | No   |
| Manifestaciones clínicas habituales          | Sepsis, neumonía, meningitis | Bacteriemia, meningitis, otras infecciones focales |
| Serotipos frecuentes                         | Ia, III, V, II, Ib           | Predomina el III                                   |
| Tasa de mortalidad                           | 4,7%                         | 2,8%   |

Adaptada de Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM y cols.: Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000; 342:15-20.

pacientes sintomáticos pueden aparecer en ocasiones signos no específicos, como hipotermia o fiebre, irritabilidad, letargo, apnea y bradicardia. Los signos respiratorios son prominentes, independientemente de la presencia de neumonía, e incluyen cianosis, apnea, taquipnea, estertores, aleteo nasal y retracciones. Este cuadro se sigue a veces de un curso fulminante con inestabilidad hemodinámica, taquicardia, acidosis y shock. Puede desarrollarse una circulación fetal persistente. La neumonía asociada con infección precoz por SGB es difícil de distinguir del síndrome de distrés respiratorio (v. cap. 101.4), tanto clínica como radiológicamente. Los pacientes con meningitis suelen presentar manifestaciones inespecíficas, como las descritas para sepsis o neumonía, y en un comienzo no aparecen signos específicos de afectación del sistema nervioso central (SNC).

La infección tardía por SGB se produce en el 7.º día de vida o en días posteriores y en general se manifiesta como bacteriemia (45-60%) y meningitis (25-35%). En aproximadamente un 20% de los pacientes se han descrito infecciones locales que afectan a huesos y articulaciones, piel y tejidos blandos, vía urinaria o pulmones. La celulitis y la adenitis con frecuencia se limitan a la región submandibular o parotídea. Al contrario que en la infección precoz, las complicaciones maternas obstétricas no representan un factor de riesgo de desarrollo de infección tardía. Los niños con infección tardía generalmente están menos graves en el momento de la presentación que los niños con infección precoz y el curso es menos fulminante.

Después de la etapa de lactante joven, la enfermedad invasiva por SGB es poco frecuente. En un estudio observacional llevado a cabo en varios estados en la década de los 90, un 2% de los casos de enfermedad invasiva por SGB se identificó en niños de entre 90 días a 14 años. Dos de los síndromes más frecuentemente asociados con enfermedad por SGB de la infancia después de la etapa de lactante, son la bacteriemia y la endocarditis. Se debe considerar la posibilidad de infección por VIH en los niños que presentan enfermedad invasiva por SGB después del período neonatal.

**DIAGNÓSTICO.** Uno de los retos diagnósticos es diferenciar el síndrome de distrés respiratorio de la infección neonatal invasiva por SGB en los niños prematuros, ya que ambos procesos comparten características clínicas y radiográficas. Una apnea grave, un inicio precoz de shock, unas anomalías en el recuento periférico de leucocitos y una mayor distensibilidad pulmonar pueden orientar hacia una enfermedad por SGB. Otros patógenos neonatales, como *Escherichia coli* o *Listeria monocytogenes*, pueden producir cuadros clínicamente indistinguibles de la infección por SGB.

El diagnóstico de enfermedad invasiva por SGB se establece mediante el aislamiento e identificación del organismo a partir de un foco habitualmente estéril, como la sangre, la orina o el líquido cefalorraquídeo (LCR). El aislamiento a partir de aspirados gástricos, traqueales, de la piel o membranas mucosas indica colonización y no es diagnóstico de enfermedad invasiva. Se debe examinar el LCR en todos los neonatos con sospecha de sepsis, ya que los signos específicos de afectación del SNC suelen estar ausentes en presencia de meningitis, especialmente en la enfermedad precoz. Se dispone de pruebas para la detección de antígenos, como la aglutinación en látex, que utilizan suero específico antipolisacárido grupo B, para realizar sobre muestras de orina, sangre o LCR, pero estas pruebas son menos sensibles que el

cultivo. Además, con frecuencia se detecta antígeno en muestras de orina recogidas en bolsa de neonatos por otra parte sanos que están colonizados por SGB en el periné o en el recto.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Con frecuencia se detectan anomalías en el recuento periférico de neutrófilos, que incluyen un número absoluto elevado o disminuido, un número elevado de cayados, una proporción cayados-neutrófilos totales aumentada o leucopenia. Se ha investigado la elevación de la proteína C reactiva como potencial marcador precoz de sepsis por SGB, pero los resultados no parecen fiables. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen ser indistinguibles de los del síndrome de dificultad respiratoria y pueden incluir patrones reticulonodulares, infiltrados parcheados, opacificaciones generalizadas, derrame pleural o aumento de la trama intersticial.

**TRATAMIENTO.** La penicilina G es el tratamiento de elección de los casos de infección por SGB confirmada. El tratamiento empírico inicial de la sepsis neonatal debe incluir ampicilina y un aminoglucósido (o cefotaxima), tanto para cubrir un amplio espectro a la espera de la identificación del organismo como para conseguir una actividad bactericida sinérgica. El tratamiento puede luego completarse con penicilina solamente, cuando se haya identificado definitivamente SGB y obtenido una buena respuesta clínica. En particular, en los casos de meningitis, se recomienda emplear altas dosis de penicilina (450.000-500.000 U/kg/día) o ampicilina (300-400 mg/kg/día) debido a la relativamente elevada concentración inhibitoria media de la penicilina para el SGB, así como por la posibilidad de un inoculo inicial elevado en el LCR. La duración del tratamiento depende del foco de infección (tabla 183-2) y se verá modificada por las circunstancias clínicas. Los pacientes extremadamente enfermos cercanos a término con fallo respiratorio se han tratado con éxito con oxigenación por membrana extracorpórea (v. cap. 101.8).

En los casos de meningitis por SGB, algunos expertos recomiendan que se vuelva a examinar el LCR al cabo de 24-48 horas para determinar si se ha alcanzado su esterilidad. Un crecimiento persistente de SGB indicaría un foco intracraneal no sospechado o una dosis antibiótica insuficiente.

En la enfermedad recidivante por SGB, se ha sugerido tratar con el antibiótico intravenoso estándar seguido por un intento de erradicación de la colonización mucosa por SGB. Esto se basa en los resultados de varios estudios en los que los organismos aislados en episodios recidivantes suelen ser idénticos entre sí e idénticos a las cepas colonizadoras en el niño afectado. Para este propósito se solía emplear rifampicina, pero un estudio reciente demuestra que la erradicación de la colonización de SGB en los niños no siempre se consigue con este fármaco. El tratamiento óptimo de esta situación poco habitual sigue sin aclararse.

**PRONÓSTICO.** Los estudios realizados desde 1970 hasta la década de 1980 mostraron que un 30% de los niños que sobreviven tras una meningitis por SGB presentaban secuelas neurológicas mayores a largo plazo, incluidas retraso en el desarrollo, cuadriplejía espástica, macrocefalia, trastornos convulsivos, ceguera cortical o sordera; en otros supervivientes se pueden encontrar complicaciones neurológicas menos graves. La leucomalacia periventricular y el retraso grave en el desarrollo pueden ser el resultado de una enfermedad por SGB con shock acompañante en los niños prematuros, incluso en ausencia de menin-

TABLA 183-2. Duración recomendada del tratamiento para manifestaciones de la enfermedad por SGB

| TRATAMIENTO          | DURACIÓN      |
|----------------------|---------------|
| Bacteriemia sin foco | 10 días       |
| Meningitis           | 2-3 semanas * |
| Ventriculitis        | 4 semanas     |
| Osteomielitis        | 4 semanas     |

Adaptada de American Academy of Pediatrics. Group B streptococcal infections. En Pickering, LK (ed.): *Red Book: 2000 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 25.ª ed., Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2000, págs. 537-544.

gitis. La evolución de las infecciones locales por SGB fuera del sistema nervioso central, como los huesos o los tejidos blandos, suele ser favorable.

En la década de 1990, las tasas de mortalidad asociadas con infección neonatal precoz y tardía por SGB eran del 4,7% y del 2,8%, respectivamente. La mortalidad es más alta entre los prematuros; un estudio arrojó una cifra de 30%; de mortalidad en los niños cuya edad gestacional era <33 semanas y de 2% en los de 37 semanas o más. Las tasas de mortalidad en los niños de 3 meses a 14 años eran del 9% y en adultos no gestantes, 11,5%.

**PREVENCIÓN.** La persistente morbilidad y mortalidad por enfermedad perinatal a causa de SGB a pesar de los avances en el cuidado neonatal ha intensificado la investigación en torno a los modos de prevención. La investigación en prevención se ha centrado en dos abordajes: 1) eliminación de la colonización en la madre o en el niño (quimioprofilaxis), y 2) inducción de inmunidad protectora (inmunoprofilaxis).

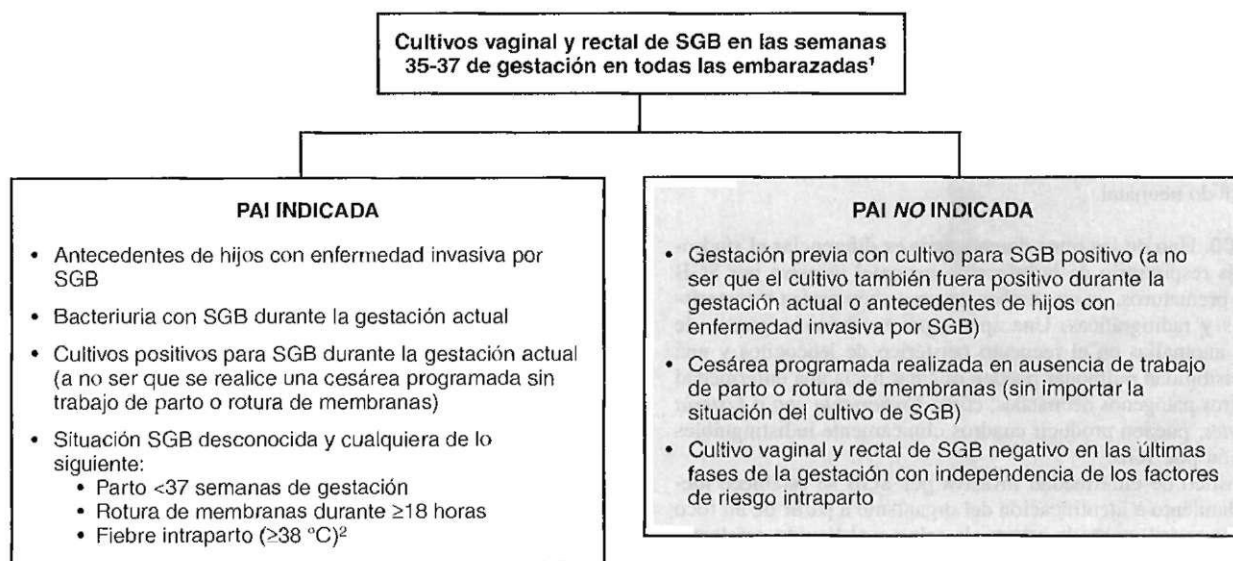
**Quimioprofilaxis.** La administración de antibióticos en embarazadas antes del inicio del trabajo de parto no consigue de forma fiable erradicar la colonización materna por SGB y no constituye un modo eficaz de prevención de la enfermedad neonatal por SGB. Se puede interrumpir la colonización neonatal mediante la administración de antibióticos a la madre durante el parto (fig. 183-2). Los niños nacidos de madres colonizadas por SGB con parto prematuro o rotura prolongada de membranas a las que se administraba quimioprofilaxis intraparto tenían un riesgo sustancialmente menor de colonización por SGB (9% frente a 51%) y de infección precoz (0% frente a 6%) que los niños nacidos de madres no tratadas. La fiebre materna posparto también era menor en el grupo tratado.

Las directrices para la profilaxis especifican la administración de antibióticos intraparto a las mujeres identificadas como de alto riesgo, bien por criterios de cultivo o por criterios basados en factores de riesgo. Estas guías se revisaron en 2002 después de que los datos epidemiológicos indicaran un efecto protector superior siguiendo los criterios de cultivo en la prevención de la enfermedad neonatal por SGB (v. fig. 183-2). De acuerdo con las recomendaciones actuales, se debe realizar una prueba de detección selectiva mediante cultivo vaginal y rectal a todas las mujeres embarazadas en la semana 35-37 de gestación. Toda mujer con un cultivo prenatal positivo, bacteriuria por SGB

durante el embarazo o con antecedentes de hijos que presentan enfermedad por SGB invasiva deben recibir antibióticos intraparto. Las mujeres cuyo estado de cultivo es desconocido (no se ha realizado cultivo, éste es incompleto o los resultados no se conocen) y que tienen un parto prematuro (<37 semanas de gestación) o que sufren una rotura prolongada de membranas (a 18 horas) o fiebre intraparto (a 38 °C) también deben recibir quimioprofilaxis durante el parto. Si se sospecha amnionitis, se debe cambiar la profilaxis de SGB por un antibiótico de amplio espectro que incluya un principio activo contra SGB. No se recomienda la profilaxis intraparto de rutina en las mujeres con colonización por SGB que se someten a cesárea programada y que no han comenzado el trabajo de parto o que no han sufrido una rotura prolongada de membranas.

Estas guías también sugieren un tratamiento para los niños nacidos de madres que han recibido quimioprofilaxis intraparto (fig. 183-3). Los datos obtenidos de un estudio epidemiológico amplio indican que la administración de antibióticos intraparto a la madre no modifica el espectro clínico ni retrasa el inicio de los signos clínicos en los niños que desarrollan enfermedad por SGB, a pesar de la profilaxis materna. Así pues, las guías de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades describen la evaluación diagnóstica completa a seguir en los casos de niños que parecen clínicamente enfermos o de cuyas madres se sospecha que han podido sufrir una corioamnionitis.

Una de las preocupaciones que ha suscitado la profilaxis materna intraparto es la posibilidad de que el empleo a gran escala de antibióticos en las parturientas pueda conducir a un aumento de las tasas de resistencia antimicrobiana o a infecciones infantiles por organismos distintos de SGB. Hasta el momento no se ha demostrado la existencia de cepas resistentes a la penicilina y el aumento en la incidencia de infecciones neonatales precoces no-SGB se ha observado únicamente en niños prematuros, de bajo peso al nacer y de muy bajo peso al nacer, en quienes los factores de riesgo aparte de la quimioprofilaxis materna, pueden jugar un papel. Actualmente, el descenso sustancial en la enfermedad neonatal precoz por SGB favorece la continuación con la quimioprofilaxis intraparto generalizada, aunque se requiere un seguimiento continuo a este respecto. La penicilina sigue siendo el fármaco de elección para la quimioprofilaxis, debido a su espectro estrecho y a la sensibilidad universal de SGB a este fármaco. En los casos de mujeres con intolerancia a la penicilina, según estudios recientes

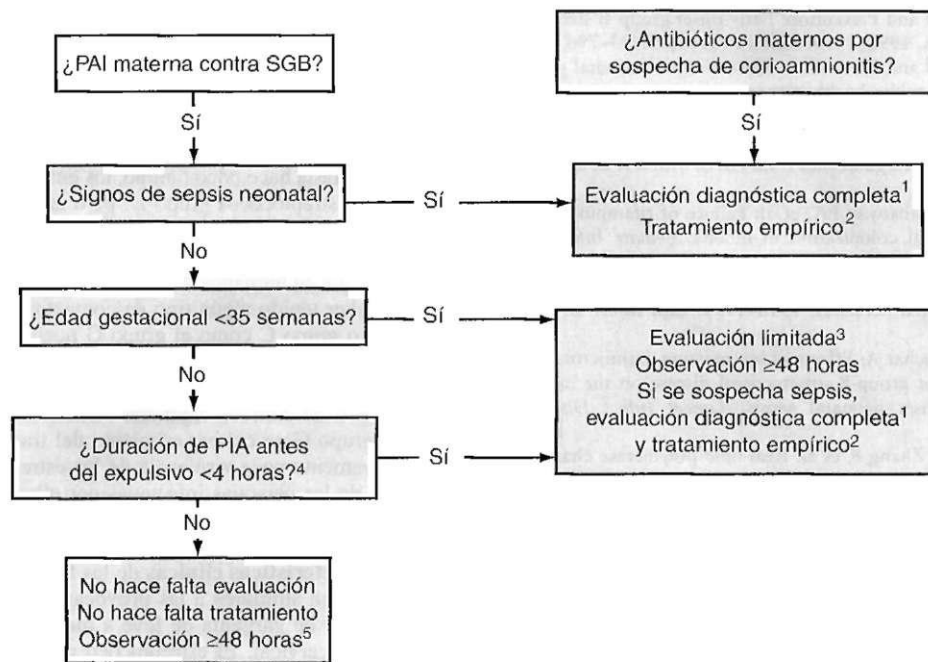


<sup>1</sup> Excepciones: mujeres con bacteriuria con SGB durante la gestación actual o mujeres con antecedentes de hijos con enfermedad invasiva por SGB.

<sup>2</sup> Si se sospecha una corioamnionitis se debe sustituir la PAI para SGB por una antibioterapia de amplio espectro que incluya algún agente activo contra SGB.

i,





<sup>1</sup>Incluye un recuento celular diferencial, un hemocultivo y una radiografía de tórax si hay anomalías respiratorias. Si existen signos de sepsis, se debe realizar, en la medida de lo posible, una punción lumbar.

<sup>2</sup>La duración del tratamiento depende de los resultados de los cultivos, de las pruebas de LCR (si realizadas) y de la evolución clínica del niño. Si las pruebas complementarias y la evolución clínica no indican infección bacteriana, la duración puede ser de apenas 48 horas.

<sup>3</sup>Hemograma con recuento diferencial y hemocultivo.

<sup>4</sup>Aplicable únicamente a penicilina, ampicilina y cefazolina y se asumen los regímenes de dosificación recomendados.

<sup>5</sup>Un niño de aspecto sano que nació a >38 semanas de gestación y cuya madre recibió >4 horas de quimioprofilaxis intraparto antes del expulsivo puede ser dado de alta a las 24 horas si se reúnen otros criterios de alta y si se cuenta con una persona capaz de cumplir plenamente las instrucciones para la observación domiciliarla. Si alguna de estas condiciones no se cumple, el niño se mantendrá en observación en el hospital durante al menos 48 horas y hasta que se cumplan los criterios para el alta.

Figura 183-3. Tratamiento empírico del neonato cuya madre recibió profilaxis antimicrobiana intraparto (PAI) para la prevención de la enfermedad precoz por SGB o por sospecha de corioamnionitis. Este algoritmo no es la única forma de tratamiento de este tipo de pacientes. Las variaciones que incorporan circunstancias individuales o preferencias institucionales también pueden ser adecuadas. (De American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.ª ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 624.)

que destacan una frecuente resistencia de SGB a la eritromicina (hasta un 25%) y a la clindamicina (hasta un 15%), la cefazolina sería el fármaco indicado en la quimioprofilaxis intraparto. En las mujeres con alergia a la penicilina y con alto riesgo de anafilaxia se debe emplear clindamicina o eritromicina si los organismos aislados se muestran sensibles. Si éstos son resistentes a la clindamicina y a la eritromicina o si se desconoce su sensibilidad, se empleará vancomicina.

Una limitación a la estrategia de quimioprofilaxis intraparto materna es que el empleo de antibiótico intraparto no parece tener efecto sobre la enfermedad neonatal tardía, los abortos o nacidos muertos atribuidos a SGB ni la enfermedad por SGB en adultos.

**Inmunización materna.** Estudios en humanos demuestran que el paso transplacentario de anticuerpos maternos contra el polisacárido capsular, adquiridos de forma natural, protege a los recién nacidos de la infección invasiva por SGB, y que se produce un paso transplacentario eficaz de anticuerpos inducidos por vacuna. Se han confeccionado para su uso en humanos vacunas conjugadas compuestas por polisacárido capsular de SGB y proteínas transportadoras. En los primeros ensayos clínicos, las vacunas conjugadas contra SGB se toleraron bien e indujeron niveles de anticuerpos funcionales muy por encima de los considerados protectores en más de un 90% de los sujetos. Se administró de forma segura en mujeres embarazadas una nueva vacuna con polisacárido tipo III unido a toxoide tetánico y se obtuvieron buenos niveles de funcionalidad activa anticuerpo tipo-específica que se transportó eficazmente a los lactantes. La administración de una vacuna multivalente polisacárido-proteína antes del embarazo o durante el mis-

mo debería dar lugar al paso de anticuerpos transplacentarios que protegerían al feto y al recién nacido contra infecciones por diversos serotipos de SGB. Tal vacuna eliminaría la necesidad de realizar engorrosos cultivos durante el embarazo, evitaría los riesgos asociados con la profilaxis antibiótica a gran escala y tendría, sin lugar a dudas, un importante efecto tanto en la infección precoz como en la tardía. La quimioprofilaxis intraparto seguiría constituyendo un importante aspecto de la prevención, en particular en las mujeres que no se hayan inmunizado contra SGB o en los niños nacidos tan prematuramente que los anticuerpos adquiridos por vía transplacentaria con probabilidad no hayan alcanzado niveles lo bastante elevados como para conferir protección.

Baker CJ, Kasper DL: Correlation of maternal antibody deficiency with susceptibility to neonatal group B streptococcal infection. *N Engl J Med* 1976;294:753-756.

Baker CJ, Rench MA, McInnes P: Immunization of pregnant women with group B streptococcal type III capsular polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Vaccine* 2003;21:3468-3472.

Boyer KM, Gotoff SP: Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. *N Engl J Med* 1986;314:1665-1669.

Bromberger P, Lawrence JM, Braun D, et al: The influence of intrapartum antibiotics on the clinical spectrum of early-onset group B streptococcal infection in term infants. *Pediatrics* 2000;106:244-250.

- Centers for Disease Control and Prevention: Early-onset group B streptococcal disease—United States, (1998-1999). *MMWR* 2000;49:793-796.
- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease: A public health perspective. *MMWR* 1996;45(RR-7): 1-24.
- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002;51(RR-11): 1-22.
- Fernandez M, Rench MA, Albany EA, et al: Failure of rifampin to eradicate group B streptococcal colonization in infants. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:371-376.
- bin E-Y, Azimi P, Wcisman EE, et al: Antibiotic susceptibility profiles for group B streptococci isolated from neonates, 1995-1998. *Clin Infect Dis* 2000; 31:76-79.
- Moore MR, Schrag SJ, Schuchat A: Effects of intrapartum antimicrobial prophylaxis for prevention of group-B-streptococcal disease on the incidence and ecology of early-onset neonatal sepsis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:201-213.
- Natarajan G, Johnson YR, Zhang F, et al: Real-time polymerase chain reaction for the rapid detection of group B streptococcal colonization in neonates. *Pediatrics* 2006;118:14-22.
- Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, et al: Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 2000;342:15-20.
- Schuchat A: Group B streptococcal disease: From trials and tribulations to triumph and trepidation. *Clin Infect Dis* 2001;33:751-756.
- Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, et al: Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birthweight infants. *N Engl J Med* 2002; 347:240-247.
- Stoll BJ, Schuchat A: Maternal carriage of group B streptococci in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:499-503.
- Yow MD, Mason FX, Leeds LJ, et al: Ampicillin prevents intrapartum transmission of group B streptococcus. *JAMA* 1979;241:1245-1247.
- Zalcznik DF, Rench MA, Hillier S, et al: Invasive disease due to group B streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin Infect Dis* 2000;30:276-281.

C a H y K a V de Lancefield y los estreptococos a-hemolíticos no clasificables en un grupo Lancefield (los estreptococos viridans) suelen colonizar superficies corporales intactas (p. ej., faringe, piel, tracto gastrointestinal y urinario) y también causan infección en humanos (tabla 184-1). De entre los estreptococos (3-hemolíticos no-A, los de los grupos C y G son los que con más frecuencia causan infección en humanos. Hasta hace poco tiempo, los enterococos se clasificaban dentro de los estreptococos grupo D, pero en la actualidad se consideran un género separado, *Enterococcus* (v. cap. 185).

El estreptococo grupo C es una causa de infección más habitual en animales que en humanos. Las personas infectadas por este organismo suelen haber tenido algún tipo de contacto con animales. Tanto el estreptococo grupo C como el grupo G pueden formar parte de la flora normal nasofaríngea, cutánea y genital de los humanos. *Streptococcus* grupo C también puede cultivarse del ombligo de recién nacidos asintomáticos o de cultivos vaginales rutinarios en el puerperio. *Streptococcus* grupo G se cultiva asimismo del tracto gastrointestinal. Dada la relativamente poca virulencia de los estreptococos grupo C y G, la mayoría de las personas infectadas por ellos tiene algún tipo de trastorno médico subyacente (p. ej., diabetes mellitus, neoplasia, abuso de alcohol, inmunosupresión).

Las características clínicas de las faringitis por estreptococo grupo C y G son similares a las provocadas por estreptococo grupo A: fiebre, dolor de garganta de leve a moderado, exudados faríngeos y linfadenitis cervical. El estreptococo grupo C es una causa relativamente común de faringitis aguda entre los universitarios y entre los adultos que acuden al servicio de urgencias. Además de la faringitis endémica, el estreptococo grupo C puede causar faringitis epidémica relacionada con los alimentos tras la ingesta de productos contaminados, como la leche de vaca sin pasteurizar. También se han descrito brotes familiares y escolares de faringitis por estreptococo grupo C. Este estreptococo también parece ser una causa poco frecuente de infecciones como las de los tejidos blandos y la piel, la artritis séptica, la osteomielitis, la neumonitis, la endocarditis, la bacteriemia y la septicemia, la meningitis, la epiglottitis, la pericarditis, las infecciones del tracto urinario y las sinusitis. Estreptococo grupo C también se ha asociado con casos epidémicos y no epidémicos de sepsis puerperal y de endometritis. Puede haber una asociación entre el estreptococo grupo C y la artritis reactiva, así como con un síndrome parecido al del shock tóxico.

Aunque se conocen brotes bien documentados de faringitis asociada con alimentos por estreptococo grupo G, el papel etiológico de este estreptococo en las faringitis endémicas agudas queda aún por aclarar. Recientemente se ha descrito en una población pediátrica un brote respiratorio comunitario de faringitis por estreptococo grupo G en el que se aisló este grupo de estreptococos en 56 de los 222 niños (el 25%) con faringitis aguda vistos en una consulta de pediatría. Los resultados del estudio de ADN de los estreptococos grupo G aislados sugie-

## Capítulo 184 ■ Estreptococos grupo no-A no-B Michael A. Gerber

El género *Streptococcus* comprende más de 30 especies. *Streptococcus pneumoniae* (v. cap. 181), estreptococo grupo A (v. cap. 182) y estreptococo grupo B (v. cap. 183) son los que con más frecuencia causan infección en humanos. Los estreptococos β-hemolíticos de los grupos

TABLA 184-1. Relación entre los estreptococos identificados mediante la clasificación de Lancefield y las reacciones hemolíticas con los lugares de colonización y patologías

|                                   | ESTREPTOCOCOS GRUPO A<br>( <i>S. PYOGENES</i> )   | ESTREPTOCOCOS GRUPO B<br>( <i>S. AGALACTIAE</i> )   | OTROS ESTREPTOCOCOS<br>LVHEMOLÍTICOS   | ESTREPTOCOCOS VIRIDANS  |
|-----------------------------------|---|---|--|---|
| Hemolisis                         | P   | P   | P  | a   |
| Grupo de Lancefield               | A   | B   | C-H, K-V   |   |
| Especies o cepas                  | Tipos M(>180)   | Serotipos (Ia, Ib, II, III, IV, V, VI, VII y VIII)  |  | <i>S. bovis</i><br><i>S. mitis</i><br><i>S. mutans</i><br><i>S. sanguis</i><br>Muchos otros |
| Flora normal                      | Faringe, piel, ano  | Tracto gastrointestinal y genitourinario  | Faringe, piel, tracto gastrointestinal y genitourinario  | Faringe, nariz, piel, vía genitourinaria  |
| Infecciones habituales en humanos | Faringitis, amigdalitis, erisipela, impétigo, septicemia, infecciones de heridas, fascitis necrosante, celulitis, meningitis, neumonía, escarlatina, síndrome parecido al del shock tóxico, fiebre reumática, glomerulonefritis aguda | Sepsis puerperal, corioamnionitis, endocarditis, sepsis neonatal, meningitis, osteomielitis, neumonía | Infecciones de heridas, sepsis puerperal, celulitis, sinusitis, endocarditis, absceso cerebral, sepsis, infecciones nosocomiales, infecciones oportunistas | Endocarditis, infecciones por mordedura humana  |

a. Hemolisis parcial; B hemolisis completa.

ría que en el 75% de los casos se trataba de la misma cepa. Los pacientes con faringitis por estreptococo grupo G eran comparables a los pacientes con faringitis por estreptococo grupo A en cuanto a la clínica, la respuesta de anticuerpos antiestreptolisina O y la respuesta clínica a los antibióticos. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento antibiótico puede tener un efecto sobre la evolución clínica de la faringitis por estreptococo grupo G.

Se sabe que el estreptococo grupo G es una causa poco frecuente de sepsis puerperal y de una infección neonatal que es clínicamente similar a la infección precoz por estreptococo grupo B. Otras infecciones que en ocasiones produce el estreptococo grupo G son bacteriemia, endocarditis, artritis séptica, osteomielitis, neumonía, erisipela y otras infecciones de la piel y tejidos blandos, así como meningitis. Recientemente se ha asociado el estreptococo grupo G con el síndrome parecido al del shock tóxico.

La fiebre reumática aguda no se ha descrito como complicación de las faringitis por estreptococo grupo G ni C. Se han documentado casos en los que se ha intentado relacionar la glomerulonefritis aguda con la faringitis por estreptococo grupo G, la evidencia es anecdótica y no se ha establecido una relación causa-efecto. Se ha descrito la glomerulonefritis aguda como complicación de la faringitis por estreptococo grupo C, pero esto es muy poco habitual. Por tanto, la razón principal para identificar el estreptococo grupo C o G como el agente etiológico de la faringitis aguda es que pueda iniciarse el tratamiento antibiótico y reducir así el impacto clínico de la enfermedad. Sin embargo, en la actualidad no se dispone de evidencia concluyente a partir de estudios controlados de la respuesta clínica al tratamiento antibiótico de los pacientes con faringitis aguda y con estreptococo grupo G. C aislados en la vía respiratoria superior.

La penicilina es el antibiótico de elección en el tratamiento de las infecciones por estreptococo grupo C o G. La faringitis se suele tratar de manera similar a las infecciones de la vía respiratoria superior por estreptococo grupo A, mientras que las infecciones más graves requieren tratamiento parenteral.

Arditi M, Shulman ST, Davis AT, et al: Group C beta-hemolytic streptococcal infections in children: Nine pediatric cases and review. *Rev Infect Dis* 1989;11:34-45.

Gerber MA, Randolph MF, Martin NJ, et al: Community-wide outbreak of group C streptococcal pharyngitis. *Pediatrics* 1991;87:598-603.

Hashikawa S, Iiouma Y, Furushita M, et al: Characterization of group C and group G streptococcal strains that cause streptococcal toxic shock syndrome. *J Clin Microbiol* 2004;42:186-192.

Meier FA, Centor RM, Graham I, Jr, et al: Clinical and microbiological evidence for endemic pharyngitis among adults due to group C streptococci. *Arch Intern Med* 1990;150:825-829.

Turner JC, Hayden FG, Lobo MC, et al: Epidemiologic evidence for Lancefield group C beta-hemolytic streptococci as a cause of exudative pharyngitis in college students. *J Clin Microbiol* 1997;35:1-4.

mayoría son no-hemolíticos (también llamados y-hemolíticos) en agar sangre de carnero, aunque algunos tienen actividad α- o P-hemolítica. Se distinguen de la mayoría de los estreptococos que se pueden agrupar por el método de Lancefield debido a su capacidad de crecimiento en bilis y de hidrolizar la esculina. Los enterococos son capaces de crecer en NaCl al 6,5% y de hidrolizar la L-pirrolidoni-3-naftilamida (reacción PYR), características empleadas por los laboratorios clínicos para distinguir entre *Enterococcus* y los estreptococos del grupo D. La identificación de especies se basa en diferentes patrones de fermentación de hidratos de carbono.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los enterococos habitan en el tracto gastrointestinal de animales y humanos. Las secreciones orales, la placa dental, la vía respiratoria superior, la piel y la vagina también pueden estar colonizados por *Enterococcus*. *Enterococcus faecalis* es el organismo predominante, y su colonización suele producirse durante la primera semana de vida. En la edad adulta, la colonización por *E. faecalis* es casi ubicua. La colonización por *Enterococcus faecium* es menos consistente, aunque más o menos un 25% de los adultos es portador de este organismo.

*E. faecalis* es el responsable de aproximadamente el 80% de las infecciones por enterococos, mientras que *Enterococcus faecium* causa casi todo el resto de estas infecciones. Otras especies, como *Enterococcus gallinarum* y *Enterococcus casseliflavus*, se asocian a una infección invasiva sólo en raras ocasiones, pero son organismos conocidos por su resistencia intrínseca de bajo nivel a la vancomicina. Suele pensarse que la flora del paciente es la fuente de infección enterocócica. Sin embargo, puede producirse una transmisión persona a persona o a partir de dispositivos médicos contaminados, en particular en las guarderías de recién nacidos y en las unidades de cuidados intensivos. Estudios recientes han demostrado la importancia de la diseminación nosocomial como origen de los brotes hospitalarios.

**ETIOPATOGENIA.** Los enterococos no son organismos que causen una invasión agresiva, y sólo suelen generar una enfermedad en niños con lesiones en las superficies mucosas o con alteración de la respuesta inmunitaria. Su espectacular aparición como causa de infección nosocomial se debe a su resistencia a los antibióticos de empleo habitual en la práctica clínica hospitalaria. Aparte de los genes de resistencia a antibióticos, se han descrito unos pocos factores clásicos de virulencia entre los enterococos. Los factores que promueven la adhesión tienen que ver en la propensión de este organismo a producir endocarditis e infecciones del tracto urinario (ITU). La capacidad para formar biofilms probablemente facilita la colonización de los catéteres urinarios y vasculares. Muchos enterococos aislados producen también una citolisina que actúa en un amplio rango de células huésped. Cuando se libera en una elevada densidad bacteriana en un proceso denominado acción por mayoría, la citolisina contribuye a la virulencia en modelos experimentales de endocarditis, peritonitis y endoftalmitis. Se han planteado otros factores de virulencia, entre ellos la sustancia agregadora, la gelatinasa, el superóxido extracelular y la proteína de superficie extracelular.

**Resistencia a antibióticos.** Los enterococos son muy resistentes a las cefalosporinas y a las penicilinas semisintéticas, como la nafcilina, la oxacilina y la meticilina. Tienen una resistencia moderada a las penicilinas de espectro extendido como la ticarcilina y la carbenicilina. Los p-lactámicos más activos contra los enterococos son la ampicilina, el imipenem y la penicilina. Algunas cepas de *E. faecalis* y *E. faecium* muestran una disminución en la resistencia a antibióticos P-lactámicos debido a mutaciones en la proteína 5 de unión a la penicilina. Por otro lado, algunas cepas ocasionales de *E. faecalis* producen una P-lactamasa codificada por un plásmido y parecida a la del *Staphylococcus*. Son organismos totalmente resistentes a las penicilinas, y se necesita la combinación de una penicilina con un inhibidor de la P-lactamasa o el empleo de imipenem o vancomicina. Cualquier fármaco puede resultar insuficiente empleado en monoterapia para las infecciones graves en las que se desea una elevada actividad bactericida.

Todos los enterococos tienen resistencia intrínseca de bajo grado a los aminoglucósidos porque estos antibióticos se transportan mal a

## Capítulo 185 ■ *Enterococcus*

### David B. Haslam

*Enterococcus*, reconocido desde hace tiempo como patógeno en poblaciones determinadas, se ha convertido en las últimas 2 décadas en una causa frecuente y preocupante de infección adquirida en hospitales. Estos organismos, anteriormente clasificados junto al *Streptococcus bovis* y al *Streptococcus equinus* como el grupo estreptocócico D de Lancefield, constituyen ahora un género separado y son conocidos por su frecuente resistencia a los antibióticos.

**ETIOLOGÍA.** Los enterococos son anaerobios facultativos grampositivos, catalasa-negativos que crecen en parejas o en cadenas cortas. La

**TABLA 185-1. Resistencia de *Enterococcus* a los antibióticos**

|   |  |
|---|--|
| <b>RESISTENCIA INTRÍNSECA (CODIFICADA EN LOS CROMOSOMAS,</b>          |  |
| Aminoglucósidos (bajo nivel)  |  |
| p-lactámicos (sobre todo penicilinas semisintéticas y cefalosporinas) |  |
| Trí metoprima-sulfametoxazol  |  |
| Clindamicina (bajo nivel)   |  |
| <b>RESISTENCIA ADQUIRIDA</b>  |  |
| Aminoglucósidos (alto nivel)  |  |
| Cloranfenicol   |  |
| Eritromicina y clindamicina (alto nivel)                              |  |
| Quinolonas  |  |
| Penicilinas (p-lactamas)  |  |
| Tetraciclinas   |  |
| Vancomicina   |  |
| Teicoplanina  |  |
| Daptomicina   |  |
| Estreptograminas (quinupristina/dalfopristina)                        |  |
| Oxazolidinonas (linezolid)  |  |

través de la pared celular del *Enterococcus* (tabla 185-1). El empleo concomitante de un fármaco activo contra la pared celular, como un fj-lactámico o un glucopéptido, mejora la permeabilidad de la pared celular para los aminoglucósidos, y el resultado es una acción bactericida sinérgica. No obstante, algunos enterococos muestran resistencia de bajo nivel, definida como concentración inhibitoria media (CIM >2.000 Hg/ml) debido a la modificación o inactivación de los aminoglucósidos. Las cepas que muestran alta resistencia, e incluso algunas con resistencia moderada, no se ven afectadas de forma sinérgica por la combinación de aminoglucósidos y antibióticos activos contra la pared celular.

Se han descrito enterococos con resistencia a casi todas las demás clases de antibióticos, incluidas las tetraciclinas, los macrólidos y el cloranfenicol, y se precisan pruebas individuales de sensibilidad a estos antibióticos cuando se considere su uso. A pesar de la aparente sensibilidad in vitro, la trimetoprima-sulfametoxazol tiene poca actividad in vivo y no debe emplearse como fármaco principal contra los enterococos.

De forma tradicional, la vancomicina ha sido eficaz contra los enterococos multirresistentes, pero cada vez son más frecuentes los organismos resistentes a la vancomicina (CIM >32 pg/ml) y a otros glucopéptidos, como la teicoplanina y daptomicina. En los casos de *E. faecalis* y de *E. faecium* se han descrito resistencias de alto y de moderado nivel. La resistencia de alto nivel (CIM 2.64 pg/ml) se puede transferir mediante conjugación y suele deberse a la transferencia mediada por plásmido del gen *vuiA*. Esta resistencia es más frecuente en *E. faecium*, pero cada vez se aprecia más en *E. faecalis*. La resistencia de nivel moderado (CIM 8-256 pg/ml) es el resultado de un homólogo cromosómico de *vanA*, llamado *vanB*. Los enterococos portadores del gen *vanB* son resistentes a la vancomicina y al tratamiento pueden desarrollar resistencia.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Entre los pacientes pediátricos, las infecciones por *Enterococcus* se producían tradicionalmente en los recién nacidos. Sin embargo, la infección en niños de más edad es cada vez más frecuente. La mayoría de las infecciones por enterococos se da en pacientes con alteración de las barreras físicas naturales, como el tracto gastrointestinal, la piel o las vías urinarias. Otros factores de riesgo son la hospitalización prolongada, los catéteres intravasculares permanentes, el uso previo de antibióticos y la alteración de la inmunidad.

**Infecciones neonatales.** *Enterococcus* es el responsable de hasta un 15% de las bacteriemias y septicemias neonatales. Como las infecciones por estreptococo del grupo B, las infecciones por *Enterococcus* se observan en dos contextos distintos en los pacientes neonatales. Su comienzo precoz (con menos de 7 días de edad) simula la septicemia precoz, por estreptococo del grupo B, aunque tiende a

ser más leve. La sepsis precoz por *Enterococcus* se produce con más frecuencia en recién nacidos a término por lo demás sanos. La infección tardía (>7 días de edad) se asocia a factores de riesgo como la prematuridad extrema, la presencia de catéteres intravasculares o la enterocolitis necrosante, o puede seguir a un procedimiento quirúrgico intraabdominal. Los síntomas de la infección tardía son más graves que los de la precoz y consisten en apnea, bradicardia, y deterioro del estado funcional respiratorio. Infecciones locales, como los abscesos de cuero cabelludo y la infección del catéter, suelen asociarse a ella. Las tasas de mortalidad van desde un 6% en la septicemia precoz hasta un 15% en las infecciones tardías asociadas a enterocolitis necrosante.

Los enterococos son una causa ocasional de meningitis. En los neonatos en particular, la meningitis suele ocurrir como complicación de una septicemia. El organismo puede llegar al sistema nervioso central por diseminación contigua, como en el caso de un defecto en el tubo neural, o en asociación con una derivación intraventricular. La meningitis por *Enterococcus* puede relacionarse con mínimas anomalías en el líquido cefalorraquídeo.

**Infecciones en niños mayores.** *Enterococcus* rara vez es causa de ITU en los niños sanos, pero es la causa de un 15% de los casos de ITU de adquisición nosocomial, tanto en niños como en adultos. La presencia de un catéter urinario es el factor de riesgo principal de ITU nosocomial. Los enterococos se aíslan con frecuencia en las infecciones intraabdominales que siguen a una perforación intestinal o a una cirugía. Se ha cuestionado su importancia en las infecciones polimicrobianas, aunque las tasas de mortalidad son más altas cuando la infección intraabdominal incluye al enterococo. *Enterococcus* es una causa cada vez más común de bacteriemia nosocomial, siendo responsable del 9,4% de infecciones sanguíneas nosocomiales en niños, por detrás únicamente de las causadas por estafilococo coagulasa-negativo. Los factores predisponentes a bacteriemia y endocarditis enterocócica comprenden los catéteres venosos centrales, la cirugía gastrointestinal, la inmunodeficiencia y las anomalías cardiovasculares.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de las infecciones invasivas por *Enterococcus* debe tener en cuenta que estos organismos son con frecuencia resistentes a los antibióticos comúnmente utilizados como terapia empírica. En especial, no deben emplearse cefalosporinas en aquellos casos en los que se haya identificado o se sospeche *Enterococcus*. En general, en el huésped inmunocompetente, las infecciones menores localizadas por *Enterococcus* pueden tratarse sólo con ampicilina. Los antibióticos con actividad inhibitoria de (5-lactamasa (clavulánico o sulbactam) proporcionan una ventaja adicional únicamente contra los pocos organismos cuya resistencia se debe a la producción de P-lactamasa. En las ITU no complicadas, la nitrofurantoina es eficaz cuando se sabe que el organismo es sensible a este antibiótico.

Las infecciones invasivas, como la sepsis, la meningitis y la endocarditis, por lo general se tratan con una combinación de penicilina o ampicilina con un aminoglucósido, cuando el germen es sensible. La vancomicina puede sustituir a la penicilina en los pacientes alérgicos, pero debe ser empleada junto a un aminoglucósido, ya que ella sola no es bactericida. La endocarditis debida a cepas con alto nivel de resistencia a aminoglucósidos puede recidivar incluso tras un tratamiento prolongado. Se ha propuesto el empleo de altas dosis o de perfusión continua de penicilina para tratar estas infecciones en adultos, pero el reemplazamiento valvular puede llegar a ser necesario en última instancia. En los pacientes con bacteriemia enterocócica asociada a un catéter, éste debe retirarse con rapidez en la mayoría de los casos, aunque en ocasiones se ha conservado el catéter infectado mediante el uso combinado de ampicilina o vancomicina con un aminoglucósido.

***Enterococcus* resistente a vancomicina (ERV).** El tratamiento (je las infecciones graves por causa de cepas multirresistentes resistentes a la vancomicina es un reto especial. El linezolid, un antibiótico del grupo de las oxazolidinonas que inhibe la síntesis proteica, es bacteriostático contra la mayoría de *E. faecium* y de *E. faecalis*, también contra los resistentes a la vancomicina. Las tasas de respuesta suelen ser >90%, incluidos los casos de bacteriemia y sepsis



(v. SARV cap. 180.1). A pesar de ser bacteriolítico, el linezolid ha sido eficaz en el tratamiento tanto de endocarditis como de meningitis causada por ERV. Se ha descrito resistencia al linezolid y puede darse una diseminación nosocomial de este organismo.

La quinupristina-dalfopristina es un antibiótico combinado del tipo de las estreptograminas que inhibe la síntesis bacteriana de proteínas en dos etapas diferentes. Presenta actividad contra la mayoría de las cepas de *E. faecium*, incluidas las de alto nivel de resistencia a la vancomicina. Aproximadamente un 90% de las cepas de *E. faecium* es sensible a quinupristina-dalfopristina in vitro. Sin embargo, este antibiótico es inactivo contra *E. faecalis*, por lo que no debe emplearse como fármaco único contra organismos grampositivos hasta que se excluya por el cultivo la presencia de *E. faecalis*. Los estudios sobre niños muestran que este antibiótico es eficaz y en general bien tolerado. Se ha descrito resistencia a él, pero es rara,

**PREVENCIÓN.** Las estrategias de prevención de la infección por enterococos suponen la retirada precoz de los catéteres urinarios e intravenosos y el desbridamiento de los tejidos necróticos. Las medidas generales de control de infecciones, como el seguimiento de los cultivos, de los pacientes y del personal, y el empleo estricto de bata y guantes son eficaces en la disminución de las tasas de colonización por ERV. No obstante, los organismos pueden persistir en objetos inanimados, como estetoscopios, lo que complica el control de su diseminación nosocomial. Para prevenir el surgimiento y la diseminación de los enterococos resistentes a la vancomicina, los Centros para el Tratamiento y Control de Enfermedades han elaborado unas pautas para el empleo prudente de la vancomicina.

- Ang JY, Lila JL, Turner DR, Asmnr BI: Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* endocarditis in a premature infant successfully treated with linezolid. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:110f-113.
- Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 1995;44(RR-12):1-130.
- Gray JW, George RH: Experience of vancomycin-resistant enterococci in a children's hospital. *J Hosp Infect* 2000;45:1-18.
- Linden PK: Treatment options for vancomycin-resistant enterococcal infections. *Drugs* 2002;62:425-441.
- Malik RK, Montcalvo MA, Reale MR, et al: Epidemiology and control of vancomycin-resistant enterococci in a regional neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:352-356.
- Moellering RC: Quinupristin/dalfopristin: Therapeutic potential for vancomycin-resistant enterococcal infections. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:25-30.
- Ostrowsky BE, Trick WE, Sohn AH, et al: Control of vancomycin-resistant *Enterococcus* in health care facilities in a region. *N Engl J Med* 2001;344:1427-1433.
- Pintado V, Cabellos C, Moreno S, et al: Enterococcal meningitis: A clinical study of 39 cases and review of the literature. *Medicine* 2003;82:346-364.
- Ray AJ, Huyen CK, Taub TF, et al: Nosocomial transmission of vancomycin-resistant enterococci from surfaces. *JAMA* 2002;287:1400-1401.
- Rice LB, Bellais S, Carias LE, et al: Impact of specific *phbS* mutations on expression of p-lactam resistance in *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3028-3032.
- Sing-Naz N, Rakowsky A, Cantvelli E, et al: Nosocomial enterococcal infections in children. *J Infect* 2000;40:145-149.
- Sohn AH, Garrett DO, Sinkowitz-Cochran RL, et al: Prevalence of nosocomial infections in neonatal intensive care unit patients: Results from the first national point-prevalence survey. *Pediatr* 2001;139:821-827.
- Treiman AN, Yarnold PR, Warren J, et al: Emerging incidence of *Enterococcus faecium* among hospital isolates (1993 to 2002). *Clin Microbiol* 2005;43:462-463.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent S, et al: Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: Epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:686-691.
- Zachary KC, Bayne PS, Morrison VJ, et al: Contamination of gowns, gloves, and stethoscopes with vancomycin-resistant enterococci. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:560-567.

## Capítulo 186 ■ Difteria (*Corynebacterium diphtheriae*) E. Stephen Buescher

### Capítulo 186 • Difteria (*Corynebacterium diphtheriae*)

La difteria es una infección tóxica aguda causada por especies de *Corynebacterium*, generalmente *Corynebacterium diphtheriae* y rara vez cepas toxigénicas de *Corynebacterium ulcerans*. La difteria fue la primera enfermedad infecciosa que se logró controlar mediante principios microbiológicos, inmunológicos y de salud pública. A principios del siglo XX, la difteria dejó de ser una causa mayor de mortalidad infantil en Occidente para convertirse en una entidad médica rara. Pero en la actualidad, la fragilidad de dicho éxito terapéutico subraya la necesidad de promover enérgicamente esos mismos principios globalmente.

**ETIOLOGÍA.** Las corinebacterias son bacilos grampositivos aeróbicos, no encapsulados, no formadores de esporas y principalmente no móviles y pleomórficos. *C. diphtheriae* es con diferencia el agente más comúnmente aislado de difteria. *C. ulcerans* suele aislarse en el ganado y puede provocar una enfermedad similar. Dado que las corinebacterias no son exigentes en cuanto a medios de cultivo, su aislamiento se optimiza con el uso de un medio selectivo (agar sangre con cistina-tellurito), que inhibe el crecimiento de organismos competidores y que, cuando se reduce por *C. diphtheriae*, deja las colonias de color negro-grisáceo. La diferenciación entre *C. diphtheriae* y *C. ulcerans* se basa en la actividad ureasa, siendo *C. ulcerans* ureasa-positivo.

Se diferencian cuatro biotipos capaces de causar difteria (mitis, intermedium, belfanti y gravis), según la morfología de las colonias, la hemólisis y las reacciones de fermentación. La capacidad para producir la toxina diftérica resulta de la adquisición de un corinebacteriófago lisogénico bien por *diphtheriae* o *C. ulcerans*, el cual codifica el gen de la toxina diftérica y confiere el potencial de producir difteria a estas cepas. Por tanto, *C. diphtheriae* no loxigénica indígena puede transformarse en toxigénica y causante de la enfermedad tras la importación de un *C. diphtheriae* toxigénico y la transmisión del bacteriófago. Es necesario demostrar la producción de toxina diftérica o el potencial para la producción de la toxina en un aislado para confirmar la enfermedad. Esto se consigue in vitro mediante la técnica de inmunoprecipitación en agar (test de Elek), o por la neutralización in vivo de la toxina en cobayas, esto último mediante la prueba de reacción de la cadena de polimerasa para la presencia del gen de la toxina. Las cepas toxigénicas y no toxigénicas son indistinguibles por el tipo de la colonia, por microscopía o por pruebas bioquímicas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Al contrario que otros difteroides (bacterias corineformes), que son ubicuos en la naturaleza, *C. diphtheriae* es un habitante exclusivo de las membranas mucosas y la piel de los humanos. La diseminación se produce a través de las gotitas respiratorias, por contacto directo con secreciones respiratorias de individuos sintomáticos o por los exudados de lesiones cutáneas infectadas. Los portadores respiratorios asintomáticos son un medio importante de transmisión. Allí donde la difteria es endémica, un 3-5% de individuos sanos puede portar el organismo toxigénico, pero si la difteria no es frecuente, es raro que haya portadores. Las infecciones cutáneas y la presencia de portadores cutáneos son reservorios silenciosos de *C. diphtheriae* y los organismos pueden permanecer viables en el polvo o en los fómites hasta 6 meses. Se han probado o sospechado casos de transmisión a través de leche contaminada y de manipuladores de alimentos infectados.

En la década de 1920, se declararon cada año en Estados Unidos más de 125.000 casos de difteria con 10.000 muertes, con unas tasas de mortalidad más elevadas entre los muy jóvenes y en los ancianos. La incidencia comenzó a bajar a partir de entonces, y con el uso extendido en EE.UU. del toxoide diftérico tras la segunda guerra mundial, descendió de forma constante durante el final de la década de 1970. Desde entonces, se han contado cinco o menos casos de difteria al año en Estados Unidos y ninguna epidemia de vía respiratoria. En Europa se alcanzan reducciones similares. Aunque la incidencia ha descendido en todo

el mundo, la difteria es endémica en muchos países en vías de desarrollo con bajas tasas de inmunización contra la difteria.

Cuando la difteria era endémica en todo el mundo, afectaba más a los niños menores de 15 años. Desde la introducción de la inmunización con el toxoide, la enfermedad ha virado hacia los adultos que no se han expuesto de manera natural a *C. diphtheriae* toxigénica en la era de la vacuna y que presentan bajas tasas de vacunaciones de recuerdo. De los 27 casos esporádicos de difteria de la vía respiratoria que se declararon en los años 80, el 70% se produjo entre personas mayores de 25 años. El brote más importante en el mundo desarrollado desde los años 60 sucedió entre 1990-1996 en los nuevos países independientes de la antigua Unión Soviética. Hubo más de 150.000 casos en 14 de estos 15 países. De estos, más de un 60% de los casos se dio en individuos mayores de 14 años. Las tasas de casos fatales estuvieron entre el 3 y el 23% según los países. Los factores de la epidemia fueron una gran población de adultos mal inmunizados, una tasa de inmunización infantil reducida, la inmigración, el hacinamiento y la incapacidad de responder de forma intensa durante las primeras fases de la epidemia. Se transportaron casos de difteria a muchos países europeos a partir de viajeros provenientes de estas áreas endémicas.

La mayoría de los casos demostrados de difteria de la vía respiratoria en Estados Unidos en los años 90 se asociaron a la importación de *C. diphtheriae* toxigénica. Aunque está relacionado de forma clónica, se ha demostrado la persistencia de *C. diphtheriae* toxigénica en Estados Unidos y Canadá durante al menos 25 años.

La difteria cutánea, una curiosidad cuando la difteria era frecuente, suponía más del 50% de los aislamientos de *C. diphtheriae* notificados en Estados Unidos en 1975. Esta infección local, indolente en comparación con la infección mucosa, se asocia a una secreción prolongada de la bacteria, a una mayor contaminación del entorno y a una mayor transmisión a la faringe y la piel de los individuos en contacto estrecho. Los brotes se relacionan con la falla de hogar, el hacinamiento, la pobreza, el alcoholismo, la mala higiene, los fómites contaminados, la dermatosis subyacente y la introducción de nuevas cepas de fuentes exógenas. Ya no era una enfermedad tropical o subtropical: se documentaron 1.100 infecciones por *C. diphtheriae* en un vecindario de Seattle, WA (el último gran brote en Estados Unidos), desde 1971 hasta 1982; el 86% era cutánea y en un 40% estaban implicadas cepas toxigénicas. La difteria cutánea es un reservorio importante de *C. diphtheriae* toxigénica en Estados Unidos y su importación es con frecuencia el origen de casos esporádicos de difteria respiratoria. Para centrar la atención sobre la difteria respiratoria, la condición más dada a causar complicaciones obstructivas agudas y manifestaciones tóxicas, los casos de *C. diphtheriae* cutáneos se retiraron de las estadísticas anuales de difteria que elaboraban los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), a partir de 1979.

**ETIOPATOGENIA.** Tanto *C. diphtheriae* toxigénico como no toxigénico causan infección mucosa y cutánea y rara vez son causa de infección local tras bacteriemia. El organismo suele quedarse en las capas superficiales de las lesiones cutáneas o en la mucosa respiratoria, induciendo inflamación local. La virulencia del organismo reside en su capacidad de producir la potente exotoxina polipeptídica de 62-kd, que inhibe la síntesis proteica y causa necrosis tisular local. Durante los primeros días de infección respiratoria (normalmente en la faringe), se crea un denso coágulo necrótico de organismos, células epiteliales, fibrina, leucocitos y eritrocitos, que se convierte en una **seudomembrana** adherente gris-marrón con aspecto de cuero (*Diphthera* significa cuero en griego). Retirar dicha membrana es difícil y después se observa una submucosa sangrante y edematosa. La parálisis del paladar y la hipofaringe es un efecto local temprano de la toxina diftérica. La absorción de la toxina puede dar lugar a manifestaciones sistémicas: necrosis de los túbulos renales, trombocitopenia, miocardiopatía y/o desmielinización. Debido a que estas dos últimas complicaciones pueden darse entre 2 y 10 semanas tras la infección mucocutánea, se sospecha que el mecanismo fisiopatológico en algunos casos puede ser de origen inmunológico.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones de la infección por *C. diphtheriae* dependen de la localización anatómica de la lesión, del

estado inmunológico del huésped y de la producción y distribución sistémica de la toxina.

**Difteria de la vía respiratoria.** En la descripción clásica de 1.400 casos de difteria en California (1954), el principal foco de infección estuvo en las amígdalas o la faringe (94%) de los casos, y la nariz y la laringe fueron las dos localizaciones siguientes en frecuencia. Tras un periodo de incubación de 2 a 4 días, se desarrollan signos y síntomas de inflamación local. La infección de la parte anterior de la nariz, que es más frecuente en los niños, causa una rinitis serosanguinolenta, purulenta y erosiva, con formación de membranas. Es característica la ulceración poco profunda de la nariz externa y del labio superior. En la difteria amigdalar o faríngea, el dolor de garganta es el síntoma universal precoz: sólo la mitad de los pacientes presenta fiebre, y unos pocos tienen disfagia, disfonía, malestar o cefalea. La inflamación faríngea leve va seguida de la formación de membranas amigdalinas uni o bilaterales, que pueden extenderse a la úvula (lo que puede causar parálisis mediada por toxina), el paladar blando, la orofaringe posterior, la hipofaringe o las áreas glóticas (fig. 186-1). El edema de tejidos blandos subyacente y las adenopatías pueden ofrecer un aspecto de cuello de toro. El grado de extensión local se correlaciona de forma directa con la postración profunda, el aspecto de cuello de toro y la mortalidad debida al compromiso de la vía respiratoria o a las complicaciones secundarias a la toxina (fig. 186-2).

La membrana adherente característica, la extensión más allá de las fauces, la disfagia y la relativa ausencia de fiebre ayudan a diferenciar la difteria de las faringitis exudativas por *Streptococcus pyogenes* o virus Epstein-Barr. La angina de Vincent, la flebitis infecciosa con trombosis de las venas yugulares y la mucositis en pacientes que reciben quimioterapia suelen ser fáciles de distinguir por el contexto clínico. La infección de la laringe, la tráquea y los bronquios puede ser primaria o una extensión secundaria de una infección faríngea. La disfonía, el estridor, la disnea y una tos parecida al crup son signos clave. La diferenciación entre epiglotitis bacteriana, laringotraqueobronquitis viral grave y traqueítis estafilocócica o estreptocócica se basa en parte en la relativa escasez de otros signos y síntomas en la difteria y sobre todo en la visualización de pseudomembranas adherentes en la laringoscopia y en la intubación.

Los pacientes con difteria laríngea tienen un riesgo importante de asfixia a causa del edema local de los tejidos blandos y de la obstrucción de la vía respiratoria por la membrana diftérica, un conglomerado denso de epitelio respiratorio y coágulo necrótico. El establecimiento de una vía respiratoria artificial y la resección de las



Figura 186-1. Difteria faríngea. (Cortesía de Franklin H. Top. MD. Professor and Head of the Department of Hygiene and Preventive Medicine, State University of Iowa, College of Medicine, Iowa City, IA; y Parke, Davis & Company's Therapeutic Notes.)



Figura 186-2. Difteria. Apariencia de cuello de toro en la linfadenopatía diftérica cervical en un niño de 13 años de edad. (De American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.ª ed. Elk Grove Village, IE, American Academy of Pediatrics, 2006, Atlas 2.)

seudomembranas son medidas que salvan la vida, pero los problemas obstructivos posteriores son frecuentes y las complicaciones sistémicas tóxicas, inevitables.

**Difteria cutánea.** La difteria cutánea clásica es una infección indolente y no progresiva caracterizada por una úlcera superficial eczémica que no se cura, con una membrana gris-marrón. Las infecciones cutáneas diftéricas no siempre pueden diferenciarse del impetigo estreptocócico o estafilocócico y con frecuencia coexisten. En la mayoría de los casos, un proceso primario -dermatosis, laceraciones, quemaduras, mordeduras o impetigo- es infectado secundariamente por *C. diphtheriae*. Las extremidades suelen afectarse más que el tronco o la cabeza. Son típicos el dolor, la inflamación, el eritema y el exudado. La hiperestesia o hipoestesia local son raras. En una minoría de pacientes con difteria cutánea se produce colonización de la vía respiratoria o infección sintomática con complicaciones tóxicas. Entre los adultos infectados en Seattle, un 3% con infecciones cutáneas y un 21% con infección nasofaríngea sintomática, con o sin afectación de la piel, desarrollaron miocarditis, neuropatía o complicaciones respiratorias obstructivas. Todos habían recibido al menos 20.000 U de antitoxina equina en el momento de la hospitalización.

**Infecciones en otras localizaciones.** *C. diphtheriae* puede causar infecciones mucocutáneas en otras localizaciones, como el oído (otitis externa), el ojo (conjuntivitis purulenta y ulcerosa) y el tracto genital (vulvovaginitis purulenta y ulcerosa). El contexto clínico, la ulceración, la formación de membranas y el sangrado submucoso ayudan a diferenciar la difteria de otras causas bacterianas y virales. Se han descrito casos raros de septicemia que son casi siempre mortales. Se pueden producir casos esporádicos de endocarditis y en varios países ha habido casos agrupados en pacientes usuarios de drogas por vía parenteral; la puerta de entrada es probablemente la piel y casi todas las cepas son no toxigénicas. También se han observado casos esporádicos de artritis piogénica, sobre todo por cepas no toxigénicas, en adultos y en niños. Los difteroides aislados en localizaciones estériles no deben considerarse de forma rutinaria contaminantes sin un cuidadoso estudio del contexto clínico.

**DIAGNOSTICO.** Las muestras para cultivo se deben obtener de la nariz y de la faringe y de cualquier otra lesión cutaneomucosa. Se debe recoger una porción de membrana junto con el exudado subyacente. Se debe notificar al laboratorio el uso de medios selectivos. *C. diphtheriae* sobrevive a la desecación. Si se ha obtenido en un lugar alejado, se puede obtener una muestra con escobillón y guardarla en un envoltorio con gel de sílice para enviarla a un laboratorio de referencia. El examen directo de un frotis con tinción de Gram o con anticuerpos fluorescentes específicos no es fiable. Los organismos corineformes que se aislen en cultivos deben identificarse a nivel de especie, y en el

caso de tratarse de *C. diphtheriae*, se realizarán pruebas de toxigenicidad y sensibilidad.

**COMPLICACIONES.** La obstrucción del tracto respiratorio por pseudomembranas puede requerir broncoscopia o intubación y ventilación mecánica. Existen otros dos tejidos normalmente alejados de los puntos de infección por *C. diphtheriae* que pueden verse afectados de forma significativa por la toxina diftérica: el corazón y el sistema nervioso.

**Miocardopatía tóxica.** La miocardopatía tóxica se produce en aproximadamente un 10-25% de los pacientes con difteria respiratoria y es la responsable de un 50-60% de las muertes. En la mayoría de los pacientes se pueden detectar signos sutiles de miocarditis, en especial en los ancianos, pero el riesgo de complicaciones significativas se correlaciona de forma directa con la extensión y la gravedad de la enfermedad exudativa local orofaríngea y con el retraso en la administración de antitoxina. La primera evidencia de toxicidad cardíaca suele aparecer en la 2.ª o 3.ª semana de enfermedad, según mejora la clínica faríngea, pero puede ser de tipo agudo y presentarse en la primera semana, un signo de mal pronóstico, o surgir insidiosamente en la 6.ª semana. La taquicardia desproporcionada para la fiebre suele ser habitual y puede demostrar toxicidad cardíaca o disfunción del sistema nervioso autónomo. Es frecuente encontrar en el electrocardiograma un intervalo PR alargado y cambios en el segmento ST y onda T, y a veces se ha detectado por ecocardiograma miocardopatía hipertrofica o dilatada. Puede haber disritmias cardíacas únicas o progresivas como bloqueos de primer, segundo o tercer grado. Los resultados pueden mejorarse con marcapasos transvenosos temporales. También se han descrito disociación auriculoventricular y taquicardia ventricular, esta última con una elevada mortalidad asociada. La insuficiencia cardíaca congestiva puede tener un inicio insidioso o agudo. La elevación plasmática de la concentración de aspartato aminotransferasa es paralela a la gravedad de la mionecrosis. La disritmia grave tiene un pronóstico mortal. En cuanto a los hallazgos histológicos posmortem, son variables: poca o difusa mionecrosis con una respuesta inflamatoria aguda. La recuperación de la miocardopatía tóxica suele ser completa, aunque los que sobreviven a disritmias graves pueden sufrir defectos de conducción permanentes.

**Neuropatía tóxica.** Las complicaciones neurológicas se corresponden a la gravedad de la infección primaria y son de inicio multifásico. Unas 2 o 3 semanas después del inicio de la inflamación orofaríngea suelen aparecer hipoestesia y parálisis local del paladar blando. Después puede producirse una debilidad de los nervios de la faringe posterior, la laringe y la cara que da lugar a una voz nasal, dificultad para tragar y riesgo de muerte por aspiración. Las neuropatías craneales se originan de forma característica en la 5.ª semana y provocan parálisis oculomotora y ciliar, que pueden provocar estrabismo, visión borrosa, o dificultad para la acomodación. La polineuropatía simétrica comienza en un plazo de 10 días a 3 meses tras la infección faríngea y causa sobre todo insuficiencia motora con disminución de los reflejos tendinosos. Se ha descrito debilidad muscular proximal en las extremidades con progresión distal y, con mayor frecuencia, debilidad distal con progresión proximal. En este último caso, los hallazgos clínicos y en líquido cefalorraquídeo son indistinguibles de los del síndrome de Guillain-Barré. Después puede sobrevenir una parálisis diafragmática. Es probable que la recuperación neurológica sea completa. Rara vez, al cabo de 2 o 3 semanas tras el inicio de la enfermedad, la disfunción de los centros vasomotores puede causar hipotensión o insuficiencia cardíaca.

La recuperación de la miocarditis y la neuritis suele ser completa aunque con frecuencia es lenta. Los corticoides no reducen estas complicaciones y no se recomiendan.

**TRATAMIENTO.** La antitoxina específica es la piedra angular del tratamiento y se debe administrar en base al diagnóstico clínico. Debido a que neutraliza sólo a la toxina libre, su eficacia disminuye según pasa el tiempo desde el inicio de los síntomas mucocutáneos. La antitoxina diftérica equina en Estados Unidos sólo está disponible en el CDC. Los médicos que se enfrenten a un caso sospechoso de difteria pueden contactar con el CDC diphtheria duty officer (770-488-7100 fuera de horario). La antitoxina se administra en una sola dosis empírica de 20.000-120.000 U según el grado de toxicidad, localización y tamaño de la



membrana, y la duración de la enfermedad. Es probable que no tenga ningún valor en el tratamiento de las lesiones cutáneas locales, pero aun así su uso es prudente ya que se pueden producir secuelas tóxicas. Los preparados comerciales de inmunoglobulina intravenosa contienen títulos bajos de anticuerpos contra la toxina diftérica; su empleo en el tratamiento de la difteria no está probado ni aprobado. Tampoco se recomienda la antitoxina en los portadores asintomáticos.

El tratamiento antibiótico se indica para interrumpir la producción de toxina, tratar la infección localizada y prevenir la transmisión del organismo a las personas cercanas. *C. diphtheriae* suele ser sensible a varios fármacos in vi tro, como las penicilinas, la eritromicina, la clindamicina, la rifampicina y la tetraciclina. Es frecuente encontrar resistencia a la eritromicina en aquellas poblaciones en las que se ha empleado mucho ese antibiótico. Tan sólo se recomienda el uso de eritromicina o penicilina; la eritromicina muestra un margen superior a la penicilina en la erradicación del estado de portador nasofaríngeo. Un tratamiento adecuado es la eritromicina (40-50 mg/kg/día dividido en tomas cada 6 horas por vía oral o i.v.; máximo: 2g/día), la penicilina G cristalina acuosa (100.000-150.000 U/kg/día dividida en tomas cada 6 horas i.v. o i.m.), o la penicilina procaina (25.000-50.000 U/kg/día dividida en tomas cada 12 horas i.m.). El tratamiento antibiótico no sustituye a la terapia con antitoxina. En conjunto el tratamiento dura 14 días. Algunos pacientes con difteria cutánea han sido tratados durante 7-10 días. La eliminación del organismo se debe documentar con dos cultivos negativos sucesivos, como mínimo, de la nariz y de la faringe (o de la piel), obtenidos con un intervalo de 24 horas tras completar el ciclo de tratamiento. Se repite la terapia con eritromicina si cualquiera de los cultivos resulta positivo para *C. diphtheriae*.

**TRATAMIENTO DE SOPORTE.** Los pacientes con difteria faríngea se sitúan en aislamiento respiratorio y los pacientes con difteria cutánea en aislamiento cutáneo, hasta que los cultivos posteriores al tratamiento sean negativos. Las heridas cutáneas se limpian en profundidad con agua y jabón. El reposo en cama es esencial durante la fase aguda, por lo general durante 2 semanas o más, hasta que pase el riesgo de lesión cardíaca sintomática. La vuelta a la actividad física vendrá guiada por el grado de toxicidad y la afectación cardíaca.

**PRONÓSTICO.** El pronóstico de los pacientes con difteria depende de la virulencia del organismo (la subespecie *gravis* tiene la tasa más alta de mortalidad), la edad del paciente, el estado de inmunización, la localización de la infección y la prontitud en la administración de la antitoxina. La mayoría de las muertes por difteria se debe a la obstrucción mecánica por la difteria laríngea o por la difteria en cuello de toro y a las complicaciones derivadas de la miocarditis. La tasa de mortalidad por difteria respiratoria de casi el 10% de los casos no ha variado en los últimos 50 años; en un brote ocurrido en Vietnam en 2004 la tasa fue del 8%. Durante la recuperación está indicada la administración de toxoide diftérico para completar las primeras series de dosis de recuerdo de inmunización, ya que no todos los pacientes desarrollan anticuerpos contra la toxina diftérica tras la infección.

**PREVENCIÓN.** La protección contra la enfermedad grave causada por infección por *C. diphtheriae* importada o autóctona depende de la inmunización. El mínimo nivel protector de antitoxina de difteria se estima en 0,01-0,10 UI/ml; el límite protector preciso no se ha definido. En los brotes, un 90% de los individuos con la enfermedad clínica tiene una cantidad de anticuerpos de <0,01 UI/ml y un 92% de los portadores asintomáticos tiene valores de >0,1 UI/ml. En estudios de seguimiento inmunológico en Estados Unidos y en Europa Occidental, donde casi se ha alcanzado la inmunización universal durante la infancia, se ha visto que de un 25% hasta más de un 60% de los adultos carece de niveles protectores de antitoxina, con niveles muy bajos sobre todo en los ancianos.

Todos los casos sospechosos de difteria se deben comunicar a las autoridades sanitarias locales y estatales. El fin de la investigación es prevenir los casos secundarios en los individuos expuestos y detectar las fuentes y los portadores para interrumpir la extensión de la enfermedad a individuos no expuestos. Las tasa de portadores entre quienes conviven con un caso de difteria es del 0-25%. El riesgo de desarrollar

difteria por la exposición a un caso en el hogar es aproximadamente del 2%, y del 0,3% tras el contacto con un portador.

**Contactos con casos asintomáticos.** Todas las personas que convivan con un paciente y los que tienen contacto respiratorio íntimo o contacto físico habitual con él serán monitorizados con mucha atención durante los 7 días del período de incubación. Se realizarán cultivos de la nariz, faringe y lesiones cutáneas. La profilaxis antibiótica se presume que es efectiva y se administrará con independencia del estado de inmunización, empleando eritromicina (40-50 mg/kg/día dividida en cuatro tomas por vía oral durante 7 días; máximo 2 g/día) o una única inyección de penicilina G benzatina (600.000 U i.m. si <30 kg, 1.200.000 U i.m. si >30 kg). La vacuna con toxoide diftérico, en una presentación adecuada a la edad, se administra a individuos inmunizados que no han recibido una dosis de recuerdo en los últimos 5 años. Los niños que no hayan recibido su cuarta dosis deberán ser vacunados. Aquellos que hayan recibido menos de tres dosis de toxoide diftérico o cuyo estado de inmunización se desconozca serán inmunizados con una preparación adecuada a la edad según el esquema primario.

**Portadores asintomáticos.** Cuando se identifica un portador asintomático, se administra de inmediato una profilaxis antibiótica durante 7 días y una preparación de toxoide diftérico adecuada a la edad, si no se ha recibido una dosis de recuerdo en el último año. Se coloca a los individuos bajo aislamiento respiratorio (colonización de la vía respiratoria) o bajo aislamiento cutáneo (sólo colonización cutánea) hasta que al menos dos cultivos consecutivos, obtenidos con una diferencia de 24 horas tras el fin del tratamiento, sean negativos.

Se repiten los cultivos a partir de las 2 semanas desde el fin del tratamiento tanto para los pacientes como para los portadores y, si son positivos, se administra un ciclo adicional de 10 días de eritromicina oral, con cultivos de seguimiento. Se deben realizar pruebas de sensibilidad, ya que se han descrito casos de resistencia a eritromicina. Ningún antibiótico erradica el estado de portador en el 100% de los individuos. En un informe, no se consiguió la erradicación en un 21% de los portadores tras un único ciclo de antibiótico. No se recomienda la antitoxina para los portadores o las personas cercanas a casos asintomáticos, incluso si no están bien inmunizados. En los hospitales modernos, la transmisión de la difteria es rara. Sólo se tratará como contactos a aquellas personas que hayan estado muy cerca de secreciones respiratorias u orales. La investigación de los contactos casuales de los pacientes y de los portadores, o de las personas de la comunidad sin exposición conocida, ha mostrado tasas de portadores muy bajas y no se recomienda hacerla por rutina.

**Vacuna.** La única medida de control eficaz para proporcionar unos niveles protectores constantes y para disminuir la gravedad de la enfermedad por *C. diphtheriae* es la inmunización universal con toxoide diftérico a lo largo de la vida. Aunque la inmunización no evita el estado de portador respiratorio o cutáneo de *C. diphtheriae* toxigénica, sí disminuye la extensión tisular local, previene las complicaciones tóxicas, disminuye la transmisión del organismo y proporciona inmunidad en masa cuando al menos un 70-80% de la población está inmunizada.

El toxoide diftérico se prepara tratando la toxina con formaldehído, con potencia estandarizada y adsorbido a sales de aluminio, que aumentan la inmunogenicidad. Se han formulado dos preparaciones de toxoide diftérico según el límite de floculación (Lf), una medida de la cantidad de toxoide. La preparación pediátrica (es decir, DtaP, DT, DTP) contiene 6,7-25 unidades Lf de toxoide por dosis de 0,5 ml; la preparación para adulto (es decir, dT) contiene no más de 2 unidades Lf de toxoide por dosis de 0,5 ml. La formulación más potente (es decir, D) se utiliza en las series primarias y en las dosis de recuerdo para los niños de hasta 6 años, debido a su mayor inmunogenicidad y mínima reactogenicidad. En los individuos de 7 años o más, se recomienda dT en las series primarias y en las dosis de recuerdo, porque la concentración más baja de toxoide es lo bastante inmunogénica y porque, con la edad, al aumentar el contenido de toxoide aumenta la reactogenicidad.

En los niños desde 6 semanas hasta 7 años, se administran cinco dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D) en una primera serie, que incluyen tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, más una cuarta dosis como parte integral de la serie primaria, a los 9-12 meses de la tercera do-



membrana, y la duración de la enfermedad. Es probable que no tenga ningún valor en el Iratamicilo de las lesiones cutáneas locales, pero aun así su uso es prudente ya que se pueden producir secuelas tóxicas. Los preparados comerciales de inmunoglobulina intravenosa contienen títulos bajos de anticuerpos contra la toxina diftérica; su empleo en el tratamiento de la difteria no está probado ni aprobado. Tampoco se recomienda la antitoxina en los portadores asintomáticos.

El tratamiento antibiótico se indica para interrumpir la producción de toxina, tratar la infección localizada y prevenir la transmisión del organismo a las personas cercanas. *C. diphtheriae* suele ser sensible a varios fármacos in vitro, como las penicilinas, la eritromicina, la clindamicina, la rifampicina y la tetraciclina. Es frecuente encontrar resistencia a la eritromicina en aquellas poblaciones en las que se ha empleado mucho ese antibiótico. Tan sólo se recomienda el uso de eritromicina o penicilina; la eritromicina muestra un margen superior a la penicilina en la erradicación del estado de portador nasofaríngeo. Un tratamiento adecuado es la eritromicina (40-50 mg/kg/día dividido en tomas cada 6 horas por vía oral o i.v.; máximo: 2g/día), la penicilina G cristalina acuosa (100.000-150.000 U/kg/día dividida en tomas cada 6 horas i.v. o i.m.), o la penicilina procaína (25.000-50.000 U/kg/día dividida en tomas cada 12 horas i.m.). El tratamiento antibiótico no sustituye a la terapia con antitoxina. En conjunto el tratamiento dura 14 días. Algunos pacientes con difteria cutánea han sido tratados durante 7-10 días. La eliminación del organismo se debe documentar con dos cultivos negativos sucesivos, como mínimo, de la nariz y de la faringe (o de la piel), obtenidos con un intervalo de 24 horas tras completar el ciclo de tratamiento. Se repite la terapia con eritromicina si cualquiera de los cultivos resulta positivo para *C. diphtheriae*.

**TRATAMIENTO DE SOPORTE.** Los pacientes con difteria faríngea se sitúan en aislamiento respiratorio y los pacientes con difteria cutánea en aislamiento cutáneo, hasta que los cultivos posteriores al tratamiento sean negativos. Las heridas cutáneas se limpian en profundidad con agua y jabón. El reposo en cama es esencial durante la fase aguda, por lo general durante 2 semanas o más, hasta que pase el riesgo de lesión cardíaca sintomática. La vuelta a la actividad física vendrá guiada por el grado de toxicidad y la afectación cardíaca.

**PRONOSTICO.** El pronóstico de los pacientes con difteria depende de la virulencia del organismo (la subespecie *gravis* tiene la tasa más alta de mortalidad), la edad del paciente, el estado de inmunización, la localización de la infección y la prontitud en la administración de la antitoxina. La mayoría de las muertes por difteria se debe a la obstrucción mecánica por la difteria laríngea o por la difteria en cuello de toro y a las complicaciones derivadas de la miocarditis. La tasa de mortalidad por difteria respiratoria de casi el 10% de los casos no ha variado en los últimos 50 años; en un brote ocurrido en Vietnam en 2004 la tasa fue del 8%. Durante la recuperación está indicada la administración de toxoide diftérico para completar las primeras series de dosis de recuerdo de inmunización, ya que no todos los pacientes desarrollan anticuerpos contra la toxina diftérica tras la infección.

**PREVENCIÓN.** La protección contra la enfermedad grave causada por infección por *C. diphtheriae* importada o autóctona depende de la inmunización. El mínimo nivel protector de antitoxina de difteria se estima en 0,01-0,10 UI/ml; el límite protector preciso no se ha definido. En los brotes, un 90%; de los individuos con la enfermedad clínica tiene una cantidad de anticuerpos de <0,01 UI/ml y un 92% de los portadores asintomáticos tiene valores de >0,1 UI/ml. En estudios de seguimiento inmunológico en Estados Unidos y en Europa Occidental, donde casi se ha alcanzado la inmunización universal durante la infancia, se ha visto que de un 25% hasta más de un 60% de los adultos carece de niveles protectores de antitoxina, con niveles muy bajos sobre todo en los ancianos.

Todos los casos sospechosos de difteria se deben comunicar a las autoridades sanitarias locales y estatales. El fin de la investigación es prevenir los casos secundarios en los individuos expuestos y detectar las fuentes y los portadores para interrumpir la extensión de la enfermedad a individuos no expuestos. Las tasa de portadores entre quienes conviven con un caso de difteria es del 0-25%. El riesgo de desarrollar

difteria por la exposición a un caso en el hogar es aproximadamente del 2%, y del 0,3% tras el contacto con un portador.

**Contactos con casos asintomáticos.** Todas las personas que convivan con un paciente y los que tienen contacto respiratorio íntimo o contacto físico habitual con él serán monitorizados con mucha atención durante los 7 días del período de incubación. Se realizarán cultivos de la nariz, faringe y lesiones cutáneas. La profilaxis antibiótica se presume que es efectiva y se administrará con independencia del estado de inmunización, empleando eritromicina (40-50 mg/kg/día dividida en cuatro tomas por vía oral durante 7 días; máximo 2 g/día) o una única inyección de penicilina G benzatina (600.000 U i.m. si <30 kg, 1.200.000 U i.m. si >30 kg). La vacuna con toxoide diftérico, en una presentación adecuada a la edad, se administra a individuos inmunizados que no han recibido una dosis de recuerdo en los últimos 5 años. Los niños que no hayan recibido su cuarta dosis deberán ser vacunados. Aquellos que hayan recibido menos de tres dosis de toxoide diftérico o cuyo estado de inmunización se desconozca serán inmunizados con una preparación adecuada a la edad según el esquema primario.

**Portadores asintomáticos.** Cuando se identifica un portador asintomático, se administra de inmediato una profilaxis antibiótica durante 7 días y una preparación de toxoide diftérico adecuada a la edad, si no se ha recibido una dosis de recuerdo en el último año. Se coloca a los individuos bajo aislamiento respiratorio (colonización de la vía respiratoria) o bajo aislamiento cutáneo (sólo colonización cutánea) hasta que al menos dos cultivos consecutivos, obtenidos con una diferencia de 24 horas tras el fin del tratamiento, sean negativos.

Se repiten los cultivos a partir de las 2 semanas desde el fin del tratamiento tanto para los pacientes como para los portadores y, si son positivos, se administra un ciclo adicional de 10 días de eritromicina oral, con cultivos de seguimiento. Se deben realizar pruebas de sensibilidad, ya que se han descrito casos de resistencia a eritromicina. Ningún antibiótico erradica el estado de portador en el 100% de los individuos. En un informe, no se consiguió la erradicación en un 21% de los portadores tras un único ciclo de antibiótico. No se recomienda la antitoxina para los portadores o las personas cercanas a casos asintomáticos, incluso si no están bien inmunizados. En los hospitales modernos, la transmisión de la difteria es rara. Sólo se tratará como contactos a aquellas personas que hayan estado muy cerca de secreciones respiratorias u orales. La investigación de los contactos casuales de los pacientes y de los portadores, o de las personas de la comunidad sin exposición conocida, ha mostrado tasas de portadores muy bajas y no se recomienda hacerla por rutina.

**Vacuna.** La única medida de control eficaz para proporcionar unos niveles protectores constantes y para disminuir la gravedad de la enfermedad por *C. diphtheriae* es la inmunización universal con toxoide diftérico a lo largo de la vida. Aunque la inmunización no evita el estado de portador respiratorio o cutáneo de *C. diphtheriae* toxigénica, sí disminuye la extensión tisular local, previene las complicaciones tóxicas, disminuye la transmisión del organismo y proporciona inmunidad en masa cuando al menos un 70-80% de la población está inmunizada.

El toxoide diftérico se prepara tratando la toxina con formaldehído, con potencia estandarizada y adsorbido a sales de aluminio, que aumentan la inmunogenicidad. Se han formulado dos preparaciones de toxoide diftérico según el límite de floculación (Lf), una medida de la cantidad de toxoide. La preparación pediátrica (es decir, DtaP, DT, DTP) contiene 6,7-25 unidades Lf de toxoide por dosis de 0,5 ml; la preparación para adulto (es decir, dT) contiene no más de 2 unidades Lf de toxoide por dosis de 0,5 ml. La formulación más potente (es decir, D) se utiliza en las series primarias y en las dosis de recuerdo para los niños de hasta 6 años, debido a su mayor inmunogenicidad y mínima reactogenicidad. En los individuos de 7 años o más, se recomienda dT en las series primarias y en las dosis de recuerdo, porque la concentración más baja de toxoide es lo bastante inmunogénica y porque, con la edad, al aumentar el contenido de toxoide aumenta la reactogenicidad.

En los niños desde 6 semanas hasta 7 años, se administran cinco dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D) en una primera serie, que incluyen tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, más una cuarta dosis como parte integral de la serie primaria, a los 9-12 meses de la tercera do-

sis. A los 4-6 años de edad se administra una dosis de recuerdo (a menos que la cuarta dosis primaria se haya aportado antes de los 4 años). Para niños de 7 años o mayores, se disponen tres dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (d), en una primera serie de dos dosis separadas por 4-8 semanas y una tercera a los 6-12 meses de la segunda dosis. La única contraindicación del toxoide diftérico y del tétanos es el antecedente de una reacción neurológica o de hipersensibilidad grave tras una dosis previa. En los niños menores de 7 años en los que está contraindicada la vacuna de *B. pertussis* se emplea DT. Los que han comenzado con DtaP, DTP o DT antes del primer año de edad deben recibir un total de cinco dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D) antes de los 6 años. En aquellos que comienzan con aproximadamente 1 año de edad, la serie primaria es de tres dosis de 0,5 ml de vacuna diftérica (D), con un recuerdo a los 4-6 años, a menos que la tercera dosis se diese después de los 4 años.

Las dosis de recuerdo, compuestas por una preparación adulta de dTpa, se recomiendan a los 11-12 años de edad. Los adolescentes de 13-18 años que no hayan recibido la dosis de recuerdo Td o dTpa a los 11-12 años o en quienes hayan pasado 5 años o más desde la dosis de recuerdo Td también deben recibir una dosis única de dTpa si han completado las series DTP/DTaP.

No existe ninguna asociación conocida de DT o dT con un alto riesgo de convulsiones. Los efectos secundarios locales por sí solos no impiden su uso. Las personas que experimentan una reacción de hipersensibilidad tipo Arthus o una temperatura  $\geq 39,4$  °C tras una dosis de dT, lo cual es raro, suelen tener niveles altos de antitoxina tetánica en plasma y no deben recibir dT más de una vez cada 10 años, incluso si presentan heridas con riesgo de infección tetánica. Las preparaciones DT, p dT pueden administrarse junto con otras vacunas. Las vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* que contienen toxoide diftérico (PRP-D) o la variante de la toxina diftérica, la proteína CRM<sub>197</sub> (HbOC), no son sustitutos de la inmunización con el toxoide diftérico y no parecen afectar a la reactogenicidad.

Centers for Disease Control and Prevention: Fatal respiratory diphtheria in a US traveler to Haiti—Pennsylvania, 2003. *MMWR* 2004;52:1285-1286.  
Efstratiou A, Engler KH, Mazurova IK, et al: Current approaches to the laboratory diagnosis of diphtheria. *J infect Dis* 2000;181(Suppl 1):S134-S138.  
Hadfield T L, McEvoy P, Polotsky Y, et al: The pathology of diphtheria. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 1):S116-S120.  
Kadirova R, Kartoglu H U, Strebel PM: Clinical characteristics and management of 676 hospitalized diphtheria cases, Kyrgyz Republic, 1995. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 1):S110-S115.  
Marston CK, Famieson F, Cahoon F, et al: Persistence of a distinct *Corynebacterium diphtheriae* clonal group within two communities in the United States and Canada where diphtheria is endemic. *J Clin Microbiol* 2001;39:1586-1590.

## Capítulo 187 ■ *Listeria monocytogenes*

### Robert S. Baltimore

La listeriosis en humanos la causa sobre todo la especie *Listeria monocytogenes*, una de las siete del género *Listeria*, de distribución amplia en la naturaleza y a lo largo de la cadena alimentaria. Se suele encontrar un reservorio animal que origina las infecciones en humanos, que a su vez son más frecuentes en los más pequeños y en los más mayores. Entre la población pediátrica predominan las infecciones perinatales y suelen ser secundarias a la infección o colonización materna. Después del período neonatal, la infección es más frecuente en los niños y adultos inmunodeprimidos y en los ancianos. En Estados Unidos, los brotes por causa alimentaria se deben a productos lácteos tratados de forma inadecuada y a vegetales contaminados, y afectan sobre todo a los individuos con más riesgo de enfermedad esporádica.

**ETIOLOGÍA.** Los miembros del género *Listeria* son bacilos grampositivos anaerobios facultativos, móviles y no formadores de esporas. Las siete especies de *Listeria* se dividen en dos grupos genéticamente diferentes según los estudios de hibridación ADN-ADN. Un grupo incluye a las especies *L. murrayi* y *L. grayi*, consideradas como no patógenas. El segundo grupo contiene cinco especies; las no hemolíticas *L. innocua* y *L. welshimeri* y las hemolíticas *L. monocytogenes*, *L. seeligeri* y *L. ivanovii*. *L. ivanovii* es patógena en animales y la gran mayoría de las enfermedades en humanos y animales se debe a *L. monocytogenes*.

Se ha intentado la subtipación de *L. monocytogenes* para fines epidemiológicos con el empleo del antígeno termoestable somático O y el termolábil flagelar H, el fagotipado, el ribotipado y la electroforesis enzimática multifocal. El tipado electroforético demuestra la estructura clonal de las poblaciones de *L. monocytogenes* así como la existencia de poblaciones compartidas entre las fuentes animales y humanas.

Para establecer una identificación de *L. monocytogenes* suele bastar con pruebas bioquímicas seleccionadas junto con la demostración de la movilidad por volteo, la formación de un velo en forma de pa-raguas bajo la superficie del medio semisólido, hemólisis y una típica prueba de adenosina monofosfato cíclico (AMPc).

**EPIDEMIOLOGÍA.** *L. monocytogenes* se encuentra en la naturaleza, se ha aislado en todos los entornos ambientales y se asocia a una enfermedad epizootica y a más de 42 especies de animales domésticos y salvajes y 22 especies de aves que lo aportan. La enfermedad epizootica en grandes animales como las ovejas y el ganado vacuno se ha asociado con los abortos y con «enfermedad del rodeo», una forma de meningitis basilar. *L. monocytogenes* se ha aislado en aguas de desecho, en el forraje y en la tierra, donde sobrevive durante más de 295 días. La tasa global de enfermedad en Estados Unidos es de aproximadamente 0,7/100.000; sin embargo, en los lactantes es de 10/100.000 y en los ancianos de 1,4/100.000. La incidencia anual de listeriosis decreció un 44% entre 1989 y 1993, y un 38% de 1996 a 2002. Sin embargo, se siguen produciendo brotes. En 2002, un brote resultó en 54 enfermos, 8 muertes y 3 muertes fetales en 9 estados. El estudio del origen de la infección encontró como fuente común el consumo de carne de pavo contaminada. Las tasas varían entre diferentes estados de EE.UU. La listeriosis humana epidémica se ha asociado a la transmisión alimentaria en algunos brotes importantes, sobre todo debido a quesos blandos caducados; leche y productos lácteos mal pasteurizados; carnes crudas, preparados precocinados de vaca, cerdo y pollo y carne empaquetada contaminados, y a vegetales que han crecido en granjas con suelo contaminado por las heces de los animales colonizados. La incidencia de *Listeria* transmitida por vía alimentaria en 2004 en Estados Unidos fue de 2,7 casos por millón de habitantes. La capacidad de *L. monocytogenes* de crecer a temperaturas de hasta 4 °C aumenta el riesgo de transmisión a partir de quesos blandos caducados y comida contaminada almacenada. Se han producido pequeños brotes nosocomiales de transmisión persona a persona en los servicios obstétricos y en las guarderías de hospitales. La listeriosis esporádica endémica está menos caracterizada. Las v/as probables de transmisión son la alimentaria, la zoonótica y la de persona a persona. La transmisión zoonótica con infecciones cutáneas se da entre los veterinarios y granjeros que tratan con animales enfermos.

Los casos de listeriosis se acumulan en las edades extremas de la vida. Algunos estudios han mostrado tasas más altas en los varones y un predominio estacional al final del verano y en el otoño en el hemisferio norte. Fuera del período neonatal y durante el embarazo, la enfermedad se suele presentar en los pacientes con inmunosupresión, con un riesgo 100-300 veces mayor entre los pacientes VIH positivos y los ancianos (tabla 187-1).

El período de incubación está definido sólo para la enfermedad alimentaria y es de 21-30 días. En un 1% de las personas sanas y en un 5% de los trabajadores de los mataderos se ha descrito estado de portador asintomático y excreción fecal, pero la duración de dicha excreción, cuando se estudia, es corta (menor a 1 mes).

**PATOLOGÍA.** Uno de los principales conceptos de la patología y patogénesis de *Listeria* es su capacidad para sobrevivir como patógeno intra-

**TABLA 187-1. Tipos de infección por *Listeria monocytogenes***

|   |
|---|
| Listeriosis del embarazo  |
| Listeriosis neonatal  |
| Inicio precoz   |
| Inicio tardío   |
| Brotos alimentarios   |
| Listeriosis en niños y adultos sanos (rara)   |
| Infecciones focales por <i>Listeria</i> (p. ej., meningitis, endocarditis, neumonía, abscesos hepáticos, osteomielitis, artritis séptica) |
| Listeriosis en inmunodeprimidos   |
| Neoplasias linfohematógenas   |
| Enfermedades vasculares del colágeno  |
| Diabetes mellitus   |
| Infección por VIH   |
| Receptores de trasplantes   |
| Insuficiencia renal en diálisis peritoneal  |
| Listeriosis del anciano   |



celular. *Listeria* incita una respuesta mononuclear y la elaboración de citocinas produciendo una enfermedad multisistémica, en particular meningitis piogénica. Se han descrito reacciones granulomatosas y formación de microabscesos en muchos órganos incluidos el hígado, los pulmones, las suprarrenales, los riñones, el sistema nervioso central (SNC) y, sobre todo, la placenta. Los modelos animales muestran translocación, paso de organismos intraluminales a través de la mucosa intestinal intacta; no se sabe si esto mismo ocurre en humanos. El examen histológico de tejidos, incluyendo la placenta, muestra inflamación granulomatosa y formación de microabscesos. Los organismos intracelulares pueden con frecuencia observarse utilizando tinciones especiales.

**PATOGENIA.** *Listeria* normalmente penetra en el huésped a través del tracto gastrointestinal. Los estudios de diseminación intra e intercelular de *L. monocytogenes* revelan una etiopatogenia compleja. Se identifican cuatro etapas patogénicas: internalización, escape de la vacuola fagocítica, nucleación de filamentos de actina y diseminación de célula a célula. Se conocen los genes implicados en cada etapa y se ha demostrado que los mutantes isogénicos reducen la virulencia. La listeriolisina, una hemolisina que es el factor de virulencia mejor caracterizado, probablemente media en la lisis de las vacuolas y es la responsable de la zona de hemólisis en los cultivos sólidos que contienen sangre. En la diseminación de célula a célula, la locomoción se realiza por vía de la polimerización citocalasina-sensible de los filamentos de actina, que destruyen la bacteria en pseudópodos, que a su vez son fagocitados por las células adyacentes, necesitando escapar de una vacuola con doble membrana. Este mecanismo protege a la bacteria intracelular de la acción de la inmunidad humoral y es el responsable de la necesidad, bien conocida, de la activación, mediada por células-T, de los monocitos por parte de linfocinas para eliminar la infección y establecer la inmunidad. El papel de los anticuerpos opsonizantes en la protección contra la infección no se conoce con claridad.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La presentación clínica de la listeriosis es muy dependiente de la edad del paciente y de las circunstancias de la infección.

**Listeriosis en el embarazo.** *L. monocytogenes* ha crecido en cultivos fetales y de placenta de embarazos que terminaron en abortos espontáneos. La presentación habitual es en el 2.º y 3.º trimestre como una enfermedad de tipo griposo que puede dar lugar a una bacteriemia que contamine el contenido del útero. La listeriosis materna rara vez es grave, pero se han descrito casos de meningitis durante el embarazo. La identificación y el tratamiento en esta etapa se asocian a una evolución gestacional normal, y el feto puede no estar infectado incluso si la madre no recibe tratamiento. En otros casos, la listeriosis placentaria da lugar a la infección del feto, lo que puede relacionarse con abortos o con partos prematuros. Los partos de prematuros infectados conllevan una mortalidad infantil del 50-90%. La enfermedad disemi-

nada se manifiesta al nacer, con frecuencia por un exantema pustuloso difuso. La infección de la madre suele resolverse sin tratamiento específico tras el parto, pero puede presentarse fiebre posparto e infección de los loquios.

**Listeriosis neonatal.** Se reconocen dos presentaciones clínicas de la listeriosis neonatal: enfermedad neonatal de inicio precoz (con menos de 5 días de edad, generalmente entre 1-2 días), que es una forma ante todo septicémica, y enfermedad neonatal de inicio tardío (con más de 5 días de edad, y una media de 14 días), que es una forma predominantemente meningítica (tabla 187-2). Las principales características de las dos presentaciones son similares a los síndromes clínicos descritos para el estreptococo del grupo B (v. cap. 183).

La enfermedad precoz se debe a infecciones leves transplacentarias o ascendentes desde el tracto genital femenino. Existe una fuerte asociación entre el aislamiento de *L. monocytogenes* en el tracto genital materno, las complicaciones obstétricas, la prematuridad y la sepsis neonatal con afectación multiorgánica sin localización en el SNC. La tasa de mortalidad es del 20-30% más o menos.

Se conoce poco sobre la epidemiología de la enfermedad tardía. El inicio suele ser tras el 5.º día de edad y antes del día 30. Los niños afectados con frecuencia nacieron a término, los cultivos en la madre son negativos y ésta no presenta síntomas. El síndrome de presentación suele ser una meningitis purulenta que, si se trata bien, tiene una mortalidad menor al 20%.

**Infecciones posnatales.** La listeriosis fuera del período neonatal puede presentarse en raras ocasiones en niños por otra parte sanos, pero es más frecuente asociada a estados de inmunodepresión o neoplasias. Cuando está asociada con brotes de transmisión alimentaria, la enfermedad puede presentarse con síntomas gastrointestinales o como cualquiera de los síndromes de *Listeria*. La presentación clínica suele ser la meningitis, con menos frecuencia la sepsis y, rara vez, otra afectación del SNC como la cerebritis, la meningoencefalitis, el absceso cerebral o el absceso de la médula espinal. También puede aparecer en un foco fuera del SNC como una artritis infecciosa, una osteomielitis, una endocarditis, una peritonitis (asociada con diálisis peritoneal) o un absceso hepático. No se sabe si los frecuentes síntomas gastrointestinales son el resultado de una infección entérica, ya que la vía de adquisición con frecuencia es desconocida.

**DIAGNOSTICO.** Se debe incluir la listeriosis en el diagnóstico diferencial de las infecciones del embarazo, la sepsis y meningitis neonatal y la sepsis o meningitis de los niños más mayores con neoplasias, bajo tratamiento inmunosupresor o que han tenido un trasplante. El diagnóstico se establece con el cultivo de *L. monocytogenes* en sangre o en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Cuando la infección intrauterina resulte en un parto prematuro o en una sepsis neonatal de inicio precoz se deben obtener cultivos del cérvix, la vagina o de los loquios y, si es posible, de la placenta. Los cultivos de infecciones en espacios cerrados también pueden resultar útiles. Es importante avisar al laboratorio en los casos sospechosos para que los aislados de *Listeria* no se interpreten como difteroides contaminantes.

Resulta útil realizar un examen histológico de la placenta. Las pruebas con la reacción en cadena de la polimerasa detectan *L. monocytogenes*, pero no se comercializan. Las pruebas serológicas no son útiles.

**TABLA 187-2. Características de la listeriosis neonatal precoz y tardía**

| INICIO PRECOZ (<5 DÍAS)                          | INICIO TARDÍO (>5 DÍAS)                          |
|--|--|
| Cultivos maternos positivos para <i>Listeria</i> | Cultivos maternos negativos para <i>Listeria</i> |
| Complicaciones obstétricas                       | Gestación sin complicaciones                     |
| Parto prematuro                                  | Parto a término                                  |
| Bajo peso al nacer                               | Peso normal al nacer                             |
| Sepsis neonatal                                  | Meningitis neonatal                              |
| Media de edad al inicio, 1,5 días                | Media de edad al inicio, 14;2 días               |
| Tasa de mortalidad superior al 30%               | Tasa de mortalidad menor al 10%                  |
|  | Brotos nosocomiales                              |

**Diagnóstico diferencial.** La listeriosis es indistinguible en el plano clínico de la sepsis y la meningitis neonatales debidas a otros organismos. La presencia de monocitosis en sangre periférica sugiere la posibilidad de listeriosis. La linfocitosis o la monocitosis pueden ser moderadas o importantes. Después del período neonatal, la infección del SNC por *L. monocytogenes* produce fiebre, cefalea, convulsiones y signos de irritación meníngea. De forma característica puede estar afectado el tronco cerebral. La concentración de leucocitos puede oscilar entre normal y levemente elevada y los hallazgos en el LCR son variables. Pueden predominar los leucocitos polimorfonucleares o las células mononucleares, con cambios de polimorfonucleares a células mononucleares en punciones lumbares secuenciales. Suele encontrarse un nivel bajo de glucosa en el LCR, que refleja la gravedad de la infección. Las proteínas en LCR tienen una elevación moderada. *L. monocytogenes* se aísla en la sangre en un 40-75% de los casos de meningitis debidos a este organismo. Las infecciones focales profundas como la endocarditis, la osteomielitis y los abscesos hepáticos por *L. monocytogenes* no son distinguibles en la clínica de las originadas por los organismos que con más frecuencia causan infección en estas localizaciones. Se deben sospechar infecciones cutáneas en los pacientes con antecedentes de contacto con animales, sobre todo con los productos de la concepción.

**TRATAMIENTO.** El surgimiento de múltiples resistencias antibióticas obliga a realizar de rutina pruebas de sensibilidad de todos los aislados. El tratamiento de elección es la ampicilina sola (100-200 mg/kg/día cada 6 horas i.v.; 200-400 mg/kg/día cada 6 horas i.v. si existe meningitis) o en combinación con un aminoglucósido (5-7,5 mg/kg/día cada 8 horas Lv.). La dosis para los adultos es ampicilina 4-6g/día dividida en dosis cada 6 horas más un aminoglucósido. En caso de meningitis debe doblarse la dosis de ampicilina. Los neonatos requieren especial atención en cuanto a las dosis, ya que necesitan intervalos más largos entre dosis por la mayor semivida de los antibióticos. En las infecciones graves se recomienda el tratamiento combinado. Los organismos suelen mostrar tolerancia a la ampicilina así como a la penicilina, la eritromicina y la tetraciclina, con una concentración bactericida mínima 32 veces la concentración inhibitoria mínima. Al añadir gentamicina baja la concentración bactericida mínima. *L. monocytogenes* no es sensible a las cefalosporinas, incluidas las de tercera generación. Si se emplean estos antibióticos como tratamiento empírico de la sepsis o meningitis neonatal resulta esencial añadir ampicilina por la posible infección por *L. monocytogenes*. Otras opciones son la vancomicina, o la vancomicina más un aminoglucósido, o la trimetoprima-sulfametoxazol y la eritromicina. La duración del tratamiento es de 2 a 3 semanas, con la recomendación de 3 semanas en los inmunodeprimidos o en las meningitis. En los casos de endocarditis, absceso cerebral u osteomielitis el tratamiento es más largo.

**PRONÓSTICO.** La listeriosis gestacional precoz puede asociarse con abortos, aunque se ha descrito infección materna sin afectación fetal. No existen evidencias sobre la asociación de *L. monocytogenes* con los abortos de repetición en humanos. La tasa de mortalidad es mayor al 50% en los niños prematuros infectados en el útero, del 30% en la sepsis neonatal de inicio precoz, del 15% en la meningitis neonatal de inicio tardío y menor al 10% en los niños mayores con tratamiento adecuado precoz. Se ha descrito retraso mental, hidrocefalia y otras secuelas del SNC en pacientes que han sobrevivido a una meningitis por *Listeria*.

**PREVENCIÓN.** La listeriosis se puede prevenir con la pasteurización y cocinando los alimentos. También puede ser beneficioso irradiar los productos cárnicos. Se debe evitar el consumo de lácteos no pasteurizados o sin los procesos adecuados, sobre todo quesos blandos, y de carnes no cocinadas o precocinadas que se han almacenado a más de 4 °C durante mucho tiempo y vegetales sin lavar (tabla 187-3). Esto cobra especial importancia durante el embarazo y en los inmunodeprimidos. Hay que evitar, en la medida de lo posible, los animales domésticos infectados. El cuidadoso lavado de las manos es esencial para prevén-

**TABLA 187-3. Prevención de la listeriosis de origen alimentario**

**Recomendaciones generales:**

- Cocine a fondo los alimentos crudos de origen animal como ternera, cerdo o aves
- Lave los vegetales crudos minuciosamente antes de consumirlos
- Mantenga las carnes no cocinadas separadas de los vegetales y de los alimentos cocinados o precocinados
- Evite la leche sin pasteurizar (cruda) o los alimentos originados de la misma
- Lave los cuchillos, tablas de cortar y las manos tras manipular alimentos sin cocinar
- Consuma los alimentos perecederos y precocinados tan pronto como sea posible

Recomendaciones para personas con riesgo elevado, como mujeres embarazadas y personas con sistema inmune debilitado, además de las recomendaciones generales (arriba):

- No consuma perritos calientes, fiambres o charcutería, a no ser que sean recalentados hasta que queden humeantes
- Evite el fluido de los paquetes de salchichas sobre otros alimentos, utensilios y superficies de preparación de alimentos y lávese las manos tras manipular salchichas, fiambres o charcutería
- No consuma quesos blandos (p. ej., teta, Brie y Camembert), quesos azules o de estilo mexicano (p. ej., queso blanco, queso fresco y Panela) a no ser que contengan etiquetas que indiquen claramente que están hechos a partir de leche pasteurizada
- No consuma patés o carnes de untar refrigeradas. Los patés y carnes de untar enlatados o en otros formatos preservables pueden consumirse
- No consuma pescado ahumado, a no ser que se encuentre en un plato cocinado, como un guiso. Los pescados ahumados refrigerados, como el salmón, la trucha, el pescado blanco, el bacalao, el atún o la caballa suelen estar etiquetados como «ahumados», «desecados» o «cecina». Este pescado se encuentra en la sección de refrigerados o en los mostradores de charcutería de tiendas de alimentación y gourmet. Pueden consumirse los pescados ahumados enlatados o en otros formatos preservables

Adaptada del Centers for Disease Control and Prevention: [http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/listeriosis\\_g.htm#prevented](http://www.cdc.gov/ncidod/dbmd/diseaseinfo/listeriosis_g.htm#prevented). Accedido en noviembre 2006.

nir la diseminación nosocomial en las unidades obstétricas y de neonatos. Los pacientes inmunocomprometidos que reciben profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol están protegidos contra infecciones por *histeria*. Debe informarse inmediatamente de los casos y en especial de los brotes a las autoridades sanitarias públicas para poder iniciar a tiempo la investigación con el objeto de interrumpir la transmisión desde la fuente contaminada.

- Borucki MK, Kim SH, Call DR, et al: Selective discrimination of *Listeria monocytogenes* epidemic strains by a mixed-genome DNA microarray compared to discrimination by pulsed-field gel electrophoresis, ribotyping, and multilocus sequence typing. *J Clin Microbiol* 2004;42:5270-5276.
- Bradcn CR: Listeriosis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:745-746.
- Eckburg PB, Montoya JG, Vosti KL: Brain abscess due to *Listeria monocytogenes*: Five cases and a review of the literature. *Medicine* 2001;80:223-235.
- Iorber B: Listeriosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1-9.
- Mylonakis E, Hohmann EL, Calderwood SB: Central nervous system infection with *Listeria monocytogenes*: 33 years' experience at a general hospital and review of 776 episodes from the literature. *Medicine* 1998;77:313-336.
- Mylonakis E, Palious M, Hohmann, EL, et al: Listeriosis during pregnancy. A case series and review of 222 cases. *Medicine* 2002;81:260-269.
- Pamer EG: Immune responses to *Listeria monocytogenes*. *Nature Rev Immunol* 2004;4:812-823.
- Portnoy DA, Auerbuch V, Glomski IJ: The cell biology of *Listeria monocytogenes* infection: The intersection of bacterial pathogenesis and cell-mediated immunity. *J Cell Biol* 2002;158:409-414.
- Posfay-Barbe KM, Wald ER: Listeriosis. *Pediatr Rev* 2004;25:151-159.
- Sanders BD, Fortes ES, Morse DL, et al: Molecular subtyping to detect human listeriosis clusters. *Emerg Infect Dis* 2003;9:672-680.
- Schlech WF III: Foodborne listeriosis. *Clin Infect Dis* 2000;31:770-775.
- Southwick FS, Punch DL: Intracellular pathogenesis of listeriosis. *N Engl J Med* 1996;334:770-776.



## Capítulo 188 ■ *Actinomyces*

Richard F. Jacobs y Gordon E. Schutze

Los organismos del género *Actinomyces* son bacterias grampositivas de crecimiento lento que forman parte de la flora oral endógena normal de los humanos. Su estructura filamentosa les confiere un aspecto de hongo. La infección por estas bacterias se denomina **actinomicosis** y se trata de una enfermedad crónica, granulomatosa, supurativa, que se caracteriza por la diseminación directa a los tejidos contiguos a través de barreras anatómicas naturales formando numerosos tractos sinusales y fistulas de drenaje. Estas infecciones suelen afectar a las regiones cervicofacial, torácica, abdominal y pélvica.

**ETIOLOGÍA.** *Actinomyces* forma parte del orden Actinomycetales, el cual incluye bacterias filamentosas grampositivas como *Nocardia*, *Streptomyces* y micobacterias. *Actinomyces israelii* es la especie predominante en la causa de actinomicosis en humanos. Otras especies implicadas, por orden de importancia, son *Propionibacterium propionicum* (inicialmente descrito como *Arachnia propionicum*), *A. turicensis*, *A. odontolyticus*, *A. meyeri*, *A. naeslundii*, *A. viscosus*, *A. europaeus* y *A. radingae*. *Arcanobacterium pyogenes* (que antes estaba en el género *Actinomyces*) también es causa de actinomicosis en humanos.

Los organismos del género *Actinomyces* son bacilos grampositivos, no ácido-alcohol resistentes, no móviles, no formadores de esporas, anaerobios estrictos o facultativos con una morfología variable desde difteroide a micelial con formas ramificadas cortas. Los organismos *Actinomyces* son parte de la flora endógena de las membranas mucosas y se encuentran con frecuencia en varios especímenes clínicos, como el esputo, los lavados bronquiales, los exudados purulentos y los tejidos obtenidos quirúrgicamente o en necropsias. La tinción de las muestras de tejidos triturados lavados con salino estéril o de los exudados purulentos con procedimientos tipo Gram o ácido-alcohol resistencia pueden revelar estos organismos entre los clásicos granulos de azufre, que se asocian característicamente con la enfermedad pulmonar causada por *A. israelii* o *A. meyeri*. Los cultivos en agar infusión de cerebro y corazón incubados a 37 °C en condición anaerobia (95% nitrógeno y 5% dióxido de carbono) y una muestra separada incubada aeróbicamente, muestran organismos en las estrías de la siembra a las 24-48 horas. Las colonias de *A. israelii* son masas laxas de delicados filamentos ramificados que tienen un crecimiento característico en forma de araña. Las colonias de *A. naeslundii*, *A. viscosus* y *P. propionicum* pueden tener similares características de crecimiento. Las pruebas bioquímicas se emplean con frecuencia para el diagnóstico de especie, pero quedan limitadas por la complejidad de este grupo. Los nuevos métodos se basan en el análisis de la secuencia del ARN recombinante 16S.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La actinomicosis se padece en todo el mundo a todas las edades, con mayor incidencia en varones, posiblemente relacionada a mayor incidencia de traumatismos o a higiene dental pobre. No hay relación con la raza, la estación ni la ocupación. En una revisión de 85 casos de actinomicosis, el 27% se dieron en personas de menos de 20 años de edad, y un 7% de ellos eran niños menores de 10 años. El paciente más joven de esta serie tenía 28 días. La fuente de infección en humanos es casi siempre la flora endógena. La incidencia ha disminuido debido a la mejora en la higiene oral y al tratamiento antibiótico precoz de infecciones orales. Aunque la actinomicosis no es una infección oportunista común, se ha asociado con el uso de corticoides, leucemia, insuficiencia renal, inmunodeficiencias congénitas e infección por VIH. En un estudio, un antecedente de enfermedad o cirugía predispuso a 81 de 181 pacientes a la infección.

**PATOGENIA.** Las tres localizaciones importantes de infección por *Actinomyces* son, por orden de frecuencia, la cervicofacial, la abdominal y pélvica, y la pulmonar, aunque la infección puede afectar a cualquier órgano del cuerpo. La infección suele seguir a la introducción del organismo en los tejidos tras un traumatismo o cirugía. El uso de

dispositivos intrauterinos (DIU) puede predisponer al desarrollo de actinomicosis pélvica. La actinomicosis pulmonar ocurre tras la inhalación o aspiración de organismos, la introducción de un cuerpo extraño colonizado o la extensión a partir de una infección actinomicótica cervicofacial o abdominal existente.

La infección se extiende de forma contigua y rara vez por vía hematogénica. La actinomicosis es un proceso inflamatorio crónico, supurativo y cicatrizante. Los focos de infección muestran infiltrados celulares densos y supuración que forman muchos abscesos interconectados y trayectos fistulosos. Después puede haber una cicatrización curativa desde la que el organismo se extiende en profundidad a través de los planos fasciales. Esto origina profundos trayectos fistulosos comunicantes. Los **granulos de azufre** son característicos de la actinomicosis. En la tinción de hematoxilina-eosina se presenta como una masa adherente de neutrófilos polimorfonucleares que están adheridos a los conglomerados eosinófilos radiales del granulo, que constituye la respuesta inmune del huésped. Pueden ser microscópicos o macroscópicos y típicamente son amarillos, acordes con su nombre, aunque también pueden ser blancos, grises o marrones.

La actinomicosis, incluso en las infecciones cerradas, suele ser, si no siempre, parte de una infección polimicrobiana en la que está implicada una mezcla de bacterias. En un gran estudio de más de 650 casos, la infección por *Actinomyces* se identificó como cultivo puro sólo en un caso y en general se identificó junto a otras bacterias de la flora oral, en especial las del grupo HACEK, el cual incluye en especial *Actinobacillus actinomycesemittans*, *Haemophilus aphrophilus*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Klebsiella kingae*. *A. actinomycesemittans* es un bacilo gramnegativo, exigente, forma parte de la flora oral y ha sido implicado como patógeno en la enfermedad periodontal. Otras especies bacterianas aisladas de forma concomitante en la actinomicosis humana son *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Campylobacter*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* y Enterobacteriaceae.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las tres principales formas de actinomicosis -cervicofacial, abdominal y pélvica, y pulmonar- tienen distintos orígenes, pero pueden evolucionar a otras formas de enfermedad. El diagnóstico de actinomicosis en los niños sugiere un estado de inmunodeficiencia de base, en especial una enfermedad granulomatosa crónica (v. cap. 129).

**Actinomicosis cervicofacial.** Con frecuencia hay antecedentes de traumatismo oral, cirugía oral, procedimientos dentales o caries que facilitan la entrada de los organismos a los tejidos cervicofaciales. La actinomicosis cervicofacial suele presentar una masa indolora, de crecimiento lento, que puede producir fistulas cutáneas, una condición conocida como **mandíbula abultada** (fig. 188-1). Con menos frecuencia, la actinomicosis cervicofacial se presenta clínicamente como una infección piogénica aguda con una masa dolorosa, fluctuante y acompañada de trismus, de inflamación dura y de fistulas que drenan los característicos granulos de azufre. El hueso no está afectado en las primeras etapas de la enfermedad, pero después puede desarrollarse una periostitis, una osteomielitis mandibular o un absceso perimandibular. La infección puede diseminarse por los trayectos fistulosos hasta los huesos craneales, lo que puede originar una meningitis. La capacidad de *Actinomyces* de progresar a través de los planos tisulares, e incluso a través del hueso, es clave para diferenciar esta infección de la nocardiosis. La forma cervicofacial de la actinomicosis es la que tiene mejor pronóstico, y en general se cura con el desbridamiento quirúrgico y con la escisión combinados con un tratamiento antibiótico.

**Actinomicosis abdominal y pélvica.** Presenta característicamente una rotura de la mucosa del tracto gastrointestinal, normalmente como resultado de una perforación gastrointestinal aguda o tras un traumatismo abdominal. Los pacientes suelen presentar antecedentes de cirugía gastrointestinal, diverticulitis, o apendicitis. De todas las formas de actinomicosis, el retraso en el diagnóstico es típico de la enfermedad abdominal o pélvica. La dolencia gastrointestinal se desarrolla clínicamente como apendicitis en un 25% de los casos, pero también puede hacerlo en forma de enfermedades ulcerosas. La infección aparece de manera típica tras una apendicectomía con una masa dura e irregular en el área ileocecal que se reblandece y después drena al exterior a tra-



Figura 188-1. Niño de 2 años con infección por VIH que presenta una actinomicosis cervicofacial con una fístula de drenaje crónica,

vés de una fístula. En un 15% de los casos de actinomicosis abdominal se ha descrito afectación hepática, con abscesos múltiples o únicos o cog un patrón miliar. La evolución clínica es indolora, con fiebre, escalofríos, sudores nocturnos y pérdida de peso, similar a la presentación de la peritonitis tuberculosa. La infección suele diseminarse por extensión directa o, rara vez, por vía hematogénica, lo cual puede afectar a cualquier tejido u órgano, incluidos los músculos, el bazo, los riñones, las trompas de Falopio, los ovarios, el útero, los testículos, la vejiga o el recto.

Las mujeres usuarias de DIU tienen riesgo de desarrollar una actinomicosis pélvica, la cual clásicamente presenta flujo vaginal anormal, dolor pélvico, dolor abdominal, menorragia, fiebre, masa pélvica y antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica. El riesgo es mayor si se ha portado el DIU más de 2 o 3 años.

**Actinomicosis pulmonar.** Ni la clínica ni la presentación radiológica de la actinomicosis pulmonar son específicas. La actinomicosis pulmonar puede declararse como una infección endobronquial, una lesión de tipo tumoral, una neumonía difusa o un derrame pleural. Los principales síntomas son fiebre, tos productiva, dolor torácico y pérdida de peso. La infección con frecuencia diseca los planos tisulares y se extiende a través de la pared torácica o el diafragma, produciendo numerosas fístulas. Estas fístulas características contienen pequeños abscesos y drenaje purulento. Otras complicaciones son la destrucción ósea de las costillas adyacentes, el esternón y los cuerpos vertebrales. La mediastinal piogénica se ha atribuido a *actinomyces* en los receptores de trasplante pulmonar. En ocasiones la afectación a los pulmones es multilobar. Las condiciones que predisponen a la actinomicosis incluyen las caries dentales, la aspiración, las lesiones térmicas o químicas por inhalación, los cuerpos extraños colonizados o la patología cervicofacial o abdominal preexistentes. El diagnóstico preciso puede ser más difícil por la propensión de *Actinomyces* a infectar cavidades pulmonares preexistentes. El diagnóstico puede establecerse con el examen del drenaje purulento de las fístulas, con la búsqueda de los granulos de azufre, y con el cultivo. La importancia de *Actinomyces* en esputo o en muestras de broncoscopia es limitada ya que son organismos habituales en la flora oral.

**Otras formas.** La actinomicosis laríngea se ha descrito rara vez en adolescentes. La colonización de la orofaringe por *Actinomyces* puede estar implicada en el desarrollo de hipertrofia amigdalina obstructiva. *A. pyogenes* en muy pocas ocasiones ha causado infecciones en humanos, aunque ha habido casos de septicemia, endocarditis, meningitis, artritis, empiema, neumonía, otitis media, cistitis, mastoiditis, apendicitis e infección cutánea.

Las formas graves de periodontitis, en particular la periodontitis localizada juvenil, se han relacionado con *Actinomyces*, especialmente

en pacientes de 10 a 19 años de edad. *Actinomyces* es propenso a infectar las válvulas cardíacas y provoca una forma insidiosa de endocarditis, en la que la fiebre se presenta en menos de la mitad de los casos.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** El examen microscópico con tinciones apropiadas y el cultivo del drenaje purulento de las fístulas, abscesos, tractos sinusales, lavado broncoalveolar y esputo puede revelar la presencia de *Actinomyces*. Excepto *A. meyeri*, que no es ramificado, los organismos del género *Actinomyces* aparecen como bacilos ramificados y filamentosos. La incubación aeróbica y anaeróbica de los medios mejora el rendimiento de los cultivos. Las tinciones Gram, Gomori plata metenamina o Giemsa de material purulento o tejido revelan bacterias filamentosas y ramificadas en la periferia de los granulos de azufre. En la tinción de Gram no puede distinguirse *Nocardia* de *Actinomyces*, pero *Nocardia* se tiñe con la tinción modificada ácido-alcohol resistente, al contrario que *Actinomyces*.

Es importante realizar una TC o RM craneal para evaluar la posibilidad de actinomicosis cerebral en pacientes con enfermedad cervicofacial o hallazgos neurológicos. La infección que evoluciona a través de los planos de tejidos e ignora las barreras anatómicas sugiere con alta probabilidad actinomicosis. La TC abdominal puede ser útil para identificar la presencia de una lesión multiquística realizada con contraste, de la que se puede obtener un cultivo y una biopsia con aguja fina guiada por TC.

Las lesiones en forma de masa de la actinomicosis pueden presentarse como un tumor, requiriendo un enfoque invasivo para su diagnóstico. Debe diferenciarse la actinomicosis de otras infecciones inflamatorias crónicas, incluyendo tuberculosis, nocardiosis, infecciones bacterianas microbianas e infecciones fúngicas. La actinomicosis puede emular a la apendicitis, pseudoapendicitis causada por *Yersinia enterocolitica*, amebiasis, abscesos hepáticos, abscesos pulmonares y osteomielitis.

**TRATAMIENTO.** La base del tratamiento de la actinomicosis es una intervención quirúrgica de las fístulas y los abscesos, una terapia antibiótica prolongada y el manejo de complicaciones como la hemoptisis. Los abscesos grandes suelen requerir escisión quirúrgica completa. La enfermedad ósea puede requerir múltiples desbridamientos. El empleo precoz de antibióticos tiene una tasa elevada de curación. La actinomicosis se trata con penicilina G (250.000 U/kg/día dividido en dosis cada 4 horas i.v.; máximo 18-24 millones U/día). Otros antibióticos adecuados son las tetraciclinas, la clindamicina, y los carbapenems. Aunque continúa la controversia en torno a la dosis óptima y la duración del tratamiento, lo adecuado es tratar por vía parenteral de 2 a 6 semanas y continuar por vía oral de 3 a 12 meses. El antibiótico oral de elección es la penicilina V (100 mg/kg/día en tomas cada 6 horas por v.o.). Los abscesos hepáticos u otras infecciones titulares profundas deben tratarse durante 6-12 meses. La mayoría de *A. israelii* es sensible a la penicilina con concentraciones inhibitorias mínimas de 0,03-0,5 pmg/ml, pero se han identificado algunas cepas resistentes. Se deben realizar pruebas de sensibilidad a antibióticos en todos los aislados de pacientes con enfermedad grave o con inmunodeficiencia.

*A. actinomycetemcomitans* es copatógeno en al menos el 30% de las infecciones actinomicóticas. Es importante considerar cubrir este organismo empíricamente, en especial si la situación del paciente es crítica. El fracaso en la identificación de este organismo y su tratamiento ha resultado en una recaída clínica y deterioro en pacientes con actinomicosis. *A. actinomycetemcomitans* es sensible a cefalosporinas, la amoxicilina-clavulánico, la rifampicina, la trimetoprima-sulfametoxazol, los aminoglucósidos, el ciprofloxacino, las tetraciclinas y la azitromicina. También es sensible a la penicilina y a la ampicilina in vitro, pero estas pruebas no se correlacionan por necesidad con los resultados clínicos. En algunos pacientes con periodontitis asociada a *A. actinomycetemcomitans*, la combinación de tratamiento mecánico periodontal y metronidazol más amoxicilina, es eficaz en la supresión subgingival.

**PRONÓSTICO.** El pronóstico es excelente con un diagnóstico temprano y un desbridamiento quirúrgico adecuado y terapia antimicrobiana. La extirpación de las amígdalas crónicamente infectadas y el tra-

tamiento de periodontitis o caries puede eliminar las fuentes de posibles reinfecciones.

- Clarridge Jb III, Zhang Q: Genotypic diversity of clinical *Actinomyces* species: Phenotype, source, and disease correlation among genospecies. *Clin Microbiol* 2002;40:3442-3448.
- Feder HM Jr: Actinomycosis manifesting as an acute painless lump of the jaw. *Pediatrics* 1990;85:858-864.
- Gahrn-Flansen B, Frederiksen V: Human infections with *Actinomyces pyogenes* (*Corynebacterium pyogenes*). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15:349-354.
- Olah F, Berger C, Boltshauser F, Nadal D: Cerebral actinomycosis before adolescence. *Neuropediatrics* 2004;35:239-241.
- Park JK, Lee LK, Ha HK, et al: Cervicofacial actinomycosis: CT and MR imaging findings in seven patients. *Am J Neuroradiol* 2003;24:331-335.
- Reddy I, Ferguson DA Jr, Sai'ubbi FA: Endocarditis due to *Actinomyces pyogenes*. *Clin Infect Dis* 1997;25:1476-1477.
- Robison JL, Vaudry WL, Dobrovolsky W: Actinomycosis presenting as osteomyelitis in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:365-369.
- Sabbe LJM, Van De Merwe D, Schools L, et al: Clinical spectrum of infections due to the newly described *Actinomyces* species *A. turicensis*, *A. radin-gae*, and *A. europaeus*. *J Clin Microbiol* 1999;37:8-13.
- Sharma M, Briski LK, Khatib R: Hepatic actinomycosis: An overview of salient features and outcome of therapy. *Scand J Infect Dis* 2002;34:386-391.
- Smego RA Jr, Foglia G: Actinomycosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:1255-1261.
- Tyrrell J, Noone P, Prichard JS: Thoracic actinomycosis complicated by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: Case report and review of literature. *Respir Med* 1992;86:341-343.

## Capítulo 189 ■ *Nocardia*

Richard F. Jacobs y Gordon E. Schutze

Los organismos del género *Nocardia* causan enfermedad localizada y diseminada en niños y adultos. Estos organismos son patógenos oportunistas que infectan personas inmunocomprometidas. La infección causada por estas bacterias se denomina **nocardiosis**, e incluye infecciones supurativas agudas, subagudas o crónicas con una tendencia a la remisión y a las exacerbaciones.

**ETIOPATOGENIA.** *Nocardia* es un miembro del orden de los Actinomycetales, que contiene bacterias filamentosas grampositivas como *Actinomyces*, *Streptomyces* y micobacterias. Los organismos del género *Nocardia* son saprofitos que se encuentran comúnmente en la tierra y en los vegetales en descomposición. Estos organismos son aerobios obligados y crecen en medios de cultivo habituales. Muchos aislados de *Nocardia* son termófilos y pueden crecer a temperaturas de hasta 50 °C; no obstante, crecen mejor a 37 °C. A 25 °C, crecen muy despacio. Las colonias aparecen a las 1-2 semanas en agar infusión de cerebro y corazón y en el medio Lowenstein-Jensen, por lo general como una colonia con aspecto de cera, plegada o apilada en los bordes. Si se incuba más tiempo, las colonias desarrollan hifas aéreas con un aspecto blanquecino, como la tiza. En las muestras de biopsia o en los fluidos corporales en los que se usa la tinción de ácido-alcohol resistencia modificada de Kinyoun, *Nocardia* se muestra como bacilos fragmentados con el colorante acumulado en un **patrón arrosariado** en las porciones de los filamentos ramificados.

Numerosos estudios taxonómicos han establecido la heterogeneidad de las especies de *Nocardia asteroides*, la causa más frecuente de nocardiosis en humanos, y han originado la descripción de *N. asteroides* sensu stricto (*A. asteroides* complex). Los métodos actuales para reconocer *N. asteroides* en el laboratorio clínico son la morfología microscópica y de las colonias, la resistencia a lisozima y la incapacidad para hidrolizar caseína, tirosina, xantina e hipoxantina. *A. asteroides*, *N. far-*

*cinica*, *N. otitidis-caviarium*, *N. transvalensis* y *A. nova* comparten características similares, lo cual ha contribuido a la aparente heterogeneidad de *Nocardia*. *N. brasiliensis* es el segundo agente etiológico más frecuente de nocardiosis humana. Algunas cepas de *N. brasiliensis* se han asignado a una nueva especie, *A. pseudobrasiliensis*. Las pruebas de susceptibilidad antibiótica, las pruebas bioquímicas, el análisis cromatográfico de los componentes de la pared celular incluyendo patrones de ácido micólico, y las nuevas técnicas moleculares para tipaje, como el ribotipaje, han identificado 12 especies dentro del género *Nocardia*.

La causa más frecuente de nocardiosis sistémica en Estados Unidos son las bacterias del complejo *N. asteroides*. *N. brasiliensis* es el motivo principal de celulitis nocardial localizada y de linfadenitis en niños inmunocompetentes, pero también puede provocar una forma de enfermedad sistémica y pulmonar, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos. *N. brasiliensis* se suele encontrar más en el sur de Estados Unidos, Centroamérica, Sudamérica y Asia. También son causantes de enfermedad *Actinomadura madurete* (**maduromicosis**), *N. farcinica*, *N. nova* y *N. transvalensis*.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Se pensaba que la nocardiosis era una enfermedad humana rara, pero ahora aparece con más frecuencia, y ha sido diagnosticada en individuos de edades desde las 4 semanas hasta los 82 años. Casi todos los pacientes presentan inmunidad celular comprometida debida a una enfermedad de base, como trasplante de órganos, neoplasia, corticoides, diabetes, infección por VIH o inmunodeficiencia primaria, especialmente enfermedad granulomatosa crónica (v. cap. 129). Las infecciones por *Nocardia* entre los receptores de trasplante de médula ósea se asocian con una tasa alta de infección concomitante invasiva por hongos y a una falta de protección con profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol.

**PATOGENIA.** La tierra es el habitat natural de *Nocardia*, que se ha aislado en el mundo entero. El organismo se inhala con el polvo aerosolizado y causa infección pulmonar, con diseminación amplia en los huéspedes susceptibles. Puede transmitirse por inoculación directa en la piel, incluyendo tras una mordedura de gato o picadura de artrópodo. La transmisión de persona a persona es rara. Sin embargo, se han descrito infecciones de herida quirúrgica externa por *N. farcinica* en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, lo que aumenta la preocupación sobre *Nocardia* como patógeno nosocomial.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La nocardiosis pulmonar da cuenta de un 75% de los casos totales, y casi todos ellos se presentan en pacientes inmunodeprimidos o con patología pulmonar subyacente. Es importante demostrar invasión tisular para identificar una infección pulmonar activa porque, este organismo de forma ocasional existe como saprofito de la vía respiratoria. Las manifestaciones clínicas consisten en neumonía y neumonía necrosante con abscesos únicos o múltiples.

Las lesiones metastásicas únicas o múltiples pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. La localización secundaria más frecuente es el cerebro, afectado en un 15-40% de los casos de nocardiosis pulmonar. La presentación más frecuente es el absceso cerebral y, en segundo lugar, la meningitis, que ponen de manifiesto la pleocitosis (con predominio linfocítico o neutrofílico), las proteínas elevadas en líquido cefalorraquídeo y la hipoglucorraquia. La meningitis con neutrofilia persistente y cultivos estériles es un dato clásico de infección del sistema nervioso central (SNC). El inicio de la afectación del SNC puede ser gradual o súbito y tiene manifestaciones que van desde la cefalea hasta el coma.

La piel es el tercer órgano más afectado y puede manifestarse como **nocardiosis esporotricóide** o úlceras superficiales (fig. 189-1). El **micetoma** es una infección crónica y progresiva que se desarrolla de días a meses después de la inoculación, normalmente en la zona distal de los miembros. La cuarta localización es el riñón, donde se presenta típicamente con disuria, hematuria o piuria. Las lesiones pueden extenderse desde la corteza hasta la médula. La afectación gastrointestinal también puede asociarse con náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal y melenas. La infección puede extenderse a la piel, el pericardio, el miocardio, el bazo, el hígado o las glándulas suprarrenales. La afectación ósea es rara. Casi todos los órganos afectados pre-

tamiento de periodonitis o caries puede eliminar las fuentes de posibles reinfecciones.

- Clarridge JF, III, Zhang Q: Genotypic diversity of clinical *Actinomyces* species: Phenotype, source, and disease correlation among genospecies. / *Clin Microbiol* 2002;40:3442-3448.
- Feder FIM Jr: Actinomycosis manifesting as an acute painless lump of the jaw. *Pediatrics* 1990;85:858-864.
- Gahrn-Flansen B, Frederiksen W: Human infections with *Actinomyces pyogenes* (*Corynebacterium pyogenes*). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992; 15:349-354.
- Olah E, Berger C, Boltshauser E, Nadal D: Cerebral actinomycosis before adolescence. *Neuropediatrics* 2004;35:239-241.
- Park JK, Lee HK, Ha HK, et al: Cervicofacial actinomycosis: CT and MR imaging findings in seven patients. *Am J Neuroradiol* 2003;24:331-335.
- Reddy I, Ferguson DA Jr, Sarubbi FA: Endocarditis due to *Actinomyces pyogenes*. *Clin Infect Dis* 1997;25:1476-1477.
- Robison JL, Vaudry WE, Dobrovolsky W: Actinomycosis presenting as osteomyelitis in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:365-369.
- Sabbe LJM, Van De Merwe D, Schouls L, et al: Clinical spectrum of infections due to the newly described *Actinomyces* species *A. turicensis*, *A. radin-gae*, and *A. europaeus*. *J Clin Microbiol* 1999;37:8-13.
- Sharma M, Briski EE, Khatib R: Hepatic actinomycosis: An overview of salient features and outcome of therapy. *Scand J Infect Dis* 2002;34:386-391.
- Smego RA Jr, Foglia G: Actinomycosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:1255-126).
- Tyrrell J, Noon P, Prichard JS: Thoracic actinomycosis complicated by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*: Case report and review of literature. *Respir Med* 1992;86:341-343.

*cinica*, *N. otitis-caviarum*, *N. transvalensis* y *N. nova* comparten características similares, lo cual ha contribuido a la aparente heterogeneidad de *Nocardia*. *N. brasiliensis* es el segundo agente etiológico más frecuente de nocardiosis humana. Algunas cepas de *N. brasiliensis* se han asignado a una nueva especie, *N. pseudobrasiliensis*. Las pruebas de susceptibilidad antibiótica, las pruebas bioquímicas, el análisis cromatográfico de los componentes de la pared celular incluyendo patrones de ácido micólico, y las nuevas técnicas moleculares para tipaje, como el ribotipaje, han identificado 12 especies dentro del género *Nocardia*.

La causa más frecuente de nocardiosis sistémica en Estados Unidos son las bacterias del complejo *N. asteroides*. *N. brasiliensis* es el motivo principal de celnlitis nocardia! localizada y de linfadenitis en niños inmunocompetentes, pero también puede provocar una forma de enfermedad sistémica y pulmonar, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos. *N. brasiliensis* se suele encontrar más en el sur de Estados Unidos, Centroamérica, Sudamérica y Asia. También son causantes de enfermedad *Actinomadura madurete* (**maduromicosis**), *N. farcinica*, *N. nova* y *N. transvalensis*.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Se pensaba que la nocardiosis era una enfermedad humana rara, pero ahora aparece con más frecuencia, y ha sido diagnosticada en individuos de edades desde las 4 semanas hasta los 82 años. Casi todos los pacientes presentan inmunidad celular comprometida debida a una enfermedad de base, como trasplante de órganos, neoplasia, corticoides, diabetes, infección por VIH o inmunodeficiencia primaria, especialmente enfermedad granulomatosa crónica (v. cap. 129). Las infecciones por *Nocardia* entre los receptores de trasplante de médula ósea se asocian con una tasa alta de infección concomitante invasiva por hongos y a una falta de protección con profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol.

**PATOGENIA.** La tierra es el habitat natural de *Nocardia*, que se ha aislado en el mundo entero. El organismo se inhala con el polvo aerosolizado y causa infección pulmonar, con diseminación amplia en los huéspedes susceptibles. Puede transmitirse por inoculación directa en la piel, incluyendo tras una mordedura de gato o picadura de artrópodo. La transmisión de persona a persona es rara. Sin embargo, se han descrito infecciones de herida quirúrgica esternal por *N. farcinica* en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, lo que aumenta la preocupación sobre *Nocardia* como patógeno nosocomial.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La nocardiosis pulmonar da cuenta de un 75% de los casos totales, y casi todos ellos se presentan en pacientes inmunodeprimidos o con patología pulmonar subyacente. Es importante demostrar invasión tisular para identificar una infección pulmonar activa porque este organismo de forma ocasional existe como saprofito de la vía respiratoria. Las manifestaciones clínicas consisten en neumonía y neumonía necrosante con abscesos únicos o múltiples.

Las lesiones metastásicas únicas o múltiples pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo. La localización secundaria más frecuente es el cerebro, afectado en un 15-40% de los casos de nocardiosis pulmonar. La presentación más frecuente es el absceso cerebral y, en segundo lugar, la meningitis, que ponen de manifiesto la pleocitosis (con predominio linfocítico o neutrofílico), las proteínas elevadas en líquido cefalorraquídeo y la hipoglucorraquia. La meningitis con neutrofilia persistente y cultivos estériles es un dato clásico de infección del sistema nervioso central (SNC). El inicio de la afectación del SNC puede ser gradual o súbito y tiene manifestaciones que van desde la cefalea hasta el coma.

La piel es el tercer órgano más afectado y puede manifestarse como **nocardiosis esporotricóide** o úlceras superficiales (fig. 189-1). El **micetoma** es una infección crónica y progresiva que se desarrolla de días a meses después de la inoculación, normalmente en la zona distal de los miembros. La cuarta localización es el riñón, donde se presenta típicamente con disuria, hematuria o piuria. Las lesiones pueden extenderse desde la corteza hasta la médula. La afectación gastrointestinal también puede asociarse con náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal y melenas. La infección puede extenderse a la piel, el pericardio, el miocardio, el bazo, el hígado o las glándulas suprarrenales. La afectación ósea es rara. Casi todos los órganos afectados pre-

## Capítulo 189 ■ *Nocardia*

Richard F. Jacobs y Gordon E. Schutze

Los organismos del género *Nocardia* causan enfermedad localizada y diseminada en niños y adultos. Estos organismos son patógenos oportunistas que infectan personas inmunocomprometidas. La infección causada por estas bacterias se denomina **nocardiosis**, e incluye infecciones supurativas agudas, subagudas o crónicas con una tendencia a la remisión y a las exacerbaciones.

**ETIOLOGÍA.** *Nocardia* es un miembro del orden de los Actinomycetales, que contiene bacterias filamentosas grampositivas como *Actinomyces*, *Streptomyces* y micobacterias. Los organismos del género *Nocardia* son saprofitos que se encuentran comúnmente en la tierra y en los vegetales en descomposición. Estos organismos son aerobios obligados y crecen en medios de cultivo habituales. Muchos aislados de *Nocardia* son termófilos y pueden crecer a temperaturas de hasta 50 °C; no obstante, crecen mejor a 37 °C. A 25 °C, crecen muy despacio. Las colonias aparecen a las 1-2 semanas en agar infusión de cerebro y corazón y en el medio Lowenstein-Jensen, por lo general como una colonia con aspecto de cera, plegada o apilada en los bordes. Si se incuba más tiempo, las colonias desarrollan fufas aéreas con un aspecto blanquecino, como la liza. En las muestras de biopsia o en los Huidos corporales en los que se usa la tinción de ácido-alcohol resistencia modificada de Kinyoun, *Nocardia* se muestra como bacilos fragmentados con el colorante acumulado en un **patrón arrosariado** en las porciones de los filamentos ramificados.

Numerosos estudios taxonómicos han establecido la heterogeneidad de las especies de *Nocardia asteroides*, la causa más frecuente de nocardiosis en humanos, y han originado la descripción de *N. asteroides* sensu stricto (*A. asteroides* complex). Los métodos actuales para reconocer *N. asteroides* en el laboratorio clínico son la morfología microscópica y de las colonias, la resistencia a lisozima y la incapacidad para hidrolizar caseína, tirosina, xantina e hipoxantina. *A. asteroides*, *N. far-*





Figura 189-1. Niña de 2 años con múltiples pústulas en el dorso del pie derecho causadas por *Nocardia brasiliensis*. (Fotografía por cortesía de Jaime E. Fergie, MD.)

sentan varios abscesos, pero al contrario que en la actinomicosis, rara vez se encuentran granulos. La queratitis por *N. farcinica* se ha relacionado con el empleo de lentes de contacto rígidas semipermeables.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de laboratorio de la nocardiosis requiere un examen directo del material clínico para identificar los característicos organismos grampositivos ácido-alcohol resistentes y hacer un aislamiento en cultivo. Las extensiones de muestras clínicas se tiñen con la técnica de Gram o con la tinción de ácido-alcohol resistencia modificada de Kinyoun. El complejo *N. asteroides* y el organismo *N. brasiliensis* aparecen como bacterias entre cocoides y bacilares delicadamente ramificadas grampositivas que tienden a fragmentarse. En las extensiones correctamente teñidas y decoloradas con alcohol-ácido, los organismos aparecen como bacilos fragmentados que concentran la tinción en un patrón arrosariado en las porciones de los filamentos. La especiación se obtiene mediante reacción de la cadena de polimerasa y análisis de polimorfismo restrictivo de longitud de fragmento.

El diagnóstico de nocardiosis pulmonar se establece, en un tercio de los casos en adultos, mediante análisis y cultivo de esputo. Puede ser necesario lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar para establecer el diagnóstico de los dos tercios restantes de adultos y en niños.

Se recomienda TC y RM craneal en todos los pacientes inmunocomprometidos con nocardiosis pulmonar, incluso si están asintomáticos, dada la elevada frecuencia de implicación del SNC, y debe considerarse en pacientes inmunocompetentes con nocardiosis pulmonar.

**TRATAMIENTO.** Es importante el drenaje quirúrgico de los abscesos. La elección, dosis y duración del tratamiento antibiótico dependen del lugar y extensión de la infección, del estado inmune del huésped, de la especie de *Nocardia* y de la respuesta clínica inicial. Las sulfonamidas han sido la base del tratamiento de la nocardiosis desde los años 40. La trimetoprima-sulfametoxazol es el fármaco recomendado, aunque la sulfadiazina y el sulfisoxazol son igualmente eficaces. Un estudio de la sensibilidad de 78 aislados clínicos del complejo *N. asteroides* realizado en Estados Unidos encontró que un 95% de las cepas exhibía uno de los cinco patrones de resistencia antibiótica. El grupo más frecuente, que suponía un 35% de los aislados, fue resistente a la

ampicilina y eritromicina pero sensible a la cefotaxima, la ceftriaxona y a los carbapenems. Aproximadamente un 20% de los aislados fueron resistentes a cefotaxima, ceftriaxona, y después se identificaron como *N. farcinica*. Más o menos un 20% de las cepas fue sensible a la ampicilina y la eritromicina, y más tarde se llamaron *N. nova*. El resto de los subtipos presentaron patrones de sensibilidad con resistencia a las cefalosporinas y sensibilidad a la ampicilina y la carbencilina, pero con sensibilidad intermedia a carbapenems. Los fármacos parenterales más activos fueron la amikacina (95%), el imipenem (88%), la ceftriaxona (82%) y la cefotaxima (82%). Los fármacos más activos por vía oral fueron las sulfonamidas (100%), la minociclina (100%). Se recomienda el uso de los nuevos agentes antimicrobianos con biodisponibilidad oral dado el aumento de los casos de resistencia a la sulfonamida y los efectos adversos descritos en pacientes con infección por VIH. Los estudios in vitro muestran susceptibilidad de todas las cepas al linezolid, que parece ser un tratamiento alternativo efectivo.

La terapia combinada con un carbapenem o una cefalosporina de tercera generación con o sin amikacina suele recomendarse en pacientes graves o con implicación del SNC. Las tasas de mortalidad son cercanas al 50% en los tratamientos únicamente con sulfonamida. Las combinaciones alternativas de fármacos pueden incluir eritromicina o nuevos macrólidos (azitromicina y claritromicina), carbapenems, estreptomina, minociclina, quinolonas, cefalosporinas de tercera generación y linezolid, en base a pruebas de susceptibilidad in vitro para el complejo de *A. asteroides*. Las consideraciones con respecto al uso de linezolid incluyen los datos limitados de su uso en niños, los efectos adversos desconocidos de su uso a largo plazo y el elevado coste. Ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la ampicilina o la amoxicilina-clavulánico en las infecciones por *N. brasiliensis*.

La resistencia a los antibióticos comienza a ser un problema en muchas infecciones por *Nocardia*, y se ha descrito resistencia a trimetoprima-sulfametoxazol, estreptomina y ampicilina. Las pruebas de susceptibilidad de *Nocardia* deben realizarse por un laboratorio de referencia para aislados de infecciones profundas o diseminadas, o cepas como *A. farcinica* o *N. otitidis-caviarum* que suelen ser resistentes a las cefalosporinas, si se consideran tratamientos sin sulfonamida, con respuesta pobre a la terapia inicial o con recaída.

Las infecciones cutáneas superficiales se tratan durante 1-3 meses. Los micetomas, nocardiosis pulmonar o sistémica en personas inmunocompetentes se tratan durante al menos 6 meses, y la infección del SNC durante al menos 12 meses. Se han descrito recaídas en infecciones sistémicas por *Nocardia* tratadas durante menos de 3 meses. Puede cambiarse la terapia parenteral a terapia oral, como en el caso de dosis altas de trimetoprima-sulfametoxazol, tras 3-6 semanas de terapia parenteral y buena respuesta clínica. La nocardiosis en pacientes con infección por VIH probablemente deba tratarse de forma indefinida.

**PRONÓSTICO.** A pesar de un tratamiento adecuado, la mortalidad global es >50%. Esta tasa elevada puede ser secundaria al retraso en el diagnóstico o al delicado estado de los pacientes con inmunodepresión grave.

- Barton LL: Lymphocutaneous *Nocardia brasiliensis* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:232-233.
- Chow E, Moore T, Deville J, et al: *Nocardia asteroides* brain abscesses and meningitis in an immunocompromised 10-year-old child. *Scand J Infect Dis* 2005;37:511-513.
- Dorman SE, Guide SV, Conville PS, et al: *Nocardia* infection in chronic granulomatous disease 2002;35:390-394.
- Fergie JE, Pureed K: Nocardiosis in south Texas children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:711-714.
- Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, et al: Clinical experience with linezolid for the treatment of *Nocardia* infection. *Clin Infect Dis* 2003;36:313-318.
- Torres OH, Domingo P, Pericas R, et al: Infection caused by *Nocardia farcinica*: Case report and review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:205-212.

## Sección 5 — Infecciones por bacterias gramnegativas

### Capítulo 190 ■ *Neisseria meningitidis* (meningococo) Charles R. Woods

#### Capítulo 190 • *Neisseria meningitidis* (meningococo)

La enfermedad meningocócica es un problema significativo de salud a nivel mundial. La mayor parte de los pacientes con infecciones meningocócicas en los países desarrollados sobreviven, pero existe un porcentaje de pacientes previamente sanos que sucumben a las formas fulminantes a pesar de los avances de la medicina de cuidados intensivos. Estos casos, especialmente cuando se producen en el contexto de brotes extrahospitalarios de infección meningocócica, producen alarma en la sociedad y no son olvidados con rapidez.

**ETIOLOGÍA.** *Neisseria meningitidis* es un diplococo gramnegativo. La tinción de Gram revela que los microorganismos se presentan en parejas y poseen una morfología reniforme, con aplanamiento de las superficies adyacentes. El ser humano es su único reservorio natural y los meningococos son colonizadores comensales de la nasofaringe, aunque la mayoría de las cepas colonizadoras son comensales no encapsulados con escasa o nula virulencia. *N. meningitidis* es una bacteria de desarrollo delicado y su crecimiento se ve favorecido en un ambiente húmedo a 35-37 °C con una atmósfera que contenga un 5-10% de dióxido de carbono. El medio Mueller-Hinton y los medios agar sangre o agar chocolate que suelen usarse en los laboratorios clínicos también facilitan su crecimiento. En los medios de cultivo sólidos se observan colonias transparentes, no pigmentadas y no hemolíticas. *N. meningitidis* se identifica por su capacidad de fermentar glucosa y maltosa pero no sacarosa ni lactosa. No produce indol ni sulfuro de hidrógeno. Los meningococos producen superóxido dismutasa y son microorganismos oxidasa-positivo debido a que poseen una citocromo oxidasa en su pared celular.

La pared celular del meningococo posee lipooligosacáridos (LOS) que contienen lípido A (endotoxina), cubiertos por una cápsula de polisacáridos. Las variaciones antigénicas de la cápsula dan lugar a 13 serogrupos diferentes. La gran mayoría de las infecciones meningocócicas a nivel mundial están causadas por los serogrupos A, B, C, W135 e Y. Las proteínas porina PorB y PorA del complejo de la membrana externa y los LOS se emplean para clasificar las distintas cepas en serogrupos. Las cepas de meningococos se definen según un esquema de serogrupos (polisacárido capsular):serotipo (PorB):serosubtipo (PorA):inmunotipo (LOS).

**EPIDEMIOLOGÍA.** El carácter endémico de la infección meningocócica se ve interrumpido por brotes que presentan un agrupamiento temporal y geográfico. Existe un ligero predominio masculino (55%) entre los casos. La tasa de portadores varía con la edad y es de alrededor del 2% en lactantes y niños pequeños que no están en guardería y de un 24-37% en el grupo de 15-24 años. La tasa de portadores puede alcanzar el 100% en poblaciones cerradas durante brotes epidémicos.

En Estados Unidos, la incidencia de enfermedad meningocócica osciló entre 0,8-1,3 casos/100.000 habitantes durante la década de 1990, con 2.100-3.500 casos/año. La enfermedad invasiva es más frecuente entre los niños pequeños, con una incidencia que oscila entre los 9 casos/100.000 habitantes durante el primer año de vida y los más de 25 casos/100.000 habitantes durante los primeros cuatro meses de vida. De forma ocasional se observan casos neonatales.

Casi un 50% de los casos se producen en niños menores de 2 años y un 25% de los casos se producen en personas a partir de los 30 años. Últimamente se está observando un aumento de la incidencia en el grupo de 15-19 años. Los estudiantes universitarios, en especial los de primer año que viven en residencias, presentan un riesgo 3,6 veces más elevado que sus coetáneos no universitarios. Las tasas de colonización aumentan con rapidez durante el primer mes del año escolar universitario, probablemente debido a una elevada mezcla social. Las personas

que realizan peregrinajes religiosos, como el Hajj a la Meca, tienen una prevalencia más elevada de colonización, debido a las condiciones de hacinamiento, y después diseminan el meningococo cuando vuelven a sus hogares y comunidades locales.

Las infecciones virales, en especial la gripe, el tabaquismo y la exposición al humo del tabaco, el vivir en condiciones de hacinamiento, las enfermedades crónicas y un nivel socioeconómico bajo se asocian a un riesgo más elevado de padecer una infección meningocócica. Las madres son la fuente doméstica más frecuente de los lactantes infectados. La enfermedad meningocócica en los niños puede asociarse a un embarazo materno actual.

En Estados Unidos, los casos debidos a cepas del serotipo Y han aumentado durante la década de 1990, de modo que los serogrupos B, C e Y ahora suponen cada uno alrededor de 1/3 de los casos en los grupos de edad a partir de la lactancia. La enfermedad por el serogrupo B aún es la más frecuente en los lactantes. Los serogrupos B y C siguen siendo predominantes en la mayor parte del resto del mundo. El serogrupo A persiste como un problema grave en gran parte de los países en vías de desarrollo. Muchas áreas, como China y África, tienen tasas endémicas de 10-25/100.000 personas y epidemias periódicas considerables (100-500/100.000). La enfermedad endémica es más frecuente entre los niños pequeños, mientras que las epidemias suelen afectar a niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes. Las condiciones de hacinamiento facilitan la diseminación epidémica.

La enfermedad endémica está producida por cepas heterogéneas de meningococos. El análisis mediante varios tipos de genotipificación ha revelado que los brotes epidémicos están causados por la misma cepa (clones). La extensión intercontinental de los clones causantes de epidemias es un hecho bien documentado. Los brotes epidémicos se definen como la aparición de 3 o más casos dentro de una misma comunidad en un período de 3 meses, de modo que la tasa de ataque es superior a 10 casos/100.000 habitantes. En Estados Unidos se produjeron 76 brotes meningocócicos entre julio de 1994 y junio de 2002, entre ellos 13 en colegios mayores y 19 en escuelas de primaria y de secundaria, en comparación con sólo 6 brotes de 1980 a 1989. Las campañas de vacunación sólo se realizaron en 34 brotes.

El intercambio genético entre las cepas epidémicas y endémicas de meningococos, así como entre las especies comensales de *Neisseria* que se encuentran de forma simultánea en la nasofaringe de las personas colonizadas, puede provocar cambios de serotipo y de serosubtipo, y a veces incluso variaciones de la cápsula, a medida que la diseminación del nuevo clon progresa por poblaciones susceptibles. También se produce una variación de fase en la expresión de las proteínas de superficie meningocócicas, como PorA y PorB, así como de los tipos LOS. La tipificación de secuencia multilocus de 7 genes meningocócicos domésticos es el método estándar actual para definir estos clones.

**ETIOLOGÍA.** *N. meningitidis* se transmite principalmente por la vía respiratoria. La colonización nasofaríngea suele ser asintomática y puede durar semanas o meses. La invasión es poco frecuente y suele producirse de forma precoz tras el contacto con cepas nuevas, viéndose facilitada en caso de coincidir con una infección viral de las vías respiratorias. Los meningococos (así como los gonococos, pero no las especies de *Neisseria* no patógenas) producen una proteasa IgA que contribuye a la colonización de las mucosas por medio de la escisión de la región bisagra rica en prolina de la IgA presente en las secreciones.

Los meningococos se adhieren selectivamente a las células epiteliales no ciliadas a través de sus pili o fimbrias tipo IV. Las fimbrias se unen a las proteínas CD46 (receptores de C3b, C4b, del virus del sarampión y de otros virus) presentes en la superficie de la célula epitelial. Esta unión induce en la célula una serie de reorganizaciones en su citoesqueleto y la producción de microvillis que conducen a la endocitosis. De la membrana externa del patógeno se extienden proteínas asociadas a la opacidad (Opa) que interactúan con los receptores moleculares humanos CD66, facilitando la adhesión y la endocitosis. Esto da lugar a la penetración de

microorganismos al interior de la célula en vacuolas de la membrana celular. Las porinas meningocócicas participan en los procesos de endocitosis, en la supervivencia intracelular, en la apoptosis de las células invadidas y en la capacidad de eludir la acción del sistema del complemento por su unión a la proteína fijadora tie C4b.

Tras atravesar el epitelio, el meningococo puede introducirse en el torrente sanguíneo. Los anticuerpos séricos frente a los antígenos de superficie del meningococo, cuando existen, son capaces de bloquear la diseminación hematógena a través de la lisis bacteriana mediada por el sistema del complemento. La ausencia de anticuerpos anlimeningocócicos se asocia con el desarrollo de meningococemia. Si la bacteriemia no es eliminada, la interacción con los fagocitos persiste, las bacterias se adhieren a las células endoteliales (con los pili. Opa y las proteínas porina) y el sistema de complemento continúa activándose. La expresión de las moléculas de adhesión en la superficie de las células endoteliales se ve influida por los lipooligosacáridos y por los polisacáridos capsulares, que facilitan la unión de los leucocitos. La supervivencia del meningococo se ve favorecida por su cápsula de polisacáridos, que le protege de la destrucción por fagocitosis, y por un sistema que depura el hierro, empleando la transferrina y la lactoferrina del huésped. El LOS de *N. meningitidis* es reconocido por los receptores tipo Toll (TLR) 2 y 4. Sus secuencias de ADN ricas en CpG, que son frecuentes en las bacterias, es probable que interactúen con el TLR9. Estas interacciones con TLR activan genes a través de vías relacionadas con el factor nuclear KB (NF-KB) que regula la respuesta inmunitaria adaptativa.

Las interacciones que se establecen entre bacteria-fagocito-célula endotelial-sistema del complemento conducen a la producción de múltiples citocinas proinflamatorias entre las que se incluyen el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y las interleucinas (IL)-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8, y a la activación de las vías extrínsecas (a través de la inducción de la expresión del factor tisular en las células endoteliales y en los monodias) e intrínsecas de la coagulación. Aparte del LOS, hay otros factores microbianos implicados en iniciar la activación del complemento y la inflamación. El grado de activación del complemento y de la cascada de la coagulación, la concentración de citoquinas circulantes y el riesgo de mortalidad se correlacionan con la concentración plasmática de LOS meningocócicos al comienzo de los síntomas. La progresión de la fuga capilar y la coagulación intravascular diseminada (CID) pueden provocar un folio sistémico multiorgánico, shock séptico y en ocasiones la muerte. Los casos mortales, por lo general, presentan unas concentraciones más elevadas de TNF $\alpha$  y de IL que los que se recuperan, pero se desconoce si existe una relación causal. Los niveles de LOS y de TNF $\alpha$  disminuyen rápidamente una vez instaurado el tratamiento antibiótico, lo que se correlaciona con la eliminación de bacterias viables. La activación del sistema del complemento y de la cascada de la coagulación puede continuar, en especial en los casos fulminantes.

La vasculitis difusa y la CID son frecuentes en la meningococemia. En los pequeños vasos sanguíneos (como arteriolas y capilares) se observan coágulos de fibrina ricos en leucocitos. La hemorragia y las necrosis focales resultantes que se manifiestan inicialmente como púrpura en la piel pueden aparecer en cualquier órgano. En la mayoría de los casos mortales se ve afectado el corazón, el sistema nervioso central, la piel, las mucosas, las serosas y las suprarrenales. En esas lesiones suele haber microorganismos. La miocarditis está presente en más del 50% de los pacientes que fallecen de enfermedad meningocócica. La hemorragia suprarrenal difusa sin vasculitis (síndrome de Waterhouse-Friderichsen) es frecuente durante la meningococemia fulminante. La meningitis se caracteriza por la presencia de células inflamatorias agudas en las leptomeninges y los espacios perivascuales. La cerebritis focal es infrecuente.

**Inmunidad.** Los antígenos no-LOS parecen impulsar la maduración de las células dendríticas, que es requerida para iniciar la respuesta inmunitaria adaptativa. La producción de IL-12 en respuesta a los lipooligosacáridos meningocócicos produce una respuesta de linfocitos cooperadores de tipo 1 (Th-1). Los anticuerpos bactericidas producidos se dirigen contra el polisacárido capsular, las proteínas de la membrana externa y los antígenos LOS. Las respuestas e IgM, IgG e IgA se inducen en unas pocas semanas tras la colonización nasofaríngea. La mayor parte de las personas desarrollan una inmunidad natural frente a *N. meningitidis* tras sufrir colonizaciones repelidas por diferentes serogrupos o serosubtipos, o tras la colonización del aparato digestivo por enterobacterias poseedoras de antígenos con los que presentan una reactividad cruzada. La duración de estas respuestas de anticuerpos y el grado de memoria inmunológica inducido incluso por la infección no están claros.

Las exposiciones naturales cortinas pueden ayudar a mantener la inmunidad. La inmunidad mucosa puede ser más eficaz para prevenir la invasión de las células epiteliales que la colonización. Los niveles elevados de anticuerpos anticapsulares tras la vacunación se asocian a un menor estado de portador de cepas de los serogrupos de la vacuna.

Una elevada proporción de lactantes también es portadora de cepas no encapsuladas y no patógenas de *N. lactamica*, lo que contribuye al desarrollo de inmunidad frente al meningococo. El efecto protector de las IgG de origen materno se pierde a lo largo de los tres primeros meses de vida, lo que explica la elevada frecuencia de enfermedad invasiva en el resto del período de lactancia.

**Factores del huésped.** Las personas que padecen un déficit primario del sistema del complemento presentan un riesgo superior de desarrollar la enfermedad meningocócica, lo que subraya el importante papel que posee el complemento en la defensa del huésped frente al meningococo. Un 50-60% de los pacientes con déficit de properdina, de factor D o de otros componentes terminales de la cascada del complemento padecerán infecciones bacterianas graves causadas sobre todo por *N. meningitidis*. Algunos estudios sugieren, de manera errónea, que las manifestaciones clínicas de la enfermedad en pacientes con déficit del complemento son menos graves que en pacientes que poseen un sistema del complemento intacto. La reurrencia de la enfermedad es más frecuente si existen deficiencias de los componentes terminales del sistema de complemento que con déficit de properdina. También existe un riesgo mayor en los pacientes con déficit adquiridos del complemento, como en el síndrome nefrótico, el lupus eritematoso sistémico o la insuficiencia hepática. La prevalencia de déficit del sistema del complemento en los pacientes con infecciones meningocócicas es muy superior en los niños >5 años en comparación con los niños de menor edad. La mayoría de los casos que se producen en personas con déficit del complemento aparecen durante la parte final de la infancia o en la edad adulta, cuando las tasas de portador tienden a ser superiores.

Otros factores del huésped que pueden influir en la gravedad y el pronóstico de la enfermedad meningocócica son los polimorfismos de la IL-1, los antagonistas de los receptores de IL-1, la lectina fijadora de mañosa y genes del receptor Fe (sobre todo el receptor de Fe y IIA-R/R131), el TLR4, las regiones promotoras de los genes que codifican el TNF $\alpha$  y el activador-inhibidor-1 de! plasminógeno, y posiblemente los componentes de varias vías de activación del NF-KB. La posible interacción de algunos polimorfismos del receptor Fe con alelos específicos de IL-10 sugiere que la combinación de alelos en genes diferentes puede justificar las variaciones de la expresión de la enfermedad. La presencia de factor V de Leiden contribuye a exacerbar la púrpura fulminante meningocócica pero no afecta a la mortalidad.

El antígeno capsular del grupo B está compuesto de un homopolímero de ácido siálico que no despierta una respuesta inmunitaria importante en el ser humano debido en parte a las similitudes estructurales existentes con las moléculas de adhesión de las células neurales de los mamíferos. Dicho antígeno tampoco activa la vía alternativa del complemento en el ser humano, que constituye una pieza fundamental de la respuesta inmunitaria innata y es esencial en la protección frente a infecciones para las que no se posee anticuerpos específicos. Esto puede explicar en parte la mayor prevalencia de enfermedad meningocócica causada por el serogrupo B en los niños pequeños.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El espectro de manifestaciones clínicas de la enfermedad meningocócica puede variar desde la fiebre y la bacteriemia oculta (v. cap. 175) hasta la sepsis, el shock (v. cap. 176) y la muerte. La enfermedad meningocócica puede presentar diferentes cuadros, entre los que se incluyen la bacteriemia sin sepsis, la meningococemia (sepsis) sin meningitis y la meningitis con o sin meningococemia. Al menos un 80% de los casos presenta signos clínicos evidentes. La bacteriemia meningocócica oculta se presenta a menudo como un síndrome febril con o sin síntomas asociados, como si de una infección viral leve se tratase. La curación puede ocurrir sin haber instaurado un tratamiento antibiótico, pero el 58% de los casos desarrollará meningitis. *N. meningitidis* se aísla en la sangre en alrededor del 66% de los casos, del líquido cefalorraquídeo (LCR) en el 50% y del líquido articular en el 1%.

**Meningococemia aguda.** En las fases iniciales puede remedar un proceso viral con faringitis, fiebre, mialgia, debilidad, vómitos; diarrea y/o cefalea (tabla 190-1). Se puede observar una erupción maculopapular en alrededor del 7% de los casos, por lo general antes de desarrollar las ma-



TABLA 190-1. Frecuencia en función de la edad de las características clínicas de la enfermedad meningocócica antes del ingreso hospitalario

|                              | <1 AÑO | 1-4 AÑOS | 5-14 AÑOS | 15-16 AÑOS |
|------------------------------|--------|----------|-----------|------------|
| CARACTERÍSTICAS PRECOCES (%) |        |          |           |            |
| Dolor en la pierna           | 5,1    | 30,6     | 62,4      | 53,3       |
| Sed                          | 3,4    | 6,4      | 11,4      | 12,6       |
| Diarrea                      | 9,9    | 7,8      | 3,1       | 5,5        |
| Coloración cutánea anómala   | 20,6   | 16,8     | 18,5      | 19         |
| Dificultad respiratoria      | 16,2   | 9,7      | 7,1       | 12,1       |
| Frialdad de manos y pies     | 44     | 46,7     | 34,9      | 44,4       |
| CARACTERÍSTICAS CLÁSICAS (%) |        |          |           |            |
| Exantema hemorrágico         | 42,3   | 64,2     | 69,8      | 65,9       |
| Dolor o rigidez de nuca      | 15,5   | 28,1     | 45,9      | 52,9       |
| Fotofobia                    | 24,5   | 24,1     | 26,4      | 35,5       |
| Fontanela prominente         | 11,5   | n/d      | n/d       | n/d        |
| CARACTERÍSTICAS TARDÍAS (%)  |        |          |           |            |
| Confusión o delirio          | n/d    | 42,8     | 49,4      | 47,6       |
| Convulsiones                 | 8,9    | 12,8     | 7,8       | 7,3        |
| Pérdida de conocimiento      | 7      | 9,1      | 5,9       | 15,1       |

De Thompson MJ, Ninis N, Perera R y cols.: Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents, *J S t c e f* 2006;367:397-403. n/d, No disponible.

nifestaciones más graves. El dolor de las extremidades, las mialgias o la negativa a caminar aparecen en numerosas ocasiones y son los síntomas principales en el 7% de los casos en los que no se sospecha por lo demás. La frialdad de las manos y una coloración cutánea anómala también son signos precoces. En los casos fulminantes la enfermedad progresa con rapidez, en cuestión de horas, hacia el shock séptico, que se caracteriza por petequias y púrpura (**púrpura fulminante**), hipotensión, CID, acidosis, hemorragia suprarrenal, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca y coma (fig. 190-1). Se puede acompañar o no de meningitis.

El cuadro clínico más frecuente es la **meningitis meningocócica**, que es distinguible de otras causas de meningitis bacteriana (v. cap. 602.1). Suele cursar con cefalea, fotofobia, letargo, vómitos, rigidez de nuca y otros signos de irritación meníngea. Las convulsiones y otros signos neurológicos focales son más frecuentes en la meningitis causada por el neumococo o por *Haemophilus influenzae* tipo b que en la meningitis meningocócica. Puede haber un cuadro parecido a una meningoencefalitis y puede asociarse a edema rápidamente progresivo, que puede ser más habitual en la infección por el serogrupo A.

En un grupo de 402 niños menores de 21 años de 3 series de enfermedad meningocócica invasiva aparecida de 1980 a principios de la década de 2000, alrededor del 81% se presentó con fiebre, el 41% con hipotensión o disminución de la perfusión periférica y el 50% petequias y/o púrpura. El 16% desarrolló una púrpura fulminante. Otros signos y síntomas presentes fueron vómitos (34%), letargo (30%), irritabilidad (21%), diarrea (6%), rinorrea (10%), convulsiones (6%) y artritis séptica (8%). El 8% de los casos al inicio del cuadro presentaba signos radiológicos de neumonía en una de las series. En el 26% de los niños se requirió ventilación mecánica y en el 35% soporte vasopresor. En el 4-6% de los casos se produjo artritis no supurada. Las manifestaciones clínicas menos frecuentes de la enfermedad son endocarditis, pericarditis purulenta, neumonía, endoftalmítis, linfadenitis mesentérica, osteomielitis, sinusitis, otitis media y celulitis periorbitaria. La conjuntivitis purulenta primaria puede llegar a ser invasiva. Un 15% de los casos de neumonía meningocócica tiene derrame o empiema pleural. Las infecciones del tracto genitourinario por *N. meningitidis* son raras, pero puede haber uretritis, cervicitis, vulvovaginitis y proctitis.

**Meningococemia crónica.** Es menos frecuente y se caracteriza por la presencia de fiebre, aspecto no tóxico, artalgias, cefalea y una erupción similar a la observada en la infección gonocócica diseminada. Los síntomas son intermitentes. La duración media de la enfermedad es de 6-8 semanas. Los hemocultivos pueden ser negativos inicialmente. Los casos que no reciben tratamiento pueden desarrollar meningitis.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico definitivo de la enfermedad meningocócica se establece tras el aislamiento del microorganismo de cualquier fluido corporal que normalmente sea estéril como la sangre, el LCR o el líquido sinovial. El aislamiento de la nasofaringe no es diagnóstico de

enfermedad invasiva. Se realiza habitualmente a partir de la sangre o del LCR. Los cultivos suelen ser negativos cuando el paciente ha recibido tratamiento antibiótico previo. A veces es posible identificar meningococos en los cultivos o en las tinciones de Gram de las lesiones petequiales o papulares. Ocasionalmente se pueden observar bacterias en la tinción de Gram de la capa leucocítica de sangre centrifugada.

En la meningitis, las características clínicas y morfológicas del LCR son las propias de la meningitis bacteriana aguda (v. cap. 602.1). Los cultivos de LCR de los pacientes con meningococemia sin pleocitosis del LCR ni signos clínicos de meningitis a veces son positivos. Las muestras de LCR en las que aparecen microorganismos gramnegativos en ocasiones tienen un cultivo negativo. Los neumococos muy decolorados pueden ser confundidos con meningococos en las tinciones de Gram, por lo que el tratamiento empírico no debe basarse sólo en este tipo de tinción.

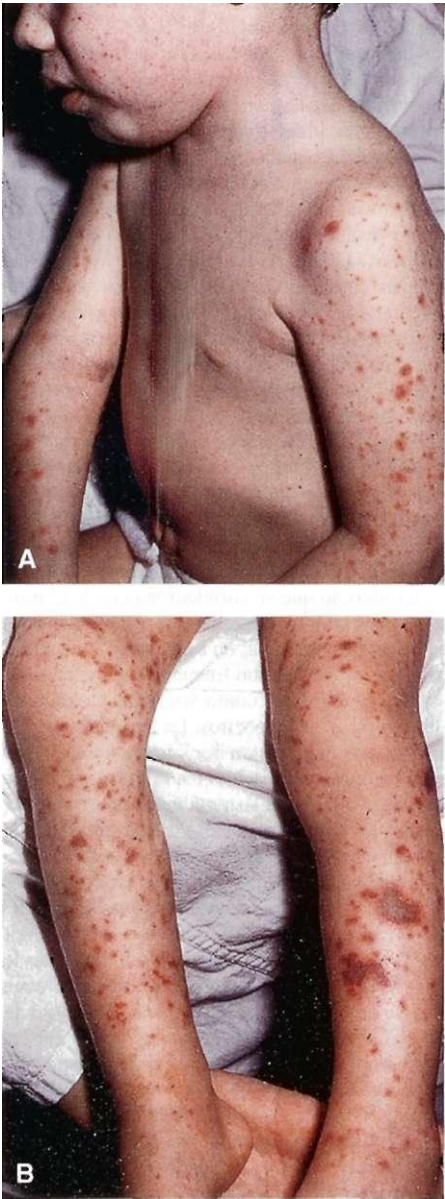


Figura 190-1. Infección meningocócica. A, Meningococemia con una llamativa afectación de las extremidades y con respeto relativo de la superficie corporal del niño. B, Esta imagen muestra las extremidades inferiores del mismo paciente. (De la American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.ª ed. Elk Grove Village, Illinois, American Academy of Pediatrics, 2006, Atlas 7.)



La detección de antígenos polisacáridos capsulares en el LCR con aglutinación rápida en látex apoya el diagnóstico en los casos con clínica compatible con el diagnóstico de enfermedad meningocócica. Estas pruebas son más útiles cuando los resultados son positivos en pacientes infectados en tratamiento parcial y con cultivos negativos. Las pruebas antigénicas que emplean suero u orina no son útiles. Las pruebas antigénicas rápidas no son fiables para diagnosticar infecciones por cepas del serogrupo B por la existencia de reacciones cruzadas con otras bacterias (*Escherichia coli* antígeno K1). La detección del meningococo en la sangre y en el LCR por la reacción en cadena de la polimerasa se emplea con fines clínicos en el Reino Unido pero no en Estados Unidos en la actualidad. En el futuro se espera la generalización de este método.

Otros hallazgos de laboratorio son leucocitopenia o leucocitosis (a menudo con neutrofilia y cayados), trombocitopenia, proteinuria y hematuria. Con frecuencia existe elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C reactiva, hipoalbuminemia, hipocalcemia y acidosis metabólica (a menudo con un aumento de los niveles de lactate). Los pacientes con CID tienen disminución del nivel sérico de protrombina y de fibrinógeno, y prolongación de las pruebas de coagulación.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** La enfermedad meningocócica puede presentarse de forma similar a la sepsis o la meningitis causada por muchas otras bacterias grampositivas, *S. pneumoniae*, *S. aureus* o estreptococos del grupo A; la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la ehrlichiosis, el tífus epidémico o la endocarditis bacteriana. Se debe descartar una encefalitis de origen vírico o de otra etiología. Otras enfermedades que poseen algunas características en común con la infección meningocócica son las vasculitis autoinmunitarias (en especial la púrpura de Schönlein-Henoch), la enfermedad del suero, el síndrome hemolítico-tóxico, la enfermedad de Kawasaki, la púrpura trombocitopénica idiopática, las erupciones de origen medicamentoso y la intoxicación por algunos venenos. Las infecciones graves por echovirus (en especial por los tipos 6, 9 y 16), coxsackievirus (principalmente los tipos A2, A4, A9 y A16) y otros tipos de virus, también pueden presentarse inicialmente de forma que hagan sospechar una infección meningocócica.

En las infecciones víricas o por estreptococos del grupo A suele verse una erupción petequeal benigna. Las erupciones no petequiales blanquecinas observadas en ciertas infecciones meningocócicas pueden ser confundidas al principio con un exantema de origen vírico.

**TRATAMIENTO.** El fármaco de elección en los pacientes hospitalizados sigue siendo la penicilina G (250.000-400.000 U/kg/24 h, cada 4-6 horas, por vía i.v.). La cefotaxima (200 mg/kg/24 h) o la ceftriaxona (100 mg/kg/24 h) son alternativas aceptables y se suelen emplear como parte del tratamiento empírico inicial. El tratamiento en los niños suele mantenerse 5-7 días.

El tratamiento precoz de las infecciones meningocócicas puede prevenir la aparición de secuelas graves, aunque no siempre es posible identificar a tiempo a estos pacientes en ausencia de signos cutáneos de la enfermedad. La presencia de fiebre elevada y leucocitosis con neutrofilia y cayados es frecuente en los niños mayores y en los adolescentes sin otros signos de sospecha de infección meningocócica. Durante los brotes de infección meningocócica se puede valorar la instauración del tratamiento empírico de modo ambulatorio en pacientes seleccionados y en los niños con erupción petequeal sin toxemia. Un elevado porcentaje de estos casos no presenta una infección meningocócica. Antes de iniciar el tratamiento se deben practicar hemocultivos.

Se han detectado cepas de *N. meningitidis* parcialmente resistentes a la penicilina (concentración inhibitoria mínima de penicilina de 0,1-1, [lg/ml] en Europa, África, Canadá y Estados Unidos. La pérdida de sensibilidad a la penicilina se cree que se debe en parte a alteraciones de la proteína 2 fijadora de penicilina. En el año 1991 estas cepas representaban alrededor del 4% de los aislamientos en Estados Unidos. Este grado de resistencia a la penicilina no parece afectar a la respuesta al tratamiento. Las cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa siguen siendo extremadamente infrecuentes. Aunque no está indicado realizar pruebas rutinarias de sensibilidad a los antibióticos en los meningococos aislados en Estados Unidos por el momento, sigue siendo necesario mantener un nivel continuado de alerta.

Las medidas de soporte óptimas (v. cap. 68) son una parte fundamental del tratamiento. Se han propuesto muchos tratamientos complementarios, pero ninguno ha demostrado grandes beneficios en los niños por el momento. La proteína bactericida/de incremento de la permeabilidad (BPI) recombinante puede reducir las complicaciones en los casos gra-

ves, pero se requieren más estudios. La BPI está presente en los neutrófilos, neutraliza la endotoxina y puede atenuar las cascadas inflamatoria y de la coagulación. La proteína C es un anticoagulante natural que también reduce la respuesta inflamatoria y cuyos niveles se encuentran disminuidos durante la CID. En 2005 se interrumpió un ensayo clínico con tratamiento mediante proteína C activada para la sepsis grave en niños, debido a un aparente aumento del riesgo de hemorragia intracraneal asociado a su empleo. Otros agentes fibrinolíticos, anticoagulantes y vasodilatadores han sido empleados con diferente éxito en informes anecdóticos. En el futuro se debe evaluar si la combinación de estos tratamientos puede resultar de utilidad en casos seleccionados.

La mayoría de los niños que no requieren intubación o soporte vasopresor responden con facilidad a la combinación de antibióticos y tratamiento sintomático y mejoran clínicamente en 24-72 horas. Los que requieren ventilación mecánica y otras intervenciones de cuidados críticos suelen tener una evolución mucho más prolongada y complicada que puede requerir una hospitalización de varias semanas. Los niños con las formas graves de la enfermedad que responden mal al tratamiento agresivo mediante la reposición de líquidos o medidas inotrópicas pueden sufrir una insuficiencia suprarrenal que se beneficia de la administración de hidrocortisona. La oxigenación mediante membrana extracorpórea se ha empleado con un éxito limitado.

**COMPLICACIONES.** Las complicaciones agudas se relacionan con la vasculitis, CID e hipotensión presentes en los casos graves de enfermedad meningocócica. Los infartos cutáneos focales son similares a las quemaduras y suelen cicatrizar, pero pueden infectarse de forma secundaria, dando lugar a una cicatrización exuberante que puede requerir injertos cutáneos. La gangrena de las extremidades que se observa en la púrpura fulminante puede requerir amputaciones. Durante la fase aguda de la infección se pueden producir diversas complicaciones, como hemorragia suprarrenal, endofalmitis, artritis, endocarditis, pericarditis, miocarditis, neumonía, absceso pulmonar, peritonitis e infartos renales. La CID generalizada puede originar necrosis avascular de las epífisis y defectos metafiso-epifisarios, que causan alteraciones del crecimiento y deformidades esqueléticas tardías.

La secuela neurológica más frecuente es la hipoacusia, que aparece en un 5-10% de los niños con meningitis en la mayoría de las series. En los casos más graves se puede producir una trombosis cerebral, arterial o venosa, que puede desencadenar un infarto cerebral. Es infrecuente que la meningitis se complique con un derrame o empiema subdural o con un absceso cerebral. Otras secuelas neurológicas infrecuentes son la ataxia, las convulsiones, la ceguera, las parálisis de los pares craneales, la hemiparesia o la tetraplejía y la hidrocefalia obstructiva. Esta última complicación se suele presentar unas 3-4 semanas después del inicio de la enfermedad.

Las complicaciones no supurativas de la enfermedad meningocócica se cree que están mediadas por inmunocomplejos y se presentan en los 4-9 días posteriores al inicio de la enfermedad. La artritis y la vasculitis cutánea (eritema nudoso) son los cuadros más frecuentes. La artritis suele ser mono u oligoarticular, afecta a articulaciones grandes y cursa con derrames estériles que responden a fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Las secuelas crónicas son poco frecuentes. Ya que la mayor parte de los pacientes con meningitis meningocócica están afebriles tras 1 semana de ingreso hospitalario, la persistencia o el recrudecimiento de la fiebre tras 5 días con antibióticos justifica la búsqueda de complicaciones mediadas por inmunocomplejos.

Durante la infección meningocócica son frecuentes las reactivaciones de infecciones por el virus del herpes simple (herpes labial primario).

**PRONÓSTICO.** La mortalidad de la enfermedad meningocócica invasiva sigue siendo de alrededor del 10% en Estados Unidos a pesar de los avances médicos. Las tasas de mortalidad son más elevadas entre los pacientes de 15-24 años. La mayoría de los fallecimientos se producen en las primeras 48 horas de hospitalización. Los factores indicativos de un mal pronóstico en el debut son hipotermia o fiebre extrema, hipotensión o shock, púrpura fulminante, convulsiones, leucopenia, trombocitopenia (CID), acidosis y niveles séricos elevados de endotoxina y de TNF- $\alpha$ . La presencia de petequias de menos de 12 horas de evolución en el momento del ingreso junto a la ausencia de meningitis y una velocidad de sedimentación globular baja o normal indican una progresión rápida y fulminante, así como un peor pronóstico.

En todas las personas que hayan tenido una infección meningocócica puede considerarse la realización de una detección selectiva de una deficiencia del complemento una vez resuelta la infección aguda, y debería realizarse en los niños mayores y adolescentes. Las infecciones recurrentes en personas con esta deficiencia también pueden ser graves.

**PREVENCIÓN.** Los contactos cercanos a un paciente con enfermedad meningocócica poseen un riesgo elevado de infección y deben ser vigilados estrechamente y buscar atención médica en caso de aparición de fiebre. Se debe administrar quimioprofilaxis precoz a los contactos expuestos en la familia, la guardería o el colegio y a aquellas personas en contacto con las secreciones orales del paciente en los 7 días anteriores al inicio de la enfermedad. No se recomienda la profilaxis de rutina en el personal médico, excepto en los casos en que haya habido exposición directa, como en las maniobras boca a boca, en una intubación o en las maniobras de aspiración anteriores al inicio del tratamiento antibiótico. A los niños se les puede administrar rifampicina (10 mg/kg v.o. cada 12 horas, un total de 4 dosis; dosis máxima: 600 mg; en los lactantes <1 mes la dosis es de 5 mg/kg/dosis) o ceftriaxona (dosis única de 125 mg i.m. en los niños <12 años y 250 mg en dosis única i.m. para los niños >12 años). En contactos a 18 años se administra ciprofloxacino (500 mg en dosis única, v.o.). La penicilina no elimina el estado de portador nasofaríngeo; los pacientes tratados con penicilina deben recibir profilaxis antes de abandonar el hospital. Los pacientes hospitalizados deben someterse a aislamiento respiratorio durante 24 horas desde el inicio del tratamiento. Todos los casos de enfermedad meningocócica probables o confirmados deben declararse a los organismos sanitarios competentes.

**Vacunación.** En Estados Unidos, la vacuna tetravalente compuesta por los polisacáridos capsulares de los meningococos del grupo A, C, Y y W135 (MPSV4) fue la primera vacuna antimeningocócica disponible hasta enero de 2005, cuando se aprobó una vacuna antimeningocócica conjugada proteica basada en el toxoide diftérico (MCV4) para su uso en personas de 1-55 años. La MPSV4 es inmunogénica en adultos, pero es menos fiable en los niños menores de 2 años. Sigue siendo la única vacuna aprobada en Estados Unidos para niños de 2-10 años y adultos mayores de 55 años. Alrededor del 75% de la enfermedad meningocócica en personas mayores de 11 años en Estados Unidos se debe a los serogrupos C, Y o W-135, por lo que la vacuna puede prevenirla.

Las vacunas MCV4 Y MPSV4 producen títulos similares de anticuerpos anticapsulares bactericidas contra cada uno de los 4 serogrupos presentes en las vacunas al mes de la vacunación (en los pacientes de la edad adecuada), con un incremento de 4 veces en el título con ambas en más del 90% de las personas vacunadas contra los serogrupos A, C y W-135 y más del 80% contra el serogrupo Y. Los títulos protectores (si: 128) se inducen en más del 97% de los receptores de cada vacuna contra los 4 serogrupos en los pacientes de la edad adecuada. La vacuna MVC4 causa fiebre transitoria y eritema, dolor o tumefacción locales con una frecuencia ligeramente superior que la MPSV4, lo que se atribuye al toxoide diftérico de la MCV4.

La eficacia de MPSV4 es igual o superior al 85% para los serogrupos A y C y probablemente sea similar para los serogrupos W-135 e Y. Se espera que la eficacia de MCV4 sea similar a la de MPSV4, pues los anticuerpos bactericidas confieren inmunidad y los títulos de dichos anticuerpos inducidos por la MCV4 no son inferiores a los inducidos por MPSV4. El uso de una vacuna conjugada CRM<sub>197</sub>, del serogrupo C de la difteria en el Reino Unido desde 1999 ha reducido la enfermedad por el serogrupo C en alrededor del 95% en los niños de ese país, y se han descrito resultados similares con el uso de esta vacuna en Québec. En el Reino Unido se ha demostrado un menor grado de portadores nasofaríngeos de las cepas del serogrupo C entre las personas vacunadas con la vacuna CRM197 del serogrupo C de la difteria e inmunidad comunitaria (inmunidad de grupo) entre los no vacunados.

La duración de la inmunidad obtenida por la vacuna MPSV4 es de al menos 3-5 años, de modo que puede considerarse la revacunación de las personas en las que persista el riesgo de infecciones meningocócicas pasado este período y que hayan recibido la vacuna. Se espera que la protección por la vacuna MCV4 sea más prolongada, pero la duración total y la posible necesidad de revacunación aún no se conocen. Las respuestas inmunitarias frente a las vacunas meningocócicas conjugadas pueden potenciarse (dependen de linfocitos T), mientras que las que aparecen contra la MPSV4 no lo son (independientes de linfocitos T). Las vacunas conjugadas parecen ser inmunógenas y seguras en lactantes,

pero no se han aprobado ni recomendado para ese grupo de edad en Estados Unidos.

Pueden elaborarse vacunas específicas de cepas si son necesarias para el control de brotes por el serogrupo B, pero no son eficaces contra otros serogrupos B, debido a la elevada frecuencia de transformación genética y a la variación antigénica resultante de *N. meningitidis*. Las estrategias genómicas y proteómicas destinadas a identificar antígenos candidatos son prometedoras para el desarrollo de vacunas eficaces contra un amplio espectro de cepas del serogrupo B.

La vacuna MCV4, en monodosis, es la opción preferida en Estados Unidos para personas de 11-55 años en quienes se recomienda la vacunación antimeningocócica. La vacuna MPSV4 sigue siendo una alternativa aceptable en este rango de edad cuando no se disponga de MCV4 y se recomienda en niños de 2-10 años y en adultos mayores de 55 años, hasta que se cuente con una evaluación más amplia y la aprobación de la vacuna MCV4 en esos grupos de edad. La vacuna monovalente conjugada CRM<sub>197</sub>, del serogrupo C de la difteria se usa actualmente en gran parte de Europa, Canadá, Australia y Brasil. Esta vacuna puede administrarse en una serie de 3 dosis a lactantes, comenzando a los 2 meses de edad, y se recomienda 1 dosis en personas a partir de 1 año.

La vacuna MCV4 se recomienda de forma rutinaria para todos los adolescentes a los 11-12 años en la consulta preadolescente, y a los adolescentes de 15 años o al comenzar la enseñanza secundaria si no se han vacunado previamente. El objetivo es la vacunación rutinaria de todos los adolescentes de 11 años, comenzando en 2008. La vacuna MCV4 y el refuerzo de la TDP (tétanos, difteria, tos ferina) debería administrarse a los adolescentes en la misma consulta si están indicadas. Si esto no es factible, pueden administrarse la MCV4 y la TDP de forma secuencial, con un intervalo mínimo de 1 mes entre ambas. La MCV4 también se recomienda en todos los alumnos universitarios de primer año que vayan a vivir en colegios mayores. En muchos de estos colegios y universidades, así como en algunos estados, es obligatoria la vacunación antimeningocócica de todos los alumnos de primer año. La MCV4 también está indicada para otros adolescentes; que deseen disminuir el riesgo de contraer la enfermedad meningocócica.

Las vacunas meningocócicas tetravalentes también se recomiendan en los niños estadounidenses a partir de los 2 años que tengan asplenia anatómica o funcional, o deficiencias de componentes del sistema del complemento que impidan la formación del complejo de ataque terminal, o si se prevé un viaje a zonas con tasas hiperendémicas o epidémicas de infección meningocócica, como el África subsahariana durante la estación de diciembre-junio. Puede consultarse más información en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en la página de Internet <http://cdc.gov/travel>. Las vacunas antimeningocócicas también se emplean de forma rutinaria en los reclutas militares estadounidenses y para controlar los brotes locales persistentes de enfermedad meningocócica causados por serogrupos de la vacuna.

Se han descrito casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) que presentaban una relación temporal con la administración de la vacuna antimeningocócica, aunque la tasa entre los receptores de la vacuna es similar a la de la población general (v. cap. 615). Las personas con diagnóstico previo de SGB no deberían recibir la vacuna antimeningocócica conjugada.

American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Prevention and control of meningococcal disease: Recommendations for use of meningococcal vaccines in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;116:496-505.

Branco RG, Russell RR: Should steroids be used in children with meningococcal shock? *Arch Dis Child* 2005;90:1195-1196.

Centers for Disease Control and Prevention: Update: Guillain-Barre syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine-United States, June 2005-September 2006.

Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005;54(RR-7):1-17.

De Wals P, Ceceuninck G, Boulianne N, et al: Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2004;292:2492-2494.

Emonts M, Elazzelzet JA, de Groot R, et al: Elongated genetic determinants of *Neisseria meningitidis* infections. *Lancet Infect Dis* 2003;3:565-577.

- Fijen CAP, Kuijper FJ, de Bult MT, et al: Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 1999;28:98-105.
- Gardner P: Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med* 2006;355:1466-1473.
- Hart CA, Thompson APJ: Meningococcal disease and its management in children. *BMJ* 2006;333:685-690.
- Inkelis SH, O'Leary D, Wang VJ, et al: Fxremity pain and refusal to walk in children with invasive meningococcal disease. *Pediatrics* 2002;110:e3.
- Kaplan SL, Schutz GF, Leake JAD, et al: Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics* 2006; 118:e979-e984.
- Levin M, Quint PA, Goldstein B, et al: Recombinant bactericidal/permeability-increasing protein (rBPI) as adjunctive treatment for children with severe meningococcal sepsis: A randomized trial. *Lancet* 2000;356:961-967.
- Mathew S, Overturf GD: Complement and properdin deficiencies in meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:255-256.
- Nascimento-O'Arvalho CM, Moreno-Carvalho OA: Changing the diagnostic framework of meningococcal disease. *Lancet* 2006;367:371-372.
- Nathan N, Borel T, Djibo A, et al: (Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: A randomized non-inferiority study. *Lancet* 2005;366:308-313.
- Nathan N, Faust SN, Levin M: Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicemia. *Arch Dis Child* 2003;88:601-607.
- Ramsey ML, Andrews NJ, Trotter CL, et al: Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: Database analysis. *Br Med J* 2003;326:365-366.
- Sharif A, Sorvillo F, Redclings MI, et al: Population-based analysis of meningococcal disease mortality in the United States 1990-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:191-194.
- Thompson JVI, Ninis N, Percera R, et al: Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006;367:397-403.
- Welch SB, Nadel S: Treatment of meningococcal infection. *Arch Dis Child* 2003;88:608-614.
- Yazdankhah S, Caugant DA: *Neisseria meningitidis*: An overview of the carriage state. *Med Microbiol* 2004;54:821-832.

## Capítulo 191 ■ *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) Toni Darville

*Neisseria gonorrhoeae* produce varias formas de gonorrea, una infección de las mucosas del aparato genitourinario y con menor frecuencia de la mucosa del recto, oroláringe y conjuntiva. De las enfermedades transmisibles que se declaran a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos el número de casos de gonorrea, transmitida por contacto sexual o vía perinatal, ocupa el segundo puesto, sólo superada por las infecciones debidas a clamidias. Esta elevada prevalencia y la aparición de cepas resistentes a los antibióticos son las causas de la elevada morbilidad de la enfermedad en la población adolescente.

**ETIOLOGÍA.** *N. gonorrhoeae* es un diplococo intracelular gramnegativo, aerobio, sin movilidad, no formador de esporas y con superficies adyacentes aplanadas. El crecimiento óptimo tiene lugar a 35-37 °C y a un pH de 7,2-7,6, en una atmósfera con dióxido de carbono al 3-5%. La muestra se debe inocular de inmediato en un medio de transporte especializado o en el medio de Thayer-Martin modificado, húmedo y fiesco, ya que los gonococos no toleran la desecación. El medio de Thayer-Martin contiene agentes antimicrobianos que inhiben el crecimiento de la flora saprofita, más resistente, presente en las muestras clínicas y que podría invadir e impedir el crecimiento del gonococo. La identificación de presunción se puede basar en el aspecto de las colonias, en la tinción de Gram y en la producción de citocromo oxidasa. Los gonococos se diferencian de otras especies de *Neisseria* porque fermentan la glucosa pero no la maltosa, la sacarosa o la lactosa. Se pueden observar diplococos gramnegativos en el material infectado, a menudo en el interior de los leucocitos polimorfonucleares.

Como todas las bacterias gramnegativas, *A. gonorrhoeae* posee una envoltura celular compuesta por una membrana citoplasmática interna, una

capa intermedia de peptidoglicano y una membrana externa. La membrana externa contiene lipooligosacáridos (endotoxina), fosfolípidos y diversas proteínas que contribuyen a la adherencia celular, a la invasión tisular y a la resistencia frente a las defensas del huésped. Los dos sistemas principales que se emplean para caracterizar las distintas cepas de gonococo son el auxotipo y el serotipo. El auxotipo se basa en los requerimientos, genéticamente estables de las cepas, de nutrientes específicos o de cofactores que condicionan el crecimiento de las bacterias en distintos medios definidos por su composición química. El sistema más empleado para diferenciar serotipos se basa en la porina, una proteína trimérica de la membrana externa que conforma gran parte de la estructura de cubierta del gonococo. Los anticuerpos generados frente a la Por se han empleado para serotipificar a los gonococos (p. ej., PorTA-4 y PorIB-12), y se cree que los cambios en las proteínas porina presentes en una misma comunidad son debidos, en parte, a una presión inmunitaria selectiva.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La infección por *A. gonorrhoeae* ocurre sólo en seres humanos. El microorganismo está presente en exudados y secreciones de las mucosas infectadas y se transmite por contacto directo, por ejemplo, sexual o durante el parto, y raramente a través de fomites. Las infecciones gonocócicas en el recién nacido se suelen adquirir durante el parto. La gonorrea es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en niños que han sufrido abuso sexual. Pocas veces *N. gonorrhoeae* se transmite entre los niños por juegos sexuales, pero es probable que el paciente índice sea víctima de abuso sexual. También es infrecuente que las infecciones gonocócicas en los niños se adquieran en el ámbito familiar por la exposición a un cuidador infectado. En estos casos se debe considerar seriamente la posibilidad de un abuso sexual.

En Estados Unidos el número de casos declarados de gonorrea aumentó ininterrumpidamente en el período 1964-1977, fluctuó en la primera parte de la década de 1980 y aumentó hasta 1987, cuando se notificaron 323 casos/100.000 habitantes. Las cifras disminuyeron anualmente de 1987 a 1996, cuando se notificaron 123 casos/100.000 habitantes. Después se han producido fluctuaciones cada año, con una cifra de 125/100.000 en 2002. La disminución de la prevalencia de la gonorrea puede atribuirse a las recomendaciones de los CDC de emplear sólo agentes antimicrobianos de alta eficacia en su tratamiento. La incidencia de gonorrea es más elevada entre personas promiscuas menores de 24 años, que habitan en núcleos urbanos densamente poblados y que no toman medidas de protección durante la práctica sexual. Últimamente se está observando un aumento de la prevalencia de la gonorrea en los varones que mantienen relaciones homosexuales. Entre los factores de riesgo se incluyen la raza distinta a la blanca, la homosexualidad, la promiscuidad, la prostitución, la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual (ETS), el estado civil soltero, la pobreza y el no usar preservativos. Las técnicas de auxotipificación y de serotipificación, junto a los más recientes métodos de tipificación molecular, se han empleado para analizar la extensión de una misma cepa de *A. gonorrhoeae* en una comunidad.

El mantenimiento y la extensión posterior de las infecciones gonocócicas en una comunidad requieren la existencia de un grupo central de riesgo elevado, hiperendémico, como las prostitutas o los adolescentes promiscuos. Lo anterior se explica porque la mayor parte de las personas con gonorrea interrumpen su actividad sexual y buscan asistencia médica, a menos que por necesidades económicas u otros factores (p. ej., drogadicción) mantengan sus hábitos sexuales. Por tanto, muchos transmisores centrales pertenecen a un subgrupo de personas infectadas asintomáticas o que ignorando sus síntomas continúan siendo sexualmente activos. Esto subraya la importancia de buscar y tratar a los contactos sexuales de las personas infectadas que solicitan asistencia médica.

La infección gonocócica en los recién nacidos suele ocurrir por exposición en el parto a los exudados infectados del cuello uterino materno. La infección aguda comienza 2-5 días después del parto. La incidencia de la infección neonatal depende de la prevalencia de la infección gonocócica en las mujeres embarazadas, de la búsqueda y detección de infección gonocócica en la etapa prenatal y de la profilaxis oftálmica neonatal.

**ETIOPATOGENIA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA.** *A. gonorrhoeae* infecta principalmente los epitelios cilíndricos; los epitelios escamosos estratificados son relativamente resistentes a la invasión. La invasión de las mucosas por los gonococos desencadena una inflamación local que da lugar a un exudado purulento de leucocitos polimorfonucleares, suero y epitelio descamado. El lipooligosacárido del gonococo (endotoxina) fie-

ne efecto citotóxico directo, paralizando el movimiento de los cilios mucosos y provocando la pérdida de las células epiteliales ciliadas. Tras atravesar la barrera mucosa, el lipooligosacárido se une a anticuerpos bactericidas IgM y a factores del complemento séricos, con una respuesta inflamatoria aguda en el espacio subepitelial. La citotoxicidad de las infecciones gonocócicas se cree que se encuentra mediada por el factor de necrosis Inmortal y por otras citocinas.

Los gonococos pueden ascender por el aparato genitourinario, produciendo uretritis o epididimitis en los varones pospúberes, y endometritis aguda, salpingitis y peritonitis, que en conjunto forman parte de la enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) aguda en las mujeres pospuberales. La perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) se produce tras la diseminación peritoneal desde las trompas de Falopio hasta la cápsula hepática. Los gonococos, tras invadir los vasos linfáticos y los vasos sanguíneos, pueden producir una linfadenopatía inguinal, abscesos perineales, perianales, isquiorrectales o periprostáticos o bien una infección gonocócica diseminada (IGD).

Varios factores de virulencia del gonococo y del estado inmunitario del huésped influyen en la penetración de las barreras mucosas y las subsiguientes manifestaciones de la infección local y sistémica. La presión selectiva de las distintas mucosas probablemente cause los cambios en la membrana externa del microorganismo, entre los que se incluyen la expresión de distintas variantes de pilis, proteínas de opacidad (Opa, antes proteína II) y lipooligosacáridos. Estas variaciones pueden aumentar la adhesividad del gonococo, su capacidad invasiva, su poder de replicación y la evasión de la respuesta inmunitaria del huésped.

Para que la infección tenga lugar los gonococos deben adherirse primero a las células del huésped. Una proteasa de IgA presente en el gonococo inactiva la IgA 1 mediante la escisión de la molécula a través de su región bisagra; este mecanismo puede ser importante para la colonización e invasión de la superficie de las mucosas del huésped. Los gonococos se adhieren a las microvellosidades de las células epiteliales no ciliadas a través de unas estructuras filamentosas compuestas de proteínas denominadas pilis que se extienden a partir de la pared celular. Se cree que los pilis median en la protección del gonococo frente a la fagocitosis y a la destrucción mediada por el sistema del complemento. Los pilis sufren variaciones antigénicas de alta frecuencia, contribuyendo a la defensa del gonococo frente a la respuesta inmunitaria del huésped y proporcionando ligandos específicos para unirse a diversos receptores celulares. Las proteínas de opacidad, que en la mayor parte de los casos confieren un aspecto opaco a las colonias, se cree que también actúan como ligandos que favorecen la adherencia a las células del ser humano. Los gonococos que expresan determinadas proteínas Opa se adhieren y son fagocitados por los neutrófilos humanos en ausencia de suero.

Otras variaciones fenotípicas que tienen lugar como respuesta a las condiciones adversas del medio también contribuyen a la capacidad de producir infecciones del gonococo. Entre estas variaciones se incluyen las proteínas quelantes del hierro que se fijan a la transferrina o a la lactoferrina, ciertas proteínas que se expresan en condiciones anaerobias, y la síntesis de proteínas mediada por el contacto con las células epiteliales. Los gonococos pueden crecer in vivo en condiciones anaerobias o en ambientes con una falta relativa de hierro.

Aproximadamente 24 horas después de la unión, la célula epitelial sufre una invaginación de su superficie, englobando al gonococo en el interior de una vacuola fagocítica. Se cree que este fenómeno está mediado por la inserción de la proteína I de la membrana externa del gonococo en el interior de la célula huésped y la subsiguiente alteración de la permeabilidad de la membrana celular. A continuación, las vacuolas fagocíticas liberan gonococos al espacio subepitelial por medio de exocitosis. Los microorganismos viables pueden entonces producir formas locales de enfermedad gonocócica (salpingitis) o bien diseminarse al torrente sanguíneo o a los vasos linfáticos.

Las IgG e IgM séricas dirigidas contra las proteínas y los lipooligosacáridos del gonococo contribuyen a la lisis bacteriana mediada por el complemento. Puede existir una resistencia sérica permanente a estos anticuerpos bactericidas, probablemente debida a un tipo específico de proteína porina expresada por los gonococos (la mayor parte poseen la proteína PorA), siendo estas cepas las que a menudo causan las formas diseminadas de la enfermedad. *N. gonorrhoeae* disminuye la eficacia del complemento y altera las respuestas inflamatorias tras infecciones en el ser humano. Las cepas que se asocian con la IGD por lo

general no se destruyen por la acción del suero normal (son suero-resistentes), inactivan más C3b, producen menos C5a y dan lugar a una menor respuesta inflamatoria local. Las cepas causantes de la EPI son suero-sensibles, inactivan una menor cantidad de C3b, generan más C5a y desencadenan una mayor respuesta inflamatoria local. Los anticuerpos IgG dirigidos contra la proteína modificable por reducción (Rmp) gonocócica bloquean la destrucción de *N. gonorrhoeae* mediada por el complemento. Los anticuerpos bloqueantes anti-Rmp pueden presentar especificidad frente a ciertas secuencias de las proteínas de la membrana externa comunes con otras especies de *Neisseria* o de *Enterobacteriaceae*, y/o pueden dirigirse a una única secuencia específica proximal del bucle de cisteína de la Rmp. Los anticuerpos preexistentes dirigidos contra la Rmp facilitan la transmisión de la infección gonocócica en las mujeres expuestas; la Rmp se encuentra muy conservada en *N. gonorrhoeae* y una de sus funciones puede ser bloquear las defensas de las mucosas. Los mecanismos de adaptación de los gonococos, incluidos la sialilación de los lipooligosacáridos, el aumento de producción de catalasa y las variaciones de la expresión de las proteínas de superficie, parecen importantes para evitar ser destruidos por los neutrófilos.

Ciertos factores del huésped influyen sobre la incidencia y las manifestaciones de la infección gonocócica. Las niñas prepuberales son susceptibles a contraer vulvovaginitis y casi nunca padecen salpingitis. *N. gonorrhoeae* infecta epitelios no queratinizados, y el delgado epitelio vaginal, no queratinizado, junto al pH alcalino de la secreción mucosa vaginal predisponen a este grupo de edad a padecer infecciones del aparato genital inferior. La queratinización del epitelio vaginal inducida por estrógenos que se ve en recién nacidas y en las mujeres maduras favorece la resistencia frente a la infección. Las mujeres pospuberales son más susceptibles a padecer salpingitis, especialmente en la menstruación, cuando la menor actividad bactericida del moco cervical y el reflujo de sangre desde la cavidad uterina hacia las trompas de Falopio facilitan el paso de los gonococos a la porción superior del aparato reproductor.

Las poblaciones con riesgo de padecer una IGD son los portadores asintomáticos, los neonatos, las mujeres durante la menstruación, el embarazo y el puerperio, los homosexuales y los huéspedes inmunodeprimidos. El estado de portador asintomático implica el fracaso del sistema inmunitario del huésped en el reconocimiento del gonococo como un patógeno y/o la capacidad del gonococo para evitar ser destruido. La colonización faríngea es un factor de riesgo de sufrir una IGD. El porcentaje elevado de infecciones asintomáticas en la gonorrea faríngea puede justificar este fenómeno. Las mujeres tienen mayor riesgo de sufrir IGD en la menstruación, el embarazo y el puerperio, tal vez por la mayor descamación del epitelio endocervical y por la menor actividad bactericida de la peroxidasa del moco cervical durante estos períodos. La ausencia de anticuerpos IgM bactericidas en los neonatos se cree que es la causa de la mayor susceptibilidad de los neonatos a la IGD. Los pacientes con deficiencias de los componentes terminales del sistema del complemento (C5-C9) tienen un riesgo considerable de desarrollar episodios recurrentes de IGD.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El espectro de presentaciones clínicas de la gonorrea puede variar desde un estado de portador asintomático hasta la infección sistémica diseminada, pasando por las características infecciones urogenitales localizadas (v. cap. 119).

**Gonorrea asintomática.** La incidencia de esta forma de gonorrea en los niños no ha sido determinada. Se han aislado gonococos de la orofaringe de niños de corta edad que han sufrido abusos sexuales por parte de un contacto masculino; no suelen cursar con síntomas orofaríngeos. La mayor parte de las infecciones del aparato genital son asintomáticas en los niños. Sin embargo, hasta el 80% de las mujeres sexualmente maduras con infecciones gonorreicas urogenitales se encuentran asintomáticas en poblaciones donde la mayor parte de las infecciones se detectan a través de pruebas de detección selectiva u otro tipo de tácticas para descubrir nuevos casos. Esto contrasta con los varones, que son asintomáticos sólo en el 10% de los casos. El 40-60% de las mujeres con infección gonocócica urogenital son portadoras rectales asintomáticas de *N. gonorrhoeae*. La mayor parte de las personas con cultivos rectales positivos se encuentran asintomáticas. La mayoría de las infecciones faríngeas gonocócicas cursa de modo asintomático. Es tema de discusión la importancia de documentar las infecciones faríngeas. La mayor parte de los casos se resuelven espontá-



neamente, la transmisión a otros pacientes a partir de la faringe es poco frecuente y pocas veces la faringe es el único lugar donde reside la infección. Sin embargo, la infección faríngea asintomática puede producir una infección sistémica y en ocasiones es la fuente de transmisión a otros contactos sexuales.

**Gonorrea no complicada.** La gonorrea genital posee un período de incubación de 2-5 días en los varones y de 5-10 días en las mujeres. La infección primaria se desarrolla en la uretra masculina, en la vulva y la vagina de las mujeres prepuberales y en el cérvix de las mujeres pospuberales. La oftalmatitis neonatal se produce en ambos sexos.

La uretritis suele caracterizarse por una secreción purulenta y disuria sin tenesmo vesical ni polaquiuria. La uretritis masculina no trata de cura espontáneamente en varias semanas o puede complicarse con epididimitis, edema peniano, linfangitis, prostatitis o vesiculitis seminal. En la secreción purulenta se encuentran diplococos intracelulares gramnegativos.

En las mujeres prepuberales la vulvovaginitis se suele caracterizar por una secreción vaginal purulenta y una vulva inflamada, eritematosa, dolorosa y excoriada. Puede existir disuria. En las mujeres pospuberales la uretritis y la cervicitis gonocócicas sintomáticas se caracterizan por una secreción purulenta, dolor suprapúbico, disuria, hemorragia intermenstrual y dispareunia. El cuello uterino puede estar inflamado y sensible. En la gonorrea urogenital limitada al tracto genital inferior no se produce una exacerbación del dolor con los movimientos del cuello uterino y los anejos tampoco son dolorosos a la palpación. Se puede observar secreción purulenta que puede provenir de la uretra o de los conductos de la glándula de Bartolino. La gonorrea rectal, aunque a menudo es asintomática, puede causar proctitis, caracterizada por secreción anal, prurito, hemorragia, dolor, tenesmo rectal, y estreñimiento. La gonorrea rectal asintomática no siempre se debe a coito anal, sino que en ocasiones puede representar una colonización a partir de una infección vaginal.

La oftalmitis gonocócica puede ser uni o bilateral. Puede ocurrir en cualquier grupo de edad tras la inoculación ocular con secreciones infectadas. La oftalmía neonatal debida a *N. gonorrhoeae* suele aparecer 1-4 días después del parto (v. cap. 625). La infección ocular en pacientes más mayores se produce tras inoculación o autoinoculación de una infección genital. Comienza con una inflamación moderada y una secreción serosanguinolenta. En 24 horas la secreción es purulenta y espesa y se produce edema a tensión de los párpados con quemosis importante. Si no se insta una tratamiento precoz puede haber ulceración con perforación corneal que puede llegar a la ceguera.

**Infección gonocócica diseminada.** La diseminación hematógena se produce en el 1-3% de todas las infecciones gonocócicas, y con más frecuencia después de una infección primaria asintomática que de una infección sintomática. La mayor parte de los casos ocurre en mujeres, con síntomas que comienzan 7-30 días después de la infección y en los 7 días siguientes a la menstruación. Las manifestaciones más frecuentes son artralgia asimétrica, lesiones cutáneas en zonas acras de tipo pustuloso o petequeal, tenosinovitis, artritis supurativa y, con menor frecuencia, carditis, meningitis y osteomielitis. Los síntomas iniciales más frecuentes consisten en la instauración aguda de poliartalgia con fiebre. Sólo un 25% de los pacientes presenta lesiones cutáneas. La mayoría de los pacientes niega sufrir síntomas genitourinarios, aunque los cultivos genitourinarios confirman la infección primaria de la mucosa. Aproximadamente el 80-90% de los cultivos de las secreciones del cuello uterino son positivos en las mujeres con IGD. En los varones, los cultivos uretrales son positivos en el 50-60% de los casos, los faríngeos en el 10-20% y los rectales en el 15%.

La IGD se ha clasificado en dos síndromes clínicos que poseen algunas características en común. El primero, y más frecuente, es el **síndrome tenosinovitis-dermatitis**, caracterizado por escalofríos, fiebre, lesiones cutáneas y poliartalgias que afectan principalmente a muñecas, manos y dedos. Los hemocultivos son positivos en aproximadamente el 30-40% de los casos, mientras que los cultivos de líquido sinovial son casi siempre negativos. El segundo es el **síndrome de la artritis supurativa**, en el que los síntomas y signos sistémicos son menos llamativos y resulta más habitual la artritis monoarticular, que suele afectar a la rodilla. La infección monoarticular puede encontrarse precedida de una fase de afectación poliarticular. En los casos de afectación monoarticular, los cultivos del líquido sinovial son positivos en aproximadamente el 45-55% de los casos, y el análisis del líquido sinovial es indicativo de ar-

tritis séptica. Los hemocultivos suelen ser negativos. La IGD en los neonatos suele cursar como una artritis séptica poliarticular.

Las lesiones dermatológicas suelen comenzar como máculas rojizas o rosáceas de 1-20 mm, no confluentes y dolorosas y evolucionan a lesiones petequiales, pustulosas, ampollosas, vesiculosas o maculopapulosas. Las típicas pústulas necróticas sobre un fondo eritematoso se distribuyen desigualmente en las extremidades, incluidas las superficies palmo-plantares, y respetando por lo general la cara y el cuero cabelludo. Su número oscila de 5 a 40 y el 20-30% puede contener gonococos. Aunque en la IGD pueden existir inmunocomplejos, los niveles de complemento se encuentran normales, y se desconoce el papel de estos inmunocomplejos en la etiopatogenia de la enfermedad.

La endocarditis aguda es una manifestación poco frecuente (1-2%), pero a menudo mortal, de la IGD que suele ocasionar una rápida destrucción de la válvula aórtica. La pericarditis aguda es una entidad que rara vez se ha descrito en los enfermos con gonorrea diseminada. Se han registrado casos de meningitis por *N. gonorrhoeae*. Los signos y síntomas son similares a los de cualquier otra meningitis bacteriana aguda.

**DIAGNOSTICO.** No es posible distinguir la uretritis gonocócica de la uretritis no gonocócica basándose sólo en los signos y los síntomas. La uretritis y la vulvovaginitis gonocócicas deben ser diferenciadas de otras infecciones que producen una secreción purulenta, entre las que se incluyen las infecciones por estreptococos P-hemolíticos, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis* y *Candida albicans*. Pocas veces la infección por el virus del herpes simple tipo 2 puede producir síntomas similares a los de la gonorrea.

En los varones con uretritis sintomática se puede realizar un diagnóstico de presunción de gonorrea tras la identificación de diplococos gramnegativos intraleucocíticos en la secreción uretral. Un hallazgo similar no es suficiente en las mujeres debido a que *Mima polymorpha* y *Moraxella*, que son parte de la flora vaginal normal, poseen un aspecto similar. La sensibilidad de la tinción de Gram en el diagnóstico de la cervicitis gonocócica y de infecciones asintomáticas también es baja. La presencia de especies de *Neisseria* comensales en la orofaringe impide el uso de la tinción de Gram en el diagnóstico de la gonorrea faríngea. Las especies de *Neisseria* no patógenas no son intracelulares.

El diagnóstico de enfermedad gonocócica se basa en el aislamiento de *N. gonorrhoeae*. Para obtener el antibiograma es necesario el aislamiento de la bacteria en cultivos. Las muestras de uretra masculina se obtienen introduciendo una pequeña torunda 2-3 cm por la uretra. El material para los cultivos cervicales se obtiene tras la limpieza del exocervix, introduciendo una torunda por el orificio cervical y girándola suavemente durante varios segundos. El material para los cultivos rectales se obtiene introduciendo torundas 2-4 cm por el conducto anal, desechando las muestras más contaminadas por heces. Para que los resultados del cultivo sean óptimos, las muestras deberían ser obtenidas con torundas que no fueran de algodón (p. ej., las torundas uretrogenitales Calgiswab), inoculadas directamente en las placas de cultivo e incubadas inmediatamente. La elección del sitio anatómico que se va a cultivar depende del tipo de exposición y de las manifestaciones clínicas. En los varones heterosexuales se deben cultivar las muestras uretrales y en todas las mujeres se deben realizar cultivos endocervicales y rectales, con independencia de que haya antecedentes o no de coito anal. Los cultivos faríngeos se reservan a los varones o a las mujeres con síntomas de faringitis o con antecedentes de una exposición oral a una persona con gonorrea genital conocida. En los casos en que se sospeche abuso sexual infantil se deben cultivar las muestras obtenidas mediante torunda de secreciones del recto, la faringe, la uretra (niños) y la vagina (niñas). No se debe intentar tomar muestras endocervicales hasta pasada la pubertad.

Las muestras obtenidas de zonas normalmente colonizadas por otros microorganismos (p. ej., del cuello uterino, del recto o de la faringe) se deben inocular en un medio de cultivo selectivo como el de Thayer-Martin modificado (fortificado con vancomicina, colistina, nistatina y trimetoprima para inhibir el crecimiento de la flora comensal). Las muestras de fluidos normalmente estériles o mínimamente contaminados (es decir, como el líquido sinovial, la sangre o el líquido cefalorraquídeo) se deben inocular en un medio no selectivo de agar chocolate. Ante la sospecha de IGD se deben realizar cultivos de muestras de sangre, faringe, recto, uretra, cuello uterino y líquido sinovial (en caso de afectación articular). Las muestras cultivadas se deben incubar a una temperatura de

35-37 °C en una atmósfera con dióxido de carbono del 3 al 5%. Cuando las muestras hayan de ser enviadas a un laboratorio central para su cultivo en placas, se debe utilizar un medio de transporte de mantenimiento, no nutritivo (como el medio de Stuart modificado por Amies), que conserve las muestras hasta 6 horas con una pérdida mínima de viabilidad. Si el cultivo en placas se va a retrasar más de 6 horas por necesidad de transportar la muestra, es preferible inocularla directamente en un medio de cultivo y transportarla a temperatura ambiente en un recipiente con una vela. Los sistemas Transgrow y JEMBEC del medio de Thayer-Martin modificado son sistemas de transporte alternativo.

Cuando no se dispone de laboratorio de microbiología o no es posible realizar un seguimiento del paciente, las técnicas de diagnóstico rápido pueden resultar eficaces. Hay que ser cuidadoso a la hora de seleccionar y de interpretar los resultados, ya que muchas de estas pruebas de diagnóstico rápido son menos específicas que los cultivos. Las pruebas diagnósticas no basadas en los cultivos son el inmunoanálisis enzimático (EIA, que emplea anticuerpos anticonocócicos policlonales para la detección de antígenos gonocócicos), el análisis de inmovinabsorción ligada a enzimas (ELISA, anticuerpos monoclonales), las sondas de ADN y las pruebas de amplificación de los ácidos nucleicos (NAAT). Estas pruebas son menos fiables que los cultivos en los pacientes asintomáticos de bajo riesgo, en las muestras no genitales y en las muestras obtenidas de los niños. Las sondas de ADN están aprobadas por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. para el diagnóstico de la gonorrea con muestras tomadas mediante torundas endocervicales, situación en la que han demostrado ser comparables en sensibilidad y especificidad al cultivo. Las pruebas de amplificación de ácido nucleico son más sensibles que el cultivo y más rápidas de realizar, pero son más caras. Estas pruebas no sustituyen al cultivo como método de diagnóstico definitivo de *N. gonorrhoeae*, ni a las pruebas de sensibilidad antimicrobiana. Sin embargo, resultan de utilidad como métodos diagnósticos complementarios en poblaciones móviles en las que la enfermedad sea muy prevalente (p. ej., clínicas de ETS para adolescentes), donde se requiere un diagnóstico de presunción rápido y preciso para instaurar el tratamiento lo antes posible. La capacidad de las NAAT para detectar los organismos en muestras de orina ha permitido realizar la detección selectiva no invasiva de poblaciones extensas.

La artritis gonocócica se debe distinguir de otros tipos de artritis séptica, así como de la fiebre reumática, de la artritis reumatoide, de la enfermedad intestinal inflamatoria y de la artritis secundaria a la rubéola o a la vacunación antirrubéolica. Se debe realizar el diagnóstico diferencial entre la conjuntivitis gonocócica del recién nacido y la conjuntivitis química debida al uso de colirio de nitrato de plata, así como las conjuntivitis causadas por *C. trachomatis*, *Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo A o B, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* o virus del herpes simple humano tipo 2.

**TRATAMIENTO.** En todos los pacientes en los que se sospecha o en los que se demuestra la existencia de una gonorrea se debe descartar la coexistencia de una sífilis o de infecciones por el virus de la hepatitis B, por el VIH o por *C. trachomatis*. La incidencia de coinfección por *Chlamydia* es del 15-25% en los varones y del 35-50% en las mujeres. Los pacientes después del período neonatal deben recibir de manera profiláctica el tratamiento de las infecciones por *C. trachomatis* (v. cap. 223.2). Hay que examinar a los contactos sexuales de los 60 días anteriores, tomar cultivos e instaurar un tratamiento de presunción.

Debido a la prevalencia de cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a la penicilina, se recomienda como tratamiento de primera elección en todas las edades una cefalosporina de tercera generación, en especial la ceftriaxona. La resistencia a los antibióticos de *N. gonorrhoeae*, a la penicilina y a la tetraciclina está mediada por plásmidos, y frente a penicilinas, tetraciclinas, espectinomina y recientemente a fluoroquinolonas es una resistencia cromosómica.

**Infecciones en adolescentes y en adultos.** Una sola dosis de ceftriaxona (125 mg i.m.) es suficiente para erradicar infecciones gonocócicas faríngeas y urogenitales no complicadas. La ceftriaxona es un fármaco seguro y eficaz en las mujeres embarazadas y probablemente detenga la sífilis en su período de incubación. Como alternativa se puede emplear cefixima (400 mg v.o.), ciprofloxacino (500 mg v.o.), ofloxacino (400 mg v.o.) o levofloxacino (250 mg v.o.) en una dosis única. Se desconoce la eficacia de la cefixima frente a la sífilis en período de incubación. Las quinolonas no están aprobadas en Estados Unidos para su uso

en los pacientes <18 años y no detienen la sífilis en período de incubación. Las quinolonas no deberían usarse para las infecciones adquiridas en Asia o el Pacífico. Además, su empleo no está aconsejado para tratar las infecciones adquiridas en California y en otras áreas con un aumento de la prevalencia de resistencia a las quinolonas. Asimismo, los últimos datos estadounidenses sugieren que la prevalencia de resistencia a las quinolonas entre varones homosexuales es elevada (probablemente mayor del 5%), lo que ha suscitado las recomendaciones de los CDC contra el uso de quinolonas en este grupo con sospecha o demostración de infección gonocócica. Aparte de las quinolonas, la cefixima (cuya fabricación se suspendió en 2002) es el único fármaco oral recomendado por los CDC para el tratamiento de la gonorrea. La espectinomina (40 mg/kg en dosis única i.m.; dosis máxima: 2 g) continúa siendo muy eficaz en el tratamiento de la gonorrea genital y rectal en Estados Unidos, pero es ineficaz en las infecciones faríngeas gonocócicas y no inhibe a *T. pallidum*. Aparte del tratamiento elegido se debe acompañar de un tratamiento eficaz contra *C. trachomatis*. Se recomienda el empleo de doxiciclina (100 mg dos veces al día v.o. 1 semana) o azitromicina (1 g en dosis única v.o.). No se necesita confirmar la curación mediante cultivos en los adolescentes y en los adultos asintomáticos después del tratamiento.

Las mujeres embarazadas no deberían recibir tratamiento con quinolonas o tetraciclinas. Las que presenten una infección por *N. gonorrhoeae* deberían recibir una cefalosporina recomendada o alternativa. Las mujeres que no toleren la cefalosporina deberían recibir espectinomina (2 g i.m. en dosis única). Tanto la eritromicina como la amoxicilina se recomiendan para tratar una infección sospechada o diagnosticada por *C. trachomatis* durante el embarazo.

Se recomienda la hospitalización y la administración de ceftriaxona (1 g/24 h) por vía parenteral como tratamiento inicial de la IGD. Se debe realizar una exploración para descartar la presencia de endocarditis o de meningitis. Como tratamiento alternativo en los adultos o en los adolescentes mayores se puede emplear la cefotaxima (1 g cada 8 horas, i.v.) o la ceftizoxima (1 g cada 8 horas, i.v.); y en caso de pacientes alérgicos a  $\beta$ -lactámicos se puede utilizar el ciprofloxacino (400 mg/12 h, i.v.), el ofloxacino (400 mg/12 h, i.v.), el levofloxacino (250 mg cada 24 h, i.v.) o la espectinomina (2 g/12 h, i.m.). La vía de administración se puede cambiar a la vía oral a las 24-48 horas, tras observar una mejoría clínica evidente. Entre las pautas por vía oral se incluyen la cefixima (400 mg/12 h, v.o.), el ciprofloxacino (500 mg/12 h, v.o.) o el ofloxacino (400 mg/12 h, v.o.), hasta completar una semana de tratamiento. La conjuntivitis gonocócica debe tratarse con ceftriaxona (1 g en dosis única por vía i.m.) y lavados del ojo infectado con suero salino. La meningitis se trata con ceftriaxona (1-2 g/12 h, i.v.) durante 10-14 días. El tratamiento de la endocarditis consiste en ceftriaxona (1-2 g/12 h, i.v.) durante al menos 4 semanas. Es importante tratar la infección genital concurrente por *Chlamydia*.

**Infecciones en lactantes y en niños.** Las infecciones gonocócicas no complicadas en los niños deben ser tratadas con ceftriaxona (50 mg/kg en dosis única por vía i.m., dosis máxima: 125 mg). Los niños que no toleren la ceftriaxona pueden ser tratados con espectinomina (40 mg/kg en inyección i.m. única; dosis máxima: 2 g). Los niños con bacteriemia o artritis deben ser tratados con ceftriaxona (50 mg/kg/24 h; dosis máxima 1 g/día) durante un mínimo de 7 días si pesan < de 45 kg y durante un mínimo de 10-14 días si pesan > de 45 kg. El tratamiento de la meningitis consiste en ceftriaxona (50 mg/kg/dosis cada 12 horas; dosis máxima: 1-2 g/dosis) durante 10-14 días. La ceftriaxona se emplea en el tratamiento de la endocarditis con la misma dosis y durante un mínimo de 28 días. La oftalmía gonocócica neonatal responde a la ceftriaxona (50 mg/kg en una sola inyección i.m.; dosis máxima: 125 mg); puede emplearse como alternativa la cefotaxima (100 mg/kg en dosis única i.m.). La conjuntiva debe irrigarse a menudo con suero salino fisiológico. Los lactantes cuyas madres presentan una infección gonocócica en el momento del parto también deberían recibir una dosis única de ceftriaxona (50 mg/kg en inyección única i.m.; dosis máxima: 125 mg). Los casos de sepsis neonatal deben recibir el tratamiento por vía parenteral durante un mínimo de 7 días y los casos de meningitis durante un mínimo de 10 días. En los lactantes con hiperbilirrubinemia, el tratamiento recomendado es la cefotaxima, porque la ceftriaxona compite con los sitios de unión de la bilirrubina a la albúmina. Los neonatos que presentan oftalmitis gonocócica deben ser hospitalizados para descartar el desarrollo de una IGD.

**Enfermedad pélvica inflamatoria.** La EPI engloba diferentes enfermedades infecciosas del tracto genital superior causadas por *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis* y flora endógena (estreptococos, anaerobios y bacilos gramnegativos). El tratamiento en las adolescentes se realiza con antibióticos de amplio espectro tras su ingreso hospitalario. Un régimen terapéutico frecuentemente utilizado consiste en la administración de cefoxitina (2 g/6 h, i.v.) o cefotetan (2 g/12 h, i.v.), más doxiciclina (100 mg/12 h, v.o. o i.v.). El tratamiento se mantiene al menos 48 horas una vez se observe mejoría clínica. A partir de entonces se administra doxiciclina por v.o. durante un total de 10-14 días. Un régimen alternativo recomendado es clindamicina (900 mg/8 h, i.v.) más una dosis de carga de gentamicina (2 mg/kg, i.v.) seguido de una pauta de mantenimiento de gentamicina (1,5 mg/kg/8 h, i.v.). Tras observar mejoría clínica, el tratamiento se continúa otras 48 horas para después cambiar a clindamicina oral (450 mg/6 h, v.o.) o a doxiciclina oral (100 mg/12 h, v.o.) durante un total de 10-14 días. Si la paciente es portadora de un dispositivo intrauterino, éste debe ser extraído y se debe emplear un método anticonceptivo alternativo. Los contactos sexuales de la paciente deben ser examinados y tratados con el mismo régimen empleado para tratar la gonorrea no complicada. No se recomienda el cultivo de control (prueba de curación) después del tratamiento con cefalosporina-doxiciclina de la ETS gonocócica debido al bajo porcentaje de fallo terapéutico. Se recomienda una exploración y un cultivo de control al cabo de 1-2 meses para valorar la posibilidad de una reinfección o, más raramente, de un fracaso terapéutico.

**COMPLICACIONES.** Ocurren por la diseminación de los gonococos desde un sitio local de invasión. El intervalo entre la infección primaria y el desarrollo de una complicación suele ser de días o semanas. En las mujeres pospuberales se puede observar endometritis, en especial durante las menstruaciones, que puede progresar a salpingitis y peritonitis (EPI). Las manifestaciones de la EPI consisten en signos de infección del tracto genital inferior (p. ej., secreción vaginal, dolor suprapúbico y dolor del cuello uterino) y superior (p. ej., fiebre, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y dolor o masas en los anexos). El diagnóstico diferencial incluye enfermedades ginecológicas (quiste ovárico, tumor ovárico y embarazo ectópico) o intraabdominales (apendicitis, infección del tracto urinario y enfermedad inflamatoria intestinal).

Una vez dentro del peritoneo, los gonococos pueden producir una siembra en la cápsula hepática originando una perihepatitis. La presencia de dolor en el hipocondrio derecho con o sin signos de salpingitis se conoce como síndrome de Fitz-Hugh-Curtis. La perihepatitis también puede deberse a *C. trachomatis*. La progresión a la EPI ocurre en un 20% de los casos de cervicitis gonocócica. *N. gonorrhoeae* se aísla en aproximadamente el 40% de los casos de EPI en Estados Unidos. Los casos no tratados pueden evolucionar a hidrosálpinx, piosálpinx, absceso tuboovárico y, finalmente, esterilidad. Incluso con un correcto tratamiento de la EPI, el riesgo de esterilidad debido a una oclusión bilateral de las trompas es cercano a un 20% tras un primer episodio de salpingitis y superior a un 60% si se han producido 3 o más episodios. El riesgo de embarazo ectópico se multiplica por siete después de haber padecido un episodio o más de salpingitis. Las secuelas adicionales de la EPI consisten en dolor crónico, dispareunia y mayor riesgo de EPI recurrente.

La infección gonocócica urogenital adquirida en el primer trimestre del embarazo conlleva un riesgo de derivar en un aborto séptico. Tras la semana 16 la infección produce una corioamnionitis, que es una causa importante de rotura de las membranas y de partos prematuros.

**PRONÓSTICO.** El diagnóstico precoz, y un correcto tratamiento logran la recuperación completa en los casos de enfermedad gonocócica no complicada. Las complicaciones y las secuelas permanentes se asocian con el retraso en la instauración del tratamiento, la infección recurrente, la presencia de sitios de infección metastáticos (meninges, válvula aórtica) o el tratamiento tardío o tóxico de la oftalmía gonocócica.

**PREVENCIÓN.** Los esfuerzos por desarrollar una vacuna antigonocócica a partir de los pilis han sido infructuosos hasta la fecha. La principal dificultad encontrada para obtener una única vacuna efectiva frente a los pilis es el elevado grado de variabilidad antigénica de los pilis entre las distintas cepas de gonococos y dentro de una misma cepa de

gonococo. Otras estructuras de la superficie del gonococo, como las proteínas porina, las proteínas de estrés y los lipooligosacáridos pueden resultar más prometedoras como candidatas para la obtención de la vacuna. Ante la ausencia de una vacuna, la prevención de la gonorrea se puede conseguir por medio de la educación, del empleo de anticonceptivos de barrera (en especial preservativos y espermicidas), de una vigilancia epidemiológica y bacteriológica intensiva (detección selectiva de contactos sexuales) y de la identificación y el tratamiento precoz de los contactos infectados.

La oftalmía neonatal gonocócica se puede prevenir con la instilación de 2 gotas de una solución de nitrato de plata al 1% en cada saco conjuntival al poco tiempo de nacer (v. cap. 625). También puede emplearse pomada oftálmica de tetraciclina (1%) o de eritromicina (0,5%).

- Centers for Disease Control and Prevention: 2002 sexually transmitted diseases treatment guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR* 2002;51(RR-6):f-80.
- Cohen MS, Sparling PF: Mucosal infection with *Neisseria gonorrhoeae*, bacterial adaptation and mucosal defenses. *J Clin Invest* 1992;89:1699-1705.
- Fox KK, Knapp JS, Holmes KK, et al: Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988-1994: The emergence of decreased susceptibility to the fluoroquinolones. *J Infect Dis* 1997;175:1396-1403.
- Hook EW, Holmes KK: Gonococcal infections. *Ann Intern Med* 1985;102:229-243.
- Mathews C, Coetzee D: Partner notification for the control of STIs. *BMJ* 2007;334:323.
- O'Brien JP, Goldenberg DL, Rice PA: Disseminated gonococcal infection: A prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:395-406.
- Plummer FA, Chubb H, Simonsen JN, et al: Antibody to Rmp (outer membrane protein 3) increases susceptibility to gonococcal infection. *J Clin Invest* 1993;91:339-343.
- Rice PA, McQuillen DP, Gulati S, et al: Serum resistance of *Neisseria gonorrhoeae*. Does it thwart the inflammatory response and facilitate the transmission of infection? *Ann NY Acad Sci* 1994;730:7-14.
- Tapsall JW: Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis* 2005;41(Suppl 4):S263-S268.

## Capítulo 192 ■ *Haemophilus influenzae* Susan E. Crawford y Robert S. Daum

La introducción en Estados Unidos y en otros muchos países de una vacuna eficaz para prevenir la enfermedad causada por *Haemophilus influenzae* ha permitido una reducción espectacular de la incidencia de infecciones causadas por este microorganismo. Sin embargo, la morbilidad de las infecciones por *H. influenzae* del tipo b continúa siendo un problema a nivel mundial, principalmente en los países en vías de desarrollo. Aunque sigue habiendo casos ocasionales de enfermedad invasiva causada por microorganismos de tipo no b, son infrecuentes. Los miembros no tipificables de la especie son causas destacadas de otitis media y sinusitis.

**ETIOLOGÍA.** *H. influenzae* es un delicado cocobacilo pleomórfico, gram-negativo, que requiere la presencia de factor X (hematina) y factor V (nucleótido de fosfopiridina) para su crecimiento. Algunos tipos de *H. influenzae* se encuentran rodeados de una cápsula compuesta de polisacáridos. Estas cepas encapsuladas pueden clasificarse en seis serotipos distintos tanto bioquímicamente como antigénicamente que se denominan por las letras de la a a la f.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Antes de la aparición de la eficaz vacuna conjugada contra el tipo b en 1988, *H. Influenzae* era una causa destacada de diversas enfermedades invasivas infantiles. Era sorprendente la distribución por edades de los casos, ya que más del 90% de ellos correspondía a niños me-

ñores de 5 años, y la mayoría ocurría en niños menores de 2 años. La tasa de ataque anual de la enfermedad invasiva se estimó en 64-129 casos/100.000 niños menores de 5 años por año. La enfermedad invasiva causada por otros serotipos capsulares es mucho menos frecuente, pero sigue produciéndose; la incidencia de enfermedad invasiva por serotipos no b se ha estimado en alrededor de 0,7 casos/100.000 niños <5 años por año. Las variedades no enepsuladas (no lipificables) de *H. influenzae* también causan de forma infrecuente enfermedad invasiva, sobre todo en los neonatos, en niños inmunodeprimidos y en niños de ciertos países en vías de desarrollo. Dichas cepas no lipificables con frecuencia son los agentes causantes de otitis media, sinusitis y bronquitis crónicas de los adultos.

El ser humano es el único huésped natural de *H. influenzae*. Este microorganismo forma parte de la flora normal de la vía respiratoria en un 60-90% de los niños sanos, siendo la mayoría cepas no lipificables. Antes de la aparición de la inmunización con la vacuna conjugada, se podía aislar *H. influenzae* tipo b en la faringe de un 2-5% de los niños sanos en edad preescolar y escolar, con tasas menores en lactantes y en adultos. Dicha colonización asintomática por *H. influenzae* tipo b ocurre a mucha menor escala en poblaciones inmunizadas.

La circulación continua de la bacteria de tipo b a pesar de la cobertura vacunal actual sugiere que la eliminación de la enfermedad por este tipo será una tarea impropia. Los pocos casos de enfermedad invasiva de tipo b en Estados Unidos se producen en la actualidad en niños vacunados y no vacunados; alrededor de la mitad aparecen en lactantes menores de 6 meses de edad, demasiado jóvenes para haber recibido una serie inicial de vacuna de 2 o 3 dosis. Entre los pacientes que son candidatos para haber recibido esta serie, alrededor de 1/3 han recibido al menos una serie inicial de 3 dosis, y alrededor de la mitad de ellos también han recibido una dosis de refuerzo. Se requerirán esfuerzos continuos para proporcionar las vacunas conjugadas disponibles en la actualidad a los niños de países en vías de desarrollo, donde el factor económico sigue siendo un problema significativo.

En ciertos grupos, entre los que se incluyen los esquimales de Alaska, los Apaches, los Navajos y la población de raza negra, la incidencia de enfermedad invasiva de tipo b se encuentra incrementada. Las personas con trastornos médicos crónicos también tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad invasiva, tales como quienes padecen una drepanocitosis, asplenia, inmunodeficiencias primarias o adquiridas y neoplasias malignas. Los lactantes no vacunados que hayan padecido una infección invasiva documentada poseen un riesgo mayor de sufrir recurrencias.

Los factores socioeconómicos asociados con un mayor riesgo de padecer la forma invasiva de la infección por *H. influenzae* tipo b son el cuidado de los niños fuera del hogar, tener hermanos en escuelas de enseñanza primaria o más pequeños, un corto período de lactancia y el tabaquismo de los padres. El antecedente de otitis media se asocia con un riesgo más elevado de enfermedad invasiva. Con la excepción del serotipo b, la epidemiología de otros serotipos de *H. influenzae* es mucho menos conocida.

Entre los contactos familiares en edad susceptible que hayan estado expuestos a un caso de enfermedad invasiva por *H. influenzae* tipo b existe un riesgo más elevado de casos secundarios de enfermedad invasiva en los primeros 30 días tras el contacto, en especial en los niños susceptibles menores de 24 meses de edad. No se sabe si existe un aumento similar del riesgo en los contactos de enfermedad no b.

El modo de transmisión más frecuente es por contacto directo o por inhalación de gotas provenientes del aparato respiratorio que contienen *H. influenzae*. El período de incubación de la enfermedad invasiva es variable, y se desconoce el tiempo exacto durante el cual la enfermedad es transmisible. La mayor parte de los niños con la enfermedad invasiva de tipo b presentan una colonización nasofaríngea previa al inicio del tratamiento antimicrobiano y en un 25-40% puede persistir dicha colonización las primeras 24 horas tras el inicio del mismo.

Al disminuir la enfermedad causada por microorganismos de tipo b, se ha reconocido con más claridad la debida a otros serotipos (a, c, d, e y f) y por otros no lipificables. No hay evidencias de que estas infecciones por tipos no b hayan aumentado su frecuencia. Sin embargo, se han producido brotes de infecciones de tipo a y, con menos frecuencia, de tipo f. La distribución por edades y el espectro clínico de las infecciones de tipo a parecen ser similares a las del tipo b de la era prevacunal.

**ETIOPATOGENIA.** Los mecanismos exactos que favorecen la colonización del epitelio de la vía respiratoria no han sido identificados. Una vez

que las bacterias se han adherido a la mucosa respiratoria, los acontecimientos que conducen a la entrada de los microorganismos del serotipo b al compartimento intravascular no se conocen con exactitud. Una vez en el interior del torrente sanguíneo, las cepas de *H. influenzae* tipo b y quizá otras cepas enepsuladas resisten los mecanismos intravasculares para su eliminación. Se desconoce si la capacidad de producir la forma invasiva de la enfermedad de las cepas del serotipo b depende de su cápsula o de otro factor de virulencia relacionado. Una vez establecida, la duración y la magnitud de la bacteriemia por *H. influenzae* del serotipo b determinan la probabilidad de que se produzca una diseminación bacteriana a las meninges o a las articulaciones.

Las infecciones no invasivas producidas por *H. influenzae*, como la otitis media, la sinusitis y la bronquitis, causadas por lo general por cepas no tipificables, probablemente acceden al oído medio o a los senos por extensión directa desde la nasofaringe. Los factores que facilitan la extensión incluyen la disfunción de la trompa de Eustaquio y el antecedente de una infección vírica de la vía respiratoria superior.

**Resistencia a antibióticos.** La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* son sensibles a la ampicilina o a la amoxicilina, pero aproximadamente un tercio de las mismas son resistentes a dichos antibióticos debido a la producción de una P-lactamasa. Una cepa (3-lactamasa-negativa resistente a la ampicilina (BLNRA)) manifiesta su resistencia mediante la producción de una enzima de síntesis de la pared celular insensible a P-lactámicos, denominada PBP3. Puede que la frecuencia de estas cepas esté aumentando.

Hasta hace poco, la combinación amoxicilina-ácido clavulánico se consideraba uniformemente activa frente a las cepas clínicas de *H. influenzae*. Sin embargo, el 3% de las cepas P-lactamasa-positivas son resistentes a dicha combinación. La amoxicilina y el ácido clavulánico tampoco parecen mostrar sinergia en el tratamiento contra las cepas BLNRA. Entre los macrólidos, el 99% de las cepas de *H. influenzae* son sensibles a la azitromicina, mientras que la actividad de la eritromicina y la claritromicina frente a las cepas clínicas de *H. influenzae* es baja. El ketólido telitromicina es menos activo que la azitromicina y no se considera útil contra infección por *H. influenzae*. La resistencia a las cefalosporinas de tercera generación no se ha documentado. La resistencia a la trimetoprima-sulfametoxazol es baja (menor del 10%) y se piensa que la resistencia a las quinolonas es poco común.

**Inmunidad.** El principal elemento conocido de defensa del huésped es el anticuerpo que va dirigido contra el polisacárido capsular del serotipo b, polirribosilribitol (PRP). En la era prevacunal, el anticuerpo anti-PRP se adquiría con la edad; su mecanismo de acción es facilitar la eliminación de *H. influenzae* tipo b del torrente sanguíneo. Su acción se debe en parte a su actividad opsonica, aunque otros anticuerpos dirigidos contra antígenos tales como los lipopolisacáridos o las proteínas de la membrana externa también pueden participar en la opsonización. La activación del complemento, tanto de la vía clásica como de la alternativa, es importante para la opsonización de *H. influenzae* tipo b.

Antes del empleo de la vacunación y entre los receptores de las vacunas PRP no conjugadas, se creía que la inmunidad frente a *H. influenzae* tipo b se correlacionaba con la concentración del anticuerpo anti-PRP circulante en el momento de la exposición. Una concentración de anticuerpo en suero de 0,15-1 pg/ml se consideraba protectora frente a la infección invasiva; la concentración más elevada en las vacunas puede prevenir el mantenimiento de un nivel superior a 0,15 pg/ml a lo largo del tiempo. Los lactantes no inmunizados suelen carecer de una concentración de anticuerpos anti-PRP de esta magnitud, por lo que están expuestos a contraer la infección ante un contacto con *H. influenzae* del serotipo b. La ausencia de anticuerpos en los lactantes más pequeños puede reflejar un retraso en la maduración de la respuesta inmunológica ante antígenos tipo 2 timo-independientes (TI-2), como el PRP no conjugado, lo que explica la elevada incidencia de infecciones por el serotipo b en estos lactantes en la era prevacunal.

A diferencia de la vacuna PRP no conjugada, las vacunas conjugadas (excepto la PRP-OMP, que también posee propiedades TI-1) se comportan como antígenos timo-dependientes (TD) (tabla 192-1). Estas vacunas estimulan la producción de anticuerpos en los lactantes pequeños, aunque se necesitan dosis repetidas, y se cree que proporcionan una respuesta humoral con memoria ante futuras exposiciones al antígeno PRP. La concentración de anticuerpos anti-PRP circulantes en un niño inmunizado mediante una vacuna conjugada puede no guardar correlación precisa con el grado de protección, supuestamente porque tras una expo-



TABLA 192-1. Vacunas conjugadas de *Haemophilus influenzae* tipo b en Estados Unidos

| ABREVIATURA | NOMBRE COMERCIAL | FABRICANTE     | PROTEÍNA TRANSPORTADORA  |
|-------------|------------------|----------------|--|
| PRP-OMP*    | PedvaxHIB        | Merck          | OMP (una proteína del complejo proteico de la membrana externa de <i>N. meningitidis</i> ) |
| PRP-T       | ActHIB           | Sanofi Pasteur | Toxoide tetánico   |

\*PRP-OMP también se encuentra disponible como vacuna combinada junto a la vacuna de la hepatitis B (Comvax). Esa vacuna no debe emplearse para la inmunización anti-hepatitis B de los recién nacidos.

\*PRP-T se puede reconstituir junto a la vacuna de Sanofi Pasteur DTaP, para producir una combinación comercializada como TriHIBit, que sólo se recomienda para la dosis de recuerdo (4.ª dosis) en lactantes >15 meses.

sición al antígeno PRP se puede obtener con rapidez una respuesta de memoria que proporcione protección.

Se sabe mucho menos sobre la inmunidad frente a otras cepas encapsuladas de *H. influenzae* o frente a otras no tipificables. En cuanto a estas últimas, existen datos que indican que los anticuerpos dirigidos contra una o más proteínas de la membrana externa poseen propiedades bactericidas y protegen en condiciones experimentales. Se han evaluado varios antígenos para intentar identificar candidatos a vacuna contra *H. influenzae* no tipificable, como proteínas de la membrana externa (P1, P2, P4, P5, P6, D15 y Tbp A/B), lipopolisacárido, varias adhesinas y lipoproteína D.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico microbiológico de presunción de *H. influenzae* se realiza tras la identificación, del microorganismo mediante examen directo de una tinción de Gram. En ocasiones *H. influenzae* es difícil de visualizar debido a su pequeño tamaño, al pleomorfismo que presenta, a la poca captación de las tinciones por algunas cepas y a la tendencia por parte de los líquidos, en especial si son proteináceos, a tener un fondo rojizo. Debido a que la identificación de microorganismos en un frotis mediante cualquier técnica precisa la existencia de al menos 10<sup>6</sup> bacterias/ml, un resultado negativo no excluye su presencia.

Para cultivar *H. influenzae* se debe realizar con prontitud el transporte y el procesamiento de la muestra, ya que se trata de microorganismos delicados. Las muestras se deben proteger de los ambientes secos o de las temperaturas extremas. El aislamiento primario de *H. influenzae* se puede lograr tras su cultivo en agar chocolate, o en placas de agar sangre empleando la técnica de la estría de *Staphylococcus*.

La serotipificación de *H. influenzae* se efectúa con técnicas de aglutinación en portaobjetos con antisero tipo-específico. Una precisa determinación del serotipo es esencial para monitorizar el éxito en la erradicación de la enfermedad invasiva por el serotipo b. Todos los casos deben declararse en los plazos adecuados a las autoridades sanitarias competentes.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO.** El tratamiento antibiótico inicial de las infecciones invasivas causadas supuestamente por *H. Influenzae* debe realizarse con un antibiótico por vía parenteral que elimine todos los focos de infección y que sea eficaz frente a las cepas ampicilina-resistentes, por lo general una cefalosporina de amplio espectro como la cefotaxima o la ceftriaxona. Estos compuestos han adquirido popularidad debido a su relativa falta de efectos adversos graves y por su fácil administración. Una vez determinada la sensibilidad del microorganismo causante, se elige el antibiótico más apropiado para completar el tratamiento. La ampicilina continúa siendo el fármaco de elección en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos sensibles. Si el patógeno aislado es resistente a la ampicilina, la ceftriaxona puede emplearse en casos seleccionados, administrada una vez al día, en pacientes ambulatorios.

Los antibióticos orales se emplean en ocasiones para completar el tratamiento iniciado por vía parenteral y como tratamiento inicial para las infecciones no invasivas, como otitis media y sinusitis. Cuando el microorganismo es sensible a la ampicilina, el fármaco de elección es la amoxicilina. Ante cepas resistentes a la ampicilina se emplean las cefalosporinas de tercera generación (p. ej., cefixima, cefnidir) o la combinación amoxicilina-ácido clavulánico.

**Meningitis.** En la era prevacunal, la meningitis suponía más de la mitad de los casos de enfermedad invasiva por *H. influenzae*. Desde el punto de vista clínico, la meningitis debida al serotipo b de *H. influenzae* es clínicamente indistinguible de la causada por *N. meningitidis* o por *Streptococcus pneumoniae*, (v. cap. 603.1); puede verse complicada por otros focos infecciosos en pulmones, articulaciones, huesos o pericardio.

El tratamiento antimicrobiano en casos no complicados debe hacerse por vía intravenosa durante 7-14 días. La cefotaxima, la ceftriaxona y la ampicilina en la fase de inflamación aguda son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica en concentraciones adecuadas para el tratamiento de la meningitis por *H. influenzae*. En pacientes con una perfusión de órganos adecuada puede emplearse el tratamiento intramuscular con ceftriaxona.

El pronóstico de la meningitis por el serotipo b de *H. influenzae* depende de la edad de presentación, de la duración de la enfermedad con anterioridad a la instauración del tratamiento adecuado, de la concentración de polisacárido capsular en el LCR y de la rapidez con que éste se elimina del LCR, de la sangre y de la orina. La secreción inadecuada de hormona antidiurética clínicamente manifiesta y el hallazgo de déficit neurológicos focales en el momento de la presentación son factores de mal pronóstico. Alrededor de un 6% de los pacientes con meningitis debida a *H. influenzae* del grupo b sufrirán problemas de audición debidos a la inflamación de la cóclea y del laberinto. La incidencia de la hipoacusia disminuye si se administra dexametasona (0,6 mg/kg/24 horas divididos cada 6 horas, durante 2 días), en especial si se instaura poco antes o coincidiendo con el inicio del tratamiento antimicrobiano. Las secuelas neurológicas más importantes de la meningitis por el serotipo b de *H. influenzae* son problemas de conducta, las alteraciones del lenguaje, el retraso en el desarrollo del lenguaje, las alteraciones visuales, el retraso mental, las anomalías motoras, la ataxia, las convulsiones y la hidrocefalia.

**Celulitis.** Los niños con celuitis por *H. influenzae* a menudo tienen antecedentes de una infección de las vías respiratorias superiores. No suele haber antecedentes de traumatismo y se cree que la infección representa la diseminación del microorganismo en los tejidos blandos afectados durante la fase de bacteriemia. La cabeza y el cuello, en especial la mejilla y la región preseptal, son las zonas más frecuentes de infección. Dichas zonas suelen presentar bordes poco definidos y están induradas e hiperestésicas. La celulitis bucal presenta por lo general una tonalidad eritematosa con un tinte violáceo, aunque este último signo no está siempre presente. A menudo es posible aislar *H. influenzae* directamente a partir de las secreciones aspiradas en el borde de progresión. El hemocultivo también puede poner de manifiesto el microorganismo causante. De manera concomitante pueden existir otros focos de infección, sobre todo en los niños menores de 18 meses o en los que se presenten con un síndrome febril. En estos casos se debe valorar la necesidad de realizar una punción lumbar dentro de la batería de pruebas diagnósticas.

El tratamiento antimicrobiano por vía parenteral debe mantenerse hasta que los pacientes se encuentren afebriles, sustituyéndolo después por una pauta por vía oral con el antibiótico apropiado durante 7-10 días.

**Celulitis preseptal.** La celulitis preseptal, que puede estar producida por *H. influenzae*, hace referencia a la infección de las capas superficiales de los tejidos que se encuentran en una disposición anterior al tabique orbitario. La celulitis preseptal no complicada no presenta riesgo de dañar la función visual ni de extensión directa al sistema nervioso central. Sin embargo, la bacteriemia concurrente puede asociarse al desarrollo de meningitis. La celulitis preseptal producida por *H. influenzae* se caracteriza por acompañarse de fiebre junto a un edema de tono violáceo, hiperestesia y aumento de la temperatura palpebral. No suele existir solución de continuidad cutánea. Puede asociarse con la producción de secreción conjuntival. Las celulitis preseptales por *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y estreptococos del grupo A son clínicamente indistinguibles. Es más probable que la celulitis esté causada por los dos últimos patógenos cuando no se acompaña de fiebre y existe una herida cutánea (p. ej., una picadura de insecto).

Cuando se sospeche que la celulitis preseptal puede ser por *H. influenzae* o por *S. pneumoniae* (p. ej., pacientes de poca edad, fiebre elevada, ausencia de solución de continuidad cutánea), se debe practicar un hemocultivo y considerar la realización de una punción lumbar.

El tratamiento de la celulitis preseptal consiste en la antibióticoterapia por vía parenteral. Debido a que entre los posibles agentes causantes se encuentran *S. aureus*, *S. pneumoniae* y los estreptococos  $\beta$ -hemolíticos

del grupo A, el tratamiento empírico debe incluir agentes activos frente a estos patógenos. En los casos de celulitis preseptal sin meningitis acompañante el tratamiento debe mantenerse 5 días, hasta que la fiebre y el eritema hayan remitido. El tratamiento antimicrobiano de los casos no complicados debe prolongarse durante un total de 10 días.

**Celulitis orbitaria.** Las infecciones orbitarias son infrecuentes y por lo general son una complicación de las sinusitis esfenoidales o etmoidales. La celulitis orbitaria puede presentar edema palpebral, pero se caracteriza por la presencia de proptosis, quemosis conjuntival, deterioro de la función visual, limitación de los movimientos extraoculares, disminución de la movilidad del globo ocular o dolor que aumenta con la movilización del mismo. La distinción entre celulitis preseptal y celulitis orbitaria puede ser difícil. El mejor método para delimitar la extensión de la infección es la TC.

Las infecciones orbitarias se tratan mediante antibióticos por vía parenteral durante al menos 14 días. La asociación con una sinusitis o un absceso orbitario subyacente puede requerir el drenaje quirúrgico y un tratamiento antimicrobiano más prolongado.

**Epiglotitis aguda o supraglotitis.** La epiglotitis es una celulitis de los tejidos que rodean la entrada laríngea (v. cap. 382). Su incidencia es extremadamente infrecuente desde la introducción de la vacuna. El fenómeno fisiopatológico inicial es probablemente la invasión bacteriana directa de los tejidos afectados. Esta enfermedad espectacular y potencialmente mortal puede ocurrir a cualquier edad. La supraglotitis es una urgencia médica debido al riesgo de que se produzca una obstrucción repentina e imprevisible de las vías respiratorias. Es poco frecuente que se acompañe de otros focos de infección, como una meningitis. El tratamiento antimicrobiano, dirigido contra *H. influenzae* de tipo b y otros agentes etiológicos, debe administrarse por vía parenteral, después de garantizar la permeabilidad de la vía respiratoria, hasta que el paciente sea capaz de tolerar una dieta líquida. El tratamiento por lo general se mantiene durante 7 días.

**Neumonía.** La incidencia real de la neumonía por *H. influenzae* en los niños se desconoce debido a que pocas veces se efectúan las técnicas invasivas necesarias para la obtención de muestras para cultivar (cap. 397). En la época prevacunal la bacteria de tipo b era la causa habitual. Los signos y los síntomas de la neumonía causada por *H. influenzae* son indistinguibles de los producidos por otros patógenos. La neumonía puede acompañarse de otros focos de infección de manera concomitante.

Ante la sospecha de neumonía por *H. influenzae* de tipo b en niños <12 meses, se debe instaurar tratamiento con antibióticos por vía parenteral por el elevado riesgo de bacteriemia y sus complicaciones. El tratamiento en los niños más mayores sin síntomas de gravedad se puede administrar por vía oral. El tratamiento combinado por vía parenteral y por vía oral se mantiene durante 7-10 días.

El derrame pleural no complicado asociado con la neumonía por *H. influenzae* no requiere ninguna medida adicional. Sin embargo, si evoluciona hacia la formación de un empiema está indicado un drenaje quirúrgico.

**Artritis supurativa.** Las articulaciones grandes como las rodillas, las caderas, los tobillos y los codos son las afectadas con mayor frecuencia (v. cap. 686). La artritis puede verse acompañada de manera concomitante de otros focos de infección. Aunque la artritis suele ser monoarticular, en un 6% de los casos afecta a múltiples articulaciones. Los signos y los síntomas de la artritis séptica debida a *H. influenzae* son indistinguibles de los que se presentan en artritis producidas por otras bacterias.

El tratamiento de la artritis séptica no complicada consiste en la administración por vía parenteral del antibiótico adecuado durante al menos 5-7 días. Si la respuesta clínica es satisfactoria, el resto del tratamiento se puede administrar por vía oral. El tratamiento suele mantenerse durante 3 semanas en los casos de artritis séptica no complicada, pero puede prolongarse más de 3 semanas, hasta que se normalice el nivel de proteína C reactiva.

**Pericarditis.** *H. influenzae* es una causa infrecuente de pericarditis (v. cap. 440). A menudo hay antecedente de infección de las vías respiratorias superiores. Son hallazgos constantes la fiebre, la dificultad respiratoria y la taquicardia. Pueden existir otros focos de infección concomitantes.

El diagnóstico se puede confirmar tras el aislamiento del microorganismo en la sangre o en el líquido pericárdico. También son de ayuda diagnóstica la tinción de Gram o el hallazgo de PRP (en caso de que el patógeno causante pertenezca al serotipo b) en el líquido pericárdico, la sangre o la orina. El tratamiento con antibióticos por vía parenteral es similar al instaurado en los casos de meningitis (v. cap. 603.1). La pericar-

diectomía es útil para drenar el material purulento de manera eficaz y prevenir de este modo el taponamiento y la pericarditis constrictiva.

**Bacteriemia sin foco asociado.** La bacteriemia causada por *H. influenzae* de tipo b puede asociarse a fiebre sin foco de infección aparente (v. cap. 175). En esta situación, los factores de riesgo de presentar bacteriemia «oculta» incluyen la intensidad de la fiebre (>39 °C) y la presencia de leucocitosis (> 15.000 cél/pl). Alrededor de un 25% de los niños con bacteriemia oculta por *H. influenzae* de tipo b que no recibe tratamiento desarrolla una meningitis. Desde el empleo de la vacunación este tipo de infección por *H. influenzae* de tipo b es sumamente infrecuente. Cuando se presenta, el niño debe ser reevaluado para descartar un foco infeccioso y se debe practicar otro hemocultivo. Por regla general el niño debe ser hospitalizado, y tras realizar una radiografía de tórax y una punción lumbar diagnóstica se debe iniciar el tratamiento antibiótico por vía parenteral.

**Otras infecciones.** *H. influenzae* es una causa poco habitual de infección del tracto urinario, orquiepididimitis, adenitis cervical, glositis aguda, infección de quistes del conducto tirogloso, uvulitis, endocarditis, endoftalmitis, peritonitis primaria, osteomielitis y absceso periapendicular.

**Enfermedad invasiva en recién nacidos.** La enfermedad invasiva por *H. influenzae* en los recién nacidos es infrecuente. Cuando la enfermedad debuta en las primeras 24 horas de vida, asociada en especial con una corioamnionitis materna o con una rotura prolongada de membranas, la transmisión del patógeno al lactante es probable que se haya producido a partir del aparato genital materno, que en <1% se encuentra colonizado por cepas no tipificables de *H. influenzae*. Las manifestaciones clínicas de infección neonatal invasiva incluyen cuadros de bacteriemia con sepsis, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria con shock, conjuntivitis, abscesos o celulitis del cuero cabelludo, o meningitis. Con menos frecuencia se puede encontrar una mastoiditis, una artritis séptica o una erupción vesiculosa congénita.

**Otitis media.** La otitis media aguda es uno de los procesos infecciosos más comunes durante la infancia (v. cap. 641). Se debe a la extensión de bacterias desde la nasofaringe a través de la trompa de Eustaquio hacia la cavidad del oído medio. Suele existir el antecedente de una infección vírica de las vías respiratorias superiores que causa la inflamación e hiperemia de la mucosa de esa zona, lo que ocasiona su obstrucción y la posibilidad de la multiplicación bacteriana en el oído medio.

Las bacterias causantes con más frecuencia de este cuadro son *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* causantes de otitis media son de la variedad no tipificable. También puede haber una conjuntivitis ipsilateral. Como tratamiento empírico de primera línea se administra amoxicilina (80-90 mg/kg/24 h) por vía oral, ya que la probabilidad de que de manera conjunta el patógeno sea resistente a la amoxicilina y posea potencial invasivo es muy baja. Como alternativa a la amoxicilina, en algunos casos la administración de una sola dosis de ceftriaxona es un tratamiento adecuado.

En caso de ausencia de respuesta al tratamiento o si del cultivo de las muestras obtenidas por timpanocentesis o de las secreciones de drenaje se obtiene una cepa productora de (3-lactamasa, se debe iniciar tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico, o eritromicina-sulfisoxazol. Esta última combinación resulta útil en los pacientes que presentan alergia a los P-lactámicos.

**Conjuntivitis.** La infección aguda de la conjuntiva es una infección común en la infancia (v. cap. 627). En los neonatos, *H. influenzae* es una causa poco frecuente de conjuntivitis. Sin embargo, en los niños más mayores es un patógeno importante al igual que *S. pneumoniae* y *S. aureus*. La mayor parte de las cepas de *H. influenzae* causantes de conjuntivitis no son tipificables, aunque en ocasiones es posible aislar cepas del serotipo b y de otros serotipos. El tratamiento empírico de la conjuntivitis después del período neonatal suele tratarse mediante la administración tópica de sulfacetamida. Se debe evitar el uso tópico de fluorquinolonas, debido a su amplio espectro, su elevado coste y la elevada tasa de resistencias emergentes entre muchas especies bacterianas. Puede haber una otitis media ipsilateral causada por el mismo microorganismo y requiere tratamiento antibiótico oral.

**Sinusitis.** *H. influenzae* es una causa destacada de sinusitis aguda en la infancia, la segunda más frecuente después de *S. pneumoniae* (v. cap. 377). La sinusitis crónica de más de 1 año de duración o los casos más graves de sinusitis que precisan hospitalización están causados a menudo por *S. aureus* o por especies de anaerobios como *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* o *Bacteroides*. Otros patógenos aislados con frecuencia son *H. influenzae* no tipificables y estreptococos viridans.

El tratamiento de los casos de sinusitis no complicada se puede iniciar con amoxicilina. Pero, si no se observa mejoría clínica se puede cambiar a un régimen de más amplio espectro como amoxicilina más ácido clavulánico. Un ciclo de 10 días es suficiente para la sinusitis no complicada. En pocas ocasiones es necesaria la hospitalización para administrar el tratamiento por vía parenteral, por lo general si se sospecha una progresión a celulitis orbitaria.

**PREVENCIÓN.** Se recomienda la inmunización universal de todos los lactantes con la vacuna conjugada de *H. influenzae* de tipo b. La quimioprofilaxis está indicada para los contactos próximos no vacunados de un paciente índice que tenga la enfermedad por tipo b. La contagiosidad de las infecciones por *H. influenzae* de tipo no b no se conoce y no se recomienda la profilaxis.

**Vacuna.** Existen tres tipos de vacunas conjugadas de *H. influenzae* de tipo b que se diferencian en la proteína de transporte empleada y en el método de conjugación del sacárido y la proteína (v. tabla 192-1 y cap. 170). Las vacunas combinadas disponibles en la actualidad son la vacuna PRP-OMP junto a la vacuna de la hepatitis B y una vacuna conjunta con la DTPa (toxoides de difteria y tétanos, y tos ferina acelular) que puede combinarse con la PRP-T sólo en la cuarta dosis.

**Quimioprofilaxis.** Los niños menores de 48 meses no vacunados presentan un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad invasiva tras un contacto cercano con un caso índice de infección invasiva por *H. influenzae* de tipo b. El riesgo de enfermedad secundaria se relaciona de manera inversa con la edad (para niños mayores de 3 meses). Aproximadamente, la mitad de los casos de enfermedad secundaria entre los contactos familiares susceptibles se producen durante la primera semana tras la hospitalización del caso índice. La necesidad de instaurar medidas quimioprofilácticas está disminuyendo gracias a que muchos niños se encuentran protegidos frente a *H. influenzae* de tipo b debido a la inmunización previa. Cuando se utiliza, la profilaxis con rifampicina está indicada para todos los miembros del domicilio o para el grupo de contactos íntimos, incluido el paciente índice, si el grupo contiene más de un niño menor de 48 meses que no esté totalmente inmunizado.

Los padres de los niños hospitalizados por una enfermedad invasiva por *H. influenzae* de tipo b deben ser advertidos del mayor riesgo de padecer una infección secundaria por este microorganismo en el resto de los niños pequeños que convivan en el mismo hogar en caso de no estar completamente inmunizados. De igual manera se debe informar a los padres de los niños expuestos a un caso de infección invasiva por *H. influenzae* de tipo b en una guardería o en una escuela infantil, aunque no existe acuerdo acerca del empleo de la profilaxis con rifampicina en estos casos.

La quimioprofilaxis en los niños se realiza con rifampicina por vía oral (10 mg/kg/dosis en los menores de 1 mes y 20 mg/kg/dosis en los mayores de 1 mes, sin sobrepasar los 600 mg/dosis), en dosis única durante 4 días consecutivos. La dosis en adultos es de 600 mg, también una vez al día. La profilaxis con rifampicina no se recomienda en mujeres embarazadas.

Adderson, EE, Byington CL, Spencer L, et al: Invasive serotype a *Haemophilus influenzae* infections with a virulence genotype resembling *Haemophilus influenzae* type b: Emerging pathogen in the vaccine era? *Pediatrics* 2001;108:18-24.

Adegbola RA, Secka O, Lahai G, et al: Elimination of *Haemophilus influenzae* type b (B/Hb) disease from the Gambia after the introduction of routine immunization with a Hib conjugate vaccine: A prospective study. *Lancet* 2005;366:144-150.

Centers for Disease (Control and Prevention): Progress toward elimination of *Haemophilus influenzae* type b invasive disease among infants and children—United States, 1998-2000. *MMWR* 2002;51:234-236.

Gessner BD, Sutanto A, Ilinehan M, et al: Incidences of vaccine-preventable *Haemophilus influenzae* type b pneumonia and meningitis in Indonesian children: Hamlet-randomised vaccine-probe trial. *Lancet* 2005;365:43-52.

McIntyre PB, Berkey CS, King SM, et al: Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis. A meta-analysis of randomized clinical trials since 1988. *AMA* 1997;278:925-931.

Prymula P, Peeters P, Chrobok V, et al: Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae*: A randomized double-blind efficacy study. *Lancet* 2006;367:740-748.

Saha SK, Baqui AH, Darmstadt GL, et al: Invasive *Haemophilus influenzae* type b diseases in Bangladesh, with increased resistance to antibiotics. *Pediatr* 2005;146:227-233.

Yaro S, Lourd M, Naccro B, et al: The epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b meningitis in Burkina Faso. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:415-419.

## Capítulo 193 ■ Chancroide (*Haemophilus ducreyi*) Parvin H. Azimi

El chancroide es una enfermedad de transmisión sexual que se caracteriza por la ulceración dolorosa de los órganos genitales acompañada de linfadenopatía inguinal. El agente patógeno es *Haemophilus ducreyi*, un delicado bacilo gramnegativo. El chancroide es una enfermedad prevalente en muchos países en vías de desarrollo y es esporádica en el mundo desarrollado, por lo general en personas que han regresado recientemente de áreas endémicas, o bien aparece de forma ocasional en brotes urbanos localizados asociados a prostitutas. Constituye un factor de riesgo para la transmisión del VIH. El diagnóstico de chancroide en los lactantes y en los niños debe hacer sospechar con fuerza la existencia de un abuso sexual.

La infección se inicia, tras un período de incubación de 4-7 días, por la aparición de una pequeña pápula inflamatoria en el prepucio o en el frenillo en los varones y en los labios mayores, la horquilla vulvar o la región perineal en las mujeres. La lesión se hace pustulosa, se erosiona y se ulcera en 2-3 días. El borde de la úlcera suele ser irregular y excavado. Sin tratamiento, las úlceras pueden persistir durante semanas o meses. En más de la mitad de los casos su acompaña de una linfadenitis inguinal dolorosa, sobre todo en varones. La linfadenopatía puede volverse fluctuante y formar bubones, que pueden romperse de forma espontánea.

El diagnóstico se basa por lo general en las manifestaciones clínicas tras excluir la sífilis (*Treponema pallidum*) y la infección por el virus del herpes simple. La tinción de Gram de las secreciones obtenidas de la úlcera puede mostrar coccobacilos gramnegativos paralelos en racimos (en banco de peces). El cultivo requiere medios especiales y caros; su sensibilidad es sólo del 80%. La reacción en cadena de la polimerasa o la inmunofluorescencia indirecta empleando anticuerpos monoclonales siguen siendo herramientas de investigación y pueden convertirse en los mejores métodos diagnósticos. La úlcera del chancroide se acompaña de una linfadenopatía concurrente que suele ser unilateral, a diferencia del linfogranuloma venéreo (v. cap. 223.4). El herpes genital se caracteriza por regiones vesiculosas con antecedentes de recurrencia (v. cap. 249).

La mayoría de los *H. ducreyi* son resistentes a la penicilina y a la ampicilina debido a la producción de P-lactamasas mediadas por plásmidos. La extensión del mecanismo de resistencia mediado por plásmidos entre los *H. ducreyi* ha conducido a la pérdida de eficacia de ciertos fármacos que antes resultaban útiles, tales como las sulfonamidas y las tetraciclinas. El tratamiento recomendado del chancroide consiste en azitromicina (1 g en dosis única v.o.) o ceftriaxona (250 mg en dosis única vía i.m.). Como tratamiento alternativo se puede emplear eritromicina (500 mg/8 horas por v.o. durante 7 días) o ciprofloxacino (500 mg/12 horas por v.o., durante 3 días, para personas a partir de 18 años). Los nodulos que presenten fluctuación pueden necesitar drenaje. Los síntomas desaparecen por lo general en 3-7 días. Las recidivas suelen responder al tratamiento original. El tratamiento en los pacientes con infección por el VIH puede requerir un período más prolongado.

Los pacientes con chancroide deben ser examinados para descartar otras enfermedades de transmisión sexual, ya que casi el 10% de los pacientes tienen sífilis o herpes genital de manera concomitante. En los países en vías de desarrollo, los pacientes con una úlcera genital compatible se tratan para el chancroide y la sífilis. Todos los contactos sexuales de los pacientes con chancroide deben ser examinados y tratados. Entre las posibles complicaciones se encuentran la fimosis en varones y las infecciones bacterianas secundarias. El síndrome de ulceración genital incrementa el riesgo de transmisión del VIH. La circuncisión masculina parece disminuir el riesgo de chancroide.

- Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR* 2006;55:15.
- Lewis DA: Chancroid: Clinical manifestations, diagnosis, and management. *Sex Transm Infect* 2003;79:68-71.
- Mackay IM, Harnett G, Jeffreys N, et al: Detection and discrimination of herpes simplex viruses, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, and *Calymatobacterium* (*Klebsiella*) *granulomatis* from genital ulcers. *Clin Infect Dis* 2006;42:1431-1438.
- Mertz KJ, Weiss JB, Webb RM, et al: An investigation of genital ulcers in Jackson, Mississippi, with use of a multiplex polymerase chain reaction assay: High prevalence of chancroid and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1998;178:1060-1066.
- Spinola SM, Bauer Mli, Munson RS Jr: Immunopathogenesis of *Haemophilus ducreyi* infection (chancroid). *Infect Immun* 2002;70:1667-1676.
- Weiss HA, Thomas SL, Munagi SK, et al: Male circumcision and risk of syphilis, chancroid, and genital herpes: A systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2006;82:101-109.

## Capítulo 194 ■ Tos ferina (*Bordetella pertussis* y *Bordetella parapertussis*)

Sarah S. Long

### Capítulo 194 Tos ferina (*Bordetella pertussis* y *Bordetella parapertussis*)

La tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias cuya descripción data del siglo XVI. Sydenham fue el primero en emplear el término *pertussis* (tos intensa) en 1670; este término es preferible al de tos quintosa porque la mayoría de los pacientes no presentan la «quinta o canto del gallo».

**ETIOLOGÍA.** *Bordetella pertussis* es la única etiología de la tos ferina epidémica y la causa habitual de la tos ferina esporádica. *B. parapertussis* es una causa ocasional de tos ferina esporádica que contribuye de forma significativa al número total de casos de la enfermedad en Europa oriental y occidental, pero supone menos del 5% de los cultivos de las especies de *Bordetella* en Estados Unidos. *B. pertussis* y *B. parapertussis* son patógenos exclusivos del ser humano (y de algunos primates).

*B. bronchiseptica* es un patógeno habitual en los animales; existen casos esporádicos de infecciones en el ser humano en cualquier localización corporal y por lo general en pacientes inmunodeprimidos o en niños pequeños con una exposición intensa a animales. Una tos prolongada puede deberse a *Mycoplasma*, al virus de la gripe, al virus parainfluenza, a enterovirus, al virus sincitial respiratorio o a adenovirus. Ninguno de estos agentes patógenos es una causa importante de tos ferina.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La incidencia anual de tos ferina a nivel mundial es de sesenta millones de casos, de los que más de 500.000 son mortales. Durante la era prevacunal, la tos ferina se erigió como la causa más frecuente de mortalidad debida a enfermedades transmisibles entre niños <14 años en Estados Unidos, con 14.000 fallecimientos anuales. La generalización del empleo de la vacunación condujo a una disminución de la incidencia superior al 99%. El papel fundamental de la vacuna en el control de la enfermedad se ve reflejado en la alta incidencia que persiste de la tos ferina en los países en vías de desarrollo, así como en el resurgimiento en otros países donde la cobertura de la vacunación es baja o con vacunas menos potentes.

Tras la declaración en 1976 del número más bajo de casos en Estados Unidos (1.010), se produjo un aumento de la incidencia anual de tos ferina a 1,2 casos/100.000 habitantes desde 1980 hasta 1989, con tos ferina epidémica en muchos estados en el periodo 1989-1990, en 1993 y en 1996. La tos ferina cada vez es más endémica, con menos episodios cíclicos o estacionalidad que anteriormente. En 2004, la incidencia de los casos notificados de tos ferina en Estados Unidos aumentó por tercer año consecutivo a 8,9 casos por 100.000 habitantes, más del doble de la tasa declarada en 2003, y por encima de la cifra de 1,8 de 1994. El número de casos (25.827) fue la cifra más elevada desde 1959. De ellos, un 10% se produjo en lactantes menores de 6 meses que eran demasiado peque-

ños para haber recibido las primeras 3 dosis de la vacuna de las 5 que se recomiendan hasta los 6 años. Este grupo de edad tuvo la mayor tasa notificada, con 136,5 casos/100.000 habitantes. Los lactantes presentan la máxima morbilidad asociada con la tos ferina, aunque los adolescentes y los adultos suponen en la actualidad la mayoría (67%) de los casos notificados a medida que la inmunidad inducida por la vacuna se atenúa y se vuelven susceptibles a la infección. Alrededor del 60% de los casos actuales aparecen en adolescentes y adultos. La tos ferina es la única enfermedad evitable con vacuna para la que se recomienda la vacunación universal en Estados Unidos, que sigue mostrando un incremento de su incidencia. Existen indicios de que el diagnóstico de los ferina se infravalora, no siempre está demostrado y no siempre se declara.

La tos ferina es una enfermedad muy contagiosa, con tasas de ataque de hasta el 100% en las personas susceptibles expuestas a gotitas en aerosol a una distancia cercana. *B. pertussis* no sobrevive durante períodos de tiempo prolongados en el ambiente. No se ha documentado el estado de portador crónico en el ser humano. Después de una exposición intensa, como en la familia, la tasa de infección subclínica es de hasta el 80% en los contactos con inmunidad natural y en los que han recibido inmunización completa. Un estudio cuidadoso es capaz de encontrar una fuente sintomática en la mayoría de los casos.

Ni el padecimiento de la enfermedad natural ni la vacunación proporcionan una inmunidad completa o permanente frente a la reinfección o la enfermedad. La protección frente a la enfermedad típica comienza a desaparecer a partir de los 3-5 años posteriores a la vacunación y es inapreciable después de 12 años. La reinfección subclínica contribuye de manera significativa a la inmunidad contra la enfermedad que se atribuía previamente a la vacunación y a la infección previa. Los adolescentes y adultos en Estados Unidos no presentan los anticuerpos suficientes contra *B. pertussis*. A pesar de poseer antecedentes de haber padecido la enfermedad o de haber recibido una pauta de inmunización completa, se han observado brotes de tos ferina en las personas mayores en residencias de ancianos, en centros residenciales con pocas exposiciones, en áreas residenciales de las afueras de las ciudades con población que posea un alto nivel de inmunización, y en los preadolescentes, adolescentes y adultos tras un lapso de tiempo prolongado después de la inmunización. Los adolescentes y los adultos loseadores (en los que por lo general se desconoce que padecen tos ferina) representan en la actualidad el reservorio principal de *B. pertussis* y son las fuentes comunes de casos primarios para los lactantes y los niños.

En la era prevacunal y en países como Alemania, Suecia e Italia, donde la inmunización era limitada, el pico de incidencia de tos ferina se presentaba en los niños de 1 a 5 años; los lactantes representaban menos del 15% de los casos. En Estados Unidos, en 2003, la máxima incidencia de tos ferina correspondió a los lactantes menores de 6 meses (alrededor de 2.000 casos; 80 casos por 100.000 habitantes), pero el mayor número de casos se produjo entre los niños y adolescentes de 10-14 años (2.600 casos) y de 15-19 años (1.800 casos). Varios estudios han documentado la tos ferina en el 13-32% de los adolescentes y adultos con enfermedad asociada a los de más de 7 días de duración. Se estima que al menos 1 millón de personas padecen infecciones por *B. pertussis* anualmente en Estados Unidos.

Las posibles explicaciones del cambio de la epidemiología son la disminución de la inmunidad tras la vacunación, el envejecimiento de la cohorte que recibió una vacuna menos eficaz y el aumento del conocimiento y del diagnóstico de la enfermedad. Cuando no se produce una reinfección natural por *B. pertussis* o si no se administran las dosis de refuerzo de la vacuna, los adolescentes y los adultos son susceptibles de padecer la enfermedad tras una exposición, y las madres proporcionarán una protección pasiva inadecuada o nula a los lactantes más pequeños.

**ETIOPATOGENIA.** *Bordetella* es un diminuto coccobacilo gramnegativo muy exigente que sólo coloniza epitelios ciliados. Los mecanismos exactos de la sintomatología de la enfermedad no se conocen. Las diferentes especies comparten un elevado grado de homología en el ADN entre los genes relacionados con la virulencia. Tan sólo *B. pertussis* expresa la toxina de la tos ferina o toxina pertussis (TP), que es la proteína más virulenta. La TP tiene numerosos efectos biológicos demostrados (p. ej., sensibilidad a la histamina, secreción de insulina, disfunción leucocítica), algunos de los cuales pueden explicar las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. La TP provoca una linfocitosis inmediata en animales de experimentación mediante el desvío de los linfocitos para que permanezcan en el compartimento intravascular. La TP parece tener un papel central, aunque no exclusivo, en la etiopatogenia. *B. pertussis* produce otras sus-



tancias activas biológicamente, muchas de las cuales se supone que participan en la enfermedad y en la inmunidad frente a ella. Tras la inhalación de las gotitas de aerosol, la **hemaglutinina filamentos**a (HF), algunos **aglutinógenos** (en especial las fimbrias [Fim] tipo 2 y tipo 3) y una proteína de superficie de 69 kd, no relacionada con las fimbrias, denominada **pertactina** (Pn) son importantes elementos de anclaje a las células del epitelio respiratorio ciliado. La **citotoxina traqueal**, la adenilato ciclasa y la TP parecen inhibir la eliminación del microorganismo. Se cree que la citotoxina traqueal, el factor dermonecrótico y la adenilato ciclasa son en su mayoría los responsables del daño epitelial local que da lugar a los síntomas respiratorios y facilita la absorción de TP.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Por lo general, la tos ferina es una enfermedad prolongada que se divide en tres estadios: catarral, paroxístico y de convalecencia. El **estadio catarral** (1-2 semanas) comienza de forma insidiosa tras un período de incubación de 3-12 días con síntomas inespecíficos como congestión y rinoire, acompañados de forma variable de febrícula, estornudos, epifora e inyección conjuntival. A medida que los síntomas iniciales desaparecen, la tos marca el inicio del **estadio paroxístico** (2-6 semanas). La tos inicialmente es seca, intermitente e irritativa y evoluciona hacia los paroxismos inexorables, que constituyen el auténtico sello de la enfermedad. Un niño pequeño alegre y aparentemente sano ante provocaciones insignificantes responderá con ansiedad y puede abrazarse a sus padres o a un familiar antes de comenzar con un arranque de tos en ametraladora o ininterrumpida, con la barbilla y la cavidad torácica hiperextendidas, la lengua en proyección máxima, los ojos saltones con epifora, coloración facial purpúrea, hasta que finaliza el ataque de tos y se oye un fuerte gallo por el aire que atraviesa las vías respiratorias todavía parcialmente obstruidas. Es frecuente observar vómitos tras la tos ferina. De igual manera, es común que los pacientes estén agotados con posterioridad a los ataques de tos. El número y la intensidad de los paroxismos aumenta durante varios días o 1 semana hasta alcanzar una etapa de meseta que dura de días a semanas. En el punto álgido del estadio paroxístico los pacientes pueden sufrir más de un episodio cada hora. A medida que el estadio paroxístico entra en el **estadio de convalecencia** (>2 semanas), van disminuyendo el número, la intensidad y la duración de los episodios.

**Los lactantes <3 meses** no muestran los estadios clásicos. El estadio catarral dura pocos días o pasa desapercibido hasta que un sobresalto sin importancia como una corriente de aire, una luz, un sonido, una succión o un estiramiento, un lactante de poca edad aparentemente sano comienza a asfixiarse, a respirar con dificultad y a agitar las extremidades, acompañado de enrojecimiento facial. La tos (estridor espiratorio) puede no ser prominente. Es poco frecuente ver el **gallo** (esfuerzo inspiratorio masivo) en los lactantes <3 meses al final de un episodio paroxístico y que no posean el tamaño o la fuerza muscular para crear una brusca presión intratorácica negativa. Después de un episodio paroxístico de tos puede haber cianosis o apnea sin tos. La apnea puede ser el único síntoma. Los estadios paroxístico y de convalecencia en los lactantes pequeños son prolongados.

De forma paradójica, en los lactantes la tos y el gallo pueden ser más ruidosos y más típicos en la fase de convalecencia. En dicha fase se observan episodios paroxísticos de tos durante el primer año de vida, incluyendo «exacerbaciones» con posteriores enfermedades respiratorias no debidas a recidiva o reinfección por *B. pertussis*.

Los niños inmunizados presentan un acortamiento de todos los estadios de la tos ferina. Los adultos no presentan una clínica dividida en estadios definidos. Por lo general, los adultos describen una brusca sensación de estrangulamiento seguida de toses ininterrumpidas, con ahogo, cefalea intensa, disminución de la conciencia, para finalizar con una inhalación brusca habitualmente sin gallo. Los vómitos posteriores a los episodios de tos y los paroxismos intermitentes separados por períodos de bienestar que duran horas son pistas específicas para el diagnóstico en adolescentes y adultos. En estudios prospectivos, al menos 1/3 de las personas mayores con tos ferina tenían una enfermedad túsígena inespecífica, que sólo se distinguía por la duración (por lo general, más de 21 días).

La exploración física suele ser anodina. No hay signos de enfermedad de vías respiratorias inferiores, a menos que exista una neumonía bacteriana secundaria como complicación. Es frecuente la aparición de hemorragias conjuntivales y de petequias en la mitad superior del cuerpo.

**DIAGNOSTICO.** Se debe sospechar la presencia de tos ferina en un paciente cuya única sintomatología o la queja predominante sea la tos, especialmente en ausencia de fiebre, malestar o mialgias, exantema o enantema,

faringodinia, disfonía, taquipnea, sibilancias y crepitantes. En los casos esporádicos, la definición de caso clínico como una tos >14 días de duración con al menos uno de los síntomas de los paroxismos, gallo o vómitos posteriores al ataque de tos posee una sensibilidad del 81 % y una especificidad del 58 % antes de la confirmación con cultivo. La tos ferina debería sospecharse en los niños mayores en quienes se agrave una enfermedad túsígena a partir de 7-10 días y en quienes los episodios de tos no sean continuos. También debería sospecharse en lactantes menores de 3 meses con apnea, cianosis o un episodio potencialmente mortal (acrónimo inglés ALTE). *B. pertussis* es una causa esporádica de muerte súbita del lactante.

Las infecciones adenovíricas suelen diferenciarse por los signos clínicos asociados como la fiebre, la faringodinia y la conjuntivitis. El género *Mycoplasma* produce accesos de tos prolongados, pero los pacientes suelen presentar fiebre, cefalea y síntomas sistémicos al inicio de la enfermedad, así como tos más continua y crepitantes en la auscultación pulmonar. Los brotes epidémicos de *Mycoplasma* y de *B. pertussis* en los adultos jóvenes pueden ser difíciles de diferenciar basándose en los cuadros clínicos. Aunque la tos ferina se incluye con frecuencia en la batería de pruebas diagnósticas de laboratorio que se realizan en los lactantes pequeños con neumonía afebril, *B. pertussis* no se asocia con la presencia de tos en staccato (una inspiración profunda acompañando a cada golpe de tos), conjuntivitis purulenta, taquipnea, crepitantes o sibilancias, los signos característicos de la infección por *Chlamydia trachomatis*, o con signos típicos de la afectación de las vías respiratorias inferiores que caracterizan la infección debida al virus sincitial respiratorio. A no ser que un lactante con tos ferina desarrolle una neumonía secundaria (y tenga apariencia de estar enfermo), las exploraciones físicas entre los paroxismos son completamente normales, incluyendo la función respiratoria.

La leucocitosis (15.000-100.000 células/mm<sup>3</sup>) por linfocitosis absoluta es propia del estadio catarral. Los linfocitos son de tipos B y T y son células pequeñas de apariencia normal, a diferencia de los linfocitos grandes y atípicos de las infecciones víricas. Los adultos, los niños parcialmente inmunes y a veces los lactantes pequeños presentan una linfocitosis menos llamativa. Una neutrofilia absoluta es sugerente de otro diagnóstico o de una infección bacteriana secundaria. La tos ferina no cursa con eosinofilia. La leucocitosis extrema (el recuento leucocitario medio en casos mortales frente a casos no mortales es 94 frente a 18 x 10<sup>3</sup> células/l) y la trombocitosis (el recuento plaquetario medio en casos mortales frente a casos no mortales es 782 frente a 556 x 10<sup>3</sup>) se correlaciona con una evolución grave y el fallecimiento. Se ha descrito la asociación con hipercalcemia moderada y con respuesta glucémica reducida a la epinefrina, aunque sólo se han comunicado pocos casos de hipoglucemia. La radiografía de tórax sólo muestra leves anomalías en la mayor parte de los lactantes hospitalizados, con infiltrados o edema perihiliar (en ocasiones con aspecto de mariposa) y atelectasias en grado variable. La consolidación parenquimatosa indica una infección bacteriana secundaria. Ocasionalmente puede cursar con neumotorax, neumomediastino o con enfisema subcutáneo.

Todos los métodos empleados en la actualidad para confirmar la infección por *B. pertussis* tienen limitaciones en la sensibilidad, la especificidad o la utilidad práctica. El aislamiento de *B. pertussis* en un medio de cultivo sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico. Se debe prestar atención especial a la recolección de la muestra, al transporte y a la técnica de aislamiento. La muestra se obtiene por aspirado nasofaríngeo profundo o con una torunda flexible, preferentemente una torunda de Dacron o de alginate calcico, que se mantiene en la nasofaringe posterior durante 15-30 segundos (o hasta que el paciente tosa). Un medio líquido con casaminoácidos al 1 % conserva la muestra hasta 2 horas. Si se necesita conservar la muestra durante períodos más largos, de hasta 4 días, se emplea el caldo de cultivo de Stainer-Scholte o el medio de transporte semisólido de Regan-Lowe. Los medios de cultivo de elección son el medio de agar carbón de Regan-Lowe con sangre de caballo al 10 % y 5-40 pg/ml de cefalexina o el medio de Stainer-Scholte con resinas de ciclodextrina. Se incuban a 35-37 °C en un ambiente húmedo y se examinan diariamente durante una semana en búsqueda de colonias brillantes, diminutas y de crecimiento lento. La prueba del anticuerpo fluorescente directo (AFD) en los aislamientos potenciales con anticuerpos específicos frente a *B. pertussis* y *B. parapertussis* aumenta el rendimiento diagnóstico. El análisis directo de las secreciones nasofaríngeas con la prueba del AFD es un método diagnóstico rápido, pero sólo resulta fiable si es realizado en laboratorios con experiencia. El análisis de las muestras nasofaríngeas con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tiene una sensibilidad similar al cultivo y evita las dificultades

des de su aislamiento, pero no es un método estandarizado ni de aplicación universal. La prueba del AFD, el cultivo y la PCR en los niños no inmunizados y sin tratamiento son positivos en los estadios catarral y paroxístico inicial de la enfermedad. Menos del 10% de estas pruebas son positivas cuando se practican durante el estadio paroxístico de la enfermedad en los pacientes que recibieron inmunización parcial o remota en el tiempo. Las pruebas serológicas para la detección de los anticuerpos dirigidos contra antígenos del microorganismo en las muestras obtenidas en la fase aguda y de convalecencia son las pruebas diagnósticas más sensibles en los pacientes inmunizados y poseen utilidad epidemiológica. Una sola muestra de suero en la que se detecten anticuerpos IgG contra la toxina de *B. pertussis* con una elevación superior a 2 desviaciones estándar por encima de la media de la población vacunada indica una infección reciente. En la actualidad se está investigando la estandarización de las pruebas y del punto de corte para considerar un resultado como positivo. Los análisis de IgA e IgM frente a *B. pertussis* no son pruebas diagnósticas fiables.

**TRATAMIENTO.** Los objetivos del tratamiento son disminuir el número de paroxismos, observar la gravedad de la tos, dar los cuidados requeridos y maximizar la alimentación, descanso y recuperación sin secuelas (tabla 194-1). Los lactantes <3 meses suelen ser hospitalizados casi sin excepción, así como los lactantes de 3-6 meses, a menos que los paroxismos no sean graves y los pacientes de cualquier edad desarrollen cualquier complicación. Los lactantes pequeños que hayan sido prematuros y los niños con una alteración cardíaca, pulmonar, muscular o neurológica subyacente presentan un riesgo superior de padecer una forma grave de la enfermedad.

Los fines específicos de la hospitalización son 1) valorar la progresión de la enfermedad y la probabilidad de que se produzcan complicaciones potencialmente mortales en el acmé de la enfermedad, 2) prevenir o tratar las complicaciones y 3) formar a los padres sobre la historia natural de la enfermedad y los cuidados en el domicilio. El ritmo cardíaco, la frecuencia respiratoria y la pulsioximetría del paciente se monitorean de manera continua y con sistemas de alarma para que el personal presencie y grabe algún paroxismo. El registro detallado del historial tussígeno del paciente y de los hábitos de alimentación, de vómitos y cambio de peso es útil para valorar la gravedad de la enfermedad. Los paroxismos típicos que no ponen en peligro la vida del paciente tienen estas características: duración <45 segundos, coloración rojiza sin cianosis, taquicardia, bradicardia (no <60 lat/min en los lactantes) o desaturación de oxígeno que se resuelve espontáneamente al finalizar el paroxismo; gallo o inspiración profunda de autorresaca al finalizar el paroxismo; expectoración espontánea de tapones de moco; agotamiento después del ataque tussígeno, sin pérdida de conocimiento. Para valorar la necesidad de oxigenoterapia, iniciar medidas de estimulación o de aspiración, se necesita personal especializado que pueda documentar la capacidad del lactante de autorrecuperarse, pero que pueda actuar rápida y eficazmente cuando sea necesario. Los lactantes cuyos paroxismos conduzcan de manera repelida a complicaciones que pongan en peligro la vida a pesar de la administración pasiva de oxígeno, o cuyo agotamiento origine hipercapnia, requieren intubación, curarización y medidas de ventilación. El tratamiento posterior es complejo, con aspiración frecuente de las vías respiratorias y actuación ante cuadros de bradicardia o trastornos pulmonares secundarios. Las tiendas de aire húmedo pueden ser

útiles en algunos lactantes que presentan secreciones espesas y firmes con vías respiratorias muy irritables. No se debe sobrestimar o renunciar a los beneficios de un ambiente tranquilo, silencioso y poco iluminado en un deseo de monitorizar al paciente o de intervenir en caso de que sea necesario. La alimentación del lactante con tos ferina es problemática. El riesgo de desencadenar un ataque de tos por la lactancia materna no justifica el empleo de alimentación parenteral, nasoyunal o nasogástrica en la mayor parte de los lactantes. La composición o densidad de las fórmulas empleadas para la alimentación no afecta a la calidad de las secreciones, a la tos ni a la retención de líquidos. Deben evitarse las tomas cuantiosas.

En 48-72 horas, tras analizar toda la información registrada, es posible conocer la evolución y la gravedad de la enfermedad. Muchos lactantes experimentan una marcada mejoría tras la hospitalización y el inicio del tratamiento antibiótico, en especial si estas medidas se instauran de manera temprana en el curso de la enfermedad o si han sido apartados de circunstancias agravantes tales como el humo ambiental, una estimulación excesiva o si se ha retirado al niño de un factor ambiental agravante, como el humo, una estimulación excesiva o una fuente de calor seco o contaminante. El alta hospitalaria está indicada si en un período de 48 horas la gravedad de la enfermedad se mantiene constante o se evidencia mejoría, si no se necesita ninguna actuación durante los paroxismos, si la nutrición es la adecuada, si no ha aparecido ninguna complicación y si los padres se encuentran suficientemente preparados para un tratamiento domiciliario. En la fase aguda de la enfermedad y en los casos de enfermedad complicada se pueden observar apnea y convulsiones. El lactante no debería abandonar el hospital si necesita oxígeno portátil, monitorización o un aparato de aspiración.

**Antibióticos.** Si existe sospecha o confirmación de tos ferina se instaura siempre un tratamiento antibiótico, sobre todo para frenar la diseminación de la enfermedad y de forma secundaria por su beneficio clínico. Los macrólidos son los fármacos de elección y tienen una eficacia similar *in vitro* (tabla 194-2). Los casos de resistencia notificados han sido excepcionales. Los lactantes en tratamiento con eritromicina oral poseen un riesgo relativo de sufrir estenosis pilórica hipertrófica infantil (EPHI) unas 7-10 veces superior. La azitromicina es el agente de elección en recién nacidos. Su uso limitado en este grupo de edad no ha mostrado un mayor riesgo de PEÍ. Todos los lactantes menores de 1 mes de edad tratados con cualquier macrólido deberían monitorizarse en busca de síntomas de estenosis pilórica.

**Tratamientos complementarios.** Ningún ensayo clínico riguroso ha demostrado un efecto beneficioso de los agonistas adrenérgicos  $\beta_2$ , como el salbutamol. La ansiedad asociada al tratamiento con aerosoles puede desencadenar paroxismos. No existe ningún ensayo clínico aleatorizado, enmascarado de tamaño suficiente que evalúe la utilidad de los corticoides en el tratamiento de la tos ferina; su uso clínico no está justificado.

**Aislamiento.** Los pacientes con sospecha de tos ferina se mantienen en aislamiento y todo el personal sanitario que entre en la habitación debe usar mascarilla. Hay que preguntar por la presencia de tos en los pacientes que acudan a los servicios de urgencias, las consultas y los hospitales para comenzar el aislamiento de inmediato y durante los 5 días posteriores al inicio del tratamiento con macrólidos. Los niños y el personal de los centros de cuidado infantil o de esencias que padezcan tos ferina deben mantenerse aislados hasta completar 5 días de tratamiento profiláctico con macrólidos.

**Asistencia a familiares y a otros contactos directos.** Se debería administrar con prontitud un macrólido a toda la familia y a los contactos directos, con independencia de la edad, historia de inmunización o sintomatología (tabla 194-2). Para el tratamiento se usan los mismos fármacos y dosis según la edad que para la profilaxis. Las visitas al hospital de familiares con tos se deben controlar estrechamente hasta que hayan completado la pauta de eritromicina durante 5 días. Se debe iniciar una nueva pauta de vacunación o completar las dosis recomendadas en los contactos íntimos <7 años que hayan recibido menos de 4 dosis de la vacuna de la tos ferina. Se debe administrar una dosis de recuerdo a los niños <7 años que recibieron la tercera dosis más de 6 meses antes del contacto o la cuarta dosis hace más de 3 años. Las personas a partir de 9 años deberían recibir una dosis de refuerzo de DTPa (formulación para adolescentes/adultos de los toxoides del tétanos y la difteria y vacuna acelular de tos ferina) si no recibieron previamente la DTPa y si han pasado más de 2 años de la vacunación de la difteria. El personal sanitario que presente tos, tanto si posee antecedentes de contacto con un caso de tos ferina como si no, debe ser evaluado con prontitud para descartar la enfermedad (v. cap. 171).

**TABLA 194-1. Advertencias en la evaluación y en el cuidado de los lactantes con tos ferina**

|   |
|---|
| Los lactantes con tos ferina potencialmente letal pueden presentar una apariencia normal entre los episodios  |
| Se debe presenciar un paroxismo antes de decidir entre la hospitalización o el tratamiento domiciliario   |
| Sólo el análisis del historial tussígeno detallado permite valorar la gravedad y la progresión de la enfermedad   |
| No se debe realizar de forma «preventiva» un aspirado nasal, orofaríngeo o traqueal   |
| La alimentación del lactante tras un paroxismo puede resultar más satisfactoria que después del sueño   |
| El apoyo familiar comienza desde el momento de la hospitalización, familiarizándose con la experiencia del niño y de su familia hasta la fecha, trasladando la carga de la responsabilidad de la seguridad del niño al equipo médico y planeando las exploraciones que se deben realizar y los tratamientos que se han de instaurar |
| Es esencial la educación familiar, incorporándola como parte del equipo, así como el apoyo continuado tras el alta  |

**TABLA 194-2. Tratamiento antimicrobiano y profilaxis postexposición recomendados en la tos ferina, según el grupo de edad**

| GRUPO DE EDAD                | FARMACOS DE PRIMERA ELECCIÓN   |   |   | FARMACO ALTERNATIVO*  |
|------------------------------|--|---|---|---|
|                              | Azitromicina   | Eritromicina  | Clarithromicina   |   |
| <1 mes                       | Fármaco recomendado.<br>10 mg/kg/día en dosis única durante 5 días (sólo se dispone de datos limitados de seguridad) | No de primera elección. La eritromicina se asocia a estenosis pilórica hipertrófica infantil<br>Puede usarse si no se dispone de azitromicina; 40-50 mg/kg/día divididos en 4 dosis durante 14 días | No recomendada (no se dispone de datos de seguridad)              | Contraindicado en lactantes menores de 2 meses (riesgo de kernicterus)  |
| 1-5 meses                    | 10 mg/kg/día en dosis única durante 5 días   | 40-50 mg/kg/día divididos en 4 dosis en durante 14 días   | 15 mg/kg/día divididos en 2 dosis durante 7 días                  | Contraindicado en lactantes menores de 2 meses. En lactantes >2 meses; TMP 8 mg/kg/día, SMZ 40 mg/kg/día divididos en 2 dosis durante 14 días |
| Lactantes (>6 meses) y niños | 10 mg/kg/día en dosis única el primer día y luego 5 mg/kg/día (máximo 500 mg) los días 2-5                           | 40-50 mg/kg/día (máximo 2 g/día) divididos en 4 dosis en durante 14 días  | 15 mg/kg/día divididos en 2 dosis (máximo 1 g/día) durante 7 días | TMP 8 mg/kg/día, SMZ 40 mg/kg/día divididos en 2 dosis durante 14 días  |
| Adultos                      | 500 mg en dosis única el primer día y luego 250 mg/kg/día los días 2-5   | 2 g/día divididos en 4 dosis en durante 14 días   | 1 g/día dividido en 2 dosis durante 7 días                        | TMP 320 mg/día, SMZ 1,600 mg/día divididos en 2 dosis durante 14 días   |

la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) puede usarse como fármaco alternativo en pacientes >2 meses alérgicos a los macrólidos, que no toleren los macrólidos o que tengan una infección debida a una cepa resistente a los macrólidos de *Bordetella pertussis*.

De los Centers for Disease Control and Prevention: Recommended antimicrobial agents for treatment and postexposure prophylaxis of pertussis. 2005 CDC Guidelines. *MMWR* 2005; 54:1-16.

**COMPLICACIONES.** Los lactantes <6 meses presentan una elevada morbi-mortalidad. Los lactantes <2 meses son los que presentan tasas más altas de hospitalización relacionada con la tos ferina (82%), de sufrir neumonía (25%), convulsiones (4%), encefalopatía (1%) y muerte (1%). Los lactantes <4 meses suponen el 90% de los casos mortales de la enfermedad. La prematuridad y la juventud de la madre se relacionan significativamente con un desenlace mortal de la enfermedad.

Las complicaciones principales de la tos ferina son: apnea, infecciones secundarias (como otitis media y neumonía) y las secuelas físicas de los accesos de tos intensa. La necesidad de cuidados intensivos y de ventilación asistida suele limitarse a lactantes <3 meses. Los factores que provocan la necesidad de intubación y ventilación son la insuficiencia debida a apnea o la neumonía bacteriana secundaria. La hipertensión pulmonar progresiva o una hemorragia (sobre todo en lactantes muy pequeños) y la neumonía bacteriana secundaria suelen ser causas de fallecimiento. La existencia de neumonía se debe sospechar ante la presencia de fiebre, taquipnea, dificultad respiratoria entre paroxismos o neutrofilia absoluta. Los patógenos causantes son *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* y bacterias de la flora orofaríngea. Es rara la aparición de bronquiectasias tras la tos ferina. Los niños que sufren la enfermedad antes de los 2 años pueden presentar trastornos de la función pulmonar en la vida adulta. El aumento de la presión intratorácica e intraabdominal durante los accesos de tos puede producir hemorragias conjuntivales y esclerales, petequias en la parte superior del cuerpo, epistaxis, hemorragias en el SNC y en la retina, neumotorax, enfisema subcutáneo y hernias inguinales y umbilicales. No es infrecuente que se produzca la laceración del frenillo lingual.

Las alteraciones del SNC se presentan con relativa frecuencia y son casi siempre por hipoxemia o hemorragia asociada a los accesos de tos o a la apnea de los lactantes más pequeños. La apnea y/o la bradicardia pueden deberse al laringoespasma aparente o a la estimulación vagal que ocurre justo antes de un acceso de tos, a la obstrucción que tiene lugar durante un ataque de tos o a la hipoxemia que sigue a dicho episodio. La ausencia de signos respiratorios asociados en lactantes pequeños con apnea suscita la posibilidad de un efecto primario de la TP en el SNC. Las convulsiones se deben a hipoxemia, pero puede existir hiponatremia por una secreción excesiva de hormona antidiurética en la neumonía. Las únicas alteraciones neurohistológicas documentadas en el ser humano son la hemorragia parenquimatosa y la necrosis isquémica. La asociación especial de la hipertensión pulmonar con la tos ferina no se ha explicado. A pesar de la oxigenación con membrana extracorpórea, esta complicación tiene una mortalidad superior al 80%.

**PREVENCIÓN.** La inmunización universal de todos los niños con la vacuna de la tos ferina, comenzando durante la lactancia con dosis de refuerzo periódicas, es un factor fundamental para controlar la enfermedad (v. cap. 170). No existe una correlación entre los datos serológicos y el grado de protección.

En Estados Unidos existen actualmente tres vacunas autorizadas para niños menores de 7 años compuestas por los toxoides de la difteria y el tétanos, combinados con la vacuna acelular de la tos ferina (DTPa). Estas vacunas tienen menos efectos secundarios que aquellas combinaciones que contienen la vacuna celular de la tos ferina (DTP), por lo que su uso es preferido. Las recomendaciones de uso de la vacuna DTPa son similares a las de la DTP, que continúa empleándose en los lactantes y los niños de muchos otros países. Todas las vacunas acelulares de la tos ferina contienen la TP inactivada y dos o más del resto de los componentes bacterianos (HF, Pn, Fim dpos 2 y 3). La eficacia clínica contra la tos ferina grave, definida como los paroxismos durante más de 21 días, es del 80-85%. Los lactantes que reciben la vacuna DTPa presentan una menor frecuencia de efectos adversos locales leves, sistémicos, o efectos adversos más graves (entre los que se incluyen la fiebre elevada, las crisis de llanto persistentes de más de 3 horas de duración, los episodios hipotónicos con una pobre respuesta y las convulsiones) que los que reciben la vacuna DTP. Las vacunas que contienen DTPa pueden ser administradas simultáneamente con cualquier otra vacuna del calendario de vacunación normal infantil.

Durante el primer año de vida deberían administrarse tres (iniciales) dosis de DTPa, por lo general a los 2, 4 y 6 meses de edad. Se recomienda una cuarta dosis (primer refuerzo) en los niños de 15-18 meses, al menos 6 meses después de la 3.ª dosis, para mantener una inmunización adecuada durante la edad preescolar. La cuarta dosis puede administrarse con tan sólo 12 meses, siempre que hayan pasado 6 meses desde la 3.ª dosis y si es probable que el niño no vuelva a los 15-18 meses. Se recomienda una 5.ª dosis (2.º refuerzo) en los niños de 4-6 años para conferir una protección continua contra la enfermedad durante los primeros años de escolaridad. Esta 5.ª dosis no es necesaria si la 4.ª dosis de la serie se administró a los 4 años o después.

Las vacunas que contengan la de la tos ferina y las combinadas sólo deberían utilizarse en las dosis y en los grupos de edad para los que han recibido autorización, y cuando todos los componentes se encuentren bien señalizados. Cuando sea posible, se recomienda emplear el mismo tipo de vacuna DTPa para las primeras tres dosis del calendario de vacunación. Las reacciones locales aumentan en número y en gravedad con las dosis sucesivas de DTPa, aunque nunca alcanzan la magnitud de las reacciones observadas tras dosis similares de la vacuna DTP. Hasta un 2% de las administraciones de la cuarta y quinta dosis de la DTPa se asocian con la hinchazón de toda la extremidad, con dolor y eritema en aproximadamente la mitad de los niños afectados. La hinchazón desaparece espontáneamente sin dejar secuela alguna.

Se debe tomar en consideración eximir a los niños de la administración de la vacuna de la tos ferina tan sólo en ciertas circunstancias concretas. Los niños que no han recibido la inmunización presentan un riesgo significativamente superior de padecer la tos ferina, así como de desempeñar un papel en los brotes de tos ferina en la población inmunizada. Si se de-

muestra la infección con *B. pertussis*, el paciente debería completar la serie de vacunación al menos con los toxoides de difteria y del tétanos; algunos expertos recomiendan incluir también el componente de tos ferina.

En 2005 se autorizó el uso de productos adsorbidos (TDPa) para su uso en personas mayores como vacuna de refuerzo monodosis compuesta por 2 toxoides tetánicos, un toxoide diftérico reducido y una vacuna acelular de los ferina, con el fin de proteger frente al tétanos, la difteria y la tos ferina. La edad preferente para la vacunación con TDPa es de 11-12 años. Todos los adolescentes de 11-18 años de edad que recibieron TD pero no TDPa deberían recibir una dosis única de esta última para protegerse frente a la tos ferina si han completado la serie de vacunación infantil recomendada de DTP/DTPa. Se recomienda respetar un intervalo de al menos 5 años entre la TD y la TDPa en las situaciones habituales para disminuir el riesgo de reacciones locales y sistémicas tras la vacunación TDPa. Sin embargo, puede usarse un intervalo menor entre ambas vacunas. Tanto la TDPa como la vacuna conjugada meningocócica tetravalente deberían administrarse en adolescentes de 11-18 años durante la misma consulta si ambas vacunas están indicadas y se dispone de ellas. Los adultos de 19-64 años deberían recibir una dosis única de TDPa para sustituir su próxima dosis de refuerzo de TD. Debería darse prioridad a la vacuna TDPa en los profesionales sanitarios que tengan contacto con niños y en los contactos familiares de recién nacidos en quienes esté indicado. Un objetivo primordial de la administración del refuerzo de tos ferina en adolescentes es controlar la diseminación endémica y epidémica a lactantes pequeños que no hayan completado la inmunización primaria y que presenten un riesgo elevado de padecer tos ferina y sus complicaciones.

- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: Prevention of pertussis among adolescents: Recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine. *Pediatrics* 2006;117:965-978.
- Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al: Infant pertussis: Who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:985-990.
- Bisgard KM, Rhodes P, Connelly BE, et al: Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998-2001. *Pediatrics* 2005;116:e285-e294.
- Butler C, Francis N, Dinant GJ: Whooping cough in general practice. *BMJ* 2006;333:159-160.
- Centers for Disease Control and Prevention: Pertussis—United States, 2001-2003. *MMWR* 2005;54:1283-1286.
- Centers for Disease Control and Prevention: Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(RR-3):1-34.
- Centers for Disease Control and Prevention: Recommended antimicrobial agents for treatment and postexposure prophylaxis of pertussis. 2005 CDC guidelines. *MMWR* 2005;54:1-16.
- Falala NB, Barr FF, Johnson JE, et al: Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: Does extracorporeal membrane oxygenation have a role? *Pediatrics* 2003;112:1274-1278.
- Halperin SA: Recommendation for an adolescent dose of tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis vaccine: reassurance for the future. *Pediatrics* 2006;119:589-591.
- Halperin SA: The control of pertussis—2007 and beyond. *N Engl J Med* 2007;356:110-113.
- Hewlett FX, Edwards KM: Pertussis—Not just for kids. *N Engl J Med* 2005;352:1215-1222.
- Langley JM, Halperin SA, Boucher FD, et al: Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics* 2004;114:e96-e101.
- Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, et al: Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: A case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *Pediatr* 2003;113:576-580.
- Pichichero ME, Blatter MM, Kennedy WA, et al: Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus toxoids for adolescents. *Pediatrics* 2006;117:1084-1093.
- Purdy KW, Flay JW, Botteman MF, Ward JI: Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: A cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis* 2004;39:20-28.
- Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, et al: Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *JAMA* 2003;290:2968-2975.

Tozzi AE, Ravà L, Marta L, et al: Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life. *Pediatrics* 2003;112:1069-1075.

Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al: Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555-1563.

## Capítulo 195 ■ *Salmonella*

### Zulfiqar Ahmed Bhutta

La salmonelosis es una enfermedad frecuente y con una amplia distribución. Se transmite por los alimentos y constituye un problema de salud pública grave que afecta a millones de personas, con una mortalidad significativa. Las salmonelas viven en el aparato digestivo de animales de sangre fría y caliente. Algunas especies son ubicuas, mientras que otras están adaptadas específicamente a un huésped concreto.

La reciente secuenciación de los genomas de *Salmonella enterica* serovar Typhi (antes denominada *Salmonella typhi*) y de *Salmonella typhimurium* ha mostrado que existe una homología genética de casi el 95% entre estos microorganismos. Sin embargo, las enfermedades clínicas causadas por ambos son muy diferentes, lo que parece deberse a varios grupos de genes especiales denominados islas de patogenicidad. *Salmonella* causa 2 síndromes clínicos en el ser humano: una gastroenteritis que suele ser autolimitada y la fiebre tifoidea, que es una enfermedad sistémica relativamente grave, causada por lo general por *S. typhi*. Las cepas no tifoideas de *Salmonella* también pueden causar una enfermedad bacteriémica grave en algunas circunstancias.

La nomenclatura de *Salmonella* refleja el nombre de la especie *Salmonella enterica* con un número de serovariedades. Esta nomenclatura ha sufrido variaciones considerables. La taxonomía original se basaba en los síndromes clínicos (*S. typhi*, *S. choleraesuis* y *S. paratyphi*). Cuando se adoptaron los análisis serológicos, una especie de *Salmonella* pasó a definirse como «un grupo de fagotipo de fermentación relacionada», de modo que cada serovariedad de *Salmonella* se consideraba como una especie en sí misma. Aunque es simplista, el uso de esta clasificación hasta 2004 permitió la identificación de 2.501 serovariedades de *Salmonella*, lo que obligó a establecer una nueva subclasificación para mejorar la comunicación entre los científicos, las autoridades sanitarias y el público.

Todas las serovariedades de *Salmonella* forman un único grupo de hibridación de ADN: una única especie constituida por 7 subespecies. La nomenclatura actual con el nombre de especie *Salmonella enterica* se adoptó con varias subespecies, I-VI (tabla 195-1). Cada subespecie contiene varios serotipos definidos por los antígenos O y H. A fin de simplificar aún más la nomenclatura para los médicos y los epidemiólogos, los nombres comunes de las serovariedades se mantienen para las cepas de la subespecie I, lo que representa más del 99,5% de las cepas de *Salmonella* aisladas del ser humano y de otros animales de sangre caliente.

TABLA 195-1. Nomenclatura del género *Salmonella*

| NOMENCLATURA TRADICIONAL | NOMENCLATURA FORMAL   | DENOMINACIÓN DEL CDC        |
|--------------------------|---|-----------------------------|
| <i>S. typhi</i>          | <i>S. enterica</i> subsp. <i>enterica</i> ser. Typhi        | <i>S. ser. Typhi</i>        |
| <i>S. dublin</i>         | <i>S. enterica</i> subsp. <i>enterica</i> ser. Dublin       | <i>S. ser. Dublin</i>       |
| <i>S. typhimurium</i>    | <i>S. enterica</i> subsp. <i>enterica</i> ser. Typhimurium  | <i>S. ser. Typhimurium</i>  |
| <i>S. choleraesuis</i>   | <i>S. enterica</i> subsp. <i>enterica</i> ser. Choleraesuis | <i>S. ser. Choleraesuis</i> |
| <i>S. marina</i>         | <i>S. enterica</i> subsp. <i>houteanae</i> ser. Marina      | <i>S. ser. Marina</i>       |

CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; subsp, subespecies; ser., serovariedad.  
 \*Algunos expertos prefieren emplear el término *choleraesuis* o *enteritidis* mejor que *enterica* para denominar a las distintas especies.



## 195.1 • SALMONELOSIS NO TIFOIDEA

**ETIOLOGÍA.** Las salmonelas son bacilos gramnegativos móviles no encapsulados y no formadores de esporas. Crecen en condiciones aerobias y son capaces de hacerlo de forma anaerobia facultativa. Las salmonelas son resistentes a muchos agentes físicos, pero pueden ser destruidas mediante calentamiento a 54,4 °C durante 1 hora o a 60 °C durante 15 minutos. Los microorganismos permanecen viables a temperatura ambiente o en condiciones de baja temperatura durante días y pueden sobrevivir semanas en las aguas residuales, en los restos de comida, en los preparados farmacéuticos y en la materia fecal. Al igual que otros miembros de la familia Enterobacteriaceae, *Scilxmella* posee antígenos somáticos O y antígenos flagelares H.

A excepción de unos pocos serotipos que sólo afectan a una o a pocas especies animales, como *S. dublin* en las vacas y *S. choleraesuis* en los cerdos, la mayoría de los serotipos tienen un amplio espectro. Por lo general, estas cepas provocan cuadros de gastroenteritis que no suelen complicarse y que no requieren tratamiento, pero que pueden ser graves en personas jóvenes, ancianos y en pacientes con alteraciones inmunitarias. Las causas suelen ser *S. Enteritidis* (*S. entérica* serotipo Enteritidis) y *S. Typhimurium* (*S. entérica* serotipo Typhimurium), que son los dos serotipos fundamentales de la salmonelosis contagiada de los animales al ser humano.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La salmonelosis constituye una carga considerable de salud pública y representa un coste significativo para la sociedad en muchos países. Se estima que, sólo en Estados Unidos, cada año se producen 1,4 millones de infecciones por *Salmonella*, que dan lugar a 168.000 consultas médicas, 15.000 hospitalizaciones y 580 fallecimientos. El coste total asociado a estas infecciones se estima en 3.000 millones de dólares anuales en Estados Unidos. Aunque existe poca información sobre su epidemiología y sobre la carga que supone la gastroenteritis en los países en vías de desarrollo, las infecciones por *Salmonella* se reconocen como una causa esencial de enfermedad diarreica infantil. A medida que aumenta la carga de las infecciones por el VIH y la desnutrición en África, se produce un incremento del interés por la relevancia de las bacteriemias por *Salmonella* no tifoideas en niños y adultos.

Las infecciones por *Salmonella* no tifoidea tienen una distribución mundial, con una incidencia proporcional a los estándares de higiene, de instalaciones sanitarias, de disponibilidad de agua segura y de preparación de los alimentos. En los países desarrollados, la incidencia de las infecciones por *Salmonella* ha aumentado varias veces en las últimas décadas, lo que puede deberse a las prácticas modernas de producción en masa de la comida, lo que aumenta la posibilidad de epidemias. La gastroenteritis por *Salmonella* justifica alrededor de la mitad de todos los episodios de diarrea bacteriana en Estados Unidos, con picos de incidencia en los extremos de edad, entre los lactantes pequeños y los ancianos. Aunque la mayoría de las infecciones en el ser humano han correspondido a *S. entérica* serovariedad Enteritidis, su prevalencia se ha reducido en la última década, con *S. entérica* serovariedad Typhimurium pasando a ser la causa principal en algunos países.

Este auge de las infecciones por *Salmonella* en muchas partes del mundo en las últimas 3 décadas también puede estar relacionado con prácticas intensivas de cría animal, que fomentan de forma selectiva la proliferación de ciertas cepas, sobre todo de variedades resistentes a fármacos que aparecen en respuesta al uso de antibióticos en los piensos animales. Aunque esto puede estar relacionado con la presión selectiva debida al uso de antibióticos, puede haber otros factores, como el aumento de las cepas con una propensión selectiva a desarrollar resistencia y virulencia. Parece que las cepas multiresistentes de *Salmonella* son más virulentas que las cepas sensibles, y que un peor pronóstico no se relaciona simplemente con el retraso de la respuesta terapéutica debido a la elección empírica de un antibiótico ineficaz. Las cepas de *Salmonella* multiresistentes a fármacos, como *S. Typhimurium* fagotipo DT104, tienen una isla genómica que contiene muchos de los genes de resistencia a fármacos. Es posible que estos integrones también alberguen genes que expresen factores de virulencia. La diseminación global de *S. Typhimurium* fagotipo DT104 multiresistente a fármacos en animales y en el ser humano en los últimos años puede estar relacionada con el uso creciente de antibióticos y también puede estar facilitada por el comercio internacional y nacional de animales infectados.

Existen varios factores de riesgo asociados con los brotes de infecciones por *Salmonella*. Los animales constituyen la fuente principal de las enfermedades humanas por *Salmonella* no tifoidea, y se han producido casos en los que los pacientes habían tenido contacto con animales infectados, entre ellos animales domésticos como gatos, perros, reptiles, roedores usados como mascotas y anfibios. Algunos serotipos específicos pueden asociarse con huéspedes animales especiales; los niños con *S. entérica* serovariedad Marina suelen haber estado expuestos a lagartos usados como mascotas. Los animales domésticos probablemente adquieren la infección del mismo modo que los humanos, a través del consumo de carne cruda, aves o productos de origen avícola contaminados. Los piensos animales que contienen harina de pescado o harina de hueso contaminada con *Salmonella* son una fuente relevante de infección animal. Además, se suelen añadir concentraciones subterapéuticas de antibióticos al pienso animal para favorecer el crecimiento. Estas prácticas favorecen la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos, con la contaminación posterior de su carne. Existen evidencias sólidas que relacionan la resistencia de *S. Typhimurium* a las fluoroquinolonas con su uso en piensos animales. Aunque puede producirse una transmisión entre los animales, la mayoría de los que están infectados son asintomáticos.

Las infecciones por *Salmonella* en los pollos incrementan el riesgo de contaminación de huevos y tanto las aves como los huevos se asocian con casi la mitad de los brotes originados a partir de fuentes comunes. Los brotes relacionados con productos alimenticios suelen deberse a equipos contaminados en las plantas de procesamiento o a manipuladores de alimentos infectados. Aunque casi el 80% de las infecciones por *Salmonella* son esporádicas, los brotes epidémicos pueden suponer una carga desmesurada para los sistemas de salud pública. Esto puede representar un riesgo especial en los colegios. En una evaluación de 604 brotes consecutivos de enfermedades de origen alimentario en escuelas, *Salmonella* fue el principal patógeno identificado, suponiendo el 36% de los brotes notificados con etiología conocida. En el 55% de los brotes se identificó por medios epidemiológicos un vector alimentario específico, entre los que cabe citar: aves (18,6%), ensaladas (6%), comida mexicana (6%), carne de vaca (5,7%) y productos lácteos a excepción de los helados (5%). Las prácticas de preparación de alimentos en las que se señaló con más frecuencia una contribución a estos brotes relacionados con colegios fueron un almacenamiento inadecuado de los alimentos, una temperatura de conservación incorrecta y la contaminación de los alimentos por manipuladores de los mismos.

Además del efecto del uso de antibióticos en los piensos animales, es bien conocida la relación de las infecciones por *Salmonella* con el uso previo de antibióticos en niños en el mes anterior. Este aumento del riesgo de infección en personas que han recibido antibióticos por un motivo no relacionado puede deberse a alteraciones de la ecología bacteriana intestinal, que les predispone a la colonización y la infección con cepas de *Salmonella* resistentes a los antibióticos. Estas cepas resistentes de *Salmonella* también son más virulentas. Se estima que la resistencia a los antibióticos en *Salmonella* puede provocar alrededor de 30.000 infecciones adicionales, que causan unas 300 hospitalizaciones y 10 fallecimientos.

Dada la naturaleza ubicua del microorganismo, las infecciones nosocomiales causadas por las cepas no tifoideas de *Salmonella* también pueden producirse por instrumental contaminado y preparaciones diagnósticas o farmacológicas, sobre todo de origen animal (extractos pancreáticos o hipofisarios, sales biliares). Los niños hospitalizados tienen mayor riesgo de sufrir infecciones graves y complicadas por *Salmonella*, sobre todo por microorganismos resistentes a fármacos.

**ETIOPATOGENIA.** El número estimado de bacterias que deben ingerirse para causar una enfermedad sintomática en adultos sanos es de  $10^6$ - $10^8$  bacterias *Salmonella*. La acidez gástrica inhibe la multiplicación de las salmonelas, y la mayoría de los microorganismos se destruye con rapidez a pH 2. La aclorhidria, los antiácidos, un vaciado gástrico rápido tras una gastrectomía o gastroenterostomía, así como un gran inóculo, permiten que lleguen microorganismos viables al intestino delgado. Los recién nacidos y los lactantes pequeños presentan hipoclorhidria\* y un vaciado gástrico rápido, lo que contribuye a su mayor vulnerabilidad a presentar una salmonelosis sintomática. En los lactantes que suelen tomar líquidos, el tamaño del inóculo que puede producir enfermedad también es comparativamente más pequeño debido al tránsito gástrico más rápido.

Una vez que las salmonelas alcanzan el intestino delgado y el grueso, su capacidad de multiplicarse y de provocar infección depende de la dosis infectante, así como de la competición con la flora normal. Un tratamiento antibiótico previo puede alterar esta relación, al igual que otros factores como la coadministración de fármacos inhibidores de la motilidad. La respuesta típica de la mucosa intestinal a la infección por *Salmonella* no tifoidea es una enterocolitis con inflamación mucosa difusa y edema, a veces con erosiones y microabscesos. Las salmonelas son capaces de atravesar la mucosa intestinal, aunque no suele producir destrucción de las células epiteliales ni úlceras. La inflamación intestinal, con presencia de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos, afecta por lo general a la lámina propia. El tejido linfóide intestinal subyacente y los ganglios linfáticos mesentéricos aumentan de tamaño y pueden desarrollar pequeñas áreas de necrosis. Esta hipertrofia linfóide puede impedir el aporte adecuado de sangre a la mucosa intestinal. También se observa hiperplasia del sistema reticuloendotelial hepático y esplénico. Si se produce una bacteriemia se pueden sufrir infecciones localizadas y supuración en casi cualquier órgano.

Las salmonelas invaden las células epiteliales in vitro mediante un proceso de endocitosis mediada por bacterias que implica una remodelación del citoesqueleto, la alteración del borde en cepillo de las células epiteliales y la formación posterior de ondulaciones de membrana. En las condiciones similares a las encontradas en el intestino delgado humano (elevada osmolaridad, baja concentración de oxígeno) se activa un fenotipo adherente e invasivo de *S. enterica*. Este fenotipo invasivo está mediado, en parte, por la isla 1 de patogenicidad de *Salmonella* (SPI-1), una región de 40 kb que codifica proteínas reguladoras (HilA), un sistema de secreción de tipo 111 (TTSS) que transporta proteínas bacteriana del citosol de la salmonela a la célula huésped y varias proteínas efectoras que inducen cambios en la célula huésped y estimulan la captación de bacterias.

Aunque *S. Typhimurium* puede provocar infección sistémica en el ser humano, la infección intestinal suele producir una enteritis localizada que se asocia a una respuesta secretora en el epitelio intestinal, así como a la inducción de la secreción de interleucina 8 (IL-8) a partir de la superficie basolateral y otros factores quimiotácticos epiteliales estimulados por patógenos hacia la superficie apical, que dirigen el reclutamiento y la trans migración de neutrófilos a la luz intestinal, lo que evita la diseminación sistémica de la bacteria (fig. 195-1).

Poco después de la invasión del epitelio intestinal, los microorganismos invasivos de *Salmonella* se encuentran con los macrófagos en el tejido linfóide asociado al intestino. La interacción entre *Salmonella* y los macrófagos produce una alteración de la expresión de varios genes del huésped, como los que codifican mediadores proinflamatorios (sintasa del óxido nítrico inducible [NOSi], quimiocinas, IL-1b), receptores o moléculas de adhesión (receptor del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ RI, CD40, molécula 1 de adhesión intercelular [ICAM-1]) y mediadores antiinflamatorios (factor de transformación del crecimiento  $\beta$ 1 y  $\beta$ 2 [TGF- $\beta$ 1] y  $\beta$ 2). Otros genes estimulados son los implicados en la muerte celular o apoptosis (proteasa de la célula epitelial celular, TNF-RI, Fas) y factores de transcripción (Egr-1, IRF-1). *S. Typhimurium* puede inducir la muerte rápida de los macrófagos in vitro, lo que depende de la proteína de la célula huésped caspasa 1 y está mediado por el efector SPI-1 SipB. En el interior de vacuolas especializadas que contienen salmonelas y que han divergido de la vía endocítica normal se encuentran *S. Typhimurium* intracelulares. Esta capacidad de sobrevivir en el interior de los monocitos/macrófagos es esencial para que *S. Typhimurium* establezca una infección sistémica en el ratón. La respuesta proinflamatoria mucosa a la infección por *S. Typhimurium* y el reclutamiento posterior de las células fagocíticas a esa localización puede facilitar la diseminación sistémica de la bacteria.

Todas las salmonelas comparten ciertos rasgos de virulencia, pero otros están restringidos a algunos serotipos. Estos rasgos de virulencia se han definido en cultivos tisulares y modelos murinos, y es probable que las características clínicas de la infección del ser humano por *Salmonella* estén relacionadas en última instancia con secuencias específicas de ADN. En la mayoría de las salmonelosis no tifoideas asociadas a diarrea la infección no se extiende más allá de la lámina propia y de los linfáticos locales. Ciertos genes de virulencia específicos están relacionados con la capacidad de producir bacteriemia. Estos genes se encuentran con mucha mayor frecuencia en cepas de *S. Typhimurium* aisladas

#### Gastroenteritis por *Salmonella* no tifoideas

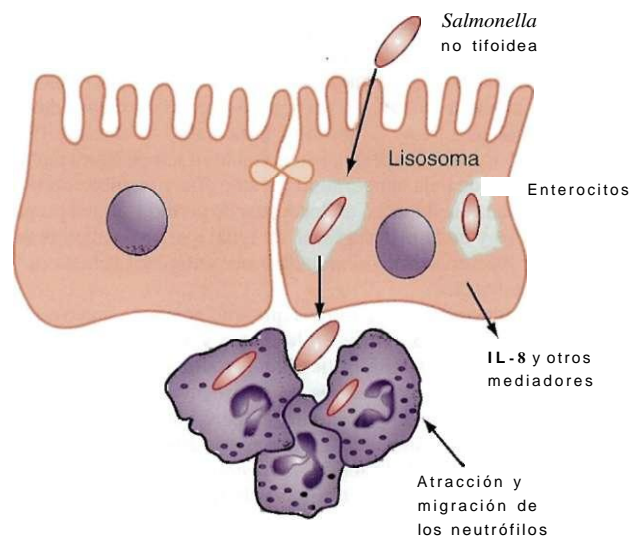


Figura 195-1. Etiopatogenia de la gastroenteritis por *Salmonella*. (Adaptada de Santos RL, Tsolis RM, Bäumler AJ y cols.: Pathogenesis of *Salmonella*-induced enteritis. *Braz J Med Biol Res* 2003;36[1]:3-12.)

de la sangre que de las heces de seres humanos. **Tanto *S. dublin* como *S. choleraesuis* tienen una mayor propensión a invadir con rapidez el torrente sanguíneo con poca o ninguna afectación intestinal.** El desarrollo de enfermedad tras la infección con *Salmonella* depende del número de microorganismos infectantes, de sus rasgos de virulencia y de varios factores de defensa del huésped. Otros factores del huésped también pueden influir en el desarrollo de complicaciones o síndromes clínicos específicos (tabla 195-2).

**La bacteriemia**, sin embargo, puede aparecer con cualquier serotipo de *Salmonella*, sobre todo en personas con reducción de las defensas del huésped, y en especial en las que tienen una alteración de la función inmunitaria reticuloendotelial o celular. Por tanto, los niños con infección por el VIH, con enfermedad granulomatosa crónica o con leucemia son más propensos a desarrollar una bacteriemia después de una infección por *Salmonella*, aunque la mayoría de los niños con bacteriemia por *Salmonella* en África son VIH negativos. Los niños con infección por *Schistosoma mansoni* y afectación hepatoesplénica, así como con anemia crónica por paludismo, también tienen más riesgo de desarrollar una salmonelosis crónica. Los que padecen drepanocitosis tienen un mayor riesgo de septicemia y osteomielitis por *Salmonella*. Esto puede deberse a la presencia de numerosas zonas infartadas en el aparato digestivo, los huesos y el sistema reticuloendotelial, así como a una menor capacidad fagocítica y de opsonización en los pacientes, lo que permite la proliferación del microorganismo.

**TABLA 195-2. Factores y enfermedades del huésped que predisponen al desarrollo de una enfermedad sistémica por cepas de *Salmonella* no tifoideas**

|   |
|---|
| Recién nacidos y lactantes pequeños (<3 meses)                |
| VIH/SIDA  |
| Otras inmunodeficiencias y enfermedad granulomatosa crónica   |
| Tratamiento inmunosupresor y esteroideo                       |
| Tumores malignos, en especial leucemias y linfomas            |
| Anemia hemolítica (drepanocitosis, paludismo y bartonellosis) |
| Colagenosis vasculat  |
| Enfermedad inflamatoria intestinal                            |
| Acidosis o empleo de medicación antiácida                     |
| Alteración de la motilidad intestinal                         |
| Esquistosomiasis, paludismo                                   |
| Desnutrición  |

Algunos defectos hereditarios, como la deficiencia de IL-12 (deficiencia de la cadena P-I del receptor de IL-12, delección de la subunidad p40 de la IL-12) se asocian a un mayor riesgo de infecciones por *Salmonella*, lo que sugiere un papel clave de la IL-12 en la eliminación de la bacteria. La IL-12 se produce por macrófagos activados y es un potente inductor de interferón- $\gamma$  y por los linfocitos citolíticos naturales (NK). Dado el supuesto papel protector de la IL-12 contra la infección palúdica, la infección por *Salmonella* puede afectar de forma secundaria a la producción de IL-12, lo que produce un círculo vicioso de coinfección crónica por paludismo y salmonela.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

**Enteritis aguda.** La enteritis aguda constituye la forma de presentación clínica más frecuente de la salmonelosis. Tras un período de incubación de 6-72 horas (tiempo de incubación medio de 24 horas) se instaura de forma súbita un cuadro de náuseas, vómitos y dolor abdominal espasmódico de predominio periumbilical y en la fosa ilíaca derecha, seguido de una diarrea acuosa moderada o grave, que en ocasiones puede contener moco y sangre. Una gran proporción de niños presenta fiebre, aunque los lactantes más pequeños pueden tener una temperatura normal o hipotermia. Los síntomas suelen disminuir en 2-7 días en los niños sanos, siendo infrecuentes los casos mortales. Sin embargo, algunos niños pueden desarrollar un cuadro grave de la enfermedad, con rasgos similares a una septicemia (fiebre alta, cefalea, somnolencia, confusión, meningismo, convulsiones, distensión abdominal). Las heces contienen por lo general sangre oculta y un número moderado de leucocitos polimorfonucleares. Se puede observar una leucocitosis leve.

**Bacteriemia.** Aunque la incidencia precisa de la bacteriemia secundaria a la gastroenteritis por *Salmonella* no se conoce, en un 1-5% de los niños con diarrea por *Salmonella* puede producirse una bacteriemia transitoria. Aunque la bacteriemia puede existir con mínimos síntomas asociados en los recién nacidos y los lactantes muy pequeños, en los niños mayores suele producirse después de una gastroenteritis y puede asociarse a fiebre, escalofríos y shock séptico. En los pacientes con SIDA, se produce una septicemia recurrente a pesar del tratamiento antibiótico, a menudo con un coprocultivo negativo para la bacteria y a veces sin un foco identificable de la infección.

Las infecciones digestivas por *Salmonella* no tifoidea suelen provocar bacteriemia en los países en vías de desarrollo. Las altas tasas de enfermedad invasiva por *S. Typhimurium* y *S. Enteritidis* notificadas en África (el 38-70% de las cepas) sugieren una asociación con las infecciones por el VIH y el paludismo.

**Infecciones focales extraintestinales.** Después de la bacteriemia, las salmonelas tienden a diseminarse y provocar una infección supurativa de muchos órganos. Las infecciones focales más frecuentes afectan al sistema esquelético, las meninges y a zonas intravasculares y de anomalías preexistentes (zonas de infartos óseos, como en la drepanocitosis, o prótesis óseas). Aunque la infección meníngea es menos habitual que la bacteriemia, las infecciones por *Salmonella* también se asocian a infecciones intracraneales focales. La incidencia máxima de meningitis por *Salmonella* se produce en la lactancia y puede asociarse a una evolución clínica florida, mortalidad elevada y secuelas neurológicas.

**COMPLICACIONES.** La gastroenteritis por *Salmonella* puede asociarse a deshidratación aguda y a complicaciones debidas a una presentación tardía y a un tratamiento inadecuado. La bacteriemia en los lactantes más pequeños y en personas inmunodeprimidas puede tener consecuencias graves y un posible resultado mortal. Los microorganismos de *Salmonella* pueden diseminarse a numerosos órganos, provocando infecciones intracraneales (meningitis, abscesos cerebrales focales), así como osteomielitis en niños con drepanocitosis. Después de una gastroenteritis por *Salmonella* puede aparecer una artritis reactiva, por lo general en adolescentes con el antígeno HLA-B27,

En algunos grupos de alto riesgo, sobre todo en los que tienen una alteración inmunitaria, la evolución de la gastroenteritis por *Salmonella* puede ser más complicada. Los neonatos, los lactantes menores de 6 meses y los niños con inmunodeficiencias primarias o secundarias pueden tener síntomas persistentes durante varias semanas. La evolución de la enfermedad y las complicaciones también pueden verse afectadas por la coexistencia de otras enfermedades. En los niños con SIDA la infección

suele diseminarse y volverse incontinente, provocando una afectación multisistémica, shock séptico y el fallecimiento. En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo con colitis ulcerosa activa, la gastroenteritis por *Salmonella* puede ser mortal, con un desarrollo rápido de megacolon tóxico, translocación bacteriana y sepsis. En los niños con esquistosomiasis, *Salmonella* puede persistir y multiplicarse en los esquistosomas, lo que provoca una infección crónica, a menos que se trate de forma adecuada la esquistosomiasis. La bacteriemia prolongada o intermitente se asocia a febrícula, anorexia, pérdida de peso, diaforesis y mialgias, y puede producirse en niños con problemas de base y disfunción del sistema reticuloendotelial, como una anemia hemolítica o paludismo.

**DIAGNÓSTICO.** Hay pocas características clínicas que sean específicas de la gastroenteritis por *Salmonella* y que permitan diferenciarla de otras causas bacterianas de diarrea. El diagnóstico definitivo de la infección por *Salmonella* se basa en la correlación clínica de la presentación, el cultivo y la posterior identificación de *Salmonella* en las heces u otros líquidos corporales. En los niños con gastroenteritis el coprocultivo posee un mayor rendimiento que el cultivo de los exudados rectales. En los niños con gastroenteritis por *Salmonella* no tifoidea, la fiebre prolongada durante 5 días o más y una corta edad deben identificarse como factores de riesgo estrechamente asociados con el desarrollo de bacteriemia. En los pacientes con focos de supuración local se deben recoger muestras por aspiración para efectuar tinciones de Gram y cultivos. Las salmonelas crecen bien en medios no selectivos o enriquecidos como el agar sangre, agar chocolate o caldo nutritivo, pero las muestras de heces que contienen una flora bacteriana mixta requieren medios selectivos como el MacConkey, xilosa-lisina-desoxicolato (XLD), sulfato de bismuto (BBL) o agar *Salmonella-Shigella* (SS) para su aislamiento.

Aunque se han desarrollado otros métodos de diagnóstico rápido, como la aglutinación en látex y la inmunofluorescencia, para el diagnóstico de *Salmonella* en cultivos, hay pocas pruebas comparables para una detección serológica rápida. Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ofrecen una alternativa rápida a los cultivos clásicos, pero aún no son de uso corriente en el contexto clínico.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento adecuado de las infecciones por *Salmonella* depende del tipo de presentación clínica de la infección. En los niños con gastroenteritis, los aspectos fundamentales de la *Salmonella* son la valoración clínica rápida, la corrección de la deshidratación y del desequilibrio electrolítico y la instauración de medidas de mantenimiento (v. caps. 55 y 337). Los antibióticos no suelen recomendarse para tratar la gastroenteritis por *Salmonella* porque pueden suprimir la flora intestinal normal y prolongan la duración del período de eliminación de salmonelas, incrementando de este modo el riesgo de producir un estado de portador crónico (por lo general en adultos). Sin embargo, dado el riesgo de bacteriemia en los lactantes (menores de 3 meses) y el de diseminación de la enfermedad en los grupos de alto riesgo con inmunodepresión (VIH, tumores malignos, tratamiento inmunosupresor, estados de inmunodeficiencia), estos niños deben recibir un antibiótico empírico adecuado hasta que se disponga de los resultados del cultivo (tabla 195-3). La cepa de *S. Typhimurium* fagotipo DT104 suele ser resistente a 5 fármacos: ampicilina, cloranfenicol, estreptomycin-

**TABLA 195-3. Tratamiento de la gastroenteritis por *Salmonella***

| MICROORGANISMO E INDICACIÓN  | DOSIS Y DURACIÓN DEL TRATAMIENTO   |
|--|--|
| Infecciones por <i>Salmonella</i> en lactantes menores de 3 meses, personas inmunodeprimidas | Cefotaxima 100-200 mg/kg/día divididos cada 6 h durante 5-14 días        |
|  | o  |
|  | Ceftriaxona 75 mg/kg/día en una dosis durante 7 días                     |
|  | o  |
|  | Ampicilina 100 mg/kg/día divididos cada 6 h durante 7 días               |
|  | o  |
|  | Cloranfenicol 15 mg/kg/día divididos cada 6 h por v.o. durante 5-10 días |

na, sulfamiclas y tetraciclina. Una proporción creciente de esta misma cepa también presenta una menor sensibilidad a las fluoroquinolonas. Dada la mayor mortalidad asociada a las infecciones por *Salmonella* multirresistente, es necesario realizar antibiogramas en todas las cepas humanas. Las infecciones por *Salmonella* sospechosa de ser multirresistente deberían controlarse estrechamente y tratarse con un antibiótico adecuado.

**PRONÓSTICO.** En la mayoría de los niños sanos la recuperación de la gastroenteritis por *Salmonella* es completa. Sin embargo, los niños con desnutrición y los que no reciben un tratamiento de soporte óptimo (v. caps. 55 y 337) presentan un riesgo de desarrollar una diarrea prolongada y complicaciones. Los lactantes pequeños y los pacientes inmunodeprimidos a menudo desarrollan una afectación sistémica, un curso prolongado y focos extraintestinales. En especial, los niños con infección por VIH y por *Salmonella* pueden tener una evolución florida.

Después de la infección, las salmonelas no tifoideas se excretan por las heces durante un promedio de 5 semanas. Sin embargo, tras la recuperación clínica de una gastroenteritis por *Salmonella* puede producirse una excreción fecal asintomática del microorganismo durante varios meses, sobre todo en los niños más pequeños o en los que han recibido antibióticos. Es infrecuente que exista un estado prolongado de portador (<1%), pero se puede producir en niños con enfermedades de la vía biliar y colelitiasis secundaria a una hemólisis crónica. El estado prolongado de portador de *Salmonella* es infrecuente en niños sanos, pero se ha descrito en los que padecen alguna inmunodeficiencia de base. Durante el período de excreción de *Salmonella* el paciente puede infectar a otras personas, de forma directa por la vía fecal-oral, o indirecta al contaminar los alimentos.

**PREVENCIÓN.** La prevención de la transmisión de las infecciones por *Salmonella* al ser humano requiere el control de la infección en el reservorio animal, el uso juicioso de los antibióticos en las granjas de productos lácteos y de ganado, la prevención de la contaminación de los productos alimenticios elaborados a partir de animales y el empleo de las medidas de higiene elementales en la manipulación de alimentos tanto en las cocinas privadas como en las comerciales (tabla 195-4). Debido a que los brotes extensos suelen relacionarse con la producción en masa de alimentos, debe saberse que la contaminación de una sola máquina utilizada para la preparación de los alimentos puede provocar un brote; es esencial una limpieza meticulosa de todos los equipos. Un suministro de agua limpia y la educación respecto al lavado de las manos y de la preparación y almacenamiento de los alimentos es fundamental para re-

ducir la transmisión interpersonal. Las salmonelas pueden permanecer viables si el método de cocinado no logra que la comida alcance una temperatura superior a 65 °C durante más de 12 minutos. Los progenitores deben recibir información sobre el riesgo de mantener reptiles como mascotas en hogares donde vivan lactantes pequeños.

A diferencia de los países desarrollados, se sabe relativamente poco sobre la transmisión de las infecciones por *Salmonella* no tifoidea en los países en vías de desarrollo, y es probable que la transmisión interpersonal pueda ser relativamente más relevante en algunos contextos. Aunque se han utilizado algunas vacunas en animales, en la actualidad no se dispone de una vacuna contra las infecciones por *Salmonella* no tifoidea. Las infecciones deben notificarse a las autoridades sanitarias, para que los brotes puedan ser identificados e investigados. Dado el rápido aumento de las resistencias entre las cepas de *Salmonella*, es obligatorio llevar a cabo una regulación rigurosa del uso de antibióticos en los pienso animales.

## 1952 • FIEBRE ENTÉRICA (FIEBRE TIFOIDEA)

La fiebre entérica, denominada más comúnmente fiebre tifoidea, sigue siendo endémica en muchos países en vías de desarrollo. Dada la facilidad de los viajes en la actualidad, en la mayoría de los países desarrollados se notifican casos con regularidad, por lo general al regresar de los mismos.

**ETIOLOGÍA.** La fiebre tifoidea está causada por *Salmonella entérica* serovar Typhi (*S. Typhi*), que es una bacteria gramnegativa. Un cuadro muy similar, pero con frecuencia menos grave, se debe a *S. Paratyphi A* y en menos ocasiones a *S. Paratyphi B* (*Schottmulleri*) y *S. Paratyphi C* (*Hirschfeldii*). *S. Typhi* causa 10 veces más casos de enfermedad que *S. Paratyphi*, aunque la proporción de las infecciones por *S. Paratyphi* está aumentando en algunas partes del mundo. Aunque *S. Typhi* comparte muchos genes con *Escherichia coli* y al menos un 95% con *S. Typhimurium*, tiene algunos grupos de genes específicos, denominados islas de patogenicidad, así como otros que ha adquirido durante la evolución. La inactivación de ciertos genes únicos así como la adquisición o pérdida de genes únicos o de islas de ADN extensas pueden haber contribuido a la adaptación al huésped y a la restricción de *S. Typhi*.

Uno de los genes más específicos es el de la cápsula polisacárida Vi, que está presente en alrededor del 90% de todas las cepas de *S. Typhi* recién aisladas y que tiene un efecto protector contra la acción bactericida del suero de los pacientes infectados.

**EPIDEMIOLOGÍA.** En la actualidad se estima que se producen alrededor de 21,7 millones de casos de fiebre tifoidea anuales. La inmensa mayoría de ellos corresponden a Asia, con unos 200.000 fallecimientos. Además, el número estimado de casos por salmonelas paratifoideas es de 5,4 millones. Dada la carencia de medios microbiológicos en los países en vías de desarrollo, estas cifras pueden ser más representativas del síndrome clínico que de la enfermedad demostrada mediante cultivo. En la mayoría de los países desarrollados la incidencia de la fiebre tifoidea es menor de 15 casos por 100.000 habitantes y la mayor parte se producen en viajeros o son casos aislados de exposición a portadores. En contraste, la incidencia puede variar considerablemente en los países en vías de desarrollo, con tasas estimadas en 100-1.000 casos por 100.000 habitantes. También puede haber diferencias en cuanto a la distribución por edades y a la población de riesgo. Los estudios basados en la población realizados en el sur de Asia también indican que, al contrario de lo que se pensaba previamente, la incidencia específica por edad de la fiebre tifoidea puede ser mayor en niños menores de 5 años, con unas tasas comparativamente superiores de complicaciones y hospitalización.

La fiebre tifoidea se ha caracterizado por la aparición de resistencia a los antibióticos. Después de varios brotes esporádicos de fiebre tifoidea resistente al cloranfenicol, muchas cepas de *S. Typhi* desarrollaron multirresistencia mediada por plásmidos a los tres antibióticos principales: ampicilina, cloranfenicol y trimetoprima-sulfametoxazol. La resistencia a las quinolonas adquirida de forma cromosómica en *S. Typhi* se ha descrito en varias partes de Asia y puede deberse al uso amplio e indiscriminado de estos fármacos.

**TABLA 195-4. Recomendaciones para la prevención del contagio de *Salmonella* de reptiles y anfibios al ser humano**

|   |
|---|
| Los propietarios de tiendas de mascotas, los profesionales sanitarios y los veterinarios deberían informar a los propietarios y posibles compradores de reptiles y anfibios sobre los riesgos y la prevención de la salmonelosis cuando se tienen estos animales  |
| Las personas con mayor riesgo de infección o de complicaciones graves por la salmonelosis (p. ej., niños menores de 5 años y personas inmunodeprimidas) deberían evitar el contacto con reptiles y anfibios, así como con cualquier objeto que haya estado en contacto con ellos  |
| Los reptiles y anfibios deben mantenerse alejados de hogares donde vivan niños menores de 5 años o personas inmunodeprimidas. Una familia que vaya a tener un hijo debe sacar cualquier reptil o anfibio del hogar antes del nacimiento del niño  |
| Los reptiles y anfibios no deberían permitirse en las guarderías  |
| Las personas siempre deberían lavarse las manos de forma exhaustiva con agua y jabón después de manipular reptiles y anfibios, o sus jaulas   |
| No se debería permitir que los reptiles y anfibios anduviesen libremente por la casa o una zona habitada  |
| Los reptiles y anfibios deben mantenerse alejados de las cocinas y otras zonas donde se preparen alimentos. Las pilas de las cocinas no deben usarse para bañar a estos animales ni para lavar sus platos, jaulas o acuarios. Si se emplean las bañeras con estos fines, deberían limpiarse de forma exhaustiva y desinfectarse con lejía |
| Los reptiles y anfibios de zonas públicas (p. ej., zoológicos y exposiciones) deberían alejarse del contacto directo o indirecto con los responsables, salvo en áreas diseñadas a tal fin equipadas con dispositivos adecuados para lavarse las manos. No se debería permitir llevar comida a las zonas de contacto con animales          |
| De los Centers for Disease Control and Prevention: Reptile-associated salmonellosis—Selected states, 1998-2002. <i>MMWR</i> 2003;52:1206-1210.  |



## Etiopatogenia de la fiebre tifoidea

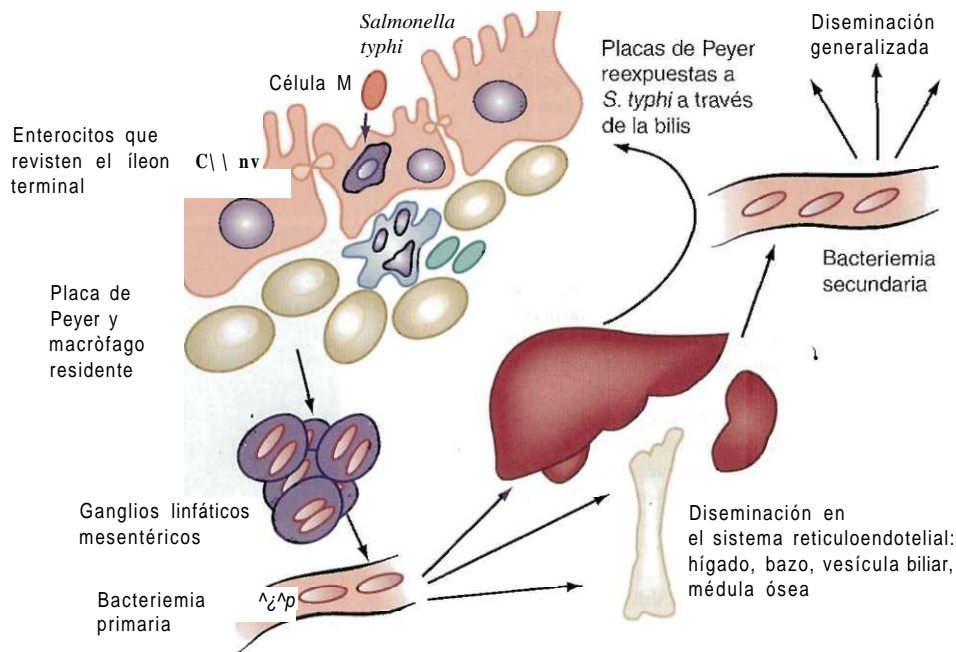


Figura 195-2. Etiopatogenia de la fiebre tifoidea. (Adaptada de Richens J: Typhoid fever. En Cohen J, Powderly WG, Opal SM (eds.): *Infectious Diseases*, 22 ed. London, Mosby, 2004, págs. 1561-1566.)

*S. Typhi* es muy adaptada a la infección del ser humano, hasta el punto de que ha perdido la capacidad de provocar enfermedades transmisibles en otros animales. El descubrimiento de un gran número de pseudogenes en esta bacteria sugiere que el genoma de este patógeno ha experimentado un proceso de degeneración para facilitar una asociación especializada con el ser humano. Por tanto, el contacto directo o indirecto con una persona infectada (enferma o portador crónico) es un prerrequisito para la infección. La ingestión de alimentos o de agua contaminada con *S. Typhi* procedente de heces humanas es el modo más frecuente de transmisión, aunque en los países en vías de desarrollo pueden producirse brotes transmitidos por el agua debido a las malas instalaciones sanitarias o a la contaminación. En otras partes del mundo, las ostras y otros mariscos cultivados en agua contaminada por aguas residuales o el uso de heces humanas como fertilizante también pueden provocar la infección.

**ETIOPATOGENIA.** La enfermedad se produce por la ingestión del microorganismo y se han descrito varias fuentes de contaminación fecal, como las comidas de puestos callejeros y la contaminación de reservorios de agua.

Los experimentos con voluntarios humanos han establecido que la dosis infecciosa es de unos  $10^3$ - $10^7$  microorganismos, con un período de incubación que oscila entre 4-14 días, en función de la dosis inoculada de bacterias viables. Tras la ingestión se cree que las bacterias invaden el organismo a través de la mucosa intestinal en el íleon terminal, posiblemente a través de células especializadas que detectan antígenos, denominadas células M, situadas sobre los tejidos linfoides asociados al intestino, o bien a través de los enterocitos o de una vía paracelular. *S. Typhi* atraviesa la mucosa intestinal tras adherirse a las microvellosidades por un mecanismo intrincado en el que interviene la ondulación de la membrana, la remodelación de la actina y la interiorización en una vacuola intracelular. Después de atravesar la mucosa intestinal, *S. Typhi* entra en el sistema linfático mesentérico y después llega al torrente sanguíneo a través de los linfáticos. Esta bacteriemia inicial suele ser asintomática y los hemocultivos suelen ser negativos en esta fase de la enfermedad. La bacteria transmitida por la sangre se disemina por todo el

organismo y se cree que coloniza los órganos del sistema reticuloendotelial, donde puede replicarse en el interior de los macrófagos. Después de un período de replicación bacteriana *S. Typhi* vuelve a diseminarse por la sangre, provocando una bacteriemia secundaria, lo que coincide con la aparición de síntomas clínicos y marca el final del período de incubación (fig. 195-2).

Los estudios *in vitro* con líneas celulares humanas han demostrado diferencias cualitativas y cuantitativas en la respuesta de las células epiteliales a *S. Typhi* y *S. Typhimurium* respecto a la secreción de citocinas y quimiocinas. Por tanto, al evitar que se desencadene una respuesta inflamatoria precoz en el intestino, *S. Typhi* podría colonizar tejidos y órganos más profundos. La infección por *S. Typhi* produce una respuesta inflamatoria en las capas más profundas de la mucosa y en tejido linfático subyacente con hiperplasia de las placas de Peyer, así como una necrosis posterior y el desprendimiento del epitelio suprayacente con ulceración. Las úlceras pueden sangrar, pero suelen curar sin dejar cicatriz ni producir estenosis. La lesión inflamatoria puede penetrar en ocasiones en la capa muscular y en la serosa del intestino y provocar una perforación. Los ganglios linfáticos mesentéricos, el hígado y el bazo aparecen hiperémicos y también suelen presentar áreas de necrosis focal. Los cambios morfológicos debidos a la infección por *S. Typhi* son menos marcados en los lactantes en comparación con los de los niños mayores y los adultos. En especial, a diferencia de los adultos con fiebre tifoidea, a pesar de la multiplicación bacteriana en la pared de la vesícula biliar, la inflamación es focal y leve.

Se cree que se necesitan varios genes de virulencia, como SPI-2 y TTSS, para que la bacteria tenga propiedades de virulencia y la capacidad de causar una infección sistémica. El antígeno capsular polisacárido de superficie Vi (virulencia) encontrado en *S. Typhi* interfiere con la fagocitosis al evitar la unión de C3 a la superficie de la bacteria. La capacidad de los microorganismos para sobrevivir en el interior de los macrófagos tras la fagocitosis es un rasgo significativo de virulencia codificado por el reguón *phoP*; puede estar relacionado con los efectos metabólicos sobre las células huésped. La aparición ocasional de diarrea puede explicarse por la presencia de una toxina relacionada con la toxina del cólera y con la enterotoxina termolábil de *E. coli*. El sin-

drome clínico de fiebre y síntomas sistémicos se debe a la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ ) a partir de las células infectadas.

Además de la virulencia de los microorganismos infecciosos, varios factores del huésped y su inmunidad también pueden tener un papel destacado en la predisposición a la infección. Existe una asociación entre la susceptibilidad a la fiebre tifoidea y los genes humanos de los loci del sistema principal de histocompatibilidad de las clases II y III. Los pacientes infectados con el VIH tienen un riesgo mucho mayor de sufrir una infección clínica por *S. Typhi* y *S. Paratyphi*. De modo similar, los pacientes con infección por *Helicobacter pylori* también tienen un mayor riesgo de adquirir una fiebre tifoidea.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El período de incubación de la fiebre tifoidea suele ser de 7-14 días, aunque también depende del tamaño del inoculo ingerido (rango de 3-30 días). La presentación clínica varía desde una enfermedad leve con febrícula, malestar general y una ligera tos seca a un cuadro clínico grave con dolor abdominal y numerosas complicaciones.

Muchos factores influyen en la gravedad y la evolución clínica global de la infección. Entre ellos se encuentra la duración de la enfermedad antes del inicio de un tratamiento adecuado, la elección del tratamiento antibiótico, la edad, la exposición previa o los antecedentes vacunales, la virulencia de la cepa bacteriana, la cantidad del inoculo ingerido y diversos factores del huésped que influyen en el estado inmunitario.

La presentación de la fiebre tifoidea también puede diferir en función de la edad. Aunque ciertos datos de Sudamérica y de otras partes de África sugieren que la fiebre tifoidea puede presentarse como una enfermedad "leve en niños pequeños, esto puede variar en otras partes del mundo. Cada vez hay más datos procedentes del sur de Asia indicativos de que la presentación de la enfermedad puede ser más grave en niños menores de 5 años, con tasas de complicaciones y de hospitalización comparativamente mayores. La diarrea, la toxicidad y las complicaciones como los trastornos intravasculares diseminados también son más frecuentes en la lactancia, con una mortalidad más elevada. Sin embargo, algunas de las demás manifestaciones y complicaciones de la fiebre tifoidea que aparecen en adultos, como la bradicardia relativa, las manifestaciones neurológicas y la hemorragia digestiva, son infrecuentes.

La fiebre tifoidea suele presentarse con febrícula asociada a una gran variedad de manifestaciones, como mialgias generalizadas, dolor abdominal, hepatoesplenomegalia, dolor abdominal y anorexia (tabla 195-5). En los niños, la diarrea puede aparecer en los estadios iniciales de la enfermedad y puede ir seguida de estreñimiento. Si no existen signos focales, el estadio inicial de la enfermedad puede ser difícil de diferenciar de otras enfermedades endémicas, como el paludismo o la fiebre dengue. La fiebre puede elevarse de forma gradual, pero el clásico ascenso de la fiebre en escalera es relativamente infrecuente. En alrededor del 25% de los casos puede observarse un exantema maculoso o maculopapuloso (manchas rosas) en torno al 7.<sup>o</sup>-10.<sup>o</sup> día de la enfermedad y las

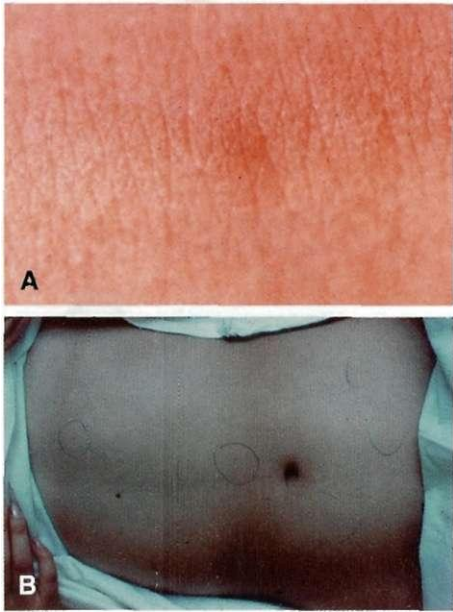


Figura 195-3. A, Pápula rosada en un voluntario con fiebre tifoidea experimental. B, Pequeño grupo de pápulas que suele estar localizado en el abdomen. Estas lesiones pueden ser difíciles de identificar, sobre todo en personas de piel oscura. (De Huang DB, DuPont HL: Problem pathogens: Extra-intestinal complications of *Salmonella* entérica serotype Typhi infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5: 341-348).

lesiones pueden aparecer en grupos de 10-15 en la zona inferior del tórax y el abdomen, con una duración de 2-3 días (fig. 195-3). Estas lesiones pueden ser difíciles de ver en niños de piel oscura. Los pacientes tratados de forma ambulatoria tienen fiebre (99%), pero menos vómitos, diarrea, hepatomegalia, esplenomegalia y mialgias que los que están hospitalizados.

La presentación de la fiebre tifoidea puede verse atenuada por elementos coexistentes de morbilidad y por la administración precoz de antibióticos. En las áreas endémicas para el paludismo y en las partes del mundo donde la esquistosomiasis es frecuente, la presentación de la enfermedad también puede ser atípica. Además se sabe que la infección por *S. Typhi* multirresistente es un cuadro clínico más grave, con tasas más elevadas de toxicidad, complicaciones y mortalidad, lo que puede deberse a la mayor virulencia, así como al mayor número de bacterias circulantes. Estos hallazgos pueden tener implicaciones para los algoritmos terapéuticos, sobre todo en las áreas endémicas con tasas elevadas de fiebre tifoidea multirresistente a antibióticos.

Si no se producen complicaciones los síntomas y signos físicos desaparecen de forma gradual en 2-4 semanas; sin embargo, la enfermedad puede asociarse a desnutrición en algunos de los niños afectados. Aunque la fiebre entérica causada por *S. Paratyphi* se ha considerado por lo general una enfermedad más leve, las publicaciones recientes de infecciones con cepas multirresistentes indican que la fiebre paratifoidea también puede ser grave, con una morbilidad y complicaciones significativas.

**COMPLICACIONES.** Aunque muchos pacientes con fiebre entérica presentan una alteración de la función hepática, es relativamente infrecuente encontrar una hepatitis con relevancia clínica, ictericia y colecistitis. Estas alteraciones pueden asociarse a una tasa más elevada de evolución adversa. La hemorragia intestinal (<1 %) y la perforación (0,5-1 %) es infrecuente en los niños. La perforación intestinal puede ir precedida de un aumento significativo del dolor abdominal (por lo general en la fosa ilíaca derecha), hipersensibilidad, vómitos y signos de peritonitis. La perforación intestinal y la peritonitis pueden acompañarse de un aumento súbito del pulso, hipotensión, hipersensibilidad abdominal marcada y defensa, así como de rigidez abdominal con posterioridad. En muchos casos se observa leucocitosis con desviación izquierda y aire libre en las radiografías abdominales.

TABLA 195-5. Características frecuentes de la fiebre tifoidea en niños\*

|                        |      |
|------------------------|------|
| Fiebre elevada         | 95%  |
| Lengua saburral        | 76%  |
| Anorexia               | 70%  |
| Vómitos                | 39%  |
| Hepatomegalia          | 37%  |
| Diarrea                | 36%  |
| Toxicidad              | 29%  |
| Dolor abdominal        | 21%  |
| Palidez                | 20%  |
| Esplenomegalia         | 17%  |
| Estreñimiento          | 7%   |
| Cefalea                | 4%   |
| Ictericia              | 2%   |
| Obnubilación           | 2%   |
| (leo                   | 1%   |
| Perforación intestinal | 0,5% |

\*Karachi, Pakistán, datos de 2.000 niños.

**TABLA 195-6. Complicaciones infecciosas extraintestinales de la fiebre tifoidea causada por *Salmonella enterica* serotipo Typhi**

| SISTEMA AFECTADO                   | PREVALENCE  | FACTORES DE RIESGO   | COMPLICACIONES  |
|------------------------------------|---|--|---|
| Sistema nervioso central           | 3-35%   | Residencia en región endémica, tumor maligno, endocarditis, cardiopatía congénita, infecciones de los senos paranasales, infecciones pulmonares, meningitis, traumatismo, cirugía, osteomielitis craneal | Encefalopatía, edema cerebral, empiema subdural, absceso cerebral, meningitis, ventriculitis, parkinsonismo transitorio, trastornos de la motoneurona, ataxia, convulsiones, síndrome de Guillain-Barré, psicosis |
| Sistema cardiovascular             | 1-5%  | Anomalías cardíacas (p. ej., valvulopatías previas, cardiopatía reumática o cardiopatías congénitas)   | Endocarditis, miocarditis, pericarditis, arteritis, insuficiencia cardíaca congestiva   |
| Sistema respiratorio               | 1-6%  | Residencia en región endémica, infección pulmonar antigua, drepanocitosis, alcoholismo, diabetes, infección por VIH  | Neumonía, empiema, fístula broncopulmonar   |
| Sistema osteoarticular             | <1%   | Drepanocitosis, diabetes, LES, linfoma, hepatopatía, cirugía o traumatismo previo, edades extremas, uso de esteroides  | Osteomielitis, artritis séptica   |
| Sistema hepatobiliar               | 1-26%   | Residencia en región endémica, infecciones piógenas, consumo de drogas intravenosas, traumatismo esplénico, VIH, hemoglobinopatía  | Colecistitis, hepatitis, abscesos hepáticos, absceso esplénico, peritonitis, íleo paralítico  |
| Sistema genitourinario             | <1%   | Anomalías del tracto urinario y sistémicas, enfermedades pélvicas  | Infección del tracto urinario, absceso renal, infecciones pélvicas, absceso testicular, prostatitis, epididimitis   |
| Infecciones de los tejidos blandos | Al menos 17 casos publicados en la literatura de lengua inglesa | Diabetes   | Absceso del psoas, absceso glúteo, vasculitis cutánea   |
| Sistema hematológico               | Al menos 5 casos publicados en la literatura de lengua inglesa  |  | Síndrome de hemofagocitosis   |

De Huang DB, DuPont HL: Problem pathogens: Extra-intestinal complications of *Salmonella enterica* serotype Typhi infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:341-348.

Entre las complicaciones infrecuentes puede producirse una miocarditis tóxica, que puede manifestarse como arritmias, bloqueo sinoauricular o shock cardiogénico (tabla 195-6). Las complicaciones neurológicas también son relativamente inhabituales en los niños y pueden consistir en delirio, psicosis, aumento de la presión intracraneal, ataxia cerebelosa aguda, corea, hipoacusia y síndrome de Guillain-Barré. Aunque la mortalidad puede ser más elevada cuando aparecen complicaciones neurológicas, se suele producir la recuperación sin secuelas. Otras complicaciones descritas son la necrosis mortal de la médula ósea, coagulación intravascular diseminada (CID), síndrome hemolítico-urémico, pielonefritis, síndrome nefrótico, meningitis, endocarditis, parotiditis, orquitis y linfadenitis supurativa.

La propensión a convertirse en portador sigue la epidemiología de la enfermedad de la vesícula biliar, y aumenta con la edad y la resistencia a los antibióticos de las cepas prevalentes. Aunque se dispone de pocos datos, por lo general las tasas de portadores crónicos son menores en los niños que en los adultos,

**DIAGNÓSTICO.** El dato fundamental para el diagnóstico de la fiebre tifoidea es un cultivo positivo a partir de la sangre o de otra localización anatómica. Los hemocultivos son positivos en el 40-60% de los pacientes durante las fases iniciales de la enfermedad. Los urocultivos y los coprocultivos arrojan resultados positivos después de la primera semana. Ocasionalmente los coprocultivos también pueden ser positivos durante el período de incubación. Sin embargo, la sensibilidad de los hemocultivos para el diagnóstico de la fiebre tifoidea en muchos países en vías de desarrollo es limitada y la prescripción generalizada de antibióticos puede dificultar la confirmación bacteriológica. Aunque los cultivos de la médula ósea pueden incrementar la probabilidad de lograr la confirmación bacteriológica de la fiebre tifoidea, son difíciles de obtener y relativamente invasivos.

Otras pruebas de laboratorio son inespecíficas. Aunque el recuento de leucocitos suele ser bajo en relación a la fiebre y la toxicidad, existe un amplio rango de las cifras; en los niños más pequeños la leucocitosis suele ser una característica asociada y puede alcanzar valores de 20.000-25.000/mm<sup>3</sup>. La trombocitopenia puede ser un marcador de enfermedad grave y acompañarse de CID. Aunque las pruebas de función hepática pueden estar alteradas, es infrecuente encontrar una insuficiencia hepática grave.

La clásica prueba de Widal mide los anticuerpos producidos contra los antígenos O y H de *S. Typhi*, pero carece de sensibilidad y especificidad en las áreas endémicas. Dado que se producen numerosos resultados falsos positivos y falsos negativos, el diagnóstico de fiebre tifoidea

sólo con esta prueba es propenso a errores. Se han diseñado otras pruebas diagnósticas relativamente más recientes que detectan de forma directa los antígenos específicos de *S. Typhi* en el suero o el antígeno Vi de *S. Typhi* en la orina. Sin embargo, pocas de ellas han demostrado ser lo bastante sólidas en estudios a gran escala. Una PCR anidada que usa cebadores *Hl-d* se ha usado para amplificar genes específicos de *S. Typhi* en la sangre de pacientes y, debido al bajo nivel de bacteriemia en la fiebre entérica, es un método prometedor de establecer un diagnóstico rápido. A pesar de estos nuevos avances, en gran parte de los países en vías de desarrollo, el pilar fundamental del diagnóstico sigue siendo clínico y en estas áreas se han evaluado varios algoritmos diagnósticos,

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** En las áreas endémicas la fiebre tifoidea puede simular muchas enfermedades febriles comunes sin signos focales. En los niños con manifestaciones multisistémicas las fases iniciales de la fiebre tifoidea pueden confundirse con otras afecciones, como una gastroenteritis aguda, una bronquitis o una bronconeumonía. Posteriormente se debe realizar el diagnóstico diferencial con el paludismo, la sepsis producida por otras bacterias patógenas, así como con infecciones producidas por microorganismos intracelulares como la tuberculosis, la brucelosis, la tularemia, la leptospirosis, la rickettsiosis e infecciones víricas como la fiebre dengue, la hepatitis y la mononucleosis infecciosa.

**TRATAMIENTO.** El diagnóstico precoz de la fiebre tifoidea y la instauración de un tratamiento adecuado son esenciales. La gran mayoría de los niños con la enfermedad pueden recibir tratamiento domiciliario con antibióticos orales y un seguimiento médico estrecho de las complicaciones o del fracaso terapéutico. Los pacientes con vómitos persistentes, diarrea grave y distensión abdominal pueden requerir hospitalización y tratamiento antibiótico parenteral.

Existen varios principios terapéuticos generales de la fiebre tifoidea. El reposo, la hidratación y la atención adecuadas son esenciales para corregir el desequilibrio hidroelectrolítico. El tratamiento antipirético (paracetamol. 120-750 mg/4-6 horas por v.o.) debería administrarse a demanda. Se debe seguir una dieta blanda fácil de digerir a menos que el paciente presente distensión abdominal o íleo. El tratamiento antibiótico es fundamental para minimizar las complicaciones (tabla 195-7). Se ha sugerido que la pauta tradicional con cloranfenicol o amoxicilina se asocia a tasas de recidiva del 5-15% y del 4-8%, respectivamente, mientras que las quinolonas y las cefalosporinas de 3.ª generación presentan tasas de curación más elevadas. El tratamiento antibiótico de la fiebre tifoidea infantil también se ve influenciado por la prevalencia de la resistencia a los antibióticos. En las



TABLA 195-7. Tratamiento de la fiebre tifoidea infantil

| SENSIBILIDAD                         | TRATAMIENTO ÓPTIMO         |                          |       | FÁRMACOS ALTERNATIVOS EFICACES     |                          |       |
|--------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-------|------------------------------------|--------------------------|-------|
|                                      | Antibiótico                | Dosis diaria (mg/kg/día) | Días  | Antibiótico                        | Dosis diaria (mg/kg/día) | Días  |
| <b>FIEBRE TIFOIDEA NO COMPLICADA</b> |                            |                          |       |                                    |                          |       |
| Sensibilidad total                   | Cloranfenicol              | 50-75                    | 14-21 | Fluoroquinolona, p.ej., ofloxacino | 15                       | 5-7*  |
| Multirresistencia                    | Amoxicilina                | 75-100                   | 14    | o ciprofloxacino                   |                          |       |
|                                      | Fluoroquinolona o cefixima | 15                       | 5-7   | Azitromicina                       | 8-10                     | 7     |
| Resistente a quinolonas†             |                            | 15-20                    | 7-14  | Cefixima                           | 15-20                    | 7-14  |
|                                      | Azitromicina o ceftriaxona | 8-10                     | 7     | Cefixima                           | 20                       | 7-14  |
|                                      |                            | 75                       | 10-14 |                                    |                          |       |
| <b>FIEBRE TIFOIDEA GRAVE</b>         |                            |                          |       |                                    |                          |       |
| Sensibilidad total                   | Ampicilina o ceftriaxona   | 100                      | 14    | Fluoroquinolona, p.ej., ofloxacino | 15                       | 10-14 |
| Multirresistencia                    |                            | 60-75                    | 10-14 | o ciprofloxacino                   |                          |       |
|                                      | Fluoroquinolona            | 15                       | 10-14 | Ceftriaxona o cefotaxima           | 60                       | 10-14 |
| Resistente a quinolonas†             |                            |                          |       |                                    | 80                       |       |
|                                      | Ceftriaxona                | 60-75                    | 10-14 | Fluoroquinolona                    | 20-30                    | 14    |

\*Un ciclo de 3 días también es eficaz, sobre todo para la contención epidémica.

†El tratamiento óptimo para la fiebre tifoidea resistente a quinolonas no se ha determinado. La azitromicina, las cefalosporinas de 3.ª generación o las dosis altas de fluoroquinolonas durante 10-14 días son eficaces.

Modificada de la Organización Mundial de la Salud. Background document: the diagnosis, prevention and treatment of typhoid fever. Communicable Disease Surveillance and Response Vaccines and Biologicals: World Health Organization. Geneva, 2003. páginas 19-23. [Disponible en la URL: [www.who.int/entity/vaccine\\_research/documents/en/typhoid\\_diagnosis.pdf](http://www.who.int/entity/vaccine_research/documents/en/typhoid_diagnosis.pdf)]

últimas 2 décadas, la aparición de cepas de *S. Typhi* multirresistentes (es decir, cepas totalmente resistentes a la amoxicilina, la trimetoprima-sulfametoxazol y el cloranfenicol) ha requerido aplicar tratamiento con fluoroquinolonas, que son los fármacos de elección para la salmonelosis en adultos, o bien con cefalosporinas. La aparición de resistencia a las quinolonas ha generado una gran presión sobre los sistemas sanitarios públicos, pues las opciones terapéuticas son limitadas.

Aunque se ha sugerido que, al igual que los adultos, los niños con fiebre tifoidea también deberían recibir fluoroquinolonas, otros autores han cuestionado este enfoque, en función de la posibilidad de que se desarrolle una mayor resistencia a estos antibióticos, y debido a que las quinolonas aún no están autorizadas para su uso generalizado en niños. Una revisión de la base de datos Cochrane sobre el tratamiento de la fiebre tifoidea también indica que hay pocas evidencias que respalden la administración indiscriminada de fluoroquinolonas a todos los casos de fiebre tifoidea. Con cualquier antibiótico el 15% de los pacientes tratados previamente puede presentar recidivas.

Además de los antibióticos hay que destacar la relevancia del tratamiento de soporte y del mantenimiento de un equilibrio hidroelectrolítico adecuado. Aunque el tratamiento adicional con dexametasona (3 mg/kg como dosis inicial seguidos de 1 mg/kg cada 6 horas durante 48 horas) se ha recomendado en los pacientes muy graves con shock, obnubilación, estupor o coma, esto sólo debe realizarse bajo condiciones estrictamente controladas y supervisión, teniendo en cuenta que pueden enmascarse los signos de complicaciones abdominales.

**PRONOSTICO.** El pronóstico de un paciente con fiebre entérica depende de la rapidez del diagnóstico y de la instauración de un tratamiento adecuado. Otros factores son la edad del paciente, el estado general de salud, el serotipo de *Salmonella* causante de la infección y de las complicaciones que ocurran. Los lactantes y los niños con desnutrición previa y los infectados con cepas multirresistentes tienen más riesgo de tener una evolución adversa.

A pesar de un tratamiento adecuado, el 2-4% de los niños infectados puede sufrir una recidiva tras la respuesta terapéutica inicial. Las personas que excretan *S. Typhi* durante >3 meses tras la infección se consideran portadores crónicos. Sin embargo, el riesgo de convertirse en portador crónico es bajo en los niños y aumenta con la edad, pero es generalmente <2% en todos los niños infectados. Los niños con esquistosomiasis pueden desarrollar un estado de portador crónico urinario.

**PREVENCIÓN.** Entre los principales factores de riesgo de fiebre tifoidea, el fundamental es la contaminación del suministro de agua con aguas residuales. Por tanto, durante los brotes es esencial combinar la cloración de la fuente central con la purificación doméstica del agua. En las situaciones endémicas, el consumo de alimentos en puestos callejeros, sobre

todo de helados y de fruta cortada, se ha identificado como un factor de riesgo significativo. La diseminación interpersonal por los portadores crónicos también es un elemento destacado, y debería intentarse la realización de una detección selectiva del estado de portador de *S. Typhi* dirigida especialmente a los manipuladores de alimentos y a los grupos de alto riesgo. Una vez identificados, los portadores crónicos deben recibir asesoramiento sobre el riesgo de transmisión de la enfermedad y consejos acerca del lavado de las manos y de estrategias preventivas.

La vacuna clásica de células completas inactivadas por el calor se asocia a una tasa inaceptablemente elevada de efectos secundarios y se ha retirado en gran parte de su uso sanitario. De forma general, en la actualidad se dispone de dos vacunas que pueden usarse en niños. Una vacuna viva atenuada y de administración por vía oral, obtenida de la cepa Ty21a de *S. Typhi*, ha demostrado una buena eficacia (67-82%) durante períodos de hasta 5 años. Se administran cuatro cápsulas con recubrimiento entérico a días alternos, repitiéndose dicha pauta cada 5 años. Es raro que se produzcan efectos adversos significativos. La vacuna polisacárida capsular Vi puede usarse en niños >2 años. Esta última se administra en inyección única por vía i.m., con una dosis de recuerdo cada 2 años, y ofrece una protección del 70-80%. En la actualidad se recomienda la vacuna a los viajeros que se dirijan a zonas endémicas, pero pocos países han introducido estrategias de vacunación a gran escala. Dado el espectro de edad y la distribución de los casos en el sur de Asia, deben estudiarse estrategias de vacunación en niños preescolares. La reciente vacuna conjugada Vi ha demostrado tener una eficacia protectora superior al 90% en los niños más pequeños y puede proporcionar protección en áreas del mundo donde una gran proporción de los niños preescolares se encuentran en riesgo de padecer la enfermedad.

#### Gastroenteritis por *Salmonella*

Centers for Disease Control and Prevention: Human salmonellosis associated with animal-derived pet treats—United States and Canada, 2005. *MMWR* 2006;55:702-705.

Centers for Disease Control and Prevention: Outbreak of multidrug-resistant *Salmonella typhimurium* associated with rodents purchased at retail pet stores—United States, December 2003-October 2004. *MMWR* 2005;54:429-434.

Centers for Disease Control and Prevention: Multistate outbreak of *Salmonella typhimurium* infections associated with eating ground beef, United States, 2004. *MMWR* 2006;55:180-182.

Centers for Disease Control and Prevention: Salmonellosis associated with pet turtles—Wisconsin and Wyoming, 2004. *MMWR* 2005;54:223-226.

Centers for Disease Control and Prevention: Reptile-associated salmonellosis—Selected states, 1998-2002. *MMWR* 2003;52:1206-1210.



- Chiu C.H., Chuang C.H., Chin S., et al: *Salmonella* entérica serotype choleraesuis infections in pediatric patients. *Pediatrics* 2006;117:e1193-e1196.
- Graham SM: Salmonellosis in children in developing and developed countries and populations. *Curr Opin Infect Dis* 2000;15:507-512.
- Helms M, Simonsen J, Molbak K: Quinolone resistance is associated with increased risk of invasive illness or death during infection with *Salmonella* serotype Typhimurium. *Infect Dis* 2004;190:1652-1654.
- Helms M, Vastrup P, Gerner-Smidt P, Molbak K: Excess mortality associated with antimicrobial drug-resistant *Salmonella* typhimurium. *Emerg Infect Dis* 2002;8:490-495.
- Hohmann EL: Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis* 2001;32:263-269.
- International Food Safety Authorities Network: Antimicrobial-resistant *Salmonella*. Retrieved July 14, 2006, from [http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/cn/No\\_03\\_Salmonella\\_Apr05\\_en.pdf](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/cn/No_03_Salmonella_Apr05_en.pdf)
- Jones TF, Ingram I.A., Fullerton KE, et al: A case-control study of the epidemiology of sporadic salmonella infection in infants. *Pediatrics* 2006;118:2380-2387.
- McEwen SA, Fedorka-Cray PJ: Antimicrobial use and resistance in animals. *Clin Infect Dis* 2002;34(Suppl 3):S93-S106.
- Santos RL, Tsois RM, Baumler AJ, et al: Pathogenesis of *Salmonella*-induced enteritis. *Braz J Med Biol Res* 2003;36:3-12.
- Sirinavin S, Chiemchanya S, Vorachit M: Systemic nontyphoidal *Salmonella* infection in normal infants in Thailand. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:581-587.
- Walsh AL, Phiri AJ, Graham SM, et al: Bacteremia in febrile Malawian children: Clinical and microbiologic features. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:312-318.

### Fiebre entérica

- Bhutia ZA: Current concepts in the diagnosis and treatment of typhoid fever. *Br Med J* 2006;333:78-82.
- Chandel DS, Chaudhry R: Enteric fever treatment failures: A global concern. *Emerg Infect Dis* 2001;7:762-763.
- Crump JA, Luby SP, Mintz E: The global burden of typhoid fever. *Bull WHO* 2004;82:346-353.
- Gasem MH, Kcuter M, Dolmans WM, et al: Persistence of salmonellae in blood and bone marrow: Randomized controlled trial comparing ciprofloxacin and chloramphenicol treatments against enteric fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1727-1731.
- House D, Bishop A, Parry C, et al: Typhoid fever: pathogenesis and disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001;4:573-578.
- Huang DB, DuPont F: Problem pathogens: Extra-intestinal complications of *Salmonella* entérica serotype Typhi infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:341-348.
- Luby SP, Faizan MK, Fisher-Hoch SP, et al: Risk factors for typhoid fever in an endemic setting, Karachi, Pakistan. *Epidemiol Infect* 1998;120:129-138.
- Parry CM, Flien TT, Dougan G, et al: Typhoid fever. *N Engl J Med* 2002;347:1770-1782.
- Prakash P, Mishra OP, Singh AK, et al: Evaluation of nested PCR in diagnosis of typhoid fever. *J Clin Microbiol* 2005;43:431-432.
- Sinha A, Sa'awal S, Kumar R, et al: Typhoid fever in children aged less than 5 years. *Lancet* 1999;354:734-737.
- Thaver D, Zaidi AK, Critchley J, et al: Fluoroquinolones for treating typhoid and paratyphoid fever (enteric fever). *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD004530.pub2.
- Wain J, House D, Parkhill J, et al: Unlocking the genome of the human typhoid bacillus. *Lancet Infect Dis* 2002;2:163-170.
- World Health Organization: Background document: The diagnosis, prevention and treatment of typhoid fever. In: *Communicable Disease Surveillance and Response Vaccines and Biologicals*. Geneva, World Health Organization, 2003, pp 19-23. Available from [www.who.int/entity/vaccine\\_research/documents/en/typhoid\\_diagnosis.pdf](http://www.who.int/entity/vaccine_research/documents/en/typhoid_diagnosis.pdf)

**ETIOLOGÍA.** La disentería bacilar está producida por cuatro especies de *Shigella*: *S. dysenteriae* (serogrupo A), *S. flexneri* (serogrupo B), *S. boydii* (serogrupo C) y *S. sonnei* (serogrupo D). El grupo A posee 13 serotipos, el grupo B está compuesto por 6 serotipos y 15 subserotipos, el grupo C posee 18 serotipos y 1 serotipo el grupo D. La clasificación por especies tiene implicaciones terapéuticas significativas porque las especies difieren tanto en su distribución geográfica como en su sensibilidad a los antibióticos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las infecciones por *Shigella* se producen de manera predominante en los meses cálidos en los climas templados y durante la temporada de lluvias en los climas tropicales. Ambos sexos se ven afectados por igual. Aunque la infección puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente durante el segundo o el tercer año de vida. Alrededor del 70% de todos los episodios y el 60% de todos los fallecimientos relacionados con *Shigella* implican a niños menores de 5 años. La infección en los primeros seis meses de vida es poco frecuente, por razones que se desconocen. La leche materna, que en las áreas endémicas contiene anticuerpos frente a los antígenos de virulencia mediados por plásmidos y a los lipopolisacáridos, puede explicar en parte la incidencia relacionada con la edad. Las infecciones asintomáticas en los niños y en los adultos son frecuentes en las áreas endémicas.

En las sociedades industrializadas *S. sonnei* es la causa más frecuente de disentería bacilar, seguida de *S. flexneri* en segundo lugar; en las sociedades preindustriales la causa más habitual es *S. flexneri* seguida de *S. sonnei*. La infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* tiende a producir epidemias masivas, aunque en Asia y en África también presenta un carácter endémico.

**TRANSMISIÓN.** El agua y los alimentos contaminados (a menudo una ensalada u otra comida que requiera una considerable manipulación de los ingredientes) son vectores importantes. Sin embargo, la transmisión de persona a persona es probablemente el principal mecanismo de infección en la mayor parte del mundo. La propagación rápida dentro de la familia, en las prisiones o en las guarderías demuestra la capacidad que tiene un pequeño número de microorganismos de contagiarse de persona a persona.

Se requiere un inoculo muy pequeño de *Shigella* para causar la enfermedad. La ingesta de tan solo 10 microorganismos del serotipo I de *S. dysenteriae* puede producir la disentería en algunas personas susceptibles, a diferencia de los  $10^8$ - $10^{10}$  organismos de *Vibrio cholerae* necesarios para producir la enfermedad. El efecto del inoculo explica la facilidad de la transmisión interpersonal de *Shigella* en contraste con *V. cholerae*.

**ETIOPATOGENIA.** El rasgo de virulencia básico que comparten todas las shigelas es la capacidad de invasión de las células intestinales. Esta característica se halla codificada en un plásmido de gran tamaño (220 kb) que es el responsable de la síntesis de un grupo de polipéptidos encargados de la invasión y destrucción celular. Las shigelas que pierden el plásmido de virulencia dejan de ser patógenas. Las cepas de *Escherichia coli* que poseen dicho plásmido (*E. coli* enteroinvasiva, v. cap. 197) se comportan desde un punto de vista clínico como *Shigella*. El plásmido de virulencia codifica alrededor de 25 proteínas secretadas por el sistema de secreción de tipo III, que transloca las moléculas efectoras desde el citoplasma bacteriano a la membrana y al citoplasma de la célula huésped. Entre estas proteínas secretadas, los antígenos plasmídicos de invasión Ipa A, B, C y D son necesarios para la invasión. Otras proteínas (codificadas por los genes *icsA* y *sopA*) intervienen en la capacidad de *Shigella* para moverse en el citoplasma de las células infectadas y diseminarse a otras células. Además de los principales rasgos de virulencia codificados por plásmidos, para mostrar una virulencia completa se requieren factores codificados por cromosomas. Algunas *Shigella* sintetizan toxinas: la toxina Shiga o las enterotoxinas ShET-1 y ShET2. La toxina Shiga, una potente exotoxina inhibidora de la síntesis proteica, es producida en cantidades elevadas por el serotipo 1 de *S. dysenteriae*, rroci ciertas cepas de *E. coli*, denominadas *E. coli* productoras de toxina Shiga (v. cap. 197), y más infrecuentemente por otros microorganismos. Esta toxina provoca la grave complicación del síndrome hemolítico-urémico. No está claro si la fase de diarrea acuosa que se observa en la shigelosis puede deberse a la acción de alguna de las enterotoxinas; de forma paradójica, la delección de los genes de las enterotoxinas (ShET-1 y

## Capítulo 196 ■ *Shigella* Theresa J. Ochoa y Thomas G. Cleary

Aunque desde hace mucho tiempo se ha considerado a los síndromes disintéricos como un azote de la humanidad, no ha sido hasta el último siglo cuando se ha comprendido la bacteriología de la shigelosis, la forma más común de disentería epidémica.

ShET2) disminuyó la frecuencia de fiebre y disentería en voluntarios durante los estudios de desarrollo de la vacuna. Los lipopolisacáridos son factores de virulencia para todas las shigelas; otros rasgos son relevantes sólo para unos pocos serotipos (síntesis de toxina Shiga por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* y ShET-1 por *S. flexneri* 2a).

Las alteraciones anatomopatológicas de la shigelosis tienen lugar principalmente en el colon, que es el órgano diana de las shigelas. Dichas alteraciones son más intensas en el colon distal, aunque puede haber pancolitis. Estos microorganismos atraviesan el epitelio del colon a través de las células M en el epitelio asociado a folículos situado sobre las placas de Peyer. Macroscópicamente se puede observar edema de la mucosa localizado o difuso, mucosa friable, ulceraciones, hemorragias y exudados. Microscópicamente se aprecian ulceraciones, pseudomembranas, muerte de las células epiteliales, infiltración de polimorfonucleares y de células mononucleares extendiéndose desde la mucosa hasta la capa muscular de la mucosa y edema en la región submucosa.

**RESPUESTA INMUNITARIA.** Unos días o semanas después de la infección por *Shigella* es posible observar IgA secretora y anticuerpos séricos. Se ha descrito la presencia de anticuerpos polipeptídicos antilipopolisacáridos y de anticuerpos contra el plásmido de la virulencia; se trata de una protección específica de serotipo. La inducción de múltiples citocinas y la intensa respuesta inflamatoria se siguen de una fase de cicatrización. La producción de interferón- $\gamma$  por las células NK es un factor de resistencia fundamental.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones clínicas de la disentería bacilar son similares con independencia del serotipo responsable de la infección; no obstante, existen algunas diferencias clínicas, relacionadas en particular con la mayor gravedad y el mayor número de complicaciones, asociadas a las infecciones por el serotipo 1 de *S. dysenteriae*.

El período de incubación desde la ingesta de las shigelas hasta la aparición de los síntomas oscila entre 12 horas y varios días. Característicamente se puede encontrar un dolor abdominal intenso, fiebre elevada, vómitos, anorexia, toxicidad generalizada, tenesmo y defecación dolorosa. La exploración física en esta fase puede revelar distensión abdominal con hipersensibilidad, ruidos intestinales aumentados y un tacto rectal, doloroso.

Inicialmente la diarrea es acuosa y de gran volumen, para luego evolucionar a un ritmo de deposiciones frecuentes y de menor volumen con heces mucoides y sanguinolentas. La mayoría de los niños (más del 50%) nunca evolucionan al estadio de diarrea sanguinolenta, mientras que en otros las deposiciones ya presentan sangre desde el principio. Puede producirse una intensa deshidratación a consecuencia de las pérdidas de líquidos y electrólitos relacionadas con los vómitos y las heces. Sin tratamiento la diarrea puede durar 1-2 semanas, y sólo en un 10% de los pacientes aproximadamente se prolonga más de 10 días. Se puede observar diarrea persistente en los niños desnutridos, en casos de SIDA y con menor frecuencia en niños previamente sanos. Incluso la enfermedad no disintérica también puede complicarse con la persistencia de la misma.

Los signos neurológicos son una de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes de la disentería bacilar, observándose hasta en el 40% de los niños infectados hospitalizados. *E. coli* enteroinvasiva puede producir una toxicidad neurológica parecida. Antes o después del comienzo de la diarrea es posible encontrar convulsiones, cefalea, letargo, confusión, rigidez de nuca o alucinaciones. La causa de estos trastornos neurológicos se desconoce. En el pasado estos síntomas se atribuyeron a la neurotoxicidad de la toxina Shiga, pero hoy se sabe que dicha hipótesis era falsa, pues los microorganismos que se aíslan en niños con convulsiones relacionadas con *Shigella* no suelen producir dicha toxina. Las convulsiones se presentan en ocasiones cuando no hay fiebre elevada, lo que sugiere que las convulsiones febriles simples no explican el cuadro. En un pequeño número de pacientes la hipocalcemia y la hipernatremia se pueden asociar a convulsiones. Aunque los síntomas a menudo sugieran una infección del sistema nervioso central y se observe una pleocitosis del líquido cefalorraquídeo con un nivel de proteínas mínimamente elevado, la meningitis debida a *Shigella* es poco frecuente.

La complicación más habitual de la shigelosis es la deshidratación. La secreción inadecuada de hormona antidiurética con hiponatremia intensa puede complicar la disentería, sobre todo cuando el agente etiológico es *S. dysenteriae*. Puede haber hipoglucemia y enteropatía con pérdida de proteínas. Otras complicaciones graves observadas con mayor fre-

cuencia en los niños muy pequeños y desnutridos son la sepsis y la coagulación intravascular diseminada. Puesto que las shigelas atraviesan la barrera mucosa intestinal, estas complicaciones son sorprendentemente infrecuentes. En un 1-5% de los hemocultivos se aíslan shigelas y en ocasiones otros bacilos entéricos gramnegativos, pero los pacientes seleccionados para hemocultivo representan una muestra sesgada y la realidad es que el riesgo de bacteriemia en los casos no seleccionados de shigelosis es presumiblemente inferior. La bacteriemia es más frecuente en las infecciones causadas por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* que en las debidas a otros tipos de *Shigella*. La mortalidad es elevada en los casos de sepsis (del 20% aproximadamente).

La shigelosis neonatal es infrecuente. Los recién nacidos pueden presentar sólo febrícula con diarrea no sanguinolenta. Sin embargo, las complicaciones son más habituales que en los niños mayores y consisten en septicemia, meningitis, deshidratación, perforación del colon y megacolon tóxico.

Entre las complicaciones frecuentes de la infección por el serotipo 1 de *S. dysenteriae* se incluyen la hemólisis, la anemia y el síndrome hemolítico-urémico. Este síndrome se debe a la lesión endotelial producida por la toxina Shiga; las cepas de *E. coli* productoras de toxina Shiga (p. ej., *E. coli* 0157:H7, *E. coli* 0111:NM y *E. coli* 026:H11) también causan un síndrome hemolítico-urémico (v. cap. 518).

Otras complicaciones poco frecuentes son el prolapso rectal, el megacolon tóxico, la colitis pseudomembranosa (asociada por lo general con *S. dysenteriae*), la hepatitis colestática, la conjuntivitis, la iritis, las úlceras corneales, la neumonía, la artritis (generalmente 2-5 semanas después de Ja enteritis), la artritis reactiva con uveítis, uretritis y exantema, la cistitis, la miocarditis y la vaginitis (típicamente con una secreción teñida de sangre, asociada con *S. flexneri*). Aunque las complicaciones quirúrgicas de la shigelosis son infrecuentes, pueden ser graves; las más habituales son: obstrucción intestinal, apendicitis y perforación. Es poco frecuente que la enfermedad produzca la muerte en los niños mayores bien alimentados. En los niños que mueren de disentería bacilar es frecuente encontrar antecedentes de desnutrición, enfermedades durante el primer año de vida, hipotermia, deshidratación grave, trombocitopenia, hiponatremia, insuficiencia renal y bacteriemia. El síndrome de Ekiri o «encefalopatía tóxica letal» es un trastorno infrecuente y no bien conocido que asocia la aparición de toxicidad grave, convulsiones, hiperpirexia extrema y cefalea seguido de edema cerebral y un rápido desenlace mortal sin sepsis ni deshidratación importante.

**DIAGNOSTICO.** Aunque las manifestaciones clínicas sean sugerentes de shigelosis, no son lo suficientemente específicas como para establecer un diagnóstico de certeza. Puede haber confusión con la infección por *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *E. coli* enteroinvasiva, *E. coli* productora de la toxina Shiga, como *E. coli* 0157:1-17, *Yersinia enterocolitica*, *Clostridium difficile* y *Entamoeba histolytica*, así como con una enfermedad inflamatoria intestinal. Los datos de presunción que apoyan el diagnóstico de disentería bacilar son el hallazgo de sangre y de leucocitos en las heces (lo que confirma la existencia de colitis) y la demostración en sangre periférica de leucocitosis con una espectacular desviación a la izquierda (a menudo con más cayados que neutrófilos segmentados). Habitualmente, el recuento leucocitario periférico total es de 5.000-15.000 células/mm<sup>3</sup>, aunque también es posible observar leucopenia o reacciones leucemoides.

El coprocultivo y el cultivo de las torundas con exudados rectales aumentan las posibilidades de diagnosticar la infección por *Shigella*. Los medios de cultivo deben incluir el agar de MacConkey, así como medios selectivos como el desoxicolato lisina-xilosa (DLX) y el agar SS. Si las muestras no se pueden cultivar inmediatamente, se deben emplear medios de transporte. Hay que utilizar los medios apropiados para excluir *Campylobacter* y otros patógenos. Los estudios realizados en los brotes epidémicos y en los casos de enfermedad provocada en voluntarios han demostrado que las técnicas de laboratorio a menudo no son capaces de confirmar la sospecha clínica de shigelosis, aún cuando el patógeno se encuentre presente. Aunque se están desarrollando métodos adicionales para mejorar el diagnóstico (p. ej., sondas de genes), la insuficiencia diagnóstica de los cultivos hace que el médico tenga que guiarse de su criterio para abordar los síndromes clínicos compatibles con una shigelosis. En los niños con signos de toxicidad se deben obtener hemocultivos; esto es fundamental en los lactantes muy pequeños o desnutridos debido al mayor riesgo de bacteriemia.

**TRATAMIENTO.** Al igual que en las gastroenteritis de otras etiologías, las primeras medidas que se deben adoptar en un niño con sospecha de shigelosis deben ser la corrección y el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico (v. caps. 55 y 337). Se debe prestar una especial atención a la nutrición en aquellas áreas donde la desnutrición sea frecuente. Una dieta hiperproteica durante la etapa de convalecencia estimula el crecimiento en los siguientes 6 meses. Una megadosis única de vitamina A (200.000 UI) disminuye la gravedad de la shigelosis en situaciones donde sea frecuente la hipovitaminosis A. No se deben emplear fármacos que retrasen la motilidad intestinal (p. ej., el hidrocloreto de difenoxilato con atropina o la loperamida) por el riesgo de prolongar la enfermedad.

Aunque algunos expertos recomiendan prescindir del tratamiento antibiótico debido a la naturaleza autolimitada de la infección, al coste de los fármacos y al riesgo de aparición de cepas resistentes, existe una lógica convincente a favor del tratamiento empírico de todos los niños en los que se sospeche firmemente una shigelosis. Incluso aunque no sea mortal, la enfermedad no tratada postra al niño durante varias semanas y puede causar una diarrea crónica o recurrente. Existe el riesgo de que aparezca o empeore una desnutrición durante la enfermedad prolongada, sobre todo en los niños de los países en vías de desarrollo. El riesgo de eliminación continua de microorganismos y de infección subsiguiente de los contactos familiares es otro argumento en contra de la estrategia de no emplear antibióticos.

Existen considerables diferencias geográficas en la sensibilidad de las shigelas a los antibióticos. En Estados Unidos no es adecuado emplear la ampicilina como tratamiento empírico debido a la elevada tasa de resistencia. Sin embargo, se puede emplear ampicilina por vía oral (100 mg/kg/24 h dividida en 4 dosis al día) si se sabe que la cepa es sensible. La amoxicilina, debido a su mejor absorción gastrointestinal, es menos eficaz que la ampicilina como tratamiento de las cepas sensibles a la ampicilina. En Estados Unidos las cepas suelen ser resistentes a la trimetoprima-sulfametoxazol, por lo que es una mala alternativa. La ceftriaxona (50 mg/kg/24 h en dosis única diaria por vía i.v. o i.m.) pueden emplearse como tratamiento empírico. Las cefalosporinas de 1.ª y 2.ª generación son inadecuadas como fármacos alternativos a pesar de la sensibilidad observada in vitro. El ácido nalidixico (55 mg/kg/24 h, dividido en 4 dosis al día, por v.o.), donde esté disponible, constituye también una alternativa terapéutica aceptable. La azitromicina (12 mg/kg/24 h por v.o. el primer día seguidos de 6 mg/kg/24 h los siguientes 4 días) ha demostrado ser una alternativa eficaz para la shigelosis. Las quinolonas como el ciprofloxacino, el norfloxacino o el olloxacino, cuyo uso se recomienda en los pacientes mayores de 18 años, no se emplean de rutina en los niños debido al supuesto riesgo de artropatía. El uso de estos fármacos se reserva para los niños gravemente enfermos, cuya disentería bacilar se deba a un microorganismo del que se sospeche o se conozca su resistencia a otros fármacos. El tratamiento consiste generalmente en un ciclo de 5 días. El zinc (20 mg/día durante 14 días) mejora la respuesta inmunitaria contra la infección por *Shigella*, al menos en los entornos donde la malnutrición sea frecuente. Es probable que deba incluirse en el tratamiento de los pacientes con disentería en dichos entornos.

El tratamiento de los pacientes con sospecha clínica de shigelosis debe iniciarse tras la primera exploración. Se deben obtener coprocultivos para excluir otros patógenos y como ayuda en caso de que sea necesario cambiar de antibiótico porque el niño no responda al tratamiento empírico. Si el niño presenta un cuadro de disentería típica y responde al tratamiento antibiótico empírico inicial, debe continuar dicho régimen durante un total de 5 días, incluso si los resultados del coprocultivo son negativos. La lógica de esta recomendación se basa en la dificultad para cultivar *Shigella* a partir de las heces. Ante un niño con coprocultivos iniciales negativos y falta de respuesta al tratamiento del síndrome disintérico, se deben repetir los cultivos y reevaluar al niño para valorar otros posibles diagnósticos.

**PREVENCIÓN.** La adopción de dos medidas sencillas disminuye el riesgo de shigelosis en los niños. La primera consiste en fomentar la lactancia natural prolongada de los lactantes. La lactancia materna disminuye el riesgo de padecer una shigelosis sintomática y reduce la gravedad en aquellos lactantes que adquieren la infección a pesar de la lactancia natural. La segunda medida consiste en subrayar a las familias y al personal de las guarderías la importancia del lavado de las manos, sobre todo tras defecar y antes de manipular y consumir los alimentos.

- Ashkenazi S: *Shigella* infections in children: New insights. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;5:246-252.
- Kotloff KL, Pasetti MF, Barry EM, et al: Deletion in the *Shigella* enterotoxin genes further attenuates *Shigella flexneri* 2a bearing guanine auxotrophy in a phase 1 trial of CVD f204 and CVD 1208. *J Infect Dis* 2004;190:1745-1754.
- Miron D, Torem M, Meron R, Colodner R: Azithromycin as an alternative to nalidixic acid in the therapy of childhood shigellosis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:367-368.
- Munoz C, Baqar S, van de Verg L, et al: Characteristics of *Shigella sonnei* infection of volunteers: Signs, symptoms, immune responses, changes in selected cytokines and acute-phase substances. *Am J Trop Med Hyg* 1995;53:47-54.
- Rahman MJ, Sarker P, Roy SK, et al: Effect of zinc supplementation as adjunct therapy on the systemic immune response in shigellosis. *Am J Clin Nutr* 2005;81:495-502.
- Replogle ML, Fleming DW, Cieslak PR: Emergence of antimicrobial-resistant shigellosis in Oregon. *Clin Infect Dis* 2000;30:515-519.

## Capítulo 197 ■ *Escherichia coli*

Theresa J. Ochoa y Thomas G. Cleary

*Escherichia coli* es un importante agente etiológico causante de diversas infecciones entéricas y de las vías urinarias (v. cap. 538), así como de sepsis y meningitis en el recién nacido (v. cap. 109), de bacteriemia y de sepsis en los pacientes inmunodeprimidos (v. cap. 177) y en los pacientes con dispositivos intravasculares (v. cap. 178).

*E. coli* pertenece a la familia Enterobacteriaceae. Se trata de bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos que suelen fermentar la lactosa. La mayoría de los microorganismos *E. coli* fecales no son patógenos. Sin embargo, se han caracterizado cinco grupos principales de *E. coli* diarreógenos en base a criterios clínicos, bioquímicos y de genética molecular: 1) *E. coli* enterotoxígeno (ECET), 2) *E. coli* enteroinvasivo (ECEI), 3) *E. coli* enteropatógeno (ECEP), 4) *E. coli* productores de toxina Shiga (ECTS), también denominado *E. coli* enterohemorrágicos (ECEH) o *E. coli* productores de verotoxina (ECVT) y 5) *E. coli* enteroadherente (ECEA). Hay otros grupos de *E. coli* que probablemente provocan diarrea, pero tienen combinaciones de genes de virulencia que no encajan fácilmente en la clasificación indicada. Será preciso obtener evidencias adicionales de su patogenicidad antes de que puedan aceptarse de forma generalizada como patógenos auténticos. Otro grupo con más probabilidades de lograr la consideración de patógeno reconocido es *E. coli* adherente de forma difusa (ECAD), que se define por su adherencia a la célula Hep2 y por la presencia de genes específicos.

Dado que *E. coli* pertenece a la flora fecal normal, la demostración de características de virulencia es la forma habitual de definir a los microorganismos de *E. coli* diarreógenos. El mecanismo por el que *E. coli* produce diarrea suele implicar la adherencia de la bacteria a un receptor glucoproteico o glucolipídico, tras lo que se produce alguna sustancia nociva que lesiona las células intestinales o que altera su función. Los genes de las propiedades virulentas y de la resistencia a los antibióticos suelen transportarse en plásmidos transferibles, en islas de patogenicidad o en bacteriófagos. En los países en vías de desarrollo, los diversos serogrupos diarreógenos de *E. coli* provocan infecciones frecuentes en los primeros años de vida. Son más habituales en los meses cálidos en los climas templados y en los meses de la estación lluviosa en los climas tropicales. La mayoría de las cepas de *E. coli* (salvo ECTS y quizá algunas ECEP) requieren un gran inóculo de microorganismos para producir la enfermedad. La infección se produce con más frecuencia cuando el lavado de manos o la eliminación de las aguas residuales no se realizan en condiciones óptimas. Las cepas diarreógenas de *E. coli* también son relevantes en Estados Unidos y en Europa, aunque su epidemiología



**TABLA 197-1. Características clínicas y etiopatogenia de las infecciones por *E. coli* diarreógenos**

|      | POBLACIÓN DE RIESGO                     | CARACTERÍSTICAS DE LA DIARREA |  |                     | PRINCIPALES FACTORES DE VIRULENCIA                    |  | DIAGNÓSTICO              |
|------|---|-------------------------------|--|---------------------|---|--|--------------------------|
|      |   | Acuosa                        | Sanguinolenta  | Duración            | Factores de adherencia                                | Toxinas  | Genes objetivo de la PCR |
| ECET | >1 año y viajeros                       | +++                           | —  | Aguda               | Antígenos de factores de colonización (AFC I, II, IV) | Enterotoxina termolábil (TL)<br>Enterotoxina termoestable (TE) | LT, ST                   |
| ECEI | >1 año                                  | +                             | ++ Disenteria con fiebre                                     | Aguda               | Antígeno plasmídico de invasión (ApiABCD)             | Enterotoxinas de <i>Shigella</i>                               | IpaH o IAL               |
| ECEP | <2 años, en especial lactantes <6 meses | +++                           | —  | Aguda o persistente | Lesión U/B, intimina/Tir, EspABD, PFH                 | EspF   | Eae, BfpA                |
| ECTS | De 6 meses a 10 años y en ancianos      | +                             | +++ Colitis hemorrágica afebril; síndrome hemolítico-urémico | Aguda               | Lesión U/B  | Toxinas Shiga (txS1, txS2 y variantes de la txS2)              | Eae, Stx1, Stx2          |
| ECEA | <1 año y viajeros                       | +++                           | —  | Aguda o persistente | Fimbrias de adherencia agregante (FAA)                | ShTE1, EAST1, Pet  | AggR o plásmido AA       |

ECET, *E. coli* enterotoxigénico; ECEI, *E. coli* enteroinvasivo; ECEP, *E. coli* enteropatógeno; ECTS, *E. coli* productor de toxina Shiga; ECEA, *E. coli* enteroadherente; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

está peor definida que en los países en vías de desarrollo. Los datos recientes de Estados Unidos sugieren que los diversos microorganismos de *E. coli* podrían causar hasta el 30% de los casos de diarrea infecciosa en los niños menores de 5 años.

**EPIDEMIOLOGÍA, ETIOPATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los 5 subgrupos principales de *E. coli* diarreógena se distinguen por los distintos mecanismos fisiopatológicos de la diarrea (tabla 197-1).

***E. coli* enterotoxigénico.** Los ECET son una causa importante de diarrea infantil causante de deshidratación en los países en vías de desarrollo, así como un agente etiológico destacado de la diarrea del viajero. Los signos y los síntomas típicos son la diarrea acuosa explosiva, no mucóide ni sanguinolenta, el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos y febrícula o ausencia de fiebre. La enfermedad suele autolimitarse en 3 a 5 días, pero en ocasiones puede durar más de una semana. Son los causantes de hasta un 20-30% de los episodios de diarrea en los países en vías de desarrollo.

Los ECET producen pocas o ninguna alteración estructural en la mucosa intestinal. La diarrea se produce por la colonización del intestino delgado y la subiguiente elaboración de enterotoxinas. Las cepas de ECET secretan una enterotoxina termolábil (TL) y/o una enterotoxina termoestable (TE). La enterotoxina TL, una molécula grande que consta de cinco subunidades de unión a receptores y una subunidad con actividad enzimática, está estructural, funcional e inmunológicamente relacionada con la toxina del cólera producida por *Vibrio cholerae*. La enterotoxina TL estimula la adenilato ciclase, lo que produce un aumento de los niveles de adenosinmonofosfato cíclico. La enterotoxina TE es una molécula pequeña que no está relacionada ni con la toxina TL ni con la del cólera. La enterotoxina TE estimula la guanilato ciclase y produce un aumento del guanosinmonofosfato cíclico. Una elevada proporción de las cepas de ECET también producen EAST1, una toxina termoestable similar a la TS, que fue identificada en un principio en cepas de ECEA.

Para colonizar el intestino requieren antígenos del factor de colonización de las fimbrias (AFC) que favorecen la adhesión al epitelio intestinal. Los factores de colonización más extendidos son el AFC/I, el AFC/II y el AFC/IV. Los AFC están compuestos de distintos antígenos de superficie de *E. coli* (CS), expresados en distintas combinaciones. Una gran cantidad de cepas de ECET producen pili de tipo IV denominado longus, que funciona como un factor de colonización y también se encuentra en otras bacterias gramnegativas. La unión de la proteína de invasión enterotoxigénica A (TiA), una proteína de membrana externa de 25 kD, a las células epiteliales del huésped se encuentra mediada al menos en parte por proteoglicanos heparán sulfato; por lo que los ECET entran a formar parte de la lista creciente de patógenos que emplean estas moléculas presentes en la superficie celular como receptores.

De los más de 180 serogrupos de *E. coli*, sólo un número relativamente pequeño son ECET: estos serogrupos (06, 08, 015, 020, 025, 027, 063, 078, 080, 085, 0115, 0128ac [pero no los subgrupos 0128ab o 0128ad], 0139, 0148, 0153, 0159 y 0167) son por lo general diferentes de los encontrados en otros *E. coli* asociados con diarrea.

***E. coli* enteroinvasivo.** Las características clínicas de las infecciones por ECEI consisten en diarrea acuosa o en un síndrome disintérico, caracte-

terizado por la presencia de sangre moco y leucocitos en las heces, con fiebre, toxicidad sistémica, dolor cólico abdominal, tenesmo y defecación imperiosa. Se parece a la disenteria bacilar porque comparten los genes de virulencia con *Shigella*. Los ECEI producen mayoritariamente brotes epidémicos, aunque en los países en vías de desarrollo, donde estas bacterias se aíslan con una frecuencia relativamente elevada, producen una forma endémica de la enfermedad. En los países en vías de desarrollo las cepas de ECEI pueden ser las causantes de hasta un 5% de los episodios de diarrea esporádica y de un 20% de los casos de diarrea sanguinolenta.

Los ECEI producen lesiones en el colon con ulceración, hemorragia, edema de la mucosa y submucosa, e infiltración por polimorfonucleares. Las cepas de ECEI se comportan como las shigelas en cuanto a su capacidad de invadir el epitelio intestinal y producir un cuadro semejante a la disenteria. El proceso invasivo implica 1) la entrada inicial a las células, 2) la multiplicación intracelular, 3) la propagación intracelular intercelular, y 4) la destrucción de la célula huésped. Todos los genes bacterianos necesarios para invadir las células del huésped se encuentran agrupados en una región de 30 kb de un plásmido de virulencia de gran tamaño que también se halla presente en los microorganismos del género *Shigella*. Esta región porta los genes que codifican las proteínas mediadoras de la entrada, que a su vez codifican las proteínas que conforman el aparato secretor de tipo III, necesario para la secreción de las invasinas (IpaA-D e IpgD). Las proteínas IpaB e IpaC han sido identificadas como las proteínas efectoras primarias responsables de la invasión de las células epiteliales. El aparato secretor de tipo III también se encuentra en muchos otros tipos de bacterias gramnegativas patógenas. Se trata de un sistema que se activa por el contacto con la célula huésped, y que las bacterias emplean para el transporte de proteínas desde su citoplasma hasta el interior de la membrana plasmática y el citoplasma de dicha célula huésped.

Los ECEI constan de un número pequeño de serogrupos (028ac, 029, 0124, 0136, 0143, 0144, 0152, 0164, 0167 y algunas cepas no tipificables). Estos serogrupos poseen antígenos lipopolisacáridos (LPS) relacionados con los antígenos LPS de *Shigella*, y al igual que las shigelas, no son móviles (por carecer del antígeno H o flagelares) y por lo general no fermentan la lactosa.

***E. coli* enteropatógeno.** Los ECEP son una causa importante de diarrea aguda y persistente en los lactantes de los países en vías de desarrollo, principalmente en los niños menores de 2 años. En los países desarrollados, estos *E. coli* son los responsables de los brotes epidémicos aislados en las guarderías y en los hospitales pediátricos. Los ECEP producen por lo general un síndrome diarreico agudo o prolongado. Además de la diarrea acuosa intensa, con moco pero sin sangre, también es frecuente encontrar febrícula y vómitos. La diarrea persistente (más de 14 días) puede provocar desnutrición, que es una consecuencia destacada de la infección por ECEP en los países en vías de desarrollo. Varios estudios han demostrado el efecto protector de la lactancia materna sobre la diarrea ocasionada por ECEP.

La colonización por ECEP provoca el aplanamiento de las microvellosidades con cambios inflamatorios y pérdida de las células superficiales de la mucosa; estas lesiones aparecen desde el duodeno al colon. Los ECEP producen la típica lesión histopatológica en unión y borramiento (U/B), caracterizada por la estrecha adherencia de la bacteria a la super-



licio epitelial y el borramiento de las microvellosidades de la célula huésped. Los factores causantes de la lesión U/B se encuentran codificados por el locus de borramiento del enterocito (LBE), que es una isla de patogenicidad que contiene los genes de I) el sistema secretor de tipo III, 2) la intimina y del receptor de intimina trastocado (Tir) y 3) las proteínas electoras secretadas por *E. coli* (EspA-B-D).

La acción patógena de los ECEP comprende varios estadios. La adherencia inicial de la bacteria al epitelio intestinal del huésped en un patrón conocido como adherencia localizada se encuentra mediada en parte por los pilis formadores de haces de tipo IV (PFH), codificados por el plásmido EAF. A continuación, las proteínas bacterianas se translocan a través del «entramado» del sistema secretor de tipo III. Los apéndices filamentosos compuestos de proteína EspA tienden un puente físico entre la bacteria y la célula huésped a través del cual se transportan las proteínas bacterianas electoras (EspB, EspD y Tir). Las proteínas EspB y EspD crean poros en la membrana celular del huésped. El Tir es inyectado al interior de la célula a través de este conducto, y se desplaza hasta la superficie de las células huésped donde se fija por medio de la intimina, una proteína de la membrana bacteriana externa (codificada por el gen *cae*). La unión entre la intimina y el Tir desencadena la polimerización de la aclina y de otros componentes del citoesqueleto en el sitio de adherencia. El resultado de estos cambios del citoesqueleto es la adhesión estrecha de la bacteria a la célula huésped, el borramiento del enterocito y la formación del pedestal. Otros electores bacterianos son la proteína asociada a las mitocondrias (Map), que posee la capacidad de interrumpir el potencial de membrana, y la proteína EspF, capaz de alterar la función de barrera intestinal e inducir la muerte de la célula huésped.

Algunos serogrupos se asocian con adherencia localizada y son positivos a la sonda EAF (055, 086, 0111, 0119, 0125, 0126, 0127, 0128ab y 0142), mientras que otros (ECEP atípico) no presentan dicho patrón de adherencia o bien presentan un patrón de adherencia difuso a las células HEp-2 y suelen ser negativos a la sonda EAF (018, 044, 0112 y 0114). Existen más evidencias de que los ECEP poseedores del patrón de adherencia localizada son enteropatógenos verdaderos, aunque, como se ha comentado antes, cada vez hay más datos de que al menos algunos ECEP también son patógenos.

*E. coli* productor de toxina Shiga. Se ha demostrado que los ECTS producen un espectro amplio de enfermedades. Las infecciones por ECTS pueden ser asintomáticas. Los pacientes sufren síntomas intestinales que varían desde una diarrea leve hasta una colitis hemorrágica grave. La enfermedad gastrointestinal se caracteriza por dolor abdominal con diarrea que inicialmente es acuosa pero que en pocos días se tinte de sangre o se convierte en macroscópicamente sanguinolenta. Aunque esta clínica recuerda a la producida por *Shigella* o por ECEI, se diferencia en que en el cuadro que nos ocupa la fiebre es un signo poco frecuente. La mayor parte de los pacientes infectados con ECTS se recupera sin sufrir complicaciones. Sin embargo, un 5-10% de los niños desarrolla complicaciones sistémicas en unos días, como el síndrome hemolítico-urémico (SHU), caracterizado por insuficiencia renal aguda, trombocitopenia y anemia hemolítica (v. cap. 518). Los niños muy pequeños no constituyen el grupo objetivo de las infecciones por ECTS, sino que los casos graves y complicados de la enfermedad se producen más a menudo desde los 6 meses de edad hasta los 10 años. Los ancianos también pueden desarrollar un SHU o una púrpura trombocitopénica trombótica.

Los ECTS se transmiten de persona a persona, así como a través del agua o de los alimentos; la ingesta de un pequeño número de estos microorganismos es suficiente para producir la enfermedad. Las hamburguesas poco cocinadas son una fuente frecuente de brotes de origen alimentario, aunque muchos otros alimentos, entre los que se incluyen la sidra de manzana, la lechuga, la mayonesa, el salami, las salchichas secas fermentadas y los productos lácteos no pasteurizados, también se han visto implicados. Aunque la mayor parte de los brotes de diarrea asociados a ECTS en el hemisferio norte se han atribuidos a cepas del serotipo O157:H7, muchos otros serotipos han sido asociados tanto con brotes epidémicos como con casos esporádicos de enfermedad grave.

Los ECTS producen la lesión colónica más grave. Estos microorganismos se adhieren a las células intestinales y la mayoría de las cepas que afectan al ser humano producen lesiones de adhesión-borramiento similares a las vistas con los ECEP. La mayoría de las cepas de ECTS también portan un plásmido grande que codifica proteínas como la enterohemolisina (EhxA), una serinproteasa extracelular (EspP) y una adhesina de autoaglutinación de ECTS (Saa), que pueden representar facto-

res de virulencia complementarios. Estos microorganismos producen edema, depósitos de fibrina, hemorragia en la capa submucosa, ulceración de la mucosa, infiltración por neutrófilos y formación de trombos en la microcirculación. Se puede observar colitis pseudomembranosa.

Las toxinas Shiga se consideran el principal factor de virulencia de los ECTS. Existen dos tipos fundamentales de toxinas, la txS 1 y la txS 2. Aunque algunos ECTS producen sólo la txS 1 o sólo la txS 2, la mayoría producen ambos tipos. Hay cepas que producen múltiples variedades de toxinas. La txS 1 es prácticamente idéntica a la toxina Shiga, la exotoxina inhibidora de la síntesis proteica producida por el serotipo 1 de *Shigella dysenteriae*, mientras que la txS 2 y sus variedades no se encuentran tan relacionadas. Cada toxina se compone de una única subunidad A unida por enlaces no covalentes a un penlámero compuesto de subunidades B idénticas. Las subunidades B se unen a la globotriaosilceramida (Gb<sub>3</sub>), un receptor glucoesfingolipídico de la célula huésped. La subunidad A se capta mediante un mecanismo de endocitosis. La toxina se dirige contra el ARNr de 28S, que es despurinado por la toxina en un residuo específico de adenina, provocando la interrupción de la síntesis de proteínas y la muerte de las células afectadas. Estas toxinas se transportan en bacteriófagos que son normalmente inactivos cuando se insertan en el cromosoma bacteriano; cuando se induce la replicación de los fagos (p. ej., por el estrés provocado por muchos antibióticos), provocan la lisis de la bacteria y la liberación de grandes cantidades de toxina. La toxina alcanza la circulación sistémica tras atravesar el epitelio intestinal, provocando el daño de las células endoteliales vasculares e induciendo la activación de la cascada de la coagulación, la formación de microtrombos, hemólisis intravascular e isquemia. Los ECTS inducen citocinas proinflamatorias. La evolución clínica de la infección por ECTS depende del genotipo *LxS* de la cepa infectante. La enfermedad producida por el genotipo txS 2 se asocia con un mayor riesgo de provocar SHU.

Los serotipos más frecuentes de ECTS son *E. coli* O157:H7, *E. coli* O111:NM y *E. coli* O26:HI 1, aunque se han descrito varios cientos adicionales.

**E. G//enteroagresiva.** Los ECEA se asocian a diarrea aguda y persistente en los países en vías de desarrollo, sobre todo en niños mayores de 12 meses. También son agentes etiológicos implicados en la diarrea crónica asociada al SIDA y en la diarrea del viajero. La enfermedad típica producida por los ECEA cursa con diarrea secretora acuosa y mucosa, febrícula y ausencia o escasa frecuencia de vómitos. Un tercio de los pacientes presentan heces sanguinolentas desde el punto de vista macroscópico. La diarrea acuosa puede durar varias semanas. Las infecciones por ECEA se asocian a retraso del crecimiento en los lactantes y desnutrición en los países en vías de desarrollo.

Los ECEA forman una biopelícula mucosa característica sobre la capa mucosa intestinal e inducen el acortamiento de las microvellosidades con presencia de necrosis hemorrágica y respuestas inflamatorias. El modelo propuesto de patogenia de los ECEA consiste en tres etapas: la adherencia a la mucosa intestinal por medio de las fimbrias de adherencia agregante (FAA), el aumento de producción de moco y la producción de toxinas y de una respuesta inflamatoria que culminan en la lesión de la mucosa y en la secreción intestinal. La diarrea producida por los ECEA es principalmente secretora. La respuesta inflamatoria intestinal (aumento de lactoferrina, IL-8 e IL-1 $\beta$  fecales) puede deberse a la desnutrición y a alteraciones del crecimiento.

Los supuestos factores de virulencia de los ECEA son las fimbrias de adherencia agregante (FAA/I, FAA11 y FAA4/III), hemolisinas, diversas proteínas de la membrana externa y secretadas (dispersina) y varias toxinas: una enterotoxina oligomérica denominada enterotoxina I de *Shigella* (ShETI), una toxina termolábil I de *E. coli* enteroadherente (EAST1), homóloga a la toxina termoestable de *E. coli* enterotoxigénica, y una toxina autotransportadora denominada PeI. Un activador de la transcripción denominado AggR controla la expresión de los factores de virulencia cromosómicos y transportados en plásmidos. La identificación de AggR o de los miembros de la regulación de AggR puede ayudar a identificar las cepas patógenas típicas de ECEA.

Las cepas de *E. coli* clasificadas como ECEA pertenecen a un rango diverso y a una combinación de los serotipos O y H. La definición de estos patógenos está cambiando continuamente. Los criterios diagnósticos originales (patrón de adherencia a las células Hep2) han identificado muchas cepas que probablemente no sean verdaderos patógenos; los criterios genéticos parecen ser más fiables para definir a los verdaderos patógenos.

**DIAGNÓSTICO.** Los signos clínicos de la enfermedad pocas veces son lo suficientemente característicos como para establecer el diagnóstico con seguridad, y los estudios de laboratorio habituales poseen un valor muy limitado. El diagnóstico actualmente depende sobre todo de estudios de laboratorio que no están al alcance con facilidad. Los métodos prácticos no dependientes del ADN para el diagnóstico de rutina de *E. coli* diarreógeno se han desarrollado sobre todo para ECTS. Se puede pensar que se trata de un serotipo 0157:H7 cuando se aísla *E. coli* no fermentador de sorbitol en el medio MacConkey-sorbitol; la aglutinación en látex confirma que el microorganismo contiene LPS O157. Otros microorganismos ECTS pueden detectarse en los laboratorios hospitalarios convencionales mediante el uso de inmunoanálisis enzimáticos comerciales o de aglutinación con látex para detectar las toxinas Shiga. El diagnóstico de otras infecciones por *E. coli* diarreógeno suele establecerse a partir del cultivo tisular (p. ej., ensayos de células HEp2 para los ECEP y los ECEA), o por identificación de factores de virulencia específicos de la bacteria mediante detección fenotípica (p. ej., para toxinas) o genotípica. Las mejores pruebas diagnósticas son las sondas de ADN para los genes que codifican los diferentes rasgos de virulencia, pero en la actualidad sólo se encuentran accesibles a nivel experimental. Por tanto, las muestras sospechosas deben remitirse a laboratorios de investigación o a centros de referencia para una valoración definitiva. Tales esfuerzos pocas veces son necesarios, pero en ocasiones pueden ser útiles para establecer un diagnóstico correcto, como cuando el niño sufre una complicación grave o potencialmente mortal, en la diarrea persistente, o en la investigación de un brote epidémico. En la actualidad se dispone de reacción en cadena de la polimerasa y de sondas de ADN para los genes que codifican los diferentes factores de virulencia de las principales cepas de *E. coli* diarreógenos. Los objetivos típicos son TL y TE para ECET, IpaH o Ial para ECEI, Eae y BfpA para ECEPTEae, txS I y txS2 para ECTS y AggR o el plásmido AA para ECEA.

Otros datos de laboratorio son, en el mejor de los casos, indicadores inespecíficos de la etiología. El hallazgo de leucocitos fecales es frecuente en las infecciones por ECEI, pero no se observa en ningún otro caso de enfermedad por *E. coli* diarreógeno. En las infecciones por ECEI y ECTS puede encontrarse una leucocitosis con desviación izquierda. La lactoferrina, la IL-8 y la IL-1f fecales pueden emplearse como marcadores de la inflamación. Las alteraciones electrolíticas son inespecíficas, reflejando tan sólo la pérdida de fluidos.

**TRATAMIENTO.** La piedra angular del tratamiento es la reposición hidroelectrolítica adecuada (v. caps. 55 y 337). En general, el tratamiento debe incluir la reposición oral y el mantenimiento con soluciones de rehidratación, como las especificadas por la Organización Mundial de la Salud. Después de la realimentación es adecuado continuar la suplementación con líquidos de rehidratación oral para evitar la recidiva de la deshidratación. Se debe fomentar la vuelta a la alimentación precoz (unas 8 a 12 horas después de haber iniciado la rehidratación) mediante lactancia materna o biberón en los lactantes. La suspensión prolongada de una alimentación normal conduce con frecuencia a la diarrea crónica y a la desnutrición.

El tratamiento antibiótico específico en las infecciones por *E. coli* es problemático debido a la dificultad para establecer un diagnóstico de certeza de estos patógenos y a la imprevisibilidad de la sensibilidad a los antibióticos. Las cepas de ECET responden a anti microbianos como la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) en caso de ser sensibles a dicho fármaco. Sin embargo, aparte del caso de un niño que ha vuelto recientemente de un viaje a un país en vías de desarrollo, el tratamiento empírico de una diarrea acuosa grave mediante antibióticos pocas veces está indicado. Las infecciones por ECEI pueden recibir tratamiento empírico antes de disponer de los resultados del cultivo debido a la sospecha clínica de una shigelosis. Si los microorganismos son sensibles, la TMP-SMZ representa una opción adecuada. Aunque el tratamiento de la infección por ECEP con TMP-SMZ intravenoso u oral durante 5 días es eficaz para acelerar la resolución, la ausencia de una prueba de diagnóstico rápido dificulta la toma de decisiones terapéuticas. El ciprofloxacino o la rifamixina son útiles en la diarrea del viajero producida por ECEA. Los datos en la edad pediátrica son escasos. Los ECTS representan un dilema terapéutico especialmente difícil; el tratamiento antibiótico puede inducir la producción de toxinas y la lisis bacteriana mediada por fagos, con la liberación de dichas toxinas. Los datos actuales sugieren que no deberían administrarse antibióticos para la infección por ECTS porque incrementan el riesgo de SHU (v. cap. 518).

La resistencia a los antibióticos suele ir codificada en los mismos plásmidos que portan las proteínas relacionadas con la virulencia y continúa

dificultando la toma racional de decisiones sobre el tratamiento antibiótico. Puesto que por lo general aparece resistencia a las pautas más empleadas, se deben seguir investigando nuevos agentes antimicrobianos.

**PREVENCIÓN.** En los países en vías de desarrollo es probable que la mejor prevención de la enfermedad causada por *E. coli* diarreógeno consista en el mantenimiento prolongado de la lactancia materna, prestando una especial atención a la higiene personal y al mantenimiento de unas correctas medidas en la manipulación del agua y de los alimentos. Las medidas de protección de los viajeros a dichos países incluyen el consumo sólo de agua procesada, bebidas embotelladas, pan, zumos de frutas, frutas que puedan ser peladas, o alimentos que deban servirse cocidos.

La profilaxis antibiótica, aunque es de eficacia demostrada en los viajeros adultos, no ha sido estudiada en los niños y por tanto no se recomienda. Las medidas de salud pública, como la eliminación de las aguas residuales y las prácticas de manipulación de los alimentos, han contribuido a que las infecciones debidas a patógenos que requieran un gran inóculo para producir la enfermedad sean relativamente infrecuentes en los países industrializados. Los brotes epidémicos de origen alimentario debidos a infecciones por ECTS representan un problema para el que aún no se ha encontrado una solución adecuada. Durante los brotes hospitalarios ocasionales de infecciones por ECEP puede ser crítica la adopción de medidas como el aislamiento entérico de los pacientes y el agolpamiento de los que estén infectados.

La naturaleza de la inmunidad protectora no se conoce por completo y en la actualidad no se dispone de vacunas para su uso clínico. Existen varias candidatas a vacunas basadas en las toxinas bacterianas o en los factores de colonización, que están en fase de experimentación.

- Chen HD, Frankel G: Enteropathogenic *Escherichia coli*: Unraveling pathogenesis. *FEMS Microbiol Rev* 2005;29:83-98.
- Cohen MB, Nataro JP, Bernstein IX, et al: Prevalence of diarrheagenic *E. coli* in acute childhood enteritis; a prospective controlled study. *J Pediatr* 2005;146:54-61.
- Donnenberg MS, Whittam TS: Pathogenesis and evolution of virulence in enteropathogenic and enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *J Clin Invest* 2001;107:539-548.
- Knutton S, Shaw R, Phillips Ad, et al: Phenotypic and genetic analysis of diarrhea-associated *E. coli* isolated from children in the United Kingdom. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 200f;33:32-46.
- Nataro JP: Enteragggregative *Escherichia coli* pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol* 2005;21:4-8.
- Nataro JP, Kaper JB: Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:142-201.
- Robins-Browne RM, Hartland EL: *Escherichia coli* as a cause of diarrhea. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:467-475.

## Capítulo 198 ■ Cólera (*Vibrio cholerae*) Jacqueline L. Deen

### Capítulo 198 Cólera (*Vibrio cholerae*)

## • m H h K H í H H H H H H h

El cólera sigue constituyendo una enfermedad diarreica temida debido a su gravedad y a la potencialidad de causar epidemias. La enfermedad continúa siendo una carga en muchos países en vías de desarrollo que carecen de medios económicos para establecer o mantener la infraestructura esencial para tener un abastecimiento de agua seguro y medios sanitarios. Los brotes estacionales del cólera se producen en contextos endémicos con escasez de recursos; las epidemias aparecen durante los desastres naturales y emergencias complejas, que dan lugar a una mortalidad significativa y a pérdidas económicas. En los países industrializados el cólera es una enfermedad poco frecuente, pero sigue siendo una amenaza.

antigénica consiste en un antígeno H flagelar y un antígeno O somático. La diferenciación del antígeno O permite identificar los serogrupos causantes del cólera, *V. cholerae* O1 y O139. En función de las características fenotípicas, *V. cholerae* O1 se subdivide en 2 biotipos, clásico y El Tor. El biotipo clásico se cree que se ha extinguido, aunque se han descrito híbridos genéticos entre los biotipos *V. cholerae* O1 clásico y El Tor entre cepas de Bangladsh y Mozambique. Los microorganismos de ambos biotipos se subdividen aún más según la presencia de antígenos somáticos en 2 serotipos principales, Inaba y Ogawa, así como el tipo intermedio inestable, Hikojima. Las cepas de *V. cholerae* pertenecientes a serogrupos distintos al O1 y O139 se han implicado como agentes causantes de gastroenteritis no colérica, a veces con manifestaciones ex-traintestinales, pero sin potencial epidémico.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El cólera es una enfermedad antigua con casos descritos en los deltas de los ríos Bramaputra y Ganges hace al menos 1.000 años. Las primeras 6 pandemias de cólera de 1817 a 1923, causadas con más probabilidad por el biotipo clásico, se originaron en esta área, con diseminación a Europa y América. El microorganismo de la 7.ª pandemia es *V. cholerae* O1 El Tor, denominado así por la localización de Egipto donde se aisló por primera vez en 1905. Este biotipo sólo se había asociado con casos esporádicos hasta 1961, cuando comenzó la pandemia actual en Célebes (Sulawesi), Indonesia. La enfermedad se diseminó con rapidez a otros países asiáticos y en 1970 invadió África occidental, donde no había habido casos de cólera durante 100 años. Se produjeron brotes en varios países africanos y al final se convirtió en endémico en la mayor parte del continente. La última zona donde se extendió esta pandemia fue Latinoamérica en 1991, donde tampoco había habido cólera durante más de un siglo. Ese año, se diseminó por 11 países y después por todo el continente. La 7.ª pandemia ha sido la más duradera, afectando a más países y continentes que las otras 6. En 2002, 13 países asiáticos, 27 africanos y 2 latinoamericanos declararon casos de cólera a la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Previamente, sólo *V. cholerae* serogrupo O1 había causado epidemias de cólera. A finales de 1992, grandes epidemias de la enfermedad comenzaron en India y Bangladsh, causadas por un serogrupo previamente no identificado de *V. cholerae* denominado O139, sinónimo Bengala. El aislamiento de este microorganismo se ha notificado en 11 países del sureste asiático. Por motivos desconocidos el serogrupo O139 no ha continuado su diseminación epidémica.

El cólera aparece en formas esporádicas, endémicas, epidemias y pandemias. La transición de enfermedad epidémica a endémica (por lo general estacional) puede deberse a que una población adquiere resistencia inmunitaria. Se cree que la inmunidad está relacionada sobre todo con los anticuerpos secretores de las mucosas dirigidos contra el lipopolisacárido del microorganismo. Parece existir al menos protección cruzada parcial entre los biotipos (El Tor y clásico) y los serotipos (Ogawa e Inaba) del serogrupo O1, pero no entre los serogrupos O1 y O139. Sin embargo, la enfermedad natural no parece conferir inmunidad para toda la vida, por lo que pueden producirse ataques recurrentes.

*V. cholerae* se encuentra en ambientes acuáticos y forma parte de la flora normal de aguas salobres y estuarios. Suele asociarse a las proliferaciones de las algas, que están influidas por la temperatura del agua. El cólera se contagia al ser humano a través del agua y los alimentos contaminados, con tasas de ataque muy elevadas en las poblaciones no inmunes, y con una transmisión frecuente dentro de una misma familia. Las personas infectadas dispersan a continuación el microorganismo al ambiente.

**ETIOLOGÍA.** Se precisa un gran inoculo de bacterias (más de unas  $10^8$  unidades viables) para provocar la enfermedad clínica, debido en parte a que los microorganismos son destruidos por la acidez gástrica normal. Por tanto, el uso de antiácidos, de bloqueantes del receptor de histamina y de inhibidores de la bomba de protones incrementan el riesgo de infección por el cólera y predisponen a padecer formas más graves de la enfermedad. Después de la colonización de la parte proximal del intestino delgado, *V. cholerae* O1 y O139 producen una enterotoxina que favorece la secreción de líquido y electrolitos a la luz del intestino delgado. La enterotoxina consta de 5 subunidades de unión (B) y de una subunidad activa (A). La subunidad de unión se une al receptor del gangliósido GMI en la mucosa del intes-



Figura 198-1. Niño tumbado en una camilla para el cólera, con los signos típicos de deshidratación por la enfermedad. El paciente muestra los ojos hundidos, aspecto letárgico y escasa turgencia cutánea, pero a los 2 días estaba sentado, alerta y comía con normalidad. (De Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK: Cholera. *Lancet* 2004;363:223-233).

lino delgado, lo que permite que la subunidad A entre en la célula, donde activa la adenilato ciclasa, lo que provoca un incremento del adenosinmonofosfato (AMP) cíclico. El AMP cíclico bloquea la absorción del cloruro sódico por las microvellosidades y estimula la secreción de cloruro y agua por las células de las criptas. Como resultado, se produce una pérdida masiva de líquido isotónico rico en electrolitos por el intestino delgado. El gran volumen de líquido producido en la porción proximal del intestino supera la capacidad de absorción de la porción distal, lo que causa una diarrea grave. El líquido diarreico contiene una gran cantidad de sodio, cloruro, bicarbonato y potasio. Puesto que la enterotoxina actúa a nivel local y no invade la pared intestinal, en las heces se encuentran pocos eritrocitos y neutrófilos. La pérdida de líquido isotónico rico en electrolitos provoca una depleción del volumen sanguíneo, con hipotensión y shock como resultado. La pérdida de bicarbonato y potasio ocasiona una acidosis metabólica e hipopotasemia.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El cólera se caracteriza por una diarrea aguda copiosa abundante y vómitos, sin retortijones abdominales ni fiebre. Las heces son incoloras, con pequeñas salpicaduras de moco («agua de arroz») y a veces se describe que tienen un olor a pescado. Al principio, los niños pueden mostrarse inquietos o muy sedientos, pero si no se reponen las pérdidas de líquidos y los electrolitos pueden desarrollar letargo y pérdida de conocimiento. Otros signos de deshidratación pueden aparecer con rapidez, como disminución de la turgencia cutánea, ojos hundidos, sequedad de la boca y la lengua, anuria, retraso del relleno capilar, pulso rápido o filiforme e hipotensión (fig. 198-1). En 4-12 horas puede producirse una deshidratación grave, acidosis metabólica e hipopotasemia. Las pérdidas de líquido pueden ser tan rápidas que el niño desarrolla con rapidez shock hipovolémico, hipoglucemia, coma y convulsiones, con riesgo de fallecimiento a las pocas horas del inicio.

El período de incubación entre la ingestión del microorganismo y el inicio de las manifestaciones es de 18 horas a 5 días. Aunque el cuadro clínico típico consiste en diarrea grave, la mayoría de las personas infectadas son asintomáticas o tienen sólo una diarrea leve, indistinguible de otras enfermedades diarreicas. La proporción entre casos e infecciones es de 1:3 a 1:100, en función de la inmunidad intestinal local, del tamaño del inoculo, de la idoneidad de la barrera ácida gástrica y de otros factores.

**PRUEBAS DE LABORATORIO.** La presencia de hemoconcentración y de incremento de la densidad específica del suero refleja el grado de deshidratación isotónica. Las anomalías electrolíticas y acidobásicas típicas de la deshidratación grave consisten en potasemia normal o baja, natremia y clorernia normales o ligeramente bajas y acidosis metabólica.



**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de los casos individuales de cólera sigue basándose sobre todo en criterios clínicos. La confirmación del laboratorio es necesaria para el seguimiento y las investigaciones epidemiológicas. En las áreas endémicas un niño con una diarrea acuosa grave debería considerarse un caso posible de cólera pendiente de confirmación de laboratorio (si se dispone de ella), y el tratamiento debería iniciarse de inmediato. En los países industrializados el diagnóstico debería sospecharse en cualquier niño con diarrea acuosa grave y antecedentes de viaje reciente a una área endémica. Otras enfermedades entéricas caracterizadas por diarrea acuosa aguda, como las causadas por rotavirus o por *Escherichia coli* enterotoxigénica, pueden ser difíciles de diferenciar del cólera.

Las pruebas rápidas consisten en la microscopía en campo oscuro, en la que se estudia una preparación en fresco de heces líquidas en busca de microorganismos con movilidad rápida que se detiene al añadir antisero O139. También se dispone de inmunoanálisis rápidos. El diagnóstico se confirma mediante el aislamiento del microorganismo en un coprocultivo. El medio de transporte de Cary-Blair puede usarse para transportar una muestra de heces o una torunda rectal al laboratorio. Las heces, tanto en fresco como en el medio de transporte, deberían cultivarse en medios de tiosulfato-citrato-bilis-sacarosa (TCBS). *V. cholerae* aparece como colonias amarillentas lisas con el centro ligeramente sobreelevado tras 18-24 horas de incubación. La identificación de presunción de *V. cholerae* O139 puede establecerse en función de la presencia de colonias típicas, que son oxidasa positivas y que se aglutinan con el antisero O139.

**COMPLICACIONES.** El letargo, convulsiones, alteración del nivel de conciencia, fiebre, hipoglucemia y el fallecimiento son más frecuentes en los niños que en los adultos. Una reposición inadecuada de los líquidos y los electrolitos puede provocar necrosis tubular aguda. Los niños con hipopotasemia pueden desarrollar un fleo parálítico con distensión abdominal, lo que imposibilita la rehidratación por vía oral. En los niños con enfermedad grave, hipopotasemia y acidosis, una arritmia hipopotasémica puede provocar un cuadro de muerte súbita. En el 10% de los niños más pequeños se observa somnolencia prolongada, coma o convulsiones. Cuando las convulsiones se asocian con hipoglucemia, a menudo evolucionan al coma y a la muerte; en un estudio, el 14,3% de los niños con cólera complicado con hipoglucemia fallecieron, comparado con el 0,7% de los niños sin hipoglucemia. Tras la deshidratación, la hipoglucemia es la segunda complicación más frecuente que representa un peligro de muerte en los niños con cólera. La hiperglucemia puede deberse también a la secreción de epinefrina, norepinefrina, cortisol y glucagón en respuesta al estrés producido por la hipovolemia. En algunos niños, puede aparecer un edema pulmonar, debido probablemente a la sobrecarga de líquidos que se produce durante la rehidratación. Durante la corrección del desequilibrio electrolítico se puede observar un cuadro de tetania transitoria. Los niños a los que se les administra una cantidad excesiva de azúcar y de sal pueden desarrollar hipernatremia.

**TRATAMIENTO.** El pilar fundamental del tratamiento del cólera es la reposición hidroelectrolítica (tabla 198-1). El tratamiento de rehidratación debería iniciarse en cuanto se sospeche el diagnóstico (v. caps. 55.1 y 337). Durante varias décadas la solución de rehidratación oral (SRO) recomendada con más frecuencia contenía 90 mmol de sodio, 20 mmol de potasio, 80 mmol de cloruro, 111 mmol de glucosa y 10 mmol de citrato por litro, con una osmolaridad total de 311 mOsm/l. En 2002, la OMS introdujo una nueva fórmula de SRO, con una reducción del sodio y la glucosa a 5 mmol/l y una disminución de la osmolaridad total a 245 mOsm/l. La SRO con menor osmolaridad parece ser igual de segu-

**TABLA 198-1. Tratamiento de los pacientes con sospecha de cólera**

|  |
|--|
| Valorar la deshidratación  |
| Rehidratación rápida del paciente con solución de Ringer intravenosa en caso de deshidratación grave o con solución de rehidratación oral (SRO) en los casos menos graves; usar SRO basadas en arroz si es posible |
| Los pacientes con deshidratación grave requieren la reposición del 10% de su peso corporal en 2-4 horas  |
| Usar una camilla para el cólera (si es posible) para monitorizar el volumen de heces   |
| Monitorizar el estado de hidratación y la gravedad de la diarrea con frecuencia  |
| Mantener la hidratación mediante la reposición continua de las pérdidas de líquidos hasta la interrupción de la diarrea  |
| Administrar antibióticos orales (p. ej., doxiciclina) a los pacientes deshidratados en cuanto desaparezcan los vómitos   |
| Administrar alimentos en cuanto el paciente pueda comer (en unas horas)  |
| De Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK: Cholera. <i>Lancet</i> 2004;363:223-233.  |

ra y al menos igual de eficaz que la SRO estándar para su uso en niños con cólera. En los adultos con la enfermedad su empleo se ha asociado a una mayor incidencia de hiponatremia asintomática transitoria.

La rehidratación oral a demanda es el tratamiento de elección a menos que el niño esté obnubilado, tenga fleo o se encuentre en estado de shock: en estas circunstancias es más adecuado utilizar suero salino o solución de Ringer lactato por vía intravenosa que la rehidratación oral. Los vómitos no son una contraindicación para la rehidratación oral. Aunque todos los pacientes con cólera deberían monitorizarse de forma cuidadosa, en los lactantes es fundamental prestar atención a la ingesta y las pérdidas. La alimentación oral debe reiniciarse en cuanto se repongan los déficit para minimizar el impacto nutricional de la enfermedad; la realimentación no afecta a la frecuencia o a la duración de la diarrea.

La rehidratación es el tratamiento fundamental. Sin embargo, los antibióticos son útiles para acortar la duración de la enfermedad, al reducir el período de excreción de los microorganismos y al disminuir la necesidad de reposición de líquidos. Se debe considerar el uso de antibióticos en los pacientes con una forma moderada o grave de la enfermedad. La tetraciclina oral (50 mg/kg/día divididos en 4 tomas por v.o. durante 3 días; máximo 200 mg/día) es el fármaco de elección para el cólera causado por *V. cholerae* O1 y O139. En los niños menores de 9 años, no se recomienda el uso de tetraciclina. En las cepas resistentes o en los niños menores de 9 años puede usarse trimetoprima-sulfametoxazol (8-10 mg/kg/día de TMP y 40 mg/kg/día de SMZ, divididos en 2 tomas al día por vía oral), eritromicina (40 mg/kg/día, máximo 2 g al día), o furazolidona (5-8 mg/kg/día, máximo 400 mg). Cada vez se observan más resistencias a las tetraciclinas y a otros antibióticos. En las cepas de casos esporádicos y en los casos representativos de las epidemias deben realizarse evaluaciones de la resistencia a los antibióticos.

**PREVENCIÓN.** La manera fundamental para luchar contra el cólera consiste en garantizar un suministro seguro de agua y comida, unas instalaciones sanitarias adecuadas e higiene personal y comunitaria. En las zonas endémicas estas intervenciones no podrán aplicarse por completo en el futuro inmediato. En las situaciones de emergencia aguda, cualquier medida de salud pública existente empeora o sufre un colapso. Por tanto, una vacuna barata, eficaz y segura sería una herramienta potencialmente útil para la prevención y el control del cólera.

En la actualidad, la fabricación y venta de la única vacuna del cólera autorizada en Estados Unidos, que es la preparación de vibrios muertos por fenol, se ha interrumpido (tabla 198-2). Dado que la vacuna ofrecía

**TABLA 198-2. Resumen de los datos sobre las vacunas autorizadas en el mundo contra el cólera**

|  | DISPONIBILIDAD               | EDAD     | PAUTA POSOLÓGICA                  | VIA  | EFICACIA PROTECTORA  | PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS |
|--|------------------------------|----------|-----------------------------------|------|--|----------------------------|
| Vacuna parenteral inactivada con fenol   | Ya no se recomienda          | >8 meses | 2 dosis separadas por 1-4 semanas | i.m. | 30-50% durante 3-6 meses   | Alto                       |
| Vacuna de la subunidad B recombinante oral y células completas de <i>V. cholerae</i> O1 muertas (rBs-WC, Dukoral, SBL) | Europa                       | >2 años  | 2 dosis separadas por 1-4 semanas | Oral | 85% durante los primeros 6 meses; después el 50% durante al menos 3 años | Bajo                       |
| Vacuna viva atenuada oral de <i>V. cholerae</i> CVD 103 HgR (Mutachol, Orachol, Berna)                                 | Canadá, Latinoamérica Europa | >2 años  | Dosis única                       | Oral | 80% durante al menos 6 meses   | Bajo                       |



una protección limitada sólo durante un corto período y provocaba muchas reacciones (p. ej., dolor, eritema, induración local, fiebre, cefalea) ya no se recomienda. No existen requisitos de vacunación contra el cólera para entrar o salir de ningún país. Los viajeros a zonas donde el cólera es endémico deberán adoptar precauciones adecuadas en cuanto al agua y la comida. Los visitantes de países con casos notificados de cólera que sigan itinerarios turísticos habituales y que utilicen alojamientos estándar tienen un riesgo bajo de infección.

En la última década se han realizado progresos considerables en el desarrollo de una generación moderna de vacunas orales contra el cólera. Estas nuevas vacunas prometen una protección sustancial contra el cólera O1 sin efectos secundarios. Sin embargo, ninguna de estas 2 vacunas está disponible en Estados Unidos. Una de ellas es una vacuna compuesta por una subunidad B recombinante y células completas muertas de *V. cholerae* O1 (rBs-WC), y la otra es una vacuna viva atenuada de *V. cholerae* CVD 103 HgR. Ambas están autorizadas en algunos países y en la actualidad se están considerando para una aplicación más amplia en salud pública. En 2002, la OMS cambió su política previa y recomendó que el uso de la vacunación oral contra el cólera pasaría a considerarse en ciertas situaciones endémicas y epidémicas como complemento a otras estrategias de control.

- Ali M, Emch M, von Seidlein I, et al: Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: A reanalysis. *Lancet* 2005;366:44-49.
- Colwell RR: Infectious disease and environment: Cholera as a paradigm for waterborne disease. *Int Microbiol* 2004;7:285-289.
- Heidelberg JE, Fasen JA, Nelson WC, et al: DNA sequence of both chromosomes of the cholera pathogen *Vibrio cholerae*. *Nature* 2000;406:477-483.
- Lucas M, Deen JL, von Seidlein I, et al: High-level effectiveness of a mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *N Engl J Med* 2005;352:757-767.
- Reidl J, Klose KF: *Vibrio cholerae* and cholera: Out of the water and into the host. *FEMS Microbiol Rev* 2002;26:125-139.
- Ryan ET, Calderwood S: Cholera vaccines. *Clin Infect Dis* 2000;31:561-565.
- Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddiqui AK: Cholera. *Lancet* 2004;363:223-233.
- Saha D, Karim MM, Khan WA, et al: Single-dose azithromycin for treatment of cholera in adults. *N Engl J Med* 2006;354:2452-2462.
- Sur D, Deen JL, Manna B, et al: The burden of cholera in the slums of Kolkata, India: Data from a prospective, community based study. *Arch Dis Child* 2005;90:1175-1181.
- World Health Organization: Cholera 2002. *Wkly Epidemiol Rec* 2003;78:269-276.
- World Health Organization: *Cholera Vaccines: A New Public Health Tool!* Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2002.

**TABLA 199-1. Especies de *Campylobacter* productoras de enfermedades en el ser humano**

| ESPECIE                                   | ENFERMEDAD CLÍNICA EN EL SER HUMANO   | FUENTES COMUNES   |
|---|---|---|
| <i>C. jejuni</i>                          | Gastroenteritis, bacteriemia, síndrome de Guillain-Barré                        | Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, agua                      |
| <i>C. coli</i>                            | Gastroenteritis, bacteriemia  | Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, monos, ostras, agua              |
| <i>C. fetus</i>                           | Bacteriemia, meningitis, endocarditis, aneurisma micótico, diarrea              | Ovejas, vacas, pájaros  |
| <i>C. hyointestinalis</i>                 | Diarrea, bacteriemia, proctitis   | Cerdos, vacas, ciervos, hámsteres, leche no pasteurizada, ostras                                      |
| <i>C. lari</i>                            | Diarrea, colitis, apenicitis, bacteriemia, infección del tracto urinario        | Gaviotas, agua, aves de corral, vacas, perros, gatos, monos, ostras, mejillones                       |
| <i>C. upsaliensis</i>                     | Diarrea, bacteriemia, abscesos, enteritis, colitis, síndrome hemolítico-urémico | Gatos, otras mascotas domésticas  |
| <i>C. concisus</i>                        | Diarrea, gastritis, enteritis, periodontitis                                    | Cavidad oral humana   |
| <i>C. sputorum</i>                        | Diarrea, úlceras de decúbito, abscesos, periodontitis                           | Cavidad oral humana, vacas, cerdos  |
| <i>C. rectus</i>                          | Periodontitis   |   |
| <i>C. mucosalis</i>                       | Enteritis   | Cerdos  |
| <i>C. jejuni</i> subespecie <i>doylei</i> | Diarrea, colitis, apenicitis, bacteriemia, infección del tracto urinario        | Cerdos  |
| <i>C. curvus</i>                          | Gingivitis, absceso alveolar  | Aves de corral, leche no pasteurizada, gatos, perros, vacas, cerdos, mohos, agua, cavidad oral humana |
| <i>C. gracilis</i>                        | Abscesos (cabeza y cuello, 'abdominal') empiema                                 |   |
| <i>C. cryaerophila</i>                    | Diarrea   | Cerdos  |

Los microorganismos *Campylobacter* son bacilos gramnegativos, finos (0,2-0,4 µm de ancho y 1,5-3,5 µm de largo), curvos, no formadores de esporas y por lo general con extremos afilados. Su morfología es variada, pueden ser cortos y con forma de coma o de S, o largos, con espirales múltiples y filamentosos, o bien con forma de gaviota. Los microorganismos suelen ser móviles, poseen un flagelo en uno o en ambos polos y en los medios sólidos forman colonias pequeñas (0,5 a 1 mm), lisas y ligeramente elevadas. En los cultivos más antiguos pueden verse formas cócicas. En los hemocultivos el crecimiento puede no ser aparente hasta 5-14 días después de la inoculación. La mayoría de los microorganismos *Campylobacter* son microaerófilos y no oxidan ni fermentan los carbohidratos. Los medios de cultivo selectivos para favorecer el aislamiento de *C. jejuni* pueden no apoyar o pueden incluso inhibir el crecimiento de otras especies de *Campylobacter*. *C. jejuni* posee un cromosoma circular de 1,64 millones de pares de bases (30,6% G + C) que se prevé que pueden codificar 1.654 proteínas y 54 especies estables de ARN. Unas características poco comunes del genoma son el carecer virtualmente de secuencias de inserción o de secuencias asociadas a fagos y poseer muy pocas secuencias repetidas.

Las presentaciones clínicas asociadas a la infección por *Campylobacter* se diferencian en parte según la especie causante (tabla 199-1). La enfermedad intestinal se suele asociar con *C. jejuni* y *C. coli*, mientras que las infecciones extraintestinales y sistémicas se asocian por lo general con *C. fetus*. Sin embargo, la septicemia por *C. jejuni* es un cuadro cuyo diagnóstico va en aumento, aunque en ocasiones pueda cursar de modo asintomático. *C. lari*, *C. fetus* y otras especies de *Campylobacter* son causas poco frecuentes de enteritis.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las infecciones humanas por *Campylobacter* resultan por lo general de la ingestión de agua potable o alimentos contaminados (aves como pollo o pavo), de leche no procesada, o de la transmisión a partir de mascotas (gatos, perros, hámsteres) y de animales de granja. Las infecciones son más frecuentes en zonas desfavorecidas, son prevalentes durante todo el año en las áreas tropicales y pueden mostrar picos estacionales en las regiones templadas (final del verano y principio del invierno en la mayor parte de Estados Unidos). En los países industrializados las infecciones por *Campylobacter* alcanzan un pico en la prime-

## Capítulo 199 ■ *Campylobacter*

Gloria P. Heresi, Shahida Baqar y James R. Murphy

Las infecciones por *Campylobacter jejuni* y *Campylobacter coli* son zoonosis globales que constituyen una de las causas más frecuentes de infecciones intestinales humanas. Tras la infección pueden aparecer enfermedades inmunorreactivas graves y, probablemente, trastornos inmunoproliferativos.

**ETIOLOGÍA.** La familia Campylobacteriaceae consta de más de 20 especies. Entre las patógenas humanas conocidas se encuentran *C. jejuni*, *C. fetus*, *C. coli*, *C. hyointestinalis*, *C. lari*, *C. upsaliensis*, *C. concisus*, *C. sputorum*, *C. rectus*, *C. mucosalis*, *C. jejuni* subespecie *doylei*, *C. curvus*, *C. gracilis* y *C. cryaerophila*. Se han aislado otras especies de *Campylobacter* de muestras clínicas, pero su papel como patógenos no ha sido probado. *C. jejuni* y *C. coli* son los patógenos más importantes del género. Se han identificado más de 100 serotipos de *C. jejuni*.

ra infancia y en los adultos de 15-44 años. Cada año se estima que en Estados Unidos se producen 2,4 millones de casos de infecciones por *Campylobacter*, con un total de 100 fallecimientos.

Aunque los pollos son considerados la fuente clásica de *Campylobacter*, en potencia, muchos alimentos para humanos de origen animal, como el pescado, pueden albergar *Campylobacter*. Además, una gran variedad de mascotas humanas pueden transportar *Campylobacter*. Los insectos que viven en entornos contaminados pueden adquirir el organismo. La exposición directa o indirecta a esta plétora de fuentes ambientales constituye la principal ruta por la que el ser humano contrae la infección. La transmisión de *Campylobacter* a través del aire puede producirse en granjeros. Cada vez hay más datos de que el uso de antibióticos en piensos animales aumenta la prevalencia de cepas de *Campylobacter* resistentes a los antibióticos aisladas en seres humanos.

El ser humano se puede infectar por la exposición a tan sólo unos cientos de unidades formadoras de colonias. A veces, *C. jejuni* y *C. coli* pueden transmitirse de persona a persona, por la vía perinatal, y en guarderías a través de los niños con pañales. Los pacientes infectados con *C. jejuni* generalmente eliminan el microorganismo durante semanas, aunque puede prolongarse durante meses.

**ETIOPATOGENIA.** La mayoría de las colonizaciones por *C. jejuni* son asintomáticas. La frecuencia de infección asintomática por otras especies de *Campylobacter* no es tan bien conocida. Cuando la colonización por *Campylobacter* origina una enfermedad, el cuadro clínico refleja por lo general la localización de la bacteria, la presencia o la ausencia de septicemia y la producción de complicaciones inmunorreactivas. Las especies de *Campylobacter* difieren en cuanto a los sitios de colonización preferidos y en la propensión a causar bacteriemia.

El modelo conceptual de la enteritis causada por *C. jejuni* consta de requisitos de mecanismos para atravesar el estómago, adherirse a la mucosa intestinal e iniciar la acumulación de líquido en la luz intestinal. La mayoría de los microorganismos *Campylobacter* son sensibles al ácido. Las condiciones del huésped asociadas con una reducción de la acidez gástrica y con los alimentos capaces de proteger a los microorganismos que pasan a través del estómago se han propuesto como mecanismos que permiten a *Campylobacter* alcanzar el intestino. A continuación, las proteínas y los glucanos de superficie de la bacteria permiten la adhesión a las células de la mucosa intestinal. La acumulación de líquido en la luz intestinal se asocia a toxinas como la toxina similar a la del cólera, así como a eitotoxinas y a la lesión directa de las células de la mucosa debido a la invasión bacteriana. Además, *C. jejuni* puede tener mecanismos que permitan atravesar la superficie mucosa. Los microorganismos *Campylobacter* parecen desplegar este arsenal de forma diferencial.

Como resultado del análisis del genoma de *C. jejuni* NCTC11168, se descubrió una inesperada capacidad de producir varios carbohidratos. Muchos poseen características de superficie que pueden permitir una mejor comprensión de la patogenia y la inmunidad por *Campylobacter* cuando se estudien de forma más detallada.

*C. fetus* posee una proleína de la capa S de elevado peso molecular, que le confiere un alto nivel de resistencia a la destrucción mediada por el suero y a la fagocitosis. Se cree que este factor es responsable de su propensión a producir bacteriemia. *C. jejuni* y *C. coli* son casi siempre sensibles a la destrucción mediada por la acción del suero, pero existen variantes que presentan un mayor grado de resistencia. Se ha sugerido que estas variantes resistentes a la acción destructora del suero pueden ser más capaces de producir la diseminación sistémica.

Existe una estrecha asociación entre el síndrome de Guillain-Barré y el antecedente de una infección con algún serotipo de *C. jejuni* (v. cap. 615). El mimetismo molecular entre el tejido nervioso y este grupo de agentes infecciosos puede ser el factor desencadenante del síndrome de Guillain-Barré asociado a la infección por *Campylobacter* y del síndrome de Miller-Fisher, una variante de Guillain-Barré caracterizada por ataxia, arreflexia y oftalmoplejía. También puede aparecer artritis reactiva y eritema nudoso. La mayoría de las infecciones por *Campylobacter* no producen complicaciones inmunorreactivas, lo que indica que se se requieren otros factores además del mimetismo molecular para que aparezcan estas complicaciones.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Existen diversas presentaciones clínicas de la infección por *Campylobacter* que relacionan las especies causantes con factores del huésped como la edad, el estado de inmunocompetencia

y las condiciones subyacentes. La forma de presentación más frecuente es la enteritis aguda.

**Gastroenteritis aguda.** La diarrea suele deberse a la infección por *C. jejuni* (90-95%) o *C. coli*, y pocas veces por *C. lari*, *C. hyointestinalis* o *C. upsaliensis*. El período de incubación es de 1-7 días. Las deposiciones pueden ser sueltas y acuosas o menos frecuentemente sanguinolentas y con moco (disentéricas). La sangre aparece en las heces 2-4 días después del comienzo de los síntomas. La fiebre, los vómitos, el malestar y las mialgias son hallazgos frecuentes. La fiebre puede ser la única manifestación inicial, pero un 60-90% de los niños más mayores también presentan dolor abdominal, de predominio periumbilical. Los retortijones pueden preceder a otros síntomas o pueden persistir después de que las heces vuelvan a ser normales. El dolor abdominal puede simular una apendicitis o una invaginación intestinal.

La infección leve dura tan sólo 1-2 días, de modo similar a una gastroenteritis viral. La mayor parte de los pacientes se recupera en menos de una semana, aunque un 20-30% continúan enfermos durante 2 semanas o más (5-10%). Los fallecimientos son infrecuentes. Se han observado casos de gastroenteritis por *Campylobacter* persistentes o recurrentes, así como la aparición de casos resistentes a la eritromicina en los pacientes inmunocompetentes, con hipogammaglobulinemia (congenita o adquirida) y en los pacientes con SIDA. La infección persistente se puede parecer a la enfermedad inflamatoria intestinal crónica. La eliminación de microorganismos en las heces de los pacientes no tratados suele durar 2-3 semanas de media, con un rango que oscila de unos pocos días a varios meses. Los niños pequeños tienden a eliminar los microorganismos durante períodos más prolongados. En los pacientes apendicetomizados durante una infección por *C. jejuni* se puede encontrar una apendicitis aguda, una linfadenitis mesentérica o una ileocolitis.

**Bacteriemia.** Con excepción de las infecciones por *C. fetus*, la bacteriemia por *Campylobacter* se produce con mayor frecuencia en los niños desnutridos, en los pacientes con enfermedades crónicas o con inmunodeficiencias y en las edades extremas de la vida. *C. fetus* ocasiona bacteriemia en los adultos con o sin infección focal identificable. La mayor parte padece enfermedades de base como tumores malignos o diabetes mellitus. La bacteriemia, cuando es sintomática, cursa con fiebre, cefalea y malestar general. En los casos de enfermedad prolongada, la fiebre intermitente o recidivante se asocia con diaforesis nocturna, escalofríos y pérdida de peso. Puede haber letargo y confusión, pero los signos focales neurológicos son infrecuentes en ausencia de una enfermedad cerebrovascular o una meningitis. El dolor abdominal es frecuente, no así la presencia de diarrea, ictericia o hepatomegalia. Puede haber tos, pero la afectación del parénquima pulmonar es infrecuente. La exploración física suele ser anodina, a excepción del aspecto de enfermo del paciente. Se puede encontrar una leucocitosis moderada. La bacteriemia puede ser asintomática y transitoria o bien rápidamente mortal. Se ha descrito un tipo de bacteriemia prolongada, de 8-13 semanas de duración, con remisiones espontáneas y recidivas, en especial en los huéspedes inmunodeprimidos. En los pacientes infectados por el VIH la bacteriemia es más frecuente y presenta una mayor morbilidad. Se han descrito casos aislados de bacteriemia por *C. upsaliensis*. Las tasas de bacteriemia por *Campylobacter* pueden estar bastante subestimadas.

**Infecciones focales extraintestinales.** Las infecciones focales causadas por *C. jejuni* se producen principalmente en los recién nacidos o en los pacientes inmunodeprimidos. *C. jejuni* produce meningitis, pancreatitis, colecistitis, ileocequitis con dolor en la fosa ilíaca derecha simulando una apendicitis, infección del tracto urinario, artritis, peritonitis, miocarditis, pericarditis y endocarditis. *C. fetus* muestra predilección por el endotelio vascular, dando lugar a endocarditis, pericarditis, tromboflebitis y aneurismas micóticos; también produce meningitis, artritis séptica, osteomielitis, infecciones del tracto urinario, abscesos pulmonares y colangitis. *C. hyointestinalis* se ha relacionado con casos de proctitis, *C. upsaliensis* con abscesos de mama y *C. rectus* con periodontitis.

**Infecciones perinatales.** Las infecciones perinatales graves son infrecuentes y por lo general están causadas por *C. fetus*, y en pocas ocasiones por *C. jejuni*. Las infecciones maternas por *C. fetus* y *C. jejuni*, que pueden cursar de manera asintomática, pueden culminar en un aborto, un recién nacido muerto, un parto prematuro o infección neonatal con sepsis y meningitis. La infección del recién nacido por *C. jejuni* se asocia con diarrea que puede ser sanguinolenta, mientras que *C. fetus* pocas veces causa diarrea.

**DIAGNOSTICO.** La presentación clínica de la enteritis por *Campylobacter* es similar a la de la enteritis producida por otras bacterias enteropatógenas. En el diagnóstico diferencial se deben incluir *Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli* invasivo, *E. coli* O157:H7, *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas*, *Vibrio parahaemolyticus* y la amebiasis. En casi el 75% de los casos se observan leucocitos fecales y en el 50% de los casos se encuentra sangre en heces.

El diagnóstico de *Campylobacter* se confirma por lo general tras la identificación del microorganismo en los cultivos. Los medios selectivos que se emplean con más frecuencia son el de Skirrow o el de Butzler en condiciones microaerófilas (el 5-10% de oxígeno). Algunos *C. jejuni* crecen mejor a 42 °C. Se dispone de métodos de filtración que facilitan la criba de *Campylobacter* al seleccionarlo por su menor tamaño. Estos métodos permiten el cultivo posterior de la muestra enriquecida en un medio sin antibióticos, de tal forma que aumenta la tasa de aislamiento de los *Campylobacter* inhibidos por los antibióticos presentes en los medios de cultivo selectivo estándar.

Para el diagnóstico rápido de la enteritis por *Campylobacter* se, pueden emplear la tinción directa de carbol-fucsina en un frotis de heces, la prueba de anticuerpos de fluorescencia indirecta, la microscopía de campo oscuro o la aglutinación en látex. La detección de los antígenos mediante inmunoanálisis enzimático es casi tan sensible y específica como el cultivo. Se ha descrito el empleo de las sondas de ADN específicas de especie y la amplificación de ciertos genes específicos mediante la reacción en cadena de la polimerasa. Se puede realizar un diagnóstico serológico.

La infección extraintestinal causada por *Campylobacter* requiere tratamiento parenteral con antibióticos con un aminoglucósido, imipenem, o ambos. En los pacientes con bacteriemia por *C. fetus* se recomienda un tratamiento prolongado. Se han descrito cepas de *C. fetus* resistentes a la eritromicina.

**COMPLICACIONES.** Los pacientes con inmunodeficiencias como la hipogammaglobulinemia o los enfermos desnutridos pueden sufrir infecciones graves y prolongadas por *C. jejuni*. En los pacientes con SIDA se observa un incremento de la frecuencia y de la gravedad de las infecciones por *C. jejuni*; la gravedad se correlaciona de manera inversamente proporcional al recuento de CD4.

**Artritis reactiva.** La artritis reactiva puede aparecer en los casos de enteritis por *Campylobacter* de los adolescentes y adultos, en especial en los pacientes HLA-B27 positivos. Debuta en los 5-40 días posteriores al comienzo de la diarrea, afecta principalmente a grandes articulaciones y se resuelve sin dejar secuelas. La artritis suele ser migratoria y no se acompaña de un cuadro febril. El líquido sinovial es siempre estéril. La aparición de síndrome de Reiter (es decir, la asociación de artritis reactiva con conjuntivitis, metritis y exantema) o de eritema nudoso es menos frecuente. Se han observado casos de nefropatía IgA y de glomerulonefritis por inmunocomplejos con antígenos de *C. jejuni* en los riñones. Otras complicaciones posibles son la anemia hemolítica y la hemorragia rectal.

**Síndrome de Guillain-Barré.** El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una enfermedad desmielinizante aguda del sistema nervioso periférico caracterizada clínicamente por un cuadro de parálisis flácida aguda y es la causa más frecuente de parálisis neuromuscular en todo el mundo (v. cap. 615). El SGB conlleva una mortalidad de alrededor del 2% y cerca del 20% de los pacientes con SGB tendrán secuelas neurológicas graves. *C. jejuni* es un importante factor causal de SGB. El SGB se observa 1-12 semanas después de la gastroenteritis por *C. jejuni* diagnosticada mediante cultivos en 1 de cada 3.000 infecciones por la bacteria. *C. jejuni* se aísla en los coprocultivos realizados en los pacientes con síndrome de Guillain-Barré al inicio de los síntomas neurológicos en más del 25% de las ocasiones. Los estudios serológicos indican que el 20-45% de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré ha sufrido una infección reciente por *C. jejuni*. El tratamiento del síndrome de Guillain-Barré consiste en medidas de apoyo, plasmáferesis y administración intravenosa de inmunoglobulinas.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento principal de la gastroenteritis por *Campylobacter* en los niños consiste en la reposición de líquidos, la corrección del desequilibrio electrolítico y las medidas de apoyo (v. cap. 337). Los fármacos que disminuyen la motilidad intestinal pueden prolongar la evolución de la enfermedad o desencadenar un desenlace mortal, por lo que deben evitarse.

El empleo de antibióticos en los pacientes con una gastroenteritis no complicada es controvertido. Algunos estudios sugieren que la utilización de etilsuccinato de eritromicina o de azitromicina en las fases iniciales de la forma disintérica de la enteritis por *Campylobacter* puede acortar la duración de los síntomas y el período de eliminación intestinal.

La mayor parte de los *Campylobacter* son sensibles a macrólidos, aminoglucósidos, cloranfenicol, imipenem y clindamicina, y resistentes a cefalosporinas, tetraciclinas, rifampicina, penicilinas, trimetoprima y vancomicina. La resistencia a los antibióticos en *C. jejuni* se ha convertido en un problema serio en todo el mundo. Ha aparecido resistencia a las quinolonas en relación con su uso veterinario. En los casos que requieren tratamiento antibiótico el fármaco de elección es la eritromicina o la azitromicina, que posee una baja tasa de resistencia por parte de *Campylobacter*. El empleo de antibióticos se recomienda en las formas disintéricas de la enfermedad, para los pacientes con fiebre elevada o con una evolución grave y para los niños inmunodeprimidos o que padecen un trastorno de base. La sepsis se trata con antibióticos parenterales, como aminoglucósidos, meropenem o imipenem.

**PRONOSTICO.** Aunque la gastroenteritis por *Campylobacter* suele ser un cuadro autolimitado, los niños inmunodeprimidos, incluidos los casos de SIDA, pueden sufrir un curso grave o prolongado. La septicemia en los recién nacidos y en los huéspedes inmunodeprimidos presenta un mal pronóstico, con una mortalidad estimada del 30-40%.

**PREVENCIÓN.** La mayor parte de las infecciones por *Campylobacter* en el ser humano son esporádicas y se adquieren de modo directo o indirecto a partir de animales infectados o de alimentos contaminados. Las medidas encaminadas a disminuir el riesgo de transmisión incluyen la preparación de los alimentos con técnicas que destruyan los microorganismos y que impidan su recontaminación una vez cocinados (no se deben emplear las mismas superficies, los mismos utensilios o los mismos recipientes para los alimentos cocinados y no cocinados), asegurarse de que las fuentes de agua no se encuentran contaminadas y de que el agua se mantiene en recipientes limpios, así como tomar las medidas necesarias para impedir la transmisión directa a partir de las personas o animales domésticos infectados. La lactancia materna parece reducir la enfermedad sintomática por *Campylobacter*, pero no disminuye la colonización.

Se están evaluando diversas pautas de inmunización con microorganismos vivos atenuados, vacunas de subunidades y vacunas completas de microorganismos muertos.

- Amieva MR: Important bacterial gastrointestinal pathogens in children: A pathogenesis perspective. *Pediatr Clin North Am* 2005;52(3):749-777.
- Angulo FJ, Nargund VN, et al: Evidence of an association between use of anti-microbial agents in food animals and anti-microbial resistance among bacteria isolated from humans and the human health consequences of such resistance. *J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health* 2004;51(8-9):374-379.
- Friedman CR, Hoekstra RM, Samuel M, et al: Risk factors for sporadic *Campylobacter* infection in the United States: A case-control study in FoodNet sites. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 3):S285-S296.
- Fullerton KE, Ingram LA, Jones TF, et al: Sporadic *Campylobacter* infection in infants: a population-based surveillance case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:19-24.
- Hannu T, Iivattila L, Rautelin H, et al: Three cases of cardiac complications associated with *Campylobacter jejuni* infection and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:1^1.
- Hughes R: *Campylobacter jejuni* in Guillain-Barre syndrome. *Lancet Neurol* 2004;3(11):644.
- Karlyshev AV, Ketley JM, Wren BW: The *Campylobacter jejuni* glycome. *FEMS Microbiol Rev* 2005;29(2):377-390.
- Lukinmaa S, Nakari UM, Pöndt M, et al: Application of molecular genetic methods in diagnostics and epidemiology of food-borne bacterial pathogens. *APMIS* 2004;112:90S-929.
- Moore JE, Corcoran D, Dooley S, et al: *Campylobacter*. *Vet Res* 2005;36:351-382.
- Nataro JP: Vaccines against diarrheal diseases. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:272-279.

Samuel MC, Vugia DJ, Shallow S, et al: Epidemiology of sporadic *Campylobacter* infección in the United States and declining trend in incidence, FoodNet 1996-1999. *Clin Infect Dis* 2004;36(Suppl 3):S165-S174.

Yuki N, Odaka M: Ganglioside mimicry as a cause of Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 2005;18(5):557-561.

## Capítulo 200 ■ *Yersinia* James R. Murphy y Gloria P. Heresi

El género *Yersinia*, que pertenece a la familia Enterobacteriaceae, comprende más de diez especies, tres de las cuales son claros patógenos del ser humano causantes de distintas enfermedades que se describirán por separado. *Yersinia enterocolitica*, la *Yersinia* que con más frecuencia causa enfermedades en el ser humano, produce un cuadro de fiebre, dolor abdominal y diarrea, semejante a una apendicitis. *Yersinia pseudotuberculosis* se asocia sobre todo a una linfadenitis mesentérica. *Yersinia pestis*, causante de la peste, produce sobre todo linfadenitis febril aguda (peste bubónica) y en menos casos un cuadro de peste septicémica, neumónica o meningea. La mortalidad de la peste no tratada es muy elevada. Otras *Yersinia* son causas menos frecuentes de infecciones en el ser humano y su identificación indica a menudo la existencia de un déficit inmunitario. Las yersiniosis son zoonosis que pueden colonizar las mascotas y pueden encontrarse en casi todo el mundo. El ser humano suele adquirir las infecciones a partir del contacto con los animales infectados o sus tejidos, tras la ingesta de carne, leche o agua contaminadas, o en el caso de *Y. pestis*, por la picadura de las pulgas infectadas. La asociación con enfermedades humanas es menos clara para *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia*, *Y. kristensenii* (3 especies separadas recientemente de *Y. enterocolitica*), *Y. molla redi* y *Y. rohedi*.

### 200.1 • *YERSINIA ENTEROCOLITICA*

**ETIOLOGÍA.** *Y. enterocolitica* es un bacilo grande, gramnegativo, que presenta poca o ninguna bipolaridad tras su tinción con azul de metileno o carbolfucsina. Estos anaerobios facultativos crecen bien en los medios de cultivo convencionales y son móviles a 22 °C pero no a 37 °C. *Y. enterocolitica* comprende diversos serotipos patógenos y no patógenos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La bacteria se transmite al ser humano a través de los alimentos, del agua, del contacto con los animales y por medio de hemoderivados contaminados. La transmisión perinatal es posible. *Y. enterocolitica* parece tener una distribución mundial, pero es una causa poco frecuente de diarrea tropical. En Estados Unidos se produce alrededor de un caso de infección por *Y. enterocolitica*, demostrado por cultivo, por cada 100.000 habitantes/año, pero la infección puede ser más frecuente en el norte de Europa. La infección es más común en los meses fríos, en las personas más jóvenes y en los varones. La mayor parte de las infecciones en los niños se producen en menores de 7 años y la mayoría ocurre en los menores de 1 año.

Los reservorios naturales de *Y. enterocolitica* son los roedores, conejos, cerdos, ovejas, vacas, caballos, perros y gatos. Un origen común de las infecciones en el ser humano consiste en el contacto con los animales salvajes o con animales domésticos colonizados. Los cultivos y las técnicas de biología molecular han demostrado la presencia del microorganismo en múltiples alimentos y en el agua. Una fuente de infecciones esporádicas por *Yersinia enterocolitica* son las asaduras de cerdo comestibles (menudillos, callos). En un estudio se observó que el 71 % de las cepas aisladas en las infecciones del ser humano eran indistinguibles de las cepas aisladas de los cerdos. *Y. enterocolitica* representa un riesgo laboral para los carniceros. Debido en parte a su capacidad de multiplicarse a temperaturas del refrigerador, *Y. enterocolitica* se transmite en oca-

siones por la inyección intravenosa de líquidos contaminados, como los hemoderivados.

Las infecciones por *Y. enterocolitica* se han incrementado, mientras que las causadas por *Y. pseudotuberculosis* han disminuido, lo que sugiere que la primera está sustituyendo a la segunda en el nicho ecológico. La producción en masa de animales, el desarrollo de industrias cárnicas basadas en cadenas frigoríficas y el comercio internacional de los productos cárnicos y de animales son los responsables en parte del incremento de la prevalencia de las yersiniosis en el ser humano. *Y. enterocolitica* puede proliferar a bajas temperaturas, como en los frigoríficos.

**ETIOPATOGENIA.** La vía de entrada más común de las infecciones por *Yersinia* la constituye el aparato digestivo, donde puede producir úlceras en la mucosa del íleon, lesiones necróticas en las placas de Peyer y linfadenitis mesentérica. Si se produce septicemia se encuentran lesiones supurativas en los órganos infectados. La infección puede desencadenar una artritis reactiva o un eritema nudoso.

Los mecanismos etiopatogénicos fundamentales son la adherencia, la invasión y la producción de toxinas. Los componentes bacterianos, algunos de los cuales se relacionan con el aparato secretor bacteriano de tipo III, pueden inhibir de manera activa la respuesta inmunológica, lo que sugiere que la inmunosupresión puede contribuir a la etiopatogenia de la enfermedad. Parece que se requiere la movilidad para que *Y. enterocolitica* sea patógena. Los serogrupos causantes de enfermedades en el ser humano con mayor frecuencia son el 0:3, el 0:8, el 0:9 y el 0:5,27. Los rasgos de virulencia se encuentran codificados por medio de cromosomas y de plásmidos. Las cepas patógenas requieren hierro, por lo que es posible que las personas con sobrecarga férrica, como los pacientes con hemocromatosis, talasemia o drepanocitosis presenten un riesgo superior de contraer la infección.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La enfermedad suele presentarse como una enterocolitis con diarrea, fiebre y dolor abdominal. La enteritis aguda es más frecuente en los niños más pequeños, mientras que los niños mayores y los adolescentes pueden sufrir un cuadro de linfadenitis mesentérica que puede simular una apendicitis. Las heces pueden ser acuosas o contener leucocitos o, en menos ocasiones, sangre macroscópica y moco. *Y. enterocolitica* es eliminada con las heces durante 1-4 semanas. Los familiares que conviven con un paciente pueden ser colonizados de modo asintomático por el microorganismo. La septicemia por *Y. enterocolitica* es menos frecuente y suele observarse sobre todo en los lactantes más pequeños (menores de 3 meses) y en las personas inmunodeprimidas. La infección sistémica se asocia con la formación de abscesos hepáticos, abscesos espineos, osteomielitis, meningitis, endocarditis y aneurismas micóticos. Con menos frecuencia se asocia con faringitis exudativa, neumonía, empiema, absceso pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda. La infección por *Y. enterocolitica* en personas inmunodeprimidas puede presentar signos físicos y en la TC sugestivos de cáncer de colon con metástasis hepáticas.

Las complicaciones reactivas son más frecuentes en mujeres, se asocian con el HLA-B27, son más prevalentes en ciertas poblaciones (Europa del norte) y consisten en eritema nudoso y poliartritis.

**DIAGNÓSTICO.** El método diagnóstico principal en las infecciones por *Y. enterocolitica* es el cultivo. El microorganismo se cultiva con facilidad a partir de muestras normalmente estériles, pero los coprocultivos requieren métodos de aislamiento especiales por el sobrecrecimiento de otras especies bacterianas. El enriquecimiento en frío, en el que una muestra se mantiene en suero salino tamponado, puede permitir un crecimiento preferente de *Yersinia*, pero el procedimiento dura semanas. Muchos laboratorios no realizan de modo rutinario cultivos para aislar *Y. enterocolitica*, por lo que deben solicitarse de manera específica. Una historia de contacto con posibles fuentes ambientales de *Yersinia* junto con la detección de leucocitos fecales son indicadores útiles de la necesidad de practicar cultivos para *Y. enterocolitica*. La identificación de *Yersinia* en un coprocultivo debe acompañarse de pruebas que confirmen que el microorganismo aislado es patógeno.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** La presentación clínica es similar a la de otras enterocolitis bacterianas, como las debidas a *Shigella*, *Salmonella*,



*Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* enteroinvasivo y a la enfermedad inflamatoria intestinal (v. caps. 333 y 337).

**TRATAMIENTO.** La enterocolitis que aparece en personas inmunocompetentes es un cuadro autolimitado que no requiere tratamiento antibiótico. Sin embargo, los pacientes con infección sistémica y los niños muy pequeños en los que la septicemia es frecuente sí requieren tratamiento. Muchas cepas de *Yersinia* son sensibles a trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ), aminoglucósidos, cefalosporinas de tercera generación y quinolonas. El tratamiento empírico recomendado en los niños por su tolerancia y sensibilidad es la combinación TMP-SMZ. En las infecciones más graves como en los casos de bacteriemia, las cefalosporinas de tercera generación asociadas o no a los aminoglucósidos han mostrado ser eficaces. *X. enterocolitica* produce [3-lactamasas a y b, responsables de la resistencia a las penicilinas y cefalosporinas. Los pacientes en tratamiento con deferroxamina deben suspender la terapia quelante del hierro durante el tratamiento de las infecciones por *Y. enterocolitica*, en especial ante casos de infecciones gastrointestinales complicadas o extraintestinales.

**COMPLICACIONES.** La infección por *Y. enterocolitica* se asocia con artritis reactiva, eritema nudoso, eritema multiforme, anemia hemolítica, trombocitopenia y diseminación sistémica de la infección. La septicemia es más frecuente en los niños más pequeños y la artritis reactiva en los pacientes más mayores. La artritis parece estar mediada por inmunocomplejos, sin que se aislen microorganismos viables en las articulaciones afectadas.

**PREVENCIÓN.** Las medidas preventivas deben concentrarse en la reducción del contacto con las fuentes ambientales de *Yersinia*. Las mayores posibilidades de éxito de reducir las infecciones pasan por la rotura o la esterilización de la cadena desde los reservorios animales hasta el ser humano, y las técnicas que se deben aplicar han de adaptarse al tipo de reservorio presente en cada área. No se dispone de vacuna.

## 200.2 • *YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS*

*Y. pseudotuberculosis* recibe su denominación debido a que causa un cuadro clínico semejante a la tuberculosis en cobayas. El microorganismo presenta una distribución mundial pero produce enfermedades con una frecuencia inferior a *X. enterocolitica*. La forma de presentación más frecuente es una linfadenitis mesentérica que simula una apendicitis. *X. pseudotuberculosis* también puede producir un cuadro similar al síndrome de Kawasaki en alrededor del 8% de los casos (v. cap. 165).

**ETIOLOGÍA.** *X. pseudotuberculosis* comparte muchas características morfológicas y de cultivo con *X. enterocolitica*, pero se diferencia de ella desde el punto de vista bioquímico por la actividad de la ornitina decarboxilasa, la fermentación de la sacarosa, sorbitol y celobiosa, y por otras pruebas, aunque pueden observarse algunas coincidencias entre ambas especies. La diferenciación entre las dos especies también se puede realizar mediante el antisuero frente a los antígenos somáticos O y valorando la sensibilidad a los fagos de *Yersinia*. Se han descrito secuencias de ADN que son específicas de las distintas subespecies de *Yersinia* y permiten la diferenciación directa por sondas y cebadores específicos de *X. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica*. *Y. pseudotuberculosis* se encuentra más estrechamente emparentada con *X. pestis* que con *X. enterocolitica*.

**EPIDEMIOLOGÍA.** *X. pseudotuberculosis* es un agente zoonótico y entre sus reservorios se incluyen roedores salvajes, conejos, ciervos, animales de granja, diversas aves, y animales domésticos como los gatos y los canarios. La transmisión al ser humano se realiza por medio del consumo de animales contaminados, por el contacto con dichos animales, o tras el contacto con una fuente ambiental, a menudo el agua, contaminada por estos animales. Las infecciones se han notificado con más frecuencia en Europa, en varones y en invierno. Recientemente se han publicado evidencias directas de la transmisión de *Y. pseudotuberculosis*

al ser humano por consumo de lechuga. La bacteriemia por *X. pseudotuberculosis* es un problema cada vez más habitual en personas infectadas por el VIH.

**ETIOPATOGENIA.** Los signos característicos de la infección son la ulceración de la mucosa del colon e íleon y la linfadenitis mesentérica. Pueden observarse granulomas epitelioides necrosantes en los ganglios linfáticos mesentéricos, pero el apéndice con frecuencia se encuentra normal tanto macro como microscópicamente. Los ganglios mesentéricos a menudo constituyen la única fuente de aislamiento de los microorganismos. Los antígenos de *X. pseudotuberculosis* se unen directamente a las moléculas HLA de tipo II originando superantígenos que dan lugar al cuadro clínico similar al síndrome de Kawasaki producido por este microorganismo.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La forma de presentación clínica más frecuente es una pseudoapendicitis con dolor abdominal, hipersensibilidad en la fosa ilíaca derecha, fiebre y leucocitosis. Es poco común encontrar enterocolitis o diseminación extraintestinal. La infección extraintestinal producida por *X. pseudotuberculosis* se asocia con sobrecarga de hierro, diabetes mellitus y enfermedad hepática crónica. Puede observarse afectación renal con nefritis tubulointersticial, azoemia, piuria y glucosuria.

**DIAGNÓSTICO.** *X. pseudotuberculosis* suele aislarse a partir del cultivo de los ganglios linfáticos mesentéricos obtenidos durante la apendicectomía, y pocas veces en los coprocultivos. La ecografía abdominal en los niños con fiebre de origen desconocido y dolor abdominal puede revelar un cuadro característico consistente en hiperplasia de los ganglios linfáticos mesentéricos, engrosamiento del íleon terminal y ausencia de la imagen del apéndice.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Se debe realizar con la apendicitis (con mayor frecuencia), la enfermedad inflamatoria intestinal y otras infecciones intraabdominales. El síndrome de Kawasaki, las infecciones por estafilococos o estreptococos, la leptospirosis, el síndrome de Stevens-Johnson y las colagenosis vasculares, entre las que se incluye la artritis reumatoide juvenil de comienzo agudo, pueden simular la enfermedad con un síndrome de fiebre prolongada y exantema.

**TRATAMIENTO.** La linfadenitis mesentérica no complicada causada por *X. pseudotuberculosis* es un cuadro autolimitado que no requiere tratamiento antibiótico. Los casos de bacteriemia confirmados mediante cultivo deben tratarse con un aminoglucósido, ampicilina, cloranfenicol, o una cefalosporina de tercera generación.

**COMPLICACIONES.** Se puede observar un cuadro similar al síndrome de Kawasaki con fiebre de 1-2 días de duración, lengua en fresa, eritema faríngeo, exantema escarlatíniforme, labios inflamados, enrojecidos y agrietados, conjuntivitis, piuria estéril, descamación periungueal y trombocitosis. Se han descrito aneurismas coronarios. Tras la infección se puede desarrollar un eritema nudoso o una artritis reactiva.

**PREVENCIÓN.** La infección podría prevenirse evitando la exposición a los animales potencialmente infectados y mediante la correcta manipulación de los alimentos. El carácter esporádico de la enfermedad dificulta la aplicación de medidas preventivas dirigidas.

## 200.3 • PESTE (*YERSINIA PESTIS*)

**ETIOLOGÍA.** *X. pestis* es un cocobacilo gramnegativo, inmóvil y no formador de esporas. La bacteria posee varios factores cromosómicos y asociados a plásmidos que son esenciales para su virulencia y su supervivencia en los huéspedes mamíferos y en las pulgas. El microorganismo comparte las características tincionales bipolares de *X. pseudotuberculosis*. *Y. pestis* se diferencia de *X. pseudotuberculosis* por medio de reacciones bioquímicas, serología, sensibilidad a ciertos fagos y ciertas técnicas moleculares. El genoma de *X. pestis* se halla publicado. Esta bacteria puede usarse con fines de bioterrorismo (v. cap. 711).

**EPIDEMIOLOGÍA.** La peste es una enfermedad endémica en al menos 24 países y se notifican alrededor de 3.000 casos anuales. En Estados Unidos, la peste es más frecuente en las localidades situadas al oeste de una línea imaginaria que discurre entre el este de Texas y el este de Montana. Es una enfermedad poco frecuente en Estados Unidos (de 0 a 40 casos declarados por año), con el 80% de los casos confinados en Nuevo México, Arizona y Colorado. La transmisión al ser humano se realiza con mayor frecuencia a partir de los animales salvajes, aunque la mayor parte de los casos de peste por inhalación declarados recientemente a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) se asocian a la exposición a gatos domésticos en semicautividad infectados. La forma epidémica de la enfermedad diezmo alrededor de un cuarto de la población de Europa durante la edad media en una de las varias epidemias y pandemias que se produjeron. La epidemiología de la peste epidémica implica la extensión de la infección a partir de los reservorios zoonóticos a las ratas urbanas (*Rattus rattus* y *Rattus norvegicus*) y de las pulgas de estas ratas al ser humano. Ya no se producen epidemias. Se supone que la presión selectiva ejercida por las pandemias medievales en Europa ha producido un aumento de una mutación por delección en el gen que codifica CCR5 (CCR5-delta32). La mayor frecuencia de esta mutación en las poblaciones europeas tiene relevancia en la actualidad, porque dota a alrededor del 10% de los descendientes europeos con resistencia al VIH-1.

El modo de transmisión más común de *Y. pestis* al ser humano es a través de la picadura de pulgas infectadas. Históricamente, se cree que la mayor parte de las infecciones en humanos fueron producidas por picaduras de pulgas que adquirieron la infección alimentándose de ratas urbanas infectadas. Con menor frecuencia, la infección es causada por el contacto con fluidos o tejidos corporales infectados o por la inhalación de gotas que transportan el agente infeccioso. La peste selvática puede existir como una infección enzoótica estable o como una enfermedad epizootica con una elevada mortalidad en los huéspedes. Las ardillas terrestres, las ardillas arbóreas, los perros de las praderas, las ratas, los ratones, los linces, los gatos, los conejos y las ardillas listadas pueden infectarse. La transmisión entre los animales se realiza por lo general a través de las picaduras de las pulgas o por la ingestión de tejidos contaminados. *Xenopsylla cheopis* es la pulga que se asocia con más frecuencia a la transmisión al ser humano, pero se ha demostrado que más de 30 especies de pulgas pueden ser vectores, y *Pulex irritans*, la pulga humana, puede transmitir la peste, además de haber sido un vector destacado en algunas epidemias históricas. Los varones y las mujeres se ven afectados de forma similar por la peste y la transmisión es más frecuente en las regiones y las estaciones más frías, debido probablemente a las diferencias de temperatura en las infecciones por *Y. pestis* en las pulgas vectoras.

La ausencia de diversidad de nucleótidos en el genoma de *Y. pestis* apoya la teoría de que *Y. pestis* ha aparecido de manera relativamente reciente en la historia evolutiva a partir del patógeno gastrointestinal *Y. pseudotuberculosis* con el que se encuentra estrechamente relacionado (probablemente con el serotipo 0:1b).

**ETIOPATOGENIA.** En la forma más frecuente de la peste, las pulgas infectadas regurgitan los microorganismos sobre la piel del paciente en sus intentos por alimentarse. *Y. pestis* pasa a los ganglios linfáticos regionales donde se replica, dando lugar a la peste bubónica. Si no se instaura un tratamiento específico precoz puede dar lugar a una bacteriemia que se traduce en la aparición de lesiones hemorrágicas, necróticas y purulentas en gran cantidad de órganos. Para que la virulencia sea completa se requieren genes cromosómicos y plasmídicos. La peste neumónica se produce tras la inhalación de material infectado. El microorganismo es altamente transmisible a partir de las personas con peste neumónica y de los gatos domésticos con infección neumónica. La elevada capacidad de contagio y la alta morbilidad han impulsado los intentos por emplear *Y. pestis* como arma biológica.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La infección por *Y. pestis* puede presentarse bajo la apariencia de diversos síndromes clínicos, pudiendo en ocasiones permanecer subclínica. Las tres formas de presentación principales de la peste son la bubónica, la septicémica y la neumónica. La **peste bubónica** es la forma más frecuente (el 80-90% de los casos en Estados Unidos). En los 2-8 días posteriores a la picadura de una pulga aparece un ganglio linfático hiperestesia) o **bubón** de 1-10 cm, en los ganglios linfáticos de drenaje inguinal (con más frecuencia), axilar o cervical, de-

pendiendo del sitio de inoculación. Es frecuente encontrar fiebre, escalofríos, debilidad, postración, cefalea así como el desarrollo de septicemia. La piel puede mostrar las picaduras de los insectos o marcas de rascado. Se puede producir púrpura y gangrena de las extremidades como consecuencia de la coagulación intravascular diseminada. Estas lesiones pueden ser el origen de la denominación como Muerte Negra. La peste no tratada culmina en la muerte de hasta el 50% de las personas sintomáticas a los 2-4 días siguientes al comienzo de los síntomas.

De modo ocasional, *Y. pestis* puede producir una infección sistémica con los síntomas sistémicos observados en la peste bubónica pero sin originar bubones (**peste septicémica primaria**). Debido al retraso en el diagnóstico, ocasionado por la ausencia de bubones, la peste septicémica posee una mortalidad más elevada que la bubónica. En algunas áreas la peste septicémica sin bubones puede suponer un 25% de todos los casos.

La **peste neumónica** es la forma menos frecuente, pero la más peligrosa y con mayor tasa de mortalidad. Puede producirse tras la diseminación hematogena de *Y. pestis* o, más raramente, tras la inhalación del microorganismo a partir de un paciente o de un animal con peste neumónica (peste neumónica primaria), o de un potencial ataque biológico. Se caracteriza por una neumonía grave con fiebre elevada, disnea y hemoptisis.

La peste puede cursar con meningitis, amigdalitis o gastroenteritis. La meningitis suele presentarse como una complicación tardía tras un tratamiento inadecuado. La amigdalitis y la gastroenteritis pueden ocurrir en presencia o ausencia de bubones o de linfadenopatías.

**DIAGNÓSTICO.** Se debe sospechar el diagnóstico de peste en todo paciente febril que haya estado expuesto a animales pequeños de áreas endémicas. De este modo, ante un paciente con una linfadenopatía dolorosa, fiebre y postración, que haya estado expuesto a pulgas o roedores en el oeste de Estados Unidos, debe sospecharse la peste bubónica. Un antecedente de acampada o la presencia de picaduras de pulgas deben aumentar el índice de sospecha.

*Y. pestis* se transmite con facilidad al ser humano mediante ciertas manipulaciones de rutina, por lo que es obligatorio notificar con claridad al laboratorio si se remite una muestra sospechosa de contener la bacteria. El diagnóstico de laboratorio se basa en el cultivo o en la visualización directa empleando las tinciones de Gram, Giemsa o Wayson sobre el material aspirado de los ganglios linfáticos, la sangre, el esputo o los exudados. *Y. pestis* crece despacio en las condiciones de cultivo empleadas de rutina en muchos laboratorios clínicos. Las muestras sospechosas de estar infectadas por *Y. pestis* deben ser remitidas a los laboratorios de referencia para su confirmación en contenedores especiales. Los casos de peste deben ser declarados inmediatamente a las secretarías de sanidad locales y estatales, así como a los CDC.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** La tinción de Gram de *Y. pestis* puede confundirse con la de *Enterobacter agglomerans*. Las formas leves y subagudas de peste bubónica pueden ser confundidas con otras enfermedades causantes de linfadenitis localizada o linfadenopatía. La peste septicémica puede ser indistinguible de otras formas de sepsis bacteriana fulminante, como la tularemia y la enfermedad por arañazo de gato.

Las manifestaciones pulmonares de la peste son similares a las del carbunco, la fiebre Q y la tularemia. Todos estos agentes pueden usarse como elemento de bioterrorismo o de guerra biológica. Por tanto, la presentación de un caso sospechoso y, sobre todo, la de un grupo de casos debe notificarse de inmediato. Se puede encontrar información adicional sobre este aspecto de la peste y de los procedimientos pertinentes en la página [www.bt.cdc.gov](http://www.bt.cdc.gov).

**TRATAMIENTO.** Los pacientes en los que se sospeche la peste bubónica deben ser aislados durante los dos días posteriores al inicio del tratamiento antibiótico para evitar la potencial propagación de la enfermedad en caso de que el paciente desarrolle una forma neumónica de la misma. El tratamiento de elección de la peste bubónica ha sido la estreptomycin (30 mg/kg/24 horas, máximo 2 g/día, divididos cada 12 horas, por vía i.m., durante 10 días). Sin embargo la estreptomycin administrada por vía intramuscular resulta inapropiada en los casos de septicemia, ya que la absorción del fármaco a partir de los músculos puede ser imprevisible cuando la perfusión es escasa. La reducida penetración de la estreptomycin en el sistema nervioso central la convierte en un fármaco poco apropiado para el tratamiento de la meningitis. Además, puede que no se disponga de estreptomycin en todas partes ni de inmediato. Los ca-

sos de septicemia y de meningitis se tratan por lo general con otros aminoglucósidos, doxiciclina o eloranfenicol. En Estados Unidos la gentamicina (niños, 7,5 mg/kg, i.m. o i.v., divididos cada 8 horas; adultos, 5 mg/kg i.m. o i.v. una vez, al día). Los tratamientos alternativos son la doxiciclina (<45 kg, 4,4 mg/kg/día cada 12 h i.v., máximo 200 mg/día; >45 kg, 100 mg cada 12 h i.v. o 200 mg i.v. una vez al día), el ciprofloxacino (30 mg/kg/día divididos cada 12 h, máximo 400 mg cada 12 h i.v.) y el eloranfenicol (100 mg/kg/día divididos cada 6 h i.v.). La gentamicina se prefiere en mujeres embarazadas. La resistencia y las recurrencias con estos fármacos son poco frecuentes. *Y. pestis* es sensible a las fluoroquinolonas in vivo, que son un tratamiento eficaz contra la peste experimental en animales. *Y. pestis* es sensible a la penicilina in vitro, pero resulta un fármaco ineficaz en el tratamiento de la enfermedad en el ser humano. Los casos leves en los niños >9 años pueden tratarse con eloranfenicol o tetraciclinas orales. La mejoría clínica se observa en las primeras 48 horas de iniciar el tratamiento.

Se debe administrar quimioprofilaxis postexposición a los contactos cercanos de los pacientes con peste neumónica. La profilaxis antibiótica se recomienda en los primeros 7 días tras la exposición en las personas con contacto directo, estrecho con un paciente de peste neumónica, o en las expuestas a un aerosol accidental o de origen terrorista. Las pautas recomendadas incluyen la administración de una pauta de 7 días de tetraciclinas, doxiciclina o trimetoprima-sulfametoxazol. Los contactos cercanos de los pacientes con peste bubónica no complicada no necesitan recibir profilaxis. *Y. pestis* es un agente potencial de bioterrorismo que puede requerir la profilaxis de un número masivo de bajas (v. cap. 711).

**PREVENCIÓN.** El mejor método de prevención de la enfermedad consiste en evitar la exposición a los animales y a las pulgas infectadas. En Estados Unidos se requiere un cuidado especial cuando se esté en ambientes donde habiten roedores que sean reservorios de *Y. pestis* y sus ectoparásitos. Se debe aislar a los pacientes con peste y síntomas pulmonares, y los materiales infectados deben ser manipulados con precaución extrema. Existe una vacuna disponible para las personas que posean un riesgo elevado de contraer la infección.

#### *Yersinia enterocolitica*

- Abdel-Plaq NiVI, Asmar BI, Abuhammour WM, et al: *Yersinia enterocolitica* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:954-958.
- Bottonic I'd: *Yersinia enterocolitica*: Overview and epidemiologic correlates. *Microbes Infect* 1999;1:323-333.
- Centers for Disease Control and Prevention: *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis among infants exposed to chitterlings—Chicago, Illinois, 2002. *MMWR* 2003;52:956-958.
- Crosbie J, Varma J, Mansfield J: *Yersinia enterocolitica* infection in a patient with hemochromatosis masquerading as proximal colon cancer with liver metastases: Report of a case. *Dis Colon Rectum* 2005;48:390-392.
- Jones TF, Buckingham SC, Bopp CA, et al: From pig to pacifier: Chitterling-associated yersiniosis outbreak among black infants. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1007-1009.
- Nelson KM, Young GM, Miller VL: Identification of a locus involved in systemic dissemination of *Yersinia enterocolitica*. *Infect Immun* 2001;69(10):6201-6208.
- Ray SM, Ahuja SD, Blake PA, et al: Population-based surveillance for *Yersinia enterocolitica* infections in FoodNet sites, 1996-1999: Higher risk of disease in infants and minority populations. *Clin Infect Dis* 2004;15(38;Suppl 3):S181-S189.
- Schulte R, Grass GA, Preger S, et al: *Yersinia enterocolitica* invasion protein triggers 1L-8 production in epithelial cells via activation of Rel p65-p65 homodimers. *EASED I* 2000;14:1471-1484.

#### *Yersinia pseudotuberculosis*

- Nuorti [P, Niskanen T, Hallanvuo S, et al: A widespread outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* O:3 infection from iceberg lettuce. *J Infect Dis* 2000; 89(5):766-774.
- Press N, I-yfe M, Bowie W, et al: Clinical and microbiological follow-up of an outbreak of *Yersinia pseudotuberculosis* serotype fh. *Scand J Infect Dis* 2001;33:523-526.
- Sieper J: Disease mechanisms in reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6(2):10-16.
- Wren BW: The yersiniae—a model genus to study the rapid evolution of bacterial pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2003;1(1):55-64.

#### Peste (*Yersinia pestis*)

- Barde R: Plague in San Francisco: An essay review. *J Hist Med Allied Sci* 2004;59(3):463-470.
- Brubaker RR: The recent emergence of plague: A process of felonious evolution. *Microb Ecol* 2004;47(3):293-299.
- Centers for Disease Control and Prevention: Imported plague—New York City, 2002. *MMWR* 2003;52:725-727.
- Daya M, Nakamura Y: Pulmonary disease from biological agents: Anthrax, plague, Q fever, and tularemia. *Crit Care Clin* 2005;21(4):747-763.
- Dennis DT, Chow CC: Plague. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(1):69-71.
- Duncan CJ, Scott S: What caused the Black Death? *Postgrad Med J* 2005; 81(955):315-320.
- Hinnebusch BJ: The evolution of flea-borne transmission in *Yersinia pestis*. *Curr Issues Mol Biol* 2005;7(2):197-212.
- Marketon MM, DePaolo RW, DeBord KL, et al: Plague bacteria target immune cells during infection. *Science* 2005;309(5741):1739-1741.

## Capítulo 201 ■ *Aeromonas* y *Plesiomonas* Norma Pérez, Gloria P. Heresi y James R. Murphy

*Aeromonas* y *Plesiomonas* son microorganismos productores de enteritis y con menos frecuencia de infecciones cutáneas y de partes blandas, así como de septicemia. Son microorganismos comunes presentes en el agua dulce y en la salobre, así como en los animales y en las plantas en contacto con ella.

### 201.1 • **AEROMONAS**

**ETIOLOGÍA.** Los microorganismos *Aeromonas* son miembros de la familia Aeromonadaceae y antes se clasificaban en la familia Vibrionaceae. Se trata de bacilos gramnegativos, anaerobios facultativos y oxidasa-positivos, con capacidad de fermentar la glucosa. Mediante hibridación de ADN se reconocen más de 15 genoespecies, de las que 7 son patógenas para el ser humano. Las especies que producen infecciones en el ser humano con mayor frecuencia son *A. hydrophila*, el biotipo *sobria* de *A. veronii* y *A. caviae*.

*Aeromonas* produce infecciones en una amplia variedad de animales, tanto de sangre fría como de sangre caliente. El género *Aeromonas* se divide en dos grupos principales: las cepas inmóviles psicrófilas que causan las infecciones en los animales de sangre fría y las cepas móviles mesófilas que producen las infecciones en el ser humano y en otros animales de sangre caliente.

**EPIDEMIOLOGÍA.** *Aeromonas* son microorganismos ubicuos que se encuentran presentes en distintas fuentes tanto de agua dulce como salada entre las que se incluyen los ríos, los arroyos, el agua de los pozos y las aguas residuales. El aislamiento mediante cultivos a partir de las fuentes acuáticas se suele realizar más a menudo durante los meses cálidos. Sin embargo, la prevalencia de la infección humana puede o no presentar un carácter estacional, lo que parece depender de las condiciones locales. Algunas especies resisten la cloración del agua. Se han aislado *Aeromonas* en la carne, en la leche, el marisco, las algas y en los vegetales que forman parte de la alimentación del ser humano. La mayor parte de las infecciones humanas se asocian con la exposición a aguas contaminadas. *Aeromonas* puede causar una colonización asintomática en el ser humano, principalmente en las regiones tropicales. En Estados Unidos se estima que *Aeromonas* es la causa de hasta el 13% de las gastroenteritis notificadas y de hasta el 18% de los casos de diarrea del viajero. Las infecciones por esta bacteria adquiridas en zonas de catástrofes naturales y que se presentan lejos de la asistencia médica a evacuados son un fenómeno de reciente identificación. *A. hydrophila* se ha aislado a partir de gairapatas. La profilaxis contra esta especie debería utilizarse en el tratamiento médico con sanguiuéculas.

**ETIOPATOGENIA.** Los datos clínicos y epidemiológicos han demostrado que muchas *Aeromonas* son patógenos entéricos. Sin embargo, los voluntarios adultos a los que se administró de  $10^4$  a  $10^8$  unidades formadoras de colonias de *Aeromonas* no desarrollaron diarrea ni se colonizaron por el microorganismo. Los posibles factores de virulencia de *Aeromonas* incluyen la  $\alpha$ - y la  $\beta$ -hemolisina, las fimbrias de adhesión y otras proteínas de adhesión, la enterotoxina, la citotoxina, la aerolisina, la proteasa y la quitinasa, así como un sistema de secreción de tipo III. La  $\alpha$ -hemolisina ejerce un efecto citotóxico sobre diferentes líneas celulares. La enterotoxina produce la acumulación de líquido en las asas ileales del conejo, incrementa la concentración intracelular de adenosinmonofosfato cíclico en el epitelio intestinal del conejo e inmunológicamente presenta una reacción cruzada con la toxina del cólera. *A. sobria* es la especie más enterotóxica entre las cepas clínicas. La actividad citotóxica con efectos citopáticos e intracelulares se observa en el 89% de las cepas de *Aeromonas*. Los efectos citopáticos consisten en el redondeamiento de las células huésped, la condensación nuclear, la pérdida de adhesión y la muerte. Los efectos intracelulares son la vacuolización citoplasmática con pérdida de la definición nuclear, seguida de la destrucción celular. La aerolisina es una enterotoxina citotóxica con actividad enterotóxica, citotóxica y hemolítica. Se encuentra en el 15% de las cepas y se describe como un factor de virulencia muy potente asociado con la enfermedad intestinal mediada por esta bacteria. La proteasa puede intervenir en las manifestaciones extraintestinales de las infecciones por *Aeromonas*. Unas pocas cepas son productoras de la toxina Shiga.

El suero humano en condiciones normales estimula la fagocitosis y la destrucción intracelular de las *Aeromonas*, y la ausencia de estas propiedades séricas se asocia con un peor pronóstico.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La colonización por *Aeromonas* puede ser asintomática o puede asociarse con enfermedades como la enteritis, la infección invasiva focal y la septicemia. Las personas inmunocompetentes pueden sufrir las diferentes manifestaciones de la enfermedad, pero la enfermedad invasiva se observa con mayor frecuencia en los pacientes inmunodeprimidos.

**Enteritis.** La manifestación clínica más frecuente de las infecciones por *Aeromonas* es la enteritis, que ocurre principalmente en los niños menores de 3 años. *Aeromonas* constituye la tercera o cuarta causa de diarrea bacteriana en la infancia. En varios estudios se han aislado *Aeromonas* en el 2-10% de los pacientes con diarrea y en el 1-5% de los sujetos controles asintomáticos. La diarrea es por lo general acuosa y autolimitada, aunque también se ha descrito un síndrome similar a la disentería con sangre y moco en las heces. La fiebre, el dolor abdominal y los vómitos son frecuentes en los niños. La enteritis causada por *A. hydrophila* y *A. sobria* suele ser aguda y autolimitada, mientras que un tercio de los pacientes con enteritis causada por *A. caviae* presentan una diarrea crónica o intermitente que puede durar 4-6 semanas. *A. sobria* y *A. caviae* se asocian con más frecuencia a la diarrea del viajero. Las complicaciones de la enteritis por *Aeromonas* son la invaginación intestinal, el retraso de crecimiento, el síndrome hemolítico-urémico, la bacteriemia y la hernia intestinal estrangulada. La infección por *A. caviae* puede simular una inflamación intestinal inflamatoria.

**Infecciones cutáneas y de partes blandas.** *A. hydrophila* es la especie más frecuentemente asociada con las infecciones cutáneas y de partes blandas. La máxima incidencia de este tipo de infecciones se alcanza durante los meses de verano. La infección cutánea y de partes blandas constituye la segunda forma de presentación más frecuente de las infecciones por *Aeromonas*. Los factores predisponentes son los traumatismos locales y la exposición al agua dulce contaminada. Se han descrito infecciones de partes blandas producidas por *Aeromonas* causadas por mordeduras de caimanes, heridas causadas durante la práctica deportiva, mordeduras de garrapatas, y el empleo de sanguijuelas con fines medicinales. La variedad de infecciones cutáneas y de partes blandas es amplia, oscilando entre la formación de un nódulo cutáneo localizado y una mionecrosis, una fascitis neerosante o una gangrena gaseosa que pueden ser mortales. La celulitis por *Aeromonas* es indistinguible de la causada por otras bacterias patógenas productoras de celulitis, pero se debe sospechar en aquellas heridas que hayan estado en contacto con una fuente acuática, en especial durante los meses de verano.

**Septicemia.** La septicemia es la tercera forma de presentación más frecuente de las infecciones por *Aeromonas*. Su mortalidad es elevada

(27-73%). Se produce por lo general en pacientes con afecciones de base como enfermedades hepatobiliares o tumores malignos, pero también se puede encontrar en huéspedes inmunocompetentes. *Aeromonas* puede ser el único microorganismo aislado o bien puede formar parte de un síndrome septicémico polimicrobiano. La septicemia por *A. hydrophila* se produce por lo general en pacientes con enfermedades de base menos graves. *A. caviae* suele asociarse con septicemias polimicrobianas y se aísla más frecuentemente en pacientes con enfermedades de base. La bacteriemia por *A. sobria* ha originado un caso de producción de gas intravascular diseminado, con el fallecimiento posterior de una adolescente previamente sana.

**Otras infecciones.** *Aeromonas* es una causa poco frecuente de gastroenteritis neerosante, endocarditis, meningitis, osteomielitis, artritis piógena, endoftalmítis, infecciones óticas, infecciones del tracto urinario, peritonitis, miositis, celulitis, fascitis neerosante, colecistitis, absceso pulmonar, absceso hepático, embolia séptica y neumonía. Se pueden encontrar *Aeromonas* en los casos de neumonía por aspiración que se producen en los pacientes con un cuadro de casi ahogamiento.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico se realiza tras el aislamiento de *Aeromonas* en los cultivos. Los microorganismos crecen con facilidad en los medios de cultivo estándar cuando el material cultivado es estéril en condiciones normales. Sin embargo, el aislamiento de los microorganismos a partir de muestras que contengan gran cantidad de bacterias es más difícil, posiblemente porque las otras bacterias competidoras crecen más que *Aeromonas*. El empleo de medios selectivos como el agar sangre suplementado con ampicilina o el agar MacConkey con Tween 80 y ampicilina favorecen el aislamiento. La mayor parte de las cepas (>90%) producen P-hemólisis en el medio de agar sangre. Las cepas de *Aeromonas* fermentadoras de lactosa pueden pasar desapercibidas en las muestras de heces si el laboratorio clínico no realiza de rutina pruebas de oxidasa en los organismos fermentadores de lactosa que se hayan aislado en el medio de agar MacConkey o si no emplea de rutina medios selectivos para el aislamiento de *A. aeromanas*. Se siguen descubriendo factores génicos de virulencia y de toxinas, lo que supone una dificultad para identificar y clasificar las especies de *Aeromonas*. Para la identificación génica se utilizan criterios bioquímicos, así como múltiples pruebas moleculares, como la hibridación de ADN, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la PCR con ADN polimórfico amplificado de forma aleatoria (RAPD-PCR) y el análisis de los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción. No existe consenso sobre cuál es el mejor método de detección.

**TRATAMIENTO.** La enteritis por *Aeromonas* es por lo general un cuadro autolimitado en el que el tratamiento antibiótico puede no estar indicado. Los datos aportados por los ensayos no controlados sugieren que el tratamiento antimicrobiano acorta el curso de la enfermedad. Es sensato emplear antibióticos en los pacientes con diarrea prolongada, con cuadros similares a la disentería, o en los que presenten afecciones de base como enfermedad hepatobiliar o estados de inmunodepresión. La mayor parte de los microorganismos aislados son resistentes a la ampicilina. La septicemia debe tratarse con un aminoglucósido o con una cefalosporina de tercera generación. Otras alternativas son el aztreonam, el imipenem, el cloranfenicol, la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) y las quinolonas. Muchas especies han desarrollado multiresistencia a fármacos, sobre todo a las quinolonas.

**PREVENCIÓN.** La reducción del contacto con el agua dulce y salobre ambiental, así como con los alimentos contaminados, sobre todo por parte de las personas inmunodeprimidas, debería reducir el riesgo de infección por *Aeromonas*. Estas bacterias expresan in vitro proteínas semejantes a LamB, que les permiten adherirse a las superficies de las células huésped. Estas moléculas son antígenos que pueden constituir el objetivo para el desarrollo de vacunas.

## 201.2 • PLESIOMONAS SHIGELLOIDES

**ETIOLOGÍA.** *Plesiomonas shigelloides*, la única especie del género en el que existen al menos 107 serotipos, es un bacilo gramnegativo, anaerobio facultativo no productor de esporas, catalasa y oxidasa-positivo y



móvil, con 2-5 flagelos polares. *P. shigelloides* se asocia a enteritis aguda y se ha clasificado irradicionalmente en la familia Vibrionaceae y se ha considerado ínfimamente relacionado con *Vibrio cholerae* y *Aeromonas*. Sin embargo, tanto los análisis genéticos como el perfil antigénico indican que *P. shigelloides* se encuentra estrechamente relacionado con la familia Enterobacteriaceae, por lo que recientemente se ha reclasificado de la primera a la segunda familia.

**EPIDEMIOLOGÍA.** *P. shigelloides* es un microorganismo ubicuo en el agua dulce que históricamente se ha aislado con mayor frecuencia en las aguas más cálidas y en áreas tropicales, aunque cada vez existe un mayor número de casos aislados en regiones más frías. *P. shigelloides* coloniza gran cantidad de animales de sangre fría y de sangre caliente y puede producir enfermedades en los gatos. La infección en el ser humano se cree que se produce tras el consumo de agua o alimentos contaminados y posiblemente a partir del contacto con animales colonizados. El papel desempeñado por los animales colonizados en la ecología de la infección del ser humano no se conoce con exactitud. La colonización asintomática por *P. shigelloides* es común en algunas regiones tropicales y subtropicales y menos frecuente en climas más fríos. Entre los antecedentes presentes en la mayoría de los pacientes sintomáticos de Estados Unidos se encuentra un viaje al extranjero o la exposición a una fuente de agua o alimentos posiblemente contaminados. La enfermedad en el ser humano debuta entre las 24 horas y los 4 días posteriores al contacto con el microorganismo. La exposición a *P. shigelloides* serotipo 17 puede inmunizar a las poblaciones frente a *Shigella sonnei*, pues comparten el mismo lipopolisacárido de la pared celular.

**ETIOPATOGENIA.** Los datos epidemiológicos indican que *P. shigelloides* es un microorganismo enteropatógeno. Sin embargo, los voluntarios que ingirieron el patógeno no desarrollaron ningún cuadro diarreico. El mecanismo de producción de la enteritis es desconocido, pero parece que los microorganismos pueden producir tanto una forma invasiva como una forma secretora de la enfermedad. La mayoría de las cepas de *P. shigelloides* segregan una (3-hemolisina, a la que se atribuye ser el principal factor de virulencia asociado a la infección intestinal. Los datos in vitro muestran que las cepas de *P. shigelloides* interactúan con las células de origen entérico (células Caco-2). El patrón de interiorización bacteriana difiere, lo que sugiere distintos fenotipos patogénicos, que podrían explicar el diverso espectro clínico.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En la población pediátrica la enteritis por *Plesiomonas* es por lo general de tipo secretor (hasta el 84% de los casos), pero en ocasiones puede ser disintérica (alrededor del 16%), con sangre y moco. La frecuencia de casos declarados de brotes de diarrea secretora frente a diarrea de tipo disintérico indica que el tipo de presentación se relaciona con el tipo de población o de bacteria. Los síntomas consisten en diarrea (100%), fiebre (50%), cefalea, dolor abdominal espasmódico (más frecuente según aumenta la edad), náuseas, vómitos (alrededor del 70%) y artralgias transitorias. La diarrea suele ser escasa y acuosa, sin deshidratación significativa. Las heces pueden contener sangre y/o moco y se pueden observar leucocitos en las tinciones de los frotis obtenidos de las deposiciones. La enfermedad se resuelve por lo general en unas 2 semanas, pero se han descrito casos de diarrea de más de 4 semanas de duración (hasta el 13% en una serie).

Las infecciones extraintestinales son poco frecuentes y se producen por lo general en los pacientes con enfermedades subyacentes como inmunodeficiencias, tumores malignos, drepanocitosis o cirrosis, o bien en quienes tienen otros factores de riesgo identificables (diálisis peritoneal, exposición a ambientes contaminados). Se han descrito casos anecdóticos de enteritis con bacteriemia acompañante en niños por lo demás sanos. Las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad consisten en septicemia, meningitis, osteomielitis, artritis séptica, artritis reactiva, celulitis, endoftalmítis, colecistitis, pseudoapendicitis, colitis pseudomembranosa, proctitis, orquiepididimitis y piosálpinx. Los casos de sepsis y de meningitis neonatal de comienzo precoz son poco frecuentes pero representan la mayor parte de los casos declarados de meningitis por *P. shigelloides*. Su mortalidad es muy elevada (80%). La septicemia en los adultos también presenta una elevada mortalidad.

**DIAGNOSTICO.** El antecederle de un viaje al extranjero, la ingesta de marisco crudo, o la exposición a aguas contaminadas o a un animal con diarrea debe levantar la sospecha de una infección por *P. shigelloides*. Es frecuente encontrar infecciones mixtas con *Salmonella*, *Aeromonas* y rotavirus, sobre todo en pacientes pediátricos. El cultivo y el aislamiento del microorganismo a partir de las heces o de fluidos orgánicos normalmente estériles es esencial para el diagnóstico. *P. shigelloides* crece bien en los medios de cultivo empleados tradicionalmente para el aislamiento de enterobacterias. Sin embargo, se pueden necesitar técnicas selectivas para aislar el microorganismo en cultivos mixtos y para diferenciar *P. shigelloides* de las especies de *Shigella*. Los microorganismos pueden no ser reconocidos si el laboratorio no realiza de rutina una prueba de la oxidasa. Se están desarrollando técnicas moleculares con fines diagnósticos, pero todavía no se emplean de forma rutinaria.

**TRATAMIENTO.** La enteritis por *P. shigelloides* suele ser un cuadro autolimitado. En los casos que presentan deshidratación, los pacientes responden de forma favorable a la solución de rehidratación oral. El tratamiento antimicrobiano se reserva para los pacientes que presentan una diarrea prolongada o sanguinolenta. Los datos obtenidos a partir de ensayos no controlados sugieren que el tratamiento antimicrobiano disminuye la duración de los síntomas. La mayoría de las cepas de *P. shigelloides* es sensible a TMP-SMZ, cefalosporinas, carbapenems y quinolonas (cuyo uso no se encuentra aprobado en Estados Unidos en niños menores de 18 años). *P. shigelloides* suele presentar resistencia a las penicilinas de amplio espectro, la estreptomicina y la azitromicina. Recientemente se ha observado resistencia en algunas cepas a la TMP-SMZ, las quinolonas y las tetraciclinas.

Los antibióticos constituyen una parte esencial del tratamiento de la enfermedad extraintestinal. El tratamiento empírico con una cefalosporina de tercera generación constituye una pauta razonable debido a que la mayor parte de los microorganismos son sensibles in vitro. El tratamiento definitivo depende de la sensibilidad del microorganismo aislado.

#### *Aeromonas*

- Lau SM, Peng MY, Chang FY: Outcomes of *Aeromonas* bacteremia in patients with different types of underlying disease. *J Microbiol Immunol Infect* 2000;33:241-247.
- O'Ryan M, Prado V, Pickering LK: A millennium update on pediatric diarrheal illness in the developing world. *Semin Pediatr Infect Dis* 2005; 16(2):125-136.
- Shiina Y, fi K, Iwanaga M: A n *Aeromonas veronii* biovar *sobria* infection with disseminated intravascular gas production. *J Infect Chemother* 2004;10: 37-41.
- Vila J, Marco F, Soler L, et al: In vitro antimicrobial susceptibility of clinical isolates of *Aeromonas caviae*, *Aeromonas bydrophila* and *Aeromonas veronii* biotype *sobria*. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:701-702.
- Vila J, Ruiz J, Gallardo F, et al: *Aeromonas* species and traveler's diarrhea: Clinical features and antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(5):552-555.

#### *Plesiomonas shigelloides*

- Ampofo K, Graham P, Ratner A, et al: *Plesiomonas shigelloides* sepsis and splenic abscess in an adolescent with sickle-cell disease. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1178-1179.
- González-Rey C, Svenson SB, Bravo L, et al: Serotypes and anti-microbial susceptibility of *Plesiomonas shigelloides* isolates from humans, animals and aquatic environments in different countries. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2004;27:129-139.
- Khan AM, Furuque SG, Hossain MS, et al: *Plesiomonas shigelloides*-associated diarrhoea in Bangladeshi children: A hospital-based surveillance study. *J Trop Pediatr* 2004;50(6):354-356.
- Maluping RP, Lavilla-Pitogo CR, DePaola A, et al: Antimicrobial susceptibility of *Aeromonas* spp., *Vibrio* spp. and *Plesiomonas shigelloides* isolated in the Philippines and Thailand. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25(4):348-350.
- Woo PC, Lau SK, Yuen K-Y: Biliary tract disease as a risk factor for *Plesiomonas shigelloides* bacteraemia: A nine-year experience in a Hong Kong hospital and review of the literature. *New Microbiol* 2005;28(1):45-55.

## Capítulo 202 ■ *Pseudomonas*, *Burkholderia* y *Stenotrophomonas* Robert S. Baltimore

*Pseudomonas* y *Burkholderia* son microorganismos que viven abundantemente en el suelo, el agua y sobre las plantas y se encuentran muy extendidos en la naturaleza. La mayor parte de las infecciones humanas causadas por estas especies son oportunistas y se producen en los lactantes de bajo peso al nacer y en los lactantes y niños mayores con alteraciones de las defensas, tales como heridas de origen traumático, fibrosis quística, tumores malignos, quemaduras extensas, desnutrición (especialmente en las poblaciones empobrecidas) e inmunodeficiencias primarias o secundarias a tratamientos inmunosupresores. *Pseudomonas aeruginosa* constituye una causa importante de infecciones nosocomiales entre las que se incluyen las infecciones posquirúrgicas.

Muchas especies que antiguamente se englobaban en el género *Pseudomonas* han sido reclasificadas mediante homologías del ARNr. Las especies conocidas antiguamente como *P. cepacia*, *P. mallei* y *P. pseudomallei* se denominan hoy día como *Burkholderia cepacia*, *B. mallei* y *B. pseudomallei*. *P. maltophilia* se denomina en la actualidad *Stenotrophomonas maltophilia*.

Se han identificado una gran cantidad de *Pseudomonas*, *Burkholderia*, pero sólo unos pocos son patógenos para el ser humano; de ellos, *P. aeruginosa* es con mucho la más frecuente. Otras especies que ocasionalmente se comportan como patógenos humanos son *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *P. fluorescens*, *B. putrefaciens*, *B. pseudomallei* y *B. mallei*.

### 202.1 • PSEUDOMONAS AERUGINOSA

**ETIOLOGÍA.** *P. aeruginosa* son bacilos gramnegativos aerobios estrictos. Pueden multiplicarse en la mayor parte de los ambientes húmedos que contengan mínimas cantidades de compuestos orgánicos, ya que pueden emplear cualquier fuente de carbono. Las cepas aisladas a partir de muestras clínicas pueden producir P-hemólisis en los medios de agar sangre y muchas producen pigmentos como pio-cianina, pio-verdina y otros que se difunden y colorean el medio que rodea a las colonias. Las distintas cepas de *Pseudomonas* se pueden diferenciar con fines epidemiológicos mediante la tipificación serológica, de fagos y de pio-cianina, y a través del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción genómica empleando la electroforesis en gel con campos pulsados.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La mortalidad de la bacteriemia por *P. aeruginosa* en los niños es de 3,8/1.000 habitantes a lo largo de 10 años, con una tasa de mortalidad del 20%. Las tasas varían del tipo de enfermedad subyacente asociada a la infección. *P. aeruginosa* y otras *Pseudomonas* frecuentemente acceden al medio hospitalario a través de las ropas o de los zapatos, o sobre la piel de los pacientes o del personal sanitario, en las plantas o en los vegetales que se introducen en el hospital, o en el interior del aparato gastrointestinal de los pacientes. A continuación pueden colonizar cualquier sustancia húmeda o líquida y pueden encontrarse en cualquier reservorio de agua, como el agua destilada, en las lavanderías o en las cocinas, en algunas soluciones antisépticas y en los equipos empleados para la terapia respiratoria. En el momento del ingreso hospitalario el paciente presenta un bajo nivel de colonización cutánea, faríngea, de la mucosa nasal o de las heces, pero se incrementa hasta el 50-70% en caso de hospitalización prolongada o de emplear antibióticos de amplio espectro, quimioterapia, ventilación mecánica y sondas urinarias. La flora microbiana intestinal del paciente puede verse alterada con el empleo de los antibióticos de amplio espectro, lo que reduce la resistencia ante la colonización y permite que las *P. aeruginosa* presentes en el medio ambiente se instalen en el aparato digestivo. La alteración de la mucosa intestinal asociada con el empleo de ciertas medicaciones, en particular con los agentes eiotóxicos, y con la enteritis nosocomial puede facilitar la vía de propagación de *P. aeruginosa* hasta los linfáticos o al torrente sanguíneo.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** Las manifestaciones anatomopatológicas de las infecciones por *Pseudomonas* dependen de la localización y el tipo de infección. Debido a que sintetiza toxinas y factores invasivos, el microorganismo a menudo puede invadir los vasos sanguíneos y provocar necrosis vascular. En algunas infecciones se disemina a través de los tejidos con necrosis y formación de microabscesos. En los pacientes con fibrosis quística se han descrito casos de bronquitis o bronquiolitis difusa con formación de bronquiolitis obliterante.

**ETIOLOGÍA.** *P. aeruginosa* es un oportunista clásico. Pocas veces provoca enfermedades en personas que no tengan factores de riesgo predisponentes. Las necesidades de oxígeno para su crecimiento pueden explicar la falta de capacidad invasora de las *Pseudomonas* una vez que han colonizado o incluso infectado la piel. El potencial invasivo de *P. aeruginosa* se encuentra mediado por diversos factores de virulencia. Los microorganismos producen una endotoxina implicada en la capacidad invasora y que induce una respuesta inflamatoria. También produce numerosas exotoxinas entre las que se incluye la **exotoxina A**, que ocasiona necrosis local y facilita la invasión bacteriana sistémica, y la **exoenzima S**, con propiedades tanto de adhesina como de toxina celular. Además, parece alterar las defensas celulares. Por tanto, *Pseudomonas* produce la enfermedad en tres estadios. La colonización y adherencia bacteriana se encuentran facilitadas por pilis o fimbrias y por la adherencia de carácter oportunista al epitelio dañado por una infección o lesión previas. Poseen un mucopolisacárido capaz de inhibir la fagocitosis, así como proteínas extracelulares, proteasas, elastasas y citotoxinas (antiguamente denominadas leueocidinas) encargadas de la digestión de las membranas celulares y anticuerpos que producen un aumento de la permeabilidad vascular capilar y la inhibición de la función leucocitaria. La diseminación y la invasión del torrente sanguíneo se producen a continuación de la extensión del daño tisular local y se ven facilitadas por las propiedades antifagocíticas de la endotoxina, el exopolisacárido mucoide, y por la escisión de la IgG por proteasas. El exopolisacárido mucoide reviste el microorganismo y puede recubrir a las colonias en una biopelícula que protege a la bacteria de las defensas del huésped, como los anticuerpos y el complemento, así como de los antibióticos. El huésped responde a la infección produciendo anticuerpos frente a la exotoxina (**exotoxina A**) y la endotoxina de *Pseudomonas*. La alteración de los mecanismos de defensa del huésped (por traumatismos, neutropenia, mucositis, inmunosupresión o alteración del transporte mucociliar) explica el papel predominante de este microorganismo a la hora de producir infecciones oportunistas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La mayor parte de los cuadros clínicos (tabla 202-1) se relacionan con infecciones oportunistas (v. cap. 177) o se asocian con derivaciones o con catéteres permanentes (v. eap. 178). *P. aeruginosa* puede introducirse en una herida de poca importancia en una persona sana, como un agente invasor secundario, y seguirse de la aparición de un cuadro de celulitis y un absceso localizado que drena un pus verdoso azulado. Las lesiones cutáneas características de *Pseudomonas*, el **ectima gangrenoso**, ya sea por inoculación directa o secundaria a septicemia, comienzan como máculas rosadas y progresan a nodulos hemorrágicos y por último a úlceras con centros equimóticos y gangrenosos, con formación de escaras rodeadas de una aureola de color rojo intenso.

Se han descrito brotes de dermatitis e infecciones del tracto urinario de personas sanas causados por *P. aeruginosa* tras la utilización de piscinas comunitarias, piscinas para niños, bañeras de hidromasaje o Jacuzzis de uso familiar. La foliculitis cutánea se desarrolla entre varias horas y 2 días tras el contacto con estas fuentes acuáticas. Las lesiones cutáneas pueden ser eritematosas, maculares, papulosas o pustulosas. El cuadro puede oscilar desde unas pocas lesiones dispersas hasta la afectación extensa del tronco. En algunos niños las lesiones dérmicas pueden asociarse con malestar, fiebre, vómitos, dolor de garganta, conjuntivitis, rinitis e hinchazón de las mamas.

Aparte de *P. aeruginosa*, es raro que otras especies de *Pseudomonas* produzcan enfermedades en los niños sanos, pero se han descrito neumonías y abscesos debidos a *B. cepacia*, otitis media producida por *P. putrefaciens* o *P. stutzeri*, abscesos causados por *P. fluorescens* y celulitis, así como septicemia y osteomielitis debidas a *S. maltophilia*. La septicemia y la endocarditis causadas por *S. maltophilia* se asocian al consumo de drogas por vía intravenosa.

**TABLA 202-1. Infecciones por *Pseudomonas aeruginosa***

| INFECCIÓN                                    | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS COMUNES  |
|--|---|
| Endocarditis                                 | Enfermedad de la válvula tricúspide nativa, consumo de drogas por vía parenteral  |
| Neumonía                                     | Mecanismos de defensa locales (pulmón) o sistémicos del huésped comprometidos. La etiopatogenia puede ser nosocomial (respiratoria), bacteriémica (tumor maligno) o por la alteración de los mecanismos de aclaramiento mucociliar (fibrosis quística). La fibrosis quística se asocia con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> mucoides que producen un moco capsular |
| Infección del sistema nervioso               | Meningitis, abscesos cerebrales; propagación por contigüidad (mastoiditis, tractos de los senos dèrmicos, sinusitis); bacteriemia o inoculación directa (traumatismo, cirugía)  |
| Otitis externa                               | Oído del nadador; climas cálidos y húmedos, piscinas contaminadas   |
| Otitis externa maligna                       | Lesión necrosante, destructiva, invasiva, indolente, febril, tóxica, en los lactantes pequeños, en pacientes neutropénicos inmunocomprometidos, o en pacientes diabéticos; se asocia con parálisis del 7.º par craneal y con mastoiditis  |
| Mastoiditis crónica                          | Supuración, hinchazón y eritema del oído; perforación timpánica   |
| Queratitis                                   | Úlcera corneal, queratitis en portadores de lentes de contacto  |
| Endoftalmitis                                | Traumatismo perforante, cirugía, úlcera corneal perforada; progresión fulminante  |
| Osteomielitis/artritis séptica               | Heridas puntiformes en los pies y osteocondritis; consumo de drogas por vía parenteral; articulaciones fibrocartilaginosas, esternón, vértebras, pelvis; osteomielitis con fracturas abiertas; indolente; pielonefritis y osteomielitis vertebral   |
| Infección del tracto urinario                | Iatrogénica, nosocomial; infecciones recurrentes del tracto urinario en niños, pacientes instrumentados, pacientes con obstrucción o litiasis   |
| Infección del tracto intestinal              | Inmunosupresión, neutropenia, tiflitis, absceso rectal, ulceración, raramente diarrea; peritonitis en pacientes sometidos a diálisis peritoneal   |
| Ectima gangrenoso                            | Diseminación metastásica; hemorragia, necrosis, eritema, escara, lesiones no confluentes con invasión bacteriana de los vasos sanguíneos; también nodulos subcutáneos, celulitis, pústulas, abscesos profundos  |
| Infecciones cutáneas primarias y secundarias | Infección local; quemaduras, traumatismo, úlceras de decúbito. Infección del dedo del pie, uñas verdes (paroniquia); dermatitis de la bañera de hidromasaje; lesiones eritematosas, maculopapulares o vesiculopustulares, folliculitis, difusa, pruriginosa   |

**Infección de quemaduras y heridas.** Las superficies de las quemaduras o de las heridas son pobladas frecuentemente por *Pseudomonas* y otros microorganismos gramnegativos; esta colonización inicial con un número pequeño de microorganismos adherentes es un requisito previo necesario para la enfermedad invasiva. La colonización por *P. aeruginosa* de una quemadura puede dar lugar a una sepsis originada en dicha quemadura, que tiene una mortalidad elevada cuando la densidad de microorganismos alcanza una concentración crítica. La administración de antibióticos puede disminuir la flora bacteriológica susceptible, permitiendo el crecimiento de cepas de *Pseudomonas* relativamente resistentes. La multiplicación de los microorganismos en los tejidos desvitalizados o asociada al empleo prolongado de catéteres intravenosos o sondas urinarias, aumenta el riesgo de septicemia por *P. aeruginosa*, un problema muy importante en los pacientes quemados (v. cap. 74).

**Fibrosis quística.** Es frecuente encontrar *P. aeruginosa* en los niños con fibrosis quística. La prevalencia aumenta con la edad y con la gravedad de la enfermedad pulmonar (v. cap. 400). La infección inicial puede deberse a cepas no mucoides de *P. aeruginosa*, pero después de un período de tiempo variable predominan las cepas mucoides de *P. aeruginosa*, encontrándose raramente en otras circunstancias. La infección comienza de manera insidiosa o incluso asintomática, y el ritmo de progresión puede ser muy variable. En los niños con fibrosis quística el anticuerpo no erradica el microorganismo, y los antibióticos son efectivos sólo parcialmente, por lo que la infección suele cronificarse. Después de ciclos repelidos de tratamiento antibiótico, las cepas de *P. aeruginosa* pueden transformarse en sumamente resistentes a los antibióticos.

**Pacientes inmunodeprimidos.** Los niños con leucemia u otros tumores malignos debilitantes, en especial los que reciben tratamiento inmunosupresor o sufren neutropenia, son extremadamente susceptibles a la

septicemia causada por la invasión sanguínea por *Pseudomonas* con las que el paciente ya se encuentra previamente colonizado, por lo general en las vías respiratorias o en el aparato digestivo. Los signos de la sepsis se suelen acompañar de una vasculitis generalizada y se pueden encontrar lesiones necróticas hemorrágicas en todos los órganos, incluida la piel, donde aparecen como nodulos de color púrpura o como áreas equimóticas que se vuelven gangrenosas (ectima gangrenoso). Puede haber celulitis o abscesos perirrectales hemorrágicos o gangrenosos, asociados con íleo e hipotensión profunda.

**Neumonía nosocomial.** Aunque *P. aeruginosa* no es una causa frecuente de las neumonías extrahospitalarias en niños, sí lo es de neumonías extrahospitalarias en adultos y de neumonías nosocomiales, en especial de las asociadas con respiradores en pacientes de cualquier edad. Históricamente, *P. aeruginosa* se ha encontrado contaminando los respiradores, los sistemas de tubos y los humidificadores, pero hoy en día esto es infrecuente con las técnicas de desinfección apropiadas y con el mantenimiento rutinario de los equipos. Sin embargo, la colonización de las vías respiratorias superiores y del aparato digestivo puede asociarse con la aspiración de secreciones contaminadas por *P. aeruginosa*, originando una neumonía grave. Una de las situaciones más complicadas es la distinción entre la colonización o la neumonía en los pacientes intubados. A menudo el único modo de establecer el diagnóstico es mediante técnicas invasivas de obtención de material de cultivo, como la broncoscopia con cepillado bronquial o el lavado broncoalveolar cuantitativo.

**Lactantes.** *P. aeruginosa* es una causa esporádica de bacteriemia nosocomial en los recién nacidos y se aísla en el 25% de los hemocultivos positivos realizados en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La conjuntivitis es un foco infeccioso que con frecuencia precede a la bacteriemia. Los lactantes mayores pueden presentar de manera ocasional sepsis por *P. aeruginosa* de adquisición comunitaria, aunque es poco frecuente. En los pocos casos declarados de este tipo de sepsis existían como antecedentes lesiones cutáneas semejantes al ectima, neutropenia transitoria asociada a infecciones víricas y un contacto prolongado con aguas de baño o jacuzzi contaminados.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico de las infecciones por *P. aeruginosa* no suele basarse únicamente en las manifestaciones clínicas sino que depende del aislamiento del microorganismo en la sangre, el líquido cefalorraquídeo, la orina, o en el material aspirado mediante aguja del pulmón o del material purulento obtenido por aspiración de los abscesos subcutáneos o de las áreas de celulitis. Una excepción la constituye el ectima gangrenoso, que es distintivo de la infección cutánea por *Pseudomonas*. Pocas veces se pueden observar lesiones cutáneas similares en el curso de una septicemia por *Aeromonas hydrophila*, por otros bacilos gramnegativos o por *Aspergillus*. Cuando se recupera *P. aeruginosa* de sitios no estériles, como la piel, las mucosas, la orina procedente de micción y las vías respiratorias superiores, los cultivos cuantitativos suelen usarse para diferenciar la colonización de una infección invasiva. Por lo general, la presencia de > 100.000 unidades formadoras de colonias por ml de líquido o por gramo de tejido es una evidencia sugestiva de infección invasiva.

**TRATAMIENTO.** Las infecciones sistémicas por *Pseudomonas* deben ser tratadas precozmente con un antibiótico al que sean sensibles in vitro. La respuesta al tratamiento puede ser limitada y en las infecciones sistémicas de los huéspedes inmunodeprimidos puede ser necesario un tratamiento prolongado.

La septicemia y otras formas de infección agresivas deben ser tratadas con uno o dos fármacos bactericidas. Aunque existe controversia sobre el número de fármacos necesarios, hay pocas pruebas que demuestren la necesidad de más de 1 antibiótico en personas con un sistema inmunitario normal o en las infecciones del tracto urinario, pero la terapia combinada se emplea a menudo por sus efectos sinérgicos en los pacientes inmunodeprimidos o cuando se desconoce la sensibilidad del microorganismo. También existen controversias sobre si el uso de 2 fármacos retrasa el desarrollo de resistencia, con datos tanto a favor como en contra. Los antibióticos adecuados para la monoterapia son la ceftazidima, la cefepima, la ticarcilina-clavulanato y la piperacilina-tazobactam. Se puede asociar la gentamicina u otro aminoglucósido por su sinergismo.

La ceftazidima es sumamente eficaz en los pacientes con fibrosis quística (150-250 mg/kg/24 horas, divididos en 3-4 dosis, por vía i.v.). La azlocilina, la mezlocilina o la piperacilina-tazobactam (300-450 mg/kg/24 ho-

ras, dividido cada 6-8 horas, por vía i.v.) también son eficaces frente a las cepas de *P. aeruginosa* sensibles a las mismas en asociación con un aminoglucósido. Otros antibióticos eficaces son el imipenem-cilastatina, el meropenem y el aztreonam. El ciprofloxacino es eficaz, pero no se encuentra aprobado en Estados Unidos en pacientes menores de 18 años, salvo para tratamiento de las infecciones urinarias o si no se dispone de otros fármacos a los que el microorganismo sea sensible. Es importante basar el tratamiento en el resultado de las pruebas de sensibilidad debido a que la tasa de resistencia de *P. aeruginosa* a uno o más antibióticos está aumentando.

*P. aeruginosa* muestra resistencia intrínseca y adquirida a los antibióticos. Puede desarrollar muchos tipos de resistencia debido a mutación genética y a la adquisición de nuevas enzimas y de otras propiedades que le permiten eludir la actividad de muchos antibióticos. En unidades de cuidados intensivos de todo Estados Unidos se ha documentado un aumento de la tasa de resistencia de *P. aeruginosa* a todas las clases principales de antibióticos.

La meningitis puede deberse a la diseminación a partir de un foco contiguo, como un foco secundario cuando existe una bacteriemia, o tras procedimientos invasivos. El tratamiento de elección de la meningitis por *Pseudomonas* es la ceftazidima en combinación con un aminoglucósido, como la gentamicina, ambos por vía intravenosa. El tratamiento intraventricular o intratecal concomitante con gentamicina puede ser necesario cuando la medicación intravenosa fracasa, aunque no se recomienda su uso rutinario.

**TRATAMIENTO DE SOPORTE.** Las infecciones por *Pseudomonas* son de diversa gravedad, oscilando de formas superficiales a otras sépticas intensas. En las formas graves suele haber una afectación multisistémica y una respuesta inflamatoria sistémica. El tratamiento de soporte es similar a la sepsis grave causada por otros bacilos gramnegativos y requiere medidas para mantener la presión arterial, la oxigenación y una fluidoterapia apropiada.

**PRONOSTICO.** El pronóstico depende sobre todo de la naturaleza de los factores subyacentes que predisponen al paciente a la infección por *Pseudomonas*. En los pacientes con inmunodepresión profunda, el pronóstico de la sepsis por *P. aeruginosa* es malo, a menos que ciertas alteraciones como la neutropenia o la hipogammaglobulinemia puedan ser solucionadas. La resistencia del microorganismo a los antibióticos de primera línea también reduce la probabilidad de supervivencia. El pronóstico es más favorable en los casos que hayan recibido una combinación antibiótica, cuando la ruta de entrada fue la vía urinaria, en los casos con ausencia de neutropenia o cuando ésta se recupera, o bien tras el drenaje de los sitios de infección local. *Pseudomonas* se aísla en los pulmones de la mayor parte de los niños que fallecen de fibrosis quística y puede ser la responsable del lento empeoramiento que sufren estos pacientes. El pronóstico respecto a conseguir un desarrollo normal en los pocos niños que logran sobrevivir a la meningitis por *Pseudomonas* es malo.

**PREVENCIÓN.** La prevención de las infecciones por *P. aeruginosa* no supone una preocupación en las personas sanas no hospitalizadas, pero depende de la limitación de la contaminación en el ambiente hospitalario y de la prevención de la transmisión a otros pacientes. Se necesitan programas eficaces de control de las infecciones hospitalarias para identificar y erradicar las fuentes del microorganismo tan pronto como sea posible. Las *Pseudomonas* pueden crecer en el agua destilada, en algunos desinfectantes, en las soluciones de alimentación parenteral y en las medicaciones. En los departamentos de neonatología, la infección se transmite a los lactantes a través de las manos del personal, de la superficie de las palanganas, de los catéteres y de las soluciones empleadas para la limpieza de las sondas de aspiración.

El cuidado estricto en el lavado de las manos, sobre todo con soluciones que contengan yodo o de base alcohólica, antes y entre los contactos con los recién nacidos puede prevenir o detener la enfermedad epidémica. El cuidado meticuloso y la observación de una técnica estéril en el aspirado de los tubos endotraqueales, en la introducción y cuidado de catéteres permanentes, en la preparación de soluciones intravenosas, en especial las destinadas a la alimentación parenteral total, y en la sustitución periódica de los sistemas de tubos de administración intravenosa disminuyen en gran medida el riesgo de contaminación extrínseca por *Pseudomonas* y por otros microorganismos gramnegativos.

La prevención de la dermatitis folicular causada por la contaminación por *Pseudomonas* de las bañeras de hidromasaje y los jacuzzis se consigue manteniendo el agua a un pH de 7,2-7,8 y con una concentración de cloro libre de 70,5 mg/l.

En los pacientes quemados se puede disminuir el riesgo de contraer infecciones mediante el aislamiento protector, el desbridamiento de los tejidos desvitalizados, la aplicación tópica de pomada de sulfadiacina o de acetato de mafenida al 10% y la administración intravenosa de inmunoglobulina. Con el fin de impedir la infección, se está desarrollando una vacuna anti *Pseudomonas* y se investiga el empleo de una globulina hiperinmune. En la actualidad no se dispone de vacunas autorizadas.

La infección por *Pseudomonas* de los senos dérmicos que comunican con el espacio cefalorraquídeo puede prevenirse por el descubrimiento y la reparación quirúrgica precoces. La infección de las vías urinarias por *Pseudomonas* puede reducirse al mínimo o prevenirse mediante la identificación precoz y la cirugía correctora de las lesiones obstructivas.

## 202.2 • BURKHOLDERIA

**BURKHOLDERIA CEPACIA.** *B. cepacia* son bacilos filamentosos gramnegativos. Aparece de forma ubicua en el ambiente, pero puede ser difícil aislarla en el laboratorio a partir de muestras obtenidas del aparato respiratorio, necesitando medios de cultivo selectivos enriquecidos, suplementados con agar oxidativo/fermentativo con agar lactosa-bacitracina y polimixina B (OFPBL) y al menos 3 días de incubación,

*B. cepacia* es un microorganismo oportunista clásico que pocas veces infecta tejidos sanos pero puede resultar patógeno en personas con daño preexistente del epitelio respiratorio, especialmente en los pacientes con fibrosis quística. Su aparición como patógeno nosocomial se relaciona con la resistencia que presenta a una elevada cantidad de antibióticos. En las unidades de cuidados críticos puede contaminar los tubos utilizados para ventilar a los pacientes con insuficiencia respiratoria. En algunos de ellos puede causar neumonía invasiva y shock séptico. Aunque se encuentra muy extendida en el medio ambiente, la extensión de persona a persona entre los pacientes con fibrosis quística se produce de manera directa por la inhalación de gotas aerosolizadas o de manera indirecta a partir de material o superficies contaminadas. Lo anterior ha dado lugar a la segregación de los pacientes con fibrosis quística en algunas clínicas, en ciertas plantas de los hospitales y en las reuniones sociales, basado únicamente en la colonización por *B. cepacia*. En muchos pacientes con fibrosis quística el aislamiento de *B. cepacia* puede representar tan sólo una colonización, mientras que en otros se asocia con un síndrome respiratorio agudo compuesto por fiebre, leucocitosis e insuficiencia respiratoria progresiva, así como con un deterioro respiratorio progresivo y una reducción más rápida de la función pulmonar y una menor supervivencia. Esto se contrapone a las infecciones por *P. aeruginosa* en personas con fibrosis quística, que es insidiosa y menos transmisible.

El tratamiento hospitalario debe incluir las precauciones estándar, y se debe evitar mezclar en la misma habitación a los pacientes colonizados con los no colonizados. Es recomendable que los pacientes con fibrosis quística y las personas que visitan o cuidan a pacientes colonizados y que no se encuentran infectadas o colonizadas por *B. cepacia* utilicen una mascarilla cuando se encuentren a menos de 1 metro de un paciente colonizado. La elección del antibiótico que se debe emplear se basa en los estudios de sensibilidad de las cepas propias de cada paciente, ya que el patrón de sensibilidad de esta especie es muy variable y no es infrecuente que existan cepas multirresistentes de esta especie. Las ureidopenicilinas (p. ej., mezlocilina, piperacilina), los aminoglucósidos, la ceftazidima, el ciprofloxacino y la trimetoprima-sulfametoxazol con frecuencia muestran una buena actividad. La resistencia a los aminoglucósidos es la norma y la presencia de P-lactamasas inducibles en muchas cepas probablemente sea la causa de los fracasos clínicos comunicados tras el uso de las ureidopenicilinas y la ceftazidima. Puede ser necesario el empleo de dos o tres fármacos para controlar la infección y para evitar la aparición de resistencias. En la actualidad no se dispone de vacunas.

**BURKHOLDERIA MALLEI (MUERMO).** El muermo es una enfermedad infecciosa grave de los caballos y de otros animales domésticos y de granja causada por *B. mallei*, un bacilo gramnegativo inmóvil que es



transmitido al ser humano de manera ocasional. Se adquiere por inoculación cutánea, por lo general en zonas con abrasiones previas, o por la inhalación de aerosoles. Los trabajadores de laboratorios pueden adquirirla a partir de las muestras clínicas. La enfermedad es relativamente frecuente en Asia, África y en Oriente Medio. Las manifestaciones clínicas consisten en septicemia, neumonitis aguda o crónica y lesiones necróticas-hemorrágicas en la piel, en la mucosa nasal y en los ganglios linfáticos. El diagnóstico suele hacerse por recuperación del microorganismo en cultivos del tejido afectado. El tratamiento del muermo se realiza con sulfadiazina, tetraciclina o cloranfenicol y estreptomina durante varios meses. La enfermedad se ha erradicado de Estados Unidos, pero el interés en este microorganismo ha aumentado debido a la posibilidad de su uso con fines bioterroristas (v. cap. 711). Aunque las precauciones estándar son adecuadas al tratar a pacientes infectados hospitalizados, el personal de laboratorio debe utilizar precauciones de bioseguridad de nivel 3 cuando trabajen con *B. mallei*. No se dispone de vacuna.

**BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI** (N<sup>o</sup> DOSIS). Esta importante enfermedad del sudeste asiático y del norte de Australia se observa en Estados Unidos principalmente en personas procedentes de zonas endémicas. El agente causante es *B. pseudomallei*, un habitante del suelo y el agua de los trópicos que es ubicuo en las áreas endémicas. La infección se produce tras la inhalación de polvo o tras la contaminación directa de heridas o abrasiones. La transmisión de persona a persona se ha observado en pocas ocasiones. Los estudios serológicos demuestran que en las áreas endémicas se producen infecciones asintomáticas. La enfermedad puede permanecer latente y reaparecer cuando disminuye la resistencia del huésped, en ocasiones años después de la exposición inicial al microorganismo. La diabetes mellitus supone un factor de riesgo para sufrir una melioidosis grave.

La melioidosis puede presentarse como una lesión primaria cutánea única (vesícula, ampolla o urticaria). La infección pulmonar puede ser subaguda y simular una tuberculosis o bien puede presentarse como una neumonía necrosante aguda. En ocasiones se puede producir una septicemia, observándose numerosos abscesos en varios órganos. Se ha observado miocarditis, pericarditis, endocarditis, abscesos intestinales, colecistitis, gastroenteritis aguda, infecciones del tracto urinario, artritis séptica, abscesos paraespinales, osteomielitis, aneurismas micóticos y linfadenopatías generalizadas. La melioidosis también se puede presentar como una encefalitis con fiebre y convulsiones. Recientemente se ha identificado como causante de infecciones graves de las heridas después del contacto con agua contaminada tras un tsunami.

El diagnóstico se basa en la visualización de los característicos bacilos gramnegativos de pequeño tamaño en los frotis o en el crecimiento en los medios de laboratorio como el de eosina-azul de metileno o el agar MacConkey. El diagnóstico serológico se establece en las personas que muestran un incremento del título de anticuerpos igual o superior a cuatro veces y que presenten una clínica compatible. Se ha identificado como posible agente de bioterrorismo (v. cap. 711).

*B. pseudomallei* es sensible a muchos agentes antimicrobianos, entre los que se incluyen cefalosporinas de tercera generación (sobre todo la ceftazidima), aminoglucósidos, tetraciclina, cotrimoxazol, sulfisoxazol, cloranfenicol y amoxicilina-clavulánico. La elección del tratamiento debe basarse en las pruebas de sensibilidad. Dos o tres agentes como la ceftazidima o el cloranfenicol más trimetoprima-sulfametoxazol, sulfisoxazol, o un aminoglucósido se suelen emplear en el tratamiento de la enfermedad grave o en los casos de septicemia. En los casos de enfermedad grave se recomienda un tratamiento prolongado de 2-6 meses con el fin de prevenir recaídas. El tratamiento con los antibióticos adecuados conduce por lo general a la recuperación.

## 202.3 • STENOTROPHOMONAS

*S. mndlophilia* (antiguamente denominada *Xanthomonas rrdutophilia* o *Pseudomonas maliophilid*) es un bacilo recto gramnegativo de un tamaño pequeño o mediano. Es ubicuo en la naturaleza y también puede encontrarse en el medio hospitalario, sobre todo en el agua del grifo, el agua estancada y los nebulizadores. Las cepas aisladas en el laboratorio pueden ser contaminantes, puede tratarse de comensales de la superficie

colonizada de un paciente, o bien pueden representar un patógeno invasivo. Se trata de una especie oportunista que suele producir infecciones graves en los pacientes de las unidades de cuidados intensivos (incluidas las unidades pediátricas), en especial en los pacientes con neumonías que requieran respiradores, o en las infecciones asociadas a catéter. Los tratamientos antibióticos prolongados parecen ser un factor de riesgo frecuente en las infecciones nosocomiales por *S. mndlophilia*, probablemente debido a su patrón endógeno de resistencia a los antibióticos. Las infecciones que suelen producir son la neumonía secundaria a la colonización de las vías respiratorias y a la aspiración, las infecciones del tracto urinario, la endocarditis y la osteomielitis. La sensibilidad a los antibióticos es variable entre las distintas cepas. La elección del tratamiento debe fundamentarse en los resultados de las pruebas de sensibilidad. La trimetoprima-sulfametoxazol, la minociclina, la doxiciclina, la ticarcilina-clavulato y el cloranfenicol presentan con frecuencia una buena actividad. El fármaco de elección suele ser la combinación trimetoprima-sulfametoxazol. Los aminoglucósidos, las cefalosporinas y los carbapenems no suelen ser eficaces. De la familia de las quinolonas, el ciprofloxacino a menudo presenta una buena actividad y se ha empleado en la práctica clínica, y los nuevos fármacos esparfloxacino y levofloxacino por lo general muestran una buena actividad in vitro.

### *Pseudomonas aeruginosa*

- Butbul-Aviel Y, Miron D, Halevy R, et al: Acute mastoiditis in children: *Pseudomonas aeruginosa* as a leading pathogen, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:277-281.
- Cluisid MJ, Hillmann SM: Community-acquired *Pseudomonas* sepsis in previously healthy infants. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:681-684.
- Garau J, Gomez L: *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:135-143.
- Grisaru-Socn G, Lerner-Geva L, Keller N, et al: *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in children: Analysis of trends in prevalence, antibiotic resistance and prognostic factors. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:959-963.
- Hilf M, Yu VL, Sharp JS, et al: Antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia: Outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med* 1989;87:540-546.
- Keene WE, Markum AC, Samadpour M: Outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* infections caused by commercial piercing of upper ear cartilage. *JAMA* 2004;291:981-985.
- Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB: Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:f 94-222.
- Obritsch MD, Fish DN, MacLaren R, et al: National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care units patients from 1993 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4606-4610.

### *Burkholderia cepacia*

- Elancock REW: Resistance mechanisms in *P. aeruginosa* and other nonfermentative gram negative bacteria. *Clin Infect Dis* 1998;27(Suppl 1):S93-S99.
- Walsh NM, Casano AA, Manangan LP, et al: Risk factors for *Burkholderia cepacia* complex colonization and infection among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2002;141:512-517.

### *Burkholderia mallei*

- Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory-acquired human glanders—Maryland, May 2000. *MMWR* 2000;49:532-535.
- Srinivasan A, Kraus CN, DeShazer D, et al: Glanders in a military research microbiologist. *N Engl J Med* 2001;345:256-258.

### *Burkholderia pseudomallei*

- Apisarnthanarak A, Anthanont P, Kiratisin P, et al: A Thai woman with fever and skin lesions. *Clin Infect Dis* 2005;40:988-989, 1053-1054.
- Currie BJ, Fisher DA, Anstey NM, et al: Melioidosis: Acute and chronic disease, relapse and re-activation. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:301-304.
- Low JGH, Quek AML, Sin YK, et al: Mycotic aneurysm due to *Burkholderia pseudomallei* infection: Case reports and literature review. *Clin Infect Dis* 2005;40:f93-198.

*Stenotrophomonas maltophilia*

Denton M, Rajgopal A, Mooney L, et al: *Stenotrophomonas maltophilia* contamination of nebulizers used to deliver aerosolized therapy to inpatients with cystic fibrosis. *J Hosp Infect* 2003;55:180-183.

Gulcan H, Kuzucu C, Durmaz R: Nosocomial *Stenotrophomonas maltophilia* cross-infection: Three cases in newborns. *Am J Infect Control* 2004;32:365-368.

Lanotte P, Cantagrel S, Mereghetti L, et al: Spread of *Stenotrophomonas maltophilia* colonization in a pediatric intensive care unit detected by monitoring tracheal bacterial carriage and molecular typing. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:1142-1147.

## Capítulo 203 ■ Tularemia (*Francisella tularensis*) Gordon E. Schutze y Richard F. Jacobs

La tularemia es una infección zoonótica causada por la bacteria gramnegativa *Francisella tularensis*. Es principalmente una enfermedad de los animales salvajes que suele transmitirse al ser humano de forma accidental\* a partir del contacto con insectos hematófagos o con animales salvajes o muertos. La enfermedad causada por *F. tularensis* puede manifestarse como diferentes síndromes clínicos, siendo el más común de ellos la aparición de una lesión ulcerativa en el sitio de inoculación acompañada de linfadenopatía regional o linfadenitis. También es un agente potencial de bioterrorismo (v. cap. 711).

**ETIOLOGÍA.** *F. tularensis*, el agente causal de la tularemia, es un cocobacilo gramnegativo pequeño, pleomórfico e inmóvil. Los dos biovars principales son *F. tularensis* biovar *tularensis* (Jellison tipo A) y *F. tula-*

*rensis* biovar *holartica* (Jellison tipo 13). El tipo A produce las enfermedades más graves en el ser humano y se encuentra con mayor frecuencia en América del Norte; el tipo B se puede encontrar en América del Norte, Europa y Asia, y produce una enfermedad menos virulenta. El tipo A se asocia con garrapatas y lagomorfos (es decir, conejos y liebres) y el tipo B con mosquitos, hámsteres y roedores, además del agua y los animales marinos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Desde el año 1990 hasta el año 2000 se declararon 1.368 casos de tularemia en 44 estados de Estados Unidos, con una media de 124 casos (rango: 86-193) por año (fig. 203-1). Los casos declarados por cuatro de los estados representan el 56% de todos los casos declarados de tularemia: Arkansas, 315 casos (23%); Missouri, 265 casos (19%); Dakota del Sur, 96 casos (7%) y Oklahoma, 90 casos (7%).

**Transmisión.** La tularemia se diferencia de las demás enfermedades zoonóticas por sus diferentes modos de transmisión. Un gran número de animales son reservorios de este microorganismo, que puede penetrar a través de las mucosas o de la piel intacta. La transmisión puede ocurrir por la picadura de garrapatas o de otros insectos infectados, por contacto con animales o con cadáveres de animales infectados, por consumir alimentos o agua contaminados, o por inhalación en los laboratorios. Sin embargo, el microorganismo no se transmite de persona a persona. En Estados Unidos los reservorios principales son los conejos y las garrapatas. La mayor parte de los casos de enfermedad debidos a los conejos se producen durante el invierno, mientras que los debidos a las picaduras de garrapata se producen durante los meses más cálidos (abril a septiembre). Las garrapatas que con mayor frecuencia sirven de vectores son *Amblyomma americanum* (garrapata Lone Star), *Dermacentor variabilis* (garrapata del perro) y *Dermacentor andersoni* (garrapata de los bosques). Estas garrapatas suelen alimentarse primero en roedores pequeños infectados y luego en el ser humano. La infección se transmite a través de la alimentación hematófaga realizada sobre un campo contaminado con heces.

**ETIOPATOGENIA.** La vía de entrada más común de las infecciones en el ser humano es a través de la piel o de las mucosas, bien a partir de la picadura de un insecto infectado, o a partir de abrasiones inaparentes. La inhalación o la ingestión de *F. tularensis* también pueden causar la infección. Para ello, se deben ingerir habitualmente más de 10<sup>6</sup> microorganismos.

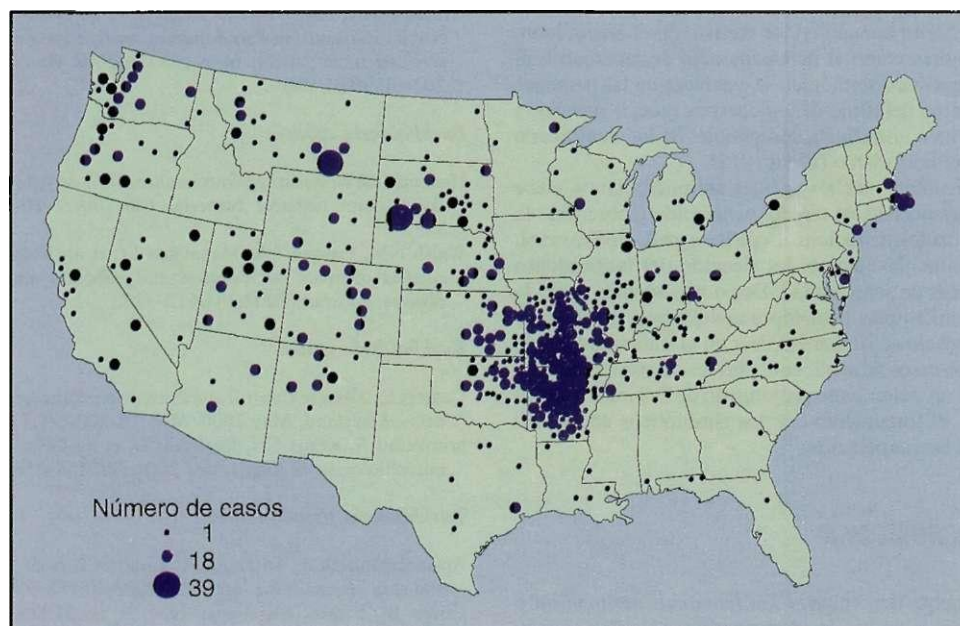


Figura 203-1. Casos de tularemia declarados en Estados Unidos entre los años 1990 y 2000, basado en los informes de 1.347 pacientes notificados residentes en el área continental inferior de Estados Unidos. En Alaska se declararon 10 casos en cuatro condados durante el mismo período. El tamaño de los círculos es proporcional al número de casos, con un rango que varía entre 1 y 39 casos. (De los Centers for Disease Control and Prevention: Tularemia-United States, 1990-2000. *MMWR* 2002;51:181-4.)

TABLA 203-1. Manifestaciones clínicas frecuentes de la tularemia en los niños

| SIGNO O SÍNTOMA      | FRECUENCIA (%) |
|----------------------|----------------|
| Linfadenopatía       | 96             |
| Fiebre (>38,3 °C)    | 87             |
| Úlcera/escara/pápula | 45             |
| Faringitis           | 43             |
| Mialgias/artralgias  | 39             |
| Náuseas/vómitos      | 35             |
| Hepatoesplenomegalia |                |

mos; pero basta con tan sólo 10 cuando se inhalan o se inyectan en la piel. A las 48-72 horas siguientes a la inyección cutánea, se puede observar una pápula eritematosa, hiperestésica o pruriginosa en la puerta de entrada. Esta pápula puede aumentar de tamaño y dar lugar a una úlcera de base negra seguida de una linfadenopatía regional. Una vez que *F. tularensis* alcanza los ganglios linfáticos, se puede multiplicar y formar granulomas. También se puede encontrar bacteriemia, y aunque se puede ver afectado cualquier órgano, la infección del sistema reticuloendotelial es la más frecuente.

La **inoculación conjuntiva** puede producir una infección ocular acompañada de linfadenopatía preauricular. La inhalación, la aerosolización o la propagación hematógena de los microorganismos pueden causar una neumonía. Una radiografía de tórax en estos pacientes puede revelar infiltrados dispersos más que áreas de consolidación. También se pueden encontrar derrames pleurales, en ocasiones hemáticos. En las infecciones pulmonares pueden encontrarse adenopatías mediastínicas y en las infecciones orofaríngeas los pacientes pueden desarrollar una linfadenopatía cervical. Se emplea el término tularemia tifoidea para describir los casos de septicemia grave con independencia del modo de transmisión o de la ruta de entrada.

La tularemia provoca en el huésped el desarrollo de una respuesta inmunitaria con producción de anticuerpos. Esta respuesta humoral no desempeña un papel principal en la lucha contra la infección. La respuesta inmunitaria celular es la encargada de contener y erradicar la infección. Esta suele generar una protección específica, por lo que las infecciones crónicas o la reinfección son improbables.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El período de incubación medio desde la infección hasta la aparición de los síntomas es variable, pero suele ser de unos 3 días (rango de 1-21 días). Es frecuente la aparición súbita de un cuadro febril con otros síntomas asociados (tabla 203-1). En la exploración física pueden encontrarse linfadenopatías, hepatoesplenomegalia o lesiones cutáneas como el eritema multiforme o el eritema nudoso. Alrededor del 20% de los pacientes puede desarrollar un exantema maculopapuloso generalizado que en ocasiones se convierte en pustuloso. Esas manifestaciones clínicas de la tularemia se han dividido en varios síndromes (tabla 203-2).

Las dos formas de tularemia diagnosticadas con mayor frecuencia en los niños son la **enfermedad glandular y ulceroglandular**. Los ganglios linfáticos afectados con mayor frecuencia son el ganglio auricular posterior o el cervical, como consecuencia de una picadura de garrapata en la cabeza o cuello. Las úlceras, en caso de existir, se localizan en la puerta de entrada, son críptomas y dolorosas, pueden durar 1-3 sema-

ñas y se acompañan de una linfadenopatía regional. Los ganglios linfáticos poseen un tamaño variable de 0,5-10 cm y aparecen aislados o en grupos. Pueden fluctuar y drenar espontáneamente, pero la mayoría se resuelven por lo general sin tratamiento. En un 25-30% de los casos se ha descrito la supuración tardía de los ganglios afectados a pesar de un correcto tratamiento. El estudio del material de drenaje de los ganglios linfáticos suele ser un material necrótico estéril.

La **neumonía** causada por *F. tularensis* suele presentarse en forma de infiltrados parenquimatosos variables que no responden al tratamiento con antibióticos P-lactámicos. Se han descrito casos de infecciones adquiridas tras la inhalación del microorganismo en trabajadores de laboratorio durante su manipulación. Estas infecciones poseen una mortalidad relativamente elevada. También se puede producir una neumonía a partir de la inhalación de aerosoles formados durante las actividades agrícolas que puedan verse afectadas por la contaminación con roedores (p. ej., la recolección del heno o la trilla), o durante la destrucción de los cadáveres de los animales con máquinas cortacéspedes. También pueden encontrarse infiltrados parenquimatosos dispersos en otras formas de tularemia. Las alteraciones observadas con mayor frecuencia en las radiografías de tórax son los infiltrados segmentarios dispersos, la adenopatía hilar y los derrames pleurales. Los pacientes también pueden presentar tos no productiva, disnea o dolor torácico de tipo pleurítico.

La **tularemia orofaríngea** se produce tras el consumo de carne poco cocinada o de agua contaminada. Este síndrome se caracteriza por faringitis aguda, con o sin amigdalitis, y adenitis cervical. Las amígdalas infectadas pueden aumentar de tamaño y cubrirse de una membrana blanco-amarillenta similar a las membranas que se observan en la difteria. También puede producirse una afectación gastrointestinal que suele presentarse como una diarrea leve e inexplicable, pero que puede progresar a una enfermedad mortal, rápidamente fulminante.

La **tularemia oculoglandular** es un tipo de infección poco frecuente cuya vía de entrada es la conjuntiva. La forma de llegada más frecuente de los microorganismos a la conjuntiva suele ser por medio del contacto con los dedos contaminados u a través de restos de insectos. La conjuntiva aparece dolorosa e inflamada y presenta nodulos amarillentos y ulceraciones puntiformes. El **síndrome oculoglandular de Parinaud** consiste en la aparición de una conjuntivitis purulenta asociada a una linfadenopatía submandibular o preauricular ipsilateral.

La **tularemia tifoidea** suele asociarse con inóculos grandes del microorganismo y se presenta con fiebre, cefaleas y signos o síntomas de endotoxemia. Los pacientes por lo general se encuentran gravemente enfermos y los síntomas simulan a los de otras formas de sepsis. Los facultativos que trabajen en áreas donde la tularemia sea endémica deben sospechar esta enfermedad ante todo niño que se encuentre enfermo de gravedad.

**DIAGNÓSTICO.** La historia clínica y la exploración física del paciente pueden sugerir el diagnóstico de tularemia, en especial si el paciente ha visitado o vive en una región donde la enfermedad sea endémica. El antecedente de una exposición a animales o a garrapatas es especialmente útil. Las pruebas hematológicas no son diagnósticas. Los resultados de los frotis y de los cultivos rutinarios son positivos en tan sólo un 10% de los casos. En los laboratorios de microbiología, *F. tularensis* puede cultivarse en agar sangre con glucosa y cisteína, pero debe advertirse al personal del laboratorio para que emplee la protección adecuada y así evitar la infección, si se intenta dicho cultivo.

El diagnóstico de tularemia suele establecerse con más frecuencia mediante el empleo de una prueba de aglutinación sérica, estándar y muy fiable. En la prueba estándar de aglutinación en tubo, un título único >1:160 en un paciente con una historia y una exploración física compatibles puede establecer el diagnóstico. También es diagnóstica una elevación cuádruple del título en muestras séricas obtenidas con una separación de 2-3 semanas entre sí. En las fases tempranas de la infección se pueden obtener resultados serológicos falsos negativos y hasta un 30% de los casos precisan más de 3 semanas antes de arrojar un resultado positivo. Los pacientes, una vez infectados, mantienen un resultado positivo en la prueba de aglutinación (de 1:20 a 1:80) que puede persistir durante el resto de la vida.

Otros métodos diagnósticos disponibles incluyen una prueba de microaglutinación, un análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas, un análisis de orina para detectar antígenos de tularemia y la reacción en cadena de la polimerasa. Estas técnicas pueden resultar más populares en

TABLA 203-2. Síndromes clínicos producidos por la tularemia en niños

| SÍNDROME        | FRECUENCIA (%) |
|-----------------|----------------|
| Ulceroglandular | 45             |
| Glandular       | 25             |
| Neumonía        | 14             |
| Orofaringeo     | 4              |
| Oculoglandular  | 2              |
| Tifoideo        | 2              |
| Otros*          | 6              |

\*Incluye meningitis, pericarditis, hepatitis, peritonitis, endocarditis, osteomielitis

el futuro, pero en la actualidad poseen un papel limitado a la hora de establecer el diagnóstico de tularemia.

**Diagnóstico diferencial.** El diagnóstico diferencial de la tularemia ulceroglandular o glandular incluye la enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), la mononucleosis infecciosa, el síndrome de Kawasaki, la linfadenopatía causada por *Staphylococcus aureus*, estreptococos del grupo A, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, micobacterias no tuberculosas o *Sporothrix schenckii*, la peste, el carbunco, la melioidosis y la fiebre por mordedura de rata. La enfermedad oculoglandular también puede deberse a otros agentes infecciosos como *B. henselae*, *Treponema pallidum*, *Coccidioides immitis*, virus del herpes simple, adenovirus y las bacterias responsables de las conjuntivitis purulentas. En la tularemia orofaríngea deben descartarse las mismas enfermedades causantes de la enfermedad ulceroglandular/glandular, así como las infecciones por citomegalovirus, herpes simple, adenovirus y otros virus y bacterias. La neumonía tularémica debe diferenciarse de la producida por los demás microorganismos no sensibles a fj-lactámicos, como *Mycoplasma*, *Chlamydia*, micobacterias, hongos y rickettsias. La tularemia tifoidea debe ser diferenciada de otras formas de sepsis, así como de la fiebre entérica (fiebre tifoidea y paratifoidea) y de la brucelosis.

**TRATAMIENTO.** Todas las cepas de *F. tularensis* son sensibles a la gentamicina y a la estreptomina. La gentamicina (5 mg/kg/24 horas, divididos 2-3 veces al día, por vía i.v. o i.m.) se ha convertido en el fármaco de elección para el tratamiento de la tularemia en los niños, debido en parte a la disponibilidad limitada de la estreptomina (30-40 mg/kg/24 horas, divididos en 2 dosis al día, por vía i.m.) y al menor número de efectos adversos producidos por la gentamicina. El tratamiento se mantiene por lo general durante 7-10 días, pero en los casos leves 5-7 días pueden ser suficientes. En el pasado se empleaban el cloranfenicol y las tetraciclinas, pero la elevada tasa de recaídas ha limitado su empleo en los niños. Los datos iniciales sugerían que *F. tularensis* era sensible a las cefalosporinas de tercera generación (p. ej., cefotaxima, ceftriaxona), pero la práctica clínica demuestra lo contrario. Las quinolonas son activas frente a *F. tularensis*, y han sido empleadas como tratamiento de las formas más leves de tularemia, causadas por el biovar europeo *F. tularensis* biovar *holartica*. Se necesitan más datos antes de que pueda recomendarse el tratamiento con quinolonas en las infecciones causadas por el biovar más frecuentemente encontrado en América del Norte, *F. tularensis* biovar *tularensis*.

La mejoría del cuadro clínico suele observarse a las 24-48 horas tras iniciar el tratamiento, y las recaídas son poco frecuentes cuando el fármaco empleado es la gentamicina o la estreptomina. Los pacientes en los que no se instaura un tratamiento precoz pueden responder más lentamente al tratamiento antimicrobiano. A pesar de un tratamiento adecuado, se puede encontrar supuración tardía de los ganglios linfáticos afectados, pero por lo general se trata de material estéril.

**PRONÓSTICO.** El retraso del diagnóstico y de la instauración del tratamiento se asocia con un mal pronóstico, mientras que con una detección precoz y un rápido inicio del tratamiento, los casos mortales son excepcionales. La mortalidad de la tularemia en conjunto es menor del 1%, aunque en los casos graves no tratados (p. ej., neumonía, enfermedad tifoidea) puede ser de hasta un 30%.

**PREVENCIÓN.** La prevención de la tularemia se basa en evitar la exposición. Los niños que vivan en regiones donde las garrapatas sean endémicas, deben ser educados para evitar las zonas infestadas de garrapatas, y las familias deben establecer planes para el control de las garrapatas tanto en el medio ambiente inmediato como en sus mascotas domésticas. En las zonas infestadas por garrapatas se debe vestir ropa de protección y, más importante aún, se debe examinar a los niños con frecuencia durante su permanencia en estas áreas infestadas y con posterioridad a la misma en búsqueda de garrapatas. Se pueden emplear repelentes de aplicación tópica como el N-N-diethyl-M-toluamida (DEET), pero se han descrito casos de reacciones sistémicas tras una aplicación incorrecta en los lactantes más pequeños. La medida más prudente consiste en no exponer a los lactantes pequeños a regiones donde las garrapatas sean endémicas. En caso de emplear productos que contengan DEET, se deben usar en pequeñas cantidades sobre la piel expuesta, evitando las manos y la cara. El repelente debe eliminarse por completo tan pronto como se

abandone la región de alto riesgo. Los repelentes para la ropa que emplean permetrina resultan un complemento adicional eficaz al uso de ropa protectora. Si se descubre alguna garrapata en la piel del niño, se deben utilizar unas pinzas para extraerla en bloque, limpiando la piel antes y después.

También se debe enseñar a los niños que no deben jugar con animales enfermos o muertos, en especial con perros o gatos y que deben utilizar guantes durante la limpieza de los animales. Existe una vacuna para los adultos con profesiones de alto riesgo (p. ej., veterinarios), pero su empleo no está indicado en los niños. No existen antibióticos efectivos para la quimioprofilaxis y tampoco se deben emplear antibióticos después de una exposición.

Centers for Disease Control and Prevention: Tularemia—United States, 1990-2000. *MMWR* 2002;51:181-184.

Centers for Disease Control and Prevention: Tularemia associated with a hamster bite, Colorado 2004. *MMWR* 2005;53:1202-1203.

Centers for Disease Control and Prevention: Tularemia transmitted by insect bites, Wyoming, 2001-2003. *MMWR* 2005;54:170-173.

Dennis D<sup>3</sup>, Inglesby TV, Henderson DA, et al: Tularemia as a biological weapon. *JAMA* 2001;281:2763-2773.

Johansson A, Berglund L, Gotheffors L, et al: Ciprofloxacin for treatment of tularemia in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:449-453.

Robert JR, Reigart JR: Does anything beat DEET? *Pediatr Ann* 2004;33:443-453.

Tärnvik A, Priebe HS, Grunow R: Tularemia in Europe: An epidemiological overview. *Scand J Infect Dis* 2004;36:350-355.

## Capítulo 204 ■ *Brucella*

Gordon E. Schutze y Richard F. Jacobs

La brucelosis humana, causada por microorganismos del género *Brucella*, sigue representando un grave problema de salud pública a nivel mundial. El ser humano es un huésped accidental que adquiere esta enfermedad zoonótica a través del contacto directo con un animal infectado, o por el consumo de productos de dicho animal. Aunque la brucelosis se considera un riesgo laboral en los adultos que trabajan con ganado, en los niños la mayor parte de los casos se originan a partir de los alimentos y se asocian al consumo de productos lácteos no pasteurizados. También es un posible agente de bioterrorismo (v. cap. 711).

**ETIOLOGÍA.** Los microorganismos que con mayor frecuencia producen enfermedades en el ser humano son *Brucella abortus* (vaca), *B. melitensis* (cabra/oveja), *B. suis* (cerdo) y *B. canis* (perro). Se trata de cobacilos gramnegativos pequeños, inmóviles, no formadores de esporas y aerobios. Sus requerimientos de cultivo son muy exigentes, aunque pueden crecer en varios medios de cultivo de laboratorio, entre los que se incluyen el agar sangre y el agar chocolate. Se debe poner sobre aviso al laboratorio para que mantengan los cultivos más de 21 días y asegurar así el crecimiento en caso de que se sospeche el microorganismo.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Gracias a la mejora de las condiciones sanitarias, la brucelosis ha pasado a ser infrecuente en los países industrializados. No obstante, es una enfermedad de distribución mundial, con una mayor prevalencia en los países de la cuenca del Mediterráneo, en el Golfo Árabe, en el subcontinente indio y en ciertas regiones de México, América Central y América del Sur. En los países industrializados, la exposición a animales infectados por motivos profesionales o de recreo es un factor de riesgo destacado para la adquisición de la enfermedad. En Estados Unidos, el 50% de los casos corresponde a California y Texas. Entre los niños, sin embargo, un factor de riesgo importante para el desarrollo de la enfermedad es residir en áreas geográficas donde



*B. melitensis* sea endémica. En estas regiones, el empleo de leche no pasteurizada de cabras o camellos en la alimentación de los niños puede conducir al desarrollo de la brucelosis. Por tanto, el antecedente de un viaje a una región endémica o el consumo de comidas exóticas o leche o productos lácteos no pasteurizados pueden ser pistas importantes para el diagnóstico de la brucelosis humana.

**ETIOPATOGENIA.** Entre las rutas de infección de estos microorganismos se encuentra la inoculación a través de heridas o abrasiones cutáneas, la inoculación a través de los fondos de saco conjuntivales, la inhalación de aerosoles infecciosos o la ingestión de carne o productos lácteos contaminados. El riesgo de infección depende del estado nutricional e inmunitario del huésped, de la ruta de inoculación y de las especies de *Brucella*. Por razones que se desconocen, *B. melitensis* y *B. mis* suelen ser más virulentas que *B. abortus* o *B. canis*.

El factor de virulencia principal de *Brucella* parece ser su pared celular de lipopolisacáridos. Las cepas que poseen lipopolisacáridos lisos son más virulentas y presentan una mayor resistencia a ser destruidas por los leucocitos polimorfonucleares. Las brúcelas son patógenos intracelulares facultativos que pueden sobrevivir y replicarse en el interior de las células fagocíticas mononucleares (monocitos, macrófagos) del sistema reticuloendotelial. Aunque *Brucella* es quimiotáctica para los leucocitos, éstos son menos eficaces en la destrucción de los microorganismos en comparación con otras bacterias, a pesar de la ayuda de factores séricos como el complemento.

Los microorganismos que no son fagocitados por los leucocitos son ingeridos por los macrófagos y se localizan en el interior del sistema reticuloendotelial del hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, dando lugar a la formación de granulomas. Se producen anticuerpos dirigidos contra los lipopolisacáridos y otros antígenos de la pared celular, que facilitan el diagnóstico y probablemente intervengan en el desarrollo de la inmunidad a largo plazo. El factor fundamental para la recuperación de la infección parece ser el desarrollo de una respuesta mediada por células que produce la activación de los macrófagos y favorece la destrucción intracelular. De forma específica, los linfocitos T sensibilizados liberan citocinas (p. ej., interferón- $\gamma$  y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) que activan a los macrófagos y aumentan su capacidad de destrucción intracelular.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La brucelosis es una enfermedad sistémica que puede ser muy difícil de diagnosticar en los niños sin antecedentes de exposición a alimentos o animales infectados. Los síntomas pueden ser agudos o insidiosos y por lo general son inespecíficos, comenzando 2-4 semanas después de la inoculación. Aunque las manifestaciones clínicas son variables, en casi todos los pacientes puede encontrarse la tríada clásica de la enfermedad consistente en fiebre, artralgia/artritis y hepatoesplenomegalia. Algunas personas presentan fiebre de origen desconocido. Otros síntomas asociados son dolor abdominal, cefalea, diarrea, exantema, diaforesis nocturna, debilidad/fatiga, vómitos, tos y faringitis. Es frecuente que los niños se nieguen a comer o a sostener peso y que presenten hipotonía o retraso del crecimiento. A excepción de la hepatoesplenomegalia y la artritis, el resto de la exploración física es anodina. El patrón de fiebre puede ser muy variable y prácticamente cualquier órgano o tejido puede verse afectado.

En caso de encontrar alteraciones en la exploración física, se suele tratar con frecuencia de afecciones óseas o articulares, siendo las articulaciones más frecuentemente afectadas la articulación sacroilíaca, las caderas, las rodillas y los tobillos. Aunque los pacientes con brucelosis pueden padecer cefalea, falta de atención y depresión, en tan sólo un 1% de los casos se observa invasión del sistema nervioso. También se han descrito infecciones neonatales y congénitas producidas por estos microorganismos, transmitidas por vía transplacentaria, a partir de la lactancia materna o a través de transfusiones de sangre. Los signos y síntomas asociados con esta infección son muy vagos y no son patognomónicos.

**DIAGNÓSTICO.** Los análisis de laboratorio practicados de rutina en la sangre no resultan útiles. Puede haber trombocitopenia, neutropenia o pancitopenia. En cambio, una historia de exposición a animales o la ingesta de productos lácteos no pasteurizados pueden resultar de mayor utilidad. El diagnóstico definitivo se establece tras el aislamiento del microorganismo en sangre, médula ósea u otros tejidos. Aunque los siste-

mas de cultivo automatizados y el empleo de métodos de centrifugación-lisis hayan reducido el tiempo de aislamiento del microorganismo de semanas a días, es prudente poner sobre aviso al laboratorio de microbiología clínica de la sospecha de una brucelosis. El aislamiento de los microorganismos a partir de un hemocultivo aun puede requerir 4 semanas. Se recomienda interpretar con precaución los resultados de los sistemas de identificación bacterianos automatizados, porque algunas cepas han sido confundidas con otros microorganismos gramnegativos (p. ej., *Haemophilus influenzae* tipo b).

En ausencia de resultados positivos de los cultivos, existen varias pruebas serológicas para el diagnóstico de la brucelosis. La prueba de aglutinación sérica (SAT) es la más utilizada y detecta anticuerpos contra *B. abortus*, *B. melitensis* y *B. suis*. Esta prueba no detecta anticuerpos frente a *B. canis* porque este microorganismo carece del lipopolisacárido liso. Con un solo título no se puede hacer un diagnóstico, pero la mayor parte de los pacientes con infecciones agudas presentan títulos  $>1:160$ . En las fases tempranas de la enfermedad se pueden encontrar títulos bajos, por lo que se requiere el estudio del título de anticuerpos durante la fase aguda y la de convalecencia para confirmar el diagnóstico. La cantidad total de IgG se mide tras el tratamiento del suero con 2-mercaptoetanol, ya que los pacientes con infección activa presentan una respuesta de IgM e IgG y la SAT mide la cantidad total de anticuerpos aglutinantes. Este fraccionamiento es importante para determinar la significación del título de anticuerpos, porque pueden encontrarse niveles séricos bajos de IgM durante semanas o meses después de que la infección haya recibido tratamiento. Se debe recordar que todos los resultados de las pruebas serológicas han de interpretarse en función de la historia y la exploración física del paciente. Pueden producirse resultados falsos positivos debido a anticuerpos que reaccionan de forma cruzada frente a otros microorganismos gramnegativos como *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis* y *Vibrio cholerae*. Además, el efecto prozona puede producir un resultado falso negativo en presencia de títulos elevados de anticuerpos. Para evitar estas interferencias, debe diluirse el suero que está siendo investigado a  $>1:320$ .

Entre las pruebas diagnósticas más novedosas, el inmunoanálisis enzimático parece ser el método más sensible de detección de los anticuerpos anti *Brucella*. Los métodos de análisis de la reacción en cadena de la polimerasa también se encuentran disponibles, pero en la actualidad la mayoría se limitan al ámbito de la investigación.

**Diagnóstico diferencial.** La brucelosis puede confundirse con otras enfermedades infecciosas como la tularemia, la enfermedad por arañazo de gato, la fiebre tifoidea o infecciones fúngicas como la histoplasmosis, blastomicosis o la coccidioidomicosis. Las infecciones causadas por *Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias atípicas, rickettsias y *Yersinia* pueden presentarse con una clínica similar a la brucelosis.

**TRATAMIENTO.** Muchos agentes antimicrobianos son activos in vitro contra las distintas especies de *Brucella*, pero la eficacia clínica no siempre se correlaciona con estos resultados. La doxiciclina es el agente antimicrobiano más útil, y su combinación con un aminoglucósido se asocia con la tasa de recaída más baja (tabla 204-1). La ineficacia del tratamiento con fármacos p-lactámicos, incluidas las cefalosporinas de tercera generación, puede deberse a la naturaleza intracelular del microorganismo. Para erradicar la infección por *Brucella* se requieren fármacos que provoquen su destrucción intracelular. De modo similar, resulta evidente que la clave para prevenir recaídas de la enfermedad consiste en mantener el tratamiento durante un período prolongado. La recaída se confirma tras el aislamiento de *Brucella* semanas a meses después de haber finalizado el tratamiento y no suele asociarse a resistencias a los antibióticos.

El inicio del tratamiento anti microbiano puede precipitar una reacción de tipo Jarisch-Herxheimer, debido según parece, a la gran carga antigénica, pero no suele ser lo suficientemente grave como para necesitar un tratamiento con corticoides.

**PRONÓSTICO.** Antes del uso de los antibióticos, el curso de la brucelosis era a menudo prolongado y podía desencadenar la muerte. Desde la institución de un tratamiento específico, la mayor parte de las muertes en los casos complicados se deben a la afectación sistémica de ciertos órganos (p. ej., endocarditis). El pronóstico es excelente si el tratamiento específico se mantiene durante un período de tiempo prolongado (v. tabla 204-1).

TABLA 204-1. Tratamiento recomendado en la brucelosis

| EDAD Y ENFERMEDAD                       | ANTIBIOTICO                 | DOSIS  | VIA       | DURACIÓN    |
|---|-----------------------------|--|-----------|-------------|
| >8 años                                 | Doxiciclina                 | 2-4 mg/kg/día; máximo 200 mg/día   | v.o.      | 4-6 semanas |
|   | + Rifampicina               | 15-20 mg/kg/día; máximo 600-900 mg/día                                       | v.o.      | 4-6 semanas |
|   | Alternativa:<br>Doxiciclina | 2-4 mg/kg/día; máximo 200 mg/día   | v.o.      | 4-6 semanas |
|   | + Estreptomicina            | 20-30 mg/kg/día; máximo 1 g/día  | i.m.      | 1-2 semanas |
|   | o Gentamicina               | 3-5 mg/kg/día  | i.m./i.v. | 1-2 semanas |
| <8 años                                 | TMP-SMZ                     |  | v.o.      | 4-6 semanas |
|   | + Rifampicina               | TMP (10 mg/kg/día; máximo 480 mg/día) y SMZ (50 mg/kg/día; máximo 2,4 g/día) | v.o.      | 4-6 semanas |
| Meningitis, osteomielitis, endocarditis | Doxiciclina                 | 15-20 mg/kg/día  | v.o.      | 4-6 meses   |
|   | + Gentamicina               | 2-4 mg/kg/día  | i.v.      | 1-2 semanas |
|   | + Rifampicina               | 3-5 mg/kg/día  |           | 4-6 meses   |
|   |                             | 15-20 mg/kg/día; máximo 600-900 mg/día                                       |           |             |

**PREVENCIÓN.** La prevención de la brucelosis se basa en la erradicación eficaz del microorganismo del ganado vacuno, caprino, porcino, así como de otros animales. Otro aspecto preventivo destacado consiste en la pasteurización de la leche y de los productos lácteos empleados para el consumo humano. En la actualidad no existe ninguna vacuna para su empleo en los niños, por lo que la educación de la sociedad sigue siendo un aspecto esencial en la prevención de esta enfermedad.

- Al-Kharfy TM: Neonatal brucellosis and blood transfusion: Case report and review of the literature. *Ann Trop Pediatr* 2001;21:349-352.
- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, et al: Brucellosis. *N Engl J Med* 2005;352:2325-2336.
- Patt HA, Feigin KD: Diagnosis and management of suspected cases of bioterrorism: A pediatric perspective. *Pediatrics* 2002;109:685-692.
- Solera J, Geijo P, Largo J, et al: A randomized, double-blind study to assess the optimal duration of doxycycline treatment for human brucellosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1776-1782.
- Troy SB, Hickman FS, Davis GF: Brucellosis in San Diego—Epidemiology and species-related differences in acute clinical presentations. *Medicine* 2005;84:174-187.
- Tsoha M, Drakonaki S, Messaritaki A, et al: Clinical features, complications and treatment outcome of childhood brucellosis in central Greece. *J Infect* 2002;44:257-262.
- Yildirmak Y, Palando-A, Telhan L, et al: Bone marrow hypoplasia during *Brucella* infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:63-64.

pregnación argéntica (Dieterle o Warthin-Starry) o con la tinción de Giménez. Los frotis teñidos de *Legionella pneumophila* obtenidos a partir del crecimiento de colonias se parecen a *Pseudomonas*. A diferencia del resto de las especies de *Legionella*, *L. miedaei* es ácido-alcohol resistente. Aunque hoy en día se han identificado más de treinta especies del género, la mayor parte de las infecciones clínicas (90%) están causadas por *L. pneumophila*, y la mayoría de las restantes se deben a *L. miedaei*, *L. hoemanli*, *L. dumoffii* y *L. longbeachae*.

Los microorganismos son exigentes y precisan L-cisteína, ion férrico y α-cetoácidos para su crecimiento. Las colonias se desarrollan en 3-5 días en un medio de agar lamponado con extracto de levadura y carbón vegetal, que puede contener antibióticos seleccionados con el fin de inhibir el sobrecrecimiento de otros microorganismos. *Legionella* pocas veces crece en los medios de cultivo rutinarios.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El agua dulce (p. ej., lagos, arroyos, aguas termales contaminadas o agua potable) constituye el reservorio medioambiental de *Legionella* en la naturaleza. La neumonía invasiva (enfermedad de los legionarios) se relaciona con la exposición a agua potable o a aerosoles contaminados con la bacteria. El crecimiento de *Legionella* se ve favorecido en el agua caliente, por lo que la exposición a fuentes de agua caliente es un factor de riesgo importante para contraer la enfermedad. *Legionella* son parásitos intracelulares facultativos y crecen en el interior de los protozoos presentes en las biopelículas de material orgánico o inorgánico del interior de las tuberías o de los tanques de almacenamiento de agua, así como en el interior de otras especies bacterianas. Los casos esporádicos de enfermedad de los legionarios extrahospitalaria pueden atribuirse a la contaminación del agua potable en el entorno local del paciente. Los factores de riesgo para la adquisición de una neumonía esporádica en el ámbito de una comunidad incluyen el suministro de agua no municipal, las reparaciones del sistema de tuberías o una baja temperatura en los calentadores de agua, que facilita el crecimiento de las bacterias o conduce a la liberación en el agua potable de un bolo de biopelícula que contiene *Legionella*. El modo de transmisión puede ser por medio de la inhalación de aerosoles o por aspiración. Los brotes de la enfermedad de los legionarios se asocian con la presencia de protozoos en la fuente hídrica implicada. Se cree que la replicación en el interior de estas células eucariotas amplifica y mantiene la población de *Legionella* en el interior del sistema de distribución del agua potable. Los brotes de neumonía extrahospitalaria y algunos brotes nosocomiales se deben a fuentes comunes, entre las que se incluyen los calentadores de agua potable caliente, las torres de refrigeración, los condensadores por evaporación, las piscinas de hidromasaje, los humidificadores y los nebulizadores. La enfermedad de los legionarios y la fiebre de Pontiac asociadas a viajes cada vez aparecen con más frecuencia en brotes extensos.

Las infecciones de adquisición hospitalaria se relacionan más a menudo con el agua potable. La exposición al agente infeccioso puede ocurrir

## Capítulo 205 ■ *Legionella* Lucy Tompkins

La legionelosis comprende la enfermedad de los legionarios (neumonía), otras infecciones invasivas extrapulmonares y una enfermedad aguda similar a la gripe conocida como fiebre de Pontiac. A diferencia de los síndromes asociados con la forma invasiva de la enfermedad, la fiebre de Pontiac es una enfermedad autolimitada que se produce tras la exposición a aerosoles y puede representar una respuesta tóxica o de hipersensibilidad frente a *Legionella*.

**ETIOLOGÍA.** Las legionélicas son bacilos gramnegativos aerobios, no encapsulados y no formadores de esporas. En los frotis realizados a partir de muestras clínicas se observa una tinción de Gram débil. En las muestras tisulares los microorganismos se observan mejor mediante im-

a través de dos mecanismos principales: 1) la aspiración de los microorganismos ingeridos que contaminan el agua del grifo, incluidos aquellos vehiculizados a través de la alimentación gástrica y 2) los aerosoles que se forman en las duchas y en los lavabos. La legionelosis extrapulmonar puede producirse a partir de la contaminación de las heridas de origen quirúrgico o traumático con agua del grifo. A diferencia de la enfermedad de los legionarios, los brotes de fiebre de Pontiac se producen tras la exposición a los aerosoles que se generan en las bañeras de hidromasaje, en los humidificadores ultrasónicos y en los sistemas de ventilación.

En adultos, la incidencia de casos esporádicos de enfermedad de los legionarios de adquisición en la comunidad, causados por *L. pneumophila*, se estima en 7-20 casos/100.000 habitantes/año. Las infecciones por *Legionella* no poseen un ritmo estacional pero sí muestran variaciones geográficas. Alrededor de un 0,5-5% de la población expuesta a una fuente común desarrolla la neumonía, mientras que la tasa de ataque en los brotes de fiebre de Pontiac es muy elevada (85-100%). Un amplio estudio comunitario realizado en adultos ha revelado que *Legionella* produce el 3% de los casos de neumonía. En conjunto, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* y *L. pneumophila* causaron el 10-38% de todos los casos de neumonías. Por tanto, las pautas terapéuticas actuales para el tratamiento de la neumonía extrahospitalaria recomiendan el tratamiento empírico con macrólidos o quinolonas.

El número de casos de enfermedad de los legionarios en los niños hospitalizados con neumonía, estimados mediante la seroconversión frente a *L. pneumophila*, fue muy bajo. La neumonía extrahospitalaria se produce con más frecuencia en los niños mayores de 4 años. La mayor parte de las infecciones nosocomiales se han declarado en forma de casos clínicos, por lo que la incidencia verdadera de la enfermedad en los niños es desconocida. El número de casos de infección nosocomial en los adultos es difícil de determinar, porque muchos laboratorios de los hospitales no realizan cultivos para aislar *Legionella*. La legionelosis de adquisición hospitalaria en los niños se asocia con factores de riesgo clínicos y con la exposición medioambiental. En los niños, sanos la adquisición de anticuerpos frente a *L. pneumophila* a lo largo del tiempo puede reflejar una infección subclínica, una enfermedad respiratoria leve o una reacción cruzada con anticuerpos frente a otras especies de bacterias.

**ETIOPATOGENIA.** Aunque se puede cultivar *Legionella* en medios artificiales, el ambiente intracelular de las células eucariotas ofrece las condiciones óptimas para su crecimiento. El género *Legionella* está compuesto por microorganismos que son parásitos intracelulares facultativos de las células eucariotas. En la naturaleza la bacteria se replica en el interior de protozoos que habitan en el agua dulce. En el ser humano la célula objetivo es el macrófago alveolar, aunque también pueden ser invadidos otros tipos celulares. Después de entrar en la célula, las cepas virulentas de *L. pneumophila* estimulan la formación de un fagosoma especial que permite la continuación de la replicación bacteriana. El fagosoma está constituido por componentes del retículo endoplásmico y escapa a la vía degradativa lisosómica. El crecimiento en el interior de los macrófagos es tal que termina con la destrucción de los mismos, seguida de la reinfección de nuevas células, hasta que dichas células consiguen activarse y son capaces de destruir a los microorganismos intracelulares. La infección pulmonar aguda y grave provoca una respuesta inflamatoria necrótica aguda que se acompaña de una mayor presencia bacteriana en el espacio extracelular. Posteriormente, la activación de los macrófagos y de otras respuestas inmunitarias produce una intensa infiltración tisular por macrófagos que contienen bacterias en su interior. Esto consigue, en última instancia, el control de la replicación bacteriana y la destrucción del microorganismo. El tratamiento con corticoides representa un riesgo de infección elevado por interferir con el funcionamiento de los linfocitos T y de los macrófagos. Aunque la enfermedad de los legionarios puede aparecer en personas sanas inmunocompetentes, las que tienen defectos de la inmunidad celular presentan un riesgo de infección. Al igual que en otras enfermedades causadas por microorganismos intracelulares facultativos, el pronóstico depende en gran medida de las respuestas específicas e inespecíficas del huésped, sobre todo de los macrófagos y de las respuestas de los linfocitos T.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En un principio se creyó que la enfermedad de los legionarios producía un síndrome clínico denominado neumonía atípica que se asociaba con signos y síntomas extrapulmona-

res, como diarrea, hyponatremia, hipofosfatemia, alteración de las pruebas de función hepática, confusión e insuficiencia renal. Aunque algunos pacientes pueden presentar las manifestaciones clásicas de la enfermedad, la infección por *Legionella* suele producir una neumonía que es indistinguible de la producida por otros patógenos. Los síntomas de presentación más comunes son fiebre, tos y dolor torácico. La tos puede ser no productiva o bien productiva, asociada a un esputo purulento. Aunque las radiografías de tórax mostraban el clásico patrón de infiltración alveolar rápidamente progresivo, en los casos menos corrientes el patrón radiológico puede ser muy variable, incluyendo la aparición de sombras de aspecto tumoral, infiltrados nodulares, infiltrados uni o bilaterales y cavitación. La cavitación no suele observarse en los pacientes inmunocompetentes. Este cuadro clínico se asemeja mucho al causado por *Streptococcus pneumoniae*. Aunque la enfermedad de los legionarios no suele cursar con derrame pleural, su frecuencia de aparición es tan variable que ni su presencia ni su ausencia resultan útiles para realizar un diagnóstico diferencial. Si aparece derrame pleural debe obtenerse una muestra de líquido pleural para su cultivo.

Ciertas características clínicas resultan de utilidad para diferenciar la neumonía por *Legionella* de otras causas de neumonía. La neumonía causada por *Legionella* produce una enfermedad febril de comienzo agudo, con un patrón radiológico de infiltración alveolar ocupante y ausencia de respuesta a los antibióticos fj-lactámicos de amplio espectro (penicilinas y cefalosporinas) o aminoglucósidos.

Un 5-10% de los casos de enfermedad de los legionarios se asocia con la infección concomitante por otros patógenos, por lo que el aislamiento en los cultivos de otros agentes infecciosos pulmonares no excluye el diagnóstico de legionelosis.

Los casos declarados de neumonía nosocomial por *Legionella* en los niños presentan un comienzo rápido, temperatura superior a 38,5 °C, tos, dolor torácico de tipo pleurítico y disnea en la mayoría de los casos. También es frecuente encontrar dolor abdominal, cefalea y diarrea. Las radiografías de tórax revelan consolidaciones lobares o infiltrados bilaterales difusos y derrames pleurales. Los síntomas no responden al tratamiento con antibióticos fj-lactámicos o aminoglucósidos.

Los factores de riesgo de padecer la enfermedad de los legionarios en los adultos incluyen las enfermedades pulmonares crónicas (p. ej., tabaquismo, bronquitis), la edad avanzada, la diabetes, la insuficiencia renal, la inmunosupresión asociada al trasplante de órganos, el tratamiento con corticoides y los episodios de aspiración pulmonar. El número de casos declarados de enfermedad de los legionarios extrahospitalaria en la población infantil es pequeño. Entre sus factores de riesgo se encuentran la inmunosupresión, en especial el tratamiento corticoideo, junto a la exposición a una fuente de agua potable contaminada. También se han declarado casos de infección en niños con enfermedades pulmonares crónicas no asociados a deficiencias inmunitarias, pero es muy infrecuente encontrar infecciones en niños que carezcan de factores de riesgo. Los modos de transmisión de la enfermedad extrahospitalaria en los niños incluyen la exposición a humidificadores, agua dulce, enfriadores de agua y otros aparatos generadores de aerosoles. En los niños, las infecciones nosocomiales por *Legionella* son más frecuentes que las extrahospitalarias, y los modos de transmisión incluyen la microaspiración asociada con frecuencia al empleo de sondas nasogástricas y la inhalación de aerosoles. Las infecciones broncopulmonares por *Legionella* se observan en los niños con fibrosis quística y se asocian con la aerosolterapia o la utilización de tiendas nebulizadoras. La enfermedad de los legionarios también se ha descrito en pacientes pediátricos con asma y estenosis traqueal. En los niños, el tratamiento crónico del asma con esferoides es un factor de riesgo de sufrir infecciones por *Legionella*.

La fiebre de Pontiac se caracteriza tanto en niños como en adultos por fiebre elevada, mialgia, cefalea y una debilidad extrema que suele durar unos pocos días. También puede existir tos, dificultad respiratoria, diarrea, confusión y dolor torácico, pero no existen signos de infección invasiva. La enfermedad presenta un curso autolimitado sin dejar secuelas. Prácticamente todas las personas expuestas experimentan una seroconversión frente a los antígenos de *Legionella*. En Escocia se produjo un brote extenso que afectó a 35 niños, causado por *L. miedadei*, que fue aislada en la bañera de hidromasaje de un balneario. El comienzo de la enfermedad fue de 1-7 días (3 días de media) y todos los niños expuestos desarrollaron títulos significativos de anticuerpos específicos contra *L. miedadei*. La etiopatogenia de la fiebre de Pontiac es desconocida. Ante la falta de evidencias de que se trate de una infección verdadera, la

hipótesis más probable es que este síndrome se debe a una reacción tóxica o de hipersensibilidad contra antígenos microbianos o protozoarios.

**DIAGNÓSTICO.** El cultivo de *Legionella* a partir del esputo, de otras muestras obtenidas de las vías respiratorias, de la sangre o de los tejidos es el patrón oro con el que comparar los métodos diagnósticos de detección indirecta. Las muestras de las vías respiratorias que se encuentren contaminadas por la flora oral deben sufrir un tratamiento y procesamiento previos para reducir los microorganismos contaminantes antes de ser cultivadas en medios selectivos. Debido a que esta manera de proceder es costosa y requiere mucho tiempo, en muchos laboratorios no se procesan las muestras para su cultivo. El análisis del antígeno urinario que detecta el serogrupo I de *L. pneumophila* posee una sensibilidad del 80% y una especificidad del 99%. Por tanto, dicho análisis es un método útil para establecer un diagnóstico rápido de la enfermedad de los legionarios causada por ese serogrupo, que representa la mayor parte de las infecciones sintomáticas. En Estados Unidos, esta prueba se practica con frecuencia por su amplia disponibilidad en los laboratorios de referencia. Teóricamente, también se pueden identificar los microorganismos mediante la detección selectiva de anticuerpos por inmunofluorescencia directa, aunque la sensibilidad de esta prueba es baja por lo general en la mayoría de los laboratorios, debido en parte a la falta de antisuero dirigido contra otros serogrupos y otras especies de *Legionella*. Este método no consiguió detectar la infección en varios casos bien documentados de la enfermedad en pacientes pediátricos. Se puede realizar un diagnóstico serológico retrospectivo empleando análisis de inunoabsorción ligada a enzimas o inunoanálisis enzimático que detecta la producción de anticuerpos específicos. La seroconversión puede no tener lugar durante varias semanas tras el comienzo de la enfermedad, y los análisis serológicos disponibles no detectan ni todas las cepas de *L. pneumophila* ni todas las especies. En vista de la baja sensibilidad de los métodos de detección directa y del lento crecimiento del microorganismo en los cultivos, el diagnóstico de legionelosis debe ser perseguido activamente cuando existan signos clínicos indicativos, como la falta de respuesta a los antibióticos comunes, incluso cuando los resultados de otras pruebas de laboratorio sean negativos.

**TRATAMIENTO.** En los adultos hospitalizados con neumonía extrahospitalaria, las directrices recomiendan un tratamiento empírico con una cefalosporina de amplio espectro más un macrólido o una quinolona para cubrir a los microorganismos atípicos (*Legionella*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). El tratamiento eficaz de la enfermedad de los legionarios se basa, en parte, en la concentración intracelular de los antibióticos. La eritromicina (40 mg/kg/24 horas por v.o. o i.v.) con o sin rifampicina (15 mg/kg/24 horas) se consideró eficaz hace muchos años. La azitromicina (10 mg/kg el primer día sin sobrepasar los 500 mg/día, seguidos de 5 mg/kg/día durante 4 días, por v.o.) o la claritromicina (15 mg/kg/24 horas por v.o.) y las quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, trovatloxacino y esparfloxacino) han sustituido a la eritromicina en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de infección por *Legionella*. Las quinolonas no están aprobadas en los pacientes menores de 18 años. En las infecciones graves o en los pacientes de alto riesgo se recomienda iniciar el tratamiento por vía parenteral y cambiar a la vía oral cuando se constate la respuesta clínica al tratamiento. La duración del tratamiento con azitromicina por vía oral en la enfermedad de los legionarios es de 4 días, aunque en los pacientes inmunodeprimidos puede prolongarse. La administración de macrólidos por vía parenteral a dosis elevadas se asocia con hipoacusia aguda reversible. El tratamiento de las infecciones extrapulmonares, como la endocarditis de las prótesis valvulares y las infecciones de las heridas esternas, puede requerir una mayor duración. La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ; 15 mg de TMP/kg/24 horas y 75 mg de SMZ/kg/24 horas) se ha empleado como alternativa terapéutica.

**PRONÓSTICO.** La mortalidad de la enfermedad de los legionarios extrahospitalaria en los adultos que se encuentran hospitalizados es de un 15%. El pronóstico depende de factores subyacentes del huésped y posiblemente de la duración de la enfermedad antes de iniciar el tratamiento adecuado. A pesar de instaurar un tratamiento antibiótico correcto, los pacientes pueden fallecer por complicaciones respiratorias, como un síndrome de dificultad respiratoria aguda que precise intubación y ventilación asistida. En los niños y en los lactantes prematuros los casos de-

clarados se observan casi exclusivamente en situaciones de inmunosupresión y se asocian con una mortalidad elevada.

- Abernathy-Carver KJ, Fan LL, Bogunciewicz M, et al: *Legionella* and *Pneumocystis* pneumonias in asthmatic children on high doses of systemic steroids. *Pediatr Pulmonol* 1994;18:135-138.
- Benin AL, Benson RF, Arnold KE, et al: An outbreak of travel-associated Legionnaires disease and Pontiac fever: The need for enhanced surveillance of travel-associated legionellosis in the United States. *J Infect Dis* 2002;185:237-243.
- Campins M, Ferrer A, Callis L, et al: Nosocomial Legionnaire's disease in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:228-234.
- Famiglietti RF, Bakerman PR, Saubolle MA, et al: Cavitory legionellosis in two immunocompetent infants. *Pediatrics* 1997;99:899-903.
- Garrido RMB, Parra FJE, Frances LA, et al: Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires' disease: Levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis* 2005;40:800-806.
- Gervais A, Beghetti M, Rimensberger P, et al: Bullous emphysema after *Legionella* pneumonia in a two-year-old. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:86-87.
- Goldberg DJ, Emslie JA, Fallon RJ, et al: Pontiac fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:240-241.
- Jones TF, Benson RF, Brown EV, et al: Epidemiologic investigation of a restaurant-associated outbreak of Pontiac fever. *Clin Infect Dis* 2003;37:1292-1297.
- Levy I, Rubin LG: *Legionella* pneumonia in neonates: A literature review. *J Perinatal* 1998;18:287-290.
- Lüttichau HR, Vinther C, Uldum SA, et al: An outbreak of Pontiac fever among children following use of a whirlpool. *Clin Infect Dis* 1998;26:1374-1378.

## Capítulo 206 ■ *Bartonella* Barbara W. Stechenberg

### Capítulo 206 *Bartonella*

H I H H H H H H H H H M H H H H H H H H H H

El espectro de enfermedades resultantes de la infección humana por las distintas especies de *Bartonella* ha aumentado rápidamente en las dos últimas décadas, incluyendo la angiomatosis bacilar asociada al SIDA y la enfermedad por arañazo de gato (EAG), causada por el exigente bacilo gramnegativo *B. henselae*. Existen cinco especies principales de *Bartonella* consideradas patógenos del ser humano: *B. bacilliformis*, *B. henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae* y la más recientemente descubierta *B. clarridgeiae*. Se han encontrado otras especies de *Bartonella* en los animales, en especial en los roedores y en los topos (tabla 206-1).

Los miembros del género *Bartonella* son bacilos gramnegativos aerobios, oxidasa-negativos, no fermentadores de hidratos de carbono y exigentes en cuanto a sus requerimientos en los cultivos. Tan sólo una especie, *B. bacilliformis*, es móvil gracias a la presencia de flagelos polares. El crecimiento óptimo se consigue en medios frescos con una concentración de dióxido de carbono del 5% y que contengan un 5% o más de sangre de oveja o caballo. El empleo de sistemas de centrifugación-lisis en las muestras de sangre cultivadas en medio de agar chocolate durante períodos de tiempo prolongados (2-6 semanas) favorece el aislamiento de los microorganismos.

#### 206.1 • BARTOLENOSIS (*BARTONELLA BACILIFORMIS*)

La primera infección descrita en el ser humano causada por *Bartonella* fue la bartonellosis, una enfermedad de marcada distribución geográfica producida por *B. bacilliformis*. Existen dos formas principales de la enfermedad: la **fiebre de Oroya**, una forma grave de anemia hemolítica febril, y la **verruga peruana**, una erupción de lesiones que asemejan hemangiomatos. El microorganismo también produce infecciones asinto-



**TABLA 206-1. *Bartonella* productoras de enfermedades en el ser humano**

| ENFERMEDAD                     | MICROORGANISMOS   | VECTOR                                | FACTOR DE RIESGO PRINCIPAL                               |
|--------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| Bartonelosis                   | <i>B. bacilliformis</i>   | Mosquitos <i>Lutzomyia verrucarum</i> | Habitar en áreas endémicas (Los Andes)                   |
| Enfermedad por arañazo de gato | <i>B. henselae</i><br><i>B. clarridgeiae</i><br>(1 caso)          | Gato                                  | Mordedura o arañazo de gato                              |
| Fiebre de las trincheras       | <i>B. quintana</i>  | Piojo del cuerpo humano               | Infestación por el piojo del cuerpo durante una epidemia |
| Bacteriemia, endocarditis      | <i>B. henselae</i><br><i>B. quintana</i><br><i>B. elizabethae</i> | Gato para <i>B. henselae</i>          | Inmunodepresión grave                                    |
| Angiomatosis bacilar           | <i>B. henselae</i><br><i>B. quintana</i>                          | Gato para <i>B. henselae</i>          | Inmunodepresión grave                                    |
| Peliosis hepática              | <i>B. henselae</i><br><i>B. quintana</i>                          | Gato para <i>B. henselae</i>          | Inmunodepresión grave                                    |

máticas. La bartonelosis también se conoce como **enfermedad de Carrión**, en honor del estudiante de medicina peruano que se autoinoculó con sangre procedente de una verruga, desarrollando 21 días después la fiebre de Oroya. Carrión falleció 39 días después de la inoculación y su sacrificio demostró la etiología unitaria de los dos cuadros clínicos.

**ETIOLOGÍA.** *B. bacilliformis* es un bacilo gramnegativo pequeño y móvil que posee un penacho compuesto por diez o más flagelos unipolares, que resultan elementos importantes para la capacidad invasiva. Son aerobios obligados que crecen mejor a 28 °C en medios de agar nutricional semisólido que contengan suero de conejo y hemoglobina.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La bartonelosis es una zoonosis que sólo se encuentra en los valles montañosos de la cordillera de los Andes en Perú, Ecuador, Colombia, Chile y Bolivia a altitudes y con condiciones ambientales favorables al vector de la enfermedad, el mosquito *Lutzomyia verrucarum*.

**ETIOPATOGENIA.** Tras la picadura, *Bartonella* penetra en las células endoteliales de los vasos sanguíneos, donde prolifera. A partir del sistema reticuloendotelial retorna a la circulación y parásita los eritrocitos, uniéndose a ellos, deformando sus membranas y originando vacuolas intracelulares. La **anemia hemolítica** resultante puede destruir hasta el 90% de los eritrocitos. Los pacientes que logran sobrevivir a esta fase aguda pueden o no desarrollar las manifestaciones cutáneas de la enfermedad típicas consisten en lesiones hemangiomatosas nodulares o verrugas, cuyo tamaño oscila de unos pocos milímetros a varios centímetros.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El período de incubación es de 2-14 semanas. Los pacientes pueden encontrarse totalmente asintomáticos o bien pueden presentar síntomas inespecíficos como cefalea y malestar sin anemia.

Los pacientes con fiebre de Oroya presentan fiebre y rápidamente desarrollan la anemia. Es frecuente encontrar un estado de confusión o delirio que puede evolucionar a una psicosis franca. La exploración física revela signos de anemia grave, ictericia, palidez, y en ocasiones se asocia a linfadenopatías generalizadas.

En el estadio preeruptivo de la **verruca peruana** (fig. 206-1), los pacientes pueden presentar artralgias, mialgias y parestesias. También se pueden producir reacciones inflamatorias como flebitis, pleuritis, eritema nudoso y encefalitis. La aparición de las verrugas, variables tanto en número como en tamaño, es un signo patognomónico de la fase eruptiva.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico se establece mediante los hallazgos clínicos y la demostración de los microorganismos en los frotis de sangre o en los hemo cultivos. La anemia es macrocítica e hipocrómica, con una cifra de reticulocitos elevada, de hasta el 50%. La tinción de Giemsa pone de manifiesto los microorganismos en forma de bacilos intraeritrocitarios de color rojo-violáceo. En la fase de recuperación los microorganismos sufren una transformación hacia formas más cocoides y de-

saparecen de la sangre. En los casos que no cursan con anemia el diagnóstico depende de los hemo cultivos. En la fase eruptiva la típica verruga confirma el diagnóstico. Se han empleado pruebas serológicas para documentar la infección.

**TRATAMIENTO.** *B. bacilliformis* es sensible a muchos antibióticos, como la rifampicina, la tetraciclina y el eloranfenicol. La efectividad del tratamiento se traduce en la rápida disminución de la fiebre y la erradicación de los microorganismos de la sangre. El fármaco de elección es el eloranfenicol (50-75 mg/kg/24 horas), ya que también resulta útil para tratar las infecciones concomitantes como la salmonelosis. Las transfusiones de sangre y las medidas de apoyo son fundamentales en los pacientes con anemia grave. El tratamiento antibiótico de los casos de verruga peruana no es necesario a menos que haya más de 10 lesiones cutáneas, que sean eritematosas o violáceas, o si aparecieron más de un mes antes de iniciarse el cuadro. La rifampicina oral es eficaz para la curación de las lesiones. La escisión quirúrgica puede ser necesaria en las lesiones grandes que causen desfiguración o en las que interfieran con la función.

**PREVENCIÓN.** La prevención se basa en evitar el vector, sobre todo de noche, mediante el empleo de ropas protectoras y de repelentes de insectos (v. cap. 173).

## 206.2 • ENFERMEDAD POR ARAÑAZO DE GATO (*BARTONELLA HENSELAE*)

La forma más frecuente de presentación de las infecciones por *Bartonella* es la EAG, una linfadenitis regional subaguda causada por *B. henselae*. Es la causa más frecuente de linfadenitis crónica de más de 3 semanas de duración.

**ETIOLOGÍA.** *B. henselae* fue cultivada a partir de la sangre de un gato sano y se empleó en estudios serológicos que indicaron que *B. henselae* era el agente causante de la EAG. *B. henselae* es también el microorganismo pequeño pleomórfico gramnegativo que se visualizó en la tinción de Warthin-Starry en material procedente de ganglios linfáticos de pacientes con EAG. El desarrollo de pruebas serológicas que demostraron la prevalencia de anticuerpos en el 84-100% de los casos de EAG, el aislamiento de *B. henselae* a partir del cultivo de ganglios pertenecientes a pacientes con EAG y la detección de *B. henselae* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en la mayor parte de las muestras de los ganglios linfáticos y del pus de los pacientes con EAG confirmaron que el microorganismo es la causa de la EAG. Algunos casos esporádicos de EAG pueden estar causados por otros microorganismos, como



Figura 206-1. Lesión única de verruga peruana en la pierna de un habitante de los Andes peruanos. Tales lesiones son propensas a la ulceración superficial, y puede producirse una hemorragia copiosa como resultados de su naturaleza vascular. También se aprecia la equimosis que rodea la lesión. (Por cortesía del Dr. J.M. Crutcher, Oklahoma State Department of Health, Oklahoma City.)

*B. clarridgeiae*, que se ha descrito en un caso de la enfermedad aparecido en un veterinario.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La EAG es una enfermedad frecuente, estimada en más de 24.000 casos anuales en Estados Unidos. Se transmite a partir de la inoculación cutánea. La mayor parte de los pacientes (87-99%) han tenido contacto con gatos, muchos de los cuales son crías menores de 6 meses. Más del 50% de los casos presenta el antecedente claro de un arañazo o de una mordedura de gato. Los gatos presentan una bacteriemia intensa asintomática por *B. henselae* durante meses, ocurriendo con más frecuencia en las crías que en los gatos adultos. El mecanismo exacto de la transmisión del gato al ser humano sigue sin conocerse con seguridad. La transmisión entre los gatos se realiza por medio de artrópodos vectores, en este caso es la pulga del gato, *Ctenocephalides felis*. En las zonas templadas la mayor parte de los casos se producen entre septiembre y marzo, lo que puede estar relacionado con la reproducción estacional de los gatos domésticos o con la mayor proximidad a las mascotas domésticas durante los meses de otoño e invierno. En las zonas tropicales la prevalencia de la enfermedad no varía con un carácter estacional. La distribución de la infección es mundial y ocurre en todas las razas.

Los arañazos de gato son más frecuentes en la población infantil, y los niños se ven más afectados que las niñas. La EAG es una enfermedad esporádica; por lo general afecta a un solo miembro de la familia, aunque el resto también juegue con el mismo gato. Sin embargo, también ocurren casos familiares con semanas de separación entre unos casos y otros. Existen casos aislados que implican a otras fuentes, como los arañazos de perro, las astillas de la madera, los anzuelos, las espinas de cactus y las púas de puerco espines.

**ETIOPATOGENIA.** Los hallazgos anatomopatológicos observados tanto en la pápula presente en el sitio de inoculación primario como en los ganglios linfáticos afectados son similares. En ambos casos se encuentra un área neerótica central avascular rodeada de histiocitos, células gigantes y linfocitos. En los ganglios linfáticos afectados se pueden observar tres estadios, aunque pueden coexistir en el mismo ganglio. El primer estadio consiste en el aumento generalizado con engrasamiento de la corteza y en la hipertrofia del centro germinal. Los linfocitos son las células predominantes. Se observan granulomas epitelioides con células gigantes de Langhans dispersos por todo el ganglio. En el segundo estadio, los granulomas se hacen más densos, se fusionan y en los infiltrados predominan los leucocitos polimorfonucleares. En este estadio se inicia la necrosis central de estos granulomas, progresando hacia la tercera y última etapa que se caracteriza por la formación de cavidades de gran tamaño rellenas de pus. Este material purulento puede invadir los tejidos adyacentes. Pueden aparecer granulomas similares en el hígado y lesiones osteolíticas en el hueso.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Tras un período de incubación de 7-12 días (rango de 3-30 días), en el sitio de inoculación cutánea aparecen una o más pápulas rojas de 3-5 mm, a menudo siguiendo una disposición lineal superpuesta al arañazo del gato. Debido a su pequeño tamaño, a menudo estas lesiones son pasadas por alto, pero con una búsqueda cuidadosa se encuentran en al menos dos tercios de los pacientes (fig. 206-2). La linfadenopatía suele hacerse evidente en 1-4 semanas (fig. 206-3). El signo distintivo de la enfermedad consiste en la linfadenitis regional crónica, que afecta al primero o segundo grupo de ganglios que drenan la zona de la vía de entrada. Los ganglios linfáticos afectados por orden de frecuencia son los ganglios axilares, cervicales, submandibulares, preauriculares, epitrocleares, femorales e inguinales. En el 10-20% de los pacientes se ve afectado más de un grupo linfático, aunque para cada localización dada, sólo en la mitad de las ocasiones se ven afectados varios ganglios.

Los ganglios linfáticos afectados aparecen hiperestésicos y con eritema en la piel que los recubre, pero sin celulitis. Su tamaño es de 1-5 era, aunque pueden aumentar mucho más de tamaño. Un 10-40% de los mismos termina supurando. El aumento de los ganglios linfáticos puede prolongarse durante 1-2 meses y persiste hasta un año en los casos poco comunes. Alrededor de un 30% de los pacientes tiene fiebre (temperatura de 38-39 °C). En menos de un tercio de los casos se puede encontrar malestar, anorexia, fatiga y cefalea. En alrededor de un 5% de los pacientes se pueden observar exantemas transitorios, sobre todo de tipo maculopapular en el tronco. También se han descrito casos de eritema nudoso, eritema multiforme y eritema anular.



Figura 206-2. Niño con un caso típico de enfermedad por arañazo de gato, con las lesiones originales del arañazo y la pápula original que se desarrolló poco después, proximal al dedo medio. (Por cortesía del Dr. V. H. San Joaquín, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City.)

Dentro de las formas de presentación atípicas, la más frecuente es el síndrome oculoglandular de Parinaud, que se observa en el 2-17% de los pacientes. Se trata de una conjuntivitis unilateral con linfadenopatía preauricular (fig. 206-4). Se cree que el modo de transmisión es la inoculación ocular directa a través del frotamiento del ojo con las manos después de haber tocado un gato. Se puede encontrar un granuloma conjuntival en el lugar de inoculación. El ojo afectado no suele doler y la secreción ocular es mínima o inexistente, pero puede encontrarse muy hiperémico e inflamado. También puede asociarse con linfadenopatía cervical o submandibular. La EAG suele ser una enfermedad autolimitada que se resuelve espontáneamente en unas pocas semanas o meses.

En un porcentaje pequeño de pacientes se puede producir una forma diseminada, más grave, de la enfermedad. Éstos se presentan con fiebre elevada, a menudo de varias semanas de evolución. Aunque los síntomas de enfermedad sistémica suelen ser más pronunciados que la simple linfadenitis, a menudo son leves en comparación con la fiebre, a excepción del dolor abdominal y de la pérdida de peso, que pueden ser muy intensos. Puede encontrarse hepatoesplenomegalia, aunque es infrecuente que se produzca disfunción hepática (fig. 206-5). El hígado y el bazo pueden sufrir cambios granulomatosos. El hueso es otro sitio de diseminación frecuente, pudiendo encontrarse lesiones osteolíticas granulomatosas asociadas por lo general con dolor localizado sin eritema, hipersensibilidad ni hinchazón. Otras manifestaciones infrecuentes son la

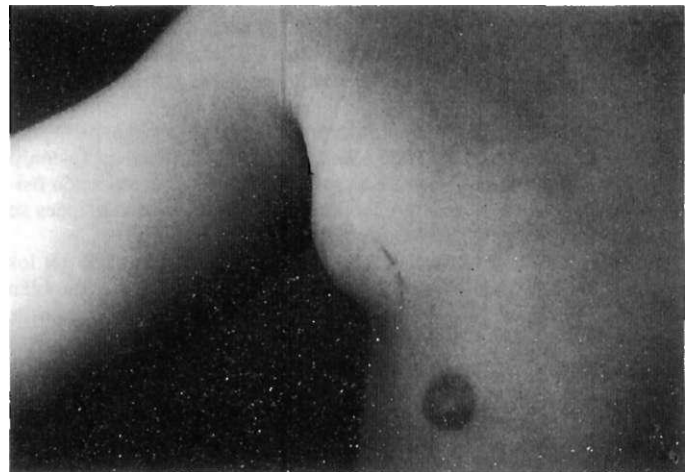
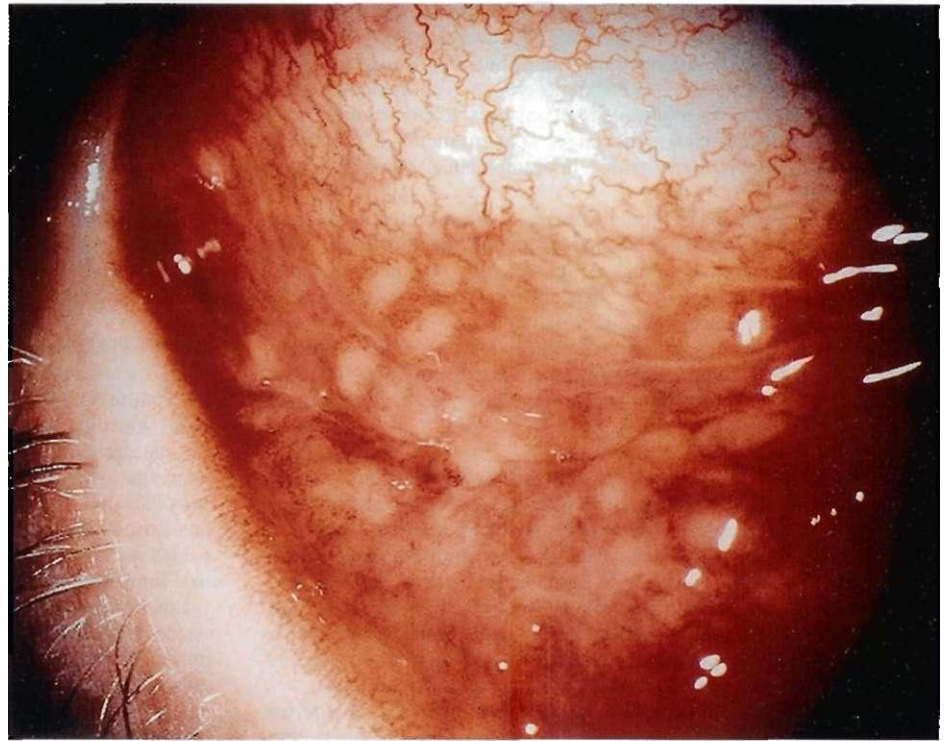


Figura 206-3. En este niño con un caso típico de enfermedad por arañazo de gato (mismo paciente de la figura 206-2) apareció una linfadenopatía axilar derecha después de los arañazos y de la aparición de la pápula primaria. (De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R [eds.]: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6.ª ed., vol. 2. Filadelfia, Elsevier, 2006, pág. 2737.)

Figura 206-4. La conjuntivitis granulomatosa del síndrome oculoglandular de Parinaud se asocia a una linfadenopatía local ipsilateral, por lo general preauricular y en menos casos submandibular. (De Mandell (iL, Bennett JE, Dolin R feds.): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, (•>:'ed., vol. 2. Filadelfia, Elsevier, 2006, pag. 2739.)



neurorretinitis con papiledema y exudados maculares en estrella, la encefalitis, la fiebre de origen desconocido y la neumonía atípica.

**DIAGNOSTICO.** En la mayor parte de los casos, el diagnóstico se sospecha por los signos clínicos junto al antecedente de contacto con un gato. Los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades han desarrollado un análisis de inmunofluorescencia indirecta (IR) que muestra una buena correlación con la enfermedad. Se han comercializado otros análisis de IFI e inmunoanálisis ligado a enzimas, aunque no se dispone de muchos datos comparativos. La mayor parte de los pacientes muestra una elevación de los títulos de anticuerpos en el momento de la presentación; sin embargo, la respuesta de la IgG e IgM a *B. henselae* puede ser muy variable. Se pueden observar reacciones cruzadas entre las distintas especies de *Bartonella*, en especial entre *B. henselae* y *B. quintana*.

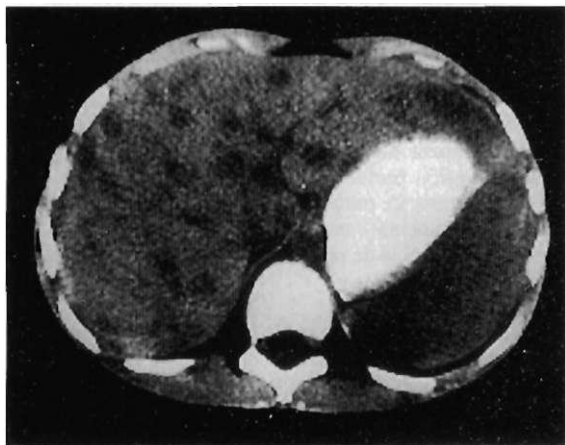


Figura 206-S. En esta imagen de TC de un paciente con afectación hepática por enfermedad por arañazo de gato, la ausencia de realce en las múltiples lesiones tras la infusión de contraste es consecuente con la inflamación granulomatosa de esta entidad. El paciente recibió tratamiento empírico con varios antibióticos sin mejoría antes de que se estableciera el diagnóstico, tras lo que se recuperó por completo sin que se añadieran otros antibióticos. (Por cortesía del Dr. V. H. San Joaquín, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City.)

Si se obtienen muestras tisulares es posible observar los bacilos mediante las tinciones de Warthin Starry y de Gram con la modificación de Brown-Hoop. El ADN de *Bartonella* puede ser identificado mediante la reacción en cadena de la polimerasa. El cultivo de los microorganismos no es práctico para el diagnóstico clínico de la enfermedad.

Se desaconseja el empleo de una prueba cutánea con antígenos obtenidos mediante aspiración y calentamiento del material purulento de un ganglio afectado con EAG debido a la falta de estandarización y al riesgo potencial de transmisión de los agentes infecciosos.

**Diagnóstico diferencial.** El diagnóstico diferencial de la EAG incluye prácticamente todas las causas de linfadenopatía (v. cap. 490). Las entidades más frecuentes son la linfadenitis piógena causada sobre todo por estafilococos o estreptococos, las infecciones por micobacterias atípicas y los tumores malignos. Otras causas menos frecuentes son la tularemia, la brucelosis o la esporotricosis. Las infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus o *Toxoplasma gondii* suelen cursar con linfadenopatías más generalizadas.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Las pruebas de laboratorio realizadas de rutina no resultan de utilidad. La velocidad de sedimentación globular suele encontrarse elevada. El recuento leucocitario puede encontrarse normal o levemente elevado. En los casos de enfermedad sistémica pueden elevarse las transaminasas de origen hepático. El estudio ecográfico o mediante TC del hígado y del bazo puede revelar la presencia de múltiples lesiones irregulares, redondeadas e hipodensas que se corresponden con nodulos granulomatosos.

**TRATAMIENTO.** No siempre se necesita un tratamiento antibiótico en la EAG ni está demostrado su beneficio. En la mayor parte de los pacientes, el tratamiento consiste en la instauración de medidas sintomáticas conservadoras y observación. Diversos estudios muestran una discordancia significativa entre la actividad in vitro de los antibióticos y su eficacia clínica. En muchos pacientes, el diagnóstico se sospecha cuando una linfadenitis supuestamente estafilocócica no responde al tratamiento con (3-lactámicos.

Un estudio prospectivo reducido en el que se instauró tratamiento con azitromicina (500 mg el primer día, seguidos de 250 mg del 1.º al 5.º días; y en los niños más pequeños, 10 mg/kg/24 horas el primer día seguidos de 5 mg/kg/24 horas del 2.º al 5.º días) mostró como único beneficio una reducción del volumen inicial del ganglio linfático en el 50% de los pa-

dientes durante los primeros 30 días, pero no se encontraron diferencias en el volumen de los ganglios linfáticos pasados esos 30 días. En la mayoría de los pacientes la enfermedad es autolimitada, resolviéndose a lo largo de semanas o meses, y el beneficio clínico proporcionado por el tratamiento antibiótico es mínimo. Si se considera la aplicación de tratamiento, los mejores fármacos parecen ser la azitromicina, la claritromicina, la trimetoprima-sulfametoxazol, la rifampicina, el ciprofloxacino y la gentamicina.

Los ganglios linfáticos supurativos, a tensión y extremadamente dolorosos deben drenarse mediante aspiraciones con aguja repetidas. Se deben evitar la incisión y el drenaje de los ganglios no supurativos para evitar la formación de senos de drenaje crónico. Pocas veces es necesaria la exéresis quirúrgica del ganglio linfático.

Los niños con EAG hepatoc esplénica parecen responder bien a la rifampicina, tanto en monoterapia como asociada a la trimetoprima-sulfametoxazol. Estos pacientes suelen recibir rifampicina en dosis de 20 mg/kg durante 14 días.

**COMPLICACIONES.** Hasta en un 5% de los pacientes se puede producir una **encefalopatía** que suele aparecer en las tres semanas posteriores a la aparición de la linfadenitis. Los síntomas neurológicos, entre los que se encuentran las convulsiones, la conducta extraña o agresiva y la alteración del nivel de conciencia, aparecen de forma brusca. Las técnicas de diagnóstico por imagen no suelen presentar alteraciones. El líquido cefalorraquídeo es normal o muestra una pleocitosis y una elevación de proteínas mínimas. La recuperación, que suele ser lenta y prolongarse durante bastantes meses, se logra en casi todos los pacientes sin sufrir secuelas.

Otras manifestaciones neurológicas son la parálisis facial periférica, la mielitis, la radiculitis, la neuropatía por compresión y la ataxia cerebelosa\*. Se ha descrito el caso de un paciente con encefalopatía asociada a alteraciones cognitivas y amnesia persistentes.

La **retinopatía con estrella macular** se asocia con diversas infecciones, entre las que se incluye la EAG. Los niños y los adultos jóvenes se presentan con pérdida de visión unilateral (menos frecuentemente bilateral) con escotoma central, inflamación de la papila óptica y una estrella macular formada por exudados en disposición radial a partir del centro macular. La desaparición de estos hallazgos, que tiene lugar a lo largo de 2-3 meses, se acompaña de la recuperación completa de la visión. No se sabe cuál es el tratamiento óptimo de la neurorretinitis, aunque los adultos han recibido doxiciclina y rifampicina durante 4-6 semanas con buenos resultados.

Las **alteraciones hematológicas** posibles son la anemia hemolítica, la púrpura trombocitopénica o no trombocitopénica y la eosinofilia. En un niño con EAG se ha descrito una **vasculitis leucocitoclástica** similar a la observada en los pacientes con púrpura de Schonlein-Henoch. También se ha descrito una forma de presentación sistémica de la EAG con pleuritis, artralgia o artritis, masas mediastínicas, nodulos aumentados de tamaño en la cabeza del páncreas y neumonía atípica.

**PRONOSTICO.** El pronóstico de la EAG en un huésped sin enfermedades de base suele ser excelente, resolviéndose el cuadro clínico a lo largo de varios meses. En menos ocasiones la recuperación puede ser más lenta, necesitando hasta un año.

**PREVENCIÓN.** No se conocen casos de transmisión de persona a persona de las infecciones causadas por *Bartonella*, por lo que no es preciso el aislamiento de los enfermos. La prevención pasa por eliminar los gatos domésticos, lo que no sería práctico ni conveniente. Los padres deben ser conscientes del riesgo que representan los arañazos de los gatos (sobre todo los pequeños).

## 206.3 • FIEBRE DE LAS TRINCHERAS (*BARTONELLA QUINTANA*)

**ETIOLOGÍA.** El agente causante de la fiebre de las trincheras fue denominado inicialmente *Rickellisia quintana*, después fue asignado al género *Rochalimna*, y por último se ha reasignado como *B. quintana*.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La fiebre de las trincheras fue reconocida por primera vez como una entidad clínica diferente durante la primera guerra mun-

dial, donde más de un millón de soldados se infectaron en las trincheras. La enfermedad permaneció inactiva hasta la segunda guerra mundial, donde reapareció de nuevo de forma epidémica. En Estados Unidos es una enfermedad extremadamente rara,

El ser humano es el único reservorio conocido. Ningún otro animal, incluidos los empleados en los laboratorios, desarrolla la infección de un modo natural. El vector de la enfermedad es el **piojo del cuerpo**, *Pediculus humanus* var. *corporis*, que es capaz de transmitir la infección a otro huésped 5-6 días después de haberse alimentado de una persona infectada. Los piojos excretan los microorganismos durante el resto de su vida, no habiéndose observado el paso transovárico. Los pacientes infectados pueden sufrir una bacteriemia asintomática prolongada durante años.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El período de incubación medio es de 22 días (rango de 4-35 días) y la presentación clínica es muy variable. Los síntomas pueden ser muy leves y breves. Cerca de la mitad de las personas infectadas presentan un único episodio febril de instauración brusca y de una duración de 3-6 días. Otros pacientes presentan una fiebre sostenida y prolongada. Lo más frecuente es que la enfermedad febril sea periódica con 3-8 episodios febriles de 45 días de duración cada uno. Los episodios febriles pueden repetirse durante un año o más. Esta enfermedad recuerda al paludismo o a la fiebre recurrente (*Borrelia recurrentis*). También puede cursar en forma de bacteriemia afebril.

Los hallazgos clínicos suelen consistir en fiebre (la temperatura suele ser de 38,5-40 °C), malestar, escalofríos, diaforesis, anorexia y cefalea intensa. Es frecuente encontrar inyección conjuntival marcada, taquicardia, analgias, artralgias y un dolor intenso en el cuello, la espalda y las piernas. Hasta en el 80% de los pacientes se observan múltiples **máculas o pápulas eritematosas** en el tronco. Puede encontrarse esplenomegalia y una hepatomegalia moderada.

**DIAGNÓSTICO.** En situaciones no epidémicas es imposible establecer el diagnóstico de fiebre de las trincheras teniendo en cuenta sólo las manifestaciones clínicas porque las mismas no son específicas de la enfermedad. El antecedente de una pediculosis corporal o de exposición en un área donde la enfermedad sea epidémica debe hacer sospechar el diagnóstico. *B. quintana* puede cultivarse a partir de la sangre, con modificación para incluir el cultivo en células epiteliales. Hay pruebas serológicas para diagnosticar *B. quintana* pero presentan reacción cruzada con *B. henselae*.

**TRATAMIENTO.** No se han realizado ensayos controlados para evaluar el tratamiento; sin embargo, los pacientes con fiebre de las trincheras responden espectacularmente a las tetraciclinas y al cloranfenicol con una rápida mejoría.

## 206.4 • ANGIOMATOSIS BACILAR Y PELIOSIS HEPÁTICA BACILAR (*BARTONELLA HENSELAE* y *BARTONELLA QUINTANA*)

*B. henselae* y *B. quintana* causan dos enfermedades proliferativas vasculares, la **angiomatosis bacilar (AB)** y la **peliosis bacilar** en pacientes con inmunodepresión profunda, principalmente en adultos con SIDA, cáncer o en receptores de trasplantes de órganos. La presencia de lesiones líticas óseas y subcutáneas se asocia estrechamente con *B. quintana*, mientras que la presencia de peliosis hepática se asocia exclusivamente con *B. henselae*.

**ANGIOMATOSIS BACILAR.** Las lesiones de la AB cutánea, también denominada angiomatosis epitelioide, constituyen la forma más fácilmente identificable y reconocible de la infección por *Bartonella* en los pacientes inmunodeprimidos. Se observa principalmente en pacientes con SIDA que posean un recuento muy bajo de CD4. El aspecto clínico puede ser muy diverso. Las lesiones vasoproliferativas de la AB pueden ser cutáneas o subcutáneas y se parecen a las lesiones vasculares producidas por *B. bacilliformis* en los huéspedes inmunocompetentes (verruca peruana). Se trata de pápulas eritematosas de base eritematosa y rodeadas de un collarite de descamación. Pueden crecer hasta producir lesiones pediculadas de gran tamaño. Las lesiones pueden ulcerarse y tras sufrir un traumatismo sangran de manera abundante.



La AB puede ser clínicamente indistinguible del sarcoma de Kaposi. Otras enfermedades que deben incluirse en el diagnóstico diferencial son el granuloma piógeno y la verruga peruana (*B. bacilliformis*). Las masas profundas en partes blandas causadas por la AB pueden simular una tumoración maligna.

Las **lesiones óseas de la AB** afectan por lo general a los huesos largos. Estas lesiones líticas son muy dolorosas y altamente vascularizadas. De modo ocasional puede encontrarse una placa eritematosa sobre la lesión. El alto grado de vascularización, que en un gammagrafía ósea realizada con metilcndifosfonato marcado con tecnecio-99m proporciona un resultado muy positivo, recuerda el aspecto de ciertos tumores malignos.

Las lesiones pueden aparecer prácticamente en cualquier órgano, dando lugar a la típica formación proliferativa vascular. Mediante endoscopia o broncoscopia pueden mostrar un aspecto ligeramente elevado, nodular o ulcerativo. La lesión cutánea local en ocasiones puede asociarse con un aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. Se ha descrito un caso de AB con lesiones en el parénquima cerebral.

**PELIOSIS BACILAR.** La peliosis bacilar afecta al sistema reliculoendotelial principalmente del hígado (**peliosis hepática**) y con menor frecuencia del bazo y de los ganglios linfáticos. Se trata de una enfermedad vasoproliferativa caracterizada por la proliferación aleatoria de lagos venosos rodeados de un estroma fibromixóide que alberga una elevada cantidad de microorganismos bacilares. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre y dolor abdominal asociados con unos resultados anómalos en las pruebas de función hepática, en concreto con un aumento importante de los niveles de fosfatasa alcalina. La AB cutánea o la esplenomegalia pueden asociarse en ocasiones con trombocitopenia o con pancitopenia. Las lesiones proliferativas vasculares del hígado y bazo se revelan en la TC como áreas hipodensas dispersas por el parénquima. El diagnóstico diferencial debe incluir el sarcoma de Kaposi hepático, el linfoma y la infección diseminada por *Pneumocystis carinii* o por el complejo *Mycobacterium avium*.

**BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS.** Se han descrito casos de bacteriemia o endocarditis producidos por *B. henselae*, *B. quintana* y *B. elizabethae*. Se asocian con un cuadro clínico caracterizado por fiebre prolongada, diaforesis nocturna y una pérdida de peso corporal considerable. En Seattle, en 1993, se declaró una serie de casos en una población de personas sin hogar con alcoholismo crónico. Se creía que estos pacientes, que podían presentar episodios de fiebre elevada o de hipotermia, representaban casos de «fiebre de las trincheras urbanas», pero ninguno de estos casos se asociaba con una pediculosis. Algunos casos de endocarditis con cultivos negativos pueden representar endocarditis por *Bartonella*. Se han descrito casos de afectación del sistema nervioso central producidos por *B. quintana* en dos niños.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico de AB se realiza inicialmente mediante biopsia. La característica proliferación de vasos de pequeño calibre con una respuesta inflamatoria mixta y la tinción de los bacilos con la impregnación argéntica de Whartin-Starry permite la diferenciación con el sarcoma de Kaposi o con el granuloma piógeno (v. cap. 254). La verruga peruana por lo general puede excluirse cuando no hay antecedentes de un viaje.

Los cultivos son poco prácticos en la EAG, pero deben realizarse cuando se sospeche una bacteriemia o una endocarditis. El empleo de métodos de centrifugación-lisis o el cultivo en medios frescos de agar chocolate o agar infusión de corazón con sangre de conejo al 5%, así como los tiempos de incubación prolongados, incrementan el rendimiento de los cultivos. La PCR también puede ser útil.

**TRATAMIENTO.** Las infecciones causadas por *B. henselae* o por *B. quintana* en los huéspedes inmunodeprimidos presentan una buena respuesta al tratamiento con agentes antimicrobianos. La AB responde con rapidez al tratamiento con eritromicina, azitromicina o claritromicina, que son los fármacos de elección. La doxiciclina o la tetraciclina representan alternativas terapéuticas válidas. Se recomienda que los pacientes gravemente enfermos con peliosis hepática, osteomielitis o endocarditis reciban inicialmente el tratamiento con eritromicina o doxiciclina por vía i.v. asociado con rifampicina o gentamicina. El uso de un aminoglucósido durante un mínimo de 2 semanas se asocia a un mejor pronóstico en la endocarditis. Se puede producir una reacción de Jarisch-Herxheimer. Pueden existir recaídas, en cuyo caso sería necesario instaurar un tratamiento prolongado durante varios meses.

**PREVENCIÓN.** Los pacientes inmunodeprimidos deben evaluar los riesgos potenciales de poseer un gato, como son las infecciones por *Bartonella*, la toxoplasmosis o las infecciones entéricas. Si se opta por poseer un gato, lo preferible es que éste sea de más de un año y que goce de una buena salud. Es esencial lavar enseguida cualquier herida producida por mordedura o arañazo de gato.

- Arisoy ES, Correa AG, Wagner MI, et al: Hepatosplenic cat-scratch disease in children: Selected clinical features and treatment. *Clin Infect Dis* 1999;28: 778-784.
- Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, et al: Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:447-52.
- Bass JW, Vincent JM, Person DA: The expanding spectrum of Bartonella infections: I. Bartonellosis and trench fever. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:2-10.
- Bass JW, Vincent JM, Person DA: The expanding spectrum of Bartonella infections: II. Cat scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:f 63-179.
- Batts S, Demers DM: Spectrum and treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1 161-1 1 62.
- Bryant K, Marshall GS: Hepatosplenic cat scratch disease treated with corticosteroids. *Arch Dis Child* 2003;88:345-346.
- Carithers HA, Margileth AM: Cat scratch disease: Acute encephalopathy and other neurologic manifestations. *Am J Dis Child* 1991;145:98-101.
- Fournier PE, Lelievre H, Ekyn SJ, et al: Epidemiologic and clinical characteristics of *Bartonella quintana* and *Bartonella henselae* endocarditis: A study of 48 patients. *Medicine* 2001;80:245-251.
- Eretzayas A, Papadopoulos NG, Moustaki M, et al: Unsuspected extralymphocutaneous dissemination in febrile cat scratch disease. *Scand J Infect Dis* 2001;33:599-603.
- Jacobs R, Schutze G: *Bartonella henselae* as a cause of prolonged fever and fever of unknown origin in children. *Clin Infect Dis* 1998;26:80-84.
- Maguina C, Garcia P, Gotuzzo E, et al: Bartonellosis (Carrion's disease) in the modern era. *Clin Infect Dis* 2001;33:772-779.
- Maguina C, Gotuzzo E: Bartonellosis: New and old. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:1-22.
- Metzker-Cotter E, Kletter Y, Avidor B, et al: Long-term serological analysis and clinical follow-up of patients with cat scratch disease. *Clin Infect Dis* 2003;37:1149-1154.
- Ormerod LD, Dailey JP: Ocular manifestations of cat-scratch disease. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:209-216.
- Raoult D, Fournier PE, Vandenesch F, et al: Outcome and treatment of *Bartonella* endocarditis [Original Investigation]. *Arch Intern Med* 2003;163(2): 226-230.
- Vermeulen MJ, Rutten GJ, Verhagen I, et al: Transient paresis associated with cat-scratch disease. Case report and literature review of vertebral osteomyelitis caused by *Bartonella henselae*. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1177-1181.

## Sección 6 — Infecciones por bacterias anaerobias

### Capítulo 207 ■ Botulismo (*Clostridium botulinum*) Stephen S. Arnon

Se conocen tres formas naturales de botulismo humano: botulismo del lactante (también denominado toxemia intestinal y el más frecuente en EE.UU.), botulismo producido por alimentos (convencional) y botulismo por heridas. Existen también otras dos formas, provocadas ambas por los seres humanos: el botulismo por inhalación accidental de la toxina en aerosol, y el botulismo iatrogénico por sobredosis de toxina botulínica administrada con fines terapéuticos o cosméticos.

**ETIOLOGÍA.** El botulismo es una parálisis flaccida y aguda producida por la neurotoxina; sintetizada por *Clostridium botulinum* o, con menos frecuencia, por una neurotoxina equivalente sintetizada por cepas atípicas de *Clostridium butyricum* y *Clostridium baratii*. *C. botulinum* es una bacteria grampositiva, anaerobia estricta y formadora de esporas cuyo hábitat natural es la tierra, el polvo y los sedimentos marinos. Se puede encontrar en una gran variedad de productos agrícolas fiesos y cocinados. Las esporas de algunas cepas de *C. botulinum* resisten a la cocción durante varias horas, lo que permite a estos microorganismos sobrevivir a las medidas de conservación de los alimentos. Por el contrario, la toxina botulínica es termolábil y se destruye fácilmente al calentar a más de 85 °C durante 5 minutos. Se ha aislado una cepa de *C. butyricum* neurotóxigena en un derivado de la soja y en tierras cercanas al lago Weishan de China, una zona de brotes de botulismo alimentario producidos por este microorganismo. Es muy poco lo que se sabe acerca de la ecología de *C. baratii* neurotóxigena.

La toxina botulínica es una proteína simple formada por dos cadenas, una pesada de 100 kD que contiene las zonas de fijación neuronal y una ligera de 50 kD que penetra en la célula tras el acoplamiento. La toxina botulínica es la sustancia más venenosa que se conoce; se calcula que la dosis letal humana por vía parenteral es de 10<sup>4</sup> mg/kg. La toxina bloquea la transmisión neuromuscular y provoca la muerte por parálisis de los músculos respiratorios y de las vías respiratorias. Se conocen siete tipos antígenicos de esta toxina, a los que se han asignado las letras A-G, y que se distinguen por la incapacidad de cada anticuerpo neutralizante frente a un tipo de toxina para proteger frente a los tipos restantes. Los siete tipos de toxina sirven como marcadores clínicos y epidemiológicos. Se ha demostrado que los tipos A, B, E y F producen botulismo humano, mientras que los tipos C y D afectan a otros animales. Las cepas neurotóxicas de *C. butyricum* producen una toxina de tipo E, mientras que las cepas neurotóxicas de *C. baratii* sintetizan una de tipo E. No se ha demostrado que la toxina G cause enfermedad en seres humanos o animales. La toxina botulínica debe su extraordinaria potencia al hecho de que sus siete cadenas ligeras son endopeptidasas dependientes del zinc que utilizan como sustrato una o dos de las tres proteínas del complejo de acoplamiento que permite que las vesículas sinápticas se fusionen con la membrana de la célula terminal y liberen la acetilcolina a la hendidura sináptica.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El botulismo del lactante puede encontrarse en todos los continentes habitados excepto África. Curiosamente, el lactante es el único miembro afectado de toda la familia. La característica epidemiológica más destacada del botulismo del lactante es la edad de los afectados, que en el 95% de los casos oscila entre las 3 semanas y los 6 meses de vida, con un pico muy ancho hacia los 2-4 meses de edad. Se han diagnosticado casos en lactantes desde un día y medio de vida hasta de 382 días en el momento del comienzo. La proporción de casos hombres:mujeres es de 1:1 y se han visto casos en casi todos los grupos raciales y étnicos.

El botulismo del lactante es una enfermedad poco frecuente y a menudo difícil de diagnosticar. En EE.UU. se diagnostican 80-100 casos cada año; entre 1976 y 2005 se declararon más de 2.400 casos. Alrede-

dor del 40% de esos casos correspondía a California. Coincidiendo con la conocida asimetría en la distribución de los tipos de toxina de *C. botulinum* entre los diferentes suelos, la mayoría de los casos declarados al oeste del río Mississippi se debió a cepas del tipo A, y la mayoría de los casos al este de ese río a cepas del tipo B. Un caso en cada uno de los estados de Nuevo México, Washington, Ohio, California, y Iowa había sido causado por *C. baratii* y toxina de tipo F, y otros casos en Italia se debieron a *C. butyricum* y toxina de tipo E. Algunos factores de riesgo identificados son la lactancia materna, la ingestión de miel, y un tránsito intestinal lento (<1 deposición/día). La lactancia natural podría ser protectora contra la muerte súbita fulminante del lactante por botulismo. En circunstancias muy especiales de alteración de la anatomía, la fisiología y la microflora intestinales, los niños mayores y los adultos pueden contraer también el botulismo del lactante.

El botulismo alimentario se debe a la ingestión de un alimento en el que *C. botulinum* se ha multiplicado y ha generado su toxina. Algunos brotes observados en restaurantes de Norteamérica se han atribuido al consumo de patatas guisadas, cebollas salteadas y ajos picados; estos brotes han obligado a revisar la idea tradicional de que el botulismo alimentario se debe sobre todo al consumo de conservas caseras. También se han producido otros brotes en Estados Unidos por alimentos comerciales sellados en bolsas de plástico en los que se había utilizado exclusivamente la refrigeración para prevenir el desarrollo de las esporas de *C. botulinum*. Se han observado casos de botulismo alimentario por productos no enlatados como el te de peyote, el aromatizante de avellana que se añade a los yogures, el queso cremoso dulce, las cebollas salteadas en bocadillos «calientes», la ensalada de patatas y el pescado fresco y desecado. Existe una cierta tendencia a producirse casos aislados o en diferentes ciudades u hospitales, lo que implica que los médicos no se puedan basar en el agrupamiento temporal y geográfico de los casos para considerar el diagnóstico.

El botulismo alimentario puede deberse a casi cualquier alimento conservado, aunque los causantes habituales en Estados Unidos son las conservas caseras «poco ácidas» (pH >6,0), como los pimientos jalapeños, los espárragos, las aceitunas y las judías. El riesgo de botulismo alimentario es ubicuo, pero los brotes son más frecuentes en las zonas templadas que en los trópicos, en donde es menos habitual conservar las frutas, las hortalizas y otros alimentos.

En los 15 últimos años, se han producido alrededor de 5-10 brotes y 20-25 casos de botulismo alimentario cada año en Estados Unidos. La mayoría de los brotes declarados en los Estados Unidos continentales han sido causados por cepas proteolíticas de tipo A o B, que producen un olor intenso a putrefacción en los alimentos y que algunas personas consideran necesario verificar probando los alimentos. Por el contrario, en Alaska y Canadá la mayoría de los brotes se ha debido a cepas de tipo E no proteolíticas presentes en la alimentación de los nativos americanos, como las huevas de salmón fermentadas y las aletas de foca, que no muestran signos de deterioro. Otro riesgo de las cepas de tipo E radica en su capacidad para crecer a las temperaturas que mantienen los frigoríficos domésticos (5 °C).

El botulismo de las heridas es una enfermedad muy poco frecuente, de la que se han publicado <350 casos en todo el mundo, aunque tiene relevancia pediátrica ya que pueden verse afectados adolescentes y niños. Aunque se han producido muchos casos en varones jóvenes y físicamente activos que corren mayores riesgos de lesiones traumáticas, el botulismo de las heridas afecta también a las heridas por aplastamiento en las que no se observan signos de rotura cutánea. En los 15 últimos años ha aumentado la incidencia de este tipo de botulismo por inyección entre los heroinómanos del Oeste de Estados Unidos, y no siempre con formación evidente de abscesos o celulitis.

En 1962 se declaró un único brote de botulismo por inhalación debido a la exposición accidental de 3 empleados de un laboratorio alemán a toxina botulínica en aerosol. En Estados Unidos han sido hospitalizados

algunos enfermos por sobre-dosis accidental de toxina botulínica administrada con fines cosméticos o terapéuticos.

**PATOGENIA.** Todas las formas del botulismo producen la enfermedad por una vía final común. La toxina botulínica viaja por la circulación hasta las sinapsis colinérgicas periféricas, a las que se une de forma irreversible, bloquea la liberación de acetilcolina e impide la transmisión neuromuscular y neurovegetativa. El botulismo del lactante es una enfermedad infecciosa que se produce al ingerir las esporas de cualquiera de las 3 cepas de clostridios productoras de toxina botulínica, con la posterior germinación, multiplicación y producción de la toxina en el intestino grueso. El botulismo alimentario es una intoxicación producida al ingerir toxina botulínica preformada, contenida en alimentos mal envasados o poco cocinados. El botulismo de las heridas se produce al germinar y colonizar las esporas de *C. botulinum* un tejido lesionado; es análogo al tétanos. El botulismo por inhalación se produce al inhalar la toxina botulínica en aerosol. Un ataque de terrorismo biológico podría provocar brotes pequeños o importantes de botulismo inhalado o alimentario (v. cap. 71 I).

La toxina botulínica no es una citotoxina y no provoca alteraciones histopatológicas macroscópicas o microscópicas manifestadas. En la necropsia pueden encontrarse cambios histopatológicos secundarios (neumonía, petequias en órganos intratorácicos). No existe ninguna técnica diagnóstica para identificar la toxina botulínica unida a la placa neuromuscular. El proceso de curación tras el botulismo consiste en la formación de nuevas motoneuronas terminales desmielinizadas. El paciente recupera la movilidad cuando estos nuevos brotes encuentran fibras musculares inmóviles y las reinervan induciendo la formación de una nueva placa motora. En animales experimentales, este proceso lleva unas 4 semanas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La toxina botulínica se distribuye por vía hematógena. Dado que la musculatura bulbar dispone de la mayor irrigación y densidad de inervación relativas, todas las formas de botulismo se manifiestan neurológicamente con una parálisis flácida, simétrica y descendente, que comienza en los músculos de los nervios craneales. No se puede sufrir botulismo sin parálisis bulbares múltiples, aunque en los lactantes no suele identificarse el origen bulbar de síntomas como rechazo del alimento, debilidad al succionar, llanto débil, babeo e incluso apnea obstructiva (fig. 207-1). Además de parálisis bulbares, los pacientes en fase de progresión pueden presentar debilidad e hipotonía generalizadas en la primera exploración. A diferencia del botulismo producido por *C. botulinum*, en la mayoría de los casos infrecuentes causados por la colonización intestinal de *C. butyricum* se han asociado con un divertículo de Meckel acompañado de distensión abdominal, que suele conducir a un diagnóstico equivocado de abdomen agudo. Los casos también infrecuentes de botulismo del lactante por *C. barata* de tipo F se han caracterizado por su presentación a muy temprana edad, rapidez de instauración, y una mayor intensidad de la parálisis.

En los niños mayores con **botulismo alimentario o por heridas** el comienzo de los síntomas neurológicos sigue un patrón característico de diplopía, visión borrosa, ptosis, sequedad de boca, disfagia, disfonía y disartria, con desaparición de los reflejos corneal y de náuseas. Es importante destacar que la toxina actúa sólo sobre los nervios motores, polo que no se observan parestesias en el botulismo, excepto cuando el paciente hiperventila por la ansiedad. El paciente conserva la capacidad de razonar, aunque esto puede ser difícil de verificar debido a los problemas para articular.

El botulismo alimentario comienza con síntomas gastrointestinales de náuseas, vómitos o diarrea en alrededor de 1/3 de los casos. Se cree que estos síntomas se deben a los subproductos del metabolismo de *C. botulinum* o a la presencia de otros contaminantes tóxicos en los alimentos, ya que en el botulismo por heridas no suelen observarse molestias gastrointestinales. El botulismo alimentario puede producir estreñimiento una vez, que comienza la parálisis flácida. El cuadro clínico suele empezar 12-36 horas después de la ingestión del alimento contaminado, pero puede tardar entre 2 horas y 8 días. El período de incubación en el botulismo por heridas es de 4-14 días. En esta forma puede producirse fiebre, que no aparece en el botulismo alimentario a menos que exista una infección secundaria (neumonía). Todas las formas de botulismo pueden alcanzar una gravedad clínica muy variable, desde las formas más leves con una ptosis mínima, aplanamiento de la expresión

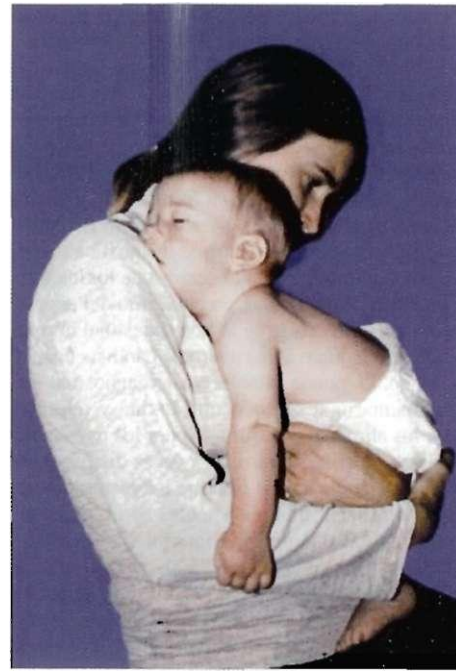


Figura 207-1. Lactante de 3 meses de edad que muestra signos de ptosis, cara inexpresiva, e hipotonía del cuello, tronco y extremidades. En la fotografía no se aprecian otras parálisis bulbares adicionales como oftalmoplejía, llanto débil, dificultad para succionar, y disfagia (con babeo). (De Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, y cois.: Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med* 2006;354:462-171.)

facial, ligera disfagia y disfonía, hasta la forma fulminante de comienzo inmediato con parálisis extendida, apnea manifiesta y pupilas fijas y dilatadas. El signo clínico característico del botulismo es la fatiga con la actividad muscular repetitiva.

El botulismo del lactante se diferencia en los síntomas iniciales aparentes únicamente por el hecho de que el lactante no puede describirlos. Normalmente, el 12º indicio de la enfermedad es una disminución de la frecuencia o incluso el cese de la defecación, aunque este signo suele pasar desapercibido. Por lo general, los padres observan que el niño no puede comer, tiene un llanto muy débil y apenas se mueve de forma espontánea. Puede detectarse disfagia por un babeo excesivo. Conforme va avanzando la parálisis disminuyen los reflejos faríngeo, de succión y corneal. Las parálisis oculares pueden evidenciarse únicamente mediante una observación continuada. De forma paradójica, el reflejo pupilar a la luz puede persistir hasta que el niño desarrolla una parálisis grave o puede estar deprimido desde el primer momento. Uno de los signos más característicos y destacados es la pérdida del control cefálico. Puede producirse una parada respiratoria repentina por una oclusión de las vías respiratorias por secreciones sin deglutir o por una obstrucción provocada por la flaccidez de la musculatura faríngea. En ocasiones, se sospecha el diagnóstico de botulismo del lactante por una parada respiratoria que se desencadena al flexionar al lactante para practicarle una punción lumbar.

En los casos leves o en las fases iniciales de la enfermedad, los signos físicos del botulismo del lactante pueden ser muy sutiles y se pasan por alto fácilmente. Para demostrar la parálisis de los nervios craneales y la fatiga muscular hay que efectuar una exploración muy minuciosa. La ptosis puede pasar desapercibida a menos que se mantenga erguida la cabeza del niño.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico clínico del botulismo se confirma mediante análisis especializados que llevan varios días. Por tanto, el diagnóstico clínico constituye la base para la identificación precoz y el tratamiento de todas las formas de botulismo. Los análisis rutinarios (incluidos los del líquido cefalorraquídeo [LCR]) son normales a menos que exista deshidratación, desnutrición (acidosis metabólica y cetosis) o infección secundaria.

La tríada clásica del botulismo consiste en una parálisis flaccida, simétrica, descendente, de comienzo agudo con conservación del sensorio, sin fiebre ni parestesias. La sospecha de botulismo representa una urgencia médica y de salud pública que debe comunicarse inmediatamente por teléfono en la mayoría de las jurisdicciones sanitarias norteamericanas. En los departamentos de salud estatales (1,\* llamada) y en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (770-488-7100 a cualquier hora) se puede organizar todo lo necesario en lo referente a pruebas diagnósticas, investigaciones epidemiológicas, y suministro de antitoxina equina.

El diagnóstico de botulismo se confirma inequívocamente al demostrar la presencia de toxina botulínica en el suero o de toxina u organismos de *C. botulinum* en material de heridas, en el líquido del enema, o en las heces. *C. botulinum* no forma parte de la flora intestinal normal de los seres humanos, y su presencia junto a un cuadro de parálisis flaccida aguda confirma el diagnóstico. Se puede establecer un diagnóstico epidemiológico de botulismo alimentario si se encuentra toxina y microorganismos de *C. botulinum* en los alimentos consumidos por los pacientes.

La electromiografía (EMG) permite a veces distinguir entre distintas causas de parálisis flaccida aguda, aunque los resultados pueden ser variables, e incluso normales, en los pacientes con botulismo. El signo de EMG distintivo en el botulismo es la facilitación (potenciación) de los potenciales de acción musculares evocados al estimular a frecuencias elevadas (50 Hz). En el botulismo del lactante se puede observar un patrón característico, conocido como PABPA (potenciales de acción de unidades motoras breves, pequeños y abundantes), sólo en músculos con debilidad clínica. La velocidad de conducción nerviosa y la función de los nervios sensoriales son normales en el botulismo.

Para poder diagnosticar precozmente el botulismo del lactante se requiere un índice de sospecha elevado (tabla 207-1). El diagnóstico más frecuente al ingresar el paciente sigue siendo «descartar una sepsis». Se debe considerar como probable el diagnóstico de botulismo del lactante si un niño anteriormente sano, habitualmente de 2-4 meses de edad, desarrolla debilidad con dificultad para succionar, deglutir, llorar o respirar. En esos casos resulta muy útil una exploración minuciosa de los nervios craneales.

**Diagnóstico diferencial.** Es frecuente confundir el diagnóstico del botulismo, generalmente con una polirradiculoneuropatía (síndrome de Guillain-Barré o de Miller Fisher), una miastenia grave o un trastorno del sistema nervioso central (tablas 207-1 y 207-2). En Estados Unidos es más frecuente que un grupo de casos de parálisis flaccida aguda se deba al botulismo que al síndrome de Guillain-Barré, intoxicación o poliomielitis. El botulismo se diferencia de otras parálisis flaccidas por el hecho de que las parálisis de nervios craneales son llamativas y desproporcionadas con respecto a la debilidad cefalotónica más leve que se observan por debajo del cuello, por su simetría y por la ausencia de lesiones en los nervios sensitivos. La atrofia muscular de origen espinal puede ser muy similar al botulismo del lactante en su forma de presentación.

Existen algunas técnicas diagnósticas que pueden ayudarnos a descartar rápidamente el botulismo como causa de la parálisis. El LCR no varía en el botulismo, pero es anormal en muchos trastornos del sistema nervioso central. Aunque las concentraciones de proteínas en el LCR aumentan en las fases finales del síndrome de Guillain-Barré, pueden ser

TABLA 207-2. Otros diagnósticos a considerar en el botulismo alimentario y por heridas

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| Gastroenteritis aguda               | Parálisis asociada a aminoglucósidos   |
| Miastenia grave                     | Parálisis por mordedura de garrapatas  |
| Síndrome de Guillain-Barré          | Hipocalcemia                           |
| Envenenamiento por organofosforados | Hipermagnesemia                        |
| Meningitis                          | Envenenamiento por monóxido de carbono |
| Encefalitis                         | Hiperemesis gravídica                  |
| Enfermedades psiquiátricas          | Traumatismos laringeos                 |
| Accidente cerebrovascular           | Complicaciones diabéticas              |
| Poliomielitis                       | Miopatía inflamatoria                  |
| Hipotiroidismo                      | Sobreesfuerzo                          |

normales al comienzo de la enfermedad. El diagnóstico por imagen del encéfalo, la columna vertebral y el tórax puede revelar la presencia de hemorragias, inflamación o neoplasias. Una dosis de prueba de cloruro de edrofonio contrarresta brevemente los síntomas de parálisis en muchos pacientes con miastenia grave y, según se ha podido observar, en algunos con botulismo. Una inspección minuciosa de la piel, en especial del cuero cabelludo, puede detectar la presencia de una garrapata agarrada, que es la causante de la parálisis. Se debe buscar una posible intoxicación por organofosforados, ya que existen antídotos específicos (oximas) y además el paciente puede formar parte de un colectivo expuesto, por lo que algunos de los miembros acabarán desarrollando la enfermedad. Otras pruebas en las que hay que esperar varios días para obtener los resultados son el cultivo de heces para buscar *Campylobacter jejuni* como desencadenante del síndrome de Guillain-Barré, atrofia muscular espinal y otros trastornos genéticos (incluyendo anomalías mitocondriales), y la detección de autoanticuerpos causantes de miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton y síndrome de Guillain-Barré.

**TRATAMIENTO.** Se ha autorizado el uso de inmunoglobulina humana antibotulínica (IGB-IV) para el tratamiento del botulismo del lactante producido por toxina botulínica de tipo A o B. El tratamiento con IGB-IV consiste en una única inyección intravenosa de 50 mg/kg que debe administrarse lo antes posible tras la sospecha de botulismo del lactante. En EE.UU., la IGB-IV puede obtenerse en el Departamento de Servicios Sanitarios de California (teléfono 24 horas: 510-231-7600; [www.infant-botulism.org](http://www.infant-botulism.org)). En un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, realizado durante 5 años en California, la administración de IGB-IV redujo la estancia media hospitalaria de 5,7 a 2,5 semanas; durante el posterior uso abierto del fármaco en todos los estados, la estancia hospitalaria se redujo de forma similar a 2,0 semanas. Los costes medios hospitalarios se redujeron en > 100.000 \$ por caso (en dólares de 2004).

Los enfermos de más edad con sospecha de botulismo alimentario, por heridas, o inhalatorio pueden ser tratados con un vial de antitoxina botulínica equina, disponible en Estados Unidos en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades a través de los departamentos de salud estatales y locales.

**Los antibióticos no forman parte del tratamiento del botulismo del lactante o alimentario no complicado**, ya que la toxina es fundamentalmente una molécula intracelular que pasa a la luz intestinal tras la muerte celular y la lisis de las bacterias vegetativas. Los antibióticos se reservan para tratar las infecciones secundarias, y a falta de tratamiento humoral conviene utilizar un antibiótico no clostridiocida, como trimetoprima-sulfametoxazol. Deben evitarse los aminoglucósidos, ya que pueden potenciar el efecto bloqueante de la toxina botulínica en la unión neuromuscular. Sin embargo, el botulismo por heridas requiere un tratamiento agresivo con antibióticos y antitoxina, muy parecido al del tétanos (v. cap. 208). La antitoxina autorizada actualmente para el botulismo alimentario y por heridas es un producto obtenido del suero equino que tiene efectos secundarios como enfermedad del suero, anafilaxia y riesgo de sensibilización de por vida a las proteínas equinas; su uso en niños obliga a considerar cuidadosamente las ventajas y los inconvenientes. \*

**CUIDADOS DE SOPORTE.** El tratamiento del botulismo se basa en 3 principios: 1) el signo clínico característico de la enfermedad es la fatiga con la actividad muscular reiterada; 2) es mejor evitar las complicaciones anticipándose a las mismas, y 3) se necesita un tratamiento de apoyo me-

TABLA 207-1. Otros diagnósticos a considerar en el botulismo del lactante

| DIAGNÓSTICO AL INGRESO                                     | DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL  |
|--|--|
| Sospecha de sepsis, meningitis                             | Síndrome de Guillain-Barré                                     |
| Neumonía   | Miastenia grave  |
| Deshidratación   | Trastornos del metabolismo de los aminoácidos                  |
| Infecciones víricas  | Hipotiroidismo   |
| Hipotonía de etiología desconocida                         | Ingestión de fármacos  |
|  | Envenenamiento por organofosforados                            |
|  | Encefalitis del tronco   |
| Estreñimiento  | Envenenamiento por metales pesados (Pb, Mg, As)                |
| Fallo de medro   | Poliomielitis  |
| Atrofia muscular espinal (enfermedad de VVerdnig-Hoffmann) | Polineuritis vírica  |
|  | Enfermedad de Hirschsprung                                     |
|  | Encefalopatía metabólica                                       |
|  | Déficit de cadena media de la acetil-CoA deshidrogenasa (MCAD) |



ticuloso. El 1.º principio se aplica sobre todo a la alimentación y la respiración. *Es fundamental colocar al nacido en una posición correcta para proteger las vías respiratorias y mejorar la mecánica respiratoria.* Hay que colocarle boca arriba sobre una cuna (o cama) de base rígida, con el cabecero inclinado 30°. Hay que colocar un pequeño rollo de tela bajo las vértebras cervicales para inclinar la cabeza hacia atrás de manera que las secreciones drenen hacia la faringe posterior y se alejen de las vías respiratorias. En esta posición inclinada, las vísceras abdominales hacen descender el diafragma, lo que facilita la mecánica respiratoria. Nunca se debe elevar la cabeza y el torso del paciente flexionando la parte central de la cama; si se actúa de ese modo, el tórax hipotónico se hundirá hacia el abdomen y comprometerá la respiración.

Alrededor de la mitad de los pacientes con botulismo del lactante necesita intubación endotraqueal, y es conveniente practicarla como medida profiláctica. Está indicada en caso de disminución de los reflejos faríngeo y de la tos y de obstrucción gradual de las vías respiratorias por las secreciones. Con técnicas terapéuticas meticulosas (especialmente un tubo del diámetro correcto), así como una posición y un seguimiento adecuado, los pacientes toleran la intubación durante meses sin desarrollar estenosis subglótica ni necesidad de una traqueostomía.

La alimentación debe suministrarse por sonda nasogástrica o nasoyeyunal hasta que la fuerza y la coordinación orofaríngeas permitan al niño mamar o alimentarse con el biberón. El alimento más adecuado para los lactantes es la leche materna extraída, debido en parte a sus componentes inmunológicos (inmunoglobulina A secretora [IgAs], lactoferrina, leucocitos). La alimentación mediante sonda ayuda además a restablecer el peristaltismo, un factor inespecífico pero probablemente esencial a la hora de erradicar *C. botulinum* de la flora intestinal. Se desaconseja la alimentación intravenosa (hiperalimentación) debido al riesgo de infecciones y a las ventajas de la alimentación por sonda.

Dado que el paciente mantiene intacta la sensibilidad, resultan beneficiosos los estímulos auditivos, táctiles y visuales. Es esencial mantener un control muy estricto de los estímulos respiratorios centrales, por lo que están desaconsejados los sedantes o los depresores del sistema nervioso central. Una correcta hidratación y el uso de reblandecedores fecales como la lactulosa pueden aliviar el estreñimiento prolongado. No se recomienda el uso de catárticos. Los pacientes con botulismo alimentario y del lactante excretan toxina y microorganismos de *C. botulinum* con sus heces, a menudo durante semanas, y conviene extremar las precauciones al manipular sus deposiciones. En los casos graves con parálisis vesical, una ligera presión suprapúbica con el paciente sentado y la cabeza sujeta puede ayudar a vaciar completamente la vejiga y reducir el riesgo de infección urinaria. Las familias pueden necesitar apoyo psicológico y económico, en especial cuando la parálisis botulínica se prolonga.

**COMPLICACIONES.** La mayor parte de las complicaciones del botulismo son nosocomiales, y unas pocas son iatrogénicas (tabla 207-3). Aun así, algunos pacientes paralizados y muy enfermos que deben pasar meses o semanas conectados a respiradores en las unidades de cuidados intensivos sufren algunas de estas complicaciones de forma inevitable. Las posibles «recaídas» del botulismo del lactante suelen deberse a la premura en el alta hospitalaria, o a una complicación subyacente no detectada como una neumonía, una infección urinaria o una otitis media.

**PRONOSTICO.** La transmisión neuromuscular se restablece cuando las terminaciones nerviosas en proceso de regeneración han inducido la forma-

ción de una nueva placa motora terminal. Si no se producen complicaciones, sobre todo las relacionadas con la hipoxia, el pronóstico del botulismo del lactante es la recuperación completa. La estancia hospitalaria del botulismo del lactante no tratado es por término medio de 5,7 semanas, aunque varía de forma significativa según el tipo de toxina; los pacientes con toxina tipo B no tratados permanecen hospitalizados un promedio de 4,2 semanas, y los pacientes con el tipo A no tratados 6,7 semanas.

En EE.UU., la tasa de letalidad entre casos hospitalizados de botulismo del lactante es <1 %. Tras la recuperación, los lactantes con botulismo no tratados tienen una mayor incidencia de estrabismo, que obliga a realizar controles periódicos y a tratar esta anomalía.

Las tasas de letalidad en el botulismo alimentario y por heridas varían con la edad, y el pronóstico más favorable corresponde a los pacientes más jóvenes. Algunos adultos con botulismo sufren secuelas como debilidad y fatiga crónicas.

**PREVENCIÓN.** La mejor manera de prevenir el botulismo alimentario consiste en cumplir las medidas de seguridad para la elaboración de conservas caseras (olla a presión y acidificación), evitar los alimentos sospechosos y calentar todas las conservas caseras a 85 °C durante >5 minutos. Para prevenir el botulismo por heridas, lo mejor es no utilizar drogas y tratar las heridas contaminadas mediante una limpieza escrupulosa, desbridamiento quirúrgico y administración de los antibióticos apropiados.

Es probable que la mayoría de los pacientes con botulismo del lactante inhalen e ingieran esporas de clostridio presentes en el aire. Estos casos no se pueden prevenir. La miel es la fuente conocida y evitable de esporas botulínicas ingeridas por los lactantes. *La miel es un alimento peligroso para los niños menores de un año.* Hace tiempo se creía que los jarabes de maíz eran una posible fuente de esporas botulínicas, pero estudios recientes indican lo contrario. La lactancia natural parece retrasar el comienzo del botulismo del lactante y reducir el riesgo de muerte súbita en los lactantes que desarrollan la enfermedad.

Anon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al: Botulinum toxin as a biological weapon: Medical and public health management. *JAMA* 2001;285:1059-1070.

Anon SS, Schlechter R, Maslanka SE, et al: Human botulism immune globulin for the treatment of infant botulism. *N Engl J Med* 2006;354:462-471.

Barash JR, Tang TWH, Anon SS: First case of infant botulism caused by *Clostridium baratii* type F in California. *Clin Microbiol* 2005;43: 4280-4282.

Brett MM, Hallas G, Mpamugo O: Wound botulism in the UK and Ireland. *J Med Microbiol* 2004;53(Pt 6):535-561.

Brett MM, McLauchlin J, Harris A, et al: A case of infant botulism with a possible link to infant formula milk powder: Evidence for the presence of more than one strain of *Clostridium botulinum* in clinical specimens and food. *J Med Microbiol* 2005;54:769-776.

Chertow DS, Tan ET, Maslanka SE, et al: Botulism in 4 adults following cosmetic injections with an unlicensed, highly concentrated botulinum preparation. *JAMA* 2006;296:2476-2479.

Cooper JG, Spilke CE, Denton M, Jamieson S: *Clostridium botulinum*: An increasing complication of heroin misuse. *Eur J Emerg Med* 2005; 12(5):251-252.

Fernieia L, Da Dalt L, Anniballi F, et al: A case of infant botulism due to neurotoxicogenic *Clostridium butyricum* type E associated with *Clostridium difficile* colitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:736-738.

Fox CK, Keet CA, Strober JB: Recent advances in infant botulism. *Pediatr Neurol* 2005;32:149-154.

Francisco AMO, Anon SS: Clinical mimics of infant botulism. *Pediatrics*, 2007;119:826-828.

Keet CA, Fox CK, Margeta M, et al: Infant botulism, type F, presenting at 54 hours of life. *Pediatr Neurol* 2005;32(3):193-196.

Long SS: Infant botulism and treatment with BIG-IV (BabyBIG). *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:261-262.

Mitchell WG, Tseng-Ong L: Catastrophic presentation of infant botulism may obscure or delay diagnosis. *Pediatrics* 2005;116:e436-e438.

Nevas M, Lindstrom M, Virtanen A, et al: Infant botulism acquired from household dust presenting as sudden infant death syndrome. *Clin Microbiol* 2005;43:511-513.

Sobel J: Botulism. *Clin Infect Dis* 2005;41:1167-1173.

Sobel J, Tucker N, Sulka A, et al: Eodborne botulism in the United States, 1990-2000. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1606-1611.

**TABLA 207-3. Complicaciones en el botulismo del lactante**

|  |   |
|--|---|
| Anemia nosocomial                              | Infección urinaria                            |
| Aspiración                                     | Neumonía                                      |
| Atelectasias recurrentes                       | Neumotorax                                    |
| Colocación incorrecta del tubo endotraqueal    | Otitis media                                  |
| Convulsiones secundarias a hiponatremia        | Reacción postransfusión                       |
| Enterocolitis por <i>Clostridium difficile</i> | Secreción inadecuada de hormona antidiurética |
| Estenosis subglótica                           | Sepsis  |
| Fracturas de los huesos largos                 | Síndrome de dificultad respiratoria aguda     |
| Granuloma traqueal                             | Traqueitis                                    |
| Hipotensión                                    |   |

## Capítulo 208 ■ Tétanos (*Clostridium tetani*) Stephen S. Arnon

**ETIOLOGÍA.** El tétanos, conocido históricamente como trismo, es un trastorno paralítico espástico agudo provocado por la neurotoxina sintetizada por *Clostridium tetani*, una bacteria anaerobia estricta, grampositiva, esporógena y móvil, cuyo hábitat natural en todas partes es la tierra, el polvo y los tubos digestivos de distintos animales. Forma esporas terminales, lo que le da en el microscopio una imagen de palillo de tambor o raqueta de tenis. Las esporas del tétanos pueden sobrevivir a la ebullición pero no al autoclave, mientras que las células vegetativas mueren con los antibióticos, el calor y los desinfectantes habituales. A diferencia de muchos otros clostridios, *C. tetani* no invade los tejidos, sino que provoca alteraciones por mediación de una única toxina, la **tetanospasmina**, más conocida como toxina tetánica. La tetanospasmina es la 2.ª sustancia más venenosa que se conoce, y sólo la toxina botulínica la supera en potencia. Se calcula que la dosis letal humana de toxina tetánica es 1 ( $\mu$ g)/kg.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El tétanos es una enfermedad de distribución mundial, endémica en alrededor de 90 países en vías de desarrollo, aunque su incidencia varía considerablemente. La forma más corriente, el **tétanos neonatal** (o umbilical), mata a alrededor de 500.000 lactantes cada año, y aproximadamente el 80% de estas muertes se produce en tan solo 12 países tropicales asiáticos y africanos. Esto sucede porque la madre no está inmunizada. Además, se calcula que cada año mueren en todo el mundo 15.000-30.000 mujeres sin inmunizar debido al **tétanos materno** después del parto, después de un aborto o por una infección posquirúrgica por *C. tetani*. Cada año se registran alrededor de 50 casos de tétanos en EE.UU., generalmente en personas >60 años, aunque también en neonatos y niños pequeños. Aproximadamente un 20% de los niños norteamericanos de 10-16 años carece de anticuerpos protectores. La mayoría de los casos recientes de tétanos infantil registrados en EE.UU. ha afectado a niños no inmunizados cuyos padres se oponían a su vacunación.

La mayoría de los casos de tétanos no neonatal se debe a una lesión traumática, a menudo una herida penetrante causada por un objeto sucio, como un clavo, una astilla, un trozo de vidrio o una inyección no estéril. Cada vez son más frecuentes los casos de tétanos tras la inyección de drogas ilegales. La enfermedad puede aparecer también tras el uso de material de sutura contaminado y tras la inyección intramuscular de medicinas, sobre todo quinina para el paludismo por *R. falciparum* resistente a cloroquina. La enfermedad puede aparecer también asociada a mordeduras de animales, abscesos (incluidos los abscesos dentales), pendientes en las orejas u otras partes del cuerpo (piercing), úlceras cutáneas crónicas, quemaduras, fracturas compuestas, congelación, gangrena, cirugía intestinal, escarificación ritual, picaduras de insectos infectadas y circuncisión femenina. En casos excepcionales, no hay antecedentes de traumatismo.

**PATOGENIA.** El tétanos se desarrolla cuando las esporas introducidas germinan, se multiplican y sintetizan toxina tetánica en una herida infectada con un potencial de oxidorreducción ( $E_h$ ) muy bajo. El gen de la toxina se encuentra en un plásmido. La toxina se libera tras la muerte y lisis de las bacterias vegetativas. La toxina tetánica y las toxinas botulínicas son proteínas simples de 150 kd formadas por una cadena pesada (100 kd) y otra ligera (50 kd) unidas por un enlace disulfuro único. La toxina tetánica se fija a la unión neuromuscular y penetra en el nervio motor por endocitosis, tras lo cual pasa al citoplasma de la motoneurona  $\alpha$  por transporte axónico retrógrado. En el nervio ciático se ha podido medir una velocidad de transporte de 3,4 mm/hora. La toxina abandona la motoneurona en la médula espinal y penetra en las interneuronas medulares inhibitorias vecinas, donde impide la liberación de los neurotransmisores glicina y ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). La toxina tetánica bloquea así la inhibición normal de los músculos anta-

gonistas, de la que dependen los movimientos voluntarios coordinados; como consecuencia, los músculos afectados experimentan una contracción máxima. El tétanos también inestabiliza el sistema nervioso autónomo.

La enorme potencia de la toxina tetánica es de naturaleza enzimática. La cadena ligera de la toxina tetánica (y de varias toxinas botulínicas) es una endoproteasa que contiene zinc y cuyo sustrato es la sinaptobrevina, una proteína que forma parte del complejo de acoplamiento que permite que la vesícula sináptica se fusione con la membrana de la célula terminal. La cadena pesada de la toxina contiene sus dominios de unión y de interiorización.

Como *C. tetani* no es un microorganismo invasivo, sus células vegetativas productoras de la toxina permanecen en su lugar de penetración de la herida, que puede mostrar cambios inflamatorios locales y una flora mixta bacteriana.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El tétanos puede ser generalizado (lo más frecuente) o localizado. El período de incubación suele ser de 2-14 días, pero puede prolongarse a varios meses después de la herida. El **trismo** (espasmo de los músculos maseteros o mandíbula encajada) es el primer síntoma en cerca de la mitad de los casos en el **tétanos generalizado**. Los síntomas iniciales son cefalea, inquietud e irritabilidad, seguidos a menudo por rigidez, dificultades para masticar, disfagia y espasmo muscular cervical. La denominada **sonrisa sardónica del tétanos** (*risus sardonius*) se debe a espasmos intratables de los músculos faciales y bucales. Cuando la parálisis se extiende a los músculos del abdomen, la región lumbar, la cadera y el muslo, el paciente puede adoptar una postura arqueada de hiperextensión corporal extrema, u **opistótonos**, con la cabeza y los talones doblados hacia atrás y el cuerpo arqueado hacia delante, de manera que sólo la cabeza y los talones tocan la superficie de apoyo. El opistótono es una posición de equilibrio que se produce por una contracción total e implacable de los músculos oponentes, que adquieren la rigidez en tabla típica del tétanos. El espasmo de los músculos laríngeos y respiratorios puede provocar obstrucción respiratoria y asfixia. Desgraciadamente, el paciente permanece consciente, sufre dolores extremos y teme anticipadamente la siguiente crisis tetánica ya que la toxina tetánica no altera los nervios sensitivos ni la función cortical. Estas crisis se caracterizan por contracciones musculares tónicas, repentinas e intensas, con cierre de los puños, flexión y aducción de los brazos e hiperextensión de las piernas. Sin tratamiento, las crisis pueden durar entre algunos segundos y varios minutos, con períodos intermedios de tregua; pero conforme avanza la enfermedad, los espasmos duran cada vez más y son agotadores. El mínimo estímulo visual, sonoro o táctil puede desencadenar un espasmo tetánico. El espasmo del esfínter vesical provoca disuria y retención urinaria; puede producirse una defecación forzada. Es frecuente la fiebre, que en ocasiones puede alcanzar los 40 °C, por la gran cantidad de energía metabólica que consumen los músculos espásticos. Los efectos neurovegetativos más destacados son: taquicardia, anomalías del ritmo cardíaco, hipertensión lábil, diaforesis y vasoconstricción cutánea. La parálisis tetánica suele acentuarse en la primera semana, se estabiliza en la segunda y mejora de forma gradual en las siguientes 1-4 semanas.

El **tétanos neonatal** (*tetanus neonatorum*), el tétanos generalizado del lactante, suele manifestarse a los 3-12 días del nacimiento en forma de una dificultad progresiva para alimentarse (para succionar y deglutir), hambre, y llanto consiguientes. Son características la parálisis o disminución de los movimientos, rigidez al tacto y espasmos, con o sin opistótonos. El muñón umbilical puede retener restos de suciedad, excrementos, sangre coagulada o suero, o puede parecer relativamente normal.

El **tétanos localizado** provoca espasmos dolorosos de los músculos vecinos a la zona herida y puede preceder a un tétanos generalizado. El **tétanos cefálico** es una forma poco frecuente de tétanos localizado que afecta a la musculatura bulbar como consecuencia de **heridas** o cuerpos extraños en la cabeza, las fosas nasales o la cara. También puede asociarse a una otitis media crónica. El tétanos cefálico se caracteriza por la retracción palpebral, el desvío de la mirada, el trismo, la sonrisa sardónica y la parálisis espástica de la lengua y la musculatura faríngea.

**DIAGNÓSTICO.** El cuadro clínico que produce el tétanos es uno de los más dramáticos que pueden encontrarse en medicina, y el diagnóstico puede establecerse con la clínica. El caso típico es el de un paciente (y/o madre) no inmunizado que ha nacido o ha sufrido una herida en las 2 semanas precedentes, presenta trismo y otras rigideces musculares y conserva el sensorio.

Los análisis rutinarios suelen ser normales. Puede observarse una leucocitosis periférica a causa de una infección bacteriana secundaria de la herida o inducida por la tensión de los espasmos tetánicos mantenidos. El líquido cefalorraquídeo es normal, aunque las intensas contracciones musculares pueden elevar la presión intracraneal. Ni el electroencefalograma ni el electrocardiograma registran un patrón característico. *C. tetani* no es siempre visible en la tinción Gram del material de la herida, y sólo se aísla en 1/3 de los casos, aproximadamente.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El tétanos generalizado en su plena expresión no puede confundirse con ninguna otra enfermedad. No obstante, el trismo puede deberse a un absceso parafaríngeo, retrofaríngeo o dental o, de forma excepcional, a una encefalitis que afecta al tronco del encéfalo. Tras la mordedura de un animal puede producirse rabia o tétanos, y la rabia puede cursar con trismo y espasmos. No obstante, la rabia se distingue del tétanos por la hidrofobia, la intensa disfagia, las convulsiones predominantemente clónicas y la pleocitosis (v. cap. 271). Aunque la intoxicación por estricnina puede provocar espasmos musculares tónicos y contracciones generalizadas, raras veces produce trismo y, a diferencia del tétanos, suele observarse una relajación general entre los espasmos. La hipocalcemia puede producir tetania, caracterizada por espasmos laríngeos y carpopedales, pero sin trismo. En ocasiones, las crisis epilépticas, el síndrome de abstinencia por narcóticos u otras reacciones a drogas pueden hacer pensar en el tétanos.

**TRATAMIENTO.** Para tratar el tétanos hay que erradicar *C. tetani* y las condiciones de la herida que puedan favorecer su multiplicación anaerobia, neutralizar toda la toxina tetánica accesible, controlar las convulsiones y la respiración, prescribir medidas paliativas y de mantenimiento y, por último, prevenir las recidivas.

A menudo, hay que proceder a la resección y el desbridamiento quirúrgico de la herida para eliminar los cuerpos extraños o el tejido desvitalizado que han creado las condiciones anaerobias para el desarrollo bacteriano. La cirugía se debe realizar sin demora, después de administrar inniunoglobulina antitetánica humana (IGT) y antibióticos. Ya no se recomienda la resección del muñón umbilical en los casos de tétanos neonatal.

La toxina tetánica ya no se puede neutralizar con IGT cuando empieza a ascender por los axones hacia la médula espinal. La IGT debe administrarse lo antes posible con el fin de neutralizar la toxina que difunde desde la herida hacia la circulación antes de que se pueda fijar a grupos musculares distantes. No se ha establecido la dosis óptima de IGT. Basta una sola inyección intramuscular de 500 U de IGT para neutralizar la toxina tetánica sistémica, pero también se recomiendan dosis totales de hasta 3.000-6.000 U. Actualmente se considera innecesario infiltrar IGT en la propia herida. Si no se dispone de IGT, podría ser necesario emplear inniunoglobulina humana intravenosa (IGIV). La IGIV contiene 4-90 U/ml de IGT; no se conoce la dosis óptima de IGIV para el tratamiento del tétanos, y no se ha aprobado su uso para esta indicación. Otra alternativa es la antitoxina tetánica (ATT) equina o bovina. La dosis habitual de ATT es de 50.000-100.000 U, la mitad por vía intramuscular y la otra mitad por vía intravenosa, pero pueden bastar hasta 10.000 U. En EE.UU. no puede conseguirse la ATT. Alrededor del 15% de los pacientes que reciben la dosis habitual de ATT desarrolla la enfermedad del suero. Cuando se usa ATT, es imperativo comprobar si existe una posible sensibilización al suero equino, y puede que haya que proceder a la desensibilización. Son preferibles las inmunoglobulinas humanas debido a su mayor vida media (30 días) y a la práctica ausencia de efectos adversos alérgicos y por la enfermedad del suero. La administración intratecal de IGT para neutralizar la toxina tetánica en la médula espinal no resulta eficaz.

La penicilina G (100.000 U/kg/día i.v. divididas y administradas cada 4-6 horas durante 10-14 días) sigue siendo el antibiótico de elección debido a su gran actividad clostridiocida y a su capacidad de difusión, lo que es una consideración muy importante ya que puede estar comprometido el flujo sanguíneo a los tejidos heridos. También es igualmente

eficaz el metronidazol (500 mg i.v. cada 8 horas para los adultos). En los pacientes alérgicos a la penicilina se puede utilizar eritromicina y tetraciclina (para personas >8 años de edad) como alternativas.

Todos los pacientes con tétanos generalizado necesitan relajantes musculares. El diazepam produce relajación muscular y ayuda a controlar las convulsiones. Tras una dosis inicial de 0,1-0,2 mg/kg cada 3-6 horas por vía intravenosa se procede a titular las dosis hasta controlar los espasmos tetánicos, y posteriormente se mantiene esa dosis durante 2-6 semanas antes de proceder a retirarlo de forma gradual. También se emplean el sulfato magnésico, otras benzodiazepinas (midazolam), clorpromazina, dantroleno y baclofeno. El baclofeno intratecal produce una relajación muscular tan completa que suele provocar apnea; como la mayoría de los fármacos enumerados, el baclofeno sólo debe utilizarse en la unidad de cuidados intensivos. Los índices más elevados de supervivencia en el tétanos generalizado se consiguen con bloqueantes neuromusculares como vecuronio y pancuronio, que producen una parálisis flácida general que obliga a la ventilación mecánica. Para regular la inestabilidad neurovegetativa se emplean bloqueantes  $\alpha$  y (3 convencionales; también ha demostrado su utilidad la morfina).

**TRATAMIENTO DE SOPORTE.** Es muy deseable un tratamiento de apoyo minucioso en un ambiente tranquilo, oscuro y aislado. Hay que sedar al paciente y protegerlo contra todos los ruidos, luces y contactos innecesarios, ya que el más mínimo estímulo puede desencadenar los espasmos tetánicos; también hay que planificar y coordinar con cuidado todas las manipulaciones terapéuticas y de otro tipo. Puede que no haya que recurrir a la intubación endotraqueal, pero debe practicarse para prevenir la aspiración de secreciones antes de que se produzca un laringoespasma. Se debe disponer de un equipo de traqueostomía a mano si no se intuba al paciente. La intubación endotraqueal y la succión suelen provocar fácilmente convulsiones tetánicas reflejas y espasmos, por lo que se debe considerar la posibilidad de practicar una traqueostomía precoz en los casos graves no tratados mediante la inducción farmacológica de una parálisis flácida. Son fundamentales la monitorización cardiorrespiratoria, las aspiraciones frecuentes y el mantenimiento de las necesidades hidroelectrolíticas y calóricas. Se precisa un cuidado muy escrupuloso de la boca, la piel y las funciones vesical e intestinal para evitar úlceras, infecciones y estreñimiento. La administración profiláctica de heparina subcutánea puede ser útil pero debe sopesarse el riesgo de hemorragia.

**COMPLICACIONES.** Las convulsiones y la parálisis rígida intensa y mantenida del tétanos predisponen al paciente a numerosas complicaciones. La aspiración de secreciones y la neumonía pueden comenzar antes de que el paciente reciba la atención médica inicial. Para mantener la permeabilidad de las vías respiratorias hay que recurrir a menudo a la intubación endotraqueal y a la ventilación mecánica, con sus riesgos correspondientes, como el neumotorax y el enfisema mediastínico. Las convulsiones pueden producir laceraciones en la boca o la lengua, hematomas intramusculares o rhabdomiólisis con mioglobinuria e insuficiencia renal, o fracturas de huesos largos o de columna vertebral. Existe el riesgo constante de trombosis venosas, embolias pulmonares, úlceras gástricas con o sin hemorragia, fleo paralítico y úlceras de decúbito. El uso excesivo de relajantes musculares como parte del tratamiento puede producir apnea iatrogénica. Las arritmias cardíacas (incluidas las asistolias), la presión arterial inestable y la labilidad térmica reflejan una alteración del control neurovegetativo que puede agravarse si no se mantienen adecuadamente las necesidades de volumen intravascular.

**PRONÓSTICO.** En el tétanos se produce una recuperación por regeneración de las sinapsis intramedulares, con el consiguiente restablecimiento de la relajación muscular. Sin embargo, es obligatorio inmunizar de forma activa al paciente con toxoide tetánico al concederle el alta hospitalaria, asegurándose de que complete la serie básica de vacunaciones, ya que un episodio de tétanos no induce la síntesis de anticuerpos contra la toxina tetánica.

El factor que más influye en el pronóstico es la calidad del tratamiento de apoyo. La mortalidad es especialmente elevada en los más jóvenes y los muy mayores. Un período de incubación prolongado, la ausencia de fiebre y una enfermedad localizada conllevan un pronóstico favorable. El pronóstico suele ser desfavorable cuando transcurren <7 días entre la lesión y el comienzo del trismo y <3 días entre el trismo y el inicio de los espasmos

tetánicos generalizados. La hipoxia cerebral puede causar secuelas, como parálisis cerebral, disminución de la capacidad mental y problemas de conducta, sobre todo en los lactantes. La mayoría de las muertes se produce durante la primera semana de enfermedad. Los índices de mortalidad del tétanos generalizado son del 5-35%, y los del tétanos neonatal van desde <10% con el tratamiento de las unidades de cuidados intensivos hasta >75% sin el mismo. El tétanos cefálico tiene un pronóstico especialmente sombrío debido a las dificultades respiratorias y de alimentación.

**PREVENCIÓN.** El tétanos es una enfermedad que puede prevenirse totalmente; se considera que un título de anticuerpos activos de  $\geq 0,01$  U/ml protege plenamente. La inmunización activa debe comenzar en la lactancia con la vacuna combinada de toxoide diftérico, toxoide tetánico y pertussis acelular (DTPa) a los 2, 4 y 6 meses de edad, y continuar con una dosis de recuerdo a los 4-6 años de edad y, posteriormente, a intervalos de 10 años durante el resto de la vida adulta (Td o DTPa). La inmunización de las mujeres con toxoide tetánico previene el tétanos neonatal, y, en la actualidad, la Organización Mundial de la Salud desarrolla una campaña mundial para erradicar el tétanos neonatal mediante la inmunización materna al menos con 2 dosis de toxoide tetánico. En las personas no inmunizadas >7 años, la serie de inmunización primaria consiste en 3 dosis de toxoide Td por vía intramuscular; la 2.ª dosis se administra 4-6 semanas después de la 1.ª, y la 3.ª 6-12 meses después de la 2.ª.

Tras la vacunación contra el tétanos se han informado en raras ocasiones reacciones de Arthus (reacciones de hipersensibilidad de tipo III), una vasculitis localizada asociada con depósitos de complejos inmunes y activación del complemento. Algunas campañas de vacunación masiva no anunciadas previamente en países en desarrollo han provocado a veces reacciones histéricas generalizadas.

**Tratamiento de la herida.** Las medidas para prevenir el tétanos tras un traumatismo consisten en la inducción de la inmunidad activa frente a la toxina tetánica y la inmunización pasiva mediante la administración de anticuerpos antitoxina (tabla 208-1). La profilaxis antitetánica representa una parte esencial del tratamiento de cualquier herida, pero las medidas específicas dependen de las características de la lesión y del estado de inmunización del paciente. Debe administrarse toxoide tetánico siempre después de una mordedura de perro o de otro animal, aun cuando no es frecuente aislar *C. tetani* en la flora bucal de los perros. En todas las heridas importantes hay que usar IGT humana, excepto en los pacientes totalmente inmunizados. En cualquier otra circunstancia (p. ej., pacientes con antecedentes de inmunización desconocidos o incompletos; heridas por aplastamiento, punción o proyectiles; heridas contaminadas por saliva, tierra o heces; lesiones por avulsión; fracturas compuestas, o congelaciones), se deben administrar 250 U de IGT por vía intramuscular, aumentando la dosis a 500 U para las heridas muy propensas al tétanos (es decir, imposibles de desbridar, con una importante

contaminación bacteriana, o de >24 h desde que se produjo la herida). Si no se dispone de IGT, puede considerarse la posibilidad de usar IGIV humana. Si no se dispone de ninguno de estos productos, pueden administrarse 3.000-5.000 U de ATT equina o bovina por vía intramuscular después de realizar una prueba de hipersensibilidad. Incluso con estas dosis puede producirse la enfermedad del suero.

Debe procederse inmediatamente a la limpieza y el desbridamiento quirúrgico de la herida para eliminar cuerpos extraños y cualquier tejido necrótico que pueda favorecer las condiciones anaerobias. Debe administrarse toxoide tetánico para estimular la inmunidad activa, y puede combinarse con IGT (o ATT) si se utilizan jeringuillas diferentes y puntos de punción muy separados entre sí. Hay que administrar una dosis de recuerdo de toxoide tetánico (preferiblemente Td) a todas las personas que presenten alguna herida si se desconoce su estado de inmunización antitetánica o si ésta es incompleta. Se administra una dosis de recuerdo a todas las personas lesionadas que han completado su inmunización primaria si: 1) la herida es limpia y pequeña pero han pasado >10 años desde la última dosis o 2) la herida es más importante y han pasado >5 años desde la última dosis. Aquellas personas que hayan sufrido una reacción de Arthus tras recibir una dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico, no deben recibir Td antes de cumplirse 10 años desde la dosis anterior, incluso si es con el propósito de prevención del tétanos como parte del tratamiento de una herida. Si se demora el tratamiento de la herida, debe procederse inmediatamente a la inmunización activa. Aunque con el toxoide tetánico líquido se obtiene una respuesta inmunitaria más rápida que con los toxoides absorbidos o precipitados, el toxoide absorbido produce títulos más duraderos.

- Brook I: Tetanus in children. *Pediatr Emerg Care* 2004;20:48-51.
- Bunch T J, Thalji MK, Pellikka PA, Aksamit T R: Respiratory failure in tetanus: Case report and review of a 25-year experience. *Chest* 2002;122:1488-1492.
- Centers for Disease Control and Prevention: Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(RR-3):1-13.
- Cook T M, Protheroe RT, Handel J M: Tetanus: A review of the literature. *Br J Anaesth* 2001;87:477-487.
- Dyce O, Bruno J R, Hong D, et al: Tongue piercing: The new "rusty nail?" *Head Neck* 2000;22:728-732.
- Fair E, Murphy T V, Golaz A, et al: Philosophic objection to vaccination as a risk for tetanus among children younger than 15 years. *Pediatrics* 2002;109:E2.
- Farrar J J, Yen L M, Cook T, et al: Tetanus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:292-301.
- Kara C O, Cetin C B, Yalcin N: Cephalic tetanus as a result of rooster pecking: An unusual case. *Scand J Infect Dis* 2002;34:64-66.
- McQuillan G, Kruszon-Moran D, DeForest A, et al: Serologic immunity to diphtheria and tetanus in the United States. *Ann Intern Med* 2002;136:660-666.
- Miranda-Filho D B, Ximenes R A, Barone A A, et al: Randomised controlled trial of tetanus treatment with antitetanus immunoglobulin by the intrathecal or intramuscular route. *Br Med J* 2004;328:615-617.
- Vandalaer J, Birmingham M, Gasse F, et al: Tetanus in developing countries: An update on the Maternal and Neonatal Tetanus Elimination Initiative. *Vaccine* 2003;21:3442-3445.

**TABLA 208-1. Profilaxis antitetánica en el tratamiento rutinario de las heridas**

| ANTECEDENTES DE TOXOIDE<br>TETÁNICO ABSORBIDO (DOSIS) | HERIDAS LIMPIAS Y PEQUEÑAS |      | OTRAS HERIDAS* |      |
|---|----------------------------|------|----------------|------|
|   | DTaP/Td†                   | IGT‡ | DTaP/Td*       | IGT‡ |
| Desconocidas, o <3                                    | Sí                         | No   | Sí             | Sí   |
| 3 o más   | No                         | No   | No             | No   |

\*Como las heridas contaminadas por suciedad, heces y saliva; las heridas por punción: las avulsiones; las heridas por proyectiles, aplastamiento, quemaduras y congelación; pero sin limitarse a las mismas.

†En niños <7 años de edad se prefiere DTaP al toxoide tetánico solo si se han administrado previamente <3 dosis de DTPa. Si está contraindicada la vacuna pertussis, se usa DT. En personas >7 años, se prefiere la vacuna Td (o DTPa para adolescentes de 11-18 años de edad) al toxoide tetánico solo. En adolescentes de 11-18 años que nunca han recibido DTPa es preferible utilizar éste en lugar de Td. Para los adolescentes que ya hayan recibido DTPa previamente o cuando no se disponga de éste, es preferible utilizar Td en lugar de toxoide tetánico.

‡IGT debe administrarse en caso de heridas propensas al tétanos en pacientes infectados por el VIH, independientemente de los antecedentes de inmunización antitetánica.

\*Sí, si han pasado >10 años desde la última dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico.

\*Sí, si han pasado >5 años desde la última dosis de vacuna que contenga toxoide tetánico. (No son necesarias dosis de recuerdo más frecuentes, y pueden acentuar los efectos adversos.)

Adaptada de Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades: Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006;55(RR-3):1-43.

DTaP, Toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido, y vacuna pertussis acelular; Td, toxoide tetánico y toxoide diftérico reducido; IGT, inmunoglobulina antitetánica.

## Capítulo 209 ■ Colitis pseudomembranosa (*Clostridium difficile*) Margaret C. Fisher

La diarrea asociada a *Clostridium difficile*, también conocida como diarrea asociada a antibióticos o colitis pseudomembranosa, es la principal causa de diarrea asociada a los tratamientos sanitarios. Ocasionalmente, también aparece en la comunidad, en personas que no han recibido antibióticos.



**ETIOLOGÍA.** *C. difficile* es un bacilo anaerobio grampositivo, formador de esporas y ubicuo. El microorganismo sintetiza 2 toxinas: la toxina A (enterotoxina) actúa sobre la mucosa intestinal produciendo diarrea; la toxina B (citotoxina) incrementa la permeabilidad vascular a dosis reducidas y es letal para los animales experimentales a dosis elevadas. Cada cepa produce generalmente ambas toxinas o ninguna de ellas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La diarrea asociada a *C. difficile* se produce en el contexto de una flora intestinal alterada, lo que se debe con mayor frecuencia a un tratamiento antimicrobiano. Aunque se han implicado prácticamente todos los antibióticos, la ampicilina, las cefalosporinas de 2<sup>da</sup> y 3.<sup>a</sup> generación, y la clindamicina son los más habituales. Algunos enfermos no tienen antecedentes de tratamiento con antibióticos.

Los neonatos son colonizados a menudo por *C. difficile* durante las primeras semanas de vida, y casi la mitad de los lactantes sanos se coloniza durante el primer año de vida. Muchas de estas cepas producen toxina. A los dos años de edad, el porcentaje de portadores disminuye a las cifras adultas (1-3%). La enfermedad es poco frecuente en neonatos y lactantes, aunque se ignora a qué se debe esto. Se ha podido detectar la diarrea asociada a *C. difficile* en niños de todas las edades. Los portadores asintomáticos no corren un riesgo especial de desarrollar el trastorno a menos que reciban antibióticos. En algunos casos, la enfermedad ha sido adquirida de forma nosocomial a partir de otros enfermos. Se han producido brotes de la enfermedad con una cepa epidémica, hipervirulenta de *C. difficile* portadora de una variante genética de la toxina; este organismo es resistente a las fluoroquinolonas y a otros antibióticos.

La cirugía gastrointestinal y la quimioterapia son factores de riesgo adicionales. El riesgo de enfermedad aumenta con la alimentación enteral, especialmente cuando el alimento administrado no pasa por el estómago. La normal acidez, gástrica destruye las esporas de *C. difficile*.

**PATOGENIA.** Parece que la flora intestinal normal ejerce un efecto protector. El factor de riesgo más frecuente es la administración de antibióticos que impiden el crecimiento de la flora normal pero no de *C. difficile*, pero cualquier proceso que altere la flora normal (destete, quimioterapia) o el peristaltismo intestinal (estasia intestinal, cirugía intestinal) predispone a la diarrea asociada a *C. difficile*.

La toxina A se une a un receptor específico del borde velloso intestinal. Todavía no se conoce el lugar de unión de la toxina B. Ambas toxinas pasan al interior de las células y una vez allí modifican las proteínas y provocan la muerte celular. La respuesta inflamatoria contribuye a la diarrea y a la formación de pseudomembranas. Los anticuerpos contra la toxina son protectores y parece que impiden su unión y modifican o abortan la enfermedad clínica.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los síntomas clínicos son muy variables. En lactantes y niños pequeños es frecuente la colonización asintomática. El curso de la enfermedad varía desde una diarrea leve autolimitada, sin formación de pseudomembranas, a una diarrea acuosa explosiva con sangre oculta, o al cuadro clínico clásico de la colitis pseudomembranosa con diarrea sanguinolenta acompañada por fiebre, calambres, dolor abdominal, náuseas y vómitos. La enfermedad puede desarrollarse coincidiendo con la antibioticoterapia y hasta varias semanas después. Los niños sometidos a quimioterapia o los que padecen una enfermedad de Hirschsprung o enfermedad inflamatoria intestinal sufren una colitis grave y extensa; también se han publicado unos pocos casos en niños con fibrosis quística. En ocasiones, la enfermedad por *C. difficile* afecta al intestino delgado; en algunos pacientes se ha podido observar bacteriemia y formación de abscesos.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico se confirma con la detección de *C. difficile* o su toxina en las heces de un paciente con diarrea importante o colitis durante o después de un tratamiento con antibióticos.

La toxina puede detectarse por diversos métodos. Se considera que el método de referencia es la inoculación de un filtrado fecal a un cultivo celular para detectar la citotoxicidad. Este es un método muy laborioso que proporciona el resultado al cabo de 24-48 horas. Muchos laboratorios clínicos utilizan inmunoensayos enzimáticos que detectan sólo la toxina A, o las toxinas A y B. Las pruebas para detectar ambas toxinas permiten aumentar las posibilidades de obtener resultados positivos. El cultivo fecal para identificar *C. difficile* lleva mucho tiempo y no permi-

te diferenciar las cepas que producen toxinas de aquellas que no las producen. La interpretación de un cultivo de *C. difficile* positivo o la presencia de toxina en heces de niños <12 meses de edad exige una correlación clínica simultánea.

En la sigmoidoscopia o la colonoscopia pueden observarse nodulos y placas pseudomembranosas característicos de la colitis por toxinas. Aproximadamente en la mitad de los casos se detectan leucocitos en heces. También es frecuente la presencia de sangre oculta o franca.

**TRATAMIENTO.** La medida y la más importante consiste en interrumpir la antibioticoterapia, si es posible, lo que suele ser suficiente en la mayoría de los casos junto con la adecuada reposición hidroelectrolítica. Si persisten los síntomas, no se puede interrumpir la antibioticoterapia o el cuadro clínico es grave, debe administrarse metronidazol oral (20-40 mg/kg/día divididos en 6-8 tomas v.o.) o vancomicina (25-40 mg/kg/día divididos en 6 tomas v.o.) durante 7-10 días. El metronidazol oral es el tratamiento de elección para la mayoría de los niños porque es más barato, tiene un índice de respuesta excelente y reduce la aparición de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina, que tiene una gran importancia en los niños hospitalizados o ingresados en algún centro (v. cap. 185). La nitazoxanida ha sido eficaz en adultos con colitis por *C. difficile*. Para evitar la diseminación nosocomial de la enfermedad resulta fundamental el aislamiento de contacto de los enfermos.

**PRONÓSTICO.** El índice de respuesta inicial es >95%, pero el 5-30% de los pacientes sufre una recaída clínica, normalmente 1-2 semanas después del tratamiento. Es necesario volver a examinar y tratar a estos pacientes; la mayoría de ellos responde a un 2.º ciclo del tratamiento original. Algunos pacientes sufren múltiples recidivas y responden brevemente a la repetición del tratamiento. En estos casos se puede recurrir a la colestiramina oral, bacitracina oral, inmunoglobulina intravenosa, restablecimiento de la flora intestinal mediante probióticos como lactobacilos o levadura oral, e instilación de flora fecal mediante sonda de alimentación o enemas. Ninguno de estos métodos resulta eficaz en todos los casos. Se ha desarrollado una vacuna con toxoides que ha sido eficaz en estudios piloto para eliminar la enfermedad en pacientes con múltiples recidivas.

**PREVENCIÓN.** *C. difficile* suele adquirirse durante la hospitalización o la estancia en centros asistenciales infantiles. Las esporas de este microorganismo son resistentes a la desecación y a algunos desinfectantes (soluciones alcohólicas de lavado), y suelen contaminar los cuartos de baños y las zonas para el cambio de pañales de las salas hospitalarias o las zonas pediátricas. Los termómetros electrónicos se contaminan fácilmente y han provocado algunos brotes hospitalarios. Para prevenir la diarrea asociada a *C. difficile* hay que lavarse escrupulosamente las manos, aislar a los contactos, limpiar adecuadamente el entorno y usar correctamente los antibacterianos.

Aas J, Gessert CE, Bakken JS: Recurrent *Clostridium difficile* colitis: Case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003;36:580-585.

Jernigan JA, Siegmund Y, Guerrant RC, et al: A randomized crossover study of disposable thermometers for prevention of *Clostridium difficile* and other nosocomial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19:494-499.

Kyne L, Waryn M, Qamar A, et al: Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent *Clostridium difficile* diarrhoea. *Lancet* 2001;357:189-193.

Mushier DM, Logan N, Hamill RJ, et al: Nitazoxanide for the treatment of *Clostridium difficile* colitis. *CID* 2006;43:42M27.

Mylonakis E, Ryan ET, Calderwood SB: *Clostridium* toxin A-associated diarrhea. A review. *Arch Intern Med* 2001;161:525-533.

Sebaiha M, Wren B, Mullany P, et al: The multidrug resistant human pathogen *Clostridium difficile* has a highly mobile mosaic genome. *Nat Genet* 2006;38:779-786.

Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, et al: *Clostridium difficile* toxoid vaccine in recurrent *C. difficile*-associated diarrhea. *Gastroenterology* 2005;128: 764-770.

## Capítulo 210 ■ Otras infecciones por anaerobios Margaret C. Fisher

### Capítulo 210 • Otras infecciones por anaerobios

Las bacterias anaerobias son los microorganismos más numerosos que colonizan a los seres humanos. Los anaerobios están presentes en la tierra y son huéspedes normales de todos los animales vivos, pero las infecciones por anaerobios son relativamente poco frecuentes. Los anaerobios son intolerantes de forma parcial o total a la exposición al oxígeno. La mayoría son **anaerobios facultativos** y pueden sobrevivir en presencia de oxígeno pero se desarrollan mejor en presencia de una reducida tensión de oxígeno. El resto son **anaerobios estrictos** y no sobreviven en contacto con el oxígeno.

Las infecciones por anaerobios son más frecuentes cerca de las superficies mucosas y en forma de **infecciones mixtas** con aerobios. Los ambientes con reducida tensión de oxígeno proporcionan las condiciones óptimas para la proliferación de los anaerobios. Las zonas traumatizadas, desvascularizadas o con lesiones por aplastamiento son las ideales para las infecciones anaerobias. Suelen penetrar en la herida tanto microorganismos aerobios como anaerobios, aunque la extensión local y la bacteriemia se deben la mayoría de las veces a los microorganismos aerobios, más virulentos. Los abscesos evolucionan durante días o semanas y generalmente están formados tanto por aerobios como por anaerobios. Como ejemplos de esas infecciones podemos citar las apendicitis y abscesos tales como los apendiculares, pelvianos, perirrectales, periamigdalinos, retrofaríngeos, para faríngeos, pulmonares y dentales. La tromboflebitis séptica, una consecuencia de la apendicitis, la sinusitis crónica, la faringitis y la otitis media, constituyen una vía para la diseminación de la infección a órganos vitales como el hígado, el cerebro o los pulmones.

Las infecciones anaerobias están producidas habitualmente por flora endógena. A la infección por estos habitantes anaerobios normales de las mucosas contribuyen el deterioro de las barreras físicas contra las infecciones, el compromiso de la viabilidad tisular, las alteraciones de la flora normal, el deterioro de la inmunidad del huésped y los factores de virulencia de las bacterias anaerobias (cápsulas, toxinas, enzimas y ácidos grasos).

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones anaerobias pueden desarrollarse en muchos sitios del organismo (tabla 210-1). Los anaerobios coexisten sinérgicamente con los aerobios. Las infecciones por anaerobios son casi siempre polimicrobianas y también incluyen microorganismos aerobios.

**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.** La meningitis es poco frecuente, pero se han dado casos en neonatos y como complicación de infecciones de oído y cuello (**síndrome de Lemierre**). Los abscesos cerebrales y los empiemas subdurales suelen ser polimicrobianos, siendo frecuente la presencia de anaerobios (v. cap. 603). Por lo general, los abscesos cerebrales aparecen como consecuencia de la diseminación de la infección a partir de los senos, el oído medio o el pulmón.

**VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS.** Las vías respiratorias pueden ser colonizadas por aerobios y anaerobios. Las bacterias anaerobias participan en las sinusitis crónicas, las otitis medias crónicas, las infecciones periamigdalinas, los abscesos parafaríngeos y retrofaríngeos y las infecciones periodontales. La enfermedad periodontal por anaerobios es especialmente frecuente en pacientes con una higiene dental defectuosa o que toman fármacos que provocan hipertrofia de las encías. La **angina de Vincent**, también conocida como **gingivitis ulcerosa necrosante aguda** o **boca de trinchera**, es una infección aguda fulminante del ribete gingival y del suelo de la boca. Se caracteriza por dolor gingival, mal aliento y formación de pseudomembranas. La **angina de Ludwig** es una celulitis aguda de origen dental, que afecta a los espacios sublingual y submaxilar y puede poner en peligro la vida del paciente; la infección se extiende rápidamente al cuello y puede obstruir las vías respiratorias.

El **síndrome de Lemierre**, o **sepsis postanginosa**, es una infección supurativa del espacio faríngeo lateral que comienza habitualmente

como una faringitis. Puede verse como complicación de la mononucleosis infecciosa. Se presenta como tromboflebitis séptica de la vena yugular que provoca múltiples embolias sépticas a los pulmones. Los signos clínicos son hinchazón y dolor cervicales, trismo, y disfagia, que culminan finalmente con signos de sepsis y dificultad respiratoria. El microorganismo causal más frecuente es *Fusobacterium neomphorum*, aunque son frecuentes las infecciones polimicrobianas.

**VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS.** Los abscesos pulmonares, el empiema y la neumonía por anaerobios son especialmente frecuentes en niños con disfunción de la deglución, con mayor riesgo de aspiraciones o con un cuerpo extraño que ocluye las vías respiratorias. Todos los niños y adultos aspiran durante el sueño y los períodos de inconsciencia. En la mayoría de los casos, los cilios pulmonares y los fagocitos eliminan las partículas y los microorganismos. Si la aspiración es más voluminosa o frecuente, o si un cuerpo extraño bloquea el drenaje, se desborda la capacidad de los mecanismos de limpieza de los pulmones y se produce la infección.

**INFECCIÓN INTRAABDOMINAL.** El tubo digestivo está colonizado por anaerobios en toda su longitud. Los microorganismos alcanzan la máxima densidad en el colon, donde los anaerobios superan a los aerobios en una proporción de 1.000 a 1. La rotura intestinal provoca un vertido de flora intestinal al peritoneo, lo que produce una peritonitis en la que intervienen aerobios y anaerobios. La bacteriemia por aerobios se produce antes. Dado que la infección está encerrada en el peritoneo, se puede formar un absceso compuesto por aerobios y anaerobios. Los abscesos hepáticos, que son poco frecuentes en niños, pueden desarrollarse como complicaciones de una apendicitis, enfermedad inflamatoria intestinal y afecciones de las vías biliares. La mucosa intestinal suele estar dañada en los niños con neoplasias malignas sometidos a quimioterapia, y esto induce una translocación de las bacterias y una invasión focal por la flora intestinal. La **tiflitis**, o **colitis necrosante**, es una infección mixta de la pared intestinal que suele comenzar en el colon; las manifestaciones más frecuentes son dolor abdominal, diarrea, fiebre y distensión abdominal. El tratamiento antimicrobiano empírico de la fiebre y la neutropenia puede ser insuficiente para combatir a los anaerobios implicados en la tiflitis (v. cap. 177).

**APARATO GENITAL.** La enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos tuboováricos se deben a menudo a una mezcla de aerobios y anaerobios. El sobrecrecimiento de la flora anaerobia puede provocar vaginitis. Los anaerobios contribuyen frecuentemente a la corioamnionitis y el parto prematuro, y pueden provocar bacteriemia por anaerobios en el neonato. Aunque la mayoría de estas bacteriemias son pasajeras, los anaerobios producen en ocasiones cuadros invasivos en el recién nacido.

**PIEL Y PARTES BLANDAS.** Las infecciones cutáneas por anaerobios pueden deberse a mordeduras, cuerpos extraños y úlceras cutáneas y tisulares secundarias a necrosis por presión o por falta de irrigación adecuada. Las mordeduras de hombres y animales inoculan la flora oral y cutánea en los tejidos subcutáneos. La flora oral incluye microorganismos anaerobios, pero la mayoría de las infecciones clínicas se deben a los aerobios, más virulentos (v. cap. 712). La extensión de la infección depende de la profundidad de la mordedura y de las lesiones tisulares por aplastamiento asociadas.

La **mionecrosis por clostridios**, o **gangrena gaseosa**, es una infección rápidamente progresiva producida por *Clostridium perfringens*. La **fasciitis necrosante** es una infección polimicrobiana de comienzo agudo y progresión muy rápida que conlleva una importante morbilidad y mortalidad. En ocasiones, los patógenos causales son el estreptococo del grupo A y *Staphylococcus aureus*. La **gangrena sinérgica** está causada por una infección sinérgica entre *S. aureus* o bacilos gramnegativos y estreptococos anaerobios. Todas estas infecciones son poco frecuentes en niños sanos. Para limitar la morbilidad y la mortalidad es necesario identificarlas precozmente y proceder sin demora al desbridamiento quirúrgico y la antibioticoterapia.

**OTRAS ZONAS.** En ocasiones, el hueso adyacente a una infección por anaerobios se infecta por la extensión directa de la infección contigua o por inoculación directa como consecuencia de un traumatismo. Las infecciones de riñón por anaerobios (abscesos renales y perirrenales) y de corazón (pericarditis) son poco frecuentes. La **enteritis necrosante** es

TABLA 210-1. Infecciones asociadas a bacterias anaerobias

| LUGAR DE INFECCIÓN  | PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO   | BACTERIAS ANAEROBIAS*  |
|---|--|--|
| <b>SISTEMA NERVIOSO CENTRAL</b><br>Absceso cerebral<br>Empiema subdural<br>Absceso epidural   | Extensión directa desde una sinusitis, otitis media o mastoiditis contigua   | (Polimicrobiana)<br><i>B. fragilis</i> <sup>†</sup><br><i>Fusobacterium</i><br><i>Peptostreptococcus</i><br><i>Veillonella</i>   |
| <b>VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS</b><br>Absceso dental<br>Angina de Ludwig (celulitis del espacio sublingual-submandibular)<br>Gingivitis necrosante (estomatitis de Vincent)<br>Otitis-mastoiditis-sinusitis crónica<br>Absceso periamigdalino<br>Absceso retrofaringeo | Escasa higiene periodontal<br>Fármacos que producen hipertrofia gingival   | <i>Peptostreptococcus</i><br><i>Fusobacterium</i><br><br><i>P. melaninogenica</i>  |
| <b>VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS</b><br>Neumonía por aspiración<br>Neumonitis necrosante<br>Absceso pulmonar<br>Empiema pulmonar   | Enfermedad periodontal<br>Obstrucción bronquial<br>Alteración del reflejo faríngeo o de la consciencia   | (Polimicrobiana)<br><i>P. melaninogenica</i><br><i>B. intermedium</i><br><i>Fusobacterium</i><br><i>Peptostreptococcus</i> ,<br><i>B. fragilis</i> , <i>Veillonella</i> <i>Eubacterium</i>   |
| <b>INTRAABDOMINAL</b><br>Absceso<br>Peritonitis secundaria  | Apendicitis<br>Traumatismo penetrante (especialmente del colon)  | (Polimicrobiana)<br><i>B. fragilis</i><br>Otros bacteroides<br><i>Clostridium</i><br><i>Peptostreptococcus</i><br><i>Eubacterium</i><br><i>Fusobacterium</i>   |
| <b>APARATO GENITAL FEMENINO</b><br>Absceso de Bartholino<br>Absceso tuboovárico<br>Endometritis<br>Celulitis o tromboflebitis pélvica<br>Salpingitis<br>Corioamniotitis<br>Aborto séptico   | Vaginosis<br>Dispositivo intrauterino  | <i>B. fragilis</i><br><i>B. bivius</i><br><i>Peptostreptococcus</i><br><i>Clostridium</i><br><i>Mobiluncus</i><br>Actinomicosis  |
| <b>PIEL Y PARTES BLANDAS</b><br>Celulitis<br>Celulitis perirectal<br>Mionecrosis (gangrena gaseosa)<br>Fascitis necrosante<br>Gangrena sinérgica  | Úlceras de decúbito<br>Heridas abdominales<br>Seno pilonidal<br>Traumatismos<br>Mordeduras de hombre y animales<br>Enfermos inmunosuprimidos o neutropénicos | (Varia según el sitio y la contaminación con flora entérica o bucal)<br><i>Clostridium perfringens</i> (mionecrosis)<br><i>Bacteroides</i><br><i>Fusobacterium</i><br><i>Clostridium tetani</i><br><i>C. septicum</i><br><i>Streptococcus anaerobius</i> |
| <b>BACTEREMIA</b>   | Secundaria a infección intraabdominal, absceso, mionecrosis o fascitis necrosante  | <i>B. fragilis</i><br><i>Clostridium</i><br><i>Streptococcus anaerobius</i>  |

\*Las infecciones pueden deberse también a incluir bacterias aerobias solas o como parte de una infección mixta; el absceso cerebral puede contener estreptococos microaerófilos; las infecciones intraabdominales pueden contener microorganismos entéricos gramnegativos y enterococos; y la salpingitis puede contener *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*.

<sup>†</sup>*Bacteroides fragilis* suele aislarse en infecciones intradialfragmáticas, excepto en los abscesos cerebrales.

una infección gastrointestinal poco frecuente pero a menudo mortal, que suele producirse cuando un niño o un adulto previamente desnutrido ingiere una comida muy copiosa.

## DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar una infección por anaerobios se requiere un índice elevado de sospecha y la recogida de las muestras adecuadas y apropiadas para su cultivo (tabla 210-2). Las muestras para cultivo deben protegerse de la contaminación por bacterias de la mucosa y de la exposición al oxígeno ambiental. No se deben enviar para su cultivo los frotis de superficies mucosas o de secreciones nasales, muestras respiratorias y heces ya que estas zonas suelen albergar microorganismos anaerobios. Son adecuadas muestras aspiradas de zonas infectadas, material de abscesos y muestras de biopsia. Hay que proteger la muestra contra el oxígeno y enviarla al laboratorio de inmediato. Para potenciar la recuperación de

los anaerobios estrictos se emplea un medio de transporte. Las tinciones de Gram resultan muy útiles porque las infecciones por anaerobios suelen ser polimicrobianas. Existen distintos métodos de laboratorio para valorar la sensibilidad, pero no siempre se realizan pruebas de sensibilidad a los anaerobios porque son laboriosas y precisan mucho tiempo. Para detectar la producción de P-lactamasas se emplea una prueba de detección rápida y muy sencilla.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de las infecciones por anaerobios se basa en un drenaje adecuado y en el tratamiento antibacteriano apropiado. La antibioticoterapia varía según los anaerobios implicados, de sospecha o confirmados. Algunos componentes de la flora oral anaerobia son sensibles a las penicilinas, mientras que otros muchos sintetizan β-lactamasa. Entre los fármacos activos frente a estos microorganismos se encuentran metronidazol, peni-

**TABLA 210-2. Claves para el diagnóstico de presunción de las infecciones por anaerobios\***

|  |
|--|
| Infección contigua o vecina a una superficie mucosa colonizada por bacterias anaerobias (orofaringe, tubo digestivo, aparato urinario)   |
| Mal olor, olor pútrido (presente en la mitad de las infecciones por anaerobios)  |
| Necrosis tisular intensa, abscesos, gangrena o fasciitis   |
| Formación de gas en los tejidos (crepitación a la exploración o aire visible en las radiografías simples)  |
| Ausencia de aislamiento de microorganismos con los métodos microbiológicos convencionales para aerobios  |
| Ausencia de aislamiento de microorganismos tras el tratamiento previo con antibióticos con actividad frente a anaerobios   |
| Falta de respuesta de la infección a antibióticos con poca actividad frente a anaerobios (p. ej., aminoglucósidos)   |
| Síndromes mediados por toxinas (botulismo, tétanos, gangrena gaseosa, intoxicación alimentaria por <i>Clostridium perfringens</i> , colitis pseudomembranosa por <i>C. difficile</i> )                       |
| Infecciones típicamente asociadas a bacterias anaerobias (v. tabla 210-1)  |
| Pus estéril  |
| Tromboflebitis séptica   |
| Síndrome septicémico con ictericia o hemólisis intravascular   |
| Mezcla de microorganismos polimorfos en la tinción de Gram   |
| Aspecto típico de la tinción de Gram:  |
| <i>Bacteroides</i> : bacilos gramnegativos pequeños, delicados, pleomorfos y pálidos   |
| <i>Fusobacterium nucleatum</i> : bacilos gramnegativos finos, fusiformes, de extremos puntiagudos  |
| <i>F. necrophorum</i> : bacilos gramnegativos pleomorfos de extremos redondeados   |
| <i>Peptostreptococcus</i> : cocos grampositivos parecidos a cocos aerobios   |
| <i>C. perfringens</i> : bacilos grampositivos grandes, cortos, gruesos (con forma de furgón)   |
| *Sospechar una posible infección por anaerobios es esencial antes de cultivar las muestras para garantizar el uso de las técnicas microbiológicas óptimas e instaurar de inmediato el tratamiento apropiado. |

linas combinadas con inhibidores de (i-lactamasas (ampicilina-sulbactam, ticarcilina-clavulanato y piperacilina-tazobactam), carbapenems (imipenem y meropenem), clindamicina, cefoxitina y cloranfenicol. La penicilina y la vancomicina poseen actividad frente a anaerobios grampositivos.

Los anaerobios suelen acompañarse de microorganismos aerobios, y en el tratamiento empírico deben combinarse antibióticos de amplio espectro. El tratamiento específico se basa en los resultados de los cultivos y en la evolución clínica.

En el caso de las infecciones de partes blandas, lo más importante es mantener la perfusión de la zona; a veces, hay que utilizar un colgajo muscular o cutáneo para garantizar que llegan a la zona afectada los nutrientes y los antibacterianos. A menudo hay que drenar las zonas infectadas para curar la lesión. Las bacterias pueden sobrevivir en los abscesos debido a la gran cantidad de microorganismos, a la falta de actividad bactericida y a las condiciones locales, que facilitan la proliferación bacteriana. A veces, la aspiración da buenos resultados con los abscesos de pequeño tamaño, mientras que los abscesos de mayor tamaño pueden necesitar incisión y drenaje. Para controlar la fasciitis y la mionecrosis hay que practicar un desbridamiento extenso y reseca todos los tejidos desvitalizados.

## PATÓGENOS ANAEROBIOS MÁS COMUNES

**CLOSTRIDIUM.** Diferentes cepas de *Clostridium* provocan enfermedades por infección, producción de toxinas o ambas cosas. De las >60 especies que se han identificado, sólo algunas causan infecciones en los seres humanos. Los microorganismos que se aíslan con mayor frecuencia son *Clostridium difficile* (v. cap. 209) y *C. perfringens*. Otras especies identificadas en enfermedades humanas son *C. botulinum* (v. cap. 207), *C. tetani* (v. cap. 208), *C. butyricum*, *C. septicum*, *C. sordellii*, *C. tertium* y *C. histolyticum*.

*C. perfringens* sintetiza diversas toxinas y factores de virulencia. Las cepas de *C. perfringens* se denominan con las letras A-E. La toxina alfa es una fosfolipasa que hidroliza la esfingomielina y la lecitina, y es sintetizada por todas las cepas. Esta toxina causa hemólisis, lisis de las plaquetas, aumento de la permeabilidad capilar y hepatotoxicidad. La toxina beta es producida por las cepas B y C y provoca una necrosis hemorrágica del intestino delgado. La toxina epsilon, sintetizada por las cepas B y D, lesiona las células del endotelio vascular al inducir un aumento de la permeabilidad vascular, edema y disfunción orgánica. La toxina iota, sin-

tetizada por las cepas E, produce edema dérmico. Existe una enterotoxina que sintetiza las cepas A y algunas cepas de tipo C y D. Muchas cepas de *C. perfringens* sintetizan hemolisinas y diferentes enzimas.

Habitualmente, las especies de *Clostridium* invaden el torrente sanguíneo inmediatamente antes, durante, o después de la muerte, lo que conlleva la contaminación de los tejidos que pudieran ser donados para trasplante. Se ha publicado un brote importante de infecciones por *Clostridium* en 14 receptores de injertos tisulares que habían recibido injertos musculoesqueléticos procesados en un único banco de tejidos. Como resultado de este brote, las recomendaciones para el procesamiento de los tejidos incluyen ahora un método de tratamiento que destruye las esporas bacterianas.

**Mionecrosis (gangrena gaseosa).** *C. perfringens* es la principal causa de mionecrosis, una infección rápidamente progresiva de los tejidos blandos. En personas inmunocomprometidas, especialmente en pacientes sometidos a quimioterapia, *C. septicum* es una causa clásica de gangrena gaseosa rápidamente mortal. Una clave para establecer el diagnóstico es el dolor desproporcionado con el aspecto clínico de la herida. La infección progresa con rapidez, produce edema, hinchazón, mionecrosis y a veces crepitación en las partes blandas. Son habituales la hipotensión, la confusión mental, el shock y la insuficiencia renal. El exudado serosanguinolento desprende un olor dulzón característico. La tinción de Gram del exudado revela la presencia de bacilos grampositivos y algunos leucocitos. Para controlar la infección es fundamental realizar un desbridamiento precoz y completo, con resección del tejido necrótico. Se deben administrar inmediatamente dosis elevadas de penicilina (250.000 U/kg/día divididas en dosis cada 4-6 horas i.v.) o clindamicina (25-40 mg/kg/día divididos en dosis cada 6-8 i.v.). Todavía no se ha podido confirmar el efecto del oxígeno hiperbárico, aunque ha resultado beneficioso en varios estudios. El pronóstico es desfavorable incluso con un tratamiento agresivo y precoz.

**Intoxicación alimentaria.** *C. perfringens* del tipo A produce una enterotoxina que provoca intoxicaciones alimentarias (v. cap. 337). La intoxicación produce una diarrea acuosa de comienzo agudo con calambres abdominales dolorosos. Los alimentos que suelen contener la toxina son las carnes y salsas mal preparadas. Normalmente no se llega a establecer un diagnóstico específico en los niños con intoxicación alimentaria. El tratamiento consiste en la rehidratación y la reposición electrolítica si es necesaria. La enfermedad remite espontáneamente durante las 24 horas posteriores a su comienzo. La prevención se basa en el mantenimiento de la comida caliente a  $\geq 74^{\circ}\text{C}$ .

**GASTROENTERITIS.** Las cepas de *C. perfringens* tipo C que sintetizan toxina beta producen una gastroenteritis grave, denominada enterocolitis necrosante. Esta enfermedad es especialmente frecuente en Papua Nueva Guinea, y guarda relación con la malnutrición y determinados hábitos dietéticos. Recientemente se ha producido en EE.UU. un caso de enterocolitis necrosante en un niño de 12 años con diabetes mal controlada; el origen de la infección de este niño eran tripas de cerdo poco cocinadas.

**Bacteroides y Prevotella.** *Bacteroides fragilis* es 1 de los patógenos anaerobios más virulentos que se aísla con mayor frecuencia en cultivos de sangre y en cultivos de tejidos o de pus. La infección más frecuente en niños es la que se observa como complicación de la apendicitis. El microorganismo forma parte de la flora normal del colon, pero no es frecuente en la boca o las vías respiratorias. *B. fragilis* suele formar parte de los abscesos polimicrobianos del apéndice y de otros abscesos intraabdominales, y participa en infecciones genitales como la enfermedad inflamatoria pélvica y los abscesos tuboováricos. Los microorganismos del género *Prevotella* forman parte de la flora oral normal e infectan de forma típica las encías, los dientes, las amígdalas y los espacios parafaríngeos. Ambos microorganismos intervienen a veces en neumonías y abscesos pulmonares por anaerobios.

Algunas cepas de *B. fragilis* y *P. melaninogenica* sintetizan fi-lactamasa y, por tanto, son resistentes a las penicilinas. El tratamiento recomendado es ticarcilina-clavulanato, piperacilina-tazobactam, cefoxitina, metronidazol, clindamicina, imipenem y meropenem. El tratamiento debe incluir antibióticos activos frente a los patógenos aerobios más probables, ya que las infecciones en las que intervienen estos microorganismos son polimicrobianas. A menudo hay que drenar cualquier tipo de absceso presente y desbridar los tejidos necróticos para poder controlar estas infecciones.



**Fusobacterium.** Los microorganismos del género *Fusobacterium* habitan el intestino, el aparato respiratorio y los genitales femeninos. Son más virulentos que la mayor parte de la flora anaerobia habitual y originan bacteriemia y una serie de infecciones rápidamente progresivas. Las más frecuentes son el síndrome de Lemierre, infecciones osteoarticulares e infecciones abdominales y genitales. Algunas cepas sintetizan (3-lactamasa y, por tanto, son resistentes a las penicilinas.

**Veillonella.** Los microorganismos del género *Veillonella* se encuentran en la flora normal de la boca, las vías respiratorias altas, el intestino y la vagina. Estos microorganismos anaerobios no suelen provocar infecciones. Se pueden recuperar cepas que forman parte de la flora polimicrobiana causante de abscesos, sinusitis crónica, empiema, peritonitis e infecciones de heridas. *Veillonella* es sensible a las penicilinas, las cefalosporinas, la clindamicina, el metronidazol y los carbapenems.

## COCOS ANAEROBIOS

Las especies de *Peptostreptococcus* forman parte de la flora normal de la piel, el aparato respiratorio y el tubo digestivo. Estos microorganismos suelen estar presentes en abscesos cerebrales, sinusitis crónicas, otitis crónicas y abscesos pulmonares. Esas infecciones suelen ser polimicrobianas, y el tratamiento debe dirigirse contra los aerobios acompañantes y contra los anaerobios. La mayoría de los cocos grampositivos es sensible a la penicilina, las cefalosporinas, los carbapenems y la vancomicina.

- Brook I: Anaerobic infections in children. *Adv Pediatr* 2000;47:395-437.
- Craig FW, Schunk JE: Retropharyngeal abscess in children: Clinical presentation, utility of imaging, and current management. *Pediatrics* 2003;111:1394-1398.
- Elecht DV: Evolution of anaerobe susceptibility testing in the United States. *Clin Infect Dis* 2002;35(Suppl):S28-S35.
- Kainer MA, Linden JV, Whaley DN, et al: *Clostridium* infections associated with musculoskeletal-tissue allografts. *N Engl J Med* 2004;350:2564-2571.
- Kristensen LE, Prag J: Human necrobacillosis, with emphasis on Lemierre's syndrome. *Clin Infect Dis* 2000;31:524-532.
- Perrillo TM, Beck-Sague CM, Songer JG, et al: Enteritis necroticans (pigbel) in a diabetic child. *N Engl J Med* 2000;342:1250-1253.
- Nichols RL, Florman S: Clinical presentations of soft-tissue infections and surgical site infections. *Clin Infect Dis* 2001;33(Suppl):S84-S93.
- Rautio M, Saxén H, Siitonen A, et al: Bacteriology of histopathologically defined appendicitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:1078-1083.
- Sloas MM, Flynn PM, Kaste SC, et al: Typhlitis in children with cancer: A 30-year experience. *Clin Infect Dis* 1993;17:484-490.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Baron EJ, et al: Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. *Clin Infect Dis* 2003;37:997-1005.
- Wang C, Schwaitzberg S, Berliner E, et al: Hyperbaric oxygen for treating wounds: A systematic review of the literature. *Arch Surg* 2003;138:272-279.

## Sección 7 — Infecciones micobacterianas

### Capítulo 211 ■ Principios del tratamiento antimicobacteriano Stacene R. Maroushek

El tratamiento de la infección y la enfermedad tuberculosa resulta con frecuencia un reto clínico. Los pacientes requieren tratamiento con múltiples agentes, los patógenos causales muestran comúnmente patrones complejos de resistencia a los medicamentos y los pacientes a menudo presentan enfermedades subyacentes que afectan a la elección del fármaco y a su monitorización. Algunos de los fármacos no han sido bien estudiados en los niños y las recomendaciones actuales se extrapolan de la experiencia con adultos.

Como regla general no se recomienda el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis* y de micobacterias no tuberculosas con un solo fármaco por la alta probabilidad de desarrollo de resistencia antimicrobiana. Con frecuencia, las pruebas de sensibilidad de los aislados micobacterianos pueden ayudar en la toma de decisiones terapéuticas.

#### AGENTES EMPLEADOS FRENTE A MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

##### AGENTES EMPLEADOS CON MAYOR FRECUENCIA

**Isoniacida.** La isoniácida (INH) es una forma hidracídica del ácido isonicotínico y es bactericida frente a *M. tuberculosis* de crecimiento rápido. La principal diana de la INH implica, por medio de mecanismos poco conocidos, al gen *inhA*, que codifica la enoíl ACP (proteína transportadora de ácidos) reductasa necesaria para el último paso de la vía biosintética del ácido micólico en la producción de la pared celular. La resistencia a la INH se produce después de mutaciones en el gen *inhA* o en otros genes que codifiquen enzimas que activan la INH tal como *katG*.

La INH está indicada para el tratamiento de *M. tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii* y *Mycobacterium bovis*. La dosis pediátrica es de

10-15 mg/kg/día por vía oral en una única dosis no superior a 300 mg/día. La dosis del adulto es de 5 mg/kg/día por vía oral en una única dosis no superior a 300 mg/día. Otra dosificación pediátrica alternativa es 20-30 mg/kg por vía oral en una dosis única no superior a 900 mg/dosis administrada dos veces por semana bajo observancia directa del tratamiento, en la que se observa a los pacientes durante la ingesta de cada dosis de medicación antituberculosa, para maximizar la probabilidad de que se haya completado el tratamiento. La duración del tratamiento depende de la enfermedad que se está tratando (tabla 211-1). Es necesario que se tome la INH 1 h antes o 2 h después de las comidas porque el alimento disminuye la absorción. Está disponible en preparaciones en forma líquida, comprimidos, intravenosa (sin aprobar por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. [FDA]) e intramuscular.

Los principales efectos adversos incluyen hepatotoxicidad en el 1% de los niños y -3% de los adultos, que aumenta con la edad, y neuropatía

**TABLA 211-1. Recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* no resistente**

| TIPO DE INFECCIÓN O ENFERMEDAD          | RÉGIMEN DE TRATAMIENTO   | COMENTARIOS   |
|---|--|---|
| Infección tuberculosa latente (ITBL)    | Isoniacida, diariamente durante 9 meses  | No preferida la dosificación 2 veces por semana de INH. Utilizar sólo bajo estricta observación directa del tratamiento (ODT)                 |
| Pulmonar o extrapulmonar sin meningitis | Isoniacida, rifampicina y piracinamida diaria durante 2 meses, seguida de isoniácida y rifampicina durante 4 meses   | Si la resistencia es preocupante, debe añadirse un cuarto fármaco como etambutol o un aminoglucósido hasta que se conozcan las sensibilidades |
| Meningitis                              | Isoniacida, rifampicina, piracinamida y un aminoglucósido o etionamida diariamente durante 2 meses, seguida de isoniácida y rifampicina durante 7-10 meses | Utilícense los patrones conocidos de resistencia geográficos y del caso origen para guiar la elección del cuarto fármaco                      |

**TABLA 211-2. Interacciones de la isoniácida con otros fármacos**

| FÁRMACO EMPLEADO CON ISONIÁCIDA                          | EFFECTOS   |
|--|--|
| Paracetamol, alcohol, rifampicina                        | Aumento en la hepatotoxicidad de la isoniácida o en los fármacos enumerados                                  |
| Sales de aluminio (antiácidos)                           | Disminución de la absorción de la isoniácida   |
| Carbamazepina, fenitoína, teofilina, diazepam, warfarina | Aumento de la concentración, efecto o toxicidad de los fármacos enumerados por disminución en el metabolismo |
| Itraconazol, ketoconazol, agentes hipoglucémicos orales  | Disminución de la concentración/efecto de los fármacos enumerados por aumento del metabolismo                |
| Cicloserina, etionamida                                  | Aumento de las reacciones adversas de la cicloserina y la etionamida sobre el sistema nervioso central       |
| Prednisolona   | Aumento del metabolismo de la isoniácida   |

tía periférica relacionada con la dosis. La piridoxina puede mejorar la neuropatía periférica y está indicada para los lactantes con lactancia materna y sus madres, niños y jóvenes con alimentación deficiente en leche o carne, adolescentes embarazadas y niños infectados con el VIH sintomáticos. Efectos adversos de menor importancia incluyen exantema, empeoramiento del acné, dolor epigástrico con náuseas/vómitos ocasionales, disminución de la concentración de la vitamina D y mareos. La formulación líquida de INH está mezclada con sorbitol, que con frecuencia causa diarrea y molestias gástricas.

La INH se acompaña de interacciones significativas con otros fármacos (tabla 211-2). El metabolismo de la INH se realiza por acetilación. La velocidad de acetilación tiene poco efecto sobre la eficacia, pero los acetiladores lentos presentan un mayor riesgo de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean en combinación con rifampicina. Las pruebas de la función hepática basal de rutina o la monitorización mensual están solamente indicadas en las personas con hepatopatía subyacente o en tratamiento concomitante con fármacos hepatotóxicos, entre los que se incluyen otros agentes antimicrobianos, paracetamol y alcohol. Durante el tratamiento único con INH se recomiendan visitas mensuales para monitorizar su cumplimiento, las reacciones adversas y el empeoramiento de la infección.

**Rifamicinas.** Las rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina) son una clase de antibióticos macrólidos desarrollados a partir de *Streptomyces mediterranei*. La rifampicina es un derivado sintético de la rifamicina B y la rifabutina es un derivado de la rifamicina S. La rifapentina es un derivado ciclopentilo. Las rifamicinas inhiben la ARN polimerasa dependiente del ADN de la micobacteria, lo que produce disminución de la síntesis de ARN. Son generalmente bactericidas a las dosis terapéuticas, pero pueden ser bacteriostáticas a dosis más bajas. La resistencia se produce por una mutación en el gen (*RpoB*) de la ARN polimerasa dependiente del ADN que con frecuencia se induce por un tratamiento previo incompleto. Se ha demostrado resistencia cruzada entre la rifampicina y la rifabutina.

La rifampicina es activa frente a *M. tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *M. kansasii* y *Mycobacterium avium* complex. La rifampicina es un fármaco integrante del tratamiento de combinación estándar de la enfermedad activa por *M. tuberculosis* y puede utilizarse como alternativa a la INH en el tratamiento de la infección tuberculosa latente en niños que no toleran la INH. La rifabutina tiene un espectro similar con mayor actividad frente al complejo *M. avium*. La rifapentina se encuentra en fase de ensayo clínico en pacientes pediátricos y parece tener una actividad similar a la de la rifampicina. La dosis pediátrica de la rifampicina es de 10-15 mg/kg/día por vía oral en una única dosis no superior a 600 mg/día. La dosis de rifampicina del adulto es 5-10 mg/kg/día por vía oral en una única dosis no superior a 600 mg/día. Las preparaciones de rifampicina utilizadas comúnmente incluyen cápsulas de 150 y 300 mg y una suspensión, que suele formularse a una concentración de 10 mg/ml. La vida útil de la suspensión de rifampicina es corta (~4 semanas), de modo que no debe combinarse con otros agentes antimicrobianos. También se dispone de una forma intravenosa de rifampicina para el tratamiento inicial de los pacientes que no pueden tomar preparaciones orales. En los pacientes con insuficiencia hepática es necesario ajustar la dosis. Otras rifamicinas (rifabutina y rifapentina) han sido poco estudiadas en niños y no se recomienda su empleo.

La rifampicina puede asociarse con efectos adversos tales como elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas, molestias gastrointestinales con dolor cólico, náuseas, vómitos y anorexia, cefalea, mareos y fiebre mediada inmunológicamente y síntomas gripales. También pueden producirse trombocitopenia y anemia hemolítica. La rifabutina tiene un espectro de toxicidades similares, a excepción de una mayor incidencia de exantema (4%) y neutropenia (2%). La rifapentina tiene menos reacciones adversas pero tiene una asociación con la hiperuricemia y citopenias, en especial linfopenia y neutropenia. Todas las rifamicinas pueden colorear la orina y otras secreciones (lágrimas, saliva, heces, esputo) de color naranja, que puede teñir las lentes de contacto. Se debe advertir a los pacientes y sus familias sobre esta común pero, por otra parte, inocua reacción adversa.

Las rifamicinas inducen el sistema de la isoenzima hepática citocromo P450 y están asociadas con un aumento del metabolismo y disminución de la concentración de varios fármacos cuando se administran de modo concomitante. Estos comprenden la digoxina, corticosteroides como la prednisona y dexametasona, dapsona, fluconazol, fenitoína, anticonceptivos orales, warfarina y muchos agentes antirretrovirales, en especial los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de los nucleósidos de la transcriptasa reversa. La rifabutina tiene un efecto menor en la disminución de las concentraciones de los inhibidores de proteasa.

Las recomendaciones previas sobre el uso de la piracinamida en combinación con rifampicina durante un ciclo corto de tratamiento de la tuberculosis latente se han asociado con disfunción hepática grave y muerte. Esta combinación no ha sido nunca bien estudiada o recomendada a los pacientes pediátricos y no debe utilizarse.

No está indicada la monitorización de laboratorio rutinaria de las rifamicinas a menos que el paciente esté sintomático. En los pacientes con signos de toxicidad, están indicados el hemograma completo y las pruebas de función renal y hepática.

**Piracinamida.** La piracinamida (PZA) es una piracida sintética análoga de la nicotinamida que es bactericida frente a microorganismos *M. tuberculosis* intracelulares en ambientes ácidos, tal como el interior de los macrófagos o las lesiones inflamatorias. Una enzima bacteriana específica (piracinamidasa) convierte la PZA en ácido piracinoico, que lleva a niveles de pH bajos no tolerados por *M. tuberculosis*. Se conoce poco acerca de la resistencia pero puede producirse por alteraciones en la piracinamidasa bacteriana.

La PZA está indicada en la fase inicial del tratamiento de la enfermedad tuberculosa activa en combinación con otros agentes antimicrobianos. La dosis pediátrica es de 15-30 mg/kg/día por vía oral en una única dosis no superior a 2.000 mg/día. La dosificación dos veces por semana con observación directa del tratamiento se realiza con sólo 50 mg/kg/día por vía oral en una única dosis no superior a 4.000 mg/día. Está disponible en comprimidos de 500 mg a partir de los cuales se puede preparar una suspensión de 100 mg/ml.

Los efectos adversos incluyen trastornos gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos y pérdida de apetito) en ~4% de los niños, hepatotoxicidad dependiente de la dosis y elevación de las concentraciones séricas de ácido úrico que pueden precipitar la gota en los adultos susceptibles. Aproximadamente el 10% de los pacientes pediátricos tiene concentraciones elevadas de ácido úrico, pero sin secuelas clínicas asociadas. Entre las reacciones leves se incluyen artralgias, cansancio y, rara vez, fiebre.

Las recomendaciones previas para el empleo de piracinamida en combinación con rifampicina durante el tratamiento en ciclos cortos de la tuberculosis latente se han asociado con disfunción hepática grave y muerte. Esta combinación no ha sido nunca bien estudiada o recomendada en los pacientes pediátricos y no debe emplearse.

La piracinamida no requiere monitorización de rutina por el laboratorio, pero son recomendables visitas mensuales para reforzar la importancia del tratamiento.

**Etambutol.** El etambutol es una forma sintética del etilenedi-iminodiol-1-butanol dihidrocloruro que inhibe la síntesis del ARN necesaria para la formación de la pared celular. El etambutol es bacteriostático a dosis estándar, pero a dosis >25 mg/kg tiene actividad bactericida. Se desconoce el mecanismo de resistencia, pero ésta se desarrolla de forma rápida cuando se emplea como agente único frente a *M. tuberculosis*.

El etambutol está indicado para el tratamiento de infecciones causadas por *M. tuberculosis*, *M. kansasii*, *M. bovis* y el complejo *M. avium*. El etambutol debe utilizarse únicamente en régimen de tratamiento combinado para *M. tuberculosis*. La dosis diaria es de 15-20 mg/kg por vía

oral en una única dosis no superior a 2.500 mg/día. La dosificación dos veces por semana se realiza con 50 mg/kg por vía oral en una única dosis no superior a 2.500 mg/día. En la insuficiencia renal es necesario el ajuste de la dosis. Se encuentra disponible en comprimidos de 100 y 400 mg.

El principal efecto adverso del etambutol es la neuritis óptica. El etambutol sólo debe emplearse en niños con la edad suficiente como para poder realizar una monitorización fiable de agudeza visual y de la discriminación cromática. En general, los cambios visuales son dependientes de la dosis y reversibles. Otras reacciones adversas incluyen cefalea, mareos, confusión, hiperuricemia, molestias gastrointestinales, neuropatía periférica, hepatotoxicidad y citopenias, en especial neutropenia y trombocitopenia.

La monitorización de rutina de laboratorio incluye pruebas basal y periódicas de agudeza visual y de discriminación cromática, hemogramas completos, concentraciones séricas de ácido úrico y pruebas de función renal y hepática.

#### AGENTES EMPLEADOS CON MENOR FRECUENCIA

**Aminoglucósidos.** Los aminoglucósidos empleados para las infecciones micobacterianas incluyen estreptomina, amikacina, kanamicina y capreomicina. La estreptomina, aislada de *Streptomyces griseus*, fue el 1.º fármaco utilizado para tratar *M. tuberculosis*. La capreomicina, polipéptido cíclico de *Streptomyces capreolus*, y la amikacina, derivado semisintético de la kanamicina, son nuevos agentes que están recomendados cuando no se dispone de la estreptomina. Los aminoglucósidos actúan mediante unión irreversible a la subunidad 30S de los ribosomas e inhiben la posterior síntesis de proteínas. La estreptomina tiene actividad bactericida dependiente de la concentración, mientras que la capreomicina es bacteriostática. La resistencia se produce por mutación en el sitio de unión del 30S ribosómico, por disminución en el transporte al interior de las células o por inactivación por enzimas bacterianas. Se ha demostrado resistencia cruzada entre aminoglucósidos.

Los aminoglucósidos están indicados en el tratamiento de *M. tuberculosis* y el complejo *M. avium*. Se consideran todos fármacos de 2.ª línea para el tratamiento de *M. tuberculosis* y sólo se deben utilizar cuando se conocen los patrones de resistencia. La vía de administración es por inyección intramuscular, ya que los aminoglucósidos tienen una mala absorción oral. La dosificación pediátrica de la estreptomina varía de 20 mg/kg/día si se administran diariamente a 20-40 mg/kg/día si se administran dos veces semanalmente, por vía intramuscular en una única dosis diaria. Las dosis de capreomicina, amikacina y kanamicina son 15-30 mg/kg/día en una dosis única intramuscular no superior a 1 g/día. En la insuficiencia renal es necesario el ajuste de la dosis.

Los aminoglucósidos tienen efectos adversos sobre los túbulos proximales renales, la cóclea y el aparato vestibular del oído. La nefrotoxicidad y ototoxicidad comprenden la mayoría de los efectos adversos significativos. Infrecuentemente, los pacientes pueden presentar fiebre o exantema con la administración de aminoglucósidos. Debe evitarse el empleo concomitante de otros agentes nefrotóxicos u ototóxicos ya que los efectos adversos pueden ser aditivos. Un efecto adverso infrecuente, pero grave, sinérgico, y dependiente de la dosis es la reacción del aminoglucósido con agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, que puede dar lugar a depresión respiratoria o parálisis.

Deben monitorizarse basal y periódicamente la audición y la función renal. Los signos tempranos de ototoxicidad incluyen acúfenos, vértigo e hipoacusia. La ototoxicidad parece ser irreversible, pero el daño renal temprano puede ser reversible. Al igual que con otros aminoglucósidos las concentraciones máximas y mínimas del fármaco ayudan a la dosificación y manejo de las manifestaciones tóxicas tempranas.

**Cicloserina.** La cicloserina, derivada de *Streptomyces orchidaceus* o *Streptomyces garphalus*, es un análogo sintético del aminoácido D-alanina que interfiere con la síntesis de la pared de la célula bacteriana por inhibición competitiva de los componentes de la D-alanina en su incorporación dentro de la pared de la célula. Es bacteriostática y no se conoce el mecanismo de resistencia.

La cicloserina se emplea para tratar *M. tuberculosis* y *M. bovis*. La dosis es 10-20 mg/kg/día por v.o. dividida en 2 dosis, sin superar 1 g/día. Se encuentra disponible en cápsulas de 250 mg.

El principal efecto adverso es la neurotoxicidad con alteraciones psicológicas significativas, que incluyen convulsiones, psicosis aguda, cefalea, confusión, depresión y cambios en la personalidad. Los efectos

neurotóxicos son aditivos con la etionamida y la isoniacida. También se ha asociado con anemia megaloblástica. La dosis de cicloserina debe ajustarse en la insuficiencia renal. Debe emplearse con precaución en pacientes con enfermedades psiquiátricas de base.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye las funciones renal y hepática, hemogramas completos y concentraciones de cicloserina; los síntomas psiquiátricos son menos frecuentes con concentraciones <30 ttg/ml.

**Etionamida.** La etionamida, estructuralmente relacionada con la isoniacida, es un derivado etílico de la tioisonicotinamida que inhibe la síntesis de péptidos por un mecanismo poco claro que se supone implica desestructuraciones en la NAD y NADP deshidrogenasas. La etionamida es bacteriostática en la mayoría de las concentraciones terapéuticas. Si se emplea como único agente terapéutico desarrolla resistencia rápidamente, aunque el mecanismo es desconocido.

La etionamida se utiliza como alternativa a la estreptomina o al etambutol en el tratamiento de *M. tuberculosis* y tiene alguna actividad frente a *M. kansasii* y al complejo *M. avium*. Un metabolito, el sulfóxido de etionamida, es bactericida frente a *M. leprae*. Se ha demostrado que la etionamida tiene una buena penetración en el sistema nervioso central (SNC) y se ha empleado como 4.º fármaco en combinación con rifampicina, isoniacida y piracinamida. La dosis pediátrica es 15-20 mg/kg/día por v.o. dividida en 2 dosis sin superar 1 g/día. Se dispone en comprimidos de 250 mg.

Los trastornos gastrointestinales son frecuentes, junto con otros efectos adversos descritos que incluyen alteraciones neurológicas (ansiedad, mareos, neuropatía periférica, convulsión, psicosis aguda), elevaciones de las enzimas hepáticas, hipoliridismo, hipoglucemia y reacciones de hipersensibilidad con exantema y fiebre. Debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad psiquiátrica o tiroidea de base. Los efectos psiquiátricos adversos pueden potenciarse con el empleo concomitante de cicloserina.

Además de monitorizar clínicamente el estado de humor del paciente, la monitorización de laboratorio de rutina incluye pruebas de función tiroidea y hepática y, en pacientes diabéticos, concentraciones de glucosa en sangre.

**Fluoroquinolonas.** Las fluoroquinolonas son derivados (Inorados de los antibióticos de la clase quinolona. El ciprofloxacino es una fluoroquinolona de 1.ª generación y el levofloxacino es el L-isómero más activo del ofloxacino. El moxifloxacino y el gatifloxacino son los agentes más nuevos con un uso cada vez mayor en la enfermedad micobacteriana pediátrica. El empleo de las fluoroquinolonas no está indicado en niños <18 años de edad, pero los estudios sobre su uso en pediatría continúan indicando que pueden emplearse en circunstancias especiales. Las fluoroquinolonas son bactericidas y ejercen su efecto por inhibición de la girasa del ADN. Las alteraciones de la girasa del ADN producen la relajación del ADN superplegado y roturas en el ADN de doble hebra. El mecanismo de resistencia no está bien definido, pero probablemente implica mutaciones en la girasa del ADN.

El levofloxacino es un fármaco de 2.ª línea importante en el tratamiento de *M. tuberculosis* multiresistente a fármacos. El ciprofloxacino tiene actividad frente al complejo *Mycobacterium fortuitum* y frente a *M. tuberculosis*. La dosis pediátrica de ciprofloxacino es 20-30 mg/kg/día por v.o. o i.v. sin superar 1,5 mg/día por v.o. o 800 mg/día por vía i.v. La dosis del adulto es 500-750 mg/dosis por v.o. dividida en 2 dosis o 200-400 mg/dosis i.v. cada 12 h. El ciprofloxacino está disponible en comprimidos de 100, 250, 500 y 750 mg y puede prepararse en suspensiones al 5% (50 mg/ml) o al 10% (100 mg/ml). La dosis de levofloxacino en niños es 5-10 mg/kg/día administrada una vez al día, ya por v.o. o por vía i.v., sin superar 1.000 mg/día y para adultos es 500-1.000 mg/día por v.o. o i.v. sin superar 1.000 mg/día. El levofloxacino está comercializado en comprimidos de 250, 500 y 750 mg y puede prepararse extemporáneamente una suspensión de 50 mg/ml. La suspensión tiene una vida de estantería de sólo 8 semanas.

Los efectos adversos más frecuentes de las fluoroquinolonas son molestias gastrointestinales con náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea, que incluye la colitis pseudomembranosa. Otros efectos adversos menos frecuentes incluyen depresión de la médula ósea, afectación del SNC (p. ej., disminución del umbral de convulsión, confusión, temblor, irreflexos, cefalea), elevación de las transaminasas hepáticas, fotosensibilidad y artropatías. La posibilidad de artropatías (p. ej., roturas tendinosas, artralgias, tendinitis) es la razón predominante por la que las fluoroquinolonas no se recomiendan para uso pediátrico. El mecanismo de la lesión parece que implica la desestructuración de la matriz extracelular del car-

tilago y la pérdida de colágeno. Esto tiene interés especial en el desarrollo del hueso y articulación de los niños.

Las fluoroquinolonas inducen las isoenzimas P450 del citocromo que pueden aumentar las concentraciones de teofilina y warfarina administradas concomitantemente. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden potenciar los efectos sobre el SNC de las fluoroquinolonas y deben evitarse cuando se tome una fluoroquinolona. Deben ajustarse las dosis de ciprofloxacino y levofloxacino en pacientes con disfunción renal importante.

Durante el tratamiento con fluoroquinolonas, se deben monitorizar los pacientes en relación con Ja disfunción hepática y renal, artropatías y alteraciones hematológicas.

**Linezolid.** El linezolid, aprobado para su uso por la FDA en 2000, es un derivado sintético de la oxazolidinona. En la actualidad, no está aprobado el uso del linezolid frente a la infección micobacteriana en pediatría o pacientes adultos, pero presenta actividad frente algunos de estos microorganismos. Los estudios sobre la eficacia teórica del tratamiento de las infecciones micobacterianas están en proceso. El linezolid inhibe la traducción al unirse al componente 23S ribosómico de la subunidad 50S del ribosoma, impidiendo el acoplamiento con la subunidad 70S. Se cree que la resistencia se debe a una mutación puntual en el sitio de unión, pero está mal estudiada ya que sólo se han descrito unos pocos casos de resistencia.

Las indicaciones aprobadas del linezolid son para las infecciones bacterianas diferentes de micobacterias, aunque el linezolid ha demostrado in vitro actividad preliminar frente a micobacterias de crecimiento rápido (complejo *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*), *M. tuberculosis* y complejo *M. avium*. La dosis para niños de 0-11 años de edad es de 10 mg/kg/día por v.o. o i.v. en dosis divididas cada 8-12 h. En personas >12 años de edad, la dosis es de 600 mg por v.o. o i.v. cada 12 h. Se encuentra disponible en comprimidos de 400 y 600 mg y en una suspensión de 20 mg/ml.

Los efectos adversos del linezolid incluyen molestias gastrointestinales (p. ej., náuseas, vómitos, diarrea), alteraciones del SNC (p. ej., mareo, cefalea, insomnio, neuropatía periférica), acidosis láctica, fiebre, mielosupresión y colitis pseudomembranosa. El linezolid es un inhibidor débil de la monoamino oxidasa A; por tanto, se debe advertir a los pacientes para que eviten los alimentos con alto contenido en tiramina. El linezolid debe emplearse con precaución en los pacientes con mielosupresión preexistente.

Además de la monitorización de las molestias gastrointestinales y las alteraciones del SNC, la monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos, al menos semanalmente.

**Ácido para-amino salicílico.** El ácido para-amino salicílico (PAS) es un análogo estructural del ácido para-aminobenzoico (PABA). Es bacteriostático y actúa inhibiendo competitivamente la síntesis del ácido folico en una acción similar a la de las sulfamidas. Los mecanismos de resistencia son poco conocidos.

El PAS actúa frente a *M. tuberculosis*. La dosis es de 150 mg/kg/día por vía oral dividida en 2-3 dosis. El PAS se dispensa en sobres de 4 g, y los granulos deben mezclarse con líquido y tragarse enteros.

Los efectos adversos comunes incluyen molestias gastrointestinales y los efectos menos frecuentes incluyen hipotasemia, hematuria, albuminuria, cristaluria y elevación de las transaminasas hepáticas. El PAS puede disminuir la absorción de rifampicina y la administración simultánea con etionamida potencia las reacciones adversas del PAS.

Además de la monitorización clínica de la pérdida de peso, la monitorización de laboratorio de rutina incluye las pruebas de función hepática y renal.

## AGENTES EMPLEADOS FRENTE A MYCOBACTERIUM LEPRAE

**DAPSONA.** La dapsona es un antibiótico sulfona con características similares a las de las sulfamidas. Similar a otras sulfamidas, dapsona actúa como antagonista competitivo del PABA, que es necesario para la síntesis bacteriana del ácido fólico. La dapsona es bacteriostática frente a *M. leprae*. Se cree que la resistencia, no bien comprendida, se produce después de alteraciones en el punto de unión.

La dapsona es empleada en el tratamiento de *M. leprae* en combinación con otros agentes antileproso (rifampicina, clofacimina, etionamida). La dosis pediátrica es 1-2 mg/kg/día por v.o. en una dosis única sin superar los 100 mg/día durante 3-10 años. La dosis del adulto es 100 mg/día por v.o. en una dosis única. La dapsona se encuentra disponible en compri-

midos ranurados de 25 y 100 rrg y en una suspensión oral de 2 mg/ml. (Jacobus Pharmaceutical Company, teléfono 609-921-7447). Debe ajustarse la dosis en la insuficiencia renal.

Se han descrito muchos efectos adversos de la dapsona, como son anemia hemolítica relacionada con la dosis, especialmente en los pacientes con deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), pancreatitis, complicaciones renales (necrosis tubular aguda, insuficiencia renal aguda, albuminuria), aumento de las enzimas hepáticas, psicosis, acúlenos, neuropatía periférica, fotosensibilidad y un síndrome de hipersensibilidad con fiebre, exantema, lesión hepática y malestar general. Con el tratamiento puede producirse un «reacción de la lepra», que consiste en un empeoramiento paradójico, atóxico, de la lepra lepromatosa al inicio del tratamiento. Esta reacción de hipersensibilidad no es una indicación para suspender el tratamiento. Debe emplearse con precaución en pacientes con deficiencia en G6PD o que tomen otros antagonistas del ácido fólico. La rifampicina puede disminuir las concentraciones de dapsona, mientras que el clotrimazol puede aumentar las concentraciones.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos semanales durante el 1.º mes de tratamiento, mensuales hasta el 6.º mes de tratamiento y luego, posteriormente, cada 6 meses. Otras evaluaciones periódicas incluyen la función renal con concentraciones de creatinina y análisis de orina, y pruebas de función hepática.

**CLOFACIMINA.** La clofacimina es un derivado sintético del tartrato de fendimetracina que actúa mediante unión al ADN micobacteriano en los sitios de guanina. Posee actividad bactericida lenta frente a *A7. leprae*. Los mecanismos de resistencia no están bien estudiados. No se ha demostrado resistencia cruzada entre clofacimina y dapsona o rifampicina.

La clofacimina está indicada como parte de la terapia combinada frente a *M. leprae*. Parece que pueda tener alguna actividad frente a otras micobacterias como el complejo *M. avium*, aunque son frecuentes los fracasos terapéuticos. La seguridad y la eficacia teórica de la clofacimina están poco estudiadas en los niños. La dosis pediátrica es 1 mg/kg/día por vía oral como dosis única sin superar los 100 mg/día en combinación con dapsona y rifampicina durante 2 años y después, de forma adicional, como agente único durante >1 año. La dosis del adulto es 100 mg/día por vía oral. Debe tomarse con alimentos para aumentar la absorción.

El efecto adverso más frecuente, una discromía de color rosa a pardo de la piel y de la conjuntiva es reversible y está relacionada con la dosis. Otros efectos adversos incluyen sequedad, piel pruriginosa, exantema, cefalea, mareo, dolor abdominal, diarrea, vómitos, neuropatía periférica y elevación de las transaminasas hepáticas.

La monitorización de laboratorio rutinaria incluye pruebas de función hepática periódicas.

## AGENTES EMPLEADOS FRENTE A MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

**CEFOXITINA.** La cefoxitina, derivado de la cefamicina, es una cefalosporina de 2.ª generación que, como otras cefalosporinas, inhibe la síntesis de la pared celular por unión con las proteínas fijadoras de la penicilina con lo que se crea una pared celular bacteriana inestable. La resistencia se desarrolla por varias alteraciones en las proteínas fijadoras de la penicilina.

La cefoxitina se emplea con frecuencia en el tratamiento combinado de la enfermedad micobacteriana (tabla 211-3). La dosificación pediátrica se basa en la gravedad de la enfermedad con un intervalo de 80-160 mg/kg/día divididos cada 4-8 horas sin superar los 12 g/día. Las dosis del adulto son 1-2 g/día sin superar los 12 g/día. Se encuentra disponible en formulaciones intravenosa o intramuscular. En la insuficiencia renal es necesario incrementar los intervalos de dosificación.

Los efectos adversos son principalmente hematológicos (eosinofilia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica), gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea con posible colitis pseudomembranosa) y del SNC (mareo, vértigo). Cuando se utiliza con aminoglucósidos pueden producirse efectos aditivos adversos.

En el empleo a largo plazo, la monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos y pruebas de función hepática y renal.



**TABLA 211-3. Regímenes de tratamiento de las infecciones por micobacterias no tuberculosas**

| MICOBACTERIA                               | ENFERMEDAD  | TRATAMIENTO  |
|--|---|--|
| <i>Mycobacterium abscessus</i>             | Otitis media  | Claritromicina más cefoxitina más amikacina, puede requerirse intervención quirúrgica  |
|  | Infección pulmonar en el paciente con fibrosis quística | Consultar la opinión del experto   |
| Complejo<br><i>Mycobacterium avium</i>     | Linfadenitis  | Claritromicina más etambutol con rifampicina. (La sola escisión quirúrgica completa resulta con frecuencia curativa)                                   |
|  | Enfermedad pulmonar                                     | Claritromicina más etambutol con rifampicina. En la enfermedad grave, considerar la adición de amikacina o estreptomicina                              |
| Complejo<br><i>Mycobacterium fortuitum</i> | Infección del catéter                                   | Retirada del catéter, amikacina más cefoxitina i.v. inicialmente, seguida después de claritromicina oral, ciprofloxacino o trimetoprima-sulfametoxazol |
|  | Infección cutánea                                       | Escisión de la lesión, cefoxitina más amikacina i.v., seguida de claritromicina oral, doxiciclina o ciprofloxacino                                     |
| <i>Mycobacterium kansasii</i>              | Infección pulmonar                                      | Rifampicina, etambutol e isoniazida  |
|  | Osteomielitis   | Desbridamiento quirúrgico con rifampicina, etambutol e isoniazida  |
| <i>Mycobacterium marinum</i>               | Enfermedad cutánea (si moderada a grave)                | Rifampicina, trimetoprima-sulfametoxazol, claritromicina o doxiciclina. Considerar la cirugía para las lesiones grandes                                |

**DOXICICLINA.** La doxiciclina pertenece a la familia de los antibióticos tetraciclinas y tiene un uso limitado en pediatría. Al igual que otras tetraciclinas, la doxiciclina actúa disminuyendo la síntesis de proteínas mediante unión a la subunidad 30S del ribosoma y al ARN de transferencia. También puede causar alteraciones en la membrana citoplásmica de las bacterias susceptibles.

La doxiciclina se emplea para tratar *M. fortuitum* (v. tabla 211-3). Aunque puede emplearse para tratar *M. marinum*, se han producido fracasos en el tratamiento de adultos. La dosificación pediátrica, tanto por vía oral como intravenosa, se basa en la edad y el peso. En los niños >8 años de edad y <45 kg, la dosis es 4,4 mg/kg/día dividida en dos dosis diarias. La dosificación en niños de mayor peso y adultos es de 100 mg dos veces al día. La doxiciclina se encuentra disponible en cápsulas o comprimidos de 50 y 100 mg y en suspensiones de 25 mg/5ml y 50 mg/5ml.

El uso de la doxiciclina en niños está limitado por una discromía permanente de los dientes, que empeora con el empleo a largo plazo. Otros efectos adversos incluyen fotosensibilidad, disfunción renal y hepática y esolagitis, que pueden ser minimizadas mediante la dosificación con grandes volúmenes de líquido. La doxiciclina puede disminuir la eficacia real de los anticonceptivos orales. La rifampicina, carbamazepina y fenitoína pueden disminuir la concentración de la doxiciclina.

La monitorización de laboratorio de rutina en el empleo de tandas a largo plazo incluye pruebas de función renal y hepática así como hemogramas completos.

**MACRÓLIDOS.** La claritromicina y la acitromicina pertenecen a la familia de los antibióticos macrólidos. La claritromicina es un derivado metoxi de la eritromicina. Los macrólidos actúan mediante la unión a la subunidad 50S de los ribosomas, inhibiendo posteriormente la síntesis de proteínas. Los mecanismos de resistencia de las micobacterias no se conocen bien, pero pueden implicar alteraciones en los sitios de unión. Parece que la claritromicina tiene actividad sinérgica antimicobacteriana cuando se combina con las rifamicinas, el etambutol o la clofazimina.

La claritromicina se emplea ampliamente para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad por el complejo *M. avium* y tiene también actividad frente *Mycobacterium abscessus*, *M. fortuitum* y *M. marinum*. La azitromicina tiene diferencias farmacocinéticas significativas en comparación con otros agentes macrólidos, no ha sido bien estudiada y no está indicada en las infecciones micobacterianas. La dosis pediátrica de claritromicina en la profilaxis primaria de las infecciones por el complejo *M. avium* es 7,5 mg/kg/día por v.o. administrada en 2 dosis al día sin su-

perar los 500 mg/día. Esta dosis se utiliza para la enfermedad recurrente por el complejo *M. avium* pero se combina con etambutol y rifampicina. La dosis del adulto es 500 mg por vía oral dos veces al día como agente único en la profilaxis primaria, o como parte del tratamiento de combinación con etambutol y rifampicina. Se requiere ajuste de la dosis en la insuficiencia renal pero no en la insuficiencia hepática. Está disponible en comprimidos de 250 y 500 mg y en suspensiones de 125 mg/5ml y 250 mg/5ml.

Los efectos adversos incluyen molestias gastrointestinales, que se producen con frecuencia con la claritromicina, e incluye vómitos (6%), diarrea (6%) y dolor abdominal (3%). Otros efectos adversos incluyen alteraciones del gusto, cefaleas y prolongación de QT si se utiliza con anestésicos inhalados, clotrimazol, agentes antiarrítmicos o azoles. Debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

La monitorización de laboratorio de rutina durante el empleo prolongado incluye pruebas periódicas de enzimas hepáticas. La diarrea es un signo temprano de colitis pseudomembranosa.

**TRIMETOPRIMA-SULFAMETOXAZOL.** La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) se formula en un cociente de 1 parte de TMP por 5 partes de SMZ. El SMZ es una sulfamida que inhibe la síntesis del ácido dihidrofólico al inhibir competitivamente el PABA, de modo similar a la dapsona. La TMP bloquea la producción del ácido tetrahidrofólico y la etapa posterior de biosíntesis de los ácidos nucleicos y proteínas al unirse reversiblemente a la dehidrofolato reductasa. La combinación de los 2 agentes es sinérgica y con frecuencia bactericida.

TMP-SMZ se emplea con frecuencia en tratamiento combinado en la enfermedad micobacteriana (v. tabla 211-3). La dosificación oral o intravenosa en pediatría es de 15-20 mg TMP/kg/día dividida cada 6-8 horas en las infecciones graves y 6-12 mg TMP/kg/día dividida cada 12 horas en las infecciones leves. La dosis del adulto es 160 mg TMP/800 mg SMZ cada 12 horas. En la insuficiencia renal puede ser necesaria la reducción de la dosis. Se dispone de comprimidos de concentración normal (80 mg TMP/400 mg SMZ) y de doble concentración (160 mg TMP/800 mg SMZ) y en suspensión de 40 mg TMP y 200 mg SMZ/5 ml.

El efecto adverso más común de la TMP-SMZ es la mielosupresión. Debe emplearse con precaución en pacientes con deficiencia en G6PD. Otros efectos adversos incluyen alteraciones renales, exantema, meningitis aséptica, alteraciones gastrointestinales (p. ej., pancreatitis, diarrea) y alargamiento del intervalo QT si se administra simultáneamente con anestésicos inhalados, azoles o macrólidos.

La monitorización de laboratorio de rutina incluye hemogramas completos mensuales y determinación periódica de electrolitos y creatinina para monitorizar la función renal.

- Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-662.
- Dooley KE, Sterling TR: Treatment of latent tuberculosis infection: Challenges and prospects. *Clin Chest Med* 2005;26:313-326, vii.
- Duncan K, Barry CE: Prospects for new antitubercular drugs. *Curr Opin Microbiol* 2004;7:460-465.
- Fortun J, Martin-Davila P, Navas E, et al: Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:180-185.
- Hampel B, Hullmann R, Schmidt LI: Ciprofloxacin in pediatrics: Worldwide clinical experience based on compassionate use—safety report. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:127-129, 160-162.
- Marshall JD, Abdel-Rahman S, Johnson K, et al: Rifapentine pharmacokinetics in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:882-888.
- McNeill L, Allen M, Estrada C, Cook P: Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: Improved completion rates but more hepatotoxicity. *Chest* 2003;123:102-106.
- Samigurj M, Santoso B: Lowering of theophylline clearance by isoniazid in slow and rapid acetylators. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:570-573.
- Van Scoy RE, Wilkowske CJ: Antimycobacterial therapy. *Mayo Clin Proc* 1999;74:1038-1048.

## Capítulo 212 ■ Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

Jeffrey R. Starke y Flor M. Munoz

Durante la última década del siglo XX, el número de casos nuevos de tuberculosis aumentó en todo el mundo. En la actualidad, el 95% de los casos de tuberculosis ocurre en países subdesarrollados, donde la epidemia de VIH/SIDA ha tenido el mayor impacto y en los que muchas veces no se dispone de recursos para la identificación y el tratamiento adecuados de esas enfermedades (figs. 212-1 y 212-2). En muchos países industrializados, la mayoría de las infecciones se produce en individuos nacidos en el extranjero (fig. 212-3). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año aparecen >8 millones de nuevos casos de tuberculosis y fallecen alrededor de 3 millones de personas a causa de la enfermedad en todo el mundo. Entre los niños se producen casi 1,3 millones de casos anuales y 450.000 fallecimientos. Más de 1/3 de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. Si continúan las tendencias actuales, se espera que en el año 2006 ocurran 10,5 millones de casos nuevos, y que África albergue más casos que cualquier otra región del mundo (v. fig. 212-1). En EE.UU., después de un resurgimiento a finales de la década de 1980, el número total de casos de tuberculosis comenzó a disminuir en 1992, pero la tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública (v. fig. 212-3).

**ETIOLOGÍA.** El complejo *M. tuberculosis* comprende 5 micobacterias íntimamente relacionadas: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canetti*. *M. tuberculosis* es la causa más importante de enfermedad tuberculosa en seres humanos. Los bacilos tuberculosos son bacilos curvos, débilmente grampositivos, pleomorfos, inmóviles y no esporulados, de 2-4  $\mu\text{m}$  de longitud. En los especímenes clínicos teñidos o en los medios de cultivo pueden aparecer arrosariados o agrupados en gramos. Son aerobios estrictos y crecen en medios sintéticos que contie-

nen glicerol como fuente de carbono y sales de amonio como fuente de nitrógeno (medios de cultivo de Loewenstein Jensen). Estas micobacterias crecen mejor a 37-41 °C, producen niacina y carecen de pigmentación. Una pared celular rica en lípidos explica la resistencia a los efectos bactericidas de los anticuerpos y el complemento. Un dato característico de todas las micobacterias es la **ácido-alcohol resistencia**, la capacidad para formar complejos estables de micolato con colorantes arilmetanos, como el cristal de violeta, la carbolfuchina, la auramina y la rodamina. Una vez teñidas, las micobacterias resisten a la decoloración con etanol y ácido clorhídrico u otros ácidos.

Las micobacterias crecen muy despacio, con un tiempo de generación de 12-24 horas. El aislamiento a partir de especímenes clínicos sobre medios sintéticos sólidos suele tardar 3-6 semanas y el antibiograma requiere 4 semanas más. El crecimiento en medio líquido selectivo se puede detectar al cabo de 1-3 semanas, utilizando nutrientes marcados radiativamente (el sistema radiométrico BACTEC) y las susceptibilidades a fármacos se pueden determinar en otros 3-5 días. Una vez detectado el crecimiento micobacteriano, puede determinarse en horas la especie de micobacteria presente mediante análisis por cromatografía líquida de alta presión, ya que cada especie tiene una única huella de ácidos micólicos. A veces, puede detectarse la presencia de *M. tuberculosis* en las muestras clínicas directamente en cuestión de horas con pruebas de **amplificación del ácido nucleico (AAN)**, entre ellas la reacción en cadena de la polimerasa, que emplea una sonda de ADN complementaria para el ADN o el ARN de las micobacterias. Los datos obtenidos en niños son limitados, pero la sensibilidad de algunas técnicas AAN es similar a la del cultivo para la tuberculosis pulmonar y mejor que la del cultivo para la enfermedad extrapulmonar. El perfil de polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (PLFR) de las micobacterias es un instrumento útil para el estudio de la epidemiología de la tuberculosis.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La infección tuberculosa latente (ITBL) ocurre después de la inhalación de núcleos de gotas infecciosas que contienen *M. tuberculosis*. Esta fase se caracteriza porque la prueba cutánea con tuberculina es positiva y no hay manifestaciones clínicas ni radiográficas. La palabra *tuberculosis* hace referencia a la enfermedad, que ocurre

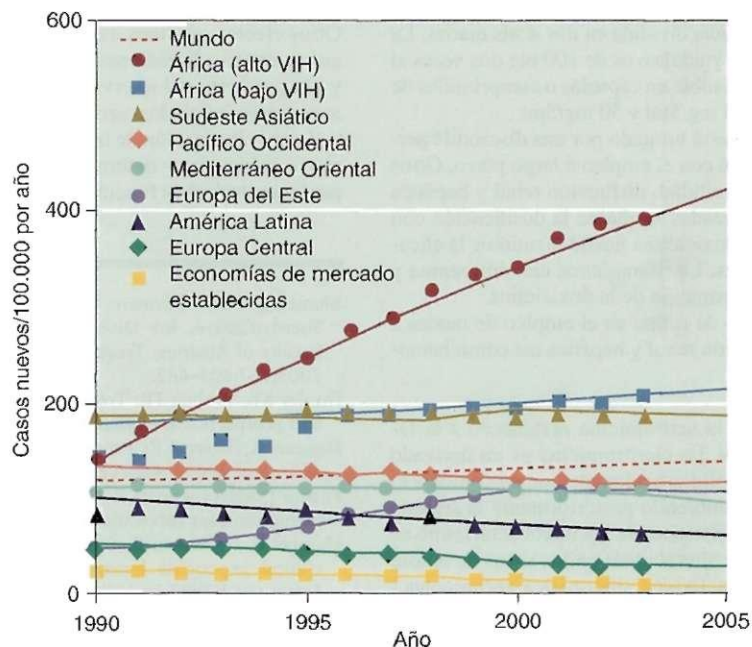


Figura 212-1. Trayectorias de las epidemias de tuberculosis en 9 regiones epidemiológicamente diferentes del mundo. Los puntos marcan las tendencias en las tasas de incidencia estimadas, derivadas de las notificaciones de casos entre 1990-2003. Los agrupamientos de los países se basan en las regiones de la OMS. Alta VIH = incidencia >4% en adultos entre los 15-49 años de edad en 2003. Baja VIH = <4%. Economías de mercado establecidas = 30 países OECD (Organization for Economic Co-operation and Development), excepto México, Eslovaquia y Turquía, más Singapur. Los países de cada región están listados plenamente en otra parte. (De Dye C: Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006;367:938-940.)

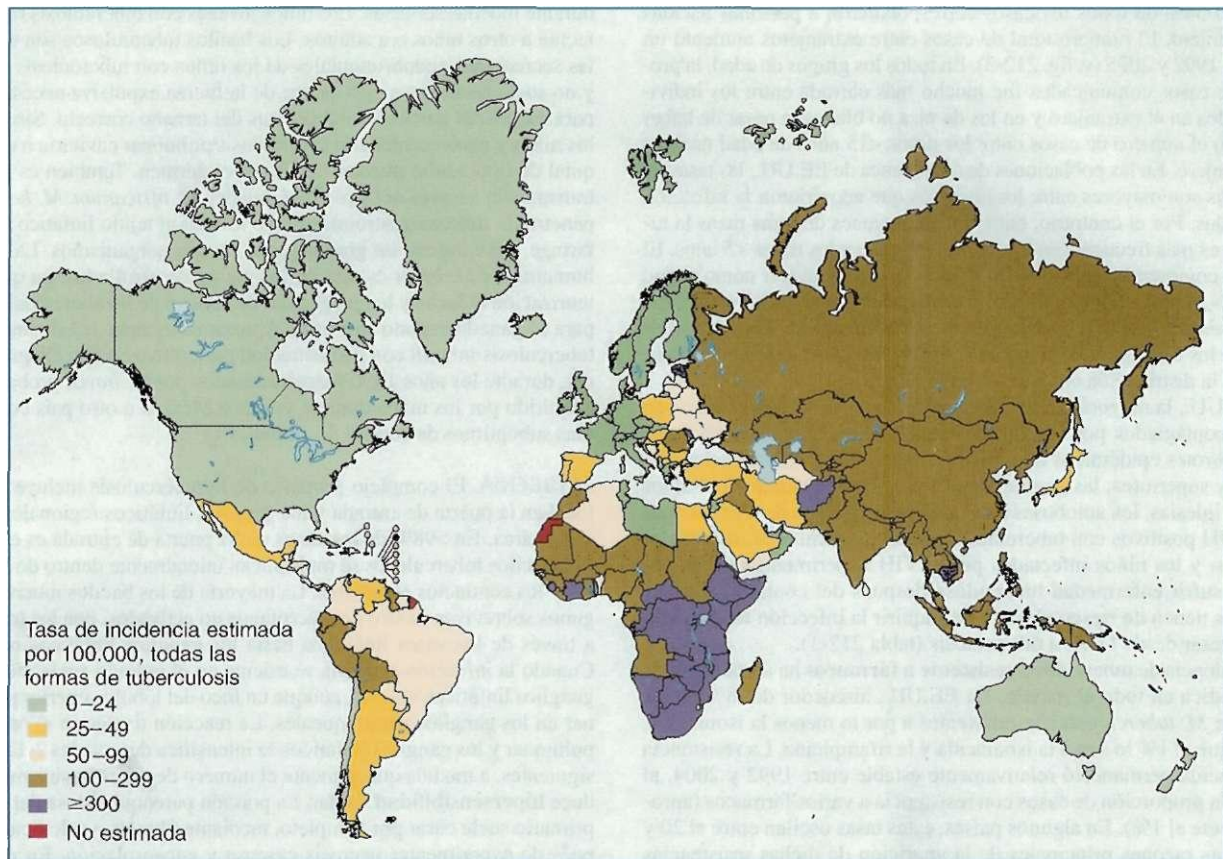


Figura 212-2. Distribución de la tuberculosis en el mundo en 2003. (De Dye C: Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006;367:938-940.)

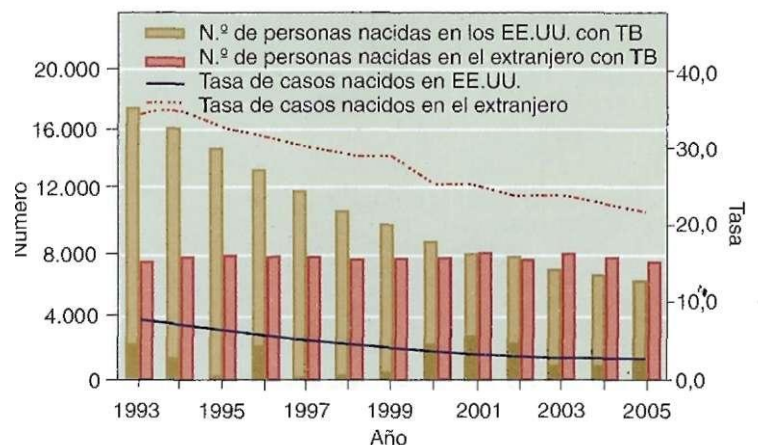
cuando se hacen manifiestos signos y síntomas o los cambios radiográficos. Los lactantes con ITBL sin tratar tienen una probabilidad de hasta el 40% de presentar tuberculosis y el riesgo de progresión disminuye de modo gradual a lo largo de la niñez hasta la vida adulta, con tasas de progresión durante toda la vida del 5-10%. El mayor riesgo de progresión ocurre en los 2 primeros años después de la infección.

La OMS estima que 1/3 de la población mundial, unos 2.000 millones de personas, está infectada por *M. tuberculosis*. Las tasas de infección son más elevadas en África, Asia y América Latina (v. fig. 212-2). La carga global de tuberculosis continúa creciendo a causa de varios factores, entre ellos el impacto de la epidemia de VIH, los patrones de migración de las poblaciones, la mayor pobreza y agitación social y condiciones de vida con hacinamiento en los países subdesarrollados, y cobertura sanitaria inadecuada y mal acceso a los servicios sanitarios en las poblaciones del interior de las ciudades de los países desarrolla-

dos, junto con la ineficacia de los programas de control de la tuberculosis.

En EE.UU. se produjo una disminución progresiva de las tasas de casos de tuberculosis durante la 1.ª mitad del siglo XX, mucho antes de la introducción de los fármacos antituberculosos, gracias a la mejoría de las condiciones de vida. El resurgimiento de la tuberculosis a finales de la década de 1980 guardó relación sobre todo con la epidemia de VIH y la transmisión del microorganismo en condiciones de hacinamiento, a lo que se añadió además el aumento de la inmigración y al escaso control de la enfermedad (v. fig. 212-3). Desde 1992, el número de casos comunicados de tuberculosis ha disminuido cada año, hasta llegar al menor registro hasta la fecha de 14.097 casos (tasa de 4,9/100.000 habitantes) en el año 2005. Entre esos casos, sólo 863 (6,7%) ocurrieron en niños <15 años de edad (tasa de 1,5/100.000 habitantes). El descenso de la incidencia global se debió sobre todo a una gran reducción de casos en individuos nacidos en

Figura 212-3. Número y tasa de personas con tuberculosis (TB) por origen de nacimiento y año; Estados Unidos, 1993-2005. (De the Centers for Disease Control and Prevention: Trends in tuberculosis, United States, 2005. *MMWR* 2006;55:305-308.)





EE.UU. El 54% de todos los casos correspondieron a personas nacidas en el extranjero. El número total de casos entre extranjeros aumentó un 45% entre 1992 y 2005 (v. fig. 212-3). En todos los grupos de edad, la proporción de casos comunicados fue mucho más elevada entre los individuos nacidos en el extranjero y en los de raza no blanca, a pesar de haber disminuido el número de casos entre los niños <15 años de edad nacidos en el extranjero. En las poblaciones de raza blanca de EE.UU., las tasas de tuberculosis son mayores entre los ancianos que adquirieron la infección hace décadas. Por el contrario, entre las poblaciones de otras razas la tuberculosis es más frecuente en los adultos jóvenes y los niños <5 años. El grupo que comprende a niños de 5-14 años se suele conocer como «edad favorecida», debido a que en todas las poblaciones de seres humanos, ese grupo presenta la tasa más baja de enfermedad tuberculosa. Entre los adultos, 2/3 de los casos ocurre en varones, aunque no existe diferencia significativa de la distribución entre sexos en la niñez.

En EE.UU., la mayoría de los niños se infecta por *M. tuberculosis* en su hogar contagiados por alguien próximo a ellos, aunque también se producen brotes epidémicos de tuberculosis infantil en las escuelas elementales y superiores, las guarderías, los centros de cuidado de día, los asilos, las iglesias, los autobuses escolares y los equipos deportivos. Los adultos VIH positivos con tuberculosis pueden transmitir *M. tuberculosis* a niños, y los niños infectados por el VIH experimentan un mayor riesgo de sufrir enfermedad tuberculosa después del contagio. Grupos específicos tienen un riesgo elevado de adquirir la infección tuberculosa y de progresar desde ITBL a tuberculosis (tabla 212-1).

La incidencia de tuberculosis resistente a fármacos ha aumentado de forma drástica en todo el mundo. En EE.UU., alrededor del 8% de los aislados de *M. tuberculosis* son resistentes a por lo menos la isoniácida, mientras que el 1% lo son a la isoniácida y la rifampicina. La resistencia a la isoniácida permaneció relativamente estable entre 1992 y 2004, al igual que la proporción de casos con resistencia a varios fármacos (aproximadamente el 1%). En algunos países, estas tasas oscilan entre el 20 y el 50%. Las razones principales de la aparición de dichas resistencias son el cumplimiento defectuoso del tratamiento por parte del paciente y el empleo de regímenes farmacológicos inadecuados por parte del médico o del programa antituberculoso nacional.

**Transmisión.** La transmisión de *M. tuberculosis* se produce de persona a persona, en general a través de gotas con moco transportadas por el aire, partículas de 1-5 µm de diámetro que contienen *M. tuberculosis*. La transmisión pocas veces se produce por contacto directo con un exudado infectado o un fómite contaminado. La probabilidad de transmisión aumenta cuando el paciente tiene esputos positivos para bacilos ácido-alcohol resistentes, un infiltrado extenso o una cavidad en el lóbulo superior, expectoración copiosa con esputos fluidos y tos intensa y forzada. Los factores medioambientales, en particular la circulación deficiente del aire, favorecen la transmisión. La mayoría de los adultos ya no transmite el microorganismo entre varios días y 2 semanas después de iniciar una quimioterapia adecuada, aunque algunos pacientes siguen siendo contagiosos

durante muchas semanas. Los niños jóvenes con tuberculosis rara vez infectan a otros niños o a adultos. Los bacilos tuberculosos son escasos en las secreciones endobronquiales de los niños con tuberculosis pulmonar y no suele haber tos o ésta carece de la fuerza expulsiva necesaria como para suspender partículas infecciosas del tamaño correcto. Sin embargo, los niños y adolescentes con tuberculosis pulmonar cavitaria o endobronquial de tipo adulto pueden transmitir el germen. También es posible la transmisión a través del aire de *M. bovis* y *M. africanum*. *M. bovis* puede penetrar la mucosa gastrointestinal o invadir el tejido linfático de la orofaringe, si se ingiere un gran número de microorganismos. La infección humana por *M. bovis* es rara en los países desarrollados, ya que la pasteurización de la leche y los programas de control de la tuberculosis eficaces para el ganado vacuno lo evitan. Aproximadamente 1/3 de los casos de tuberculosis infantil con demostración por cultivo en San Diego, California, durante los años 1990 fueron causados por *M. bovis*, probablemente adquirido por los niños durante visitas a México u otro país con programas subóptimos de control de animales.

**PATOGENIA.** El complejo primario de la tuberculosis incluye infección local en la puerta de entrada y los ganglios linfáticos regionales que drenan el área. En >98% de los casos dicha puerta de entrada es el pulmón. Los bacilos tuberculosos se multiplican inicialmente dentro de los alveolos y los conductos alveolares. La mayoría de los bacilos muere, pero algunos sobreviven dentro de macrófagos no activados, que los transportan a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales. Cuando la infección primaria se asienta en el pulmón suele afectar a los ganglios linfáticos liliarios, aunque un foco del lóbulo superior puede drenar en los ganglios paratraqueales. La reacción tisular en el parénquima pulmonar y los ganglios linfáticos se intensifica durante las 2-12 semanas siguientes, a medida que aumenta el número de microorganismos se produce hipersensibilidad tisular. La porción parenquimatosa del complejo primario suele curar por completo, mediante fibrosis o calcificación, después de experimentar necrosis caseosa y encapsulación. En ocasiones, esta porción continúa aumentando y produce neumonitis focal y pleuritis. Si la caseificación es intensa, el centro de la lesión se licúa y vacía en el bronquio asociado, para dejar una cavidad residual.

Los focos de infección en los ganglios linfáticos regionales producen alguna fibrosis y encapsulación, pero la curación suele ser menos completa que en la lesión parenquimatosa. *M. tuberculosis* viable puede persistir durante décadas dentro de esos focos. En la mayoría de los casos de infección tuberculosa inicial, los ganglios linfáticos conservan su tamaño normal. Sin embargo, los ganglios linfáticos liliarios y paratraqueales, que aumentan significativamente de tamaño como parte de la reacción inflamatoria del huésped, pueden comprimir un bronquio regional (figs. 212-4 y 212-5). La obstrucción parcial del bronquio causada por compresión externa puede originar hiperinsuflación del segmento pulmonar distal y si es completa provoca atelectasia. Los ganglios caseosos inflamados se pueden unir a la pared bronquial y erosionarla, para provocar tuberculosis endobronquial o un tracto fistuloso. El material caseoso causa obstrucción completa del bronquio. La lesión resultante, una combinación de neumonitis y atelectasia, se ha denominado colapso-consolidación o lesión segmentaria (fig. 212-6).

Durante el desarrollo del complejo primario (complejo de Ghon) que consiste en la combinación de la lesión del parénquima pulmonar y del correspondiente ganglio linfático, los vasos sanguíneos y linfáticos transportan los bacilos tuberculosos a la mayoría de los tejidos del cuerpo. Aunque la siembra de los órganos del sistema retículo-endotelial es habitual, las bacterias suelen proliferar en órganos con condiciones favorables al crecimiento de los gérmenes, como los vértices pulmonares, el encéfalo, los riñones y los huesos. Se produce tuberculosis diseminada si el número de bacilos circulantes es grande y la respuesta inmunitaria del huésped resulta inadecuada. Con más frecuencia, el número de bacilos es pequeño y la diseminación conduce a la aparición de focos metastásicos, clínicamente inaparentes, en muchos órganos. Estos focos remotos suelen encapsularse, pero en algunos individuos pueden constituir el origen de la tuberculosis extrapulmonar y de la tuberculosis por reactivación.

EL INTERVALO DE TIEMPO ENTRE LA INFECCIÓN INICIAL Y LA ENFERMEDAD CLÍNICAMENTE APARENTE ES VARIABLE. La tuberculosis diseminada y la meníngea son manifestaciones tempranas, que muchas veces se producen dentro de los 6 meses de la adquisición. La tuberculosis gan-

**TABLA 212-1. Grupos con alto riesgo de adquirir infección tuberculosa y desarrollar la enfermedad en los países desarrollados**

#### RIESGO DE INFECCIÓN TUBERCULOSA

Niños en contacto con adultos de alto riesgo  
 Personas nacidas en países con prevalencia alta  
 Personas pobres e indigentes, sobre todo en las grandes ciudades  
 Vagabundos  
 Personas que se inyectan drogas  
 Residentes o empleados, presentes o pasados, en Instituciones correccionales, refugios para vagabundos y asilos  
 Trabajadores sanitarios que atienden a pacientes con riesgo alto

#### FACTORES DE RIESGO PARA LA PROGRESIÓN DE LA TUBERCULOSIS LATENTE A LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Lactantes y niños <4 años de edad, en particular los <2 años  
 Adolescentes y adultos jóvenes  
 Coinfección por VIH  
 Conversión de la prueba cutánea durante 1-2 años previos  
 Personas inmunodeprimidas, en especial en casos de enfermedad maligna y trasplante de órganos sólidos, tratamientos médico inmunosupresores incluidos los tratamientos anti-factor de necrosis tumoral, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, silicosis y desnutrición



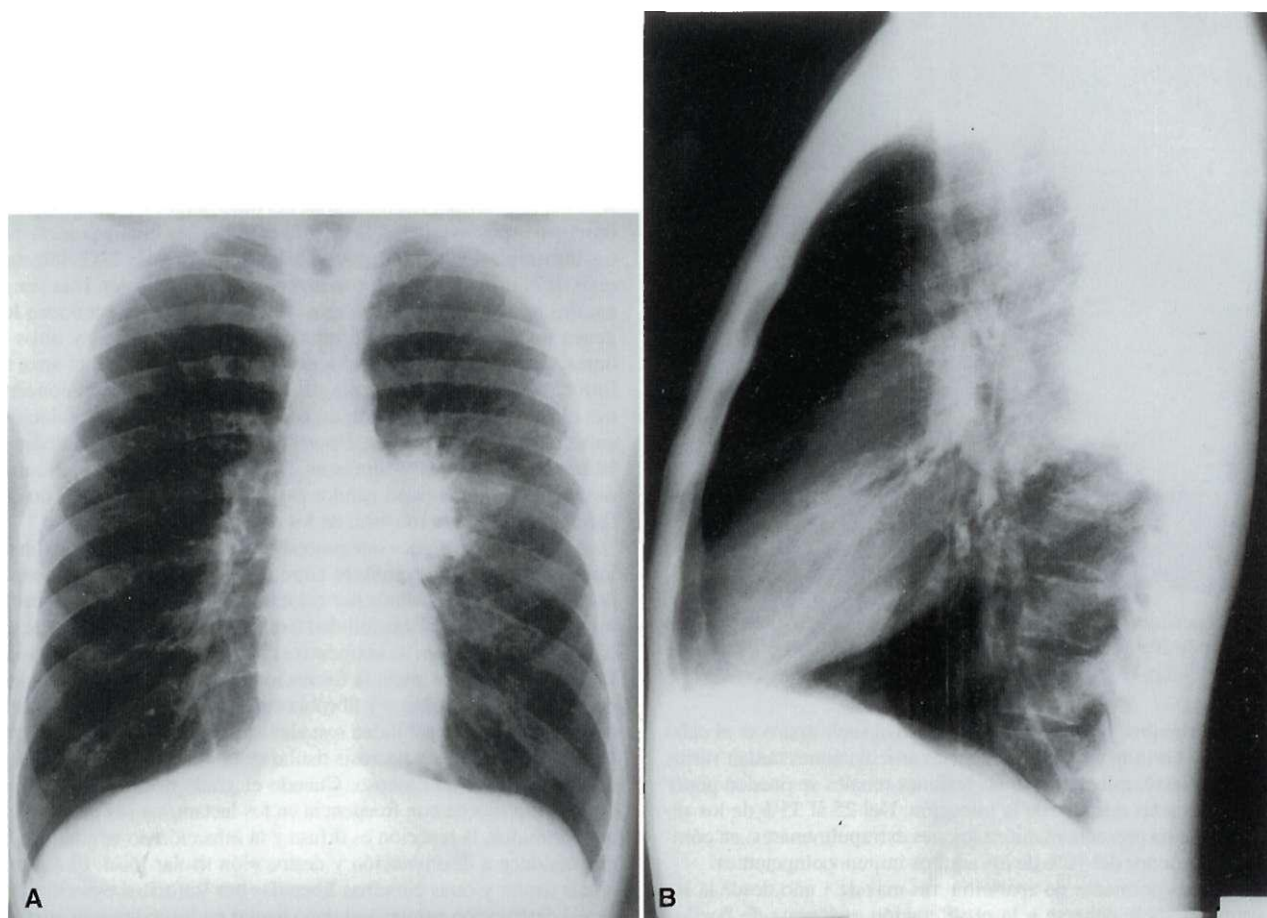


Figura 212-4. Niño de 14 años de edad con tuberculosis primaria documentada. Las radiografías anteroposterior (A) y lateral (B) del tórax muestran distensión torácica, linfadenopatía hiliar izquierda prominente y consolidación alveolar que afecta al segmento posterior del lóbulo superior izquierdo, así como también al segmento superior del lóbulo inferior izquierdo. (De Hilton SVW, Edwards DK [editores]: *Practical Pediatric Radiology*, 3.ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2003, pág. 334.)

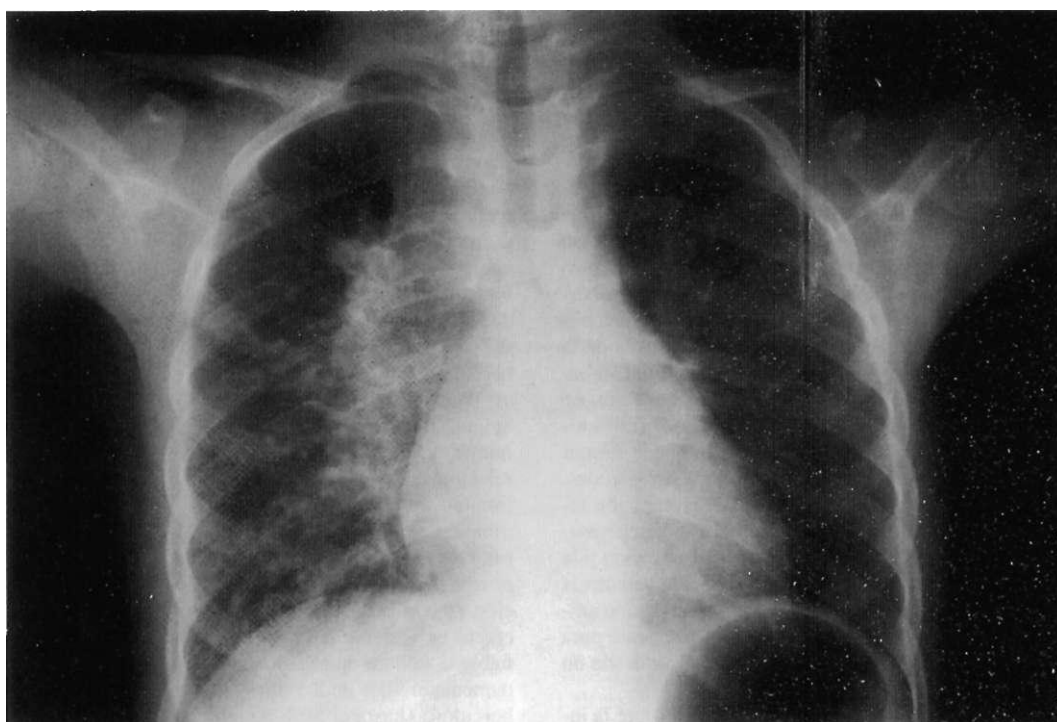


Figura 212-5. Niño de 8 años de edad con historia de tos. La radiografía anteroposterior de tórax muestra linfadenopatías hiliar y para traqueal derechas acusadas, con patología alveolar que afecta a los campos pulmonares derechos medio e inferior. También era un caso de tuberculosis primaria. (De Hilton SVW, Edwards DK [editores]: *Practical Pediatric Radiology*, 3.ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2003, pág. 335.)

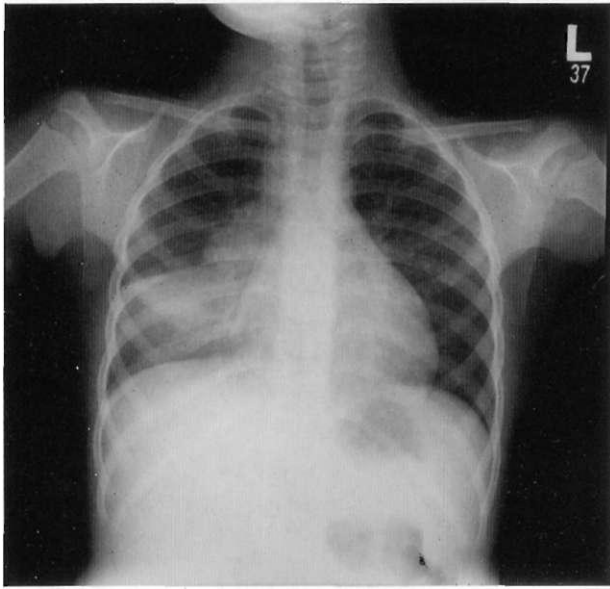


Figura 212-6. Linfadenopatía hiliar derecha y lesiones de colapso-consolidación de tuberculosis primaria en un niño de 4 años.

glionar o endobronquial clínicamente significativa suele aparecer al cabo de 3-9 meses. Las lesiones de los huesos y las articulaciones tardan varios años en desarrollarse, mientras que las lesiones renales se pueden poner de manifiesto décadas después de la infección. Del 25 al 35% de los niños con tuberculosis presenta manifestaciones extrapulmonares, en comparación con alrededor del 10% de los adultos inmunocompetentes.

La tuberculosis pulmonar de aparición tras más de 1 año desde la infección primaria suele deberse a la proliferación endógena de bacilos persistentes en lesiones parcialmente encapsuladas. Esta tuberculosis por reactivación es rara en niños, mientras que resulta habitual entre adolescentes y adultos jóvenes. La forma más frecuente es un infiltrado o una cavidad en el vértice de los lóbulos superiores, donde son mayores la concentración de oxígeno y el flujo sanguíneo.

En las personas infectadas por el VIH el riesgo de diseminación de *M. tuberculosis* es muy elevado. La reinfección puede ocurrir también en sujetos con enfermedad por VIH avanzada o SIDA. En individuos inmunocompetentes, la respuesta a la infección inicial por *M. tuberculosis* suele proporcionar protección contra la reinfección cuando ocurre una nueva exposición. Sin embargo, se ha descrito reinfección exógena en adultos sin compromiso inmunitario, en áreas muy endémicas.

**Embarazadas y recién nacidos.** La tuberculosis pulmonar, y en particular la extrapulmonar distinta de la linfadenitis, en una mujer embarazada se asocia con un mayor riesgo de tener niños prematuros, retraso del crecimiento fetal, peso bajo al nacer y mortalidad perinatal. La tuberculosis congénita es rara, ya que el resultado más habitual de la tuberculosis del tracto genital femenino es la infertilidad. La transmisión congénita suele ocurrir a partir de una lesión en la placenta, a través de la vena umbilical. La infección primaria de la madre, justo antes del embarazo o durante él, aumenta la probabilidad de infección congénita, en comparación con la reactivación de una infección previa. Los bacilos tuberculosos alcanzan primero el hígado del feto, donde se puede formar un foco primario con afectación de los ganglios linfáticos periportaes. Los microorganismos pasan a través del hígado hacia la circulación fetal principal e infectan muchos órganos. En los pulmones suelen permanecer latentes hasta después del nacimiento, cuando la oxigenación y la circulación pulmonar aumentan de modo significativo. La tuberculosis congénita también puede deberse a aspiración o ingestión de líquido amniótico infectado. Sin embargo, la ruta de infección más frecuente para el recién nacido es la transmisión posnatal por vía respiratoria desde un adulto con tuberculosis pulmonar contagiosa.

**Inmunidad.** Los trastornos que producen efectos adversos sobre la inmunidad celular predisponen a la progresión desde la infección hasta la enfermedad tuberculosa. Entre los defectos genéticos específicos asociados con inmunidad celular deficiente en respuesta a las micobacte-

rias, se incluyen la deficiencia de receptor B1 de la interleucina 12 y las deficiencias completa y parcial de la cadena 1 del receptor de interlérón- $\gamma$ . La infección tuberculosa se asocia con una respuesta de anticuerpos humorales, que parece tener poco papel en la defensa del huésped. Poco después de la infección, los bacilos tuberculosos se multiplican en los espacios alveolares libres y dentro de los macrófagos alveolares inactivados. Los sulfátidos de la pared celular micobacteriana inhiben la fusión del fagosoma y los lisosomas del macrófago, y permiten que los microorganismos escapen a la destrucción por las enzimas intracelulares. La inmunidad mediada por células se desarrolla 2-12 semanas después de la infección, junto con hipersensibilidad tisular. Una vez que los bacilos entran en los macrófagos, los linfocitos que reconocen los antígenos micobacterianos proliferan y segregan linfocinas y otros mediadores, que atraen a otros linfocitos y macrófagos hacia el área. Ciertas linfocinas activan los macrófagos y hacen que sinteticen concentraciones elevadas de enzimas líticas, con la consiguiente potenciación de su capacidad micobactericida. Un subconjunto definido de linfocitos reguladores, facilitadores y supresores, modula la respuesta inmunitaria. El desarrollo de inmunidad celular específica evita la progresión de la infección inicial en la mayoría de los individuos.

Al parecer, los signos anatomopatológicos en la infección tuberculosa inicial dependen del equilibrio entre la carga de antígenos micobacterianos, la inmunidad mediada por células, que potencia el efecto bactericida intracelular y la hipersensibilidad tisular, que favorece la muerte extracelular. Cuando la carga de antígenos es pequeña y el grado de hipersensibilidad tisular alto, se inicia la formación de granulomas, por organización de linfocitos, macrófagos y fibroblastos. Cuando tanto la carga de antígeno como la hipersensibilidad son elevadas, la formación de granuloma es menos organizada. La necrosis tisular resulta incompleta y conduce a formación de material caseoso. Cuando el grado de sensibilidad tisular es bajo, como sucede con frecuencia en los lactantes y los individuos inmunodeprimidos, la reacción es difusa y la infección no se contiene bien, lo que conduce a diseminación y destrucción tisular local. El factor de necrosis tisular y otras citocinas liberadas por linfocitos específicos favorecen la destrucción celular y el daño tisular en los individuos susceptibles.

**Prueba cutánea de la tuberculina.** El desarrollo de hipersensibilidad de tipo tardío (HSTT) en la mayoría de los individuos infectados por el bacilo tuberculoso convierte la prueba cutánea de la tuberculina en un instrumento diagnóstico útil. Las pruebas con punciones múltiples (PPM) no son tan exactas como la prueba de Mantoux, debido a que no se puede controlar la dosis exacta de antígeno de la tuberculosis introducida en la piel. Las PPM no se deben usar ya en la práctica pediátrica.

La prueba cutánea de Mantoux con tuberculina consiste en la inyección intradérmica de 0,1 ml, que contiene 5 unidades de tuberculina, de derivado proteínico purificado (purified protein derivative, PPD), estabilizado con Tween 80. Las células T sensibilizadas por una infección previa se dirigen hacia la piel, donde liberan linfocinas que inducen induración a través de vasodilatación local, edema, depósito de fibrina y reclutamiento de otras células inflamatorias hacia el área. La cantidad de induración producida como respuesta a la prueba debe ser medida, por una persona especialmente entrenada, 48-72 horas después de la administración. En algún paciente la induración comienza >72 horas después de la inyección; esta induración tardía también se considera como un resultado positivo. Las reacciones de hipersensibilidad inmediata a la tuberculina, o a otros constituyentes del preparado, duran poco (<24 h) y no constituyen un resultado positivo. La sensibilidad a la tuberculina aparece entre 3 semanas y 3 meses (la mayoría de las veces, en 4-8 semanas) después de la inhalación de los microorganismos. Los factores relacionados con el huésped, entre ellos muy joven, desnutrición, inmunosupresión por enfermedad o fármacos, infecciones víricas (sarampión, parotiditis, varicela, gripe), la inmunización con vacunas de virus vivos y la tuberculosis sobreaguda pueden deprimir la reacción a la prueba cutánea en un niño infectado por *M. tuberculosis*. La administración de corticoides puede disminuir la reacción a la tuberculina, pero el efecto es variable aunque la prueba cutánea con tuberculina suele ser fiable si se hace en el momento de iniciar dicho tratamiento. Aproximadamente el 10% de los niños inmunocompetentes con enfermedad tuberculosa (hasta el 50% de aquéllos con meningitis o enfermedad diseminada) no reaccionan inicialmente a la PPD; la mayoría de ellos lo hace al cabo de varios meses con tratamiento antituberculoso. La falta de reactividad puede ser específica para la tuberculina o más general

para una variedad de antígenos, por lo que una prueba cutánea «de control» positiva con una prueba de tuberculina negativa no descarta nunca la tuberculosis. Las razones más habituales para un resultado falso negativo de la prueba cutánea son los errores técnicos en la administración del antígeno y en la lectura de la reacción.

Los falsos positivos a la tuberculina pueden deberse a una sensibilización cruzada a antígenos de micobacterias no tuberculosas (MBNT), que en general prevalecen más en las zonas del mundo más próximas al ecuador. Estas reacciones cruzadas suelen ser transitorias y desaparecer en cuestión de meses, y producen una induración menor de 10-12 mm. La vacunación previa con bacilos de Calmette-Guérin (BCG) también puede causar una reacción positiva a la tuberculina. Esto es especialmente cierto si se han administrado 2 vacunas de la BCG. Alrededor de la mitad de los lactantes que reciben vacuna con BCG no presenta nunca una prueba cutánea positiva a la tuberculina y en aquellos con prueba inicial positiva la reactividad se suele desvanecer al cabo de 2-3 años. En niños mayores y adultos que reciben BCG es más frecuente que se produzca una reacción positiva a la tuberculina, pero la mayoría de ellos pierde la reactividad en 5-10 años después de la vacunación. En caso de positividad a la prueba cutánea, la induración suele ser <10 mm, aunque en algunos individuos esta zona es más grande. En general, una reacción cutánea > 10 mm en un niño o un adulto vacunado con BCG indica infección por *M. tuberculosis* y requiere la realización de más evaluación diagnóstica y tratamiento. La vacunación previa con BCG no se debe considerar nunca como una contraindicación para la prueba con tuberculina.

El tamaño adecuado de la induración indicativo de un resultado positivo de la prueba cutánea con tuberculina varía de acuerdo con los factores de riesgo y epidemiológicos de cada caso. En los niños sin factores de riesgo para tuberculosis, las reacciones a la prueba cutánea suelen presentar resultados falsos positivos. La Asociación Americana de Pediatría (AAP) y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) desaconsejan la prueba sistemática en niños y recomiendan la prueba con tuberculina selectiva para los niños en peligro, identificados a través de las revisiones periódicas realizadas por el médico de cabecera (tabla 212-2). La exposición a un adulto con, o con riesgo alto, de tuberculosis pulmonar contagiosa es el factor de riesgo más importante para los niños. Los límites del tamaño de la reacción para definir como positivo el resultado de la prueba cutánea varían con el riesgo de infección del individuo (tabla 212-3). Para los adultos y los niños con el riesgo

**TABLA 212-2. Recomendaciones de la prueba cutánea con tuberculina (PCT) en lactantes, niños y adolescentes\***

Niños en los que está indicada la inmediata realización de la PCT<sup>†</sup>

- Contactos con personas con tuberculosis contagiosa confirmada o sospechada (investigación de contactos)
- Niños con signos radiográficos o clínicos sugestivos de enfermedad tuberculosa
- Niños inmigrantes de países con infección endémica (p. ej., Asia, Oriente Medio, África, América Latina, países de la antigua Unión Soviética) entre los que se incluyen los niños de adopción internacional
- Niños con antecedentes de viajes a países con infección endémica y contacto importante con individuos indígenas de tales países\*

Niños a los que se debe realizar una PCT anual:

- Niños con infección por el VIH
- Adolescentes encarcelados

*Niños con mayor riesgo de progresión de la ITBL a enfermedad tuberculosa:* los niños con otras afecciones médicas, entre ellas diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, malnutrición e inmunodeficiencias congénitas o adquiridas merecen una consideración especial. En ausencia de una exposición reciente, estos niños no tienen un riesgo mayor de adquirir infección tuberculosa. En teoría, las deficiencias inmunitarias de base asociadas a estas enfermedades podrían aumentar la posibilidad de progresión a enfermedad grave. En todos estos pacientes deben incluirse los antecedentes iniciales de exposiciones potenciales a la tuberculosis. Si estos antecedentes o los factores epidemiológicos locales sugieren la posibilidad de exposición, debe considerarse la realización de PCT inmediata y periódica. Debe realizarse una PCT inicial antes del comienzo del tratamiento inmunosupresor, que incluye la administración prolongada de esteroides, la utilización de los antagonistas del factor-alfa de necrosis tumoral o la terapia inmunosupresora en cualquier niño que requiera estos tratamientos.

\*La inmunización con el bacilo de Calmette-Guérin no es una contraindicación para la PCT.

<sup>†</sup>Comenzar tan temprano como a los 3 meses de edad.

<sup>‡</sup>Si el niño se encuentra bien, la PCT debe posponerse hasta 10 semanas después de su vuelta. ITBL, Infección tuberculosa latente.

De American Academy of Pediatrics: Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27.ª ed. Elk Grove Village. IL: American Academy of Pediatrics, 2006. pág. 683.

**TABLA 212-3. Definición de los resultados positivos de la prueba cutánea con tuberculina (PCT) en lactantes, niños y adolescentes\***

#### INDURACIÓN >5 MM

Niños en íntimo contacto con personas contagiosas con enfermedad tuberculosa conocida o sospechada

Niños con sospecha de enfermedad tuberculosa:

- Signos en la radiografía de tórax Indicativos de enfermedad tuberculosa activa o previa
  - Signos clínicos manifiestos de enfermedad tuberculosa<sup>†</sup>
- Niños en tratamiento inmunosupresor\* o con trastornos inmunosupresores, entre ellos la infección por VIH

#### INDURACIÓN ≥10 MM

Niños con mayor riesgo de padecer enfermedad tuberculosa diseminada:

- Niños menores de 4 años de edad
- Niños con otros trastornos médicos subyacentes, entre ellos enfermedad de Hodgkin, linfoma, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica o desnutrición (v. tabla 212-2).

Niños con gran exposición a la enfermedad tuberculosa:

- Niños nacidos en regiones del mundo con alta prevalencia
- Niños con exposición frecuente a adultos infectados por el VIH, vagabundos, personas consumidoras de drogas ilícitas, residentes en instituciones para ancianos, encarcelados o institucionalizados, o trabajadores inmigrantes en granjas
- Niños que viajan a regiones del mundo con alta prevalencia

#### INDURACIÓN >15MM

Niños de 4 años de edad o mayores sin ningún factor de riesgo

\*Estas definiciones se aplican con independencia de la inmunización previa con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG): la aparición de eritema en el punto de PCT no indica un resultado positivo a la prueba. Las pruebas deben leerse a las 48-72 horas después de su realización.

<sup>†</sup>Demostración por los signos de la exploración clínica o los exámenes de laboratorio que deben incluir la tuberculosis en el proceso del diagnóstico diferencial (p. ej., meningitis).

<sup>‡</sup>Se incluyen las dosis: inmunosupresoras de corticoides.

De American Academy of Pediatrics: Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27.ª ed. Elk Grove Village. IL: American Academy of Pediatrics, 2006. pág. 680.

más alto de que la infección progrese hasta la enfermedad (contacto reciente con enfermos contagiosos, cuadro clínico consistente con tuberculosis, infección por VIH u otras formas de inmunosupresión), una reacción >5 mm se clasifica como resultado positivo e indica infección por *M. tuberculosis*. Para otros grupos de alto riesgo, se considera positiva un área de reacción >10 mm. En los individuos con riesgo bajo, sobre todo aquellos que residen en comunidades donde la prevalencia de tuberculosis es escasa, el punto límite para una reacción positiva es >15 mm. El aumento de la induración en >10 mm dentro de un período de 2 años se considera una conversión de la prueba cutánea con tuberculina, a cualquier edad.

Análisis de liberación de interferón-γ. Existen dos pruebas (T-SPOT.TB y QuantiFERON-TB Gold) que detectan la generación de interferón-γ por las células T del paciente en respuesta a antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6 y CEP-10). La prueba QuantiFERON-TB Gold está aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA). Ambas pruebas tienen controles internos (similares a la inclusión de una prueba cutánea para *Candida* en la PPD). Estas pruebas tienen varias ventajas teóricas y prácticas sobre la prueba cutánea de la tuberculina, entre ellas la necesidad de 1 único encuentro con el paciente; ausencia de reacción cruzada con la vacunación con BCG y la mayoría de las otras micobacterias; y ausencia de efecto refuerzo (aumento de la reacción a la prueba cutánea de la tuberculina con las pruebas sucesivas). Las pruebas de ELISPOT pueden funcionar mejor cuando se utilizan en combinación con una PPD para aumentar la sensibilidad.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO.** La mayoría de los niños con infección tuberculosa no presenta signos ni síntomas en ningún momento. En ocasiones, la infección cursa con febrícula y tos leve, y rara vez con fiebre alta, tos, afectación del estado general y síntomas de tipo gripal, que se resuelven antes de 1 semana. En EE.UU. la proporción de casos de tuberculosis extrapulmonar ha aumentado a lo largo de las 2 últimas décadas. Alrededor del 15% de los casos de tuberculosis en adultos son extrapulmonares, y en un 25-30% de los niños la presentación es extrapulmonar.

**Enfermedad pulmonar primaria.** El complejo primario incluye el foco parenquimatoso pulmonar y los ganglios linfáticos regionales. Alrededor del 70% de los focos pulmonares son subpleurales y es habitual la pleuresía localizada. La inflamación parenquimatosa inicial no suele ser visible en la radiografía de tórax, pero se puede observar un infiltra-

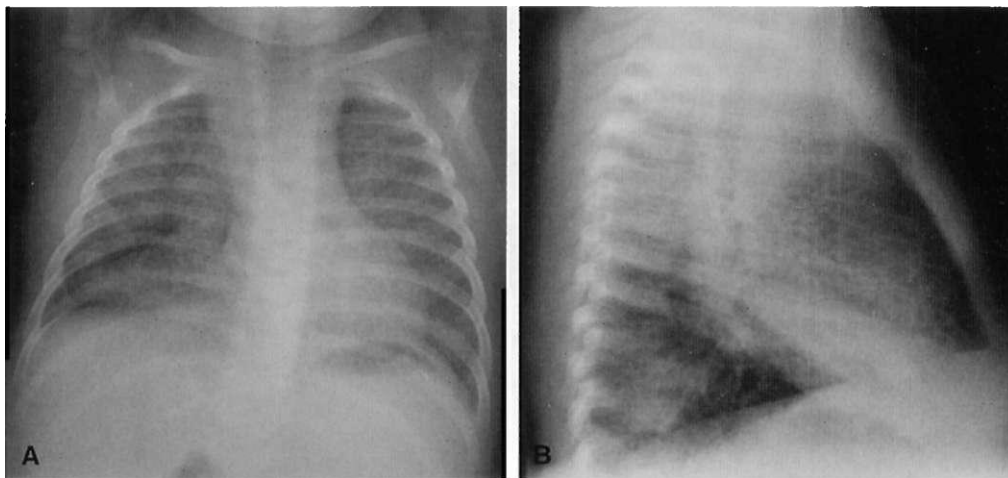


Figura 212-7. Radiografías de tórax anteroposterior (A) y lateral (B) de un lactante con tuberculosis miliar. La madre del niño no había completado el tratamiento para la tuberculosis pulmonar en dos ocasiones durante los .3 años previos al nacimiento del niño.

do localizado inespecífico antes del desarrollo de hipersensibilidad tisular. Todos los segmentos lobares del pulmón experimentan igual riesgo de infección inicial. En el 25% de los casos existen dos o más focos primarios. El dato característico de la tuberculosis primaria en el pulmón es el tamaño relativamente grande de la linfadenitis regional, en comparación con el tamaño más o menos pequeño del foco pulmonar inicial (v. figs. 212-4 a 212-6). Conforme se desarrolla la hipersensibilidad tardía, los ganglios linfáticos biliares continúan aumentando en algunos niños, sobre todo en lactantes, y comprimen el bronquio regional hasta obstruirlo. La secuencia usual es de linfadenopatía hiliar, hiperinsuflación focal y después atelectasia. Las sombras radiográficas resultantes se han denominado lesiones de colapso-consolidación y tuberculosis segmentaria (v. fig. 212-6). Rara vez, los nodulos caseosos inflamados se adhieren a la pared endobronquial, la erosionan y causan tuberculosis endobronquial o un tracto fistuloso. El material caseoso obstruye por completo el bronquio, lo que conduce a la presencia de un infiltrado extenso y el posterior colapso. El agrandamiento de los ganglios linfáticos subcarinales puede causar compresión del esófago y, rara vez, una fístula broncoesofágica.

La mayoría de los casos de obstrucción bronquial tuberculosa en niños se resuelve por completo con el tratamiento adecuado. En ocasiones existe calcificación residual del foco primario o de los ganglios linfáticos regionales, cuya aparición implica que la lesión ha estado presente durante al menos 6-12 meses. La curación del segmento se puede complicar con fibrosis o retracción asociada con bronquiectasia cilíndrica, aunque esta eventualidad es rara.

Los niños pueden presentar neumonía lobular sin un grado elevado de linfadenopatía hiliar. Si la infección produce destrucción progresiva del tejido, la licuefacción del parénquima pulmonar puede conducir a la formación de una cavidad tuberculosa primaria y de pared fina. En ocasiones se pueden producir bullas tuberculosas que, si se rompen, pueden dar lugar a un neumotorax. La erosión de un foco de tuberculosis del parénquima pulmonar hacia un vaso linfático o sanguíneo puede derivar en la diseminación de los bacilos y en la radiografía de tórax se observará un patrón miliar con pequeños nodulos distribuidos uniformemente (fig. 212-7).

Los síntomas y los signos físicos de la tuberculosis pulmonar primaria en niños son sorprendentemente escasos, si se considera la intensidad de los cambios radiográficos que se suelen observar. Más del 50% de los lactantes y los niños con tuberculosis pulmonar radiográficamente moderada o grave no presenta signos físicos y se descubre por el seguimiento de los contactos. Es más probable que aparezcan signos y síntomas en lactantes. Los síntomas más frecuentes son la tos no productiva y disnea ligera. Los síntomas sistémicos, como fiebre, sudores nocturnos, anorexia y disminución de la actividad, son menos frecuentes. En algunos lactantes se observa dificultad para aumentar de peso o desarrollan un verdadero síndrome de retraso del crecimiento, que muchas veces no mejora de forma significativa hasta después de varios meses con

tratamiento eficaz. Los signos pulmonares son todavía menos habituales. Algunos lactantes y niños jóvenes con obstrucción bronquial presentan sibilancias localizadas o disminución de los sonidos respiratorios, que se pueden acompañar de taquipnea o, rara vez, dificultad respiratoria. Esos síntomas y signos pulmonares en ocasiones se alivian con antibióticos, lo que sugiere superinfección bacteriana.

La confirmación más específica de la tuberculosis pulmonares el aislamiento de *M. tuberculosis*. Se deben recoger muestras de esputos para cultivo en adolescentes y niños mayores que sean capaces de expectorar. El esputo inducido mediante nebulizador a presión y la percusión torácica seguida de succión nasofaríngea es eficaz en niños tan pequeños como de 1 mes. La inducción del esputo proporciona muestras para cultivo y tinción de extensiones, mientras que los aspirados gástricos son, en general, sólo cultivados. En niños pequeños, la muestra tradicional para cultivo se obtiene del jugo gástrico recogido a primera hora de la mañana, antes de que el niño se levante y el peristaltismo vacíe el estómago de las secreciones deglutidas durante la noche. A pesar de todo, incluso en condiciones óptimas, 3 aspirados gástricos matinales consecutivos proporcionan microorganismos identificables en <50% de los casos. El fruto de las muestras obtenidas mediante broncoscopia es aún más bajo, pero con ese procedimiento se puede demostrar la presencia de enfermedad endobronquial o de una fístula. Los cultivos negativos nunca excluyen el diagnóstico de tuberculosis en un niño. La presencia de una prueba cutánea con tuberculina positiva, una radiografía de tórax anormal compatible con tuberculosis y antecedentes de contacto con un adulto diagnosticado de tuberculosis contagiosa constituyen pruebas adecuadas de la presencia de la enfermedad. Los resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos del aislado del paciente adulto caso origen pueden emplearse para escoger el primer régimen terapéutico para el niño. Se deben hacer cultivos de muestras obtenidas del niño, siempre que no se conozca el caso fuente o si éste sufre una posible tuberculosis resistente a los fármacos.

**Enfermedad pulmonar primaria progresiva.** Se produce una complicación de la tuberculosis infantil, rara pero grave, cuando el foco primario aumenta de forma progresiva y forma un centro caseoso grande. La licuación puede originar la formación de una cavidad primaria asociada con un número elevado de bacilos tuberculosos. Dicho foco puede desprender restos necróticos en el bronquio adyacente, con la consiguiente diseminación intrapulmonar. En los niños con enfermedad localmente progresiva es frecuente la aparición de signos y síntomas significativos, entre ellos fiebre alta, tos intensa con producción de esputos, pérdida de peso y sudores nocturnos. Los signos físicos comprenden disminución de los sonidos respiratorios, estertores y matidez o egofonía sobre la cavidad. Con tratamiento adecuado el pronóstico de recuperación completa, aunque lenta, es excelente.

**Tuberculosis por reactivación.** En adultos la tuberculosis pulmonar se suele deber a la reactivación endógena de un foco infeccioso formado



previamente en algún lugar del organismo. Esta forma de tuberculosis es rara en la infancia, aunque más frecuente durante la adolescencia. Los niños con infección tuberculosa curada adquirida con <2 años de edad rara vez presentan enfermedad pulmonar crónica por reactivación, que es más habitual en aquellos que sufren la infección inicial con >7 años de edad. Las localizaciones pulmonares más frecuentes son el foco parenquimatoso original, los ganglios linfáticos o las diseminaciones apicales (focos de Simón) establecidas durante la fase hematogena de la infección precoz. Esta forma de enfermedad suele permanecer localizada en los pulmones, porque la respuesta inmunitaria ya establecida impide la mayor diseminación extrapulmonar. Las radiografías suelen mostrar infiltrados extensos o cavidades de paredes gruesas en los lóbulos superiores.

Los niños mayores y los adolescentes con tuberculosis por reactivación experimentan fiebre, anorexia, malestar general, sudoración nocturna, tos productiva, hemoptisis y dolor torácico, con más frecuencia que aquéllos con tuberculosis pulmonar primaria. Sin embargo, los hallazgos de la exploración física suelen ser menores o faltar, incluso en presencia de cavidades o infiltrados grandes. La mayoría de los signos y los síntomas mejoran al cabo de varias semanas con tratamiento eficaz, aunque es posible que la tos persista durante meses. Esta forma de tuberculosis puede ser muy contagiosa si existen expectoración significativa y los. El pronóstico de recuperación completa es excelente si el paciente recibe el tratamiento adecuado.

**Derrame pleural.** Los derrames pleurales tuberculosos, que pueden ser locales o generalizados, proceden de la descarga de bacilos en el espacio pleural desde un foco pulmonar subpleural o un ganglio linfático caseificado. El derrame pleural local asintomático es tan frecuente en la tuberculosis primaria, que casi forma parte del complejo primario. Los derrames mayores y clínicamente significativos se producen entre meses y años después de la infección primaria. Son signos poco frecuentes en niños <6 años de edad y raros en niños <2 años de edad. Los derrames suelen ser unilaterales, aunque a veces se presentan en forma bilateral. Casi nunca se asocian con una lesión pulmonar segmentaria y son poco habituales en la tuberculosis diseminada. Muchas veces, la anomalía radiográfica es más extensa de lo que sugieren los síntomas y los signos físicos (fig. 212-8).

El comienzo clínico de la pleuresía tuberculosa suele ser súbito y se caracteriza por fiebre baja o alta, disnea, dolor torácico con la inspiración profunda y disminución del murmullo vesicular. La fiebre y los demás síntomas pueden durar varias semanas después de comenzar el tratamiento antituberculoso. La prueba cutánea con tuberculina sólo resulta

positiva en el 70-80% de los casos. El pronóstico es excelente, pero la resolución radiográfica con frecuencia tarda meses. La escoliosis es una complicación rara de los derrames de evolución prolongada.

Es importante analizar el líquido pleural y la pleura para establecer el diagnóstico de pleuresía tuberculosa. El primero suele ser amarillento y sólo rara vez está manchado de sangre. La densidad suele ser de 1,012-1,025, la concentración de proteínas es de 2-4 g/dl y la de glucosa puede ser baja, aunque por lo general permanece en los límites normales-inferiores (20-40 mg/dl). En los casos típicos existen entre varios cientos y varios miles de leucocitos por milímetro cúbico, con predominio inicial de células polimorfonucleares, seguidas después por un porcentaje elevado de linfocitos. Las extensiones con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes del líquido pleural rara vez son positivas. Los cultivos del líquido sólo son positivos en <30% de los casos. Es probable que la biopsia de la membrana pleural dé lugar a una tinción o un cultivo positivo para bacilos ácido-alcohol resistentes y por lo general se puede demostrar la formación de granulomas.

**Enfermedad pericárdica.** La forma más frecuente de tuberculosis cardíaca es la pericarditis. Esta localización es rara y ocurre en el 0,5-4% de los casos de tuberculosis infantil. La pericarditis suele producirse por invasión directa o drenaje linfático desde los ganglios linfáticos subcarinales. Los síntomas de presentación son inespecíficos y pueden comprender febrícula, malestar general y pérdida de peso. En niños el dolor torácico es inusual. Puede existir roce de fricción pericárdico o tonos cardíacos apagados con pulso paradójico. El líquido pericárdico suele ser serofibrinoso o hemorrágico. La extensión con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes del líquido rara vez muestra el microorganismo, pero los cultivos son positivos en el 30-70% de los casos. El cultivo de muestras de biopsia pericárdica puede ser aún más fructífero y con frecuencia la presencia de granulomas sugiere el diagnóstico. En caso de pericarditis constrictiva puede ser necesario realizar una pericardiectomía parcial o completa.

**Enfermedad linfohematológica (diseminada).** Los bacilos tuberculosos se diseminan hasta lugares distantes, entre ellos el hígado, el bazo, la piel y los vértices pulmonares, en todos los casos de infección tuberculosa. El cuadro clínico producido por la diseminación linfohematológica depende de la cantidad de microorganismos liberados desde el foco primario y de la adecuación de la respuesta inmunitaria del huésped. La diseminación linfohematológica suele ser asintomática. En ocasiones algunos pacientes experimentan tuberculosis hematogena prolongada a causa de la liberación intermitente de bacilos tuberculosos cuando un foco caseoso erosiona la pared de un vaso sanguíneo en el pulmón. Aunque el cuadro clínico puede ser agudo, con más frecuencia es indolente y prolongado, con picos de fiebre que acompañan a la liberación del microorganismo en el torrente sanguíneo. Es habitual la afectación de varios órganos, lo que conduce a hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenitis de los ganglios superficiales o profundos y aparición de tubérculos papulonecroticos en la piel. También pueden afectar a los huesos y las articulaciones, o a los riñones. La meningitis aparece en etapas tardías de la enfermedad. La afectación pulmonar precoz es sorprendentemente leve, que se convierte en difusa en caso de infección prolongada.

La forma clínicamente más significativa de tuberculosis diseminada es la **enfermedad miliar**, que ocurre cuando un número masivo de bacilos se liberan hacia el torrente sanguíneo y afectan al menos a 2 órganos. La tuberculosis miliar suele complicar la infección primaria y se produce 2-6 meses después de la infección inicial. Aunque esta forma de enfermedad es más frecuente en lactantes y niños jóvenes, también se encuentra en adolescentes y adultos mayores, y se debe a la rotura de una lesión pulmonar primaria hasta entonces cicatrizada. Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis miliar son proteicas y dependen de la carga de microorganismos diseminados y de los lugares donde se alojen. Las lesiones son con frecuencia más grandes y numerosas en los pulmones, el bazo, el hígado y la médula ósea que en otros órganos. Puesto que esta forma de tuberculosis es más habitual en lactantes y pacientes desnutridos o inmunodeprimidos, se considera probable que la falta de competencia del sistema inmunitario del huésped también interprete un papel en la patología.

El comienzo de la tuberculosis miliar es a veces explosivo y el paciente puede presentar un cuadro grave en pocos días. Sin embargo, la mayoría de las veces el comienzo es insidioso, con signos sistémicos

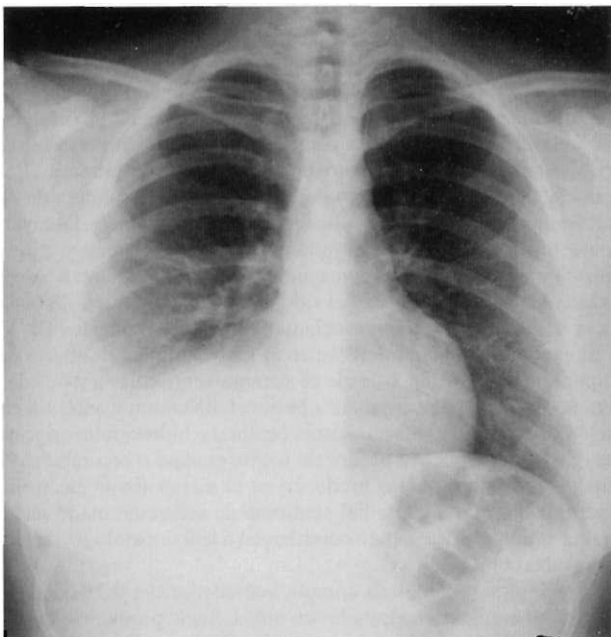


Figura 212-8. Tuberculosis pleural en una joven de 16 años.

precoces cpie incluyen anorexia, pérdida de peso y fiebre baja. En este período no suele haber signos físicos anormales. En alrededor del 50% de los casos, al cabo de varias semanas se desarrollan linfadenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia, momento en el que puede aumentar la fiebre, aunque la radiografía de tórax suele ser normal y no hay síntomas respiratorios o éstos son poco intensos. Al cabo de varias semanas más, los pulmones aparecen llenos de tubérculos y el paciente muestra disnea, tos, estertores o sibilancias. Cuando se ven por primera vez en la radiografía de tórax (v. fig. 212-7) las lesiones de la tuberculosis miliar suelen ser menores de 2-3 mm de diámetro y confluyen para formar otras más grandes, y a veces producen infiltración extensa. Cuando la enfermedad pulmonar progresa, un síndrome de bloqueo alveolo-aire puede originar dificultad respiratoria franca, hipoxia y neumotorax o neumomediastino. En el 20-40% de los pacientes con enfermedad avanzada se encuentran signos o síntomas de meningitis o peritonitis. La cefalea crónica o recurrente en un paciente con tuberculosis miliar suele indicar meningitis, mientras que el comienzo de dolor o hipersensibilidad en el abdomen es un signo de peritonitis tuberculosa. Las lesiones cutáneas comprenden tubérculos papulonecroticos, nodulos o púrpura. Los tubérculos coroides ocurren en el 13-87% de los pacientes y son muy específicos para el diagnóstico de tuberculosis miliar. Por desgracia, la prueba cutánea con tuberculina es negativa en hasta el 40% de los pacientes con tuberculosis diseminada.

El diagnóstico de tuberculosis diseminada puede ser difícil y requiere un índice elevado de sospecha por parte del clínico. Muchas veces, el paciente se presenta con fiebre de origen desconocido. La sensibilidad de los cultivos precoces de esputo o aspirado gástrico es baja. La biopsia del hígado o la médula ósea, con análisis bacteriológicos e histológicos adecuados suele proporcionar un diagnóstico precoz. El indicio más importante suele ser la existencia de antecedentes de contacto reciente con un adulto con diagnóstico de tuberculosis contagiosa.

La resolución de la tuberculosis miliar es lenta, incluso con tratamiento adecuado. La fiebre suele disminuir tras 2-3 semanas con quimioterapia, aunque es probable que las anomalías radiográficas torácicas no desaparezcan hasta después de muchos meses. En ocasiones, con la administración de corticoides se acelera el alivio sintomático, sobre todo en los casos con bloqueo de vías respiratorias, peritonitis o meningitis. Con un diagnóstico precoz y la quimioterapia adecuada el pronóstico es excelente.

**Enfermedad del tracto respiratorio superior.** La tuberculosis del tracto respiratorio superior es rara en los países desarrollados, aunque todavía persiste en los subdesarrollados. Los niños con tuberculosis laríngea presentan tos similar a la del crup, molestias faríngeas, ronquera y disfagia. La mayoría de ellos sufre enfermedad pulmonar extensa de los lóbulos superiores, aunque en ocasiones presentan el trastorno laríngeo primario con radiografía torácica normal. La tuberculosis del oído medio se debe a la aspiración de secreciones pulmonares infectadas al interior del mismo o a diseminación hematogénica en niños mayores. Los signos y síntomas más frecuentes consisten en otorrea unilateral indolora, acúfenos, hipoacusia, parálisis facial y perforación timpánica y en ocasiones se produce aumento de tamaño de los ganglios linfáticos de las cadenas preauricular o cervical anterior. El diagnóstico es difícil, puesto que las tinciones y los cultivos de líquido ótico suelen resultar negativos y la histología del tejido afectado suele mostrar inflamación aguda y crónica inespecífica sin formación de granulomas.

**Enfermedad ganglionar.** La tuberculosis de los ganglios linfáticos superficiales, conocida frecuentemente como **escrófula**, es la forma más habitual de tuberculosis extrapulmonar en niños. Desde el punto de vista histórico, la escrófula solía deberse a la ingesta de leche de vaca no pasteurizada cargada con *M. bovis*. En la actualidad los casos se producen 6-9 meses después de la infección inicial por *M. tuberculosis*, aunque algunos casos aparecen años más tarde. Existe afectación de los ganglios amigdalares, cervicales anteriores, submandibulares y supraclaviculares, secundaria a la extensión de una lesión primaria de los campos pulmonares superiores o el abdomen. La infección de los ganglios de las regiones inguinales, epitrocleares o axilares se debe a linfadenitis regional asociada con tuberculosis de la piel o del sistema esquelético. El aumento de tamaño de los ganglios se suele producir de forma

gradual en las etapas tempranas de la enfermedad ganglionar. Son firmes, pero no duros, pequeños e indolores. Muchas veces se notan fijos al tejido subyacente o suprayacente. La enfermedad suele ser **unilateral**, pero cabe la posibilidad de afectación bilateral, debido a los patrones de drenaje cruzado de los vasos linfáticos en el tórax y la región inferior del cuello. Conforme progresa la infección, afecta a varios ganglios, lo que da lugar a una masa de ganglios adheridos. No suele haber signos y síntomas sistémicos, aparte de la febrícula. La prueba cutánea con tuberculina suele ser positiva, pero la radiografía de tórax resulta normal en el 70% de los casos. El comienzo de la enfermedad es en ocasiones más agudo, con un agrandamiento rápido de los ganglios linfáticos, fiebre elevada, hipersensibilidad y fluctuación. La presentación inicial rara vez consiste en una masa fluctuante sobre una zona con celulitis o cambios de la coloración cutánea.

La tuberculosis ganglionar se puede resolver sin tratamiento, pero la mayoría de las veces progresa a caseificación y necrosis. La cápsula del nódulo se rompe y la infección se extiende a los ganglios adyacentes, lo que suele conducir a formación de tractos sinusales de drenaje, que pueden requerir eliminación quirúrgica. Por lo general, la linfadenitis tuberculosa puede diagnosticarse mediante aspiración con aguja fina del ganglio y responde bien al tratamiento antituberculoso, aunque los ganglios linfáticos no recuperan el tamaño normal durante meses o incluso años. La extirpación quirúrgica no siempre es necesaria y debe combinarse con la medicación antituberculosa, puesto que la enfermedad de los ganglios linfáticos sólo representa 1 parte de la infección sistémica.

El diagnóstico definitivo de adenitis tuberculosa suele requerir confirmación histológica o bacteriológica, que se obtiene mejor mediante aspiración con aguja fina para cultivo, tinción y estudio histológico. Si la aspiración con aguja fina resulta infructuosa para establecer el diagnóstico, entonces está indicada la biopsia por escisión del ganglio afectado. El cultivo del tejido ganglionar sólo revela microorganismos en alrededor del 50% de los casos. Otros muchos procesos pueden confundirse con adenitis tuberculosa, entre ellos la infección por micobacterias no tuberculosas (MBNT), enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), tularemia, brucelosis, toxoplasmosis, tumores, quistes de la hendidura braquial, higroma quístico e infección piogénica. El problema más frecuente radica en diferenciar entre infección por *M. tuberculosis* y linfadenitis causada por MBNT en áreas geográficas donde las MBNT son frecuentes. Ambos trastornos se suelen asociar con radiografía de tórax normal y prueba cutánea con tuberculina positiva. Un indicio importante para el diagnóstico de adenitis tuberculosa es el enlace epidemiológico a un adulto con diagnóstico de tuberculosis contagiosa. En zonas geográficas donde ambas enfermedades son habituales, el único modo para distinguirlas puede ser el cultivo del tejido afectado.

**Enfermedad del sistema nervioso central.** La tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) es la complicación más seria en niños y provoca la muerte si no se administra un tratamiento rápido y apropiado. La meningitis tuberculosa se suele deber a la formación de una lesión caseosa metastásica en la corteza cerebral o en las meninges durante la fase de diseminación linfohematogénica de la infección primaria. La lesión inicial aumenta de tamaño y descarga un pequeño número de bacilos tuberculosos en el espacio subaracnoideo. El exudado gelatinoso resultante infiltra los vasos sanguíneos corticomeníngeos y produce inflamación, obstrucción y el consiguiente infarto de la corteza cerebral. El tronco del encéfalo suele ser el sitio de mayor afectación, lo que explica la frecuente disfunción asociada de los pares craneales III, VI y VII. El exudado también interfiere en el flujo normal del líquido cefalorraquídeo (LCR) hacia y desde el sistema ventricular a nivel de las cisternas basales, lo que conduce a hidrocefalia comunicante. La combinación de vasculitis, infarto, edema cerebral e hidrocefalia origina lesiones graves, que pueden ocurrir de forma gradual o con rapidez. Las anomalías profundas que se producen en el metabolismo electrolítico por pérdida de sal o a causa del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética también contribuyen a la fisiopatología de la meningitis tuberculosa.

La meningitis tuberculosa complica alrededor del 0,3% de las infecciones tuberculosas no tratadas en niños. Suele producirse entre los 6 meses y los 4 años de edad, aunque en ocasiones ocurre muchos años después de la infección primaria al romperse 1 o más tubérculos sube-

pendimarios y descargar bacilos tuberculosos en el espacio subaracnoideo. La progresión clínica de la meningitis tuberculosa puede ser rápida o gradual. El primer caso es más frecuente en lactantes y niños pequeños, que pueden experimentar síntomas durante sólo varios días antes del comienzo de la hidrocefalia aguda, las convulsiones y el edema cerebral. Lo más habitual es que los signos y síntomas progresen con lentitud durante varias semanas y se pueden dividir en 3 fases. La 1.ª **fase**, que en los casos típicos dura 1-2 semanas, se caracteriza por síntomas inespecíficos, como fiebre, cefalea, irritabilidad, somnolencia y malestar general. No hay signos neurológicos focales, sin embargo los lactantes pueden experimentar estancamiento o retroceso de las marcas del desarrollo. La 2.ª **fase** suele comenzar de modo más brusco. Las manifestaciones más frecuentes comprenden letargo, rigidez de la nuca, convulsiones, positividad de los signos de Kernig y Brudzinski, hipertensión, vómitos, parálisis de pares craneales y otros signos neurológicos focales. La enfermedad clínica acelerada suele guardar relación con el desarrollo de hidrocefalia, hipertensión intracraneal y vasculitis. Algunos niños no muestran signos de irritación meníngea, aunque sí de encefalitis, como desorientación, trastornos del movimiento o alteración del habla. La 3.ª **fase** está marcada por coma, hemiplejía o paraplejía, hipertensión, postura de descerebración, deterioro de los signos vitales y, en último término, muerte. El pronóstico de la meningitis tuberculosa está estrechamente relacionado con la fase clínica de la enfermedad en el momento de iniciar el tratamiento. La mayoría de los pacientes en la 1.ª fase tiene una evolución excelente, mientras que la mayor parte de los enfermos en la 3.ª fase que sobreviven sufren secuelas permanentes, entre ellas ceguera, sordera, paraplejía, diabetes insípida o retraso mental. El pronóstico de los lactantes jóvenes es en general peor que el de los niños de mayor edad. Es obligatorio el tratamiento antituberculoso en cualquier niño con meningitis basal e hidrocefalia, parálisis de pares craneales o ictus sin otra etiología aparente. Muchas veces, la clave para establecer el diagnóstico correcto es la identificación de un adulto en contacto con el niño que sufre tuberculosis contagiosa. Debido al corto período de incubación de la meningitis tuberculosa, no se ha diagnosticado en muchos casos al contacto adulto enfermo.

Al principio de su curso el diagnóstico de esta enfermedad puede ser difícil, y requiere un grado alto de sospecha por parte del clínico. La prueba cutánea con tuberculina es negativa en hasta el 50% de los casos y la radiografía de tórax es normal en el 20-50% de los niños afectados. La prueba de laboratorio más importante para diagnosticar meningitis tuberculosa es el análisis y el cultivo del líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar. El número de leucocitos en LCR suele ser de 10-500 células/mm<sup>3</sup>. Al principio se pueden encontrar leucocitos polimorfonucleares, pero en la mayoría de los casos predominan los linfocitos. La concentración de glucosa en LCR es típicamente <40 mg/dl y rara vez <20 mg/dl, y hay un aumento de la concentración de proteínas, que puede ser muy elevada (400-5.000 mg/dl), por hidrocefalia y bloqueo espinal. Aunque el LCR lumbar es macroscópicamente anómalo, el análisis del LCR ventricular puede revelar niveles químicos y recuento de células normales, debido a que ese líquido se obtiene desde un sitio proximal a la inflamación y la obstrucción. Al inicio de la 1.ª fase, el LCR puede parecerse al de la meningitis aséptica viral y tarda varias semanas en alcanzar perfiles más graves. El éxito del examen microscópico del LCR con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes y del cultivo para micobacterias guarda relación directa con el volumen de la muestra de LCR. No es probable que el análisis o el cultivo de pequeñas cantidades de LCR demuestre la presencia de *M. tuberculosis*. Cuando se pueden obtener 5-10 ml de LCR lumbar, la tinción ácido-alcohol resistente del sedimento es positiva hasta en el 30% de los casos y el cultivo lo es en el 50-70% de los enfermos. Los cultivos de otros líquidos, como el aspirado gástrico o la orina, pueden contribuir a la confirmación del diagnóstico, así como los estudios radiográficos. Durante las primeras fases de la enfermedad es posible que la TC y la RM del encéfalo de pacientes con meningitis tuberculosa sean normales. A medida que la enfermedad progresa, el refuerzo basal y la hidrocefalia comunicante con signos de edema cerebral o isquemia focal precoz, son los hallazgos más frecuentes. Algunos niños pequeños con meningitis tuberculosa pueden tener 1 o varios tuberculomas clínicamente silentes, que la mayoría de las veces se localizan en la corteza cerebral o en el tálamo.

Otra manifestación de la tuberculosis del SNC es el tuberculoma, masa de tipo tumoral producida por agregación de los tubérculos caseosos que suele producir signos clínicos de tumor encefálico. Los tuberculomas son responsables de hasta el 40% de los «tumores» encefálicos en algunas áreas del mundo, pero resultan raros en Norteamérica. En adultos suelen tener una localización supratentorial y en niños infratentorial, en la base del encéfalo, cerca del cerebelo. Las lesiones suelen ser únicas, aunque a veces se encuentran varias. Los síntomas más frecuentes consisten en cefalea, fiebre y convulsiones. Por lo general la prueba cutánea con tuberculina es positiva, pero la radiografía de tórax se suele mantener normal. Con frecuencia es necesario realizar la escisión quirúrgica para diferenciar entre tuberculoma y otras masas encefálicas. Sin embargo, la extirpación quirúrgica no es necesaria, debido a que la mayoría de los tuberculomas se resuelven con tratamiento médico. Durante las 1ª semanas o en el período postoperatorio inmediato se suelen administrar corticoides para disminuir el edema cerebral. En la TC o la RM del encéfalo los tuberculomas suelen aparecer como lesiones bien delimitadas, rodeadas por una cantidad significativa de edema. El refuerzo por el medio de contraste es con frecuencia impresionante y puede dar a la lesión un aspecto con forma de anillo. Desde la introducción de la TC, se ha reconocido el desarrollo paradójico de tuberculomas en pacientes con meningitis tuberculosa en tratamiento con quimioterapia, en último término eficaz. La causa y la naturaleza de estos tuberculomas se conocen mal, pero se sabe que no representan fracasos del tratamiento farmacológico. Esta posibilidad se debe considerar siempre que el estado de un niño con meningitis tuberculosa se deteriore o aparezcan signos neurológicos focales mientras está recibiendo tratamiento. Los corticoides pueden contribuir al alivio de los signos y síntomas, en ocasiones intensos. Estas lesiones pueden persistir durante meses o incluso años.

**Enfermedad cutánea.** La tuberculosis cutánea es rara en EE.UU., pero tiene una distribución mundial y representa el 1-2% de los casos de tuberculosis (v. cap. 664).

**Enfermedad ósea y articular.** La infección tuberculosa de los huesos y las articulaciones es más frecuente en las vértebras. La manifestación clínica de la espondilitis tuberculosa es la progresión hasta la enfermedad de Pott, en la que la destrucción de los cuerpos vertebrales conduce a cifosis con deformidad en forma de joroba (v. cap. 678.4). La tuberculosis esquelética representa una complicación tardía de la enfermedad y aunque se ha convertido en una entidad rara desde la introducción de fármacos antituberculosos eficaces, es más frecuente en niños que en adultos. Las lesiones óseas tuberculosas pueden recordar a las infecciones piogénicas y rnicóticas, o a los tumores óseos. Es posible la afectación ósea multifocal. La biopsia ósea resulta esencial para confirmar el diagnóstico.

**Enfermedad abdominal y gastrointestinal.** La tuberculosis de la cavidad oral o de la faringe es muy inusual. La lesión más frecuente es una úlcera indolora en la mucosa, el paladar o las amígdalas, con adenopatías regionales. Rara vez se ha descrito tuberculosis de la glándula parotídea en países endémicos. La afectación esofágica es poco frecuente en niños, pero se puede asociar con una fístula traqueoesofágica en lactantes. Estas formas de tuberculosis suelen estar relacionadas con enfermedad pulmonar extensa y deglución de secreciones respiratorias infecciosas. Sin embargo, cuando no hay enfermedad pulmonar, presumiblemente se producen por extensión desde ganglios linfáticos mediastínicos o perifoneales.

La peritonitis tuberculosa, más frecuente en varones jóvenes, es poco habitual en adolescentes y rara en niños. La forma generalizada se puede deber a diseminación hematógena subclínica o miliar y la localizada está causada por extensión directa desde un ganglio linfático abdominal, un foco intestinal o lesiones tuberculosas genitourinarias. Rara vez, los ganglios linfáticos, el epiplón y el peritoneo se apelmazan, y es posible palparlos como una masa indolora irregular «pastosa». Las manifestaciones típicas comprenden dolor o hipersensibilidad abdominal, ascitis, anorexia y fiebre baja. La prueba cutánea con tuberculina suele ser positiva. El diagnóstico se puede confirmar mediante paracentesis, conlaciones y cultivos adecuados, pero este procedimiento se debe realizar con cuidado extremo, para evitar la punción de un asa intestinal entremezclada con el epiplón apelmazado.

La enteritis tuberculosa se debe a la diseminación hematógena o la deglución de bacilos tuberculosos procedentes de los pulmones del pro-

pió paciente. El yeyuno y el íleon, cerca de las placas de Peyer, y el apéndice, son los puntos afectados con más frecuencia. Las lesiones típicas consisten en úlceras superficiales que causan dolor, diarrea o estreñimiento y pérdida de peso con febrícula. La adenitis mesentérica suele complicar el cuadro. Las adenopatías pueden causar obstrucción intestinal o erosionar el epiplón para provocar una peritonitis generalizada. La presentación clínica de la enteritis tuberculosa es inespecífica y similar a otras infecciones y trastornos causantes de diarrea. La enfermedad se debe sospechar en cualquier niño con molestias gastrointestinales crónicas y positividad para la prueba cutánea con tuberculina. Para confirmar el diagnóstico suele ser necesaria la biopsia con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes y cultivo de las lesiones.

**Enfermedad genitourinaria.** La tuberculosis renal es rara en niños, debido a que tiene un período de incubación mínimo de varios años. Los bacilos tuberculosos suelen alcanzar el riñón durante la diseminación linfohematógena. Con frecuencia se recuperan microorganismos en la orina de pacientes con tuberculosis miliar y en algunos casos de tuberculosis pulmonar, sin que exista enfermedad renal parenquimatosa. En la tuberculosis renal verdadera se desarrollan pequeños focos caseosos dentro del parénquima renal, que liberan *M. tuberculosis* hacia los túbulos. Se forma una gran masa cerca de la corteza renal, que descarga bacterias a través de una fístula, dentro de la pelvis renal. La infección se extiende después [ocalmente a los uréteres, la próstata o los epidídimos]. La tuberculosis renal suele ser clínicamente silente en sus estadios tempranos, sólo caracterizada por piuria estéril y hematuria microscópica. A medida que progresa la enfermedad aparecen disuria, dolor en los flancos o el abdomen y hematuria macroscópica. En muchos casos se produce superinfección por otras bacterias, que por lo general causa síntomas más agudos y puede retrasar el reconocimiento de la tuberculosis subyacente. La enfermedad se puede complicar con hidronefrosis o estenosis ureteral. Los cultivos de orina para *M. tuberculosis* son positivos en un 80-90% de los casos, y la tinción ácido-alcohol resistente del sedimento de grandes volúmenes de orina es positiva en el 50-70% de los pacientes. La prueba cutánea con tuberculina resulta negativa en hasta el 20% de los pacientes. La urografía intravenosa o una TC suele revelar lesiones de masa, dilatación de los uréteres proximales, varios pequeños defectos de llenado e hidronefrosis, si existe estenosis ureteral. La mayoría de las veces la enfermedad es unilateral.

La tuberculosis del tracto genital es infrecuente antes de la pubertad, tanto en varones como en mujeres. Esta localización se suele deber a diseminación linfohematógena, aunque en ocasiones se produce por extensión directa desde el tracto digestivo o el hueso. Las adolescentes pueden desarrollar tuberculosis del tracto genital durante la infección primaria. Los órganos afectados con más frecuencia son las trompas de Falopio (90-100% de los casos), el endometrio (50%), los ovarios (25%) y el cérvix (5%). Los síntomas más habituales consisten en dolor abdominal bajo y dismenorrea o amenorrea. No suele haber manifestaciones sistémicas y la radiografía de tórax es normal en la mayoría de los casos. Por lo general, la prueba cutánea con tuberculina es positiva. En adolescentes, la tuberculosis genital causa epididimitis u orquitis. La enfermedad se suele manifestar como una tumefacción nodular unilateral e indolora en el escroto. La afectación del glande del pene es muy rara. La presencia de anomalías genitales y una prueba de tuberculina positiva es sugestiva de tuberculosis del tracto genital en adolescentes, tanto en varones como en mujeres.

**Enfermedad en niños infectados por el VIH.** La mayoría de los casos de tuberculosis en niños infectados por el VIH se ha descrito en países subdesarrollados. En EE.UU., la tasa de enfermedad tuberculosa en estos enfermos es 30 veces superior a la de los niños no infectados por el VIH. El diagnóstico de tuberculosis en un niño infectado por el VIH puede ser difícil, debido a que la prueba cutánea con tuberculina suele resultar negativa, el cultivo no suele confirmar la enfermedad y las manifestaciones clínicas de la tuberculosis son similares a las de otras muchas infecciones y diversos trastornos relacionados con el VIH. La tuberculosis de estos enfermos es con frecuencia más grave y progresiva, y suele afectar a órganos extrapulmonares. Los hallazgos radiográficos son similares a los de los niños con sistema inmunológico normal, pero resultan más habituales la enfermedad lobular y la cavitación pulmonar. Los síntomas respiratorios inespecíficos, la fiebre y la pérdida de peso representan las manifestaciones más frecuentes. Las tasas de tuberculosis resistente a los fármacos tienden a ser más elevadas en los adultos

con VIH, y probablemente lo sean también en niños infectados por este virus. La tasa de mortalidad de los niños con VIH y tuberculosis es elevada, en especial cuando el recuento de linfocitos CD4 disminuye. En los adultos, la respuesta inmunitaria frente a la infección tuberculosa parece potenciar la replicación del VIH y acelerar la supresión inmunológica causada por el virus. Este aumento de las tasas de mortalidad se atribuye a la infección progresiva por el VIH, más que a la tuberculosis. Por tanto, los niños con VIH y exposición potencial y/o infección reciente, deben evaluarse sin retraso y tratarse si se diagnostica la tuberculosis. Por el contrario, se deben hacer pruebas para infección simultánea por VIH en todos los niños con enfermedad tuberculosa, dados los posibles beneficios del diagnóstico y el tratamiento precoces de esa infección y debido a que la presencia del VIH puede requerir una duración más larga del tratamiento antituberculoso.

**Enfermedad perinatal.** Los síntomas de tuberculosis congénita se pueden presentar al nacer, aunque por lo general comienzan hacia la 2.<sup>a</sup> o la 3.<sup>a</sup> semanas de vida. Entre los signos y síntomas más habituales se incluyen dificultad respiratoria, fiebre, hepatomegalia o esplenomegalia, dificultad para alimentarse, letargo o irritabilidad, adenopatías, distensión abdominal, retraso del crecimiento, exudado ótico y lesiones cutáneas. Las manifestaciones clínicas varían en relación con la localización y el tamaño de las lesiones caseosas. En muchos lactantes la radiografía de tórax es anormal, la mayoría de las veces con un patrón miliar. Algunos lactantes sin signos pulmonares al principio de la enfermedad, desarrollan más tarde anomalías intensas, radiográficas y clínicas. Es frecuente la aparición de adenopatías hiliares y mediastínicas, y de infiltrados pulmonares. El 30-50% de los pacientes presenta adenopatías generalizadas y meningitis.

En recién nacidos, la presentación clínica de la tuberculosis es similar al cuadro causado por la sepsis bacteriana y por otras infecciones congénitas, como sífilis, toxoplasmosis y citomegalovirus. El diagnóstico se debe sospechar en un lactante con signos y síntomas de infección bacteriana o congénita, cuya respuesta al tratamiento antibiótico y de soporte sea mala y en el que la evaluación para otras infecciones no descubre datos significativos. El indicio más importante para el diagnóstico rápido de la tuberculosis congénita es la existencia de antecedentes maternos o familiares de tuberculosis. Muchas veces, la enfermedad de la madre sólo se descubre después de sospechar el diagnóstico del recién nacido. En lactantes, al principio la prueba cutánea con tuberculina es negativa, pero se puede convertir en positiva al cabo de 1-3 meses. La tinción ácido-alcohol resistente positiva del aspirado gástrico recogido a primera hora de la mañana en un neonato suele indicar tuberculosis. Puede ser útil realizar tinciones ácido-alcohol resistentes directas del exudado del oído medio, la médula ósea, el aspirado traqueal o el tejido obtenido por biopsia (en especial del hígado). El LCR debe analizarse y cultivarse, aunque la probabilidad de encontrar *M. tuberculosis* es baja. La tasa de mortalidad de la tuberculosis congénita sigue siendo muy elevada, por el retraso en el diagnóstico; si éste es precoz y se administra la quimioterapia adecuada la recuperación será completa.

**TRATAMIENTO.** Los principios básicos del tratamiento de la tuberculosis en niños y adolescentes son los mismos que en adultos. Se emplean varios fármacos para conseguir una curación relativamente rápida y prevenir la emergencia de resistencia farmacológica secundaria durante el tratamiento (tablas 212-4 y 212-5). La elección del régimen depende de la extensión de la enfermedad, las características del huésped y la probabilidad de aparición de resistencia a los fármacos (tabla 212-6). El tratamiento estándar de la tuberculosis intratorácica (enfermedad pulmonar y/o linfadenopatía hilar) en niños, recomendado por los CDC y la AAP, es un régimen de 6 meses con isoniácida y rifampicina, suplementado durante los 2 primeros meses con piracinamida. En varios ensayos clínicos se ha demostrado que esa pauta proporciona una tasa de éxitos próxima al 100%, con una incidencia de reacciones adversas clínicamente significativas menor del 2%. Un régimen con isoniácida y rifampicina durante 9 meses también es muy eficaz para tratar la tuberculosis susceptible a los fármacos, pero la necesidad de un tratamiento más largo, los problemas de cumplimiento por parte de los pacientes y la falta relativa de protección contra la posible resistencia farmacológica inicial han conducido al uso de regímenes más cortos. La mayoría de los expertos recomienda la observación directa de la administración de los fármacos, lo que significa presencia física de un trabajador sanitario cuando el pa-



**TABLA 212-4. Fármacos utilizados con más frecuencia para el tratamiento de la tuberculosis en lactantes, niños y adolescentes**

| FÁRMACO       | FORMAS DE DOSIFICACIÓN  | DOSIS DIARIA, mg/kg | DOSIS DOS VECES POR SEMANA, mg/kg POR DOSIS | DOSIS MÁXIMA                               | EFFECTOS ADVERSOS  |
|---------------|---|---------------------|---|--|--|
| Etambutol     | Comprimidos<br>100 mg<br>400 mg   | 15-25               | 50  | 2,5 g                                      | Neuritis óptica (en general reversible), disminución de la discriminación de los colores rojo-verde, alteraciones del tracto gastrointestinal, hipersensibilidad   |
| Isoniacida*   | Comprimidos ranurados<br>100 mg<br>300 mg<br>Jarabe<br>10 mg/ml           | 10-15*              | 20-30                                       | 300 mg diarios<br>900 mg, dos veces/semana | Elevación ligera de las enzimas hepáticas, hepatitis*, neuritis periférica, hipersensibilidad  |
| Piracinamida* | Comprimidos ranurados<br>500 mg   | 20-40               | 50  | 2 g  | Efectos hepatotóxicos, hiperuricemia, artralgias, molestias gastrointestinales   |
| Rifampicina*  | Cápsulas<br>150 mg<br>300 mg<br>Jarabe formulado a partir de las cápsulas | 10-20               | 10-20                                       | 600 mg                                     | Coloración anaranjada de las secreciones o de la orina, tinción de las lentes de contacto, vómitos, hepatitis, reacción pseudogripal, trombocitopenia, prurito; posible ineficacia de los anticonceptivos orales |

\*El rifamato es una cápsula que contiene 150 mg de isoniácida y 300 mg de rifampicina. Dos cápsulas proporcionan la dosis diaria habitual del adulto (>50 kg) de cada fármaco. El rifater es una cápsula que contiene 50 mg de isoniácida, 120 mg de rifampicina y 300 mg de piracinamida. También se dispone de isoniácida y rifampicina para administración parenteral.

\*Puede aumentarse la incidencia de efectos hepatotóxicos cuando se utiliza isoniácida en dosificación superior a 10 mg/kg por día en combinación con rifampicina.

De American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27ª ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics, 2008. pág.

**TABLA 212-5. Fármacos utilizados con menor frecuencia para el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos en lactantes, niños y adolescentes\***

| FÁRMACOS                         | DOSIFICACIÓN, PRESENTACIÓN                          | DOSIS DIARIA, mg/kg   | DOSIS MÁXIMA | REACCIONES ADVERSAS  |
|----------------------------------|---|---|--------------|--|
| Amikacina*                       | Viales, 500 mg y 1 g                                | 15-30 (administración i.v. o i.m.)                                  | 1 g          | Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos   |
| Capreomicina*                    | Viales, 1 g   | 15-30 (administración i.m.)   | 1 g          | Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos   |
| Cicloserina                      | Cápsulas, 250 mg                                    | 10-20, administradas en 2 dosis divididas                           | 1 g          | Psicosis, cambios de personalidad, convulsiones, exantema  |
| Etionamida                       | Comprimidos, 250 mg                                 | 15-20, administrada en 2-3 dosis divididas                          | 1 g          | Alteraciones del tracto gastrointestinal, efectos hepatotóxicos, reacciones de hipersensibilidad, hipotiroidismo                     |
| Kanamicina                       | Viales<br>75 mg/2 ml<br>500 mg/2 ml<br>1 g/3 ml     | 15-30 (administración i.m. o i.v.)                                  | 1 g          | Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos   |
| Levofloxacino*                   | Comprimidos, 250 mg<br>500 mg<br>Viales<br>25 mg/ml | Adultos<br>500-1.000 mg (una vez al día)<br>No recomendada en niños | 1 g          | Efectos tóxicos sobre el cartilago en crecimiento, alteraciones del tracto gastrointestinal, exantema, cefalea, inquietud, confusión |
| Ácido para-aminosalicílico (PAS) | Sobres, 3 g   | 200-300 2-4 veces al día  | 10 g         | Alteraciones del tracto gastrointestinal, hipersensibilidad, efectos hepatotóxicos   |
| Estreptomina*                    | Viales<br>1 g<br>4 g                                | 20-40 (administración i.m.)   | 1 g          | Efectos tóxicos auditivos y vestibulares, efectos nefrotóxicos, exantema   |

\*Estos fármacos deben utilizarse mediante consulta con un especialista en tuberculosis.

\*Ajuste de la dosis en la insuficiencia renal.

\*En la actualidad, no está aprobado el uso de levofloxacino en niños menores de 18 años de edad; su empleo en niños más jóvenes necesita la valoración de los potenciales riesgos y beneficios.

De American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27ª ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics, 2006. pág. 689.

**TABLA 212-6. Regímenes de tratamiento recomendados en la tuberculosis sensible a fármacos en lactantes, niños y adolescentes**

| INFECCIÓN O CATEGORÍA DE ENFERMEDAD  | REGIMEN   | OBSERVACIONES  |
|--|---|--|
| INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE (RESULTADOS DELAPCT POSITIVOS, SIN ENFERMEDAD) |   |  |
| Isoniacida sensible  | 9 meses de isoniácida, una vez al día   | Si no es posible el tratamiento diario, se puede utilizar dos veces por semana con ODT, durante 9 meses  |
| Isoniacida resistente  | 6 meses de rifampicina, una vez al día;   | Si no es posible el tratamiento diario, se puede utilizar dos veces por semana con ODT, durante 6 meses  |
| Isoniacida-rifampicina resistentes*  | Consulta a un especialista en tuberculosis  |  |
| PULMONAR Y EXTRAPULMONAR (EXCEPTO MENINGITIS)                                | Para <i>M. tuberculosis</i> sensible a fármacos, 2 meses de isoniácida, rifampicina y piracinamida diariamente, seguida por 4 meses de isoniácida y rifampicina* mediante ODT*  | Si preocupa la posible resistencia a fármacos (v. texto), al tratamiento inicial de 3 fármacos se añade otro fármaco (etambutol o un aminoglucósido) hasta que se determine la sensibilidad a los fármacos. Es muy deseable la ODT |
|  | Para <i>M. bovis</i> sensible a fármacos, 9 a 12 meses de isoniácida y rifampicina  | Si sólo hay adenopatía hilar, es suficiente un curso de 6 meses de isoniácida y rifampicina  |
|  |   | Si hay probabilidad de incumplimiento del tratamiento, se pueden administrar los fármacos 2 o 3 veces/semana en la fase inicial bajo ODT   |
| MENINGITIS   | Para <i>M. tuberculosis</i> sensible a fármacos 2 meses de isoniácida, rifampicina, piracinamida y un aminoglucósido o etionamida, una vez al día, seguido de 7-10 meses de isoniácida y rifampicina, una vez al día o dos veces en semana (un total de 9-12 meses) | Se administra un cuarto fármaco, como un aminoglucósido, con el tratamiento inicial hasta que se conozca la sensibilidad a los fármacos  |
|  | Para <i>M. bovis</i> sensible a fármacos, al menos 12 meses de tratamiento sin piracinamida   | En los pacientes que puedan haber adquirido la tuberculosis en áreas geográficas en donde sea común la resistencia a la estreptomina, en lugar de ésta se puede utilizar kanamicina, amikacina o capreomicina                      |

\*La duración del tratamiento es mayor para las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y puede estar indicado un fármaco adicional.

\*La medicación debe administrarse diariamente durante las primeras 2 semanas a 2 meses de tratamiento y luego puede administrarse 2-3 veces por semana bajo ODT.

\*Si la radiografía de tórax inicial muestra lesiones cavitarias y el esputo permanece positivo después de 2 meses de tratamiento, la duración del tratamiento se prolonga a 9 meses.

De American Academy of Pediatrics: *Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27ª ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics, 2006. pág. 686.  
ODT, Observación directa del tratamiento; PCT, prueba cutánea de la tuberculina.

ciente toma los medicamentos. Cuando se emplea el **tratamiento bajo observación directa**, la administración intermitente (dos veces a la semana) del fármaco después de un período inicial tan corto como 2 semanas de tratamiento diario, es tan eficaz en niños como el tratamiento diario durante el ciclo completo. En lugares donde la tasa de resistencia a la isoniácida en la comunidad sea superior al 5-10% o cuando el adulto fuente del contagio es un individuo con riesgo elevado de tuberculosis resistente a los fármacos, la mayoría de los expertos recomienda la adición de un 4.º medicamento -por lo general estreptomycin, etambutol o etionamida- al régimen inicial. La razón para añadir el 4.º fármaco es que la piracinamida no resulta eficaz en la prevención de la aparición de resistencia a la rifampicina durante el tratamiento si ya existe resistencia a la isoniácida.

Casi no existen ensayos clínicos controlados acerca del tratamiento de las varias formas de tuberculosis extrapulmonar. Esta enfermedad suele estar causada por un pequeño número de micobacterias. En general, el tratamiento para la mayoría de las formas de tuberculosis extrapulmonar en niños, entre ellas la linfadenopatía cervical, es el mismo empleado para la tuberculosis pulmonar. Representan excepciones la tuberculosis ósea y articular, la diseminada y la del SNC, sobre las que no existen datos adecuados para recomendar 6 meses de tratamiento. Estas infecciones se tratarán entre 9 y 12 meses. Con frecuencia, son necesarios el desbridamiento quirúrgico en la enfermedad ósea y articular, así como de la derivación ventriculoperitoneal del LCR en la enfermedad del SNC.

No se ha establecido el tratamiento óptimo para la tuberculosis en niños con VIH. Los adultos seropositivos con tuberculosis pueden tratarse con pautas estándar, que incluyen Isoniácida, rifampicina y piracinamida. La duración total del tratamiento debe ser de 6-9 meses, o hasta 6 meses después de la negativización de los cultivos de esputos (lo que sea más largo). Los datos sobre casos pediátricos se limitan a comunicaciones de pacientes aislados y series pequeñas. La mayoría de los expertos cree que los niños seropositivos para el VIH con tuberculosis susceptible a los fármacos deben recibir por lo menos 3 fármacos, como isoniácida, rifampicina y piracinamida, durante los 2 primeros meses, y después isoniácida y rifampicina hasta completar un total de al menos 9 meses. Se debe añadir un 4.º fármaco, como el etambutol o la estreptomycin, para tratar la enfermedad diseminada y cuando se sospecha resistencia a los fármacos. La tuberculosis resistente a la rifampicina es más frecuente en los pacientes infectados por el VIH. Al parecer, los niños con infección por VIH experimentan reacciones adversas a los fármacos antituberculosos con más frecuencia y necesitan vigilancia estrecha durante el tratamiento. La administración conjunta de rifampicina y algunos fármacos antirretrovirales conduce a concentraciones subterapéuticas de los inhibidores de la proteasa y de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa y a niveles tóxicos de rifampicina. No se recomienda la administración simultánea de esos fármacos. El tratamiento de los niños con VIH suele ser empírico y se basa en la información epidemiológica y radiográfica, puesto que el aspecto en las radiografías de otras complicaciones pulmonares de la infección por VIH en niños, como la neumonitis intersticial linfóide y la neumonía bacteriana, puede ser similar al de la tuberculosis. Si no es posible excluir la tuberculosis se debe considerar el tratamiento.

**Tuberculosis resistente a fármacos.** En muchas áreas del mundo la incidencia de tuberculosis resistente a los fármacos es cada vez mayor, entre ellas en Norteamérica. Existen 2 tipos principales de resistencia a los fármacos: la **resistencia primaria** ocurre cuando un individuo se infecta con una cepa de *M. tuberculosis* resistente a un fármaco particular; la **resistencia secundaria** se produce cuando el microorganismo resistente emerge como población bacteriana dominante durante el tratamiento. Las principales causas de resistencia farmacológica secundaria son el cumplimiento deficiente del tratamiento por parte del paciente y la prescripción de un régimen inadecuado por parte del médico. Es más probable que el hecho de no tomar según lo prescrito o determinado fármaco conduzca a resistencia secundaria que la falta de cumplimiento del tratamiento completo. La resistencia secundaria es rara en niños debido al tamaño pequeño de la población de micobacterias. Por tanto, la mayoría de los casos de resistencia en niños es primaria y los patrones de resistencia entre ellos tienden a ser similares a los hallados entre los adultos de la misma población. Los factores predictores principales de tuberculosis resistente a los fármacos entre adultos son la historia de tra-

tamiento antituberculoso previo, la infección simultánea por VIH y la exposición a otro adulto con tuberculosis contagiosa resistente a los fármacos.

El tratamiento de la tuberculosis resistente a los fármacos sólo tiene éxito cuando se administran por lo menos 2 fármacos bactericidas frente a los que sea susceptible la cepa de *M. tuberculosis* causal. Cuando un niño tiene una posible tuberculosis resistente a los fármacos, inicialmente se deben administrar por lo menos 3 fármacos, y por lo general 4 o 5, hasta que se determine el patrón de susceptibilidad y se pueda diseñar un régimen más específico. El plan terapéutico específico se debe individualizar para cada paciente de acuerdo con los resultados de los antibiogramas en los aislados del niño o del caso fuente adulto. Nueve meses de tratamiento con rifampicina, piracinamida y etambutol suele ser adecuado para la tuberculosis resistente a isoniácida en niños. Cuando existe resistencia a isoniácida y rifampicina, la duración total del tratamiento se debe prolongar a 12-18 meses, y no se debe emplear la pauta de administración dos veces por semana. El pronóstico de la tuberculosis resistente a uno o a varios fármacos en niños suele ser bueno si la resistencia se identifica pronto en el curso del tratamiento, se administran fármacos adecuados bajo observación directa, no se producen reacciones adversas a los mismos y el niño y la familia cuentan con un entorno de soporte. El tratamiento de la tuberculosis resistente a los fármacos en niños siempre debe ser dirigido por un clínico con experiencia específica en la terapéutica de la tuberculosis.

**Corticoides.** Los corticoides son útiles en el tratamiento de algunos niños con enfermedad tuberculosa. Resultan más beneficiosos cuando la reacción inflamatoria del huésped contribuye de modo significativo al daño tisular o al deterioro de la función de los órganos. Existen indicios convincentes de que los corticoides disminuyen la mortalidad y las secuelas neurológicas a largo plazo en algunos pacientes con **meningitis tuberculosa**, al reducir la vasculitis, la inflamación y, en último término, la presión intracraneal. El descenso de ésta limita el daño tisular y favorece la circulación de los fármacos antituberculosos a través del **encéfalo** y las meninges. Los ciclos cortos de corticoides pueden ser eficaces en niños con **tuberculosis endobronquial**, que causa dificultad respiratoria, enfisema localizado o lesiones pulmonares segmentarias. En varios ensayos clínicos aleatorizados se ha demostrado que los corticoides pueden aliviar los síntomas y la constricción asociados con el **derrame pericárdico tuberculoso agudo**. Estos fármacos pueden producir una mejoría espectacular de los síntomas en algunos pacientes con derrame pleural tuberculoso y desviación del mediastino. Sin embargo, es probable que no modifique el curso a largo plazo de la enfermedad. Algunos niños con **tuberculosis miliar** grave mejoran de forma drástica con los corticoides, si la reacción inflamatoria es tan grave que causa bloqueo alveolocapilar. No existen pruebas convincentes de que 1 preparado de corticoides sea mejor que otro. El fármaco prescrito con más frecuencia es prednisona, 1-2 mg/kg/día, en 1 o 2 dosis fraccionadas por vía oral durante 4-6 semanas, seguidas por supresión gradual.

**Cuidados de soporte.** Los niños en tratamiento requieren vigilancia cuidadosa para favorecer el cumplimiento del mismo, vigilar la posible aparición de reacciones tóxicas y comprobar que los fármacos administrados son adecuados. Es importante una nutrición correcta. Los pacientes deben acudir a consultas mensuales donde se les proporcionará justo la medicación necesaria hasta la siguiente visita. La guía anticipada sobre la administración de los medicamentos a niños es crucial. El médico debe prever las dificultades que pueda experimentar la familia para administrar varios medicamentos nuevos y elegir presentaciones adecuadas para un niño pequeño. El clínico debe comunicar todos los casos de sospecha de tuberculosis en un niño al departamento de sanidad local, para asegurar que el paciente y la familia reciban atención y evaluación adecuadas.

La falta de cumplimiento del tratamiento es el principal problema de la terapéutica de la tuberculosis. Se debe informar al paciente y a la familia sobre lo que se espera de ellos, mediante instrucciones verbales y escritas suministradas en términos claramente comprensibles. El 30-50% de los pacientes en tratamiento a largo plazo comete faltas de cumplimiento significativas en la toma de los medicamentos autoadministrados y los clínicos no suelen ser capaces de determinar por adelantado qué pacientes **no** cumplirán el tratamiento. Es preferible la terapia bajo observación directa, con la ayuda del departamento de sanidad local.

**PREVENCIÓN.** La primera prioridad de cualquier programa de control de la tuberculosis debe ser la identificación y el tratamiento de casos,

lo que interrumpe la transmisión de la infección entre los contactos íntimos. Todos los niños y los adultos con síntomas sugestivos de enfermedad tuberculosa y aquellos en contacto íntimo con ellos, requieren prueba de tuberculina y evaluación lo antes posible. Como media, el 30-50% de contactos domésticos de casos contagiosos presenta positividad para la prueba cutánea con tuberculina, y el 1% de los contactos tienen ya enfermedad franca. Este esquema se basa en una respuesta eficaz y adecuada de la sanidad pública y en la disponibilidad de recursos. Los niños, en particular los lactantes jóvenes, deben recibir prioridad alta durante la investigación de contactos, puesto que su riesgo de infección es elevado y experimentan una probabilidad más alta de desarrollar con rapidez formas graves de tuberculosis.

La prueba masiva de grupos grandes de niños para detectar infección tuberculosa es un proceso ineficiente. Cuando se prueban grupos grandes de niños con riesgo bajo de tuberculosis, la gran mayoría de las pruebas cutáneas positivas son en realidad falsos positivos, por la variabilidad biológica o sensibilización cruzada con MBNT. Sin embargo, es aconsejable realizar pruebas en grupos de alto riesgo de adultos o niños, ya que la mayoría de esos individuos con positividad para la prueba cutánea tiene infección tuberculosa. La prueba sólo está justificada si se cuenta con mecanismos eficaces para asegurar la evaluación adecuada y el tratamiento de los individuos con resultado positivo.

**Vacunación con bacilo de Calmette-Guérin.** La única vacuna disponible contra la tuberculosis es la BCG, que recibe su nombre de los 2 investigadores franceses responsables de su desarrollo. El microorganismo original era una cepa de *M. bovis* atenuada mediante subcultivo cada 3 semanas durante 13 años. Esa cepa se distribuyó a docenas de laboratorios, que continuaron el subcultivo del microorganismo en diferentes medios y bajo distintas condiciones. El resultado ha sido la producción de muchas vacunas BCG, con grandes diferencias en la morfología, características de crecimiento, potencia sensibilizadora y virulencia en animales. La ruta de administración y la pauta de dosificación de las vacunas BCG son variables de eficacia importantes. La vía de administración preferida es la inyección intradérmica con jeringuilla y aguja, puesto que ése es el único método que permite medir con exactitud la dosis individual. Las vacunas BCG son muy seguras en huéspedes inmunocompetentes. En 0,1-1% de los receptores de la vacuna se produce ulceración local y adenitis supurada regional. Las lesiones locales no sugieren defectos inmunitarios subyacentes y no afectan al nivel de protección ofrecido por la vacuna. La mayoría de las reacciones son leves y se suelen resolver de modo espontáneo, pero en ocasiones es necesario administrar quimioterapia. Rara vez está indicada la escisión quirúrgica de un ganglio con drenaje supurado, que se debe evitar en lo posible. La osteítis es una complicación infrecuente de la vacunación con BCG, que al parecer está relacionada con ciertas cepas de la vacuna que ya no se usan mucho. Los signos sistémicos, como fiebre, convulsiones, pérdida de apetito e irritabilidad, son muy raros después de la vacunación con BCG. Los pacientes inmunodeprimidos pueden desarrollar infección por BCG diseminada después de la vacunación. Los niños con infección por VIH parecen experimentar tasas de reacciones adversas locales a las vacunas BCG comparables a las tasas observadas en niños inmunocompetentes. Sin embargo, en la actualidad se desconoce la incidencia en esos niños de infección diseminada entre meses y años después de la vacunación.

Las pautas de vacunación recomendadas varían mucho entre los distintos países. La recomendación oficial de la OMS es una sola dosis administrada durante la lactancia, incluidos niños con infección asintomática por VIH en poblaciones donde el riesgo de tuberculosis es elevado. En algunos países, la vacunación repetida es una práctica universal, mientras que en otros se basa en la prueba cutánea con tuberculina o la ausencia de una cicatriz típica. Se desconocen la edad óptima para la administración y la mejor pauta de dosificación, puesto que todavía no se han realizado ensayos comparativos adecuados.

Aunque se han publicado docenas de ensayos sobre vacunas BCG en varias poblaciones humanas, la mayoría de los datos útiles procede de varios ensayos controlados que han arrojado resultados dispares. En algunos se demostró que las vacunas BCG ofrecían una protección

muy eficaz, mientras que en otros no se halló eficacia alguna. Un metaanálisis reciente de los ensayos publicados sobre la vacuna BCG sugirió que ésta proporciona una eficacia del 50% para prevenir la tuberculosis pulmonar en adultos y niños. El efecto protector de la tuberculosis diseminada y meníngea parece ser un poco más alto, con prevención en el 50-80% de los casos. Se han propuesto una serie de explicaciones para la variedad de respuestas a las vacunas BCG, entre las que se incluyen variaciones metodológicas y estadísticas dentro de los ensayos, interacción con MBNT que aumentan o disminuyen la protección ofrecida por la BCG, diferencias de potencias entre las distintas vacunas BCG y factores genéticos con influencia sobre la respuesta de la BCG dentro de las poblaciones estudiadas. Estas vacunas administradas durante la lactancia tienen poco efecto sobre la incidencia última de tuberculosis en adultos, lo que sugiere una limitación cronológica de su efecto.

La vacuna BCG ha funcionado bien en algunas situaciones y de forma muy deficiente en otras. Con toda claridad, esta vacunación ha tenido poco efecto en el control último de la tuberculosis en todo el mundo, puesto que se han administrado más de 5.000 millones de dosis y la tuberculosis sigue siendo epidémica en la mayoría de las regiones. La vacunación con BCG no tiene influencia sustancial sobre la cadena de transmisión, ya que los casos de tuberculosis pulmonar contagiosa en adultos que podrían prevenirse con la vacunación representan una pequeña fracción de las fuentes de infección presentes en una población. La mayor utilidad de esta vacuna parece radicar en la prevención de las formas muy graves de tuberculosis en los lactantes y los niños pequeños.

La vacunación con BCG no se ha adoptado nunca como parte de la estrategia para el control de la tuberculosis en EE.UU. Su uso generalizado disminuiría la utilidad posterior de la prueba cutánea con tuberculina. Sin embargo, puede contribuir al control de la tuberculosis en grupos de población seleccionados. La BCG se recomienda en lactantes y niños con prueba de tuberculina negativa, que: 1) presentan riesgo elevado de contacto íntimo y prolongado con adultos con tuberculosis pulmonar contagiosa, sin tratar o tratados defectuosamente y que no pueden separarse de la fuente de infección ni someterse a tratamiento preventivo prolongado o 2) están continuamente expuestos a personas con tuberculosis producida por bacilos resistentes a la isoniácida y a la rifampicina. Siempre se debe documentar la negatividad de la prueba cutánea con tuberculina antes de la vacunación con BCG y después el niño debe ser separado de la posible fuente de infección hasta que se pueda demostrar la respuesta a la vacuna, por positividad de la prueba cutánea, que suele aparecer al cabo de 1-3 meses. En ocasiones se debe administrar una 2.ª dosis de BCG a los niños que no muestran positividad de la prueba cutánea después de la 1.ª dosis. En EE.UU., esta vacuna está contraindicada en niños con inmunodeficiencias primarias o secundarias.

La investigación activa para el desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis ha conducido a la preparación y las pruebas preliminares de varias vacunas candidatas, basadas en cepas atenuadas de micobacterias, proteínas de subunidades o ADN. Se ha secuenciado el genoma de *M. tuberculosis*, lo que permite a los investigadores estudiar más y comprender mejor la patogenia y las respuestas inmunitarias del huésped a la tuberculosis.

**Tuberculosis perinatal.** El modo más eficaz para prevenir la infección y la enfermedad tuberculosas en el recién nacido o el lactante joven consiste en la evaluación y el tratamiento adecuados de la madre y de otros miembros de la familia. En las embarazadas de alto riesgo se debe hacer una prueba cutánea con tuberculina y en aquellas con resultado positivo se debe realizar una radiografía de tórax, con la protección abdominal adecuada. Si ésta es negativa y la mujer se encuentra clínicamente bien, no es necesario separar al lactante de su madre después del parto. Si permanece asintomático el niño no necesita evaluación ni tratamiento especiales. Los demás componentes de la familia próxima también deben someterse a la prueba cutánea y a más evaluación si está indicado.

Si la madre tiene tuberculosis sospechada en el momento del parto, el recién nacido debe ser separado de ella hasta que se hagan radiografías de tórax. Si éstas son anómalas, la separación se debe mantener hasta realizar una evaluación a fondo de la mujer, incluido examen del esputo. Si la radiografía de tórax de la madre es anormal, pero la historia, la ex-

ploración física, el examen del espiro y la evaluación radiográfica no muestran signos de tuberculosis activa actual, es razonable asumir que el lactante experimenta riesgo bajo de infección. La madre debe recibir tratamiento adecuado y un seguimiento cuidadoso. Además, deben realizarse evaluaciones a todos los miembros de la familia próxima para detectar tuberculosis.

Si la radiografía de tórax o la extensión del esputo muestran datos de enfermedad tuberculosa actual, son necesarias medidas adicionales para proteger al lactante. El tratamiento con isoniácida en recién nacidos ha sido tan eficaz que ya no se considera imprescindible la separación de la madre y el lactante, que se convierte en necesaria sólo si la madre se encuentra lo bastante enferma como para requerir hospitalización, se sospecha que no cumplirá el tratamiento o existe una sospecha fuerte de que padece tuberculosis resistente a los fármacos. El tratamiento con isoniácida del lactante debe continuar hasta que el esputo de la madre permanezca negativo durante 3 meses. En ese momento se debe hacer una prueba cutánea con tuberculina de Mantoux al niño. Si el resultado es positivo, la isoniácida se mantiene hasta un total de 9 a 12 meses; si es negativo, debe suspenderse la administración del fármaco. Puesto que la resistencia a la isoniácida en EE.UU. es cada vez mayor, no siempre está claro si el tratamiento con este fármaco será eficaz en el recién nacido. Si se sospecha resistencia a la isoniácida o se duda del cumplimiento del tratamiento por parte de la madre, se debe considerar la separación del lactante y la madre, que debe durar por lo menos el tiempo necesario para que la madre deje de ser contagiosa. Se debe consultar con un experto en tuberculosis si el lactante joven está expuesto a la madre o a otro adulto con enfermedad tuberculosa causada por una cepa de *M. tuberculosis* resistente a la isoniácida.

Aunque se cree que la isoniácida no es teratogénica, el tratamiento de mujeres embarazadas con infección tuberculosa asintomática se suele retrasar hasta después del parto. Sin embargo, en las mujeres gestantes sintomáticas o aquellas con signos radiográficos de enfermedad tuberculosa, se debe realizar una evaluación adecuada. Puesto que la tuberculosis pulmonar es perjudicial tanto para la madre como para el feto y representa un gran peligro para el lactante después del parto, las embarazadas con enfermedad tuberculosa siempre deben tratarse. El régimen más habitual para la tuberculosis susceptible a los fármacos comprende administrar isoniácida, rifampicina y etambutol. Se deben evitar los aminoglucósidos y la etionamida debido a sus efectos teratogénicos. No se ha comprobado la seguridad de la piracinamida en el embarazo,

- American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-662.
- Aziz KA, Wright A, Iaszlo A, et al: Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006;368:2142-2154.
- Bozaykut A, Atay E, Sevim EI, et al: Effect of BCG vaccine on tuberculin skin tests in 7-11-year-old children. *Acta Paediatr* 2004;93:1033-1035.
- Campbell IA, Bah-Sow O: Pulmonary tuberculosis: Diagnosis and treatment. *Br Med J* 2006;332:1194-1197.
- Centers for Disease Control and Prevention: Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor- $\alpha$ —California, 2002-03. *MMWR* 2004;53:683-686.
- Centers for Disease Control and Prevention: Congenital pulmonary tuberculosis associated with maternal cerebral tuberculosis, Florida, 2002. *JAMA* 2005;293:2710-2711.
- Centers for Disease Control and Prevention: Controlling tuberculosis in the United States—Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2005;54:1-81.
- Centers for Disease Control and Prevention: Human tuberculosis caused by *Mycobacterium bovis*. New York City, 2001-2004. *MMWR* 2005;54:605-608.
- Centers for Disease Control and Prevention: Reported Tuberculosis in the United States, 2004. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, CDC, September 2005.
- Centers for Disease Control and Prevention: Trends in tuberculosis, United States, 2005. *MMWR* 2006;55:305-308.
- Colebunders R, Apers L, Dieltiens G, Worodria W: Tuberculosis in resource poor countries. *BMJ* 2007;334:t05-t06.
- Drobac PC, Mukherjee JS, Joseph JK, et al: Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatrics* 2006;117:2022-2029.
- Dye C: Global epidemiology of tuberculosis. *Lancet* 2006;367:938-940.
- Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al: Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: A prospective study. *Lancet* 2006;367:1328-1334.
- Hill PC, Brookes RH, Adetifa MO, et al: Comparison of enzyme-linked immunospot assay and tuberculin skin test in healthy children exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Pediatrics* 2006;117:1542-1548.
- Lawn SD, Wilkinson R: Extensively drug resistant tuberculosis. *BMJ* 2006;333:559-560.
- Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, et al: Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: A prospective cohort study. *Lancet* 2004;364:2196-2203.
- Marais BJ, Gie RP, Hesselink AC, et al: A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics* 2006;118:e1350-e1359.
- Marais BJ, Gie RP, Hesselink AC, et al: Radiographic signs and symptoms in children treated for tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:237-240.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al: Childhood pulmonary tuberculosis: Old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1078-1090.
- Moon JW, Chang YS, Kim SK, et al: The clinical utility of polymerase chain reaction for the diagnosis of pleural tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;41:660-666.
- Nelson LJ, Schneider E, Wells CD, et al: Epidemiology of childhood tuberculosis in the United States, 1993-2001: The need for continued vigilance. *Pediatrics* 2004;114:333-341.
- Novelli V: BCG vaccination gets a boost. *Lancet* 2006;367:1122-1124.
- Pediatric Tuberculosis Collaborative Group: Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;114:1175-1201.
- Polesky A, Grove W, Bhatia G: Peripheral tuberculous lymphadenitis: Epidemiology, diagnosis, treatment and outcome. *Medicine* 2005;84:350-362.
- Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitr DK: Miliary tuberculosis: New insights into an old disease. *Lancet* 2005;5:415-430.
- Sharp D: Bovine tuberculosis and badger blame. *Lancet* 2006;367:631-632.
- Soysal A, Millington KA, Bakir M, et al: Effect of BCG vaccination on risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with household tuberculosis contact: A prospective community-based study. *Lancet* 2005;366:1443-1450.
- Starke JR: Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of tuberculosis infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:941-942.
- Starke JR: Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to and from children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2001;12:115-123.
- Swingler GH, du Toit G, Andrcnikou S, et al: Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005;90:1153-1156.
- Thwaites GA, Bang ND, Dung NFI, et al: Dexamethasone for treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-1750.
- Trunz BB, Fine PEM, Dye C: Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: A meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367:1173-1180.
- Walker V, Selby G, Wacogne I: Does neonatal BCG vaccination protect against tuberculous meningitis? *Arch Dis Child* 2006;91:789-794.
- Wang JY, Hsueh PR, Wang SK, et al: Disseminated tuberculosis - a 10-year experience in a medical center. *Medicine* 2007;86:39-46.
- Zar HJ, Cotton MF, Strauss S, et al: Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomized controlled trial. *BMJ* 2007;334:136-139.
- Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, et al: Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: A prospective study. *Lancet* 2005;365:130-134.



## Capítulo 213 ■ Enfermedad de Hansen (*Mycobacterium leprae*) Dwight A. Powell

### Capítulo 213 Enfermedad de Hansen

La enfermedad de Hansen (lepra) es un trastorno crónico que se produce por la infección por *Mycobacterium leprae* y está moderada por la respuesta del huésped. La mucosa respiratoria, la piel y el sistema nervioso periférico son los órganos afectados con más intensidad, con ocasional afectación lesional y ocular. Durante mucho tiempo se creyó que los seres humanos constituían el único huésped de *M. leprae*, pero se ha documentado la enfermedad natural en armadillos del sudeste de EE.UU. y se ha establecido infección experimental en primates, ratones atémicos y armadillos.

Entre las secuelas de la lepra se incluyen lesiones cutáneas crónicas, milfosis, neuropatía sensorial causante de pérdida de dedos o de miembros, y paresia secundaria a disfunción de los nervios motores. La naturaleza muy visible de estas lesiones condujo a la estigmatización histórica del «leproso». Las secuelas psicológicas y sociológicas del estigma pueden ser tan perjudiciales como la enfermedad misma y pueden causar retraso en la solicitud de atención médica. Para combatir este prejuicio, el término **paciente con lepra** ha sustituido al de leproso, y enfermedad de Hansen, en honor de Armauer Hansen, que en 1873 identificó a *M. leprae* como causa de la lepra, se ha convertido en la designación aceptada.

**ETIOLOGÍA.** *M. leprae* es un bacilo ácido-alcohol resistente de la familia *Mycobacteriaceae*. Es un patógeno intracelular obligado con un tiempo de generación de 14 días, crece de forma óptima a 27-30 °C y no se puede cultivar in vitro. En seres humanos, el período de incubación de la lepra es de 3 meses-20 años (media 3-5 años). La rara ocurrencia de lepra en lactantes con tan sólo 3 meses de edad, sugiere la posibilidad de transmisión in útero o de un período de incubación muy corto en determinadas situaciones.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Después de la introducción del tratamiento con múltiples fármacos (TMF) por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1982, se ha producido un descenso progresivo de la prevalencia de la lepra. En 1991, la OMS hizo un llamamiento para la eliminación de la lepra, definida como una prevalencia mundial <1/10.000 habitantes. El objetivo fue alcanzado en el año 2000 en la totalidad, excepto en 15, de los 122 países en los que la lepra era considerada como un problema de salud pública en 1985. Aquellos países están principalmente en Asia, África y Sudamérica. En 1985, había en el mundo 10-12 millones de casos de lepra: en 2004, la prevalencia era de 457.792 casos. Sin embargo, la tasa de detección de casos nuevos ha declinado con menor rapidez. En 1998, se detectaron 750.000 nuevos casos; en 2003, 513.798 nuevos casos fueron registrados para tratamiento. En 2004, el 80% de los pacientes con lepra residía en India (59%), Brasil (17%) o Indonesia (4%). En EE.UU. se declaran anualmente unos 150 casos, el 85% de ellos en inmigrantes. Se han declarado pequeñas cifras de casos endémicos en Texas, Hawai y Louisiana.

La transmisión entre seres humanos es responsable de la gran mayoría de los casos secundarios y el mayor riesgo se da entre familiares y otros contactos íntimos. La lepra se encuentra en todas las edades, aunque las infecciones en los lactantes son muy raras. La incidencia máxima se observa durante la niñez y la primera parte de la vida adulta en las áreas endémicas. No se ha demostrado que la infección por VIH altere el riesgo de lepra en zonas con prevalencia alta de ambas infecciones.

**PATOGENIA.** Los posibles modos de contagio incluyen contacto con epidermis infectada descamada, ingestión de leche materna infectada y picaduras de mosquitos y otros vectores. En la actualidad, sin embargo, la base de la mayoría de las infecciones parece ser la transmisión desde pacientes lepromatosos no tratados después de un contacto prolongado con secreciones nasales infectadas que contienen una carga bacteriana elevada. La prueba cutánea y los estudios serológicos sugieren que hasta el 90% de los sujetos infectados desarrolla inmunidad sin haber manifesta-

do nunca enfermedad clínica. En estudios en áreas endémicas utilizando la reacción en cadena con polimerasa (PCR) se demuestra la presencia generalizada de microorganismos en las secreciones nasales de individuos asintomáticos.

*M. leprae* parece transportarse por medio de la sangre desde la mucosa nasal hasta la piel y los nervios periféricos. Utilizando el modelo de neuritis del armadillo, se ha demostrado que los microorganismos de *M. leprae* colonizan el espacio perineural y obtienen acceso al intersticio del espacio endoneural. Una vez allí, los microorganismos están disponibles para ser fagocitados por las células de Schwann y los macrófagos intersticiales que rodean los axones de los nervios periféricos. A continuación se produce replicación intracelular de *M. leprae* en grado variable, en función de la respuesta inmunitaria celular del huésped. Se ha demostrado que la adherencia de *M. leprae* a las células de Schwann y su ingestión por ellas dependen de receptores existentes en la glucoproteína lamin-2 de la lámina basai y en el complejo distroglicano-a de la membrana basai de las células de Schwann. El glucolípid 1 fenólico, específico de *M. leprae*, parece ser el ligando que media esa unión.

Una vez dentro de la célula de Schwann, *M. leprae* se replica lentamente durante años. En alguna etapa, las células T específicas reconocen la presencia de los antígenos micobacterianos en el interior de las células e inician una reacción inflamatoria crónica. Se ha relacionado la susceptibilidad genética a la lepra con la resistencia natural asociada con la proteína 1 de los macrófagos, que se encuentra presente sólo en ciertos grupos raciales. Los factores que pueden conducir al desarrollo de una enfermedad localizada o diseminada son el grado de expresión de los receptores Toll-like de los monocitos y la producción de interferón- $\gamma$  (ITF- $\gamma$ ) por las células T.

Una vez que *M. leprae* coloniza la superficie de los nervios e infecta a los macrófagos endoneurales y las células de Schwann, pueden ponerse en marcha varios mecanismos de lesión cutánea y neural, dependiendo de la respuesta inmunitaria del huésped. Un extremo del espectro corresponde a la **lepra tuberculoide (LT)**, en la que existe una respuesta inmunitaria celular, vigorosa y específica, frente a los antígenos de *M. leprae*. Las biopsias tisulares revelan granulomas muy organizados, compuestos de células epitelioides y linfocitos, con pocos o ningún bacilo. Los macrófagos, cuando existen, no contienen microorganismos intracelulares. La caseificación es rara. Se observa infiltración celular intensa en la dermis, con destrucción de las fibras nerviosas cutáneas.

En el otro extremo del espectro se encuentra la **lepra lepromatosa (LL)**, en la que existe anergia total y específica a *M. leprae*, tanto en la prueba cutánea como en los análisis in vitro de inmunidad celular. Hay grandes cantidades de anticuerpos circulantes y tisulares frente a los antígenos micobacterianos, pero no proporcionan inmunidad protectora. Se observa un enorme número de bacilos en la piel, la mucosa nasal y los nervios periféricos. Existen bacilemia continuada e invasión por los bacilos de todos los órganos importantes, excepto del sistema nervioso central. Los granulomas tisulares están mal formados y se componen principalmente de agregados sueltos de histiocitos espumosos. Es habitual que existan macrófagos repletos de bacilos no digeridos. Hay afectación simétrica extensa de los nervios periféricos, aunque las terminaciones nerviosas cutáneas suelen estar conservadas.

En la circulación de los pacientes con LL se encuentra una población de células T supresoras específicas para *M. leprae* con un mayor número de células T supresoras en los granulomas cutáneos. Las células T de los pacientes lepromatosos producen menos interleucina 2 y menos ITF- $\gamma$  tras la estimulación con antígenos de *M. leprae* que las células T de pacientes tuberculoideos o de controles normales.

La **lepra limitrofe o dimorfa** se subdivide en 3 subclases, que ocupan posiciones intermedias entre los polos tuberculoide y lepromatoso: tuberculoide limitrofe, limitrofe y lepromatosa limitrofe.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones de la enfermedad de Hansen reflejan la respuesta del huésped a la infección.

**Lepra indeterminada.** La lepra indeterminada (LI) es la forma de la enfermedad más precoz que se puede detectar mediante el cuadro clínico. Aunque se diagnostica en sólo el 10-20% de los individuos infectados, la mayoría de los pacientes con lepra avanzada ha pasado por esta fase precoz. En general existe una sola mácula hipopigmentada, con 2-4 cm de diámetro y borde mal definido y sin eritema ni induración. No hay anestesia o ésta es mínima, sobre todo si la lesión se asienta en la

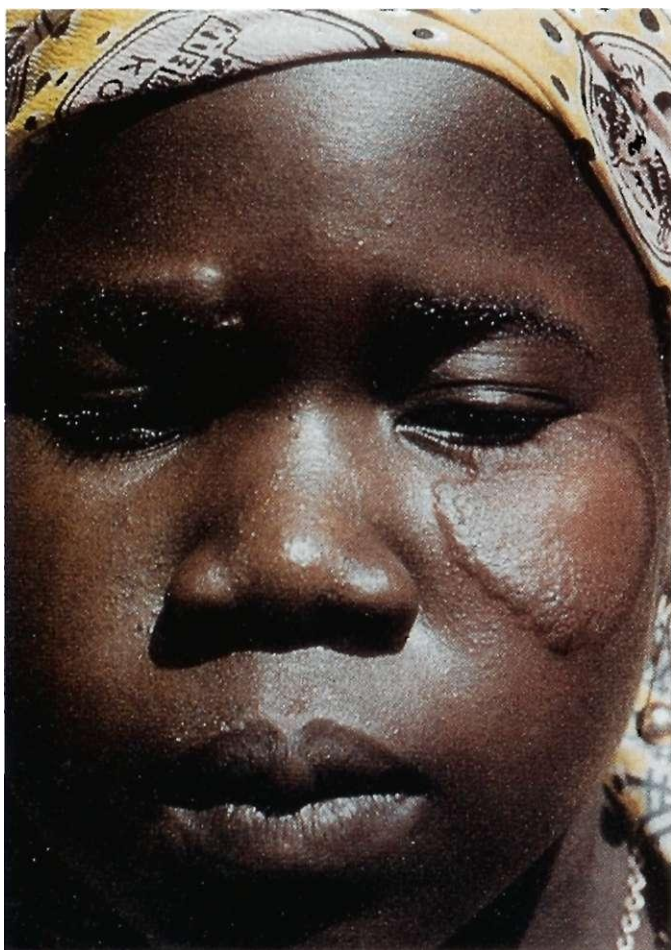


Figura 213-1. Paciente con lepra tuberculoide que muestra una lesión con borde elevado y centro aplanado.

cara. Las muestras tisulares pueden mostrar granulomas, pero rara vez es posible demostrar la presencia de bacilos. El diagnóstico se suele establecer por exclusión de otros trastornos cutáneos en los contactos (sobre todo en los niños) de pacientes con lepra. Las lesiones cicatrizan de forma espontánea en el 50-75% de los enfermos con IL y en el resto progresan a I de las formas clásicas.

**Lepra tuberculoide.** Suele existir una sola lesión grande (con frecuencia, mayor de 10 cm de diámetro), con un reborde eritematoso elevado y bien delimitado (fig. 213-1). El interior de la lesión es plano, atronco, hipopigmentado, en ocasiones escamoso y anestésico. Rara vez pueden existir hasta 4 lesiones. El nervio superficial más próximo suele mostrar un engrosamiento impresionante. Los nervios cubital, tibial posterior y auricular mayor son los afectados con más frecuencia, por lo que la exploración periódica de todos los pacientes con lepra y de sus contactos debe incluir la palpación de esos nervios. Sin tratamiento, la lesión cutánea tiende a crecer muy despacio, pero existen casos documentados de resolución espontánea. Con tratamiento la coloración del reborde se desvanece lentamente y la induración se resuelve, lo que conduce a una lesión plana con hipopigmentación central y un anillo de hiperpigmentación postinflamatoria. La pérdida de folículos pilosos, glándulas sudoríparas, receptores de nervios cutáneos y sensibilidad en la porción central de la lesión es irreversible. La mejoría marcada se debe apreciar entre 1-2 meses después de iniciar el tratamiento, aunque la resolución completa puede tardar hasta 8-12 meses.

Existe una entidad de lepra tuberculoide «neural pura», que se presenta como disfunción nerviosa sensorial pura o mixta, sensorial y motora, con engrosamiento neural prominente pero sin lesiones cutáneas. La histopatología es imprescindible para establecer este diagnóstico. El tamaño de los troncos nerviosos varía mucho, y el diagnóstico abusivo

de nervios «agrandados» es habitual entre los histólogos inexpertos. El engrosamiento nodular o fusiforme de los nervios tiene mayor valor diagnóstico que un nervio palpable liso y simétrico.

**Lepra limitrofe.** Los criterios clínicos e histológicos para las 3 subdivisiones de la lepra limitrofe están peor definidos que los de las 2 categorías polares. En contraste con los patrones tuberculoide y lepromatoso, los de los grupos límite son inestables. Los factores del huésped o los del germen pueden conducir al deterioro inmunológico del estado clínico hacia el patrón lepromatoso o a mejoría hacia el patrón tuberculoide. El tratamiento es la causa más frecuente de la mejoría; se puede observar deterioro en trastornos que comprometen la inmunidad del huésped (el embarazo). Las 3 subclases generalmente aceptadas de la categoría limitrofe, tienen las siguientes características clínicas.

En el patrón tuberculoide limitrofe (TL), las lesiones son más numerosas pero de menor tamaño que en la LT. Pueden existir lesiones satélites pequeñas alrededor de las más antiguas y los márgenes de las lesiones de la TL están menos definidos. Se suele encontrar engrosamiento de 2 o más nervios superficiales (fig. 213-2).

En el patrón limitrofe, las lesiones son más numerosas y con aspecto más heterogéneo. Se pueden convertir en confluentes y es posible que se formen placas. Los bordes están mal definidos y el reborde eritematoso se funde con la piel adyacente (fig. 213-3). Puede existir anestesia, pero es más frecuente la hipoestesia. Es habitual que se produzca un engrosamiento de los nervios entre ligero y moderado, pero la atrofia muscular marcada y la neuropatía son inusuales.

En el patrón lepromatoso limitrofe (LL) existe un gran número de lesiones de distribución asimétrica y aspecto heterogéneo. Pueden coexistir máculas, pápulas, placas y nodulos. Las lesiones individuales son pequeñas, pero quizá confluyan unas con otras. La anestesia es ligera y no afecta a los troncos nerviosos superficiales. La respuesta inicial al tratamiento suele ser espectacular y los nodulos y las placas se aplanan antes de 2 o 3 meses. Con tratamiento continuado, las lesiones se convierten en maculares y casi invisibles.

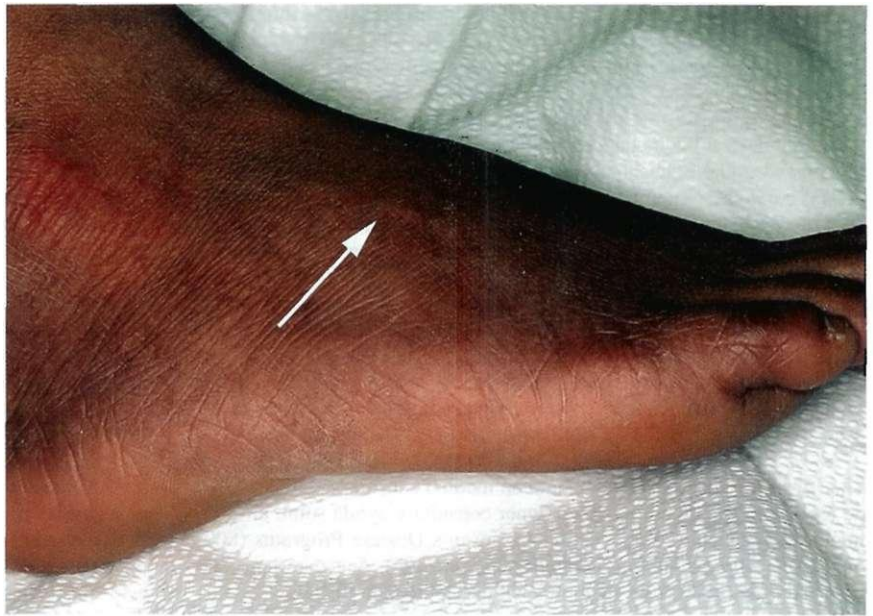
**Lepra lepromatosa.** Las lesiones son innumerables, muchas veces confluentes y simétricas. Inicialmente pueden existir sólo máculas vagas o incluso infiltraciones cutáneas difusas uniformes, sin lesiones identificables. Conforme progresa la enfermedad, las lesiones se convierten en cada vez más papulares y nodulares y también se observa engrosamiento e infiltración difusos de la piel, con facies leonina característica que se acompaña de la pérdida de las cejas y distorsión de los lóbulos auriculares. La anestesia de las lesiones es menos intensa que en la LT, aunque en fases avanzadas de la enfermedad se suele encontrar una neuropatía sensorial periférica simétrica. La infiltración testicular, que conduce a azoospermia, infertilidad y ginecomastia, es frecuente en adultos, pero no en niños. Se puede demostrar la presencia de bacilos en la mayoría de los órganos internos distintos del sistema nervioso central, pero el daño tisular o la interferencia en su función es infrecuente. La glomerulonefritis, cuando ocurre, se considera secundaria al depósito de complejos inmunológicos y no a la infección por sí misma. La respuesta inicial al tratamiento puede ser esperanzadora, pero muchas veces da paso a un período de 2-5 años de mejoría muy lenta. En la verdadera LL, la anergia específica al bacilo de la lepra persiste a pesar del tratamiento, lo que convierte al paciente en teóricamente susceptible a la recidiva, aunque al final de la terapia sólo quede un único bacilo viable.

**Estados reactivos.** En la lepra son frecuentes las exacerbaciones clínicas agudas y se cree que reflejan cambios bruscos del equilibrio inmunológico entre el huésped y el parásito. Aunque esos estados reactivos ocurren en ausencia de tratamiento, son especialmente habituales durante los primeros años del mismo. Alrededor del 30% de los pacientes que reciben quimioterapia eficaz pueden presentar reacciones que, a menos que se traten de forma adecuada, pueden originar deformidades atroces. Se reconocen dos variantes principales.

**Reacciones tipo 1 (inversas)** se observan predominantemente en la lepra limitrofe y se deben a un aumento súbito de la inmunidad celular eficaz en respuesta a los antígenos de *M. leprae* presentes en la dermis y las células de Schwann. La hipersensibilidad aguda y la tumefacción en el sitio de las lesiones cutáneas y neurales existentes y el desarrollo de nuevas lesiones son las manifestaciones principales. Es frecuente que las heridas nuevas, o las ya existentes, se ulceren y dejen cicatrices horribles. La neuritis aguda puede presentarse en forma de episodio doloroso intenso o como pérdida de la función de naturaleza insidiosa e indolora,



Figura 213-2. Nervio peroneo superficial engrosado de la lepra.



que si no se trata de inmediato puede conducir a daño neural irreversible (con anestesia, parálisis facial, mano en garra y pie caído). Es posible que las reacciones inversas constituyan la única emergencia médica relacionada con la lepra. Se debe instruir a los pacientes para que se pongan en contacto con sus médicos sin retraso en cuanto noten signos de una reacción.

Reacciones tipo 2 (eritema nudoso leproso) (ENE) ocurren en los casos lepromatosos y en los lepromatosos limítrofes como una respuesta inflamatoria sistémica al depósito de complejos inmunológicos extravasculares, formados por anticuerpos y antígenos de *M. leprae*. Las lesiones características de este síndrome son las pápulas o los nodulos dérmicos, rojos y dolorosos, que desde el punto de vista clínico recuerdan al eritema nudoso. Se forman en pocas horas y sólo duran unos cuantos días. Es posible que produzca fiebre elevada, poliartralgias migratorias, tumefacción dolorosa de los ganglios linfáticos o el bazo, orquitis, iridociclitis y, rara vez, nefritis. También se puede encontrar leucocitosis y albuminuria. Con frecuencia existen complejos inmunológicos circulantes y tisulares, lo que explica la semejanza con otros trastornos debidos a este tipo de complejos, pero el mecanismo subyacente parece conllevar la activación de un subconjunto de células T colaboradoras. Existe una tendencia fuerte a la recidiva (que se da en el 45% de los pacientes), y el riesgo de que se produzca amiloidosis e insuficiencia renal en caso de tratamiento inadecuado.

**DIAGNOSTICO.** El factor crítico para el diagnóstico de la lepra es su consideración en el diagnóstico diferencial de un trastorno cutáneo en cualquier persona que haya residido en una región con lepra endémica. Las lesiones cutáneas anestésicas, con o sin nervios periféricos engrosados, son casi patognomónicas de lepra. Una biopsia cutánea de todo el grosor de una lesión activa (teñida con una tinción histológica estándar y con una tinción ácido-alcohol resistente como la de Fite-Faraco) constituye el procedimiento óptimo para confirmar el diagnóstico y clasificar con exactitud la enfermedad. Rara vez se encuentran bacilos ácido-alcohol resistentes en pacientes con enfermedad indeterminada o tuberculoide, pero la presencia de granulomas e infiltración linfocítica de los nervios en lesiones cutáneas anestésicas, confirma el diagnóstico. A fin de asignar el régimen de múltiples fármacos de la OMS adecuado, se deben evaluar las extensiones cutáneas para determinar si el paciente tiene infección paucibacilar ( $\leq 5$  lesiones cutáneas y ausencia de bacilos en las extensiones cutáneas) o multibacilar ( $>6$  lesiones cutáneas y bacilos en las extensiones cutáneas). El índice bacteriano puede oscilar en-



Figura 213-3. Lesiones hipopigmentadas de la lepra limitrofe.

tre O (ausencia de bacilos en 100 campos con objetivo de inmersión) hasta 6 (> 1.000 bacilos por campo). La PCR sólo detecta *M. leprae* cuando las muestras de biopsia son también positivas para bacilos ácido-alcohol resistentes.

**Diagnóstico diferencial.** Muchas enfermedades endémicas en los países subdesarrollados pueden imitar el aspecto de la lepra; como son la sífilis secundaria, leishmaniasis cutánea, frambesia e infecciones micóticas cutáneas. Ninguna de estas otras enfermedades conlleva parestesia y anestesia localizada en las lesiones cutáneas ni causa engrasamiento de los nervios periféricos, cuya presencia junto con lesiones cutáneas es otra característica que diferencia entre lepra y enfermedad neurológica primaria. La LI se puede presentar con anestesia mínima, sin engrasamiento del nervio y con histopatología equívoca, lo que sugiere una infección micótica superficial, en particular la tina versicolor. El diagnóstico de LI se debe establecer por exclusión, y esta forma de la enfermedad rara vez se encuentra en individuos distintos de los contactos íntimos de algún paciente con lepra lepromatosa ya diagnosticada.

**TRATAMIENTO.** En EE.UU., cuando un médico considera el diagnóstico de lepra o su tratamiento, debe obtener consulta y ayuda sobre el tratamiento del paciente de los National Hansen's Disease Programs (800-642-2477; <http://bphc.hrsa.gov/nhd/default.htm>), que mantiene una lista activa de médicos de referencia en la totalidad de EE.UU.

Sólo 3 fármacos antimicobacterianos se ha demostrado que tienen una eficacia consistente en el tratamiento de la lepra. La dapsona es el fármaco clave del tratamiento debido al coste bajo, la toxicidad mínima y la disponibilidad amplia. La resistencia secundaria se desarrolla cuando la dapsona se emplea sola. Los efectos secundarios más frecuentes consisten en dermatitis, hepatitis y metahemoglobinemia; la granulocitopenia es rara, pero potencialmente letal. En pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, de metahemoglobinemia reductasa o de hemoglobina M, se observa anemia hemolítica relacionada con la dosis, en ocasiones grave. En estudios realizados en mujeres embarazadas no se ha demostrado aumento del riesgo de anomalías fetales.

La rifampicina es el fármaco con actividad micobactericida más rápida contra *M. leprae* y alcanza niveles excelentes dentro de las células, donde residen la mayoría de los bacilos. Se desarrolla resistencia si la rifampicina se emplea como agente único. Su uso generalizado se ha visto limitado más por el coste que por la toxicidad. Entre los que obligan a interrumpir la administración del fármaco la hepatitis es el efecto adverso más habitual.

La clofacimina, un colorante fenacina con actividad antimicobacteriana y antiinflamatoria, se ha mostrado particularmente útil para disminuir la incidencia de estados reactivos. La farmacocinética se conoce mal, pero la semivida es de varios días. Las células epiteliales captan con avidez el fármaco, un atributo que puede ser importante para su actividad, pero que también origina hiperpigmentación cutánea, ictiosis, xerosis y enteritis. La intensa coloración pardo-rojiza de la piel es un inconveniente estético para el uso del fármaco y muchas veces origina interrupción o mal cumplimiento del tratamiento.

En modelos experimentales se ha demostrado que la minociclina, quinolonas de 2.ª generación y derivados macrólidos, como la claritromicina, son fármacos prometedores pero existen datos limitados sobre su uso en seres humanos.

El tratamiento con varios fármacos ha obtenido muchos éxitos, con una tasa elevada de curaciones y un porcentaje anual de recidivas del 1% después de un ciclo terapéutico completo. En adultos con lepra multibacilar (todos los pacientes con LL y limitrofe lepromatosa) se recomienda el tratamiento durante 12 meses con rifampicina (600 mg una vez al mes v.o., bajo observación directa), dapsona (100 mg una vez al día v.o., autoadministrada) y clofacimina (300 mg una vez al mes, bajo observación directa y 50 mg una vez, al día v.o., autoadministrada). En adultos con lepra paucibacilar (todos los pacientes con lepra indeterminada (LI), lepra tuberculoide (LT) y limitrofe tuberculoide se recomienda el tratamiento durante 6 meses con rifampicina (600 mg una vez al mes v.o., bajo observación directa) y dapsona (100 mg una vez al día v.o., autoadministrada). Los pacientes que experimentan recidiva deben tratarse otra vez con los mismos regímenes. Hasta la fecha, ninguno de los pacientes tratados con el tratamiento con varios fármacos recomendado por la OMS ha experimentado resistencia secundaria a la rifampicina, lo que ha ocurrido con las personas tratadas con monoterapia de rifampi-

cina o con regímenes terapéuticos de varios fármacos no recomendados por la OMS.

Para los pacientes tratados en EE.UU. se pueden aconsejar regímenes distintos a las recomendaciones de la OMS. Los adultos con enfermedad paucibacilar reciben dapsona (100 mg diarios) y rifampicina (600 mg diarios) durante 12 meses; aquellos con enfermedad multibacilar reciben dapsona (100 mg diarios), rifampicina (600 mg diarios) y clofacimina (50 mg diarios) durante 24 meses. Las dosis pediátricas diarias son: dapsona 1 mg/kg, rifampicina 10 mg/kg y clofacimina 1 mg/kg, sin superar las dosis recomendadas para los adultos.

El tratamiento de los estados reactivos puede ser complicado y en general requiere consulta con un experto. El control depende del mantenimiento de los fármacos antimicobacterianos, el tratamiento antiinflamatorio eficaz y prolongado y la analgesia y el soporte físico adecuados durante la fase de neuritis activa. El ENL leve puede responder a la administración de antiinflamatorios no esteroideos. La **talidomida es el fármaco de elección** para la mayoría de los síntomas sistémicos asociados con las reacciones del ENL. La talidomida acelera la degradación del ARN mensajero que codifica el TNF- $\alpha$ , lo que da lugar a una disminución de éste en su producción por monocitos y macrófagos. Mientras que el ENL más grave suele requerir corticoides (prednisolona 1 mg/kg/día), pero muchas veces recidiva cuando se suspende el fármaco. La **talidomida está absolutamente contraindicada** en mujeres de edad fértil; por lo demás, es mucho más segura que los corticoides para uso crónico. El principal efecto adverso es el cansancio. No se han establecido las dosis pediátricas. La clofacimina se emplea a dosis inicial de 300 mg/día, con disminución hasta 100 mg/día o menos durante 12 meses; también es útil para tratar el ENL crónico. El tratamiento óptimo para las reacciones inversas tipo 1 consiste en dosis elevadas de corticoides (prednisolona, 40-60 mg/día v.o. para los adultos; 1 mg/kg/día v.o. para los niños), que se irán reduciendo durante varios meses. Las pautas a días alternos pueden ser eficaces en pacientes con recaídas frecuentes, que requieren tratamiento prolongado.

**PRONÓSTICO.** El pronóstico respecto a detener la progresión del daño tisular y neural es bueno, pero la recuperación de la anestesia y de la función motora resulta variable y por lo general incompleta. La hiperpigmentación, la hipopigmentación y la pérdida de folículos pilosos o glándulas sudoríparas persisten. Los estados reactivos intercurrentes, el cumplimiento deficiente y la emergencia de resistencia a los fármacos pueden conducir a la aparición de exacerbaciones clínicas o recaídas, que requieren vigilancia estrecha de los pacientes. Gran parte de la invalidez crónica se debe al traumatismo repetido de los dedos y los miembros anestésicos. La instrucción cuidadosa de los pacientes y la consulta con servicios de terapia física y laboral son esenciales para un resultado óptimo.

**PREVENCIÓN.** Se han propuesto dos estrategias para interrumpir la transmisión de la lepra en áreas endémicas. La 1.ª se basa en el elevado riesgo de infección entre los contactos domésticos y otros contactos próximos de los pacientes con lepra, en especial con enfermedad multibacilar. Incluye la exploración periódica de los contactos y el tratamiento precoz al 1.º indicio de enfermedad. Los contactos entre 15-19 años o >30 años de edad presentan el mayor riesgo de enfermedad secundaria. La 2.ª estrategia utiliza la vacunación con bacilo de Calmette-Guérin (BCG). La primera dosis de BCG parece proporcionar un 50% de protección contra la lepra y una 2.ª dosis aumenta la protección conferida.

La viabilidad de *A7. leprae* en las biopsias cutáneas disminuye con rapidez dentro de las 3 semanas siguientes a la instauración del tratamiento con dapsona y rifampicina. Esa disminución rápida de la contagiosidad, junto con la alta probabilidad de que los familiares ya hayan experimentado contacto prolongado con el paciente antes de establecer el diagnóstico, convierte en innecesario el aislamiento físico de los enfermos de lepra.

Boggild AK, Keystone JS, Kain KC: Leprosy: A primer for Canadian physicians. *CMA J* 2004; 170:71-78.

Britton WJ, Lockwood DNJ: Leprosy. *Lancet* 2004;363:1209-1219.

Cambau E, Bonnafous P, Perani E, et al: Molecular detection of rifampin and ofloxacin resistance for patients who experience relapse of multibacillary leprosy. *Clin Infect Dis* 2002;34:39-45.



- Hartzell JD, Zapor M, Peng S, et al: Leprosy: A case series and review. *South Med J* 2004;97:1252-1256.
- Lawn SD, Lockwood DNJ: Leprosy after starting antiretroviral treatment. *BMJ* 2007;334:217-218.
- Moet FJ, Pahan D, Schurng RP, et al: Physical distance, genetic relationship, age, and leprosy classification are independent risk factors for leprosy in contacts of patients with leprosy. *J Infect Dis* 2006;193:346-353.
- Moschella SL: An update on the diagnosis and treatment of leprosy. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:417-426.
- Ooi WW, Moschella SL: Update on leprosy in immigrants in the United States: Status in the year 2000. *Clin Infect Dis* 2001;32:930-937.
- Ooi WW, Srinivasan J: Leprosy and the peripheral nervous system: Basic and clinical aspects. *Muscle Nerve* 2004;30:393-409.

## Capítulo 214 ■ Micobacterias no tuberculosas Dwight A. Powell

Las micobacterias no tuberculosas (MBNT), conocidas también como micobacterias atípicas, micobacterias distintas de las tuberculosas o micobacterias medioambientales potencialmente patógenas, forman parte de la familia Mycobacteriaceae. Difieren de *Mycobacterium tuberculosis* en sus necesidades nutricionales, la capacidad para producir pigmentos, la actividad enzimática y los patrones de susceptibilidad a los fármacos antituberculosos. Las MBNT se suelen adquirir a partir de fuentes ambientales, en vez de por diseminación entre personas.

**ETIOLOGÍA.** Se conocen 14 cepas de MBNT causantes de infecciones en seres humanos. Desde el punto de vista fenotípico se dividen en 4 grupos de Runyon (tabla 214-1), sobre la base del crecimiento de las colonias y su morfología en medios sólidos. Los grupos I, II y III son de crecimiento lento (>7 días para detectar el crecimiento). El grupo IV es de crecimiento rápido (<7 días para detectar el crecimiento). Las especies fotocromógenas forman pigmento después de la exposición a la luz, las escotocromógenas lo forman en la oscuridad y las no cromógenas no producen pigmento. Las especies y las serovariedades de MBNT se definen por las reacciones bioquímicas, la especificidad de los anticuerpos, la secuenciación genética mediante las sondas radiomarcadas y el polimorfismo de longitud de los fragmentos de restricción o la secuenciación del ARN ribosómico. Las especies bioquímica e inmunológicamente relacionadas, difíciles de diferenciar en los laboratorios clínicos, muchas veces se denominan «complejos», como el complejo *Mycobacterium fortuitum* (*M. fortuitum* y *M. chelonae*) y el complejo *Mycobacterium avium* (*M. avium* y *M. intracellulare*).

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las MBNT están distribuidas por todo el mundo y abundan en el medio ambiente. Existen como saprofitos en el suelo y el agua, como patógenos en los cerdos, las aves y las vacas, y como parte de la flora faríngea humana normal. Algunas MBNT tienen nichos ecológicos bien definidos, que son útiles para explicar los patrones de transmisión. El reservorio natural de *Mycobacterium marinum* está en los peces y otros animales de sangre fría, por lo que las infecciones que producen siguen a lesiones ocurridas en un entorno acuático. *M. fortuitum* y *M. chelonae* abundan en el medio ambiente hospitalario y han causado brotes de infecciones nosocomiales de heridas quirúrgicas y relacionadas con catéteres venosos. *Mycobacterium ulcerans* sólo se encuentra en los suelos y las aguas de bosques lluviosos, y se asocia con infecciones cutáneas crónicas en los trópicos. El complejo *M. avium* abunda en las aguas, los suelos y los aerosoles de los pantanos con aguas oscuras y ácidas del sudeste de EE.UU. En los condados rurales de esa región, hasta el 70% de los adultos ha sufrido infecciones asintomáticas por el complejo *M. avium*.

**PATOGENIA.** Los aspectos histológicos de las lesiones producidas por *M. tuberculosis* y MBNT son con frecuencia indistinguibles. La lesión anatomopatológica clásica consiste en granulomas caseificados. En

**TABLA 214-1. Clasificación de las micobacterias no tuberculosas relacionadas con enfermedad humana**

|      | GRUPO DE RUNYON       | MICOBACTERIA  |
|------|-----------------------|---|
| I.   | Fotocromógenas        | <i>M. kansasii</i><br><i>M. marinum</i><br><i>M. simiae</i>   |
| II.  | Escotocromógenas      | <i>M. scrofulaceum</i><br><i>M. goodii</i><br><i>M. szulgai</i>   |
| III. | No cromógenas         | <i>M. avium</i><br><i>M. intracellulare</i><br><i>M. xenopi</i><br><i>M. malmoense</i><br><i>M. terrae</i><br><i>M. haemophilum</i><br><i>M. ulcerans</i> |
| IV.  | De crecimiento rápido | <i>M. chelonae</i><br><i>M. fortuitum</i><br><i>M. abscessus</i>  |

comparación con *M. tuberculosis*, las MBNT tienden más a producir granulomas no caseificados, mal definidos (sin formación de empalizadas) e irregulares o serpiginosos. A veces no hay granulomas y sólo se observan alteraciones inflamatorias crónicas. En los pacientes con SIDA e infección diseminada por MBNT, la reacción inflamatoria suele ser escasa y los tejidos aparecen llenos de un número elevado de histiocitos repletos de bacilos ácido-alcohol resistentes.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS** La linfadenitis de los ganglios cervicales anterosuperiores o submandibulares es la manifestación más frecuente de la inflamación por MBNT en niños (tabla 214-2). En ocasiones afecta a los ganglios preauriculares, cervicales posteriores, axilares o inguinales. La linfadenitis es más habitual en niños de 1-5 años de edad, debido a su tendencia a introducirse en la boca objetos contaminados con tierra, polvo o agua estancada. Los niños afectados no suelen presentar síntomas constitucionales y muchas veces se presentan con agrandamiento unilateral, subagudo y de progresión lenta de uno o un grupo de ganglios próximos, de tamaño > 1,5 cm, firmes, indoloros, no adheridos y no eritematosos (fig. 214-1). En ocasiones, los ganglios afectados se resuelven sin tratamiento, pero la mayoría de las veces supuran al cabo de varias semanas (fig. 214-2). El centro del ganglio se convierte en fluc-

**TABLA 214-2. Enfermedades causadas por especies de micobacterias no tuberculosas**

| CUADRO CLÍNICO                       | ESPECIES FRECUENTES   | ESPECIES MENOS FRECUENTES EN EE.UU.   |
|--------------------------------------|---|---|
| Infección cutánea                    | <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i> ,<br><i>M. abscessus</i> , <i>M. marinum</i> | <i>M. ulcerans</i> *  |
| Linfadenitis                         | M A C   | <i>M. kansasii</i> , <i>M. fortuitum</i> ,<br><i>M. malmoense</i>   |
| Infección otológica                  | <i>M. abscessus</i>   | <i>M. fortuitum</i>   |
| Infección pulmonar                   | M A C, <i>M. kansasii</i> , <i>M. abscessus</i>                                       | <i>M. xenopi</i> , <i>M. malmoense</i> ,<br><i>M. szulgai</i> , <i>M. fortuitum</i> ,<br><i>M. simiae</i> |
| Infección relacionada con el catéter | <i>M. chelonae</i> , <i>M. fortuitum</i>  | <i>M. abscessus</i>   |
| Infección esquelética                | M A C, <i>M. kansasii</i> , <i>M. fortuitum</i>                                       | <i>M. chelonae</i> , <i>M. marinum</i> ,<br><i>M. abscessus</i> ,<br><i>M. ulcerans</i> ''                |
| Diseminada                           | M A C   | <i>M. kansasii</i> , <i>M. genavense</i> ,<br><i>M. haemophilum</i> ,<br><i>M. chelonae</i>               |

\*No es endémico en EE.UU.

''Encontrado principalmente en el norte de Europa.

M A C, Complejo *Mycobacterium avium*.

De The American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.ª ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics. 2006. pág. 699.

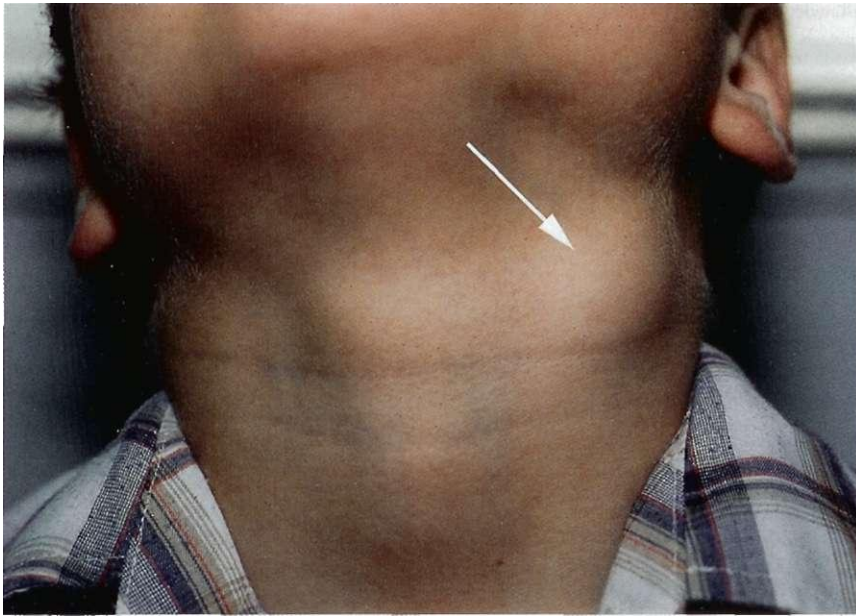


Figura 214-1. Adenopatía cervical infectada durante la infección por el complejo *M. avium*. El ganglio es firme, indoloro, no adherido y no eritematoso.

tuante y la piel de la superficie aparece eritematosa y fina; por último, se rompe, y se forman tractos sinusales cutáneos que drenan durante meses o años, que recuerdan a la clásica escrófula de la tuberculosis (fig. 214-3). En EE.UU., el complejo *M. avium* es responsable de alrededor del 80% de las linfadenitis por MBNT en niños. *Mycobacterium scrofulaceum* y *Mycobacterium kansasii* producen la mayor parte de los demás casos, sobre todo en la zona sudoeste de los EE.UU. Rara vez, se describen casos debidos a *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium malmoense*, *Mycobacterium haemophilum* o *Mycobacterium szulgai*.

La enfermedad cutánea causada por MBNT es rara en niños (v. tabla 214-2). La infección suele seguir a la inoculación percutánea de agua dulce o salada contaminada por *M. marinum*. Al cabo de 2-6 semanas desde la exposición se forma una pápula eritematosa en el sitio de abrasiones menores, en codos, rodillas o pies (granuloma de piscina) y en las manos y los dedos de los manipuladores de peces (granuloma de tanque de peces). Las lesiones no suelen ser dolorosas y aumentan de tamaño durante 3-5 semanas para formar placas violáceas. Pueden formarse nodulos o

pústulas que, en ocasiones, pueden ulcerarse lo que da lugar a una secreción serosanguinolenta. A veces, las lesiones recuerdan a las de la esporotricosis, con lesiones satélites próximas a la puerta de entrada que se extienden por la piel a lo largo de los linfáticos superficiales. No suelen existir adenopatías. Aunque la mayoría de estas infecciones permanecen localizadas en la piel, las infecciones penetrantes por *M. marinum* pueden conducir a tenosinovitis, bursitis, osteomielitis o artritis.

*M. ulcerans* es la 3.ª infección micobacteriana más frecuente en personas inmunocompetentes, después de *M. tuberculosis* y *M. leprae*. Produce una infección cutánea que es más frecuente en niños que viven en regiones tropicales de África, Australia, Asia y Sudamérica. En algunas comunidades de África Occidental, hasta el 16% de la población ha resultado infectada. La infección sigue a la inoculación percutánea a partir de traumatismo mínimo como pinchazos y cortes producidos por las plantas y la vegetación. Después de un período de incubación aproximado de 3 meses, las lesiones se presentan como un nódulo eritematoso, la mayoría de las veces en piernas o brazos. La lesión experimenta necro-



Figura 214-2. Ganglio linfático cervical supurativo infectado con el complejo *M. avium*.



Figura 214-3. Rotura de ganglio linfático cervical infectado con el complejo *M. avium*, que recuerda a la clásica escrófula tuberculosa.



sis central y ulceración. La lesión, conocida frecuentemente como **úlce-  
ra de Buruli** por la región de Uganda donde se describen la mayoría de  
los casos, tiene un borde socavado característico, se expande durante va-  
rias semanas y puede conducir a destrucción extensa de los tejidos blan-  
dos profundos o a afectación ósea. Las lesiones son típicamente indolo-  
ras y los síntomas constitucionales son muy infrecuentes. Las lesiones  
pueden cicatrizar con lentitud durante 6-9 meses o continuar extendién-  
dose y producir deformidades y contracturas.

En niños rara vez, se producen infecciones de la piel y los tejidos blan-  
dos causadas por *M. fortuitum*, *M. chelonae* o *Mycobacterium abscessus*  
y suelen seguir a la inoculación percutánea a partir de heridas punzantes y  
abrasiones menores. La enfermedad clínica suele aparecer tras un perio-  
do de incubación de 4-6 semanas y se presenta en forma de celulitis lo-  
calizada, nódulos dolorosos o un absceso con drenaje. Se ha descrito un  
solo caso de mastitis causada por *M. abscessus* tras la inserción de una  
pezonera. *M. haemophilum* puede producir nódulos subcutáneos doloro-  
sos, que muchas veces se ulceran y supuran en pacientes inmunodepri-  
midos, sobre todo después de un trasplante de **riñón**.

Las MBNT son causas poco frecuentes de infecciones relacionadas  
con el catéter, pero cada vez se producen de forma más habitual. La ma-  
yoría de tales infecciones se debe a *M. fortuitum*, *M. chelonae* o *M. abs-  
cessus*, y se pueden presentar como bacteriemia o como infecciones lo-  
calizadas del túnel del catéter.

Las infecciones pulmonares, aunque representan la forma más fre-  
cuente de enfermedad por MBNT en adultos, son poco habituales en niños.  
Entre 1930 y 2003, sólo se notificaron en la literatura de habla inglesa  
43 casos de enfermedad pulmonar por MBNT en niños inmunocompeten-  
tes <18 años de edad. El complejo *M. avium*, el microorganismo identi-  
ficado con mayor frecuencia, es causa de neumonitis aguda, tos crónica  
o sibilancias, asociadas con linfadenitis paratraqueal o peribronquial y  
compresión de las vías respiratorias en niños por lo demás sanos. Sínto-  
mas constitucionales asociados como fiebre, anorexia y pérdida de peso  
se presentan en el 60% de estos niños. Los hallazgos radiográficos torá-  
cicos son muy similares a los de la tuberculosis primaria, con infiltrados  
unilaterales y linfadenopatía hilar (fig. 214-4). El derrame pleural es in-  
frecuente. Se han publicado casos raros de progresión hasta la formación  
de granulomas endobronquiales.

Se han producido infecciones crónicas en pacientes mayores con fi-  
brosis quística causadas por el complejo *M. avium* y el complejo *M. for-  
tuitum*, *Mycobacterium chelonae*, *M. kansasii* y *M. abscessus*. El 10%  
de los pacientes con fibrosis quística tiene, al menos, 1 cultivo de espu-  
to positivo para MBNT. *M. abscessus* constituye un aislado frecuente.  
Las infecciones por MBNT en los pacientes con fibrosis quística pueden  
ser crónicas y sin cambios en la función pulmonar. En un estudio se ha

demostrado ganancia de peso y mejoría en la función pulmonar con fár-  
macos antimicobacterianos.

Las infecciones por *M. kansasii*, *M. xenopi* y *M. szulgai* son poco fre-  
cuentes en niños y se suelen encontrar en adultos con neumopatía cróni-  
ca subyacente. El comienzo es insidioso y consiste en febrícula, tos, su-  
doración nocturna y malestar general. Son características las cavidades  
de paredes finas, con infiltrados mínimos del parénquima adyacente,  
pero los hallazgos radiográficos pueden recordar a los de la tuberculosis.

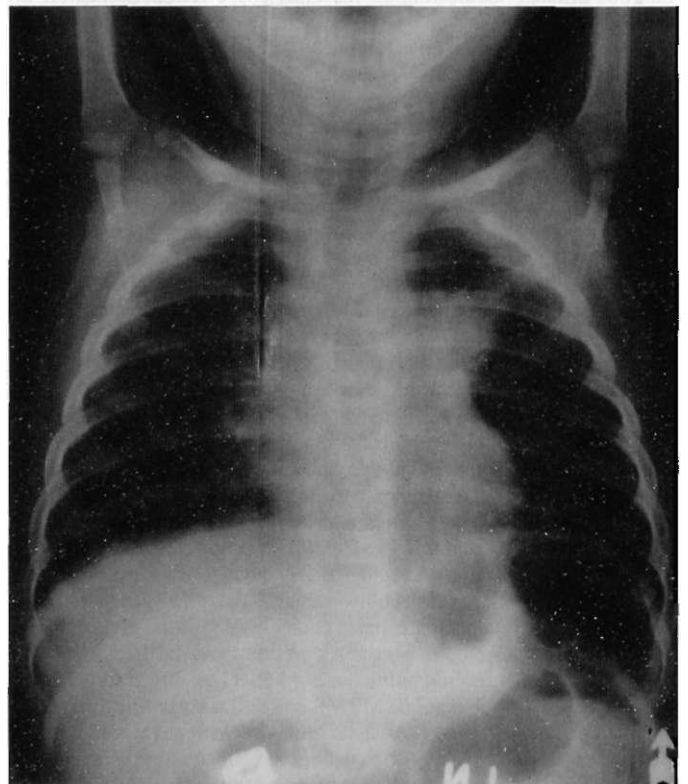


Figura 214-4. Radiografía de tórax de un niño de 2 años infectado con el complejo *M. avium* que demuestra un infiltrado del lóbulo superior izquierdo y una linfadenopatía hilar izquierda.

En circunstancias inusuales, las MBNT causan infecciones óseas y articulares, indistinguibles de las producidas por *M. tuberculosis* o por gérmenes bacterianos, algunas de ellas están relacionadas con incisiones operatorias o heridas punzantes accidentales. Las infecciones por *M. fortuitum* de heridas punzantes en el pie recuerdan a las causadas por *Pseudomonas aeruginosa* o por *Staphylococcus aureus*.

La enfermedad diseminada, en general por infecciones debidas al complejo *M. avium*, ocurre de modo ocasional en niños sin ninguna inmunodeficiencia aparente. La mayoría de estos pacientes tiene mutaciones en los genes que codifican el receptor del interferón- $\gamma$  (IFNGR) o el receptor de la interleucina 12 (IL-12), o en los que codifican la producción de esta última. Los pacientes con deficiencia completa de IFNGR sufren enfermedad grave y difícil de tratar, mientras que en aquellos en los que la deficiencia de IFNGR es parcial o presentan mutaciones en la vía de la IT-12 es más leve y puede responder a la administración de interferón- $\gamma$  y al tratamiento antimicobacteriano. La osteomielitis multifocal es particularmente frecuente en los sujetos con la mutación IFNGR1 818del4. Está bien documentada la posibilidad de recurrencia incluso años después de un ciclo de tratamiento.

La enfermedad diseminada causada por el complejo *M. avium* es una de las infecciones oportunistas más frecuentes en los pacientes con SIDA, que suele aparecer en fases avanzadas cuando los recuentos de células CD4 son  $<100/\text{mm}^3$ . Es probable que la colonización del tracto respiratorio o del gastrointestinal preceda a la enfermedad diseminada por el complejo *M. avium*, pero los estudios de detección selectiva en las secreciones respiratorias o las muestras de heces no son útiles para predecir la diseminación. La bacteriemia continua de grado alto es usual e infecta a varios órganos, en particular a los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo, la médula ósea y el tracto gastrointestinal. También puede afectar al tiroides, el páncreas, la glándula suprarrenal, el riñón, el músculo y el encéfalo. Los signos y síntomas más frecuentes de infección diseminada por el complejo *M. avium* en los pacientes con SIDA son fiebre, sudoración nocturna, escalofríos, anorexia, pérdida marcada de peso, emaciación, debilidad, adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. Es posible que se produzca ictericia, aumento de los niveles de fosfatasa alcalina, anemia y neutropenia. Mediante estudios de diagnóstico por imagen se suele demostrar un agrandamiento masivo de los ganglios hiliares, mediastínicos, mesentéricos o retroperitoneales. En los niños con SIDA, la supervivencia media es de 5-9 meses después del aislamiento de *M. avium* en alguna muestra corporal.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico diferencial de la linfadenitis por MBNT comprende linfadenitis bacteriana aguda, tuberculosis, enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), mononucleosis, toxoplasmosis, brucelosis, tularemia y neoplasias malignas, en especial linfomas. La prueba cutánea con tuberculina a concentración intermedia (5 unidades de tuberculina) suele ser débilmente positiva, produce una induración de 5-15 mm. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades prepararon una vez antígenos para la prueba cutánea que representan a los diferentes grupos de Runyon de MBNT, tales antígenos ya no están disponibles. La diferenciación entre MBNT y *M. tuberculosis* puede ser difícil, pero los niños con linfadenitis por MBNT suelen tener una reacción a la prueba cutánea de Mantoux con  $<15$  mm de induración, afectación unilateral del ganglio cervical anterior, radiografía de tórax normal y ausencia de historia de exposición a tuberculosis del adulto. Los niños con linfadenitis tuberculosa pueden tener afectación unilateral o bilateral de los ganglios cervicales posteriores, induración a 15 mm en la prueba cutánea de Mantoux, radiografía de tórax anormal e historia de exposición a tuberculosis del adulto. El diagnóstico definitivo requiere escisión de los ganglios afectados para cultivo y estudio histológico. Algunos recomiendan realizar aspiración con aguja fina para el cultivo antes de la escisión para la biopsia.

El diagnóstico de las infecciones cutáneas se basa en el aislamiento de los microorganismos responsables en una muestra de la lesión. El diagnóstico de la infección pulmonar por MBNT es difícil en los niños, puesto que muchas especies de MBNT, entre ellas las constituyentes del complejo *M. avium*, se pueden aislar en las secreciones orales y gástricas de niños sanos. El diagnóstico definitivo exige realizar procedimientos invasivos, como broncoscopia y biopsia pulmonar o endobronquial. Los ácidos micólicos y otros lípidos presentes en la pared celular de las micobacterias les proporcionan la propiedad característica de acidorreistencia con las tinciones de Ziehl-Neelsen o Kinyoun. Las micobacte-

rias se pueden identificar también mediante la tinción de fluorocromo auramina-rodamina. La sensibilidad de estas tinciones para detectar MBNT en muestras tisulares es menor que para *M. tuberculosis*.

Los hemocultivos tienen una sensibilidad del 90-95% en los pacientes con SIDA e infección diseminada. En casi todos los pacientes se puede detectar el complejo *M. avium* dentro de los 7 días siguientes a la inoculación, con el sistema de hemocultivo radiométrico BACTEC. Las sondas de ADN disponibles en el mercado diferencian entre MBNT y *M. tuberculosis*. La identificación de histiocitos que contienen numerosos bacilos ácido-alcohol resistentes en la médula ósea y en las biopsias de otros tejidos proporciona un diagnóstico provisional rápido de infección micobacteriana diseminada.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de las infecciones por MBNT conlleva intervención médica, quirúrgica o ambas (tabla 214-3). El aislamiento de la cepa causal, seguido por pruebas de susceptibilidad, es ideal, puesto que los patrones de susceptibilidad varían. *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. xenopi*, *M. ulcerans* y *M. malmoense* suelen ser susceptibles a algunos fármacos antituberculosos estándar, mientras que *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. scrofulaceum* y el complejo *M. avium* suelen ser resistentes a los mismos, pero tienen susceptibilidad variable a otros antibióticos, como las quinolonas y los macrólidos. La politerapia es esencial para evitar el desarrollo de resistencia.

El tratamiento de elección para la linfadenitis por MBNT es la escisión quirúrgica completa (v. tabla 214-3). Los ganglios deben extirparse mientras son todavía firmes y encapsulados, ya que resulta más difícil cuando se ha producido caseificación extensa, con extensión a los tejidos vecinos, en cuyo caso es más probable que se produzcan complicaciones en forma de daño del nervio facial o infección recurrente. No se aconseja la escisión quirúrgica incompleta, dada la posibilidad de que cause drenaje crónico. Los fármacos antituberculosos estándar tienen poco efecto sobre la linfadenitis por MBNT y no son necesarios si se han extraído los ganglios afectados. Si preocupa la posibilidad de infección por *M. tuberculosis*, se debe administrar tratamiento con isoniácida, rifampicina y piracinamida hasta que los cultivos confirmen la causa, (v. cap. 212). Si no es posible, por algún motivo, usar cirugía para tratar la linfadenitis por MBNT, si la eliminación del tejido infectado es incompleta, si se produce una recidiva o si el drenaje se convierte en crónico, está justificado un ciclo de quimioterapia durante 4-6 meses. Aunque no se han publicado ensayos clínicos controlados, varios informes de casos y series pequeñas han comunicado éxito del tratamiento con quimioterapia, sola o combinada con escisión quirúrgica. Los regímenes terapéuticos empleados con más frecuencia combinan claritromicina o acitromicina con rifabutina o etambutol (v. tabla 214-3).

Las lesiones cutáneas por MBNT suelen cicatrizar de forma espontánea después de la incisión y el drenaje, sin más tratamiento (v. tabla 214-3). *M. marinum* es susceptible a la rifampicina, la amikacina, el etambutol, las sulfamidas, la trimetoprima-sulfametoxazol y la tetraciclina. El tratamiento con una combinación de esos fármacos, en particular rifampicina y etambutol, se puede administrar durante 3-4 meses. No se deben usar corlicoides inyectables. Las infecciones superficiales por *M. fortuitum* o *M. chelonae* se suelen resolver después de la incisión quirúrgica y el drenaje abierto, pero las infecciones de asiento profundo o relacionadas con el catéter exigen eliminación de las líneas centrales infectadas y tratamiento con amikacina parenteral junto con cefoxitina o claritromicina. Las infecciones pulmonares se deben tratar inicialmente con isoniácida, rifampicina y piracinamida, a la espera de la identificación del cultivo y las pruebas de sensibilidad.

Los pacientes con infección diseminada por componentes del complejo *M. avium*, y defectos en la vía de la IL-12 o deficiencia de IFNGR deben tratarse, durante por lo menos 12 meses, con claritromicina o acitromicina combinada con 1 o más fármacos de 2.ª línea (rifabutina, ciprofloxacina, etambutol o una quinolona). Las pruebas de susceptibilidad in vitro son importantes para guiar el tratamiento. Una vez resuelta la enfermedad clínica, se aconseja la profilaxis diaria durante toda la vida con acitromicina o claritromicina, para prevenir la enfermedad recurrente. El uso del tratamiento complementario con interferón dependerá del defecto genético específico.

En adultos con SIDA, la profilaxis diaria con acitromicina, con o sin rifabutina, reduce la incidencia de infección por el complejo *M. avium* en  $>50\%$ . Aunque no se han hecho estudios en pacientes pediátricos, el U.S. Public Health Service recomienda la administración de acitromici-



**TABLA 214-3. Tratamiento de las infecciones por micobacterias no tuberculosas en los niños**

| ORGANISMO                                 | ENFERMEDAD                                | TRATAMIENTO  |
|---|---|--|
| <b>ESPECIES DE CRECIMIENTO LENTO</b>      |   |  |
| Complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) | Linfadenitis                              | Escisión de los ganglios principales; si la escisión es incompleta o la enfermedad recurre, claritromicina o acitromicina más etambutol con rifampicina o rifabutina   |
|   | Infección pulmonar                        | Claritromicina o acitromicina más etambutol con rifampicina o rifabutina (resección pulmonar en algunos pacientes que no responden al tratamiento con fármacos). En la enfermedad grave, con frecuencia se incluye una tanda inicial de amikacina o estreptomicina. Los datos clínicos en adultos apoyan que el tratamiento 3 veces por semana es tan eficaz como el tratamiento diario, con menor toxicidad |
|   | Infecciones pulmonares diseminadas        | Véase el texto   |
| <i>Mycobacterium kansasii</i>             | Infecciones pulmonares                    | Rifampicina más etambutol con isoniacida   |
| <i>Mycobacterium marinum</i>              | Osteomielitis                             | Desbridamiento quirúrgico y tratamiento antimicrobiano prolongado con rifampicina más etambutol con isoniacida.  |
|   | Infección cutánea                         | Ninguno, si menor; para la enfermedad moderada, rifampicina, trimetoprima-sulfametoxazol, claritromicina o doxiciclina*; las lesiones extensas pueden requerir desbridamiento quirúrgico. No son necesarias las pruebas de sensibilidad. Escisión del tejido; rifampicina más estreptomicina están en investigación  |
| <i>Mycobacterium ulcerans</i>             | Infecciones cutáneas y óseas              |  |
| <b>ESPECIES DE CRECIMIENTO RÁPIDO</b>     |   |  |
| Grupo <i>Mycobacterium fortuitum</i>      | Infección cutánea                         | Escisión del tejido; el tratamiento inicial de la enfermedad grave consiste en amikacina más meropenem i.v., seguido de claritromicina, doxiciclina,* o trimetoprima-sulfametoxazol o ciprofloxacino oral, a tenor de las pruebas de sensibilidad in vitro   |
|   | Infección del catéter                     | Retirada del catéter y amikacina más meropenem i.v.; claritromicina, trimetoprima-sulfametoxazol, o ciprofloxacino oral, a tenor de las pruebas de sensibilidad in vitro   |
| <i>Mycobacterium abscessus</i>            | Otitis media                              | Claritromicina más una tanda inicial de amikacina más cefoxitina; puede requerirse el desbridamiento quirúrgico a tenor de las pruebas de sensibilidad in vitro (50% son resistentes a la amikacina)   |
|   | Infección pulmonar (en fibrosis quística) | En la enfermedad grave, claritromicina, amikacina y cefoxitina a tenor de las pruebas de sensibilidad, puede requerirse la resección quirúrgica; buscar el consejo del experto   |
| <i>Mycobacterium chelonae</i>             | Infección del catéter                     | Retirada del catéter y tobramicina (inicialmente) más claritromicina   |
|   | Infección cutánea diseminada              | Tobramicina y meropenem o linezolid (inicialmente) más claritromicina  |

\*No debe administrarse doxiciclina a los niños menores de 8 años, a menos que los beneficios del tratamiento sean mayores que el riesgo de la tinción dental. Sólo el 50% de los aislados de *M. marinum* son sensibles a la doxiciclina.

De The American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.<sup>a</sup> ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics. 2006. pags. 702-703.

na (20 mg/kg una vez a la semana v.o.; máximo: 1.200 mg/dosis) o claritromicina (7,5 mg/kg/dosis cada 12 h v.o.; máximo: 500 mg/dosis) en niños infectados por el VIH con deficiencia inmunitaria significativa definida por el recuento de CD4 (niños >6 años, recuento de CD4 <50/pl; 6 años, recuento de CD4 <75/ul; <1-2 años, recuento de CD4 <500/pl; <1 año, recuento de CD4 <750/pl).

Albright JT, Pransky SM: Nontuberculous mycobacterial infections of the head and neck. *Pediatr Clin North Am* 2003;50:503-514.

Aubry A, Chosidow O, Caumes E, et al: Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection: Clinical features, treatment, and antibiotic susceptibility of causative isolates. *Arch Intern Med* 2002;162:1746-1752.

Centers for Disease Control and Prevention: 2002 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 2002;51(RR-8): 1-60.

Dorman SE, Picard C, Lammas D, et al: Clinical features of dominant and recessive interferon  $\gamma$  receptor 1 deficiencies. *Lancet* 2004;364:2113-2121.

Forslow U, Geborek A, Hjelte, et al: Early chemotherapy for non-tuberculous mycobacterial infections in patients with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2003;92:910-915.

Jogi R, Trying SK: Therapy of nontuberculous mycobacterial infections. *Dermatol Ther* 2004;17:491-498.

Lindeboom JA, Prins JM, Bruijnesteijn van Coppenraet LE, et al: Cervicofacial lymphadenitis in children caused by *Mycobacterium haemophilum*. *J Infect Dis* 2005;41:1569-1575.

Nolt D, Michaels MG, Wald ER: Intrathoracic disease from nontuberculous mycobacteria in children: Two cases and a review of the literature. *Pediatrics* 2003;112:e434-e439.

Pszolla N, Sarkar MR, Strecker W, et al: Buruli ulcer: A systemic disease. *Clin Infect Dis* 2003;37:e78-e82.

Sermet-Gaudelus I, LeBourgeois M, Pierre-Audigier C, et al: *Mycobacterium abscessus* and children with cystic fibrosis. *Emerg Infect Dis* 2003;9: 1587-1591.

Starke JR: Management of nontuberculous mycobacterial cervical adenitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;199:674-675.

## Sección 8 — Infecciones por espiroquetas

### Capítulo 215 ■ Sífilis (*Treponema pallidum*) Parvin Azimi

#### Capítulo 215 Sífilis (*Treponema pallidum*)



**ETIOLOGÍA.** La sífilis es una infección sistémica causada por *Treponema pallidum*, una espiroqueta larga, delicada, enrollada, móvil, con extremos en forma de gancho, que se transmite por contacto sexual o por

estos microorganismos se tiñen mal, su detección en muestras clínicas requiere microscopía en campo oscuro o técnicas de tinción con inmunofluorescencia directa. *T. pallidum* no se puede cultivar in vitro, y se propaga mediante inoculación intratesticular en conejos,

**EPIDEMIOLOGÍA.** En los niños se producen dos formas de sífilis. La sífilis adquirida se transmite casi exclusivamente por contacto sexual. Las vías de transmisión menos frecuentes comprenden transfusión de sangre contaminada o contacto directo con tejidos infectados. Después de un resurgimiento epidémico de la sífilis primaria y secundaria durante la década de 1980 en Estados Unidos, que llegó a su máximo en 1989, la tasa anual disminuye un 90% hasta el año 2000. El número total de ca-

Los de sífilis primaria y secundaria aumentó de nuevo cada año durante 2001-2003. Este incremento se produjo sólo entre varones, especialmente en aquellos que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, y en realidad disminuye entre las mujeres. Las tasas de infección en los Estados Unidos sureños y entre individuos no hispanicos de raza negra permanecen desproporcionadamente elevadas (14,1 vs. 3,1/100.000) y siguen aumentando en los varones.

La sífilis congénita se debe a la transmisión transplacentaria de espiroquetas. Las mujeres con sífilis primaria y secundaria y espiroquetemia tienen mayor probabilidad de transmitir la infección al feto que las mujeres con infección latente. La transmisión se puede producir en cualquier fase del embarazo. La incidencia de infección congénita en los descendientes de las mujeres infectadas no tratadas sigue siendo más alta durante los 4 primeros años después de la adquisición de la infección primaria, en la fase secundaria y la enfermedad latente precoz. Los factores de riesgo asociados con más frecuencia con sífilis congénita son la falta de atención prenatal y el abuso de cocaína, que guarda relación con prostitución, contacto sexual sin protección e intercambio de sexo por drogas, además de la atención prenatal inadecuada y un tratamiento incorrecto de la sífilis durante el embarazo (fig. 215-1).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La sífilis primaria se caracteriza por chancro sífilítico y linfadenitis regional. Entre 2 y 6 semanas después del contagio con *73 pallidum* aparece una pápula indolora en el sitio de la inoculación. La pápula se transforma con rapidez en una úlcera limpia, indolora y con bordes elevados, conocida como **chancro**. El chancro, localizado habitualmente en los genitales, contiene *73 pallidum* viable y es muy contagioso. También se pueden encontrar chancros extragenitales, depende del sitio de la inoculación primaria. En general, los ganglios linfáticos adyacentes están agrandados. El chancro cicatriza de forma espontánea al cabo de 4-6 semanas y deja una cicatriz fina.

Sin tratar, las manifestaciones de sífilis secundaria aparecen 2-10 semanas después de la cicatrización del chancro. Esas manifestaciones están



Figura 215-2. Sífilis secundaria. Máculas palmares de color rosado en un adolescente con sífilis secundaria. (De Weston W'L, Lane AT, Morelli JG: *Color Textbook of Pediatric Dermatology*, 33 ed. St. Louis, Mosby, 2002.)

relacionadas con la espiroquetemia y comprenden exantema maculopapular no pruriginoso, que puede cubrir todo el cuerpo, y que afecta de forma notable a las palmas de las manos y las plantas de los pies (fig. 215-2). También pueden aparecer lesiones pustulosas. En áreas húmedas alrededor del ano y la vagina pueden aparecer **condilomas planos**, que consisten en placas con aspecto verrucoso, de color entre blanco grisáceo y eritematoso, y en las mucosas se pueden encontrar placas blancas, llamadas **manchas mucosas**. Muchas veces existe un **cuadro general de tipo gripal** con febrícula, cefalea, malestar general, anorexia, pérdida de peso, faringitis, mialgias, artralgias, y adenopatías generalizadas. Pueden existir manifestaciones renales, hepáticas y oftalmológicas, así como meningitis, que ocurre en el 30% de los pacientes con sífilis secundaria y se manifiesta con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y elevación de los niveles de proteínas, aunque es posible que no se encuentren síntomas neurológicos. La infección secundaria se convierte en **latente** 1-2 meses después del comienzo del exantema. Durante el primer año de latencia pueden aparecer recidivas con manifestaciones secundarias, en lo que se conoce como **período latente precoz**. Después del 1.º año no se producen recidivas. A continuación se entra en la fase de sífilis tardía, que puede ser asintomática (**latente tardía**) o sintomática (**terciaria**). Durante esta fase pueden comenzar las manifestaciones de la enfermedad terciaria, que incluyen lesiones neurológicas, cardiovasculares y gomatosas. Las lesiones son **granulomas** de la piel y el sistema musculoesquelético, producidas por la reacción de hipersensibilidad tardía del huésped.

**Infección congénita.** La sífilis no tratada durante el embarazo tiene una tasa de transmisión próxima al 100%. El 40% de los lactantes afectados muere en las etapas fetal o perinatal. Entre los supervivientes, las manifestaciones se han dividido tradicionalmente en dos fases, precoz y tardía. Los **signos precoces** aparecen durante los 2 primeros años de vida, mientras que los **signos tardíos** lo hacen de forma gradual durante las dos primeras décadas. Las manifestaciones precoces proceden de espiroquetemia transplacentaria y son análogas las que se producen en la fase secundaria de la sífilis adquirida. Aproximadamente un 66% de los lactantes infectados permanece asintomático en el momento del nacimiento y sólo se identifica la infección mediante detección selectiva prenatal sistemática; sin tratar, los síntomas aparecen al cabo de semanas o meses.

Las primeras manifestaciones de la infección congénita son variadas y afectan a varios sistemas orgánicos (tabla 215-1). Las más frecuentes son hepatoesplenomegalia, ictericia y elevación de los niveles de enzimas hepáticas. Desde el punto de vista histológico, la afectación del hígado comprende estasis biliar, fibrosis y hematomioses extramedular. La lin\* fadenopatía tiende a ser difusa y a resolverse de forma espontánea, aunque pueden persistir algunos ganglios afectados. La anemia hemolítica Coombs negativa es característica. La trombocitopenia se asocia muchas veces con secuestro de plaquetas en un bazo agrandado. Otros signos habituales son osteocondritis y periostitis características (fig. 215-3), y

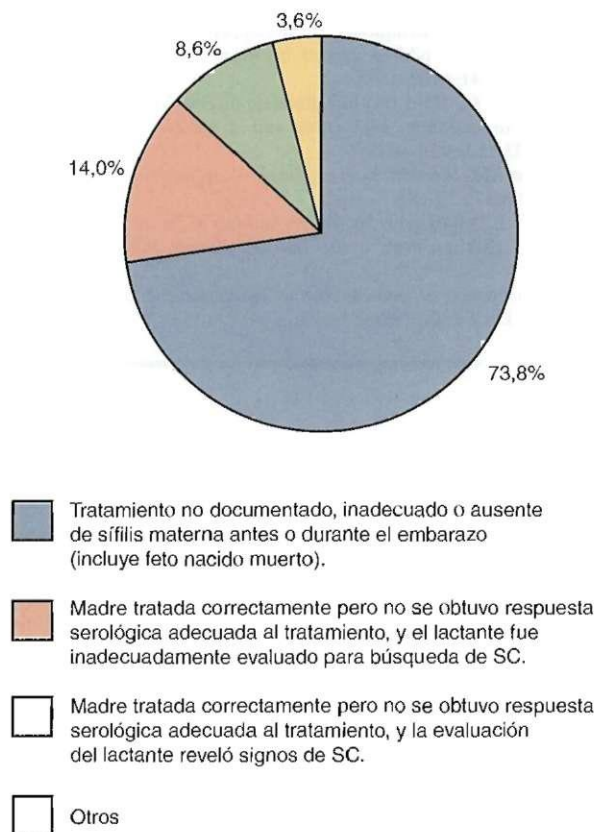


Figura 215-1. Diagnósticos de sífilis congénita (SC)—Estados Unidos, 2002. (De los Centers for Disease Control and Prevention: Primary and secondary syphilis—Estados Unidos, 2002. *MMWR* 2003;52:1117-1120.)

Los de sífilis primaria y secundaria aumentó de nuevo cada año durante 2001-2003. Este incremento se produjo sólo entre varones, especialmente en aquellos que mantienen relaciones sexuales con otros hombres, y en realidad disminuye entre las mujeres. Las tasas de infección en los Estados Unidos sureños y entre individuos no hispanicos de raza negra permanecen desproporcionadamente elevadas (14,1 vs. 3,1/100.000) y siguen aumentando en los varones.

La sífilis congénita se debe a la transmisión transplacentaria de espiroquetas. Las mujeres con sífilis primaria y secundaria y espiroquetemia tienen mayor probabilidad de transmitir la infección al feto que las mujeres con infección latente. La transmisión se puede producir en cualquier fase del embarazo. La incidencia de infección congénita en los descendientes de las mujeres infectadas no tratadas sigue siendo más alta durante los 4 primeros años después de la adquisición de la infección primaria, en la fase secundaria y la enfermedad latente precoz. Los factores de riesgo asociados con más frecuencia con sífilis congénita son la falta de atención prenatal y el abuso de cocaína, que guarda relación con prostitución, contacto sexual sin protección e intercambio de sexo por drogas, además de la atención prenatal inadecuada y un tratamiento incorrecto de la sífilis durante el embarazo (fig. 215-1).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La sífilis primaria se caracteriza por chancro sifilítico y linfadenitis regional. Entre 2 y 6 semanas después del contagio con *T. pallidum* aparece una pápula indolora en el sitio de la inoculación. La pápula se transforma con rapidez en una úlcera limpia, indolora y con bordes elevados, conocida como **chancro**. El chancro, localizado habitualmente en los genitales, contiene *T. pallidum* viable y es muy contagioso. También se pueden encontrar chancros extragenitales, dependiendo del sitio de la inoculación primaria. En general, los ganglios linfáticos adyacentes están agrandados. El chancro cicatriza de forma espontánea al cabo de 4-6 semanas y deja una cicatriz fina.

Sin tratar, las manifestaciones de sífilis secundaria aparecen 2-10 semanas después de la cicatrización del chancro. Esas manifestaciones están

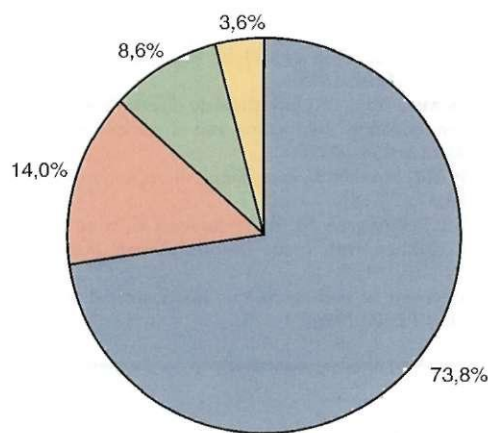


Figura 215-2. Sífilis secundaria. Máculas palmares de color rosado en un adolescente con sífilis secundaria. (De Weston WL, Lane AT, Morelli JG: *Color Textbook of Pediatric Dermatology*, 3.ª ed. St. Louis, Mosby, 2002.)

relacionadas con la espiroquetemia y comprenden exantema maculopapular no pruriginoso, que puede cubrir todo el cuerpo, y que afecta de forma notable a las palmas de las manos y las plantas de los pies (fig. 215-2). También pueden aparecer lesiones pustulosas. En áreas húmedas alrededor del ano y la vagina pueden aparecer **condilomas planos**, que consisten en placas con aspecto verrucoso, de color entre blanco grisáceo y eritematoso, y en las mucosas se pueden encontrar placas blancas, llamadas **manchas mucosas**. Muchas veces existe un **cuadro general de tipo gripal** con febrícula, cefalea, malestar general, anorexia, pérdida de peso, faringitis, mialgias, artralgias, y adenopatías generalizadas. Pueden existir manifestaciones renales, hepáticas y oftalmológicas, así como meningitis, que ocurre en el 30% de los pacientes con sífilis secundaria y se manifiesta con pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y elevación de los niveles de proteínas, aunque es posible que no se encuentren síntomas neurológicos. La infección secundaria se convierte en **latente** 1-2 meses después del comienzo del exantema. Durante el primer año de latencia pueden aparecer recidivas con manifestaciones secundarias, en lo que se conoce como **período latente precoz**. Después del 1.º año no se producen recidivas. A continuación se entra en la fase de sífilis tardía, que puede ser asintomática (**latente tardía**) o sintomática (**terciaria**). Durante esta fase pueden comenzar las manifestaciones de la enfermedad terciaria, que incluyen lesiones neurológicas, cardiovasculares y gomatosas. Las lesiones son granulomas de la piel y el sistema musculoesquelético, producidas por la reacción de hipersensibilidad tardía del huésped.

**Infección congénita.** La sífilis no tratada durante el embarazo tiene una tasa de transmisión próxima al 100%. El 40% de los lactantes afectados muere en las etapas fetal o perinatal. Entre los supervivientes, las manifestaciones se han dividido tradicionalmente en dos fases, precoz y tardía. Los **signos precoces** aparecen durante los 2 primeros años de vida, mientras que los **signos tardíos** lo hacen de forma gradual durante las dos primeras décadas. Las manifestaciones precoces proceden de espiroquetemia transplacentaria y son análogas a las que se producen en la fase secundaria de la sífilis adquirida. Aproximadamente un 66% de los lactantes infectados permanece asintomático en el momento del nacimiento y sólo se identifica la infección mediante detección selectiva prenatal sistemática; sin tratar, los síntomas aparecen al cabo de semanas o meses.

Las primeras manifestaciones de la infección congénita son variadas y afectan a varios sistemas orgánicos (tabla 215-1). Las más frecuentes son hepatoesplenomegalia, ictericia y elevación de los niveles de enzimas hepáticas. Desde el punto de vista histológico, la afectación del hígado comprende estasis biliar, fibrosis y hematopoyesis extramedular. La linfadenopatía tiende a ser difusa y a resolverse de forma espontánea, aunque pueden persistir algunos ganglios afectados. La anemia hemolítica Coombs negativa es característica. La trombocitopenia se asocia muchas veces con secuestro de plaquetas en un bazo agrandado. Otros signos habituales son osteocondritis y periostitis características (fig. 215-3), y



- ☒ Tratamiento no documentado, inadecuado o ausente de sífilis materna antes o durante el embarazo (incluye feto nacido muerto).
- ☐ Madre tratada correctamente pero no se obtuvo respuesta serológica adecuada al tratamiento, y el lactante fue inadecuadamente evaluado para búsqueda de SC.
- ☐ Madre tratada correctamente pero no se obtuvo respuesta serológica adecuada al tratamiento, y la evaluación del lactante reveló signos de SC.
- ☐ Otros

Figura 215-1. Diagnósticos de sífilis congénita (SC)—Estados Unidos, 2002. (De los Centers for Disease Control and Prevention: Primary and secondary syphilis—Estados Unidos, 2002. *MMWR* 2003;52:1117-1120.)



**TABLA 215-1. Claves que sugieren el diagnóstico de sífilis congénita\***

| CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO  | SIGNOS CLÍNICOS   |
|--|---|
| Sífilis primaria no tratada en la madre  | Osteocondritis, periostitis   |
| Sífilis latente no tratada en la madre   | Romadizo, rinitis hemorrágica   |
| Madre no tratada que ha tenido contacto con un sífilítico conocido durante el embarazo | Condilomas planos   |
| Madre tratada de sífilis durante el embarazo con un fármaco distinto de la penicilina  | Lesiones bullosas, exantema palmar/plantar  |
| Madre tratada de sífilis durante el embarazo sin seguimiento hasta el parto            | Manchas mucosas   |
|  | Hepatomegalia, esplenomegalia   |
|  | Ictericia   |
|  | Anasarca fetal no inmunitaria   |
|  | Linfadenopatía generalizada   |
|  | Signos en el sistema nervioso central; recuento sanguíneo elevado o proteínas elevadas en líquido cefalorraquídeo |
|  | Anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia  |
|  | Neumonías   |
|  | Síndrome nefrótico  |
|  | Villitis o vasculitis placentaria (aumento no explicado del tamaño de la placenta)                                |
|  | Retraso del crecimiento intrauterino  |

\*En orden decreciente de confianza diagnóstica.

De Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds.): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 6.<sup>a</sup> ed. Filadelfia, Elsevier/Saunders, 2006, pág. 556.



Figura 215-3. Osteocondritis y periostitis en un neonato con sífilis congénita.

exantema mucocutáneo (fig. 215-4), con lesiones eritematosas maculopapulares o bullosas seguidas por descamación, que afecta a las manos y los pies. Las manchas mucosas, la rinitis (romadizo) y los condilomas (fig. 215-5) son manifestaciones muy típicas de la afectación de las mucosas en la sífilis congénita. Es frecuente que la infección afecte a los huesos y en las radiografías se observan múltiples lesiones de osteocondritis en las muñecas, los codos, los tobillos y las rodillas, periostitis de los huesos largos y, rara vez, del cráneo. La osteocondritis es dolorosa y muchas veces provoca irritabilidad y negación a mover la extremidad afectada (seudoparálisis de Parrot). También se pueden observar anomalías del sistema nervioso central (SNC), retraso del crecimiento, coriorretinitis, nefritis y síndrome nefrótico. Entre las manifestaciones clínicas de la afectación renal se incluyen hipertensión, hematuria, proteinuria, hipoproteinemia, hipercolesterolemia e hipocomplementemia. Parecen guardar relación con el depósito glomerular de complejos inmunológicos circulantes. Las manifestaciones clínicas menos frecuentes de la sífilis congénita precoz comprenden gastroenteritis, peritonitis, pancreatitis, neumonía, afectación ocular (glaucoma y coriorretinitis), hidropesía no inmunológica y masas testiculares.

Las manifestaciones tardías se deben a inflamación crónica de los huesos, los dientes y el SNC. Los cambios esqueléticos por periostitis persistente o recurrente y el consiguiente engrosamiento del hueso com-

prenden abombamiento frontal, prominencia ósea de la frente (frente olímpica), engrosamiento unilateral o bilateral del tercio esternoclavicular de la clavícula (signo clavicular o de Higouménaki), arqueamiento anterior de la porción media de la tibia (tibia en sable) y escápula escafoide, con una convexidad a lo largo de su borde medial. Las anomalías dentales son frecuentes e incluyen los dientes de Hutchinson (fig. 215-6), en los que los incisivos centrales superiores tienen forma de estaca o tonel y brotan durante el sexto año de vida; esmalte anómalo, con una muesca en la superficie de mordida; y molares en mora, primeros molares inferiores (6 años) anómalos, con superficie de mordida pequeña y un número excesivo de cúspides. Los defectos en la forma-

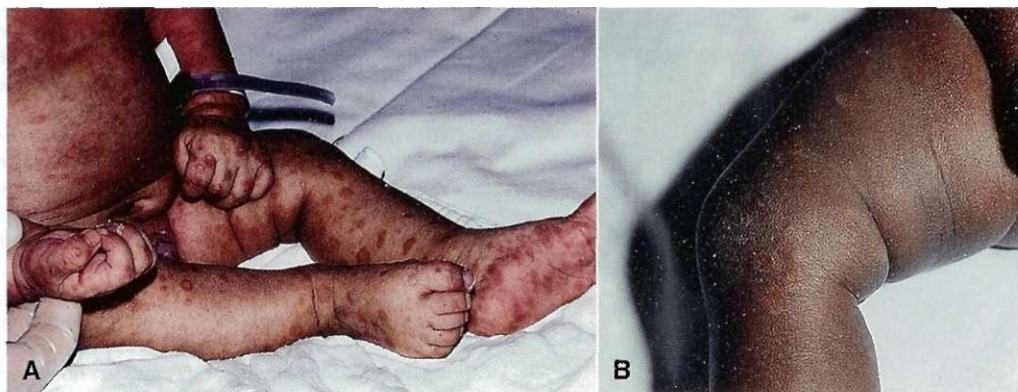


Figura 215-4. Placas papuloescamosas en 2 lactantes con sífilis. (De Eichenfeld LF, Frieden IJ, Esterly NB [eds.]: *Textbook of Neonatal Dermatology*. Filadelfia, WB Saunders, 2001, pág. 196.)





Figura 215-5. Condilomas planos perianales. (De Karthikeyan K, Thappa DM: Early congenital syphilis in the new millennium. *Pediatr Dermatol* 2002;19: 275-276.)

ción del esmalte conducen a caries repetidas y, en último término, a la destrucción del diente.

La nariz en silla de montar (fig. 215-7), una depresión de la raíz nasal, es un resultado de la rinitis sífilítica que destruye el hueso y el cartílago adyacentes. La perforación del tabique nasal puede ser una anomalía asociada. Las *rágades* son cicatrices lineales que se extienden a modo de radios desde fisuras mucocutáneas previas, de la boca, el ano y los genitales. La *paresia juvenil*, una infección meningovascular latente infrecuente, es típica durante la adolescencia y produce cambios de comportamiento, convulsiones focales o pérdida de función intelectual. La *tabes juvenil*, con afectación de la médula espinal y cardiovascular (aortitis), es muy rara.

Otras manifestaciones tardías de sífilis congenita pueden representar un fenómeno de hipersensibilidad. Entre ellas se incluyen queratitis intersticial unilateral o bilateral con síntomas como fotofobia intensa y lagrimeo, seguidas al cabo de semanas o meses por opacificación corneal y ceguera completa. Las manifestaciones oculares menos frecuentes comprenden coroiditis, retinitis, oclusión vascular y atrofia óptica. La sordera por afectación del VIII par puede ser unilateral o bilateral, aparece a cualquier edad, se presenta inicialmente con vértigo y pérdida de audición de los tonos altos y progresa hasta la sordera permanente. La *articulación de Clutton* representa una sinovitis unilateral o bilateral con afectación de las extremidades inferiores (por lo general de la rodilla), que se presenta como una tumefacción articular indolora que contiene líquido sinovial estéril; suele remitir de forma espontánea después de un período de varias semanas. Los gomas de los tejidos blandos (idénticos a los de la enfermedad adquirida) y la hemoglobinuria paroxística por frío son fenómenos de hipersensibilidad raros.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de sífilis primaria se confirma cuando se demuestra la presencia de *T. pallidum* mediante microscopía en campo oscuro o por detección de anticuerpos anti-*T. pallidum* por inmunofluo-

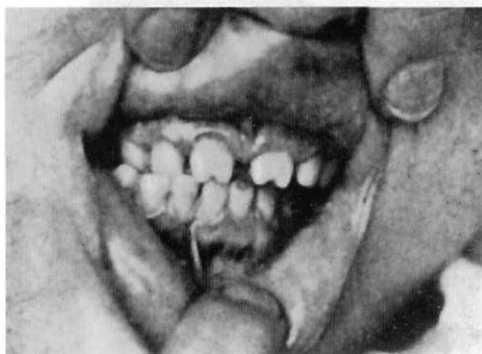


Figura 215-6. Dientes de Hutchinson como manifestación tardía de la sífilis congenita.

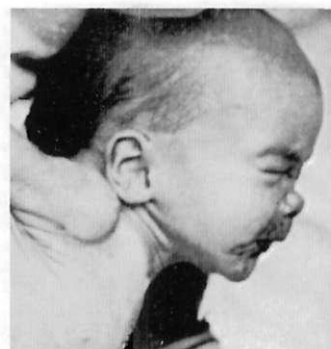


Figura 215-7. Nariz en silla de montar en un neonato con sífilis congenita.

rescencia directa en muestras de lesiones cutáneas, placenta u ombligo. Las pruebas de laboratorio basadas en la amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no están todavía disponibles comercialmente. Las pruebas serológicas siguen siendo el principal medio para el diagnóstico de sífilis.

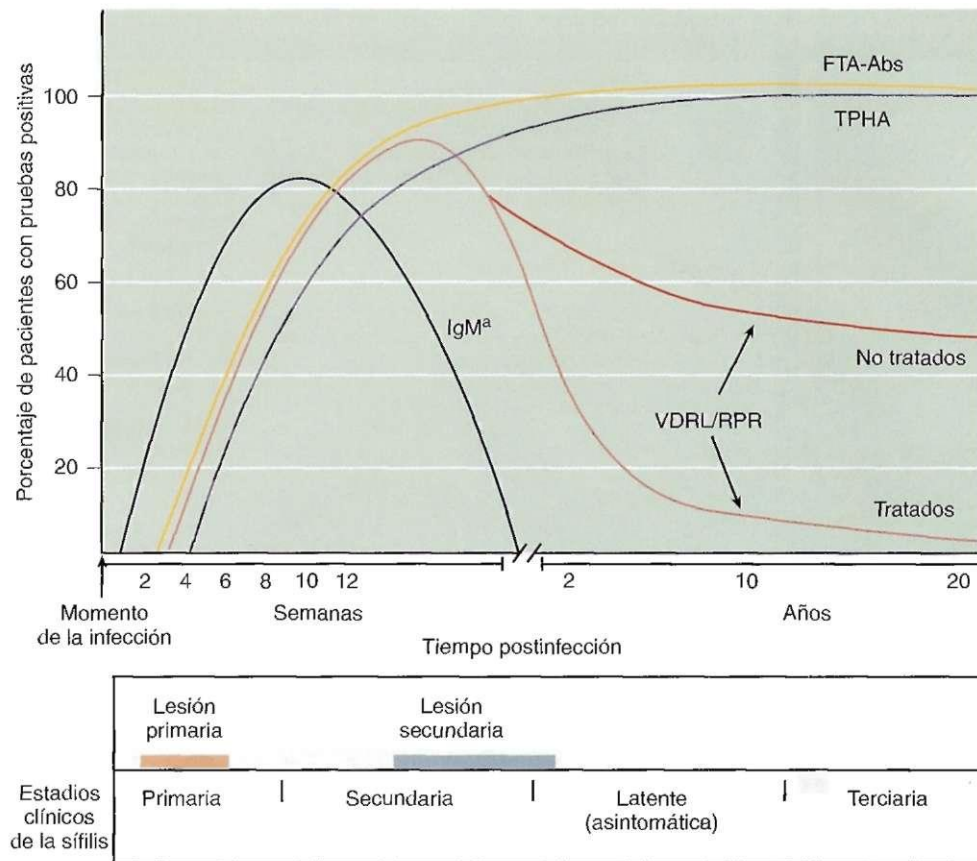
Las pruebas no treponémicas, el VDRL (del inglés Venereal Disease Research Laboratory) y la reagin plasmática rápida (RPR) detectan anticuerpos frente a antígenos fosfolípidos de la superficie del treponema que tienen reacciones cruzadas con antígenos cardiolipina de los mamíferos. Estas pruebas son muy sensibles al inicio de la infección. Los resultados cuantitativos de estas pruebas no treponémicas tienden a guardar relación con la actividad de la enfermedad y, por tanto, son útiles para la detección selectiva. Los títulos aumentan durante la enfermedad activa, incluidos el fracaso terapéutico o la reinfección, y disminuyen con tratamiento adecuado (fig. 215-8). Las pruebas no treponémicas se suelen negativizar dentro del primer año de aplicación de un tratamiento adecuado para la sífilis primaria y dentro de los 2 primeros años con tratamiento adecuado para la enfermedad secundaria. En la infección congénita, estas pruebas se hacen negativas a los pocos meses de tratamiento correcto. Ciertas enfermedades, como las autoinmunitarias, pueden producir falsos positivos en la prueba VDRL en suero (pero no en el LCR), aunque estos falsos positivos son ahora mucho menos frecuentes por la utilización de antígeno cardiolipina-lectina-colesterol purificado. El embarazo no produce por sí mismo un resultado falso positivo en el VDRL, y por tanto todas las pruebas serológicas maternas positivas para sífilis, con independencia del título, requieren investigación concienzuda. Títulos excesivamente elevados del VDRL pueden dar un resultado falsamente negativo a menos que se diluya la muestra (efecto prozona).

Las pruebas treponémicas, que miden los niveles de anticuerpos específicos frente a *T. pallidum*, comprenden la prueba de la hemaglutinación de *T. pallidum* (TPHA), la de absorción de anticuerpos fluorescentes contra los treponemas (FTA-ABS) y la aglutinación de partículas contra *T. pallidum* (TPPA). Estas pruebas se usan para confirmar los resultados positivos de las no treponémicas. Los títulos de anticuerpos contra los treponemas se hacen positivos poco después de la infección inicial y se suelen mantener así durante toda la vida, incluso con tratamiento adecuado (v. fig. 215-8). Estos títulos de anticuerpos no se correlacionan con la actividad de la enfermedad y no se cuantifican. Son útiles para el diagnóstico inicial de sífilis y para identificar los resultados falsos positivos de las pruebas no treponémicas, pero su utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento y las posibles reinfecciones es limitada.

Existe una pequeña reactividad cruzada de las pruebas de anticuerpos antitreponémicos con los gérmenes causantes de la enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), frambesia o pian (*T. pertenue*), sífilis endémica (*T. pallidum* subespecie *endemicum*) y pinta (*T. carateum*). En EE.UU. sólo se encuentran sífilis venérea (*T. pallidum*) y enfermedad de Lyme. Para esta última las pruebas no treponémicas (VDRL, RPR) son uniformemente negativas.

Se fían desarrollados pruebas para detectar anticuerpos consistentes en inmunoglobulina M (IgM), entre ellas el FTA-ABS 19S-IgM, un EIA de captura de IgM. Sin embargo, estas pruebas no están universalmente disponibles, excepto a través de laboratorios de referencia.

Los anticuerpos IgG maternos transferidos al feto pueden inducir confusión a la hora de interpretar las pruebas serológicas no treponémi-



\*IgM por ELISA o FTA-ABS o inmunotransferencia

Figura 215-8. Párrones típicos de la respuesta serológica en pacientes con sífilis. FTA-Abs, Prueba de absorción de anticuerpos fluorescentes contra los treponemas (fluorescent treponemal antibody absorption test); RPR, prueba de la reagína plasmática rápida TPHA, prueba de la hemaglutinación de *Treponema pallidum*; VDRL, prueba del Venereal Disease Research Laboratory. (De Peeling RW, Ye H; Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: An overview. *Bull WHO* 2004;82:439-446.).

cas y treponémicas en recién nacidos. La adquisición pasiva de anticuerpos se puede sospechar cuando los títulos en el neonato son al menos 4 veces menores (es decir, 2 tubos de dilución) que el título materno. Esto se puede verificar por el descenso gradual de los títulos en el lactante, hasta que dejan de detectarse a los 3-6 meses de edad.

El diagnóstico de neurosífilis se establece por la demostración de pleocitosis y de un aumento de proteínas en LCR, y por la positividad del VDRL en LCR junto con síntomas neurológicos. La prueba VDRL en LCR es muy específica de neurosífilis, pero relativamente insensible (22-69%).

La microscopía en campo oscuro de raspados de lesiones primarias o de lesiones congénitas o secundarias puede revelar la presencia de *T. pallidum*, con frecuencia cuando la serología todavía no es positiva, sin embargo esta técnica no suele estar disponible en la práctica clínica, como tampoco lo está la prueba de contagiosidad en conejos, que se usa para medir la sensibilidad de las pruebas de investigación como la PCR y el Western blot. El examen de la placenta mediante técnicas macroscópicas y microscópicas puede ser útil para el diagnóstico de la sífilis congénita. Las placentas desproporcionadamente grandes se caracterizan desde el punto de vista histológico por villitis proliferativa focal, arteritis endovascular y perivascular e inmadurez focal o difusa de las vellosidades placentarias.

**Sífilis congénita.** Los lactantes sintomáticos deben ser evaluados (v. tabla 215-1) y tratados de forma concienzuda. Los lactantes asintomáticos considerados en riesgo de sífilis congénita, debido a que sus madres presentan positividad a las pruebas serológicas no treponémicas y treponémicas, deben evaluarse si: 1) el tratamiento materno fue inadecuado, desconocido o no se ha documentado, 2) la madre recibió tratamiento  $\leq 30$  días antes del parto, 3) la madre se trató con eritromicina u otros fármacos distintos de la penicilina o 4) los títulos maternos observados en las pruebas no treponémicas no disminuyeron lo suficiente como para demostrar la curación (al menos 4 veces). Si el tratamiento materno fue adecuado y se administró  $>1$  mes antes del parto, la positividad de las pruebas no treponémicas en el lactante representa transferencia pasiva de anticuerpos maternos y no es necesario tratar al recién nacido, aunque se deben hacer pruebas serológicas de seguimiento. Si la evaluación de la madre fuera incompleta, se asume que el hijo está infectado y requiere tratamiento (tabla 215-2).

El diagnóstico de neurosífilis en recién nacidos con infección sífilítica es difícil, debido a la escasa sensibilidad del VDRL en LCR en este grupo de edad y a la ausencia de anomalías en el LCR. Un resultado positivo del VDRL en el LCR de recién nacidos justifica el tratamiento para neurosífilis, a pesar de que tal positividad podría reflejar la transferencia pasiva de anticuerpos desde el suero. Y lo que es más importante, en la actualidad se acepta que todos los lactantes con diagnóstico presuntivo de sífilis congénita deben tratarse con regímenes eficaces para la neurosífilis, debido a que no es posible excluirla con certeza.

A los lactantes con enfermedad probada o muy probable, o con hallazgos anómalos en la exploración, se les debe realizar una completa evaluación que incluya pruebas serológicas (RPR o VDRL), recuento sanguíneo completo con fórmula leucocitaria y cifra de plaquetas, radiografías de huesos largos, exploración oftalmológica, potenciales evocados auditivos, y otras pruebas que pudieran estar indicadas. En los lac-

**TABLA 215-2. Tratamiento recomendado de los neonatos (≤4 semanas de vida) con sífilis confirmada o probable**

| SITUACIÓN CLÍNICA   | EVALUACIÓN  | TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO*   |
|---|---|---|
| Enfermedad confirmada o altamente probable <sup>1</sup>   | Análisis del LCR para VDRL, celularidad, y proteínas<br>RFS y recuento de plaquetas<br>Otras pruebas si estuvieran indicadas (p. ej., Rx de huesos largos, pruebas de función hepática, examen oftalmológico) | Penicilina G acuosa cristalina, 100.000-150.000 U/kg/día administradas en forma de 50.000 U/kg/dosis i.v. cada 12 horas durante los primeros 7 días de vida y después cada 8 horas durante un total de 10 días<br><b>0</b><br>Penicilina G procaina <sup>2</sup> , 50.000 U/kg/día i.m. en dosis única durante 10 días  |
| Exploración normal y título de pruebas no treponémicas en suero igual o <4 veces del título materno:  |   |   |
| 1a) (i) Madre no o inadecuadamente tratada o no tiene tratamiento documentado; (ii) madre tratada con eritromicina o con otro régimen sin penicilina; (iii) la madre recibió tratamiento <4 semanas antes del parto | Análisis del LCR para VDRL, celularidad, y proteínas<br>Recuento y fórmula sanguínea y recuento de plaquetas<br>Radiografía de huesos largos  | Penicilina G acuosa cristalina i.v. durante 10 días <sup>3</sup><br><b>0</b><br>Penicilina G procaina <sup>2</sup> , 50.000 U/kg/día i.m. en dosis única durante 10 días <sup>4</sup><br><b>0</b><br>Penicilina G benzatina, 50.000 U/kg i.m. en dosis única <sup>5</sup><br>Seguimiento clínico y serológico, y Penicilina G benzatina, 50.000 U/kg i.m. en dosis única <sup>6</sup><br>Ninguna <sup>7</sup> |
| 2) (i) Tratamiento materno adecuado >4 semanas antes del parto; (ii) la madre no tiene evidencia de reinfección o recaída   | Ninguna   |   |
| 3) Tratamiento adecuado antes del embarazo y título de pruebas no treponémicas de la madre permanecen bajos y estables durante el embarazo y el parto   | Ninguna   |   |

\*Si se pierde >1 día de tratamiento, se debe iniciar de nuevo todo el esquema.  
<sup>1</sup>Exploración anómala, el título cuantitativo de la prueba no treponémica en suero es 4 veces mayor que el título de la madre, o hay un resultado positivo del campo oscuro, de la inmunofluorescencia en Kwik-test(s) corporal(es).  
<sup>2</sup>Penicilina G benzatina y penicilina G procaina están aprobadas sólo para administración i.m.  
<sup>3</sup>No es necesaria una evaluación completa (análisis del LCR, radiografías óseas, recuento y fórmula sanguínea) si se administran 10 días de tratamiento parenteral pero puede ser útil para apoyar un diagnóstico de sífilis congénita. Si se usa una dosis única de penicilina G benzatina, entonces el lactante debe ser sometido a una evaluación completa cuyos resultados deben ser normales y se debe asegurar el seguimiento. Si cualquier parte de la evaluación es anómala o no puede realizarse, o si el análisis del LCR no es interpretable, será necesario administrar un curso de penicilina durante 10 días.  
<sup>4</sup>Algunos expertos prefieren no tratar al lactante sino realizar un estrecho seguimiento serológico.  
<sup>5</sup>Algunos expertos prefieren con penicilina G benzatina, 50.000 U/kg, en una única inyección i.m. cuando no se asegura la posibilidad de seguimiento.  
<sup>6</sup>De la American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.<sup>a</sup> ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 638.  
<sup>7</sup>LCR, Líquido cefalorraquídeo; RFS, recuento completo y fórmula sanguínea; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory (test).

tantes con un resultado positivo del VDRL o del RPR pero exploración normal, y cuyas madres hayan recibido un tratamiento inadecuado, no es necesaria una evaluación más amplia si se administra tratamiento parenteral durante 10 días.

TRATAMIENTO. *72 pallidum* es muy sensible a la penicilina y no existen indicios de aparición de resistencia a ese antibiótico. La penicilina sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de la sífilis (v. tabla 215-2 y tabla 215-3). Se necesita una concentración de penicilina de 0,018 ug/ml

**TABLA 215-3. Tratamiento recomendado de la sífilis para personas >4 semanas de vida**

|   | NIÑOS  | ADULTOS   |
|---|--|---|
| Sífilis congénita   | Penicilina G cristalina acuosa, 200.000-300.000 U/kg/día i.v. administrada en 50.000 U/kg cada 4-6 horas durante 10 días <sup>1</sup>  |   |
| Sífilis primaria, secundaria, y latente precoz <sup>2</sup>                   | Penicilina G benzatina <sup>3</sup> , 50.000 U/kg i.m. hasta la dosis del adulto de 2, 4 millones U en dosis única   | Penicilina G benzatina, 2,4 millones U i.m. en dosis única<br><b>0</b><br>Si <i>alergia a penicilina y no gestante</i> , doxiciclina, 100 mg v.o. dos veces al día durante 14 días<br><b>0</b><br>Tetraciclina, 500 mg v.o. 4 veces al día durante 14 días  |
| Sífilis latente tardía <sup>4</sup> o sífilis latente de duración desconocida | Penicilina G benzatina, 50.000 U/kg i.m. hasta la dosis del adulto de 2, 4 millones U, administrados en 3 dosis únicas a intervalos de 1 semana (total 150.000 U/kg hasta la dosis del adulto de 7,2 millones U) | Penicilina G benzatina, 7,2 millones U en total, administrados en 3 dosis de 2,4 millones U i.m. a intervalos de 1 semana<br><b>0</b><br>Si <i>alergia a penicilina y no gestante</i> , doxiciclina, 100 mg v.o. dos veces al día durante 4 semanas<br><b>0</b><br>Tetraciclina, 500 mg v.o. 4 veces al día durante 4 semanas |
| Terciaria   |  | Penicilina G benzatina, 7,2 millones U en total, administrados en 3 dosis de 2,4 millones U i.m. a intervalos de 1 semana<br>Si <i>alergia a penicilina y no gestante, igual que en la sífilis latente tardía</i>   |
| Neurosífilis <sup>5</sup>   | Penicilina G cristalina acuosa, 200.000 a 300.000 U/kg/día, administradas cada 4-6 horas durante 10-14 días en dosis que no excedan la dosis del adulto  | Penicilina G cristalina acuosa, 18-24 millones U/día, administrados en dosis de 3-4 millones U i.v. cada 4 horas durante 10-14 días <sup>6</sup><br><br>Penicilina G procaina <sup>7</sup> , 2,4 millones U i.m. una vez al día MÁS probenecid, 500 mg v.o. 4 veces al día, ambos durante 10-14 días <sup>8</sup>             |

\*Si el enfermo no presenta manifestaciones clínicas de enfermedad, el LCR es normal, y el VDRL del LCR es negativo, algunos expertos recomiendan administrar hasta 3 dosis semanales de penicilina G benzatina 50.000 U/kg i.m. Algunos expertos también sugieren administrar a estos enfermos una dosis única de penicilina G benzatina, 50.000 U/kg i.m. al finalizar el curso de 10 días de penicilina acuosa i.v.  
<sup>1</sup>La sífilis latente precoz se define como aquella adquirida en el año anterior.  
<sup>2</sup>Penicilina G benzatina y penicilina G procaina están aprobadas sólo para administración i.m.  
<sup>3</sup>La sífilis latente tardía se define como de más de 1 año de duración.  
<sup>4</sup>Los enfermos alérgicos a penicilina deben ser desensibilizados.  
<sup>5</sup>Algunos expertos administran penicilina G benzatina, 2,4 millones U i.m. una vez por semana hasta 3 semanas tras la finalización de estos regímenes de tratamiento para la neurosífilis.  
<sup>6</sup>De la American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.<sup>a</sup> ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 640.  
<sup>7</sup>LCR, Líquido cefalorraquídeo; VDRL, Venereal Disease Research Laboratory (test).

(0,03 U/ml) para asegurar la muerte de las espiroquetas en el suero y el LCR. Aunque se dispone de regímenes con otros fármacos para los pacientes alérgicos a la penicilina, la desensibilización seguida por tratamiento estándar con penicilina representa la estrategia más fiable. En el 15-20% de todos los pacientes con sífilis adquirida o congénita tratados con penicilina se produce una reacción febril sistémica aguda, la denominada reacción de Jarish-Herxheimer, que no constituye una indicación para suspender la administración de penicilina.

**Sífilis adquirida.** Las formas primaria, secundaria y latente precoz se tratan con una sola dosis de penicilina G benzatina (50.000 unidades/kg i.m., máximo 2,4 millones de unidades). Los pacientes sin neurosífilis alérgicos a la penicilina, y en el caso de mujeres, no embarazadas, pueden tratarse con doxiciclina (100 mg v.o. dos veces al día durante 2 semanas) o tetraciclina (500 mg v.o. cuatro veces al día durante 2 semanas).

Cuando la sífilis coexiste con infección por VIH aumenta el riesgo de complicaciones neurológicas y resultan más frecuentes los fracasos terapéuticos. Las guías de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades recomiendan el mismo tratamiento para la sífilis primaria y secundaria que en los individuos sin infección por VIH, aunque algunos expertos recomiendan tres dosis semanales de penicilina G benzatina. En los pacientes con VIH y sífilis latente tardía o latente de duración desconocida, antes del tratamiento se debe evaluar el LCR en busca de signos de neurosífilis.

Las parejas sexuales de personas infectadas en cualquier fase de la enfermedad deben ser evaluadas y tratadas. Aquellas personas expuestas al contagio <90 días antes del diagnóstico de una pareja sexual, deben ser tratadas tanto si tienen un resultado serológico positivo como si no se dispone de pruebas serológicas. Además, se debe realizar un seguimiento serológico de los individuos tratados, con el fin de establecer la eficacia del tratamiento, y realizar también a todos los enfermos las pruebas pertinentes para detección de otras enfermedades de transmisión sexual, entre ellas infección por VIH.

**Sífilis durante el embarazo.** El tratamiento está indicado cuando los hallazgos clínicos o serológicos sugieren infección activa o cuando no se puede excluir con certeza el diagnóstico de sífilis activa. Las pacientes deben tratarse con la pauta de penicilina adecuada para la fase de la sífilis. Las mujeres que han sido adecuadamente tratadas en el pasado no requieren tratamiento adicional, a menos que la serología cuantitativa sugiera evidencia de reinfección (aumento al cuadruplo del título). Durante el embarazo no se deben administrar doxiciclina ni tetraciclina, y la eritromicina no proporciona tratamiento eficaz, de la infección fetal. Las enfermas gestantes que sean alérgicas a la penicilina deben ser desensibilizadas y tratadas con penicilina.

**Sífilis congénita.** El tratamiento adecuado de la madre debe eliminar el riesgo de sífilis congénita. Debe realizarse un seguimiento a todos los hijos de madres con sífilis hasta que la serología no treponémica sea negativa. Debe tratarse al lactante si existe cualquier tipo de incertidumbre sobre la adecuación del tratamiento materno.

La sífilis congénita se trata con penicilina G acuosa (100.000-150.000 U/kg/24 h, divididas cada 12 h i.v. durante la 1.ª semana de vida, y cada 8 h más adelante) o penicilina G procaína (50.000 U/kg i.m. una vez al día) administrada durante 10 días. Se consiguen concentraciones más altas de penicilina en el LCR de lactantes tratados con penicilina G acuosa intravenosa que en los tratados con penicilina procaína intramuscular. Ambos regímenes se siguen considerando adecuados para tratar la sífilis congénita. Se deben hacer serologías de seguimiento en los lactantes tratados, para confirmar la disminución de los títulos de anticuerpos no treponémicos. En un neonato asintomático con riesgo muy escaso y cuya madre fue tratada adecuadamente, sin evidencia de recaída ni de reinfección, pero con un título bajo y estable del VDRL, no es necesaria más evaluación. Algunos especialistas consideran necesario tratar a esos lactantes con una única dosis de penicilina G benzatina 50.000 U/kg i.m.

**PREVENCIÓN.** Está indicado realizar pruebas serológicas en cualquier momento en las personas con lesiones sospechosas, historia de contacto

sexual reciente con un individuo con sífilis o diagnóstico de otras enfermedades de transmisión sexual, entre ellas la infección por VIH.

**Sífilis congénita.** La detección selectiva prenatal sistemática para sífilis sigue siendo el factor más importante para identificar a los lactantes con riesgo de presentar esta enfermedad y en EE.UU. es un requisito legal al comienzo de la atención prenatal. En las mujeres embarazadas sin atención prenatal óptima, la detección selectiva serológica para sífilis debe realizarse en el momento de conocer el embarazo. En cualquier mujer que tenga un parto de feto muerto con >20 semanas de edad gestacional se deben hacer pruebas para sífilis. En las comunidades y las poblaciones con prevalencia elevada de esta enfermedad y en las pacientes con riesgo alto se deben realizar pruebas en por lo menos otras 2 ocasiones: al comienzo del 3.º trimestre (28 semanas) y en el parto. Es posible que aquellas con riesgo alto deban evaluarse con una frecuencia todavía mayor, mensualmente o, si la atención prenatal es inconsistente, en cada visita médica, puesto que pueden experimentar infecciones repetidas durante la gestación o reinfección al final del embarazo.

Ningún recién nacido debe salir del hospital sin que se haya determinado la situación serológica materna por lo menos una vez durante el embarazo. En las regiones donde se realiza detección selectiva para sífilis en los recién nacidos se deben conocer los resultados serológicos, tanto de la madre como del hijo, antes del alta. Se prefiere la prueba en el suero materno a la realizada en la sangre del cordón o en el suero del lactante, puesto que en éste los títulos suelen ser más bajos e incluso negativos si la madre se infectó al final del embarazo.

- Azimi PH, Janner D, Berne P, et al: Concentrations of procaine and aqueous penicillin in the cerebrospinal fluid of infants treated for congenital syphilis. *J Pediatr* 1994;124:649-653.
- Beck-Sague C, Alexander ER: Párrafo de benzathine penicillin G treatment in early congenital syphilis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:1061-1064.
- Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002;51(RR-6):1-80.
- Centers for Disease Control and Prevention: Primary and secondary syphilis—United States, 2002. *MMWR* 2003;51:1117-1120.
- Centers for Disease Control and Prevention: Congenital syphilis—United States, 2002. *MMWR* 2004;53:716-719.
- Centers for Disease Control and Prevention: *Sexually transmitted disease surveillance, 2003*. Atlanta, GA, U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2004.
- Centers for Disease Control and Prevention: Primary and secondary syphilis—United States, 2003-2004. *MMWR* 2006;55:269-272.
- French P: Syphilis. *BMJ* 2007;334:143-147.
- Hall CS, Klausner JD, Bolan GA: Managing syphilis in the HIV-infected patient. *Curr Infect Dis Rep* 2004;6:72-81.
- Hook II EW, Peeling RW: Syphilis control—a continuing challenge. *N Engl J Med* 2004;351:122-124.
- Karrhikeyan K, Thappa DM: Early congenital syphilis in the new millennium. *Pediatr Dermatol* 2002;19:275-277.
- Moyer VA, Schneider V, Yetnan R, et al: Contribution of long-bone radiographs to the management of congenital syphilis in the newborn infant. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:353-357.
- Peeling RW, Ye H: Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: An overview. *Bull WHO* 2004;82:439-446.
- Riedner G, Rusizoka M, Todd J, et al: Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005;353:1236-1244.
- Sison CG, Ostrea Jr EM, Reyes MP, et al: The resurgence of congenital syphilis. A cocaine-related problem. *J Pediatr* 1997;130:289-292.
- Wicher K, Horowitz HW, Wicher V: Laboratory methods of diagnosis of syphilis for the beginning of the third millennium. *Microbes Infect* 1999;1:1035-1049.
- Zenker PN, Berman SM: Congenital syphilis. Trends and recommendations for evaluation and management. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:516-522.



## Capítulo 216 ■ Infecciones treponémicas no venéreas

### Parvin Azimi

Las treponemosis no venéreas -la frambesia (o pian), el bejel (o sífilis endémica) y la piula- están causadas por diferentes subespecies de *Treponema pallidum* y se dan en áreas tropicales y subtropicales. Los agentes causales de las treponemosis no venéreas -*Treponema pertenue*, *Treponema pallidum* subespecie *endemicum*, y *Treponema carateum*- no pueden ser diferenciados de *T. pallidum* por pruebas serológicas o morfológicas. Estas enfermedades se caracterizan por un curso clínico recidivante y una destacada afectación cutánea. La penicilina sigue siendo el tratamiento de elección para la sífilis y las infecciones treponémicas no venéreas.

### 216.1 • PIAN O FRAMBESIA (*TREPONEMA PERTENUE*)

El pian o frambesia es una infección contagiosa recurrente crónica, que afecta a la piel y a las estructuras óseas, está causada por la espiroqueta *T. pertenue*, que es idéntica a *T. pallidum* tanto por microscopía como por pruebas serológicas. Casi todos los casos se producen en niños de países tropicales y subtropicales. Según las áreas geográficas, se conoce también como «parangi» o «bouba». Un alto porcentaje de la población está infectado en las áreas endémicas.

*T. pertenue* se transmite por contacto directo con una lesión infectada por medio de una abrasión cutánea o una laceración. La transmisión se ve facilitada por las condiciones de hacinamiento y mala higiene personal en áreas de selva pluvial de todo el mundo. La lesión papular inicial, la «buba madre» aparece 2-8 semanas después de la inoculación y más tarde se transforma en un papiloma elevado, similar a una frambuesa, acompañado a menudo con una adenopatía regional. La cicatrización de la buba madre deja una cicatriz hipopigmentada. Las lesiones secundarias pueden surgir en cualquier zona del cuerpo, antes o después de la curación de la buba madre, y pueden ir acompañadas de linfadenopatía, anorexia y malestar general. Las lesiones ulceradas están cubiertas por exudados que contienen treponemas. Las lesiones secundarias curan sin dejar cicatrices. Durante los 5 años siguientes a la lesión primaria es frecuente la aparición de lesiones recidivantes.

Las lesiones se suelen asociar con dolor óseo secundario a periostitis u osteomielitis subyacente, especialmente en los dedos, la nariz y la tibia. El período inicial de actividad clínica va seguido por un período de latencia que dura 5-10 años. Más tarde aparecen lesiones terciarias, durante la pubertad, con frecuencia solitarias y destructivas, que se presentan como papilomas dolorosos en las manos y los pies, ulceraciones cutáneas gomosas u osteítis. Es frecuente que haya destrucción y deformación de los huesos, así como nodulos yuxtaarticulares, despigmentación e hiperqueratosis dolorosas («bubas secas») en las palmas de las manos y las plantas de los pies.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad, en una zona endémica. La confirmación del diagnóstico se realiza por detección de los treponemas mediante examen en campo oscuro de las lesiones cutáneas y por pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada.

El tratamiento de la frambesia consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones U i.m.), tanto para el caso índice como para los contactos. Los pacientes alérgicos a este fármaco pueden tratarse con eritromicina, doxiciclina, o tetraciclina a las mismas dosis que se emplean para la sífilis venérea (v. cap. 215). Este tratamiento cura las lesiones de frambesia activa, las convierte en no contagiosas y previene las recidivas. La erradicación de esta enfermedad en las áreas endémicas se puede obtener mediante el tratamiento de toda la población con penicilina.

### 216.2 • BEJEL (SÍFILIS ENDÉMICA; *TREPONEMA PALLIDUM* SUBESPECIE *ENDEMICUM*)

El bejel, o sífilis endémica, afecta a los niños de remotas comunidades rurales que viven en condiciones de mala higiene. Al contrario que la frambesia, el bejel puede aparecer también en climas templados, así como en los secos y cálidos. La infección por *T. pallidum* subespecie *endemicum* sigue a la penetración de la espiroqueta a través de la piel que ha sufrido un traumatismo o de las mucosas. En las infecciones experimentales, tras un período de incubación de 3 semanas se forma una pápula primaria en el punto de inoculación. En las infecciones en seres humanos casi nunca se ve la lesión primaria.

Las manifestaciones clínicas de la fase secundaria se limitan a la piel y las mucosas, y consisten en manchas mucosas muy contagiosas y lesiones similares a condilomas en las zonas húmedas del cuerpo, en especial en las axilas y el ano. Esas lesiones mucocutáneas se resuelven de forma espontánea a lo largo de varios meses, aunque son frecuentes las recidivas. La fase secundaria se sigue de un período de latencia variable, antes del bejel tardío o terciario. Las complicaciones tardías son idénticas a las de la frambesia y comprenden la formación de gomas en la piel, el tejido subcutáneo y el hueso, que conducen a ulceraciones destructivas dolorosas, tumefacción y deformidad.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en un área endémica y se confirma por detección de los treponemas mediante examen en campo oscuro de las lesiones cutáneas y por pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada.

La diferenciación con la sífilis venérea es muy difícil en una zona endémica. El bejel se distingue por la ausencia de chancro primario, y la falla de afectación del sistema nervioso central y del sistema cardiovascular durante la fase tardía.

El tratamiento de la infección consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones U i.m.). La infección tardía se trata con 3 inyecciones de la misma dosis separadas por intervalos de 7 días. Los pacientes alérgicos a la penicilina pueden recibir eritromicina o tetraciclina.

### 216.3 • PINTA (*TREPONEMA CARATEUM*)

La pinta es una infección crónica no venérea causada por *Treponema carateum*, una espiroqueta morfológica y serológicamente indistinguible de otros treponemas humanos. La enfermedad es endémica en México, América Central, América del Sur y algunas islas de las Antillas. La infección sigue a la inoculación directa del treponema a través de la piel erosionada. Después de un período de incubación variable, de días, aparece la lesión primaria en el sitio de inoculación, como una pequeña pápula eritematosa asintomática, que recuerda a la psoriasis o el eccema localizado. Los ganglios linfáticos regionales a menudo están agrandados. Se pueden ver espiroquetas en el examen con campo oscuro de los raspados cutáneos o de biopsias de los ganglios linfáticos afectados. Después de un período de agrandamiento, la lesión primaria desaparece y aparecen las lesiones secundarias en 6-8 meses, que consisten en pequeñas máculas y pápulas localizadas en la cara, el cuero cabelludo y otras regiones expuestas del cuerpo. Estas lesiones pigmentadas son escamosas y no pruriginosas y pueden confluir para formar grandes elevaciones similares a placas, que recuerdan a la soriasis. En la fase tardía se desarrollan lesiones atroncas y despigmentadas sobre las manos, las muñecas, los tobillos, los pies, la cara y el cuero cabelludo. La hiperqueratosis de las palmas de las manos y las plantas de los pies es infrecuente.

El diagnóstico se basa en las características manifestaciones clínicas de la enfermedad en un área endémica y se confirma por detección de los treponemas mediante examen en campo oscuro de las lesiones cutáneas y por pruebas serológicas para sífilis, tanto treponémicas como no treponémicas, que son positivas por reactividad cruzada.

El tratamiento consiste en una sola dosis de penicilina G benzatina (1,2 millones U i.m.). La tetraciclina y la eritromicina proporcionan alternativas para los pacientes alérgicos a la penicilina. Para reducir y eli-

minar la enfermedad son necesarias campañas de tratamiento y de mejora de las condiciones de vida.

Antal GM, Lukehart SA, Meheus AZ: The endemic treponematoses. *Microbes Infect* 2002;4:83-94.

Koff AB, Rosen T: Nonvenereal treponematoses: Yaws, endemic syphilis, and pinta. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:519-535.

Scolnik D, Aronson L, Lovinsky R, et al: Efficacy of a targeted, oral-penicillin-based yaws control program among children living in rural South America. *Clin Infect Dis* 2003;36:1232-1238.

## Capítulo 217 ■ *Leptospira* Parvin Azimi

**ETIOLOGÍA.** La leptospirosis se debe a espiroquetas del género *Leptospira* y es la zoonosis más difundida en el mundo. Las leptospirosis son bacterias aerobias, con 6-20  $\mu$ m de longitud y 0,1  $\mu$ m de ancho, y un gancho terminal en uno o en ambos extremos. Se pueden ver mediante examen en campo oscuro y con tinción de plata y pueden cultivarse en medios líquidos; durante el aislamiento primario el crecimiento es lento y puede requerir hasta 13 semanas. Históricamente las leptospirosis patógenas se han clasificado como una sola especie, *Leptospira interrogans*, que incluye >200 serovariedades distintas, útiles para la caracterización epidemiológica. Las leptospirosis no patógenas se han clasificado como *Leptospira biflexa*, de la que existen >60 serovariedades. Las más de 200 serovariedades patógenas se dividen en 23 serogrupos. Una misma serovariedad puede producir distintos síndromes y un mismo síndrome clínico puede estar causado por diversos serotipos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La leptospirosis es una zoonosis de distribución mundial y la mayoría de los casos humanos se produce en países subdesarrollados tropicales y subtropicales. Las leptospirosis infectan a muchas especies de animales domésticos y salvajes, entre ellos los animales de compañía, el ganado, aves, peces y reptiles. La rata constituye la principal fuente de infección humana. Entre los demás reservorios animales importantes se incluyen perros, gatos, vacas y diversas especies salvajes. La infección animal varía entre inaparente y fatal. Una vez infectados, los ani-

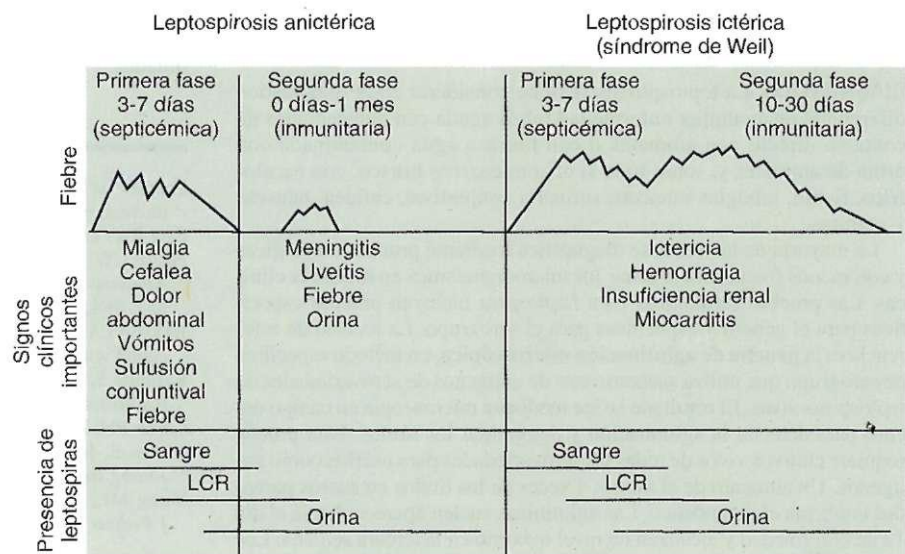
males excretan espiroquetas en la orina durante un período de tiempo prolongado. La supervivencia de las leptospirosis fuera del huésped animal depende del contenido de humedad, la temperatura y el pH del suelo o el agua en el que están depositadas. En todo el mundo, la mayoría de los casos en humanos se deben a contacto laboral con agua o tierra contaminadas por orina de rata. Los grupos laborales con una incidencia alta de leptospirosis comprenden trabajadores agrícolas, personas expuestas a inundaciones por razón de su trabajo, veterinarios, empleados de mataderos, inspectores de carnes, controladores de roedores, operarios de laboratorio y empleados en otras ocupaciones que requieren contacto con animales. En EE.UU., el principal reservorio animal es el perro y el contacto con espiroquetas se suele correlacionar con actividades recreativas que conllevan el contacto con tierra o agua contaminadas durante los meses de verano. Se ha descrito transmisión por medio de agua contaminada, mordeduras de animales y, rara vez, directamente de persona a persona.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** Las leptospirosis entran en el huésped humano a través de abrasiones y cortes de la piel o por las mucosas. Después de la penetración circulan en el torrente sanguíneo y se diseminan por todos los órganos del cuerpo. La lesión primaria causada por las leptospirosis es el daño del revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos pequeños, con la consiguiente alteración isquémica del hígado, los linones, las meninges y los músculos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El espectro de síntomas de la leptospirosis humana oscila desde la infección asintomática hasta un síndrome grave de disfunción multiorgánica que conlleva una mortalidad elevada. La presentación clínica es bifásica. Después de un período de incubación de 7-12 días comienza la fase septicémica inicial, durante la que es posible aislar leptospirosis en la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y otros tejidos. Los síntomas iniciales duran 2-7 días y pueden dar paso a un período breve de bienestar antes del inicio de la fase sintomática o fase inmunitaria. Esta fase, denominada también leptospirúrica, se caracteriza por la aparición de anticuerpos circulantes, desaparición de los microorganismos en la sangre y el LCR, y desarrollo de síntomas y signos adicionales relacionados con la localización de las leptospirosis en los tejidos. A pesar de la presencia de anticuerpos circulantes, las leptospirosis pueden persistir en el riñón, la orina y el humor acuoso. La fase inmunitaria puede durar varias semanas.

La mayoría de los casos de leptospirosis humana son subclínicos o muy leves, y la infección inaparente es habitual en los grupos laborales de alto riesgo, como los labradores y sus familiares. La infección sintomática se puede presentar como una enfermedad febril aguda con síntomas y signos inespecíficos (70%), como meningitis aséptica (20%) o como disfunción hepatorenal (10%). El comienzo suele ser súbito y la enfermedad tiende a seguir un curso bifásico (fig. 217-1).

Figura 217-1. Fases de la leptospirosis anictérica e icterica. Relación entre los signos clínicos y la presencia de leptospirosis en los líquidos corporales. (Reproducida con autorización de Feigin RD, Anderson DC: Human leptospirosis. *CRC Crit Rev Clin Lab Sci* 1975; 5:413-67. Copyright CRC Press, Inc., Boca Raton, FL.)



**Leptospirosis anictérica.** El comienzo de la fase septicémica es brusco, con fiebre, escalofríos, letargo, cefalea intensa, malestar general, vómitos y mialgias marcadas, con frecuencia incapacitantes. Algunos pacientes presentan bradicardia e hipotensión, pero el colapso circulatorio es poco frecuente. Otros signos físicos incluyen hipersensibilidad muscular extrema, más prominente en las extremidades inferiores, columna lumbosacra y abdomen. También pueden existir sufusiones conjuntivales con fotofobia y dolor orbitario (en ausencia de quemosis y exudado purulento), adenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia. En el 10% de los casos aparece un exantema transitorio, de una duración <24 horas, compuesto habitualmente por maculopápulas eritematosas en el tronco, pero que también puede ser urticarial, petequeal, purpúrico o con descamación. Las manifestaciones menos frecuentes comprenden faringitis, neumonitis, artritis, carditis, colecistitis y orquitis. La 2.ª fase, o fase inmunitaria, puede seguir a un breve interludio asintomático, y se caracteriza por reaparición de la fiebre y meningitis. A pesar de los perfiles anormales del LCR en el 80% de los niños afectados, sólo el 50% presenta manifestaciones meníngeas. Las anomalías del LCR comprenden aumento modesto de la presión, pleocitosis con leucocitos polimorfonucleares al inicio, seguidos por predominio mononuclear y que rara vez supera las 500 células/mm<sup>3</sup>, concentración de proteínas normal o ligeramente elevada y cifras normales de glucosa. La encefalitis, las neuropatías craneales y periféricas, el edema de papila y las parálisis son poco habituales. Durante esta fase es posible la aparición de uveitis, que puede ser unilateral o bilateral, en general tiene carácter autolimitado y rara vez conduce a trastorno visual permanente. Los síntomas atribuibles al sistema nervioso central se resuelven de forma espontánea al cabo de alrededor de 1 semana y la mortalidad es casi nula.

**Leptospirosis icterica (síndrome de Weil).** Esta forma grave de leptospirosis ocurre en <10% de los casos y es menos frecuente en niños, mientras que lo es más después de los 30 años de edad. Las manifestaciones iniciales son similares a las descritas para la leptospirosis anictérica, a excepción de la fase inmunitaria que se caracteriza por datos clínicos y analíticos de disfunción hepática y renal. En los casos fulminantes se producen también fenómenos hemorrágicos y colapso cardiovascular. Las anomalías hepáticas comprenden dolor en hipocondrio derecho, hepatomegalia, hipercolemia directa e indirecta y elevación modesta de las concentraciones séricas de las enzimas hepáticas. La ictericia no es el resultado de la necrosis hepatocelular y la función hepática se suele normalizar después de la recuperación. Las manifestaciones renales son frecuentes; todos los pacientes presentan resultados anómalos en el análisis de orina (hematuria, proteinuria y cilindraría) y la azoemia es habitual, muchas veces asociada con oliguria o anuria. En el 16-40% de los casos se produce insuficiencia renal aguda, que representa la principal causa de muerte. En el 90% de los pacientes existen anomalías electrocardiográficas, pero la insuficiencia cardíaca congestiva es infrecuente. Las manifestaciones hemorrágicas resultan raras, pero cuando existen pueden incluir epistaxis, hemoptisis y hemorragias gastrointestinal y suprarrenal. En >50% de los casos se produce trombocitopenia, con carácter transitorio, y no se debe a coagulación intravascular diseminada. La tasa de mortalidad es del 5-15%.

**DIAGNOSTICO.** La leptospirosis se debe considerar en el diagnóstico diferencial de cualquier enfermedad febril aguda con antecedentes de contacto directo con animales o con tierra o agua contaminada con orina de animales y, sobre todo si el comienzo es brusco, con escalofríos, fiebre, mialgias intensas, sufusión conjuntival, cefalea, náuseas y vómitos.

La mayoría de las veces se diagnostica mediante pruebas serológicas y con menos frecuencia al aislar los microorganismos en muestras clínicas. Las pruebas serológicas para *Leptospira* incluyen pruebas específicas para el género y específicas para el serogrupo. La técnica de referencia es la prueba de aglutinación microscópica, un método específico de serogrupo que utiliza suspensiones de antígenos de serovariedades de leptospirosis vivas. El resultado se lee mediante microscopía en campo oscuro para detectar la aglutinación y determinar los títulos. Esta prueba requiere cultivos vivos de todas las serovariedades para usarlos como antígenos. Un aumento de al menos 4 veces de los títulos en sueros pareados confirma el diagnóstico. Las aglutininas suelen aparecer hacia el día 12 de enfermedad y alcanzan un nivel máximo en la tercera semana. Los títulos bajos pueden persistir durante años. En alrededor del 10% de las

personas infectadas las aglutininas no se pueden detectar, presumiblemente debido a que con los antisueros disponibles no se identifican todos los serotipos de *Leptospira*. Una adaptación de la prueba de aglutinación utiliza antígenos de microorganismos muertos o formalinizados; los títulos son ligeramente más bajos y se producen más reacciones cruzadas. También se han desarrollado métodos de enzoinmunoanálisis (EIA), entre ellos una prueba de enzoinmunotransferencia (dot-EIA) específica para inmunoglobulina M.

La tinción argéntica de Warthin-Starry, la reacción en cadena de la polimerasa, y los métodos inmunofluorescentes e inmunohistoquímicos permiten la identificación de las leptospirosis en tejidos o líquidos corporales infectados. También se puede demostrar la presencia de espiroquetas mediante microscopía con contraste de fase o en campo oscuro, aunque son métodos poco sensibles.

A diferencia de otras espiroquetas patógenas, las leptospirosis se cultivan con facilidad en medios comercializados que contengan albúmina sérica de conejo o de oveja y ácidos grasos de cadena larga. Se recomienda realizar hemocultivos repetidos durante la 1.ª semana de infección, con inóculos de sangre muy pequeños. Se utiliza un inóculo pequeño (es decir, 1 gota de sangre en 5 ml de medio) para minimizar los factores inhibidores del crecimiento. Las leptospirosis se pueden aislar en la sangre o el LCR durante los 10 primeros días de enfermedad, y en la orina después de 2 semanas. En las muestras clínicas su número es pequeño y la tasa de crecimiento es lenta; las leptospirosis se pueden ver al cabo de varios días, aunque es posible que los cultivos no se hagan positivos hasta transcurridos 2-4 meses.

**TRATAMIENTO.** A pesar de la sensibilidad in vitro de *Leptospira* a la penicilina y la tetraciclina, y de la eficacia de esos antibióticos para tratar la infección experimental, su efectividad en la leptospirosis humana sigue siendo controvertida. Al parecer, la iniciación del tratamiento antes del séptimo día de enfermedad suele abreviar el curso clínico y disminuir la gravedad de la infección; por tanto, se debe instituir el tratamiento con penicilina o tetraciclina (en niños mayores de 9 años) tan pronto como se sospeche el diagnóstico. Se recomienda administrar penicilina G parenteral (6-8 millones U/m<sup>2</sup>/día, divididas en dosis cada 4 h i.v., durante 7 días) y la tetraciclina (10-20 mg/kg/día, divididos en dosis cada 6 h v.o. o i.v. durante 7 días) se reserva como alternativa para los pacientes alérgicos a la penicilina. La amoxicilina oral es una posible alternativa de tratamiento para niños <9 años de edad.

**PREVENCIÓN.** La prevención de la leptospirosis humana se ve facilitada por las medidas de control de roedores y evitando el contacto con agua y tierra contaminadas. Se ha recomendado la inmunización del ganado y los animales de compañía como medio para eliminar los reservorios animales. Las personas con riesgo de exposición laboral deben utilizar vestimentas protectoras. En personal norteamericano destinado en los trópicos se ha realizado prevención de la leptospirosis mediante la administración profiláctica de doxiciclina (200 mg v.o. una vez a la semana). Esa pauta también puede ser eficaz para los viajeros que permanecen en una zona con endemia intensa durante períodos de tiempo limitados.

Centers for Disease Control and Prevention: Leptospirosis after flooding of a university campus—Hawaii, 2004. *MMWR* 2006;55:125-127.

Farr RW: Leptospirosis. *Clin Infect Dis* 1995;21:1-8.

Heath CW Jr, Alexander AD, Galton MM: Leptospirosis in the United States. Analysis of 483 cases in man, 1949-1961. *N Engl J Med* 1965;273:857-864.

Jackson LA, Kaufmann AF, Adams WG, et al: Outbreak of leptospirosis associated with swimming. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:48-54.

Karande S, Bhatt M, Kelkar A, et al: An observational study to detect leptospirosis in Mumbai, India, 2000. *Arch Dis Child* 2003;88:1070-1075.

Levett PN: Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:296-326.

Meites E, Jay MT, Deresinski S, et al: Reemerging leptospirosis, California. *Emerg Infect Dis* 2004;10:406-408.

Wong ML, Kaplan S, Dunkle LM, et al: Leptospirosis: A childhood disease. *J Pediatr* 1977;90:532-537.



## Capítulo 218 ■ Fiebre recurrente (*Borrelia*)

### Parvin Azimi

**ETIOLOGÍA.** La fiebre recurrente es una infección que se transmite a través de artrópodos y se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre. Está causada por espiroquetas del género *Borrelia*, un microorganismo delicado con distribución mundial, que se transmite a los seres humanos mediante piojos o garrapatas.

La fiebre recurrente epidémica, o fiebre transmitida por piojos, se debe a *Borrelia recurrentis* y se transmite de persona a persona por *Pediculus humanus*, el piojo del cuerpo humano. Una vez que el piojo ha ingerido sangre infectada, las espiroquetas penetran en el intestino medio del artrópodo, emigran a la hemolinfa, se multiplican dentro de ella y permanecen viables durante toda su vida que llega ser de varias semanas. La infección humana se produce cuando se aplasta al piojo al rascarse, lo que facilita la entrada de la hemolinfa infectada a través de la piel erosionada.

La fiebre recurrente endémica, o fiebre transmitida por garrapatas, está causada por varias especies de *Borrelia* y se transmite a los seres humanos a través de garrapatas *Ornithodoros*. *Borrelia hermsii* y *Borrelia turicatae* son las especies habituales del oeste de EE.UU., mientras que *Borrelia duttoni* constituye la principal causa de enfermedad en México y América Central. Después de la ingestión de sangre infectada, las espiroquetas invaden todos los tejidos del huésped artrópodo, entre ellos las glándulas salivares y el tracto reproductor, lo que permite el paso transovárico de las espiroquetas y perpetúa la infección de las sucesivas generaciones de artrópodos. La infección humana ocurre cuando la garrapata libera la saliva, el líquido coxal o los excrementos mientras se alimenta, lo que permite la penetración de las espiroquetas a través de la piel y las mucosas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La fiebre recurrente transmitida por piojos tiende a ocurrir en forma de epidemias, con frecuencia en asociación con el tifus. Las epidemias guardan relación con guerras, pobreza, hambre y mala higiene personal. Esta forma de fiebre recurrente es más frecuente durante el invierno. El principal foco endémico de la enfermedad radica en las zonas montañosas de Etiopía.

Las garrapatas del género *Ornithodoros* que transmiten la fiebre recurrente endémica están distribuidas por todo el mundo, incluyendo el oeste de EE.UU., prefieren terrenos cálidos, húmedos y de gran altura y se encuentran en madrigueras de roedores, cuevas y otros sitios de anidamiento (fig. 218-1). Los roedores son los reservorios principales. Las garrapatas infectadas obtienen acceso a las moradas humanas sobre el huésped roedor. El contacto humano pasa desapercibido con frecuencia, puesto que estas garrapatas blandas, a diferencia de las duras que se adhieren y se alimentan durante días, sólo se alimentan por la noche, producen una picadura indolora y se desprenden de inmediato después de un período de alimentación breve.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** La naturaleza cíclica de la fiebre recurrente se explica por la capacidad de los microorganismos *Borrelia* para experimentar variación antigénica continua (fase). Múltiples variantes evolucionan de forma simultánea durante la primera recaída y I de los tipos se convierte en predominante. Las espiroquetas aisladas durante el episodio febril primario son antigénicamente diferentes de las recuperadas en una recaída subsiguiente. Durante los episodios febriles, las espiroquetas entran en el torrente sanguíneo, inducen el desarrollo de anticuerpos específicos del tipo inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) y experimentan aglutinación, inmovilización, lisis y fagocitosis. Durante la remisión, las espiroquetas *Borrelia* pueden permanecer en el torrente sanguíneo, aunque la espiroquetemia es insuficiente para producir síntomas. El número de recaídas en los pacientes no tratados depende del número de variantes antigénicas de la cepa infecciosa.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La fiebre recurrente se caracteriza por períodos de fiebre de 2-9 días de duración, separados por períodos afebriles de 2-7 días. La enfermedad, transmitida por piojos, tiene un período de incubación más largo y cursa con intervalos de pirexia, recidiva febril y remisión más prolongados que los de la enfermedad transmitida por garra-

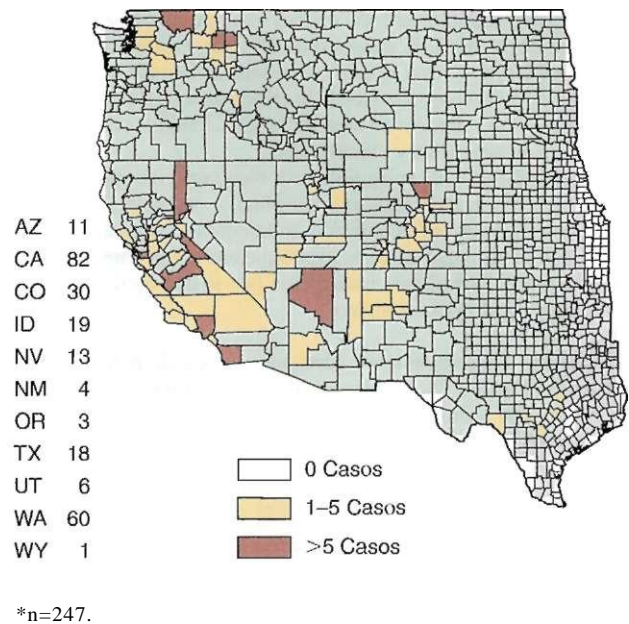


Figura 218-1. Número de casos de fiebre recurrente por garrapatas en 1990-2000. (Centers for Disease Control and Prevention: Tickborne relapsing fever outbreak after a family gathering—New Mexico, Agosto 2002. *MVWR* 2003;52: 809-812.)

patas. El período de incubación de esta última suele ser de 7 días, con un abanico de 2-18 días. Ambas formas de fiebre recurrente se asocian con comienzo súbito de fiebre elevada, letargo, cefalea, fotofobia, náuseas, vómitos, mialgias y artralgias. Alas adelante pueden aparecer otros síntomas, entre ellos dolor abdominal, tos productiva y dificultad respiratoria leve. Se observan manifestaciones hemorrágicas como epistaxis, hemoptisis, hematuria y hematemesis. Puede aparecer un exantema difuso, eritematoso, macular o petequeal sobre el tronco y los hombros, más habitual en la fiebre transmitida por piojos (25%), ocurre casi exclusivamente hacia el final del episodio febril primario, y permanece durante 1-2 días. También es posible que se produzca linfadenopatía, neumonía y esplenomegalia. La hipersensibilidad hepática asociada con hepatomegalia es un signo frecuente y la mitad de los niños afectados presenta ictericia. Las manifestaciones del sistema nervioso central pueden representar la característica principal de las recidivas tardías en la enfermedad transmitida por garrapatas; entre ellas se incluyen letargo, estupor, meningismo, convulsiones, neuritis periférica, defectos neurológicos focales y parálisis de pares craneales. Los signos graves comprenden miocarditis, insuficiencia hepática y coagulopatía intravascular diseminada.

El período sintomático inicial suele terminar a los 2-9 días, con una crisis marcada por diaforesis brusca, hipotermia, hipotensión, bradicardia, debilidad muscular profunda y prostración. En los pacientes no tratados, la primera recidiva ocurre al cabo de 1 semana, seguida después por habitualmente 3, y en algunos casos hasta 10 recaídas; en cada recidiva subsiguiente, los síntomas son más leves y breves y se prolonga el período de remisión afebril.

**DIAGNOSTICO.** Se diagnostica mediante demostración de la presencia de espiroquetas en muestras de sangre, en extensión fina o en gota gruesa, teñidas con colorante de Giemsa o de Wright, y por hemocultivo. Durante las remisiones afebriles no se encuentran espiroquetas en sangre. Las pruebas serológicas, como un inmunoanálisis enzimático o un Western blot no están estandarizadas y no suelen estar disponibles. La enfermedad transmitida por garrapatas produce reacción cruzada serológica con otras espiroquetas, entre ellas *Borrelia burgdorferi*, causante de la enfermedad de Lyme.

**TRATAMIENTO.** La tetraciclina oral o parenteral es el fármaco de elección para tratar la fiebre recurrente transmitida tanto por piojos como por garrapatas. Para los niños >8 años de edad y los adultos jóvenes se acón-



seja administrar tetraciclina (500 mg/6 h v.o.) durante 10 días. El tratamiento con dosis única de tetraciclina (500 mg v.o.) o eritromicina es eficaz en los adultos, pero se tiene experiencia limitada en niños. Para los enfermos <8 años se recomienda la eritromicina (50 mg/kg/día, divididos cada 6 h v.o.) durante un total de 10 días. También es eficaz la administración de penicilina y cloranfenicol.

La resolución de cada episodio febril, bien por crisis natural o como consecuencia del tratamiento antimicrobiano, se suele acompañar al cabo de unas 2 horas por la reacción de Jarish-Herxheimer, que guarda relación con la eliminación de la espiroquetemia. Los intentos de controlar esta reacción mediante tratamiento previo con corticoides o anti-*pié*ricos han tenido éxito limitado.

**PRONÓSTICO.** Con tratamiento adecuado, la tasa de mortalidad de la fiebre recurrente es <5%. La mayoría de los pacientes se recupera de su enfermedad, con o sin tratamiento, después de la aparición de anticuerpos contra las borrelias, que aglutinan, matan u opsonizan las espiroquetas.

**PREVENCIÓN.** No se dispone de vacuna. El control de la enfermedad requiere evitar o eliminar los vectores artrópodos. En las epidemias de la enfermedad transmitida por piojos, una buena higiene personal y el despioje de las personas, las viviendas y los vestidos con insecticidas comerciales puede prevenir la diseminación. El riesgo de la enfermedad transmitida por garrapatas se puede minimizar en las áreas endémicas, si se eliminan los roedores de las viviendas. La administración profiláctica de doxiciclina durante 4 días tras una mordedura de garrapata puede prevenir la aparición de fiebre recurrente por *Borrelia persica*.

Butler TC: Relapsing fever: New lessons about antibiotic action. *Ann Intern Med* 1985;102:397-399.

Centers for Disease Control and Prevention: Tickborne relapsing fever outbreak after a family gathering—New Mexico, August 2002. *MMWR* 2003;52:809-812.

Fritz CL, Bronson LR, Smith CR, et al: Isolation and characterization of *Borrelia hermsii* associated with two foci of tick-borne relapsing fever in California. *J Clin Microbiol* 2004;42:1 123-1128.

Hasin T, Davidovitch N, Cohen R, et al: Postexposure treatment with doxycycline for the prevention of tick-borne relapsing fever. *N Engl J Med* 2006;355:148-154.

Schwan TG, Policastro PF, Miller Z, et al: Tick-borne relapsing fever caused by *Borrelia hermsii*, Montana. *Emerg Infect Dis* 2003;9:1151-1154.

Vial L, Diatta G, Tall A, et al: Incidence of tick-borne relapsing fever in west Africa: Longitudinal study. *Lancet* 2006;368:37-43.

## Capítulo 219 ■ Enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*) Eugene D. Shapiro

### Capítulo 219 • Enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*)

La enfermedad de Lyme es la infección transmitida por vector más frecuente en EE.UU. Aunque esta enfermedad representa un problema de sanidad pública, la publicidad extensa, así como una frecuencia muy elevada de diagnóstico erróneo, han conducido a un grado de ansiedad relacionada con esta enfermedad, desproporcionado en relación con la morbilidad que causa en realidad.

**ETIOLOGÍA.** La enfermedad de Lyme está producida por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, una bacteria microaerófila fastidiosa, que se replica muy despacio y requiere medios especiales para su crecimiento in vitro. *B. burgdorferi* tiene forma cilíndrica, con una membrana celular cubierta por flagelos y una membrana externa relativamente suelta. Las 3 proteínas principales de la superficie externa -OspA, OspB y OspC

de 41 kd, son dianas importantes para la respuesta inmunitaria. Existen diferencias bien documentadas entre las estructuras moleculares de las cepas de *B. burgdorferi*, en especial entre los aislados de Europa y de EE.UU. Las diferencias entre las manifestaciones clínicas de la borreliosis en Europa y EE.UU., tales como la mayor frecuencia de radiculoneuritis en Europa, pueden ser atribuibles a esas variaciones.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La enfermedad de Lyme se ha descrito en >50 países. En 2003, se declararon un total de 21.273 casos de enfermedad de Lyme en EE.UU. Aproximadamente un 95% de todos esos casos se produjo en Connecticut, Delaware, Maine, Maryland, Massachusetts, Minnesota, New Hampshire, Nueva Jersey, Nueva York, Pennsylvania, Rhode Island, y Wisconsin (fig. 219-1). En Europa, la mayoría de los casos ocurre en los países escandinavos y en Europa Central, en especial en Alemania, Austria y Suiza. Las estimaciones sobre la incidencia de la enfermedad de Lyme se ven complicadas por los sistemas pasivos para su notificación y por la existencia de índices altos de diagnóstico erróneo de esta enfermedad. En las áreas endémicas, la incidencia anual comunicada oscila entre los 20 y los 100 casos/100.000 habitantes, aunque esta cifra puede llegar a 1.000 casos/100.000 habitantes en áreas hiperendémicas, como Lyme, Connecticut. Asimismo, es más elevada entre niños de 5-10 años de edad, casi el doble de la correspondiente a los niños mayores y los adultos.

**TRANSMISIÓN.** La enfermedad de Lyme es una zoonosis causada por la transmisión de *B. burgdorferi* al ser humano a través de la picadura de una garrapata infectada de la especie *Ixodes*. En las regiones del este y el medio oeste de EE.UU., el vector es *Ixodes scapularis*, la garrapata de patas negras habitualmente conocida como garrapata del ciervo, responsable de la mayoría de los casos de enfermedad de Lyme en este país. El vector en la costa del Pacífico es *Ixodes pacificus*, la garrapata de patas negras del oeste. Estos animales tienen un ciclo vital de 2 años que se divide en 3 fases. Las larvas nacen al principio del verano y por lo general no están infectadas por *B. burgdorferi*. Se pueden infectar durante cualquier fase de su ciclo vital mientras se alimentan en un huésped, normalmente un mamífero pequeño como el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*), que constituye un reservorio natural de *B. burgdorferi*. Las larvas hibernan para emerger la primavera siguiente en la fase de ninfa, durante la que es más probable la transmisión de la infección. Las ninfas mudan y se transforman en adultos durante el otoño. Las hembras depositan sus huevos la primavera siguiente, antes de morir, y el ciclo de 2 años comienza otra vez.

Son varios los factores asociados con aumento del riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* desde las garrapatas hasta el ser humano. La proporción de garrapatas infectadas varía con el área geográfica y la fase del ciclo vital del artrópodo. En las áreas endémicas del nordeste y el oeste medio de EE.UU., un 15-25% de las ninfas de garrapatas y un 35-50% de las garrapatas adultas están infectadas por *B. burgdorferi*. En contraste, *I. pacificus* con frecuencia se alimenta en lagartos, que no son un reservorio competente para *B. burgdorferi*, por lo que sólo el 1-8% de esas garrapatas, incluso en las fases de ninfa y de adulto, está infectada por *B. burgdorferi*. El riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* desde garrapatas *Ixodes* infectadas guarda relación con la duración de la alimentación. Son necesarias horas para que las partes bucales de las garrapatas se implanten por completo en el huésped, y mucho más (días) para que la garrapata se llene totalmente de sangre. En experimentos con animales se ha demostrado que las ninfas infectadas se deben alimentar durante >36-48 horas, y en el caso de los adultos, durante >48-72 horas, para que el riesgo de transmisión de *B. burgdorferi* llegue a ser sustancial. La mayoría de los individuos picados por una garrapata reconocen y eliminan el artrópodo antes de que pueda transmitir *B. burgdorferi*. Las personas más expuestas por motivos de trabajo, recreo o residencia, a bosques o campos infestados (el hábitat preferido por las garrapatas) en áreas endémicas presentan un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad de Lyme.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** La piel es el objetivo inicial de la infección por *B. burgdorferi*. La inflamación inducida por el microbio conduce a la aparición del exantema característico, denominado eritema migratorio. La enfermedad de Lyme diseminada precoz se debe al paso de las espiroquetas, por el torrente sanguíneo, hacia todos los tejidos del

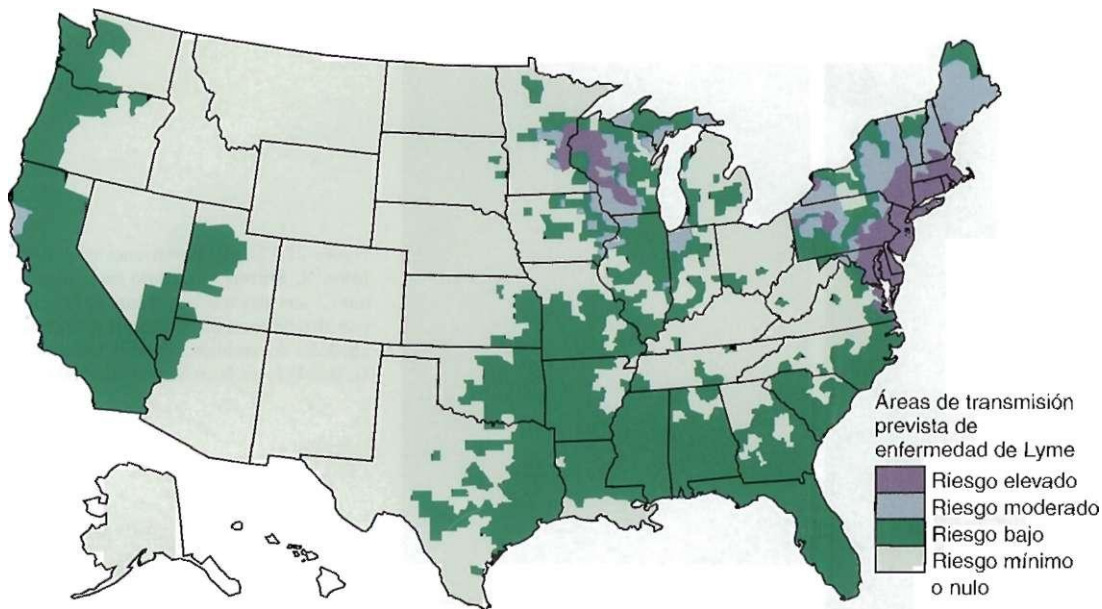


Figura 219-1. Distribución aproximada del riesgo previsto de la enfermedad de Lyme en EE.UU. El riesgo varía por la distribución de *Ixodes scapularis* e *Ixodes paucicapus*, la proporción de garrapatas infectadas para cada especie y cada fase de su ciclo vital, y la presencia de tetrenos herbáceos o boscosos, preferidos por el ciervo de cola blanca. (De los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.)

cuerpo, donde se adhieren a la superficie de una amplia variedad de diferentes tipos de células, lo que puede ser responsable de la afectación de muchos órganos. Puesto que los microorganismos pueden persistir en los tejidos durante períodos de tiempo prolongados, es posible que los síntomas aparezcan bastante tiempo después de la infección inicial.

Los síntomas de la enfermedad de Lyme diseminada, tanto precoz como tardía, se deben a la inflamación mediada por la interleucina-1 y otras linfocinas, que se produce en respuesta a la presencia del microorganismo. Es probable que sean pocos los gérmenes que en realidad invaden el huésped, pero las citocinas amplifican la respuesta inflamatoria que conduce a gran parte del daño tisular. Los síntomas refractarios de la enfermedad de Lyme tardía pueden tener una base inmunogenética. Es posible que los individuos con los alelos HLA-DR2, DR3 y DR4 estén genéticamente predispuestos al desarrollo de artritis de Lyme recurrente crónica si el tratamiento se retrasa de forma significativa. Estas moléculas de histocompatibilidad clase II, localizadas en los macrófagos y las células B, participan en la presentación de los antígenos a las células T cooperadoras, que inician la respuesta inmunitaria. Aunque rara vez, sobre todo en niños, *B. burgdorferi* puede iniciar una respuesta autoinmunitaria en individuos genéticamente susceptibles que origina una inflamación persistente de la sinovia y síntomas clínicos mucho después de haber muerto las bacterias.

La enfermedad de Lyme se caracteriza por lesiones inflamatorias que contienen linfocitos T y B, macrófagos, células plasmáticas y algunos mastocitos. El exantema del eritema migratorio consiste en un infiltrado moderadamente denso de linfocitos, células plasmáticas y algunos macrófagos, que se localizan alrededor de los vasos sanguíneos pequeños de la dermis superior. La miocarditis de Lyme es una miocarditis transmural con infiltrado intersticial generalizado de linfocitos y células plasmáticas. Se han observado infiltrados similares en las meninges y la corteza cerebral. Hay poca información sobre la histología del tejido sinovial durante las fases agudas de la artritis de Lyme. En esta fase de la enfermedad, en el líquido sinovial suelen predominar las células polimorfonucleares, lo que sugiere que el tejido sinovial también tendrá un infiltrado inflamatorio polimorfonuclear. En contraste, la artritis recurrente crónica se caracteriza por una sinovitis hipertrófica crónica. Esta anomalía inespecífica, hallada también en otros trastornos como la artritis reumatoide, se caracteriza por hiperplasia de las células sinoviales con infiltrados linfocíticos de grado variable, que en ocasiones forman folículos y centros germinales abortivos. En la periferia de los agregados linfoides existen células plasmáticas. En la enfermedad avanzada se puede producir neovascularización (una respuesta inespecífica a la inflamación crónica).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme se dividen en fases precoz y tardía. La precoz a su vez se clasifica como localizada o diseminada. Si no se trata, el paciente puede presentar progresivamente síntomas clínicos de cada fase o signos de enfermedad precoz diseminada o de enfermedad tardía, sin síntomas previos aparentes de los estadios más precoces.

**Enfermedad localizada precoz.** La 1.ª manifestación clínica de la enfermedad de Lyme es el exantema anular típico, denominado **eritema migratorio** (fig. 219-2). Aunque suele aparecer 7-14 días después de la picadura, se han publicado casos en los que la aparición del exantema ha oscilado entre 3 y 32 días. La lesión inicial aparece en el sitio de la mordedura. La mayoría de las veces, el exantema es uniformemente eritematoso o puede aparecer como una lesión en diana con aciaramiento central; rara vez existen áreas vesiculares o necróticas en el centro del exantema. En ocasiones, el exantema es pruriginoso o doloroso, aunque a menudo es asintomático. La lesión puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo, aunque las localizaciones más habituales corresponden a las axilas, área periumbilical, muslos e ingles. No es infrecuente que el exantema aparezca en el cuello o la cara, especialmente en los niños pequeños. El eritema migratorio se puede asociar con manifestaciones sistémicas, entre las que se incluyen fiebre, mialgias, cefalea o malestar general. Sin tratar, el exantema se expande de modo gradual (de aquí el nombre de migratorio) hasta alcanzar un diámetro medio de 15 cm y persiste durante por lo menos 1-2 semanas. El exantema se resuelve habitualmente sin tratamiento al cabo de unas 4 semanas (mediana). En las regiones sureñas de EE.UU. se observa un exantema similar (enfermedad exantemática sureña asociada a garrapatas [STARI]) que no va acompañado de ninguna otra manifestación de Lyme y es un proceso autolimitado producido por *B. lonestari*.

**Enfermedad diseminada precoz.** En EE.UU. una gran proporción (alrededor del 20%) de pacientes con infección aguda por *B. burgdorferi* desarrolla lesiones de **eritema migratorio secundario**, una manifestación frecuente de la enfermedad de Lyme diseminada precoz, causado por la diseminación hematogénica de los microorganismos hasta varios lugares de la piel. Las lesiones secundarias, que pueden aparecer varios días o incluso semanas después de la 1.ª, suelen ser más pequeñas que las primarias y muchas veces se acompañan de fiebre, mialgia, cefalea y malestar general; también es posible que se produzca conjuntivitis y linfadenopatía. En ocasiones, cuando se resuelve el eritema migratorio, continúan apareciendo durante varias semanas nuevas lesiones evanescentes de pequeño tamaño (1-3 cm), que suelen ser anu-

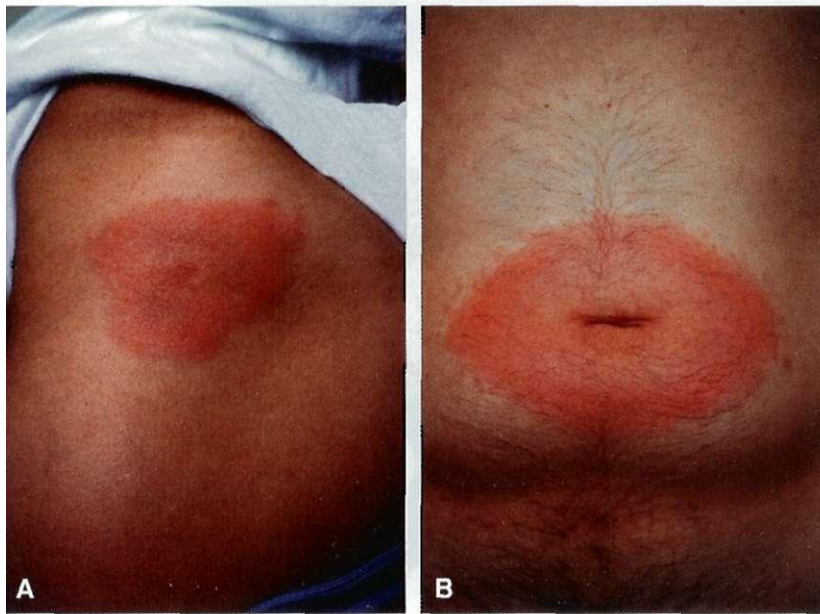


Figura 219-2. Manifestaciones cutáneas de la enfermedad de Lyme. A, Eritema migratorio en la zona proximal de la pierna, unas 2 semanas tras la picadura de la garrapata y f semana después del comienzo de las lesiones. B, Eritema migratorio expandido alrededor del ombligo; nótese el aclaramiento central. (De Stailek G, Strle F: Lyme borreliosis. *Lancet* 2003;362:1639-1647.)

lares y eritematosas sin tendencia a la expansión. Otras manifestaciones pueden, incluir meningitis aséptica con signos de irritación meníngea, como rigidez de la nuca (y se asocian con edema de papila en alrededor del 25-35% de los casos, uveítis, signos neurológicos focales, en especial neuropatías craneales y, rara vez, carditis con grados variables de bloqueo cardíaco. La parálisis facial (VII par craneal) es relativamente habitual en niños y puede constituir la manifestación inicial o única de la enfermedad de Lyme. La parálisis suele durar 2-8 semanas y en la mayoría de los casos se resuelve por completo. No existen signos de que el curso clínico de la parálisis facial se vea afectado por el tratamiento antimicrobiano.

**Enfermedad tardía.** La artritis, que comienza entre semanas y meses después de la infección inicial, es la manifestación usual de la enfermedad de Lyme tardía. Suele afectar a las articulaciones grandes, en especial a la rodilla en >90% de los casos, pero puede interesar a cualquier articulación. La articulación afectada puede ser sólo ligeramente sintomática o puede aparecer hinchada y dolorosa, aunque los enfermos no experimentan habitualmente la exquisita sensibilidad y el dolor característico de la artritis bacteriana. Aunque puede durar varias semanas, la tumefacción articular se suele resolver en 1-2 semanas antes de recaer, con frecuencia en otras articulaciones. Si no se trata la enfermedad, los episodios de artritis pueden aumentar de duración, llegando incluso a persistir durante varios meses; pero en la mayoría de los casos, la enfermedad acaba por resolverse, incluso en los pacientes no tratados y que han experimentado muchas recaídas de la artritis.

Las manifestaciones de la enfermedad de Lyme tardía con afectación del sistema nervioso central, conocida a veces como **neuroborreliosis terciaria**, rara vez se producen en niños. En adultos se han atribuido a la enfermedad de Lyme cuadros de encefalitis desmielinizante crónica, polineuritis y alteración de la memoria.

**Enfermedad de Lyme congénita.** Aunque se ha identificado *B. burgdorferi* en varios abortos y en algunos niños nacidos vivos con anomalías congénitas, las placetas y los abortos en los que se identifican espiroquetas no suelen mostrar indicios histológicos de inflamación. No se ha identificado un patrón consistente de daño fetal que sugiera un síndrome clínico de infección congénita. Además, en estudios realizados en áreas endémicas se ha indicado que no existe diferencia en la prevalencia de malformaciones congénitas entre los descendientes de mujeres con anticuerpos séricos frente a *B. burgdorferi* y los hijos de mujeres sin tales anticuerpos. En una revisión realizada por neurólogos pediátricos en áreas endémicas se encontró que ninguno de ellos había visto un caso convincente de enfermedad de Lyme congénita, por lo que, si en realidad existe, debe ser muy rara.

**DIAGNÓSTICO.** Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Lyme, aparte del eritema migratorio, son inespecíficas. La artritis monoarticular o pauciarticular puede ser similar a la artritis séptica aguda o a otras formas de artritis infantil, como la artritis reumatoide juvenil o la fiebre reumática. La parálisis del VII par que se observa en la enfermedad de Lyme es indistinguible de la parálisis de Bell idiopática; la meningitis de Lyme puede imitar a la meningitis por enterovirus. En comparación con la meningitis por enterovirus, la meningitis de la enfermedad de Lyme se produce habitualmente en enfermos mayores (10 vs 5 años), con una sintomatología más prolongada (12 vs 1 día) y va acompañada de neuropatías craneales, eritema migratorio, y papiledema. En ocasiones el diagnóstico de eritema migratorio es difícil, ya que el exantema puede confundirse inicialmente con eccema numular, tina, granuloma anular, picadura de insecto o celulitis. Sin embargo, la expansión relativamente rápida del eritema migratorio facilita su diferenciación de esos otros trastornos.

Aunque algunos laboratorios utilizan la reacción en cadena de la polimerasa como método diagnóstico de laboratorio para la enfermedad de Lyme, su sensibilidad puede ser muy baja por las escasas concentraciones de bacterias en muchos sitios. La especificidad también puede ser problemática. Otras pruebas basadas en antígenos, incluido un test para detección de antígenos de *B. burgdorferi* en orina, no han demostrado ser suficientemente fiables. En consecuencia, la confirmación de la enfermedad de Lyme en los enfermos sin eritema migratorio se suele basar en la demostración de la presencia de anticuerpos frente a *B. burgdorferi* en el suero del paciente.

**Serología.** Primero aparecen anticuerpos IgM específicos, por lo general a las 3-4 semanas, que alcanzan un nivel máximo a las 6-8 semanas y después disminuyen, aunque a veces se produce una elevación prolongada de las IgM a pesar del tratamiento antimicrobiano eficaz. En consecuencia, los resultados de las pruebas para anticuerpos IgM específicos no se deben usar como un indicador de infección activa o reciente. Además, dado el elevado índice de resultados falsamente positivos del test de IgM, un resultado positivo de esta prueba por sí solo (en ausencia de un resultado positivo de IgG) no debe utilizarse como soporte para el diagnóstico de enfermedad de Lyme en pacientes que hayan tenido síntomas durante al menos un mes. Las IgG específicas suelen aparecer a las 4-8 semanas, alcanzan un máximo a los 4-6 meses y pueden permanecer elevadas por tiempo indefinido. Esta respuesta inmunológica frente a *B. burgdorferi* puede anularse en pacientes con enfermedad de Lyme precoz que reciben tratamiento rápido con un fármaco antimicrobiano eficaz, pero en la mayoría de los pacientes los anticuerpos IgG siguen siendo detectables durante muchos años después de tratamiento y de la resolución de la enfermedad clínica.



Puesto que la interpretación de la prueba de anticuerpos inmunofluorescentes es subjetiva y consume mucho tiempo, se ha sustituido por enzimoimmunoanálisis (EIA) para detectar los anticuerpos contra *B. burgdorferi*. Este método a veces produce resultados falsos positivos, por los anticuerpos que dan reacción cruzada con otras infecciones espiroquetosicas (sífilis, leptospirosis, fiebre recurrente), con ciertas infecciones víricas (varicela), con espiroquetas que forman parte de la flora oral normal y con ciertas enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico).

La técnica del Western blot (inmunotransferencia) se usa también como prueba diagnóstica para la enfermedad de Lyme, aunque se han publicado algunos resultados confusos ya que los criterios para que la prueba sea positiva requieren al menos cinco bandas positivas de IgG, y muchos individuos no infectados tienen algunas de estas bandas positivas. Las recomendaciones oficiales sobre pruebas serológicas para este trastorno consisten en realizar una prueba cuantitativa (como el EIA) y un Western blot de confirmación si el EIA resulta positivo o equívoco.

Las pruebas serológicas disponibles, en especial los equipos comerciales más usados, sólo tienen especificidad mediana, por lo que su empleo origina una tasa elevada de diagnósticos erróneos. Por el contrario, las pruebas serológicas para enfermedad de Lyme hechas en laboratorios de referencia, son relativamente exactas. Sin embargo, incluso con esas pruebas, el valor predictivo de los resultados todavía depende sobre todo de la probabilidad de que el paciente sufra enfermedad de Lyme, de acuerdo con la historia clínica y epidemiológica y con los hallazgos de la exploración física (probabilidad previa a la prueba). Con pocas excepciones, esta probabilidad previa a la prueba de que un paciente tenga enfermedad de Lyme será muy baja en las zonas donde el trastorno es raro... Incluso en zonas con prevalencia alta, los pacientes con sólo signos y síntomas inespecíficos, como cansancio, cefalea o artralgia, no es probable que sufran la enfermedad y casi todos los resultados serológicos positivos son falsos en tales enfermos, por lo que en ellos no se deben usar las pruebas serológicas para enfermedad de Lyme. Esas pruebas sólo se deben emplear en pacientes con probabilidad relativamente alta (>20%) de tener la enfermedad; es decir, sólo en aquellos con signos físicos objetivos sugestivos de enfermedad de Lyme, en los que el valor predictivo de un resultado positivo es elevado.

A pesar de que un paciente con síntomas tenga anticuerpos frente a *B. burgdorferi*, cabe la posibilidad de que los síntomas no se deban a la enfermedad de Lyme. Es posible que los resultados sean falsos positivos o que el paciente haya sufrido la infección en el pasado. Los anticuerpos frente a *B. burgdorferi* que se desarrollan como respuesta a la infección pueden persistir durante muchos años, a pesar del tratamiento adecuado y la curación clínica de la enfermedad. Puesto que algunas personas infectadas por *B. burgdorferi* permanecen asintomáticas, la tasa de seropositividad basal entre los pacientes que no han tenido nunca enfermedad de Lyme clínicamente aparente puede ser sustancial en las áreas endémicas.

Cultivo. El aislamiento de *B. burgdorferi* en un paciente con síntomas se considera diagnóstico de enfermedad de Lyme. Aunque *B. burgdorferi* se ha aislado en sangre, piel, LCR, miocardio y membrana sinovial de los pacientes con este trastorno, el medio de cultivo para este germen es caro, la bacteria puede tardar hasta 4 semanas en crecer y la frecuencia de aislamiento entre los pacientes con enfermedad de Lyme activa es baja. Por lo general es necesario utilizar un procedimiento invasivo, como la biopsia cutánea o la punción lumbar, para obtener tejido o líquido adecuado para cultivo. *B. burgdorferi* se ha identificado con tinciones de plata (Warthin-Starry o Dieterle modificada) y con tinciones inmunohistoquímicas (utilizando anticuerpos monoclonales o policlonales) en muestras de biopsias de piel, membrana sinovial y miocardio. Sin embargo, *B. burgdorferi* puede confundirse con estructuras tisulares normales o pasar inadvertido, puesto que suele estar en concentraciones bajas.

Pruebas complementarias. Las pruebas de laboratorio habituales rara vez son útiles para diagnosticar la enfermedad de Lyme, ya que las anomalías analíticas asociadas suelen ser inespecíficas. El recuento de leucocitos en sangre periférica puede ser normal o elevado y su concentración en el líquido articular puede ser de 25.000 a 125.000/ml, muchas veces con predominio de los polimorfonucleares. Cuando el sistema nervioso central está afectado, suele existir pleocitosis leve con predominio linfocítico y monocítico. La concentración de proteínas en el LCR puede estar elevada, pero la cifra de glucosa suele ser normal. En general, la velocidad de sedimentación está elevada.

**TABLA 219-1. Tratamiento recomendado de la enfermedad de Lyme en niños**

| FASE DE LA ENFERMEDAD                           | FARMACO(S) Y DOSIS*  |
|---|--|
| <b>ENFERMEDAD LOCALIZADA PRECOZ*</b>            |  |
| 8 años de edad o mayores                        | Doxiciclina, 100 mg v.o. dos veces al día durante 14-21 días <sup>b</sup>                                      |
| Todas las edades                                | Amoxicilina, 50 mg/kg/día fraccionados en 3 dosis (máximo 1,5 g/día) v.o. durante 14-21 días                   |
|   | Cefuroxima, 30 mg/kg/día fraccionados en dos dosis (máximo 1.000 mg/día) durante 14-21 días                    |
| <b>ENFERMEDAD DISEMINADA PRECOZ Y TARDÍA*</b>   |  |
| Eritema migratorio múltiple                     | Mismo régimen oral que en la enfermedad localizada precoz  |
| Parálisis facial aislada                        | Mismo régimen oral que en la enfermedad localizada precoz <sup>c</sup>   |
| Artritis  | Mismo régimen oral que en la enfermedad localizada precoz, pero durante 28 días                                |
| Artritis persistente o recidivante <sup>d</sup> | Ceftriaxona sódica, 75-100 mg/kg i.v. o i.m. una vez al día (máximo 2 g/día), durante 14-28 días               |
|   | Penicilina, 300.000 U/kg/día i.v. fraccionadas en dosis cada 4 h (máximo 20 millones U/día) durante 14-28 días |
|   | 0  |
|   | Mismo régimen oral que en la enfermedad precoz, pero durante 28 días   |
| Carditis  | Ceftriaxona o penicilina: ver artritis persistente o recidivante   |
| Meningitis o encefalitis                        | Ceftriaxona <sup>e</sup> o penicilina: ver artritis persistente o recidivante, pero durante 14-28 días         |

\*Cefuroxima y eritromicina son fármacos alternativos para enfermos alérgicos a penicilina.

<sup>b</sup>Las tetraciclinas están contraindicadas durante el embarazo.

<sup>c</sup>El tratamiento no tiene efectos sobre la resolución de la parálisis facial; el propósito es evitar la enfermedad tardía; siempre que sea posible, es preferible administrar doxiciclina. No se deben administrar corticosteroides.

<sup>d</sup>No se considera artritis persistente o recidivante a menos que haya una evidencia objetiva de sinovias durante al menos 2 meses tras el inicio del tratamiento. Algunos expertos administran una segunda tanda de un agente oral antes que utilizar un antimicrobiano por vía i.v.

<sup>e</sup>Para el tratamiento de la meningitis o la encefalitis la ceftriaxona debe administrarse por vía i.v.

De la American Academy of Pediatrics: *Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.<sup>a</sup> ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 431.

**TRATAMIENTO.** Se han realizado pocos ensayos clínicos sobre el tratamiento de la enfermedad de Lyme en niños. Las recomendaciones terapéuticas en niños (tabla 219-1) han sido principalmente extrapoladas de los estudios en adultos. Los niños <8 años no deben tratarse con doxiciclina, ya que ese antibiótico puede producir un cambio de color permanente de los dientes. Debe informarse a los pacientes tratados con este fármaco del riesgo de dermatitis en las áreas expuestas al sol mientras toman la medicación. Se ha aprobado la administración de cefuroxima para tratar la enfermedad de Lyme y es una alternativa para individuos que no pueden tomar doxiciclina o son alérgicos a la penicilina. Los resultados preliminares con azilomicina han sido insatisfactorios. Existe poca necesidad de usar fármacos nuevos, puesto que los resultados del tratamiento con amoxicilina o doxiciclina han sido excelentes.

En algunos pacientes se produce una reacción de Jarisch-Herxheimer poco después de iniciar el tratamiento, que se manifiesta con aumento de la temperatura, sudoración y mialgias. Los síntomas se resuelven de modo espontáneo en cuestión de 24-48 horas, aunque suele ser beneficiosa la administración de antiinflamatorios no esteroideos. Esos fármacos también pueden ser útiles para tratar los síntomas de la enfermedad de Lyme precoz y la artritis de Lyme.

El cansancio, la artralgia y la mialgia que pueden acompañar o seguir a los síntomas y signos más específicos de enfermedad de Lyme, pero que casi nunca constituyen la única manifestación de la enfermedad, a veces persisten después del tratamiento, aunque suelen desaparecer al cabo de semanas o meses. Existen pocos indicios de que esos síntomas guarden relación con la persistencia del microorganismo. Puesto que los anticuerpos contra *B. burgdorferi* perduran después del tratamiento con éxito, no existe razón para repetir las pruebas serológicas. Tampoco hay pruebas de que los ciclos repetidos o prolongados de fármacos antimicrobianos aceleren la resolución de tales síntomas.



**PRONÓSTICO.** Existe el concepto erróneo generalizado de que la enfermedad de Lyme es difícil de tratar y de que los síntomas crónicos y las recidivas clínicas son frecuentes. La razón más habitual del fracaso aparente del tratamiento es el error diagnóstico en pacientes que de hecho no tienen la enfermedad de Lyme. La impresión de que este trastorno requiere tratamiento prolongado, incluida la administración de fármacos por vía intravenosa, y de que éste suele fracasar, se puede atribuir a lo que ocurre con los enfermos cuyos síntomas no se deben en realidad a enfermedad de Lyme.

El pronóstico de los niños afectados por este trastorno es excelente. Los casos pediátricos tratados por eritema migratorio rara vez progresan hasta la enfermedad de Lyme tardía. El pronóstico a largo plazo de los enfermos en tratamiento al comenzar la fase tardía también es excelente. Aunque en raras ocasiones se producen recidivas de la artritis, sobre todo entre los pacientes con alo tipos DR2, DR3 o DR4 (lo que representa un proceso autoinmunitario), en la mayoría de los niños tratados por artritis de Lyme la curación es permanente. A pesar de la existencia de unos pocos informes de adultos que han desarrollado neuroborreliosis tardía, habitualmente en pacientes con enfermedad de Lyme clínicamente manifiesta y no tratada o cuyo tratamiento se había retrasado durante meses o años, no se han documentado casos similares en niños.

**PREVENCIÓN.** Los niños de áreas endémicas son picados frecuentemente por garrapatas del ciervo, pero el riesgo global de sufrir la enfermedad de Lyme tras la picadura de una garrapata es bajo (1-3%), incluso en esas zonas. Cuando un paciente es picado por una ninfa de garrapata del ciervo infectada por *B. burgdorferi*, el riesgo de sufrir la enfermedad de Lyme es de sólo el 8-10%. Cuando se produce infección, el tratamiento es muy eficaz. Un estudio sobre profilaxis tras picadura de garrapatas halló que una sola dosis de doxiciclina (200 mg v.o.) tenía una eficacia del 87% en la prevención de la enfermedad de Lyme (aunque el límite inferior del intervalo de confianza del 95% para esa estimación fue de sólo el 25%). Puesto que la mayoría de las personas que notan una picadura de garrapata elimina el artrópodo antes de 48 horas (antes de que pueda transmitir la enfermedad de Lyme), el riesgo global de dicha enfermedad después de una picadura reconocida de garrapata del ciervo sigue siendo bajo (1-3%). La mayor parte de la gente no es capaz de identificar la especie ni la fase del desarrollo de una garrapata (se ha demostrado en algunos informes que las picaduras de «garrapatas» no habían sido realmente causadas por garrapatas), y por tanto no se recomienda la administración sistemática de profilaxis antimicrobiana. Tampoco se recomienda el examen sistemático de las garrapatas eliminadas de seres humanos en busca de *B. burgdorferi*, puesto que se desconoce el valor predictivo de una prueba positiva en la garrapata para predecir la infección del huésped humano.

La metodología más razonable para prevenir la enfermedad de Lyme se basa en el uso de prendas protectoras adecuadas (pantalones largos re-

metidos en los calcetines, camisas de manga larga) cuando se entra en una zona infestada por garrapatas y buscar y eliminar las posibles garrapatas adheridas después de haber permanecido algún tiempo en esas zonas. Los repelentes de insectos para la piel (DEET) pueden proporcionar protección temporal, pero se pueden absorber a través de la piel, y si se emplean con frecuencia o a grandes dosis pueden a veces provocar toxicidad, sobre todo en niños.

Las permelrinas matan a las garrapatas pero sólo deben utilizarse sobre la ropa. Con el fin de eliminar posibles garrapatas adheridas, se recomienda una inspección diaria del cuero cabelludo, piel, zona detrás de las orejas, ingles, pliegues de la ropa, y axilas a todos los niños de áreas endémicas de enfermedad de Lyme que estén expuestos a zonas infestadas con garrapatas (boscosas o de hierba alta). La retirada de la garrapata debe realizarse con pinzas o, si no se dispone de ellas, cubriendo la garrapata con una gasa; el único método recomendado para la extracción de la garrapata es tirar de ella en dirección vertical (sin movimientos de torsión) sujetándola por su región cefálica.

Hayes EB, Piesman J: How can we prevent Lyme disease? *N Engl J Med* 2003;348:2424-2430.

Klempner MS, Hu LT, F.vans J, et al: Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:85-92.

Medical Letter: Treatment of lyme disease. *Med Lett* 2005;47:41-44.

Seltzer EG, Gerber MA, Cartter ML, et al: Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *JAMA* 2000;283:609-616.

Seltzer EG, Shapiro ED: Misdiagnosis of Lyme disease: When not to order serologic tests. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:762-763.

Shadick NA, Liang MH, Phillips CB, et al: The cost-effectiveness of vaccination against Lyme disease. *Arch Intern Med* 2001;161:554-561.

Shah SS, Zaoutis TE, Turnquist J, et al: Early differentiation of lyme from enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:542-545.

Shapiro ED: Long-term outcomes of persons with Lyme disease. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2002;2:279-281.

Shapiro ED, Gerber MA: Lyme disease. *Clin Infect Dis* 2000;31:533-542.

Shapiro ED, Gerber MA: Lyme disease: Fact versus fiction. *Pediatr Ann* 2002;31:170-177.

Stanek G, Strle F: Lyme borreliosis. *Lancet* 2003;362:1639-1647.

Steere AC: Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;345:115-125.

Wormser GP: Early lyme disease. *N Engl J Med* 2006;354:2794-2801.

Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al: The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America. *CID* 2006;43:1089-1134.

Wormser GP, Masters E, Nowakowski J, et al: Prospective clinical evaluation of patients from Missouri and New York with erythema migrans-like skin lesions. *Clin Infect Dis* 2005;41:958-965.

## Sección 9 — Infecciones por micoplasmas

### Capítulo 220 ■ *Mycoplasma pneumoniae* Dwight A. Powell

Entre las 5 especies de *Mycoplasma* aisladas en el tracto respiratorio humano, *Mycoplasma pneumoniae* es el único patógeno humano reconocido. Constituye una causa importante de infecciones respiratorias en niños de edad escolar y adultos jóvenes.

**ETIOLOGÍA.** Los micoplasmas representan el sistema biológico más pequeño con capacidad de autorreplicación y dependen de la adherencia a las células del huésped para la obtención de precursores esenciales,

como nucleótidos, ácidos grasos, esteróles y aminoácidos. Se distinguen por la ausencia completa de pared celular, por su ADN bicatenario, y porque contienen pequeños genomas variables entre 577 y 1.380 Kb. *M. pneumoniae* tiene requerimientos de laboratorio exigentes y el crecimiento en los sistemas de cultivo disponibles en el mercado es demasiado lento como para permitir un uso clínico práctico.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las infecciones por *M. pneumoniae* se producen en todo el mundo y durante todo el año. En contraste con las epidemias agudas y de duración breve causadas por algunos virus respiratorios, la infección por *M. pneumoniae* es endémica en comunidades más grandes y los brotes epidémicos se producen cada 4-7 años. En las comunidades más pequeñas, las infecciones son esporádicas, con brotes soterrados de larga evolución, a intervalos irregulares.

La ocurrencia de enfermedad por micoplasmas guarda relación, en parte, con la edad y la inmunidad previa a la exposición. La enfermedad franca es inusual antes de los 3 años de edad. Los niños más pequeños parecen tener frecuentes infecciones leves o subclínicas, y la reinfección parece ser habitual. La incidencia máxima ocurre en niños de edad escolar; *M. pneumoniae* es responsable de entre el 7-40% de todas las neumonías adquiridas en la comunidad en niños con 3-15 años de edad. Las infecciones recurrentes son poco habituales, pero su incidencia está bien documentada entre los adultos, con intervalos de 4-7 años.

**TRANSMISIÓN.** El contagio se produce por vía respiratoria, a través de las gotitas de mayor tamaño. El período de incubación es de 1-3 semanas. Se ha documentado la existencia de tasas altas de transmisión dentro de las familias, con una proporción elevada de los casos secundarios que provocan infección del tracto respiratorio inferior. Son posibles los brotes epidémicos en ambientes cerrados (reclutas militares, instituciones y campamentos de verano para niños), y también se producen epidemias diseminadas por toda la comunidad.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** Las células del epitelio respiratorio ciliado son el objetivo de la infección por *M. pneumoniae*. El microorganismo es una estructura alargada, similar a una serpiente, con una punta de adherencia caracterizada por un centro electrondenso y una membrana externa trilaminar. La adherencia a la membrana ciliar está mediada por una red compleja de proteínas de adhesión interactiva y accesorias de adherencia, que se localizan en ese extremo de adherencia especializada (PI/B/C, P30, P65, HMW 1-3). Esas proteínas colaboran estructural y funcionalmente para movilizar y concentrar las proteínas de adherencia en la punta, y permiten la colonización de las mucosas por los micoplasmas. Los fenotipos avirulentos originados a través de mutaciones espontáneas de alta frecuencia no pueden sintetizar proteínas específicas relacionadas con citodherencia o no son capaces de estabilizarlas en el orgánulo de la punta.

Los microorganismos virulentos se unen a las superficies de las células epiteliales respiratorias ciliadas a través de receptores que son glucoproteínas sialadas o glucolípidos sulfatados y se hunden entre las células, lo que produce ciliostasis y, en último término, desprendimiento de las células. *M. pneumoniae* puede invadir determinadas líneas celulares in vitro y sobrevivir en el citoplasma o en las regiones perinucleares durante largos períodos de tiempo. Por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha detectado *M. pneumoniae* en numerosos órganos no relacionados con el aparato respiratorio. Estas observaciones sugieren que *M. pneumoniae* produce más infecciones extrapulmonares y procesos crónicos de lo que habitualmente se reconoce.

Un posible mecanismo patogénico de *M. pneumoniae* sería la liberación de diversas citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. La infección por *M. pneumoniae* podría inducir numerosas interleucinas, interferones, factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , y otras citocinas. La enfermedad producida por *M. pneumoniae* es compleja; la respuesta inmunológica del huésped puede causar las manifestaciones de la enfermedad misma, así como la protección contra la infección, dependiendo del equilibrio cualitativo y cuantitativo entre la inmunidad humoral y celular. Aunque se ha documentado abundantemente que tanto la inmunidad celular específica como los títulos de anticuerpos frente a *M. pneumoniae* aumentan a lo largo de la vida (probablemente como consecuencia de infecciones repetidas), no se han aclarado todavía los mecanismos inmunológicos que protegen frente a la infección o la resuelven. Los pacientes con inmunodeficiencias, como la hipogammaglobulinemia y la drepanocitosis, pueden sufrir neumonía por micoplasmas más grave que aquellos inmunocompetentes. *M. pneumoniae* puede persistir durante años en el tracto respiratorio de pacientes con hipogammaglobulinemia, a pesar del tratamiento con varios ciclos de antibióticos. *M. pneumoniae* es una frecuente causa infecciosa de síndrome torácico agudo en la enfermedad drepanocítica, pero no es habitual en los pacientes con SIDA.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La bronconeumonía es el síndrome clínico que suele asociarse con la infección por *M. pneumoniae*. Aunque el comienzo de la enfermedad puede ser brusco, de modo habitual se caracteriza por la aparición gradual de cefaleas, malestar general, fiebre y faringitis, seguidos por progresión de síntomas respiratorios de vías ba-

jas, entre ellos ronquera y tos. El coriza resulta inusual en la neumonía por *M. pneumoniae* y por lo general sugiere una etiología vírica. Aunque el curso clínico en los individuos no tratados es variable, la tos suele empeorar durante la 1.<sup>a</sup> semana de enfermedad y todos los síntomas suelen estar resueltos al cabo de 2 semanas. Inicialmente la tos es seca, pero los niños mayores y los adolescentes pueden presentar esputo blanquecino espumoso. La gravedad de los síntomas suele ser mayor que lo sugerido por los signos físicos, que aparecen más tarde en la enfermedad. Las crepitancias o los estertores, que son finos y recuerdan a los auscultados en el asma y la bronquiolitis, constituyen el signo más prominente. Al progresar la enfermedad, la fiebre sube, la tos se convierte en más molesta y puede aparecer disnea.

Los signos radiográficos son inespecíficos. La neumonía se suele describir como intersticial o bronconeumonía y por lo general afecta a los lóbulos inferiores, donde en el 75% de los casos se han descrito infiltrados unilaterales, densos en el centro. Rara vez se ve neumonía lobar. Las adenopatías hiliares pueden aparecer en hasta el 33% de los pacientes. No es habitual que se produzcan cantidades significativas de líquido pleural, pero se ha dicho que los pacientes con grandes derrames pleurales por *M. pneumoniae* sufren una enfermedad grave acompañada de infiltrados lobares y neumonía neerosante. El recuento de leucocitos y la fórmula suelen ser normales, mientras que la VSG suele estar aumentada.

Entre los demás trastornos respiratorios causados con poca frecuencia por *M. pneumoniae* se incluyen infecciones indiferenciadas del tracto respiratorio superior, faringitis, sinusitis, crup y bronquiolitis. *M. pneumoniae* puede ser un desencadenante frecuente de sibilancias en niños asmáticos o producir colonización crónica y disfunción pulmonar secundaria en adolescentes y adultos con asma. Se han descrito otitis media y miringitis bullosa, pero rara vez se encuentran sin infección asociada del tracto respiratorio bajo.

**DIAGNÓSTICO.** No existen observaciones específicas clínicas, epidemiológicas o analíticas que permitan un diagnóstico definitivo de la infección por micoplasmas al principio de la evolución clínica. Sin embargo, ciertos datos son sugestivos y pueden tener utilidad. La neumonía en niños de edad escolar y adultos jóvenes, sobre todo si la tos es un signo prominente, siempre sugiere enfermedad por *M. pneumoniae*. Los cultivos en medios especiales de muestras de secreciones faríngeas o de esputos pueden demostrar la presencia de la bacteria, pero el crecimiento rara vez se detecta antes de 1 semana y pocos laboratorios comerciales mantienen la capacidad de cultivar *M. pneumoniae*. La positividad de anticuerpos del tipo inmunoglobulina M (IgM) contra *M. pneumoniae*, identificados por fluorescencia indirecta o enzimo-inmunoanálisis (EIA), apoya de modo más específico el diagnóstico. Los anticuerpos IgM pueden ser positivos hasta 6-12 meses tras la infección. Un aumento de 4 veces del título de IgM frente a *M. pneumoniae*, determinado mediante fijación del complemento o EIA, entre las muestras de suero obtenidas en la fase aguda y durante la convalecencia, entre 10 días y 3 semanas después del comienzo de la enfermedad, establece el diagnóstico. La PCR en muestras nasofaríngeas o faríngeas (la realización de ambas puede aumentar la sensibilidad) para detectar ADN de *M. pneumoniae* es una prueba rápida, sensible y muy específica (>97%) en numerosos estudios; teniendo como referencia el aumento de 4 veces el título de anticuerpos la sensibilidad puede ser sólo del 50-70%. Cuando se confirma la presencia de *M. pneumoniae* en algunos pacientes de la comunidad, aumenta mucho la probabilidad de que las infecciones por micoplasmas sean mucho más abundantes.

**TRATAMIENTO.** En general, la enfermedad por *M. pneumoniae* es habitualmente leve y rara vez requiere hospitalización. *M. pneumoniae* es excepcionalmente sensible in vitro a eritromicina, claritromicina, azitromicina y tetraciclinas y antibióticos que son eficaces para acortar el curso de la enfermedad por micoplasmas, aunque no son micoplasmicidas. Por tanto, puede existir un retraso en la erradicación del microorganismo del tracto respiratorio. En dos estudios multicéntricos sobre neumonía pediátrica adquirida en la comunidad, se demostró que tanto la eritromicina como la claritromicina y la azitromicina tenían la misma eficacia. Estos nuevos macrólidos se toleraban mejor y resultaron más eficaces en la eliminación de *M. pneumoniae* en el tracto respiratorio. El tratamien-

to recomendado es claritromicina (15 mg/kg/día divididos en dos dosis v.o. durante 10 días) o a./itromicina (10 mg/kg una vez al día v.o. el día 1, y 5 mg/kg/día una vez al día v.o. los días 2-5), que logran erradicar *M. pneumoniae* en el 100% de los pacientes estudiados. Se ha demostrado que la profilaxis con azitromicina reduce en gran medida la tasa de ataques secundarios en las epidemias institucionales.

**COMPLICACIONES.** Las complicaciones, incluida la superinfección bacteriana, son inusuales. Además del aislamiento raro de *M. pneumoniae* en lugares distintos del sistema respiratorio, como articulaciones, líquido pleural y líquido cefalorraquídeo (LCR), la disponibilidad de PCR para detectar segmentos específicos del ADN de *M. pneumoniae* ha facilitado su identificación en sitios no respiratorios, en particular en el sistema nervioso central (SNC). Así pues, la enfermedad extrarrespiratoria puede conllevar invasión directa por *M. pneumoniae* o participación de mecanismos autoinmunitarios, que se reflejan en la frecuencia con que los antígenos humanos dan reacción cruzada con *M. pneumoniae*. Los pacientes con o sin síntomas respiratorios pueden presentar afectación de la piel, el SNC, la sangre, el corazón, el tracto gastrointestinal y las articulaciones. Las lesiones cutáneas comprenden una variedad de exantemas, sobre todo maculopapulares, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson. Este último está relacionado con *M. pneumoniae* y suele aparecer 3-21 días después de que lo hagan los síntomas respiratorios iniciales, dura menos de 14 días y rara vez se asocia con complicaciones graves (figs. 220-1 y 220-2).

Las posibles complicaciones neurológicas comprenden meningoencefalitis, mielitis transversa, meningitis aséptica, ataxia cerebelosa, parálisis de Bell, sordera, síndrome troncoencefálico, encefalitis desmielinizante aguda y síndrome de Guillain-Barré. Se producen 3-28 días (media 10 días) después de la enfermedad respiratoria, pero pueden no estar precedidas por esta última en el 20% de los casos. La encefalitis aparecida dentro de los 5 días siguientes al comienzo de los síntomas prodrómicos puede deberse a infección directa del SNC por *M. pneumoniae*, mientras que si se produce >7 días después es más probable que su origen sea autoinmunitario. *M. pneumoniae* causa el 1-15% de todas las formas de encefalitis pediátrica que la mayoría de las veces se manifiesta con convulsiones, alteración de la conciencia, déficit motor facial, ataxia o signos meníngeos. Es frecuente una infección concomitante por agentes víricos como el virus herpes simple, el virus herpes humano 6, los enterovirus o los virus respiratorios. La afectación del tronco del encéfalo puede conducir a distonía grave y trastornos del movimiento. Es posible que el LCR sea normal o presente pleocitosis mononuclear leve. El diagnóstico se confirma por positividad de la PCR en el LCR o en una



Figura 220-1. Lesiones labiales observadas en el síndrome de Stevens-Johnson relacionado con infección por *Mycoplasma pneumoniae*.



Figura 220-2. Lesiones cutáneas clásicas de eritema multiforme observadas en el síndrome de Stevens-Johnson relacionado con infección por *Mycoplasma pneumoniae*.

muestra faríngea, o por la demostración de títulos de anticuerpos séricos. Los signos en la RM comprenden cambios isquémicos focales, ventriculomegalia, edema difuso, o lesiones inflamatorias multifocales en la sustancia blanca, consistentes con encefalomielitis desmielinizante postinfecciosa. En el 20-30% de los pacientes se producen secuelas neurológicas.

Entre las complicaciones hematológicas frecuentes se incluyen grados leves de hemólisis con prueba de Coombs positiva y reticulocitosis menor 2-3 semanas después del comienzo de la enfermedad. La hemólisis grave, que se asocia con títulos altos de criohemaglutininas (al :512), es rara, al igual que la trombocitopenia y los defectos de coagulación. La hepatitis leve, la pancreatitis y la gastropatía hipertrófica perdedora de proteínas son complicaciones gastrointestinales rara vez comunicadas. La miocarditis, la pericarditis y un síndrome similar a la fiebre reumática son manifestaciones infrecuentes, pero las arritmias, los cambios del segmento ST y la onda T, y la dilatación cardíaca con insuficiencia cardíaca, pueden acompañar a la infección por *M. pneumoniae* con más frecuencia en los adultos que en los niños. Se describió artritis monoarticular transitoria en el 1% de los pacientes de 1 serie grande.

Los datos de la literatura no dejan claro si el tratamiento antibiótico de la infección por *M. pneumoniae* disminuye el riesgo de complicaciones. Tampoco existe tratamiento específico establecido para la mayoría de las mismas. Los corticoides han sido los fármacos usados con más frecuencia para tratar las complicaciones graves debidas a *M. pneumoniae*, en particular las neurológicas.

**PRONÓSTICO.** Las infecciones mortales por *M. pneumoniae* son raras. La TC de alta resolución detectó anomalías anatómicas como alteración de la perfusión pulmonar, bronquiectasias leves y engrasamiento de la pared bronquial, en el 37% de los niños 1-2 años después de la neumonía por *M. pneumoniae*. En casi la mitad de los niños se han comunicado anomalías en la difusión gaseosa pulmonar 6 meses después de la recuperación de la infección por *M. pneumoniae*. En general, los pacientes se recuperan sin complicaciones, aunque las secuelas de encefalitis pueden ser graves y permanentes.

Daxboeck F, Blacky A, Seidl R, et al: Diagnosis, treatment, and prognosis of *Mycoplasma pneumoniae* childhood encephalitis: Systematic review of 58 cases. *J Child Neurol* 2004;19:865-871.

Daxboeck F, Krause R, Weniseh C: Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:263-273.



- Korppi M: Community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Drugs* 2003; 5:821-832.
- Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Klecmola M: Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: Serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004;9:109-114.
- Kraft M, Cassell GH, Pak J, et al: *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma. *Chest* 2002;121:1782-1788.
- Krause DC, Balish ML: Cellular engineering in a minimal microbe: Structure and assembly of the terminal organelle of *Mycoplasma pneumoniae*. *Mol Microbiol* 2004;51:917-924.
- Manie TJ, Beechroft M, Hrcman-Gnjidic Z, et al: Symptom resolution in patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Can Respir J* 2004;11: 573-577.
- McIntosh K: Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 2002;346:429-437.
- Michelow IC, Olsen K, Iozano J, et al: Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701-707.
- Waites KB, Talkington DF: *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:697-728.
- Wang RS, Wang SY, Hsieh KS, et al: Necrotizing pneumonitis caused by *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients: Report of five cases and review of literature. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:564-567.
- Yang J, Hooper WC, Phillips DJ, et al: Cytokines in *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:157-168.

## Capítulo 221 ■ Micoplasmas genitales (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* y *Ureaplasma urealyticum*) Dwight A. Powell

Tres especies de *Mycoplasma*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* y *Ureaplasma urealyticum*, son patógenos urogenitales humanos, que se suelen relacionar con infecciones de transmisión sexual, como la uretritis no gonocócica (UNG), o con infecciones puerperales, como la endometritis. *M. hominis* y *U. urealyticum* colonizan con frecuencia el tracto genital femenino y pueden causar corioamnionitis, colonización de los recién nacidos e infecciones perinatales. *M. genitalium* es una causa de UNG. Otras dos especies de *Mycoplasma* genitales, *M. fermentans* y *M. penetrans*, se observan en secreciones respiratorias o genitourinarias, más a menudo entre los pacientes infectados por el VIH.

**ETIOLOGÍA.** *M. hominis* y *U. urealyticum* requieren esteróles para crecer, y pueden hacerlo en medios acelulares, donde producen colonias características en agar. Las colonias de *M. hominis* tienen 200-300 µm de diámetro con aspecto de «huevo frito» (las colonias de *U. urealyticum* miden 16-60 µm de diámetro). Estos microorganismos son resistentes a los β-lactámicos, puesto que carecen de pared celular, y a las sulfamidas y la trimetoprima porque no producen ácido fólico. Las 7 serovariedades de *M. hominis* son susceptibles a la clindamicina, moderadamente susceptibles al cloranfenicol y resistentes a la eritromicina y a la rifampicina. Los aminoglucósidos tienen actividad limitada y se están comunicando cada vez más cepas resistentes a la tetraciclina. Existen 14 serovariedades de *U. urealyticum*, y la mayoría son susceptibles a eritromicina, claritromicina y las quinolonas más nuevas, mientras que se muestran resistentes a la clindamicina. La susceptibilidad a los aminoglucósidos y las tetraciclinas es variable. *M. genitalium* puede aislarse, no sin dificultad, y sólo en cultivos celulares. En la mayoría de los estudios ha sido necesaria la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para su identificación.

**EPIDEMIOLOGÍA.** *M. hominis* y *U. urealyticum* colonizan los tractos genital y urinario de los varones y las mujeres en edad pospuberal. La colonización femenina es máxima en la vagina y menor en el endocervix, la uretra y el endometrio, mientras que en los varones se produce principalmente en la uretra. Las tasas de colonización guardan relación directa con la actividad sexual, y son más elevadas entre individuos con varias parejas sexuales. Los índices de colonización son <10% en niños antes de la pubertad y en adultos sexualmente inactivos, con un rango que varía entre el 40 y el 90% en mujeres embarazadas.

**TRANSMISIÓN.** Los micoplasmas genitales se transmiten por contacto sexual. *M. genitalium* se ha identificado principalmente en la uretra masculina y es capaz de adherirse a los espermatozoides humanos, lo que sugiere un mecanismo para su transmisión por vía sexual.

Las tasas de transmisión vertical entre neonatos nacidos de mujeres colonizadas son del 25-60%. La vía habitual de adquisición neonatal es la contaminación a partir del líquido amniótico colonizado o durante el parto vaginal. Sin embargo, la colonización neonatal puede ocurrir en presencia de membranas intactas y durante el parto por cesárea. Las tasas de colonización son más elevadas en los lactantes con peso <1.500 g, nacidos en presencia de corioamnionitis y en los recién nacidos hijos de madres pertenecientes al nivel socioeconómico más bajo. Los microorganismos se recuperan en muestras de faringe, vagina, recto y, en ocasiones de los ojos de los recién nacidos, durante hasta 3 meses después del parto.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** Los micoplasmas genitales pueden producir inflamación crónica del tracto genitourinario y las membranas del líquido amniótico. *U. urealyticum* puede infectar el saco amniótico en fases tempranas de la gestación, sin rotura de las membranas fetales, lo que origina corioamnionitis crónica, clínicamente silente, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria intensa. La adherencia al epitelio traqueal humano fetal puede producir desorganización ciliar, apiñamiento y pérdida de células epiteliales. En estudios in vitro se ha demostrado que *U. urealyticum* estimula un aumento de la producción de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral 2 por los macrófagos. Los lactantes con peso muy bajo al nacer y colonizados por *U. urealyticum* presentan niveles más elevados de proteína quimiotáctica de los monocitos y de IL-8, que son sustancias proinflamatorias, posiblemente relacionadas con el desarrollo de displasia broncopulmonar. La inmunidad parece requerir anticuerpos específicos de serotipo. Así pues, la falta de anticuerpos maternos puede aumentar el riesgo de enfermedad entre los recién nacidos prematuros.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En los adultos y los adolescentes sexualmente activos, los micoplasmas genitales se asocian con enfermedades de transmisión sexual y rara vez con infecciones focales extra-genitales. Se ha descrito a *M. hominis* como una causa de septicemia, endocarditis, infección de la; heridas, osteomielitis, linfadenitis, neumonía, meningitis, abscesos encefálicos y artritis. En pacientes sometidos a trasplantes de órganos se han comunicado casos de mediastinitis potencialmente letal, infecciones de incisión externa, pleuritis, peritonitis y pericarditis, con tasas de mortalidad alta. Las infecciones extra-genitales por *U. urealyticum* rara vez se describen, pero pueden incluir osteomielitis, artritis, meningitis, mediastinitis, infección de injerto aórtico e infección de incisión de cesárea. Los pacientes con hipogammaglobulinemia parecen tener un riesgo elevado de artritis crónica causada por diversos micoplasmas.

*U. urealyticum* y *M. genitalium* son conocidos patógenos causantes de UNG. Alrededor del 30% de las UNG en varones puede deberse a esos microorganismos, solos o con *Chlamydia trachomatis* (v. cap. 223). La enfermedad es más frecuente en adultos jóvenes, aunque también se suele encontrar en adolescentes sexualmente activos. El período de incubación medio es de 2-3 semanas y los síntomas típicos consisten en exudado uretral mucoso, blanquecino y escaso, disuria y molestias penianas. El exudado a menudo se aprecia sólo por la mañana o tras expresión uretral. Algunas raras complicaciones de la UNG son epididimitis y proctitis. Alrededor del 20-60% de los pacientes con UNG aguda desarrolla metritis crónica, a pesar del tratamiento durante



1-2 semanas. *U. urealyticum* y *M. genitalium* parecen ser las causas más probables de uretritis sintomática crónica. Las mujeres rara vez sufren uretritis y, a pesar de las elevadas tasas de colonización vaginal, la vaginitis y la cervicitis son poco frecuentes. En ocasiones *M. hominis* contribuye a la aparición de enfermedad inflamatoria pélvica y rara vez ambos micoplasmas genitales se asocian con endometritis y sepsis póstparto.

**Neonatos.** Los micoplasmas genitales se asocian con una variedad de infecciones fetales y neonatales. *U. urealyticum* puede causar corioamnionitis clínicamente inaparente, lo que aumenta en 8 veces el riesgo de muerte fetal o parto prematuro. Hasta el 50% de los lactantes con <34 semanas de edad gestacional puede presentar *U. urealyticum* en muestras de tráquea, sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o biopsia pulmonar. Sigue existiendo controversia sobre el papel de estos microorganismos como causas de insuficiencia respiratoria grave, necesidad de ventilación asistida, desarrollo de displasia broncopulmonar o muerte. Los primeros trabajos demostraron que los lactantes con peso <1.000 g y presencia de *U. urealyticum* en los aspirados traqueales en las primeras 24 horas de vida, experimentaban un riesgo dos veces mayor de fallecer o desarrollar enfermedad pulmonar crónica, frente al riesgo que presentaban los lactantes no infectados con peso similar al nacer o con >1.000 g. En estudios más recientes, en los que se tuvieron en cuenta la edad gestacional y otros factores, no se ha demostrado la existencia de correlación entre el aislamiento de *U. urealyticum* en las secreciones respiratorias y desarrollo de displasia broncopulmonar, duración del soporte ventilatorio, dependencia del oxígeno o duración de la hospitalización. Además, en 2 pequeños estudios prospectivos sobre tratamiento con eritromicina en lactantes pretermiitó de alto riesgo con colonización traqueobronquial por *U. urealyticum* no se demostró diferencia entre los sujetos tratados y los no tratados, en lo que respecta al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica.

*M. hominis* y *U. urealyticum* se han aislado en el LCR de lactantes prematuros y, con escasa frecuencia, de lactantes nacidos a término. El aislamiento simultáneo de otros patógenos es inusual y la mayoría de los lactantes no presenta signos francos de infección del sistema nervioso central. La pleocitosis del LCR no es una observación consistente y se ha documentado aclaramiento espontáneo de los micoplasmas sin tratamiento específico. La meningitis por *U. urealyticum* se ha relacionado con hemorragia intraventricular e hidrocefalia, mientras que la causada por *M. hominis* puede ser benigna. Su comienzo varía entre 1 y 196 días de vida; sin tratamiento los microorganismos pueden persistir en el LCR durante días o semanas. *M. hominis* y *U. urealyticum* se han descrito como causas de conjuntivitis neonatal, linfadenitis, faringitis, neumonitis, osteomielitis, abscesos cerebrales, meningoencefalitis, y abscesos del cuero cabelludo.

**DIAGNOSTICO.** La confirmación de una infección del tracto genital resulta difícil por las elevadas tasas de colonización en la vagina y la uretra. La UNG se confirma mediante tinción de Gram del exudado uretral, que muestra al menos tres leucocitos polimorfonucleares por campo de inmersión en aceite y ausencia de diplococos gramnegativos (esto es, *Neisseria gonorrhoeae*). Se debe cultivar una torunda uretral o una muestra de exudado para detectar *C. trachomatis* y *U. urealyticum*. *M. genitalium* sólo puede identificarse por PCR.

**Neonatos.** Se han aislado *U. urealyticum* y *M. hominis* en orina, sangre, LCR, aspirado traqueal, líquido pleural, material de abscesos y tejido pulmonar. Los recién nacidos prematuros clínicamente enfermos, con neumonitis, abscesos focales o enfermedad del sistema nervioso central (en particular hidrocefalia progresiva, con o sin pleocitosis), y cultivos bacterianos negativos o que no responden al tratamiento antibiótico estándar, justifican la práctica de cultivos para micoplasmas genitales. El aislamiento requiere medios especiales y las muestras clínicas se deben cultivar de inmediato o congelarse a -80 °C, para evitar pérdida de microorganismos. Cuando la muestra se inocula en caldo que contiene arginina (para *M. hominis*) o urea (para *U. urealyticum*), el crecimiento viene indicado por alcalinización del pH. La identificación de *U. urealyticum* sobre agar requiere 1-2 días de crecimiento y visualización con el microscopio de disección, mientras que *M. hominis* se observa a simple vista, pero puede requerir 1 semana para crecer. Es probable que los cultivos de muestras del tracto respiratorio superior

carezcan de significado, debido a las tasas altas de colonización. Es esencial cultivar muestras del tracto respiratorio inferior recogidas mediante aspirado endotraqueal o biopsia.

**TRATAMIENTO.** La UNG atribuida a micoplasmas genitales en adolescentes y adultos se trata con azitromicina (1 g v.o. como dosis única) o doxiciclina (100 mg cada 12 h v.o. durante 7 días). Las parejas sexuales deben ser también tratadas para evitar la recurrencia del caso índice. Las infecciones por micoplasmas no genitales pueden requerir drenaje quirúrgico y antibioticoterapia prolongada. *M. hominis* es resistente a la eritromicina y a los macrólidos más recientes, mientras que suele mostrarse susceptible a la clindamicina y exhibe susceptibilidad variable a las quinolonas y la tetraciclina. *U. urealyticum* es susceptible a tetraciclina, aminoglucósidos y quinolonas. Las tasas de recurrencia pueden ser elevadas tras el tratamiento de la infección por *M. genitalium* con tetraciclinas o con dosis única de azitromicina. Una dosis inicial de 500 mg de azitromicina seguida por 200 mg diarios durante 4 días proporcionó excelentes tasas de curación en un estudio.

**Neonatos.** El tratamiento de las infecciones neonatales por micoplasmas genitales está indicado cuando se asocian con cultivo puro del microorganismo e indicios de que las manifestaciones de la enfermedad son compatibles con un proceso infeccioso, y no con la simple colonización. Serán necesarios nuevos estudios para aclarar el papel de tratamiento en la prevención de la enfermedad pulmonar crónica en lactantes nacidos con peso muy bajo. El tratamiento se basa en la sensibilidad predecible a los antimicrobianos, puesto que las pruebas de susceptibilidad para aislamientos individuales no se encuentran disponibles con facilidad. Para las infecciones del sistema nervioso central con síntomas se recomienda administrar doxiciclina. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de la infección asintomática del sistema nervioso central por micoplasmas genitales, sobre todo en ausencia de pleocitosis. Puesto que los micoplasmas pueden desaparecer espontáneamente del LCR, el tratamiento debe conllevar riesgos mínimos.

- Anagius C, Lore B, Jensen JS: *Mycoplasma genitalium*: Prevalence, clinical significance, and transmission. *Sex Transm Infect* 2005;81:458-462.
- Horner P, Thomas B, Gilroy CB, et al: Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic nongonococcal urethritis. *Clin Infect Dis* 2001;32:995-1003.
- Jesen JS: *Mycoplasma genitalium*: The etiological agent of urethritis and other sexually transmitted diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:1-11.
- Kotecha S, Hodge R, Schaber JA, et al: Pulmonary *Ureaplasma urealyticum* is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Res* 2004;55:61-68.
- Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, et al: Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003744.
- Mhanna MJ, DeLong LJ, Aziz HF: The value of *Ureaplasma urealyticum* tracheal culture and treatment in premature infants following a acute respiratory deterioration. *J Perinatol* 2003;23:541-544.
- Ollikainen J, Korppi M, Heiskanen-Kosma T, et al: Chronic lung disease of the newborn is not associated with *Ureaplasma urealyticum*. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:303-307.
- Rao RP, Ghanayem NS, Kaufman BA, et al: *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma* species brain abscess in a neonate. *Pediatric Infect Dis J* 2002;21:1083-1085.
- Schlicht MJ, Lovrich SD, Sartin JS et al: High prevalence of genital mycoplasmas among sexually active young adults with urethritis or cervical symptoms in La Crosse, Wisconsin. *J Clin Microbiol* 2004;42:4636-4640.
- Taylor-Robinson D: *Mycoplasma genitalium*—an update. *Int J STD AIEIS* 2002;13:145-151.
- Theilen U, Lyon AJ, Fitzgerald T, et al: Infection with *Ureaplasma urealyticum*: Is there a specific clinical and radiologic course in the preterm infant? *Arch Dis Child Fetal Neonatol* 2004;89:F163-F167.



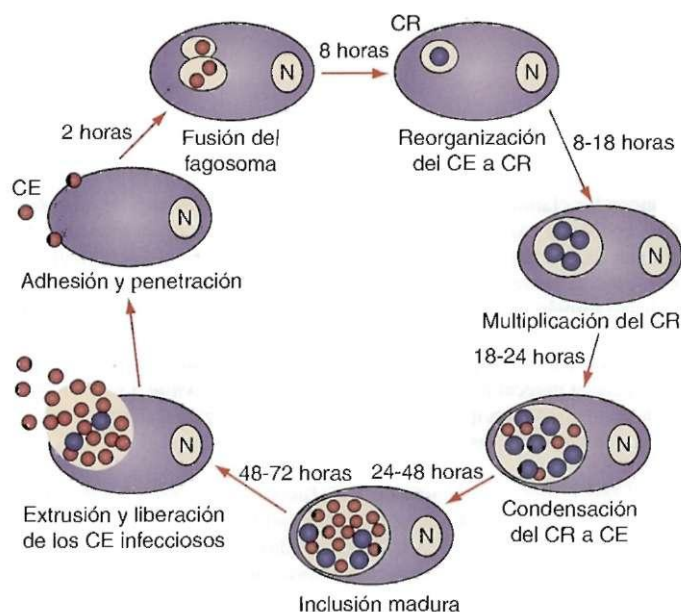


Figura 222-1. Ciclo viral de las clamidias en las células epiteliales. CE, Cuerpo elemental; CR, cuerpo retículo. [De Hammerschlag MR: Infections due to *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae* in children and adolescents. *Pediatr Rev* 2004;25:43-50.]

otros patógenos respiratorios, especialmente *M. pneumoniae*. La neumonía se suele presentar con el cuadro clásico de la neumonía atípica (no bacteriana), que se caracteriza por síntomas generales leves o moderados entre los que se incluyen fiebre, malestar, cefalea, tos y a menudo faringitis. Sin embargo, se ha descrito neumonía grave con derrame pleural y empiema.

*C. pneumoniae* puede actuar como un desencadenante infeccioso del asma y causar exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística. Este microorganismo se ha aislado en aspirados del oído medio de niños con otitis media aguda, pero se suele asociar con otitis media bacteriana. Se ha documentado infección respiratoria asintomática en 2-5% de los adultos y los niños, y muchos de esos cuadros persisten durante al menos un año.

**DIAGNOSTICO.** No es posible diferenciar entre *C. pneumoniae* y otras causas de neumonía atípica con los datos clínicos. La auscultación revela la presencia de estertores y, con frecuencia, sibilancias. La radiografía de tórax suele descubrir afectación más intensa de lo sugerido por la situación clínica del paciente y en ocasiones demuestra la presencia de alteración difusa o infiltrados lobares con pequeños derrames pleurales. El recuento de leucocitos puede estar aumentado, con desviación izquierda, pero en general de modo poco notable.

El diagnóstico específico de infección por *C. pneumoniae* se basa en el aislamiento del microorganismo en el cultivo tisular. Este microorganismo crece mejor en células HL y HEp-2 tratadas con cicloheximida. La muestra óptima para el cultivo es la de nasofaringe posterior, que se recoge con torundas montadas en un astil de alambre, del mismo tipo que las empleadas para *C. trachomatis*. El microorganismo puede aislarse en esputo, exudado faríngeo, líquido de lavado broncoalveolar y líquido pleural, pero pocos laboratorios realizan esos cultivos por las dificultades técnicas que conlleva.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la técnica más prometedora para el desarrollo de un método rápido y distinto del cultivo, para detectar *C. pneumoniae*. Sin embargo, no existe ninguna prueba de PCR comercialmente disponible ni que haya obtenido aprobación de la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU (FDA), como tampoco se ha estandarizado o ha sido ampliamente validada en comparación con el cultivo para detectar *C. pneumoniae* a partir de muestras respiratorias.

El diagnóstico serológico se puede obtener mediante pruebas de microinmunofluorescencia (MIF) o de fijación del complemento (FC). Esta última técnica es específica de género y se usa también para el diagnóstico del linfogranuloma venéreo (v. cap. 223.4) y la psitacosis (v. cap. 224). Su sensibilidad es variable en pacientes hospitalizados con infección por *C. pneumoniae* y en niños. Recientemente los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han propuesto modificaciones en los criterios serológicos para el diagnóstico. Aunque la MIF se ha considerado la única prueba serológica aceptable en la actualidad, se han propuesto criterios significativamente más estrictos. La infección aguda, con la prueba MIF, se ha definido como un aumento de 4 veces en el título de inmunoglobulina G (IgG) o como un título de IgM de al menos 16; se ha desaconsejado el empleo de un solo título elevado de IgG. Se consideró que un título de IgG de 16 o mayor indicaba exposición pasada, pero ni los títulos aumentados de IgA ni ninguno de los demás marcadores serológicos se consideraron indicadores válidos de infección persistente o crónica. Como este diagnóstico serológico exige sueros pareados, es siempre un diagnóstico retrospectivo. Los CDC no recomendaron el uso de un enzoinmunoanálisis para detectar anticuerpos contra *C. pneumoniae*, debido a la correlación inconsistente entre sus resultados y los de los cultivos. En estudios sobre la infección por *C. pneumoniae* en niños con neumonía y asma se demuestra que más del 50% de los pacientes pediátricos con infección documentada mediante cultivo no tiene anticuerpos detectables con MIF.

**TRATAMIENTO.** Siguen siendo inciertas la dosis y la duración óptimas del tratamiento antimicrobiano para la infección por *C. pneumoniae*. En la mayoría de los estudios sobre tratamiento se ha utilizado sólo la serología para el diagnóstico, por lo que no se puede evaluar la eficacia microbiológica. Quizá sea aconsejable administrar un tratamiento prolongado (¿2 semanas), puesto que se han descrito recrudescencia de los síntomas y positividad persistente de los cultivos después de 2 semanas con eritromicina y de 30 días con tetraciclina o doxiciclina.

Las tetraciclinas, la eritromicina, los macrólidos más recientes (azitromicina y claritromicina) y las quinolonas muestran actividad in vitro. Al igual que *C. psittaci*, *C. pneumoniae* es resistente a las sulfamidas. Los resultados de estudios recientes sobre el tratamiento han demostrado que la eritromicina (40 mg/kg/día divididos en dos tomas v.o. durante 10 días), la claritromicina (15 mg/kg/día divididos en dos tomas v.o. durante 10 días) y la azitromicina (10 mg/kg v.o. el día 1, seguidos por 5 mg/kg v.o. los días 2-5) son eficaces para la erradicación de *C. pneumoniae* en la nasofaringe de los niños con neumonía, en alrededor del 80% de los casos.

**PRONOSTICO.** La respuesta clínica al tratamiento antibiótico varía. Es frecuente que la tos persista durante varias semanas después del mismo.

Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, et al: *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia. Comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:477-477.

Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al: Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). *Clin Infect Dis* 2001;33:492-503.

Hammerschlag MR: Intracellular life of chlamydiae. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;4:239-248.

Hammerschlag MR: Pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae* in children: Epidemiology, diagnosis and treatment. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:384-390.

Harris J-A, Kolokathis A, Campbell M, et al: Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:865-871.

Rockey DD, Lenart J, Stephens RS: Genome sequencing and our understanding of chlamydiae. *Infect Immunol* 2000;68:5473-5479.

## Capítulo 223 ■ *Chlamydia trachomatis*

Margaret R. Hammerschlag

*Chlamydia trachomatis* se subdivide en 2 biovariedades: linfogranuloma venéreo (LGV) y tracoma, que es el agente causal de enfermedades oculogenitales humanas distintas del LGV. Aunque las cepas de ambas biovariedades tienen una homología del ADN casi completa, difieren en las características de crecimiento y la virulencia para el cultivo tisular y para los animales. En los países desarrollados, *C. trachomatis* es la enfermedad de transmisión sexual más prevalente; causa uretritis en los varones, cervicitis y salpingitis en mujeres y conjuntivitis y neumonía en los lactantes.

### 223.1 • TRACOMA

El tracoma es la causa prevenible de **ceguera** más importante en el mundo. Principalmente es producido por los serotipos A, B, Ba y C de *C. trachomatis*. La enfermedad tiene carácter endémico en Oriente Medio y el sudeste de Asia, y entre los indios navajos del sudoeste de EE.UU. En las áreas con tracoma endémico, como Egipto, la infección genital por clamidias está causada por los serotipos responsables de enfermedad oculogenital: D, E, F, G, H, I, J y K. La enfermedad se contagia de un ojo a otro. Las moscas son vectores frecuentes.

El tracoma comienza como una **conjuntivitis folicular** de aparición típica en la niñez, temprana. Los folículos curan y conducen a cicatrización conjuntival, que puede causar entropion, con giro hacia dentro del párpado, de modo que las pestañas producen abrasiones en la córnea. La ulceración corneal secundaria al traumatismo constante provoca cicatrices y ceguera. La superinfección bacteriana puede contribuir también a la fibrosis. La ceguera se produce tras años de enfermedad activa.

El tracoma se puede diagnosticar por la clínica. La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere basar el diagnóstico de tracoma en, al menos, 2 de 4 criterios: 1) folículos linfoides en las conjuntivas tarsales superiores, 2) cicatrización conjuntival típica, 3) pannus vascular y 4) folículos en el limbo corneal. El diagnóstico se confirma mediante técnicas de cultivo o de tinción para *C. trachomatis*, realizadas durante la fase activa de la enfermedad. Las pruebas serológicas carecen de utilidad clínica, debido a la duración larga de la enfermedad y la elevada seroprevalencia en las poblaciones endémicas.

La pobreza y la falla de condiciones sanitarias son factores importantes para la difusión del tracoma. Al mejorar las condiciones socioeconómicas, disminuye en gran medida la incidencia de la enfermedad. El tracoma endémico se ha controlado en la mayoría de los casos mediante administración de tetraciclinas tópicas (o, rara vez, pomada de eritromicina), diariamente durante períodos de 6-10 semanas, o de forma intermitente a lo largo de 6 meses. La doxiciclina oral es eficaz, pero está contraindicada en los niños <9 años de edad. La eritromicina oral requiere dosificación frecuente, que no resulta práctica para el control del tracoma endémico. En un estudio se observó que 1-6 dosis orales de azitromicina equivalían a 30 días de tratamiento con pomada de oxitetraciclina/polimixina. La OMS recomienda una sola dosis de azitromicina (20 mg/kg, máximo 1 g) para tratar el tracoma en niños. En un estudio reciente realizado en Tanzania se demostró que el tratamiento masivo con una dosis única de azitromicina a todos los residentes de un poblado redujo drásticamente la prevalencia y la intensidad de la infección. Este efecto continuó durante 2 años tras el tratamiento, probablemente por interrupción de la transmisión ocular de *C. trachomatis*.

### 223.2 • INFECCIONES DEL TRACTO GENITAL

**EPIDEMIOLOGÍA.** Se estima que en EE.UU. se producen cada año 3 millones de casos nuevos de infección por clamidias transmitida se-

xualmente. *C. trachomatis* es una causa importante de epididimitis y produce un 23-55% de todos los cuadros de uretritis no gonocócica, aunque esta proporción ha disminuido de forma gradual. Hasta el 50% de los hombres con gonorrea pueden sufrir coinfección por *C. trachomatis*. La prevalencia de cervicitis por clamidias en las mujeres sexualmente activas oscila entre el 2 y el 35%. Las tasas de infección entre las niñas entre 15 y 19 años de edad superan el 20% en muchas poblaciones urbanas y también pueden llegar al 15% en las poblaciones suburbanas.

Los niños que han sufrido abuso sexual pueden adquirir infección anogenital por *C. trachomatis*, por lo general asintomática. El cultivo es el único método que se debe usar para el diagnóstico de infección por *C. trachomatis* en esas localizaciones, cuando se está evaluando a un niño prepuberal por sospecha de abuso sexual. Sin embargo, puesto que las infecciones rectales y vaginales por *C. trachomatis* adquiridas durante el período perinatal pueden persistir hasta más de 3 años, la detección de *C. trachomatis* en la vagina o el recto de un niño pequeño no constituye prueba absoluta de abuso sexual.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La biovariante tracoma de *C. trachomatis* causa un espectro de enfermedad en adolescentes y adultos sexualmente activos. Hasta el 75% de las mujeres con *C. trachomatis* no presenta síntomas de infección. Este microorganismo puede causar uretritis (síndrome uretral agudo), epididimitis, cervicitis, salpingitis, proctitis y enfermedad inflamatoria pélvica. Los síntomas de las infecciones del tracto genital por clamidias son menos agudos que los de la gonorrea, con exudado por lo general mucoso en vez de purulento. La infección uretral asintomática es frecuente en los hombres sexualmente activos. La autoinoculación desde el tracto genital hasta los ojos puede conducir a conjuntivitis de inclusión simultánea.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico definitivo de infección genital por clamidias se obtiene mediante aislamiento del microorganismo en cultivo tisular y se confirma por la identificación microscópica de las inclusiones características con la tinción con anticuerpos fluorescentes en muestras de cultivo obtenidas de la uretra en los varones y del endocervix en mujeres. La obtención de éstas debe hacerse con cuidado, ya que hay que obtener células epiteliales, no sólo exudado. *C. trachomatis* se puede cultivar en células HEp-2, McCoy y HeLa tratadas con cicloheximida. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han definido la positividad del cultivo de *Chlamydia* como aislamiento del microorganismo en cultivo tisular y como confirmación de las inclusiones intracitoplásmicas características mediante tinción con anticuerpos fluorescentes.

Como alternativa se puede usar un método sin cultivo, específicamente una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). Estas pruebas tienen una sensibilidad alta, quizá un 10-20% mayor que la del cultivo, y al mismo tiempo ofrecen especificidad elevada. En la actualidad existen en el mercado tres NAAT aprobadas por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) para la detección de *C. trachomatis*: reacción en cadena de la polimerasa (PCR; Amplicor Chlamydia test, Roche Molecular Diagnostics, Nutley, NJ); amplificación con desplazamiento de cadena (SDA; ProbeTec, BD Diagnostic Systems, Sparks, MD); y amplificación mediada por transcripción (TMA; Amp CT, Gen-Probe, San Diego, CA). Las dos primeras son pruebas de amplificación del ADN y utilizan cebadores cuyas dianas son secuencias de genes en el plásmido criptogénico de *C. trachomatis*, presentes en cantidad aproximada de 10 copias en cada célula infectada. La TMA es una prueba de amplificación del ARN ribosómico. Estas tres pruebas se encuentran también disponibles como métodos de amplificación conjunta para detección simultánea de *C. trachomatis* y de *Neisseria gonorrhoeae*. Las NAAT comercializadas en la actualidad han sido aprobadas por la FDA para muestras obtenidas con escobillones de cervix de mujeres adolescentes y adultas, escobillones uretrales de hombres adolescentes y adultos, y orina de pacientes adolescentes y adultos de ambos sexos. El empleo de orina evita la necesidad de realizar una exploración ginecológica clínica y puede facilitar mucho la detección selectiva en ciertas poblaciones, en especial en adolescentes, aunque la utilización de NAAT en muestras urinarias es menos sensible que en escobillones endocervicales. Como se ha descrito más arriba, algunos estudios han demostrado ahora que los escobillones vaginales son mejo-



res que las muestras de orina para la realización de NAAT y pueden ser equivalentes a las muestras endocervicales. También se ha demostrado que las muestras vaginales obtenidas por la propia paciente eran igual de válidas que las obtenidas por un profesional sanitario.

Los datos sobre el uso de NAAT en muestras vaginales o de orina de niños son muy limitados e insuficientes para establecer recomendaciones. De acuerdo con los CDC, las NAAT se pueden usar como una alternativa al cultivo sólo si se dispone de confirmación. Las pruebas confirmatorias deben consistir en una 2.ª NAAT aprobada por la FDA y dirigida a una secuencia genética distinta de la usada en la prueba inicial.

Se desconoce la etiología de la mayoría de los casos de metritis no gonocócica no clamidiana, aunque *Ureaplasma urealyticum* y posiblemente *Mycoplasma genitalium* están implicados en hasta 1/3 de los casos (v. cap. 221). Los individuos con infección rectal por una cepa LGV pueden llegar a desarrollar proctocolitis (v. subcap. 223.4).

**TRATAMIENTO.** Los fármacos recomendados de 1.ª línea por los CDC para tratar la infección genital no complicada por *C. trachomatis* en hombres y mujeres no embarazadas son azitromicina (dosis única de 1 g v.o.) o doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h durante 7 días). Los regímenes alternativos comprenden eritromicina base (500 mg v.o. cada 6 h durante 7 días), etilsuceinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días), ofloxacino (300 mg v.o. cada 12 h durante 7 días) y levofloxacino (500 mg v.o. una vez al día durante 7 días). Es posible que no se toleren bien las dosis altas de eritromicina. La doxiciclina y el ofloxacino o el levofloxacino están contraindicados en mujeres embarazadas y las quinolonas lo están en los individuos menores de 18 años de edad. Sin embargo, el uso de ofloxacino y levofloxacino no ofrece ventaja alguna sobre la doxiciclina. Para las mujeres embarazadas se recomienda administrar eritromicina base (500 mg v.o. cada 12 h durante 7 días) o amoxicilina (500 mg v.o. cada 8 h durante 7 días). Los regímenes alternativos utilizan eritromicina base (250 mg v.o. cada 6 h durante 14 días), etilsuceinato de eritromicina (800 mg v.o. cada 6 h durante 7 días, o 400 mg v.o. cada 6 h durante 14 días) o azitromicina (1 g v.o. en dosis única). A estas dosis, la amoxicilina es tan eficaz como cualquier eritromicina y se tolera mucho mejor. Sin embargo, la experiencia con todos estos regímenes es todavía limitada.

El **tratamiento empírico** sin diagnóstico microbiológico sólo se recomienda para pacientes con riesgo elevado de infección que probablemente no acudan a las visitas de seguimiento, lo que comprende a los adolescentes con varias parejas sexuales. Estos pacientes deben tratarse empíricamente contra *C. trachomatis* y contra la gonorrea.

Asimismo se deben tratar las **parejas sexuales** de pacientes con uretritis no gonocócica, si han tenido contacto sexual con el paciente durante los 60 días previos al comienzo de los síntomas. También debe recibir tratamiento la pareja sexual más reciente, aunque el último contacto sexual se haya producido más de 60 días antes de la aparición de los síntomas.

**COMPLICACIONES.** Las complicaciones de las infecciones por clamidias genitales en mujeres incluyen perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis) y salpingitis. Entre las mujeres con infección por clamidias sin tratar que presentan enfermedad inflamatoria pélvica, hasta el 40% sufre secuelas significativas, alrededor del 17% experimenta dolor pélvico crónico, el 17% pierde la fertilidad y el 9% tendrá un embarazo ectópico (tubárico). El riesgo de complicaciones, sobre todo de salpingitis, puede ser mayor en las chicas adolescentes que en las mujeres de más edad. Además, la salpingitis de las adolescentes conduce con más frecuencia a fibrosis tubárica, obstrucción subsiguiente, infertilidad secundaria y riesgo aumentado de embarazo ectópico. Alrededor del 50% de los recién nacidos hijos de embarazadas con infección no tratada por clamidias se contagia (v. subcap. 223.3). El riesgo de adquirir una infección por VIH aumenta de 3 a 5 veces en las mujeres con infección por *C. trachomatis*.

**PREVENCIÓN.** Es esencial tratar a tiempo a los compañeros sexuales para disminuir el riesgo de infección repetida. Éstos deben evaluarse y tratarse si han tenido relaciones sexuales durante los 60 días previos al comienzo de los síntomas en el paciente y el compañero sexual más re-

ciente debe recibir tratamiento aunque el último contacto sexual se haya producido hace >60 días. Los pacientes y sus parejas sexuales se deben abstener de practicar relaciones sexuales hasta 7 días después del tratamiento con una sola dosis de medicación o con un ciclo de 7 días.

Se recomienda someter a una exploración anual sistemática para detectar *C. trachomatis* a todas las adolescentes y mujeres de 20-25 años sexualmente activas, así como a las mujeres mayores con factores de riesgo, como compañeros sexuales nuevos o diversos, o uso inconsistente de anticonceptivos de barrera. La evaluación del riesgo sexual puede aconsejar realizar exploraciones más frecuentes en algunas mujeres.

### 223.3 • CONJUNTIVITIS Y NEUMONÍA EN RECIÉN NACIDOS

**EPIDEMIOLOGÍA.** El 5-30% de las embarazadas presenta infección genital por clamidias y el riesgo de transmisión al recién nacido durante el parto oscila alrededor del 50%. El lactante puede desarrollar infección en 1 o más lugares, entre ellos conjuntivas, nasofaringe, recto y vagina. La transmisión es rara en caso de cesárea con membranas intactas. La introducción del cribado prenatal sistemático para detección y tratamiento de las mujeres embarazadas con infección por *C. trachomatis* ha tenido como consecuencia una importante reducción de la incidencia de infección neonatal por clamidias en EE.UU. Sin embargo, en aquellos países en los que no se realiza cribado prenatal, como en Holanda, *C. trachomatis* sigue siendo una causa importante de infección neonatal, responsable de >60% de las conjuntivitis neonatales.

**Conjuntivitis con cuerpos de inclusión.** Aproximadamente 30-50% de los lactantes hijos de madres con infección activa no tratada por clamidias presenta conjuntivitis clínica. Los síntomas suelen aparecer 5-14 días después del parto, o antes en caso de rotura prolongada de las membranas. La presentación es muy variable y oscila desde inyección conjuntiva leve, con exudado mucoso escaso, hasta conjuntivitis grave con exudado purulento copioso, quemosis y formación de pseudomembranas. La conjuntiva puede ser muy friable y sangrar al tocarla con una torunda. La conjuntivitis por clamidias se debe diferenciar de la oftalmía gonocócica, que pone en peligro la visión. Por lo menos el 50% de los lactantes con conjuntivitis por clamidias presenta también infección nasofaríngea.

**Neumonía.** La neumonía por *C. trachomatis* afecta al 10-20% de los lactantes hijos de mujeres con infección por clamidias. Sólo desarrollan neumonía alrededor del 25% de los lactantes con infección nasofaríngea por clamidias. La neumonía por *C. trachomatis* tiene una presentación muy características en neonatos. Suele comenzar a los 1-3 meses de edad, muchas veces de forma insidiosa, con tos persistente y taquipnea, sin fiebre. La auscultación revela estertores; las sibilancias son infrecuentes. La ausencia de fiebre y sibilancias ayuda a distinguir entre neumonía por *C. trachomatis* y por virus respiratorio sincitial. Un hallazgo de laboratorio distintivo es la presencia de eosinofilia periférica (>400 células/mm<sup>3</sup>). El signo más constante en la radiografía de tórax es la hiperinsuflación, acompañada de mínimos infiltrados intersticiales o alveolares.

**Infecciones en otras localizaciones.** Los lactantes hijos de madres con infección por *C. trachomatis* pueden presentar infección del recto o la vagina. Aunque la infección de esos lugares parece ser totalmente asintomática, puede causar confusión cuando se identifica en una fecha posterior. Las infecciones rectales, vaginales y nasofaríngeas adquiridas durante el período perinatal pueden persistir hasta >3 años. *C. pneumoniae* también se puede confundir con *C. trachomatis* en los cultivos de muestras nasofaríngeas si se usa un anticuerpo monoclonal específico de género para confirmar la positividad del cultivo.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico definitivo se consigue mediante aislamiento de *C. trachomatis* en los cultivos de muestras obtenidas de la conjuntiva o de la nasofaringe. Para el diagnóstico de la conjuntivitis por clamidias se han aprobado varios métodos diferentes del cultivo, como detección de anticuerpos por inmunofluorescencia directa y enzimoim-

niunoanálisis (EIA). Estas pruebas tienen sensibilidad >90% y especificidad a 95% para las muestras conjuntivales, en comparación con el cultivo. Su exactitud no es tan buena para las muestras nasofaríngeas. Se dispone de datos limitados sobre el uso de NAAT para el diagnóstico de infección por *C. trachomatis* en niños. Los resultados preliminares sugieren que la PCR es equivalente al cultivo para la detección de *C. trachomatis* en la conjuntiva y la nasofaringe de los lactantes con conjuntivitis.

Nunca se deben emplear métodos sin cultivo para las muestras vaginales o rectales obtenidas de niños. Puesto que todas las pruebas EIA disponibles utilizan anticuerpos específicos de género, detectan también *C. pneumoniae* cuando se emplean en muestras respiratorias.

**TRATAMIENTO.** El fármaco recomendado para tratar la conjuntivitis y la neumonía por *C. trachomatis* en lactantes es la eritromicina (base o etilsuceinato, 50 mg/kg/día divididos cada 6 h v.o. durante 14 días). El fundamento para usar el tratamiento oral contra la conjuntivitis es que el 50% o más de esos lactantes tienen infección nasofaríngea simultánea o enfermedad de otros lugares, y se ha demostrado que el tratamiento tópico con gotas de sulfamida o pomada de eritromicina no es eficaz. La tasa de fracaso con eritromicina oral sigue siendo del 10-20%, y algunos lactantes requieren un 2.º ciclo terapéutico. Los resultados de 1 estudio pequeño sugieren que un ciclo breve de azitromicina (20 mg/kg/día en una sola toma al día v.o. durante 3 días) es tan eficaz como 14 días de eritromicina. Las madres (y sus contactos sexuales) de lactantes con infección por *C. trachomatis* deben recibir tratamiento empírico para la infección genital. Se ha comunicado una asociación entre la administración de eritromicina oral y la aparición de estenosis pilórica hipertrófica infantil en lactantes <6 semanas de edad, que recibieron el fármaco para profilaxis después de la exposición a la tos ferina en la guardería.

**PREVENCIÓN.** La profilaxis antigonocócica neonatal con pomada tópica de eritromicina, tetraciclina, o nitrato de plata, no parece prevenir la oftalmía por clamidias ni la colonización nasofaríngea por *C. trachomatis* o la neumonía por clamidias. El método más eficaz para controlar la infección perinatal por clamidias parece ser la detección selectiva y el tratamiento de las mujeres embarazadas. Los CDC recomiendan en la actualidad administrar azitromicina (1 g v.o. en dosis única) o amoxicilina (500 mg v.o. tres veces al día durante 7 días), como fármacos de 1 línea para tratar la infección por *C. trachomatis* en mujeres embarazadas. La eritromicina base (250 mg v.o. cuatro veces al día durante 14 días), y el etilsuceinato de eritromicina (800 mg v.o. cuatro veces al día durante 7 días o 400 mg v.o. cuatro veces al día durante 14 días) se recogen como regímenes alternativos. Entre las razones para que el tratamiento materno no consiga prevenir en ocasiones la infección infantil por clamidias se incluyen cumplimiento deficiente y reinfección procedente de un compañero sexual no tratado.

## 223.4 • LINFOGRANULOMA VENÉREO

El LGV es una enfermedad sistémica transmitida sexualmente y causada por los serotipos L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub> y L<sub>3</sub> de la biovariante LGV de *C. trachomatis*. A diferencia de las cepas de la biovariante trachoma, éstas prefieren el tejido linfoide. Se han comunicado alrededor de 20 casos de LGV en niños y en EE.UU. se notifican cada año <1.000 casos en adultos. Recientemente se ha observado una resurgencia de LGV entre varones que practican el sexo con otros varones, en Europa y en EE.UU. Muchos de estos individuos estaban también infectados por VIH y eran consumidores de drogas ilícitas, específicamente metanfetaminas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La 1.ª fase del LGV se caracteriza por aparición de la lesión primaria, una pápula indolora y por lo general transitoria, en los genitales. La 2.ª fase se caracteriza por linfadenitis femoral o inguinal, en general unilateral, con bubones dolorosos de tamaño progresivo. Los ganglios se pueden abrir y drenar, sobre todo en los hombres. En las mujeres, la linfa de la vulva drena hacia los ganglios relroperitoneales. Es frecuente que aparezcan fiebre, mial-

gias y cefaleas. En la fase terciaria se produce un síndrome genitoanorrectal, con fístulas rectovaginales, estenosis rectales y destrucción uretral. En varones que practican el sexo con otros varones, la localización rectal de la infección por LGV puede producir proctocolitis aguda grave.

**DIAGNÓSTICO.** El LGV puede ser diagnosticado mediante el cultivo de *C. trachomatis* a partir de una muestra aspirada de una buba, o por pruebas serológicas. La mayor parte de los pacientes con LGV tienen títulos de anticuerpos fijadores del complemento >1:16. El chancro blando y el herpes simple se pueden diferenciar clínicamente del LGV por la presencia simultánea de úlceras genitales dolorosas. La sífilis se distingue por las pruebas serológicas. Sin embargo, también es posible la coinfección.

**TRATAMIENTO.** Se recomienda administrar doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h durante 21 días). Como alternativa se emplea eritromicina base (500 mg v.o. cuatro veces al día durante 21 días). También puede ser eficaz la azitromicina (1 g v.o. una vez a la semana durante 3 semanas), pero no se dispone de datos clínicos. Las parejas sexuales de los pacientes con LGV deben tratarse si han tenido contacto sexual con el paciente durante los 30 días previos al comienzo de los síntomas.

- Blank S, Schillinger JA, Harbatkin D: Lymphogranuloma venereum in the industrialized world. *Lancet* 2005;365:1607-1608.
- Centers for Disease Control and Prevention: Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections—2002. *MMWR* 2002;51(RR-15):1-37.
- Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. *MMWR* 2006;55(RR-11):1-100.
- Chidambaram JD, Alemayehu W, Melese M, et al: Effect of a single mass antibiotic distribution on the prevalence of infectious trachoma. *JAMA* 2006;295:1142-1146.
- Fraser-Hurt N, Bailey RE, Cousens S, et al: Efficacy of oral azithromycin versus topical tetracycline in mass treatment of endemic trachoma. *Bull WHO* 2001;79:632-640.
- Gaydos CA, Theodore M, Dalesio N, et al: Comparison of three nucleic acid amplification tests for detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens. *J Clin Microbiol* 2004;42:3041-3045.
- Hammerschlag MR: Appropriate use of nonculture tests for the detection of sexually transmitted diseases in children and adolescents. *Semin Pediatr Infect Dis* 2003;14:54-59.
- Hammerschlag MR, Gelling M, Roblin PM, et al: Treatment of neonatal chlamydial conjunctivitis with azithromycin. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1049-1050.
- Hwang L, Shafer MA: *Chlamydia trachomatis* infection in adolescents. *Adv Pediatr* 2004;51:379-407.
- Kent CK, Branzuela A, Fischei L, et al: Chlamydia and gonorrhea screening in San Francisco high schools. *Sex Transm Dis* 2002;29:373-375.
- Mabey DCW, Solomon AW, hostet A: Trachoma. *Lancet* 2003;362:223-229.
- Michel CECFI, Solomon AW, Magbanua JP, et al: Field evaluation of a rapid point-of-care assay for targeting antibiotic treatment for trachoma control: A comparative study. *Lancet* 2006;376:1585-1590.
- Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz ELVI, et al: Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: An outbreak of *Chlamydia trachomatis* serovar L, proctitis in the Netherlands among men who have had sex with men. *Clin Infect Dis* 2004;39:996-1003.
- Schachter J, McCormack WM, Chernesky MA, et al: Vaginal swabs are appropriate specimens for diagnosis of genital tract infection with *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 2003;41:3784-3789.
- Solomon AW, Holland MJ, Alexander NDF, et al: Mass treatment with single-dose azithromycin for trachoma. *N Engl J Med* 2004;351:1962-1971.
- Solomon AW, Peeling RW, Foster A, Mabey DC: Diagnosis and assessment of trachoma. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:982-1011.
- Taylor FIR, Wright HR: Dip-stick test for trachoma control programme's. *Lancet* 2006;367:1553-1554.
- West SK, Munoz B, Mkocha FI, et al: Infection with *Chlamydia trachomatis* after mass treatment of a trachoma hyperendemic community in Tanzania: A longitudinal study. *Lancet* 2005;366:1296-1300.

## Capítulo 224 ■ Psitacosis (*Chlamydophila psittaci*) Margaret R. Hammerschlag

### Capítulo 224 Psitacosis (*Chlamydophila*

*Chlamydophila psittaci*, el agente de la psitacosis (conocida también como fiebre de los loros y ornitosis), es principalmente un patógeno animal y sólo rara vez, causa enfermedad humana. En las aves, la infección por *C. psittaci* se conoce como clamidiosis aviar.

**ETIOLOGÍA.** *C. psittaci* afecta a aves psitacinas (loros, periquitos, guacamayos, etc.), así como a otras no psitacinas (patos, pavos); el rango de huéspedes conocidos abarca 130 especies de aves. El ciclo vital de *C. psittaci* es igual que el de *Chlamydophila pneumoniae* (v. cap. 222). Las cepas de *C. psittaci* se han analizado de acuerdo con los patrones de patogenidad, la morfología de las inclusiones en cultivo de tejido, el análisis de endonucleasa de restricción del ADN y los anticuerpos monoclonales, y los resultados indican la existencia de 7 serovariedades de aves. Dos de estas serovariedades de aves, la de las psitacinas y la de los pavos, tienen importancia fundamental en la población aviar de EE.UU. Cada una se asocia con preferencias de huésped y características de enfermedad importantes.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Entre 1988 y 2003 se comunicaron 935 casos de psitacosis en Estados Unidos. De ellos, el 85% estaba relacionado con exposición a aves, incluido un 70% por contacto con aves de jaula, usualmente psitacinas, como cacatúas, periquitos, loros y guacamayos. Entre las aves de jaula no psitacinas, la clamidiosis es más frecuente en pichones, palomas y estorninos. El grupo de individuos con mayor riesgo de contagio de psitacosis comprende cuidadores y propietarios de aves (43% de los casos), y empleados de pajarerías (10% de los casos).

La inhalación de aerosoles con heces, polvo fecal y secreciones de animales infectados por *C. psittaci* representa la principal ruta de infección. Las aves fuente permanecen asintomáticas o presentan anorexia, plumaje revuelto, letargo y deposiciones verdes acuosas. Este trastorno es infrecuente en niños, debido en parte a que no suelen entrar en contacto con aves infectadas. Una actividad de alto riesgo es la limpieza de la jaula. Se han producido varias epidemias importantes de psitacosis en instalaciones de procesamiento de pavos; los trabajadores expuestos a las vísceras de pavo experimentan el riesgo más alto de infección.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La infección humana por *C. psittaci* oscila desde clínicamente inaparente hasta grave, con afectación de varios órganos, además de neumonía. El período de incubación medio es de 15 días, con un intervalo de 5-21 días después de la exposición. El comienzo de la enfermedad suele ser brusco, con fiebre, tos, cefalea y malestar general. La fiebre es elevada y muchas veces se asocia con escalofríos y sudoración. La cefalea puede ser tan intensa como para sugerir meningitis. La tos suele ser seca. La auscultación puede revelar crepitantes. La radiografía de tórax suele ser anormal y puede revelar infiltrados variables y derrames pleurales. El recuento de leucocitos no suele estar muy elevado, aunque puede existir leucocitosis ligera. Es frecuente que aumenten los niveles de aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de psitacosis puede ser difícil, por la presentación clínica variable. El antecedente de contacto con aves o con un caso activo es un indicio importante, pero hasta el 20% de los pacientes con psitacosis no recuerda ninguno. Se ha sugerido, pero no demostrado, el contagio de persona a persona. Entre las demás infecciones que pueden causar neumonía con fiebre alta, cefalea inusualmente intensa y mialgia se incluyen, la mayoría de las veces, infecciones respiratorias bacterianas y víricas, así como las debidas a *Coxiella burnetii* (fiebre Q), *Mycoplasma pneumoniae* y *C. pneumoniae*, tularemia, tuberculosis, infecciones micóticas, y legionelosis.

La clave del diagnóstico sigue siendo la serología, determinada mediante la prueba de fijación del complemento (FC). De acuerdo con las recomendaciones de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades publicadas en 2000, un caso confirmado de psitacosis requiere cuadro clínico compatible, por lo general junto con historia fiable

de exposición a aves. Para la confirmación de laboratorio se pueden usar 1 de los 3 métodos siguientes: 1) cultivo de *C. psittaci* en las secreciones respiratorias, 2) aumento de al menos 4 veces en el título de FC o microinmunofluorescencia (MIF), en una pareja de muestras de suero recogidas con un intervalo de por lo menos dos semanas o 3) un solo título de inmunoglobulina M por MIF k1:16. Un caso probable debe estar epidemiológicamente relacionado con un caso confirmado, o tener un solo título de anticuerpos FC o MIF de 1:32 o superior, en al menos 1 muestra de suero obtenida después del comienzo de los síntomas. Al igual que sucede con el uso de la MIF para el diagnóstico de las infecciones por *C. pneumoniae*, son posibles las reacciones cruzadas con otras especies *Chlamydia* y de bacterias. El tratamiento precoz de la psitacosis con tetraciclina puede abolir la respuesta de anticuerpos.

El microorganismo también puede aislarse mediante cultivo del esputo o el líquido pleural. Aunque *C. psittaci* crecerá en los mismos sistemas de cultivo usados para aislamiento de *Chlamydia trachomatis* y *C. pneumoniae*, muy pocos laboratorios hacen cultivos para *C. psittaci*, principalmente debido al posible riesgo.

**TRATAMIENTO.** Los fármacos recomendados para tratar la psitacosis son doxiciclina (100 mg v.o. cada 12 h) o tetraciclina (500 mg v.o. cada 6 h) durante al menos 10-14 días después de ceder la fiebre. El tratamiento inicial para los pacientes con enfermedad grave es el hclato de doxiciclina (4,4 mg/kg/día, divididos en dosis cada 12 h i.v.; máximo: 100 mg/dosis). La eritromicina (500 mg cuatro veces al día v.o.) proporciona una alternativa cuando están contraindicadas las tetraciclinas (p. ej., niños <9 años de edad y mujeres embarazadas), pero puede ser menos eficaz. La remisión suele apreciarse antes de 48-72 horas. La infección inicial no parece inducir inmunidad a largo plazo. La reinfección y la enfermedad clínica pueden aparecer dentro de los 2 primeros meses después del tratamiento; se han comunicado 2 casos de reinfección bien documentados.

**PRONÓSTICO.** La tasa de mortalidad de la psitacosis no tratada es del 15-20%, pero disminuye a <1% con el tratamiento adecuado. En mujeres embarazadas se ha comunicado enfermedad grave, que conduce a fracaso respiratorio y muerte fetal.

**PREVENCIÓN.** Se recomiendan varias medidas de control para prevenir la transmisión de *C. psittaci* desde las aves. Los aficionados a la cría de aves deben conocer el riesgo potencial. *C. psittaci* es susceptible a la mayoría de los desinfectantes y detergentes, así como al calor, mientras que se muestra resistente a los ácidos y los álcalis. Los registros exactos de todas las transacciones relacionadas con aves facilitan la identificación de las fuentes de aves infectadas y las personas potencialmente expuestas. Las aves de adquisición reciente, incluidas las enviadas a concursos, exhibiciones y otros acontecimientos, deben permanecer aisladas durante 30-45 días y sometidas a prueba o tratadas profilácticamente antes de agregarlas a un grupo de aves. Se debe tener cuidado para prevenir la transferencia de materia fecal, plumas, alimentos u otros materiales entre jaulas. Las aves con signos de clamidiosis (p. ej., exudado ocular o nasal, deposiciones verdes acuosas o pérdida de peso corporal), deben aislarse y no deben ser compradas ni vendidas. Sus manipuladores deben usar prendas protectoras y un gorro quirúrgico desechable, así como un respirador con calificación de eficiencia 95 o superior (no una mascarilla quirúrgica) mientras manipulan las aves sospechosas o limpian sus jaulas. Las aves infectadas deben permanecer aisladas hasta recibir tratamiento completo, en general durante 45 días.

Moroney JF, Guevara R, Iverson C, et al: Detection of chlamydiosis in a shipment of pet birds, leading to recognition of an outbreak of clinically mild psittacosis in humans. *Clin Infect Dis* 1998;26:1425-1429.

Smith KA, Bradley KK, Stobierski MG, et al: National Association of State Public Health Veterinarians Psittacosis Compendium Committee. Compendium of measures to control *Chlamydophila psittaci* (formerly *Chlamydia psittaci*) infection among humans (psittacosis) and pet birds, 2005. *Am Vet Med Assoc* 2005;226:532-539.

Yung AP, Grayson ML: Psittacosis: A review of 135 cases. *Med J Aust* 1988;148: 228-233.

## Sección 11 — Infecciones por rickettsias

### Capítulo 225 ■ Grupo de fiebres exantemáticas por rickettsias George K. Siberry y J. Stephen Dumler

#### Capítulo 225 » Grupo de fiebres exantemáticas por rickettsias

Muchas rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas son patógenas para el hombre (tabla 225-1). Entre ellas se encuentran los patógenos transmitidos por garrapatas como *Rickettsia rickettsii*, productor de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas (FMMR); *R. conorii*, que produce la fiebre botonosa o fiebre exantemática mediterránea (FEM); *R. sibirica*, agente del tifus por garrapatas del Asia Septentrional; *R. japonica*, de la fiebre exantemática oriental; *R. australis*, del tifus por garrapatas de Queensland; *R. honei*, agente de la fiebre exantemática de la Isla de Flinders o tifus por garrapatas de Tailandia; *R. africae*, que origina la fiebre africana por picadura de garrapata; la rickettsia innominada causante de la fiebre exantemática israelí y, posiblemente, otras. *R. akari*, causante de la rickettsiosis pustulosa, se transmite por la picadura de un acaro. Las infecciones provocadas por otros miembros de este grupo de fiebres exantemáticas se manifiestan con signos similares a los de la FEM, incluyendo fiebre, erupción maculopapular y escara en el sitio de la picadura. La fiebre exantemática israelí generalmente tiene una evolución más grave, lo que incluye la muerte en niños. El tifus africano por garrapatas es relativamente leve, con frecuencia hay ausencia de exantema diseminado aunque puede presentar exantema vesiculoso y generalmente se manifiesta con múltiples escaras. En los últimos años se han identificado nuevas rickettsias potencialmente patógenas, como *R. slovaca*, causante de la TIBOLA (liufadenopatía por picadura de garrapata); *R. felis*, causante del tifus de la pulga del gato; y *R. parkeri*, una causa recientemente identificada de escaras en pacientes picados por garrapatas en Norteamérica. *R. rickettsii*, *R. parkeri*, *R. felis* y *R. akari* son los únicos miembros del grupo de fiebres exantemáticas que producen enfermedad autóctona en Estados Unidos.

#### 225.1 • FIEBRE MANCHADA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS (*RICKETTSIA RICKETTSII*)

La FMMR es la rickettsiosis identificada con mayor frecuencia y la 2.ª enfermedad más frecuente transmitida por un vector en Estados Unidos, tras la enfermedad de Lyme. La FMMR se considera rara, aunque probablemente esté infradiagnosticada. A causa de su potencialmente rápida letalidad, debe tenerse en cuenta durante el diagnóstico diferencial de fiebre, cefalea y exantema en los meses de verano, especialmente tras picaduras de garrapatas.

**ETIOLOGÍA.** La FMMR está causada por la infección sistémica de las células endoteliales por parte de la bacteria parásita intracelular obligada *R. rickettsii*.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La referencia a las *Montañas Rocosas* es inadecuada, ya que sólo un pequeño porcentaje de todos los casos documentados proviene de esa región. La enfermedad existe a lo largo de todos los EE.UU. continentales (excepto Vermont y Maine), suroeste de Canadá, México, América Central, y América del Sur. En 2001, la mayoría de los casos se observaron en Carolina del Norte, Tennessee, Oklahoma, Arkansas, Virginia, Maryland, Carolina del Sur, y Pennsylvania; sin embargo, los cambios en la ecología de la garrapata influyen en su prevalencia geográfica. La incidencia de la FMMR varía según

un patrón cíclico de décadas; el último pico tuvo lugar aproximadamente entre 1993 y 1998. Sin embargo, la media de casos anuales declarados a los CDC en esos años ha sido de 515, mientras que dicha cifra se duplica durante el período 2001-2004 con 1.071 casos al año, y en 2004 se llegaron a informar 1.514 casos, cifra superior a la de cualquier otro momento de la historia. Los hábitats favorables para las garrapatas, como las zonas boscosas, pastizales costeros y marismas son los que más se relacionan con la aparición de la enfermedad. Está bien documentada la existencia de focos de infección intensa en zonas rurales y algunas zonas urbanas, como el sur del Bronx; la exposición compartida en determinados entornos puede dar lugar al agrupamiento de casos dentro de algunas familias. En EE.UU., el 90% de los casos se produce entre abril y septiembre, los meses de mayor actividad de humanos y garrapatas en el exterior. La mayor incidencia por edades la ostentan los niños <10 años, y los niños varones sobrepasan en número a las niñas.

**TRANSMISIÓN.** Las garrapatas son los huéspedes, reservorios y vectores naturales de *R. rickettsii*. Se infectan de forma natural mediante transmisión transovárica (paso del microorganismo desde la garrapata infectada a su progenie). Sin embargo, las garrapatas portadoras de rickettsias no son tan fecundas como las garrapatas no infectadas; por tanto, la transmisión horizontal, por adquisición de las rickettsias al alimentarse de sangre de animales con rickettsiemia, como pequeños mamíferos o perros, contribuye al mantenimiento de un equilibrio en la naturaleza. Las garrapatas transmiten el patógeno a los mamíferos (incluidos los humanos) mediante la regurgitación de su saliva infectada mientras se alimentan. *R. rickettsii* tiene que activar su virulencia en el interior de las garrapatas al entrar en contacto con la sangre o al aumentar la temperatura; por ello, cuanto más tiempo se encuentra adherida la garrapata al huésped más aumenta el riesgo de transmisión. Las principales garrapatas huéspedes de *R. rickettsii* son *Dermacentor variabilis* (garrapata americana del perro), en la región oriental de EE.UU. y Canadá, *Dermacentor andersoni* (garrapata del bosque), en la región occidental de EE.UU. y Canadá, *Rhipicephalus sanguineus* (garrapata marrón común del perro), en México y en el suroeste de Estados Unidos, y *Amblyomma cajennense* en América Central y América del Sur (fig. 225-1).

El perro también puede ser reservorio de *R. rickettsii*, e incluso puede desarrollar FMMR, y es un importante vehículo en la introducción de las garrapatas infectadas en el entorno que comparte con el ser humano. Los estudios serológicos de pacientes con FMMR indican que un alto porcentaje de ellos pudo haber contraído la enfermedad a partir de las garrapatas de su perro. Se debe poner extremo cuidado al retirar la garrapata, ya que la transmisión puede producirse por inoculación de fluidos o heces de la garrapata en heridas abiertas o al tocarse las conjuntivas con las manos. Se han descrito también casos mortales en trabajadores de laboratorio expuestos a aerosoles infecciosos.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** Aunque las lesiones son más evidentes en la piel, están distribuidas sistémicamente, afectando a casi todos los órganos y tejidos. Tras la inoculación en la dermis por la saliva de la garrapata, las rickettsias atacan el endotelio vascular uniéndose a receptores proteicos y comienza un proceso de lesión de la membrana celular con intervención de fosfolipasas de las propias rickettsias. La lesión de membrana induce la fagocitosis, con lo que la rickettsia, ya dentro de la célula, alcanza el citosol tras la lisis de la membrana vacuolar. Los miembros del grupo de las fiebres exantemáticas provocan la polimerización activa de la actina intracelular para poder desplazarse e invadir con facilidad a las células vecinas, provocando mínimos daños en la célula huésped inicial. Las rickettsias proliferan y lesionan las células del huésped mediante alteraciones



**TABLA 225-1. Resumen de enfermedades por rickettsias en humanos, incluidos los géneros *Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Neorickettsia* y *Coxiella***

| GRUPO/<br>ENFERMEDAD  | AGENTE                               | ARTROPODO VECTOR/<br>TRANSMISIÓN  | HUÉSPEDES  | DISTRIBUCIÓN<br>GEOGRÁFICA   | CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS<br>DE PRESENTACIÓN*   | DATOS FRECUENTES<br>DE LABORATORIO  | PRUEBAS<br>DIAGNÓSTICAS   | TRATAMIENTO (1. <sup>a</sup><br>OPCIÓN EN NEGRITA)   |
|---|--------------------------------------|---|--|--|--|---|---|--|
| <b>FIEBRE EXANTEMÁTICA</b>  |                                      |   |  |  |  |   |   |  |
| Fiebre manchada<br>de las Montañas<br>Rocosas   | <i>Rickettsia<br/>rickettsii</i>     | Picadura de garrapata:<br><i>Dermacentor</i> spp<br>(garrapata de<br>los bosques)<br><i>Rhipicephalus sanguineus</i><br>(garrapata marrón<br>común del perro) | Perros<br>Roedores                                       | Hemisferio<br>occidental   | Fiebre, cefalea, exantema <sup>a</sup><br>vómitos, diarrea,<br>dolorimiento muscular<br>de la pantorrilla  | T AST, ALT<br>I Na (ligera)<br>i Plaquetas<br><br>± Leucopenia<br>Fórmula con<br>desviación izda. | Inicialmente:<br>IH, DFA, PCR<br>Tras 1. <sup>a</sup> sem.:<br>IFA            | Doxiciclina<br>Tetraciclina<br>Cloranfenicol   |
| Fiebre<br>exantemática<br>mediterránea<br>(fiebre botonosa<br>mediterránea)                     | <i>Rickettsia conorii</i>            | Picadura de garrapata:<br><i>R. sanguineus</i><br>(garrapata marrón<br>común del perro)   | Perros<br>Roedores                                       | África,<br>Mediterráneo,<br>India, Oriente<br>medio                            | Escaras indoloras (mancha<br>negra) con linfadenopatía<br>regional, fiebre,<br>cefalea, exantema <sup>a</sup> ,<br>mialgias                            | T AST, ALT<br>+I Na (ligera)<br>i Plaquetas<br>± Leucopenia<br>Fórmula con<br>desviación izda.    | Inicialmente:<br>IH, DFA, PCR<br>Tras 1 sem.:<br>IFA                          | Doxiciclina<br>Tetraciclina<br>Cloranfenicol<br>Azitromicina<br>Clarithromicina<br>Fluoroquinolonas<br>Doxiciclina |
| Fiebre africana<br>por picadura<br>de garrapata   | <i>Rickettsia africae</i>            | Picadura de garrapata   | Ganado<br>vacuno<br>¿Cabras?                             | África,<br>subsahariana<br>Caribe  | Fiebre, escaras únicas o<br>múltiples, linfadenopatía<br>regional, exantema <sup>a</sup><br>(a menudo vesicular)                                       | T AST, ALT<br>J- Plaquetas  | Inicialmente:<br>DFA,<br><br>IFA  | Doxiciclina  |
| Rickettsiosis<br>pustulosa  | <i>Rickettsia akari</i>              | Picadura de acaros  | Ratones  | Norteamérica,<br>Rusia, Ucrania,<br>Adriático, Corea,<br>Sudáfrica             | Escaras indoloras, úlcera o<br>pápula; linfadenopatía<br>regional dolorosa a la<br>palpación, fiebre, cefalea<br>exantema <sup>a</sup> (variceliforme) | -I Leucocitos   | Inicialmente:<br>DFA<br>Tras 1. <sup>a</sup> sem.:<br>IFA                     | Doxiciclina<br>Cloranfenicol   |
| Tifus de la pulga<br>del gato   | <i>Rickettsia felis</i>              | Picadura de pulga   | Zarigüeya<br>Gatos<br>Perros                             | Hemisferio<br>occidental,<br>Europa  | Fiebre, exantema <sup>a</sup> ,<br>cefalea   |   | Inicialmente: PCR<br>Tras 1. <sup>a</sup> sem.:<br>IFA                        | Doxiciclina  |
| Linfadenopatía<br>por picadura de<br>garrapata<br>(TIBOLA)                                      | <i>Rickettsia slovaca</i>            | Picadura de<br><i>Dermacentor</i>   | ?  | Europa   | Escaras (cuero cabelludo),<br>linfadenopatía dolorosa  |   | PCR   | Doxiciclina  |
| <b>TIFUS</b>  |                                      |   |  |  |  |   |   |  |
| Tifus murino  | <i>Rickettsia typhi</i>              | Heces de pulga  | Ratas<br>Zarigüeyas                                      | Todo el mundo  | Fiebre, cefalea, exantema <sup>a</sup><br>mialgias, vómitos,<br>linfadenopatía,<br>hepatoesplenomegalia  | t AST, ALT<br>I Na (ligera)<br>I Leucocitos<br>I Plaquetas  | Inicialmente: DFA<br>Tras 1. <sup>a</sup> sem.:<br>IFA                        | Doxiciclina<br>Tetraciclina<br>Cloranfenicol   |
| Tifus epidémico<br>(por piojos)<br>¡forma<br>recrudesciente:<br>enfermedad de<br>Brill-Zinsser! | <i>Rickettsia<br/>prowazekii</i>     | Heces de piojo  | Humanos  | Sudamérica,<br>América central,<br>México, África,<br>Asia, Europa<br>oriental | Fiebre, cefalea, dolor<br>abdominal, exantema <sup>a</sup> ,<br>afectación del SNC   | T AST, ALT<br>J- Plaquetas  | Inicialmente:<br>ninguno<br>Tras 1. <sup>a</sup> sem.:<br>IgG/IgM IFA         | Doxiciclina<br>Tetraciclina<br>Cloranfenicol   |
| Tifus de la ardilla<br>voladora (silvestre)   | <i>Rickettsia<br/>prowazekii</i>     | ¿Heces de piojo?<br>¿Heces o picadura<br>de pulga?  | Ardillas<br>voladoras                                    | EE.UU.,<br>orientales  | Igual que en el caso<br>anterior (generalmente<br>más leve)  | I AST, ALT<br>i Plaquetas   | Inicialmente:<br>ninguno<br>Tras 1. <sup>a</sup> sem.:<br>IFA                 | Doxiciclina<br>Tetraciclina<br>Cloranfenicol   |
| <b>TIFUS DE LOS MATORRALES</b>  |                                      |   |  |  |  |   |   |  |
| Tifus de los<br>matorrales  | <i>Orientia<br/>tsutsugamushi</i>    | Picadura de nigua:<br><i>Leptotrombidium</i>  | ¿Roedores?   | Sur de Asia,<br>Japón,<br>Indonesia<br>Corea, China<br>Rusia,<br>Australia     | Fiebre, exantema <sup>a</sup> , cefalea,<br>escara indolora,<br>hepatoesplenomegalia,<br>síntomas<br>gastrointestinales                                | I Plaquetas<br>T AST, ALT   | Inicialmente:<br>ninguno<br>Tras 1. <sup>a</sup> sem.:<br>IFA                 | Doxiciclina<br>Tetraciclina<br>Cloranfenicol<br><b>Si resistente a<br/>Doxi:</b> Rifampicina<br>Azitromicina       |
| <b>EHRLICHIOSIS Y ANAPLASMOSIS</b>  |                                      |   |  |  |  |   |   |  |
| Ehrlichiosis<br>monocítica<br>humana  | <i>Ehrlichia<br/>chaffeensis</i>     | Picadura de garrapata:<br><i>Amblyomma<br/>americanum</i><br>(garrapata «estrella<br>solitaria»)  | Ciervos<br>Perros  | EE.UU.<br>¿Europa?<br>¿África?<br>¿Asia?                                       | Fiebre, cefalea, malestar<br>general, mialgias,<br>exantema <sup>a</sup> (niños'),<br>hepatoesplenomegalia,<br>hinchazón de manos/pies <sup>a</sup>    | t AST, ALT<br>i Leucocitos<br>i Plaquetas<br>I Na (ligera)  | Inicialmente: PCR<br>Tras 1. <sup>a</sup> sem.:<br>IFA                        | Doxiciclina<br>Tetraciclina  |
| Anaplasmosis<br>granulocítica<br>humana   | <i>Anaplasma<br/>phagocytophilum</i> | Picadura de garrapata:<br>Especies <i>Ixodes</i>  | Roedores<br>Ciervos<br>Rumiantes                         | EE.UU.<br>Europa, Asia   | Fiebre, cefalea, malestar<br>general, mialgias   | f AST, ALT<br>I Leucocitos,<br>i CAN<br>I Plaquetas<br>-I Na (ligera)                             | Inicialmente: PCR<br>frotis de<br>sangre<br>Tras 1. <sup>a</sup> sem.:<br>IFA | Doxiciclina<br>Tetraciclina<br>Rifampicina   |
| Ehrlichiosis<br>«ewingii»   | <i>Ehrlichia ewingii</i>             | Picadura de garrapata:<br><i>Amblyomma<br/>americanum</i><br>(garrapata «estrella<br>solitaria»)  | Perros<br>Ciervos  | EE.UU. (centro<br>sur y<br>sudeste)  | Fiebre, cefalea, malestar<br>general, mialgias   | T AST, ALT<br>I WBC<br>I Plaquetas<br>-I Na (ligera)  | Inicialmente: PCR<br>Tras 1. <sup>a</sup> sem.:<br>IFA                        | Doxiciclina<br>Tetraciclina  |
| Ehrlichiosis<br>«sennetsu»  | <i>Neorickettsia<br/>sennetsu</i>    | ¿Ingestión de helmintos<br>de peces?  | Desconocido  | Japón<br>Malasia   | Fiebre, síntomas de<br>«mononucleosis»,<br>linfadenopatía<br>retroauricular y cervical<br>posterior  | Linfocitosis<br>atípica   | Inicialmente:<br>ninguno<br>Tras 1. <sup>a</sup> sem.:<br>IFA                 | Doxiciclina<br>Tetraciclina  |
| <b>FIEBRE Q</b>   |                                      |   |  |  |  |   |   |  |
| Fiebre Q: Aguda<br>[forma crónica,<br>v. cap. de texto]   | <i>Coxiella burnetii</i>             | Inhalación de aerosoles<br>infectados: contacto<br>con animales de<br>parto, mataderos,<br>leche y queso<br>contaminados,<br>garrapatas(¿?)                   | Ganado<br>vacuno<br>Ovejas<br>Cabras<br>Gatos<br>Conejos | Todo el mundo  | Fiebre, cefalea, artralgias,<br>mialgias, síntomas<br>gastrointestinales, tos,<br>neumonía, exantema<br>(niños)  | T AST ALT<br>T Leucocitos<br>J. Plaquetas<br>Infiltrado<br>intersticial                           | Inicialmente: PCR<br>Tras 1. <sup>a</sup> sem.:<br>IFA                        | Doxiciclina<br>Tetraciclina<br>Fluoroquinolonas <sup>a</sup><br>Trimetoprima-<br>sulfametoxazol                    |

\*El exantema sólo se observa algunas veces como presentación inicial pero aparece durante la primera semana de enfermedad.

<sup>a</sup>Presente con frecuencia en niños pero no en adultos.

ALT, Alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CAN, cifra absoluta de neutrófilos; DFA, inmunofluorescencia directa; IFA, inmunofluorescencia indirecta; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; IH, inmunohistoquímica; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SNC, sistema nervioso central.

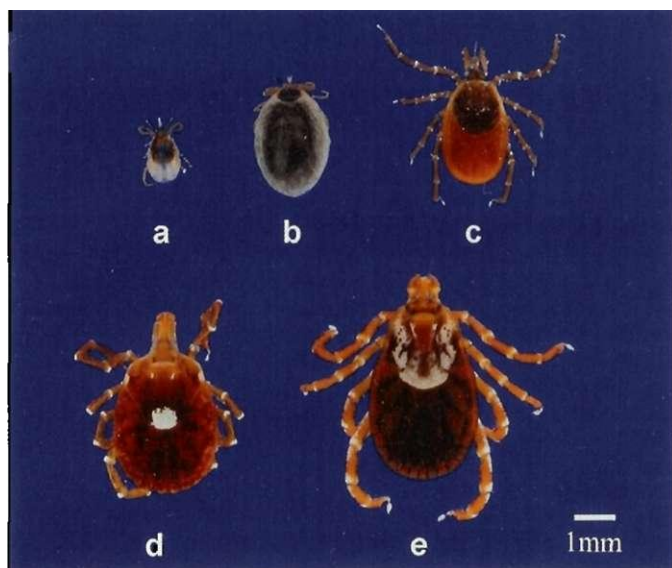


Figura 225-1. Garrapatas vectores de los agentes productores de rickettsiosis humanas. Ninfas no adheridas (a), ninfas ingurgitadas de sangre (b), y hembra adulta (c) de *Ixodes scapularis* (la garrapata del ciervo), vector de *Anaplasma phagocytophilum*, agente causal de la anaplasmosis granulocítica humana. Hembra adulta (d) de *Amblyomma americanum* (la garrapata «estrella solitaria»), vector de *Ehrlichia chaffeensis* y *Ehrlichia ewingii*, productoras de la ehrlichiosis monocítica humana y de la ehrlichiosis «ewingii», respectivamente. Hembra adulta (e) de *Dermacentor variabilis* (la garrapata americana del perro), vector de *Rickettsia rickettsii*, agente causal de la fiebre manchada de las Montañas Rocosas.

peroxidativas de la membrana, la activación de proteasas o la actividad mantenida de las fosfolipasas.

Inicialmente se observa un infiltrado perivascular de linfocitos e histiocitos, además de edema, sin daño endotelial significativo, coincidiendo con el desarrollo de máculas y maculopápulas. La proliferación de las rickettsias en el interior del citoplasma de la célula endotelial provoca una vasculitis linfocítica o leucocitoclastia de pequeñas vénulas y capilares, que conduce a la producción de lesiones petequiales en la piel y derrames microvasculares, hipoperfusión tisular, y posiblemente lesión orgánica final por isquemia. Las rickettsias se localizan en las células endoteliales de los vasos inflamados, pudiendo afectarse de manera excéntrica y dar lugar, aunque infrecuentemente, a la formación de trombos no oclusivos; raramente los trombos llegan a obliterar por completo vasos de pequeño y gran calibre, lo que conduciría al infarto tisular o a la necrosis hemorrágica. La neumonitis intersticial y el derrame vascular pulmonar pueden provocar edema pulmonar no cardiogénico, mientras que la meningoencefalitis puede llegar a producir un significativo edema cerebral.

La presencia del agente infeccioso inicia una cascada inflamatoria, incluyendo la liberación de citocinas, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-1  $\beta$ , y el interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). La infección de las células endoteliales por *R. rickettsii* induce la expresión superficial de la E-selectina y una actividad procoagulante. La liberación de quimiocinas y la expresión vascular de selectina provocan la infiltración de las células vasculares lesionadas por linfocitos, macrófagos y, ocasionalmente, neutrófilos. Se sospecha que, en las rickettsiosis, la inflamación local y la respuesta inmunitaria contribuyen a la lesión vascular; sin embargo, los beneficios de la inflamación y la inmunidad son mayores que el riesgo de lesiones derivadas de tales respuestas por parte del huésped. El bloqueo de la acción del TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$  en modelos animales disminuye la supervivencia e incrementa la morbilidad de las infecciones del grupo de las fiebres exantemáticas, probablemente por inhibición de la regulación positiva de la óxido nítrico sintetasa y de la muerte intracelular dependiente de arginina. El contacto directo de las células endoteliales infectadas con los linfocitos T CD8, que producen perforina, y con las células asesinas naturales, que producen IFN- $\gamma$ , es un mediador importante en el control de la infección. La infección por

*Rickettsia* conduce a una regulación positiva de la expresión de moléculas procoagulantes en la superficie de las células endoteliales infectadas. Esto se asocia a una inducción del inhibidor del activador tisular del plasminógeno y a la reducción de los niveles de activador del plasminógeno, lo que provoca un agotamiento de factores de la coagulación, adherencia plaquetaria y migración leucocítica, que, a veces, puede desembocar en un síndrome clínico similar a la coagulación intravascular diseminada.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El período de incubación en niños varía entre 2 y 14 días, con una mediana de 7 días. En el 60% de los enfermos hay antecedentes de extracción de una garrapata, aunque el lugar de mordedura de la garrapata es por lo general inapreciable. Otros importantes datos epidemiológicos son la estancia en un área endémica, los juegos y excursiones en áreas boscosas, especialmente durante la estación típica del año, enfermedad similar en otras personas de su entorno más cercano, y un estrecho contacto con un perro (especialmente si ha estado enfermo). Los procesos leves o inaparentes se producen probablemente sólo en raras ocasiones. En aquellos pacientes que acuden en busca de cuidados médicos, el cuadro es al principio inespecífico, con cefalea, fiebre, anorexia, mialgias e intranquilidad. En los niños, es particularmente frecuente la aparición de dolor muscular espontáneo y dolorimiento a la palpación en las pantorrillas. Los síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal) aparecen con frecuencia (39-63%) al comienzo de la enfermedad. Habitualmente, el exantema cutáneo no aparece hasta pasados 2-4 días de enfermedad, y aproximadamente 5% de los niños y hasta 20% de los adultos nunca llegan a desarrollar exantema o presentan manifestaciones cutáneas atípicas. La típica tríada clínica de cefalea, fiebre y exantema, se observa en el 44% de los pacientes, pero en tan sólo el 3% de ellos al inicio del cuadro. Tanto la fiebre como la cefalea persisten en los casos no tratados, aunque la cefalea puede aparecer o puede detectarse de forma menos constante en los niños de menor edad. La fiebre puede sobrepasar los 40 °C y mantenerse permanentemente elevada o con bruscas fluctuaciones. La cefalea es muy intensa, sin remisiones, y con escasa respuesta a los analgésicos.

El exantema se produce de forma más constante en los niños que los adultos. Inicialmente se observan discretas máculas o maculopápulas -pálidas, rosadas o rojizas, que palidecen a la presión- en extremidades, de forma característica, incluyendo tobillos, muñecas y piernas (fig. 225-2). El exantema se extiende entonces rápidamente por todo el cuerpo, incluyendo plantas y palmas. Tras varios días, la erupción se hace más petequeal o hemorrágica, a veces con púrpura palpable. En la enfermedad grave las petequias pueden evolucionar a equimosis y llegar a necrosarse. Son infrecuentes la obstrucción vascular severa secundaria a la vasculitis rickettsial y la trombosis, las cuales pueden gangrenar dedos, lóbulos auriculares, escroto, nariz o una extremidad entera. La infección del sistema nervioso central provoca a menudo meningismo y



Figura 225-2. Fiebre manchada de las Montañas Rocosas. (Cortesía de Debra Karp Skopocki, MD.)

cambios en el sensorio. Los parámetros del LCR son habitualmente normales, pero 1/3 de los pacientes puede mostrar pleocitosis mononuclear ( $<10\text{-}300$  células/p.l) y un 20% puede tener proteínas elevadas ( $<200$  mg/dl). Además, los enfermos pueden presentar ataxia, convulsiones, coma, o hipoacusia. En los raros casos con resultados anómalos de la TC o la RM, los hallazgos son por lo general muy sutiles y no cambian el tratamiento. Sin embargo, en I serie, falleció el 17% de los enfermos con anomalías radiológicas (edema cerebral, refuerzo meníngeo, y espacios perivasculares prominentes).

La **enfermedad pulmonar** se observa con más frecuencia en los adultos que en los niños, y se manifiesta con estertores pulmonares, infiltrados, y edema pulmonar no cardiogénico. También se pueden observar otros signos como edema periorbita<sup>TM</sup>, edema del dorso de pies y manos, hepatoesplenomegalia, exudado conjuntival. En casos graves, puede aparecer miocarditis, insuficiencia renal aguda, y colapso vascular.

Las personas con **deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)** tienen mayor riesgo de FMMR fulminante, definida como infección por *R. rickettsii* que lleva a la muerte en  $<5$  días. La evolución clínica de la FMMR fulminante se caracteriza por coagulopatía intensa y trombosis visceral extensa, con insuficiencia renal, hepática o respiratoria. Los signos clínicos asociados a un desenlace fatal son: hepatomegalia, ictericia, estupor, insuficiencia renal aguda, dificultad respiratoria y un síndrome similar a la coagulación intravascular diseminada en ausencia de respuesta inflamatoria por parte del huésped.

Ocasionalmente, la afectación vascular de la rickettsiosis predomina en un solo órgano o sistema, lo que lleva a pensar erróneamente en un proceso localizado como apendicitis o colecistitis. Una evaluación a fondo del paciente revela habitualmente signos de un proceso sistémico que pueden evitar intervenciones quirúrgicas innecesarias.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Los resultados anómalos de las pruebas de laboratorio son tan frecuentes como inespecíficos. A menudo, la cifra de leucocitos es inicialmente normal pero se desarrolla leucocitosis conforme progresa la enfermedad. Otras anomalías frecuentes son una fórmula leucocitaria con desviación izquierda, anemia (33%), trombocitopenia ( $<150.000$  plaquetas/pl en 33% de los casos), hiponatremia ( $<130$  mEq/ml en el 20%), y cifras elevadas de transaminasas séricas (50%).

**DIAGNOSTICO.** El retraso en el diagnóstico y tratamiento de la infección por rickettsias se asocia con cuadros graves y mortales. Como no se dispone de una prueba diagnóstica fiable para la confirmación de FMMR en su fase aguda, la decisión inicial para iniciar el tratamiento debe basarse en la sospecha clínica de enfermedad con características epidemiológicas y de laboratorio compatibles. El diagnóstico de FMMR debe tenerse en cuenta en pacientes que acuden de primavera a otoño con un proceso febril agudo acompañado de cefalea y mialgia, especialmente tras la exposición a garrapatas en regiones endémicas, estancia en bosques o áreas rurales infestadas por garrapatas, o contacto con perros. Los antecedentes de exposición a garrapatas y la aparición de exantema, especialmente en palmas o plantas, junto a hallazgos de laboratorio como un recuento leucocitario normal o bajo con una acusada desviación izquierda, recuento plaquetario relativamente bajo o decreciente, y una baja concentración sérica de sodio, son pistas valiosas para distinguir la FMMR de otras infecciones agudas. En pacientes sin exantema o de piel oscura, en los que es difícil apreciar el exantema, el diagnóstico puede ser especialmente difícil o retrasarse. La mitad de las muertes en la infancia tiene lugar durante los primeros 9 días tras el inicio de la sintomatología. Por tanto, ante un paciente con sospecha clínica de la enfermedad, el tratamiento no debe retrasarse a la espera de los resultados definitivos de laboratorio. Además, una pronta respuesta al tratamiento precoz sirve de ayuda para el diagnóstico.

Si existe exantema, puede diagnosticarse una rickettsiosis angiotrópica, incluso en el tercer día del cuadro infeccioso, por la demostración inmunohistológica del antígeno específico de la rickettsia en el endotelio de las biopsias cutáneas obtenidas de lesiones petequiales. Esta prueba, altamente específica, se realiza mediante inmunofluorescencia o inmunoperoxidasa. Sin embargo, la sensibilidad de este método pro-

bablemente no supera el 70%, y puede verse falseada por tratamientos antimicrobianos previos, biopsias subóptimas de lesiones cutáneas, o porque la cantidad de tejido sea insuficiente debido a que la lesión está muy localizada. En los CDC y en determinados laboratorios de referencia también se pueden evaluar muestras de sangre o de tejidos también para detectar ácidos nucleicos de *R. rickettsii* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR); sin embargo, la PCR en sangre es menos sensible que en muestras tisulares y presenta una sensibilidad similar a las pruebas inmunohistológicas, probablemente porque la rickettsemia es generalmente muy baja ( $<6$  rickettsias/ml).

Debido a que el diagnóstico clínico por sí solo obliga a instaurar el tratamiento, la confirmación se realiza generalmente mediante pruebas serológicas. Desgraciadamente, no suele haber respuesta serológica hasta transcurrida la 1.ª semana de enfermedad. Los criterios diagnósticos serológicos incluyen un incremento del cuádruple en el título de anticuerpos, generalmente mediante inmunofluorescencia indirecta (IFA), en sueros recogidos durante la fase aguda y la fase de convalecencia (después de 2 a 4 semanas), o una elevación única de los títulos de anticuerpos IFA de  $>1:64$  en el suero durante la convalecencia. Se consideran probables aquellos casos con un título único de  $>1:128$ . Los anticuerpos que se detectan en la FMMR pueden presentar reacciones cruzadas con otras fiebres exantemáticas y con otras rickettsiosis del grupo del tifus, pero no con la ehrlichiosis ni con la anaplasmosis. No debe emplearse la reacción de Weil-Felix debido a sus bajas sensibilidad y especificidad. *La FMMR es una enfermedad de declaración obligatoria en Estados Unidos.*

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Otras infecciones por rickettsias se confunden fácilmente con la FMMR, especialmente todas las formas de ehrlichiosis humana y el tifus murino. La FMMR se parece a muchas enfermedades; entre las más importantes se encuentran la meningococemia, el sarampión y los exantemas enterovirales. Los hemocultivos negativos ayudan a alcanzar un diagnóstico correcto. *R. rickettsii* puede causar meningitis aséptica y provocar pleocitosis linfocitaria sugestiva de etiología viral, lo que confundiría el diagnóstico. Otras enfermedades incluidas en ocasiones en el diagnóstico diferencial son la fiebre tifoidea, la sífilis secundaria, la enfermedad de Lyme, la leptospirosis, la fiebre por mordedura de rata, la escarlatina, el síndrome de shock tóxico, la fiebre reumática, la rubéola, la infección por parvovirus, la enfermedad de Kawasaki, la púrpura trombocitopénica idiopática, la púrpura trombocitopénica trombótica, la púrpura de Schönlein-Henoch, el síndrome hemolítico-urémico, la meningitis aséptica, los trastornos gastrointestinales agudos, el abdomen agudo, la hepatitis, la mononucleosis infecciosa, los síndromes hemofagocíticos, el dengue y las reacciones a fármacos.

**TRATAMIENTO.** Los tratamientos que han probado su eficacia frente a la FMMR son las tetraciclinas y el cloranfenicol. Ante sospecha de FMMR en un enfermo de cualquier edad, incluidos niños pequeños, el fármaco de elección es la doxiciclina. El cloranfenicol debe observarse para los enfermos alérgicos a doxiciclina y para las mujeres gestantes. La tetraciclina y la doxiciclina pueden producir una coloración anómala de los dientes en niños  $<8$  años de edad, mientras que el cloranfenicol da lugar, aunque raramente, a anemia aplásica. La doxiciclina se puede utilizar para el tratamiento de la FMMR en niños pequeños porque la coloración anómala de los dientes depende de la dosis y es improbable que los niños requieran ciclos múltiples de tratamiento. Además, diversas evaluaciones sobre factores de riesgo han demostrado un aumento de la mortalidad cuando se utiliza sólo cloranfenicol, en comparación con las tetraciclinas en monoterapia, incluso cuando se toman en consideración otros factores como la gravedad del cuadro. Por otro lado, el cloranfenicol oral ya no está disponible en Estados Unidos. Un beneficio adicional de la doxiciclina sobre el cloranfenicol es su eficacia frente a una potencial ehrlichiosis concomitante. El cloranfenicol es preferible para las mujeres embarazadas no sólo por los potenciales efectos adversos de la doxiciclina sobre los dientes y los huesos en desarrollo del feto, sino también por su mayor riesgo de producción de toxicidad hepática materna.

El tratamiento con sulfonamidas se acompaña de mayores morbilidad y mortalidad, por lo que no se aconseja. Otros antibióticos, como penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos, no son eficaces. El

empleo de antimicrobianos alternativos, como las quinolonas y los macrólidos (azitromicina y claritromicina) aún no ha sido evaluado en la FMMR.

Los regímenes terapéuticos frente a la FMMR son la doxiciclina (2,2 mg/kg/dosis dos veces al día v.o. o i.v., máximo 200 mg/día), tetraciclina (25-50 mg/kg/día divididos en fracciones administradas cada 6 h v.o., máximo 2 g/día), o cloranfenicol (50-100 mg/kg/día divididos en fracciones administradas cada 6 h i.v., máximo 3 g/día). Si se utiliza el cloranfenicol, debe monitorizarse para mantener concentraciones séricas de 10-30 (Llg/ml). El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 5-7 días, hasta 3 días después de que haya desaparecido la fiebre, para evitar recaídas, especialmente en pacientes tratados precozmente. En pacientes tratados con I de estos regímenes, la fiebre desaparece generalmente en 48 h, de modo que el período de tratamiento dura habitualmente <10 días.

**TRATAMIENTO DE SOPORTE.** La mayoría de las infecciones remite rápidamente con un tratamiento antimicrobiano apropiado y no requieren hospitalización u otro tratamiento de soporte. En ocasiones las infecciones graves precisan cuidados intensivos. Es necesaria una especial atención al estado hemodinámico de los niños con enfermedad grave, debido a que los edemas pulmonar o cerebral iatrogénicos se pueden facilitar debido a las lesiones preexistentes microvasculares difusas pulmonares, meningovasculares y cerebrovasculares. Algunos autores aconsejan el empleo juicioso de corticoides en la meningoencefalitis, aunque aún no se han realizado ensayos clínicos controlados.

**COMPLICACIONES.** Las complicaciones de la FMMR incluyen el edema pulmonar no cardiogénico por derrames microvasculares pulmonares, el edema cerebral por meningoencefalitis y el daño multiorgánico (hepatitis, pancreatitis, colecistitis, necrosis epidérmica y gangrena) mediado en parte por la vasculitis rickettsial o por los efectos acumulados de la hipoperfusión e isquemia (insuficiencia renal aguda). Las secuelas neurológicas a largo plazo son más frecuentes en pacientes que han permanecido hospitalizados durante >2 semanas, e incluyen paraparesia, hipoacusia, neuropatía periférica, enuresis y encopresis, disfunciones cerebelosa, vestibular y motora, y trastornos del lenguaje. Las secuelas neurológicas más frecuentes en los niños que sobreviven a cuadros graves de la enfermedad son discapacidades del aprendizaje y problemas de comportamiento.

**PRONOSTICO.** El retraso en el diagnóstico y el tratamiento son factores que se asocian significativamente a la muerte o a la enfermedad grave. Antes de la llegada de tratamientos antimicrobianos eficaces frente a la FMMR, la tasa de mortalidad era del 10% en niños y del 30% en adultos. En Texas se documentó una tasa de mortalidad del 8,5% entre 1986 y 1996. En la actualidad, la tasa global de mortalidad es del 2-7%. El diagnóstico serológico por sí solo subestima la verdadera letalidad de la FMMR, porque los enfermos pueden morir antes de desarrollar una respuesta serológica. A pesar de la disponibilidad de fármacos eficaces se siguen produciendo muertes, lo que sugiere la necesidad de una vigilancia clínica que permita sospechar el diagnóstico y de establecer un umbral suficientemente bajo como para instaurar un tratamiento precoz y agresivo en aquellos casos clínicamente sospechosos. Incluso con la administración de antimicrobianos apropiados, el retraso en el tratamiento puede dar lugar a lesiones vasculares y orgánicas irreversibles, secuelas a largo plazo, o causar la muerte. El tratamiento precoz en casos no complicados conduce generalmente a una rápida remisión de la fiebre en 1-3 días y la recuperación en 7-10 días. Cuando la enfermedad está más avanzada, puede tener una respuesta más lenta al tratamiento. En los enfermos que sobreviven sin tratamiento, la enfermedad febril persistente durante 2-3 semanas.

**PREVENCIÓN.** No existen vacunas. Como mejor se previene la FMMR es eliminando las garrapatas de los perros, evitando áreas silvícolas o prados donde éstas residen, usando repelentes de insectos que contengan DEET (dietiltoluamida), llevando ropa protectora y examinando a conciencia a los niños que hayan estado jugando en el bosque o en el prado. La recuperación de esta enfermedad deja una sólida inmunidad de por vida.

La rápida y completa extracción de las garrapatas ayuda a reducir el riesgo de transmisión, ya que la reactivación de la virulencia de las rickettsias en la garrapata requiere, al menos, de horas a días de exposición al calor corporal o a la sangre. En contra de la creencia popular, la aplicación de vaselina, isopropil alcohol al 70%, esmalte de uñas o una cerilla encendida no es eficaz para extraer las garrapatas de personas o animales. Las garrapatas pueden extraerse con seguridad agarrando sus piezas bucales con unas pinzas y tirando de ellas de forma lenta pero mantenida sin giros, para poder extraer la garrapata entera, incluida su boca. Acto seguido debe desinfectarse el sitio de la picadura. No se debe estrujar a la garrapata ni aplastarla, ya que sus fluidos pueden ser infecciosos. Para eliminarlas deben empaparse en alcohol o arrojarse al inodoro, lavándose las manos a continuación. No deben administrarse tratamientos antimicrobianos profilácticos debido a que las tetraciclinas y el cloranfenicol sólo son bacteriostáticos para las rickettsias; dicho tratamiento sólo retrasaría el inicio de la enfermedad y añadiría confusión al cuadro clínico al prolongar el período de incubación.

## 225.2 • FIEBRE BOTONOSA (FIEBRE EXANTEMÁTICA MEDITERRÁNEA) (*RICKETTSIA CONORII*)

La enfermedad causada por *R. conorii* tiene varias denominaciones geográficas, como son fiebre exantemática mediterránea, o FEM, fiebre botonosa, tífus de Kenia por garrapatas, tífus de la India por garrapatas, fiebre exantemática israelí, y fiebre de Astrakhan. Se trata de una rickettsiosis angiotrópica de moderada gravedad, a menudo asociada a la presencia inicial de escara en el sitio de la picadura de la garrapata. Pequeñas diferencias en la presentación clínica pueden ser secundarias a la diversidad genética de distintas subespecies de rickettsias.

**ETIOLOGÍA.** La fiebre botonosa está causada por la infección sistémica de las células endoteliales por parte de la bacteria intracelular obligada *R. conorii*. Existen enfermedades similares de distribución mundial, pero causadas por distintas especies, como *R. sibirica* en Rusia, China, Mongolia y Pakistán, *R. australis* y *R. honei* en Australia, *R. japonica* en Japón, y *R. africae* en Sudáfrica, entre otras especies potencialmente patógenas de *Rickettsia* (v. tabla 225-1). Estas especies están íntimamente relacionadas con *R. rickettsii* a través de pruebas antigénicas y secuencias de ADN.

**EPIDEMIOLOGÍA.** *R. conorii* se distribuye a lo largo de una extensa región que comprende India, Pakistán, Rusia, Ucrania, Georgia, Israel, Etiopía, Kenia, Sudáfrica, Marruecos y el sur de Europa. La incidencia de la fiebre botonosa ha aumentado paulatinamente desde 1980 en el sur de Europa, alcanzando tasas de seroprevalencia del 11-26% en algunas áreas. El pico de incidencia se observa durante julio y agosto en la cuenca mediterránea, mientras que en otras regiones tiene lugar durante las estaciones cálidas, cuando las garrapatas están activas.

**TRANSMISIÓN.** La transmisión tiene lugar tras la picadura de la garrapata marrón del perro, *R. sanguineus*, u otras especies de garrapatas como *Dermacentor*, *Haeinaphysalls*, *Amblyomma*, *Hyalomma* e *Ixodes*. Existe una fuerte correlación entre la incidencia de fiebre botonosa, las garrapatas infectadas y la evidencia de infección tanto en el perro como en el ser humano, lo que sugiere que el perro es un vehículo potencial de la transmisión.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** La patología subyacente en la fiebre botonosa es prácticamente idéntica a la de la FMMR, exceptuando que a menudo se identifican escaras en el sitio primario de la picadura de la garrapata e inoculación de las rickettsias. La histopatología de la lesión por picadura de garrapata incluye necrosis de 10% tejidos dérmico y epidérmico que se acompaña de una costra superficial e infiltrado denso de las estructuras dérmicas por linfocitos, histiocitos y neutrófilos, dispersos entre capilares y vénulas dañados. Las tinciones inmunohistoquímicas confirman que las lesiones contienen células endoteliales infectadas por rickettsias, mientras que el resto de las es-



estructuras vasculares pueden parecer indemnes debido a la extensa inflamación y necrosis. La necrosis es resultado tanto de la vasculitis mediada directamente por las rickettsias como de la extensa inflamación local. Las rickettsias liberadas en este sitio se encuentran con un acceso expedito al sistema linfático o a la sangre venosa, provocando una infección sistémica.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Típicamente, los síntomas consisten en fiebre, cefalea, mialgias y exantema maculopapular, el cual aparece a los 3-5 días del inicio de los síntomas. Cerca del 70% de los pacientes presenta una escara indolora, la *mancha negra* (*luche noire*), en el sitio inicial de la picadura de la garrapata y linfadenopatía regional. Aunque inicialmente se consideró una infección benigna y autolimitada, puede ser grave hasta en un 6% de los individuos infectados. Se caracteriza por signos similares a los de la FMMR, como lesiones cutáneas purpúricas, signos neurológicos, dificultad respiratoria, insuficiencia renal aguda, trombocitopenia grave y muerte en el 1,4-5,6% de los casos. Igual que en la FMMR, existe una forma especialmente maligna en pacientes con déficit de G6PD e individuos con otras enfermedades subyacentes, como hepatopatía alcohólica o diabetes mellitus. Afortunadamente, la enfermedad es por lo general menos grave en niños.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de laboratorio de la FEM y del resto de rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas se hace de igual forma que el de la FMMR, mediante la detección inmunohistológica de rickettsias en biopsias cutáneas, la detección inmunocitológica de *R. conorii*, el cultivo tisular en shell-vial con centrifugación, o la detección *dp* anticuerpos séricos frente a rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas en pacientes convalecientes. Los reactivos útiles para el diagnóstico de la FMMR en EE.UU. o de la fiebre botonosa en Europa, África y Asia pueden usarse en el diagnóstico de la mayoría de las rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas. Las pruebas serológicas actualmente disponibles no son específicas de ningún grupo de fiebres exantemáticas producidas por rickettsias, aunque se puede utilizar una diferencia de 4 veces en el título de anticuerpos como evidencia presuntiva de infección.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** El diagnóstico diferencial es similar al de la FMMR, incluyendo además aquellas enfermedades que cursan con escaras solitarias como el carbunco, el ectima bacteriano, la picadura de araña reclusa parda, la fiebre por mordedura de rata (producida por *Spirillum ininus*), y otras rickettsiosis como la rickettsiosis pustulosa, la fiebre africana por picadura de garrapata o el tifo de los morrales. *R. africae*, descrita recientemente, causa una enfermedad más leve y cursa a menudo con escaras múltiples y a veces con exantema vesiculoso; puede observarse en lugares de África donde también existe fiebre botonosa y es una infección adquirida con frecuencia por personas que viajan a África subsahariana para realizar safaris a zonas boscosas o de sabana con hierba alta.

**TRATAMIENTO Y CUIDADOS DE SOPORTE.** La fiebre botonosa se trata eficazmente con tetraciclina, doxiciclina, ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina, levofloxacina, azitromicina o claritromicina. El fármaco de elección en la FEM es la doxiciclina, la tetraciclina o del cloranfenicol con las dosis y regímenes ya descritos para la FMMR. Son alternativas la azitromicina (10 mg/kg/día una vez al día v.o. durante 3 días) y la claritromicina (15 mg/kg/día divididos en dos dosis v.o. durante 7 días). Aún no se han establecido regímenes de quinolonas específicos para niños. Los individuos afectados gravemente pueden precisar cuidados intensivos por su estado hemodinámico.

**COMPLICACIONES.** Las complicaciones de la fiebre botonosa son similares a las de la FMMR. La letalidad es del 2%, aproximadamente. Se han observado infecciones especialmente graves en pacientes con enfermedades subyacentes, como el déficit de G6PD y la diabetes mellitus.

**PREVENCIÓN.** La fiebre botonosa se transmite a través de picaduras de garrapatas, por lo que su prevención es idéntica a la de la FMMR. Actualmente no existen vacunas.

## 225.3 • RICKETTSIOSIS PUSTULOSA (*RICKETTSIA AKARI*)

La rickettsiosis pustulosa está causada por *Rickettsia akari*, transmitida por el acaro del ratón *Allodermomyss sanguineus*. El ratón huésped de este acaro está distribuido mundialmente, en poblaciones de Estados Unidos, Europa y Asia. Los estudios seroepidemiológicos sugieren una alta prevalencia de esta infección en ambientes urbanos. La enfermedad es generalmente leve y se diagnostica con escasa frecuencia. A diferencia de la mayoría de las rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas, el macrófago es una célula diana importante.

La rickettsiosis pustulosa es bien conocida por producir una erupción variceliforme. De hecho, este exantema se manifiesta al principio como una erupción típica, macular o maculopapular, similar a las observadas en otras rickettsiosis angiotrópicas. El paciente acude generalmente con fiebre, cefalea y escalofríos. Hasta en un 90% de los casos existe una lesión papular o ulcerosa indolora en el sitio inicial de la inoculación, que puede estar asociada a linfadenopatía regional, a menudo dolorosa a la palpación. En algunos pacientes, el exantema maculopapular, distribuido a lo largo del tronco, cabeza y extremidades, puede llegar a ser vesicular. La infección remite espontáneamente incluso sin tratamiento. La doxiciclina acelera la resolución pero, dada la escasa gravedad de la enfermedad, se evita a menudo en niños <9 años de edad. De forma alternativa, algunos expertos limitan el tratamiento a un breve ciclo (2 días) de doxiciclina cuando es necesario tratar a niños pequeños con manifestaciones más significativas de la enfermedad. Son raras las complicaciones o la muerte.

- Billings AN, Rawlings JA, Walker DB: Tick-borne disease in Texas: A 10-year retrospective examination of cases. *Tex Med* 1998;94:66-76.
- Buckingham SC: Rocky Mountain spotted fever: A review for the pediatrician. *Pediatr Ann* 2002;31:163-168.
- Buckingham SC, Marshall GS, Schutze GE, et al: Clinical and laboratory features, hospital course, and outcome of rocky mountain spotted fever in children. *J Pediatr* 2007;150:180-184.
- Cascio A, Colomba C, Antinori S, et al: Clarithromycin versus azithromycin in the treatment of Mediterranean spotted fever in children: A randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2002;34:154-158.
- Centers for Disease Control and Prevention: Consequences of delayed diagnosis of Rocky Mountain spotted fever in children—West Virginia, Michigan, Tennessee, and Oklahoma, May-July 2000. *MMWR* 2000;49:885-888.
- Centers for Disease Control and Prevention: Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis—United States. *MMWR* 2006;55:1-29.
- Centers for Disease Control and Prevention: Fatal cases of Rocky Mountain spotted fever in family clusters—three states, 2003. *MMWR* 2004;53:407-410.
- Comer JA, Tzianabos T, Flynn C, et al: Serologic evidence of rickettsialpox (*Rickettsia akari*) infection among intravenous drug users in inner-city Baltimore, Maryland. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:894-898.
- Demma LJ, Traeger MS, Nicholson WL, et al: Rocky Mountain spotted fever from an unexpected tick vector in Arizona. *N Engl J Med* 2005;353:587-594.
- Dumler JS, Walker DH: Rocky mountain spotted fever—Changing ecology and persisting virulence. *N Engl J Med* 2005;353:551-553.
- Holman RC, Paddock CD, Curns AT, et al: Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain spotted fever: Evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis* 2001;184:1437-1444.
- Marshall GS, Stout GG, Jacobs RF, et al: Antibodies reactive to *Rickettsia rickettsii* among children living in the southeast and south central regions of the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:443-448.
- Sexton DJ, Kaye KS: Rocky Mountain spotted fever. *Med Clin North Am* 2002;86:351-360.
- Thorner AR, Walker DH, Petri WA: Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis* 1998;27:1353-1359.
- Treadwell TA, Holman RC, Clarke MJ, et al: Rocky Mountain spotted fever in the United States, 1993-1996. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:21-26.
- Walker DH: Tick-transmitted infectious diseases in the United States. *Annu Rev Public Health* 1998;19:237-269.

## Capítulo 226 ■ Tifus de los matorrales (*Orientia tsutsugamushi*) J. Stephen Dumler y George K. Siberry

El tifus de los matorrales es una enfermedad infecciosa y febril, frecuente en muchas regiones del hemisferio oriental. Comunicaciones recientes apuntan a que la resistencia natural a la doxiciclina y otros antibióticos dificulta la elección de un tratamiento antimicrobiano adecuado. El tifus de los matorrales concurrente puede inhibir la replicación del VIH.

**ETIOLOGÍA.** El agente causal del tifus de los matorrales o fiebre Tsutsugamushi, es *Orientia tsutsugamushi*, diferente a otras rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas (v. tabla 225-1). *O. tsutsugamushi* carece tanto de lipopolisacáridos como de peptidoglucanos en su pared celular. Igual que otras rickettsias angiotrópicas, *O. tsutsugamushi* infecta el endotelio y provoca vasculitis, la característica cūnicopatológica más sobresaliente de la enfermedad. Sin embargo, este organismo infecta también a los miocitos cardíacos y a los macrófagos, lo que plantea la cuestión acerca de cómo tales hallazgos pueden explicar las manifestaciones clínicas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Cada año se producen aproximadamente un millón de infecciones, y se estima que más de mil millones de personas se encuentran en situación de riesgo. El tifus de los matorrales tiene lugar predominantemente en el Lejano Oriente, incluyendo las regiones comprendidas por el triángulo que delimitan Corea, Pakistán y el norte de Australia. Fuera de estas regiones tropicales y subtropicales, la enfermedad se extiende a Japón, la región rusa de Prymorie (en el extremo oriental de Rusia), Tayikistán, Nepal y la región no tropical de China, incluyendo al Tíbet. Se han comunicado casos importados en EE.UU. y otras partes del mundo. La mayoría de las infecciones infantiles se adquieren en áreas rurales. En Tailandia, el tifus de los matorrales origina 1-8% de los procesos febriles agudos de origen desconocido. La infección se produce con más frecuencia durante los meses lluviosos, habitualmente de junio a noviembre. Generalmente, las infecciones en niños varones sobrepasan en número a las observadas en niñas.

**TRANSMISIÓN.** *O. tsutsugamushi* se transmite a través de la picadura de la larva de un acaro trombicúlido (*Leptolromhidium*), que actúa como vector y reservorio. La transmisión transovárica (paso del organismo desde las garrapatas infectadas a su progenie) y la transmisión a los ácaros desde animales infectados se produce con facilidad. Como sólo los estadios larvarios se alimentan de sangre, no se ha probado el papel que podría desempeñar la posible transmisión horizontal desde roedores huéspedes infectados a ácaros no infectados. Se reconocen múltiples serotipos de *O. tsutsugamushi* y algunos comparten reactividad antigénica cruzada, pero no estimulan ningún tipo de inmunidad cruzada protectora.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** La patogenia del tifus de los matorrales es poco clara. Estudios recientes indican que el proceso está estimulado por la infección diseminada de las células del endotelio vascular, que se corresponde con la distribución de la vasculitis y la inflamación perivascular observadas en los exámenes histopatológicos. El resultado principal de las lesiones vasculares observadas en las autopsias es la hemorragia. Sin embargo, es muy probable que la lesión vascular iniciada por la infección rickettsial provoque un compromiso y derrame vasculares considerables que se confundan con las cada vez más intensas reacciones inmunitaria e inflamatoria. El resultado neto es un compromiso vascular crítico, con el consiguiente daño orgánico final, a menudo evidente en cerebro y pulmones, como sucede en otras rickettsiosis angiotrópicas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** En los niños, el tifus de los matorrales puede ser leve o grave. Antes de acudir al médico, la mayoría de los enfermos ha tenido fiebre durante 9-

11 días (rango 1-30 días). En el 23-93% de los enfermos con tifus de los matorrales, se observa linfadenopatía regional o generalizada, hepatomegalia en cerca de los 2/3, y esplenomegalia en alrededor de 1/3 de los niños. Al comienzo de la enfermedad, se producen síntomas gastrointestinales, incluido dolor abdominal, vómitos, y diarrea, en hasta un 40% de los niños. En 7-68% de los casos se observa una sola escara indolora con un ribete eritematoso en el punto de mordedura de la nigua y, en menos del 30%, se presenta exantema maculopapular. La mayoría de las veces, las cifras de leucocitos y plaquetas se encuentra dentro de los rangos normales, aunque entre 1/4 y 1/3 de los niños se observa trombocitopenia, y cerca del 40% muestra leucocitosis.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** A causa de la posibilidad de complicaciones graves, el diagnóstico y la decisión de iniciar el tratamiento deben basarse en la sospecha clínica, confirmada por pruebas serológicas frente a *O. tsutsugamushi* como la inmunofluorescencia indirecta (IFA) o los análisis de inmunoperoxidasas. La IFA tiene una sensibilidad del 92% en pacientes con >11 días de fiebre. Aunque las rickettsias pueden aislarse en cultivos tisulares y la reacción en cadena de la polimerasa parece ser muy sensible, no todos los laboratorios disponen de estas pruebas. El diagnóstico diferencial incluye diversos procesos febriles de origen desconocido, fiebre entérica, fiebre tifoidea, dengue hemorrágico, otras rickettsiosis, tularemia, carbunco, dengue, leptospirosis, paludismo y mononucleosis infecciosa.

**TRATAMIENTO Y CUIDADOS DE SOPORTE.** El régimen terapéutico recomendado frente al tifus de los matorrales es la doxiciclina (2,2 mg/kg/dosis dos veces al día v.o. o i.v., máximo: 200 mg/día). Otros regímenes alternativos son la tetraciclina (25-50 mg/kg/día divididos en fracciones cada 6 h v.o., máximo 2 g/día) o el cloranfenicol (50-100 mg/kg/día fraccionados cada 6 h i.v., máximo: 3 g/24 h). Si se utiliza el cloranfenicol, debe ser mohitorizado para mantener concentraciones séricas de 10-30 (tg/ml). El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 5 días y hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 3 días para evitar recaídas. Sin embargo, en un informe que abarcaba un gran número de niños con tifus de los matorrales en Tailandia, se ha descrito que una sola dosis de doxiciclina oral fue eficaz, en todo un grupo de 38 niños tratados con este régimen. La mayoría de los niños responde rápidamente, en 1-2 días (rango 1-5 días), a doxiciclina o a cloranfenicol. En algunas regiones de Tailandia se ha observado la aparición de cepas de *O. tsutsugamushi* altamente virulentas o potencialmente resistentes a la doxiciclina. Algunos ensayos clínicos han demostrado que, en esos casos, la azitromicina puede ser eficaz y que la rifampicina es mejor que la doxiciclina. Del mismo modo, un análisis retrospectivo en niños coreanos con tifus de los matorrales reveló que la roxitromicina era tan eficaz como la doxiciclina o el cloranfenicol, lo que sugiere que podría tener un papel alternativo como tratamiento en niños o en mujeres embarazadas. El uso de ciprofloxacino en mujeres gestantes produjo un resultado adverso en las 5 mujeres gestantes de la India a las que se administró este fármaco. Los pacientes graves pueden requerir cuidados intensivos en función de su estado hemodinámico.

**COMPLICACIONES.** Las complicaciones más graves son neumonitis, que aparece en 20-35% de los casos, meningoencefalitis observada en aproximadamente 10% de niños y, con mucha menor frecuencia, insuficiencia renal aguda, miocarditis, o síndrome parecido al shock séptico. El examen del líquido cefalorraquídeo muestra una moderada pleocitosis mononuclear con cifras normales de glucosa. En la mayoría de los niños examinados, la radiografía de tórax revela infiltrados intersticiales perihiliares o peribronquiales transitorios. El índice de mortalidad en los enfermos no tratados puede llegar a ser hasta del 30%, aunque en los niños no es frecuente que se produzca la muerte.

**PREVENCIÓN.** La prevención se basa en evitar la exposición a los ácaros que transmiten *O. tsutsugamushi*. La ropa de protección es la segunda mejor manera de prevenir la enfermedad. La infección proporciona inmunidad frente a las reinfecciones por cepas homologas pero no heterólogas; sin embargo, como las cepas son muy heterogéneas en la naturaleza, la infección no siempre proporciona una protección completa frente a las reinfecciones.

- Lee KY, Lee HS, Hong JH, et al: Roxithromycin treatment of scrub typhus (tsutsugamushi disease) in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:130-133.
- Mathai E, Rolain JM, Verghese L, et al: Case reports: Scrub typhus during pregnancy in India. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003;97:570-572.
- Panpanich R, Garner P: Antibiotics for treating scrub typhus. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD002150.
- Silpapojakul K, Chupupakam S, Yuthasompob S, et al: Scrub and murine typhus in children with obscure fever in the tropics. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:200-203.
- Silpapojakul K, Varachit B, Silpapojakul K: Paediatric scrub typhus in Thailand: A study of 73 confirmed cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2004;98:354-359.
- Sirisanthana V, Puthanakit T, Sirisanthana T: Kpidetnologic, clinical and laboratory features of scrub typhus in thirty Thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:341-345.
- Wang CL, Yang KD, Cheng SN, et al: Neonatal scrub typhus: A case report. *Pediatrics* 1992;89:965-968.
- Watt G, Kantipong P, de Souza M, et al: HIV-1 suppression during acute scrub typhus infection. *Lancet* 2000;356:475-479.
- Watt G, Kantipong P, Jongsakul K, et al: Doxycycline and rifampicin for mild scrub-typhus infections in northern Thailand: A randomised trial. *Lancet* 2000;356:1057-1061.

## Capítulo 227 ■ Rickettsiosis del grupo de los tifus J. Stephen Dumler y George K. Siberry

Las rickettsias del grupo de los tifus patógenas para el ser humano (v. tabla 225-1) incluyen a *Rickettsia lyphi*, productora del tifus murino, y *Rickettsia prowazekii*, agente causal del tifus epidémico. *R. lyphi* se transmite al hombre a través de las pulgas, mientras que *R. prowazekii* se transmite por las heces del piojo corporal. El tifus epidémico o tifus transmitido por piojos está considerado como la más virulenta de las rickettsiosis, con un elevado índice de letalidad a pesar del tratamiento. El tifus murino es moderadamente grave y quizá 1 de las infecciones más subdiagnosticadas a nivel mundial. Se ha secuenciado el genoma de *R. lyphi* y de *R. prowazekii*, y se observa que comparten una considerable identidad genética.

### 227.1 • TIFUS MURINO (*RICKETTSIA TYPHI*)

**ETIOLOGÍA.** El tifus murino está causado por *R. lyphi*, que se transmite desde pulgas infectadas a ratas, a otros roedores, y a las zarigüeyas, y desde éstos de nuevo a las pulgas. La transmisión transovárica (paso del microorganismo en la pulga infectada a su progenie) es ineficaz. La transmisión depende de su distribución a mamíferos no infectados, los cuales sufren una rickettsiemia transitoria, transmitiendo el microorganismo a pulgas no infectadas.

*Rickettsia felis* es una nueva especie identificada como causa de una enfermedad parecida al tifus murino en todo el mundo. Esta nueva rickettsia pertenece genéticamente al grupo de las rickettsias productoras de fiebres exantemáticas, y es capaz de una transmisión transovárica eficaz en la pulga del gato. Este microorganismo se encuentra en la pulga del gato de áreas endémicas de tifus murino en EE.UU.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El tifus murino tiene una distribución mundial, especialmente en puertos costeros de climas cálidos, donde el ciclo se man-

tiene gracias a las pulgas de la rata (*Xenopsylla cheopis*) y a las propias ratas (*Rattus* sp.). El pico en la incidencia tiene lugar cuando la población de ratas es máxima, durante primavera, verano y otoño. En Estados Unidos, la enfermedad tiene una mayor prevalencia en Texas y sur de California, aunque estudios de seroprevalencia en niños indican una tasa de infección más alta de lo esperado en gran parte del centro-sur y del sudeste de los EE.UU., lo que amplía las áreas endémicas en las que los pediatras deben mantenerse alerta para detectar esta infección. En las áreas costeras del sur de Texas, la enfermedad se manifiesta predominantemente entre marzo y junio, asociada a zarigüeyas, gatos y pulgas de gatos (*Ctenocephalides felis*).

**TRANSMISIÓN.** Normalmente, *R. lyphi* mantiene su ciclo entre roedores o animales de tamaño medio como las zarigüeyas, y sus pulgas. La transmisión al ser humano tiene lugar cuando las heces de la pulga infectada por rickettsias contaminan la herida de su picadura.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** *R. lyphi* es una rickettsia angiotrópica que causa enfermedad de modo similar a como lo hace *R. rickettsii* (v. cap. 225.1). Las *R. typhi* presentes en las heces, depositadas sobre la piel como parte del acto reflejo de la pulga durante su alimentación, alcanzan la herida pruriginosa causada por la picadura de la pulga. Tras un período de proliferación local, las rickettsias se diseminan sistémicamente infectando el endotelio en numerosos tejidos. Igual que sucede con las rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas, las rickettsias del grupo de los tifus infectan las células endoteliales pero, al contrario que las rickettsias del grupo de las fiebres exantemáticas, polimerizan la actina intracelular con menor eficacia, tienen una limitada movilidad intracelular, y probablemente causan lesiones celulares por lisis mecánica cuando se acumulan en grandes cantidades en el citoplasma de la célula endotelial. La infección intracelular conduce a la lesión de las células endoteliales, al reclutamiento de células inflamatorias y a vasculitis. Los infiltrados de células inflamatorias traen consigo numerosas células electoras, como macrófagos, que producen citocinas proinflamatorias, y linfocitos CD4, CD8 y células asesinas naturales, que pueden producir citocinas inmunológicas como el interferón-γ y o participar en respuestas citotóxicas mediadas por células. La proliferación intracelular de las rickettsias del grupo de los tifus se inhibe gracias a mecanismos mediados por citocinas, dependientes o no del óxido nítrico.

Los hallazgos patológicos demuestran vasculitis sistémica, como respuesta a las rickettsias en las células endoteliales. Esto se manifiesta como neumonitis intersticial, meningoencefalitis, nefritis intersticial, miocarditis, y hepatitis leve con infiltrados linfohistiocíticos periportales. Si la vasculitis y la lesión inflamatoria progresan, puede sobrevenir un daño multiorgánico.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El tifus murino es una infección de gravedad moderada, similar a otras rickettsiosis angiotrópicas. El período de incubación oscila entre 1 y 2 semanas. La presentación es a menudo inespecífica, generalmente como fiebre de origen desconocido. Los pacientes pediátricos presentan signos típicos del tifus murino con menor frecuencia que en otras rickettsiosis angiotrópicas, como exantema (48-80%), mialgias (29-57%), vómitos (29-45%), tos (15-40%), cefalea (19-77%) y diarrea o dolor abdominal (10-40%). En niños europeos con tifus murino se observa con frecuencia linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Aunque puede verse con frecuencia un compromiso neurológico en adultos con tifus murino, en <17% de los niños hospitalizados y <6% de los pacientes pediátricos tratados en la consulta se observan fotofobia, confusión, estupor, coma, convulsiones, meningismo y ataxia. Se aprecia un exantema petequeal hasta en el 13% de los niños, siendo generalmente máculas o maculopápulas distribuidas en tronco y extremidades. El exantema puede llegar a afectar a plantas y palmas.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Aunque inespecíficas, los hallazgos de laboratorio potencialmente útiles incluyen leucopenia leve (36-40%) con ligera desviación a la izquierda, trombocitopenia leve a acusada (43-60%), hiponatremia (20-66%), hipoalbuminemia (46-87%), y elevaciones de la aspartato aminotransferasa (82%) y de la alanina amino-

transferasa (38%). El incremento de la urea sérica se debe generalmente a mecanismos prerrenales.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** Como en otras rickettsiosis angiotrópicas, el retraso en el diagnóstico y el tratamiento está asociado a un incremento de la morbilidad y la mortalidad; por ello, el diagnóstico debe basarse en la sospecha clínica. Ocasionalmente, los pacientes acuden con signos sugerentes de faringitis, bronquitis, hepatitis, gastroenteritis o sepsis; así que el diagnóstico diferencial puede llegar a ser muy extenso.

La confirmación del diagnóstico se logra habitualmente al comparar los títulos de anticuerpos obtenidos por inmunofluorescencia indirecta en la fase aguda y en la fase de convalecencia. Las técnicas de investigación que se estudian actualmente son la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa de los ácidos nucleicos rickettsiales en sangre de fase aguda, el cultivo de rickettsias en shell-vial mediante centrifugación y la inmunohistología de biopsias cutáneas.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento del tifus murino incluye el uso de tetraciclinas o cloranfenicol, de modo similar al recomendado para la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. No se han realizado ensayos clínicos controlados respecto a otros antimicrobianos; sin embargo, se ha empleado con eficacia la ciprofloxacina en el tratamiento del tifus murino, mientras que estudios in vitro sugieren que pueden lograrse fácilmente concentraciones mínimas inhibitorias de azitromicina y claritromicina frente a *R. typhi*.

El régimen terapéutico recomendado frente al tifus murino es la doxiciclina (2,2 mg/kg/dosis dos veces al día, v.o. o i.v., máximo 200 mg/día). Otros regímenes alternativos son tetraciclina (25-50 mg/kg/día divididos en fracciones cada 6 h v.o., máximo 2 g/día); y cloranfenicol (50-100 mg/kg/día divididos en fracciones cada 6 h i.v., máximo 3 g/día). El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de 5 días y hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 3 días, con el fin de evitar recaídas, especialmente en pacientes tratados precozmente.

**TRATAMIENTO DE SOPORTE.** Aunque generalmente es leve, el 7% de los niños con tifus murino puede requerir cuidados intensivos para tratar complicaciones como la meningoencefalitis o el síndrome similar a la coagulación intravascular diseminada. Como en otras infecciones por rickettsias con importantes lesiones vasculares sistémicas, es obligado un manejo hemodinámico meticuloso para evitar edemas pulmonar o cerebral.

**COMPLICACIONES.** Las complicaciones del tifus murino en pacientes pediátricos son infrecuentes; sin embargo se han observado recidivas, estupor, edema facial, deshidratación, rotura esplénica, y meningoencefalitis. A veces, el dolor abdominal prominente ha provocado la realización de laparotomías exploratorias con el fin de excluir una perforación intestinal.

**PREVENCIÓN.** El control del tifus murino dependía de la eliminación de los reservorios de ratas y sus pulgas, la cual continúa siendo una parte importante de dicho control. Sin embargo, tras la identificación de las pulgas del gato como potenciales reservorios y vectores, la presencia de dichas pulgas y de sus huéspedes mamíferos en áreas urbanas y suburbanas, donde tienen contacto íntimo con los humanos, planteará cada vez más problemas en su control. No se sabe con certeza si la infección confiere inmunidad protectora; sin embargo, las reinfecciones parecen ser poco frecuentes.

## 227.2 • TIFUS EPIDÉMICO (*RICKETTSIA PROWAZEKII*)

**ETIOLOGÍA.** Se considera que el ser humano es el principal o el único reservorio de *R. prowazekii*, el agente causal del tifus epidémico o tifus transmitido por piojos, y de su forma recrudescente, la enfermedad de Brill-Zinsser. Recientemente se ha identificado otro reservorio en ardillas voladoras, lo que sugiere la coexistencia de un ciclo silvestre en el que participan pequeños roedores y sus ectoparásitos. Esta rickettsia es

la más patógena de su género y se multiplica intracelularmente en grandes cantidades antes de romper de forma mecánica la membrana de las células endoteliales infectadas. *R. prowazekii* y todas las especies de *Rickettsia* se han identificado como un pariente genético de las mitocondrias de las células eucariotas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Esta infección se observa característicamente en invierno, primavera, o en circunstancias en las que la higiene es pobre, como en el hacinamiento, guerras, hambrunas, pobreza extrema y disturbios. Se ha identificado a *R. prowazekii* como causa de algunos casos esporádicos de una enfermedad parecida al tifus en Estados Unidos; estos casos están asociados a exposición a ardillas voladoras portadoras de pulgas o piojos infectados. Las cepas de *R. prowazekii* aisladas en estas ardillas parecen ser genéticamente diferentes a las aisladas durante las epidemias típicas.

La mayoría de los casos de tifus transmitido por piojos en los países en desarrollo son esporádicos, aunque durante los últimos 25 años se han identificado epidemias en África (Etiopía, Nigeria, Burundi), México, América Central, América del Sur, Europa oriental, Afganistán, Rusia, India septentrional y China. Tras la guerra civil de Burundi en 1993, se diagnosticaron entre 35.000 y 100.000 casos de tifus epidémico en los refugiados desplazados, y se piensa que se produjeron unas 6.000 muertes por esta causa.

**TRANSMISIÓN.** El piojo corporal humano (*Pediculus humanus* subespecie *corporis*) se infecta al alimentarse de la sangre de personas rickettsémicas. Las rickettsias ingeridas infectan a las células epiteliales del intestino medio del piojo, tras lo que alcanzan sus heces que a su vez se introducen en los huéspedes humanos susceptibles a través de abrasiones o perforaciones en la piel, a través de las conjuntivas, o raramente por inhalación de excreciones de piojos, infectadas y secas, presentes en la vestimenta, ropa de cama o muebles.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En los niños, el tifus transmitido por piojos puede ser leve o grave. El período de incubación es generalmente <14 días. Las manifestaciones clínicas típicas incluyen fiebre, cefalea intensa, dolor abdominal y exantema en la mayoría de los pacientes, además de escalofríos (82%), mialgias (70%), artralgias (70%), anorexia (48%), tos no productiva (38%), mareo (35%), fotofobia (33%), náuseas (32%), dolor abdominal (30%), tinnitus (23%), estreñimiento (23%), meningismo (17%), trastornos visuales (15%), vómitos (10%) y diarrea (7%). Sin embargo, las investigaciones llevadas a cabo en torno a las recientes epidemias en África han revelado una menor frecuencia de exantema (25%) y una alta frecuencia de delirios (81%) y tos asociada a neumonitis (70%). Inicialmente, el exantema es rosado o eritematoso que blanquea a la presión. En 1/3 de los pacientes aparecen máculas rojas, que no blanquean, y petequias, predominantemente en el tronco. Las infecciones identificadas en la era preantibiótica presentaban típicamente una gran variedad de signos del sistema nervioso central, como delirio (48%), coma (6%) y convulsiones (1%). Las estimaciones de la tasa de mortalidad durante las epidemias oscilan entre el 3,8% y el 20%.

La enfermedad de Brill-Zinsser es una forma rara de tifus que recidiva meses o años después de la infección primaria, por lo que rara vez se observa en niños. Cuando el paciente sufre rickettsia puede transmitir el microorganismo a los piojos, lo que podría ser el acontecimiento inicial que desencadena un brote cuando las condiciones higiénicas son favorables.

**TRATAMIENTO.** Los regímenes terapéuticos recomendados para el tifus transmitido por piojos o silvestre son idénticos a los del tifus murino. El tratamiento de elección es la doxiciclina (2,2 mg/kg/dosis dos veces al día, v.o. o i.v., máximo 200 mg/día). Otros tratamientos alternativos son tetraciclina (25-50 mg/kg/día divididos en fracciones cada 6 h v.o., máximo 2 g/día); y cloranfenicol (50-100 mg/kg/día divididos en fracciones cada 6 h i.v., máximo 3 g/día). Debe mantenerse el tratamiento durante un mínimo de 5 días o hasta que el paciente se encuentre afebril durante al menos 3 días, con el fin de evitar recaídas, especialmente en pacientes tratados precozmente. Existen pruebas de que también es eficaz una única dosis oral de 200 mg de doxiciclina (4,4 mg/kg en <45 kg).



**PREVENCIÓN.** Es importante destruir a los vectores con insecticidas para controlar la epidemia. En el tifus epidémico, el tratamiento antibiótico y el despioje interrumpen la transmisión, reducen la prevalencia de infección en el reservorio humano y disminuyen el impacto de la epidemia. El polvo con excreciones de piojos infectados es muy estable y capaz de transmitir el tifus, por lo que debe evitarse su inhalación. La infección confiere una sólida inmunidad protectora. Sin embargo, pueden aparecer recrudescencias varios años después, como manifestación de la enfermedad de Brill-Zinsser, lo que implica que esa inmunidad no conlleva la ausencia del microorganismo.

- Bernabeu-Wittel M, Pachón J, Alarcon A, et al: Murine typhus as a common cause of fever of intermediate duration: A 17-year study in the south of Spain. *Arch Intern Med* 1991;159:872-876.
- Bitsori M, Galanakis K, Gikas A, et al: *Rickettsia typhi* infection in childhood. *Ada Paediatr* 2002;91:59-61.
- Fergie J, Pureed K: Spontaneous splenic rupture in a child with murine typhus. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1171-1172.
- Fergie JE, Pureed K, Wanat D: Murine typhus in South Texas children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:535-538.
- Marshall GS, for the Tick-Borne Infections in Children Study (TICS) Group: *Rickettsia typhi* seroprevalence among children in the southeast United States. *Pediatr Infect Dis J* 2000;9:1103-1104.
- Massung RF, Davis LE, Slater K, et al: Epidemic typhus meningitis in the southwestern United States. *C7:K Infect Dis* 2001;32:979-982.
- Raoult D, Ndiokubwayo JB, Tissot-Dupont H, et al: Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. *Lancet* 1998;352:353-358.
- Silpapojakul K, Chupuppakam S, Yuthasompob S, et al: Scrub and murine typhus in children with obscure fever in the tropics. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:2000-2003.
- Whiteford SF, Taylor JP, Dumler JS: Clinical, laboratory, and epidemiologic features of murine typhus in 97 Texas children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:396-400.

## Capítulo 228 ■ Ehrlichiosis y anaplasmosis

George K. Siberry y J. Stephen Dumler

# E

## apítulo 228 • Ehrlichiosis y anaplasmosis

**ETIOLOGÍA.** En 1987, se detectaron racimos de bacterias confinadas en vacuolas citoplasmáticas de leucocitos circulantes (mórulas), especialmente en leucocitos mononucleares, en sangre periférica de un paciente grave, sospechoso de padecer fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR). El agente etiológico de la infección y de otros casos en los que las pruebas serológicas no pudieron probar la existencia de FMMR era similar a un patógeno canino del género *Ehrlichia*. En 1990, se cultivó una nueva especie, *Ehrlichia chaffeensis*, identificada como el principal causante de la «ehrlichiosis humana». Las investigaciones seroepidemiológicas han demostrado que en algunas regiones geográficas las infecciones por *E. chaffeensis* son más frecuentes que la FMMR, y están fuertemente asociadas a picaduras de garrapatas.

En 1994, se identificó otra especie similar en la sangre humana, detectando mórulas sólo en neutrófilos circulantes. En estos casos, las investigaciones serológicas revelaron la ausencia de anticuerpos frente a *E. chaffeensis*, mientras que la mayoría presentaba reacciones serológicas frente a *Ehrlichia phagocytophila* y *Ehrlichia equi*, anteriormente conocidos como patógenos de granulocitos de rumiantes y caballos, respectivamente. También se detectó el ADN de estas bacterias en la sangre de muchas personas infectadas. En 1996 se cultivó a este agente in vitro

identifica en neutrófilos de sangre periférica, y da lugar a una infección generalmente leve que afecta a niños o adultos con inmunosupresión preexistente, como son los receptores de trasplantes o las personas infectadas por el VIH. Aunque no se ha cultivado aún in vitro, serológicamente presenta una reacción cruzada con *E. chaffeensis*.

Aunque las bacterias causantes de estas infecciones hayan sido incluidas en diferentes géneros, se aplicó el término ehrlichiosis a todas ellas. Para distinguirlas, la enfermedad causada por *E. chaffeensis*, que infecta predominantemente células monocíticas, se denomina ehrlichiosis inonocítica humana (EMH); la causada por *Anaplasma phagocytophilum* se llama anaplasmosis granulocítica humana (AGH), anteriormente ehrlichiosis granulocítica (EGH); y la causada por *E. ewingii* ha recibido varios nombres, entre ellos ehrlichiosis ewingii (v. tabla 225-1).

Actualmente todas estas bacterias se clasifican dentro de la familia Anaplasmataceae, y comparten muchas de sus características, como el ser transmitidas a través de la picadura de la garrapata. *Neorickettsia* (anteriormente *Ehrlichia*) *sennetsu* es otra bacteria relacionada con esta familia que raramente es causa de enfermedad humana, pero no se transmite por garrapatas. Se trata de bacterias de vida intracelular obligada, pequeñas y pleomórficas que poseen una pared celular gramnegativa. *E. chaffeensis* altera la señalización y la transcripción celular del huésped y provoca la entrada del endosoma en una vía de reciclaje de receptores, lo que evita la fusión entre fagosoma y lisosoma, permitiendo la formación de una mórula, que consiste en agregados bacterianos dentro del citoplasma. Se sabe poco acerca de las vacuolas en las que crecen *A. phagocytophilum* y *E. ewingii*. Estas bacterias son patógenas de las células hematopoyéticas de los mamíferos, y es característico que cada especie presente una afinidad específica por un tipo de célula huésped: *E. chaffeensis* y *N. sennetsu* infectan fagocitos mononucleares, mientras que *A. phagocytophilum* y *E. ewingii* infectan neutrófilos. La infección provoca alteraciones funcionales en la célula huésped, detectándose niveles de infección bajos en relación a la gravedad y la patología observadas. Por ello, cada vez más datos apuntan a que las respuestas inmunitaria e inflamatoria del huésped son en parte responsables de muchas de las manifestaciones clínicas en todas las formas de ehrlichiosis.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las infecciones por *E. chaffeensis* aparecen en regiones extensas de los estados del sureste, centro-sur y mitad del Atlántico de EE.UU., en una distribución similar a la de la FMMR. Se han comunicado casos sospechosos, con las adecuadas evidencias serológicas y cierta evidencia molecular, en Europa, África y Lejano Oriente. La AGH es la forma más frecuente de las ehrlichiosis humanas y se observa principalmente en los estados nororientales y los más septentrionales del medio oeste de EE.UU., aunque recientemente se han identificado infecciones en el norte de California, la región atlántica media de EE.UU. y en toda Europa, lo que confirma que el agente está ampliamente distribuido. Las infecciones humanas por *E. ewingii* se han identificado sólo en áreas de EE.UU. donde coexiste *E. chaffeensis*, debido quizá a que comparten el mismo vector artrópodo.

Aunque la mediana de edad de los pacientes con ehrlichiosis y anaplasmosis es generalmente elevada (>42 años), se han observado muchos casos de niños infectados. Los aspectos epidemiológicos de la infección por *E. ewingii* son poco conocidos. Como era de esperar, todas las infecciones están asociadas a exposición a garrapatas y a su picadura, y se identifican predominantemente entre mayo y septiembre, ambos meses incluidos; un 2.º pico de AGH tiene lugar entre octubre y diciembre, debido a que la actividad del estadio adulto de *Ixodes scapularis* se produce durante este período. Aunque tanto la ninfa como la garrapata adulta pueden transmitir la infección, es más probable que suceda durante el estadio de ninfa, mucho más activa durante los meses estivales.

**TRANSMISIÓN.** La principal especie de garrapata de las que hospedan a *E. chaffeensis* y *E. ewingii* es *Amblyomma americanum*, la garrapata de la Estrella Solitaria. No se ha probado su relación con otros vectores, como *Dermaceutor variabilis*, la garrapata americana del perro, pero podría explicar la presencia de EMH fuera del ámbito de *A. americanum* (v. fig. 225-1). Los vectores de *A. phagocytophilum* son *Ixodes*, como *I. scapularis* (garrapata de patas negras o del ciervo) en los estados orientales de EE.UU. (v. fig. 225-1), *I. pacificus* (garrapata de patas negras del oeste) en los estados occidentales, *I. ricinus* (garrapata de la

oveja) en Europa, y posiblemente *I. persulcatus* en Eurasia. Las garrapatas del género *Ixodes* también transmiten *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti* y, en Europa, flavivirus del grupo de las encefalitis transmitidas por garrapatas. Se han documentado coinfecciones de estos agentes y *A. phagocytophilum*, tanto en niños como en adultos.

Las especies de *Ehrlichia* y *Anaplasma* sobreviven en la naturaleza fundamentalmente gracias a la transmisión horizontal (de la garrapata al mamífero, y de éste a la garrapata) ya que estos microorganismos no se transmiten a la progenie de las garrapatas hembra infectadas (transmisión transovárica). El mayor reservorio de *E. chaffeensis* es el ciervo de cola blanca (*Odocoileus virginianus*), abundante en muchas partes de Estados Unidos. Parece ser que un reservorio de *A. phagocytophilum* en Estados Unidos orientales es el ratón de patas blancas, *Peromyscus leucopus*, aunque cada vez existen más pruebas que implican además a ciervos o a rumiantes domésticos. Esto sugiere que la eficacia de la transmisión necesita la perpetuación de la infección en mamíferos, suficientemente identificada en perros con *Ehrlichia canis*, en rumiantes con *A. phagocytophilum* y en otros huéspedes de varias especies de *Ehrlichia*. Sin embargo, mientras que *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* pueden causar infecciones persistentes en animales, esa persistencia es extremadamente rara en humanos. La transmisión puede producirse en unas pocas horas tras la adhesión de la garrapata, en contraste con la duración habitual de 1-2 días que necesita estar adherida la garrapata para la transmisión de *B. burgdorferi*. De forma similar, es frecuente que la transmisión de *A. phagocytophilum* se produzca a través de la picadura de la pequeña ninfa de *I. scapularis* (v. fig. 225-1), muy activa durante el final de la primavera y el comienzo del verano en el este de EE.UU.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** Aunque los pacientes con ehrlichiosis monocítica humana y anaplasmosis acuden a menudo con un cuadro similar al de la FMMR o del tífus, es rara la vasculitis. Los hallazgos patológicos incluyen leves infiltrados linfohistiocíticos perivascularares difusos, escasa apoptosis de hepatocitos, hiperplasia de células de Kupffer, hepatitis lobular leve, incremento de infiltrados de fagocitos mononucleares en bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, donde ocasionalmente hay presencia de células eritrofagocíticas, granulomas hepáticos y de la médula ósea en pacientes con infección por *E. chaffeensis*, e hiperplasia de I o varias líneas hemalopoyéticas en la médula ósea.

No se conocen con exactitud los mecanismos patogénicos, aunque los exámenes histopatológicos sugieren una activación difusa de los fagocitos mononucleares y la sobreinducción de las reacciones inmunitarias e inflamatorias del huésped. Esta activación da lugar a moderadas o acusadas leucopenia y trombocitopenia en presencia de una médula ósea hiperplásica. Las muertes se asocian con frecuencia a hemorragia grave o a infecciones oportunistas secundarias. Las lesiones hepáticas y específicas de otros órganos tienen lugar a través de un mecanismo desconocido, aparentemente sin relación directa con la infección. Un fenómeno sin explicación en la enfermedad grave es la presencia de lesiones alveolares difusas que dan lugar al síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), al parecer también sin relación con las lesiones tisulares causadas directamente por el microorganismo. El paciente con EMH puede presentar meningoencefalitis con pleocitosis mononuclear en el líquido cefalorraquídeo (LCR), lo cual es raro en la AGH.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La EMH, la AGH, y la ehrlichiosis ewingii son entidades diferentes causadas por especies distintas, pero que dan lugar a enfermedades parecidas. Se han comunicado numerosos casos pediátricos, bien descritos y de diversa gravedad, incluyendo una muerte por EMH y otra por AGH. Algunos estudios poblacionales han mostrado que no es infrecuente la existencia de enfermedad leve o subclínica en los niños. El número de niños a los que se les ha detectado infección por *E. ewingii* es insuficiente como para permitir una caracterización minuciosa. El período de incubación tras la última picadura o la exposición a garrapatas varía de 2 días a 3 semanas. No se observaron picaduras de garrapata en casi 1/4 de los pacientes. Inicialmente muestran signos inespecíficos como fiebre (-100%) y cefalea (-75%). La mayoría de los pacientes también se queja de mialgias, anorexia, náuseas y vómitos. Casi 2/3 de los niños con EMH, en comparación con 1/3 de los adultos, presenta exantema. Este exantema se describe generalmente como macular o maculopapular, aunque pueden aparecer lesiones petequiales. Igualmente, puede observarse fotofobia, conjuntivitis, farin-

gitis, artralgias, y linfadenopatía, pero son manifestaciones menos constantes.

La hepatomegalia y la esplenomegalia se detectan en casi la mitad de los niños infectados. Con más frecuencia que en los adultos, aparece en los niños edema facial, de las manos y de los pies, pero la artritis es rara en ambos grupos de edad. La meningoencefalitis, con pleocitosis de predominio linfocitario en el LCR, se observa con escasa frecuencia pero es una grave complicación de la EMH y parece ser muy rara en la AGH. En adultos con meningoencefalitis en el contexto de la EMH, las proteínas del LCR pueden estar elevadas y la glucosa ligeramente disminuida, pero en los niños afectados estos dos parámetros son habitualmente normales. En 1 serie con enfermos adultos, la TC craneal fue normal a pesar de la existencia de afectación del sistema nervioso central (SNC), pero el 19% de los enfermos con síntomas del SNC y LCR anómalos fallecieron.

La enfermedad dura habitualmente de 4 a 12 días, y en la mayoría de los casos publicados fue necesaria la hospitalización. De todos los niños de 1 serie con EMH, un 25% requirió ingreso en cuidados intensivos. En los adultos, la enfermedad no tratada dura habitualmente 3 semanas o más. La existencia de casos bien documentados con seroconversión en ausencia de manifestaciones clínicas indica claramente que existen infecciones leves o subclínicas. Las infecciones clínicamente evidentes en niños con ehrlichiosis ewingii son raras; sin embargo, en adultos, la presentación clínica de esta enfermedad es muy parecida a la de la infección por *E. chaffeensis*.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** De modo característico, la mayoría de los niños con ehrlichiosis monocítica manifiesta leucopenia (58-72%), linfopenia (75-78%), y trombocitopenia (80-92%) que alcanzan su máximo al cabo de varios días de enfermedad. La linfopenia es frecuente tanto en la EMH como en la AGH, aunque la neutropenia es sólo característica de la AGH. También puede existir leucocitosis. A pesar de la presencia de pancitopenia, el análisis revela generalmente una médula ósea celular o reactiva en adultos. Es interesante reseñar que en casi el 75% de las muestras de médula ósea examinadas en pacientes con infección demostrada por *E. chaffeensis* se identifican granulomas o inflamación granulomatosa, sin que este hallazgo aparezca en pacientes con AGH. La hepatitis, leve o grave, está documentada a través de la frecuente (83-91%) detección de elevaciones de los niveles de transaminasas séricas. Existe hiponatremia (<135 mEq/l) en la mayoría de los casos. Los niños con afectación grave pueden experimentar diversos grados de insuficiencia renal, acompañada de elevadas concentraciones séricas de creatinina y urea. Algunos pacientes han presentado un cuadro similar a la coagulopatía intravascular diseminada, con prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada y del tiempo de protrombina, además de la hipofibrinogenemia.

**DIAGNÓSTICO.** El retraso en el diagnóstico o el tratamiento puede contribuir a un incremento en la morbilidad o la mortalidad; por ello es importante establecer un diagnóstico clínico precoz. Debido a que la EMH y la anaplasmosis se han asociado a un mal pronóstico, el tratamiento no debe posponerse hasta que dispongamos de los resultados de las pruebas confirmatorias de laboratorio. De hecho, una pronta respuesta al tratamiento puede ayudar a confirmar el diagnóstico.

El 1.º paciente y varios pacientes pediátricos subsiguientes con infección por *E. chaffeensis* fueron identificados supuestamente gracias a la presencia de mórulas típicas de *Ehrlichia* en leucocitos de sangre periférica (fig. 228-1 A). Este hallazgo es tan infrecuente que no puede considerarse una herramienta diagnóstica útil. Por contra, el 20-60% de los pacientes con AGH presenta un pequeño, aunque significativo, porcentaje (1-40%) de neutrófilos circulantes (fig. 228-IS) que contienen las típicas mórulas. La diferenciación entre las dos infecciones se basa en la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de secuencias de ADN específicas de la especie o en la detección de anticuerpos específicos frente a antígenos de *E. chaffeensis* o de *A. phagocytophilum*.

El criterio diagnóstico de la infección por *E. chaffeensis* incluye\* una seroconversión con títulos >1:64, o un único título sérico (generalmente de suero convaleciente) al: 128, en el contexto de un cuadro clínico compatible. De igual modo, se puede confirmar el diagnóstico de anaplasmosis con una seroconversión o título único elevado de anticuerpos frente a *A. phagocytophilum*; algunos laboratorios refieren todavía como

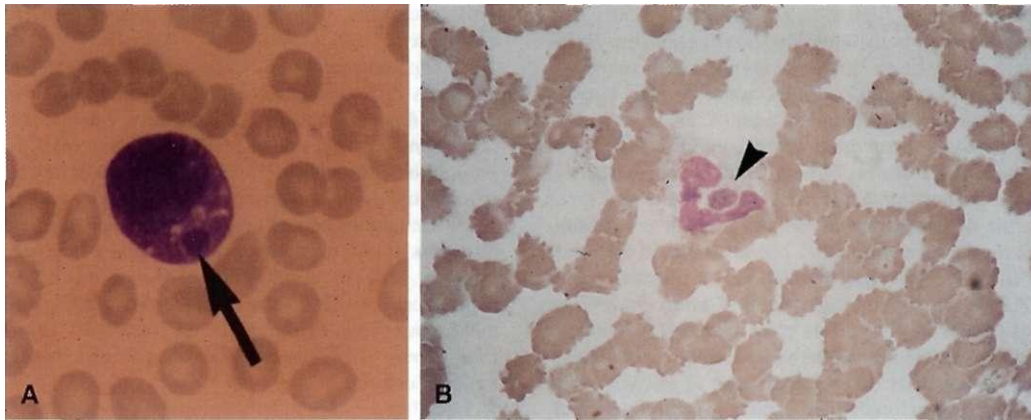


Figura 228-1. Mórulas en leucocitos de sangre periférica de pacientes con ehrlichiosis monocítica humana y con anaplasmosis granulocítica humana. A, Mórula (flecha) que contiene *Ehrlichia chaffeensis* en un monocito. B, Mórula (cabeza de flecha) que contiene *Anaplasma phagocytophilum* en un neutrófilo. Tinción de Wright, aumentos originales  $\times 1.200$ . *E. chaffeensis* y *A. phagocytophilum* tienen una morfología similar pero son serológica y genéticamente diferentes.

agente causal al agente EMH o *E. equi*. La infección por *E. ewingii* induce anticuerpos que reaccionan de modo cruzado con *E. chaffeensis* en las pruebas serológicas de rutina, por lo que sólo pueden distinguirse mediante la identificación de ácidos nucleicos específicos o de mórulas en los neutrófilos cuando el título de *E. chaffeensis* es, al menos, el cuádruple del de *A. phagocytophilum*. Los pacientes con AGH experimentan reacciones serológicas frente a *E. chaffeensis* hasta en el 15% de los casos, por lo que el diagnóstico serológico depende de que se hagan pruebas con antígenos tanto de *E. chaffeensis* como de *A. phagocytophilum*. Durante la fase aguda de la enfermedad, cuando pueden no detectarse anticuerpos, la amplificación por PCR de secuencias de ADN específicas de *E. chaffeensis* o *A. phagocytophilum* es sensible en el 50-86% de los casos. Tanto *E. chaffeensis* como *A. phagocytophilum* han crecido en cultivos tisulares, aunque ninguno de ellos proporciona un resultado a tiempo.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Debido a la presentación inespecífica, la ehrlichiosis puede confundirse con otras infecciones vehiculadas por artrópodos, como la FMMR, tularemia, babesiosis, enfermedad de Lyme, tífus murino, fiebre reclinante y fiebre por garrapatas de Colorado. Otros posibles diagnósticos a considerar incluyen otitis media, faringitis estreptocócica, mononucleosis infecciosa, enfermedad de Kawasaki, endocarditis, síndromes virales, hepatitis, leptospirosis, fiebre Q, colagenosis y leucemia. Si predominan el exantema y la coagulopatía intravascular diseminada, debe sospecharse la presencia de meningococcemia, sepsis bacteriana y síndrome de shock tóxico. La meningococcalitis puede sugerir infecciones por enterovirus o virus herpes simple, meningitis bacteriana, o FMMR, mientras que un cuadro respiratorio grave puede confundirse con una neumonitis bacteriana, vírica o fúngica.

**TRATAMIENTO.** Tanto la EMH como la AGH se tratan eficazmente con tetraciclinas, especialmente con doxiciclina, y la mayoría de los pacientes experimenta una mejoría en las primeras 48 horas. Las pruebas in vitro demuestran que tanto *E. chaffeensis* como *A. phagocytophilum* muestran concentraciones mínimas inhibitorias de cloranfenicol por encima de los niveles séricos que pueden alcanzarse con seguridad. Por eso, el régimen recomendado es un tratamiento corto con doxiciclina. La doxiciclina puede emplearse con seguridad en niños menores de 9 años, ya que la coloración anómala de los dientes es dosis-dependiente y es improbable que necesiten múltiples ciclos. Existe demasiada poca información como para recomendar tratamientos alternativos; tanto *E. chaffeensis* como *A. phagocytophilum* son susceptibles a la rifampicina in vitro, la cual se ha empleado con éxito en el tratamiento de la AGH en mujeres embarazadas y en niños.

El régimen terapéutico recomendado en pacientes de cualquier edad con AGH y EMH graves o complicadas consiste en doxiciclina doxiciclina (2,2 mg/kg/dosis dos veces al día, v.o. o i.v., máximo 200 mg/día). Las dosis de carga pueden omitirse en pacientes con enfermedad no grave. Un régimen alternativo es la tetraciclina (25-50 mg/kg/día divididos en fracciones cada 6 h v.o., máximo 2 g/día). El tratamiento debe conti-

nuar durante un mínimo de 5 días y hasta que el paciente se encuentre afebril durante, al menos, 2-4 días.

Otros antibióticos de amplio espectro, como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y macrólidos no son eficaces. *Anaplasma phagocytophilum* no es susceptible a la azitromicina, pero los estudios in vitro sugieren la utilidad potencial de las rifamicinas en la EMH y la AGH. Estudios in vitro han mostrado una prometedora actividad de las quinolonas frente a *A. phagocytophilum*; sin embargo, *E. chaffeensis* presenta resistencia natural secundaria al cambio de un único nucleótido en *gyrA*, lo que sugiere la posibilidad de un rápido desarrollo de resistencia en *A. phagocytophilum*. Cada vez toas datos apuntan a que un tratamiento previo con sulfametoxazol-trimeoprima puede agravar la enfermedad.

**COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.** Se ha comunicado una muerte por ehrlichiosis monocítica en un paciente pediátrico en el que los principales signos iniciales eran de compromiso pulmonar, con insuficiencia respiratoria complicada por una neumonía bacteriana nosocomial. En la actualidad está bien documentado en adultos con EMH y AGH un patrón de afectación pulmonar grave que culmina en lesiones alveolares difusas. Un niño con AGH murió al cabo de 3 semanas con fiebre, trombocitopenia y linfadenopatía, durante las que se sospechó un cáncer hematológico. Otras complicaciones graves son la enfermedad parecida al shock tóxico, meningococcalitis con secuelas neurológicas a largo plazo, plexopatía braquial, polineuropatía desmielinizante, miocarditis, rabdomiólisis e insuficiencia renal. Los pacientes inmunocomprometidos (p. ej., infección VIH, tratamiento con altas dosis de corticoides, quimioterapia oncológica, inmunosupresión por trasplante de órganos) presentan un riesgo elevado de infección fulminante.

**PREVENCIÓN.** La EMH, la AGH y la ehrlichiosis ewingii son enfermedades transmitidas por garrapatas, de modo que cualquier actividad que suponga una exposición a tales artrópodos vectores supone un incremento del riesgo. Evitar áreas infestadas por garrapatas, llevar ropa clara adecuada e impregnar la ropa con repelentes de garrapatas, examinar el cuerpo y la ropa tras la exposición y extraer rápidamente aquellas garrapatas que se hubiesen adherido, disminuye el riesgo de EMH o AGH. El intervalo entre la adherencia de la garrapata y la transmisión del agente infeccioso puede ser de tan sólo 4 horas; por ello, cualquier garrapata adherida debe extraerse lo antes posible. No se ha investigado la eficacia de un tratamiento profiláctico frente a la ehrlichiosis o la anaplasmosis tras la picadura de una garrapata. Se desconoce si la infección confiere inmunidad protectora. Sin embargo, las reinfecciones parecen ser muy poco frecuentes.

Arnez M, Luznik-Bufon T, Avsic-Zupanc T, et al: Causes of febrile illnesses after a tick bite in Slovenian children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1078-1083.

Berry DS, Miller RS, Hooke JA, et al: Ehrlichial meningitis with cerebrospinal fluid morulae. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:552-555.



- Buller RS, Arens M, Hniiel SP, et al: *Ehrlichia ewingii*, a newly recognized agent of human ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1999;341:148-155.
- Dumler JS, Dey C, Meier F, et al: Human monocytic ehrlichiosis: A potentially severe disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:847-849.
- Horowitz HW, Kilchevsky F, Haber S, et al: Perinatal transmission of the agent of human granulocytic ehrlichiosis. *N Engl J Med* 1998;339:375-378.
- Jacobs RF: Human monocytic ehrlichiosis: Similar to Rocky Mountain spotted fever but different. *Pediatr Am* 2002;31:180-184.
- Jacobs RF, Schutze GF: Ehrlichiosis in children. *J Pediatr* 1997;131:184-192.
- Krause IJ, Corrow CL, Bakken JS: Successful treatment of human granulocytic ehrlichiosis in children using rifampin. *Pediatrics* 2003;112:e252-e253.
- Lantos P, Krause PJ: Ehrlichiosis in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13:249-256.
- Marshall GS, Jacobs RF, Schutze GE, et al: *Ehrlichia chaffeensis* seroprevalence among children in the southeast and south-central regions of the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:f66-f70.
- Moss WJ, Dumler JS: Simultaneous infection with *Borrelia burgdorferi* and human granulocytic ehrlichiosis. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:91-92.
- Olano JP, Walker DH: Human ehrlichiosis. *Med Clin North Am* 2002;86:375-392.
- Peters TR, Edwards KM, Standaert SM: Severe ehrlichiosis in an adolescent raking trimethoprim-sulfamethoxazole. *Pediatr Infect Dis J* 2000;f9:170-172.
- Schutze GE: Ehrlichiosis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:71-72.
- Schutze GF, Jacobs RE: Human monocytic ehrlichiosis in children. *Pediatrics* 1997;100:E10.
- Stone JH, Dierberg K, Aram G, Dumler JP: Human monocytic ehrlichiosis. *JAMA* 2004;292:2263-2270.

## Capítulo 229 ■ Fiebre Q (*Coxiella burnetii*)

### J. Stephen Dumler y George K. Siberry

## Capítulo 229 Fiebre Q (*Coxiella burnetii*)

La fiebre Q (fiebre «query» [incógnita]) rara vez se informa en niños y probablemente es infradiagnosticada. Es una enfermedad febril que se presenta de forma aguda o crónica.

**ETIOLOGÍA.** El microorganismo responsable de la fiebre Q, *Coxiella burnetii*, es genéticamente diferente a los géneros *Rickettsia*, *Ehrlichia*, y *Anaplasma*. Ya no se incluye en el orden de los Rickettsiales, sino en el de los Legionellales, dentro de la familia Coxiellaceae. *C. burnetii* es altamente virulenta en el ser humano y los animales y es un agente específico que preocupa por su potencial utilización en bioterrorismo, ya que incluso un solo organismo puede causar infección. A diferencia de *Rickettsia*, *Coxiella* puede entrar en un ciclo esporogénico distintivo que le dota de una alta resistencia a tratamientos químicos y físicos.

*C. burnetii* reside en el interior de los macrófagos. El microorganismo experimenta una «variación de fase» en sus lipopolisacáridos similar a la descrita para las cepas lisas y rugosas de Enterobacteriaceae. A diferencia de *Ehrlichia*, *Anaplasma* y *Chlamydia*, las cepas de *C. burnetii* que expresan el lipopolisacárido en fase I sobreviven y proliferan en el interior ácido de los fagosomas formando agregados que contienen, con frecuencia, > 100 bacterias. Los microorganismos que expresan lipopolisacáridos en fase 2 son destruidos en los fagolisosomas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La enfermedad tiene una distribución mundial, excepto en Nueva Zelanda. Los niños presentan enfermedad clínica menos significativa que los adultos, aunque diversos estudios seroepidemiológicos sugieren que la infección se produce en ellos con la misma frecuencia. Aproximadamente el 60% de las infecciones son asintomáticas y, cuando presentan síntomas, sólo el 5% requiere hospitalización. Estudios de seroprevalencia revelan que entre un 6 y un 70% de los niños de comunidades europeas y africanas endémicas muestran evidencias de haber estado expuestos a *C. burnetii*. Algunos estudios sugieren que

Control y la Prevención de Enfermedades en 2004, su incidencia parece estar aumentando en Asia y en Australia. En Europa, la mayoría de las infecciones se diagnostica de enero a junio en niños que han estado visitando granjas durante la época de nacimiento de los corderos, o tras contacto con productos utilizados para la concepción de perros, gatos, y conejos. Otros factores subyacentes identificados en >20% de todos los enfermos con fiebre Q aguda o crónica son diversas inmunodeficiencias o con lesiones o prótesis valvulares cardíacas o vasculares. Aunque en los adultos la infección se produce con mayor frecuencia en varones que en mujeres, la proporción es similar entre niños y niñas.

**TRANSMISIÓN.** En contraste con otras infecciones por rickettsias, *C. burnetii* infecta al ser humano fundamentalmente por la inhalación de aerosoles o por la ingesta de alimentos contaminados. Raramente hay garrapatas implicadas en la transmisión. El ganado, las mascotas domésticas parturientas, algunos animales salvajes como los conejos, y las garrapatas sirven como reservorios. Los medios de transmisión más frecuentes son aerosoles a partir del polvo, paja, ropa contaminada con restos tisulares durante el parto, del procesamiento de productos animales (mataderos, cueros, lana), o la ingesta de lácteos crudos (queso fresco o leche no pasteurizada). En Francia, el aumento de incidencia se asocia con la estación del año en la que sopla el Mistral que coincide con la época de nacimiento de los corderos, mientras que en Grecia se ha observado una asociación significativa de fiebre Q aguda y consumo de queso en niños. En Nueva Escocia y Maine, la exposición a animales recién nacidos, principalmente gatos, se ha asociado a pequeñas epidemias de fiebre Q en entornos familiares. En Europa y Australia, la exposición a rumiantes domésticos es la que supone un mayor riesgo, aunque muchos habitantes de núcleos urbanos en Francia, quienes presumiblemente no han estado significativamente expuestos a animales de granja, contraen fiebre Q. La infección de la placenta humana se asocia a veces a un retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad, o aborto, pudiendo ser resultado de una infección materna primaria o de una reactivación con la consiguiente insuficiencia placentaria. El personal sanitario que trabaja en obstetricia se encuentra en situación de riesgo, debido a la cantidad de *C. burnetii* que se desprende de los productos de la concepción.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** La anatomía patológica de la fiebre Q depende del modo de transmisión, de la ruta de diseminación y de los tejidos afectados. Tras la inhalación de aerosoles infecciosos, la infección pulmonar da lugar a una neumonitis linfocítica intersticial leve con exudado intraalveolar denso, rico en macrófagos y *C. burnetii*. En el parénquima pulmonar pueden desarrollarse pseudotumores inflamatorios aislados. Ocasionalmente se identifican granulomas característicos con anillos de fibrina en hígado, médula ósea, meninges y otros órganos, constituyendo un signo de infección aguda autolimitada; respecto a la afectación hepática, tiene lugar una hepatitis lobulillar linfocítica leve a moderada. Es típico que los tejidos infectados estén también infiltrados por linfocitos e histiocitos. La endocarditis crónica y la endocarditis de prótesis valvulares por fiebre Q se caracterizan por infiltrados ricos en macrófagos y linfocitos en vegetaciones valvulares necróticas y fibrinosas, así como por la ausencia de granulomas.

La recuperación de la infección aguda sintomática o asintomática puede dar lugar a infección subclínica persistente que puede mantenerse por una respuesta mal regulada de citocinas. La persistencia de *C. burnetii* en macrófagos tisulares de las zonas con lesión tisular preexistente induce una inflamación de bajo grado mantenida que finalmente conduce a lesión irreversible de la válvula cardíaca, daño vascular persistente, u osteomielitis.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES.** Existen dos formas de fiebre Q. La más frecuente es la fiebre Q aguda, que es autolimitada y en los niños se presenta generalmente en forma de fiebre aislada o como un cuadro similar a la gripe con neumonitis intersticial. La fiebre Q crónica supone generalmente la afectación de las válvulas cardíacas, tanto nativas como protésicas, o de otras prótesis endovasculares en los adultos, aunque alrededor de la mitad de los enfermos con osteomielitis por fiebre Q son niños.

**Fiebre Q aguda.** La fiebre Q aguda se desarrolla aproximadamente a las 3 semanas (rango 14-39 días) de la exposición al agente etiológico. La gravedad de la enfermedad en niños varía desde la infección subclínica



nica hasta un cuadro sistémico febril caracterizado por cefalea frontal intensa, artralgias y mialgias, a menudo acompañadas por síntomas respiratorios o gastrointestinales (vómitos, dolor abdominal, diarrea). De los niños con fiebre Q aguda, cerca del 40% presenta fiebre, 25% neumonía o un proceso pseudogripal, >10% meningoencefalitis, y >10% miocarditis. En los niños, la neumonía se asemeja a las de etiología vírica, con tos no productiva. La enfermedad se manifiesta también con pericarditis, hepatitis, hemofagocitosis, rabdomiólisis, y síndrome hemolítico urémico. El exantema cutáneo, un hallazgo inusual en la fiebre Q de los adultos, se observa en cerca del 50% de los enfermos pediátricos, y puede variar desde lesiones maculopapulares a purpúricas. Los escalofríos y la sudoración nocturna, frecuente en los adultos con fiebre Q, son menos habituales en los niños. Otros signos clínicos importantes que pueden confundir el diagnóstico son fatiga, vómitos, dolor abdominal y meningismo. En algunos pacientes puede detectarse hepatomegalia y esplenomegalia.

En pacientes pediátricos con fiebre Q aguda, las pruebas de laboratorio son generalmente normales, aunque pueden revelar una ligera leucocitosis y trombocitopenia. Hasta un 85% de los niños presenta una modesta elevación de las cifras de transaminasas séricas que habitualmente se normalizan en unos 10 días y, en ausencia de complicaciones, rara vez se observa hiperbilirrubinemia. La proteína C reactiva está sistemáticamente elevada en la fiebre Q. Las radiografías de tórax son anormales en 27% de todos los pacientes y, en niños, los hallazgos más frecuentes son infiltrados bilaterales aislados o múltiples con un patrón reticular en los lóbulos inferiores.

La fiebre Q aguda en niños es generalmente una enfermedad auto-limitada en la que la fiebre persiste durante sólo 7-10 días, en comparación con las 2-3 semanas que dura en los adultos. Sin embargo, se han observado infecciones graves, incluida miocarditis que ha requerido trasplante cardíaco, meningoencefalitis, pericarditis, y hemofagocitosis.

**Fiebre Q crónica.** El riesgo de desarrollo de fiebre Q crónica está fuertemente relacionado a edad avanzada y existencia de enfermedades subyacentes, como lesiones valvulares cardíacas o inmunosupresión. Por ello, raramente se diagnostica en niños, incluida la endocarditis. Una reciente revisión detectó sólo 5 casos de endocarditis por fiebre Q crónica y 6 casos de osteomielitis en niños, ninguno de ellos con inmunodeficiencias predisponentes conocidas. Cuatro de los 5 casos de endocarditis se produjeron en niños con anomalías cardíacas congénitas subyacentes que incluían vegetaciones de las válvulas aórtica, pulmonar, y tricúspide. De igual forma, 4 de los 6 niños con osteomielitis por fiebre Q habían sido diagnosticados previamente o presentaban un curso clínico compatible con osteomielitis multifocal recurrente crónica idiopática. Algunas características frecuentes de la fiebre Q crónica en niños son un prolongado intervalo antes del diagnóstico y la falta de fiebre significativa. Aunque la endocarditis por fiebre Q provoca a menudo la muerte del enfermo (23-65% los casos), no se ha informado mortalidad en los niños. La endocarditis puede ocurrir meses o años después de la fiebre Q aguda, o incluso en ausencia de antecedentes de ésta.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** Las características de las pruebas de laboratorio en los niños con fiebre Q crónica están poco documentadas; los adultos muestran a menudo una velocidad de sedimentación eritrocitaria de >20 mm/hora (80% los casos), hipergammaglobulinemia (54%), e hiperfibrinogenemia (67%). En los niños, la presencia de factor reumatoide en >50% de los casos y de complejos inmunitarios circulantes en casi el 90%, además de la frecuente detección de anticuerpos antiplaquetarios, anti-músculo liso y antimitocondriales, anticoagulantes circulantes y test de Coombs directo positivo, sugieren un fenómeno de autoinmunidad.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Aunque se diagnostica con escasa frecuencia, la fiebre Q debe tenerse en cuenta en niños con fiebre de origen desconocido, neumonía atípica, miocarditis, meningoencefalitis, endocarditis con cultivos negativos, u osteomielitis recidivante y que vivan en áreas rurales o que estén en contacto con ganado doméstico, gatos o productos animales.

El diagnóstico de la fiebre Q se confirma fácilmente mediante pruebas serológicas en sangre durante el período agudo y el convaleciente (después de 2-4 semanas), las cuales muestran, mediante inmunofluo-

rescencia indirecta, un incremento de 4 veces en los títulos de anticuerpos frente a antígenos *C. burnetii* de fase I y II. Un predominio, elevación o subida de títulos de anticuerpos de fase II es característico de la fiebre Q aguda, mientras que la aparición y persistencia de títulos de anticuerpos de fase I y II elevados indican la presencia de fiebre Q crónica. Se ha comunicado que una elevación de los títulos de inmunoglobulina A (IgA) de fase I es diagnóstico de endocarditis por fiebre Q; sin embargo, se demostró que un título de IgG de fase II a 1:200 sugiere infección por *C. burnetii*, mientras que títulos de IgG de fase II <1:800 son inconsistentes con fiebre Q crónica. Puede haber reacciones cruzadas con los anticuerpos frente a *Legionella* y *Bartonella*.

*C. burnetii* crece en cultivos celulares, llegando a ser positivos en 48 horas, sin embargo su aislamiento y pruebas de sensibilidad deben realizarse únicamente en laboratorios de bioseguridad especializados. Se ha utilizado la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tanto a muestras hemáticas como tisulares, pero no es muy sensible y está sólo disponible en laboratorios de sanidad pública, centros de referencia, o de investigación. Se han utilizado también tinciones inmunohistoquímicas, pero tienen los mismos problemas que la PCR.

El diagnóstico diferencial depende de la presentación clínica. En la enfermedad respiratoria, deben considerarse la neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, legionelosis, psitacosis, y la infección por el virus de Epstein-Barr. En la hepatitis granulomatosa, deben tenerse en cuenta infecciones por micobacterias, salmonelosis, leishmaniasis visceral, toxoplasmosis, enfermedad de Hodgkin, ehrlichiosis monocítica, anaplasmosis granulocítica, brucelosis, enfermedad por arañazo de gato (*Bartonella henselae*), o trastornos autoinmunitarios, como la sarcoidosis. La endocarditis con cultivos negativos sugiere infección por *Brucella*, *Bartonella*, o por microorganismos del grupo HACEK, endocarditis bacteriana parcialmente tratada, o bien endocarditis no bacteriana.

**TRATAMIENTO.** La selección de un régimen terapéutico adecuado es difícil en niños, debido a que no existen estudios exhaustivos, a la limitada ventana terapéutica de aquellos fármacos de eficacia demostrada, y a la posible prolongación del tratamiento, necesaria para prevenir las recidivas. La mayoría de los pacientes pediátricos con fiebre Q experimenta una enfermedad autolimitada que se identifica sólo mediante estudios serológicos retrospectivos. Sin embargo, para prevenir posibles complicaciones, los pacientes con fiebre Q aguda deben comenzar el tratamiento, en los 3 primeros días de sintomatología, doxiciclina (2,2 mg/kg/dosis, dos veces al día v.o. o i.v.). El cloranfenicol debe reservarse para los enfermos con alergia a la doxiciclina y para las mujeres embarazadas. La tetraciclina y la doxiciclina pueden provocar coloración anómala de los dientes en niños <9 años de edad, mientras que el cloranfenicol se ha asociado en raras ocasiones a anemia aplásica. En la fiebre Q, puede utilizarse doxiciclina con seguridad en los niños pequeños porque la coloración de los dientes depende de la dosis y es improbable que los niños requieran múltiples ciclos de tratamiento.

El tratamiento que comienza >3 días desde el inicio de los síntomas tiene escasos efectos sobre el curso de la infección aguda. Debido a que en la actualidad no es posible una confirmación precoz mediante pruebas de laboratorio, debe instaurarse un tratamiento empírico en los casos clínicamente sospechosos. Durante el embarazo, la fiebre Q se trata preferentemente con trimetoprima-sulfametoxazol. Las fluoroquinolonas ofloxacino y pefloxacino han probado su eficacia, así como la combinación de pefloxacino y rifampicina en tratamientos prolongados de 16-21 días. Los macrólidos, como eritromicina, claritromicina y roxitromicina, son menos eficaces que la doxiciclina, pero más que los P-lactámicos, que carecen de utilidad. Sin embargo, la eficacia de los macrólidos en niños no ha sido bien estudiada. Algunos informes comunican éxitos con una gran variedad de fármacos, como cloranfenicol, trimetoprima-sulfametoxazol y ceftriaxona. En casos anecdóticos de hepatitis asociada a hallazgos de laboratorio de carácter «autoinmunitario», la prednisona proporcionó beneficios clínicos adicionales.

En la fiebre Q crónica, especialmente la endocarditis, es obligado un tratamiento durante 18-36 meses con los bacteriostáticos tetraciclina o doxiciclina en combinación con hidroxiclороquina (un agente alcalinizante de los lisosomas) o con bactericidas como rifampicina, ofloxacino o pefloxacino. La combinación de doxiciclina e hidroxiclороquina, de elección en los adultos, no ha sido evaluada específicamente en niños.

En pacientes con insuficiencia cardíaca está justificada la sustitución de las válvulas, debiendo acompañarse de un régimen antibiótico eficaz para evitar la reinfección de la prótesis valvular. El tratamiento debe monitorizarse mediante pruebas serológicas periódicas; títulos de fase I <1:200 de IgG y un título negativo de IgA indican curación. Incluso en estos casos, es improbable que la fiebre Q crónica se cure en 2 años; por ello, el tratamiento debe mantenerse durante, al menos, 18 meses. Se ha empleado el interferón-γ para controlar la fiebre Q intratable.

**PREVENCIÓN.** La identificación de esta enfermedad en el ganado u otros animales domésticos debe alertar a la comunidad acerca del riesgo de infección humana. La leche de ganaderías infectadas debe pasteurizarse a temperaturas adecuadas para destruir a *C. burnetii*. *C. burnetii* resiste condiciones ambientales críticas, pero puede ser inactivada con una solución de Lysol al 1%, de formaldehído al 1% o de peróxido de hidrógeno al 5%. No son necesarias medidas especiales de aislamiento, porque es rara la transmisión de persona a persona, excepto durante la exposición a restos obstétricos infectados. Se dispone de una vacuna que protege frente a la fiebre Q durante, al menos, 5 años en el caso de trabajadores de mataderos. Debido a que la vacuna produce una fuerte reacción y no se han realizado ensayos clínicos con niños, deberá usarse sólo en caso de riesgo extremo. Se han documentado ampliamente agrupamientos de casos producidos secundarios a una intensa exposición natural y localizada; sin embargo, los agrupamientos no asociados con mataderos, granjas, o contacto con animales deben ser investigados como potenciales acontecimientos centinela de ataques bioterroristas.

- Founder PE, Etienne J, Harle JR., et al: Myocarditis, a rare but severe manifestation of Q fever: Report of 8 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:1440-1447.
- La Scola B, Maltezou HC: *Legionella* and Q fever community acquired pneumonia in children. *Paediatr Resp Rev* 2004;5(Suppl):S171-S177.
- Maltezou HC, Constantopoulou I, Kallergi C, et al: Q fever in children in Greece. *Am J Trop Med Hyg* 2004;70:540-544.
- Maltezou HC, Raoult D: Q fever in children. *Lancet Infect Dis* 2002;2:686-691.
- Maurin M, Raoult D: Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:518-553.
- Nourse C, Allworth A, Jones A, et al: Three cases of Q fever osteomyelitis in children and a review of the literature. *Clin Infect Dis* 2004;39:e61-e66.
- Parker NR, Barralet JH, Bell AM: Q fever. *Lancet* 2006;367:679-688.
- Raoult D, Marrie TJ, Mege JL: Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005;5:219-226.
- Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al: Q fever 1985-1998. Clinical and epidemiologic features of 1,383 infections. *Medicine* (Baltimore) 2000;79:109-123.
- Richardus JH, Dumas AM, Huisman J, et al: Q fever in infancy: A review of 18 cases. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:369-373.
- Ruiz-Contreras J, Montero RG, Amador JT, et al: Q fever in children. *Am J Dis Child* 1993;146:300-302.
- Tissot-DuPont H, Raoult D, Brouqui P, et al: Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med* 1992;93:427-434.

## Sección 12 — Infecciones micóticas

### Capítulo 230 ■ Fundamentos de terapéutica antifúngica Patricia Ferrieri

Las infecciones por *Candida* y por hongos filamentosos representan un importante problema en pediatría, tanto en pacientes hospitalizados como ambulatorios. Estas infecciones fúngicas son consecuencia de una agresiva utilización de la quimioterapia y de otros tratamientos que provocan una profunda depresión del sistema inmunitario, la amplia utilización de antibióticos de amplio espectro, el uso extensivo de catéteres intravasculares, y la inmunodeficiencia secundaria al SIDA.

La anfoterina B, que con frecuencia provoca una importante nefrotoxicidad, y la 5-fluorocitosina fueron en tiempos los únicos fármacos disponibles para tratar las infecciones fúngicas graves. Otros agentes más modernos han supuesto un fuerte impacto en nuestra capacidad de tratar, con mayor seguridad y eficacia, tanto las infecciones fúngicas locales como las sistémicas invasoras. El fluconazol, un agente triazol, se ha utilizado para tratar a >20 millones de enfermos con infecciones por *Candida* y por otras levaduras. Como cabría esperar, ha surgido cierta resistencia a los antifúngicos que ha llevado a un mayor desarrollo y comercialización de otros azoles aún más modernos y de otras clases de antifúngicos (tablas 230-1 y 230-2).

**PÓDENOS.** Los antifúngicos poliénicos como la anfoterina B constituyeron el enfoque estándar para el tratamiento de las infecciones fúngicas sistémicas. La susceptibilidad a los compuestos poliénicos depende de la presencia de esteróles en la membrana plasmática de las células fúngicas. Se cree que, en el caso de los compuestos poliénicos de mayor tamaño, como la anfoterina B, la interacción del antifúngico con el esteroles de la membrana provoca la producción de poros o canales que consisten en 8 moléculas de anfoterina B ligadas hidrofóbicamente a los esteróles de la membrana. En este modelo, los residuos hidroxil-polieno están orientados hacia el interior del poro, lo que ori-

gina una alteración de la permeabilidad de la membrana con escape de contenido citoplasmático vital y eventual muerte del microorganismo. Este enfoque simplista no contempla algunos informes sobre la destrucción de *Candida albicans*, que se atribuyen a lesión oxidativa producida por los polienos.

Se han desarrollado varios compuestos lipídicos que contienen anfoterina B, como el complejo lipídico de anfoterina B (CLAB), y la anfoterina B en dispersión coloidal (ABDC). La anfoterina B liposomal es tan eficaz como la anfoterina B convencional para el tratamiento empírico antifúngico de los enfermos con fiebre y neutropenia, pero provoca un menor número de infecciones fúngicas intercurrentes, menor toxicidad relacionada con la infusión, y menor nefrotoxicidad. Como alternativa a los preparados de anfoterina B se han propuesto nuevos azoles para el tratamiento antifúngico empírico de los enfermos con fiebre persistente y neutropenia. Diversas comparaciones entre las distintas formulaciones lipídicas de anfoterina B con la molécula original no han revelado diferencias significativas coherentes en cuanto a su eficacia, aunque sí se observan diferencias en los acontecimientos adversos graves que producen, siendo anfoterina B convencional la que presenta la frecuencia más elevada de toxicidad renal y de efectos adversos relacionados con su infusión.

**FLUCITOSINA.** La flucitosina (5-flucitosina o 5-FC) es el análogo fluorado de un componente normal del organismo, la citosina. El mecanismo de acción de la flucitosina está basado en la interferencia con el metabolismo de las pirimidinas, que provoca inhibición de los ácidos nucleicos y ruptura de la síntesis proteica. Es moderadamente soluble en agua y se comercializa en forma de cápsulas, aunque se puede formular una suspensión pediátrica. Su unión a proteínas es apenas detectable, se absorbe por vía digestiva de forma prácticamente completa y se excreta sin cambios por la orina en un 90%. En el líquido cefalorraquídeo alcanza concentraciones cercanas al 74% de las concentraciones simultáneas en suero. Algunos datos, ciertamente limitados, sugieren que también podría penetrar en el humor acuoso, articulaciones, secreciones bronquiales, líquido peritoneal, cerebro, intestino, y hueso. La semivida plasmática con función renal normal es de 3-5 horas, pero es más elevada en los neonatos.

**TABLA 230-1. Fármacos antifúngicos**

| CLASE Y FÁRMACO  | FORMULACIÓN   | DOSIS   |
|--|---|---|
| <b>POLIENOS</b>  |   |   |
| Anfotericina B convencional (desoxicolato de anfotericina B) | i.v.  | 0,8-1,2 mg/kg/día   |
| Anfotericina B liposomal                                     | i.v.  | 1-5 mg/kg/día, habitualmente 3 mg/kg/día  |
| Complejo lipídico de anfotericina B (ABLC)                   | i.v.  | 5 mg/kg/día   |
| Anfotericina B en dispersión coloidal (ABCD)                 | i.v.  | 4-6 mg/kg/día   |
| Nistatina  | Crema, pomada, suspensión oral, tabletas vaginales, tabletas  |   |
| <b>IMIDAZOLES</b>  |   |   |
| Clotrimazol  | Crema tópica, crema vaginal, tabletas vaginales, loción, tabletas   |   |
| Miconazol  | Crema tópica, crema vaginal, tabletas vaginales, loción, polvo y solución para uso tópico, supositorios vaginales   |   |
| Ketoconazol  | Crema tópica, champú, tabletas (para infecciones fúngicas sistémicas aunque se dispone de otros azoles más seguros) |   |
| <b>TRIAZOLES</b>   |   |   |
| <b>Triazoles de 1.ª generación</b>                           |   |   |
| Fluconazol   | Tabletas, suspensión, i.v.  | Candidiasis oral: 6 mg/kg/día día 1, después 3 mg/kg/día una vez al día<br>Candidiasis esofágica: 6 mg/kg/día el día 1, después 3-12 mg/kg/día una vez al día<br>Candidiasis sistémica: 6-12 mg/kg/día durante 28 días<br>Meningitis criptocócica: 12 mg/kg/día el día 1, después 6-12 mg/kg/día, 10-12 sem.  |
| Itraconazol  | Cápsulas, suspensión  | 3-5 mg/kg/día una vez al día<br>Infección fúngica con granulomatosis crónica: 5-10 mg/kg/día divididos cada 12-24 h<br>Histoplasmosis diseminada: 6-8 mg/kg/día   |
|  | i.v.  | Adultos: 200 mg cada 12 h durante 4 dosis, después 200 mg una vez al día<br>Niños: No se ha establecido dosis pediátrica  |
| <b>Triazoles de 2.ª generación</b>                           |   |   |
| Voriconazol  | Tabletas, suspensión  | <25 kg: 6-10 mg/kg/día divididos cada 12 h<br>>25 kg y <40 kg: dosis de carga con 200 mg cada 12 h durante 2 dosis, después 100 mg cada 12 h<br>>40 kg: Dosis de carga con 400 mg/dosis cada 12 h durante 2 dosis, después 200 mg cada 12 h   |
|  | i.v.  | Lactantes: Dosis de carga con 8 mg/kg cada 12 h durante 2 dosis, después 6 mg/kg cada 12 h<br>Niños: Dosis de carga con 6 mg/kg/dosis cada 12 h durante 2 dosis, después 4 mg/kg/dosis cada 12 h  |
| Ravuconazol  | Tabletas, i.v.  | No establecida dosis pediátrica   |
| Posaconazol  | Tabletas, suspensión  | No establecida dosis pediátrica<br>Adultos 200 mg cada 6 h o 400 mg cada 12 h   |
| <b>ECHINOCANDINS</b>   |   |   |
| Caspofungina   | i.v.  | Neonatos 1 mg/kg/día durante 2 dosis, después 2 mg/kg/día<br>2-11 años: 70 mg/m <sup>2</sup> /día el día 1 (máximo 70 mg/día), después 50 mg/m <sup>2</sup> /día (máximo 50 mg/día)<br>>12 años: 70 mg una vez el día 1, después 50 mg una vez al día. Si no hubiera respuesta o está recibiendo un inductor de P450, administrar 70 mg/día<br>Adultos 50-150 mg diarios<br>Niños ~1-4 mg/kg diarios (dosis provisional estimada) |

**TABLA 230-1. Fármacos antifúngicos (cont.)**

| CLASE Y FÁRMACO              | FORMULACIÓN | DOSIS  |
|------------------------------|-------------|--|
| <b>ECHINOCANDINS (Cont.)</b> |             |  |
| Micafungina                  | i.v.        | No se ha establecido dosis pediátrica definida   |
| Anidulafungina               | i.v.        | No se ha establecido dosis pediátrica<br>Adultos: dosis de carga con 100-200 mg, después 50-100 mg diarios |

**TABLA 230-2. Espectro de actividad de algunos antifúngicos seleccionados**

| ANTIFÚNGICO      | PRINCIPALES USOS CLÍNICOS  |
|------------------|--|
| Anfotericina B   | <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Coccidioides immitis</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Sporotrix schenckii</i> , la mayoría de las especies de <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Zigomicetos</i><br>(no: <i>Candida lusitanae</i> , <i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Trichosporon</i> ) |
| 5-fluorocitosina | Sólo en tratamiento combinado para <i>Candida</i> , <i>C. neoformans</i> , hongos filamentosos dematiáceos   |
| Fluconazol       | La mayoría de <i>Candida</i> , <i>C. neoformans</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>ti. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>P. brasiliensis</i><br>(no: <i>Candida krusei</i> , <i>Candida glabrata</i> , <i>Aspergillus</i> )   |
| Itraconazol      | <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>P. brasiliensis</i>   |
| Voriconazol      | <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>H. capsulatum</i> , <i>C. immitis</i> , <i>Malassezia</i> spp., <i>Scedosporium</i> , hongos filamentosos dematiáceos<br>(no: <i>Zigomicetos</i> ; precaución con <i>C. glabrata</i> )   |
| Caspofungina     | <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i><br>(no: <i>C. neoformans</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Zigomicetos</i> )  |

De Steinbach Wd: Antifungal agents in children. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:895-915.

La flucitosina está disponible en forma de cápsulas y de líquido. Habitualmente se administra en adultos y adolescentes a razón de 150 mg/kg/día v.o. divididos en 4 dosis, en niños 100-150 mg/kg/día v.o. divididos en 4 dosis, y en neonatos 50-100 mg/kg/día v.o. una vez al día o divididos en dos dosis. Los enfermos con cifras elevadas de enzimas hepáticas en sangre requieren una reducción de estas dosis. Existen varios métodos de laboratorio para vigilar las concentraciones de flucitosina, incluso en presencia de anfotericina B; deben medirse los niveles séricos del fármaco, que se mantendrán entre 20 y 100 µg/ml en adultos y entre 25 y 80 µg/ml en niños. En los enfermos con insuficiencia renal, los niveles sanguíneos del fármaco deben medirse 2 horas después de administrar la última dosis e inmediatamente antes de la siguiente. Los acontecimientos adversos son infrecuentes con la flucitosina pero puede aparecer exantema y diarrea; en un 5% de los enfermos se produce disfunción hepática. La flucitosina está indicada como tratamiento adyuvante de la anfotericina B. Estos dos fármacos pueden presentar un efecto aditivo in vitro y en algunos modelos animales de infecciones por *Candida* y *Cryptococcus*. Algunos informes de casos en los que se han utilizado combinaciones de flucitosina y anfotericina B describen el éxito terapéutico obtenido en la candidiasis y las complicaciones aparecidas en neonatos. Los microorganismos aislados deben ser sometidos a pruebas de sensibilidad a la flucitosina. Dado que la resistencia a la flucitosina surge habitualmente durante la monoterapia, no debe ser utilizada sola en ninguna infección fúngica. También se ha observado la aparición de resistencia a la flucitosina durante tratamientos combinados, pero de forma muy infrecuente.

**AZOLES.** Los factores antifúngicos azólicos pueden ser divididos en 2 grupos: los imidazoles y los triazoles. Entre los imidazoles, más antiguos, están el miconazol, ketoconazol, y clotrimazol. Los triazoles incluyen agentes de 1.ª generación como el fluconazol y el itraconazol, y de 2.ª generación recientemente introducidos, como voriconazol, ravuconazol, y posaconazol. Los antifúngicos azólicos inhiben la lanosterol 14- $\alpha$ -demetilasa dependiente del citocromo P450 (CYP), una importante enzima que interviene en la síntesis de ergosterol, constituyente esteroide fundamental de la membrana celular fúngica que actúa como regulador biológico de la fluidez e integridad de la membrana en la pared de los hongos. Los triazoles más modernos han sido desarrollados para ampliar el espectro de actividad antifúngica de los azoles ya existentes,

proporcionando a la vez, actividad fungicida frente a los hongos miceliales, y mejorando en lo posible algunas de las limitaciones de éstos fármacos. El voriconazol y el ravuconazol son estructuralmente similares al fluconazol, mientras que posaconazol es similar a itraconazol.

**Fluconazol.** El fluconazol, un triazol de 1.ª generación, está disponible en tabletas, en suspensión oral, y en formulación para inyección i.v. Se absorbe bien por vía digestiva y sólo el 11 % del fármaco en sangre se encuentra unido a proteínas. Las concentraciones de fluconazol en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente el 70 % de los niveles simultáneos obtenidos en sangre, independientemente de que exista inflamación meníngea. También penetra en el cerebro y en otros órganos y líquidos corporales. Puede producir elevación de las enzimas hepáticas y hepatotoxicidad, aunque son infrecuentes los acontecimientos adversos graves incluso con tratamientos prolongados. La indicación más frecuente de este fármaco es la candidiasis orofaríngea. También es eficaz frente a especies de *Candida* que no presentan resistencia a fluconazol; los enfermos con candidemia que no presentan neutropenia ni inmunosupresión parecen responder igual al fluconazol intravenoso que a la anfoterina B. Tras la administración inicial de anfoterina B o anfoterina B más flucitosina para la meningitis criptocócica, se puede cambiar el tratamiento a fluconazol durante >2 meses. A causa de las frecuentes recidivas, en los pacientes con SIDA, en la meningitis criptocócica se administra una terapia de mantenimiento con fluconazol de por vida tras el tratamiento inicial. La utilización de fluconazol como profilaxis en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea alogénica ha mejorado sus tasas de supervivencia. Esto se debe principalmente a la disminución de infecciones por *Candida* y su consiguiente mortalidad, aunque no ha afectado a la mortalidad provocada por infecciones invasoras con hongos miceliales. El fluconazol no está indicado en las infecciones producidas por *Aspergillus*, *Mucor* o *Scedosporium*.

**Itraconazol.** El itraconazol, también un triazol de 1.ª generación, está disponible en cápsulas, en suspensión oral y en formulación para inyección i.v. Su absorción oral mejora considerablemente con los alimentos cuando se administra en cápsulas, pero la suspensión se absorbe mejor con estómago vacío. El estado de equilibrio se alcanza sólo al cabo de 13-15 días. Las concentraciones de itraconazol en tejidos y en secreciones son por lo general más elevadas que en plasma, pero son habitualmente indetectables en líquido cefalorraquídeo, incluso en pacientes con meningitis. Alrededor del 99 % del itraconazol sérico se encuentra ligado a las proteínas plasmáticas.

Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas y las molestias abdominales relacionadas con la dosis, pero estos síntomas rara vez necesitan interrupción del tratamiento. La administración del fármaco repartiendo la dosis total en dos veces al día mejora su tolerancia y absorción. A las dosis más altas, puede aparecer hipopotasemia. A las dosis recomendadas, el itraconazol no parece ser hepatotóxico y no suprime la función suprarrenal ni testicular. Sus niveles sanguíneos se ven reducidos aproximadamente a la mitad en los enfermos que toman fármacos para disminuir la acidez gástrica, como los bloqueantes de los receptores H<sub>2</sub> y los inhibidores de la bomba de protones. Rifampicina, rifabutina, isoniácida, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, y cisaprida también disminuyen los niveles plasmáticos de itraconazol.

Entre las indicaciones del itraconazol se encuentran el tratamiento de la blastomycosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis (incluida la afectación meníngea), paracoccidioidomicosis, esporotricosis, tinas, incluidas las onicomicosis, pityriasis versicolor, y aspergilosis. El itraconazol también resulta útil para la prevención de las recaídas en pacientes con SIDA e histoplasmosis diseminada.

**Voriconazol.** El voriconazol es actualmente el único triazol de 2.ª generación cuyo uso ha sido aprobado en Estados Unidos. Comparado con los triazoles de 1.ª generación, presenta un mayor espectro antifúngico y es más eficaz in vitro que el fluconazol frente a *Candida*, incluidas las especies *Candida knisei* y *Candida glabrata*, que son intrínsecamente resistentes a fluconazol. El voriconazol produce más efectos adversos e interacciones farmacológicas que el fluconazol y por tanto no debe reemplazar a éste para tratar infecciones comunes por *Candida*. El voriconazol tiene actividad fungistática y, a veces, incluso fungicida frente a algunas especies de *Aspergillus*, incluida *Aspergillus terreus*, que es intrínsecamente resistente a anfoterina B. También es eficaz frente a algunos otros importantes patógenos fúngicos más prevalentes en la actualidad, como *Fusarium*, *Scedosporium apiospermum*, *Penicillium*

*marneffii* y *Trichosporon*. El voriconazol no presenta actividad frente a los Zigomicetos, entre los que se incluyen diversas especies de los géneros *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus* y *Blumomucor*.

Las principales ventajas clínicas de voriconazol son su amplio espectro de actividad frente a *Candida*, *Aspergillus* y *Cryptococcus*, junto a una buena biodisponibilidad oral y relativamente baja toxicidad. Algunas cepas de *Candida* son resistentes a voriconazol. En un ensayo aleatorizado en el que se comparaba voriconazol con anfoterina B liposomal para el tratamiento empírico de enfermos con neutropenia y fiebre persistente, voriconazol no alcanzó el criterio de valoración estadístico de no inferioridad, pero sí una cifra menor de infecciones fúngicas invasoras intercurrentes, especialmente de aspergilosis. En otro ensayo clínico aleatorizado, abierto, en el que se comparaba voriconazol con desoxicolato de anfoterina B para el tratamiento primario de la aspergilosis invasora, tanto las cifras de curación (52,8 % vs 31,6 %, respectivamente) como los índices de supervivencia (70,8 % vs 57,9 %, respectivamente) fueron significativamente mejores en el grupo tratado con voriconazol. Algunas publicaciones han revelado la aparición de zigomicosis intercurrentes en enfermos que estaban siendo tratados con voriconazol, lo que recalca la necesidad de una evaluación continua que vigile la posible aparición de organismos resistentes en los enfermos expuestos a un riesgo continuado de infecciones fúngicas.

En la población pediátrica no se ha demostrado la eficacia clínica de voriconazol de forma tan amplia como en los adultos, aunque algunas publicaciones de casos han demostrado éxito del tratamiento con este fármaco en pacientes pediátricos con aspergilosis invasora, o infecciones por *Scedosporium* o por *Trichosporon*. En algunos de estos casos, se administraron también otros agentes antifúngicos junto con el voriconazol.

Generalmente, el voriconazol es bien tolerado por adultos y niños. Los acontecimientos adversos más frecuentes son elevación de las pruebas de función hepática, exantema cutáneo, y anomalías visuales como fotofobia y visión borrosa, que son habitualmente transitorias. Sin embargo es esencial una estrecha monitorización ya que se ha informado de un fracaso hepático fatal.

El voriconazol está disponible tanto en formulaciones orales como i.v. Presenta una excelente biodisponibilidad oral, lo que permite su transición desde la vía i.v. a la administración oral. Su administración oral con alimentos, especialmente los de alto contenido en grasas, reduce la absorción del fármaco. Se distribuye ampliamente en los tejidos, incluido el líquido cefalorraquídeo. Los enfermos pediátricos presentan una mayor capacidad de eliminación del voriconazol que los adultos, lo que puede tener importantes implicaciones ya que la dosis óptima es crucial para el éxito del tratamiento de las infecciones fúngicas invasoras en el huésped inmunodeprimido.

El voriconazol es metabolizado por varias isoenzimas CYP lo que plantea la posibilidad de diversas interacciones farmacológicas con posible riesgo para la vida. La rifampicina, los barbitúricos de acción prolongada, y la carbamazepina disminuyen las concentraciones de voriconazol y deben evitarse durante el uso de este fármaco. El voriconazol provoca niveles más elevados de cisaprida, ciclosporina, omeprazol, quinidina, tacrolimus, y warfarina. A causa de su metabolismo, el voriconazol administrado por vía i.v. se acumula en presencia de insuficiencia renal; sin embargo, no son necesarios ajustes de la dosis de voriconazol oral en enfermos con insuficiencia renal.

**Ravuconazol.** El ravuconazol es un triazol de espectro extendido cuya comercialización no ha sido aprobada todavía. Muestra una potente actividad in vitro frente a *Candida* y *Aspergillus*, incluido *A. terreus*, habitualmente resistente a fluconazol y a anfoterina B. También es activo frente a *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, y *Penicillium* pero es menos activo que voriconazol frente a *Fusarium*, *Scedosporium* y *Trichosporon*. Al igual que voriconazol, no es activo frente a los Zigomicetos. Aunque ravuconazol es activo in vitro frente a muchas cepas de *Candida* resistentes a fluconazol, muchas de ellas exhiben una sensibilidad reducida con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de 1 pg/ml. La resistencia cruzada entre fluconazol y ravuconazol es muy frecuente en cepas de *Candida glabrata* resistentes a fluconazol, y es variable en otras especies de *Candida*. Ravuconazol está disponible tanto en formulación oral como i.v. El perfil de seguridad parece ser excelente, sin hepatotoxicidad ni nefrotoxicidad en modelos animales. Se dispone sólo de unos mínimos datos de eficacia o de farmacocinética con ravuconazol en humanos.



**Posaconazol.** El espectro de actividad de posaconazol incluye a *Candida* (incluidas las cepas resistentes a fluconazol), *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Trichosporon*, *Fusarium*, y *Scedosporium*. También presenta buena actividad frente a los Zigomicetos, con CMI considerablemente menores que las de fluconazol y voriconazol y ligeramente superiores a las de itraconazol. Posaconazol está disponible en forma de tabletas y de suspensión oral. Existen pocas publicaciones sobre la farmacocinética de posaconazol en niños. Posaconazol inhibe a la enzima hepática CYP3A4 pero, al contrario que el voriconazol y que otros azoles, no a otras enzimas CYP450. Por tanto, podría tener un mejor perfil de seguridad que el de otros triazoles.

**EQUINOCANDINAS.** Las equinocandinas son una novedosa clase de antifúngicos lipopéptidos que inhiben la [1,3-D-glucano sintasa, un complejo enzimático que interviene en la formación de polímeros de glucano de la pared celular del hongo. Su inhibición provoca la ruptura de la pared celular seguida por estrés osmótico, lisis, y muerte del hongo. Al estar dirigidas contra la pared celular del hongo, las equinocandinas tienen un mecanismo de acción diferente al de los antifúngicos poliénicos o azólicos que actúan inhibiendo la síntesis de la membrana celular del hongo. Caspofungina fue la lequinocandina aprobada para su uso en EE.LUJ. y en la mayor parte de Europa. Micafungina ha recibido aprobación reciente en EE.UU., y anidulafungina también ha sido ya aprobada. La farmacocinética de estas 3 equinocandinas es variable. Caspofungina se elimina con mayor rapidez, en los pacientes pediátricos que en los adultos. El aclaramiento de micafungina es mayor en niños <9 años que en niños mayores y adultos. El perfil farmacocinético general de anidulafungina parece ser similar en niños y adultos, sin que se vea afectado por la edad.

**Caspofungina.** La caspofungina fue aprobada originalmente para el tratamiento de los enfermos que no toleraban la terapia estándar o sufrían una aspergilosis invasora refractaria al tratamiento. Se ha utilizado también para las infecciones por *Candida* y es fungicida in vitro frente a la mayoría de las especies de *Candida*, incluidos algunos aislamientos de *C. albicans*, *C. glabrata* y *C. krusei* resistentes a los azoles. Frente a *Aspergillus* presenta actividad fungistática. También es activa in vitro frente a *Coccidioides*, *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum*, y presenta actividad limitada o nula frente a *Fusarium*, *Cryptococcus*, *Scedosporium*, *Trichosporon*, y los Zigomicetos. Por su escasa biodisponibilidad oral, caspofungina, igual que las demás equinocandinas, está disponible sólo como formulación i.v. Presenta una elevada unión a proteínas y se metaboliza en el hígado. No son necesarios ajustes de dosis en casos de insuficiencia renal o hepatopatía moderada. Aunque presenta menos interacciones farmacológicas que los azoles, la caspofungina interacciona con ciclosporina, tacrolimus, y otros inductores o inhibidores del metabolismo hepático. Caspofungina reduce el área bajo la curva de tacrolimus en aproximadamente un 20%, pero no tiene efecto en los niveles de ciclosporina. Por el contrario, ciclosporina aumenta el área bajo la curva de caspofungina en aproximadamente un 35%.

La caspofungina es tan eficaz como la anfotericina B en los adultos para el tratamiento de la candidiasis invasora, y es tan eficaz como la anfotericina B liposomal como tratamiento antifúngico empírico en pacientes con fiebre persistente y neutropenia. En el 45% de los enfermos adultos con aspergilosis invasora refractaria, o que presentaban intolerancia a la terapia estándar se observó una respuesta parcial o completa cuando fueron tratados con caspofungina. Existen muy pocos estudios controlados y publicados sobre la eficacia clínica de caspofungina en niños. Existen sin embargo muchos informes de casos sobre caspofungina para el tratamiento de infecciones fúngicas invasoras en pediatría, con resultados diversos. Habitualmente, caspofungina ha sido administrada junto a otros fármacos antifúngicos, sobre todo anfotericina B. Un informe documenta el tratamiento con éxito de caspofungina en un lactante a término y en 9 lactantes prematuros con candidiasis renal, meningitis, y una vegetación fúngica auricular. En estos niños que no habían respondido o no habían tolerado el tratamiento con desoxicolato de anfotericina B, se resolvieron con éxito todas las evidencias de infección clínica, incluidos los hemocultivos.

En una revisión retrospectiva de 25 niños inmunodeprimidos tratados con caspofungina a dosis entre 0,8 y 1,6 mg/kg/día (cuando pesaban <50 kg), sólo 3 enfermos tuvieron un acontecimiento adverso posible-

mente relacionado con este fármaco: hipopotasemia, hiperbilirrubinemia y elevación de las enzimas hepáticas. Como estos niños también estaban siendo tratados con otros antifúngicos, ninguno de los acontecimientos adversos fue definitivamente atribuido a la caspofungina y en ningún caso se interrumpió el tratamiento.

Se han publicado muy pocos datos en humanos relativos al uso de caspofungina en combinación con otros antifúngicos como anfotericina B o cualquiera de sus formulaciones lipídicas.

**Micafungina.** El espectro de actividad antifúngica de micafungina es similar al de caspofungina, con CMI frente a *A. terreus* y *Aspergillus niger* considerablemente menores que las de caspofungina. La micafungina está disponible sólo como formulación i.v. Sus propiedades farmacocinéticas son también similares a las de caspofungina, sin diferencias significativas entre adultos y niños. Existen pocos datos sobre la seguridad y tolerancia de micafungina en niños. La micafungina es tan eficaz como el fluconazol para el tratamiento de la candidiasis esofágica en adultos infectados por el VIH. También se utiliza para prevenir las infecciones por *Candida* en receptores de células pluripotenciales hematopoyéticas. Se dispone de poca información sobre el uso de micafungina, sola o en combinación, para el tratamiento de la aspergilosis invasora en enfermos pediátricos, con un 35-45% de respuestas parciales o completas.

**Anidulafungina.** El mecanismo de acción y la estructura de anidulafungina son similares a los de caspofungina y micafungina. Los datos sobre seguridad, tolerancia y dosificación de anidulafungina en niños son muy limitados. Al igual que otras equinocandinas, está disponible sólo en formulación i.v. El espectro de actividad de anidulafungina parece ser similar al de caspofungina. También ha sido evaluada en varios modelos animales de candidiasis invasora y de aspergilosis, en los que ha demostrado una prometedora actividad y resultados.

**TRATAMIENTO ANTIFÚNGICO COMBINADO.** Aunque existen numerosos estudios en modelos animales que demuestran la eficacia de diversas combinaciones de los nuevos fármacos antifúngicos con anfotericina B o sus formulaciones lipídicas, los beneficios obtenidos pueden deberse bien a un efecto sinérgico o a uno aditivo. No es posible todavía realizar recomendaciones firmes sobre tratamiento combinado con los nuevos fármacos ya que no se han realizado ensayos controlados, aleatorizados y adecuadamente diseñados para determinar las combinaciones óptimas, tanto para el tratamiento de 1.ª línea como para la terapia de rescate en la aspergilosis y en otras infecciones fúngicas invasoras. A pesar de esta falta de datos, el tratamiento antifúngico combinado se ha establecido ya en muchos hospitales que acogen a enfermos con frecuentes enfermedades fúngicas invasoras fatales, tales como los enfermos sometidos a trasplante de médula ósea o de órganos sólidos.

Debido a la complejidad de los nuevos fármacos antifúngicos, los pediatras deben consultar a los especialistas en enfermedades infecciosas pediátricas para la utilización de cualquiera de estos nuevos agentes, tanto de forma aislada como en tratamientos combinados para las infecciones fúngicas invasoras. Como en muchos laboratorios no se realizan pruebas de susceptibilidad antifúngica de forma rutinaria, se recomienda enviar los aislamientos de hongos a laboratorios de referencia con experiencia en este campo en expansión.

- Antachopoulos C, Walsh TJ: New agents for invasive mycoses in children. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:78-87.
- Blyth CC, Palasanthiran P, O'Brien TA: Antifungal therapy in children with invasive fungal infections: a systematic review. *Pediatrics* 2007;119:772-784.
- Comely OA, Maertens J, Winston DJ, et al: Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-359.
- Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, et al: Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antonie van Leeuwenhoek* 2006;50:917-921.
- Denning DW: Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;362:1142-1151.
- Elerbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415.
- Keating GM: Posaconazole. *Drugs* 2005;65:t553-t567.

- Mattiuzzi G, Alvarez RH, Giles P: Treatment of invasive *Aspergillus* infections in bone marrow transplant patients. *Antibiotics for Clinicians* 2003;7(Suppl 1):7-12.
- The Medical Letter: Micafungin (Mycamine) for fungal infections. *Med Lett* 2005;47:51-52.
- The Medical Letter: Posaconazole (noxafil) for invasive fungal infections. *Med Lett* 2006;48:93-94.
- Merlin E, Galambrun C, Ribaud P, et al: Efficacy and safety of caspofungin therapy in children with invasive fungal infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:1186-1188.
- Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA, et al: Combination treatment of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:163-194.
- Odio CM, Araya R, Pinto, 131, et al: Caspofungin therapy of neonates with invasive candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:1093-1097.
- Pannaraj PS, Walsh TJ, Baker CJ: Advances in antifungal therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:921-922.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, et al: In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and four licensed systemic antifungal agents against *Candida* species infrequently isolated from blood. *J Clin Microbiol* 2003;41:78-83.
- Sethi A, Antaya R: Systemic antifungal therapy for cutaneous infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:643-644.
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al: Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-346.
- Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, et al: Voriconazole in the treatment of aspergillosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:240-248.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-234.
- Walsh TJ, Teplcr H, Donowitz GR, et al: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-1402.

## Capítulo 231 ■ *Candida* Martin E. Weisse y Stephen C. Aronoff

La candidiasis es la infección fúngica más frecuente en todo el mundo. El término engloba muchos síndromes clínicos causados por diversas especies de *Candida*. El término **moniliasis** se basa en el antiguo nombre del género y aún se usa ocasionalmente para describir las infecciones de la piel y mucosas producidas por *Candida*.

*Candida* aparece con 3 aspectos morfológicos: **blastosporos** ovales o redondos, o **células levaduriformes** (de 3-6 mm de diámetro); **clamidosporos** de doble pared (de 7-17 mm de diámetro), generalmente situados en el extremo final de una pseudohifa; y **seudomicelios**, que son masas de pseudohifas y representan la fase tisular de *Candida*. Las **seudohifas** son procesos filamentosos que protruyen de la célula fúngica sin la conexión citoplasmática de una verdadera hifa. *Candida* crece en condiciones aeróbicas en medios de laboratorio de rutina, aunque su incubación puede necesitar varios días.

*C. albicans* es la responsable de la mayoría de las infecciones humanas pero, cada vez con más frecuencia, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. knisei*, *C. lusitanae*, *C. glabrata* y algunas otras especies también se identifican como patógenas. Debido a que *C. albicans* es el patógeno aislado con mayor frecuencia, debe realizarse un **test rápido de filamentación** antes de realizar otras pruebas de identificación. *C. albicans* forma un tubo germinal cuando se inocula en suero de conejo o en suero humano y se incuba durante 1-2 horas. *C. dubliniensis* es la única otra especie clínicamente importante de *Candida* con un test de filamentación positivo. Es importante realizar pruebas de diferenciación y sensibilidad porque *C. dubliniensis* es resistente a fluconazol con una frecuencia mucho mayor. Las demás especies clínicamente importantes de *Candida* pueden ser identificadas en las primeras 48 horas mediante pruebas bioquímicas.

El **tratamiento** de las infecciones invasoras por *Candida* se ha complicado con el surgimiento de cepas no *albicans*. La anfoterina es inactiva frente a aproximadamente el 20% de las cepas de *C. lusitanae*. El fluconazol es útil en la mayoría de las infecciones por *Candida*, pero es inactivo frente a todas las cepas de *C. krusei* y aproximadamente el 20% de las de *C. glabrata*. *C. dubliniensis* es a menudo resistente a fluconazol y puede desarrollar resistencia a fluconazol. Estas especies son generalmente sensibles al ketoconazol y al itraconazol, pero presentan resistencia cruzada a otros azoles. Se recomienda realizar pruebas de sensibilidad en estos casos (tabla 231-1).

### 231.1 • INFECCIONES NEONATALES

*Candida* es causa común de infecciones de la mucosa oral (**muguet**) y de la piel del perineo (**dermatitis candidiásica del pañal**) en neonatos (v. cap. 665). La candidiasis diseminada y la candidemia se han convertido en un frecuente problema en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

**EPIDEMIOLOGÍA.** *C. albicans* forma habitualmente parte de las floras gastrointestinal y vaginal en el adulto. El embarazo aumenta la tasa de colonización vaginal materna de <20% hasta >30%. Las tasas de colonización materna en el momento del parto son equiparables a los índices de colonización de los neonatos. Aproximadamente en un 10% de los nacidos a término, los tractos gastrointestinal y respiratorio quedan colonizados durante los primeros 5 días de vida; la tasa de colonización en niños de <1.500 g alcanza el 30%. La colonización de la piel es común tras las 2 semanas de edad. Los bloqueantes de los receptores H<sub>2</sub>, las cefalosporinas de amplio espectro, y el retraso en el inicio de la alimentación enteral alteran la ecología del tubo digestivo y facilitan la colonización.

Los factores de riesgo de candidiasis invasora en neonatos incluyen la situación de los lactantes con muy bajo peso al nacimiento, administración de antibióticos de amplio espectro, cirugía abdominal, soporte ventilatorio prolongado, cateterización intravenosa prolongada, y la nutrición parenteral.

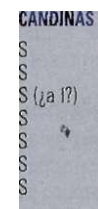
**ETIOPATOGENIA.** La incapacidad del neonato de localizar, controlar y erradicar las infecciones por *Candida* está relacionada con un déficit re-

**TABLA 231-1. Sensibilidad in vitro característica de *Candida* spp.**

| ESPECIE                | FLUCONAZOL | ITRACONAZOL | VORICONAZOL | ANFOTERICINA | POSACONAZOL |
|------------------------|------------|-------------|-------------|--------------|-------------|
| <i>C. albicans</i>     | S          | S           | S           | S            | S           |
| <i>C. tropicalis</i>   | S          | S           | S           | S            | S           |
| <i>C. parapsilosis</i> | S          | S           | S           | S            | S           |
| <i>C. dubliniensis</i> | S a S-DD   | S           | S           | S            | S           |
| <i>C. glabrata</i>     | S-DD a R   | S-DD a R    | S a I       | S a I        | S a I       |
| <i>C. krusei</i>       | R          | S-DD a R    | S a I       | S a I        | S a I       |
| <i>C. lusitanae</i>    | S          | S           | S           | S a R        | S           |

De Patterson TF, Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet* 2005; 366:1013-1025.

I, Intermedia; R, resistente; S, sensible; S-DD, sensible dependiente de la dosis. No se han validado puntos de corte oficiales para los nuevos triazoles ni para las equinocandinas, y las evaluaciones de sensibilidad se basan en las probables concentraciones del fármaco alcanzables en suero, en las respuestas clínicas, o en ambas.



lativo de mecanismos inespecíficos de defensa por parte del huésped. El sobrecrecimiento de *Candida* en superficies mucocutáneas y la colonización de catéteres intravenosos favorecen su entrada y penetración, y el desarrollo de infección clínica está directamente relacionado con la intensidad de la colonización. La diseminación flemática puede provocar la producción de vasculitis y de nodulos miliares en múltiples órganos, como la piel, hígado, bazo, pulmones, riñones, tubo digestivo, corazón, ojos y meninges.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones de la candidiasis neonatal sistémica varían en intensidad y gravedad, desde el muguet y la dermatitis candidiásica del pañal (v. subeap. 231.2) hasta la fungemia, que puede ser asintomática o asociarse a sepsis y shock indistinguibles de la sepsis bacteriana. *Candida* causa enfermedad grave en el 2-5% de los niños prematuros con <1.500 g. La presencia cutánea de *Candida* es evidente en la mitad de estos pacientes y se manifiesta como eritema difuso o vesiculopústulas a partir de las cuales se puede cultivar el microorganismo. La afección renal está presente en >50% de los pacientes, pudiendo ser subclínica, con candiduria persistente, o manifestarse en forma de masa abdominal en uno de los flancos, hipertensión, insuficiencia renal, abscesos renales, necrosis papilar o pelotones de hongos en el sistema colector que provocan obstrucción e hidronefrosis.

En 1/3 de los casos hay compromiso del sistema nervioso central, pudiendo afectar a meninges, ventrículos o córtex cerebral con formación de abscesos. Como las manifestaciones clínicas en el sistema nervioso central pueden no ser apreciables, es obligatorio realizar un estudio del líquido cefalorraquídeo en todo neonato con candidiasis diseminada. Se ha observado la producción de endoftalmitis hasta en el 45% de los casos, aunque con un tratamiento precoz y eficaz esta cifra es ahora menor del 5%. Sigue siendo importante realizar un examen retiniano en todo neonato con candidiasis sistémica; es necesario repetir este examen para poder apreciar la resolución de las lesiones retinianas. La endoftalmitis comienza como coriorretinitis, pudiendo extenderse hacia el humor vítreo. Los exudados en «bolas de algodón» son típicos de la afección retiniana por *Candida*. La osteoartritis es complicación en el 20% de los casos.

La afección vascular varía desde la vasculitis de la aorta, o de la vena cava, hasta la endocarditis. No es rara la presencia de trombos infectados en vasos y aurícula derecha. Aunque la endocarditis por *Candida* es una complicación infrecuente, debe considerarse en pacientes con catéteres centrales situados en la aurícula, así como en quienes presenten candidemia persistente. En necropsias, se observa neumonía hasta en el 70% de los pacientes con candidemia diseminada, aunque algunos pacientes no muestran evidencias radiológicas de neumonía en los estudios iniciales. Los cultivos del tubo endotraqueal no pueden predecir la afección pulmonar, ya que *Candida* es un colonizador frecuente de estos dispositivos.

**Candidiasis congénita.** La candidiasis congénita es una manifestación poco frecuente. Tiene lugar en neonatos por lo demás sanos, y se presenta al nacimiento como una afección cutánea generalizada, especialmente en áreas intertriginosas. La candidiasis congénita es secundaria a una infección ascendente desde la madre, a partir de una intensa colonización o infección vaginal o vulvar por *Candida*. El exantema del recién nacido es maculopapular, vesicular, o pustuloso, con escasa o nula afectación de las mucosas. Se pueden ver lesiones nodulares en el cordón umbilical y en la placenta. En ausencia de manifestaciones sistémicas, el tratamiento de elección para la candidiasis cutánea congénita en neonatos a término es la aplicación de antifúngicos tópicos. La candidiasis congénita en recién nacidos pretérmino puede progresar a enfermedad sistémica y, por tanto, puede estar justificado el tratamiento sistémico con anfotericina o fluconazol.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico definitivo requiere la demostración histológica del hongo en muestras tisulares o su crecimiento en cultivos de líquidos corporales normalmente estériles. La capa de leucocitos de la sangre puede mostrar levaduras, lo que permite un diagnóstico preliminar. Debe hacerse y examinarse al microscopio un raspado de piel, para buscar levaduras en niños con bajo peso y erupción generalizada en el

momento del nacimiento en los que se sospecha una candidiasis sistémica. Debido a que los cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo son, con frecuencia, intermitentemente positivos, deben obtenerse varias muestras. Los cultivos de líquido cefalorraquídeo son positivos en 1/3 de los niños con infección diseminada. Los cultivos deben obtenerse de venas periféricas, así como de los catéteres, para diferenciar la infección sistémica de la contaminación de los catéteres. La detección de antígenos de *Candida* en muestras flemáticas puede ayudar a identificar una candidemia. Las muestras de orina para cultivo deben obtenerse también por cateterización o por punción suprapúbica, para diferenciar una infección de la colonización perineal. Para el diagnóstico de las infecciones hematógenas por *Candida* en pacientes de alto riesgo, así como para identificar el genotipo de las cepas de *Candida* durante la investigación de un brote, puede utilizarse la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

La radiografía de tórax puede revelar neumonía. La ecografía es útil para localizar a *Candida* en el tracto urinario, sistema nervioso central y sistema cardiovascular. Ecografía, TC y RM también pueden ser coadyuvantes en la identificación de focos en hígado y bazo.

**TRATAMIENTO.** La candidemia transitoria y la candidiasis diseminada secundarias a catéteres intravasculares contaminados exigen la retirada de éstos. La anfotericina B (0,5-1,0 mg/kg/día i.v.) ha sido el soporte principal del tratamiento de la candidiasis sistémica, y es activa tanto frente a levaduras como a micelios. La duración del tratamiento varía ampliamente en función de la extensión de la infección, la respuesta clínica y la toxicidad del fármaco. La dosis total recomendada es de 20-30 mg/kg. La nefrotoxicidad es frecuente en neonatos y se manifiesta generalmente por oliguria, azoemia e hiperpotasemia. Las fórmulas de complejos lipídicos de anfotericina B (5 mg/kg/día) están recomendadas en neonatos con función renal comprometida (incluyendo la duplicación de la creatinina sérica por tratamiento con desoxicolato de anfotericina B), en los que estén recibiendo otros fármacos nefrotóxicos o los que, por cualquier otra causa, no toleren el desoxicolato de anfotericina B. Para el tratamiento de las infecciones del sistema nervioso central y del parénquima renal puede añadirse flucitosina (100-150 mg/kg/día divididos en dosis cada 6 h v.o.). Hay que estar alerta frente a la aparición de cualquier toxicidad de la médula ósea, gastrointestinal o hepática.

El fluconazol es muy útil para el tratamiento de las infecciones invasoras por *Candida* en neonatos, especialmente las infecciones urinarias. El fluconazol es inactivo frente a todas las cepas de *C. krusei* y aproximadamente el 20% de las cepas de *C. glabrata*. Tales cepas son generalmente sensibles a voriconazol e itraconazol, sin embargo presentan resistencia cruzada a otros azoles. Si se considera el tratamiento con azoles en tales casos, deberá hacerse un estudio de sensibilidad. Caspofungina presenta una excelente actividad frente a la mayoría de las especies de *Candida* y se ha utilizado con éxito en enfermos con microorganismos resistentes o en los que habían fracasado otros tratamientos.

Deben retirarse los catéteres vasculares asociados a fungemia transitoria o infección diseminada, administrando a continuación tratamiento antifúngico intravenoso durante 2-3 semanas. Los trombos infectados, intracardíacos o intravasculares tienen que extraerse, aunque se han observado casos que han evolucionado bien sin cirugía.

## 231.2 • INFECCIONES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES INMUNOCOMPETENTES

**CANDIDIASIS ORAL.** El muguet bucal, o candidiasis oral pseudomembranosa, es una infección de la superficie de las mucosas que afecta aproximadamente al 2-5% de los recién nacidos sanos. Los lactantes adquieren la *Candida* de sus madres en el momento del parto y permanecen colonizados. El muguet puede desarrollarse a edad tan temprana como los 7-10 días de edad. El empleo de antibióticos, especialmente durante el primer año de vida, puede dar lugar a un muguet persistente o recurrente. Las placas invaden la mucosa de manera superficial, pudiendo observarse en labios, mucosa bucal, lengua y paladar. La retirada de

las placas de estas superficies puede originar una hemorragia puntiforme, lo que apoya el diagnóstico. El muguet puede ser asintomático o causar dolor, irritabilidad y reducción de la ingesta. Es infrecuente a partir de los 12 meses de edad, aunque puede aparecer en niños mayores tratados con antibióticos. El muguet recurrente o persistente sin predisposición aparente, como la de tratamientos antibióticos recientes, justifica la detección de cualquier patología subyacente, como diabetes mellitus o inmunodeficiencia, especialmente en la infección por VIH por transmisión vertical.

El tratamiento de los casos leves puede ser innecesario. Cuando el tratamiento está justificado, el antifúngico prescrito con mayor frecuencia es la nistatina. Los fármacos utilizados, en orden decreciente de eficacia, son el gel de miconazol, la suspensión de anfoterina B, el violeta de genciana y la suspensión de nistatina. Los comprimidos de clotrimazol también pueden ser eficaces, aunque hace falta realizar ensayos clínicos. En la actualidad el gel de miconazol no está disponible en EE.UU. En infecciones recalcitrantes o recurrentes puede ser de utilidad una dosis única de fluconazol. El fluconazol ha demostrado ser seguro en niños prematuros, y eficaz en una sola dosis en niños infectados por VIH con candidiasis oral. En niños que reciben lactancia materna, puede estar indicado el tratamiento simultáneo del lactante y de la madre con nistatina tópica o con fluconazol oral.

**DERMATITIS DEL PAÑAL.** La dermatitis del pañal es la más frecuente de las infecciones por *Candida* (v. cap. 665). La infección primaria generalmente se produce en áreas intertriginosas perineales y se presenta como un eritema papular confluyente con pápulas eritematosas satélites. La dermatitis del pañal por *Candida* complica, a menudo, otras dermatitis rjo infecciosas, y constituye un efecto adverso del tratamiento antibiótico oral.

Una práctica común es iniciar un tratamiento presuntivo ante cualquier dermatitis del pañal de >3 días de duración con algún agente antifúngico tópico como crema, polvos o pomada de nistatina; crema de clotrimazol al 1%; pomada de miconazol al 2%; o crema o pomada de anfoterina. Si existe gran inflamación, puede ser útil añadir hidrocortisona al 1% durante el primer o los primeros 1-2 días. Los cambios frecuentes de pañal y períodos cortos sin éste constituyen importantes medidas adyuvantes al tratamiento. Los fármacos combinados con eortieoides tópicos, como clotrimazol/triamcinolona, deben usarse con cautela o no emplearse en absoluto, debido a que los relativamente potentes eortieoides tópicos pueden provocar efectos adversos locales.

**INFECCIONES UNGUEALES Y PERIUNGUEALES.** La paroniquia y algunas onicomycosis pueden estar causadas por *Candida*, aunque *Trichophyton* y *Epidermophyton* son agentes causales mucho más frecuentes (v. cap. 662). La onicomycosis candidiásica difiere de las tinas por su propensión a afectar las uñas de las manos y no las de los pies, así como por la paroniquia asociada. Las paroniquias por *Candida* a menudo responden al tratamiento que supone mantener las manos secas y aplicar un antifúngico tópico. Para las infecciones ungueales puede ser necesario un tratamiento sistémico corto con azoles antifúngicos orales.

**VULVOVAGINITIS.** La vulvovaginitis es una infección candidiásica común en jóvenes púberes y pospúberes. Afecta al 75% de las pacientes en algún momento (v. cap. 549). Los factores predisponentes incluyen embarazo, uso de anticonceptivos orales, mala higiene y uso de antibióticos orales. Las niñas prepúberes con vulvovaginitis candidiásica generalmente presentan un factor predisponente, como diabetes mellitus o tratamiento antibiótico prolongado. Las manifestaciones clínicas pueden incluir dolor o picor, disuria, eritema vulvar o vaginal, exudado blanco opaco o caseoso, y placas mucosas parecidas al muguet.

La vulvovaginitis candidiásica puede tratarse eficazmente tanto con cremas vaginales como con comprimidos de nistatina, clotrimazol o miconazol. Se ha observado en mujeres que el tratamiento oral con una dosis única de fluconazol es tan eficaz como el clotrimazol tópico. La candidiasis vulvovaginal persistente puede tratarse con seguridad y eficacia administrando fluconazol.

### 231.3 • INFECCIONES EN NIÑOS Y ADOLESCENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

**ETIOLOGÍA.** La mayoría de los casos de candidemia en pacientes inmunocomprometidos se debe a *C. albicans* mientras que otras especies de *Candida* son responsables de hasta el 35% las infecciones. Entre ellas, y en orden decreciente de frecuencia, se incluyen *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. lusitanae*, *C. krusei*, *C. dublinensis* y *C. guilliermondii*.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las infecciones por *Candida* en pacientes inmunocomprometidos varían desde infecciones mucocutáneas superficiales hasta sepsis y shock con riesgo de muerte. La evidencia de *Candida* en 1 sistema orgánico generalmente revela una infección sistémica y un compromiso multiorgánico.

**Niños con infección por VIH.** El muguet oral y la dermatitis del pañal son las infecciones candidiásicas más frecuentes en niños con infección por VIH, observándose en el 50-85% de los pacientes. Los niños con infección sintomática por VIH tienen el doble de probabilidad de presentar muguet, a menudo de mayor extensión que en niños sanos. Además de candidiasis oral, pueden observarse otras 3 variantes clínicas de la infección en niños con VIH: candidiasis atrófica, que se presenta como eritema intenso de la mucosa y pérdida de papilas linguales; candidiasis hiperplásica crónica, que aparece como placas orales simétricas que no pueden desprenderse; y queratitis angular, en la que hay eritema y fisuras en las comisuras bucales. El tratamiento tópico puede ser eficaz, aunque generalmente es necesario un tratamiento sistémico con fluconazol o itraconazol que, además, reduce el número de recidivas. Síntomas como disfagia o escasa ingesta pueden ser indicadores de que la infección haya progresado a una esofagitis candidiásica, lo que precisaría un tratamiento sistémico con itraconazol o fluconazol.

La dermatitis candidiasis y la onicomycosis también son más frecuentes en niños infectados por el VIH. Estas infecciones son generalmente más graves que en niños inmunocompetentes, pudiendo requerir tratamiento oral o un tratamiento tópico más intenso y prolongado.

**Pacientes con cáncer o trasplantes.** Las infecciones fúngicas, especialmente las causadas por *Candida* y *Aspergillus*, constituyen un problema importante en pacientes oncológicos con neutropenia asociada a quimioterapia (v. cap. 177). Aunque los patógenos bacterianos suponen el mayor riesgo en estos pacientes, el riesgo de candidemia aumenta de forma muy significativa tras 5-7 días de neutropenia y fiebre. De acuerdo con esto, si la fiebre y la neutropenia persisten durante >5-7 días, está indicada generalmente la administración de anfoterina B, debido al elevado riesgo de infección fúngica sistémica. El fluconazol puede constituir una alternativa aceptable en pacientes de hospitales donde sean raras las especies de *Candida* y *Aspergillus* resistentes a fármacos. El voriconazol y la caspofungina presentan una eficacia equivalente y mejores perfiles de seguridad que el desoxicolato de anfoterina o las formulaciones de complejos lipídicos de ésta.

Los receptores de trasplantes de médula ósea presentan un riesgo de infecciones fúngicas mucho mayor, debido a que su neutropenia es más prolongada. El uso profiláctico de fluconazol reduce la incidencia de candidemia en receptores de trasplantes de médula ósea, aunque no en pacientes leucémicos sometidos a quimioterapia. Se ha observado un aumento de la incidencia de infección por *C. krusei*, que es resistente al fluconazol. Tanto caspofungina como voriconazol se han utilizado con éxito en monoterapia o en combinación entre sí y con anfoterina B. El uso de factores estimulantes de colonias mieloides afecta a la duración de la neutropenia tras la quimioterapia y se asocia a una reducción del riesgo de candidemia. El pulmón, bazo, riñón e hígado aparecen afectados en >50% de los casos de infección por *Candida*.

Los receptores de órganos sólidos también presentan un mayor riesgo de contraer infecciones candidiásicas superficiales e invasoras. Los estudios en receptores de trasplantes de hígado demuestran la utilidad de la profilaxis antifúngica, con anfoterina B, fluconazol, voriconazol, o caspofungina.



**Infecciones asociadas a catéteres.** Las infecciones de catéteres en vías centrales tienen lugar con mayor frecuencia en pacientes oncológicos, aunque pueden afectar a cualquier paciente con una vía central (v. cap. 178). La neutropenia, el uso de antibióticos de amplio espectro y la alimentación parenteral se asocian a un mayor riesgo de infecciones candidiásicas en vías centrales. El aislamiento de *Candida* sólo en un catéter central supone el mismo riesgo de sufrir enfermedad diseminada que su cultivo, del catéter como de sangre periférica conjuntamente. El tratamiento requiere la retirada del catéter además del tratamiento con anfotericina B durante 2-3 semanas (1 mg/kg/día, dosis total de 20 mg/kg).

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico es a menudo de presunción en pacientes neutropénicos con fiebre prolongada, puesto que sólo se obtienen cultivos positivos en una minoría de pacientes a los que más tarde se les diagnostica infección diseminada. *Candida* crece con facilidad en los medios de hemocultivos de rutina, con s90% de los cultivos positivos identificados dentro de las primeras 72 horas, y >97% dentro de los primeros 7 días. El aislamiento de *Candida* en orina o secreciones traqueales puede reflejar tanto una colonización como una infección.

**TRATAMIENTO.** La anfotericina B continúa siendo el tratamiento de elección en las candidiasis sistémicas, tanto en solitario como asociada a flucitosina o fluconazol, el cual es especialmente útil en infecciones del sistema nervioso central y del parénquima renal. En 1 estudio efectuado con adultos, el fluconazol fue tan eficaz como la anfotericina B frente a candidiasis diseminadas, con menos efectos adversos. El fluconazol puede ser útil frente a ciertas candidiasis, aunque no es eficaz frente a *C. knisei* y aproximadamente el 20% de las cepas de *C. glabrata*. La anfotericina es inactiva frente a aproximadamente el 20% de las cepas de *C. lusitanae*, por lo que deben realizarse pruebas de sensibilidad en todas las cepas. Las fórmulas de complejos lipídicos de anfotericina B (5 mg/kg/día) están recomendadas en personas con alteración de su función renal (incluyendo la duplicación de la creatinina sérica por tratamiento con desoxicolato de anfotericina B), en aquellas que están recibiendo otros tratamientos nefrotóxicos, o en los que, por cualquier otra causa, no toleren el desoxicolato de anfotericina B. Ni el voriconazol ni la caspofungina han sido suficientemente estudiados en niños.

## 231.4 • CANDIDIASIS MUCOCUTÁNEAS CRÓNICAS

Las candidiasis mucocutáneas crónicas son un grupo heterogéneo de trastornos inmunitarios con un déficit primario de respuesta de los linfocitos T frente a *Candida*. Las endocrinopatías (p. ej., hipoparatiroidismo, enfermedad de Addison) y trastornos autoinmunitarios a menudo están asociados a candidiasis mucocutánea crónica (v. cap. 124). Los síntomas pueden aparecer tan pronto como en los primeros meses de vida, o tan tarde como en la segunda década de vida. La enfermedad se caracteriza por infecciones crónicas y graves en piel y mucosas, causadas por *Candida* y ocasionalmente por otros dermatolitos. La candidiasis sistémica es rara. El tratamiento antifúngico tópico puede proporcionar una mejoría limitada en el inicio de la enfermedad, aunque generalmente es necesario repetir ciclos de ketoconazol o fluconazol, y ocasionalmente de anfotericina B. La infección generalmente responde temporalmente al tratamiento, pero no llega a ser erradicada, por lo que da lugar a recidivas.

- Antoniadou A, Torres HA, Lewis RE, et al: Candidemia in a tertiary care cancer center: In vitro susceptibility and its association with outcome of initial antifungal therapy. *Medicine* 2003;82:309-321.
- Bendel CM: Nosocomial neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:831-832.
- Feja KN, Wu F, Roberts K, et al: Risk factors for candidemia in critically ill infants: A matched case-control study. *J Pediatr* 2005;147:156-161.
- Graybill JR: Voriconazole for candidosis: An important addition? *Lancet* 2005;366:1413-1414.

- Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, et al: Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive candida infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. *J Pediatr* 2005;147:172-179.
- Kullberh BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al: Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidemia in non-neutropenic patients: A randomized non-inferiority trial. *Lancet* 2005;366:1435-1442.
- Long S, Stevenson DK: Reducing candida infections during neonatal intensive care: Management choices, infection control, and fluconazole prophylaxis. *J Pediatr* 2005;147:135-141.
- Makhoul IR, Kassir I, Smolkin T: Review of 49 neonates with acquired fungal sepsis: Further characterization. *Pediatrics* 2001;107:61-66.
- Maxwell MJ, Messer SA, Hollis RJ, et al: Evaluation of E test method for determining fluconazole and voriconazole MICs for 279 clinical isolates of *Candida* species infrequently isolated from blood. *J Clin Microbiol* 2003;41:1057-1060.
- Medical Letter: Anidulafungin (eraxis) for candida infections. *Med Lett* 2006;48:43-44.
- Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH: Ophthalmologic, visceral and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1018-1023.
- Palma-Carlos AG, Palma-Carlos ML: Chronic mucocutaneous candidiasis revisited. *Allerg Immunol* 2001;33:229-232.
- Pappas PS, Rex JH, Sobel JD, et al: Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;38. Available online at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/jou-nal/issues/v38n2/32301/32301.html>
- Patterson TF: Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet* 2005;366:1013-1025.
- Rodriguez D, Almirante B, Park BJ, et al: Candidemia in neonatal intensive care units, Barcelona, Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:224-229.
- Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al: Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(12):1119-1124.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-234.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al: Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351(14):1391-1402.

## Capítulo 232 ■ *Cryptococcus neoformans* Robert G. Flood y Stephen C. Aronoff

### Capítulo 232 *Cryptococcus neoformans*

# B 3 B H B B I

**ETIOLOGÍA.** La criptococosis es una enfermedad fúngica invasora causada por una levadura encapsulada y monomórfica. *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* es el agente etiológico más frecuente en todo el mundo y es la infección fúngica predominante en personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

**EPIDEMIOLOGÍA.** *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipos A, D y AD) se encuentra en climas templados, principalmente en suelos contaminados por guano de determinadas especies de aves como palomas, canarios y cacatúas. También puede encontrarse en frutas y verduras, pudiendo ser portado por las cucarachas. *C. neoformans* var. *galli* (serotipos B y C) se encuentra en las zonas tropicales y subtropicales y se ha asociado con diversas especies de eucaliptos. Esta especie causa una enfermedad endémica, principalmente en huéspedes inmunocompetentes que viven en los trópicos, y provoca la formación de granulomas de gran tamaño conocidos como **criptococomas**.

La exposición a *C. neoformans* es mucho más frecuente de lo que se pensaba hasta ahora. Estudios de seroprevalencia en zonas urbanas de climas templados han revelado que numerosos niños >2 años de edad, y la gran mayoría de las células han estado expuestas a este microorganismo. En personas con inmunodeficiencia, la infección puede ser

*Cryptococcus* son quienes presentan un mayor riesgo. La eriptocoeosis es también rara (<1%) en niños infectados por el VIH, pero se observa en el 5-10% de los adultos infectados por este virus y se han observado mayores tasas de infección en países en vías de desarrollo. Los casos pediátricos de eriptocoeosis se reparten equitativamente entre individuos inmunocompetentes e inmunocomprometidos.

**ETIOPATOGENIA.** En la mayoría de los casos, *C. neoformans* se adquiere por la inhalación de sus esporas. La inoculación local lleva en raras ocasiones al desarrollo de infección cutánea u oftálmica. En la mayoría de los individuos inmunocompetentes, la infección queda limitada al pulmón. Cuando el sistema inmunitario falla en la contención de la infección, ésta se disemina y puede afectar al cerebro, meninges, piel, ojos, próstata, y sistema esquelético.

La eriptocoeosis pulmonar produce granulomas, a menudo subpleurales, que contienen hongos levaduriformes. Aparecen criptococomas quísticos en el sistema nervioso central (SNC) de un 20% de los pacientes no infectados por el VIH con enfermedad diseminada, pudiendo aparecer en ausencia de meningitis patente. Se observan granulomas y microabscesos que contienen levaduras en pacientes con infección cutánea y ósea.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones de la infección criptocócica reflejan la vía de inoculación y la situación inmunitaria del huésped.

**Neumonía.** La neumonía es la forma más frecuente de eriptocoeosis. Son frecuentes las infecciones pulmonares asintomáticas, especialmente en criadores de palomas, ornitológos y personal de laboratorio. Puede darse un estado de portador asintomático en personas con enfermedades pulmonares subyacentes. La enfermedad pulmonar progresiva es sintomática, con fiebre, tos, dolor torácico de características pleuríticas, y síntomas constitucionales. A menudo, estos síntomas preceden a la infección diseminada en personas inmunodeprimidas. Las radiografías de tórax muestran una bronconeumonía poco localizada, nodulos y consolidaciones lobares; es rara la cavitación y los derrames pleurales. En los adultos con infección por VIH, la neumonía criptocócica es habitualmente asintomática, aunque >90% de los enfermos muestra infección concomitante del SNC.

**Infección diseminada.** La infección diseminada sigue habitualmente a la enfermedad pulmonar, especialmente en personas inmunodeprimidas. La infección avanzada por VIH es el factor predisponente más habitual en la eriptocoeosis diseminada. Otras situaciones predisponentes importantes son los procesos linfoproliferativos, la terapia con esteroides, inmunodeficiencias primarias que afectan tanto a linfocitos T como a linfocitos B, y los tratamientos inmunosupresores para las enfermedades reumáticas, la enfermedad celíaca, y los trasplantes de órganos.

**Meningitis.** La meningitis subaguda o crónica es la manifestación clínica más frecuente de infección criptocócica diseminada. La presentación clínica es variable y pronóstica. La buena evolución está asociada a cefalea como síntoma inicial, estado mental normal, ausencia de enfermedad predisponente, presión de apertura del líquido cefalorraquídeo (LCR) normal, glucorraquia normal, recuento leucocitario del LCR >20 células/pl, tinción negativa con tinta china, ausencia de infección extraneural en cultivos, y títulos de antígenos criptocócicos en LCR y sangre <1:32. Síntomas evidentes de meningitis e infección por VIH son indicadores de mal pronóstico. Los pacientes infectados por VIH se presentan típicamente con fiebre inexplicada, cefalea y malestar general; en estas personas, los títulos de antígenos criptocócicos son a menudo >1:1.024. La TC cerebral identifica criptococomas en el 30% de los pacientes con infección diseminada, incluso sin signos clínicos de afectación del SNC. La tasa de mortalidad por meningitis criptocócica es del 15-30%; la mayoría de las muertes se produce a las pocas semanas del diagnóstico. La mortalidad es mayor entre pacientes infectados por el VIH que, antes de la utilización continuada de la terapia antirretrovírica de mantenimiento, mostraban tasas de recidiva de >50%. En los adultos, las tasas de recaídas han disminuido a <5% con la administración de fluconazol diario. La recaída es infrecuente en las personas inmunocompetentes tratadas de forma correcta. Las secuelas postinfección son frecuentes e incluyen hidrocefalia, disminución de la agudeza visual, hipoaesia, parálisis de pares craneales, convulsiones y ataxia.

**Síndrome séptico.** El síndrome séptico es una manifestación poco frecuente de la eriptocoeosis y se produce casi exclusivamente en pacientes infectados con el VIH. Tras la fiebre de inicio aparece dificultad respiratoria y fracaso multiorgánico que es a menudo mortal.

**Infección cutánea.** La afección cutánea es la mayoría de las veces secundaria a eriptocoeosis diseminada y raramente a una inoculación local. Las primeras lesiones son eritematosas, únicas o múltiples, de consistencia variable y dolorosas a la palpación. A menudo se ulceran y aparecen con necrosis central y bordes elevados. La eriptocoeosis cutánea en pacientes inmunodeprimidos puede asemejarse al molluscum contagiosum.

**Infección ósea.** La infección ósea se observa en aproximadamente el 5% de los individuos con infección diseminada, sin embargo es rara en pacientes infectados por el VIH. El comienzo de los síntomas es insidioso y crónico. La afección ósea se caracteriza por tumefacción y sensibilidad de las partes blandas, mientras que la artritis se manifiesta con derrame, eritema y dolor con el movimiento. La enfermedad esquelética es multifocal en aproximadamente el 75% de los casos. Las vértebras representan el sitio más habitual de infección, seguidas por la tibia, ilion, costillas, fémur y húmero. La afección concomitante de huesos y articulaciones deriva de la diseminación por contigüidad.

**Infección ocular.** La coriorretinitis es rara, se observa principalmente en adultos, y se trata generalmente de una manifestación de la enfermedad diseminada, aunque también se ha descrito la inoculación directa en el ojo. La infección ocular se caracteriza por pérdida aguda de la agudeza visual, dolor ocular, flotadores visuales y fotofobia. La exploración revela generalmente coroiditis con o sin retinitis. Menos frecuentes son las masas en la retina o en el humor vítreo, así como la uveítis anterior. La enfermedad ocular es con frecuencia una manifestación de infección diseminada, y conlleva una tasa de mortalidad >20%. Sólo el 15% de los supervivientes recupera totalmente la visión.

**Afección ganglionar.** La afección ganglionar ha sido descrita en 2 niños, de los cuales 1 tenía una inmunodeficiencia subyacente. La eriptocoeosis linfoganglionar se caracteriza por linfadenopatías diseminadas, incluyendo los ganglios torácicos y los abdominales, lesiones subcutáneas, granulomas hepáticos y enfermedad pulmonar concomitante.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico definitivo lo ofrece el aislamiento del hongo en cultivo o su visualización en preparaciones histológicas de tejidos infectados. La prueba de aglutinación por látex, que detecta el antígeno criptocócico en suero y LCR, es la prueba diagnóstica más útil. Los títulos >1:4 en líquidos corporales son muy sugestivos de infección, y los muy elevados, de >1:1.024, reflejan la presencia de un gran número de células fúngicas, escasa respuesta inmunitaria del huésped, y enorme probabilidad de fracaso terapéutico. La tinción del LCR con tinta china tiene utilidad pronóstica, pero es menos sensible que el cultivo y la detección antigénica. Las pruebas cutáneas con antígenos están poco estudiadas, por lo que aún no se conocen su sensibilidad ni su especificidad.

**TRATAMIENTO.** La elección del tratamiento depende de los órganos involucrados y de la situación inmunitaria del huésped. Los enfermos inmunocompetentes con enfermedad asintomática o leve limitada a los pulmones pueden ser estrechamente vigilados sin tratamiento o, alternativamente, tratados con fluconazol oral (200-400 mg/día) o con itraconazol (200-400 mg/día) durante 3-12 meses, y la duración del tratamiento a lo largo de este intervalo dependerá de la respuesta clínica. Los enfermos con criptococemia o con síntomas muy graves, y los pacientes inmunodeprimidos no infectados con VIH y enfermedad pulmonar, con títulos de antígenos criptocócicos >1:8, o afectación cutánea, urinaria, o del SNC deben tratarse con un enfoque terapéutico en fases sucesivas, ya que estos factores sugieren enfermedad diseminada. En general, estos pacientes se tratan en primer lugar con anfotericina B (0,7-1 mg/kg/día) más flucitosina (100 mg/kg/día) durante un mínimo de dos semanas. Dependiendo de la respuesta clínica, esta terapia de inducción puede continuarse hasta 6-10 semanas. La inducción va seguida por una fase de consolidación con fluconazol o itraconazol durante 6-12 meses. En los niños que permanezcan inmunodeprimidos puede ser necesario mantener el tratamiento de por vida. Para los individuos que presentan intolerancia al desoxicolato de anfotericina B, se recomienda el complejo lipídico de anfotericina B (3-6 mg/kg/día), aunque la experiencia que se tiene de

este agente en niños con criptococosis es limitada. La eficacia del tratamiento se monitorea con pruebas seriadas del antígeno criptocócico. Títulos 21:8 en suero o en LCR son predictivos de recaída. En los enfermos con hidrocefalia puede ser necesario realizar derivaciones ventriculoperitoneales, así como una enérgica actuación médica para controlar el aumento de la presión intracraneal.

Como consecuencia del elevado índice de recaídas, las infecciones criptocócicas diseminadas, pulmonares, o del SNC en los enfermos infectados por el VIH requieren la administración de una terapia de inducción, de consolidación, y de mantenimiento. Los enfermos con afectación pulmonar requieren a menudo tratamiento de por vida con fluconazol (200-400 mg/día) o con itraconazol (200-400 mg/día). En los que presentan afectación del SNC, el régimen terapéutico utilizado con más frecuencia es la anfotericina B (0,7 mg/kg/día) y flucitosina (100 mg/kg/día) durante un mínimo de 2 semanas y hasta 6-10 semanas (inducción), seguidos por fluconazol (400 mg/día) durante un mínimo de 8-10 semanas (consolidación). El fluconazol (200-400 mg/día) debe continuarse de por vida (terapia de mantenimiento) tras finalizar el tratamiento de consolidación. El itraconazol (200-400 mg/día) debe utilizarse sólo cuando el enfermo no presente tolerancia al fluconazol o en los que haya fracasado el tratamiento con éste, debido a la mayor tasa de recidivas que se observan con aquél. No se ha estudiado suficientemente la posibilidad de suspender la terapia de mantenimiento en niños con infección por VIH bien controlados con tratamiento antirretrovírico.

En general, las infecciones cutáneas se tratan médicamente, aunque el diagnóstico pueda requerir la obtención de biopsias quirúrgicas. Las infecciones esqueléticas generalmente precisan un desbridamiento quirúrgico además del tratamiento antifúngico sistémico. La coriorreinitis requiere también un tratamiento antifúngico sistémico con anfotericina B, además de fluconazol o flucitosina, los cuales alcanzan grandes concentraciones en el humor vítreo.

**PREVENCIÓN.** Los individuos con riesgo elevado de infección deben evitar la exposición a materiales infectados, como el guano de las aves. El tratamiento antivírico eficaz en individuos con infección por VIH reduce el riesgo de enfermedad criptocócica. Se ha desarrollado una vacuna conjugada de glucuronoxilomannano (GXM)-toxoides tetánico que induce la producción de anticuerpos protectores en ratones pero está todavía pendiente de ensayos clínicos en niños. También tiene que ser todavía investigada en los niños la protección que se obtiene por inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales.

- Goldman DI, Khine H, Abadi J, et al: Serologic evidence for *Cryptococcus neoformans* infection in early childhood. *Pediatrics* 2001;107(5):E66.
- Gonzalez CP, Shetty D, Lewis IT, et al: *Cryptococcus* in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:796-800.
- Gumbo T, Kadzirange G, Mielke J, et al: *Cryptococcus neoformans* meningoenfalocele in African children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:54-57.
- Leggiadro RJ, Barrett IT, Hughes WT: Extrapulmonary cryptococcosis in immunocompromised infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:43-47.
- Leggiadro RJ, Kline MW, Hughes WT: Extrapulmonary cryptococcosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:658-662.
- Moncino MD, Gutman IT: Severe systemic cryptococcal disease in a child: Review of prognostic indicators predicting treatment failure and an approach to maintenance therapy with oral fluconazole. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:363-368.
- Perfect JR, Casalevall A: Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:S37-S74.
- Saag MS, Grayhill RJ, Larsen RA, et al: Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000;30:710-718.
- Speed BR, Kaldor J: Rarity of cryptococcal infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:536-537.
- Sweeney DA, Caserta AD, Ti, Korones DN, et al: A ten-year-old boy with a pulmonary nodule secondary to *Cryptococcus neoformans*: Case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 2003;2:1089-1093.

## Capítulo 233 ■ *Malassezia*

### Martin E. Weisse

El género *Malassezia* incluye a los agentes causantes de la pitiriasis versicolor, se han asociado con otros procesos dermatológicos y se reconoce ahora como causa infrecuente de fungemia en pacientes con catéteres. *Malassezia* es una levadura comensal lipofílica con predilección por zonas cutáneas ricas en grasa. El género consta de 7 especies y de otras 2 adicionales recientemente propuestas. Sólo *Malassezia pachydermatilis*, una levadura zoofílica que causa dermatitis en perros, no es lipofílica. Debido a que las formas levaduriformes pueden ser tanto ovales como redondas, *Malassezia* se denominó inicialmente *Pityrosporum ovale* y *Pityrosporum orbiculare*. La transformación de las levaduras en hifas facilita la enfermedad invasora. Los racimos de blastosporos de pared gruesa junto con las hifas confieren a *Malassezia* el aspecto característico de «spaghetti con albóndigas».

*Malassezia globosa*, *M. sympodialis*, *M. restricta*, y *M. furfur* son las principales especies que producen pitiriasis versicolor (v. cap. 665). *Malassezia* también se asocia cada vez más con otros procesos dermatológicos. *M. globosa* y *M. sympodialis* han sido implicadas en la producción de acné neonatal, y *M. globosa* y *M. restricta* son las especies más estrechamente asociadas con la dermatitis seborreica y la caspa. La psoriasis del cuero cabelludo, la foliculitis por *Pityrosporum*, y la dermatitis atópica de cabeza y cuello también han sido relacionadas ocasionalmente con *Malassezia*. *Malassezia* puede aislarse en tejidos cutáneos ricos en grasa en personas asintomáticas, lo que significa que su detección no equivale a infección.

Entre las terapias eficaces para la pitiriasis versicolor se incluyen tratamientos tópicos como el sulfuro de selenio, y la terbinafina, y tratamientos sistémicos, como los azoles orales. Las afecciones cutáneas de cabeza y cuello asociadas a *Malassezia* pueden ser tratadas eficazmente bien con ciclopirox al 1 %, bien con ketoconazol, o con champús de zinc piritione.

*M. furfur* es la especie que con más frecuencia provoca fungemia, y *M. pachydermatilis* se ha visto implicada en varios brotes epidémicos de infección en unidades de cuidados intensivos neonatales. El uso de emulsiones lipídicas que contienen triglicéridos de cadena media inhibe el crecimiento de *Malassezia*, y puede prevenir la infección. La infección es más frecuente en niños prematuros, aunque los pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquéllos con neoplasias, también pueden infectarse. Los síntomas de la fungemia asociada a catéteres son indistinguibles de otras causas de infección asociadas a catéteres (v. cap. 178), pero deben sospecharse en pacientes, especialmente neonatos, que reciben infusiones de lípidos por vía intravenosa. Comparada con otras etiologías de sepsis fúngica, es infrecuente que la fungemia por *Malassezia* relacionada con catéteres esté asociada a una segunda infección focal.

*Malassezia* no crece fácilmente en medios estándares para hongos, sino que su cultivo precisa cubrir el agar con aceite de oliva. El aislamiento de *Malassezia* en cultivos hematológicos se optimiza añadiendo al medio aceite de oliva o ácido palmítico.

En la mayoría de los casos, la fungemia causada por *M. furfur* u otras especies puede tratarse con éxito mediante la retirada inmediata de la infusión lipídica y del catéter involucrado. En infecciones persistentes o invasoras, es eficaz el tratamiento con anfotericina B (desoxicolato o fórmulas de complejos lipídicos), fluconazol e itraconazol. La flucitosina no es activa frente a *Malassezia*.

- Bernier V, Weill FX, Hirigoyen V, et al: Skin colonization by *Malassezia* species in neonates: A prospective study and relationship with neonatal cephalic pustulosis. *Arch Dermatol* 2002;138:215-218.
- Gupta AK, Batra R, Bluhm R, et al: Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:785-798.
- Pierard-Franchimont C, Goffin V, Decroix J, Pierard GE: A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in

severe dandruff and seborrheic dermatitis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002;15(6):434-441.

Sinister S, Meynadier J, Kcrl H, et al: Treatment and prophylaxis of seborrheic dermatitis of the scalp with antipityrosporal 1% ciclopirox shampoo. *Arch Dermatol* 2005; 141:47-52.

## Capítulo 234 ■ *Aspergillus*

### Macdara Tynan y Stephen C. Aronoff

La aspergilosis comprende un grupo de enfermedades causadas por hongos monomorfos y miceliales del género *Aspergillus*. La mayoría de las aspergilosis en niños está causada por *A. fumigatus* y, con menor frecuencia, por *A. flavus* y *A. niger*. También se han comunicado infecciones en niños causadas por *A. nidulans*, *A. versicolor*, *A. glaucus*, y *A. terreus*. *Aspergillus* es muy abundante en el medio ambiente, incluido el hospitalario. Los conidios o esporas fúngicas asexuales se aíslan fácilmente en el grano almacenado, el suelo y las plantas en estado de putrefacción.

Pueden surgir epidemias de enfermedad en niños inmunocomprometidos tras su exposición a conidios aerosolizados por obras de construcción o de renovación, dentro o cerca de los recintos sanitarios. Para reducir al mínimo la posibilidad de exposición se ha llevado a cabo en ocasiones una reubicación de los enfermos con especial riesgo de infección a zonas alejadas de las obras del hospital. La infección se adquiere generalmente por inhalación de las esporas suspendidas en el aire, las cuales colonizan posteriormente las vías respiratorias alta y baja. Las personas inmunocomprometidas, especialmente aquellas con alteración de la función de los neutrófilos o con neutropenia, presentan riesgo de diseminación hematogena y de enfermedad invasora. Habitualmente, la infección cutánea es consecuencia de la contaminación y contacto directo de la piel o de una herida con piel traumatizada, macerada, o inmadura. La infección cutánea también puede ser secundaria a infección hematogena o, con menos frecuencia, a diseminación desde un foco contiguo. La ingesta y aspiración también pueden dar lugar a enfermedad. Las enfermedades asociadas a *Aspergillus* pueden estar mediadas por inmunoglobulina E (IgE) (síndromes de hipersensibilidad), ser síndromes saprofitos (no invasores) o síndromes invasores.

#### 234.1 • SÍNDROMES DE HIPERSENSIBILIDAD

**ASMA.** El asma alérgico (v. cap. 143) puede precipitarse por la inhalación de esporas de *Aspergillus*, las cuales desencadenan una respuesta mediada por IgE y broncoespasmo. Los síntomas son inespecíficos e incluyen un inicio agudo con sibilancias en ausencia de infiltrados pulmonares o fiebre.

**ALVEOLITIS ALÉRGICA EXTRÍNSECA.** La alveolitis alérgica extrínseca es una neumonitis por hipersensibilidad que tiene lugar en individuos no alérgicos tras exposición reiterada a conidios existentes en polvo orgánico. *Aspergillus* es I de los muchos agentes que producen este síndrome, conocido a veces como pulmón del trabajador de la malta o pulmón de granjero. La etiopatogenia es desconocida, aunque se parece a la de la alveolitis causada por otros inmunógenos; es posible que sea una enfermedad por complejos inmunitarios. Las manifestaciones clínicas aparecen típicamente a las 4-6 horas de la exposición, e incluyen fiebre, tos y disnea. La exploración física revela a menudo roncus sin sibilancias. Hay ausencia de eosinofilia en sangre y esputos. La radiografía de tórax muestra a menudo infiltrados intersticiales difusos. La exposición crónica conduce gradualmente a una fibrosis pulmonar irreversible.

**ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA.** La aspergilosis broncopulmonar alérgica es una complicación de la enfermedad pulmonar

crónica en aproximadamente el 7-10% de los enfermos con asma dependiente de esteroides y en el 7% de los niños con fibrosis quística. Muchos enfermos con fibrosis quística terminan colonizados con *Aspergillus*; los que desarrollan aspergilosis alérgica presentan mayor riesgo de aspergilosis invasora tras el trasplante pulmonar. La colonización crónica de las mucosas por *A. fumigatus* produce respuestas exageradas de IgG e IgE, lo que causa broncoespasmos recurrentes y bronquiectasias cilíndricas proximales. Se debe considerar el diagnóstico en los enfermos con asma o fibrosis quística que presenten broncoespasmo recurrente e infiltrados pulmonares transitorios, que se observan con frecuencia en los lóbulos superiores y a veces son bilaterales. En las radiografías de tórax puede observarse el signo del anillo o una trama lineal de sombras paralelas que representan los bronquios inflamados. La TC puede demostrar la presencia de bronquiectasias. La expectoración de espirales mucosas con micelios es característica de esta enfermedad. Es frecuente la eosinofilia periférica. El diagnóstico definitivo de la aspergilosis broncopulmonar alérgica requiere la presencia de: 1) obstrucción bronquial paroxística reversible (asma), 2) reactividad cutánea inmediata por prueba de escarificación frente a antígenos de *A. fumigatus*, 3) elevación de IgE sérica total, 4) eosinofilia de sangre periférica, 5) anticuerpos IgG séricos precipitantes frente a *A. fumigatus*, 6) antecedente de infiltrados pulmonares continuos o transitorios, y 7) bronquiectasias centrales. Este diagnóstico será todavía probable si se cumplen todos los criterios menos el último. La enfermedad puede progresar a través de 3 fases: asma con respuesta a esteroides, asma dependiente de esteroides y etapa final de fibrosis pulmonar con pulmón en nido de abeja.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de los síndromes pulmonares por hipersensibilidad se centra en el uso de antiinflamatorios, fundamentalmente corticoides sistémicos, y en el tratamiento broneodilatador. Las exacerbaciones agudas de la enfermedad se caracterizan por un incremento de los episodios de sibilancias, reducción de la función pulmonar, y elevadas concentraciones de IgE sérica. Estos episodios pueden tratarse inicialmente con prednisona oral 0,5 mg/kg/día durante 1 semana, seguida de 0,5 mg/kg en días alternos hasta que los síntomas cedan y la IgE sérica regrese a los valores anteriores a la enfermedad. El tratamiento con corticosteroides se mantiene habitualmente durante 6 semanas. Si al suspender los esteroides reaparecen los síntomas asmáticos, puede ser necesario administrar broncodilatadores y/o esteroides inhalados. La actividad del proceso tiene una buena correlación con los niveles de IgE sérica. En los adultos, un ciclo de itraconazol oral durante 16 semanas reduce la reacción inmunológica asociada con la aspergilosis alérgica y mejora el resultado clínico. Un potencial inconveniente del tratamiento con esteroides inhalados e itraconazol oral es la supresión suprarrenal. No se han realizado estudios aleatorizados y controlados que evalúen la utilización de antifúngicos para el tratamiento de la aspergilosis alérgica en pacientes con fibrosis quística.

#### 234.2 • SÍNDROMES SAPROFÍTICOS (NO INVASORES)

**OTOMICOSIS.** *Aspergillus* puede colonizar el cerumen del canal auditivo externo sin infección asociada. La otomicosis es una enfermedad crónica que se observa predominantemente en regiones tropicales y subtropicales, siendo rara en lactantes y niños. Puede ser secundaria al uso habitual de torundas oclusivas del oído. La mayoría de las infecciones está producida por *Candida albicans* o por *A. niger* o, con menor frecuencia, por *A. fumigatus*. A menudo puede observarse coinfección con agentes bacterianos. En la mayoría de los casos la afección es unilateral, y los enfermos presentan otalgia, prurito del conducto auditivo externo, y sensación de plenitud auditiva. Son menos frecuentes la otorrea, la hipoacusia gradual y el tinnitus. La exploración del conducto auditivo muestra típicamente «bosques» de conidios o marañas de micelios. La limpieza del área afectada seguida por la aplicación de antifúngicos tópicos como la nistatina, tolnaftato, o de ácido acético diluido, y de cdVtícoides tópicos tiene un efecto beneficioso. El itraconazol oral también ha sido eficaz.

**AFECTACIÓN CUTÁNEA.** La aspergilosis cutánea primaria se ha descrito principalmente como una infección nosocomial adquirida, sobre todo en



recién nacidos prematuros. La inmadurez del sistema inmunitario, la exposición frecuente a esleroides sistémicos y a antibióticos de amplio espectro, y una alterada función de barrera de la piel en los lactantes prematuros y de bajo peso son factores predisponentes en estos niños. Con el fin de prevenir la progresión de este proceso a infección invasora sistémica es importante iniciar el tratamiento de forma precoz. Se ha descrito buena respuesta terapéutica con anfotericina B en infecciones no invasoras.

En los enfermos inmunodeprimidos, la piel lesionada por quemaduras, tras despegar esparadrapos, o los puntos de inserción de catéteres son zonas características de inoculación de la aspergilosis. La maceración de la piel por exposición prolongada en un ambiente cálido y húmedo puede también poner en peligro la integridad de la piel y facilitar la inoculación.

**SINUSITIS.** Como los conidios son livianos y se dispersan fácilmente, *Aspergillus* es el agente más frecuente de infección fúngica de los senos nasales y paranasales. La afección no invasora de los senos nasales por *Aspergillus* puede presentarse en 3 formas diferentes: sinusitis, hasta genoma de los senos, y aspergilosis alérgica. La sinusitis crónica o indolente está confinada a 1 seno y se presenta como una infección crónica que no responde al tratamiento antibacteriano. *A. flavus* es el organismo causal más frecuente. Las proyecciones radiográficas de senos son inespecíficas, mostrando un engrasamiento de la mucosa sin alteración del tejido óseo. La cirugía endoscópica es curativa en la mayoría de los casos. Este proceso puede aparecer sin factores predisponentes en áreas tropicales o desérticas con elevados niveles ambientales de esporas. Sin embargo, esta sinusitis «indolente» progresa lentamente durante meses o años. Si se deja evolucionar sin tratamiento, puede provocar afectación contigua de los senos etmoidales y de la órbita, con posibilidad de osteomielitis de los huesos del cráneo y diseminación intracraneal. En la mayoría de los casos es suficiente el desbridamiento y drenaje quirúrgico y a continuación aplicar el tratamiento antifúngico. El aspergiloma de senos, raro en niños, se presenta con síntomas nasales persistentes. Las proyecciones radiográficas de senos muestran una masa solitaria en una única cavidad, con más frecuencia el seno etmoidal o maxilar. La exéresis quirúrgica de la masa, a menudo por endoscopia, es el tratamiento de elección. La sinusitis alérgica por *Aspergillus* afecta a varios senos y tiene lugar en personas inmunocompetentes atópicas con antecedentes de congestión nasal, cefaleas, rinitis alérgica, asma, poliposis nasal, y/o sinusitis crónica. La histología de las secreciones nasales en estos pacientes revela un moco espeso, eosinófilos y pocas hifas fúngicas. Las imágenes radiológicas muestran típicamente la afección de múltiples senos con áreas hipodensas y calcificaciones ocasionales. En el 30-50% de los casos se observan exostosis o erosiones óseas en el interior de los senos. Los criterios diagnósticos de la sinusitis fúngica alérgica son los mismos que los de la aspergilosis broncopulmonar alérgica. De forma en cierto modo inesperada, es infrecuente observar sinusitis alérgica por *Aspergillus* y aspergilosis alérgica en el mismo enfermo. El tratamiento incluye drenaje quirúrgico y desbridamiento, además de corticoterapia. Puede ser necesaria la administración de antibióticos frente a infecciones bacterianas secundarias.

**ASPERGILOMA.** Los aspergilomas pulmonares se desarrollan en bronquios que drenan mal o en espacios pulmonares que comunican con el árbol bronquial. Pueden desarrollarse en cavidades pulmonares preexistentes y pueden ser una complicación hasta en el 2% de todos los casos de tuberculosis pulmonar con cavidades residuales >2,5 cm de diámetro. Otros trastornos que predisponen al desarrollo de aspergilomas en la infancia son: bronquiectasias, cardiopatías congénitas, quistes pulmonares congénitos, cavidades abscesilicadas cicatrizadas e histoplasmosis. Es raro que los aspergilomas supongan una complicación de la enfermedad pulmonar invasora por *Aspergillus*. En la cavidad, se producen colonización y proliferación fúngicas sin invasión vascular; el resultado es una masa micelial amorfa (micetoma o pelotón fúngico). Los niños afectados se encuentran a menudo asintomáticos, aunque pueden presentar tos, hemoptisis, fiebre, acropaquias, y signos torácicos localizados. Las radiografías de tórax muestran de forma característica la radiolucidez de una cavidad pulmonar en torno a una masa redondeada que puede confirmarse mediante TC torácica. No existe consenso sobre el momento y el tipo de intervenciones más adecuados para el tratamiento de los aspergilomas. El tratamiento definitivo es la resección quirúrgica; sin embargo, esta decisión tiene que sopesarse frente a la mortalidad y morbi-

lidad que conlleva, incluida la infección fúngica de la cavidad posquirúrgica, la hemorragia, y las fistulas broncopleurales. En una minoría de los enfermos con aspergilomas aparece intensa hemoptisis con riesgo vital. El riesgo de intervención quirúrgica se ve influenciado por la función pulmonar y por la situación clínica subyacente del enfermo. En algunos pacientes que han experimentado hemoptisis recidivante se ha utilizado embolización de la arteria bronquial para ocluir los vasos que irrigan el punto de sangrado. Este procedimiento sólo tiene una eficacia temporal, porque se desarrollan colaterales que llevan a una revascularización de la zona. En adultos se ha utilizado itraconazol con efectos beneficiosos, aunque no se ha estandarizado ni la dosis ni la duración del tratamiento. Se ha informado resolución espontánea del aspergiloma en unos pocos enfermos.

## 234.3 • ENFERMEDAD INVASORA

La infección invasora por *Aspergillus* se caracteriza por infiltración de las hifas en las estructuras vasculares, trombosis y necrosis focal. La aspergilosis invasora se produce con más frecuencia en los pacientes inmunodeprimidos. Entre los factores de riesgo se encuentra la neutropenia intensa (cifra absoluta de neutrófilos <500/mm<sup>3</sup>) o prolongada (>14 días) en el contexto de procesos hematológicos malignos, disfunción de neutrófilos o macrófagos como en la enfermedad granulomatosa crónica (EGC) o en la inmunodeficiencia combinada grave, tratamiento prolongado con esteroides a altas dosis o síndrome de Cushing con cifras elevadas de cortisol endógeno, VIH, trasplante de células pluripotenciales, y con menos frecuencia trasplante de órganos sólidos (especialmente de corazón-pulmón). La incidencia de aspergilosis invasora en receptores de trasplante de células pluripotenciales es del 5-14%.

La enfermedad invasora primaria puede asentarse en cualquier sitio que los conidios, suspendidos en el aire o transportados por el agua, puedan contactar, colonizar y donde puedan germinar, como el tracto respiratorio o la piel. Las afecciones nasosinuales, pulmonares y cutáneas son las infecciones primarias invasoras más comunes en la infancia. Es rara la otitis media. El sistema nervioso central es el área más frecuente de enfermedad invasora secundaria. En los enfermos neutropénicos, la diseminación directa desde la zona primaria de infección va seguida por una siembra hematógena en áreas distantes. *Aspergillus* es muy angiotrópico. Esta tendencia a invadir los vasos sanguíneos favorece la diseminación hematógena y lleva también a la producción de infartos y necrosis de los tejidos locales.

El hemocultivo y el cultivo de tejidos para el aislamiento de *Aspergillus* es difícil y poco sensible, por lo que a menudo es necesario realizar biopsias o aspirados. El diagnóstico se establece ante una enfermedad clínica compatible más el aislamiento de *Aspergillus* a partir de una zona normalmente estéril, por identificación histológica de invasión tisular revelada por hifas compatibles con *Aspergillus* en una biopsia o aspirado, especialmente si el cultivo de la zona es positivo, o por cambios compatibles en la radiología de tórax más la obtención de *Aspergillus* en muestras de lavado broncoalveolar.

La identificación visual de *Aspergillus* requiere una cuidadosa distinción entre varios hongos morfológicamente similares que pueden confundir el diagnóstico definitivo. Algunas técnicas diagnósticas histoquímicas con anticuerpos monoclonales ayudan a detectar *Aspergillus* en las muestras de tejidos. No se dispone de datos totalmente fiables sobre las pruebas serológicas para detección de galactomanano, un componente de la pared celular de *Aspergillus* segregado desde las hifas en crecimiento. La detección de anticuerpos frente a mitogilina, un antígeno de *A. fumigatus* que se expresa de forma muy intensa sólo durante el crecimiento invasor, es una nueva y prometedora herramienta diagnóstica.

Como en algunas ocasiones no se alcanzan todos los criterios diagnósticos, puede ser necesario realizar un diagnóstico de presunción. Se debe sospechar aspergilosis en niños con neutropenia febril persistente que estén recibiendo antibióticos de amplio espectro y presenten fiebre y cambios en la radiografía de tórax.

**SINUSITIS.** La sinusitis aguda e invasora es un subtipo de aspergilosis nasosinusal que se produce casi exclusivamente en pacientes con neutropenia acusada, asociada a quimioterapia oncológica o trasplante de

células pluripotenciales. El diagnóstico precoz resulta fundamental. La observación de signos locales de comienzo reciente, especialmente la epistaxis y el dolor sobre los senos, justifican una evaluación otorrinolaringológica con exploración detenida de los cornetes nasales. En pacientes inmunodeprimidos de alto riesgo está justificada una elevada tasa de sospecha. Los cultivos nasales de control son de dudoso valor. Habitualmente, la exploración muestra senos muy sensibles, ulceración oral o nasal, y lividez, o necrosis del septo nasal o de los cornetes inferiores. La invasión y el infarto de la mucosa pueden progresar rápidamente siguiendo un patrón centrífugo que afecta a las estructuras adyacentes. En estos casos resultan útiles las radiografías o la TC de los senos. La biopsia y cultivo de las mucosas nasal o sinusal muestran numerosas hifas, y en los cultivos fúngicos crecen *A. fumigatus*, *A. flavus*, o con menor frecuencia, *Rhizopus* o *Candida*. El tratamiento no está estandarizado pero puede consistir en drenaje quirúrgico, si la situación clínica del enfermo lo permite, más una terapia antifúngica de amplio espectro. Las medidas quirúrgicas se ven a menudo obstaculizadas por la trombocitopenia subyacente y por las extensas hemorragias, con frecuencia potencialmente letales. La tasa de mortalidad es elevada.

**NEUMONÍA Y ASPERGILOSIS PULMONAR.** La aspergilosis pulmonar invasiva es la forma más frecuente de infección por *Aspergillus* observada en pacientes inmunocomprometidos. La infección sintomática comienza de forma aguda con fiebre, tos, disnea y signos torácicos anormales; el dolor torácico de tipo pleurítico es infrecuente. En el enfermo neutropénico con fiebre persistente o recidivante, la hemoptisis puede ser premonitrice de enfermedad invasora. Las radiografías de tórax muestran habitualmente infiltrados nodulares persistentes o de reciente aparición. En niños es raro observar lesiones caviladas. La TC torácica de alta resolución es la técnica radiológica de elección. Un signo precoz característico de la TC en pacientes neutropénicos es el signo del halo, que consiste en uno o más nodulos que presentan una atenuación periférica menor que la observada en el centro de la masa. Estos nodulos pueden evolucionar a lesiones caviladas. Cuando la neutropenia se resuelve, en la TC suele aparecer de forma típica un signo de aire en media luna. En la RM se puede observar un signo de diana invertida y se asocia con la neumonía necrosante. La coexistencia de sinusitis es común en niños neutropénicos. En niños con enfermedad granulomatosa crónica se ha comunicado la extensión directa desde los pulmones hasta la pared torácica afectando a las costillas de los músculos intercostales. En receptores de trasplante de células pluripotenciales se ha descrito diseminación por continuidad desde el tejido pulmonar al pericardio y al miocardio.

El diagnóstico basado en cultivos de las vías respiratorias puede ser erróneo por la ubicua presencia de conidios vehiculizados por el aire y por la posible contaminación accidental. El aislamiento de *Aspergillus* a partir de muestras pulmonares de zonas normalmente estériles, obtenidas por biopsia percutánea o por toracotomía, o a partir de secreciones pulmonares, indica infección. La sensibilidad de los cultivos de *Aspergillus* en las secreciones obtenidas por lavado broncoalveolar varía del 25 al 75%, con valores predictivos más elevados en pacientes neutropénicos. El tratamiento requiere una agresiva terapia antifúngica por vía sistémica.

**PIEL.** La aspergilosis cutánea secundaria es consecuencia de la diseminación hematogena desde otro sitio primario, habitualmente los pulmones. Las lesiones aparecen inicialmente como placas eritematosas, dolorosas a la palpación que progresan a las escaras necróticas o las bullas hemorrágicas del ectima gangrenoso. En los niños con neutropenia acusada, las manifestaciones cutáneas de la aspergilosis invasora son un marcador indicativo de enfermedad diseminada e indican una mala evolución. El tratamiento requiere terapia antifúngica sistémica y soporte inmunomodulador. También se ha descrito onicomicosis por *Aspergillus*, que puede tratarse eficazmente con itraconazol oral en solitario o combinado con tratamiento tópico.

**OJO.** La endoftalmítis fúngica es un hallazgo diagnóstico importante en niños inmunodeprimidos con infección diseminada por *Aspergillus*. También puede aparecer endoftalmítis en enfermos con endocarditis por *Aspergillus*. Los enfermos pueden manifestar dolor, fotofobia, y disminución de la agudeza visual, aunque la mayoría no presenta síntomas oculares. El examen de la retina muestra retinitis focal, vitreítis, y he-

morragia retiniana. En raras ocasiones la celulitis orbitaria complica una sinusitis invasora y sigue a la destrucción de las paredes de la órbita y la extensión fúngica hacia el espacio retroorbitario. Pueden aparecer diplopia, edema periorbitario, proptosis y dolor al mirar de lado. El tratamiento incluye un adecuado manejo de la inmunosupresión subyacente, desbridamiento quirúrgico, y antifúngicos sistémicos.

La queratitis y la epiescleritis fúngicas son raras complicaciones y derivan de la inoculación directa de esporas en el ojo. En ausencia de enfermedad diseminada significativa, se recomienda el tratamiento tópico e intraescleral con antifúngicos.

**SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.** La aspergilosis cerebral es una rara, y casi invariablemente fatal, complicación de la enfermedad diseminada. En la mayoría de los casos, existen uno o múltiples focos en los hemisferios cerebrales o en el cerebelo. Los abscesos intracraniales se producen como consecuencia de la diseminación hematogena. El angiotropismo de este hongo provoca oclusión de los vasos intracraniales e infarto tisular. Los déficit neurológicos focales se presentan de forma aguda, generalmente hemiparesia, parálisis de los pares craneales anteriores, o convulsiones. Rápidamente progresan a herniación. El abordaje quirúrgico puede proporcionar un diagnóstico tisular y permitir la extirpación de tejidos no viables.

La meningitis por *Aspergillus* es poco frecuente y se asocia a tuberculosis, tratamiento prolongado con esteroides, neutropenia, y uso de drogas por vía parenteral. Como consecuencia de la diseminación por contigüidad desde un foco intracerebral o desde senos paranasales infectados, puede producirse aracnoiditis. El líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra una ligera pleocitosis mononuclear, hiperproteíorraquia y grados variables de hipoglucorraquia. Los estudios radiológicos muestran lesiones focales en el sistema nervioso central con edema y realce variable. El diagnóstico puede establecerse por la presentación aguda de síntomas neurológicos en pacientes con aspergilosis invasora confirmada o bajo sospecha, u ocasionalmente por cultivos del LCR o de biopsias cerebrales. En unos pocos casos se ha demostrado eficaz la combinación de altas dosis de anfotericina B con fluconazol; también se han utilizado complejos lipídicos de anfotericina, voriconazol, e itraconazol. También puede ser necesario administrar un tratamiento intraventricular. La extirpación quirúrgica de los tejidos infectados puede ser importante.

El absceso epidural es una complicación rara de la osteomielitis vertebral causada por *Aspergillus*. La descompresión quirúrgica junto a un tratamiento antifúngico sistémico pueden ser curativos.

**HUESO.** La aspergilosis ósea es extremadamente rara, y deriva de la extensión directa de la infección a partir de una inoculación quirúrgica o de una herida traumática, o de la siembra hematogena. La afección vertebral es la más habitual. La osteomielitis costal es rara y clásicamente tiene lugar en niños con enfermedad granulomatosa crónica como extensión de un foco pulmonar. Con frecuencia es necesario un drenaje quirúrgico. En pacientes con EGC, *A. nidulans* produce osteomielitis con mayor frecuencia y tiene peor pronóstico que *A. fumigatus*. Esta situación requiere un inmediato tratamiento antifúngico sistémico combinado con cirugía e inmunoterapia. Aunque no existen estudios definitivos, se ha usado con éxito la anfotericina B en combinación con fluconazol, a pesar de la pobre penetración de la anfotericina B en el hueso. El itraconazol alcanza buenas concentraciones en hueso y se ha usado con éxito. El voriconazol es un fármaco alternativo para el tratamiento.

**CORAZÓN.** La endocarditis es una forma rara de aspergilosis, y puede deberse a la contaminación durante un tratamiento quirúrgico o por el implante de un injerto contaminado, o, raramente, puede ser una manifestación de una aspergilosis diseminada. Se recomiendan dosis altas de anfotericina B asociadas a la retirada quirúrgica de las prótesis o injertos infectados.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de la aspergilosis invasora o diseminada con riesgo vital se encuentra actualmente en un dinámico proceso de cambio. Durante >20 años, el desoxicolato de anfotericina B se ha venido utilizando como agente antifúngico para el tratamiento de la aspergilosis, con tasas de fracaso entre el 30 y el 80%. Más aún, muchos niños presentan una pobre tolerancia a este agente. Los complejos lipídicos de

anfotericina B se han utilizado en niños con infecciones por *Aspergillus* que habían fracasado previamente o no habían tolerado el tratamiento con desoxicolato de anfotericina B. Aunque los complejos lipídicos se toleran mejor que el desoxicolato de anfotericina B, los resultados obtenidos no son significativamente diferentes.

El voriconazol es un derivado triazólico de 2.<sup>a</sup> generación con actividad frente a la mayoría de las especies de *Aspergillus*. El voriconazol es mejor que la anfotericina B para el tratamiento de la aspergilosis invasora pulmonar y extrapulmonar. En niños >12 años de edad, el voriconazol se administra en dosis preearga a 6 mg/kg/dosis i.v. a intervalos de 12 horas las 2 primeras dosis, y a continuación esa dosis se reduce a 4 mg/kg/12 horas. El tratamiento parenteral se continúa habitualmente hasta que el enfermo obtiene mejoría clínica. La terapia de mantenimiento puede darse por vía oral (200 mg v.o. dos veces al día hasta un total de 12 semanas de tratamiento). Se ha descrito toxicidad renal y ocular en pacientes tratados con voriconazol, así como un gran número de interacciones farmacológicas, especialmente con agentes inmunomoduladores. En niños <12 años de edad con aspergilosis invasora, se recomiendan dosis elevadas del desoxicolato de anfotericina B (1,0-1,5 mg/kg/día i.v.) durante 4-12 semanas, dependiendo de la gravedad y de la localización de la infección. En lugar del desoxicolato pueden utilizarse complejos lipídicos de anfotericina B (4-5 mg/kg/día i.v.), especialmente para aquellos enfermos en los que haya fracasado el tratamiento o hayan presentado intolerancia a aquel. El voriconazol se ha utilizado con éxito como tratamiento de rescate cuando el desoxicolato o los complejos lipídicos de anfotericina B han fracasado o no se han tolerado adecuadamente. Se tiene sólo una limitada experiencia pediátrica con posaconazol o con caspofungina de forma aislada, en secuencia tras la anfotericina B u otros ajitifúngicos triazólicos, o en combinación con otros agentes para el tratamiento de la aspergilosis invasora. También se dispone de una experiencia limitada en el uso de factores estimulantes de colonias y de citocinas como terapia inmunomoduladora coadyuvante a los fármacos antifúngicos.

**PRONÓSTICO.** Junto a la administración de fármacos antifúngicos, el resultado del tratamiento depende enteramente de la resolución del estado de inmunodepresión subyacente. A menos que sea diagnosticada precozmente y tratada de forma agresiva, la enfermedad invasora primaria tiene un pronóstico malo en el huésped inmunodeprimido. La mortalidad de la aspergilosis invasora en la población pediátrica es del 65-85%; la mitad de los enfermos muere en los primeros 29 días desde el diagnóstico.

**PREVENCIÓN.** El riesgo de aspergilosis invasora ha llevado a la administración de profilaxis antifúngica en pacientes de alto riesgo. Para la profilaxis de los enfermos cancerosos durante los períodos de neutropenia intensa se encuentra actualmente bajo investigación el uso de anfotericina B en aerosoles. El antifúngico triazólico itraconazol, con una apreciable actividad in vitro frente a *Aspergillus*, se está utilizando a menudo para la profilaxis (2,5 mg/kg dos veces al día) de los niños de alto riesgo sometidos a quimioterapia intensiva.

- Abuhammour W, Hasan RA: Treatment of invasive aspergillosis in children with hematologic malignancies. *Indian J Pediatr* 2004;71:837-843.
- Antachopoulos C, Walsh TJ: New agents for invasive mycoses in children. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:78-87.
- Choi JK, Mauger J, McGowan KL: Immunohistochemical detection of *Aspergillus* species in pediatric tissue samples. *Am J Clin Pathol* 2004;121:18-25.
- Denning DW, Riband P, Milpied N, et al: Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-571.
- Golan Y: Overview of transplant mycology. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62(Suppl 1):S17-S21.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TE, et al: Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415.
- Muller F-MC, Trusen A: Clinical manifestations and diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised children. *Fair J Pediatr* 2002;161:563-574.

- Steinbach WJ: Pediatric aspergillosis: Disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:358-364.
- Steinbach WJ, Stevens DA: Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2003;37(Suppl 3):S157-S187.
- Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al: Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.
- Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ: Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD001108.

## Capítulo 235 ■ Histoplasmosis (*Histoplasma capsulatum*)

Andrea C.S. McCoy y Stephen C. Aronoff

**ETIOLOGÍA.** La histoplasmosis está producida por *Histoplasma capsulatum*, un hongo dimórfico que se encuentra en el ambiente como saprofito en su forma micelial (moho filamentoso) y en los tejidos como parásito levaduriforme.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La forma saprofítica se encuentra en el suelo de los estados del medio oeste de EE.UU., principalmente a lo largo de los ríos Ohio y Mississippi. Se han comunicado casos esporádicos en personas y animales en 31 de los 48 estados colindantes. En algunas zonas de Kentucky y Tennessee, casi el 90% de la población >20 años muestra resultados positivos de las pruebas cutáneas frente a la histoplasmina. *Histoplasma* es endémico en algunas zonas de las islas del Caribe y en América Central y Sudamérica, *H. capsulatum* prolifera en suelos ricos en nitratos, como áreas contaminadas por eyecciones de aves o madera en estado de putrefacción. Las aves portan, a menudo, las esporas en sus alas. Se han comunicado epidemias locales de histoplasmosis tras la aerosolización de microconidios en obras realizadas en áreas previamente ocupadas por estorninos, gallineros o madera cortada y podrida. A diferencia de las aves, los murciélagos se encuentran activamente infectados por *Histoplasma*. También se han comunicado episodios focales de histoplasmosis después de exposiciones intensas al guano de murciélagos en cuevas y a lo largo de puentes frecuentados por tales animales. La histoplasmosis no se transmite de persona a persona.

**ETIOLOGÍA.** La inhalación de microconidios (esporas fúngicas) es la fase inicial de la infección humana. Los conidios alcanzan los alveolos, germinan y proliferan como levaduras. Alternativamente, las esporas pueden permanecer en su forma micelial con la posibilidad de activación. La infección inicial es una bronconeumonía. A medida que evoluciona la lesión inicial, aparecen células gigantes, a lo que sigue la formación de granulomas y necrosis central. En el momento de la germinación de las esporas, las células levaduriformes alcanzan el sistema reticuloendotelial a través del sistema linfático pulmonar y los ganglios biliares. A la infección pulmonar primaria sigue típicamente la diseminación y la afectación esplénica. En huéspedes normales, se produce una respuesta inmunitaria aproximadamente a las 2 semanas. La lesión pulmonar primaria desaparece en 2-4 meses, aunque puede calcificarse, simulando un complejo de Ghon tuberculoso. Alternativamente, es posible observar calcificaciones «en perdigonazo» en pulmones y bazo. A diferencia de la tuberculosis, puede producirse una reinfección por *H. capsulatum*, lo que puede provocar respuestas exageradas del huésped en algunos casos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Existen 3 formas de histoplasmosis humana: la infección pulmonar aguda, la histoplasmosis pulmonar crónica, y la histoplasmosis diseminada progresiva. La histoplasmosis pulmonar aguda se produce como consecuencia de una primera exposición o una exposición recurrente del aparato respiratorio a los microconidios.

La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos. La sintomatología aparece con mayor frecuencia en niños de corta edad; en niños mayores, los síntomas son la consecuencia de grandes inóculos en espacios cerrados (p. ej., gallineros, cuevas) o de exposiciones prolongadas (p. ej., acampadas en terrenos contaminados, cortar madera en descomposición). La mediana del tiempo de incubación es de 14 días. Los pródromos son inespecíficos y consisten generalmente en síntomas parecidos a los de la gripe: cefalea, fiebre, dolor torácico, tos, y mialgias. La hepatoesplenomegalia tiene lugar con mayor frecuencia en bebés y niños de corta edad. Las infecciones sintomáticas pueden estar asociadas a dificultad respiratoria e hipoxia importantes, por lo que pueden requerir intubación, ventilación y tratamiento con esteroides. La enfermedad pulmonar aguda puede presentarse también como una enfermedad prolongada (10 días a 3 semanas), que cursa con pérdida de peso, disnea, fiebre elevada, astenia y cansancio. En el 10% de los pacientes, la infección se presenta como un cuadro similar a la sarcoidosis, incluyendo artritis o artralgia, eritema nodoso, queratoconjuntivitis, iridociclitis y pericarditis. La mayoría de los niños con enfermedad pulmonar aguda muestra radiografías de tórax normales. Quienes presentan síntomas muestran típicamente una bronconeumonía de aspecto parcheado; pueden presentar o no adenopatías hiliares. En niños de corta edad, las lesiones pulmonares pueden coalescer. Las calcificaciones focales o múltiples, en peridigono, se observan en pacientes convalecientes de infecciones pulmonares agudas.

Una respuesta exagerada del huésped frente a los antígenos fúngicos en el interior del parénquima pulmonar o en los ganglios hiliares da lugar a complicaciones torácicas en la histoplasmosis pulmonar aguda. Los **histoplasmosomas** son lesiones de origen parenquimatoso y generalmente asintomáticas. Estas lesiones con aspecto de fibroma son habitualmente solitarias y calcificadas en forma concéntrica. Aunque raramente, estas lesiones pueden producir una broncolitiasis asociada a expectoración de «piedras», sibilancias y hemoptisis. En regiones endémicas, estas lesiones pueden parecerse a tumores parenquimatosos y se diagnostican, ocasionalmente, tras la biopsia pulmonar. Los **granulomas mediastínicos** se forman cuando las adenopatías hiliares reactivas coalescen. Aunque generalmente son asintomáticos, los granulomas de gran tamaño pueden comprimir a las estructuras mediastínicas, produciendo síntomas de obstrucción esofágica, bronquial o de la vena cava. La extensión local y la necrosis pueden provocar pericarditis o derrame pleural. La **fibrosis inediastrínica** es una complicación rara de los granulomas mediastínicos, y representa una reacción fibrótica incontrolada desde los ganglios hiliares. Las estructuras mediastínicas se encuentran atrapadas por una masa fibrótica, dando lugar a sintomatología obstructiva. Se ha descrito la producción de síndrome de la vena superior, obstrucción de venas pulmonares con síndrome similar a la estenosis mitral, y obstrucción de la arteria pulmonar con insuficiencia cardíaca congestiva. La disfagia se asocia a la compresión esofágica, mientras que un síndrome compuesto por tos, sibilancias, hemoptisis y disnea acompaña a la obstrucción bronquial.

La histoplasmosis pulmonar crónica es una infección oportunista en pacientes adultos con enfisema centrolobular. Esta entidad es rara en niños.

La histoplasmosis diseminada progresiva supone el 10% de los casos de histoplasmosis y afecta a niños de corta edad e individuos **inmunocomprometidos**. La enfermedad diseminada infantil tiene lugar casi exclusivamente en niños >2 años y sigue a la infección pulmonar primaria. La fiebre es el signo más habitual, pudiéndose prolongar durante semanas o meses antes de que se diagnostique la enfermedad. La mayoría de los pacientes presenta hepatoesplenomegalia, anemia y trombocitopenia. Pueden presentar neumonía y pancytopenia. La mitad de los niños infectados muestra un déficit transitorio de células T y muchos de ellos, una hiperglobulinemia también de carácter transitorio. Aunque las radiografías de tórax son normales en más de la mitad de estos niños, con frecuencia pueden identificarse levaduras en médula ósea.

Aquellos niños inmunodeprimidos (enfermos de cáncer, receptores de trasplante de órganos o con infección por VIH) presentan un mayor riesgo de sufrir una histoplasmosis diseminada. En individuos no infectados por el VIH, la enfermedad diseminada se presenta con fiebre de origen desconocido, pérdida de peso, linfadenopatías y lesiones pulmonares intersticiales. La infección **extrapulmonar** es característica de la enfermedad diseminada, pudiendo incluir lesiones destructivas óseas,

úlceras orofaríngeas, enfermedad de Addison, meningitis, coriorretinitis multifocal, infección cutánea y endocarditis. Pueden observarse una elevación de los marcadores de función hepática y de la concentración sérica de enzima conversora de la angiotensina.

Una histoplasmosis diseminada en un individuo con infección por VIH es definitiva de SIDA. La enfermedad diseminada a menudo está precedida o seguida de otra infección oportunista en este grupo poblacional. Los individuos infectados por el VIH con riesgo más alto de contraer una histoplasmosis diseminada son aquellos con antecedentes de exposición a deposiciones de aves o guano de murciélagos, sin tratamiento antirretroviral previo y sin antecedentes de profilaxis antifúngica. En la mayoría de los pacientes se observa fiebre y pérdida de peso. En la mayoría también se desarrolla afección pulmonar; de forma menos constante puede aparecer hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, exantema y meningoencefalitis. Se ha identificado un síndrome parecido a la sepsis en un pequeño número de pacientes infectados por el VIH con histoplasmosis diseminada, caracterizado por rapidez de la aparición de shock, fallo multiorgánico y coagulopathy. Se ha publicado transmisión transplacentaria de *H. capsulatum* en madres inmunodeprimidas.

**DIAGNOSTICO.** El aislamiento de *H. capsulatum* mediante cultivos difiere según la forma de infección. En huéspedes normales con histoplasmosis pulmonar aguda, sintomática o no, raramente se obtienen cultivos de esputo que además pueden no ser positivos; los cultivos del lavado broncoalveolar tienen una rentabilidad diagnóstica un poco mayor que los esputos. Los hemocultivos son estériles en pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda, y los cultivos de cualquier localización son típicamente estériles en los pacientes con la variante sarcoide de la enfermedad. Pueden observarse levaduras histológicamente en tejidos de pacientes con formas complicadas de la enfermedad pulmonar aguda (histoplasmosis, granuloma mediastínico y fibrosis mediastínica). Los cultivos de esputo son positivos en el 60% de los adultos con histoplasmosis pulmonar crónica. Pueden encontrarse levaduras en sangre o médula ósea en >90% de los pacientes con histoplasmosis diseminada progresiva. La tinción de Wright de muestras de sangre periférica puede revelar elementos fúngicos dentro de los leucocitos. Aunque todavía no disponible de forma generalizada, la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa permitirá un diagnóstico más preciso y precoz.

La detección de antígeno polisacárido fúngico por radioinmunoanálisis es la técnica más asequible en pacientes con sospecha de histoplasmosis diseminada progresiva. En pacientes infectados por el VIH, así como en otros con riesgo de enfermedad diseminada, el antígeno asociado a histoplasma puede identificarse en suero u orina en >90% de los casos. Pueden resultar falsos positivos aquellos individuos con blastomycosis, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis. La detección antigénica mediante inmunoanálisis enzimático presenta una sensibilidad comparable y mejor especificidad, aunque su disponibilidad es limitada. La detección seriada de antígenos, en pacientes con enfermedad diseminada, es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento. El suero, la orina, y el líquido obtenido por lavado broncoalveolar de pacientes con infecciones pulmonares agudas o crónicas pueden mostrar resultados variables en cuanto a la detección del antígeno.

La seroconversión sigue siendo útil en el diagnóstico de la histoplasmosis pulmonar aguda, de sus complicaciones y de la enfermedad pulmonar crónica. Los anticuerpos frente a antígenos asociados a levaduras y micelios se miden clásicamente a través de fijación de complemento. Aunque se encuentran títulos > 1:8 en >80% de los pacientes con histoplasmosis, los títulos ≤ 1:32 son mucho más significativos para el diagnóstico de infección reciente. Con frecuencia, los títulos de anticuerpos en la fijación de complemento no son significativos en los estadios iniciales de la infección, y no llegan a ser positivos hasta las 4-6 semanas posteriores a la exposición. Los títulos de fijación de complemento pueden ser falsamente positivos en pacientes con otras micosis sistémicas, y falsamente negativos en pacientes inmunocomprometidos. La detección de anticuerpos por inmunodifusión es menos sensible pero más específica que la fijación de complemento, y se usa para confirmar aquellos títulos positivos de esta última técnica que sean dudosos. Las pruebas cutáneas son útiles sólo en estudios epidemiológicos, debido a que la reactividad cutánea dura toda la vida y la inyección intradérmica puede provocar una respuesta inmunitaria en individuos, por otro lado, seronegativos.



**TRATAMIENTO.** El tratamiento antifúngico no está justificado en personas con histoplasmosis pulmonar aguda asintomática o ligeramente sintomática. Debe considerarse el uso de itraconazol o de fluconazol oral en pacientes con infecciones pulmonares agudas que no mejoran clínicamente en 1 mes. En adultos, el itraconazol es superior al fluconazol para el tratamiento de la histoplasmosis. Aquellos individuos con histoplasmosis pulmonar primaria o reexposición y que se encuentren hipoxémicos o requieran ventilación asistida deben recibir anfotericina B (0,7 mg/kg/día) o un complejo lipídico de anfotericina B (3 mg/kg/día) hasta su mejoría; también se recomienda continuar el tratamiento con itraconazol oral durante un mínimo de 12 semanas. Los enfermos con síntomas obstructivos graves causados por afectación granulomatosa del mediastino pueden tratarse secuencialmente, primero con anfotericina B y posteriormente con itraconazol durante 6-12 meses. Los individuos con enfermedad mediastínica más leve pueden tratarse con itraconazol oral en solitario. Algunos expertos recomiendan que la cirugía se reserve para aquellos pacientes que no mejoran tras un mes de tratamiento intensivo con anfotericina B. La enfermedad de aspecto sarcoide, con o sin pericarditis, puede tratarse con antiinflamatorios no esteroideos.

La anfotericina B sigue siendo la piedra angular del tratamiento en niños de corta edad con histoplasmosis diseminada progresiva. En 1 estudio, el tratamiento secuencial con anfotericina B y ketoconazol oral durante 3 meses permitió la curación del 88% de los pacientes. De modo alternativo, la anfotericina B, o su complejo lipídico, puede ser administrada de forma aguda durante 4-6 semanas, seguida de itraconazol oral como tratamiento de mantenimiento durante 6-18 meses, dependiendo de la variación en el antígeno de *Histoplasma*. En general, el complejo lipídico de anfotericina B puede administrarse a los niños más graves que no toleran las preparaciones clásicas del fármaco.

Son comunes las recidivas en pacientes infectados por el VIH con histoplasmosis diseminada progresiva. En la actualidad se recomienda un tratamiento de inducción con anfotericina B (dosis total de 10-15 mg/kg; dosis total >500 mg en adultos) o complejos lipídicos de anfotericina B. Es necesario también un tratamiento de supresión, de por vida, con itraconazol diario (200 mg/día en adultos). En niños infectados por el VIH gravemente inmunocomprometidos y que viven en regiones endémicas, puede emplearse itraconazol (2-5 mg/kg cada 12-24 h) de forma profiláctica. Deben evitarse interacciones entre los azoles antifúngicos y los inhibidores de la proteasa.

- Adderson HE: Histoplasmosis in a pediatric oncology center. *J Pediatr* 2004;144:100-106.
- Adderson EE: Histoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:73-74.
- Bracca A, Tosello ML, Guardini JE, et al: Molecular detection of *Histoplasma capsulatum* var. *capsulatum* in human clinical samples. *J Clin Microbiol* 2003;41:1753-1755.
- Goodwin RA, Lloyd JE, Des Prez R: Histoplasmosis in normal hosts. *Medicine* 1981;60:231-266.
- Guedes HL, Guimaraes AJ, Muniz Mde M, et al: PCR assay for identification of *blastoplasma capsulatum* based on the nucleotide sequence of the M antigen. *J Clin Microbiol* 2003;41:535-539.
- Hajjeh RA, Pappas PG, Henderson H, et al: Multicenter case-control study of risk factors for histoplasmosis in HIV infected persons. *HIV/AIDS* 2001;32:t2L5-1220.
- Moehrer S, Wheat LJ: Treatment of histoplasmosis. *Semin Respir Infect* 2001;16:14-1.
- Odio CM, Navarrete M, Cardo JM, et al: Disseminated histoplasmosis in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1065-1068.
- Tobon AM, Franco L, Espinal D, et al: Disseminated histoplasmosis in children: The role of itraconazole therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:t002-1008.
- Walsh TJ, Schell NL, Arndt C, et al: Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:702-708.
- Wheat J, Hafner R, Wulfsohn M, et al: Prevention of relapse of histoplasmosis with itraconazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID Clinical Trials and Mycoses Study Group Collaborators. *Ann Intern Med* 1993;118:610-616.
- Wheat LJ, Kauffman CA: Histoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:1-19.

Whitt SP, Koch GA, Fender B, et al: Histoplasmosis in pregnancy: Case series and report of transplacental transmission. *Arch Intern Med* 2004;164:454-458.

Woods JP, Heinecke EL, Leuke JW, et al: Pathogenesis of *Histoplasma capsulatum* infection. *Semin Respir Infect* 2001;16:91-101.

## Capítulo 236 ■ Blastomycosis

(*Blastomyces dermatitidis*)

David M. Fleece y Stephen C. Aronoff

**ETIOLOGÍA.** La blastomycosis es una enfermedad fúngica poco frecuente producida por *Blastomyces dermatitidis*, un hongo dimórfico térmico que existe en forma micelial (moho) en la naturaleza y como célula levaduriforme de pared gruesa en los tejidos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La blastomycosis es rara en niños; los <15 años constituyen el 2-10% de los casos declarados. En la mayoría de los casos se trata de infecciones esporádicas en regiones endémicas. La blastomycosis se observa principalmente en Norteamérica, y se ha detectado también ocasionalmente en África, India, Oriente Próximo, Centroamérica y Sudamérica. El microorganismo se encuentra a lo largo de los estados del medio oeste, centro-sur y sudeste de EE.UU., especialmente en los valles de los ríos Ohio y Mississippi, así como en la región de los Grandes Lagos. Aunque es difícil aislarlo en muestras del suelo, se ha aislado *B. dermatitidis* a partir de terrenos ricos en material orgánico, especialmente cerca de vías fluviales de áreas endémicas. Son poco frecuentes las epidemias, pero se han descrito en relación a excavaciones en terrenos contaminados de áreas endémicas. Las personas de regiones endémicas que permanecen durante largo tiempo en zonas boscosas, como cazadores o trabajadores forestales, presentan el mayor riesgo de infección.

**ETIOLOGÍA.** La etiopatogenia de la blastomycosis es similar a la de la histoplasmosis. El sitio primario de la infección son los pulmones. La inhalación de las esporas supone la inoculación alveolar y la germinación de levaduriformes. Aunque los macrófagos pulmonares eliminan a la mayor parte de las esporas antes de la infección, las supervivientes provocan una neumonitis y pueden diseminarse por vía flemática. La respuesta inmunitaria a la infección consiste en la migración de neutrófilos y macrófagos hacia los tejidos infectos. La respuesta resultante «piogranulomatosa», asociada a necrosis y la subsiguiente fibrosis, es característica de la enfermedad.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El espectro clínico de la blastomycosis humana es diverso, variando desde la infección asintomática a la enfermedad aguda, crónica, o diseminada. La ausencia de pruebas diagnósticas baratas y fiables impide identificar la infección en la mayoría de los pacientes asintomáticos. Al comienzo, los síntomas pueden ser inespecíficos, como pérdida de peso, fiebre inexplicable, sudoración nocturna y malestar general.

La forma más habitual de blastomycosis sintomática, tanto en adultos como en niños, es la **neumonía aguda**. La sintomatología incluye un inicio agudo con fiebre, escalofríos y tos productiva, a veces con hemoptisis. Los signos radiológicos más frecuentes son la consolidación inespecífica lobar y segmentaria, por lo que puede ser confundida con otras infecciones pulmonares agudas como la tuberculosis y otras infecciones bacterianas. Se ha descrito una neumonía aguda asociada a enfermedad pulmonar difusa y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en adultos inmunocompetentes.

La **neumonía crónica** se caracteriza por pérdida de peso a lo largo de varios meses, tos, sudoración nocturna y dolor torácico. Es típico que la fiebre sea de bajo grado, y puede aparecer hemoptisis. En pacientes con

neumonía crónica es más probable encontrar lesiones con aspecto de masa en la radiografía de tórax, aunque pueden observarse patrones miliares difusos. Una complicación poco frecuente de esta forma de infección es la enfermedad cavitaria.

La enfermedad extrapulmonar o diseminada va precedida a menudo por síntomas pulmonares. La diseminación puede alcanzar prácticamente a cualquier órgano, pero los sitios más habituales son la piel, hueso, sistema nervioso central y aparato genitourinario. La afección cutánea sigue a la inoculación hematógena o directa en el tejido subcutáneo, presentándose como lesiones verrucosas o ulcerativas. El 25-50% de los pacientes con infecciones extrapulmonares presenta osteomielitis. Las localizaciones más frecuentes son los huesos largos, cráneo, vértebras y costillas, aunque prácticamente cualquier hueso puede verse involucrado. La infección del sistema nervioso central tiene lugar en el 10% de los pacientes con infecciones extrapulmonares, y se caracteriza por abscesos intracraneales o, raramente, por meningitis. Los varones pueden presentar prostatitis y orquitis, aunque son infrecuentes. La enfermedad endometrial es de transmisión sexual. La blastomicosis laríngea sigue, generalmente, a una infección primaria en las vías respiratorias altas y se presenta como una masa laríngea. Pueden formarse abscesos fúngicos en cualquier ubicación, incluyendo el corazón y estructuras circundantes, la órbita y los senos.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico definitivo de blastomicosis requiere la demostración de *B. dermatitidis* en fluidos corporales o en muestras tisulares por tinción o cultivo. Un reciente avance diagnóstico ha sido la utilización de sondas específicas de ácidos nucleicos para diferenciar *B. dermatitidis* de otros hongos morfológicamente similares en las muestras cultivadas. El diagnóstico serológico puede utilizarse en situaciones clínicas con incertidumbre diagnóstica o cuando sea difícil obtener material para cultivo. Aunque los estudios serológicos realizados mediante fijación de complemento o inmunodifusión se han visto históricamente complicados por la elevada tasa de reacciones cruzadas, las nuevas pruebas comerciales han demostrado una mayor especificidad. Las pruebas serológicas pueden utilizarse para apoyar a otros datos diagnósticos, pero no deben emplearse para excluir la infección o para iniciar el tratamiento. Las pruebas cutáneas no son fiables, puesto que la reactividad disminuye con el tiempo a un ritmo impredecible.

**TRATAMIENTO.** La neumonía no complicada puede remitir espontáneamente, y algunos pacientes pueden ser monitorizados sin tratamiento. Antes de decidir no instaurar un tratamiento, debe realizarse una completa evaluación de los enfermos para descartar la afección extrapulmonar. Los pacientes inmunocomprometidos y aquellos con enfermedad pulmonar progresiva, enfermedad diseminada o del sistema nervioso central requieren tratamiento. Los regímenes terapéuticos específicos están basados en la localización, gravedad y estado inmunológico del paciente. En adultos con infección pulmonar leve o moderada aislada, se recomienda el tratamiento con itraconazol (200-400 mg/día) o fluconazol (400-800 mg/día) durante >6 meses. Ha resultado eficaz la administración de itraconazol (5-7 mg/kg/día) en un número reducido de niños con infecciones sin riesgo vital. La anfotericina B (dosis total acumulativa: 1,5-2,5 g en adultos y >30 mg/kg en niños) sigue siendo el fármaco de elección frente a infecciones con riesgo vital, diseminadas, y del sistema nervioso central, tanto en adultos como en niños, especialmente en los inmunodeprimidos y las embarazadas con blastomicosis. Los individuos inmunodeprimidos, especialmente los enfermos de SIDA, pueden necesitar tratamiento supresor crónico tras la finalización de un primer ciclo de anfotericina B. En algunos casos seleccionados de enfermedad pulmonar o extrapulmonar en personas inmunocompetentes, el tratamiento inicial con anfotericina B puede continuarse con itraconazol o fluconazol una vez que el paciente se encuentre estabilizado. Los datos disponibles sobre tratamiento con complejos lipídicos de anfotericina B en niños con blastomicosis son muy limitados. No se dispone de datos sobre la utilización de caspofungina, sola o en combinación con anfotericina, para el tratamiento de la blastomicosis en la infancia. El papel de la cirugía en el tratamiento de la blastomicosis es limitado.

Chapman SW, Bradsher RW, Campbell GD, et al: Practice guidelines for the management of patients with blastomycosis. *Clin Infect Dis* 2000;30: 679-683.

Lemos LL, Guo M, Baliga M: Blastomycosis: Organ involvement and etiologic diagnosis. A review of 123 patients from Mississippi. *Ann Diagn Pathol* 2000;4:391-406.

Morris SK, Brophy J, Richardson SE, et al: Blastomycosis in Ontario, 1994-2003. *Emerg Infect Dis* 2006;12:274-279.

Rose NR, Hamilton RG, Detrick B (editors): *Manual of Clinical Laboratory Immunology*, 6th ed. Washington, DC, ASM Press, 2002, pp 563-564.

Schutze GE, Hickerson SL, Fortin EM, et al: Blastomycosis in children. *Clin Infect Dis* 1996;22:496-502.

Wily JM, Seibel NL, Walsh TJ: Efficacy and safety of amphotericin B lipid complex in 548 children and adolescents with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:167-174.

## Capítulo 237 ■ Coccidioidomicosis (*Coccidioides*) Demosthenes Pappagianis

**ETIOLOGÍA.** La coccidioidomicosis (fiebre del Valle, fiebre de San Joaquín, reumatismo del desierto, granuloma coccidioidal) es una enfermedad causada por el hongo *Coccidioides immitis*, el cual se encuentra en el suelo. *C. immitis* muestra dimorfismo, presentándose como formas miceliales filamentosas (moho) en la naturaleza y en cultivos ordinarios de laboratorio y como esférulas con endosporas en los tejidos humanos, bajo la influencia de la temperatura corporal, de los leucocitos, de un CO<sub>2</sub> elevado y de surfactantes, como esférulas endoesporulantes en tejidos humanos. Para los aislamientos no californianos se ha propuesto recientemente una 2.ª especie: *Coccidioides posadasii*. Estas 2 especies no parecen diferir en lo que se refiere a su patogenicidad o a su tratamiento.

**EPIDEMIOLOGÍA.** *Coccidioides* se concentra generalmente en zonas áridas del hemisferio occidental, incluyendo California, Arizona, Texas, parte de Nevada y Utah (incluyendo el Dinosaur National Monument) en EE.UU.; México, América Central y Sudamérica (incluyendo Brasil). La enfermedad se produce habitualmente entre los que residen durante un tiempo prolongado en esas zonas, humanos, ganado vacuno, ovejas, perros, roedores salvajes y otros animales, aunque incluso los visitantes pueden desarrollar la enfermedad, la cual puede no entrar en el diagnóstico diferencial cuando regresan a zonas no endémicas. La incidencia de la enfermedad se ve afectada por numerosos factores ambientales. Generalmente la recuperación confiere inmunidad permanente. Su patogenicidad como organismo transmitido por el aire ha llevado a la inclusión de *Coccidioides* spp. en la lista de agentes específicos de bioterrorismo (v. cap. 711).

**PATOGENIA.** Los diminutos artroconidios de la fase saprofitica micelial de *C. immitis* transportados por el aire son inhalados o, raramente, entran en el huésped a través de heridas en la piel. Su forma se redondea en el huésped, transformándose en esférulas, las cuales desarrollan endosporas. La liberación de endosporas da lugar a la formación de nuevas esférulas y endosporas, las cuales se diseminan dentro del propio huésped, pero no a nuevos huéspedes. *C. immitis* es capaz de vivir en cavidades pulmonares, tanto en su forma micelial como de esférula. Se ha documentado la transmisión de persona a persona únicamente a través del trasplante de órganos de un individuo infectado o, en raras ocasiones, de la madre al feto o al recién nacido. Los artroconidios presentes en la naturaleza y en la superficie de los cultivos son altamente infecciosos. Aunque es innecesario aislar al paciente, deben tomarse precauciones ante la presencia de apósitos o escayolas sobre heridas abiertas, con\* el fin de prevenir el desarrollo de artroconidios infecciosos, lo cual tarda 4-5 días en superficies de cultivos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La infección en el ser humano tiene 3 variantes (fig. 237-1): I) una infección primaria benigna y autolimitada

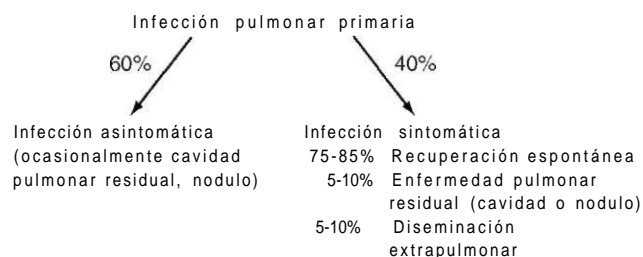


Figura 237-1. Historia natural de la coccidioidomicosis.

(el 60% de las personas infectadas no presenta manifestaciones clínicas), 2) lesiones pulmonares residuales, y 3) una enfermedad rara, diseminada y a veces fatal. La enfermedad tiende a ser más leve en la infancia; sin embargo, en niños que requieren atención médica, la diseminación hacia huesos y meninges es común y se acerca a la incidencia que tienen tales complicaciones en el adulto. La tasa de coccidioidomicosis laríngea es proporcionalmente mayor en la infancia, aunque se trata de una patología rara.

**Coccidioidomicosis primaria.** El período de incubación oscila entre 1-4 semanas, con una media de 10-16 días. Los síntomas son parecidos a los de la gripe; el inicio puede ser insidioso o abrupto, con malestar general, escalofríos y fiebre. Es frecuente el dolor torácico, variando desde una mera sensación de opresión hasta un dolor insoportable. Son frecuentes la sudoración nocturna y la anorexia. En ocasiones, aparece tos seca persistente y dolor de garganta. También pueden existir cefalea y dolor de espalda.

Puede aparecer un eritema macular generalizado, fino y evanescente o una erupción urticarial a lo largo del primer día, aproximadamente, y puede que se observe sólo en las ingles. Se ha observado, aunque es rara, una erupción variceliforme. Con mayor frecuencia se observa un eritema nodoso tibial, con o sin eritema multiforme, generalmente cuando la sensibilidad a la coccidioidina es máxima, a los 3-21 días del inicio de la sintomatología. Estos exantemas iniciales no contienen al microorganismo, sino que pueden deberse a la hipersensibilidad al antígeno coccidioidal. Sin embargo pueden aparecer lesiones cutáneas en personas, por otro lado, asintomáticas. De forma concomitante, pueden observarse artritis y conjuntivitis llictenular.

La auscultación pulmonar puede ser anodina, incluso aunque las radiografías revelen una consolidación extensa. Puede detectarse una disminución del murmullo vesicular, roce o estertores finos. Ocasionalmente aparecen derrames pleurales que pueden comprometer el estado respiratorio, incluso sin ser precedidos por síntomas respiratorios. En ocasiones, estos pacientes pueden presentar insuficiencia respiratoria aguda. La llamativa linfadenopatía hilar y mediastínica de la coccidioidomicosis (fig. 237-2) puede remedar otros trastornos primarios como linfomas o sarcoidosis.

**Coccidioidomicosis pulmonar residual.** La coccidioidomicosis pulmonar aguda y crónica presenta manifestaciones muy variadas. Puede desarrollarse una cavidad transitoria en un área de consolidación durante la infección primaria. Más frecuentemente, tras un período de duración variable se puede formar una cavidad persistente, más a menudo en pacientes con diabetes mellitus. A menudo no hay sintomatología y el diagnóstico se basa en las pruebas radiológicas. En ocasiones se observa una hemoptisis leve o moderada, que puede recurrir y ser alarmante. Puede ocurrir una hemorragia fatal, aunque es infrecuente. Es rara la diseminación de hongos desde cavidades hasta otras zonas. A veces los «granulomas» son persistentes. No son nocivos, pero es difícil diferenciarlos de una tuberculosis o neoplasias. Aunque infrecuente, puede observarse una enfermedad pulmonar fibrocavitaria progresiva crónica.

**Coccidioidomicosis progresiva o diseminada (granuloma coccidioidal).** En determinadas personas la infección coccidioidal no está localizada. La diseminación es rara y ocurre principalmente en varones, especialmente filipinos, otros asiáticos y afroamericanos. Tiene lugar durante los 6 meses posteriores a la enfermedad inicial, a menudo sin solución de continuidad y muestra una evolución análoga a la de la tuber-

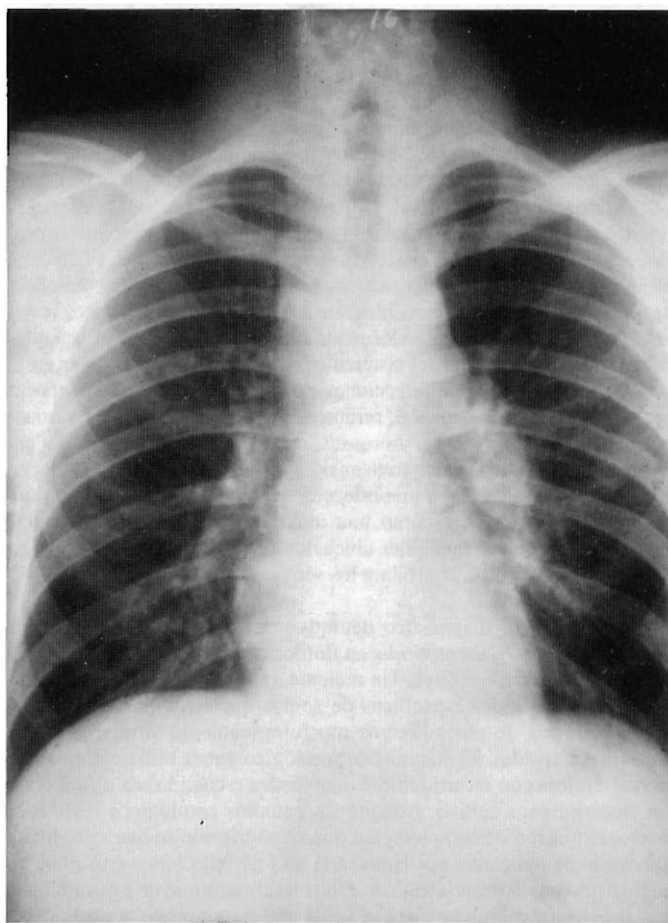


Figura 237-2. Radiografía de tórax de un varón de 19 años con coccidioidomicosis primaria aguda. Se observa linfadenopatía hilar prominente y ensanchamiento mediastínico.

culosis primaria progresiva. Determinados factores innatos y adquiridos aumentan el riesgo de diseminación extrapulmonar (tabla 237-1). Pueden observarse lesiones cutáneas o subcutáneas, así como abscesos óseos fríos. La infección del sistema nervioso central puede adoptar numerosas formas, como leptomeningitis, ventriculitis y endodermitis, vasculitis cerebral o meníngea, absceso cerebral, o siringomielia. La meningitis es la más grave de estas formas diseminadas y es clínicamente similar a la meningitis tuberculosa. La diseminación miliar y peritonitis pueden distinguirse de la tuberculosis únicamente identificando al agente etiológico, aunque la peritonitis coccidioidal puede presentarse como una enfermedad muy leve. La tasa de mortalidad de una meningitis sin tratamiento es prácticamente del 100%, pero es variable en otras formas de coccidioidomicosis diseminada.

**DIAGNOSTICO.** La infección puede confirmarse mediante biopsias o en el momento de la autopsia. Con frecuencia, en la infección primaria el esputo es escaso; puede ser útil realizar un lavado broncoalveo-

TABLA 237-1. Factores de riesgo para la diseminación extrapulmonar de la coccidioidomicosis

| INNATOS                                    | ADQUIRIDOS                      |
|--|---------------------------------|
| Genéticos                                  | Linfoma                         |
| Filipinos, otros asiáticos, afroamericanos | SIDA                            |
| Sangre del grupo B                         | Inmunodepresión                 |
| Alelo HLA clase II DRB1*1301               | Diabetes mellitus               |
|  | Embarazo                        |
|  | Edad (con proceso concomitante) |

lar o un aspirado gástrico, especialmente en niños. El diagnóstico se confirma mediante la detección de las características esférulas con endosporas. También son pruebas diagnósticas el aislamiento del hongo en los cultivos y la confirmación mediante sondas de ADN, pruebas de exoantígenos o inoculación a animales de laboratorio. *Los cultivos son especialmente peligrosos y requieren tomar precauciones especiales.*

La velocidad de sedimentación globular está a menudo elevada, y ayuda a evaluar el estado clínico. Es frecuente la eosinofilia, proporcionalmente mayor en pacientes con infección grave.

Los hallazgos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) en la meningitis coccidioidal son similares a los de la meningitis tuberculosa (v. cap. 212). Puede observarse una pleocitosis eosinofílica, y en raras ocasiones, se ha descrito a los leucocitos del LCR como células «malignas». Debe realizarse una punción lumbar a todo paciente con coccidioidomicosis diseminada o progresiva para estudiar el LCR. La tuberculosis puede confundirse con una coccidioidomicosis concomitante.

**Pruebas cutáneas.** Durante muchos años, no se ha dispuesto en EE.UU. de reactivo para pruebas cutáneas frente a *Coccidioides*. Históricamente, ese reactivo se ha venido utilizando por vía intradérmica para detectar coccidioidomicosis reciente o antigua.

**Serología.** En la coccidioidomicosis precoz sintomática se detectan anticuerpos del tipo inmunoglobulina M (IgM) y fijadores de complemento (FC), habitualmente anticuerpos del tipo IgG, que pueden persistir en los pacientes con enfermedad diseminada. Los títulos más elevados (>1:16) de anticuerpos FC van asociados generalmente a infecciones más graves. En raras ocasiones, las pruebas serológicas pueden ser negativas en pacientes con coccidioidomicosis activa, especialmente si se trata de enfermos inmunodeprimidos.

Los anticuerpos IgG transferidos desde la madre por vía placentaria son detectables por FC en sangre del cordón y se hacen indetectables antes de los 6 meses de edad. En algunos neonatos sin enfermedad, hijos de madres con coccidioidomicosis, se han detectado anticuerpos IgM anti-*Coccidioides*.

La presencia de anticuerpos frente a *C. immitis* en el LCR, detectables en el 95% de los pacientes con meningitis, es generalmente diagnóstica, aunque ocasionalmente se observa en pacientes con lesiones yuxtadurales coccidioidales. En ausencia de meningitis, pueden detectarse anticuerpos FC (IgG) por inmunodifusión o por enzoinmunoanálisis. Los anticuerpos por FC pueden detectarse en el LCR cisternal y lumbar, sin embargo pueden estar ausentes en el LCR ventricular.

**Radiología.** Durante la infección primaria, las radiografías de tórax pueden no revelar cambios pulmonares. Pueden observarse pequeñas opacidades pulmonares, únicas o múltiples, de bordes bien definidos o de aspecto algodinoso, o bien áreas de consolidación extensa. Es frecuente la linfadenopatía hiliar (v. fig. 237-2). Las lesiones miliares o reticulonodulares son de mal pronóstico. Las cavidades pulmonares (fig. 237-3), menos frecuentes en niños que en adultos, tienden a presentar una doble pared. Los derrames pleurales varían en su extensión. Las lesiones óseas suelen ser líticas y muestran una predilección por el hueso esponjoso, pudiendo ser únicas o múltiples.

**TRATAMIENTO.** Debido a que la mayoría de las infecciones coccidioidales primarias remiten espontáneamente a lo largo de un período de tiempo variable, históricamente han recibido un tratamiento conservador. La actividad del paciente y las medidas sintomáticas quedaban restringidas hasta que los signos clínicos y los hallazgos de laboratorio mostraban mejoría. Con la llegada de los relativamente benignos azoles orales, a menudo los médicos inician el tratamiento tan pronto como se sospecha o confirma una coccidioidomicosis. Existen escasas evidencias de que dicho tratamiento en la coccidioidomicosis primaria acelere la recuperación o disminuya el riesgo de diseminación extrapulmonar o de lesiones residuales pulmonares (cavidad o nódulo solitario).

La quimioterapia antifúngica está indicada en pacientes con alto riesgo de padecer una coccidioidomicosis grave y en quienes se ha diagnosticado una diseminación metapulmonar. Los agentes disponibles en la actualidad incluyen al fluconazol oral e intravenoso, itraconazol y voriconazol, ketoconazol oral, así como anfotericina B (parenteral), tanto el desoxicolato como las formulaciones de complejos lipídicos. Debe administrarse anfotericina B (hasta 1 mg/kg/día) en pa-

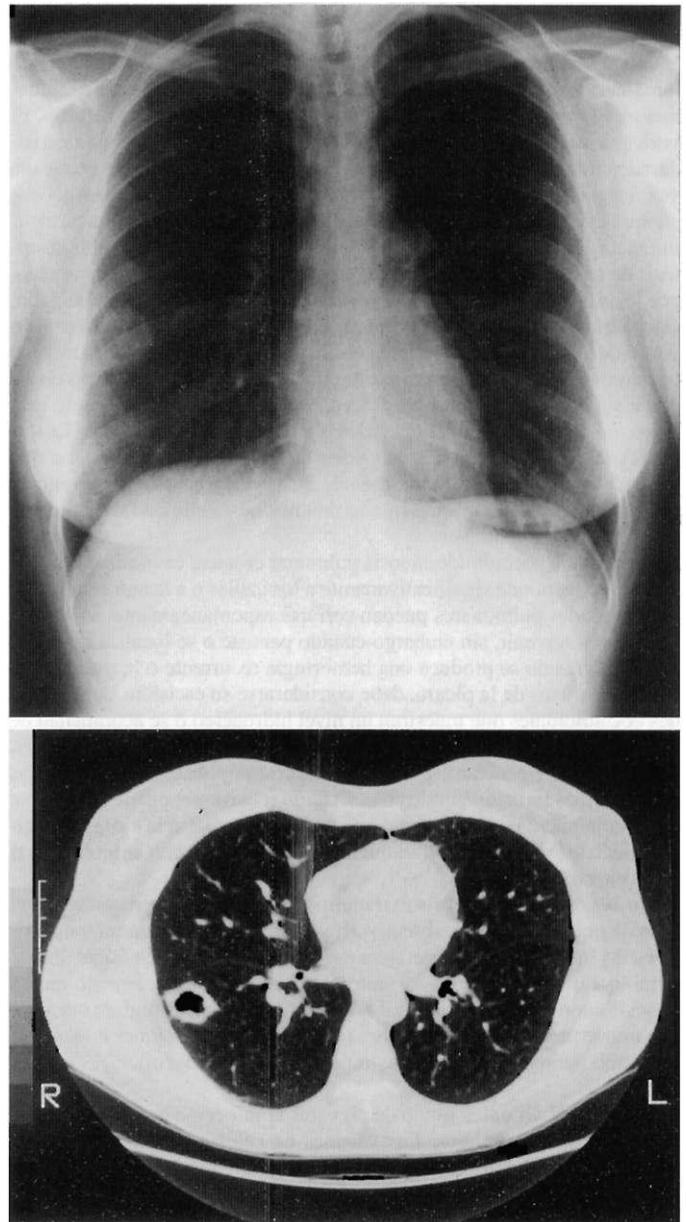


Figura 237-3. *Imagen superior*, radiografía de tórax con lesión cavitaria crónica en el pulmón derecho de una mujer con coccidioidomicosis. *Imagen inferior*, TC en la que se observa la misma cavidad del pulmón derecho.

cientes con coccidioidomicosis de progresión rápida. Las fórmulas de complejos lipídicos de anfotericina B (5 mg/kg/día) están recomendadas para pacientes con función renal comprometida (incluyendo la duplicación de la creatinina sérica por tratamiento con desoxicolato de anfotericina B), para quienes reciben otro tratamiento nefrotóxico o para aquellos que son intolerantes al desoxicolato de anfotericina B. Una vez se ha alcanzado la dosis total diaria, puede seguirse administrando en días alternos o 2-3 veces a la semana para minimizar la toxicidad renal.

El desoxicolato de anfotericina B sistémico no atraviesa la barrera hematoencefálica en cantidades terapéuticas frente a *C. immitis*, aunque puede enmascarar la presencia de una meningitis. La administración intratecal (cisternal o lumbar) o intraventricular de anfotericina B ha constituido previamente la base del tratamiento de la meningitis coccidioidal hasta la llegada de los antifúngicos azólicos. El fluconazol, el itraconazol, y el voriconazol han demostrado ser eficaces en el tratamiento de dicha enfermedad, aunque puede ser necesario un tratamiento de por vida.



Tanto el ketoconazol (3-10 mg/kg/día), como el fluconazol (3-12 mg/kg/día) o el itraconazol (3-6 mg/kg/día) orales han demostrado su eficacia en el tratamiento de la coccidioidomicosis diseminada fuera del sistema nervioso central, siempre que no sea extensa ni progrese rápidamente. El tratamiento de la meningitis puede requerir dosis más altas. El voriconazol ha sido eficaz en algunos enfermos que habían sido considerados fracasos del tratamiento con fluconazol. Los azoles se usan cada vez más en niños y adultos en el tratamiento de la coccidioidomicosis, aunque la información acerca de sus efectos adversos en la infancia es limitada. El ketoconazol puede causar disfunción hepática e inhibir la síntesis de testosterona en adultos. El fluconazol se excreta principalmente por los riñones, mientras que el itraconazol se metaboliza en el hígado; estos fármacos no afectan significativamente la síntesis de testosterona o corticoides. Aunque la experiencia es limitada, la coccidioidomicosis en pacientes embarazadas debe tratarse con anfotericina B, la cual no posee efectos adversos evidentes en el feto. Mientras no se disponga de más datos, no deberán administrarse azoles a pacientes embarazadas. La duración del tratamiento con azoles no se ha definido con claridad, así que debe determinarse individualmente. Se han observado recurrencias en pacientes que habían presentado una respuesta clínica favorable tras >1 año de tratamiento.

**Cirugía.** La coccidioidomicosis pulmonar crónica, cavitaria o fibrocavitaria, no responde significativamente a los azoles o a la anfotericina B. Las cavidades pulmonares pueden cerrarse espontáneamente, así que es mejor no intervenir, sin embargo cuando persiste o se localiza en la periferia, o cuando se produce una hemorragia recurrente o la rotura de la cavidad a través de la pleura, debe considerarse su escisión. Las cavidades coccidioidales que muestran un nivel hidroaéreo o se acompañan de fiebre, o hemoptisis deben tratarse inicialmente con antibacterianos. Aunque poco frecuentes, pueden aparecer complicaciones quirúrgicas como fístulas broncopleurales o cavilación recurrente; puede producirse una diseminación, aunque es rara. Cuando es necesaria la cirugía torácica, puede ser adecuado el tratamiento perioperatorio con anfotericina B intravenosa.

En la coccidioidomicosis extrapulmonar localizada se recomienda el drenaje quirúrgico de los abscesos fríos, la retirada de las membranas sinoviales infectadas y el tiretaje o escisión de las lesiones óseas. Puede administrarse anfotericina B tanto local como sistémicamente en las coccidioidomicosis articulares. La limitada experiencia sugiere que pueden usarse prótesis articulares para reemplazar articulaciones infectadas, al mismo tiempo que se administran antifúngicos (triazol).

**PREVENCIÓN.** El único modo de prevenir la infección es evitar la exposición a los artroconidios. Las vacunas de células enteras muertas no previenen la coccidioidomicosis en el ser humano. Algunas vacunas subcelulares han sido protectoras frente a coccidioidomicosis experimental.

Arsuru Kb, Johnson R, Penrose J, et al: Neuroirruimg as a guide to predict outcomes for patients with coccidioid meningitis. *Clin Infect Dis* 2005;40:624-627.

Bickel KD, Press BH, Hovey LM: Successful treatment of coccidioidomycosis osteomyelitis in an infant. *Ann Plast Surg* 1993;30:462-465.

Cortex KJ, Walsh TJ, Bennett J: Successful treatment of coccidioid meningitis with voriconazole. *Clin Infect Dis* 2003;36:1619-1622.

Crum NF, Lederman F.R, Stafford CM, et al: Coccidioidomycosis. A description survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies. *Medicine* 2004;83:149-175.

Heron I.D, Kissel P, Smilovitz D: Treatment of coccidioid spinal infection: Experience in 16 cases. *J Spinal Disord* 1997;10:215-222.

Linsangan EC, Ross EA: *Coccidioides immitis* infection of the neonate: Two routes of infection. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:171-173.

Pappagianis D: Serologic studies in coccidioidomycosis. *Semin Respir Infect* 2001;16:242-250.

Richardson V, Valenciano-Vega JI, Valenzuela-F. spinoza A: Bronchoesophageal fistulas secondary to coccidioidomycosis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:159-161.

Wright PW, Pappagianis D, Wilson M, et al: Donor-related coccidioidomycosis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2003;37:1265-1269.

## Capítulo 238 ■ *Paracoccidioides brasiliensis* Andrea C.S. McCoy y Stephen C. Aronoff

**ETIOLOGÍA.** La paracoccidioidomicosis (blastomicosis sudamericana o brasileña, enfermedad de Lutz-Splendore-Almeida) es una infrecuente micosis endémica de Sudamérica, con algunos casos declarados también en América Central y en México. El agente etiológico, *Paracoccidioides brasiliensis*, es un hongo dimórfico térmico que se presenta en forma micelial (moho) en el ambiente y como levadura en los tejidos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** *P. brasiliensis* está presente únicamente en América Central y del Sur. Los brotes endémicos tienen lugar principalmente en las pluviselvas tropicales de Brasil, con algunos casos esparcidos por Argentina, Colombia y Venezuela. Existe un aumento de la incidencia en zonas con elevadas altitud, humedad y precipitaciones, donde se cultivan el café y el tabaco. El armadillo parece ser un reservorio natural de *P. brasiliensis*. La vía infecciosa más frecuente es la inhalación de conidios. En general, no se cree que la enfermedad sea contagiosa y no se ha confirmado que se transmita de persona a persona. La paracoccidioidomicosis es más frecuente en varones tras la pubertad, a causa del papel que desempeñan los estrógenos evitando la transición de los conidios a la forma levaduriforme.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Existen 2 formas de enfermedad. La forma aguda es rara, y ocurre casi exclusivamente en niños y personas con alteración de su inmunidad, y ataca al sistema reticuloendotelial. La sintomatología pulmonar puede estar ausente, aunque las radiografías de tórax a menudo muestran radiopacidades desiguales, confluentes o nodulares. Típicamente el inicio es agudo, con fiebre, malestar general, pérdida de peso, linfadenopatías, y distensión abdominal por linfadenopatías intraabdominales. La hepatomegalia y la esplenomegalia aparecen de forma casi constante. En los niños se han descrito lesiones óseas localizadas que pueden progresar a enfermedad sistémica. También pueden presentar osteomielitis multifocal, artritis y derrame pericárdico en múltiples localizaciones. Entre los hallazgos inespecíficos de laboratorio se encuentra anemia, eosinofilia, e hipergammaglobulinemia. La paracoccidioidomicosis aguda tiene una tasa de mortalidad del 25%.

Los adultos desarrollan una enfermedad crónica progresiva, que se presenta con un cuadro inicial con síntomas similares a la gripe, fiebre y pérdida de peso. La infección pulmonar desarrolla disnea, tos, dolor torácico y hemoptisis. La exploración física proporciona escasos hallazgos, mientras que las radiografías pueden mostrar infiltrados de un tamaño desproporcionado para la leve sintomatología clínica. La mucositis que afecta a la cavidad oral y sus estructuras, así como a las fosas nasales, puede manifestarse con dolor localizado, cambios en la voz o disfagia. Las lesiones pueden extenderse más allá de la cavidad oral, hacia la piel. También pueden tener lugar una linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y afectación suprarrenal que evoluciona a enfermedad de Addison. Tanto la meningoencefalitis como los granulomas del sistema nervioso central pueden estar presentes al inicio o aparecer como síntomas secundarios. Los adultos con amplia exposición al suelo, como los granjeros, tienen mayor probabilidad de desarrollar la forma crónica de la enfermedad.

**DIAGNÓSTICO.** La identificación del hongo en una preparación directa en fresco (con hidróxido potásico) del esputo, de exudados o de pus apoya el diagnóstico en muchos casos. El examen histopatológico de muestras de biopsia mediante tinciones fúngicas especiales es también diagnóstico. El cultivo del hongo en agar Sabouraud-dextrosa o en agar extracto de levadura confirma el diagnóstico. Pueden identificarse anticuerpos frente a *P. brasiliensis* en la mayoría de los pacientes. Los títulos de anticuerpos séricos y la respuesta proliferativa de los linfocitos frente a los antígenos fúngicos son útiles para monitorizar la respuesta al tratamiento. Cuando se detecta por inmunodifusión, la glucoproteína de 43.000 kd (gp43) está presente en el suero de >90% de los enfermos con paracoccidioidomicosis, y en el 100% de los casos cuando se utiliza in-

munoelelroltransferencia. Entre los métodos diagnósticos más recientes que probablemente serán muy útiles en el futuro se incluyen la reacción en cadena de la polimerasa y el EIA de captura para detectar inmunoglobulinas E específicas en el suero del enfermo. Las pruebas cutáneas con paracoccidioidina no son fiables ya que 1/3 de los enfermos con enfermedad activa no presenta positividad.

**TRATAMIENTO.** El itraconazol oral (50-400 mg/día) durante 6 meses es el tratamiento de elección de la paracoccidioidomycosis. También se ha empleado fluconazol, pero se requieren dosis más altas (600 mg/día, o más), y períodos de tratamiento más prolongados. Terbinafina, una aflamina, presenta una potente actividad in vitro frente a *P. brasiliensis* y se ha utilizado con éxito para el tratamiento de la paracoccidioidomycosis que no ha respondido a trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ). Se recomienda administrar anfotericina B (dosis total de 3-6 g en adultos) en casos de enfermedad diseminada cuando hayan fracasado otras medidas terapéuticas. De forma histórica ha venido utilizándose el tratamiento con sulfonamidas, incluyendo sulfadiazina, TMP-SMZ y dapsona, que generalmente tienen un precio más bajo que los nuevos azoles y las alilaminas. La principal desventaja es que el ciclo de tratamiento es muy largo, prolongándose meses o años, dependiendo del agente seleccionado. Se pueden producir recidivas al finalizar cualquier tipo de tratamiento, incluida la anfotericina B.

- Benard (i, Orii NM, Marques MHS, et al: Severe acute paracoccidioidomycosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:510-515.
- Blotta MH, Mamoni RL, Oliveira SJ, et al: Endemic regions of paracoccidioidomycosis in Brazil: A clinical and epidemiologic study of 584 cases in the southeast region. *Am J Trop Med Hyg* 1999;6:390-394.
- de Almeida SM, Queiroz-Telles E, Teive HA, et al: Central nervous system paracoccidioidomycosis: Clinical features and laboratorial findings. *J Infection* 2004;48:193-198.
- Gomes GM, Cisalpine PS, Taborda CP, et al: PGR for diagnosis of paracoccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2000;38:3478-3480.
- Hahn RC, Fontes CJ, Batista RI, Hamdan JS: In vitro comparison of activities of terbinafine and itraconazole against *Paracoccidioides brasiliensis*. *J Clin Microbiol* 2002;40:2828-2831.
- Mamoni RE, Rossi CL, Camargo ZP, et al: Capture enzyme-linked immunosorbent assay to detect specific immunoglobulin E<sup>+</sup> in sera of patients with paracoccidioidomycosis. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:237-241.
- Negrón DM, Montero-Gei E, Castro EG, et al: A Pan-American 5-year study of fluconazole therapy for deep mycoses in immunocompetent host. Pan-American Study Group. *C7/H Infect Dis* 1992; 14(Suppl 1):S68-S76.
- Nogueira SA, Guedes AL, Wanke B, et al: Osteomyelitis caused by *Paracoccidioides brasiliensis* in a child from the metropolitan area of Rio de Janeiro. *J Trop Pediatr* 2001;47:311-315.
- Ollaguc JM, de Zurita AM, Calero G: Paracoccidioidomycosis (South American blastomycosis) successfully treated with terbinafine: First case report. *Br J Dermatol* 2000; 143:188-191.

sente en la vegetación en estado de putrefacción, siendo comúnmente aislado en musgos del género *Sphagnum*, rosales, agracejos, paja y heno. La esporotricosis puede aparecer como enfermedad ocupacional de granjeros, jardineros, veterinarios y personal de laboratorio. Se ha comunicado la transmisión a partir de mordeduras y arañazos de animales, en la mayoría de las ocasiones por galos y armadillos. Es rara la transmisión de persona a persona.

**PATOGENIA.** Generalmente, la enfermedad en el ser humano es consecuencia de la inoculación cutánea del hongo en heridas de escasa consideración. La infección pulmonar puede ser consecuencia de la inhalación de grandes cantidades de esporas. La infección diseminada es rara, pero ocurre forma característica en individuos inmunodeprimidos tras la ingestión o inhalación de esporas. La respuesta inmunitaria celular frente a la infección por *S. schenckii* es neutrofílica y monocítica. Histológicamente, es característica la formación de granulomas no caseosos y microabscesos concomitantes. Generalmente, debido a la escasez de microorganismos, es difícil identificar al hongo en biopsias. Los anticuerpos no son protectores frente a la infección.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La esporotricosis cutánea es la forma más frecuente de la enfermedad en cualquier grupo de edad. Es infrecuente observar signos y síntomas sistémicos. La afección cutánea puede ser tanto linfocutánea como cutánea fija, siendo aquella mucho más frecuente que ésta. La esporotricosis linfocutánea supone >75% de los casos infantiles y se produce tras inoculación subcutánea por traumatismo. Después de un período de incubación variable, con frecuencia prolongado de 1 a 12 semanas, se desarrolla una pápula eritematosa, aislada e indolora, en el sitio de inoculación. La lesión inicial aparece generalmente en una extremidad, aunque en niños puede aparecer en la cara. La pápula inicial va aumentando de tamaño y se ulcera. La diseminación linfática da lugar a lesiones satélites que aparecen en forma de múltiples nodulos subcutáneos dolorosos a la palpación a lo largo de las vías linfáticas que drenan la lesión. Estos nodulos secundarios son granulomas subcutáneos que se adhieren a la piel que los cubre y se ulceran a continuación. La esporotricosis no se cura espontáneamente, de modo que estas úlceras pueden persistir durante años si el paciente no recibe tratamiento. Algunas veces, la infección puede quedar limitada a la zona de inoculación en la forma cutánea fija.

La esporotricosis extracutánea es rara en niños y la mayoría de los casos corresponde a adultos con enfermedades subyacentes. La forma más frecuente de esporotricosis extracutánea es la infección del sistema esquelético. La esporotricosis pulmonar se presenta generalmente como una neumonitis crónica, de modo parecido a como lo hace la tuberculosis pulmonar.

**DIAGNÓSTICO.** Las esporotricosis linfocutánea y cutánea deben distinguirse de otras etiologías de linfangitis nodular, como son la infección micobacteriana atípica, nocardiosis, leishmaniasis, tularemia, melioidosis, carbunco cutáneo, y otras micosis sistémicas como la eoccidioidomycosis. El diagnóstico definitivo requiere el aislamiento del hongo en cultivos a partir del sitio de infección. Es necesario emplear tinciones histológicas especiales, como el ácido peryódico de Schiff o la metenamina-plata, para identificar levaduras en los tejidos. A pesar de las tinciones especiales, el rendimiento diagnóstico de las biopsias es bajo, debido al escaso número de microorganismos en los tejidos. En casos de enfermedad diseminada, la detección de anticuerpos séricos frente a antígenos relacionados con *S. schenckii* puede ser útil para el diagnóstico. Las pruebas serológicas disponibles en la actualidad muestran un alto grado de especificidad y sensibilidad. Recientemente se han presentado nuevas técnicas para la identificación rápida de hongos patógenos dimórficos mediante sondas de ADN específicas que pueden llegar a ser de utilidad en el futuro.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de elección frente a las esporotricosis ajenas al sistema nervioso central es el itraconazol oral. La dosis habitual en niños es de 100 mg al día o 5 mg/kg/día. La dosis para adultos es de 100-200 mg diarios. De modo alternativo, los niños más pequeños que presentan sólo la forma cutánea pueden tratarse con una solución saturada de yoduro potásico (SSKI) por vía oral una vez al día, comenzando con 5-10 gotas 3 veces al día. Esta dosis se incrementa gradualmente

## Capítulo 239 ■ Esporotricosis (*Sporothrix schenckii*) David M. Fleece y Stephen C. Aronoff

**ETIOLOGÍA.** La esporotricosis es una infrecuente infección fúngica de distribución mundial, que se produce tanto de forma esporádica como en brotes. El agente etiológico, *Sporothrix schenckii*, es un hongo dimórfico térmico que se presenta en forma micelial (moho) en el ambiente y como levadura en los tejidos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** *S. schenckii* se encuentra en todo el mundo, aunque la mayoría de los casos tiene lugar en América y Japón. La mayoría de los casos de EE.UU. se ha producido en el Medio Oeste, especialmente en regiones a lo largo de los ríos Mississippi y Missouri. El hongo está pre-

hasta 25-40 gotas 3 veces al día en niños, y hasta 40-50 gotas 3 veces al día en adolescentes y adultos. Las reacciones adversas deben manejarse con una suspensión temporal del tratamiento y reinstaurarse a dosis más bajas más adelante. El tratamiento se mantiene hasta que las lesiones cutáneas hayan desaparecido, lo que sucede generalmente a las 6-12 semanas. También se ha empleado con éxito la terbinafina, una alilamina, en el tratamiento de la esporotricosis cutánea. Los datos de eficacia disponibles son todavía insuficientes como para que pueda recomendarse su uso. El tratamiento con azoles o con SSKI no debe utilizarse en mujeres embarazadas. Las gestantes con enfermedad cutánea pueden ser tratadas con hiperemia local, o diferir el tratamiento hasta la finalización del embarazo. No se produce diseminación al feto, ni la gestación agrava la enfermedad. La anfotericina B es el tratamiento de elección frente a las infecciones pulmonares, infecciones diseminadas e infecciones en pacientes inmunocomprometidos y mujeres gestantes. Las infecciones del sistema nervioso central deben tratarse con anfotericina B en combinación con flucitosina. El desbridamiento quirúrgico desempeña un importante papel en el tratamiento de algunos casos de esporotricosis, especialmente en la afección osteoarticular.

- Burch JM, Morelli JG, Weston WL: Unsuspected sporotrichosis in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:442-445.
- Da Rosa AC, Scrofermeker ML, Berrato R, et al: Epidemiology of sporotrichosis: A study of 304 cases in Brazil. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:451-459.
- Kauffman CA: Sporotrichosis. *Clin Infect Dis* 1999;29:231-236.
- Kauffman CA, Irajeh R, Chapman SW, et al: Practice guidelines for the management of patients with sporotrichosis. *Clin Infect Dis* 2000;30:684-687.
- Lindsley MI, Hurst SE, Iqbal NJ, et al: Rapid identification of dimorphic and yeast-like fungal pathogens using specific DNA probes. *J Clin Microbiol* 2001;39:3505-3511.
- Pappas PC, Tellez I, Deep AE, et al: Sporotrichosis in Peru: Description of an area of hyperendemicity. *Clin Infect Dis* 2000;30:65-70.

## Capítulo 240 ■ Zigomicosis (mucormicosis) Macdara Tynan y Stephen C. Aronoff

**ETIOLOGÍA.** El término zigomicosis se aplica a un grupo de infecciones fúngicas oportunistas causadas por hongos dimórficos de la clase Zigomicetos que son primitivos hongos de rápido crecimiento, principalmente saprofitos y ubicuos. Estos organismos se encuentran habitualmente en el suelo, plantas o sustancias animales en estado de descomposición y en quesos, fruta y pan enmohecidos.

Esta clase se subdivide en 2 órdenes, Mucorales y Entomoforales, y ambos contienen patógenos humanos. El término mucormicosis se refiere sólo a las infecciones producidas por Mucorales, que incluye a los géneros *Absidia*, *Apophysomyces*, *Mucor*; *Rhizomucor*; y *Rhizopus*, y constituyen las causas más frecuentes de zigomicosis en humanos. Se observan con menos frecuencia las infecciones producidas por los géneros *Cunninghamella*, *Saksenaea*, y *Cokeromyces*. La enfermedad producida por Mucorales en el hombre se caracteriza por una rápida evolución, necrosis tisular, e invasión de los vasos sanguíneos, además de la infección subcutánea. Estas infecciones son mucho más agudas y fulminantes en los enfermos debilitados. Los géneros del orden Entomoforales que producen infección en el hombre son *Conidiobolus* y *Basidiobolus*. De forma característica, estos agentes producen infecciones indolentes subcutáneas o de los senos en personas inmunocompetentes.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La zigomicosis es ante todo una enfermedad de personas con enfermedades subyacentes que alteran la inmunidad del huésped. Entre los factores predisponentes se encuentran la diabetes, neoplasias hematológicas, acidosis persistente, tratamiento con esferoides o con deferoxamina, trasplante de órganos, prematuridad y, con menor frecuencia,

SIDA. Los hongos patógenos para los humanos crecen en casi todos los medios de cultivo con una base de carbohidratos y son capaces de hacerlo a temperaturas por encima de 37 °C. La acidosis disminuye la capacidad fagocítica y quimiotáctica de los neutrófilos a la vez que aumenta la disponibilidad de hierro libre no ligado. El hierro ligado a deferoxamina puede ser utilizado también por el hongo para estimular su crecimiento.

**PATOGENIA.** Los macrófagos y los neutrófilos constituyen la principal defensa del huésped frente a los Zigomicetos y a otros hongos filamentosos, y proporcionan una inmunidad prácticamente completa frente a ellos a través de la fagocitosis y de la muerte oxidativa de sus esporas. Esto podría explicar la predilección de las zigomicosis por pacientes con neutropenia o disfunción de los neutrófilos. La vía principal de infección por zigomicetos es la inhalación de esporas presentes en el medio ambiente. Si, en los individuos inmunodeprimidos, las esporas no son eliminadas por los macrófagos terminarán germinando para producir hifas, lo que lleva a invasión local y destrucción tisular. La adquisición de la infección por vía cutánea o subcutánea puede llevar a la producción de zigomicosis cutáneas y subcutáneas. La ingesta de bebidas o alimentos contaminados ha sido relacionada con la producción de enfermedad gastrointestinal.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** No existen signos o síntomas específicos de las zigomicosis. Pueden manifestarse mediante una diversidad de síndromes, como enfermedad sinusal/rinocerebral, pulmonar, gastrointestinal, diseminada, o cutánea/subcutánea.

La infección sinusal y rinocerebral es la forma más frecuente de zigomicosis y afecta principalmente a individuos con diabetes mellitus o con inmunosupresión. La infección se origina de forma característica en los senos paranasales. Los síntomas iniciales son compatibles con sinusitis, como cefalea, dolor retroorbital, fiebre y rinorrea. La infección puede evolucionar rápidamente o presentar un curso lentamente progresivo. Al inicio de la enfermedad puede aparecer compromiso orbital, que se manifiesta como edema periorbital, proptosis, ptosis y oftalmoplejía. Con frecuencia la secreción nasal tiene un aspecto oscuro y sanguinolento; el examen de la mucosa nasal revela áreas negras y necróticas. Es frecuente la extensión más allá de las fosas nasales, hasta invadir la boca. Los tejidos afectados se vuelven rojos, a continuación violáceos, y después negros, a medida que van teniendo lugar una trombosis vascular y la necrosis tisular subsiguiente. Es frecuente la afectación ósea como resultado de la presión ejercida desde tejidos adyacentes o por invasión directa e infarto del hueso. Una sinusitis paranasal destructiva con extensión intracraneal puede ser diagnosticada mediante TC o RM. Se han descrito casos complicados con trombosis del seno cavernoso y de la arteria carótida interna. En pacientes con infección rinocerebral pueden producirse abscesos cerebrales por extensión directa desde las fosas nasales y los senos, habitualmente hacia los lóbulos frontal o frontotemporal. En pacientes con enfermedad diseminada, los abscesos pueden afectar al lóbulo occipital o al tronco cerebral.

La zigomicosis pulmonar generalmente afecta a pacientes con neutropenia intensa y se caracteriza por fiebre, taquipnea y tos productiva, con dolor torácico de carácter pleurítico y hemoptisis. Se observa una amplia gama de signos radiológicos, como nodulos pulmonares solitarios, consolidación segmentaria o lobar, y cambios cavitarios y bronconeumónicos.

La zigomicosis gastrointestinal es poco frecuente. Puede suponer bien una complicación de la enfermedad diseminada, bien una infección intestinal aislada en niños diabéticos, inmunodeprimidos, o malnutridos, o en lactantes pretérmino. Pueden observarse dolor y distensión abdominales, hematemesis, hematoquecia o melenas. No es infrecuente observar perforaciones gástricas o intestinales.

La zigomicosis diseminada conlleva una tasa de mortalidad muy elevada, especialmente entre las personas inmunodeprimidas. La afección pulmonar es la más frecuente, pero puede originarse desde cualquiera de los puntos primarios de infección.

La zigomicosis cutánea y de los tejidos blandos puede complicar la evolución de quemaduras o heridas quirúrgicas. Se ha descrito un brote entre niños prematuros como consecuencia del empleo de depresores linguales de madera contaminados para inmovilizar las extremidades. La enfermedad cutánea primaria puede ser localmente invasora, progresando a través de todas las capas tisulares incluido el músculo, la fascia, y el hueso. También puede producirse fascitis necrosante. La infección se presenta como una pápula eritematosa que se ulcera, dejando un área central negra y ne-



erótica. Las lesiones cutáneas son dolorosas y los enfermos afectados pueden mostrarse febriles. Las lesiones cutáneas de causa hematogena tienden a ser nodulares, con una mínima destrucción de la epidermis.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico se basa en la identificación morfológica directa de los elementos del hongo y en el aislamiento de Zigomicetos en cultivo o por identificación histológica en muestras obtenidas de zonas presuntamente involucradas. Para identificar el hongo por microscopía directa a partir de raspados, esputos, y exudados, se recomienda la utilización de blanco calcoflúor o de hidróxido potásico al 10% y tinta Parker. Para la demostración de los elementos fúngicos en las biopsias de pulmón y de otros tejidos, se recomienda el uso de tinciones específicas para hongos. Con la tinción de plata metenamina de Gomori o con hematoxilina y eosina, los Mucorales muestran hilas anchas de pared gruesa, raramente sepladas, con bifurcación irregular formando ángulos rectos. El angiotropismo es un signo característico de las zigomicosis. Estos hongos pueden cultivarse en medios habituales de laboratorio a partir de muestras de esputo, líquido de lavado broncoalveolar, lesiones cutáneas, o material de biopsia. Sin embargo, los Mucorales aparecen a menudo como contaminantes en los medios de cultivo. Las pruebas serológicas para la mucormicosis no son clínicamente útiles. Recientemente se ha comunicado que la reacción en cadena de la polimerasa puede ser útil en el futuro como complemento a las técnicas diagnósticas estándares en el diagnóstico de la mucormicosis diseminada.

**TRATAMIENTO.** Cualquiera de las formas de la enfermedad puede ser agresiva y difícil de tratar, presentando tasas de mortalidad elevadas. El tratamiento óptimo de la zigomicosis en niños requiere un diagnóstico precoz y la pronta instauración de farmacoterapia, combinada con un amplio desbridamiento quirúrgico de todos los tejidos desvitalizados. La coirección de la patología subyacente, si es posible, representa un componente esencial del tratamiento de esta enfermedad. El desoxicolato de anfotericina B (1-1,5 mg/kg/día hasta una dosis total de 70 mg/kg o de 3-4 g durante varias semanas) o un complejo lipídico de anfotericina B han tenido éxito en el tratamiento de esta infección. Algunos informes aislados sugieren que dosis totales más elevadas del complejo lipídico de anfotericina B (15-20 mg/kg/día) obtienen mejores resultados en las infecciones invasoras. Las enfermedades pulmonares y cutáneas se han tratado con éxito con dosis intermedias de anfotericina B (30 mg/kg dosis total). Estudios de vigilancia epidemiológica en Estados Unidos sugieren una asociación entre el uso de voriconazol y la aparición de zigomicosis en enfermos trasplantados, lo que podría significar un aumento de la supervivencia de los enfermos o una selección de los organismos más resistentes. El posaconazol junto a la cirugía se ha asociado a respuestas clínicas muy favorables y constituye un prometedor agente terapéutico para la mucormicosis. La caspofungina presenta una actividad in vitro muy limitada o nula frente a los Zigomicetos. El oxígeno hiperbárico y los factores estimulantes de colonias de granulocitos-macrófagos han sido también utilizados de forma muy aislada como tratamientos coadyuvantes.

Garcla-Díaz JB, Palau L, Pankey GA: Resolution of rhinocerebral zygomycosis associated with adjuvant administration of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Clin Infect Dis* 2001;32:145-150.

Gonzalez CE, Rinaldi MG, Sugar AM: Zygomycosis. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16(4):895-914.

John BV, Chamilos G, Kontoyiannis DP: Hyperbaric oxygen as an adjunctive treatment for zygomycosis. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:515-517.

Loeffler RV, Böhme A, Einsele H, et al: Diagnosis of disseminated zygomycosis using a polymerase chain reaction assay. *Enr J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:744-745.

Ribes JA, Vanover-Sams CE, Baker DJ: Zygomycetes in human disease. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:236-301.

Tobin AM, Arango M, Fernandez D, Restrepo A: Mucormycosis (zygomycosis) in a heart-kidney transplant recipient: Recovery after posaconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2003;36:1488-1491.

Walsh TJ, Antachopoulos C: New agents for invasive mycoses in children. *Curr Opin Vediatr* 2005;17:78-87.

Wiley JM, Seibel NE, Walsh TJ: Efficacy and safety of amphotericin lipid complex in 548 children with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:167-174.

## Capítulo 241 ■ *Pneumocystis carinii* (*Pneumocystis jiroveci*) Francis Gigliotti y Terry W. Wright

La neumonía por *Pneumocystis carinii* (neumonitis intersticial de células plasmáticas) es una infección con riesgo vital en personas inmunodeprimidas. En los individuos inmunocompetentes, la infección sintomática es habitualmente subclínica y pasa desapercibida. Diversos estudios epidemiológicos en niños pequeños demuestran que la transmisión del microorganismo puede ocasionar infección primaria asintomática. Muy probablemente, la enfermedad aparece como consecuencia de la adquisición única o repetida del microorganismo, más que por su reactivación desde un estado de latencia. Incluso en los casos más graves, con muy raras excepciones, los parásitos y la enfermedad se limitan a los pulmones.

**ETIOLOGÍA.** *P. carinii* es un parásito extracelular común encontrado en los pulmones de los mamíferos de todo el mundo. No se ha establecido aún de forma inequívoca el lugar taxonómico de este organismo, pero homologías de sus ácidos nucleicos lo sitúan en una posición cercana a los hongos a pesar de que sus características morfológicas y su sensibilidad a fármacos se asemejan a las de los protozoos. Debido a la imposibilidad de mantener cultivos viables de *P. carinii*, no ha sido posible realizar hasta la fecha estudios exhaustivos sobre la biología básica de este microorganismo. Tanto los análisis fenotípicos como genotípicos demuestran que cada especie de mamíferos se infecta por una cepa (o quizá especie) diferente de *Pneumocystis*. La correlación biológica de estas diferencias ha sido puesta de manifiesto en experimentos animales que demuestran que los microorganismos no se transmiten de unas especies a otras de mamíferos. Estas observaciones han llevado a sugerir que el microorganismo debería ser identificado con un nuevo nombre, que sería *Pneumocystis jiroveci* para la especie que infecta a los humanos. Alternativamente, seguiría siendo aceptable la nomenclatura que utiliza el nombre de *P. carinii* pero añadiendo la notación *forma specialis* (f. sp.) para designar al huésped de origen, de manera que *P. carinii* para humanos, ratas, o ratones debería llevar la denominación f. sp. *hominis*, *ratti*, o *mutis*, respectivamente. En la literatura médica siguen apareciendo ambas nomenclaturas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los seguimientos serológicos muestran que la mayoría de las personas se infecta por *P. carinii* antes de los 4 años de edad. En el niño inmunocompetente, estas infecciones son generalmente asintomáticas. El ADN de *P. carinii* puede detectarse ocasionalmente en los aspirados nasofaríngeos de niños sanos. La neumonía por *R. carinii* se produce casi exclusivamente en los inmunocomprometidos, incluidos los que tienen trastornos adquiridos o congénitos de la inmunidad o neoplasias y los receptores de trasplante de órganos. En los pulmones de niños que fallecen con diagnóstico de síndrome de muerte súbita del lactante pueden encontrarse pequeñas cantidades de *P. carinii*. Este hallazgo podría indicar una relación causa-efecto o que simplemente existe un solapamiento entre el tiempo de adquisición de la infección primaria por *P. carinii* y el síndrome de muerte súbita del lactante.

Sin profilaxis, aproximadamente un 40% de los lactantes y niños con SIDA, un 70% de los adultos con dicho síndrome, un 12% de los niños con leucemia y un 10% de los receptores de trasplantes de órganos sufren neumonía por *P. carinii*. Las epidemias padecidas por los niños debilitados de Europa durante y después de la segunda guerra mundial se atribuyen a malnutrición. La adición de inhibidores del factor-a de necrosis tumoral para el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal ha provocado un aumento demostrable de neumonía por *P. carinii* entre esta población de enfermos.

El *habitat* natural y el modo de transmisión a humanos se desconocen. En animales, la transmisión se efectúa por vía respiratoria; la transmisión animal-hombre es poco probable debido a la especificidad de las distintas especies de *Pneumocystis* por el huésped que infectan. Algunos estudios sugieren la transmisión persona-persona, pero ésta no se ha demostrado.

**PATOGENIA.** En los espacios alveolares se encuentran dos formas de *P. carinii*: quistes, de 5-8 µm de diámetro que contienen hasta 8 esporo-



zoítos intraquísticos pleomórficos; y trofozoítos extraquísticos, que son células de 2-5 µm derivadas de los esporozoítos exquistados. La terminología de esporozoítos y trofozoítos se basa en similitudes morfológicas con los protozoos, ya que no existe una correlación exacta entre estas formas del microorganismo y las de los hongos. *P. carinii* se adhiere a las células epiteliales alveolares tipo I mediante proteínas de adhesión como la fibronectina y/o el ligando manosa-dependiente.

El control de la infección se basa en la existencia de una inmunidad celular intacta en el paciente. Diversos estudios en enfermos con SIDA muestran un aumento de la incidencia de neumonía por *P. carinii* que coincide con una marcada reducción de las cifras de linfocitos T CD4<sup>+</sup>. Tanto en niños mayores como en adultos, el recuento de células CD4<sup>+</sup> proporciona un indicador muy útil para el inicio de profilaxis frente a la neumonía por *P. carinii*. Aunque los linfocitos T CD4<sup>+</sup> son fundamentales para controlar la infección por *P. carinii*, no se conoce todavía con exactitud cuál es la vía efectora final para la destrucción de este microorganismo. Un probable papel de las células T CD4<sup>+</sup> podría ser el de proporcionar algún tipo de ayuda para la producción de anticuerpos específicos que intervendrían en la eliminación de los microorganismos por interacción con el complemento, con fagocitos, o con células T, o por activación directa de macrófagos alveolares.

En ausencia de una respuesta inmunitaria adaptativa, como la que se reproduce en modelos animales de ratones con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), la infección por *P. carinii* provoca escasas alteraciones en la histología y en la función pulmonar hasta muy avanzada la enfermedad. Si se administran linfocitos funcionales a ratones con IDCG infectados por *P. carinii*, se inicia una rápida respuesta inflamatoria que provoca infiltrado celular intenso, marcada reducción de la elasticidad, pulmonar e hipoxia significativa, que coincide con los cambios característicos de la neumonía por *P. carinii* en humanos. Estos cambios inflamatorios van asociados con una intensa alteración de la función del surfactante. Algunos análisis de subgrupos de los linfocitos T muestran que las células CD4<sup>+</sup> no son eficaces para la erradicación de *P. carinii*. Sin embargo, las células T CD8<sup>+</sup> sí ayudan a modular la inflamación producida por los linfocitos T CD4<sup>+</sup> pero, en ausencia de éstas, su ineficaz respuesta inflamatoria contribuye significativamente a la producción de lesión pulmonar. Estos diversos efectos de los linfocitos T son probablemente responsables de las diferentes formas de presentación y desenlace de la neumonía por *P. carinii* que se observan en las diferentes poblaciones de enfermos.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** Las características anatomopatológicas de la neumonía por *P. carinii* son de 2 tipos. El 1.º es la **neumonitis intersticial infantil por células plasmáticas**, que se ve en los brotes epidémicos en lactantes debilitados de 3-6 meses de edad. Se produce un infiltrado extenso con engrasamiento del septo alveolar y las células plasmáticas son prominentes. El 2.º tipo es una **neumonitis alveolar descamativa difusa** que se observa en niños y adultos inmunoeomprometidos. Los alveolos contienen un gran número de *P. carinii* en un exudado espumoso con macrófagos alveolares fagocitando activamente los organismos. El septo alveolar no está tan infiltrado como en el tipo infantil y no suele haber células plasmáticas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Existen al menos 3 diferentes presentaciones clínicas de la neumonía por *P. carinii*. En los enfermos con intensa inmunodeficiencia, como los lactantes con inmunodeficiencia congénita o con grave desnutrición, o los enfermos de SIDA con cifras muy bajas de linfocitos T CD4<sup>+</sup>, el comienzo de la hipoxia y de la sintomatología es muy larvado, con laquípnea, a menudo sin fiebre, que evoluciona a aleteo nasal; en los casos graves aparece tiraje intercostal, supraesternal e infraesternal. La forma esporádica de *P. carinii* neumonía que se observa en adultos y niños con inmunodeficiencia de base presenta un inicio brusco de la hipoxia y los síntomas, que consisten en fiebre, taquípnea, disnea y tos, que progresan a compromiso respiratorio intenso. Este tipo es el más frecuente, pero la gravedad en la expresión clínica varía. En la exploración física no se suelen escuchar crepitantes. El 3.º patrón de presentación se denomina **enfermedad por rescate inmunitario**, ya que los enfermos intensamente inmunodeprimidos con neumonía por *P. carinii* que parecen responder al tratamiento presentan a la vez un deterioro agudo y aparentemente paradójico asociado con la restauración de su función inmunitaria. Esta

situación se observa con más frecuencia en los enfermos recién diagnosticados de SIDA y neumonía por *P. carinii* con una rápida respuesta a la terapia antirretrovírica instaurada a la vez que el tratamiento frente a la infección por *Pneumocystis*. También puede aparecer en receptores de un trasplante de médula que lo reciben cuando están infectados por *P. carinii*.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales difusos con un patrón granular. Las primeras densidades son perihiliares y progresan periféricamente, preservando las áreas apicales hasta el final. La tensión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) se encuentra invariablemente disminuida. El papel fundamental del laboratorio en el establecimiento del diagnóstico de neumonía por *P. carinii* es la identificación de los microorganismos en muestras pulmonares a través de diversos métodos. Tras su obtención, las muestras se tiñen habitualmente con 1 de 4 métodos: plata metenamina de Grocott-Gomori y azul de toluidina para las formas quísticas, tinciones policromáticas como el Giemsa para los trofozoítos y esporozoítos, y anticuerpos monoclonales marcados con fluoresceína para trofozoítos y quistes. El análisis de muestras respiratorias con reacción en cadena de la polimerasa es un rápido y prometedor método diagnóstico, aunque no se ha estandarizado todavía para uso clínico.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico definitivo requiere la demostración de *P. carinii* en el pulmón en presencia de signos y síntomas de infección. Los métodos para obtener una muestra adecuada con el fin de detectar los organismos son el lavado broncoalveolar (LBA), el aspirado traqueal, la biopsia transbronquial, el cepillado bronquial, la aspiración percutánea transtorácica con aguja y la biopsia pulmonar abierta. Los esputos inducidos con salino hipertónico son útiles si se observa *P. carinii*, pero su ausencia no excluye la infección y se debería realizar entonces un LBA. El método más fiable es la biopsia pulmonar abierta, aunque en la mayoría de los casos el LBA es más práctico. Se estima que el rendimiento diagnóstico de las distintas muestras está entre el 20 y el 40% en el caso del esputo inducido, 50-60% para los aspirados traqueales, 75-95% para el LBA, 75-85% para la biopsia transbronquial, y 90-100% para la biopsia pulmonar abierta.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento recomendado de la neumonía por *P. carinii* es trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) (15-20 mg TMP y 75-100 mg SMZ/kg/día divididos en cuatro tomas) por vía intravenosa, u oral si la enfermedad es leve y no hay malabsorción ni diarrea. La duración del tratamiento es de 3 semanas en los pacientes con SIDA y 2 semanas en el resto. Desafortunadamente, el TMP-SMZ produce con frecuencia efectos secundarios, especialmente erupción cutánea y neutropenia en los pacientes con SIDA, pero son menos frecuentes en los pacientes sin esta enfermedad. En los pacientes que no toleran o no responden a TMP-SMZ tras 5-7 días de tratamiento, se puede emplear la pentamidina isotónico (4 mg/kg/día en dosis única i.v.). Los efectos secundarios son frecuentes e incluyen disfunción renal y hepática, fúperglucemia o hipoglucemia, erupción cutánea y trombocitopenia. La atovaquona (750 mg dos veces al día con alimentos, para >13 años de edad) es una alternativa terapéutica que ha venido utilizándose principalmente en adultos con infección de leve a moderada. Se tiene todavía poca experiencia en niños pequeños. Los estudios farmacocinéticos con atovaquona muestran que una dosis de 30 mg/kg/día dividida en dos tomas v.o. en niños de >2 años de edad es segura y adecuada; los niños de menos de 2 años precisan una dosis de 45 mg/kg/día dividida en dos tomas v.o. Otros tratamientos eficaces incluyen el glucuronato de trimetrexato o combinaciones de trimetoprima más dapsona o de clindamicina más primaquina.

Algunos estudios en adultos sugieren que la administración de **corticoides** como tratamiento adyuvante para suprimir la respuesta inflamatoria aumenta la posibilidad de supervivencia en los casos moderados y graves de neumonía por *P. carinii*. La pauta recomendada de corticoides ejé los adolescentes >13 años y en los adultos es prednisona oral, 80 mg/día divididos en dos tomas v.o. los días 1-5, 40 mg/día una vez al día v.o. los días 6-10, y 20 mg/día una vez al día v.o. los días 11-21. Una pauta razonable en los niños es la administración de prednisona oral, 2 mg/kg/día durante los primeros 7-10 días, seguida de una pauta descendente durante los siguientes 10-14 días.

**MEDIDAS DE SOPORTE.** Los cuidados básicos de soporte vienen dados por la situación del enfermo, poniendo especial atención al mantenimiento de una adecuada hidratación y oxigenación. Sólo el 5-10% de los enfermos con SIDA requieren ventilación mecánica, en comparación con el 50-60% de los enfermos sin SIDA, lo que resulta compatible con la hipótesis de que la capacidad del enfermo de establecer una respuesta inflamatoria se correlaciona con la gravedad y desenlace del proceso. Se han informado casos aislados de administración de surfactante en pacientes con neumonía grave por *P. carinii*, aunque la utilización de surfactante para el síndrome de dificultad respiratoria del adulto es bastante controvertido.

**COMPLICACIONES.** La mayoría de las complicaciones son efectos secundarios asociados con los fármacos o con la ventilación mecánica. La complicación pulmonar más grave de la neumonía por *P. carinii* es el síndrome de dificultad respiratoria del adulto. Muy rara vez, las infecciones por *P. carinii* afectan a localizaciones extrapulmonares (p. ej., retina, bazo, médula ósea), pero tales infecciones no son sintomáticas y responden al tratamiento.

**PRONOSTICO.** Sin tratamiento, la neumonitis por *P. carinii* es fatal en la mayoría de los huéspedes inmunocomprometidos a las 3-4 semanas del inicio. La tasa de mortalidad varía dependiendo de la población de pacientes y está relacionada con la respuesta inflamatoria más que con la carga infectante del microorganismo. Los enfermos con SIDA presentan una tasa de mortalidad del 5-10% mientras que los enfermos con otras patologías subyacentes, como enfermedades malignas, tienen índices de mortalidad de hasta del 20-25%. Aquellos enfermos que requieren ventilación mecánica en la evolución de la enfermedad presentan tasas de mortalidad del 60-90%. Los pacientes siguen teniendo riesgo de neumonía por *P. carinii* mientras están inmunocomprometidos. Se debe iniciar o reinstaurar la profilaxis continua al final del tratamiento de los pacientes con SIDA (v. cap. 273).

**PREVENCIÓN.** Los pacientes con riesgo elevado de neumonía por *P. carinii* deben recibir profilaxis. La profilaxis de los niños nacidos de madres con VIH y de los lactantes y niños infectados por VIH se basa en la edad y en el recuento de leucocitos CD4 (v. cap. 273). Los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia combinada grave, los que reciben tratamiento inmunosupresor intensivo por cáncer u otras enfermedades, y los receptores de trasplante de órganos también son candidatos a profilaxis. El tratamiento de elección es TMP-SMZ (5 mg TMP y 25 mg SMZ/kg/día una vez [o divididos en dos dosis] al día v.o.) y puede darse durante 3 días consecutivos cada semana, o en días alternos. Otras alternativas para la profilaxis, en todo caso inferiores al TMP-SMZ, son la dapsona (2 mg/kg/día una vez al día v.o., máximo 100 mg/dosis; o 4 mg/kg una vez a la semana v.o., máximo 200 mg/dosis), la atovaquona (30 mg/kg/día una vez al día v.o. durante 1-3 meses en niños >24 meses de edad; 45 mg/kg/día en lactantes de 4-

23 meses) y pentamidina en aerosol (300 mg una vez al mes administrados con Respigard II). La profilaxis debe continuarse mientras el paciente permanezca en estado de inmunodepresión. Algunos pacientes con SIDA que reconstituyen adecuadamente su inmunidad durante el tratamiento antirretroviral de alta eficacia pueden interrumpir la profilaxis.

- Hughes WT: *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Semin Pediatr Infect Dis* 2001; 12:309-314.
- Hughes WT, Leoung G, Kramer F, et al: Comparison of atovaquone (566C80) with trimethoprim-sulfamethoxazole to treat *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *N Engl J Med* 1993;328:1521-1527.
- Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, et al: Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. Eight European Study Groups. *N Engl J Med* 2001;344:168-174.
- McIntosh K, Cooper E, Xu J, et al: Toxicity and efficacy of daily vs. weekly dapsone for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:432-439.
- Mofenson LM, Oleske J, Serchuck L, et al: Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40(Suppl 1):S1-S84.
- Morgan DJ, Vargas SL, Reyes-Mugica M, et al: Identification of *Pneumocystis carinii* in the lungs of infants dying of sudden infant death syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:306-309.
- Morris A, Lundgren JD, Masur JT, et al: Current epidemiology of *Pneumocystis* pneumonia. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1713-1720.
- Poulsen A, Demeny AK, Bang Plum C, et al: *Pneumocystis carinii* pneumonia during maintenance treatment of childhood acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:20-23.
- Thomas CF Jr, Limper AH: *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med* 2004;350:2487-2498.
- Torres J, Goldman A4, Wheat LJ, et al: Diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected patients with polymerase chain reaction: A blinded comparison to standard methods. *Clin Infect Dis* 2000;30:141-145.
- Vargas SL, Hughes WT, Santolaya ME, et al: Search for primary infection by *Pneumocystis carinii* in a cohort of normal, healthy infants. *Clin Infect Dis* 2001;32:855-861.
- Vargas SL, Ponce CA, Hughes WT, et al: Association of primary *Pneumocystis carinii* infection and sudden infant death syndrome. *Clin Infect Dis* 1999;29:1489-1493.
- Wright TW, Gigliotti F, Finkelstein JN, et al: Immune-mediated inflammation directly impairs pulmonary function, contributing to the pathogenesis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Clin Invest* 1999;104:1307-1317.
- Wright TW, Notter RH, Wang Z, et al: Pulmonary inflammation disrupts surfactant function during *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Infect Immun* 2001;69:758-764.

## Sección 13 — Infecciones virales

### Capítulo 242 ■ Principios del tratamiento antiviral Sharon F. Chen y Mark R. Schleiss

La quimioterapia antiviral suele implicar una delicada interacción entre las funciones celulares del huésped y los objetivos virales de su acción. Muchos fármacos antivirales tienen una toxicidad celular significativa en el huésped, limitación que ha dificultado el desarrollo de los fármacos antivirales. A pesar de esta limitación, se dispone de varios fármacos autorizados para su uso contra virus, en especial virus herpes, virus res-

piratorios y virus de la hepatitis. Además de los antivirales autorizados y de las pautas recomendadas (tabla 242-1), en muchos estudios estadounidenses se están incorporando niños para la evaluación de nuevos fármacos antivirales. Dichos estudios están financiados por los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. y gestionados por el Collaborative Antiviral Study Group (<http://www.casg.uab.edu/>).

Es esencial obtener unas muestras adecuadas para el diagnóstico, que puede ayudar a aclarar el antiviral de elección. La selección de un antiviral específico se basa en el antiviral recomendado de elección, su farmacocinética, coste y posibilidad de desarrollo de resistencia (tabla 242-2). Los factores de riesgo potenciales en el paciente también deberían considerarse. Los clínicos deben monitorizar el tratamiento antiviral estrechamente para detectar los efectos secundarios o la toxicidad, tanto previstos como imprevistos.

**TABLA 242-1. Fármacos antivirales autorizados en la actualidad\***

| ANTIVIRAL                              | NOMBRE COMERCIAL                                  | MECANISMO DE ACCIÓN  |
|--|---|--|
| Aciclovir                              | Zovirax   | Inhibición de la AON polimerasa viral  |
| Adefovir                               | Hepsera   | Inhibición de la transcriptasa inversa de nucleótidos  |
| Amantadina                             | Symmetrel   | Bloqueo de la proteína M2 (canal iónico)   |
| Cidofovir                              | Vistide   | Inhibición de la ADN polimerasa viral  |
| Fanciclovir                            | Famvir  | Igual que el penciclovir   |
| Fomivirsen                             | Vitravene   | Oligonucleótido fosforotioato que inhibe la replicación viral por un mecanismo complementario  |
| Foscarnet                              | Foscavir  | Inhibición de la ADN polimerasa y de la transcriptasa inversa virales en el sitio de unión del pirofosfato   |
| Ganciclovir                            | Cytovene  | Inhibición de la ADN polimerasa viral  |
| Idoxuridina                            | Herplex   | Inhibición de la ADN polimerasa viral  |
| Interferón- $\alpha$                   | Intro-A (interferon- $\alpha$ 2b)                 | Producción de múltiples proteínas efectoras que ejercen efectos antivirales; también interactúa directamente con los componentes del sistema inmunitario |
|  | Roferon-A (interferon- $\alpha$ 2a)               |  |
|  | Infergen (interferon alfacon-1)                   |  |
| Interferón- $\alpha$ 2b más ribavirina | Rebetron  | No establecido   |
| Lamivudina                             | Epivir  | Inhibición de la ADN polimerasa y de la transcriptasa inversa virales  |
| Oseltamivir                            | Tamiflu   | Inhibidor de la neuraminidasa; interferencia con la desagregación y la liberación de la progenie viral   |
| Interferon pegilado                    | PEG-Intron ( $\alpha$ 2b), Pegasys ( $\alpha$ 2a) | Igual que el interferon  |
| Penciclovir                            | Denavir   | Inhibición de la ADN polimerasa viral  |
| Ribavirina                             | Virazole, Rebetol, Copegus                        | Interferencia con el ARN mensajero   |
| Rimantadina                            | Flumadine   | Bloquea la proteína M2 (canal iónico)  |
| Trifluridina                           | Viroptic  | Inhibición de la ADN polimerasa viral  |
| Valaciclovir                           | Valtrex   | Igual que el aciclovir   |
| Valganciclovir                         | Valcyte   | Igual que el ganciclovir   |
| Vidarabina                             | Ara-A   | Inhibición de la AON polimerasa viral (y, en menor medida, la ADN polimerasa celular)  |
| Zanamivir                              | Relenza   | Inhibición de la neuraminidasa; interferencia con la desagregación y liberación de la progenie viral   |

**TRATAMIENTOS COMBINADOS AUTORIZADOS POR LA FDA**

|   |                                 |
|---|---------------------------------|
| Interferón- $\alpha$ 2b + ribavirina          | Rebetron (Intro-A plus Rebetol) |
| Interferón- $\alpha$ 2a + ribavirina          | Roferon-A + ribavirina          |
| Interferón- $\alpha$ 2b pegilado + ribavirina | PEG-Intron + Rebetol            |
| Interferón- $\alpha$ 2a pegilado + ribavirina | Pegasys + Copegus               |

\*Ver el capítulo 273 para fármacos antiretrovirales.

Las pruebas de sensibilidad in vitro de las cepas virales a los compuestos antivirales suelen consistir en un sistema de cultivo tisular complejo. La potencia de un antiviral se determina por la dosis inhibidora del 50% ( $DI_{50}$ ), que es la concentración de antiviral requerida para inhibir el crecimiento, en cultivo celular, de un inóculo viral estandarizado en un 50%. Debido a la complejidad de estos análisis, los resultados presentan una amplia variación, y la relación real entre las pruebas de sensibilidad antiviral y el resultado del tratamiento antiviral puede ser incierta. Por desgracia, estos análisis no están disponibles de forma generalizada.

El conocimiento del estado preciso del sistema inmunitario de un paciente, en especial la respuesta inmunitaria celular, es esencial a la hora de tomar decisiones sobre el uso de un fármaco antiviral. El tratamiento de la infección por citomegalovirus (CMV) en un paciente inmunocompetente pocas veces es necesario, mientras que el tratamiento antiviral puede salvar la vida cuando se administra a un paciente inmunodeprimido. Los antivirales pueden utilizarse con fines terapéuticos de varias formas. Se pueden emplear como tratamiento de una enfermedad activa,

como profilaxis para impedir una infección o enfermedad viral, y como tratamiento preventivo de una infección viral para evitar la enfermedad viral (la infección por el CMV en los receptores de trasplante de médula ósea).

Los virus utilizan los componentes de las células del huésped para replicarse. Por tanto, los mecanismos de acción de los compuestos antivirales deben ser selectivos contra las funciones específicas de los virus, y los fármacos antivirales pueden tener una toxicidad significativa sobre el huésped. Muchos de los fármacos antivirales aprobados que son activos contra los virus herpes son análogos de desoxinucleótidos y, por consiguiente, inhiben la ADN polimerasa viral. Algunos de los sitios de acción seleccionados con más frecuencia para los fármacos antivirales son la entrada viral, su absorción, penetración y decapsidación (amantadina, rimantadina), la transcripción de la replicación del genoma viral (aciclovir,

**TABLA 242-2. Opciones antivirales para enfermedades clínicas no VIH**

| VIRUS                        | SÍNDROME CLÍNICO   | FÁRMACO ANTIVIRAL DE ELECCIÓN | FÁRMACOS ANTIVIRALES ALTERNATIVOS                                |
|------------------------------|--|-------------------------------|--|
| Influenza A                  | Tratamiento  | Oseltamivir (>1 año)          | Rimantadina<br>Amantadina  |
|                              | Profilaxis   | Oseltamivir (>1 año)          | Rimantadina<br>Zanamivir (>7 años)                               |
| Influenza B                  | Tratamiento  | Oseltamivir                   | Zanamivir (>7 años)  |
| Virus sincitial respiratorio | Bronquiolitis o neumonía en pacientes de alto riesgo                 | Ribavirina en aerosol         |  |
| Citomegalovirus              | Retinitis en pacientes con SIDA                                      | Valganciclovir                | Ganciclovir<br>Cidofovir<br>Foscarnet<br>Ganciclovir intraocular |
| Virus herpes simple (VHS)    | Neumonitis, colitis; esofagitis en pacientes inmunodeprimidos        | Ganciclovir                   | Foscarnet<br>Cidofovir<br>Valganciclovir                         |
|                              | Herpes neonatal  | Aciclovir (i.v.)              |  |
|                              | Encefalitis por VHS  | Aciclovir (i.v.)              |  |
|                              | Gingivostomatitis por VHS  | Aciclovir (v.o.)              | Aciclovir (i.v.)<br>Valaciclovir                                 |
|                              | 1.º episodio de infección genital                                    | Aciclovir (v.o.)              | Famciclovir<br>Aciclovir (i.v.) (enfermedad grave)               |
|                              | Herpes genital recidivante   | Aciclovir (v.o.)              | Valaciclovir<br>Famciclovir                                      |
|                              | Supresión del herpes genital   | Aciclovir (v.o.)              | Valaciclovir<br>Famciclovir                                      |
|                              | Verruga  | Aciclovir (v.o.)              |  |
|                              | Eczema herpético   | Aciclovir (v.o.)              | Aciclovir (i.v.) (enfermedad grave)                              |
|                              | Infección mucocutánea en pacientes inmunodeprimidos (leve)           | Aciclovir (i.v.)              | Aciclovir (v.o.) (si el tratamiento ambulatorio es aceptable)    |
| Virus varicela-zóster (VZ)   | Infección mucocutánea en pacientes inmunodeprimidos (moderada-grave) | Aciclovir (i.v.)              |  |
|                              | Profilaxis en receptores de trasplante de médula ósea                | Aciclovir (i.v.)              | Valaciclovir<br>Famciclovir                                      |
|                              | VHS resistente al aciclovir  | Foscarnet                     | Cidofovir  |
|                              | Queratitis o queratoconjuntivitis                                    | Trifluridina                  | Vidarabina   |
|                              | Varicela, niños sanos  | Tratamiento de soporte        | Aciclovir (v.o.)   |
|                              | Varicela, niños inmunodeprimidos                                     | Aciclovir (i.v.)              |  |
|                              | Zóster (ramo no oftálmico del nervio trigémino), niños sanos         | Tratamiento de soporte        | Aciclovir (v.o.)   |
|                              | Zóster (ramo oftálmico del nervio trigémino), niños sanos            | Aciclovir (i.v.)              |  |
|                              | Zóster, niños inmunodeprimidos                                       | Aciclovir (i.v.)              | Valaciclovir   |

De Kimberlin DW: Antiviral therapies in children: Has their time arrived? *Pediatr Clin North Am* 2005;52:837-867.

valaciclovir, cidofovir, fanciclovir, penciclovir, foscarnet, ganciclovir, valganciclovir, ribavirina, trifliridina, la síntesis de proteínas virales (interferones) y el ensamblaje viral, su liberación o su desagregación (oseltamivir, zanamivir, interferones).

La aparición de resistencia se produce en el contexto de una carga viral elevada, de una tasa de mutación viral intrínseca alta, y de ciclos de tratamiento antiviral prolongados o repetidos. Los virus resistentes tienen más probabilidad de desarrollarse o de seleccionarse en los pacientes inmunodeprimidos, debido a que tienen más probabilidad de verse expuestos en múltiples ocasiones o a largo plazo a un fármaco antiviral en pacientes con inmunodepresión, que son incapaces de facilitar el aclaramiento viral.

**ANTIVIRALES UTILIZADOS PARA LOS VIRUS HERPES.** Los virus herpes tienen gran relevancia como patógenos pediátricos, sobre todo en recién nacidos y en niños inmunodeprimidos. La mayoría de los antivirales autorizados son análogos de los nucleósidos que inhiben la ADN polimerasa viral, lo que induce una terminación prematura de la cadena durante la síntesis del ADN viral en las células infectadas.

**Aciclovir.** El aciclovir está autorizado desde 1980, cuando se introdujo como un tratamiento eficaz contra las infecciones por el virus herpes simple (VHS). El perfil de seguridad favorable del aciclovir deriva de que requiere activarse a su forma activa mediante fosforilación por una enzima viral, la timidina cinasa (TK). El aciclovir presenta su máxima actividad contra el VSH y también es activo contra el virus varicela-zóster (VVZ). El tratamiento está indicado para estas infecciones bajo diversas circunstancias. La actividad contra el CMV es menos pronunciada, y la actividad contra el virus Epstein-Barr (VEB) es mínima, tanto in vitro como en clínica. El aciclovir no debería emplearse para tratar las infecciones por CMV o VEB.

La mayor utilidad clínica del aciclovir se encuentra en el tratamiento de las infecciones genitales primarias y recidivantes por VHS, así como de la encefalitis por VHS y de todas las manifestaciones de infección neonatal por VHS. También está indicado en el tratamiento de la gingivostomatitis primaria por VHS. El tratamiento supresor a largo plazo, tanto para el VHS genital como para las infecciones orofaríngeas recidivantes (herpes labial) también es eficaz. El tratamiento supresor a largo plazo para los episodios recidivantes de infección neonatal por VHS puede ser útil para evitar las recidivas, aunque su uso está en fase de investigación. El aciclovir también se recomienda para infecciones menos frecuentes por VHS, como el panadizo herpético, el eczema herpético y el herpes traumático (herpes de los gladiadores). Las enfermedades por VHS que suponen un compromiso vital, como la infección diseminada, pueden aparecer en pacientes inmunodeprimidos o en embarazadas y representan situaciones clínicas en las que el uso de aciclovir es necesario.

El aciclovir modifica la evolución de la primoinfección por VVZ, aunque su efecto es modesto. El aciclovir u otro análogo nucleosídico deberían utilizarse siempre en las infecciones localizadas o diseminadas por VVZ, como en la neumonía, en pacientes inmunodeprimidos. La primoinfección por VVZ en embarazadas es otro contexto en el que está indicado el aciclovir, sobre todo si existe una neumonía.

El aciclovir se encuentra disponible en formulaciones tópicas, parenterales y orales, incluida una formulación para su uso pediátrico. El tratamiento tópico se usa poco en la práctica pediátrica y debería evitarse a favor de otros modos de aplicación, sobre todo en los niños con lesiones vesiculosas compatibles con una infección herpética. La biodisponibilidad de las formulaciones orales es escasa, y sólo se absorbe alrededor del 15-30% de la formulación oral. Después de la administración sistémica se produce una distribución tisular amplia, y se alcanzan unas concentraciones elevadas del fármaco a nivel renal, pulmonar, hepático, en el miocardio y en las vesículas cutáneas. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son de alrededor del 50% de las plasmáticas. El aciclovir atraviesa la placenta y las concentraciones en la leche materna son de alrededor del triple de las plasmáticas, aunque no hay datos sobre la eficacia del tratamiento intrauterino o del impacto sobre los lactantes alimentados con leche materna. La vía de eliminación principal es renal, y en la insuficiencia renal se requieren ajustes de la dosis. La hemodiálisis elimina el aciclovir.

El perfil de seguridad del aciclovir es excelente. Si se administra mediante infusión rápida en un paciente deshidratado o con una insufi-

ciencia renal subyacente, puede cristalizar en los túbulos renales y provocar una uropatía obstructiva reversible. Las dosis altas del aciclovir se han asociado con neurotoxicidad y su uso prolongado puede provocar neutropenia. Varios estudios recientes sobre su uso seguro durante el embarazo han subrayado el perfil de seguridad favorable del aciclovir, y se ha recomendado el tratamiento supresor en mujeres embarazadas con antecedentes de infección genital recidivante por VHS. Una complicación infrecuente pero grave del empleo a largo plazo del aciclovir es la selección de cepas de VHS resistentes al fármaco, que suele producirse por mutaciones en el gen de la TK viral. Este fenómeno es infrecuente en la práctica pediátrica, pero debería considerarse en cualquier paciente sometido a tratamiento antiviral a largo plazo y que tenga una infección por VHS o VVZ que no responda clínicamente al tratamiento con aciclovir.

**Valaciclovir.** El valaciclovir es el éster L-valil del aciclovir y se convierte enseguida al aciclovir después de su administración oral. Este fármaco tiene un perfil de seguridad y de actividad similar al aciclovir, pero su biodisponibilidad es mayor del 50%, es decir, 3-5 veces mayor que la del aciclovir. Las concentraciones plasmáticas son parecidas a las que se logran con el aciclovir intravenoso. El valaciclovir sólo está disponible para la administración oral. No se dispone de formulación en suspensión.

**Penciclovir y fanciclovir.** El penciclovir es un análogo nucleosídico acíclico que, al igual que el aciclovir, inhibe la ADN polimerasa viral después de la fosforilación a su forma activa. En comparación con el aciclovir, el penciclovir tiene una semivida intracelular mucho más prolongada, lo que puede conferirle una actividad antiviral superior a nivel intracelular. El penciclovir sólo está autorizado como formulación tópica (crema de penciclovir al 1%), que está indicada en el tratamiento de las infecciones cutáneas por VHS. Aunque se dispone de pocos datos sobre el uso de este fármaco en los niños, el tratamiento tópico para el herpes labial primario o recidivante es un uso adecuado del penciclovir.

El fanciclovir es el profármaco (éster diacetil) del penciclovir. A diferencia de éste, el fanciclovir puede administrarse por vía oral y su biodisponibilidad es de alrededor del 70%. Después de la administración oral, el fanciclovir se desacetila para dar lugar al fármaco original (penciclovir). La eficacia del fanciclovir frente a las infecciones por VHS y VVZ parece ser equivalente a la del aciclovir, aunque el perfil farmacocinético es más favorable. El fanciclovir está indicado como tratamiento oral de las infecciones por VHS y VVZ. En la actualidad no se dispone de formulación líquida o en suspensión. El perfil de toxicidad es idéntico al del aciclovir.

**Ganciclovir.** El ganciclovir es un análogo nucleosídico que presenta una similitud estructural con el aciclovir. Al igual que éste, el ganciclovir debe fosforilarse para adquirir actividad antiviral, que se dirige contra la polimerasa viral. El gen responsable de la fosforilación del ganciclovir no es el de la TK, sino un gen denominado UL97. Puede aparecer una resistencia frente al ganciclovir en el CMV con el uso prolongado de antivirales nucleosídicos, que debería tenerse en cuenta en pacientes sometidos a tratamiento a largo plazo que parezcan no responder desde el punto de vista clínico. El ganciclovir presenta una extensa actividad frente a muchos virus herpes, tales como el VHS y el VVZ, pero su mayor utilidad corresponde a su actividad contra el CMV. El ganciclovir fue el primer fármaco antiviral autorizado específicamente para el tratamiento y la prevención de la infección por CMV. Está indicado en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones por CMV en pacientes de alto riesgo, como los que presentan una infección por el VIH, y los receptores de trasplantes de órgano sólido o de células progenitoras hematopoyéticas. De especial relevancia es el uso de ganciclovir en el tratamiento de la retinitis por CMV, una complicación que compromete la función visual en la infección por el VIH. El ganciclovir puede ser de utilidad en los recién nacidos con una infección congénita sintomática por CMV, y puede ser especialmente útil para mejorar la hipoacusia neurosensorial que es una complicación frecuente de la infección congénita por el CMV.

El ganciclovir se suministra como formulaciones parenterales y orales. También se dispone de implantes oculares de ganciclovir para el tratamiento de la retinitis por CMV. La biodisponibilidad del ganciclovir oral es escasa, inferior al 10%. Recientemente se ha desarrollado un profármaco oral, el valganciclovir, que se absorbe bien en el aparato digestivo y que se convierte enseguida a ganciclovir mediante metabolismo



intestinal o hepático. La biodisponibilidad del ganciclovir (a partir del valganciclovir) es de alrededor del 60% en los comprimidos y la solución. En el humor acuoso, el líquido subretiniano, el LCR y el tejido cerebral se encuentran concentraciones significativas (suficientes para inhibir las cepas de CMV susceptibles). Las concentraciones subretinianas son comparables a los niveles plasmáticos, y las concentraciones intravítreas son inferiores. Las concentraciones del fármaco en el sistema nervioso central (SNC) son de alrededor del 24-70% de los niveles plasmáticos. La principal vía de eliminación es renal y en la insuficiencia renal se requieren ajustes de la dosis. La reducción de la dosis es proporcional a la disminución del aclaramiento de creatinina. La hemodiálisis elimina de forma eficaz el ganciclovir, de modo que es necesario administrar dosis adicionales después de la diálisis.

El ganciclovir tiene varias toxicidades destacadas. La toxicidad más relevante asociada con el tratamiento mediante este fármaco es la mielosupresión reversible, que suele requerir la interrupción del mismo, o la administración asociada de factor estimulante de las colonias de granulocitos. También existe un riesgo teórico de carcinogenicidad y de toxicidad gonadal, que se han observado en modelos animales. La decisión de administrar ganciclovir a un paciente pediátrico debería tomarse por lo general tras consultar a un especialista en enfermedades infecciosas.

**Foscarnet.** El foscarnet tiene un perfil específico, pues no es un análogo nucleosídico, sino un análogo del pirofosfato que presenta una amplia actividad contra muchos de los virus herpes. El foscarnet, al igual que los análogos nucleosídicos, inhibe la ADN polimerasa viral, pero, a diferencia de dichos análogos, no requiere fosforilarse para adquirir actividad antiviral. Se une a un sitio distinto de la ADN polimerasa viral para ejercer su efecto antiviral, por lo que mantiene actividad contra cepas de VHS y CMV resistentes a los análogos nucleosídicos. Su utilidad clínica se encuentra como fármaco de segunda línea para el tratamiento de las infecciones por CMV en pacientes de alto riesgo que no puedan tolerar el ganciclovir y como alternativa para los pacientes con enfermedad persistente o refractaria por VHS, CMV o VVZ con sospecha o confirmación de resistencia a los fármacos antivirales.

El foscarnet sólo está disponible como formulación parenteral y es un fármaco tóxico que debe administrarse con cautela. La nefrotoxicidad es frecuente y es habitual observar casos de insuficiencia renal reversible, que se manifiesta como un aumento de la creatinina plasmática. Las anomalías de la homeostasis del calcio y del fósforo son habituales y deben monitorizarse estrechamente durante el tratamiento, junto a los estudios de la función renal.

**Cidofovir.** El cidofovir es un análogo nucleosídico acíclico que requiere su fosforilación a la forma activa (difosfato de cidofovir) para ejercer su efecto antiviral. Es análogo al penciclovir y tiene una semivida intracelular prolongada que contribuye a su larga actividad antiviral. El cidofovir es activo contra el VHS, el VVZ y el CMV. Como dato interesante, a diferencia de los otros fármacos, el cidofovir también presenta una actividad de amplio espectro contra otros virus de ADN, sobre todo contra los poxvirus. La mayor parte de la experiencia clínica con el cidofovir procede del tratamiento de la enfermedad por CMV causada por cepas con resistencia al ganciclovir.

El cidofovir se administra por vía i.v. y se aclara a nivel renal por secreción tubular. Se recomienda una prehidratación abundante y la coadministración de probenecid. La nefrotoxicidad es frecuente, incluso con una prehidratación apropiada y la coadministración de cidofovir con otros fármacos nefrotóxicos debe realizarse con cautela. Otras toxicidades potenciales son la toxicidad reproductiva y la carcinogénesis.

**Trifluridina.** La trifluridina es un análogo nucleosídico pirimidínico con actividad contra el VHS, el CMV y los adenovirus. Se presenta solución oftálmica al 1% y está aprobada para su uso tópico en el tratamiento de la queratitis por VHS, enfermedad que siempre debería tratarse tras consultar a un oftalmólogo.

**Vidarabina (ARA-A, arabinósido de adenina, VIRA-A).** La vidarabina es un análogo nucleosídico con actividad frente al VHS. Fue el primer fármaco antiviral parenteral para el tratamiento de la infección por VHS, aunque ya no está disponible para su administración intravenosa. Se sigue disponiendo de una preparación tópica para el tratamiento de la queratitis por VHS y se considera un fármaco de segunda línea en esta indicación.

**Fomivirsén.** El fomivirsén es un nuevo compuesto anti-CMV que se emplea como fármaco de segunda línea en la retinitis por CMV median-

te inyección directa en el espacio vítreo. Se trata de un oligonucleótido complementario de ADN 21-mer, que se une directamente al ARN mensajero complementario. La dosis estándar es de 330 pg por inyección intravítrea cada 2 semanas (dos dosis) seguida de un tratamiento de mantenimiento de 330 jg cada 4 semanas. Después de la inyección intravítrea no se produce absorción sistémica.

**AIMTIVIRALES UTILIZADOS PARA LAS INFECCIONES VIRALES.** Se dispone de tratamientos antivirales para muchos patógenos respiratorios, tales como el virus sincitial respiratorio (VSR) y los virus influenza A e influenza B. El tratamiento antiviral para las infecciones virales respiratorias es especialmente útil para los niños y recién nacidos inmunodeprimidos.

**Ribavirina.** La ribavirina es un análogo de la guanosina y presenta una actividad de amplio espectro contra varios virus, en especial de ARN. Su mecanismo de acción preciso es totalmente desconocido, pero es probable que se relacione con la interferencia con el procesado y la traducción del ARN mensajero viral. La ribavirina está disponible en formulaciones oral, parenteral y en aerosol. Aunque la forma intravenosa es muy eficaz para el tratamiento de la fiebre de Lassa y de otras fiebres hemorrágicas, esta formulación no está autorizada para su uso en Estados Unidos, donde las únicas formulaciones autorizadas son para la administración en aerosol en la infección por VSR y para las formulaciones orales combinadas con el interferón- $\alpha$  en el tratamiento de la hepatitis C. La administración de la ribavirina mediante aerosol debería considerarse en las enfermedades graves de las vías respiratorias bajas por VSR en niños y lactantes con inmunodepresión con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas al VSR, como los lactantes con enfermedad pulmonar crónica y con cardiopatía congénita cianótica. Las pruebas in vitro y los estudios clínicos sin grupo control también sugieren que la ribavirina en aerosol es eficaz para las infecciones por virus parainfluenza, influenza y del sarampión.

La ribavirina suele ser no tóxica, sobre todo cuando se administra en aerosol. La ribavirina y sus metabolitos se concentran en los eritrocitos y puede persistir durante varias semanas y, en pocas ocasiones, puede asociarse a anemia. Se han descrito casos de conjuntivitis y de broncoespasmo después de la exposición al fármaco aerosolizado. Cuando se emplee la ribavirina aerosolizada en niños sometidos a ventilación mecánica hay que tener cuidado para evitar la precipitación de partículas en los tubos del ventilador. Las preocupaciones sobre la posible teratogenicidad observada en los estudios con animales no se han confirmado en la práctica clínica, aunque debería tenerse cuidado para evitar una exposición inadvertida al fármaco aerosolizado entre las profesionales sanitarias embarazadas.

**Amantadina y rimantadina.** La amantadina y la rimantadina son aminas tricíclicas muy similares entre sí. Ambas están indicadas para la profilaxis y el tratamiento del virus influenza A, y ninguna tiene una actividad apreciable contra el virus influenza B o contra otros virus respiratorios. Para lograr una eficacia terapéutica máxima, el tratamiento debería empezar lo antes posible y siempre en las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas. La inmunización contra la gripe es el método preferido por encima de los demás para controlar la enfermedad, pero estos fármacos son útiles para la profilaxis, sobre todo en personas de alto riesgo no inmunizadas durante las epidemias estacionales de gripe.

El mecanismo de acción de las aminas tricíclicas contra el virus influenza A no está claro, pero parece que ejercen su efecto antiviral a nivel de la decapsidación del virus. Ambos fármacos se absorben extremadamente bien después de su administración oral y se eliminan por vía renal (el 90% de la dosis no se modifica), por lo que se requiere un ajuste posológico en la insuficiencia renal. Las toxicidades de las aminas tricíclicas son modestas y consisten en efectos secundarios sobre el SNC, tales como ansiedad, dificultad de concentración y mareo, así como en efectos secundarios digestivos como náuseas y anorexia. Los efectos secundarios son menos frecuentes con la rimantadina que con la amantadina.

**Oseltamivir y zanamivir.** Estos dos fármacos son activos contra los virus influenza A y B, aunque la relevancia de este espectro más amplio de actividad anti-influenza en el control de la enfermedad es modesta, porque la infección por virus influenza B suele ser una enfermedad mucho más leve. Ningún fármaco tiene una actividad apreciable contra otros vi-

rus respiratorios. El mecanismo de actividad antiviral de estos fármacos consiste en la inhibición de la neuraminidasa viral.

El zanamivir tiene una escasa biodisponibilidad por vía oral y sólo está autorizado para su administración inhalatoria. Por esta vía, más del 75% de la dosis se deposita en la orofaringe y gran parte de ella se deglute. La cantidad real que se distribuye a las vías respiratorias y los pulmones depende de factores tales como el flujo inspiratorio del paciente. Alrededor del 13% de la dosis parece distribuirse a las vías respiratorias y los pulmones, y cerca del 10% de la dosis inhalada se distribuye de forma sistémica. Las concentraciones locales del fármaco en la mucosa respiratoria exceden en gran medida la concentración necesaria para inhibir a los virus influenza A y B. La eliminación se produce por vía renal y no se requiere ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal, pues la cantidad que se absorbe a nivel sistémico es baja.

El oseltamivir se administra como un profármaco esterificado que tiene una elevada biodisponibilidad por vía oral. Se elimina por secreción tubular y se requiere un ajuste posológico para los pacientes con insuficiencia renal. En ocasiones se observan efectos secundarios digestivos, como náuseas y vómitos.

**ANTIVIRALES UTILIZADOS PARA LOS VIRUS DE LA HEPATITIS Y DEL PAPILOMA.** El tratamiento antiviral para la hepatitis viral y para las infecciones por los virus del papiloma humano (VPH) es relativamente nuevo, porque los fármacos eficaces no han estado disponibles hasta hace poco tiempo. Se trata de unas infecciones crónicas que tienden a no producir síntomas incapacitantes durante muchos años. La decisión de tratar una hepatitis viral o las infecciones por VPH con un fármaco antiviral sólo debería tomarse después de consultar con un experto en el tratamiento de dichas infecciones.

**Interferones.** Los interferones son proteínas inmunomoduladoras endógenas cuya síntesis se estimula por varias infecciones y estímulos inflamatorios. Los interferones ejercen su actividad antiviral mediante la inducción de múltiples proteínas electoras en las células infectadas por los virus. El interferón que se ha constituido como un fármaco antiviral eficaz es el interferón- $\alpha$ , que es un tipo de interferón 1. Para su uso terapéutico, los interferones se producen utilizando técnicas recombinantes. La administración de los interferones se realiza por vía subcutánea o intramuscular y la absorción es rápida. La adición de residuos de polietilenglicol al interferón, denominada **pegilación**, es una estrategia que produce unas concentraciones plasmáticas más mantenidas, lo que permite una pauta de administración subcutánea semanal.

Los interferones se utilizan en el tratamiento de las hepatitis B y C, así como en el de las infecciones por VPH. La combinación de interferón con ribavirina oral produce una actividad antiviral adicional, sobre todo contra el virus de la hepatitis C. Los interferones, ya sea mediante inyección local o por administración sistémica, están indicados para las verrugas anogenitales causadas por el VPH, así como para la papilomatosis laríngea y respiratoria. Los interferones pueden causar toxicidades sistémicas significativas que están relacionadas con la dosis, tales como fiebre, escalofríos, mialgias, síntomas digestivos y mielosupresión.

**Lamivudina.** La lamivudina es un inhibidor de la transcriptasa inversa que se usa para el tratamiento de la infección por VIH (v. cap. 273). Dado que la replicación del virus de la hepatitis B requiere un paso donde interviene la transcriptasa inversa, no es sorprendente que la lamivudina resultara tener actividad contra este virus. La lamivudina es útil en el tratamiento de la infección por hepatitis B en niños, y está disponible como suspensión oral para su uso pediátrico. Se absorbe con rapidez después de su administración oral, con una biodisponibilidad del 80-87%. La lamivudina atraviesa la placenta y se distribuye en la leche materna. Su excreción es por vía renal. La mayor parte del fármaco no se modifica después de la administración oral, por lo que en pacientes con insuficiencia renal debe ajustarse la posología.

**Adefovir dipivoxilo.** El adefovir es un análogo de nucleótido acíclico. Presenta una actividad contra el virus de la hepatitis B humana. Su mecanismo de acción parece ser la inhibición de la ADN polimerasa viral. Se administra por vía oral como profármaco diéster, con una biodisponibilidad de alrededor del 60%. Se dispone de pocos datos sobre la farmacocinética de este fármaco en niños. La observación de exacerbaciones graves de la hepatopatía en pacientes que interrumpieron el adefovir es un motivo de preocupación.

**INMUNOGLOBULINAS ANTIINMUNITARIAS.** Las inmunoglobulinas son adyuvantes útiles en el tratamiento de la enfermedad viral. Sin embargo, su utilidad es mayor como profilaxis contra la infección y la enfermedad en los pacientes de alto riesgo, y son menos útiles para el tratamiento de la enfermedad establecida. La **inmunoglobulina (humana) frente al virus varicela-zóster [Varizig]** es muy útil en la profilaxis contra el VVZ en los niños de alto riesgo, sobre todo en lactantes y niños inmunodeprimidos (v. cap. 250). La **inmunoglobulina contra el citomegalovirus [CMV-IG]** es obligatoria para los niños con alto riesgo de sufrir una enfermedad por CMV, sobre todo en los pacientes receptores de trasplantes de órgano sólido y de células progenitoras hematopoyéticas (v. cap. 252). El **palivizumab** es un anticuerpo monoclonal con actividad anti-VSR. Es eficaz para la prevención de enfermedades graves del aparato respiratorio inferior por VSR en lactantes prematuros de alto riesgo y ha sustituido a la **inmunoglobulina contra el virus sincitial respiratorio** (v. cap. 257). La **inmunoglobulina contra la hepatitis B [HBIG]** está indicada en los lactantes nacidos de madres con positividad para el antígeno de superficie de la hepatitis B (v. cap. 355).

Balfour HH Jr: Antiviral drugs. *N Engl J Med* 1999;340(16):1255-1268.

De Clercq E: Antiviral drugs in current clinical use. *J Clin Virol* 2004;30:115-133.

Kimberlin DW: Antiviral therapies in children: Has their time arrived? *Pediatr Clin North Am* 2005;52:837-867.

Littler E, Oberg B: Achievements and challenges in antiviral drug discovery. *Antivir Chem Chemother* 2005;16:155-168.

## Capítulo 243 ■ Sarampión Wilbert H. Mason

El sarampión es una enfermedad muy contagiosa y antiguamente constituía un proceso inevitable durante la infancia. Gracias a la vacunación generalizada, la transmisión endémica se ha interrumpido en Estados Unidos; sin embargo, la presencia de casos autóctonos o importados han dado lugar a epidemias en dicho país. En algunas áreas del mundo, el sarampión sigue siendo una amenaza grave para los niños.

**ETIOLOGÍA.** El virus del sarampión es un virus de ARN monocatenario dotado de una cubierta lipídica, perteneciente a la familia Paramyxoviridae y al género *Morbillivirus*. Otros miembros de este género son el virus de la peste bovina y el virus canino del moquillo, pero el ser humano es el único huésped del sarampión. De las 6 proteínas fundamentales del virus del sarampión, las dos más relevantes en términos de inducción de inmunidad son la hemaglutinina (H) y la proteína de fusión (F). Los anticuerpos neutralizantes se dirigen contra la proteína H y los anticuerpos contra la proteína F limitan la proliferación del virus durante la infección. También se han identificado pequeñas variaciones en la composición genética que no tienen efectos sobre la inmunidad protectora pero que sirven de marcadores moleculares para distinguir entre los tipos virales. Estos marcadores han sido útiles para evaluar la diseminación endémica del sarampión.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La vacuna del sarampión ha cambiado la epidemiología de la enfermedad de un modo espectacular. En el pasado, esta enfermedad se distribuía por todo el mundo, pero su transmisión endémica se ha interrumpido en muchos países en los que existe una cobertura vacunal generalizada. Desde el punto de vista histórico, en Estados Unidos, el sarampión causaba una infección universal en la infancia, con una afectación del 90% de los niños antes de los 15 años de edad. La morbilidad y mortalidad asociadas al sarampión disminuyó antes de la introducción de la vacuna debido a las mejoras en la asistencia sanitaria y la nutrición. Sin embargo, la incidencia disminuyó en

gran medida después de la introducción de la vacuna contra el sarampión en 1963. La tasa de ataque se redujo de 313 casos/100.000 habitantes en 1956-60 a 1,3 casos/100.000 en 1982-88. Es más frecuente en invierno y primavera.

En 1989-1991 se produjo un brote de sarampión autóctono en todo Estados Unidos, con más de 55.000 casos, 11.000 ingresos hospitalarios y 123 fallecidos, lo que demuestra que la enfermedad aún no se ha erradicado. La reaparición se atribuyó a un fallo de la vacuna en un pequeño número de niños en edad escolar y a una escasa cobertura en un pequeño número de niños preescolares, así como a una disminución más rápida de los anticuerpos maternos en lactantes nacidos de madres que nunca han sufrido una infección por el sarampión del tipo salvaje. La aplicación de la política de la vacuna con dos dosis y las estrategias de inmunización más intensivas dieron lugar a la interrupción de la transmisión endémica en Estados Unidos en 1993. La tasa actual es de menos de un caso/100.000 habitantes.

El sarampión sigue apareciendo como enfermedad importada en Estados Unidos desde otros países; por tanto, es necesario mantener una inmunidad superior al 90% mediante la vacunación para evitar la aparición de brotes extensos (fig. 243-1).

**TRANSMISIÓN.** El virus del sarampión penetra en el organismo por las vías respiratorias o la conjuntiva después del contacto con aerosoles de gotitas grandes o pequeñas en las que se haya suspendido el virus. Los pacientes pueden transmitir la infección durante 3 días antes del exantema y hasta 4-6 días después de su inicio. Alrededor del 90% de las personas expuestas susceptibles desarrolla el sarampión. No es contacto el contacto cara a cara, porque los virus viables pueden permanecer suspendidos en el aire hasta 1 hora después de que un caso primario salga de una habitación. Se han descrito casos secundarios en consultas médicas y en hospitales por diseminación de virus aerosolizados.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** La infección por sarampión provoca la necrosis del epitelio respiratorio y un infiltrado linfocítico asociado. El sarampión produce una vasculitis microvascular en la piel y en las mucosas. La histología del exantema revela un edema intracelular y disqueratosis asociados a la formación de células gigantes sincitiales epidérmicas, dotadas de hasta 26 núcleos. Se han identificado partículas virales en estas células gigantes. En el tejido linforreticular se observa una hiperplasia linfóide muy marcada. La fusión de las células infectadas da lugar a células gigantes multinucleadas (células de Warthin-Finkeldey) que son patognomónicas del sarampión. Estas células tienen hasta

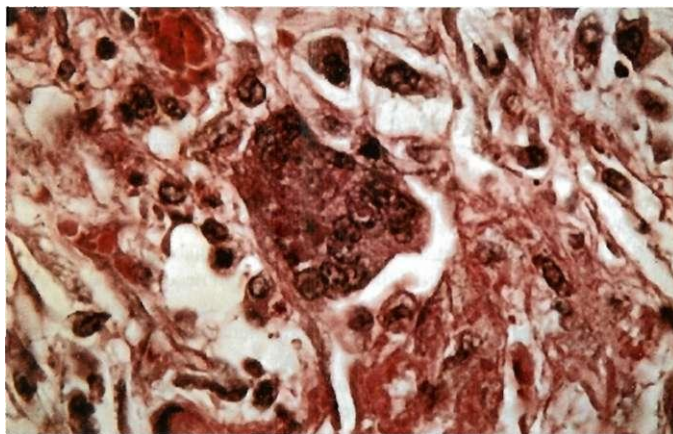
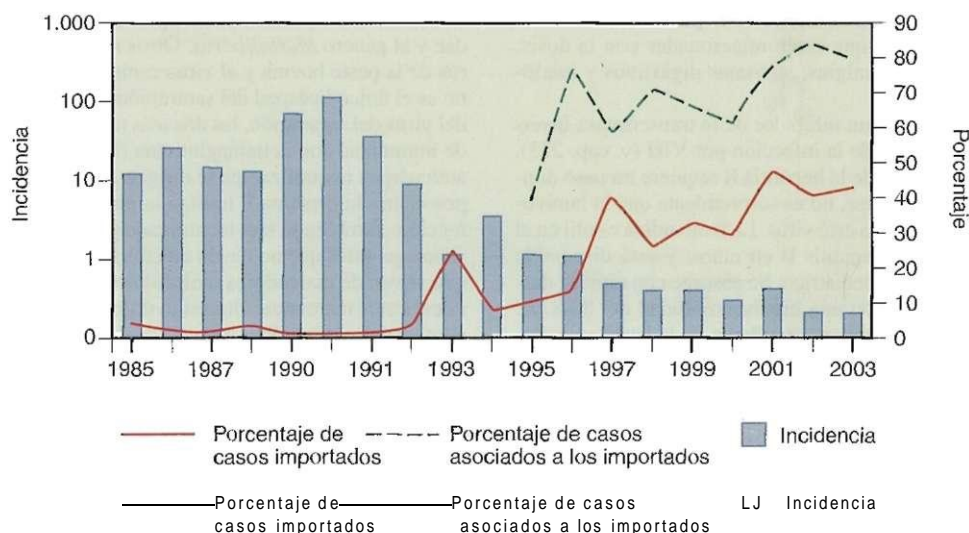


Figura 243-2. Células de Whartin-Finkeldey en tejido pulmonar. (Cortesía de Robert M. McAllister, MD, Children's Hospital Los Angeles [jubilado]).

100 núcleos, así como inclusiones intracitoplasmáticas e intranucleares (fig. 243-2).

**PATOGENIA.** El sarampión presenta cuatro fases: período de incubación, enfermedad prodromática, fase exantemática y recuperación. Durante la incubación, el virus del sarampión ingresa a los ganglios linfáticos regionales. A continuación se produce una viremia primaria que disemina el virus por el sistema reticuloendotelial, tras lo que una viremia secundaria lo difunde por las superficies corporales. La enfermedad prodromática se produce después de la viremia secundaria y se asocia a necrosis epitelial y a la formación de células gigantes en los tejidos corporales. Las células se destruyen por fusión intercelular de las membranas plasmáticas asociada a la replicación viral que se produce en muchos tejidos corporales, como las células del sistema nervioso central (SNC). La liberación del virus se produce en la fase prodromática. Cuando aparece el exantema, se inicia la producción de anticuerpos y la replicación viral y los síntomas comienzan a desaparecer. El virus del sarampión también infecta a los linfocitos T CD4<sup>+</sup>, lo que suprime la respuesta inmunitaria Th1 y tiene otros muchos efectos inmunosupresores.



\*Por millón de habitantes.

\*Casos importados, relacionados con los importados y por virus importados.

Los datos de 2003 son provisionales.

Figura 243-1. Incidencia y porcentaje anuales de casos de sarampión relacionados con los casos importados en Estados Unidos, 1985-2003\*. (De los Centers for Disease Control and Prevention: Epidemiology of measles—United States, 2001–2003. *MMWR* 2004;53:713–716).



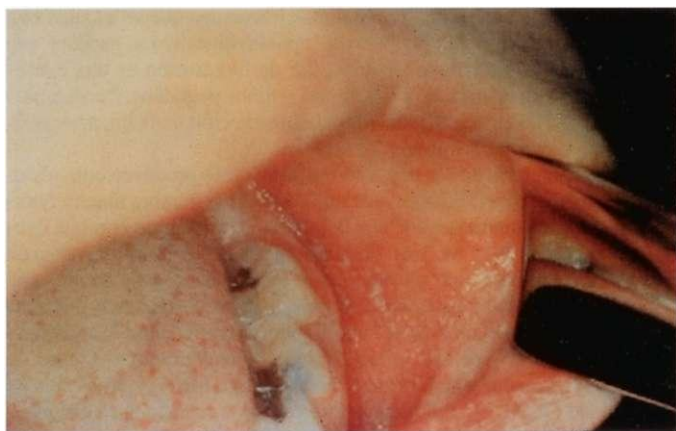


Figura 243-3. Manchas de Koplik en la mucosa bucal durante el tercer día del exantema. (De la página de Internet de los Disease Control and Prevention-Public Health Image Library. Imagen n.º 4500. Disponible en la dirección <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp>).

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El sarampión es una infección grave que se caracteriza por fiebre alta, exantema, tos, coriza, conjuntivitis y un exantema prominente. Después de un período de incubación de 8-12 días, la fase prodromática comienza con un cuadro de febrícula seguido por la aparición de conjuntivitis con fotofobia, coriza, tos intensa y aumento de la fiebre. El exantema (manchas de Koplik) es el signo patognomónico del sarampión y aparece 1-4 días antes del inicio del exantema (fig. 243-3). Aparece en primer lugar como unas lesiones rojizas individuales con unos puntos blanco azulado en el centro, en la cara interna de las mejillas, a nivel de los premolares. Pueden extenderse y afectar a los labios, el paladar duro y las encías. También pueden aparecer en los pliegues conjuntivales y en la mucosa vaginal. Las manchas de Koplik se han descrito en el 50-70% de los casos de sarampión, pero es probable que aparezcan en la gran mayoría de ellos.

La intensidad de los síntomas aumenta en 2-4 días hasta el primer día del exantema. Este comienza alrededor de la frente (alrededor de la línea de implantación del pelo), por detrás de las orejas y en la parte superior del cuello, en forma de una erupción maculopapulosa rojiza. A continuación, se disemina en sentido descendente hacia el torso y las extremidades, alcanzando las palmas y las plantas hasta en el 50% de los casos. El



Figura 243-4. Niño con sarampión que presenta el patrón característico de exantema rojizo en el cuerpo durante el tercer día del exantema. (De la página de Internet de los Disease Control and Prevention-Public Health Image Library. Imagen n.º 4498. Disponible en la dirección <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp>).

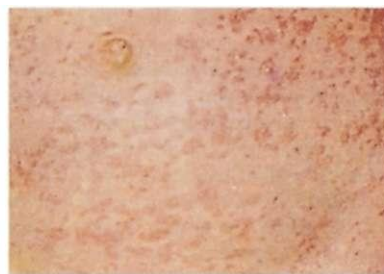


Figura 243-5. Visión aumentada del exantema maculopapuloso del sarampión. (De Körtting GW: *Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen*, 3.ª ed. Stuttgart, FK Schattauer Verlag, 1982).

exantema suele hacerse confluyente en la cara y la parte superior del tronco (figs. 243-4 y 243-5).

Cuando aparece el exantema, los síntomas comienzan a remitir y dicho exantema desaparece en unos 7 días siguiendo la misma progresión de su evolución. A menudo deja una descamación fina de la piel tras de él. De los síntomas principales del sarampión, la tos es el de mayor duración (a veces hasta 10 días). En los casos más graves, puede existir una linfadenopatía generalizada, en la que los ganglios cervicales y occipitales son los más llamativos.

**INFECCIÓN ASINTOMÁTICA.** Las personas que tienen anticuerpos adquiridos de forma pasiva, como los lactantes o los receptores de fiemoderivados, puede producirse una forma subclínica de sarampión. El exantema puede ser inespecífico, de breve duración o, en pocas ocasiones, completamente inexistente. Asimismo, algunas personas que han sido vacunadas pueden desarrollar un exantema al exponerse al sarampión, pero presentar pocos síntomas adicionales. Las personas con un cuadro inaparente o asintomático de sarampión no liberan virus y no transmiten la infección a los contactos familiares.

Los niños que recibieron la vacuna original inactivada con formol del sarampión en ocasiones desarrollaban una forma más grave de la enfermedad denominada sarampión atípico. Los pacientes comenzaban con un cuadro de fiebre alta y cefalea seguido por la aparición de un exantema maculopapuloso en las extremidades, que se hacía petequial y purpúrico, y que progresaba en sentido centrípeto. La enfermedad solía complicarse con neumonía y derrame pleural. Se piensa que el sarampión atípico se debía al desarrollo de inmunocomplejos circulantes que se formaban debido a una respuesta inmunitaria anómala contra la vacuna.

**PRUEBAS ANALÍTICAS.** El diagnóstico de sarampión se basa casi siempre en los datos clínicos y epidemiológicos. Las pruebas de laboratorio en la fase aguda consisten en una fórmula leucocitaria, que muestra una linfopenia más intensa que la neutropenia. Se han encontrado casos de neutropenia absoluta, aunque en el sarampión no complicado por una infección bacteriana, la velocidad de sedimentación globular y la concentración de la proteína C reactiva son normales.

**DIAGNÓSTICO.** En ausencia de un brote reconocido de sarampión, suele recomendarse la confirmación del diagnóstico clínico. La mejor forma de obtener la confirmación serológica es mediante la identificación de anticuerpos de tipo inmunoglobulina M (IgM) plasmáticos, que aparecen 1-2 días después del inicio del exantema y permanecen detectables alrededor de 1 mes. Si se recoge una muestra plasmática menos de 72 horas después del inicio del exantema y es negativa para los anticuerpos contra el sarampión, debe obtenerse otra muestra. La confirmación serológica también puede realizarse por la demostración de una cuadruplicación de los anticuerpos IgG en muestras agudas y durante la convalecencia tomadas 2-4 semanas después. El aislamiento del virus a partir de la sangre, orina o secreciones respiratorias puede realizarse mediante cultivo en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) o en laboratorios locales o estatales. Se puede realizar una detección molecular mediante la reacción en cadena de la polimerasa, pero es una herramienta de investigación.



**DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.** Es poco probable que el sarampión típico se confunda con otra enfermedad, sobre todo si se observan manchas de Koplik. El sarampión en las fases avanzadas o en los casos inaparentes o subclínicos puede confundirse con otras enfermedades e infecciones exantemáticas mediadas por mecanismos inmunitarios, tales como la rubéola, los adenovirus, enterovirus y el virus de Epstein-Barr. El exantema súbito (en los lactantes) y el eritema infeccioso (en los niños mayores) también pueden confundirse con el sarampión. *Mycoplasma pneumoniae* y los estreptococos del grupo A también pueden producir exantemas similares al sarampión. El síndrome de Kawasaki puede presentar muchos de los mismos signos que el sarampión, pero carece de las lesiones intraorales (manchas de Koplik) y de la tos intensa prodrómica. Además, suele tener una neutrofilia y elevación de los reactantes de fase aguda. Asimismo, la trombocitosis característica del síndrome de Kawasaki está ausente en el sarampión (v. cap. 165). Las erupciones medicamentosas pueden confundirse con el sarampión.

**COMPLICACIONES.** Las complicaciones del sarampión se han atribuido en gran medida a los efectos patogénicos del virus sobre el aparato respiratorio y el sistema inmunitario (tabla 243-1). Existen varios factores que pueden aumentar la probabilidad de las complicaciones. La morbilidad y mortalidad del sarampión son mayores en los pacientes menores de 5 años (sobre todo en los menores de 1 año) y en los mayores de 20 años. En los países en vías de desarrollo, las mayores tasas de mortalidad se han asociado con el hacinamiento, lo que puede atribuirse a que el inoculo es mayor en la exposición doméstica. La malnutrición grave en los niños provoca que la respuesta inmunitaria sea subóptima, y una mayor morbimortalidad debida a la infección por el sarampión. Se ha demostrado que una baja concentración plasmática de retinol en los niños con sarampión se asocia a una mayor morbimortalidad en los países en vías de desarrollo y en Estados Unidos. La infección por sarampión reduce la concentración plasmática de retinol, de modo que los casos subclínicos de hiporetinolemia pueden volverse sintomáticos durante el sarampión. La infección por sarampión en pacientes inmunodeprimidos se asocia a una mayor morbimortalidad. En el 58% de los pacientes con neoplasias malignas infectados por el sarampión se produce una neumonitis y en el 20%, una encefalitis.

La neumonía es la causa más frecuente de fallecimiento por sarampión. Puede aparecer como una neumonía de células gigantes, provocada directamente por la infección viral o por una sobreinfección bacteriana. Los patógenos bacterianos más frecuentes son *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, y *S. aureus*. Después de una neumonía grave por sarampión, la vía final común de la evolución al fallecimiento suele ser el desarrollo de una bronquiolitis obliterante.

El crup, la traqueítis y la bronquiolitis son complicaciones frecuentes en lactantes y niños pequeños con sarampión. La gravedad clínica de estas complicaciones suele requerir la intubación y un soporte ventilatorio hasta que se resuelva la infección.

La otitis media aguda es la complicación más frecuente del sarampión y su incidencia fue especialmente elevada durante la epidemia de finales de la década de 1980 y principios de la de 1990, debido a la relativamente corta edad de los niños afectados. Puede producirse una traqueítis viral o bacteriana y ser potencialmente mortal. Se han descrito casos de absceso retrofaríngeo.

Se sabe que la infección por sarampión suprime la respuesta de las pruebas cutáneas al antígeno purificado de tuberculina. Puede haber una mayor tasa de activación de la tuberculosis pulmonar en las poblaciones de personas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*.

La diarrea y los vómitos son síntomas frecuentes que se asocian con el sarampión agudo, y en el epitelio del aparato digestivo se produce una formación difusa de células gigantes. La deshidratación es una consecuencia habitual, sobre todo en lactantes y niños pequeños. Pueden producirse casos de apendicitis, debido a la obstrucción de la luz apendicular por una hiperplasia linfóide.

En menos del 3% de los niños con sarampión se producen convulsiones febriles. La encefalitis post-sarampión ha sido durante mucho tiempo una complicación asociada a esta infección, a menudo con una evolución desfavorable. Se han descrito tasas de 1-3/1.000 casos de sarampión, con cifras más elevadas entre los adolescentes y adultos que en los niños de edad preescolar o escolar. Este proceso es más de causa mediada por un mecanismo inmunológico postinfeccioso que por un efecto directo del virus. El inicio clínico comienza durante la fase de exantema y presenta convulsiones (56%), letargo (46%), coma (28%) e irritabilidad (26%). En el líquido cefalorraquídeo se encuentra una pleocitosis linfocítica en el 85% de los casos y una elevación de la concentración de proteínas. La mortalidad es de alrededor del 15% de los pacientes, y en un 20-40% de los mismos se producen secuelas a largo plazo, como retraso mental, discapacidades motoras e hipoacusia.

La encefalitis por sarampión en los pacientes inmunodeprimidos se debe a la lesión directa del cerebro por el virus. La encefalitis subaguda por sarampión aparece 1-10 meses después del sarampión en los pacientes inmunodeprimidos, sobre todo en los que tienen SIDA, neoplasias malignas linforreticulares e inmunodepresión. Los signos y síntomas consisten en convulsiones, mioclonías, estupor y coma. Además de las inclusiones intracelulares, en el tejido cerebral se observan abundantes nucleocápsides y antígenos virales. Casi siempre se produce una enfermedad progresiva, que culmina en el fallecimiento.

Una forma grave del sarampión, que es excepcional en la actualidad, es el «sarampión negro» o hemorrágico. Se presenta con una erupción cutánea hemorrágica y suele ser mortal. La queratitis, que aparece como múltiples focos epiteliales punteados, se resuelve al recuperarse de la infección. En ocasiones se produce una trombocitopenia después del sarampión.

La miocarditis es una complicación infrecuente. Se han descrito diversas infecciones bacterianas, como bacteriemia, celulitis y síndrome de shock tóxico. El sarampión durante el embarazo se ha asociado a una morbilidad materna elevada, abortos y mortinatos, así como de malformaciones congénitas en un 3% de los lactantes nacidos vivos.

Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES). La PEES es una complicación crónica del sarampión, con un inicio diferido y una evolución casi siempre mortal. Parece deberse a una infección persistente por un virus del sarampión alterado que se mantiene de forma intracelular en el SNC durante varios años. Después de 7-10 años, el virus parece recobrar virulencia y ataca a las células del SNC que ofrecieron protección al virus. Esta provoca inflamación y muerte celular, lo que causa un proceso neurodegenerativo inexorable.

La PEES es una enfermedad infrecuente y suele seguir la prevalencia del sarampión en la población. La tasa de incidencia en Estados Unidos en 1960 fue de 0,61 casos por millón de personas menores de 20 años. En 1980, la tasa había disminuido a 0,06 casos por millón. Entre 1956 y 1982, se había notificado un total de 634 casos al registro nacional estadounidense de PEES. Después de 1982, se notificaban sólo unos 5 casos por año en Estados Unidos y sólo 2-3 casos anuales a principios de 1990. Sin embargo, entre 1995 y 2000, los casos notificados en dicho país aumentaron y en 2000 se comunicaron 13 casos, de los que 9 correspondieron a personas nacidas en otros países. Esta «reaparición» puede

TABLA 243-1. Complicaciones de los casos de sarampión en función de la edad, Estados Unidos 1987-2000

| COMPLICACIÓN    | GLOBAL (67.032 CASOS CON INFORMACIÓN DE LA EDAD) | N.º DE PERSONAS CON COMPLICACIÓN POR GRUPO DE EDAD |                      |                         |                        |                      |
|-----------------|--|--|----------------------|-------------------------|------------------------|----------------------|
|                 |  | <5 años (n = 28.730)                               | 5-9 años (n = 6.492) | 10-19 años (n = 18.580) | 20-29 años (n = 9.161) | >30 años (n = 4.069) |
| Cualquiera      | 19.480 (29,1)                                    | 11.883 (41,4)                                      | 1.173 (18,1)         | 2.369 (12,8)            | 2.656 (29,0)           | 1.399 (34,4)         |
| Fallecimiento   | 177 (0,3)  | 97 (0,3)   | 9 (0,1)              | 18 (0,1)                | 26 (0,3)               | 27 (0,7)             |
| Diarrea         | 5.482 (8,2)                                      | 3.294 (11,5)                                       | 408 (6,3)            | 627 (3,4)               | 767 (8,4)              | 386 (9,5)            |
| Encefalitis     | 97 (0,1)   | 43 (0,2)   | 9 (0,1)              | 13 (0,1)                | 21 (0,2)               | 11 (0,3)             |
| Hospitalización | 12.876 (19,2)                                    | 7.470 (26,0)                                       | 612 (9,4)            | 1.612 (8,7)             | 2.075 (22,7)           | 1.107 (27,2)         |
| Otitis media    | 4.879 (7,3)                                      | 4.009 (14,0)                                       | 305 (4,7)            | 338 (1,8)               | 157 (1,7)              | 70 (1,7)             |
| Neumonía        | 3.959 (5,9)                                      | 2.480 (8,6)  | 183 (2,8)            | 363 (2,0)               | 554 (6,1)              | 379 (9,3)            |

deberse a un aumento de la incidencia del sarampión entre 1989 y 1991, aunque la edad de inicio oscila de menos de 1 año a menos de 30 años, la enfermedad afecta sobre todo a niños y adolescentes. El sarampión a una edad tan temprana favorece el desarrollo de PEES: el 50% de los pacientes con PEES tuvo el sarampión antes de los 2 años y el 75% antes de los 4 años. Los varones se afectan con el doble de frecuencia que las mujeres, y parece haber más casos en las poblaciones rurales que en las urbanas. Las observaciones recientes del registro indican una mayor prevalencia en niños de origen hispano. La patogenia de la PEES sigue sin conocerse. Los factores que parecen estar implicados son un virus defectivo del sarampión y la interacción con un sistema inmunitario defectivo o inmaduro. El virus aislado del tejido cerebral de pacientes con PEES carece de 1 de las 6 proteínas estructurales: la proteína de matriz o M. Esta proteína es responsable del ensamblaje, la orientación y la alineación del virus en la preparación para el brote durante la replicación viral. Los virus inmaduros pueden ser capaces de residir y posiblemente de propagarse en las neuronas durante períodos prolongados. El hecho de que la mayoría de los pacientes con PEES se expusiera a una edad temprana sugiere que la inmadurez inmunitaria interviene en la patogenia. Además, la localización intracelular del virus lo secuestra del sistema inmunitario, sobre todo de la inmunidad humoral.

Las manifestaciones clínicas de la PEES comienzan de forma insidiosa 7-13 años después de la infección primaria por sarampión. Se producen cambios sutiles de la conducta o del rendimiento escolar, con irritabilidad, disminución del período de atención o episodios de ira. Esta fase inicial (estadio I) puede faltar en ocasiones, debido a la brevedad o suavidad de los síntomas. No hay fiebre, cefalea ni otros síntomas de encefalitis. El estadio II se caracteriza por la presencia de mioclonía masiva, que coincide con una extensión del foco del proceso inflamatorio a las estructuras cerebrales más profundas, como los ganglios basales. Aparecen movimientos involuntarios y espasmos mioclónicos repetitivos en grupos musculares individuales, pero dan lugar a espasmos masivos y contracciones que afectan tanto a los músculos axiales como a los de las extremidades. La conciencia se mantiene. En el estadio III, los movimientos involuntarios desaparecen y se sustituyen por coreoatetosis, inmovilidad, distonía y rigidez en tubo de plomo, debida a la destrucción de los centros más profundos en los ganglios basales. El nivel de conciencia se deteriora y aparece demencia, estupor y coma. El estadio IV se caracteriza por la pérdida de los centros fundamentales encargados de la respiración, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, tras lo que el fallecimiento sobreviene en breve. La progresión por las distintas fases clínicas puede seguir distintos patrones evolutivos: agudo, subagudo o crónico progresivo.

El diagnóstico de PEES puede establecerse documentando una evolución clínica compatible asociada a la presencia de al menos 1 de los siguientes datos que lo apoyen: 1) detección de anticuerpos contra el sarampión en el LCR, 2) signos electroencefalográficos característicos o 3) signos histológicos típicos y/o aislamiento del virus o del antígeno viral en el tejido cerebral obtenido por biopsia o en la autopsia.

El análisis del LCR muestra una concentración normal de células, pero un aumento de los títulos de anticuerpos IgG e IgM en diluciones mayores de 1:8. Los patrones electroencefalográficos son normales en el estadio I, pero en la fase mioclónica se observan episodios de supresión-descargas que son característicos, aunque no patognomónicos de la PEES. La biopsia cerebral ya no está indicada de forma rutinaria para el diagnóstico de PEES.

El tratamiento de la PEES es sobre todo de soporte y es similar al que se aplica en los pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas. En un amplio estudio clínico aleatorizado reciente se ha comparado el uso de isoprinosina oral en monoterapia frente a una asociación de isoprinosina oral e interferón- $\alpha$ 2b intraventricular. En ambos grupos, el tratamiento se administró durante 6 meses. Aunque no se encontraron diferencias en las tasas de estabilización o mejoría a los 6 meses (34% frente a 35%), el estudio concluyó que estas tasas fueron sustancialmente mejores que las cifras históricas de mejoría espontánea del 5-10%.

Casi todos los pacientes acaban falleciendo por la PEES. La mayoría fallece en 1-3 años tras el inicio de la infección o de la pérdida de los mecanismos de control neurovegetativo. La prevención de la PEES depende de la prevención de la infección primaria por sarampión mediante la vacunación. La PEES se ha descrito en pacientes sin antecedentes de infección por sarampión y que sólo presentaban una exposición al virus de la vacuna. Sin embargo, en el tejido cerebral de al menos algunos de es-

tos pacientes se ha encontrado el virus de tipo salvaje, lo que sugiere que previamente sufrieron un cuadro subclínico de sarampión.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento consiste en medidas de soporte. Los fármacos antivirales son ineficaces, para tratar el sarampión en pacientes por lo demás sanos. El mantenimiento de la hidratación, la oxigenación y el bienestar general son los objetivos terapéuticos. Los antipiréticos para lograr la comodidad del paciente y el control de la fiebre son útiles. En los pacientes con afectación del aparato respiratorio, la humidificación de la vía respiratoria y la administración de oxígeno adicional pueden ser de utilidad. La insuficiencia respiratoria debida a crup o a neumonía puede requerir un soporte ventilatorio. La rehidratación oral es eficaz en la mayoría de los casos, pero la deshidratación grave puede precisar un tratamiento intravenoso. El uso profiláctico de antibióticos para evitar la infección bacteriana no está indicado.

La infección por sarampión en pacientes inmunodeprimidos tiene una elevada mortalidad. La ribavirina es activa *in vitro* contra el virus del sarampión. Los casos anecdóticos del tratamiento con ribavirina con o sin gammaglobulina sugieren que ofrece un cierto beneficio en pacientes individuales. Sin embargo, no se han realizado estudios controlados, y la ribavirina no está autorizada en Estados Unidos para el tratamiento del sarampión.

**VITAMINA A.** Se sabe desde hace mucho tiempo que la hipovitaminosis A en los niños de países en vías de desarrollo se asocia a una mayor mortalidad por varias enfermedades infecciosas, incluido el sarampión. En Estados Unidos, los estudios realizados a principios de la década de 1990 documentaron que el 22-72% de los niños con sarampión presentaba una baja concentración de retinol. Además, en 1 estudio se demostró una correlación inversa entre la concentración de retinol y la gravedad de la enfermedad. En varios estudios aleatorizados y controlados sobre la vitamina A en los países en vías de desarrollo y Estados Unidos se ha demostrado una menor morbilidad por el sarampión. La Asociación Americana de Pediatría sugiere el uso de un tratamiento con vitamina A en pacientes seleccionados con sarampión (tabla 243-2).

**PRONÓSTICO.** A principios del siglo XX, se producían 2.000-10.000 fallecimientos por sarampión, es decir, alrededor de 10 muertes por 1.000 casos de la enfermedad. Gracias al desarrollo de la asistencia sanitaria y del tratamiento antibiótico, de las mejoras en nutrición y del menor hacinamiento, la proporción entre fallecimientos y casos disminuyó a 1/1.000 casos. Entre 1982 y 2002, el CDC estimó que se produjeron 259 fallecimientos debidos al sarampión en Estados Unidos, con una proporción entre fallecimientos y casos de 2,5-2,8/1.000 casos de sarampión. La neumonía y la encefalitis fueron las complicaciones más frecuentes de los casos mortales, y en el 14-16% de los mismos se identificó la presencia de inmunodeficiencias.

**TABLA 243-2. Recomendaciones para el tratamiento con vitamina A en los niños con sarampión**

**INDICACIONES**

- Niños de 6-24 meses ingresados con sarampión y sus complicaciones (p. ej., crup, neumonía y diarrea). (Se dispone de pocos datos sobre la seguridad y la necesidad de la suplementación con vitamina A en los lactantes menores de 6 meses de edad)
- « Los niños mayores de 6 meses de edad con sarampión que aún no reciben suplementación con vitamina A y que tienen alguno de los siguientes factores de riesgo:
  - inmunodeficiencia
  - evidencia clínica de deficiencia de vitamina A
  - malabsorción intestinal
  - malnutrición moderada o grave
  - inmigración reciente de áreas en las que se ha observado una mortalidad elevada debido al sarampión

**PAUTA**

En Estados Unidos se dispone de formulaciones orales y parenterales de vitamina A. La posología recomendada, administrada en cápsulas es:

- Monodosis oral de 200.000 UI en niños >1 año de edad (100.000 UI en los niños de 6-12 meses de edad)
- La dosis debería repetirse el día siguiente y a 4 semanas después en los niños con signos oftalmológicos de deficiencia de vitamina A

De la American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Disease: Vitamin A treatment of measles. *Pediatrics* 1993;91:1014-1015.

**PREVENCIÓN.** Los pacientes liberan el virus desde el 7.º día posterior a la exposición hasta el 4.º-6.º día posterior al inicio del exantema. La exposición de las personas susceptibles a los pacientes con sarampión debería evitarse durante este período. En los hospitales, deberían observarse las precauciones estándar y para patógenos transmitidos por el aire en ese mismo período. Los pacientes inmunodeprimidos con sarampión liberarán virus durante todo el período de la enfermedad y deberían mantenerse en aislamiento todo ese tiempo.

**VACUNA.** La vacuna contra el sarampión en Estados Unidos está disponible en forma de preparación monovalente o combinada con las vacunas de la rubéola (SR) o de la parotiditis y la rubéola (SPR), que es la forma recomendada en la mayor parte de las circunstancias (tabla 243-3). Después de la reaparición del sarampión en 1989-1991, se añadió una segunda dosis de vacuna de sarampión al calendario vacunal. Las recomendaciones actuales consisten en una primera dosis a los 12-15 meses, seguida de una segunda a los 4-6 años de edad. La seroconversión es ligeramente menor en los niños que reciben la primera dosis antes o a los 12 meses de edad (87% a los 9 meses, 95% a los 12 meses y 98% a los 15 meses), debido a la persistencia de anticuerpos maternos. En los niños que no hayan recibido 2 dosis a los 11-12 años de edad, debería aplicarse una segunda dosis. Los lactantes que reciben una dosis antes de los 12 meses de edad deberían recibir 2 dosis adicionales a los 12-15 meses y a los 4-6 años. En cualquier

**TABLA 243-3. Recomendaciones para la inmunización contra el sarampión\***

| CATEGORÍA  | RECOMENDACIONES   |
|--|---|
| Niños OO inmunizados, sin antecedentes de sarampión (12-15 meses de edad)  | Se recomienda una pauta de 2 dosis (con SPR). La primera dosis se recomienda a los 12-15 meses de edad; la segunda se recomienda a los 4-6 años de edad.  |
| Niños de 6-11 meses de edad en situaciones epidémicas o antes de un viaje internacional                            | Inmunización (con la vacuna monovalente del sarampión o, si no se dispone de ella, con la SPR); se recomienda la reinmunización (con SPR) a los 12-15 meses de edad y está indicada una 3.ª dosis a los 4-6 años de edad. |
| Niños de 4-12 meses de edad que han recibido 1 dosis de vacuna contra el sarampión a los 12 meses de edad o antes  | Reinmunización (1 dosis)  |
| Estudiantes universitarios que hayan recibido 1 dosis de vacuna contra el sarampión a los 12 meses de edad o antes | Reinmunización (1 dosis)  |
| Antecedentes de inmunización antes de cumplir 1 año  | Considerar que el paciente es susceptible e inmunizar (2 dosis)   |
| Antecedentes de haber recibido la vacuna del virus inactivado del sarampión de tipo desconocido en 1963-1967       | Considerar que el paciente es susceptible e inmunizar (2 dosis)   |
| Administración posterior de una vacuna atenuada o de tipo desconocido junto con Ig                                 | Considerar que el paciente es susceptible e inmunizar (2 dosis)   |
| Alergia al huevo   | Inmunización; no es probable que aparezcan reacciones (v. texto para más detalles)  |
| Alergia no anafiláctica a la neomicina   | Inmunización; no es probable que aparezcan reacciones (v. texto para más detalles)  |
| Hipersensibilidad grave (anafilaxia) a la neomicina o la t   | Evitar la inmunización  |
| Tuberculosis   | Inmunización (v. Tuberculosis); si un paciente tiene una tuberculosis no tratada, comenzar el tratamiento antituberculoso antes de la inmunización.   |
| Exposición al sarampión  | Inmunización y/o administración de Ig, según las circunstancias (v. texto)  |
| Pacientes infectados por el VIH  | Inmunización (2 dosis) a menos que exista una inmunodepresión grave (v. texto)  |
| Antecedentes familiares o personales de convulsiones   | Inmunización; avisar a los progenitores del ligero aumento de convulsiones  |
| Paciente receptor de inmunoglobulinas o de sangre  | Inmunización al intervalo apropiado (v. tabla 243-4)  |

\*Ig, Inmunoglobulina; SPR, vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola. Ver el texto para más detalles y recomendaciones sobre el uso de la vacuna contra el sarampión, parotiditis y rubéola (SPR).

American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2008 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.ª ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 446.

**TABLA 243-4. Intervalos sugeridos entre la administración de la inmunoglobulina y la inmunización contra el sarampión (vacuna SPR, SPRV o monovalente contra el sarampión)**

| INDICACIÓN DE LA INMUNOGLOBULINA                              | VÍA  | DOSIS                    |                       | INTERVALO MESES* |
|---|------|--------------------------|-----------------------|------------------|
|   |      | U o ml                   | mg Ig/kg              |                  |
| Tétanos (como IgT)  | i.m. | 250 U                    | 10                    | 3                |
| Profilaxis contra la hepatitis A (como Ig)                    |      |                          |                       |                  |
| Profilaxis de contacto  | i.m. | 0,02 ml/kg               | 3,3                   | 3                |
| Viaje internacional   | i.m. | 0,06 ml/kg               | 10                    | 3                |
| Profilaxis contra la hepatitis B (como IgHB)                  | i.m. | 0,06 ml/kg               | 10                    | 3                |
| Profilaxis contra la rabia (como IgR)                         | i.m. | 20 IU/kg                 | 22                    | 4                |
| Profilaxis contra la varicela (como IgVarZ)                   | i.m. | 125 U/10 kg (máx. 625 U) | 20-40                 | 5                |
| Profilaxis contra el sarampión (como Ig)                      |      |                          |                       |                  |
| Estándar  | i.m. | 0,25 ml/kg               | 40                    | 5                |
| Huésped inmunodeprimido                                       | i.m. | 0,50 ml/kg               | 80                    | 6                |
| Profilaxis contra el VSR (anticuerpo monoclonal palivizumab)  | i.m. | —                        | 15 mg/kg (monoclonal) | Ninguno          |
| Inmunoglobulina contra el citomegalovirus                     | i.v. | 3 ml/kg                  | 150                   | 6                |
| Transfusión de sangre   |      |                          |                       |                  |
| Eritrocitos lavados   | i.v. | 10 ml/kg                 | Inapreciable          | 0                |
| Eritrocitos, con adición de adenina-suero salino              | i.v. | 10 ml/kg                 | 10                    | 3                |
| Concentrados de hemáties                                      | i.v. | 10 ml/kg                 | 20-60                 | 5                |
| Sangre completa   | i.v. | 10 ml/kg                 | 80-100                | 6                |
| Plasma o derivados de plaquetas                               | i.v. | 10 ml/kg                 | 180                   | 7                |
| Sustitución (o tratamiento) de inmunodeficiencias (como IgIV) | i.v. | —                        | 300-400               | 8                |
| PTI (como IgIV)   | i.v. | —                        | 400                   | 8                |
| PTI   | i.v. | —                        | 1.000                 | 10               |
| PTI o enfermedad de Kawasaki                                  | i.v. | —                        | 1.600-2.000           | 11               |

\*Estos intervalos deberían proporcionar un tiempo suficiente para que disminuyan los anticuerpos pasivos en todos los niños y después para que se produzca una respuesta adecuada a la vacuna del sarampión. Los médicos no deberían asumir que los niños tienen una protección completa contra el sarampión durante estos intervalos. Puede que esté indicado administrar dosis adicionales de Ig o de vacuna contra el sarampión después de la exposición al sarampión (v. texto).

\*Ig, Inmunoglobulina G; IgG, inmunoglobulina G; IgHB, Ig contra la hepatitis B; IgIV, inmunoglobulina intravenosa; IgR, inmunoglobulina contra la rabia; IgT, inmunoglobulina contra el tétanos; PTI, púrpura trombocitopénica inmunitaria (antes denominada «idiopática»); SPR, sarampión-parotiditis-rubéola; SPRV, sarampión-parotiditis-rubéola-varicela; VSR, virus sincitial respiratorio.

American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27ª ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 445.

caso, esta segunda dosis de vacuna puede administrarse en cualquier momento 4 semanas después de la primera dosis.

Los efectos secundarios de la vacuna SPR consisten en fiebre (por lo general, 6-12 días después de las vacunaciones), exantema en alrededor del 5% de los casos y, en pocas ocasiones, una trombocitopenia transitoria. Los niños propensos a presentar convulsiones febriles pueden tener una crisis después de la vacunación, por lo que los riesgos y beneficios deberían comentarse con los padres. No se ha demostrado que exista una asociación causal entre la vacuna SPR y la encefalopatía o el autismo. En concreto, la vacuna SPR disminuye de forma significativa el riesgo de PEES.

La inmunoglobulina adquirida de forma pasiva puede inhibir la respuesta inmunitaria contra la vacuna viva del sarampión, y la administración debería diferirse un período variable en función de la dosis de inmunoglobulina (tabla 243-4).

Las vacunas vivas no deberían administrarse a mujeres embarazadas o a pacientes con inmunodeficiencia o inmunosupresión. Sin embargo, los pacientes con VIH que no presenten una inmunodepresión grave deberían inmunizarse. Dado que el virus del sarampión puede suprimir la respuesta cutánea frente al antígeno de la tuberculosis, las pruebas cutáneas de esta enfermedad deberían realizarse antes o al mismo tiempo que la administración de la vacuna. Las personas infectadas por *M. tuberculosis* deberían estar recibiendo un tratamiento adecuado en el momento de administrar la vacuna del sarampión.

**PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN.** Las personas susceptibles expuestas al sarampión pueden protegerse de la infección mediante la administración de la vacuna o por inmunización con la inmunoglobulina. La vacuna es



eficaz para prevenir o modificar el sarampión si se administra en las primeras 72 horas tras la exposición. La inmunoglobulina puede administrarse hasta 6 días tras la exposición para evitar o modificar la infección. Los niños inmunocompetentes deberían recibir 0,25 ml/kg por vía i.m. y aquellos inmunodeprimidos deberían recibir 0,5 ml/kg. La inmunoglobulina está indicada en los contactos domésticos susceptibles de los pacientes con sarampión, sobre todo en los lactantes menores de 6 meses de edad, las mujeres embarazadas y las personas inmunodeprimidas.

- American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: Vitamin A treatment of measles. *Pediatrics* 1993;91:1014-1015.
- Asaria P, MaciVlahon E: Measles in the United Kingdom: Can we eradicate it by 2010? *BMJ* 2006;333:890-895.
- Caulfield EE, deOvis M, Bliissner M, et al: Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria and measles. *Am J Clin Nutr* 2004;80:193-198.
- Centers for Disease Control and Prevention: Epidemiology of measles—United States, 2001-2003. *MMWR* 2004;53:713-716.
- Centers for Disease Control and Prevention: Import-associated measles outbreak—Indiana, May-June 2005. *MMWR* 2005;54:1073-1075.
- Dyken PK: Nonprogressive disease of post-infectious origin: A review of resurging subacute sclerosing pencephalitis (SSPE). *MRDD Res Ren* 2001;7:217-225.
- Elliman D, Bedford EE: Achieving the goal for global measles mortality. *Lancet* 2007;369:165-166.
- Elalsey NA: Measles in developing countries. *BMJ* 2006;333:1234.
- Mason WEI, Ross LA, Eanson J, et al: Epidemic measles in the post vaccine era: Evaluation of epidemiology, clinical presentation and complications during an urban outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:42-48.
- Meissner EIC, Strebel LM, Orenstein WA: Measles vaccine and the potential for worldwide eradication of measles. *Pediatrics* 2004;114:1065-1069.
- Often M, Kezaala R, Eall A, et al: Public-health impact of accelerated measles control in the WHO African region 2000-03. *Lancet* 2005;366:832-838.
- Papania MJ, Seward JE, Redd SB, et al: Epidemiology of measles in the United States 1997-2001. *Infect Dis* 2004;189(Suppl 1):S61-S68.
- Parker AA, Staggs W, Dayan JI, et al: Implications of a 2005 measles outbreak in Indiana for sustained elimination of measles in the United States. *N Engl J Med* 2006;355:447-454.
- Perry RT, Elalsey NA: The clinical significance of measles: A review. *Clin Infect Dis* 2004;189(Suppl 1):S4-S16.
- Rosales EJ: Vitamin A supplementation of vitamin deficient measles patients lowers risk of measles-related pneumonia in Zambian children. *Nutr* 2002;132:3700-3703.
- Redd SC, King GE, Heath JE, et al: Comparison of vaccination with measles-mumps-rubella vaccine at 9, 12, and 15 months of age. *Infect Dis* 2004;189(Suppl 1):S116-S122.
- Remington PL, Hall WN, Davis IH, et al: Airborne transmission of measles in a physician's office. *JAMA* 1985;253:1574-1577.
- Rivera ME, Mason WEI, Ross LA, et al: Nosocomial measles infection in a pediatric hospital during a community-wide epidemic. *Pediatr* 1991;119:183-186.
- Suringa DWR, Bank IJ, Ackerman AB: Role of measles virus in skin lesions and Koplik's spots. *N Engl J Med* 1970;283:1139-1142.

## Capítulo 244 ■ Rubéola Wilbert H. Mason

La rubéola (sarampión alemán o sarampión de los tres días) es una enfermedad leve, con frecuencia exantemática, que afecta a lactantes y niños. Suele ser más grave y asociarse a más complicaciones en adultos. Su aspecto clínico más relevante es la infección transplacentaria y la afectación fetal que forma parte del síndrome de rubéola congénita (SRC).

**ETIOLOGÍA.** El virus de la rubéola pertenece a la familia Togaviridae y es la única especie del género *Rubivirus*. Se trata de un virus de ARN monocatenario dotado de una cubierta lipídica y de 3 proteínas estructurales (una proteína de la nucleocápside asociada al núcleo y 2 glucoproteínas,

El y E2, asociadas con la cubierta). El virus es sensible al calor, la luz ultravioleta y los valores extremos de pH, pero es relativamente estable a las temperaturas frías. El ser humano es el único huésped conocido.

**EPIDEMIOLOGÍA.** En la era prevacunal, la rubéola se presentaba en epidemias graves cada 6-9 años con picos menores intercalados cada 3-4 años, y era más habitual en los niños de edad preescolar y escolar. Después de la introducción de la vacuna, la incidencia disminuyó más de un 99%, con un porcentaje relativamente mayor de infecciones en las personas mayores de 19 años de edad. Después de varios años de disminución de su incidencia, durante 1989-1991 se produjo una reaparición de la rubéola y de SRC (fig. 244-1). Por consiguiente, se aplicó una recomendación de dos dosis de vacuna de rubéola, con lo que la incidencia de la enfermedad disminuyó de 0,45/100.000 en 1990 a 0,1/100.000 en 1999, con una reducción correspondiente del SRC, con una media de 6 casos de lactantes con SRC notificados cada año de 1992 a 2004. Las madres de estos lactantes tendían a ser jóvenes, de origen hispano o nacidos fuera de Estados Unidos. El número de casos notificados de rubéola continuó disminuyendo a principios de esta década y en 2004 los Centros para el Tratamiento y Control de Enfermedades concluyeron que la transmisión endémica en Estados Unidos se había interrumpido.

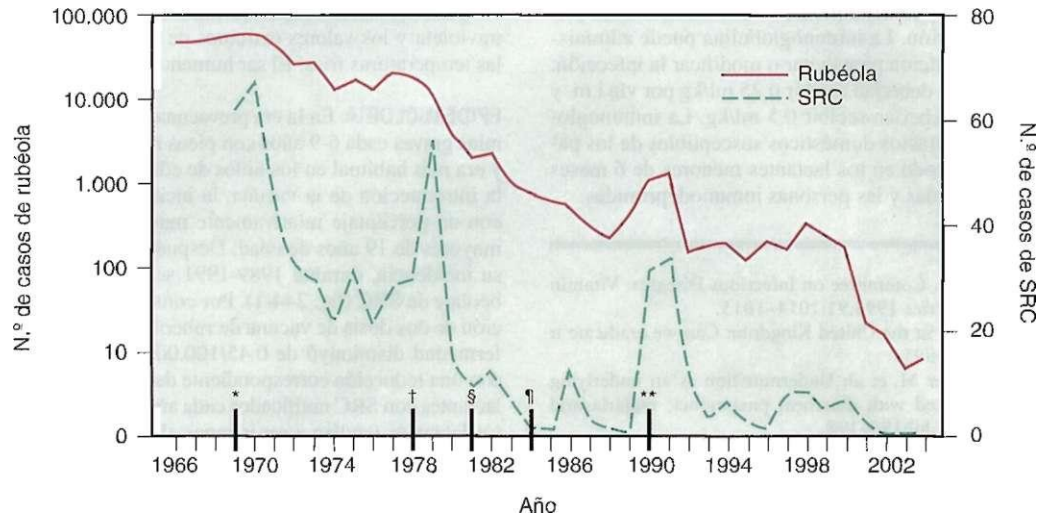
**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** Se dispone de poca información sobre los signos anatomopatológicos de la rubéola posnatal. Los pocos estudios realizados con material de biopsia o autopsia procedente de casos de rubéola sólo muestran signos inespecíficos de inflamación linfocítica y de una infiltración mononuclear perivascular y meníngea. Los signos anatomopatológicos del SRC suelen ser graves y pueden afectar a todos los órganos (tabla 244-1).

**PATOGENIA.** Los mecanismos virales que causan la lesión y muerte celulares en la rubéola no se conocen por completo ni en la forma posnatal ni en la congénita. Después de la infección, el virus se replica en el epitelio respiratorio, tras lo que se disemina a los ganglios linfáticos regionales (fig. 244-2). A continuación se produce una viremia, que es más intensa a los 10-17 días de la infección. Alrededor de los 10 días tras la infección comienza la liberación del virus a partir de la nasofaringe y puede detectarse hasta 2 semanas después del inicio del exantema. El período de mayor contagiosidad está comprendido entre 5 días antes hasta 6 días después de la aparición del exantema.

TABLA 244-1. Hallazgos patológicos del síndrome de rubéola congénita

| SISTEMA                   | HALLAZGOS PATOLÓGICOS   |
|---------------------------|---|
| Cardiovascular            | Persistencia del conducto arterioso<br>Estenosis de la arteria pulmonar<br>Comunicación interauricular<br>Miocarditis |
| Sistema nervioso central  | Meningitis crónica<br>Necrosis parenquimatosa<br>Vasculitis con calcificación   |
| Ojo                       | Microftalmia<br>Cataratas<br>Iridociclitis<br>Necrosis del cuerpo ciliar<br>Glaucoma<br>Retinopatía                   |
| Oído                      | Hemorragia coclear<br>Necrosis endotelial   |
| Pulmón                    | Neumonitis intersticial mononuclear crónica   |
| Hígado                    | Transformación hepática de células gigantes<br>Fibrosis<br>Desorganización lobulillar<br>Estasis biliar               |
| Riñón                     | Nefritis intersticial   |
| Glándula suprarrenal      | Citomegalia cortical  |
| Hueso                     | Malformación del osteoide<br>Adelgazamiento del cartilago   |
| Bazo, ganglios linfáticos | Hematopoyesis extracelular  |
| Timo                      | Reacción histiocítica<br>Ausencia de centros germinales   |





\*1969-Publicación de las primeras recomendaciones oficiales para el uso de la vacuna contra la rubéola. La vacunación se recomienda en los niños mayores de un año y hasta la pubertad.

†1978-Las recomendaciones de la vacunación se amplían para incluir a los adolescentes y a algunos adultos, sobre todo mujeres. La vacunación se recomienda en mujeres y varones adolescentes o adultos en poblaciones universitarias, en algunos centros laborales (p. ej., hospitales) y en bases militares.

§1981-Las recomendaciones hacen un énfasis especial en la vacunación de las personas susceptibles en ambientes de entrenamiento y educativos (p. ej., universidades y colegios mayores) y en entornos militares, así como en la vacunación de profesionales sanitarios.

†1984-Se publican las recomendaciones de la vacunación de profesionales que trabajan en centros de día, escuelas, colegios mayores, empresas, oficinas gubernamentales y fábricas. Se alienta la realización de análisis prenatales y de la vacunación posparto de las mujeres susceptibles. Las recomendaciones de la vacunación también se amplían para incluir a todas las personas susceptibles que viajen fuera de Estados Unidos.

\*\*1990-Las recomendaciones incluyen la aplicación de una nueva pauta de 2 dosis para la vacuna de sarampión-parotiditis-rubéola.

Figura 244-1. Número de casos notificados del síndrome de rubéola congénita (SRC) por año y cronología de las recomendaciones de la vacunación contra la rubéola según el Advisory Committee on Immunization Practices, Estados Unidos, 1996-2004. (De los Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in public health: Elimination of rubella and congenital rubella syndrome-Estados Unidos, 1969-2004. *MMWR* 2005;54:279-282).

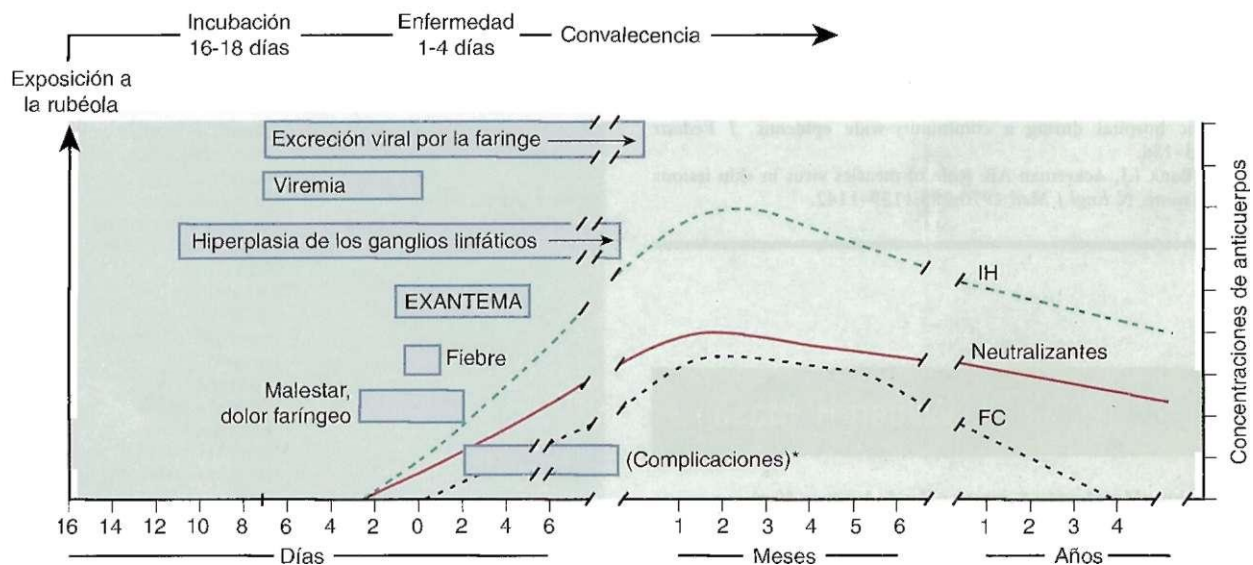


Figura 244-2. Fenómenos fisiopatológicos en la infección por el virus de la rubéola adquirida tras el nacimiento. ("Las posibles complicaciones son: artralgias y/o artroalgias, púrpura trombocitopénica y encefalitis.") (De Lamprecht CL: Rubella virus. En Bestie RB (editor): *Textbook of Human Virology*. Littleton, Massachusetts, PSG Publishing, pág. 685.)

El factor de riesgo más relevante para presentar defectos congénitos graves es el período de gestación en el momento de la infección. La infección materna durante las primeras 8 semanas de gestación da lugar a los defectos más graves y generalizados. El riesgo de defectos congénitos se ha estimado en un 90% si la infección materna se produce antes de la 11.ª semana de gestación, en un 33% en la 11.ª-12.ª semana, del 11% en la 13.ª-14.ª semana y del 24% a la 15.ª-16.ª semana. Después de la 16.ª semana de gestación, los defectos son infrecuentes, incluso si se produce la infección del feto.

Las causas de la lesión celular y tisular en el feto pueden ser la necrosis tisular debido a la insuficiencia vascular, la reducción del tiempo de multiplicación celular, las roturas cromosómicas y la producción de un inhibidor proteico que provoca una detención mitótica en algunos tipos celulares. La característica más distintiva de la rubéola congénita es la cronicidad. Una vez que el feto se infecta al principio de la gestación, el virus persiste en el tejido fetal hasta mucho después del parto. Esta persistencia sugiere la posibilidad de una lesión tisular continua y de la reactivación del virus, sobre todo en el cerebro,

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La infección posnatal de la rubéola es una enfermedad leve difícil de distinguir de otras infecciones virales, sobre todo en los niños. Después de un período de incubación de 14-21 días, comienza una fase prodrómica con febrícula, dolor faríngeo, eritema ocular con o sin dolor ocular, cefalea, malestar general, anorexia y linfadenopatía. Los ganglios suboccipitales, retroauriculares y cervicales anteriores son los más marcados. En los niños, la primera manifestación de la rubéola suele ser el exantema, que es variable e inespecífico. Comienza en la cara y el cuello en forma de unas máculas pequeñas, irregulares y raras que coalescen, y se disemina en sentido centrífugo para afectar al torso y las extremidades, donde tiende a aparecer como máculas separadas (fig. 244-3). Cerca del momento en el que aparece el exantema, al explorar la faringe pueden encontrarse unas lesiones diminutas de color rosado (*manchas de Forchheimer*) o hemorragias petequiales en el paladar blando. El exantema desaparece a partir de la cara y se extiende al resto del cuerpo, de modo que puede que no todo el organismo se afecte en un mismo momento. La duración del exantema suele ser de 3 días, y suele desaparecer sin descamación. Es frecuente



Figura 244-3. Exantema de la rubéola.

que haya infecciones subclínicas, y el 25-40% de los niños puede no tener exantema.

**PRUEBAS DE LABORATORIO.** Durante la rubéola posnatal se ha descrito la presencia de leucopenia, neutropenia y una trombocitopenia leve.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico específico de rubéola es esencial por motivos epidemiológicos, para el diagnóstico de la infección en mujeres embarazadas y para confirmar el diagnóstico de rubéola congénita. La prueba diagnóstica más frecuente es el análisis de inmunoadsorción enzimática de la inmunoglobulina M (IgM) contra la rubéola. Al igual que con cualquier prueba serológica, el valor predictivo positivo del análisis disminuye en las poblaciones con una baja prevalencia de la enfermedad. Los análisis deberían realizarse en el contexto de un antecedente indicativo de exposición o de signos clínicos compatibles. La sensibilidad y especificidad relativas de los kits comerciales utilizados en la mayoría de los laboratorios son del 96-99% y del 86-97%, respectivamente. En los niños con infección congénita, hay que tener en cuenta a la hora de realizar análisis al principio de la etapa de lactancia que pueden producirse resultados falsos negativos debido a la presencia de anticuerpos IgG circulantes competidores en estos pacientes, en quienes debería realizarse un análisis de captura de IgM, un análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa, o un cultivo viral para lograr la confirmación.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** La rubéola puede presentarse con características específicas que sugieran el diagnóstico, suele confundirse con otras infecciones porque es infrecuente, a semejanza de otros procesos exantemáticos virales, y es variable a la hora de presentar signos típicos. En los casos graves puede parecerse al sarampión. La ausencia de manchas de Koplik y de una fase prodrómica grave, así como la existencia de una evolución más corta permiten diferenciarla del sarampión. Otras enfermedades que suelen confundirse con la rubéola son las infecciones provocadas por adenovirus, parvovirus B19 (eritema infeccioso), virus de Epstein-Barr, enterovirus y *Mycoplasma pneumoniae*.

**COMPLICACIONES.** Las complicaciones que aparecen tras la infección posnatal por rubéola son infrecuentes y no suelen comprometer la vida.

La **trombocitopenia** postinfecciosa se produce en alrededor de 1/3.000 casos de rubéola y aparece con más frecuencia en la edad infantil, sobre todo en niñas. Se manifiesta unas 2 semanas después del inicio del exantema con petequias, epistaxis, hemorragia digestiva y hematuria. Suele ser autolimitada.

La **artritis** después de la rubéola se produce sobre todo en adultos, en especial en mujeres. Comienza en la primera semana del inicio del exantema y suele afectar a las pequeñas articulaciones de las manos. También es autolimitada y se resuelve en unas semanas sin secuelas. Se han descrito casos aislados y algunos datos serológicos que relacionan la rubéola con la artritis reumatoide, pero la existencia de una auténtica asociación causal sigue perteneciendo al ámbito especulativo.

La **encefalitis** es la complicación más grave de la rubéola posnatal. Existen dos formas: un síndrome postinfeccioso que aparece después de una rubéola aguda y una panencefalitis progresiva infrecuente que se manifiesta como una enfermedad neurodegenerativa años después de la rubéola.

La encefalitis postinfecciosa es infrecuente y aparece en 1/5.000 casos de rubéola. Se presenta en la primera semana tras el inicio del exantema, con cefalea, convulsiones, confusión, coma, signos neurológicos focales y ataxia. Puede existir una recrudescencia de la fiebre cuando comienzan los síntomas neurológicos. El líquido cefalorraquídeo (LCR) puede ser normal o mostrar una ligera pleocitosis mononuclear y/o una elevación de las proteínas. El virus se aísla pocas veces (o nunca) del LCR o del cerebro, lo que sugiere una patogenia no infecciosa. La mayoría de los pacientes se recupera por completo, pero se han descrito cifras de mortalidad de hasta un 20%, así como secuelas neurológicas a largo plazo.

La **panencefalitis progresiva por rubéola (PEPR)** es una complicación excepcional tanto de la rubéola adquirida como del SRC. Su inicio y evolución son similares a las de la panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) asociada con el sarampión (v. cap. 243). A diferencia de la forma postinfecciosa de la encefalitis por rubéola, en la PEPR puede

**TABLA 244-2. Manifestaciones clínicas del síndrome de rubéola congénita (SRC) en 376 niños después de una rubéola materna**

|  |     |
|--|-----|
| Hipoacusia                                 | 67% |
| Ocular                                     | 71% |
| Cataratas                                  | 29% |
| Retinopatía                                | 39% |
| Cardiopatía*                               | 48% |
| Persistencia del conducto arterioso        | 78% |
| Estenosis de la arteria pulmonar derecha   | 70% |
| Estenosis de la arteria pulmonar izquierda | 56% |
| Estenosis de la válvula pulmonar           | 40% |
| Bajo peso al nacer                         | 60% |
| Retraso psicomotor                         | 45% |
| Púrpura neonatal                           | 23% |
| Fallecimiento                              | 35% |

(Otros hallazgos: hepatitis, bandas lineales en los huesos, opacidad corneal, glaucoma congénito, retraso del crecimiento)

\*Hallazgos en 87 pacientes con SRC y cardiopatía que se sometieron a angiografía cardíaca.

De Cooper LZ, Ziring PR, Ockers AB, y cols.: Rubella. Clinical manifestations and management. *Am J* 1969;118:18-29.

aislarse el virus de la rubéola del tejido cerebral, lo que sugiere una patogenia infecciosa, aunque de tipo «lento». Los hallazgos clínicos y la evolución son indistinguibles de la PEES y de otros síndromes neurodegenerativos por «virus lentos» (v. cap. 275). El fallecimiento sobreviene a los 2-5 años del inicio.

Otros síndromes neurológicos que se han descrito en pocos casos de rubéola son el síndrome de Guillain-Barré y la neuritis periférica. La miocarditis es una complicación infrecuente.

**Síndrome de rubéola congénita.** En 1941, Norman Gregg, un oftalmólogo australiano, describió por primera vez un síndrome de cataratas y cardiopatía congénita con o sin retraso mental y microcefalia que asoció correctamente con una infección materna por rubéola a principios de la gestación (tabla 244-2). Poco después de esta primera descripción, se identificó la hipoacusia como un hallazgo frecuente. En 1964-1965, se produjo una pandemia de rubéola, con 20.000 casos notificados en Estados Unidos, lo que provocó más de 11.000 abortos espontáneos o terapéuticos y 2.100 muertes neonatales. A partir de esta experiencia surgió el SRC expandido que incluía muchas otras anomalías transitorias o permanentes.

La hipoacusia neurosensorial es el hallazgo aislado más frecuente en los lactantes con SRC. La mayoría de estos lactantes tiene algún grado de crecimiento intrauterino retardado. Los hallazgos retinianos denominados retinopatía en sal y pimienta constituyen la anomalía ocular más frecuente, pero su impacto sobre la visión es escaso. El signo ocular más grave es la catarata uni o bilateral, que se presenta en alrededor del 33% de los niños (fig. 244-4). Las anomalías cardíacas aparecen en la mitad de



Figura 244-4. Cataratas bilatales en un lactante con un síndrome de rubéola congénita.

los niños infectados durante las 8 primeras semanas de gestación. La persistencia del conducto arterioso es la cardiopatía más frecuente, seguida de las lesiones de las arterias pulmonares y de las valvulopatías. Se ha descrito una neumonitis intersticial causante del fallecimiento en algunos casos. Las anomalías neurológicas son frecuentes y pueden progresar después del nacimiento. La meningoencefalitis se encuentra en el 10-20% de los lactantes con SRC y puede persistir hasta 12 meses. El seguimiento longitudinal realizado durante 9-12 años en lactantes sin retraso mental inicial puso de manifiesto la aparición progresiva de anomalías adicionales sensoriales, motoras y conductuales, tales como hipoacusia y autismo. También se han encontrado casos infrecuentes de PEPR después de un SRC. En una minoría de pacientes se ha descrito un retraso del crecimiento y una talla baja final. También se han publicado casos poco habituales de síndromes de inmunodeficiencia.

Existen una serie de manifestaciones tardías del SRC. Además de la PEPR se encuentran la diabetes mellitus (20%), la disfunción tiroidea (5%) y el glaucoma y las alteraciones visuales asociadas a la retinopatía, que antes se consideraban benignas.

**TRATAMIENTO.** No existe un tratamiento específico para la rubéola adquirida ni para el SRC.

**TRATAMIENTO DE SOPORTE.** La rubéola posnatal suele ser una enfermedad leve que requiere tan sólo antipiréticos y analgésicos. Se puede considerar la administración intravenosa de inmunoglobulina o de corticoides en la trombocitopenia grave que no remita.

El tratamiento de los niños con SRC es más complejo y requiere una evaluación pediátrica, cardíaca, audiológica, oftalmológica y neurológica, así como un seguimiento, pues muchas manifestaciones pueden no estar presentes al principio o pueden empeorar con el tiempo. La detección selectiva auditiva es fundamental, pues la intervención precoz puede mejorar la evolución.

**PRONOSTICO.** La infección posnatal por rubéola tiene un pronóstico excelente. La evolución a largo plazo del SRC es menos favorable y algo variable. En una cohorte australiana evaluada a los 50 años de la infección, muchos pacientes presentaban trastornos crónicos, pero la mayoría se había casado y tenían una buena adaptación social. En una cohorte de Nueva York perteneciente a la epidemia de mediados de la década de 1960, la evolución había sido menos favorable, con un 33% de los pacientes que presentaba una vida normal, un 33% con situaciones de dependencia, pero funcionales y otro 33% que requería una vida en régimen de internamiento y atención continuada.

La reinfección con el virus salvaje se produce en la vida posnatal tanto en personas que se infectaron previamente con la rubéola por el virus salvaje como en personas vacunadas. La definición serológica de la reinfección consiste en la presencia de un aumento significativo de la concentración de anticuerpos IgG y/o una respuesta IgM en una persona que tiene un nivel documentado de IgG específica contra la rubéola por encima del nivel de corte aceptado. La reinfección puede provocar una respuesta anamnésica de IgG, una respuesta IgM e IgG o una rubéola clínica. Se han publicado 29 casos de SRC después de una reinfección materna. La reinfección con una evolución grave en adultos o niños es infrecuente y se ignora su relevancia.

**PREVENCIÓN.** Los pacientes con una infección posnatal deberían aislarse de las personas susceptibles durante 7 días después del inicio del exantema. En los pacientes hospitalizados se recomienda la aplicación de precauciones estándar y de aislamiento respiratorio. Los niños con SRC pueden excretar el virus en las secreciones respiratorias hasta cumplir 1 año de edad y deberían mantenerse las precauciones de contacto hasta ese momento, a menos que los cultivos de orina y de las secreciones faríngeas sean negativos. Unas precauciones similares se aplican en los pacientes con SRC respecto a su asistencia a la escuela y a guarderías.

La exposición de las mujeres embarazadas susceptibles plantea un riesgo potencial para el feto. En las gestantes expuestas a la rubéola, debería extraerse una muestra de sangre lo antes posible para el análisis de anticuerpos IgG específicos de rubéola; también debería guardarse una muestra congelada para análisis posteriores. Si el resultado del análisis de anticuerpos contra la rubéola es positivo, es probable que la madre sea inmune. Si es negativo, se debería extraer una 2.ª muestra 2-3 sema-



ñas después y analizarla a la vez que la muestra congelada. Si ambas muestras son negativas, debería extraerse una 3.ª muestra a las 6 semanas de la exposición y analizarla a la vez que la muestra congelada. Si tanto la 2.ª como la 3.ª muestra son negativas, no ha habido infección. Una primera muestra negativa y un resultado positivo en la 2.ª o la 3.ª muestra indican que la madre ha sufrido una seroconversión, lo que sugiere una infección reciente. Debería ofrecerse asesoramiento sobre los riesgos y beneficios de realizar un aborto. El uso rutinario de la inmunoglobulina en las gestantes susceptibles expuestas a la rubéola no se recomienda y sólo se considera si el aborto no es una opción viable debido a las preferencias maternas. En tales circunstancias, pueden administrarse 0,55 ml/kg i.m. de inmunoglobulina plasmática, sabiendo que la profilaxis puede reducir el riesgo de una infección sintomática, pero que no garantiza la prevención de la infección fetal.

**VACUNACIÓN.** La vacuna contra la rubéola en Estados Unidos es la cepa atenuada RA 27/3, que suele administrarse en combinación con la vacuna contra el sarampión y la parotiditis (SPR) o también con la de la varicela (SPRV), en una pauta de 2 dosis a los 12-15 meses y a los 4-6 años de edad. En teoría, puede ser igual de eficaz que la profilaxis postexposición si se administra en los 3 primeros días tras la exposición. La vacuna no debería administrarse en pacientes con una inmunodeficiencia grave (p. ej., en los trasplantados). Los pacientes con infección por el VIH que no presenten una inmunodeficiencia grave pueden beneficiarse de la vacunación. La fiebre no es una contraindicación, pero si se sospecha una enfermedad más grave, debería diferirse la inmunización. Las preparaciones de inmunoglobulina pueden inhibir la respuesta serológica contra la vacuna (v. cap. 170). La vacuna no debería administrarse durante la gestación. Si se produce un embarazo en los primeros 28 días tras la inmunización, la paciente debería recibir asesoramiento sobre los riesgos para el feto. En estudios realizados con más de 200 mujeres que se inmunizaron de forma inadvertida con la vacuna contra la rubéola durante la gestación se demostró que ninguno de sus hijos desarrolló un SRC. Por tanto, es probable que no sea necesario practicar un aborto.

Las reacciones adversas a la vacuna contra la rubéola son infrecuentes en los niños. La administración de la vacuna SPR se asocia a fiebre en el 5-15% de las vacunaciones y a exantema en alrededor del 5%. Las artralgias y artritis son más frecuentes después de la vacunación contra la rubéola en los adultos. Alrededor de un 25% de las mujeres pospuberales presentan artralgias y un 10% desarrolla artritis. También pueden producirse casos de neuropatías periféricas y de trombocitopenia transitoria.

- Banatvala JE, Brown DWG: Rubella. *Lancet* 2004;363:1127-1137.
- Bloom S, Rguig A, Berraho A, et al: Congenital rubella syndrome burden in Morocco: A rapid retrospective assessment. *Lancet* 2005;365:135-140.
- Bullens D, Koenraad S, Vanhaesebrouck P: Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Clin Pediatr* 2000;39:1 13-116.
- Centers for Disease Control and Prevention: Rubella vaccination during pregnancy—United States, 1971-1988. *MMWR* 1989;38:289-292.
- Centers for Disease Control and Prevention: Achievements in public health: Elimination of rubella and congenital rubella syndrome—United States, 1969-2004. *MMWR* 2005;54:279-282.
- Centers for Disease Control and Prevention: Brief report: Imported case of congenital rubella syndrome—New Hampshire, 2005. *MMWR* 2005;54: 1160-1161.
- Cooper LZ, Ziring PR, Ockerse AB, et al: Rubella: Clinical manifestations and management. *Am J Dis Child* 1969;118:18-29.
- Corcoran C, Llardie DR: Serologic diagnosis of congenital rubella: A cautionary tale. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:286-287.
- Dwyer DE, Robertson PW, Field PU: Clinical and laboratory features of rubella. *Pathology* 2001;33:322-328.
- Frey RK: Neurological aspects of rubella virus infection. *Intervirology* 1997;40:167-175.
- McIntosh ED, Mcnsr MA: A fifty-year follow-up of congenital rubella. *Lancet* 1992;340:414-415.
- Miller E, Craddock-Watson JF, Pollock TM: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982;2:781-784.
- Townsend JJ, Stroop WG, Baringer JR, et al: Neuropathology of progressive rubella panencephalitis after childhood rubella. *Neurology* 1982;32: 185-190.

## Capítulo 245 ■ Parotiditis

### Wilbert H. Mason

La parotiditis, o paperas, es una enfermedad autolimitada, antiguamente muy extendida, pero que ahora es infrecuente en los países desarrollados gracias al uso generalizado de la vacunación. Se caracteriza por la presencia de fiebre, una tumefacción e hipersensibilidad dolorosa uni o bilateral de las parótidas, y la aparición frecuente de meningoencefalitis y orquitis. Aunque ya no es habitual en los países con un programa ampliado de vacunación, sigue siendo endémica en el resto del mundo, por lo que es necesario mantener una protección continua mediante la vacuna.

**ETIOLOGÍA.** El virus de la parotiditis pertenece a la familia Paramyxoviridae y al género *Rubulavirus*. Es un virus dotado de un ARN monocatenario pleomórfico encapsulado en una cubierta lipoproteica y que posee 7 proteínas estructurales. Dos glucoproteínas de superficie, HN (hemaglutinina-neuraminidasa) y F (fusión), median la absorción del virus en las células huésped y su penetración en las mismas, respectivamente. Ambas estimulan la producción de anticuerpos protectores. El virus de la parotiditis sólo presenta un inmutotipo y el ser humano es el único huésped natural.

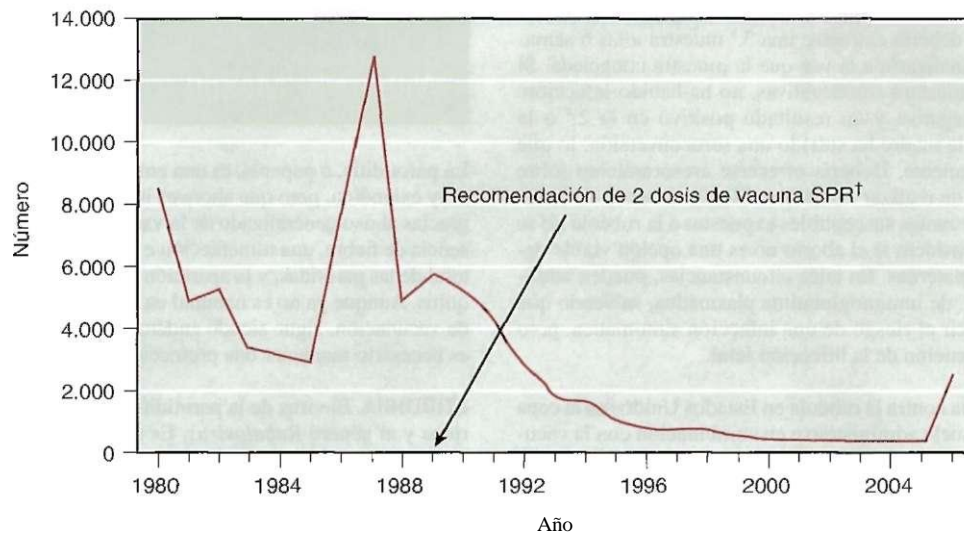
**EPIDEMIOLOGÍA.** En la era prevacunal, la parotiditis se producía sobre todo en niños pequeños, de 5-9 años, en epidemias que tenían lugar cada 4 años aproximadamente. La infección por el virus se producía sobre todo en los meses de invierno y primavera. En 1968, justo después de la introducción de la vacuna, se notificaron 185.691 casos en Estados Unidos. Tras la introducción de la vacuna, cuyo uso sistemático se recomendó en 1977, la incidencia disminuyó de forma espectacular (fig. 245-1) y la enfermedad pasó a afectar a niños mayores, adolescentes y adultos jóvenes. No obstante, siguieron apareciendo brotes incluso en poblaciones con un alto índice de vacunación, debido a fallos de la vacuna y también por una infravacunación de personas susceptibles. Tras aplicar la recomendación de 2 dosis de la vacuna del sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) para controlar el sarampión en 1989, el número de casos de parotiditis disminuyó aún más. Durante 2001-2003, se notificaron menos de 300 casos anuales de parotiditis. En la primera mitad de 2006 se produjo un brote de parotiditis en varios estados de Estados Unidos, con más de 2.500 casos notificados, lo que constituyó el mayor número de estos casos notificados en un solo año desde 1991. Los primeros casos de este brote se detectaron en un campus universitario en la zona este de Iowa en diciembre de 2005. No se conoce cuál fue el origen del virus de los casos iniciales. El grupo de edad más afectado (38% de los casos) fue el de los adultos jóvenes de 18-24 años de edad y se afectaron muchos estudiantes universitarios. El brote se extendió a todos los grupos de edad con posterioridad.

La parotiditis se contagia de persona a persona mediante gotitas respiratorias. El virus aparece en la saliva desde 7 días antes hasta 7 días después del inicio de la tumefacción parotídea. El período de máxima infecciosidad es desde 1-2 días antes a 5 días después de la tumefacción parotídea. La liberación viral antes del inicio de los síntomas y en personas infectadas asintomáticas dificulta los esfuerzos para contener la infección en las poblaciones susceptibles.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA Y PATOGENIA.** El virus de la parotiditis tiene como objetivos las glándulas salivales, el sistema nervioso central (SNC), el páncreas, los testículos y, en menor medida, la glándula tiroidea, los ovarios, el corazón, los riñones, el hígado y la sinovial articular.

Después de la infección, se produce una replicación viral inicial en el epitelio de las vías respiratorias altas. La infección se disemina a los ganglios linfáticos adyacentes por el drenaje linfático y se produce una viremia, con diseminación del virus a los tejidos diana. El virus de la parotiditis provoca la necrosis de las células infectadas y se asocia a un infiltrado inflamatorio linfocítico. Los conductos de las glándulas salivales están revestidos con un epitelio necrótico y el intersticio se infiltra con linfocitos. La tumefacción tisular en los testículos puede provocar infartos isquémicos focales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) suele contener una pleocitosis inonuclear, incluso en personas sin signos clínicos de meningitis.





• Los datos de 2005 y 2006 son provisionales.  
† Sarampión, parotiditis y rubéola.

Figura 245-1. Número de casos notificados anualmente en Estados Unidos de 1980 a 2006 (los datos de 2005 y 2006 son provisionales). La vacuna contra la parotiditis se autorizó por primera vez en 1967 y su uso sistemático se recomendó en 1977. Después de la recomendación ampliada de 2 dosis de la vacuna contra el sarampión-parotiditis-rubéola (SPR) en 1989 para controlar el sarampión, la incidencia de la parotiditis disminuyó aún más. Durante 2001-2003 se produjeron menos de 300 casos anuales, lo que supone una reducción del 99% de los 185.691 casos notificados en 1968. En la primera mitad de 2006 se notificaron más de 2.500 casos, pertenecientes a un brote que afectó a varios estados de Estados Unidos, lo que constituyó el mayor número de casos en dicho país desde 1991. (De los Centers for Disease Control and Prevention: Summary of notifiable diseases—Estados Unidos, 2004. *MMWR* 2006;53:1-79.)

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El período de incubación de la parotiditis es de 12-25 días, pero suele ser de 16-18 días. La infección por el virus de la parotiditis puede dar lugar a una presentación clínica que oscila de un estado asintomático o con síntomas inespecíficos a una enfermedad típica asociada a parotiditis, con o sin complicaciones en varios sistemas corporales. El caso típico se presenta con un pródromo de 1-2 días consistente en fiebre, cefalea, vómitos y dolorimiento. A continuación aparece la parotiditis, que puede ser unilateral al principio, pero que en el 70% de los casos se hace bilateral (fig. 245-2). La glándula parótida aparece dolorosa. La parotiditis puede estar precedida o acompa-

ñada de otalgia ipsilateral. La ingestión de comidas o líquidos amargos o ácidos puede incrementar el dolor en la región parotídea. A medida que la tumefacción progresa, el ángulo de la mandíbula se borra y el lóbulo de la oreja puede desplazarse en sentido superolateral (figs. 245-2 y 245-3). El orificio del conducto de Stenon puede aparecer enrojecido y edematoso. La tumefacción parotídea alcanza su grado máximo en unos 3 días, tras lo que se reduce en unos 7 días. La fiebre desaparece en 3-5 días, junto con los demás síntomas sistémicos. Es infrecuente que aparezca un exantema morbiliforme. Las glándulas salivales submandibulares también pueden estar afectadas o aumentar de tamaño sin que exista turne-

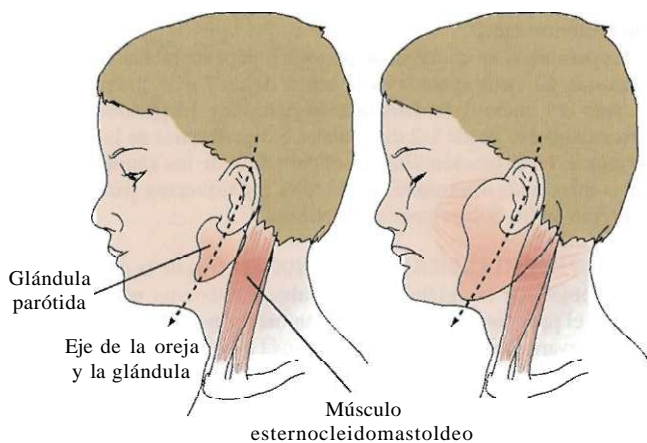


Figura 245-2. Esquema de una glándula parótida infectada con el virus de la parotiditis en comparación con una glándula normal. Una línea imaginaria que divide el eje mayor del oído divide la glándula parótida en dos partes iguales. Estas relaciones anatómicas no se alteran en la glándula aumentada de tamaño. Suele existir un ganglio linfático cervical hipoplásico por detrás de esta línea imaginaria. (De *Impuls [epidemic parotitis]*. En Krugman S, Ward R, Katz SE [editores]: *Infectious Diseases in Children*, 62 ed. San Luis, Mosby, 1977, pág. 182.)



Figura 245-3. Niño con parotiditis que presenta tumefacción parotídea. (De los Centers for Disease Control y Prevention.)

facción parotídea. También puede haber edema supraesternal debido a obstrucción linfática.

**DIAGNÓSTICO.** Cuando la prevalencia de la parotiditis era elevada, el diagnóstico de la parotiditis podía basarse en la historia de exposición a esta infección, la presencia de un período de incubación adecuado y la aparición de los hallazgos clínicos típicos. La presencia de parotiditis podía confirmarse por la demostración de una hiperamilasemia. La leucopenia con una linfocitosis relativa era un hallazgo frecuente. En la actualidad, en los pacientes con parotiditis de más de 2 días de evolución de causa desconocida, debería confirmarse o descartarse un diagnóstico específico de parotiditis mediante métodos virológicos o serológicos. Esto puede realizarse mediante aislamiento del virus en cultivo celular, por detección del antígeno viral mediante inmunofluorescencia directa o por identificación del ácido nucleico mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa. El virus puede aislarse en las secreciones de las vías respiratorias altas, el LCR o la orina en la fase de enfermedad aguda. Las pruebas serológicas suelen ser el método diagnóstico más adecuado y disponible. El diagnóstico se establece por un aumento significativo del anticuerpo inmunoglobulina G (IgG) plasmática contra el virus de la parotiditis entre muestras tomadas en la fase aguda y de convalecencia, y en las que se realiza un análisis de fijación del complemento, de neutralización de la hemaglutinación o un inmunoanálisis enzimático (EIA). Sin embargo, los análisis con anticuerpos IgG pueden reaccionar de forma cruzada con anticuerpos frente al virus parainfluenza. De forma más frecuente, se utiliza un EIA para el anticuerpo IgM contra el virus de la parotiditis con el fin de identificar una infección reciente. Las pruebas cutáneas de la parotiditis carecen de sensibilidad y de especificidad y no deberían utilizarse.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** Existen otras causas infecciosas y no infecciosas de tumefacción parotídea. Entre los virus en los que se ha demostrado que provocan parotiditis se incluyen los virus parainfluenza 1 y 3, influenza A, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, enterovirus, virus de la eorionemeningitis linfocítica y el VIH. La parotiditis supurada, por lo general causada por *Staphylococcus aureus*, es unilateral, muy dolorosa y se asocia a leucocitosis. En ella puede haber obtenerse un exudado purulento por el conducto de Stenon. La adenitis submandibular o cervical anterior debida a una gran variedad de patógenos también puede confundirse con una parotiditis. Otras causas no infecciosas de tumefacción parotídea son la obstrucción del conducto de Stenon, las colagenosis vasculares (síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico) y los tumores.

**COMPLICACIONES.** Las complicaciones más frecuentes de la parotiditis son la meningitis (con o sin encefalitis) y la afectación gonadal. Entre las complicaciones infrecuentes se encuentran: conjuntivitis, neuritis óptica, neumonía, nefritis, pancreatitis y trombocitopenia.

La infección materna por el virus de la parotiditis durante el primer trimestre del embarazo provoca un aumento del índice de abortos. No se ha asociado ninguna malformación fetal con esta infección intrauterina. Sin embargo, se han descrito casos de parotiditis perinatal en lactantes nacidos de madres que adquirieron la enfermedad en las fases finales de la gestación.

**Meningitis y meningoencefalitis.** El virus de la parotiditis es neurotrópico y se piensa que penetra en el SNC a través de los plexos coroideos, tras lo que infecta el epitelio coroideo y las células endoteliales, elementos que pueden encontrarse en el LCR junto con leucocitos mononucleares. La afectación sintomática por el SNC se produce en el 10-30% de las personas infectadas, pero se ha encontrado pleocitosis en el 40-60% de los pacientes con parotiditis por este virus. La meningoencefalitis puede producirse antes, de forma simultánea o después de la parotiditis. Lo más frecuente es que aparezca 5 días tras la parotiditis. Los hallazgos clínicos varían con la edad. Los lactantes y los niños pequeños presentan fiebre, malestar general y letargo, mientras que los niños mayores, los adolescentes y los adultos refieren cefalea y tienen signos meníngeos. En una serie de niños con parotiditis y afectación meníngea, los hallazgos eran fiebre (94%), vómitos (84%), cefalea (47%), parotiditis (47%), rigidez de nuca (71%), letargo (69%) y convulsiones (18%). En los casos típicos, los síntomas desaparecen en 7-10 días. En el LCR de la meningitis por este virus se encuentra una pleocitosis leucocítica

de 200-600/mm<sup>3</sup>, con predominio de linfocitos. La glucosa es normal en la mayoría de los pacientes, pero puede encontrarse una hipoglucorraquia moderada (20-40 mg/dl) en el 10-20% de los pacientes. Las proteínas son normales o ligeramente altas.

Las complicaciones menos frecuentes de la parotiditis en el SNC son: mielitis transversa, estenosis acueductal y parálisis facial. La hipoacusia neurosensorial es infrecuente, pero se estima que aparece en 0,5-5/100.000 casos de parotiditis. Hay evidencias de que es más probable en los pacientes con meningoencefalitis.

**Orquitis y ooforitis.** En varones adolescentes y adultos, sólo es frecuente encontrar una orquiepididimitis secundaria a una inflamación parotídea en la infección por el virus de la parotiditis. Los niños prepúberes se afectan de forma excepcional, pero después de la pubertad el cuadro aparece en un 30-40% de los varones. Comienza unos días tras el inicio de la parotiditis en la mayor parte de los casos, y se asocia a fiebre moderada o alta, escalofríos y un dolor localizado con tumefacción testicular. En hasta un 33% de los casos, la orquitis es bilateral. Puede producirse una atrofia testicular, pero la esterilidad es infrecuente, incluso en la afectación bilateral.

La ooforitis es infrecuente en las mujeres pospúberes, pero puede provocar dolor intenso. Si se produce en el lado derecho, puede confundirse con una apendicitis.

**Pancreatitis.** La pancreatitis puede producirse en la parotiditis con o sin afectación de las glándulas parótidas. Es infrecuente que la enfermedad sea grave, pero la presencia de fiebre, dolor epigástrico y vómitos es sugestiva. En los estudios epidemiológicos se ha sugerido que la parotiditis puede asociarse al desarrollo posterior de diabetes melítea, pero no se ha establecido la presencia de una relación causal.

**Afectación cardíaca.** Se han descrito casos de miocarditis en la parotiditis. Los estudios moleculares han identificado el virus de la parotiditis en el tejido cardíaco extraído de pacientes con fibroelastosis endocárdica.

**Artritis.** Se han observado casos de artralgias, monoartritis y poliartritis migratoria en la parotiditis. Se observa con o sin inflamación parotídea y suele producirse en las 3 primeras semanas del inicio de la tumefacción parotídea. Suele ser leve y autolimitada.

**Tiroiditis.** La tiroiditis secundaria a la parotiditis es infrecuente. No se han descrito casos sin inflamación parotídea y puede producirse varias semanas después de la infección aguda. La mayoría de ellos se resuelve, pero algunos persisten en forma recidivante y provocan hipotiroidismo.

**TRATAMIENTO.** No existe un tratamiento antiviral específico para la parotiditis. Las medidas terapéuticas deben encaminarse a reducir el dolor asociado a la meningitis o la orquitis y a mantener un estado adecuado de hidratación. Si aparece fiebre pueden administrarse antipiréticos.

**PRONÓSTICO.** La evolución de la parotiditis es casi siempre excelente, incluso si se complica con encefalitis, aunque se han descrito casos mortales debido a la afectación del SNC o a miocarditis.

**PREVENCIÓN.** La inmunización con la vacuna del virus vivo de la parotiditis es el método principal de prevención utilizado en Estados Unidos. Se administra formando parte de la pauta de 2 dosis de la vacuna SPR, a los 12-15 meses (1.ª dosis) y a los 4-6 años de edad (2.ª dosis). Si no se administra a los 4-6 años, la segunda dosis debería aplicarse antes de que los niños comiencen la pubertad. El 95% de los vacunados desarrolla anticuerpos después de la 1.ª dosis. En un estudio se ha demostrado que la eficacia de 2 dosis de la vacuna SPR es del 88%, en comparación con un 64% cuando sólo se administra una dosis. La inmunidad parece ser de larga duración y existen evidencias serológicas y epidemiológicas que indican la presencia de protección durante más de 25 años. Dado que es una vacuna con un virus vivo, la SPR no debería administrarse en mujeres embarazadas o en personas con una inmunodeficiencia o inmunosupresión grave. Los pacientes infectados con el VIH pero que no tengan una inmunodepresión grave pueden recibir la vacuna, puesto que el riesgo de sufrir una infección grave por parotiditis supera al de presentar una reacción vacunal grave. Las personas que presenten reacciones anafilácticas al huevo o a la neomicina pueden encontrarse en riesgo de presentar reacciones de hipersensibilidad inmediata a la vacuna. En quienes sufran otros tipos de reacciones al huevo o a otros componentes de la vacuna no hay por qué restringir su aplicación.

En 2006, se reevaluó la evidencia de inmunidad contra la parotiditis mediante la vacunación, en respuesta al brote que afectó a varios estados de Estados Unidos. En la actualidad, las evidencias presuntivas de inmunidad a la parotiditis consisten en uno de los siguientes datos: 1) documentación de una vacunación adecuada, 2) evidencias analíticas de inmunidad, 3) nacimiento antes de 1967 o 4) documentación de parotiditis diagnosticada por un médico. La evidencia de inmunidad mediante la documentación de una vacunación adecuada se define en la actualidad como la administración de una dosis de vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los niños de edad preescolar y en adultos que no estén en situación de riesgo, y de 2 dosis en niños de edad escolar y adultos de alto riesgo (p. ej., profesionales sanitarios, viajeros internacionales y estudiantes que residan en centros educativos universitarios).

Todas las personas que trabajan en centros sanitarios deberían estar inmunizadas contra la parotiditis. La vacunación adecuada frente a esta enfermedad en profesionales sanitarios nacidos durante o después de 1957 consiste en 2 dosis de la vacuna del virus vivo de la parotiditis. Los profesionales sanitarios que no hayan recibido esta vacunación y sin otras evidencias de inmunidad deberían recibir 2 dosis separadas por más de 28 días. Los profesionales sanitarios que sólo hayan recibido 1 dosis previa deberían recibir una segunda dosis. Dado que el hecho de haber nacido antes de 1957 sólo es una evidencia presuntiva de inmunidad, los centros sanitarios deberían considerar la recomendación de administrar una dosis de la vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los profesionales nacidos antes de 1957 y que no tengan antecedentes de parotiditis diagnosticada por un médico o signos analíticos de inmunidad frente a la enfermedad. Durante un brote, los centros sanitarios deberían considerar firmemente la recomendación de aplicar 2 dosis de vacuna con el virus vivo de la parotiditis en los profesionales nacidos antes de 1957 y que no tengan evidencias de inmunidad frente a la parotiditis.

Las **reacciones adversas** a la vacuna con el virus de la parotiditis son infrecuentes. Se han descrito unos pocos casos de parotiditis y orquitis. Otras reacciones, como las convulsiones febriles, hipoacusia, exantema, púrpura, encefalitis y meningitis pueden no tener una relación causal con la cepa del virus de la vacuna de la parotiditis utilizada para la inmunización en Estados Unidos. Las mayores tasas de meningitis aséptica aparecieron después de la vacunación contra la parotiditis se han asociado con cepas de la vacuna utilizadas en otros países, como las cepas Leningrado 3 y Urabe Ara 9. Se han descrito casos de supresión transitoria de la reactividad a la prueba cutánea con tuberculina.

- Azimi PH, Cramblett HG, Haynes RL: Mumps meningoencephalitis in children. *JAMA* 1969;207:509-512.
- Centers for Disease Control and Prevention: Mumps epidemic—United Kingdom, 2004-2005. *MMWR* 2006;55:173-178.
- Centers for Disease Control and Prevention: Mumps epidemic—Iowa, 2006. *MMWR* 2006;55:366-368.
- Centers for Disease Control and Prevention: Update: Multistate outbreak of mumps—United States, January 1-May 2, 2006. *MMWR* 2006;55: 559-564.
- Centers for Disease Control and Prevention: Notice to readers: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for the control and elimination of mumps. *MMWR* 2006;55: 629-630.
- Davidkin I, Jakinen S, Paananen A, et al: Etiology of mumps-like illness in children and adolescents vaccinated for measles, mumps and rubella. *J Infect Dis* 2005;191:719-723.
- Endo A, Izumi EI, Miyashita M, et al: Facial palsy associated with mumps parotitis. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:815-816.
- Hading R, White JM, Ramsay ME, et al: The effectiveness of the mumps component of the MMR vaccine: A case control study. *Vaccine* 2005;23: 4070-4074.
- Hotel L, Amir J, Reish O, et al: Mumps arthritis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:928-929.
- Kanara G, Kara A, Cengiz AB, et al: Mumps meningoencephalitis effect on hearing. *Pediatr Infect Dis J* 2002;1 167-1169.
- Kupers TA, Perrich JM, Holloway AW, St Gene JW: Depression of tuberculin hypersensitivity by live attenuated mumps virus. *J Pediatr* 1970;76: 716-721.
- Thompson JA: Mumps: A cause of aqueductal stenosis. *J Pediatr* 1979;94: 923-924.

## Capítulo 246 ■ Poliovirus

Eric A. F. Simoes

**ETIOLOGÍA.** Los poliovirus son virus ARN de cadena positiva sin cubierta, pertenecientes a la familia Picornaviridae, género *Enterovirus*, e incluyen tres serotipos de antígenos distintos (tipos 1, 2 y 3). Los poliovirus se diseminan desde el tracto intestinal hasta el sistema nervioso central (SNC), donde causan meningitis aséptica y poliomyelitis o polio. Estos virus son extraordinariamente resistentes y pueden conservar su infectividad durante varios días a temperatura ambiente.

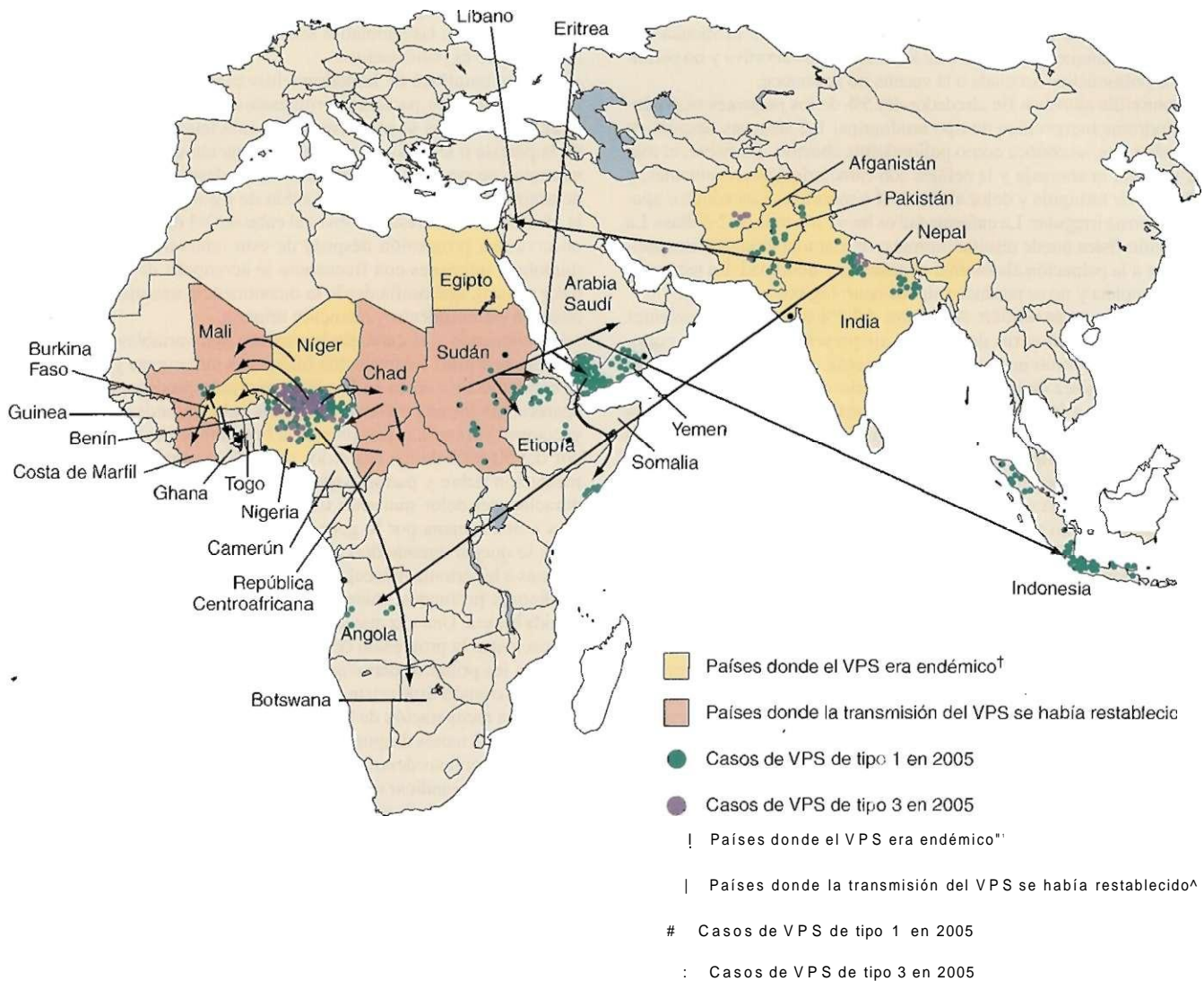
**EPIDEMIOLOGÍA.** El resultado más devastador de la infección por poliovirus es la parálisis, pero el 90-95% de las infecciones son asintomáticas, e inducen inmunidad protectora. En alrededor del 5% de todas las infecciones se produce la enfermedad con signos clínicos, pero no paralítica, y entre los pacientes infectados sufren la forma paralítica alrededor de 1 de cada 1.000 lactantes y 1 de cada 100 adolescentes. Antes de la introducción de las vacunas en los países desarrollados, las epidemias de poliomyelitis paralítica se observaban sobre todo en adolescentes. A la inversa, en los países subdesarrollados con malas condiciones sanitarias, la infección durante una época más temprana de la vida produce parálisis infantil. La mejora de las condiciones sanitarias explica la virtual erradicación de la polio en Estados Unidos, al principio de la década de 1960, cuando sólo alrededor de las dos terceras partes de la población estaban inmunizadas con la vacuna Salk, lo que contribuyó a la desaparición del poliovirus de tipo salvaje circulante en Estados Unidos y Europa. Las malas condiciones sanitarias y el hacinamiento han permitido la transmisión continuada de poliovirus en ciertos países pobres de África y Asia, a pesar de los esfuerzos globales masivos para erradicar la polio, en algunas áreas con administración de una media de 12-13 dosis de vacuna a los niños menores de 5 años de edad (fig. 246-1).

**Transmisión.** Los seres humanos representan el único reservorio conocido de poliovirus, que se diseminan por vía fecal-oral. Se han aislado poliovirus en las heces desde más de 2 semanas antes de la parálisis hasta varias semanas después del comienzo de los síntomas.

**PATOGENIA.** Los poliovirus infectan las células mediante adsorción al **receptor de poliovirus**, determinado genéticamente. El virus penetra en la célula, pierde su cubierta y libera el ARN, que se traduce a proteínas responsables de su propia replicación, de la detención de la síntesis de proteínas de la célula huésped y de la síntesis de elementos estructurales componentes de la cápside. Las partículas víricas maduras se producen al cabo de 6-8 horas y pasan al medio ambiente al producirse la lisis celular.

Una vez que entran en contacto con el huésped, los poliovirus de tipo salvaje y los de la vacuna penetran a través del tracto gastrointestinal. El lugar primario de replicación está en las células M que tapizan la mucosa del intestino delgado. Se infectan los ganglios linfáticos regionales y se produce una viremia primaria al cabo de 2-3 días. El virus coloniza múltiples sitios, entre ellos el sistema reticuloendotelial, los depósitos de grasa parda y el músculo esquelético. Es probable que los poliovirus salvajes accedan al SNC por medio de los nervios periféricos. Las cepas de poliovirus de tipo salvaje no se replican en el SNC, lo que explica la seguridad de la vacuna viva atenuada. Algunos **revertidores** ocasionales (por sustitución de nucleótidos) de escasas cepas de vacunas desarrollan un fenotipo neurovirulento y provocan una **poliomyelitis paralítica asociada a la vacuna (PPAV)**. La reversión se produce en el intestino delgado y es probable que acceda al SNC por los nervios periféricos. Puesto que los poliovirus se multiplican en las células endoteliales, la teoría de la diseminación virémica hasta el SNC fue inicialmente aceptada; sin embargo, los poliovirus casi nunca se han cultivado en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con enfermedad paralítica, y los pacientes con meningitis aséptica por poliovirus nunca presentan enfermedad paralítica. Es probable que al comenzar los síntomas no relacionados con el SNC se produzca una viremia secundaria como consecuencia de la enorme replicación del virus en el sistema reticuloendotelial.





\*Las vías se indican con flechas (no todos los casos de importación).

+El 1 de febrero de 2006, Niger y Egipto dejaron de considerarse epidémicos para el VPS debido a que ninguno de estos países tuvo casos de transmisión autóctona en los 12 meses previos.

§Se consideró que en los países se había reestablecido la transmisión si se detectó VPS durante más de un año después de la importación.

En la mayoría de estas naciones no había habido transmisión del VPS de tipo 1 desde julio de 2005.

Figura 246-6. Casos de poliovirus salvaje (VPS) en 2005 y el SNC. Se muestran los casos de VPS de tipo 1 y 3 en 2005. El mapa muestra la distribución geográfica de los casos de VPS de tipo 1 y 3 en 2005. El mapa muestra la distribución geográfica de los casos de VPS de tipo 1 y 3 en 2005. El mapa muestra la distribución geográfica de los casos de VPS de tipo 1 y 3 en 2005.

le afectar a varios sitios dentro del SNC. El efecto sobre las neuronas motoras y vegetativas es más notable y se correlaciona con las manifestaciones clínicas. La inflamación perineuronal, una reacción inflamatoria mixta en la que participan tanto leucocitos polimorfonucleares como linfocitos, se asocia a una destrucción neuronal extensa. También se producen hemorragias petequiales y un edema inflamatorio considerable en las áreas de infección por poliovirus. Estos virus infectan sobre todo las motoneuronas de la médula espinal (células del asta anterior) y del bulbo raquídeo (núcleos de los nervios craneales). Debido a la superposición de la innervación muscular por 2-3 segmentos adyacentes de la médula espinal, los signos clínicos de parálisis en los miembros aparecen cuando ya se ha destruido más del 50% de las motoneuronas. En el bulbo, las lesiones menos extensas causan parálisis y afectación de la formación reticular, que contiene los centros vitales encargados del control de la respiración y la circulación, con riesgo de consecuencias catastróficas. La afectación de las astas intermedia y dorsal y de los ganglios radicales dorsales de la médula espinal causa las hiperestesias y mialgias típicas de la poliomiélitis aguda. Entre las demás neuronas afectadas se incluyen las de los núcleos del techo y el vermis del cerebelo, la sustancia negra y, en ocasiones, el núcleo rojo de la protuberancia; es posible la afectación variable de los núcleos talámicos, hipotálamicos y palidales, y de la corteza motora.

manifiesta en la mayoría de los casos como una infección asintomática y la infiltración linfocítica dispersa se asocian con folículos linfocíticos hiperplásicos.

Los lactantes adquieren inmunidad por vía transplacentaria, desde sus madres, que desaparece a velocidad variable durante los 4-6 primeros meses de vida. Es probable que la inmunidad activa consecutiva a la infección natural dure toda la vida, aunque sólo protege contra el serotipo causante de la infección original; es posible que se produzcan infecciones por otros serotipos. Los anticuerpos neutralizantes frente a los poliovirus aparecen varios días después de la exposición, como resultado de la replicación del virus en las células M del tracto intestinal y los tejidos linfáticos profundos. Esta producción temprana de anticuerpos IgG circulantes protege contra la invasión del SNC. La inmunidad local (mucosa), conferida sobre todo por la IgA secretora proporciona una defensa considerable contra la reinfección subsiguiente del tracto gastrointestinal.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Se suele considerar que el período de incubación de los poliovirus, desde el contacto hasta los síntomas clínicos iniciales, es de 8-12 días, con un intervalo de 5-35 días. Las infecciones por poliovirus del tipo salvaje pueden seguir varios modelos evolutivos: infección asintomática, que ocurre en el 90-95% de los casos y no produce enfermedad ni secuelas, poliomiélitis abortiva, poliomiélitis no parálisis o poliomiélitis parálisis. La parálisis, si ocurre, aparece 3-8 días



después de los síntomas iniciales. Las manifestaciones clínicas de la polio paralítica provocada por las cepas del virus salvaje o de la vacuna son comparables, aunque la incidencia de la poliomiélitis abortiva y no paralítica en la poliomiélitis asociada a la vacuna no se conoce.

**Poliomiélitis abortiva.** En alrededor del 5% de los pacientes se produce un síndrome inespecífico de tipo pseudogripal 1-2 semanas después de la infección, que se conoce como poliomiélitis abortiva. La fiebre, el malestar general, la anorexia y la cefalea son características prominentes, y pueden existir faringitis y dolor abdominal o muscular. Los vómitos aparecen de forma irregular. La enfermedad es breve (no más de 2-3 días). La **exploración física** puede resultar normal o revelar una faringitis inespecífica, dolor a la palpación abdominal o muscular y debilidad. La recuperación es completa y no se producen signos neurológicos ni secuelas.

**Poliomiélitis no paralítica.** Alrededor del 1% de todos los pacientes infectados con el poliovirus de tipo salvaje presenta signos de la poliomiélitis abortiva, como una cefalea más intensa, náuseas y vómitos, así como dolor y rigidez de los músculos posteriores del cuello, el tronco y los miembros. Son frecuentes la parálisis transitoria de la vejiga y el estreñimiento. Aproximadamente dos tercios de esos niños pasan por un breve interludio sin síntomas, entre la primera fase (**enfermedad menor**) y la segunda fase (enfermedad del SNC o **enfermedad mayor**). La rigidez de la nuca y la columna proporciona la base para el diagnóstico de la poliomiélitis no paralítica durante la segunda fase.

La **exploración física** revela signos de rigidez de nuca y columna y cambios de los reflejos superficiales y profundos. La flexión suave hacia delante del occipucio y el cuello provocará rigidez de nuca. La caída de la cabeza se demuestra colocando las manos debajo de los hombros del paciente y elevando el tronco. Mientras que la cabeza suele seguir el movimiento; del tronco, en la poliomiélitis con frecuencia cae hacia atrás sin fuerza, aunque no se debe a una verdadera parálisis de los flexores del cuello. En el lactante que se resiste, puede ser difícil distinguir entre resistencia voluntaria y verdadera rigidez de nuca clínicamente significativa. Es posible colocar los hombros del lactante al nivel del borde de la camilla, soportar el peso del occipucio con la mano y después flexionar la cabeza hacia adelante. La rigidez de nuca verdadera persiste durante esta maniobra. Si la fontanela anterior está abierta, puede aparecer tensa o abombada.

Los reflejos son normales en las primeras fases y siguen siéndolo a menos que se produzca parálisis, en cuyo caso aumentan o disminuyen 12-24 horas antes de la misma. Los reflejos superficiales, cremastéricos y abdominales, y los de los músculos espinales y glúteos, suelen ser los primeros en disminuir. Estos últimos pueden desaparecer antes que los abdominales y los cremastéricos. En general, los cambios de los reflejos tendinosos profundos ocurren 8-24 horas después de la disminución de los superficiales e indican una parálisis inminente de las extremidades. Cuando ésta ocurre no hay reflejos tendinosos. En la poliomiélitis no se producen alteraciones sensitivas.

**Poliomiélitis paralítica.** La poliomiélitis paralítica se produce en alrededor del 0,1% de los pacientes infectados por poliovirus y causa tres síndromes clínicamente reconocibles, que representan un continuo de infección y sólo se diferencian por las zonas del SNC con afectación más grave: 1) poliomiélitis paralítica espinal, 2) poliomiélitis bulbar y 3) polioencefalitis.

La **poliomiélitis paralítica espinal** puede ser la segunda fase de una enfermedad bifásica, cuya primera fase corresponde a la poliomiélitis abortiva. Parece que el paciente se recupera y se siente mejor durante 2-5 días, pero a continuación aparecen cefalea intensa, fiebre y exacerbación de los síntomas sistémicos previos. Existe dolor muscular intenso y es posible que aparezcan anomalías sensitivas y motoras (p. ej., parestesias, hiperestesias, fasciculaciones y espasmos). En la exploración física, la distribución de la parálisis suele ser desigual. Es posible cualquier combinación de afectación de músculos únicos, múltiples músculos o grupos musculares. Al cabo de 1-2 días aparece parálisis o paresia flácida asimétrica. La afectación más frecuente es la de una pierna, seguida por la de un brazo. En las extremidades suelen afectarse más las zonas proximales que las distales. Para detectar la debilidad muscular ligera, muchas veces es necesario aplicar una pequeña resistencia en oposición al grupo muscular que se explora. En este punto la exploración puede revelar rigidez de nuca, hipersensibilidad muscular, reflejos tendinosos profundos inicialmente hiperactivos (durante un período breve), seguidos por abolición o disminución, y paresia o parálisis flácida. En la forma espinal existe debilidad de algunos músculos del cuello, el abdomen,

el tronco, el diafragma, el tórax o las extremidades. La sensibilidad se conserva intacta; las anomalías sensitivas, si existen, sugieren que la enfermedad no es poliomiélitis.

La fase paralítica de la poliomiélitis es muy variable; durante la observación algunos pacientes progresan desde la paresia a la parálisis, mientras que otros se recuperan, de forma lenta o rápida. La extensión de la paresia o la parálisis guarda una relación directa con la afectación neuronal; se produce parálisis cuando se destruye más del 50% de las neuronas encargadas de la innervación de los músculos. La extensión de la afectación suele resultar obvia al cabo de 2-3 días; sólo pocas veces se observa una progresión después de este intervalo. La parálisis de los miembros inferiores con frecuencia se acompaña de disfunción intestinal y vesical, que oscila desde la incontinencia transitoria hasta la parálisis con estreñimiento y retención urinaria.

El comienzo y el curso de la parálisis son variables en los países en vías de desarrollo. La evolución bifásica es infrecuente y suele presentarse como una fase única en la que los síntomas prodrómicos y la parálisis aparecen de forma continua. En dichos países, donde una historia de inyecciones intramusculares precede a la poliomiélitis paralítica en alrededor del 50-60% de los casos, los pacientes se pueden presentar inicialmente con fiebre y parálisis (**parálisis por provocación**). El grado y la duración del dolor muscular también son variables, oscilando de unos días a una semana por lo general; algunos enfermos no sufren dolor y otros se quejan durante días o semanas. Algunos pacientes presentan espasmos e hipertonia muscular, con un aumento transitorio de los reflejos tendinosos profundos, mientras que en otros casos se observa parálisis flácida brusca. Una vez que la temperatura se normaliza, en la mayoría de los pacientes la progresión de las manifestaciones paralíticas se detiene. Durante los primeros días o semanas hay poca recuperación de la parálisis, pero cuando ésta existe, se suele producir dentro de los 6 primeros meses. La recuperación de la fuerza y los reflejos es lenta y puede continuar hasta 18 meses después de la enfermedad aguda. La ausencia de mejoría de la parálisis dentro de las primeras semanas o meses después del comienzo suele indicar una parálisis permanente. La atrofia de los miembros afectados, la falta de crecimiento y la deformidad son frecuentes, sobre todo entre los niños en crecimiento,

La **poliomiélitis bulbar** puede aparecer como una entidad clínica aislada, sin afectación aparente de la médula espinal. Sin embargo, la infección es un continuo, y la designación «enfermedad bulbar» sólo implica un predominio de las manifestaciones clínicas relacionadas con disfunción de los nervios craneales y los centros bulbares. Las manifestaciones clínicas observadas en la poliomiélitis bulbar con dificultad respiratoria (aparte de la parálisis de los músculos extraoculares, faciales y masticatorios) comprenden: 1) tono nasal de la voz o el llanto, causado por debilidad del paladar y la faringe (se aprecia sobre todo al pronunciar palabras con consonantes fuertes, como «carta» o «corre»), 2) incapacidad para deglutir con suavidad, lo que origina acumulación de saliva en la faringe, e indica una inmovilidad parcial (para confirmar la inmovilidad, se sujeta la laringe suavemente y se pide al paciente que degluta), 3) acumulación de las secreciones faríngeas, lo que puede causar respiraciones irregulares, que aparecen interrumpidas y anómalas hasta el punto de producir la impresión falsa de paresia intercostal o diafragmática, 4) ausencia de tos efectiva, demostrada por esfuerzos constantes para aclararse la garganta, 5) regurgitación nasal de saliva y líquidos, como resultados de la parálisis del paladar, con imposibilidad de separar la orofaringe de la nasofaringe durante la deglución, 6) desviación del paladar, la úvula o la lengua, 7) afectación de los centros vitales en el bulbo, que se manifiesta por irregularidad de la frecuencia, la profundidad y el ritmo de la respiración, alteraciones cardiovasculares, entre ellas cambios de la presión arterial (en especial, hipertensión), enrojecimiento y moteado alternantes de la piel y arritmias cardíacas, y variaciones rápidas de la temperatura corporal, 8) parálisis de una o ambas cuerdas vocales, que causa ronquera, afonía y, en último término, asfixia, a menos que se reconozca mediante laringoscopia y se controle con una traqueostomía inmediata y 9) **signo de la cuerda**, una angulación aguda entre el mentón y la laringe, causada por debilidad de los músculos hioideos (el hueso hioideo se desplaza hacia atrás y estrecha la embocadura hipofaríngea).

En pocas ocasiones, la enfermedad bulbar culmina en parálisis ascendente (tipo Landry), que progresa en dirección cefálica desde la afectación inicial de las extremidades inferiores. La hipertensión y otros trastornos neurovegetativos son habituales en la afectación bulbar y pueden

persistir durante una semana o más, o ser transitorios. En ocasiones, la hipertensión se sigue de hipotensión y shock, y se asocia con un esfuerzo respiratorio irregular o insuficiente, delirio o coma. Esta forma de la enfermedad bulbar puede ser rápidamente letal.

El curso de la enfermedad bulbar es variable; algunos pacientes fallecen como resultado de la afectación extensa y grave de los diversos centros del bulbo; otros se recuperan en parte pero requieren soporte respiratorio continuado, y todavía otros se recuperan por completo. La afectación de los nervios craneales pocas veces es permanente. La atrofia de los músculos puede resultar evidente, los enfermos inmovilizados durante períodos largos pueden desarrollar neumonía, y es posible la formación de cálculos renales como resultado de la hipercalcemia y la hipercalcemia secundarias a la reabsorción ósea.

La **polioencefalitis** es una forma infrecuente de la enfermedad, en la que se afectan gravemente los centros superiores del encéfalo. Se pueden observar convulsiones, coma y parálisis espástica con hiperreflexia. Es frecuente apreciar irritabilidad, desorientación, somnolencia y temblor grosero, con parálisis de nervios periféricos o craneales. La hipoxia y la hipercapnia causadas por ventilación inadecuada debida a insuficiencia respiratoria pueden producir desorientación sin verdadera encefalitis. Las manifestaciones son como las de las encefalitis de cualquier causa y sólo pueden atribuirse a los poliovirus mediante el diagnóstico virológico específico o si se acompañan de parálisis flácida.

La **poliomielitis parálisis con insuficiencia ventilatoria** se debe a la suma de varios factores que provocan insuficiencia ventilatoria con hipoxia e hipercapnia. Esto tiene efectos profundos sobre otros muchos sistemas. Puesto que la insuficiencia respiratoria puede aparecer con rapidez, es esencial que se realice una evaluación clínica estrecha y continuada. A pesar de la debilidad de los músculos respiratorios el paciente puede responder con un esfuerzo respiratorio tan intenso (asociado con ansiedad y miedo) que puede inducir hiperventilación al comienzo, lo que resulta en alcalosis respiratoria. Tal esfuerzo es agotador y contribuye a la insuficiencia respiratoria.

Existen ciertos patrones característicos de la enfermedad. La poliomiélitis espinal pura con insuficiencia respiratoria conlleva tensión, debilidad o parálisis de los músculos respiratorios (sobre todo el diafragma y los intercostales), sin afectación clínica discernible de los nervios craneales ni de los centros vitales que controlan la respiración, la circulación y la temperatura corporal. Principalmente afecta a los segmentos cervical y dorsal de la médula espinal. La poliomiélitis bulbar pura conlleva parálisis de los núcleos motores de los nervios craneales, con o sin afectación de los centros vitales. Cuando se afectan los nervios craneales IX, X y XII se produce parálisis de la faringe, la lengua y la laringe, con la consiguiente obstrucción de la vía respiratoria. La poliomiélitis bulboespinal con insuficiencia respiratoria afecta a los músculos respiratorios y conduce a una parálisis bulbar simultánea.

Los signos clínicos asociados con la alteración de los músculos respiratorios comprenden: 1) aspecto de ansiedad, 2) incapacidad para hablar sin pausas frecuentes, por lo que el paciente utiliza frases breves, entrecortadas y disneas, 3) aumento de la frecuencia respiratoria, 4) movimiento de las alas nasales y los músculos accesorios de la respiración, 5) imposibilidad de toser o inspirar con profundidad, 6) movimientos abdominales paradójicos, causados por inmovilidad diafragmática debida a espasmo o paresia de uno o ambos hemidiafragmas, y 7) inmovilidad relativa de los espacios intercostales, que puede ser segmentaria, unilateral o bilateral. Cuando los brazos están débiles, y sobre todo en los pacientes con parálisis del deltoides, la situación puede ser de parálisis respiratoria inminente, ya que los núcleos de los nervios frénicos se encuentran en áreas adyacentes de la médula espinal. La observación de la capacidad de respiración torácica del paciente mientras se inmovilizan manualmente los músculos del abdomen revela los grados menores de parálisis. La inmovilización manual ligera de la caja torácica contribuye a evaluar la efectividad del movimiento diafragmático.

**DIAGNOSTICO.** La poliomiélitis debe considerarse en cualquier niño no vacunado, o vacunado de forma incompleta, con una enfermedad parálisis. El diagnóstico de PPAV debe tenerse en cuenta en cualquier niño con enfermedad parálisis aparecida 7-14 días después de recibir la vacuna de poliovirus oral (VPO), aunque también puede aparecer tras intervalos más largos después de la vacunación, y se debe considerar en cualquier niño con enfermedad parálisis en países o regiones donde los

poliovirus de tipo salvaje se han erradicado y se ha administrado VPO al niño o a un contacto. La combinación de fiebre, cefalea, dolor de cuello y espalda, parálisis flácida asimétrica sin pérdida sensitiva y pleocitosis no se suele encontrar en ninguna otra enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda confirmar el diagnóstico de laboratorio de la poliomiélitis mediante aislamiento e identificación de los poliovirus en heces, con identificación específica de las cepas de tipo vacuna y de tipo salvaje. En los casos en los que se sospeche una parálisis flácida aguda se deben recoger 2 muestras fecales separadas 24-48 horas, tan pronto como sea posible una vez que se sospeche el diagnóstico de poliomiélitis. Las concentraciones de poliovirus en las heces son elevadas en la primera semana después del comienzo de la parálisis, que es el momento óptimo para recoger las muestras de heces. Los poliovirus se pueden aislar en el 80-90% de los pacientes con enfermedad aguda, mientras que menos del 20% de ellos eliminan virus 3-4 semanas después de comenzar la parálisis. Puesto que la mayoría de los niños con poliomiélitis espinal o bulboespinal tienen estreñimiento, se pueden usar cánulas rectales para obtener muestras; idealmente se debe recoger un mínimo de 8-10 gramos de heces. Desde los laboratorios capacitados para aislar poliovirus, las cepas aisladas deben enviarse a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades o a uno de los laboratorios de poliomiélitis certificados por la OMS, donde se puede realizar el análisis de la secuencia del ADN para distinguir entre poliovirus salvaje y cepas de VPO neurovirulentas revertidas. Con el actual plan global de la OMS para la erradicación de la poliomiélitis, la mayoría de las regiones del mundo (América, Europa y Australia) ha obtenido el certificado de ausencia de poliovirus; en esas zonas, la mayoría de las veces la poliomiélitis se debe a cepas de vacuna. Por tanto, es fundamental diferenciar entre cepas de tipo salvaje y de vacuna revertida.

El LCR, aunque suele ser normal durante la enfermedad menor, muestra pleocitosis, con 20-300 células/mm<sup>3</sup>, en los casos que cursan con afectación del SNC. Las células del LCR pueden ser polimorfonucleares al principio de la enfermedad, pero cambian a mononucleares poco después. Hacia la segunda semana de enfermedad mayor, el recuento de células en el LCR disminuye hasta valores casi normales. En contraste, la cifra de proteínas en el LCR es normal o está sólo ligeramente elevada al comienzo de la enfermedad del SNC, aunque suele aumentar hasta 50-100 mg/dl hacia la segunda semana de enfermedad. En la polioencefalitis, el LCR puede permanecer normal o mostrar cambios menores. Los análisis serológicos muestran una seroconversión o un aumento de cuatro veces o mayor en el título de anticuerpos, cuando se mide durante la fase aguda de la enfermedad y 3-6 semanas más tarde.

**Diagnóstico diferencial.** La poliomiélitis se debe considerar en el diagnóstico diferencial de cualquier caso de parálisis y es sólo una de las muchas causas de parálisis flácida aguda en niños y adultos. Existen muchas otras causas de parálisis nacida aguda (v. tabla 246-1). En la mayoría de los trastornos, las características clínicas bastan para diferenciar entre estas distintas causas, pero en algunos casos puede que se requieran estudios de conducción nerviosa y electromiogramas, además de biopsias musculares.

La posibilidad de polio debe tenerse en cuenta en cualquier caso de parálisis flácida aguda, incluso en países donde esta enfermedad se ha erradicado. Los trastornos que se confunden con más frecuencia con la polio son la PPAV, el virus del Nilo occidental y otros enterovirus, así como el síndrome de Guillain-Barré, la mielitis transversa y la parálisis traumática. En el síndrome de Guillain-Barré, que es el más difícil de distinguir de la poliomiélitis, la parálisis suele ser simétrica y son habituales las alteraciones sensitivas y los signos del tracto piramidal, algo que no ocurre en la poliomiélitis. La fiebre, la cefalea y los signos meníngeos son menos notables y en el LCR hay pocas células, pero una concentración elevada de proteínas. La mielitis transversa progresa con rapidez, en horas o días, y causa una parálisis simétrica aguda de los miembros inferiores, con anestesia simultánea y percepción sensitiva disminuida. Son frecuentes los signos neurovegetativos de hipotermia en los miembros afectados, y existe disfunción vesical. El LCR suele ser normal. La neuritis traumática ocurre desde pocas horas hasta unos días después del suceso traumático, es asimétrica, tiene carácter agudo y afecta sólo a un miembro. En la extremidad afectada hay disminución o ausencia del tono muscular y los reflejos tendinosos profundos, y dolor en el glúteo. El LCR es normal.

Los procesos causantes deseudoparálisis no se presentan con rigidez de nuca-espinal o pleocitosis y comprenden: traumatismo no teconoci-

TABLA 246-1. Diagnóstico diferencial de la parálisis flácida aguda

| SITIO, TRASTORNO, FACTOR O AGENTE   | MANIFESTACIONES CLÍNICAS   | COMIENZO DE LA PARÁLISIS   | PROGRESIÓN DE LA PARÁLISIS  | SÍNTOMAS Y SIGNOS SENSITIVOS | DISMINUCIÓN O AUSENCIA DE REFLEJOS TENDINOSOS PROFUNDOS | PARÁLISIS RESIDUAL | PLEOCITOSIS   |
|---|--|--|---|------------------------------|---|--------------------|---|
| <b>CÉLULAS DEL ASTA ANTERIOR DE LA MÉDULA ESPINAL</b><br>Poliomielitis (salvaje y PPAV) | Parálisis  | Período de incubación de 7-14 días (4-35 días)                                     | 24-48 horas hasta el comienzo de la parálisis completa; proximal > distal, asimétrica | No                           | Sí  | Sí                 | Meningitis aséptica (leucocitosis polimorfonuclear moderada a los 2-3 días) |
| Enterovirus no polio  | Síndrome mano-pie-boca, meningitis aséptica, CHA   | Como en la poliomiélitis   | Como en la poliomiélitis  | No                           | Sí  | Sí                 | Como en la poliomiélitis  |
| Virus del Nilo occidental   | Meningitis, encefalitis  | Como en la poliomiélitis   | Como en la poliomiélitis  | No                           | Sí  | Sí                 | Sí  |
| <b>OTROS VIRUS NEUROTROPICOS</b><br>Virus de la rabia                                   |  | De meses a años  | Aguda, simétrica, ascendente  | Sí                           | Sí  | No                 | +/-   |
| Virus de la varicela-zóster   | Erupción vesicular exantemática  | Período de incubación de 10-21 días  | Aguda, simétrica, ascendente  | Sí                           | +/-   | +/-                | Sí  |
| Virus de la encefalitis japonesa  |  | Período de incubación de 5-15 días   | Aguda, proximal, asimétrica   | +/-                          | +/-   | +/-                | Sí  |
| <b>SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ</b><br>Poliirradiculoneuropatía inflamatoria aguda        | Infección previa, parálisis facial bilateral   | De horas a 10 días   | Aguda, simétrica, ascend. (de días a 4 semanas)                                       | Sí                           | Sí  | +/-                | No  |
| Neuropatía axonal motora aguda  | Parálisis generalizada fulminante, paresia facial bilateral, afectación de la lengua             | De horas a 10 días   | 1-6 días  | No                           | Sí  | +/-                | No  |
| <b>NEURITIS CIÁTICA TRAUMÁTICA AGUDA</b><br>Inyección glútea intramuscular              | Aguda, asimétrica  | De horas a 4 días  | Completa, miembro afectado  | Sí                           | Sí  | +/-                | No  |
| Mielitis transversa aguda   | Infección previa por <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Schistosoma</i> , otros parásitos o virus | Hipotonía aguda simétrica de miembros inferiores                                   | De horas a días   | Sí                           | Sí, pronto  | Sí                 | Sí  |
| Absceso epidural  | Cefalea, dolor de espalda, hipersensibilidad espinal local, meningismo                           | Completa   |   | Sí                           | Sí  | +/-                | Sí  |
| Compresión de la médula espinal; traumatismo  |  | Completa   | De horas a días   | Sí                           | Sí  | +/-                | +/-   |
| <b>NEUROPATÍAS</b><br>Exotoxina de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>                   | En los casos graves, parálisis del paladar, visión borrosa                                       | Incubación de 1-8 sem. (parálisis 8-12 sem. después del comienzo de la enfermedad) |   | Sí                           | Sí  |                    | +/-   |
| Toxina de <i>Clostridium botulinum</i>  | Dolor abdominal, diplopía, pérdida de acomodación, midriasis                                     | Incubación de 18-36 horas  | Rápida, descendente, simétrica  | +/-                          | No  |                    | No  |
| Parálisis por picadura de garrapatas  | Síntomas oculares  | Período de latencia de 5-10 días   | Aguda, simétrica, ascendente  | No                           | Sí  |                    | No  |
| <b>ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR</b><br>Miastenia grave                        | Debilidad, fatigabilidad, diplopía, ptosis, disartria  |  | Multifocal  | No                           | No  | No                 | No  |
| <b>TRASTORNOS MUSCULARES</b><br>Polimiositis  | Neoplasia, enferm. autoinmunitaria   | Subaguda, proximal > distal  | Semanas a meses   | No                           | Sí  |                    | No  |
| Miositis vírica   |  | Seudoparálisis   | De horas a días   | No                           | No  |                    | No  |
| <b>TRASTORNOS METABÓLICOS</b><br>Parálisis periódica hipopotasémica                     |  | Músculos proximales de los miembros y respiratorios                                | Posprandial súbita  | No                           | Sí  | +/-                | No  |
| <b>DEBILIDAD DE LA UCI</b><br>Polineuropatía de la enfermedad crítica                   | Miembros flácidos y debilidad respiratoria   | Aguda, después de SIRS/sepsis  | De horas a días   | +/-                          | Sí  | +/-                | No  |

CHA, Conjuntivitis hemorrágica aguda; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; UCI, unidad de cuidados intensivos.

Modificada de Marx A, Glass JD, Sutter RW: Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. *Epidemiol Rev* 2000; 22:298-316.

do, sinovitis transitoria (tóxica), osteomielitis aguda, fiebre reumática aguda, escorbuto y sífilis congénita (seudoparálisis de Parrot).

**TRATAMIENTO.** Puesto que no existen fármacos antivirales específicos para la poliomiélitis, el tratamiento es de soporte y está destinado a limitar la progresión de la enfermedad, prevenir las deformidades esqueléticas y preparar al niño y la familia para la necesaria duración prolongada de las medidas terapéuticas y la incapacidad permanente, si parece probable que ocurra. Los pacientes con formas de poliomi-

litis no paralíticas o paralíticas leves pueden tratarse en su domicilio. Durante la fase aguda de la enfermedad están contraindicados todos los procedimientos quirúrgicos y las inyecciones intramusculares, sobre todo en la primera semana, debido a que pueden inducir una progresión de la enfermedad.

**Poliomiélitis abortiva.** Suele ser suficiente el tratamiento de soporte con analgésicos, sedantes, dieta apetitosa y reposo en cama, hasta que la temperatura del niño sea normal durante varios días. Es deseable evitar el ejercicio durante las 2 semanas siguientes, y 2 meses más tarde se de-

ben hacer exploraciones neurológica y musculoesquelética cuidadosas para detectar cualquier afectación menor.

**Poliomielitis no paralítica.** El tratamiento de esta forma es similar al de la forma abortiva; en especial, está indicado el alivio de las molestias causadas por tensión y espasmo de los músculos del cuello, el tronco y las extremidades. Los analgésicos son más eficaces cuando se combinan con la aplicación de compresas calientes durante 15-30 minutos cada 2-4 horas. A veces son útiles los baños en agua caliente. Es deseable un colchón firme, que se puede improvisar en el domicilio colocando tablas o una lámina de contrachapado debajo del colchón habitual. Se debe usar una férula o un reposapiés para mantener los pies en ángulo recto con las piernas. Puesto que las molestias y los espasmos musculares pueden continuar durante varias semanas, incluso en la forma no paralítica, pueden ser necesarias las compresas calientes y la fisioterapia suave. Estos pacientes también deben someterse a exploraciones exhaustivas 2 meses después de la recuperación aparente, para detectar defectos residuales menores que podrían causar problemas posturales en el futuro.

**Poliomielitis paralítica.** La mayoría de los pacientes con la forma paralítica requiere hospitalización y es deseable el reposo físico completo en un entorno tranquilo durante las 2-3 primeras semanas. La alineación corporal correcta es necesaria para que el enfermo esté cómodo y para evitar la deformidad esquelética excesiva. Mediante el uso de tableros, bolsas de arena y, en ocasiones, férulas ligeras, se consigue una posición neutra, con los pies en ángulo recto respecto a las piernas, las rodillas ligeramente flexionadas, y las caderas y la columna rectas. La postura se debe cambiar cada 3-6 horas. Están indicados los movimientos activos y pasivos tan pronto como desaparezca el dolor. Las compresas calientes húmedas pueden aliviar el dolor y el espasmo de los músculos. Sólo se deben administrar opiáceos y sedantes si no existe afectación de la respiración, actual o inminente. El estreñimiento es habitual y hay que prevenir la impactación fecal. Cuando se produce parálisis vesical, un estimulante parasimpático, como el betanecol, puede inducir la micción en 15-30 minutos; algunos pacientes no responden y otros lo hacen con náuseas, vómitos y palpitaciones. La paresia vesical pocas veces dura más de unos cuantos días. Si el betanecol fracasa, se deben probar la compresión manual de la vejiga y el efecto psicológico del agua corriente. Si es necesario el sondaje, se tendrá cuidado para prevenir las infecciones del tracto urinario. Se empleará una dieta agradable, con ingesta relativamente alta de líquidos, a menos que el paciente tenga vómitos. Se suministrará sal adicional si la temperatura ambiental es alta o si la aplicación de compresas calientes induce sudoración. La anorexia es frecuente al principio. La dieta y la ingesta de líquido adecuadas se pueden mantener mediante la colocación de un catéter venoso central. El ortopedista y el fisioterapeuta deben evaluar a estos pacientes en una fase lo más temprana posible de la evolución y deberían ocuparse de su tratamiento antes de que se produzcan deformidades fijas.

El tratamiento de la poliomyelitis bulbar pura se dirige a mantener la vía respiratoria y evitar el riesgo de inhalación de saliva, alimentos o vómitos. El drenaje por gravedad de las secreciones acumuladas se favorece en posición prona con la cabeza baja (el pie de la cama elevado 20-25 grados) y la cara girada hacia un lado. Los pacientes con debilidad de los músculos de la respiración o la deglución deben atenderse en posición lateral o en semiprono. Es preferible usar sondas de aspiración con puntas rígidas o semirrígidas para la aspiración directa oral y faríngea, y para la aspiración nasofaríngea se pueden emplear catéteres blandos y flexibles. El balance hidroelectrolítico se conserva mejor mediante infusión intravenosa, puesto que la alimentación oral o con sonda puede provocar vómitos los primeros días. Además de la vigilancia estrecha para detectar posibles signos de insuficiencia respiratoria, la presión arterial se debe medir al menos dos veces al día, ya que la hipertensión no es infrecuente y en ocasiones conduce a encefalopatía hipertensiva. Los pacientes con poliomyelitis bulbar pura pueden requerir traqueostomía por parálisis de las cuerdas vocales o constricción de la hipofaringe; la mayoría de los enfermos que se recuperan sufren poca afectación residual, aunque algunos presentan una disfagia leve y fatiga vocal ocasional, con disartria.

El trastorno de la ventilación se debe reconocer pronto; la ansiedad, la inquietud y el cansancio progresivos constituyen indicaciones precoces para la intervención preventiva. La traqueostomía está indicada en

algunos pacientes con poliomyelitis bulbar pura, parálisis de la musculatura respiratoria espinal y parálisis bulboespinal, puesto que esos enfermos suelen ser incapaces de toser, a veces durante muchos meses. Con frecuencia se precisa la ventilación mecánica.

**COMPLICACIONES.** La poliomyelitis paralítica se puede asociar con numerosas complicaciones. Durante la fase aguda o de convalecencia puede producirse una dilatación gástrica aguda brusca, que aumenta la dificultad respiratoria; están indicadas la aspiración gástrica inmediata y la aplicación externa de bolsas de hielo. Las melenas lo bastante graves como para requerir transfusión se pueden deber a erosiones intestinales superficiales, únicas o múltiples; la perforación es infrecuente. Durante la fase aguda es habitual la hipertensión leve, que dura algunos días o semanas y que probablemente está relacionada con lesiones de los centros vasorreguladores en el bulbo y, en especial, con hipoventilación. En las fases avanzadas, la inmovilización puede dar lugar a hipertensión junto con hipercalcemia, nefrocalcinosis y lesiones vasculares. La visión borrosa, la cefalea y una sensación de mareo asociada con hipertensión deben considerarse signos premonitores de convulsiones francas. Son infrecuentes las irregularidades cardíacas, aunque no son raras las anomalías electrocardiográficas sugestivas de miocarditis. En ocasiones se produce un edema agudo de pulmón, sobre todo en pacientes con hipertensión arterial. La hipercalcemia se debe a la descalcificación esquelética que comienza poco después de la inmovilización y conduce a hipercalcemia, que a su vez predispone a la formación de cálculos, sobre todo en presencia de estasis e infección de la orina. La única medida preventiva es la ingesta abundante de líquidos.

**PRONOSTICO.** La evolución de la poliomyelitis inaparente, de la forma abortiva y de los síndromes de meningitis aséptica es uniformemente buena, sin secuelas a largo plazo y con mortalidad casi nula. La evolución de la enfermedad paralítica está determinada principalmente por el grado y la intensidad de la afectación del SNC. En la poliomyelitis bulbar grave, la mortalidad puede llegar al 60%, mientras que en la afectación bulbar menos grave y/o la poliomyelitis espinal, la mortalidad varía entre el 5 y el 10%, por lo general debida a causas distintas a la infección por poliovirus.

La parálisis máxima ocurre 2-3 días después del comienzo de la fase paralítica de la enfermedad, con estabilización seguida por un retorno gradual de la función muscular. La fase de recuperación suele durar alrededor de 6 meses, tras los cuales las parálisis que persistan serán permanentes. En la infancia, los varones y en la edad adulta, las mujeres son más propensas a sufrir parálisis. La mortalidad y el grado de incapacidad aumentan después de la pubertad. El embarazo se asocia con mayor riesgo de enfermedad paralítica. La amigdalectomía y las inyecciones intramusculares pueden aumentar el riesgo de adquisición de enfermedad bulbar o localizada, respectivamente. Se ha citado el incremento de la actividad física, el ejercicio y el cansancio durante la fase precoz de la enfermedad como factores de mayor riesgo de enfermedad paralítica. Por último, se ha demostrado con claridad que los poliovirus tipo 1 tienen mayor tendencia a producir poliomyelitis natural y los de tipo 3 tienden a producir PPAV.

**Síndrome pospolio.** Después de un intervalo de 30-40 años, hasta el 30-40% de las personas que sobrevivieron a la poliomyelitis paralítica en la infancia puede experimentar dolor muscular y exacerbación de la debilidad existente o desarrollar paresia o parálisis nuevas. Esta entidad, denominada síndrome pospolio, sólo se ha descrito en personas infectadas en la época en la que existían las cepas salvajes de poliovirus. Entre los factores de riesgo para este síndrome se incluyen una duración mayor del intervalo desde la infección aguda por poliovirus, presencia de afectación residual permanente después de la recuperación de la enfermedad aguda y sexo femenino.

**PREVENCIÓN.** La vacunación es el único método eficaz para prevenir la poliomyelitis. Las medidas higiénicas ayudan a limitar la diseminación de la infección entre los niños pequeños, pero la inmunización es necesaria para controlar la transmisión en todos los grupos de edad. Se ha demostrado la eficacia tanto de la vacuna de poliovirus inactivado (VPI), cuyos métodos de producción han mejorado respecto de los que se usaban al principio y que a veces se denomina VPI potenciada, como de la



vacuna con virus vivos atenuados administrada por vía oral (VPO), para prevenir la infección por poliovirus y la poliomiélitis paralítica. Ambas vacunas inducen la producción de anticuerpos frente a las tres cepas de poliovirus. La VPI induce títulos séricos más elevados de anticuerpos IgG, pero la VPO también origina un aumento significativamente mayor de la inmunidad mucosa IgA en la orofaringe y el tracto gastrointestinal, lo que limita la replicación de las cepas salvajes de poliovirus salvajes en esos lugares. La transmisión de éstos por diseminación fecal está limitada en los receptores de VPO. La inmunogenicidad de la VPI no se ve afectada por la presencia de anticuerpos maternos y la VPI carece de efectos adversos. La vacuna con virus vivos puede experimentar una reversión a la neurovirulencia cuando se multiplica en el tracto gastrointestinal humano, y puede causar PPAV en los niños vacunados o en sus contactos. El riesgo global para los receptores es de 1 caso/6,2 millones de dosis. A partir de enero de 2000 se ha recomendado la vacunación sistemática de los niños en Estados Unidos sólo con VPI, con cuatro dosis a los 2, 4, 6-18 meses y a los 4-6 años.

En 1988, la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud decidió intentar la erradicación mundial de la poliomiélitis para el año 2000, y se han hecho progresos notables en la consecución de este objetivo. Con tal fin, la OMS usó cuatro estrategias básicas: inmunización sistemática, días nacionales de inmunización, vigilancia de la parálisis nacida aguda e inmunización de barrido. La vacuna antipolio oral es la única recomendada por la OMS para erradicar la enfermedad. A finales de 1999 se habían realizado al menos un conjunto de días de inmunización nacional en cada país del mundo endémico para la poliomiélitis. Esta intervención ha logrado una disminución superior al 99% del número de casos de poliomiélitis; a principios de 2002 sólo quedaban 10 países endémicos en el mundo. En 2001 se produjeron 542 casos de polio, en 478 de los cuales estaba implicado el virus de tipo salvaje. Hasta el 8 de diciembre de 2005 se habían notificado en todo el mundo 1.598 casos confirmados de poliomiélitis por el virus salvaje y 35 casos asociados a la vacuna desde comienzos del año. lo que supone el triple que en 2001. Mientras se use la VPO, existe la posibilidad de que los poliovirus derivados de la vacuna (PVDV) circulan adquirieran las características de neurovirulencia y transmisión de los poliovirus de tipo salvaje. El PVDV se origina a partir de la VPO debido a la replicación continua en personas inmunodeficientes (PVDVi) o por circulación en poblaciones con una baja cobertura vacunal (PVDVc). Se produjeron brotes de PVDVc en la isla La Española, en Filipinas y en Madagascar durante 2001, mientras que la circulación endémica de PVDVc se produjo en Egipto de 1988 a 1993. El riesgo parece ser mayor con la cepa de tipo 2. La cobertura deficiente de la vacunación pareció ser el principal factor de riesgo para la aparición de PVDVc circulantes. También se estima que la carga global de PPAV varía de 250 a 500 casos anuales, con lo que en la actualidad es más frecuente que el poliovirus de tipo salvaje. La tasa de PPAV en Estados Unidos fue de 2 casos de enfermedad paralítica por 760.000 primeras dosis de VPO distribuidas. El 93% de los casos receptores y el 76% de las PPAV se produjeron después de la administración de la 1.ª o 2.ª dosis de VPO. El riesgo de parálisis en los receptores inmunodeficientes puede ser hasta 6.800 veces mayor que el de las personas sanas. No se ha demostrado que el VIH sea una causa de excreción de virus a largo plazo.

En la actualidad existen varios países considerados como prioridad global porque se enfrentan con dificultades para la erradicación (v. fig. 246-1). Los poliovirus son endémicos en India, Pakistán, Afganistán, Egipto y Nigeria; la transmisión se ha restablecido en África: Níger, Chad, Tívoli, Camerún y Sudán, con brotes importados en Etiopía, Eritrea, Somalia, Madagascar, Angola, Yemen e Indonesia. Todos estos países requieren actividades de erradicación a varios niveles, pero plantean un problema a las naciones vecinas puesto que los poliovirus de tipo salvaje pueden ser importados desde esos países a otros en los que hayan descendido las tasas de vacunación (pero que se han declarado libres de poliomiélitis), como Yemen e Indonesia. Así pues, se está intensificando la actuación en todos los países restantes identificados para conseguir la erradicación global. La OMS ha reestablecido el año 2008 como objetivo para la erradicación global de la poliomiélitis y la estrategia final para la erradicación de la polio ha cambiado. Puede que sea necesario que la OMS coordine la interrupción sincrónica global del uso de VPO después de unas campañas masivas. En los países desarrollados con unas tasas elevadas de cobertura vacunal debe alentarse

la transición a la VPI. En los países donde el riesgo de PPAV sea mayor que el de la transmisión de la poliomiélitis, las vacunas inyectables de poliovirus siguen confiriendo inmunidad y se usan de forma rutinaria, mientras que en otros países que no puedan costear la VPI o en los que la transmisión sea endémica, se continuará utilizando la VPO, tanto en la inmunización rutinaria como en las estrategias de días nacionales de inmunización.

Centers for Disease Control and Prevention: Poliomyelitis prevention in the United States. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2000;49(RR-5): 1-22.

Centers for Disease Control and Prevention: Resurgence of wild poliovirus type 1 transmission and consequences of importation—21 countries, 2002-2005. *MMWR* 2006;55:145-150.

Centers for Disease Control and Prevention: Poliovirus infections in four unvaccinated children—Minnesota, August-October 2005. *MMWR* 2005; 54:1053-1 055.

Dalakas MC, Elder G, Hallett M, et al: A long-term follow-up study of patients with post-poliomyelitis neuromuscular symptoms. *N Engl J Med* 1986;314:959-963.

Hennessey KA, Lago H, Diomande E, et al: Poliovirus vaccine shedding among persons with HIV in Abidjan, Cote d'Ivoire. *J Infect Dis* 2005;192: 2124-2128.

Kew OM, Wright PF, Agol VI, et al: Circulating vaccine-derived polioviruses: Current state of knowledge. *Bull WHO* 2004;82:16-23.

Marx A, Glass JD, Sutter RW: Differential diagnosis of acute flaccid paralysis and its role in poliomyelitis surveillance. *Epidemiol Rev* 2000;22: 298-316.

Pallansch MA, Sandhu LIS: The eradication of polio—progress and challenges. *N Engl J Med* 2006;355:2508-2511.

Racaniello VR: One hundred years of poliovirus pathogenesis. *Virology* 2006; 344:9-16.

## Capítulo 247 ■ Enterovirus no polio

### Mark J. Abzug

El género *Enterovirus* contiene un gran número de agentes virales, causantes de una amplia gama de enfermedades con importancia clínica. El nombre del género refleja la relevancia del tracto gastrointestinal como principal fuente de invasión y replicación, así como de transmisión. Sin embargo, la diseminación vírica hasta lugares distantes es responsable de la mayoría de las manifestaciones clínicas,

**ETIOLOGÍA.** Los enterovirus son virus monocatenarios de sentido positivo sin cubierta pertenecientes a la familia Picornaviridae, así llamada por agrupar virus pequeños de ARN. También son miembros de esta familia los géneros *Rinovirus* y *Hepatovirus* (virus de la hepatitis A), así como otros *Parechovirus* y los géneros que contienen virus animales relacionados. Los subgrupos originales de enterovirus humanos -poliovirus (v. cap. 246), coxsackie y ECHO- se diferenciaron en función de sus patrones de replicación en cultivos tisulares y en animales (tabla 247-1). Los virus coxsackie deben su nombre a la ciudad de Coxsackie, Nueva York, donde se descubrieron; el nombre de los virus ECHO es un acrónimo aplicado a un grupo de virus, que en un principio no se asociaron con enfermedades (virus *e* - entéricos, *c* - citopáticos, *h* - humanos, *o* - orphan [huérfanos]). Los enterovirus humanos se han reclasificado recientemente en función de las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos, dando lugar a 5 especies, los poliovirus y los enterovirus humanos A-D. Los serotipos de enterovirus se identifican por diferencias antigénicas y de secuencia genética. Aunque se han descrito más de 70 serotipos diferentes, sólo 10-15 de ellos son los responsables de la mayoría de las enfermedades. Ninguna enfermedad enterovírica está asociada con

**TABLA 247-1. Clasificación de los enterovirus humanos**

|            |  |
|------------|--|
| Familia    | Picornaviridae   |
| Género     | Enterovirus  |
| Subgrupos* | Poliovirus serotipos 1-3   |
|            | Virus Cocksackie A serotipos A1-A22, A24 (A23 reclasificado como virus ECHO 9)   |
|            | Virus Cocksackie B serotipos B1-B6   |
|            | Virus ECHO serotipos 1-9, 11-27, 29-33 (virus ECHO 10 y 28 reclasificados como no enterovirus; virus ECHO 34 reclasificado como virus Cocksackie A24; los virus ECHO 22 y 23 se han reclasificado en el género Parechovirus) |
|            | Serotipos de enterovirus numerados (enterovirus 72 reclasificado como virus de la hepatitis A) <sup>†</sup>  |

\*Los enterovirus humanos se han clasificado de forma alternativa en función de las secuencias de nucleótidos y de aminoácidos en 5 especies (poliovirus y enterovirus humanos A-D).

<sup>†</sup>Recientemente se han propuesto varios serotipos nuevos de enterovirus.

un único serotipo específico, aunque ciertas manifestaciones guardan una relación preferente con serotipos específicos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las infecciones enterovíricas son muy frecuentes y tienen una distribución mundial. En climas templados presentan un máximo epidémico anual durante el verano y el otoño, aunque existe cierto grado de transmisión durante todo el año. Los enterovirus son responsables del 33-65% de las enfermedades febriles agudas y del 55-65% de las hospitalizaciones por sospecha de sepsis en lactantes durante el verano<sup>^</sup> el otoño en Estados Unidos, y del 25% de esos cuadros durante todo el año. En áreas tropicales y semitropicales, los enterovirus suelen circular durante todo el año. En general, sólo unos pocos serotipos lo hacen de forma simultánea. Se pueden producir infecciones por serotipos diferentes en el mismo niño y durante la misma estación. Los factores relacionados con un aumento de la incidencia y/o de la gravedad de la infección por enterovirus son: edad joven, sexo masculino, higiene deficiente, hacinamiento y nivel socioeconómico bajo; más del 25% de las infecciones sintomáticas por enterovirus ocurre en niños menores de 1 año de edad. La lactancia materna reduce el riesgo de infección.

Las personas son el único reservorio conocido para los enterovirus humanos. Éstos se diseminan de una persona a otra por las rutas fecal-oral y respiratoria, y, verticalmente, desde la madre al recién nacido antes del nacimiento o durante el período perinatal. Los enterovirus pueden sobrevivir en superficies del ambiente, lo que permite su transmisión a través de fómites. Asimismo, se pueden aislar con frecuencia en fuentes de agua y en aguas residuales, y son capaces de sobrevivir durante meses en el suelo húmedo. Aunque la contaminación ambiental (del agua potable o de las piscinas) puede ser responsable de la transmisión en ocasiones, es más probable que se trate del resultado de la infección humana, en lugar de ser su causa. La transmisión ocurre dentro de familias con niños pequeños (diseminación a >50% de los contactos domésticos susceptibles), guarderías, terrenos de juego, campamentos de verano, orfanatos y guarderías hospitalarias; durante los brotes epidémicos en guarderías se pueden producir infecciones secundarias graves. El cambio de pañales es un factor de riesgo para la diseminación, mientras que el lavado de manos disminuye la transmisión.

Los brotes epidémicos extensos de infecciones por enterovirus incluyen las epidemias de virus ECHO 9 o 30 asociadas con meningitis aséptica en Francia y Estados Unidos, las epidemias del síndrome de mano-pie-boca asociadas con afectación grave del sistema nervioso central (SNC) y/o enfermedad cardiopulmonar por enterovirus 71, en Malasia, Japón, Taiwan y Australia, los brotes de conjuntivitis hemorrágica aguda causados por enterovirus 70 y virus coxsackie A24 en India, Malasia y en otras regiones tropicales y de climas templados, incluido Estados Unidos, así como los brotes comunitarios de meningitis por enterovirus y de uveitis asociada a enterovirus. La reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR), el análisis de polimorfismo de longitud del fragmento de restricción, el análisis de polimorfismo de conformación monocatenaria y la secuenciación genómica ayudan a identificar con rapidez los brotes, a demostrar el carácter común de las cepas epidémicas, y a detectar las diferencias entre cepas epidémicas y cepas prototípicas más antiguas. Mediante tales análisis se ha demostrado que los en-

terovirus experimentan recombinación y deriva genética, que pueden provocar cambios en la secuencia genética y la antigenicidad.

El período de incubación de las infecciones enterovíricas suele ser de 3-6 días, excepto en la conjuntivitis hemorrágica aguda, que tiene un período de incubación de 1-3 días. Los niños infectados, tanto sintomáticos como asintomáticos, con frecuencia eliminan enterovirus a través del tracto respiratorio durante menos de 1-3 semanas, mientras que la liberación fecal continúa hasta 7-11 semanas después de la infección.

**PATOGENIA.** Tras la adquisición del virus por vía oral o respiratoria, la replicación vírica inicial ocurre en la faringe y el intestino, posiblemente dentro de las células M de la mucosa. La ausencia de cubierta favorece la supervivencia de los enterovirus en el tracto gastrointestinal. Las macromoléculas de la superficie celular, incluidos el receptor para poliovirus, la integrina VLA-2 (antígeno de activación muy tardío-2), la proteína reguladora del complemento del factor acelerador de la desintegración (DAF/CD55), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y el receptor de virus coxsackie-adenovirus, actúan como receptores. Dos o más enterovirus pueden invadir y replicarse en el tracto gastrointestinal al mismo tiempo, pero la replicación de un tipo suele interferir con el crecimiento del tipo heterólogo, fenómeno denominado **interferencia**.

Después de que el enterovirus se adhiere a su receptor en la superficie celular, un cambio de conformación en las proteínas de la cápside superficial facilita la penetración en la célula y la decapsidación con liberación del ARN vírico en el citoplasma. A continuación se traduce el ARN de sentido positivo, lo que conduce a la síntesis de una poliproteína que se fragmenta de forma secuencial por acción de las proteinasas codificadas en la poliproteína. Varias proteínas producidas después guían la síntesis de ARN de sentido negativo, que actúa como una plantilla para la replicación de nuevo ARN de sentido positivo. El genoma tiene una longitud de alrededor de 7.500 nucleótidos e incluye una región 5' no codificante muy conservada, importante para la eficacia de la replicación, y una región poliA 3', también muy conservada, a los lados de una región continua que codifica proteínas víricas. El extremo 5' está unido de forma covalente a una pequeña proteína viral (VPg) necesaria para el inicio de la síntesis del ARN. Existe una variación significativa en las regiones genómicas que codifican las proteínas estructurales (con la consiguiente variabilidad de la antigenicidad). La replicación se sigue de la escisión adicional de proteínas y del ensamblaje del genoma y la cápside vírica en viriones icosaédricos de 30 nm. Entre las 4 proteínas estructurales de la cápside vírica, VP1-VP4 (en el virión también existen proteínas reguladoras adicionales, como una ARN polimerasa dependiente de ARN y proteasas), la VP1 es el principal determinante de la especificidad de serotipo. La lisis de una célula 5-10 horas después de su infección libera entre 10<sup>4</sup>-10<sup>6</sup> viriones.

La replicación inicial en la faringe y el intestino se sigue, al cabo de días, por la multiplicación en el tejido linfóide, como las amígdalas, las placas de Peyer y los ganglios linfáticos regionales. Una viremia primaria transitoria (**viremia menor**) origina una diseminación hasta partes más distantes del sistema reticuloendotelial, incluidos el hígado, el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos lejanos. Las respuestas inmunitarias del huésped pueden limitar la replicación y la progresión fuera del sistema reticuloendotelial y originar una infección subclínica. Se produce infección clínica si la replicación progresa en dicho sistema, y el virus se extiende por medio de una viremia secundaria mantenida (**viremia mayor**) a órganos diana, como el SNC, el corazón y la piel. El tropismo hacia estos órganos está determinado, en parte, por el serotipo infeccioso.

Los enterovirus pueden lesionar una amplia variedad de órganos y sistemas, como el SNC, el corazón, el hígado, los pulmones, el páncreas, los riñones, los músculos y la piel, por medio de la necrosis local y la respuesta inflamatoria del huésped. Las infecciones del SNC se suelen asociar con pleocitosis mononuclear del líquido cefalorraquídeo (LCR), compuesta por macrófagos y linfocitos T activados, y por una respuesta inflamatoria meníngea mixta. Se puede producir una afectación parenquimatosa en varios sitios, incluidos la sustancia blanca y la sustancia gris cerebrales, el cerebelo, los ganglios basales, el tronco del encéfalo y la médula espinal; puede existir inflamación linfocítica o mixta, perivascular y parenquimatosa, gliosis, degeneración celular y neuronofagocitosis. En brotes epidémicos recientes, la encefalitis por enterovirus 71 se ha caracterizado por afectación grave del tronco del encéfalo y la médula espinal, complicada frecuentemente por edema pulmonar y/o neumono-

nititis intersticial e insuficiencia cardiopulmonar, que se atribuyen a lesión del tronco del encéfalo, hiperactividad simpática y respuestas inflamatorias sistémica y del sistema nervioso central. En ocasiones sólo existe miocarditis. La miocarditis por enterovirus se caracteriza por infiltrados inflamatorios mixtos, perivascularles e intersticiales y daño miofibrilares, que pueden estar mediados por mecanismos citolíticos virales directos y mediados por el sistema inmunitario. La inflamación crónica puede persistir tras la desaparición del virus. Una posible infección persistente por enterovirus, sobre todo coxsackie B, se han implicado en casos de cardiopatía dilatada. Se ha demostrado la presencia de secuencias de ARN y/o antígenos enterovíricos en un porcentaje significativo de tejidos cardíacos en algunas series, pero no en otras.

Las infecciones neonatales graves se pueden manifestar como necrosis, hemorragia, inflamación, endotelitis y enfermedad venooclusiva hepáticas, infiltrados inflamatorios mixtos, edema y necrosis en el miocardio, inflamación, hemorragia, gliosis y necrosis meníngeas y encefálicas, inflamación, hemorragia, trombosis y necrosis pulmonares, del páncreas y de las glándulas suprarrenales, y coagulación intravascular diseminada. Las infecciones intrauterinas se caracterizan por placentitis y la inflamación de múltiples órganos fetales, como el corazón, los pulmones y el cerebro.

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes específicos de tipo circulante parece representar el aspecto fundamental de la respuesta inmunitaria que media la prevención contra las infecciones enterovíricas y la recuperación de los pacientes infectados. Se producen anticuerpos IgM, seguidos por anticuerpos IgA e IgG de larga duración, así como IgA secretora, que media la inmunidad mucosa. Aunque la reinfección local del tracto gastrointestinal es posible, la replicación suele ser limitada y no asociada con enfermedad. Los experimentos *in vitro* y con animales sugieren que los anticuerpos heterotípicos pueden potenciar la enfermedad causada por un serotipo distinto. Las defensas celulares (en especial la función de los macrófagos) desempeñan un papel importante en la recuperación tras la infección. Las respuestas alteradas de los linfocitos T frente al enterovirus 71 se asociaron con meningoencefalitis grave durante epidemias recientes.

Los estados con déficit de anticuerpos, incluidas la hipogammaglobulinemia y la agammaglobulinemia, predisponen a las infecciones graves, con frecuencia crónicas, por enterovirus. De modo similar, los recién nacidos infectados durante el período perinatal, que carecen de anticuerpos maternos específicos de tipo frente al virus infeccioso, se encuentran en riesgo de sufrir una enfermedad grave. Otros factores de riesgo de enfermedad significativa por enterovirus comprenden edad joven, inmunosupresión (p. ej., después del trasplante) y, de acuerdo con estudios en modelos animales y/o con observaciones epidemiológicas, ejercicio, exposición al frío, desnutrición y embarazo.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones clínicas son muy variadas, desde infección asintomática o enfermedad febril o respiratoria diferenciada en la mayoría de los pacientes, hasta, con menos frecuencia, cuadros graves, como meningoencefalitis, miocarditis y sepsis neonatal. La mayoría de los pacientes que liberan virus son asintomáticos o presentan una enfermedad muy leve, aunque pueden actuar como fuente significativa para la diseminación de la infección. La enfermedad sintomática suele ser más frecuente en niños pequeños.

**Enfermedad febril inespecífica.** La enfermedad febril inespecífica es la manifestación sintomática más frecuente de las infecciones enterovíricas y es especialmente habitual en lactantes y niños pequeños. Son difíciles de diferenciar clínicamente de infecciones graves, como la bacteriemia y la meningitis bacteriana, y por tanto se deben realizar pruebas diagnósticas, administrar un tratamiento empírico y hospitalizaciones por sospecha de infección bacteriana en los lactantes pequeños.

La enfermedad suele comenzar con la aparición brusca de fiebre, en general de 38,5 a 40 °C, malestar general e irritabilidad. Otros síntomas pueden ser: letargo, anorexia, diarrea, náuseas y vómitos, molestias abdominales, exantema, faringitis y síntomas respiratorios. En niños mayores suelen existir también cefalea y mialgias. Los signos en la exploración son generalmente inespecíficos y pueden consistir en conjuntivitis leve, eritema leve de la faringe y linfadenopatía cervical. Es posible que se produzca meningitis. Sin embargo, en lactantes, muchas veces faltan las características clínicas específicas distintivas de los casos con y sin meningitis. La fiebre dura una media de 3 días y en ocasiones es bifásica. La duración de

la enfermedad suele ser de 4-7 días, aunque puede oscilar entre 1 día y más de 1 semana. Por lo general, el recuento de leucocitos y otras pruebas de laboratorio habituales son normales. En un pequeño número de lactantes se ha observado una infección simultánea por enterovirus y bacterias.

La enfermedad por enterovirus se puede asociar con una amplia variedad de manifestaciones cutáneas, como erupciones maculosas, maculopapulosas, urticariales, vesiculosas y petequiales. En general, la frecuencia guarda una relación inversa con la edad. Algunos serotipos frecuentemente asociados con exantemas son los virus ECHO 9, 11, 16 y 25, los virus coxsackie A 2, 4, 9 y 16 y los virus coxsackie B 3-5. En ocasiones se pueden recuperar virus de lesiones cutáneas vesiculosas.

**Enfermedad de mano-pie-boca.** La enfermedad de mano-pie-boca es uno de los síndromes exantemáticos más característicos causados por enterovirus. La mayoría de las veces se debe al virus coxsackie A16, pero también se puede deber a enterovirus 71, virus coxsackie A 5, 7, 9 y 10, y virus coxsackie B 2 y 5. Suele ser una enfermedad leve, con o sin febrícula. La orofaringe se inflama y contiene vesículas diseminadas por la lengua, la mucosa bucal, la faringe posterior, el paladar, la encía y/o los labios (fig. 247-1), que se pueden ulcerar y dejar lesiones superficiales de 4-8 mm con eritema adyacente. También pueden aparecer lesiones maculopapulosas, vesiculosas y/o pustulosas en los dedos de las manos y de los pies, los pies, las nalgas y las ingles; afecta a las manos con más frecuencia que a los pies (v. fig. 247-1) y estas lesiones suelen ser dolorosas al tacto y con un tamaño variable de 3-7 mm; suelen aparecer en las superficies dorsales, aunque también se encuentran en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Las vesículas se resuelven en alrededor de 1 semana. Por lo general, las lesiones de las nalgas no se convierten en vesículas. Los exantemas vesiculosos diseminados pueden complicar un eczema previo. La enfermedad de mano-pie-boca causada por enterovirus 71 suele ser más grave que la debida al virus coxsackie A16, y tiene tasas elevadas de afectación neurológica, que puede incluir (en los brotes) encefalomiелitis troncoencefálica, edema pulmonar neurogénico, hemorragia pulmonar, shock y muerte rápida, sobre todo en niños pequeños.

**Herpangina.** La herpangina se caracteriza por un comienzo súbito de fiebre, faringitis, disfagia y lesiones características en la faringe posterior. La temperatura inicial puede oscilar entre normal y 41 °C y tiende a ser mayor en los pacientes más jóvenes. Es posible que aparezcan cefalea y dolor de espalda en niños mayores, y en el 25% de los casos se producen vómitos y dolor abdominal. Las lesiones características, que aparecen en los pilares amigdalinos anteriores, el paladar blando, la úvula, las amígdalas, la pared faríngea posterior y, en ocasiones, las superficies bucales posteriores, son vesículas y úlceras pequeñas, de 1-2 mm, que aumentan de tamaño durante 2-3 días hasta llegar a 3-4 mm, y están rodeadas por anillos eritematosos con un diámetro de hasta 10 mm. Suele existir una media de 5 lesiones (de 1 a más de 15). El resto de la faringe tiene un aspecto normal o muy poco eritematoso. La mayoría de los casos de herpangina son leves y cursan sin complicaciones; sin embargo, a veces se asocian con meningitis aséptica u otros cuadros más graves. En general, la fiebre dura 1-4 días y los síntomas se resuelven en 3-7 días. Son varios los enterovirus que pueden causar herpangina, aunque los virus coxsackie A son los implicados con más frecuencia. Se han descrito algunos casos de herpangina durante epidemias recientes de enfermedad por enterovirus 71.

**Manifestaciones respiratorias.** Los síntomas respiratorios, como faringitis y coriza, suelen acompañar a las infecciones enterovíricas y, en algunos casos, dominan el cuadro clínico. Pueden encontrarse síntomas respiratorios altos, sibilancias, exacerbación del asma, apnea, dificultad respiratoria, neumonía, otitis media, bronquiolitis, crup, parotiditis y faringoamigdalitis, en ocasiones con exudado.

La pleurodinia (enfermedad de Bornholm) es una entidad clínica epidémica o esporádica caracterizada por dolor torácico paroxístico debido a miositis con afectación de los músculos de la pared abdominal y torácica. Los agentes etiológicos más frecuentes son los virus coxsackie B3 y B5, los virus coxsackie B1 y B2, y los virus ECHO 1 y 6. Durante las epidemias afecta a niños y adultos, pero la mayoría de los casos ocurren en personas menores de 30 años de edad. A los síntomas prodrómicos, como malestar general, mialgias y cefalea, les sigue un comienzo súbito de fiebre y dolor pleurítico y espasmódico que se suele localizar en el tórax o el abdomen superior, y se agrava con la tos, el estornudo, la respiración profunda u otros movimientos. Los espasmos duran desde pocos minutos hasta varias horas y, durante ellos, el dolor





Figura 247-1. A, Ampollas ovales en las palmas de un niño con la enfermedad de mano-pie-boca (infección por el virus coxsackie A16). B, Ampollas ovales en los pies de un niño con la enfermedad de mano-pie-boca. C, Erosión de la lengua en un niño con la enfermedad de mano-pie-boca. (De Weston WL, Lañe AT, Morelú JG: *Color Textbook of Pediatric Dermatology*, 3.ª ed. San Luis, Missouri, Mosby, 2002, pág. 109.)

puede ser grave y las respiraciones suelen ser rápidas, superficiales y ruidosas, lo que sugiere neumonía o inflamación pleural. Durante los episodios de dolor se puede notar un roce de fricción pleural, aunque las radiografías de tórax suelen ser normales. El dolor localizado en el abdomen suele ser espasmódico, lo que sugiere un cólico en niños pequeños. Un aspecto pálido, sudoroso, similar al del shock, puede ser indicativo de obstrucción intestinal; la hipersensibilidad y la defensa también pueden sugerir apendicitis y peritonitis. La enfermedad suele durar

3-6 días, pero puede persistir hasta un par de semanas y por lo general es bifásica. En pocas ocasiones, se asocia a varios episodios recurrentes a lo largo de varias semanas, con fiebre menos alta durante las recaídas. La pleurodinia se asocia con meningitis, orquitis, miocarditis o pericarditis.

En los pacientes con encefalitis por enterovirus 71, puede aparecer un edema o hemorragia pulmonares, y/o neumonitis intersticial potencialmente mortales.

**Manifestaciones oculares.** El enterovirus 70 y el virus coxsackie A24 son las causas principales de epidemias de conjuntivitis hemorrágica aguda. Las epidemias son explosivas y se extienden sobre todo por contacto ojo-mano-fómite-ojo. Los niños de edad escolar, los adolescentes y los adultos de 20-50 años de edad experimentan las tasas de ataque más altas, mientras que los niños pequeños se afectan menos. La enfermedad se caracteriza por un comienzo súbito de dolor ocular intenso asociado con fotofobia, visión borrosa, lagrimeo, eritema y congestión de las conjuntivas, edema palpebral, linfadenopatía preauricular y, en algunos casos, hemorragias subconjuntivales y queratitis punteada superficial. El exudado ocular es inicialmente seroso, pero en caso de infección bacteriana secundaria se convierte en mucopurulento. Los síntomas sistémicos, entre ellos la fiebre, son infrecuentes, aunque en ocasiones se observa un cuadro clínico sugestivo de fiebre faringoconjuntival. La recuperación suele ser completa en cuestión de 1-2 semanas. Un pequeño número de pacientes sufre polirradiculoneuropatía o enfermedad parálitica después de la conjuntivitis hemorrágica aguda por enterovirus 70. En la etiología de la queratoconjuntivitis se han visto implicados en ocasiones otros enterovirus.

La uveítis epidémica y esporádica en lactantes causada por los subtipos de enterovirus 11 y 19 pueden asociarse a complicaciones graves, como destrucción del iris, cataratas y glaucoma. Los enterovirus se han implicado en algunos casos de coriorretinitis, uveorretinitis, neuritis óptica y maculopatía idiopática aguda unilateral.

**Miocarditis y pericarditis.** Los enterovirus producen alrededor del 25-35% de los casos de miocarditis y pericarditis con causa identificada (v. caps. 439 y 440). Los virus coxsackie B son los tipos etiológicos más habituales, aunque también pueden estar implicados los coxsackie A y los ECHO. Los adolescentes y los adultos jóvenes, en especial los varones, se ven afectados de forma desproporcionada por la miocarditis debida a enterovirus. La miopericarditis puede ser la manifestación dominante de la enfermedad o formar parte de un cuadro más generalizado, como sucede en los recién nacidos. La enfermedad puede ser desde relativamente leve hasta grave. Los síntomas de las vías respiratorias altas suelen preceder a las manifestaciones cardíacas, como cansancio, disnea, dolor torácico, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias. Las presentaciones pueden asemejarse a las del infarto de miocardio; en otros casos, la enfermedad debuta con muerte súbita (incluido un aparente síndrome de muerte súbita del lactante). Un roce de fricción pericárdico indica la afectación del pericardio. La radiografía de tórax suele mostrar cardiomegalia. El electrocardiograma suele revelar anomalías del segmento ST, de la onda T y/o del ritmo, y el ecocardiograma puede confirmar la dilatación cardíaca, la disminución de la contractilidad y/o el derrame pericárdico. Las enzimas miocárdicas pueden estar elevadas. La mortalidad aguda de la miocarditis por enterovirus es del 0-4%. La recuperación es completa, sin incapacidad residual en la mayoría de los supervivientes. En ocasiones, puede producirse una miocardiopatía crónica, microaneurismas ventriculares inflamatorios o pericarditis constrictiva. El papel de la infección enterovírica persistente en la miocardiopatía dilatada crónica es controvertido. La infección por enterovirus se ha implicado en la aparición de complicaciones cardíacas después de un trasplante de miocardio. La disfunción miocárdica observada en las epidemias de enterovirus 71 se ha producido sobre todo sin signos de miocarditis y puede tener un origen neurógeno.

**Manifestaciones gastrointestinales y genitourinarias.** Los síntomas gastrointestinales, como emesis (sobre todo en los casos con meningitis), diarrea, que pocas veces es grave, y dolor abdominal, son frecuentes, aunque no suelen ser características dominantes. Se ha observado diarrea, hematoquecia, neumatosis intestinal y enterocolitis necrosante en niños prematuros infectados durante epidemias en unidades neonatales. Se ha implicado a la infección por enterovirus como una causa de inflamación intestinal crónica en pacientes con hipogammaglobulinemia y como una causa de hepatitis esporádica en niños sanos. Se ha notificado que muchos serotipos de virus coxsackie B y ECHO provocan pancreati-



tis, que puede dar lugar a una insuficiencia pancreática exocrina transitoria. Los virus coxsackie B son la segunda causa de orquitis, por detrás tan sólo del virus de la parotiditis. La enfermedad suele ser bifásica; después de la fiebre y la pleurodinia o la meningitis se produce una recuperación aparente, tras lo que 2 semanas después aparece una orquitis, a menudo con epididimitis.

**Manifestaciones neurológicas.** Los enterovirus son la causa más frecuente de meningitis vírica en las poblaciones inmunizadas contra la parotiditis; representan más del 90% de los casos en los que se identifica el patógeno causal. La meningitis es especialmente habitual en lactantes, sobre todo en los menores de 3 meses de edad, y la enfermedad ocurre con frecuencia como paite de epidemias comunitarias. Los serotipos identificados de forma habitual son los virus coxsackie B2-B5, los virus ECHO 4, 6, 7, 9, 11, 16 y 30, y los enterovirus 70 y 71. La mayoría de los casos en lactantes y niños pequeños son leves y cursan sin signos ni síntomas específicos. Existe fiebre en el 50-100% de los casos; otras manifestaciones posibles son: irritabilidad, malestar general, cefalea, fotofobia, náuseas, emesis, anorexia, letargo, exantema, tos, rinorrea, faringitis, diarrea y mialgias. En más de la mitad de los niños mayores de 1-2 años se aprecia rigidez de nuca. Algunos cuadros son bifásicos, con fiebre y síntomas inespecíficos durante algunos días, seguidos de un período asintomático de varios días y después reaparición de la fiebre con signos meníngeos. La fiebre se suele resolver en 3-5 días y los otros signos, en lactantes y niños pequeños, al cabo de 1 semana. Los síntomas tienden a ser más intensos y duraderos en adultos. Los hallazgos en el LCR comprenden pleocitosis, en general menos de 500 leucocitos/innr' (pero en ocasiones, hasta 1.000-8.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>), entre los que muchas veces predominan los polimorfonucleares durante las primeras 48 horas y los mononucleares más adelante, niveles de glucosa normales o ligeramente bajos, con cifras por debajo de 40 mg/dl en el 10% de los casos y concentraciones de proteínas normales o ligeramente aumentadas (en general, <100 mg/dl). En ocasiones el LCR es normal, a pesar de la positividad de los cultivos virales o en la reacción en cadena de la polimerasa, sobre todo en los primeros meses de vida. En alrededor del 10% de los niños pequeños se producen complicaciones, entre las que se incluyen convulsiones simples y complejas, obnubilación, hipertensión intracraneal, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, ventriculitis, arteriopatía cerebral transitoria y coma. El pronóstico es bueno en la mayoría de los niños con meningitis.

Los enterovirus también producen el 10-20% de las encefalitis con causa identificada. Los serotipos implicados con frecuencia comprenden los virus ECHO 3, 4, 6, 9 y 11, los virus coxsackie B2, B4 y B5, y coxsackie A9 y el enterovirus 71. Después de los síntomas inespecíficos iniciales, la encefalitis se manifiesta por progresión hasta una confusión marcada, debilidad, letargo y/o irritabilidad. La depresión suele ser generalizada, aunque en ocasiones se pueden encontrar signos focales como convulsiones motoras focales, hemiparesia, ataxia cerebelosa aguda, afasia, síntomas extrapiramidales y/o anomalías radiológicas focales. La encefalitis incluye un espectro de enfermedad, desde alteración del estado mental hasta el coma y el estado de descerebración; los cuadros más graves se pueden seguir de secuelas neurológicas a largo plazo o del fallecimiento. En pocas ocasiones se han observado casos de recidiva.

Los trastornos neurológicos han sido prominentes en epidemias recientes de enfermedad por enterovirus 71. La mayoría de los niños afectados presentaba enfermedad de mano-pie-boca, algunos presentaban herpangina y otros no exhibían manifestaciones mucocutáneas. Los síndromes neurológicos observados en algunos de los niños fueron meningitis, meningoencefalomielitis, enfermedad parálitica similar a la poliomielitis, síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, ataxia cerebelosa, síndrome de opsoclonus-mioclonus, hipertensión intracraneal benigna y encefalitis troncoencefálica (rombencefalitis con afectación del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo). Esta última se caracteriza por mioclonías, vómitos, ataxia, nistagmo, temblor y anomalías de los nervios craneales y el tronco del encéfalo en la resonancia magnética. Aunque en algunos casos los hallazgos fueron leves y reversibles, en otros se observó una progresión rápida a edema pulmonar neurogénico, hemorragia, insuficiencia cardiopulmonar, shock y coma. Se han comunicado tasas de mortalidad altas, en especial en niños menores de 5 años de edad. Se han descrito déficit neurológicos entre los niños supervivientes, tales como hipoventilación central, disfunción bulbar y debilidad de las extremidades. Otros tipos de enterovirus han producido cuadros clínicos similares (virus ECHO 7).

Los pacientes con déficit de anticuerpos y con inmunodeficiencia combinada (incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la leucemia linfocítica aguda) presentan un riesgo de meningoencefalitis crónica o aguda. La primera es más frecuente y se caracteriza por anomalías persistentes del LCR, detección de virus durante años mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa y encefalitis recurrente con o sin deterioro neurológico progresivo. Los signos clínicos comprenden un deterioro insidioso intelectual o de la personalidad, alteración del estado mental, convulsiones, debilidad motora e hipertensión intracraneal. Aunque la enfermedad puede tener altibajos, los déficit suelen ser progresivos y, en último término, pueden resultar mortales o causar secuelas a largo plazo. En fases avanzadas puede aparecer un síndrome similar a la dermatomiositis, hepatitis, artritis o miocarditis. La frecuencia de la meningoencefalitis enterovírica crónica ha disminuido gracias a la sustitución periódica de anticuerpos con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas.

Los enterovirus no polio, en especial los enterovirus 70 y 71, y los virus coxsackie A7 y B, pueden causar una parálisis flácida similar a la poliomiелitis, con debilidad motora por la afectación de las células del asta anterior. La enfermedad tiende a ser más leve que la causada por poliovirus, con menos afectación bulbar y menos debilidad persistente. Entre los demás síndromes neurológicos observados se incluyen ataxia cerebelosa, mielitis transversa, síndrome de Guillain-Barré, neuritis periférica, neuritis óptica, encefalomielitis aguda diseminada e hipoacusia súbita.

**Miositis y artritis.** Aunque la presencia de mialgia es habitual, sólo en pocas ocasiones se ha comunicado la presencia de signos directos de afectación muscular, con rabdomiólisis, tumefacción muscular, miositis vocal y polimiositis. Se puede observar un síndrome similar a la dermatomiositis y artritis en los pacientes con hipogammaglobulinemia infectados por enterovirus. Es infrecuente que los enterovirus causen artritis en huéspedes sanos.

**Infecciones neonatales.** Las infecciones enterovíricas son relativamente frecuentes en los recién nacidos, con una incidencia de enfermedad clínica comparable o superior a la de las infecciones neonatales por virus del herpes simple, citomegalovirus y estreptococo del grupo B. La infección suele ser por virus coxsackie B2-B5 y virus ECHO 6, 9, 11 y 19, aunque se han implicado muchos serotipos de enterovirus. Los enterovirus pueden ser adquiridos verticalmente antes, durante o después del parto, así como horizontalmente de otros miembros de la familia infectados o por transmisión en unidades neonatales (esporádica o epidémica). La infección intrauterina se puede asociar con muerte fetal, hidrops fetal no inmunitario, enfermedad neonatal y, posiblemente, anomalías congénitas y secuelas del desarrollo. La infección neonatal se asocia con una serie de manifestaciones clínicas, desde una forma asintomática (la mayoría de las veces) o una enfermedad febril benigna, hasta un cuadro multisistémico grave. La mayoría de los recién nacidos afectados ha nacido a término y se encuentran previamente bien; la historia de la madre suele revelar una enfermedad vírica reciente, con fiebre y, con frecuencia, dolor abdominal. Los síntomas pueden aparecer a veces ya en el primer día de vida; en general, la enfermedad grave comienza dentro de las dos primeras semanas de vida. Las anomalías frecuentes comprenden fiebre o hipotermia, irritabilidad, letargo, anorexia, exantema (por lo general maculopapuloso, en ocasiones petequial o papulovesiculoso), ictericia, síntomas respiratorios, apnea, hepatomegalia, distensión abdominal, emesis, diarrea e hipoperfusión. En la mayoría de los recién nacidos sintomáticos la evolución es benigna, la fiebre desaparece en una media de 3 días y los otros síntomas en alrededor de 1 semana. En ocasiones se observa un curso bifásico. Una minoría de los pacientes tiene una enfermedad grave, dominada por cualquier combinación de sepsis, meningoencefalitis, miocarditis, hepatitis, coagulopatía y neumonitis. La presencia de convulsiones focales o complejas, abombamiento de la fontanela, rigidez de nuca o disminución del nivel de conciencia puede sugerir una meningoencefalitis. Se puede sospechar miocarditis, muchas veces asociada a la infección por virus coxsackie B, en casos de taquicardia, disnea, cianosis y cardiomegalia. La hepatitis y la neumonitis se asocian más con una infección por virus ECHO, aunque pueden ocurrir con virus coxsackie B. Las pruebas complementarias pueden revelar leucocitosis, trombocitopenia, pleocitosis del LCR, aumento de los niveles de transaminasas y de bilirrubina, coagulopatía, infiltrados pulmonares y cambios electrocardiográficos. Las posibles complicaciones comprenden necrosis del SNC y compromiso neurológico generalizado o focal; arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de

**TABLA 247-2. Diagnóstico diferencial de las infecciones por enterovirus**

| MANIFESTACIONES CLÍNICAS              | PATÓGENOS BACTERIANOS   | PATÓGENOS VIRICOS   |
|---------------------------------------|---|---|
| Enfermedad febril inespecífica        | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo <b>b</b> , <i>Neisseria meningitidis</i>   | Virus influenza, virus herpes humano 6 y 7  |
| Exantemas/enantemas                   | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo <b>b</b> , <i>Neisseria meningitidis</i>   | Virus herpes simple, adenovirus, virus varicela-zóster, virus de Epstein-Barr, virus del sarampión, virus de la rubeola, virus herpes humano 6 y 7                              |
| Enfermedad respiratoria/conjuntivitis | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> (no tipificable y tipo <b>b</b> ), <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>   | Adenovirus, virus Influenza, virus sincitial respiratorio, virus parainfluenza, rinovirus   |
| Miocarditis/pericarditis              | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo <b>b</b> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>  | Adenovirus, virus influenza, parvovirus   |
| Meningitis/encefalitis                | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo <b>b</b> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> | Virus herpes simple, virus del Nilo occidental, virus influenza, adenovirus, virus de Epstein-Barr, virus de la parotiditis, virus de la coriomeningitis linfocítica, arbovirus |
| Infecciones neonatales                | <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo <b>b</b> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> | Virus herpes simple, adenovirus, citomegalovirus, virus de la rubeola   |

con enfermedad neurológica asociada al enterovirus 71. En un estudio retrospectivo se sugirió que el tratamiento de la miocarditis viral con inmunoglobulina estaba relacionado con una mejoría de la evolución, aunque en ese estudio no se hicieron diagnósticos virológicos. La evaluación de los corticoides y otros fármacos inmunosupresores en pacientes con miocarditis no ha proporcionado resultados concluyentes. Se han descrito casos aislados de tratamiento satisfactorio de la miocarditis enterovírica con interferón- $\alpha$ . En un estudio piloto de miocardiopatía crónica con persistencia del enterovirus o del genoma adenovírico, el interferón- $\beta$  se asoció con una eliminación del virus y una mejoría de la función cardíaca.

Se están evaluando tratamientos antivirales específicos que actúan sobre varias etapas clave del ciclo vital de los enterovirus, como la adhesión, la decapsidación, la traducción, la actividad proteasa y la replicación. Un fármaco en fase avanzada de investigación, el pleconaril, inhibe la adhesión y decapsidación del picornavirus (enterovirus y rinovirus). El uso de esta medicación oral, que suele tolerarse bien, se ha asociado con una pequeña aceleración de la resolución de los síntomas en algunos ensayos clínicos con niños y adultos diagnosticados de meningitis por enterovirus, así como con una resolución clínica ligeramente más rápida de las infecciones del tracto respiratorio superior causadas por picornavirus. La experiencia en estudios sin grupo control sugiere posibles beneficios terapéuticos en las enfermedades enterovíricas de alto riesgo (enfermedad neonatal grave, miocarditis, encefalitis, enfermedad paralítica e infección de pacientes con inmunodeficiencia, incluida la meningoencefalitis crónica). En una minoría de pacientes se ha observado la aparición de resistencia viral. La Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) ha denegado una solicitud de autorización del fármaco, debido a las preocupaciones sobre la inducción del citocromo P450 3A y a las posibles interacciones con los anticonceptivos hormonales y otras medicaciones. Aunque se está realizando un estudio aleatorizado en recién nacidos con hepatitis grave, coagulopatía y/o miocarditis, se ha suspendido el desarrollo comercial del pleconaril. Queda como posibilidad el desarrollo de un preparado nasal dirigido contra las infecciones respiratorias por rinovirus.

**COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.** En la gran mayoría de las infecciones, el pronóstico es excelente. La morbilidad y la mortalidad están relacionadas sobre todo con la miocarditis, los síndromes neurológicos, la enfermedad neonatal grave y las infecciones en huéspedes inmunodeprimidos.

**PREVENCIÓN.** En la actualidad no se dispone de vacunas contra los serotipos virulentos, como el enterovirus 71, aunque se están investigando. La primera línea de defensa contra la transmisión de enterovirus radica en medidas de higiene básica, como el lavado de manos para prevenir la diseminación fecal-oral y respiratoria dentro de las familias y en los colegios, la evitación de compartir utensilios y recipientes para beber, así como otros posibles fómites, y la desinfección de las superficies contaminadas. El tratamiento adecuado del agua potable y de las piscinas puede ser esencial para evitar la transmisión de la infección. Se ha demostrado que las técnicas de control de la infección, como el aislamiento por cohortes, son eficaces para limitar los brotes epidémicos en las guarderías. La administración profiláctica de inmunoglobulina intramuscular o intravenosa o de plasma de convaleciente se ha usado en algunas epide-

mias de guarderías para prevenir la infección o mejorar la enfermedad sintomática. Las intervenciones simultáneas para controlar la infección dificultan la determinación de la eficacia de esas estrategias.

Las embarazadas a punto de dar a luz deben evitar el contacto con personas que tengan una posible infección enterovírica. Si una mujer gestante desarrolla un cuadro clínico atribuible a enterovirus no se aconseja el parto urgente, a menos que preocupe el compromiso fetal o que no se pueda excluir una urgencia obstétrica. Por el contrario, puede ser ventajoso prolongar el embarazo y dar tiempo a que el feto adquiera de forma pasiva anticuerpos protectores de origen materno. No se han hecho pruebas sobre la administración profiláctica de inmunoglobulina a recién nacidos hijos de madres con infecciones enterovíricas.

La sustitución de anticuerpos con dosis altas de inmunoglobulina intravenosa en pacientes diagnosticados de hipogammaglobulinemia ha reducido la incidencia de meningoencefalitis enterovírica crónica en esos pacientes.

- Abzug MJ: Presentation, diagnosis, and management of enterovirus infections in neonates. *Paediatr Drugs* 2004;6:1-10.
- Berni E, de Lamballerie X, Zandotti C, et al: Prospective investigation of a large outbreak of meningitis due to echovirus 30 during summer 2000 in Marseilles, France. *Medicine* 2004;83:245-253.
- Bryant PA, Tingay D, Dargaville PA, et al: Neonatal coxsackie B virus infection—a treatable disease? *Eur J Pediatr* 2004;163:223-228.
- Centers for Disease Control and Prevention: Outbreaks of aseptic meningitis associated with echoviruses 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity—United States, 2003. *MMWR* 2003;52:761-764.
- Centers for Disease Control and Prevention: Aseptic meningitis outbreak associated with echovirus 9 among recreational vehicle campers, Connecticut, 2003. *MMWR* 2004;53:710-713.
- Chang LY, Huang LM, Gau SSF, et al: Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 2007;356:1226-1234.
- Chang L, Tsao K, Hsia S, et al: Transmission and clinical features of enterovirus 71 infections in household contacts in Taiwan. *JAMA* 2004;291:222-227.
- Kao SJ, Yang FL, Hsu YH, Chen HF: Mechanism of fulminant pulmonary edema caused by enterovirus 71. *Clin Infect Dis* 2004;38:1784-1788.
- Khetsuriani N, LaMonte A, Oberste S, Pallansch M: Neonatal enterovirus infections reported to the National Surveillance System in the United States, 1983-2003. *Pediatr Infect Dis* 2006;25:889-892.
- Lin T, Kao H, Hsieh S, et al: Neonatal enterovirus infections: Emphasis on risk factors of severe and fatal infections. *Pediatr Infect Dis* 2003;22:889-894.
- Modlin JF: Enterovirus déjà vu. *N Engl J Med* 2007;356:1204-1205.
- Ramers C, Billman G, Hartin M, et al: Impact of a diagnostic cerebrospinal fluid enterovirus polymerase chain reaction test on patient management. *JAMA* 2000;283:2680-2685.
- Rotbarr HA, Webster AD: Treatment of potentially life-threatening enterovirus infections with pleconaril. *Clin Infect Dis* 2001;32:228-235.
- Verboon-Macielek MA, Nijhuis M, van Loon AM, et al: Diagnosis of enterovirus infection in the first 2 months of life by real-time polymerase chain reaction. *Clin Infect Dis* 2003;37:1-6.
- Webster ADB: Pleconaril—An advance in the treatment of enteroviral infection in immuno-compromised patients. *J Clin Virol* 2005;32:1-6.

## Capítulo 248 ■ Parvovirus B19

William C. Koch

El parvovirus B19 es la causa del eritema infeccioso o quinta enfermedad, que constituye uno de los exantemas infantiles clásicos.

**ETIOLOGÍA.** El parvovirus B19 (B19) se descubrió en 1975 y es un miembro del género *Erythrovirus*, de la familia Parvoviridae. Los parvovirus son virus ADN pequeños, que infectan a varias especies animales. Como grupo, estos virus comprenden un número de patógenos animales importantes, entre ellos parvovirus caninos y el virus de la panleucopenia felina. El B19 es el único parvovirus patógeno en el ser humano. No infecta a otros animales y los parvovirus de los animales no infectan a los seres humanos.

El B19 se compone de una cápside proteica icosaédrica sin envoltura, que contiene ADN monocatenario de alrededor de 5,5 kb de longitud. Este virus se muestra relativamente resistente al calor y los disolventes. Es antagónicamente distinto de otros parvovirus de mamíferos y existe un solo serotipo conocido. Los parvovirus se replican en células con mitosis activas y requieren factores de la célula huésped presentes en la fase S tardía para multiplicarse. El B19 sólo se puede propagar en cultivo tisular en células eritropoyéticas estimuladas con eritropoyetina derivadas de médula ósea humana, en sangre del cordón umbilical o en cultivo primario de hígado fetal.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las infecciones por parvovirus B19 son frecuentes y de distribución mundial. Las infecciones clínicamente sintomáticas, como el exantema del eritema infeccioso y crisis aplásicas transitorias, resultan más frecuentes en niños de edad escolar y el 70% de los casos ocurre a los 5-15 años de edad. Hay una incidencia máxima a finales del invierno y en primavera, aunque ocurren infecciones esporádicas durante todo el año. La seroprevalencia aumenta con la edad; un 40-60% de los adultos muestra datos de infección previa.

La transmisión del B19 se produce por vía respiratoria, presumiblemente a través de la difusión de gotitas grandes, por siembra vírica nasofaríngea. La tasa de transmisión es del 15-30% entre los contactos domésticos susceptibles; infecta a las madres con más frecuencia que a los padres. En los brotes epidémicos de eritema infeccioso dentro de las escuelas de educación primaria, las tasas de ataque secundario varían entre el 10 y el 60%. Entre los trabajadores sanitarios susceptibles se describen brotes epidémicos nosocomiales, con tasas de ataque secundario del 30%.

Aunque la diseminación respiratoria es el principal modo de transmisión, el B19 se puede transmitir a través de la sangre y los hemoderivados, como se ha documentado en niños con hemofilia que recibían factor de coagulación de muchos donantes. Dada la resistencia del virus a los disolventes, la transmisión por fómites puede ser significativa en el contexto de las guarderías y en otros grupos, pero todavía no se ha documentado.

**PATOGENIA.** El principal objetivo de la infección por B19 es la línea celular eritroide, específicamente los precursores eritroides próximos a la fase de pronormoblasto. La infección vírica produce lisis de esas células, lo que conduce a una reducción progresiva de los precursores eritroides y a una parada transitoria de la eritropoyesis. Parece ser que el virus no tiene efectos sobre la línea de células mieloides. El tropismo por las células eritroides está relacionado con el antígeno del grupo sanguíneo P de los eritrocitos, que sirve como receptor celular para el virus. Las células endoteliales, las de la placenta y las del miocardio fetal también poseen este antígeno. Son frecuentes la trombocitopenia y la neutropenia pero no se conoce su patogenia.

La infección experimental de voluntarios sanos reveló una enfermedad bifásica. Entre 7-11 días después de la inoculación, los sujetos presentaban viremia y eliminación vírica nasofaríngea, con fiebre, malestar y rinorrea. Sus recuentos de reticulocitos descendieron hasta niveles indetectables, pero sólo se observó un descenso leve, clínicamente no significativo, de la concentración de hemoglobina. Los síntomas se resolvieron y los niveles de hemoglobina se normalizaron al aparecer los

anticuerpos específicos. Varios sujetos presentaron un exantema asociado con artralgias 17-18 días después de la inoculación. Algunas manifestaciones de la infección por B19, tales como las crisis aplásicas transitorias, parecen ser un resultado directo de la infección vírica, mientras que otras, incluidos el exantema y la artritis, parecen ser fenómenos postinfecciosos relacionados con la respuesta inmunitaria. Los resultados de la biopsia cutánea de pacientes con eritema infeccioso revelan edema de la epidermis y presencia de un infiltrado mononuclear perivascular, compatibles con un proceso inmunitario.

Las personas con anemia hemolítica crónica y recambio acelerado de los eritrocitos son muy susceptibles a las alteraciones de la eritropoyesis. La infección por B19 conduce a una detención transitoria de la producción de eritrocitos y a una reducción precipitada de la hemoglobina plasmática, que con frecuencia requiere transfusión. El recuento de reticulocitos desciende hasta cerca de cero, lo que refleja la lisis de precursores eritroides infectados. La inmunidad humoral es crucial para controlar la infección. La inmunoglobulina  $\mu$ M (IgM) específica aparece al cabo de 1-2 días, seguida por IgG anti-B 19, que conduce al control de la infección, con restauración de la reticulocitosis y aumento de los niveles plasmáticos de hemoglobina.

Las personas con alteraciones de la inmunidad humoral presentan un mayor riesgo de infección más grave o persistente por B19, que se suele manifestar como aplasia eritrocítica crónica, aunque también se describen neutropenia, trombocitopenia e insuficiencia medular. Los niños que reciben quimioterapia para tratar una leucemia u otros tipos de cáncer, aquellos con estados de inmunodeficiencia congénita, los receptores de trasplantes y los pacientes con SIDA tienen un riesgo de infecciones crónicas por B19.

Las infecciones de los fetos y los recién nacidos son algo parecidas a las de los huéspedes inmunodeprimidos. El B19 se asocia con anasarca fetal no inmunitario y aborto en mujeres con una infección primaria, pero no parece ser teratogénico. Como la mayoría de los parvovirus de mamíferos, el B19 puede cruzar la placenta y causar infección fetal durante la infección materna primaria. Los efectos citopáticos de los parvovirus se ven sobre todo en eritroblastos de la médula ósea y en focos de hematopoyesis extramedular en el hígado y el bazo. Es posible que la infección fetal ocurra ya a las 6 semanas de gestación, cuando los eritroblastos aparecen por primera vez en el hígado fetal; después del cuarto mes de gestación, la hematopoyesis cambia a la médula ósea. En algunos casos, la infección fetal conduce a una anemia fetal profunda y como consecuencia a una insuficiencia cardíaca de alto gasto (v. cap. 103). Aparece anasarca fetal, que se asocia con frecuencia a la muerte fetal. También puede existir un efecto directo del virus sobre el tejido miocárdico, que contribuye a la insuficiencia cardíaca. Sin embargo, la mayoría de las infecciones durante el embarazo se sigue de un parto a término normal. Se ha publicado que algunos de esos lactantes asintomáticos tienen una infección posnatal crónica por B19, de significado desconocido.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Muchas infecciones no dan lugar a signos clínicos. Los niños infectados suelen presentar eritema infeccioso y los adultos, en especial las mujeres, experimentan muchas veces una poliartropatía aguda, con o sin exantema.

Eritema infeccioso (quinta enfermedad). La manifestación más frecuente de la infección por el parvovirus B19 es el eritema infeccioso, también conocido como quinta enfermedad. Se trata de un proceso exantemático de la infancia benigno y autolimitado. Ocupa el quinto puesto en una clasificación de los exantemas infantiles, precedida por los exantemas del sarampión, la escarlatina, la rubéola y la enfermedad de Filatov-Dukes (una escarlatina atípica), y seguida por el exantema súbito como «sexta enfermedad».

El período de incubación del eritema infeccioso es de 4-28 días (media 16-17 días). La fase prodrómica es leve y consiste en febrícula, cefalea y síntomas de infección leve del tracto respiratorio superior. El dato característico del eritema infeccioso es el exantema típico, que cursa en tres fases, aunque no siempre se pueden distinguir. La fase inicial se caracteriza por rubefacción facial eritematosa, con frecuencia descrita como un aspecto de «mejillas abofeteadas» (fig. 248-1). El exantema se extiende con rapidez o de forma simultánea al tronco y las extremidades proximales como un eritema macular difuso en la segunda fase. El aclaramiento central de las lesiones maculares ocurre pronto y da al



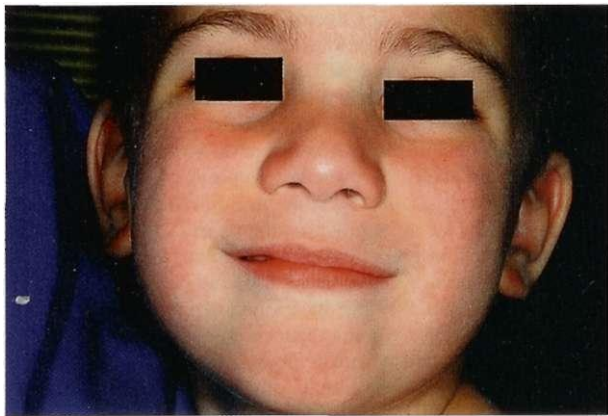


Figura 248-1. Eritema infeccioso. Eritema bilateral de las mejillas, que se asemeja a un aspecto de «mejillas abofeteadas». (De Paller AS, Macini AJ: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 3.ª ed. Filadelfia, Elsevier Saunders, 2006, pág. 431.)

exantema un aspecto reticulado, en encaje (fig. 248-2). Se respetan las palmas y las plantas y tiende a ser más prominente en las superficies de extensión. Los niños afectados permanecen sin fiebre y no tienen aspecto de enfermos. Los niños mayores y los adultos refieren con frecuencia prurito leve. El exantema se resuelve de forma espontánea, sin descamación, pero tiende a desaparecer y reaparecer durante 1-3 semanas. Puede recurrir con la exposición a la luz solar, el calor, el ejercicio y el estrés. También se describen adenopatías y exantemas vesiculares, purpúricos o papulosos atípicos.



Figura 248-2. Eritema infeccioso. Eritema reticulado en la extremidad superior en un paciente con eritema infeccioso. (De Paller AS, Macini AJ: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 3.ª ed. Filadelfia, Elsevier Saunders, 2006, pág. 431.)

**Artropatía.** La artritis y la artralgia pueden aparecer de forma aislada o asociadas a otras manifestaciones. Los síntomas articulares son mucho más frecuentes en adultos y adolescentes mayores. Afecta a las mujeres con más frecuencia que a los varones. En una gran epidemia de quinta enfermedad comunicaron síntomas articulares el 60% de los adultos y el 80% de las mujeres adultas. Los síntomas articulares oscilan desde poliartalgias difusas con rigidez matinal hasta la artritis franca. Las articulaciones afectadas con más frecuencia son las manos, las muñecas, las rodillas y los tobillos, pero se ha descrito afectación de casi cualquier articulación. Los síntomas articulares tienen un carácter autolimitado y, en la mayoría de los pacientes, se resuelven antes de 2-4 semanas. Algunos enfermos pueden exhibir un curso prolongado, de muchos meses, lo que sugiere una artritis reumatoide. En algunos de ellos se ha descrito la positividad transitoria del factor reumatoide, pero sin destrucción articular.

**Crisis apiásica transitoria.** La parada transitoria de la eritropoyesis y la reticulocitopenia absoluta debidas a la infección por B19 conducen a un descenso súbito de la hemoglobina plasmática en las personas con enfermedades hemolíticas crónicas. La aplasia eritrocítica o las crisis aplásicas inducidas por el B19 ocurren en pacientes con todos los tipos de hemólisis crónica y/o con un recambio eritrocítico rápido, como en la enfermedad drepanocítica, talasemia, esferocitosis hereditaria y deficiencia de piruvato cinasa. En contraste con los niños diagnosticados sólo de eritema infeccioso, estos pacientes aparecen enfermos, con fiebre, afectación del estado general y letargo, y exhiben signos y síntomas de anemia profunda, como palidez, taquicardia y taquipnea. Pocas veces existe exantema. El período de incubación de la crisis apiásica transitoria es más breve que el del eritema infeccioso. Los niños con hemoglobinopatía drepanocítica también pueden presentar crisis dolorosas simultáneas por oclusión vascular, lo que confunde aún más la presentación clínica.

**Personas inmunodeprimidas.** Los pacientes con alteraciones de la inmunidad humoral se encuentran en riesgo de sufrir infecciones crónicas por parvovirus B19. La anemia crónica es la manifestación más frecuente, acompañada a veces de neutropenia, trombocitopenia o supresión medular completa. Se observan infecciones crónicas en personas con cáncer que reciben quimioterapia citotóxica, en pacientes que están recibiendo tratamiento inmunosupresor para trasplantes, y en personas con inmunodeficiencias congénitas, SIDA y defectos funcionales de la producción de IgG, incapaces de generar anticuerpos neutralizantes.

**Infección fetal.** La primoinfección materna se asocia con anasarca fetal no inmunitario y muerte fetal intrauterina; el riesgo de pérdida del feto después de la infección se estima en menos del 5%. El mecanismo de la enfermedad fetal parece ser una aplasia eritrocítica inducida por el virus, en un período durante el que la fracción eritroide fetal se está expandiendo con rapidez. Esta situación puede provocar anemia profunda, insuficiencia cardíaca de alto gasto y anasarca fetal. Se ha detectado ADN vírico en abortos infectados. El 2.º trimestre parece ser el período más sensible, pero se comunican pérdidas fetales en todas las fases de la gestación. Si se sospecha la infección materna, la ecografía fetal y la medición de la máxima velocidad de flujo sistólico de la arteria cerebral media son procedimientos sensibles y no invasivos para diagnosticar la anemia y anasarca fetales. La mayoría de los lactantes infectados intraútero nacen a término con normalidad, incluso algunos de los que mostraban signos ecográficos de anasarca. Algunos de esos lactantes pueden adquirir una infección posnatal crónica o persistente por B19, pero se desconoce su significado. En unos pocos casos se ha descrito anemia congénita asociada con infección intrauterina por B19, a veces después del cuadro de anasarca intrauterino. Este proceso puede imitar otras formas de anemia hipoplásica congénita (p. ej., síndrome de Diamond-Blackfan). La infección fetal por B19 no se ha relacionado con otros defectos congénitos. El B19 sólo es una de las muchas causas de anasarca fetal (v. cap. 103.2).

**Miocarditis.** La infección por B19 se ha asociado con casos de miocarditis en fetos, lactantes, niños y algunos adultos. El diagnóstico se ha basado con frecuencia en la serología sugestiva de infección por B19. Simultánea, pero en muchos casos se ha demostrado presencia de ADN de B19 en el tejido cardíaco. Ese hallazgo es verosímil, puesto que se sabe que las células miocárdicas fetales expresan el receptor para el virus (antígeno P). En los pocos casos en los que se comunicó la histología, se describió un infiltrado predominantemente linfocítico. La evolución es



variable, desde la recuperación completa hasta la miocardiopatía crónica y la parada cardíaca mortal. Aunque la miocarditis relacionada con el B19 parece ser poco frecuente, es posible que existan datos suficientes para considerar al B19 como una causa potencial de miocarditis linfocítica, sobre todo en lactantes y en personas inmunodeprimidas.

**Otras manifestaciones cutáneas.** Se han descrito varias erupciones cutáneas atípicas asociadas con la infección por B19. La mayoría de ellas son de naturaleza petequeal o purpúrica, y con frecuencia se encuentran signos de vasculitis en los casos en los que se han realizado biopsias. Entre estos exantemas, el **síndrome papuloso-purpúrico en «guantes y calcetines»** (SPPGC) parece bien establecido en la literatura dermatológica como claramente asociado con la infección por B19 (fig. 248-3). El SPPGC se caracteriza por fiebre, prurito y edema y eritema dolorosos en las extremidades distales, con una distribución definida en «guantes y calcetines», tras lo cual aparecen petequias acras y lesiones orales. El síndrome es autolimitado y se resuelve en cuestión de pocas semanas. En un principio se describió en adultos jóvenes, aunque más tarde se han publicado algunos casos en niños. En los casos relacionados con infección por B19, la erupción se acompaña de pruebas serológicas de infección aguda.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico de eritema infeccioso se suele basar en la presentación clínica del exantema típico. De modo similar, el diagnóstico de una crisis aplásica transitoria típica en un niño con enfermedad drepanoética pocas veces exige la confirmación virológica.

Existen pruebas serológicas para diagnosticar la infección por B19. Las IgM específicas contra el B19 aparecen con rapidez después de la

infección y persisten durante 6-8 semanas. Las IgG anti-B19 son útiles como marcadores de infección pasada o de inmunidad, mientras que la IgM anti-B19 es el mejor indicador de infección reciente/aguda en una sola muestra plasmática; la seroconversión de los anticuerpos IgG anti-B19 en muestras de suero pareadas se puede usar también para confirmar la infección reciente. La demostración de IgG anti-B19 en ausencia de IgM, incluso aunque el título sea alto, no es diagnóstica de infección reciente.

El diagnóstico serológico no es fiable en pacientes inmunodeprimidos, en cuyo caso hay que usar procedimientos para detectar el ADN vírico. Puesto que el virus no puede aislarse en cultivo celular estándar, para establecer el diagnóstico son necesarios métodos para detectar las partículas o el ADN del virus, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o la hibridación con ácido nucleico. Estas pruebas no están disponibles de forma generalizada fuera de los centros de investigación o de los laboratorios de referencia. El diagnóstico prenatal de anasarca fetal inducida por B19 se puede realizar mediante detección de ADN vírico en la sangre fetal o en el líquido amniótico por dichos métodos.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El exantema del eritema infeccioso se debe diferenciar del de la rubéola, el sarampión, las infecciones enterovíricas y las reacciones a fármacos. La aparición de exantema y artritis en niños mayores debe urgir a considerar el diagnóstico de artritis reumatoide juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad del suero y otros trastornos del tejido conjuntivo.

**TRATAMIENTO.** No existe un tratamiento antiviral específico. Se ha usado con algún éxito la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) comercializada para tratar los episodios de anemia e insuficiencia de la médula ósea relacionados con el B19 en niños inmunodeprimidos. La administración de anticuerpos específicos puede facilitar la eliminación del virus; sin embargo, no siempre son necesarios, puesto que la interrupción de la quimioterapia citotóxica, con la restauración posterior de la función inmunitaria suele ser suficiente. Cuando no se considera probable que se produzca mejoría del estado inmunitario, como ocurre en pacientes con SIDA, la administración de IGIV puede proporcionar sólo una remisión temporal y en ocasiones requiere reinfusiones periódicas. En los pacientes con SIDA, se han descrito casos de eliminación de la infección por B19 después de iniciar un tratamiento antirretroviral de gran actividad, sin el uso de IGIV.

Se han publicado estudios sin grupo de control respecto a la posología de IGIV en la aplasia eritrocítica inducida por B19. Las dosis en las que se observaron buenos resultados en un número limitado de casos son de 200 mg/kg/día durante 5-10 días o 1 g/kg/día durante 3 días. La IGIV no debería utilizarse para tratar la artropatía inducida por B19.

Se han tratado con éxito fetos infectados por B19 con anemia y anasarca mediante transfusiones intrauterinas, aunque esta medida conlleva riesgos significativos. Una vez diagnosticada la anasarca fetal, con independencia de la causa sospechada, debe derivarse a la madre a un centro de tratamiento fetal para realizar más evaluaciones, a causa del elevado riesgo de complicaciones graves (v. cap. 103.2).

**COMPLICACIONES.** El eritema infeccioso se suele acompañar de artralgiyas o artritis en adolescentes y adultos, que pueden persistir después de la resolución del exantema. El B19 puede causar púrpura trombocitopénica y, pocas veces, meningitis aséptica en personas sanas, después del eritema infeccioso. El B19 también es una causa de síndrome hemofagocítico asociado con la infección, por lo general en pacientes inmunodeprimidos.

**PREVENCIÓN.** No es probable que los niños con eritema infeccioso contagien la infección en el momento de la presentación, ya que el exantema y la artropatía representan fenómenos inmunitarios postinfecciosos. El aislamiento y la exclusión de la escuela o de la guardería son medidas innecesarias e ineficaces después del diagnóstico.

Los niños con aplasia eritrocítica inducida por el B19 (incluidas las crisis aplásicas transitorias) son contagiosos al principio y muestran una viremia más intensa. La mayoría de estos niños requiere transfusiones y cuidados de soporte hasta que se estabiliza la situación hemafológica. Es necesario su aislamiento en el hospital para evitar el contagio de pacientes susceptibles y del personal. El aislamiento debe continuar durante al



Figura 248-3. Acrodermatitis papuloso-purpúrica con distribución en guantes y calcetines y edema de los dedos de las manos (A) y de los pies (B). (De Messina MF, Ruggeri C, Rosano M, y cols.: Purpuric gloves and socks syndrome caused by parvovirus B19 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:755-756.)

menos 1 semana y hasta después de ceder la fiebre, pero no deben ser cuidados por mujeres embarazadas. La exclusión de las embarazadas de lugares de trabajo en los que puedan entrar en contacto con niños con eritema infeccioso (p. ej., los colegios de enseñanza primaria y secundaria) no se recomienda como política general, ya que no es probable que esto reduzca el riesgo. No existen datos que apoyen la administración de IGIV como profilaxis postexposición en embarazadas o en niños inmunodeprimidos. En la actualidad, no se dispone de vacuna.

- Heegarad ED, Brown KE: Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:485-505.
- Koch WC: Fifth (human parvovirus) and sixth (herpesvirus 6) diseases. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:343-356.
- Koch WC, Harger JH, Barnstein B, et al: Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:489-494.
- Lindblom A, Isa A, Norbeck O, et al: Slow clearance of human parvovirus B19 viremia following acute infection. *Clin Infect Dis* 2005;41:1201-1203.
- Messina MF, Ruggeri C, Rosana M, et al: Purpuric gloves and socks syndrome caused by parvovirus B19 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:755-756.
- Nigro G, Basrianon V, Colloridi V, et al: Human parvovirus B19 infection in infancy associated with acute and chronic lymphocytic myocarditis and high cytokine levels: Report of 3 cases and review. *Clin Infect Dis* 2000;31:65-69.
- Smith SB, Libow LF, Elston DM, et al: Gloves and socks syndrome: Early and late histopathologic features. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:749-754.
- Smith-Whitley K, Zhao H, Hodinka RL, et al: Epidemiology of human parvovirus B19 in children with sickle cell disease. *Blood* 2004;103:422-427.
- Young NS, Brown KE: Parvovirus B19. *N Engl J Med* 2004;350:586-597.
- Zimmerman SA, Davis JS, Schultz WH, et al: Subclinical parvovirus B19 infection in children with sickle cell anemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:2387-25389.

## Capítulo 249 ■ Virus del herpes simple

Lawrence R. Stanberry

Existen dos virus herpes simple (VHS) íntimamente relacionados, el VHS tipo 1 (VHS-1) y el VHS-2, que causan varias enfermedades, en función de la localización anatómica donde se inicie la infección, el estado inmunitario del huésped y de si se trata de una primoinfección o de una recurrencia. Las infecciones habituales afectan a la piel, el ojo, la cavidad oral y el aparato genital. Las infecciones tienden a ser leves y autolimitadas, excepto en los pacientes inmunodeprimidos y en los recién nacidos, en quienes la infección puede ser grave y potencialmente mortal.

La **primoinfección** se produce en las personas que no han tenido una infección previa por el VHS-1 ni por el VHS-2. Dado que estas personas son seronegativas para el VHS y que no tienen inmunidad preexistente contra el virus, las primoinfecciones suelen ser graves. La **primoinfección no primaria** se produce en personas que ya pasaron una infección por el VHS-1 y que ahora se infectan por vez primera por el otro tipo VHS (VHS-2). Como la inmunidad frente a un tipo de VHS proporciona cierta protección cruzada contra la enfermedad causada por el otro tipo de VHS, las primoinfecciones no primarias tienden a ser menos graves que las auténticas infecciones primarias. Durante las primoinfecciones primaria y no primaria, el VHS establece una infección latente en las neuronas de los ganglios sensitivos. El virus se mantiene en este estado de latencia durante toda la vida del huésped, pero se puede reactivar periódicamente y provocar una **infección recurrente**. Las infecciones recurrentes sintomáticas tienden a ser menos graves y de menor duración que las primoinfecciones y con mucha frecuencia aparecen de forma asintomática. No provocan molestias físicas, aunque los pacientes con infecciones recurrentes son contagiosos y pueden transmitir el virus a

personas susceptibles. Se puede producir una reinfección con una nueva cepa de VHS-1 o VHS-2 en una localización anatómica infectada previamente (el aparato genital), pero es relativamente infrecuente, lo que sugiere que la inmunidad del huésped (tal vez la inmunidad local específica de cada localización) debida a la infección inicial protege contra la reinfección exógena. Esta observación sugiere que podrían desarrollarse vacunas eficaces contra el VHS.

**ETIOLOGÍA.** El VHS contiene un genoma de ADN bicatenario de alrededor de 152 kb que codifica al menos 84 proteínas. El ADN se encuentra en el interior de una cápside icosaédrica, que está rodeada por una cubierta externa compuesta por una bicapa lipídica, que contiene al menos 12 glucoproteínas virales. Estas glucoproteínas son los principales objetivos de la inmunidad humoral, mientras que otras proteínas no estructurales son objetivos destacados de la inmunidad celular. Dos proteínas codificadas, la ADN polimerasa y la timidina cinasa, son objetivos de los fármacos antivirales. El VHS-1 y el VHS-2 tienen una composición genética parecida, con una amplia homología del ADN y las proteínas. Una diferencia significativa entre ambos virus radica en los genes de la glucoproteína G, que se ha utilizado para desarrollar una nueva generación de pruebas serológicas comerciales precisas, y específicas de tipo, que pueden emplearse para discriminar si un paciente se ha infectado por el VHS-1, el VHS-2 o ambos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las infecciones por VHS son ubicuas y no existen variaciones estacionales en cuanto al riesgo de infección. El único huésped natural es el ser humano y el modo de transmisión es el contacto directo entre superficies mucocutáneas. No se han documentado transmisiones accidentales a partir de objetos inanimados, como asientos de retretes.

Todas las personas infectadas albergan una infección latente y desarrollan infecciones recurrentes, que pueden ser sintomáticas o pasar desapercibidas, y presentan una contagiosidad periódica. Esto ayuda a explicar la amplia prevalencia del VHS.

El VHS-1 y el VHS-2 tienen la misma capacidad de provocar una infección inicial en cualquier localización anatómica, pero difieren en su capacidad de causar infecciones recurrentes. El VHS-1 tiene una mayor propensión a causar infecciones recurrentes orales, mientras que en el VHS-2, se trata de infecciones genitales. Por este motivo, la infección por VHS-1 suele deberse al contacto con secreciones orales contaminadas, mientras que la debida al VHS-2 suele estar causada por contacto anogenital.

Las tasas de seroprevalencia de VHS son mayores en los países en vías de desarrollo y en los grupos socioeconómicos más desfavorecidos, aunque en las naciones desarrolladas se observan tasas elevadas de infecciones por VHS-1 y VHS-2, al igual que en personas de los estratos socioeconómicos más favorecidos. Las infecciones incidentales por VHS-1 son más frecuentes durante la infancia y la adolescencia, pero también se encuentran en etapas posteriores de la vida. Los datos del tercer Estudio Nacional sobre Salud y Nutrición (NHANES III) estadounidense, realizado entre 1988 y 1994 mostraron un aumento uniforme de la prevalencia del VHS-1 con la edad, pasando del 44% en adolescentes de 12-19 años al 90% en personas mayores de 70 años. En las personas a partir de 12 años, el estudio NHANES III encontró una prevalencia global de VHS-2 del 21,9%. La prevalencia aumentó de forma constante con la edad, desde la mitad de la adolescencia hasta los 35 años de edad. La tasa era mayor entre las mujeres que en los varones (26 y 18%, respectivamente) y variaba en función de la raza y del grupo étnico, con una seroprevalencia global del 45,9% en personas de raza negra, un 22,3% en estadounidenses de origen mexicano y un 17,8% en personas de raza blanca. Los factores modificables que predecían una seropositividad para el VHS-2 eran un menor nivel educativo, la pobreza, el consumo de cocaína y un mayor número de parejas sexuales a lo largo de la vida. Sólo el 10% de las personas refería antecedentes de herpes genital, lo que pone de relieve la naturaleza asintomática de la mayoría de las infecciones por VHS.

En un estudio longitudinal realizado durante tres años en mujeres adolescentes (12-15 años) del Medio Oeste se encontró que el 44% eran seropositivas para el VHS-1 y el 7% para el VHS-2 al comenzar el estudio. Al final del mismo, el 49% eran seropositivas para el VHS-1 y el 14% para el VHS-2. Las tasas de ataque, basadas en el número de casos

por 100 personas-años, fueron de 3,2 para la infección por el VHS-1 entre todas las participantes y de 4,4 para las que referían tener relaciones sexuales. Este estudio indica que las mujeres jóvenes con actividad sexual tienen una mayor tasa de ataque de herpes genital y sugiere que esta forma de herpes debería tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de cualquier mujer joven que refiera síntomas genitourinarios recurrentes. En este estudio, las participantes que ya tenían anticuerpos contra el VHS-1 mostraban una tasa de ataque significativamente menor para la infección por VHS-2, y las que se infectaban tenían menos probabilidad de sufrir una enfermedad sintomática que las chicas que comenzaron el estudio con seronegatividad para el VHS. La infección previa por VHS-1 parece proporcionar a las chicas adolescentes cierta protección frente a la infección con el VHS-2 y, si se infectan por el VHS-2, la inmunidad previa para el VHS-1 parece proteger frente al desarrollo de un herpes genital sintomático.

El **herpes neonatal** es una infección infrecuente, pero potencialmente mortal, del feto o, sobre todo, del recién nacido. No es una enfermedad de declaración obligatoria en la mayoría de estados de Estados Unidos, por lo que no existen datos epidemiológicos consistentes acerca de su frecuencia en la población general. En el condado de King (Washington), la incidencia estimada de herpes neonatal por 100.000 nacidos vivos fue de 2,6 casos a finales de la década de 1960, de 11,9 casos de 1978 a 1981 y de 31 casos de 1982 a 1999. Este aumento de los casos de herpes neonatal es comparable al incremento de casos de herpes genital. La tasa estimada de herpes neonatal es de 1/3.000-5.000 nacidos vivos, una cifra superior a las infecciones de transmisión sexual adquiridas en el período perinatal y declaración obligatoria, como la sífilis congénita o la conjuntivitis gonocócica. Más del 90% de los casos se debe a una transmisión materno-fetal. El riesgo de transmisión es máximo durante una primoinfección primaria o no primaria (30-50%) y es mucho menor cuando la exposición se produce durante una infección recurrente (menos del 2%). Los lactantes nacidos de madres infectadas tanto con el VIH y con el VHS-2 también tienen un mayor riesgo de adquirir el VIH en comparación con los nacidos de madres positivas para el VIH que no están infectadas con el VHS-2. Se estima que alrededor del 25% de las mujeres embarazadas están infectadas con el VHS-2 y alrededor del 2% de las gestantes adquieren la infección por el VHS-2 durante el embarazo.

El VHS es una causa destacada de encefalitis mortal esporádica en niños y adultos. En Estados Unidos se estima que se producen 1.250 casos anuales de encefalitis por VHS.

**PATOGENIA.** En los huéspedes inmunocompetentes, la patogenia de la infección por VHS supone una replicación viral en la piel y las mucosas, seguida de la replicación y diseminación en el tejido neural. La infección viral suele empezar en una **puerta de entrada** cutánea, como la cavidad oral, la mucosa genital, la conjuntiva ocular o en discontinuidades de los epitelios queratinizados. El virus se replica a nivel local, lo que causa la muerte celular y a veces produce unas respuestas inflamatorias sintomáticas que facilitan el desarrollo de las vesículas y úlceras herpéticas características. El virus también penetra en las terminaciones nerviosas y se disemina más allá de la puerta de entrada, hasta los ganglios sensitivos por transporte intraneuronal. El virus se replica en algunas neuronas sensitivas y los viriones de la progenie se envían por mecanismos de transporte intraneuronal de vuelta a la periferia, donde se liberan a partir de las terminaciones nerviosas y se replican aún más en la piel o en las superficies mucosas. El movimiento del virus a través de este arco neural es la principal causa responsable del desarrollo de las lesiones herpéticas características, aunque la mayoría de las infecciones por VHS no alcanza el umbral necesario para provocar una enfermedad reconocible desde el punto de vista clínico. Aunque muchas neuronas sensitivas se infectan de un modo productivo durante la infección inicial, en algunas neuronas infectadas no se produce inicialmente una replicación viral. En estas neuronas el virus establece una **infección latente**, trastorno en el que el genoma viral persiste en el núcleo neuronal en un estado en gran medida inactivo en el aspecto metabólico. De forma intermitente durante la vida del huésped, se pueden producir cambios indefinidos en las neuronas con infección latente, lo que desencadena que el virus comience a replicarse. Esto sucede a pesar de que el huésped haya establecido varias respuestas humores y celulares que permitieron un control satisfactorio de la infección inicial. Cuando se reactiva la neurona latente, los virus de la progenie se producen y se transportan por las fibras

nerviosas de vuelta a los sitios cutáneos en zonas vecinas a la infección inicial, donde se produce una replicación adicional y se producen infecciones recurrentes. Éstas pueden ser sintomáticas, con lesiones herpéticas típicas o atípicas, o pueden ser asintomáticas. En cualquier caso, el virus se libera en el sitio donde se produce la replicación cutánea y puede transmitirse a las personas susceptibles que entran en contacto con la localización o las secreciones contaminadas. La latencia y la reactivación son mecanismos por los que el virus se mantiene satisfactoriamente en la población humana.

La **viremia**, o diseminación hematogénica del virus, no parece intervenir en las infecciones por VHS en los huéspedes inmunocompetentes, pero puede producirse en recién nacidos, en personas con eczema y en niños con malnutrición grave. También se produce en pacientes con depresión o defecto de la inmunidad celular, como sucede con la infección por el VIH o con algunos tratamientos inmunosupresores. La viremia puede producir una diseminación del virus a los órganos viscerales, tales como el hígado y las suprarrenales. La diseminación hematogénica del virus al sistema nervioso central parece suceder sólo en recién nacidos.

La patogenia de la infección por VHS en recién nacidos es complicada por su inmadurez inmunológica relativa. La fuente del virus en las infecciones neonatales suele ser la madre, aunque no de forma exclusiva. La transmisión suele producirse durante el parto, aunque se ha documentado que se produce incluso en partos por cesárea con membranas intactas. Las puertas de entrada más habituales son la conjuntiva, el epitelio de la mucosa nasal y oral, así como las discontinuidades y abrasiones de la piel que se producen por el uso de electrodos de cuero cabelludo o por partos con fórceps. La instauración precoz de tratamiento antiviral puede limitar la replicación del virus al sitio de inoculación (piel, ojo o boca), aunque el virus también puede extenderse desde la nariz a las vías respiratorias y provocar neumonía, desplazarse por transporte intraneuronal al sistema nervioso central y originar encefalitis, o diseminarse por vía hematogénica a los órganos viscerales y al cerebro. Los factores que pueden influir en la infección neonatal por VHS son el tipo de virus, la puerta de entrada, el inoculo de virus al que se expone el niño, la edad gestacional, y la presencia de anticuerpos específicos derivados de la madre contra el virus que provoca la infección. La infección latente se establece durante la infección neonatal y los supervivientes pueden presentar infecciones cutáneas y neurales recurrentes.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las características distintivas de las infecciones habituales por VHS son las vesículas y úlceras superficiales cutáneas. Las infecciones clásicas se presentan con vesículas pequeñas, de 2-4 mm, que pueden estar rodeadas por una base eritematosa. Pueden persistir durante unos días antes de evolucionar a unas úlceras superficiales mínimamente eritematosas. La fase vesiculosa tiende a persistir más tiempo si se afectan los epitelios queratinizados y es breve (a veces fugaz) cuando la infección se localiza en mucosas húmedas. Dado que las infecciones por el VHS son habituales y que su historia natural está influida por muchos factores, como la puerta de entrada, el estado inmunitario del huésped y de si se trata de una infección inicial o recurrente, las manifestaciones típicas pocas veces son las clásicas. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o no se identifican, y es frecuente que existan presentaciones no clásicas, como pequeñas fisuras cutáneas y pequeñas lesiones eritematosas sin vesículas.

**Infecciones orofaríngeas agudas.** La gingivostomatitis herpética suele afectar sobre todo a niños de 6 meses a 5 años de edad, pero puede abarcar todo el rango de edades. Es un trastorno sumamente doloroso, con un inicio súbito de dolor bucal, babeo, rechazo de la comida y la bebida, y fiebre de hasta 40-40,6 °C. Las encías presentan una intensa tumefacción y pueden aparecer vesículas en toda la cavidad oral (encías, labios, lengua, paladar, amígdalas y faringe) (fig. 249-1). Las vesículas pueden presentar una distribución más extensa de lo que suele verse en la herpangina enterovírica. Durante la fase inicial de la enfermedad puede haber exudados amigdalinos sugestivos de una faringitis bacteriana. Las vesículas suelen estar presentes sólo durante unos pocos días antes de progresar a la formación de úlceras superficiales induradas que pueden estar cubiertas por una membrana amarillo-grisácea. Es frecuente que existan adenopatías dolorosas a nivel submandibular, submaxilar y cervical. Puede haber halitosis debido al sobrecrecimiento de bacterias anaerobias.



Figura 249-1. F.sromatiris herpetica con lesiones vesiculosas-pustulosas en la mucosa gingival.

robias orales. Sin tratamiento, la enfermedad se resuelve en 7-14 días, aunque las adenopatías pueden persistir durante varias semanas.

En los niños mayores, adolescentes y estudiantes universitarios, la infección inicial por VHS puede manifestarse como una faringitis y amigdalitis, en lugar de como una gingivoestomatitis. La fase vesiculosa suele haber pasado cuando el paciente consulta con el médico, y los síntomas y signos pueden ser indistinguibles de los de una faringitis estreptocócica, con fiebre, malestar general, cefalea, dolor faríngeo y placas blancas en las amígdalas. La evolución de la enfermedad suele ser más prolongada que la de la faringitis estreptocócica no tratada.

**Herpes labial.** La manifestación más frecuente de las infecciones recurrentes por VHS-1 son las ampollas con fiebre o las aftas sin fiebre. La localización más habitual del herpes labial es el borde bermellón del labio, aunque pueden aparecer lesiones en la nariz, la barbilla, la mejilla o la mucosa oral. Los pacientes mayores refieren sensaciones de quemazón, hormigueo, prurito o dolor 3-6 horas (pocas veces hasta 24-48 horas) antes de que surjan las lesiones herpéticas. La lesión suele comenzar como un pequeño grupo de pápulas eritematosas que progresan en unas horas para formar una vesícula pequeña con una pared fina. Las vesículas pueden formar úlceras superficiales o convertirse en pustulosas. Las úlceras duran poco tiempo, se secan y forman una costra. Se produce una curación completa sin cicatrización, con reepitelización de la piel ulcerada, por lo general en 6-10 días. Algunos pacientes presentan linfadenopatías locales, pero no síntomas constitucionales.

**Infecciones cutáneas.** En los niños o adolescentes sanos, las infecciones cutáneas por VHS suelen deberse a un traumatismo cutáneo con macro o microabrasiones y la exposición a secreciones infecciosas. Esta situación suele producirse jugando o en deportes de contacto, como la lucha (herpes del gladiador) o el rugby (herpes de la melé). Al igual que sucede con otras infecciones por VHS, una infección cutánea inicial da lugar a una infección latente que posteriormente provoca infecciones recurrentes en el sitio de la infección inicial o cerca del mismo. A menudo, la erupción herpética está precedida de dolor, sensación de quemazón, prurito u hormigueo desde unas horas o días antes. Al igual que el herpes labial, las lesiones comienzan como un grupo de pápulas eritematosas que progresan a vesículas, pústulas, úlceras y costras, tras lo que se curan sin cicatrización en 6-10 días. Aunque el herpes labial suele originar una lesión única, la infección cutánea por VHS da lugar a varias lesiones independientes y afecta a una superficie mayor. Puede haber adenopatías regionales, pero pocas veces se encuentran síntomas sistémicos. Las recurrencias se asocian en ocasiones con edema local y linfangitis o neuralgia local.

El término de **panadizo herpético** suele aplicarse a la infección por VHS de los dedos de las manos o de los pies. En la edad pediátrica, se observa sobre todo en los lactantes y niños pequeños que se chupan el pulgar o los otros dedos de la mano y que presentan una infección oral sintomática o subclínica por VHS-1. En ocasiones, los adolescentes desarrollan un panadizo herpético por VHS-2 debido a la exposición a secreciones genitales infecciosas. El inicio de la infección está marcado

por la presencia de prurito, dolor y eritema 2-7 días después de la exposición. La cutícula se vuelve eritematosa y dolorosa a la palpación, y puede parecer que contiene pus, aunque si se incide se obtiene poco líquido. Se desaconseja incidir la lesión, pues suele prolongar la recuperación y aumenta el riesgo de infección bacteriana secundaria. Las lesiones y el dolor asociado suelen persistir unos 10 días, seguidos de una rápida mejoría y una recuperación completa en 18-20 días. Es frecuente encontrar adenopatías regionales, y puede haber linfangitis y neuralgia. A diferencia de otras infecciones herpéticas recurrentes, los panadizos herpéticos recurrentes suelen ser tan dolorosos como la primoinfección, pero suelen durar menos tiempo.

Las infecciones cutáneas por heipes pueden ser graves o potencialmente mortales en los pacientes con trastornos cutáneos, como el eczema (eczema herpético), pénfigo, quemaduras, enfermedad de Darier o después de la renovación cutánea con láser. Las lesiones suelen ser ulcerativas y de un aspecto inespecífico, aunque en la piel sana adyacente pueden verse vesículas típicas (fig. 249-2). Si no se tratan, pueden progresar a una infección diseminada y al fallecimiento. Las infecciones recurrentes son habituales, pero suelen ser menos graves que la infección inicial.

**Herpes genital.** La infección genital por VHS es frecuente en los adolescentes que tienen relaciones sexuales y en adultos jóvenes, pero hasta el 90% de las personas infectadas ignora que lo está. La infección puede deberse a una transmisión genital-genital (habitualmente, por VHS-2) u oral-genital (habitualmente, por VHS-1). Las personas sintomáticas y también las que tienen una infección asintomática o desapercibida liberan periódicamente virus por vía anogenital, por lo que pueden transmitir la infección a sus parejas sexuales o, en el caso de las mujeres embarazadas, a su recién nacido. El herpes genital primario clásico puede estar precedido por un periodo breve de sensación de quemazón local e hipersensibilidad dolorosa antes de que aparezcan las vesículas en las superficies mucosas o en la piel queratinizada de la zona genital y a veces alrededor del ano o en las nalgas y los muslos. Las vesículas en las superficies mucosas duran poco tiempo y se rompen, lo que da lugar a unas úlceras superficiales y dolorosas, cubiertas por un exudado amarillo-grisáceo y rodeadas por un borde eritematoso. Las vesículas situadas en el epitelio queratinizado persisten



Figura 249-2. Infección herpética cutánea diseminada en un niño con un eczema subyacente (eczema herpético).



varios días antes de progresar al estado pustuloso y, después, formar costras.

Los pacientes pueden desarrollar uretritis y disuria lo bastante graves para provocar una retención de orina, así como una linfadenopatía inguinal y pélvica dolorosa. Las mujeres pueden presentar un exudado vaginal acuoso y los varones un exudado uretral mucoso transparente. Es frecuente que exista un dolor local significativo y síntomas sistémicos, con fiebre, cefalea y mialgias. Se estima que en un 15% de los casos aparece una meningitis aséptica. La evolución del herpes genital primario clásico es de 2-3 semanas, desde el inicio a la curación completa.

La mayoría de los pacientes con un herpes genital primario clásico presentará al menos una infección recurrente en el año siguiente. El herpes genital recurrente suele ser menos grave y de menor duración que la infección primaria. Algunos pacientes sufren un pródromo sensitivo con dolor, sensación de quemazón y hormigueo en la zona donde acaban por desarrollarse las vesículas. Las infecciones anogenitales recurrentes asintomáticas por VHS son frecuentes, y todas las personas seropositivas para el VHS-2 parecen liberar periódicamente virus a partir de la región anogenital. La mayoría de las transmisiones sexuales y materno-neonatales del virus se debe a episodios de liberación asintomática.

Las infecciones genitales causadas por VHS-1 y VHS-2 son indistinguibles, pero el VHS-1 causa muchos menos episodios posteriores de infección recurrente; por tanto, saber qué virus es el causante de la infección tiene un valor pronóstico significativo. La infección genital por VHS incrementa el riesgo de adquirir la infección por VIH.

En pocas ocasiones, se identifican infecciones genitales por VHS en niños pequeños y adolescentes. Aunque esto debería suscitar preocupación sobre un posible abuso sexual, se han documentado casos de autoinoculación en los que un niño se ha transmitido de forma inadvertida virus de las secreciones orales contaminadas a sus propios genitales.

**Infecciones oculares.** Las infecciones oculares por VHS pueden afectar a la conjuntiva, la córnea o la retina y pueden ser primarias o recurrentes. La conjuntivitis o queratoconjuntivitis suele ser unilateral y a menudo se asocia a blefaritis y a una adenopatía preauricular dolorosa. La conjuntiva tiene un aspecto edematoso, pero pocas veces existe un exudado purulento. Pueden observarse lesiones vesiculosas en los márgenes palpebrales y en la piel periorbitaria. Los pacientes suelen tener fiebre. Si no se trata, la infección suele resolverse en 2-3 semanas. Es infrecuente que exista una afectación corneal evidente, pero cuando se produce puede originar úlceras con un aspecto dendrítico o geográfico. La extensión al estroma es infrecuente, aunque es más probable que se produzca en pacientes tratados de forma inadvertida con corticoides. Cuando se produce, puede asociarse a edema, cicatrices y perforación corneales. Las infecciones recurrentes tienden a afectar al estroma subyacente y las recurrencias repetidas pueden provocar una cicatrización corneal progresiva y lesiones que pueden ocasionar ceguera.

Las infecciones retinianas son infrecuentes, y son más probables en los lactantes con herpes neonatal y en las personas inmunodeprimidas con infecciones diseminadas por VHS.

**Infecciones del sistema nervioso central.** La encefalitis por VHS es la causa principal de encefalitis no epidémica en niños y adultos en Estados Unidos. Se trata de una infección aguda necrosante que suele afectar a la corteza frontal y/o temporal y al sistema límbico y, después del período neonatal, casi siempre se debe al VHS-1. La infección puede presentarse con signos inespecíficos, tales como fiebre, cefalea, rigidez de nuca, náuseas, vómitos, convulsiones generalizadas y alteración del nivel de conciencia. Las lesiones de la corteza frontal o temporal, o del sistema límbico, pueden originar signos más indicativos de una encefalitis por VHS, como anosmia, amnesia, conducta peculiar, afasia motora y otros cambios del habla, alucinaciones y crisis comiciales focales. La infección no tratada progresa a coma y al fallecimiento en el 75% de los casos. El análisis del líquido cefalorraquídeo suele mostrar un número moderado de células mononucleares y leucocitos polimorfonucleares, una hiperproteínorrea moderada y una glucorraquia normal o ligeramente disminuida. A menudo existe un número moderado de eritrocitos.

El VHS también provoca meningitis aséptica y es la causa más frecuente de meningitis aséptica recurrente (meningitis de Mollaret).

**Infecciones en personas inmunodeprimidas.** En pacientes con un compromiso de la función inmunitaria, pueden producirse infecciones graves y potencialmente mortales por VHS, como es el caso de los recién nacidos, las personas con una malnutrición grave, aquellas con una inmunodeficiencia primaria o secundaria (como el SIDA) y las que reciben pautas inmunosupresoras, sobre todo para el tratamiento del cáncer o en los trasplantes de órganos. Las infecciones mucocutáneas, como las mucositis y las esofagitis, son las más frecuentes, aunque sus presentaciones pueden ser atípicas y dar lugar a lesiones que aumentan el espacio de tamaño, se ulceran, se vuelven necróticas y se extienden a los tejidos más profundos. Otras infecciones por VHS son las traqueobronquitis, neumonías e infecciones anogenitales. Una infección diseminada puede provocar una presentación similar a una sepsis, con afectación hepática y suprarrenal, coagulopatía intravascular diseminada y shock.

**Infecciones perinatales.** La infección por VHS puede adquirirse en la vida intrauterina, durante el parto o en el período neonatal. Las infecciones intrauterinas y puerperales están bien descritas, pero son infrecuentes. La transmisión puerperal puede proceder de la madre o de otro adulto con una infección no genital (por lo general, por VHS-I) como un herpes labial. La mayoría de los casos de herpes neonatal se debe a la infección y transmisión desde la madre, por lo general durante el paso por un canal del parto infectado de una madre con un herpes genital asintomático. La transmisión se ha documentado en niños nacidos por cesárea. Menos del 30% de las madres de un lactante con herpes neonatal tiene antecedentes de herpes genital. El riesgo de infección es mayor en los lactantes nacidos de madres con una infección genital primaria (más del 30%) en comparación con la infección genital recurrente (menos del 2%). El uso de electrodos de cuero cabelludo también puede aumentar el riesgo.

La infección neonatal por VHS casi nunca es asintomática. Su presentación clínica refleja el momento de la infección, la puerta de entrada y la extensión de la diseminación. Los lactantes con infección intrauterina suelen tener vesículas cutáneas o cicatrices, signos oculares consistentes en coriorretinitis y queratoconjuntivitis, y microcefalia o hidranencefalia, que están presentes en el momento del parto. Pocos niños sobreviven sin tratamiento y los que lo logran suelen tener secuelas graves. Los lactantes infectados durante el parto o en el período puerperal presentan alguno de los tres patrones patológicos siguientes: 1) enfermedad localizada en la piel, los ojos o la boca, 2) encefalitis con o sin enfermedad cutánea, ocular u oral (COO) o 3) infección diseminada que afecta a varios órganos, como el cerebro, los pulmones, el hígado, el corazón, las suprarrenales y la piel.

Los lactantes con enfermedad COO suelen desarrollar el trastorno a los 5-11 días de vida y desarrollan generalmente unas cuantas vesículas pequeñas, sobre todo en la zona de la presentación o en las localizaciones de traumatismos, como los sitios de colocación de electrodos de cuero cabelludo. Si no se tratan, los niños con enfermedad COO pueden progresar y desarrollar una encefalitis o una enfermedad diseminada.

Los lactantes con encefalitis suelen presentar signos clínicos sugestivos de meningitis bacteriana a los 8-17 días de vida, tales como irritabilidad, letargo, mala alimentación, hipotonía y crisis comiciales. La fiebre es relativamente infrecuente y sólo alrededor del 60% tiene vesículas cutáneas (fig. 249-3). Si no se tratan, el 50% fallecerá y la mayoría de los que sobreviven tendrá secuelas neurológicas graves.

Los lactantes con infecciones diseminadas por VHS suelen enfermar a los 5-11 días de vida. Su cuadro clínico es similar a la sepsis bacteriana, con hiper o hipotermia, irritabilidad, tomas escasas y vómitos. También pueden presentar dificultad respiratoria, cianosis, crisis apnéicas, ictericia, exantema purpúrico y signos de infección del sistema nervioso central; las crisis comiciales son frecuentes. En alrededor del 75% de los casos se observan vesículas cutáneas. Si no se trata, la infección provoca shock y coagulación intravascular diseminada; alrededor de 90% de estos lactantes fallece y la mayoría de los que sobreviven tiene secuelas neurológicas graves.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico clínico de una infección por VHS, en especial de las que son potencialmente mortales y del herpes genital, debería confirmarse mediante pruebas de laboratorio, preferiblemente por aislamiento del virus o por detección del antígeno viral o, con más frecuencia, del ADN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los signos histológicos o las pruebas de imagen pueden respaldar el diagnóstico, pero no deberían sustituir a las pruebas específicas



Figura.249-3. Lesiones vesiculosas-pustulosas en la cara de un recién nacido con infección por el virus del herpes simple. Ver también las láminas en color. (De Kohl S: Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Perinatal* 1997; 24:129-150.)

del virus. Los análisis de inmunoglobulina M (IgM) contra el virus son especialmente poco fiables, y la demostración de un aumento de 4 veces o más de los títulos de IgG específica del VHS entre las muestras séricas aguda y de la fase de convalecencia sólo tiene utilidad retrospectiva.

El cultivo del virus sigue siendo el patrón oro para el diagnóstico de las infecciones por VHS. La mayor sensibilidad se logra cuando se rompe una vesícula sospechosa de ser herpética y se frota con fuerza la base de la lesión para obtener líquido y células. Aunque no es tan sensible como el cultivo viral, la detección directa de los antígenos virales puede realizarse con rapidez y tiene una especificidad muy buena. El uso de PCR para detectar el ADN del VHS es muy sensible y específico, y en algunas ocasiones puede realizarse con rapidez. Es la prueba de elección para estudiar el líquido cefalorraquídeo en los casos donde se sospeche una encefalitis por VHS.

La evaluación de los recién nacidos en quienes se sospeche una infección por el VHS debería incluir la realización de cultivos de las lesiones sospechosas, así como de frotis oculares y orales y PCR del líquido cefalorraquídeo. El cultivo o la detección antigénica debería utilizarse para evaluar las lesiones asociadas con una sospecha de herpes genital agudo. Las pruebas de anticuerpos específicos de tipo del VHS-2 son útiles para evaluar a adolescentes o adultos jóvenes con relaciones sexuales que tengan una historia de signos y síntomas urogenitales recurrentes inespecíficos, pero son menos útiles para la detección selectiva general en poblaciones en las que las infecciones por VHS-2 tengan una baja prevalencia.

Dado que la mayoría de las pruebas diagnósticas del VHS tarda al menos unos días en completarse, el tratamiento no debería aplazarse, sino que debería iniciarse de forma precoz para asegurar el máximo beneficio terapéutico.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** La mayoría de las infecciones autolimitadas por VHS provoca pocas modificaciones en las pruebas analíticas rutinarias. Las infecciones mucocutáneas pueden causar una leucocitosis moderada con neutrofilia. En la meningoencefalitis por VHS, puede haber un aumento de los linfocitos y las proteínas, la glucosa puede ser normal o reducida y puede haber eritrocitos. El electroencefalograma y la RM cerebral pueden mostrar anomalías del lóbulo temporal

en la encefalitis por VHS después del período neonatal. La encefalitis en el período neonatal tiende a ser más global, es decir, no se limita al lóbulo temporal. La infección diseminada puede provocar una elevación de las enzimas hepáticas, trombocitopenia y anomalías de la hemostasia.

**TRATAMIENTO.** En Estados Unidos se dispone de tres fármacos antivirales (aciclovir, valaciclovir y fanciclovir) para el tratamiento de las infecciones por VHS. Todos ellos están disponibles en forma oral, pero sólo el aciclovir lo está en forma de suspensión. El aciclovir tiene la peor biodisponibilidad, por lo que requiere una posología más frecuente. El valaciclovir, profármaco del aciclovir, y el fanciclovir, profármaco del penciclovir, tienen una biodisponibilidad muy buena y se administran una o dos veces al día. El aciclovir y el penciclovir también están disponibles en forma tópica, pero proporcionan pocos o ningún beneficio a los pacientes que tienen infecciones mucocutáneas recurrentes por VHS. El aciclovir es el único con formulación intravenosa. El comienzo precoz del tratamiento proporciona los máximos beneficios terapéuticos. Los tres fármacos tienen un perfil de seguridad excepcional y su uso es seguro en pacientes pediátricos. Las dosis deben modificarse en pacientes con insuficiencia renal.

La resistencia al aciclovir y al penciclovir es infrecuente en personas inmunocompetentes, pero aparece en pacientes inmunodeprimidos. Las cepas del virus deberían analizarse para evaluar la sensibilidad a los fármacos en las personas inmunodeprimidas cuya infección por VHS no responda o empeore cuando se administra aciclovir. El foscarnet y el cidofovir se han utilizado en el tratamiento de las infecciones por VHS provocadas por murantes resistentes al aciclovir.

La trifluorotimidina, la vidarabina y la idoxuridina tópicas se utilizan en el tratamiento de la queratitis herpética.

Los pacientes con herpes genital también requieren un asesoramiento para abordar los aspectos psicosociales, tales como la posible estigmatización, y para ayudarles a comprender la historia natural y el tratamiento de esta infección crónica-

**Infecciones mucocutáneas** (judas. En la gingivostomatitis, la administración de aciclovir oral (15 mg/kg/dosis 5 veces al día por v.o. durante 7 días, máximo 1 g al día), comenzada en las primeras 72 horas del inicio de los síntomas reduce la gravedad y la duración de la enfermedad. La odinofagia asociada puede limitar la ingesta oral en los lactantes y niños, lo que supone un riesgo de deshidratación. Debería estimularse la ingesta mediante el uso de bebidas frías, helados y yogur.

En el **herpes labial**, el tratamiento oral es mejor que los antivirales tópicos. Para tratar las recurrencias en adolescentes, el valaciclovir oral (2.000 mg dos veces al día por v.o. durante 1 día), el aciclovir (200-400 mg 5 veces al día por v.o. durante 5 días), o el fanciclovir (500 mg tres veces al día por v.o. durante 5 días) acorta la duración del episodio. El uso diario crónico de aciclovir oral (400 mg dos veces al día por v.o.) o el valaciclovir (500 mg al día por v.o.) se ha empleado para evitar las recurrencias en personas con recurrencias frecuentes o graves.

Varias publicaciones de casos aislados sugieren que el tratamiento del **herpes del gladiador** con aciclovir oral (200 mg 5 veces al día por v.o. durante 7-10 días) o valaciclovir (500 mg dos veces al día por v.o. durante 7-10 días) cuando aparezcan los primeros signos del brote puede acortar la evolución de la recurrencia. En los pacientes con antecedentes de herpes del gladiador recurrente, se ha descrito que la profilaxis diaria crónica con valaciclovir (500-1.000 mg/día) evita las recurrencias.

No se dispone de estudios clínicos que valoren el beneficio del tratamiento antiviral del **panadizo herpético**. El aciclovir oral en dosis altas (1.600-2.000 mg/día divididos en 2-3 dosis por v.o. durante 10 días) comenzado cuando aparezcan los primeros signos de la enfermedad aborta algunas recurrencias y reduce la duración de otras.

En un ensayo clínico se ha establecido la eficacia del aciclovir oral (200 mg 5 veces al día por v.o. durante 5 días) en el tratamiento del **eczema herpético**. Las infecciones orales-faciales por VHS pueden reactivarse después de la renovación facial con láser, con una enfermedad extensa y cicatrizal. Se ha descrito que el inicio del tratamiento el día antes del procedimiento con valaciclovir (500 mg dos veces al día por v.b. durante 10-14 días) o fanciclovir (250-500 mg dos veces al día durante 10 días) es eficaz para evitar las infecciones. Las infecciones por VHS en **pacientes quemados** pueden ser graves o potencialmente mortales y se han tratado con aciclovir intravenoso (10-20 mg/kg/día divididos cada 8 horas por vía i.v.).

Los fármacos antivirales no son eficaces para el tratamiento del eritema multiforme asociado al VHS, pero se ha demostrado que su uso diario, como en el caso del herpes labial, previene las recurrencias de eritema multiforme.

**Herpes genital.** Los pacientes pediátricos, y por lo general los adolescentes o los adultos jóvenes en quienes se sospeche un primer episodio de herpes genital, deberían tratarse con fármacos antivirales. El tratamiento de la infección inicial reduce la gravedad y la duración de la enfermedad, pero no tiene efecto sobre la frecuencia de las infecciones recurrentes posteriores. Las opciones terapéuticas en los adolescentes consisten en aciclovir (400 mg tres veces al día por v.o. durante 7-10 días), fanciclovir (750 mg tres veces al día por v.o. durante 7-10 días) o valaciclovir (1.000 mg dos veces al día por v.o. durante 7-10 días). La opción de valaciclovir dos veces al día evita el tratamiento durante las horas escolares. En los niños más pequeños, puede usarse la suspensión de aciclovir en dosis de 10-20 mg/kg/dosis 4 veces al día, sin exceder la dosis de los adultos. El primer episodio de herpes genital puede ser muy doloroso, por lo que suele estar indicado el uso de analgésicos. Todos los pacientes con herpes genital deberían recibir asesoramiento para ayudarles a manejar los aspectos psicosociales y para comprender la naturaleza crónica de su enfermedad.

Existen tres opciones estratégicas respecto al tratamiento de las infecciones recurrentes. La elección debe guiarse por varios factores, tales como la frecuencia y gravedad de la enfermedad sobre el paciente, y las preocupaciones sobre la transmisión a una pareja sexual susceptible. La opción n.º 1 consiste en no aplicar tratamiento alguno, la opción n.º 2 es aplicar un tratamiento episódico y la opción n.º 3 consiste en el tratamiento supresor crónico. En el tratamiento episódico, la medicación debería iniciarse cuando aparezcan los primeros signos de un brote. Las opciones recomendadas para el tratamiento episódico en los adolescentes son el fanciclovir (1.000 mg dos veces al día por v.o. durante 1 día), el aciclovir (800 mg tres veces al día por v.o. durante 2 días) o el valaciclovir (500 mg dos veces al día por v.o. durante 3 días). El tratamiento supresor crónico ofrece la ventaja de que evita la mayoría de los brotes, mejora la calidad de vida del paciente respecto al impacto psicosocial del herpes genital y, en el caso del valaciclovir diario, también reduce (aunque no elimina) el riesgo de transmisión sexual a una pareja sexual susceptible. Las opciones de tratamiento supresor crónico son el aciclovir (400 mg dos veces al día por v.o.), el fanciclovir (250 mg dos veces al día por v.o.) y el valaciclovir (500-1.000 mg al día por v.o.).

**Infecciones oculares.** Las infecciones por VHS pueden provocar ceguera. El tratamiento debería incluir una consulta con un oftalmólogo.

**Infecciones del sistema nervioso central.** Los pacientes que hayan superado el período neonatal y que tengan encefalitis herpética deberían recibir un tratamiento precoz con aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 horas por vía i.v., a pasar en 1 hora durante 14-21 días). Puede que se requiera aplicar tratamiento de la hipertensión intracraneal, de las crisis comiciales y del compromiso respiratorio.

**Infecciones en personas inmunodeprimidas.** Las infecciones mucocutáneas y diseminadas graves por VHS en pacientes inmunodeprimidos deberían tratarse con aciclovir intravenoso (5-10 mg/kg o 250 mg/m<sup>2</sup> cada 8 horas) hasta que haya evidencias de resolución de la infección. La administración oral de aciclovir, fanciclovir o valaciclovir se ha utilizado en el tratamiento de las infecciones menos graves por VHS y para la supresión de las recurrencias durante los períodos de inmunosupresión significativa. En algunas ocasiones, se produce una resistencia farmacológica en pacientes inmunodeprimidos y en las personas que no responden al tratamiento farmacológico con antivirales debería realizarse un análisis de la sensibilidad de sus cepas aisladas. Los virus resistentes al aciclovir también suelen ser resistentes al fanciclovir, pero pueden ser sensibles al foscarnet o al cidofovir.

**Infecciones perinatales.** Todos los lactantes con una infección probada o sospechada por VHS deberían comenzar de forma precoz un tratamiento con dosis altas de aciclovir i.v. (60 mg/kg/día divididos cada 8 horas por vía i.v.). El tratamiento puede interrumpirse en los lactantes en quienes se demuestre la ausencia de infección mediante pruebas de laboratorio. Los lactantes con una enfermedad por VHS limitada a la piel, los ojos y la boca deberían recibir tratamiento durante 14 días, mientras que aquellos con una enfermedad diseminada o del sistema nervioso central, la duración debería ser de 21 días. Los pacientes que reciban tratamiento en dosis altas deberían monitorizarse para vigilar la aparición de neutropenia.

**PRONÓSTICO.** La mayoría de las infecciones por VHS son autolimitadas, duran desde unos días (infecciones recurrentes) a 2-3 semanas (primoinfecciones) y se curan sin cicatrices. El herpes oral-facial recurrente en pacientes sometidos a dermoabrasión o a renovación facial con láser puede ser grave y originar cicatrices. El herpes genital, debido a que es una infección de transmisión sexual, puede ser estigmatizante y tener consecuencias psicológicas mucho mayores que sus efectos fisiológicos. Algunas infecciones por VHS pueden ser graves y si no se aplica un tratamiento antiviral precoz, pueden tener consecuencias graves. Los trastornos potencialmente mortales son el herpes neonatal, la encefalitis herpética, y las infecciones por VHS en pacientes inmunodeprimidos o quemados y en lactantes y niños con malnutrición grave. El herpes ocular recurrente puede provocar cicatrices corneales y ceguera.

**PREVENCIÓN.** La transmisión de la infección se produce mediante la exposición al virus, tanto por contacto de piel con piel o por contacto con secreciones contaminadas. Un lavado adecuado de las manos y, en los casos apropiados, el uso de guantes proporciona a los profesionales sanitarios una protección excelente contra la infección por VHS en el puesto de trabajo. Los profesionales sanitarios con un herpes oral-facial o panadizo herpético activos deberían tomar precauciones, sobre todo al ocuparse de pacientes de alto riesgo, como recién nacidos, personas inmunocomprometidas y todos aquellos con enfermedades cutáneas crónicas. Los pacientes y los progenitores deberían recibir consejos sobre las prácticas higiénicas adecuadas, como el lavado de manos y la evitación del contacto con lesiones y secreciones durante los brotes de herpes activo. En las escuelas y guarderías deberían limpiarse los juguetes comunes y el material deportivo (esterillas de lucha) al menos a diario después de su uso. Los deportistas con infecciones herpéticas activas deberían excluirse de la práctica deportiva o de los juegos hasta la curación completa de las lesiones. El herpes genital puede prevenirse evitando el contacto genital-genital y oral-genital. El riesgo de adquirir un herpes genital puede limitarse, pero no eliminarse, mediante el uso adecuado y con regularidad de preservativos. El riesgo de transmitir una infección genital por VHS-2 a una pareja sexual susceptible puede reducirse, pero no eliminarse, mediante el uso diario de valaciclovir oral por parte de la pareja infectada.

En las mujeres embarazadas con herpes genital activo en el momento del parto, el riesgo de transmisión de la madre al niño puede reducirse, pero no eliminarse, si el parto se realiza por cesárea (en las 4-6 primeras horas tras la rotura de membranas). El riesgo de herpes genital recurrente y, por tanto, la necesidad de parto por cesárea puede reducirse, pero no limitarse, en las mujeres embarazadas con antecedentes de herpes genital mediante el uso diario de aciclovir o valaciclovir oral durante las últimas 4 semanas de gestación, lo que constituye el tratamiento recomendado por el American College of Obstetrics and Gynecology.

Los lactantes nacidos por vía vaginal de mujeres con un primer episodio de herpes genital tienen un riesgo muy elevado de adquirir la infección por VHS. Deberían obtenerse cultivos de la nasofaringe y del ombligo en el momento del parto y el 2.º día de vida; algunos autores recomiendan que estos lactantes reciban un tratamiento profiláctico con aciclovir durante al menos 2 semanas. Otros aplican el tratamiento si aparecen signos o si los cultivos realizados a las 48 horas son positivos. Los lactantes nacidos de mujeres con antecedentes de herpes genital recurrente tienen un riesgo bajo de desarrollar herpes neonatal. En este contexto, los progenitores deberían recibir información sobre los signos y síntomas de la infección neonatal por VHS y deberían ser instruidos para que soliciten asistencia sin demora ante la primera sospecha de infección. En caso de duda, los lactantes deberían ser evaluados y realizar cultivos de la nasofaringe y el ombligo en busca de herpes neonatal, así como comenzar el aciclovir intravenoso hasta que los cultivos sean negativos o hasta que pueda encontrarse otra explicación de los signos y los síntomas.

Las infecciones genitales recurrentes por VHS pueden prevenirse con el uso diario de aciclovir, valaciclovir o fanciclovir oral, fármacos que se han utilizado para prevenir las recurrencias del herpes oral-facial (labial) y cutáneo (del gladiador). El aciclovir oral e intravenoso también se ha utilizado para prevenir las infecciones recurrentes por VHS en los pacientes inmunodeprimidos. También se ha descrito que el uso de protectores solares es eficaz para prevenir el herpes oral-facial recurrente en los pacientes con antecedentes de enfermedad recurrente inducida por el sol,

- Corey L, Wald A, Patel R, et al: Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* 2004;350:11-20.
- Elbers JM, Eitnum A, Richardson SE, et al: A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: Is there a broader spectrum of disease. *Pediatrics* 2007;119:e399-e407.
- Handsfield HH, Waldo AB, Brown ZA, et al: Neonatal herpes should be a reportable disease. *Sex Transm Dis* 2005;32:521-525.
- O'Riordan DP, Golden C, Aucott SW: Herpes simplex virus infections in preterm infants. *Pediatrics* 2006;118:e1612-e1620.
- Spruance SL, Kriesel JD: Treatment of herpes simplex labialis. *Herpes* 2002; 3:64-69.
- Stanberry LR, Rosenthal SL, Mills L, et al: Longitudinal risk of herpes simplex virus (HSV) type 1, EHSV type 2, and cytomegalovirus infections among young adolescent girls. *Clin Infect Dis* 2004;39:1433-1438.
- Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, et al: Glycoprotein-D-adjunct vaccine to prevent genital herpes. *N Engl J Med* 2002;347:1652-1661.

## Capítulo 250 ■ Virus varicela-zóster

Martin G. Myers, Jane F. Seward  
y Philip S. LaRussa

El virus varicela-zóster (VVZ) causa infecciones primarias, latentes y recurrentes. La infección primaria se manifiesta como varicela y conduce al establecimiento de una infección latente, que dura toda la vida, en las neuronas de los ganglios sensitivos. La reactivación de la infección latente causa el herpes zóster. Aunque con frecuencia es una enfermedad leve de la infancia, la varicela puede causar morbilidad y mortalidad sustanciales en niños por lo demás sanos; provoca un aumento de la morbilidad y la mortalidad en adolescentes, adultos y personas inmunodeprimidas, y predispone a las infecciones graves por estreptococos del grupo A y *Staphylococcus aureus*. La varicela y el zóster pueden tratarse con fármacos antivirales. La infección inicial se puede prevenir mediante inmunización con vacuna de VVZ vivo atenuado y pronto se dispondrá de otra vacuna contra el VVZ para personas mayores, diseñada para potenciar su inmunidad frente al VVZ, con el fin de reducir las tasas de herpes zóster y su complicación principal, la neuralgia dolorosa postherpética.

**ETIOLOGÍA.** El VVZ es un virus herpes humano neurotrópico, semejante en ciertos aspectos al virus del herpes simple, que también es un virus herpes  $\alpha$ . Estos virus tienen cubierta y un genoma de ADN bicatenario que codifica más de 70 proteínas, algunas de las cuales actúan como blancos para la inmunidad celular y humoral.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Antes de la introducción de la vacuna en Estados Unidos en 1995, la varicela era una infección muy contagiosa, que afectaba a casi todos los niños, la mayoría de los cuales pasaba la enfermedad antes de los 15 años de edad, y menos del 5% de los adultos seguía siendo susceptible. Las epidemias anuales de varicela se producían en invierno y primavera y causaban alrededor de 4 millones de casos, 11.000-15.000 hospitalizaciones y 100-150 fallecimientos cada año. La varicela es una enfermedad más grave, con tasas más elevadas de complicaciones y mortalidad entre lactantes, adultos y personas inmunodeprimidas. Dentro de los hogares, la transmisión del VVZ a las personas susceptibles se produce con una frecuencia del 65-86%; el contacto más casual, por ejemplo entre los compañeros de clase, se asocia con tasas de ataque más bajas entre los niños susceptibles. Los pacientes con varicela contagian desde 24-48 horas antes de aparecer el exantema, hasta que las vesículas se transforman en costras, en general 3-7 días después del comienzo del exantema. Los niños susceptibles también pueden adquirir la varicela por contacto íntimo y directo con adultos o con otros niños que tengan herpes zóster.

La morbilidad y mortalidad de la varicela han sufrido una disminución considerable desde la aplicación del programa de vacunación contra la enfermedad. Hacia el año 2000, los casos de varicela habían disminuido un 71-84% en los lugares donde se realizaba una vigilancia activa; en 2003 se produjo una reducción adicional. Hacia 2001, los ingresos por varicela en Estados Unidos habían disminuido un 75% en comparación con las cifras del período 1993-1995 y los fallecimientos habían descendido un 74% o más entre todas las personas de 50 años o menores. El mayor descenso de la morbilidad y mortalidad se produjo entre los niños de 1-4 años de edad (disminución de la mortalidad superior al 92%), seguido por los niños de 5-9 años de edad (disminución de la mortalidad superior al 89%). Sin embargo, las reducciones se produjeron en todos los grupos, incluidos los lactantes menores de 12 meses de edad que reciben protección de la exposición por efectos indirectos de la vacunación. El cambio de la epidemiología de la varicela (en la actualidad los casos se producen sobre todo en niños de los últimos cursos de enseñanza primaria en lugar de en los preescolares) destaca la relevancia de ofrecer la vacuna a todos los niños, adolescentes y adultos susceptibles. La aparición continuada de infecciones en personas vacunadas (varicela de brecha), aunque en su mayoría leves, ha fomentado las discusiones sobre la posible necesidad de una segunda dosis de vacuna en los niños.

El herpes zóster, puesto que se debe a la reactivación del VVZ latente, es poco frecuente en la infancia y su incidencia no varía con las estaciones. El riesgo de que durante su vida las personas con antecedentes de varicela sufran herpes zóster es del 10-15%, y el 75% de los casos ocurre en mayores de 45 años. Pocas veces aparece en niños sanos menores de 10 años de edad, excepto en los lactantes infectados intraútero o durante el primer año de vida; el herpes zóster infantil tiende a ser más leve que la enfermedad de los adultos, y se asocia con menos frecuencia con neuralgia postherpética. Sin embargo, el herpes zóster ocurre más a menudo, en ocasiones varias veces, y puede ser grave en los niños que reciben tratamiento inmunosupresor por neoplasias malignas o por otras enfermedades, y en los infectados por el VIH. Una vacuna contra el VVZ compuesta por virus vivos atenuados y que se encuentra en fase de investigación reduce la frecuencia de herpes zóster y su complicación más frecuente, la neuralgia postherpética, cuando se administra a adultos mayores.

**PATOGENIA.** El VVZ se transmite a través de las secreciones respiratorias y del líquido de las lesiones cutáneas, por vía respiratoria o por contacto directo. La infección primaria (varicela) se debe a la inoculación del virus en la mucosa de las vías respiratorias altas y en el tejido linfático amigdalino. Durante la primera parte del período de incubación (10-21 días), el virus se multiplica en el tejido linfático local, tras lo cual se produce una breve viremia subclínica que disemina el virus al sistema reticuloendotelial. Las lesiones cutáneas diseminadas aparecen durante una segunda fase virémica que dura 3-7 días. Las células mononucleares de sangre periférica transportan el virus infeccioso, lo que genera nuevas tandas de vesículas durante este período virémico. El VVZ también se transporta de vuelta a la mucosa respiratoria alta durante la parte final del período de incubación, lo que permite su diseminación a los contactos susceptibles antes de que aparezca el exantema. Las respuestas inmunitarias del huésped limitan la replicación vírica y facilitan la recuperación del paciente. En niños inmunodeprimidos, el fracaso de las respuestas inmunitarias, en especial de las mediadas por células, conduce a una replicación vírica continuada, que puede dar lugar a una infección diseminada, con las consiguientes complicaciones en los pulmones, el hígado, el encéfalo y otros órganos. El virus se transporta de forma retrógrada a través de los axones sensitivos hasta los ganglios de las raíces dorsales de toda la médula espinal, donde el virus establece una infección latente en las neuronas asociadas con estos axones. La reactivación posterior del virus latente provoca herpes zóster, consistente en un exantema vesiculoso que suele tener una distribución según los dermatomas. Durante el herpes zóster, los ganglios asociados pueden sufrir cambios necróticos. Las lesiones cutáneas de la varicela y el herpes zóster comparten la misma histopatología y en ambas existen partículas infecciosas de VVZ. La varicela desencadena una inmunidad humoral y celular que ofrece una alta protección contra la reinfección sintomática. La supresión de la inmunidad celular contra el VVZ se correlaciona con un mayor riesgo de reactivación del VVZ en forma de herpes zóster.





Figura 250-1. Infección por varicela-zóster. Niña adolescente con lesiones por varicela en varias fases. (De la American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.ª ed. Elk Grove Village, Illinois, American Academy of Pediatrics, 2006, Atlas 14.)

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La varicela es una enfermedad exantemática febril aguda, que era habitual en los niños antes de los programas de vacunación infantil universal. Su gravedad es variable, pero suele tener carácter autolimitado. Se puede asociar con complicaciones graves, entre ellas sobreinfección bacteriana, neumonía, encefalitis, trastornos hemorrágicos, infección congénita e infección perinatal potencialmente mortal. El herpes zóster, poco frecuente en niños, causa síntomas cutáneos localizados, aunque se puede diseminar en los pacientes inmunodeprimidos.

**Varicela.** La enfermedad suele comenzar 14-16 días después de la exposición, aunque el período de incubación puede oscilar entre 10 y 21 días. La varicela subclínica es infrecuente; casi todas las personas susceptibles expuestas presentan un exantema. Pueden existir síntomas prodrómicos, en especial en los niños mayores y en adultos. La fiebre, el malestar, la anorexia, la cefalea y, en ocasiones, el dolor abdominal leve pueden aparecer 24-48 horas antes de comenzar el exantema. La elevación de la temperatura suele ser moderada, por lo general de 37,8 a 39 °C, aunque puede llegar a los 41 °C; la fiebre y otros síntomas sistémicos persisten durante los primeros 2-4 días después del comienzo del exantema.

De modo habitual, las lesiones de la varicela aparecen primero en el cuero cabelludo, la cara o el tronco. El exantema inicial consiste en máculas eritematosas muy pruriginosas, que se convierten en pápulas y después en vesículas llenas de líquido claro, cuyo enturbiamiento y umbilicación comienzan a las 24-48 horas. Mientras que las lesiones iniciales se encuentran en la fase de costras, aparecen otras nuevas en el tronco y después en las extremidades; esta presencia simultánea de lesiones en varias fases de evolución es característica de la varicela (fig. 250-1). La distribución del exantema es predominantemente central o centrípeto, en contraste con la viruela, en la que el exantema es más prominente en la cara y en las porciones distales de las extremidades. También son frecuentes las lesiones ulceradas, que afectan a la mucosa de la orofaringe y a la vagina; en muchos niños aparecen vesículas en los párpados y las conjuntivas, aunque pocas veces se produce afectación corneal y enfermedad ocular grave. El número medio de lesiones de la varicela oscila alrededor de 300, pero los niños sanos pueden presentar desde menos de 10 hasta más de 1.500. En los casos producidos por diseminación doméstica secundaria y en los niños de más edad suele existir un número mayor de lesiones y pueden seguir apareciendo nuevas tandas de lesiones durante más tiempo. El exantema puede ser mucho más extenso en niños con trastornos cutáneos, tales como eczemas o quemaduras solares recientes. La hipo o hiperpigmentación de los sitios donde se asentaban las lesiones persiste durante días o semanas en algunos niños, pero la cicatrización intensa es inusual, a menos que las lesiones se sobreinfecten de forma secundaria.

El **diagnóstico diferencial** de la varicela incluye los exantemas vesiculosos causados por otros microorganismos infecciosos, como el virus del herpes simple, enterovirus, viruela de los simios, rickettsiosis exantemática o *S. aureus*, reacciones a fármacos, dermatitis de contacto y pi-

caduras de insectos. La varicela intensa es la enfermedad que se confundía con más frecuencia con la viruela, antes de la erradicación de esta última. Debido a la preocupación sobre el uso de la viruela como posible amenaza de bioterrorismo, tanto el exantema de la viruela como de su vacuna deben considerarse de nuevo en el diagnóstico diferencial de la varicela grave.

**Varicela en personas vacunadas («varicela de brecha»).** La vacuna tiene una eficacia superior al 95% para prevenir la varicela grave y previene la enfermedad en alrededor del 80% (rango 70-100%) tras la exposición al virus VVZ salvaje. Esto significa que tras una exposición íntima al VVZ, como puede suceder en un contexto domiciliario o de un brote en una escuela o guardería, 1 de cada 5 niños vacunados puede desarrollar una varicela de brecha. La exposición al VVZ también puede provocar una infección asintomática en los niños con inmunización previa. En contraste, la enfermedad de brecha es la varicela que aparece en personas vacunadas más de 42 días antes del comienzo del exantema y se debe al **VVZ de tipo salvaje**. En la época inicial del programa de vacunación contra la varicela, el exantema que aparecía en las primeras 2 semanas tras la vacunación se debía sobre todo a dicho VVZ salvaje, mientras que el que aparece 2-6 semanas después de la vacunación puede estar causado por cepas salvajes o vacunales. A medida que continúa la disminución de la varicela, cada vez serán menos frecuentes los exantemas causados por el VVZ salvaje en el período de 0-42 días tras la vacunación. El exantema de la enfermedad de brecha suele ser atípico y predominantemente maculopapuloso; la presencia de vesículas es menos frecuente y la enfermedad suele tener carácter leve, con menos de 50 lesiones y fiebre escasa o nula. Los casos de brecha son **menos contagiosos** que las infecciones por el tipo salvaje en el entorno domiciliario. Los casos de brecha típicos (menos de 50 lesiones) presentan un 33% de contagiosidad en comparación con los casos no vacunados, mientras que los casos de brecha con 50 lesiones o más son igual de contagiosos que los casos debidos al virus salvaje. Por tanto, los niños con enfermedad de brecha deben considerarse potencialmente contagiosos y no deben acudir al colegio hasta que las lesiones hayan alcanzado la fase de costras o, si no existen vesículas, hasta que dejen de aparecer nuevas lesiones. Se ha documentado transmisión desde casos de brecha en el hogar, la guardería y el colegio.

**Varicela progresiva.** La varicela progresiva, con afectación visceral, coagulopatía, hemorragia grave y desarrollo continuo de nuevas lesiones vesiculosas es una complicación temible de la infección primaria por VVZ. Esta forma grave puede estar precedida por dolor abdominal intenso (que puede reflejar la afectación de los ganglios linfáticos mesentéricos o del hígado) y aparición de vesículas hemorrágicas en adolescentes y adultos por lo demás sanos, niños inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y recién nacidos. Aunque es infrecuente en niños sanos, el riesgo de varicela progresiva es más elevado en niños con déficit congénito de la inmunidad celular y en los que sufren neoplasias malignas, sobre todo si han recibido quimioterapia durante el período de incubación y el número absoluto de linfocitos es <500 células/mm<sup>3</sup>. La tasa de mortalidad de los niños que adquirieron la varicela durante el tratamiento de una neoplasia maligna y que no recibieron fármacos antivirales fue del 7% y todas las muertes relacionadas con la varicela ocurrieron dentro de los 3 días siguientes al diagnóstico de **neumonía varicelosa**. Los niños que adquieren la enfermedad tras un trasplante de órgano también presentan riesgo de infección progresiva por VVZ. En pacientes pediátricos que están recibiendo dosis bajas de corticoides sistémicos a largo plazo no parece que aumente el riesgo de varicela grave, pero la varicela progresiva ocurre en pacientes tratados con dosis altas de corticoides y también se ha descrito en los que reciben tratamiento con corticoides inhalatorios, así como en pacientes asmáticos que toman ciclos cortos múltiples de corticoterapia sistémica. Se han descrito signos clínicos inusuales de varicela, entre ellos un aspecto hiperqueratósico peculiar de las lesiones y la formación continuada de nuevas lesiones durante semanas o meses en niños **infectados por el VIH**. La vacunación de niños infectados por el VIH que tienen un recuento de CD4 mayor al 15%, así como la de niños con leucemia y tumores de órganos sólidos y que se encuentran estables con quimioterapia de mantenimiento, ha reducido este problema. Desde la instauración del programa de vacunación universal, los niños inmunodeprimidos tienen menos probabilidades de exposición a la varicela.

**Varicela neonatal.** La mortalidad de los recién nacidos es especialmente alta cuando las embarazadas susceptibles contraen la vari-

cela cerca del momento del parto. Los lactantes cuyas madres desarrollan la varicela desde 5 días antes del parto hasta 2 días después del mismo tienen un riesgo elevado de sufrir una varicela grave. El lactante adquiere la infección por vía transplacentaria como resultado de la viremia materna, que puede producirse hasta 48 horas antes del exantema materno. En función de cuándo cruce el virus la placenta, el exantema del lactante puede aparecer hacia el final de la 1.ª semana hasta el comienzo de la 2.ª semana de vida. Dado que la madre aún no ha desarrollado una respuesta significativa de anticuerpos, el lactante recibe una dosis amplia de virus sin el efecto moderador de los anticuerpos anti-VVZ maternos. Si la madre desarrolla la varicela más de 5 días antes del parto, seguirá pasando los virus al niño cuyo parto es inminente, pero la infección se atenúa debido a la transmisión de anticuerpos maternos a través de la placenta. Este efecto moderador de los anticuerpos maternos se produce si el parto tiene lugar después de las 30 semanas de gestación, cuando la inmunoglobulina G (IgG) materna puede atravesar la placenta. Las recomendaciones para la administración de inmunoglobulina anti varicela-zóster (IGVZ) reflejan las diferencias en el riesgo de los lactantes expuestos. Los recién nacidos cuyas madres sufren varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto deben recibir un vial. Aunque la varicela neonatal puede ocurrir en alrededor de la mitad de esos lactantes, a pesar de la IGVZ, suele ser leve. Todos los lactantes prematuros nacidos antes de las 28 semanas de gestación de madres con varicela activa en el momento del parto (aunque el exantema materno lleve presente más de 1 semana), deben recibir IGVZ. Puesto que la varicela adquirida durante el período perinatal puede poner en peligro la vida del lactante, éste debe tratarse con aciclovir (10 mg/kg cada 8 h i.v.) cuando aparezcan las lesiones. La varicela neonatal también puede seguir a la exposición posparto de un lactante nacido de una mujer susceptible al VVZ, aunque la frecuencia de complicaciones disminuye con rapidez en las semanas posteriores al nacimiento. Los lactantes con varicela adquirida en la comunidad que desarrollan formas graves de la enfermedad, en especial aquellos con complicaciones como neumonía, hepatitis o encefalitis, también deben recibir aciclovir intravenoso (10 mg/kg cada 8 h i.v.).

**Síndrome de varicela congénita.** Cuando las embarazadas contraen varicela al principio de la gestación, los expertos estiman que se infectan alrededor del 25% de los fetos, aunque, por fortuna, la enfermedad clínica en el lactante es infrecuente: hasta el 2% de los fetos cuyas madres tuvieron varicela durante las 20 primeras semanas de gestación puede presentar embriopatía por VVZ. El período de mayor riesgo para el feto se correlaciona con la fase de la gestación durante la que se producen el desarrollo y la innervación de las yemas de los miembros y la maduración de los ojos. Cuando la infección se produce entre las 6 y las 12 semanas de gestación parece que se produce una interrupción máxima del desarrollo de los miembros; los fetos infectados entre las semanas 16 y 20 pueden sufrir afectación ocular y encefálica. Además, el daño vírico de las fibras simpáticas en las secciones cervical y lumbosacra de la médula puede conducir a efectos divergentes, como el síndrome de Horner y la disfunción de los esfínteres uretral o anal. La mayoría de los estigmas se puede atribuir al daño que el virus induce sobre el sistema nervioso, aunque no se conoce con exactitud la razón por la cual ciertas regiones del cuerpo se ven afectadas preferentemente por la infección fetal. Los estigmas se encuentran sobre todo en la piel, las extremidades, los ojos y el cerebro (tabla 250-1). La lesión cutánea característica se ha denominado «cicatriz», que tiene forma en zigzag con distribución dermatómica. A menudo se asocia con atrofia de la extremidad afectada. La cicatriz característica puede representar el residuo cutáneo de la infección por VVZ de los nervios sensitivos, análoga al herpes zóster. El virus puede seleccionar tejidos en fase de desarrollo rápido, como las yemas de los miembros. Esto puede originar acortamiento y malformación de una o más extremidades (fig. 250-2). El resto del torso puede tener un aspecto por completo normal. Como alternativa, es posible que no existan anomalías cutáneas ni en los miembros, pero el lactante puede presentar cataratas o incluso aplasia extensa de todo el encéfalo. En ocasiones se aprecian calcificaciones dentro de una cabeza microcefálica (fig. 250-3). El estudio histológico del cerebro demuestra la presencia de lesiones cerebrales necrotantes que afectan a las leptomeninges, la corteza y la sustancia blanca adyacente.

TABLA 250-1. Estigmas de la fetopatía por virus de varicela-zóster

|   |
|---|
| <b>LESIÓN DE LOS NERVIOS SENSITIVOS</b>                     |
| Lesiones cutáneas cicatrizales                              |
| Hipopigmentación  |
| <b>LESIÓN DEL TALLO ÓPTICO Y LA VESÍCULA DEL CRISTALINO</b> |
| Microftalmia  |
| Cataratas   |
| Coriorretinitis   |
| Atrofia óptica  |
| <b>LESIÓN DEL CEREBROENCEFALITIS</b>                        |
| Microcefalia  |
| Hidrocefalia  |
| Calcificaciones   |
| Aplasia encefálica  |
| <b>LESIÓN DE LA MÉDULA CERVICAL O LUMBOSACRA</b>            |
| Hipoplasia de una extremidad                                |
| Defectos motores y sensitivos                               |
| Ausencia de reflejos tendinosos profundos                   |
| Anisocoria  |
| Síndrome de Horner  |
| Disfunción de los esfínteres anal y/o vesical               |

Muchos lactantes con manifestaciones graves del síndrome de varicela congénita (atrofia y cicatrización de un miembro) presentan deficiencias neurológicas considerables, mientras que otros con sólo estigmas aislados, asequibles al tratamiento, tienen un desarrollo normal a lo largo de la infancia. Los lactantes con varicela neonatal que reciben tratamiento antiviral precoz tienen un pronóstico excelente.

El diagnóstico de fetopatía por VVZ se basa sobre todo en la historia de varicela durante la gestación junto con la presencia de estigmas en el feto. El virus no se puede cultivar en el recién nacido afectado, pero es posible detectar ADN vírico en muestras de tejido mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Algunos lactantes presentan anticuerpos IgM específicos contra el VVZ en la sangre del cordón umbilical, aunque estos títulos descienden con rapidez después del



Figura 250-2. Recién nacido con síndrome de varicela congénita. Se aprecian malformaciones graves en ambas extremidades inferiores y cicatrices en la zona izquierda del abdomen.

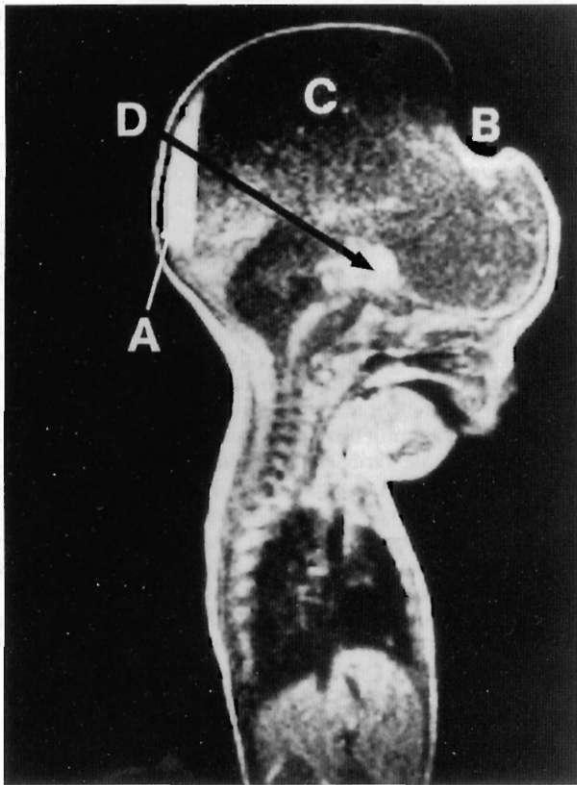


Figura 250-3. Imagen de resonancia magnética de un recién nacido con encefalitis secundaria a síndrome de varicela congénita. La infección intrauterina ocurrió unos 3 meses antes del parto, momento en el que existía necrosis extensa de los hemisferios cerebrales. La imagen de la cabeza del recién nacido se tomó en posición de decúbito supino; por tanto existe una interfase líquido/líquido en el occipucio (porción declive) (A). Se aprecian hidrocefalia (C) y calcificaciones en los ganglios basales (D); se observa un artefacto craneal (B) causado por una aguja en una vena del cuero cabelludo.

parto y puede que sean positivos de forma inespecífica. La toma de muestras de las vellosidades eorionicas y de la sangre fetal para la detección de anticuerpos, virus o ADN vírico se ha usado en un intento de diagnosticar la infección fetal y la embriopatía. No se ha definido la utilidad de estas pruebas para el cuidado del niño y asesoramiento familiar. Puesto que esas pruebas no pueden distinguir entre infección y enfermedad, su utilidad principal radica en el efecto tranquilizador que proporcionan cuando son negativas. Un título persistentemente positivo de IgG anti-VVZ después de las 12-18 meses de edad es un indicador fiable de infección prenatal en los niños asintomáticos, al igual que el desarrollo de zoster en el primer año de vida sin evidencias de infección posnatal.

Aunque la IGZV se suele administrar a las embarazadas susceptibles expuestas a la varicela, no se sabe con certeza si esa medida modifica la infección en el feto. De modo similar, se puede administrar aciclovir a la embarazada con varicela grave. Un registro prospectivo del uso de aciclovir en el primer trimestre ha demostrado que la aparición de defectos congénitos es semejante a la observada en la población general. Sin embargo, el tamaño del registro es demasiado pequeño ( $n = 756$ ) para concluir que el aciclovir es seguro en las mujeres embarazadas y sus fetos. El aciclovir sólo debería considerarse cuando el beneficio para la madre supere al riesgo potencial para el feto. La eficacia del tratamiento con este fármaco en las mujeres embarazadas para prevenir o modificar la gravedad de la varicela congénita no se conoce. Por último, dado que el daño causado por la infección fetal por VVZ no progresa después del parto, no está indicado el tratamiento antiviral de los lactantes con síndrome de varicela congénita.

**Herpes zoster.** El herpes zoster se manifiesta en forma de lesiones vesiculosas que se agrupan dentro de uno o, con menos frecuencia, dos



Figura 250-4. Herpes zoster que afecta al dermatoma lumbar. (De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R [editores]: *Principles y Practice of infectious Diseases*, 6.ª ed, vol 2. Filadelfia, Elsevier, 2005, pág. 1783.)

dermatomas adyacentes (fig. 250-4). En los ancianos, el herpes zóster suele comenzar con dolor urente y con agrupaciones de lesiones cutáneas en un patrón dermatómico. Casi la mitad de los ancianos con herpes zóster desarrolla complicaciones; la más frecuente de ellas es la neuralgia postherpética, un trastorno doloroso que afecta a los nervios a pesar de la resolución de las lesiones cutáneas herpéticas. A diferencia del zóster de los adultos, el de los niños pocas veces se asocia con dolor localizado, hiperestesia, prurito o febrícula. En los niños, el exantema es leve, y aparecen lesiones nuevas durante pocos días; los síntomas de neuritis aguda son mínimos y se suele observar la resolución completa en 1-2 semanas. En contraste con los adultos, la neuralgia postherpética es muy inusual en niños. Alrededor del 4% de los pacientes sufre un segundo episodio de herpes zóster; pocas veces ocurren 3 o más episodios. La mielitis transversa con parálisis transitoria representa una complicación poco frecuente del herpes zóster. Se ha descrito un aumento del riesgo de herpes zóster en etapas iniciales de la infancia, entre los niños que pasaron la varicela durante el primer año de vida y en aquellos cuyas madres sufrieron la enfermedad en el tercer trimestre de gestación (fig. 250-5).

Los niños inmunodeprimidos pueden sufrir un cuadro de herpes zóster más grave, similar al de los adultos, incluyendo neuralgia postherpética. Estos pacientes también pueden presentar una enfermedad cutánea diseminada similar a la varicela, así como diseminación visceral con neumonía, hepatitis, encefalitis y coagulación intravascular diseminada.

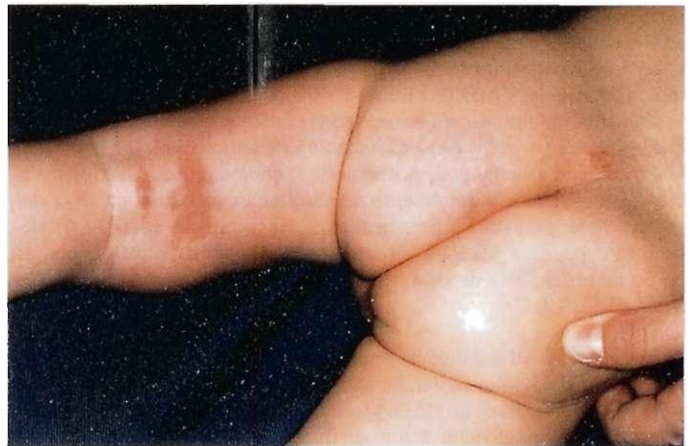


Figura 250-5. Conjuntos de vesículas agrupadas sobre unas bases eritematosas en el sacro y la fosa poplítea, correspondientes al dermatoma SI izquierdo, en un niño de 7 meses que tuvo varicela a las 3 semanas, después de exponerse a su hermana infectada. (De Kurlan JG, Connelly BL, Lucky AW: Herpes zoster in the first year of life following postnatal exposure to varicella-zoster virus. *Arch Dermatol* 2004;140:1268-1272.)

Los niños con inmunodepresión grave, en especial aquellos con infección por VIH, pueden sufrir una enfermedad cutánea inusual, crónica o recidivante, retinitis o afectación del sistema nervioso central (SNC) sin exantema. La existencia de un riesgo menor de herpes zóster en los niños vacunados con leucemia comparados con los que han tenido la varicela sugiere que el virus de la vacuna se reactiva con menos frecuencia que el VVZ de tipo salvaje. El riesgo de herpes zóster en los niños sanos vacunados puede ser menor que el de los niños que tuvieron la varicela de tipo salvaje, aunque se necesitarán muchos más años para determinar si esto es así.

**DIAGNOSTICO.** Los exámenes de laboratorio no se han considerado necesarios para el diagnóstico ni el tratamiento de los niños sanos con varicela o herpes zóster. Sin embargo, conforme la incidencia de la enfermedad disminuya hasta niveles bajos será necesario confirmar en el laboratorio todos los casos de varicela. La naturaleza atípica de la varicela de brecha, en la que existe una mayor proporción de exantemas papulosos en lugar de vesiculosos, plantea dificultades diagnósticas. Además, los casos graves de varicela pueden requerir la confirmación virológica para distinguirlos de las infecciones por el virus de la viruela.

La leucopenia es típica durante las 72 primeras horas, seguida por una linfocitosis relativa y absoluta. Los resultados de las pruebas de función hepática también suelen (75%) aumentar ligeramente. Los pacientes con complicaciones neurológicas de la varicela o con herpes zóster no complicado presentan pleocitosis linfocítica leve y un aumento entre ligero y moderado de la concentración de proteínas en el líquido cefalorraquídeo; la cifra de glucosa suele ser normal.

La varicela inusual o muy grave en personas por lo demás inmunocompetentes se debe distinguir de la viruela, que puede ocurrir tras la liberación voluntaria de virus de la viruela (v. cap. 711). Cualquier caso sospechoso de viruela debe comunicarse de inmediato a las autoridades sanitarias locales y estatales. En la página de Internet de los CDC ([www.cdc.gov/nip/](http://www.cdc.gov/nip/)) se dispone de un protocolo para evaluar la posibilidad de viruela en pacientes con enfermedad exantemática vesiculosa-pustulosa aguda.

Con frecuencia es importante lograr el diagnóstico de laboratorio rápido del VVZ en los pacientes de alto riesgo, y a veces también tiene relevancia para controlar la infección. La confirmación de la varicela (o del virus del herpes simple) se puede obtener en la mayoría de los laboratorios de hospitales de referencia y en todos los laboratorios sanitarios estatales. El VVZ se puede identificar con rapidez mediante análisis de fluorescencia directa y con la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Aunque es posible detectar células gigantes multinucleadas mediante tinciones inespecíficas (preparación de Tzanck), estas pruebas tienen poca sensibilidad y no diferencian entre VVZ y VHS. El virus infeccioso puede recuperarse mediante cultivos tisulares; los análisis en viales tipo shell han disminuido el tiempo necesario para el cultivo, desde 7-10 días hasta 3-4 días. Los anticuerpos IgG contra el VVZ pueden detectarse con varios procedimientos y un aumento de 4 veces en su título también confirma la infección aguda. Asimismo, la determinación de IgG frente a VVZ puede ser útil para determinar la situación inmunitaria de las personas con antecedentes desconocidos o dudosos de varicela. La determinación de anticuerpos IgM contra el VVZ no tiene utilidad para el diagnóstico clínico, puesto que los métodos disponibles comercialmente no son fiables y la cinética de la respuesta IgM no está bien definida. Se dispone de análisis fiables de IgM específica del VVZ en algunos laboratorios de referencia, así como de un análisis de captura de IgM en el laboratorio nacional de VVZ de los CDC.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento antiviral modifica el curso tanto de la varicela como del herpes zóster. La resistencia a los fármacos antivirales es infrecuente, pero ha ocurrido en niños con infección por VIH que habían recibido tratamiento con aciclovir durante períodos prolongados de tiempo. El foscarnet es el único fármaco disponible en la actualidad para tratar las infecciones por VVZ resistentes al aciclovir.

**Varicela.** El único fármaco antiviral disponible en forma líquida y aprobado para uso pediátrico es el aciclovir. Dado su perfil de seguridad y su eficacia demostrada en el tratamiento de la varicela se puede aceptar su uso en todos los niños, adolescentes y adultos con varicela.

Sin embargo, la Asociación Americana de Pediatría no lo recomienda de forma sistemática para tratar la varicela no complicada en niños por lo demás sanos, debido al beneficio mínimo, el coste del fármaco y el riesgo bajo de complicaciones de la varicela. El aciclovir oral (20 mg/kg/dosis; máximo: 800 mg/dosis), en 4 dosis al día durante 5 días, se debe emplear para tratar la varicela no complicada en personas no embarazadas, mayores de 13 años de edad y en niños mayores de 12 meses de edad que sufran trastornos crónicos cutáneos o pulmonares, en los que están recibiendo corticoides a corto plazo, intermitentes o en forma de aerosol, en los tratados con salicilatos a largo plazo y posiblemente en los casos secundarios ocurridos entre los contactos domésticos. Para aumentar su eficacia, el tratamiento se debe iniciar lo antes posible, preferiblemente dentro de las 24 horas siguientes al comienzo del exantema, ya que su beneficio clínico es dudoso si se retrasa más de 72 horas desde la aparición del mismo. La administración de aciclovir no interfiere en la inducción de inmunidad frente al VVZ. El tratamiento intravenoso está indicado en caso de enfermedad grave y de varicela en pacientes inmunodeprimidos (incluso después de 72 horas de evolución del exantema). El aciclovir se ha usado para tratar la varicela en mujeres embarazadas, aunque no se ha demostrado su seguridad para el feto. Algunos expertos recomiendan el uso de fanciclovir y de valaciclovir en niños mayores que puedan ingerir comprimidos. Aunque estos fármacos no tienen unas indicaciones específicas autorizadas por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) para el tratamiento de la varicela, son muy activos contra el VVZ por el mismo mecanismo que el aciclovir y se absorben mejor por vía oral que éste.

Cualquier paciente con signos de infección diseminada por VVZ, como neumonía, hepatitis grave, trombocitopenia o encefalitis, debe recibir tratamiento de inmediato. La administración de aciclovir intravenoso (500 mg/m<sup>2</sup> cada 8 h i.v.) dentro de las 72 horas siguientes a la aparición de los síntomas iniciales disminuye la probabilidad de varicela progresiva y de diseminación visceral en los pacientes de alto riesgo. El tratamiento se continúa durante 7 días o hasta que no hayan aparecido lesiones nuevas durante 48 horas. No es aconsejable retrasar el tratamiento antiviral hasta que se demuestre con claridad la aparición prolongada de lesiones nuevas, puesto que la diseminación visceral ocurre durante el mismo período de tiempo.

**Herpes zóster.** Los fármacos antivirales son eficaces para tratar el herpes zóster. En los adultos sanos, el aciclovir (800 mg 5 veces al día v.o. durante 5 días), el fanciclovir (500 mg cada 8 h v.o. durante 7 días) y el valaciclovir (1.000 mg cada 8 h v.o. durante 7 días) reducen la duración de la enfermedad y el riesgo de neuralgia postherpética; la administración simultánea de corticoides mejora la calidad de vida en los ancianos. En los niños por lo demás sanos, el herpes zóster es una enfermedad menos grave y pocas veces se produce una neuralgia postherpética. Por tanto, no siempre es necesario administrar un fármaco antiviral al niño con herpes zóster no complicado, aunque algunos expertos aconsejan el aciclovir oral (20 mg/kg/dosis; máximo 800 mg/dosis) para acortar la duración de la enfermedad. No se recomienda administrar corticoides para tratar el herpes zóster en niños por lo demás sanos.

En contraste, el herpes zóster en niños inmunodeprimidos puede ser grave y la enfermedad diseminada puede resultar mortal. Los pacientes con riesgo alto de enfermedad diseminada deben recibir aciclovir (500 mg/m<sup>2</sup> o 10 mg/kg cada 8 h i.v.). El aciclovir, fanciclovir o valaciclovir oral son una opción para los pacientes inmunodeprimidos con herpes zóster no complicado y considerados de riesgo bajo de diseminación visceral.

**COMPLICACIONES.** Las complicaciones de la infección por VVZ durante la varicela o la reactivación de la infección son más frecuentes en los pacientes inmunodeprimidos. En el niño por lo demás sano, la hepatitis por varicela leve es relativamente frecuente, pero pocas veces causa síntomas clínicos. Se produce trombocitopenia leve en el 1-2% de los niños con varicela y se puede asociar con petequias transitorias. La púrpura, las vesículas hemorrágicas, la hematuria y la hemorragia digestiva son complicaciones poco comunes, que pueden tener consecuencias graves. En 1 de cada 4.000 casos se produce **ataxia cerebelosa**. Otras complicaciones de la varicela, algunas de ellas infrecuentes, son: encefalitis, neumonía, nefritis, síndrome nefrótico,



síndrome hemolítico-urémico, artritis, miocarditis, pericarditis, pancreatitis y orquitis.

**Infecciones bacterianas.** Las infecciones bacterianas secundarias de la piel, por lo general por *Streptococcus* del grupo A y *S. aureus*, pueden ocurrir hasta en el 5% de los niños con varicela. Varían desde el impétigo superficial hasta la celulitis, la linfadenitis y los abscesos subcutáneos. El eritema en la base de una vesícula nueva representa una manifestación precoz de infección bacteriana secundaria. La reaparición de la fiebre 3-4 días después del exantema inicial también puede anunciar una infección bacteriana secundaria. La varicela es un factor de riesgo bien descrito para las infecciones invasivas graves por estreptococos del grupo A, que pueden culminar en el fallecimiento. Las infecciones más invasivas, como varicela gangrenosa, sepsis bacteriana, neumonía, artritis, osteomielitis, celulitis y fascitis necrosante, causan gran parte de la morbilidad y la mortalidad de la varicela en niños por lo demás sanos. Las enfermedades mediadas por toxinas bacterianas (p. ej., el síndrome de shock tóxico) también pueden complicar la varicela. El uso de la vacuna contra la varicela se ha asociado a una disminución sustancial de las invasiones bacterianas invasivas relacionadas con dicha enfermedad.

**Encefalitis y ataxia cerebelosa.** La encefalitis (1/50.000 casos de varicela) y la ataxia cerebelosa aguda (1/4.000 casos de varicela) son complicaciones neurológicas de la varicela bien descritas; la morbilidad por complicaciones del sistema nervioso central es más elevada entre los pacientes menores de 5 años de edad o mayores de 20. La meningoencefalitis se caracteriza por rigidez de nuca, alteración de la conciencia y convulsiones. Los pacientes con ataxia cerebelosa exhiben aparición gradual de trastornos de la marcha, nistagmo y disartria. Los síntomas neurológicos suelen comenzar 2-6 días después del inicio del exantema, pero pueden ocurrir durante el período de incubación o después de la resolución del mismo. La recuperación clínica suele ser rápida, en 24-72 horas y por lo general completa. Aunque la encefalitis hemorrágica grave, análoga a la causada por el virus del herpes simple, constituye una complicación muy infrecuente en niños con varicela, las consecuencias son similares a las de la encefalitis herpética. El síndrome de Reye, con encefalopatía y disfunción hepática, relacionado con la varicela, se ha convertido en poco común desde que no se emplean salicilatos como antipiréticos (v. cap. 358).

**Neumonía.** La neumonía varicelosa es una complicación grave que causa gran parte del aumento de morbilidad y mortalidad en los adultos y otras poblaciones de alto riesgo, aunque la neumonía también puede complicar la varicela en niños pequeños. Los síntomas respiratorios, que pueden incluir los, disnea, cianosis, dolor torácico pleurítico y hemoptisis, suelen comenzar 1-6 días después del exantema. El tabaco se ha descrito como un factor de riesgo para la neumonía grave que complica la varicela. La frecuencia de neumonía varicelosa puede ser mayor en las parturientas y conducir a un parto prematuro.

**PRONÓSTICO.** La varicela primaria tiene una tasa de mortalidad de 2-3 por 100.000 casos, y las cifras más bajas corresponden a los niños de 1-9 años (alrededor de 1 muerte por cada 100.000 casos). En comparación con esos grupos, los lactantes presentan un riesgo de muerte 4 veces mayor, que se convierte en 25 veces mayor entre los adultos. En Estados Unidos ocurrían aproximadamente 100 muertes anuales por varicela antes de la introducción de la vacuna; las complicaciones más frecuentes entre estos pacientes eran la neumonía, las complicaciones del SNC, las infecciones secundarias y los trastornos hemorrágicos. La mortalidad de la infección primaria no tratada en niños inmunodeprimidos es del 7-14%, y se puede aproximar al 50% entre los adultos no tratados con neumonía.

La neuritis por herpes zóster se debe controlar con analgésicos adecuados. La neuralgia postherpética puede constituir un problema grave en los adultos, y a veces persiste durante meses, lo que requiere consultar con un especialista en el tratamiento del dolor.

**PREVENCIÓN.** Es difícil prevenir la transmisión del VVZ, dada la posibilidad de contagio durante 24-48 horas antes de que aparezca el exantema. Son esenciales las prácticas de control de la infección, entre ellas el cuidado de los pacientes infectados en habitaciones aisladas, con sistemas de filtración de aire. En todos los trabajadores sanitarios se debe documentar la vacunación o la inmunidad contra el VVZ. Los trabaja-

dores sanitarios susceptibles con exposición íntima al VVZ no se deben encargar de la atención de pacientes de alto riesgo durante el período de incubación.

**Vacuna.** La varicela es una enfermedad que se puede prevenir mediante vacunación. Se dispone de una vacuna monovalente de virus vivos contra la varicela y también de una vacuna combinada con la del sarampión, parotiditis y rubéola (SPRV). La administración de la vacuna de la varicela en las primeras 4 semanas tras la aplicación de la vacuna SPRV se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad de brecha, por lo que se recomienda que las vacunas se administren de forma simultánea en sitios distintos o separadas al menos por 4 semanas. La administración simultánea de las vacunas también se puede realizar utilizando la vacuna SPR.

Se recomienda la administración sistemática de vacuna de la varicela a los niños de 12-18 meses y a los 4-6 años de edad. En niños y adolescentes que recibieron sólo una dosis se recomienda una segunda dosis para completar la vacunación. Los niños, los adolescentes y los adultos sin evidencias de inmunidad requieren dos dosis, separadas por un intervalo mínimo de cuatro semanas. La enfermedad de brecha también puede ser más frecuente en los niños vacunados antes de los 15 meses de edad.

La vacuna de la varicela está contraindicada en niños con defectos de la inmunidad celular, aunque se puede administrar a niños con leucemia linfoblástica aguda que se encuentren en remisión y cumplan los criterios de inclusión en un protocolo de investigación; la vacunación también puede considerarse en niños infectados por el VIH con un recuento de células CD4 superior al 15%. En ambos grupos de pacientes se emplean dos dosis de vacuna, separadas por tres meses. Las directrices específicas para vacunar a estos niños deberían revisarse antes de la vacunación. Los niños con inmunodeficiencias humorales aisladas pueden recibir la vacuna contra el VVZ.

El virus de la vacuna establece una infección latente; sin embargo, el riesgo de herpes zóster subsiguiente es menor después de la vacuna que tras la infección por VVZ natural entre los niños inmunodeprimidos. Los datos posteriores a la aprobación también sugieren la misma tendencia entre los vacunados sanos.

En 2006 se autorizó una nueva formulación de la vacuna contra el VVZ para utilizarla como inmunización única en las personas mayores de 60 años, con el fin de prevenir la reactivación del herpes zóster y de disminuir la frecuencia de la neuralgia postherpética. No está indicada para el tratamiento de esta última afección.

**Profilaxis postexposición.** La administración de la vacuna a niños sanos en los primeros 3-5 días tras la exposición (es preferible que sea lo antes posible) es eficaz para prevenir o modificar la varicela, sobre todo en el contexto domiciliario, donde es muy probable que la exposición cause la infección. En la actualidad, la vacuna contra la varicela se recomienda para el uso postexposición y para el control de los brotes. La administración de aciclovir oral al final del período de incubación puede modificar la varicela posterior en los niños sanos, aunque su uso de este modo no se recomienda hasta que pueda evaluarse aún más.

La profilaxis postexposición con títulos altos de inmunoglobulina anti varicela-zóster (IGVZ) se recomienda en niños inmunodeprimidos, mujeres embarazadas y recién nacidos expuestos a la varicela materna. La IGVZ humana la distribuye FFF Enterprises, California, para su administración intramuscular en las primeras 96 horas tras la exposición. La dosis recomendada es de 1 vial (125 unidades) por cada 10 kg de peso (máximo: 625 unidades), por vía intramuscular lo antes posible, pero siempre dentro de las 96 horas siguientes a la exposición.

Aunque las preparaciones autorizadas de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) de donantes múltiples contienen anticuerpos antivari-cela, el título varía según el lote. La dosis recomendada de IGIV para la profilaxis postexposición es de 400 mg/kg, administrados una sola vez en las primeras 96 horas tras la exposición. Es de esperar que los pacientes inmunodeprimidos que hayan recibido IGIV en altas dosis (100-400 mg/kg) por otras indicaciones en las 2-3 semanas previas a la exposición al VVZ tengan anticuerpos séricos contra el VVZ.

Los recién nacidos cuyas madres presenten varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto deben recibir un vial de IGVZ. La IGVZ también está indicada en las mujeres embarazadas, los lactantes prematuros nacidos antes de 28 semanas de gestación (<1.000 g) que estuvieron ex-

puestos a la varicela y los lactantes prematuros nacidos después de 28 semanas de gestación que estuvieron expuestos a la varicela y cuyas madres no mostraban signos de inmunidad contra la varicela. Si es posible, los adultos deberían someterse a análisis de los anticuerpos IgG anti-VVZ antes de la administración de la IGVZ, pues muchos adultos sin antecedentes clínicos de varicela son inmunes. La profilaxis con IGVZ puede mejorar la enfermedad, pero no elimina la posibilidad de que se produzca una enfermedad progresiva ni asegura que la varicela no se transmita a los contactos íntimos susceptibles; los pacientes deben vigilarse y tratarse con aciclovir, si es necesario, una vez que se desarrollen lesiones.

El contacto íntimo entre un paciente de alto riesgo susceptible y una persona con herpes zóster también representa una indicación para la profilaxis con IGVZ. La administración de anticuerpos pasivos o el tratamiento no reducen el riesgo de herpes zóster y no alteran el curso clínico de la varicela ni del herpes zóster cuando se administran después de comenzar los síntomas.

- Arvin AM: Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361-368.
- Centers for Disease Control and Prevention: Varicella-related deaths among adults—United States, 1997. *MMWR* 1997;46:409-412.
- Centers for Disease Control and Prevention: A new product (VarIZIG™) for postexposure prophylaxis of varicella available under an investigational new drug application expanded access protocol. *MMWR* 2006;55:1-2.
- Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al: Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007;356:1121-1129.
- Choo PW, Donahue JG, Manson JE, et al: The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995;172:706-712.
- Enders G, Miller E, Craddock-Watson J, et al: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy. Prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548-1551.
- Feder HM Jr, Hoss DM: Herpes zoster in otherwise healthy children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:451-457.
- Gershon AA, LaRussa P: Varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:248-249.
- Gershon AA, Mervish N, LaRussa P, et al: Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997;176:1496-1500.
- Guess HA, Broughton DD, Melton LJ II, et al: Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986;78:723-727.
- Harris D, Redhead J: Should acyclovir be prescribed for immunocompetent children presenting with chickenpox? *Arch Dis Child* 2005;90:648-650.
- Heininger U, Seward JF: Varicella. *Lancet* 2006;368:1365-1376.
- Koran G: Congenital varicella syndrome in the third trimester. *Lancet* 2005;366:1591-1592.
- Kurlan JG, Connelly BL, Lucky AW: Herpes zoster in the first year of life following postnatal exposure to varicella-zoster virus. *Arch Dermatol* 2004;140:1268-1272.
- Kustermann A, Zoppini C, Tassiss B, et al: Prenatal diagnosis of congenital varicella infection. *Prenat Diagn* 1996;16:71-74.
- The Medical Letter: VarIZIG for prophylaxis after exposure to varicella. *Med Lett* 2006;48:69-70.
- Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, et al: Varicella mortality: Trends before vaccine licensure in the United States 1970-1994. *J Infect Dis* 2000;182:383-390.
- Mullooly JP, Maher JE, Drew L, et al: Evaluation of the impact of an HMO's varicella vaccination program on incidence of varicella. *Vaccine* 2004;22:1480-1485.
- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-2284.
- Patel RA, Binns HJ, Shulman ST: Reduction in pediatric hospitalizations for varicella-related invasive group A streptococcal infections in the varicella vaccine era. *J Pediatr* 2004;144:68-74.
- Peterson CL, Mascola L, Chao SM, et al: Children hospitalized for varicella. A pre vaccine review. *J Pediatr* 1996;129:529-536.
- Seward JF, Watson BM, Peterson CL, et al: Varicella disease after the introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA* 2002;287:606-611.
- Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA, et al: Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA* 2004;291:851-855.
- Watson BM, Piercy SA, Plotkin SA, et al: Modified chickenpox in children immunized with the Oka/Merck varicella vaccine. *Pediatrics* 1993;91:17-22.

Zerboni L, Nader S, Aoki K, et al: Analysis of the persistence of humoral and cellular immunity in children and adults immunized with varicella vaccine. *J Infect Dis* 1998;177:1701-1704.

## Capítulo 251 ■ Virus de Epstein-Barr

### Hal B. Jenson

La mononucleosis infecciosa es el síndrome clínico mejor conocido de los causados por el virus de Epstein-Barr (VEB). Se caracteriza por síntomas somáticos sistémicos, sobre todo cansancio, malestar general, fiebre, faringitis y linfadenopatía generalizada. Descrita en un principio como fiebre glandular, su nombre actual procede de la linfocitosis mononuclear, con linfocitos de aspecto atípico, que acompaña la enfermedad. Otras infecciones pueden causar cuadros similares a los de este síndrome.

**ETIOLOGÍA.** El VEB, un miembro de los virus herpes y, provoca más del 90% de los casos de mononucleosis infecciosa. Se han caracterizado dos tipos distintos de VEB, el tipo 1 y el tipo 2 (también denominados tipos A y B), que tienen una homología de secuencia del 70-85%. El tipo 1 es más prevalente en todo el mundo que el tipo 2, aunque el tipo 2 es más común en África que en Estados Unidos y en Europa. Ambos tipos provocan una infección latente persistente durante toda la vida. Se han documentado infecciones duales con ambos tipos en personas inmunodeprimidas. El VEB-1 provoca la transformación del crecimiento in vitro de los linfocitos B con más eficacia que el VEB-2, pero no se han identificado manifestaciones patológicas ni diferencias clínicas específicas de cada tipo. Mediante análisis de rastreo heterodúplex, se ha demostrado que la adquisición concomitante de múltiples genotipos de VEB es frecuente en pacientes con mononucleosis infecciosa y por lo demás sanos. Sin embargo, sólo tiende a cultivarse un único genotipo. No se sabe si esto representa el aislamiento de una cepa predominante o si las cepas que no se cultivan (mediante el análisis de transformación) son defectivas.

Hasta el 5-10% de los cuadros pseudomononucleósicos se debe a una infección primaria por citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, adenovirus, hepatitis vírica, VIH y, posiblemente, virus de la rubéola. No se conoce la causa exacta de la mayoría de estos cuadros similares VEB-negativos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La epidemiología de la mononucleosis infecciosa se relaciona con la epidemiología y la edad de adquisición de la infección por VEB, un virus que infecta a más del 95% de la población mundial. Se transmite por relaciones sexuales con penetración, y a través de secreciones orales en contactos como besos o con el intercambio de saliva entre niños atendidos en guarderías. El contacto no íntimo, las fuentes medioambientales o los fómites no contribuyen a la diseminación del VEB.

El VEB se excreta de forma mantenida en las secreciones orales durante más de 6 meses después de la infección aguda, y después lo sigue haciendo de forma intermitente toda la vida. Hasta el 20-30% de las personas sanas infectadas por el VEB excreta el virus en un momento determinado. La inmunosupresión permite la reactivación del VEB latente. Entre el 60 y el 90% de los pacientes inmunodeprimidos e infectados por el VEB excreta virus, y éste se encuentra también en el tracto genital masculino y femenino, y se puede diseminar por contacto sexual.

En los países en vías de desarrollo y en los grupos socioeconómicos desfavorecidos de los países desarrollados, la infección por VEB suele ocurrir durante la lactancia y la primera infancia. En África Central, casi todos los niños están infectados a los 3 años de edad. La primoinfección por VEB en la niñez suele ser asintomática y es indistinguible de otras infecciones infantiles; el síndrome clínico de la mononucleosis infecciosa se desconoce casi por completo en las regiones subdesarrolladas del

mundo. En las poblaciones más ricas de los países industrializados, también es común la infección durante la niñez, pero con menos frecuencia, quizá por un mayor nivel higiénico, y alrededor de la tercera parte de los casos ocurre en la adolescencia y la primera parte de la vida adulta. La primoinfección por VEB en los adolescentes y adultos se manifiesta en más del 50% de los casos por la tríada clásica de astenia, faringitis y linfadenopatías generalizadas, que constituyen las principales manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa. Es un síndrome que se puede encontrar en todas las edades, pero suele pasar desapercibido antes de los 4 años, época en la que la mayoría de las infecciones por VEB son asintomáticas, o después de los 40 años, cuando el VEB ya ha infectado a la mayoría de las personas. Se desconoce la incidencia verdadera del síndrome, pero se estima que afecta a 20-70/100.000 personas anualmente; entre los adultos jóvenes, la incidencia aumenta hasta alrededor de 1/1.000 personas al año. La prevalencia de los indicios serológicos de haber sufrido una infección por VEB aumenta con la edad; casi todos los adultos de Estados Unidos son seropositivos.

**PATOGENIA.** Después de entrar en la cavidad oral, el VEB infecta al principio las células epiteliales de la boca, lo que puede contribuir a los síntomas de faringitis. Después de la replicación vírica dentro de la célula y la lisis celular, con liberación de nuevos viriones, el virus se extiende a las estructuras contiguas como las glándulas salivales, y finalmente da lugar a viremia e infección de los linfocitos B de la sangre periférica y de todo el sistema reticuloendotelial, incluidos el hígado y el bazo. Los linfocitos atípicos característicos de la mononucleosis infecciosa son linfocitos T CD8<sup>+</sup>. Estos exhiben funciones tanto supresoras como citotóxicas que se desarrollan en respuesta a los linfocitos B infectados. Este aumento relativo y absoluto de linfocitos CD8<sup>+</sup> produce una inversión transitoria de la relación normal 2:1 entre los linfocitos T CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (cooperadores-supresores). Muchas manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa se pueden deber, al menos en parte, a la liberación de citocinas debida a la respuesta inmunitaria del huésped, que es eficaz para reducir la carga de VEB hasta menos de una copia por 10<sup>6</sup> linfocitos B circulantes, lo que equivale a menos de 10 copias/pg de ADN en la sangre completa. La carga de VEB es más variable en las personas inmunodeprimidas y puede ser superior a 4.000 copias/pg de ADN.

Las células epiteliales del cérvix uterino se pueden infectar en caso de transmisión sexual del virus, aunque no se han descrito síntomas locales después de la transmisión sexual. El VEB siempre se encuentra a nivel intracelular en las células musculares lisas de los leiomiomas de las personas inmunodeprimidas.

El VEB, como los demás virus herpes, establece una infección latente durante toda la vida, después de la enfermedad primaria. Las células epiteliales orofaríngeas y los linfocitos B memoria sistémicos transportan el virus latente como múltiples episomas en el núcleo. Los episomas víricos se replican con la división celular y se distribuyen entre las dos células hijas. La integración vírica en el genoma celular no es típica. Durante la latencia sólo se producen unas pocas proteínas víricas, entre ellas los antígenos nucleares determinados por el VEB (EBNA). Estas proteínas son importantes para mantener el episoma vírico durante el estado latente. La progresión hasta la replicación vírica comienza con la producción de los antígenos precoces (EA) del VEB. continúa con la replicación del ADN viral, sigue con la producción del antígeno de la cápside vírica (VCA), y culmina con la muerte celular y la liberación de viriones maduros. La reactivación con replicación vírica tiene una tasa baja en poblaciones de células con infección latente, y es responsable de la liberación vírica intermitente en las secreciones orofaríngeas de las personas infectadas. La reactivación es en apariencia asintomática, y no se ha determinado que la acompañen síntomas clínicos distintivos.

**ONCOGÉNESIS.** El VEB fue el primer virus humano que se asoció con neoplasias malignas. La infección por VEB puede originar un espectro de trastornos proliferativos, que abarcan desde una enfermedad autolimitada, usualmente benigna, como la mononucleosis infecciosa, pasando por proliferaciones no malignas agresivas, como el síndrome hemofagocítico asociado con virus, hasta neoplasias malignas de células linfoides y epiteliales. Las neoformaciones benignas asociadas con el VEB comprenden la leucoplasia vellosa oral, que aparece sobre todo en

adultos con SIDA, y la neumonitis intersticial linfocítica, en especial en niños con SIDA. Las neoplasias malignas relacionadas con el VEB pueden ser el carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin, los trastornos linfoproliferativos y el leiomiomasarcoma en los estados de inmunodeficiencia como el SIDA. No existen evidencias firmes del desarrollo de cuasiespecies de VEB que contribuyan a la patogenia de neoplasias malignas positivas para el VEB.

El carcinoma nasofaríngeo ocurre en todo el mundo, pero es 10 veces más común en el sur de China, donde representa el tumor maligno más frecuente entre los varones adultos. También es frecuente entre las personas de raza blanca del norte de África y en los esquimales de Norteamérica. Los pacientes suelen presentar linfadenopatía cervical, bloqueo de la trompa de Eustaquio y obstrucción nasal con epistaxis. Todas las células malignas del carcinoma nasofaríngeo indiferenciado contienen un alto número de copias de episomas del VEB. Las personas con carcinomas nasofaríngeos parcialmente indiferenciados y no queratinizados tienen títulos elevados de anticuerpos contra el VEB, con utilidad tanto diagnóstica como pronóstica. En las personas asintomáticas se pueden detectar niveles altos de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) A contra los antígenos EA y VCA, que pueden emplearse para vigilar la respuesta al tratamiento antitumoral (tabla 251-1). Las células del carcinoma nasofaríngeo queratinizante bien diferenciado contienen pocas o ninguna copia del genoma del VEB; estas personas muestran patrones serológicos similares a los de la población general.

Las imágenes de TC y de RM son útiles para identificar y definir las masas en la cabeza y el cuello. El diagnóstico se establece mediante biopsia de la masa o de un ganglio linfático cervical sospechoso. La cirugía tiene importancia para la estadificación y el diagnóstico. La radioterapia es eficaz para controlar el tumor primario y las metástasis ganglionares regionales. En cuanto a la quimioterapia con 5-fluorouracilo, cisplatino y metotrexato, es eficaz, pero no siempre curativa. El pronóstico es bueno cuando el tumor está localizado.

El linfoma de Burkitt endémico (africano) se encuentra con frecuencia en la mandíbula y es el cáncer infantil más común en la zona ecuatorial de África Oriental y Nueva Guinea (v. cap. 496.2). La media de edad de su comienzo es de 5 años. Esas regiones son holoendémicas para el paludismo por *Plasmodium falciparum*, y sus habitantes presentan una tasa alta de infección por VEB desde edades tempranas. La exposición constante al paludismo actúa como un mitógeno para los linfocitos B, lo que contribuye a la proliferación policlonal de los linfocitos B con infección por VEB. También perjudica el control por parte de los linfocitos T de los linfocitos B infectados por VEB y aumenta el riesgo de desarrollar un linfoma de Burkitt. En alrededor del 98% de los casos de linfoma de Burkitt endémico se detecta el genoma del VEB, mientras que sólo se detecta en el 20% de los casos de linfoma de Burkitt no endémico (esporádico o americano). Los pacientes con linfoma de Burkitt tienen niveles inusuales y característicamente altos de anticuerpos contra los antígenos VCA y EA, que se correlacionan con el riesgo de desarrollar un tumor (v. tabla 251-1).

Todos los casos de linfoma de Burkitt, incluidos los VEB-negativos, son monoclonales, y presentan una translocación cromosómica del protooncogén *c-myc* a la región constante del locus de la cadena pesada de inmunoglobulina, t(8;14), al locus de la cadena ligera constante kappa. t(2;8), o al locus de la cadena ligera constante lambda, t(8;22). La translocación produce la desregulación y la transcripción constitutiva del gen *c-myc*, con sobreproducción de un producto *c-myc* normal, que autosuprime la producción de *c-myc* en el cromosoma no translocado.

La incidencia de enfermedad de Hodgkin alcanza el máximo durante la niñez en los países en vías de desarrollo, y durante la primera parte de la vida adulta en los países desarrollados. Los niveles de anticuerpos contra el VEB están sistemáticamente elevados antes del desarrollo de la enfermedad de Hodgkin; sólo una pequeña minoría de pacientes son seronegativos para el VEB. La infección por VEB parece aumentar el riesgo de enfermedad de Hodgkin en un factor de 2-4. El VEB se asocia con más de la mitad de los casos de la enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta, y con alrededor de la cuarta parte de los casos del subtipo esclerosante nodular, mientras que es infrecuente en la forma con predominio linfocítico de esta enfermedad. Los estudios inmunohistoquímicos han localizado el VEB en las células de Reed-Sternberg y en sus variantes, que son las células malignas patognómicas de la enfermedad de Hodgkin.

**TABLA 251-1. Correlación entre estado clínico y respuestas serológicas a la infección por VEB**

| Estado clínico   | Anticuerpos heterófilos<br>(Prueba cualitativa) | RESPUESTA SEROLÓGICA                  |                 |                |                |              |
|--|---|---------------------------------------|-----------------|----------------|----------------|--------------|
|  |   | ANTICUERPOS ESPECÍFICOS CONTRA EL VEB |                 |                |                |              |
|  |   | IgM-VCA                               | IgG-VCA         | EA-D           | EA-R           | EBNA         |
| Reacción negativa  | —   | <1:8*                                 | <1:10*          | <1:10*         | <1:10*         | <1:2,5*      |
| Susceptible  | —   | —                                     | —               | —              | —              | —            |
| Infección primaria aguda:<br>mononucleosis infecciosa    | +   | 1:32 a 1:256                          | 1:160 a 1:640   | 1:40 a 1:160   | — <sup>†</sup> | — a 1:2,5    |
| Infección primaria reciente:<br>mononucleosis infecciosa | +/-   | — a 1:32                              | 1:320 a 1:1.280 | 1:40 a 1:160   | — <sup>†</sup> | 1:5 a 1:10   |
| Infección remota   | —   | —                                     | 1:40 a 1:160    | — <sup>‡</sup> | — a 1:40       | 1:10 a 1:40  |
| Reactivación: inmunosupresión<br>o inmunocompromiso      | —   | —                                     | 1:320 a 1:1.280 | — <sup>‡</sup> | 1:80 a 1:320   | — a 1:160    |
| Linfoma de Burkitt                                       | —   | —                                     | 1:320 a 1:1.280 | — <sup>‡</sup> | 1:80 a 1:320   | 1:10 a 1:80  |
| Carcinoma nasofaríngeo                                   | —   | —                                     | 1:320 a 1:1.280 | 1:40 a 1:160   | — <sup>§</sup> | 1:20 a 1:160 |

Datos obtenidos en numerosos estudios. Puede haber respuestas individuales fuera del rango característico.

\*O la dilución más baja probada.

<sup>†</sup>En los niños pequeños y adultos con seroconversión asintomática, la respuesta anti-antígeno precoz puede dirigirse sobre todo contra el componente EA-R.

<sup>‡</sup>Una minoría de los pacientes tiene una respuesta anti-antígeno precoz dirigida sobre todo contra el componente EA-D.

<sup>§</sup>Una minoría de los pacientes tiene una respuesta anti-antígeno precoz dirigida sobre todo contra el componente EA-R.

EA-D, Componente de tinción difusa del antígeno precoz (EA); EA-R, componente restringido al citoplasma del antígeno precoz; EBNA, antígenos nucleares de VEB; IgG, inmunoglobulina G; IgM, inmunoglobulina M; VCA, antígeno de la cápside vírica; VEB, virus de Epstein-Barr; -, negativo; +, positivo.

Reproducida con autorización de Jenson HB: Epstein-Barr virus. En Detrick B, Hamilton RB, Folds JD (eds.): *Manual of Molecular and Clinical Laboratory Immunology*, 7ª ed. Washington, DC, American Society for Microbiology, 2006.

El fracaso en el control de la infección por VEB puede deberse a deficiencias inmunológicas del huésped. El prototipo es el **síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X** (síndrome de Duncan), un trastorno recesivo del sistema inmunitario ligado al cromosoma X, que cursa con infección grave, persistente y a veces mortal por VEB (v. cap 123). Aproximadamente dos tercios partes de esos pacientes varones fallecen por linfoproliferación diseminada y fulminante, que afecta a múltiples órganos en el momento de la infección primaria por VEB. Los supervivientes desarrollan hipogammaglobulinemia y/o linfoma B, y la mayoría de los pacientes muere antes de 10 años.

Muchos síndromes de inmunodeficiencia congénita o adquirida se asocian con una mayor incidencia de linfoma B relacionado con el VEB, sobre todo de linfomas del sistema nervioso central y de leiomyosarcomas. La incidencia de síndromes linfoproliferativos es paralela al grado de inmunosupresión. Está claro que el deterioro de la función de los linfocitos T permite que el VEB escape a la vigilancia inmunitaria. Entre las inmunodeficiencias congénitas que predisponen a los procesos linfoproliferativos relacionados con el VEB, se incluyen el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, la inmunodeficiencia común variable, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de Chédiak-Higashi. Los pacientes con inmunodeficiencias adquiridas como resultado de quimioterapia antineoplásica, inmunosupresión después de un trasplante de órgano sólido o de médula ósea, o infección por el VIH, tienen mayor riesgo de sufrir una enfermedad linfoproliferativa relacionada con el VEB. Los linfomas pueden ser focales o difusos, y desde el punto de vista anatomopatológico suelen ser policlonales, aunque pueden ser monoclonales. Su crecimiento no cesa al terminar la inmunosupresión.

El VEB se encuentra a nivel intracelular en todas las células musculares lisas de los leiomyosarcomas que aparecen en personas inmunodeprimidas, incluidos los pacientes infectados por el VIH y los receptores de trasplantes, pero no en los que se originan en personas inmunocompetentes.

El VEB se ha relacionado también con el carcinoma de las glándulas salivales. Entre los demás tumores posiblemente relacionados con el VEB, se encuentran algunos linfomas T (entre ellos el granuloma letal de la línea media), el linfoma similar a la linfadenopatía angioinmunoblástica, los timomas y los carcinomas tónicos procedentes de células epiteliales del timo, los carcinomas laríngeos supraglóticos, los tumores linfopiteliales de los tractos respiratorio y gastrointestinal, y el adenocarcinoma gástrico. No está definida la contribución exacta del VEB a esas neoplasias malignas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El período de incubación de la mononucleosis infecciosa en los adolescentes es de 30-50 días. En los niños puede ser más corto. La mayoría de los casos de primoinfección por VEB en

lactantes y niños pequeños son asintomáticos. En los pacientes mayores, el comienzo de la enfermedad suele ser insidioso y vago. Los pacientes pueden referir malestar general, cansancio, fiebre aguda o prolongada (más de 1 semana), cefalea, faringitis, náuseas, dolor abdominal y mialgia. Este período prodromico puede durar 1-2 semanas. El dolor de garganta y la fiebre aumentan de modo gradual hasta que el paciente solicita atención médica. El agrandamiento del bazo puede ser tan rápido como para causar molestias e hipersensibilidad en el hipocondrio izquierdo, y éste puede ser el motivo de la consulta.

La **exploración física** se caracteriza por adenopatías generalizadas (en el 90% de los casos), esplenomegalia (en el 50%) y hepatomegalia (en el 10%). Las adenopatías son más frecuentes en las cadenas cervicales anteriores y posteriores, y en los ganglios submandibulares, y menos en las axilas y en las ingles. La linfadenopatía epitroclear sugiere en especial una mononucleosis infecciosa. La hepatitis sintomática o la ictericia no son frecuentes, pero la elevación de las enzimas hepáticas es común. Resulta típica la esplenomegalia hasta 2-3 cm por debajo del margen costal, mientras que el agrandamiento masivo es inhabitual.

Las molestias en la faringe se acompañan a menudo por faringitis moderada o intensa, con agrandamiento marcado de las amígdalas y a veces con exudados (fig. 251-1). Se suelen observar petequias en la unión de las porciones dura y blanda del paladar. La faringitis recuerda a la propia de una infección estreptocócica. Entre los demás signos clínicos se pueden hallar exantemas y edema de los palpados.



Figura 251-1. Amigdalitis con formación de membranas en la mononucleosis infecciosa. V. también las láminas en color. (Por cortesía de Alex J. Steigman, MD.)



Los exantemas suelen ser maculopapulosos y se han descrito en el 3-15% de los pacientes. La administración de ampicilina o amoxicilina provoca «exantema por ampicilina» en hasta el 80% de los pacientes tratados que sufren mononucleosis infecciosa. Este exantema vasculítico tiene un probable origen inmunológico, y se resuelve sin tratamiento específico. El VEB también se asocia al síndrome de Gianotti-Crosti, un exantema simétrico de las mejillas con múltiples pápulas eritematosas, que pueden coalescer en placas y que persisten 15-50 días. El exantema parece una dermatitis atópica y puede surgir también en las extremidades y las nalgas.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de mononucleosis infecciosa conlleva el de primoinfección por VEB. Se puede establecer un diagnóstico de presunción por la presencia de síntomas clínicos típicos, con linfocitosis atípica en sangre periférica. El diagnóstico suele confirmarse mediante pruebas serológicas, bien con anticuerpos heterófilos o mediante anticuerpos específicos del VEB.

El cultivo del VEB es tedioso y requiere 4-6 semanas. El método utilizado es el análisis de transformación, que se realiza cultivando de forma conjunta secreciones orofaríngeas o genitales, sangre periférica (10-30 ml) o tejido tumoral con linfocitos de cordón umbilical humano. Los cultivos se observan durante 6 semanas en busca de signos de transformación celular: proliferación y crecimiento rápidos, imágenes mitóticas, vacuolas grandes, morfología granular y agregación celular. El VEB inmortaliza las células de cordón umbilical, lo que origina líneas celulares que pueden mantenerse a perpetuidad y que albergan el VEB aislado del paciente.

**Diagnóstico diferencial.** Las enfermedades similares a la mononucleosis infecciosa se pueden deber a una primoinfección por citomegalovirus, *T. gondii*, adenovirus, hepatitis vírica, VIH o tal vez virus de la rubéola. La infección por citomegalovirus es una causa muy común en los adultos. La faringitis estreptocócica puede originar dolor de garganta y adenopatías cervicales indistinguibles de las originadas por la mononucleosis infecciosa, pero no se asocia a hepatoesplenomegalia. Alrededor del 5% de los casos de mononucleosis infecciosa relacionada con el VEB da lugar a cultivos de muestras faríngeas positivos para estreptococos del grupo A; este hallazgo representa el estado de portador faríngeo de estreptococos. La falta de mejoría de un paciente con faringitis estreptocócica al cabo de 48-72 horas debe provocar la sospecha de mononucleosis infecciosa. El problema más serio en el diagnóstico de la enfermedad aguda surge ante el paciente ocasional con recuentos de leucocitos muy altos o bajos, trombocitopenia moderada e incluso anemia hemolítica. En estos casos se justifican el examen de la médula ósea y la consulta hematológica, para excluir la posibilidad de leucemia.

**PRUEBAS DE LABORATORIO.** En más del 90% de los casos existe leucocitosis de 10.000-20.000 células/mm<sup>3</sup>, y por lo menos 2/3 partes de esas células son linfocitos; los linfocitos atípicos suelen representar el 20-40% del número total. Las células atípicas son linfocitos T maduros que han sido antigénicamente activados. Comparados al microscopio con los linfocitos normales, los atípicos son más grandes, con núcleos también mayores colocados de forma excéntrica, mellados y plegados, y con una relación núcleo/citoplasma más baja. Aunque los linfocitos atípicos se pueden ver en muchas infecciones que con frecuencia causan linfocitosis, el grado más alto de linfocitosis atípica se observa generalmente en la infección por VEB. Existen otros síndromes asociados con la linfocitosis atípica, como la infección adquirida por citomegalovirus (en contraste con la infección congénita por el virus), la toxoplasmosis, la hepatitis vírica, la rubéola, el exantema súbito, la parotiditis, la tuberculosis, la fiebre tifoidea, la infección por *Mycoplasma* y el paludismo, así como algunas reacciones a fármacos. Se produce trombocitopenia leve, de hasta 50.000-200.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, en más del 50% de los pacientes, pero sólo en pocas ocasiones se asocia a púrpura. Se observa una elevación leve de las transaminasas hepáticas en alrededor del 50% de los casos no complicados, pero suele ser asintomática, sin ictericia.

**ANÁLISIS DE ANTICUERPOS HETERÓFILOS.** Los anticuerpos heterófilos aglutinan células de especies diferentes a la del suero original. Los anticuerpos heterófilos transitorios observados en la mononucleosis infecciosa, que también se conocen como anticuerpos de Paul-Bunnell, son anticuerpos IgM detectables por la prueba de Paul-Bunnell-Davidsohn

para aglutinación de hemáties de oveja. Los anticuerpos heterófilos de la mononucleosis infecciosa aglutinan los hemáties de oveja o, para mayor sensibilidad, los de caballo, pero no las células renales de cobaya. La propiedad de adsorción diferencia esta respuesta de la heterófila hallada en pacientes con enfermedad del suero, con enfermedades reumáticas y en algunas personas sanas. Los títulos superiores a 1:28 o 1:40 (dependiendo del sistema de dilución usado) después de la adsorción con células de cobaya se consideran positivos.

La prueba de aglutinación de hemáties de oveja suele ser positiva durante varios meses después del episodio de mononucleosis infecciosa; la prueba de aglutinación de hemáties de caballo puede resultar positiva durante hasta dos años. El método más empleado es la prueba rápida cualitativa en placa, con el uso de eritrocitos de caballo. Con ese método se detectan anticuerpos heterófilos en el 90% de los casos de mononucleosis infecciosa relacionados con el VEB que se dan en niños mayores y adultos, pero sólo se detectan en el 50% de los casos de niños menores de 4 años, ya que los títulos suelen ser menores en este grupo de edad. Entre el 5 y el 10% de los casos de mononucleosis infecciosa no están causados por el VEB, y no se asocian de manera uniforme con una respuesta de anticuerpos heterófilos. La tasa de falsos positivos es menor al 10%, resultados que suelen deberse a errores de interpretación. Si la prueba de anticuerpos heterófilos es negativa y se sospecha una infección por VEB, está indicada la prueba de anticuerpos específicos contra el VEB.

**ANTICUERPOS ESPECÍFICOS CONTRA EL VEB.** El análisis de anticuerpos específicos contra el VEB es útil para confirmar la infección aguda por ese virus, sobre todo cuando hay anticuerpos heterófilos negativos, o para confirmar una infección pasada y determinar la susceptibilidad frente a una infección futura. Se han caracterizado distintos sistemas de antígenos del VEB para fines diagnósticos (v. fig. 251-2 y tabla 251-1). Los sistemas antigénicos EBNA, EA y VCA son los más útiles desde este punto de vista. La fase aguda de la mononucleosis infecciosa se caracteriza por respuestas rápidas de anticuerpos IgM e IgG frente al VCA en todos los casos, y por una respuesta IgG frente al EA en la mayoría de los pacientes. La respuesta IgM frente al VCA es transitoria, pero se puede detectar durante al menos 4 semanas, y a veces hasta durante 3 meses. El laboratorio debe tomar medidas para eliminar el factor reumatoide, que puede provocar un falso positivo de la determinación de IgM contra el VCA. La respuesta IgG frente al VCA suele alcanzar su máximo avanzada la fase aguda, con una ligera disminución a lo largo de las semanas o meses siguientes, y después persiste toda la vida a un nivel relativamente estable.

Los anticuerpos anti-EA se suelen detectar durante varios meses, pero pueden persistir o detectarse de manera intermitente, a niveles bajos, durante muchos años. Los anticuerpos contra el componente de tinción difusa del EA, el EA-D, se encuentran de forma transitoria en el 80% de los pacientes en la fase aguda de la mononucleosis infecciosa, y alcanzan títulos altos en los pacientes con carcinoma nasofaríngeo. Los anticuerpos contra el componente del EA restringido al citoplasma, el EA-R, aparecen de modo transitorio en la convalecencia de la mononucleosis infecciosa, y suelen alcanzar títulos altos en los pacientes con linfoma de Burkitt asociado al VEB. En la fase terminal de la enfermedad pueden ser superados por los títulos de anticuerpos contra el EA-D. También se pueden encontrar niveles altos de anticuerpos contra el EA-D o el EA-R en pacientes inmunodeprimidos con infección persistente por el VEB y replicación vírica activa. Los anticuerpos anti-EBNA son los últimos que aparecen en la mononucleosis infecciosa, y lo hacen de modo gradual 3-4 meses después del comienzo de la enfermedad, para persistir a niveles bajos toda la vida. La ausencia de anti-EBNA cuando existen otros anticuerpos implica una infección reciente, mientras que su detección significa que la infección se produjo al menos 3-4 meses antes. La amplia gama de respuestas de anticuerpos individuales y los diversos métodos de laboratorio a veces pueden dificultar la interpretación del perfil de anticuerpos. La presencia de anticuerpos IgM contra el VCA proporciona la prueba serológica más útil y específica para el diagnóstico de infección aguda por VEB, y suele bastar para confirmar el diagnóstico.

**TRATAMIENTO.** No existe un tratamiento específico para la mononucleosis infecciosa. La administración de dosis altas de aciclovir, con o

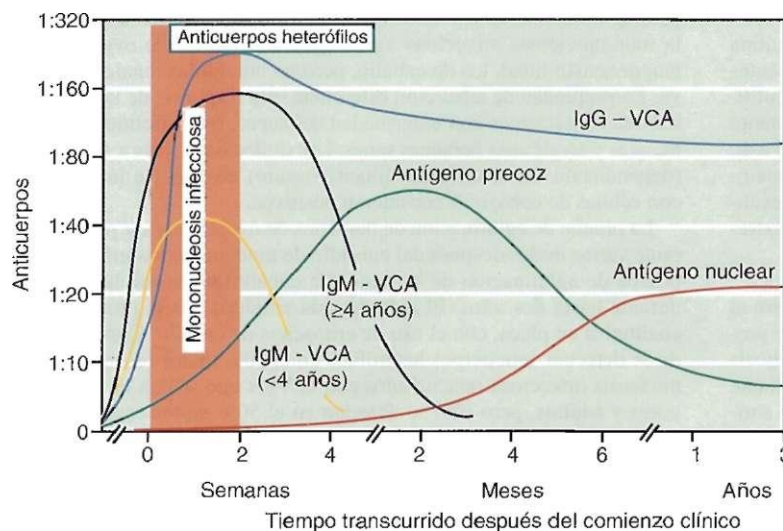


Figura 251-2. Representación esquemática del desarrollo de anticuerpos contra varios antígenos del virus de Epstein-Barr, en pacientes con mononucleosis infecciosa. Los títulos son las medias geométricas de los valores expresados como recíprocos de la dilución sérica. La respuesta de inmunoglobulina M (IgM) frente al antígeno de la cápside vírica (VCA) está dividida de acuerdo con las diferencias significativas apreciadas según la edad de los pacientes. IgG, inmunoglobulina G. (Reproducida con autorización de Jensen HB, Ench Y: Epstein-Barr virus. En Rose NR, Hamilton RG, Detrick B [eds.]: *Manual of Clinical Laboratory Immunology*, 7.ª ed. Washington, DC, American Society for Microbiology, 2006.)

sin corticoides, disminuye la replicación del virus y la excreción orofaríngea mientras se aplica, pero no reduce la gravedad ni la duración de los síntomas, ni altera el resultado final. El reposo y las medidas sintomáticas son las claves del tratamiento, pero el descanso en cama sólo es necesario si el paciente presenta cansancio extremo. Tan pronto como se aprecie una mejoría sintomática definida, hay que permitir que el paciente reanude sus actividades normales. Puesto que un traumatismo abdominal cenado puede predisponer a la rotura del bazo, se debe desaconsejar la participación en deportes de contacto y deportes enérgicos durante las 2-3 primeras semanas de enfermedad, o mientras persista la esplenomegalia.

Los ciclos breves de corticoides (menos de 2 semanas) pueden ayudar en las complicaciones de la mononucleosis infecciosa, pero su uso no se ha evaluado críticamente. Están indicados en casos de obstrucción incipiente de la vía respiratoria, tromboцитopenia con hemorragia, anemia hemolítica autoinmunitaria, convulsiones y meningitis. Una pauta posológica recomendada es la de administrar prednisona, 1 mg/kg/día (máximo: 60 mg/24 h) o equivalente durante 7 días, y después suprimirla de modo gradual en otros 7 días. No existen datos controlados que demuestren la eficacia de los corticoides en ninguna de esas enfermedades. Dados los peligros potenciales y desconocidos de la inmunosupresión en una infección vírica con complicaciones oncogénicas, los corticoides no se deben emplear en la mononucleosis infecciosa no complicada.

**COMPLICACIONES.** Son muy pocos los pacientes con mononucleosis infecciosa que las experimentan. Las complicaciones más temidas son la hemorragia esplénica subcapsular o la rotura de bazo, que ocurren con mayor frecuencia en la segunda semana de enfermedad, con una tasa inferior al 0,5% en adultos; se desconoce la frecuencia en los niños, pero probablemente es mucho menor. La rotura se suele relacionar con un traumatismo, muchas veces ligero, y pocas veces tiene consecuencias mortales. La tumefacción de las amígdalas y del tejido linfóide orofaríngeo puede ser considerable y causar obstrucción de la vía respiratoria, que se manifiesta por babeo, estridor y dificultad respiratoria. La afectación de la vía respiratoria con síntomas progresivos ocurre en menos del 5% de los casos, y es una de las indicaciones más comunes para la hospitalización de pacientes con mononucleosis infecciosa. Se puede tratar elevando el cabecero de la cama, con hidratación intravenosa, aire humidificado y corticoides sistémicos. La dificultad respiratoria, con oclusión incipiente o franca de la vía respiratoria, se debe controlar con amigdalectomía y adenoidectomía, seguidas de intubación endotraqueal durante 12-24 horas en un contexto de cuidados intensivos.

Se han descrito muchos trastornos neurológicos inusuales relacionados con la mononucleosis infecciosa por VEB. Alrededor de la mitad de los pacientes sufre cefalea, y el 1-5% de ellos muestra manifestaciones neurológicas graves, como convulsiones y ataxia. La distorsión de la percepción de los tamaños, las formas y las relaciones espaciales, cono-

cida como síndrome de Alicia en el país de las maravillas (metamorfosis), puede constituir un síntoma de presentación. Son posibles la meningitis con rigidez de nuca y la presencia de células mononucleares en el líquido cefalorraquídeo, la parálisis facial, la mielitis transversa y la encefalitis.

Los síndromes de Guillain-Barré o de Reye pueden seguir a la enfermedad aguda. La anemia hemolítica, a menudo con un resultado positivo en la prueba de Coombs y con presencia de aglutininas frías específicas para el antígeno i de los hemafes, se encuentra en el 3% de los casos. El comienzo típico se produce en las dos primeras semanas de enfermedad, y el cuadro dura menos de 1 mes. La anemia aplásica es una complicación infrecuente que suele aparecer 3-4 semanas tras el comienzo de la enfermedad, y que habitualmente cede en 4-8 días, pero que a veces requiere trasplante de médula ósea. Son comunes la trombocitopenia leve y la neutropenia, pero la trombocitopenia intensa (<20.000 plaquetas/pl) y la neutropenia grave (<1.000 neutrófilos/pl) son poco habituales. Si aparece miocarditis o neumonía intersticial, se resuelven en 3-4 semanas. Otras complicaciones infrecuentes pueden ser pancreatitis, parotiditis y orquitis.

**PRONOSTICO.** El pronóstico respecto a la recuperación completa es excelente si no aparecen complicaciones durante la enfermedad aguda. Los síntomas principales suelen durar 2-4 semanas, seguidos de una recuperación gradual. Se han demostrado infecciones secundarias por un tipo distinto de VEB (tipo 1 o 2) en personas inmunodeprimidas pero no se han documentado síntomas o segundos episodios de mononucleosis infecciosa por VEB. El cansancio prolongado y debilitante, la sensación de malestar general y cierto grado de incapacidad pueden ser variables durante varias semanas o hasta 6 meses, y son síntomas comunes, incluso en casos sin otras complicaciones. Es conocida la persistencia ocasional del cansancio durante varios años después de sufrir mononucleosis infecciosa. En la actualidad no existen pruebas convincentes que relacionen la infección por VEB ni la reactivación de la infección con el síndrome de fatiga crónica (v. cap. 120).

Alpert G, Fleisher GR: Complications of infection with Epstein-Barr virus during childhood. A study of children admitted to the hospital. *Pediatr Infect Dis* 1984;3:304-307.

Balfour HH Jr, Holman CJ, Hokanson KM, et al: A prospective clinical study of Epstein-Barr virus and host interactions during acute infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 2005;192:1505-1512.

Crawford DH, Swedlow AJ, Higgins C, et al: Sexual history and Epstein-Barr virus infection. *J Infect Dis* 2002;186:731-736.

Crawford DH, Macsween KF, Higgins CD, et al: A cohort study among university students: Identification of risk factors for Epstein-Barr virus seroconversion and infectious mononucleosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:276-282.

- Fafi-Kremer S, Morand P, Brion JP, et al: Long-term shedding of infectious Epstein-Barr virus after infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 2005;191:985-989.
- Elowitz CA, Henle W, Flenle G, et al: Clinical and laboratory evaluation of cytomegalovirus-induced mononucleosis in previously healthy individuals. Report of 82 cases. *Medicine* 1986;65:124-134.
- Jenson H: Acute complications of Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:263-268.
- Jenson EI, McIntosh K, Pitt J, et al: Natural history of primary Epstein-Barr virus infection in children of mothers infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 1999;179:1395-1404.
- Jenson HB, Leach CT, McClain KL, et al: Benign and malignant smooth muscle tumors containing Epstein-Barr virus in children with AIDS. *Leuk Lymphoma* 1997;27:303-314.
- Moormann AM, Chelimo IC, Sumba OP, et al: Exposure to holoendemic malaria results in elevated Epstein-Barr virus loads in children. *J Infect Dis* 2005;191:1233-1238.
- Sitki-Green DE, Edwards RE, Covington MM, et al: Biology of Epstein-Barr virus during infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 2004;189:483-492.
- Straus SE, Tosato G, Armstrong G, et al: Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection. *Ann Intern Med* 1985;102:7-16.
- Sumaya CV, Eneh Y: Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children I. Clinical and general laboratory findings. *Pediatrics* 1985;75:1003-1010.
- Sumaya CV, Eneh Y: Epstein-Barr virus infectious mononucleosis in children II. Eteletrophile antibody and viral-specific responses. *Pediatrics* 1985;75:1011-1019.
- Thompson SK, Doerr TD, Hengerer AS: Infectious mononucleosis and corticosteroids. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:900-904.
- Tierney RJ, Edwards RH, Sitki-Green D, et al: Multiple Epstein-Barr virus strains in patients with infectious mononucleosis: Comparison of ex vivo samples with in vitro isolates by use of heteroduplex tracking assays. *J Infect Dis* 2006;193:287-297.
- Torre D, Tambini R: Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: A meta-analysis. *Scand J Infect Dis* 1999;31:543-547.
- Williams H, Maesween K, McAulay K, et al: Analysis of immune activation and clinical events in acute infectious mononucleosis. *J Infect Dis* 2004;190:63-71.
- Yoshida M, Tsuda N, Morigata T, et al: Five patients with localized facial eruptions associated with Gianotti-Crosti syndrome caused by primary Epstein-Barr virus infection. *J Pediatr* 2004;145:S43-S44.

## Capítulo 252 ■ Citomegalovirus

### Sergio Stagno

Los citomegalovirus (CMV) humanos son miembros de la familia Herpesviridae y tienen una distribución amplia. La mayoría de las infecciones por CMV son asintomáticas, pero el virus puede causar diversos cuadros clínicos, con una gravedad que varía entre leve y mortal. Los CMV son la causa más común de infección congénita, que en ocasiones provoca el síndrome de enfermedad con inclusiones citomegálicas (hepatoesplenomegalia, ictericia, petequias, púrpura y microcefalia) en los recién nacidos. En los adultos inmunocompetentes, la infección se caracteriza a veces por un síndrome pseudomononucleótico. En las personas inmunodeprimidas, por ejemplo, los receptores de trasplantes y los pacientes con SIDA, la neumonitis, la retinitis y la enfermedad gastrointestinal originadas por CMV son comunes y en ocasiones mortales.

La primoinfección ocurre en un huésped seronegativo susceptible. La infección recurrente representa la reactivación de una infección latente o la reinfección de un huésped inmune seropositivo. La enfermedad se puede deber a una infección primaria o recurrente por CMV, pero la primera representa una causa más común de procesos graves.

**ETIOLOGÍA.** El CMV es el mayor de los virus herpes y tiene un diámetro de 200 nm, con un genoma de ADN bicatenario de 240 kb, en un core de

64 nm rodeado por una cápside icosaédrica compuesta por 162 capsómeros. El core se ensambla en el núcleo de las células huésped. La cápside está rodeada por un tegumento amorfo mal definido, rodeado a su vez por una envoltura poco adherida que contiene lípidos. La envoltura se adquiere durante el proceso de gemación, a través de la membrana nuclear dentro de una vacuola citoplásmica, que contiene los componentes proteicos de la envoltura. Los virus maduros salen de las células mediante pinocitosis inversa. Las pruebas serológicas rutinarias no definen serotipos específicos. Por el contrario, el análisis del ADN de CMV por endonucleasa de restricción demuestra que, si bien todas las cepas humanas son genéticamente homologas, ninguna es idéntica a otra a menos que ambas se obtengan de casos que tengan una relación epidemiológica.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las revisiones seroepidemiológicas demuestran infección por CMV en todas las poblaciones del mundo examinadas. La prevalencia de la infección, que aumenta con la edad, es más alta en los países en vías de desarrollo y en los estratos desfavorecidos de las naciones desarrolladas.

El CMV puede transmitirse por la saliva, la leche materna, las secreciones cervicales y vaginales, la orina, el semen, las heces, la sangre y los trasplantes de tejidos o de órganos. La diseminación del CMV requiere un contacto muy estrecho o íntimo porque el virus es muy lábil. La transmisión sucede por contacto directo entre personas, aunque es posible la transmisión indirecta a través de fómites contaminados.

La incidencia de infección congénita por CMV oscila entre el 0,2 y el 2,4% de todos los recién nacidos vivos, y las tasas más altas afectan a las poblaciones de nivel económico más bajo. El mayor factor de riesgo de infección fetal es la primoinfección materna por CMV (30%), y este riesgo es mucho menor en caso de infección recurrente (<1%). En Estados Unidos, el 1-4% de las embarazadas adquiere una primoinfección por CMV, y hasta 8.000 recién nacidos sufren secuelas neurológicas relacionadas con la infección congénita por CMV.

La transmisión perinatal es común, con una incidencia del 10-60% durante los 6 primeros meses de vida. Las fuentes perinatales de virus más significativas son las secreciones del tracto genital durante el parto y la leche materna. El virus se puede detectar en la leche del 96% de las madres seropositivas para el CMV, y se produce transmisión posnatal en más o menos el 38% de los lactantes, lo que origina infección sintomática en casi la mitad de los nacidos con muy bajo peso. Los lactantes infectados excretan virus durante años en la saliva y la orina.

Después del primer año de vida, la prevalencia de la infección depende de las actividades en grupo, y los centros de cuidado infantil contribuyen a la diseminación rápida del CMV en los niños. Las tasas de infección del 50-80% son comunes en la niñez. Entre los niños no expuestos a otros compañeros de edad similar, la tasa de infección aumenta con mucha lentitud durante la primera década de la vida. Se produce un segundo punto máximo en la adolescencia, como resultado de la transmisión sexual. Si son seronegativos, los trabajadores de guarderías y los padres de niños pequeños que eliminan CMV tienen un riesgo anual del 10-20% de adquirir el virus, mientras que la cifra para la población general es del 1-3%. Los profesionales sanitarios no presentan un mayor riesgo de adquirir la infección por CMV de los pacientes.

La infección por CMV se puede transmitir con los órganos trasplantados (p. ej., riñón, corazón y médula ósea). Después del trasplante, muchos pacientes excretan CMV como resultado de la infección adquirida del órgano donante, o por reactivación de la infección latente debida a la inmunosupresión. Los receptores seronegativos de trasplantes de órganos por parte de donantes seropositivos tienen el mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave.

La infección nosocomial es un peligro de la transfusión de sangre y de hemoderivados. En una población con una prevalencia del 50% de infección por CMV, el riesgo se ha estimado en un 2,7% por unidad de sangre completa. Las transfusiones de leucocitos conllevan un riesgo mucho mayor. La infección suele ser asintomática, pero incluso en niños y adultos sanos hay un riesgo de enfermedad si el receptor es seronegativo y recibe múltiples unidades. Para los pacientes inmunodeprimidos y los lactantes prematuros seronegativos, el riesgo de enfermedad es mucho más alto (entre el 10 y el 30%).

**PATOGENIA.** La enfermedad clínica suele deberse a una depresión de la inmunidad celular, una replicación viral incontrolada con un aumento de la carga viral, una afectación multiorgánica y una enfermedad orgánica secundaria a los efectos virales citopáticos directos. El aumento de los niveles de replicación viral, demostrado por el número de copias del genoma, es útil para identificar a los pacientes que se encuentran en riesgo de sufrir una enfermedad invasiva y una diseminación de la infección. El CMV induce una reacción inflamatoria que aumenta y se prolonga por la presencia de replicación viral. La presencia de CMV en áreas de inflamación incrementa la expresión de mediadores solubles, como citocinas y quimiocinas. El CMV infecta los citotrofoblastos placentarios y puede transmitirse al feto.

Las células infectadas pueden contener a veces inclusiones intranucleares grandes e inclusiones intracitoplásmicas más pequeñas, que son patognomónicas de la infección por CMV. El pulmón, el hígado, el riñón, el tracto gastrointestinal, las glándulas salivales y otras glándulas exocrinas son los órganos más afectados.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los síntomas y signos de la infección por CMV varían con la edad, la vía de transmisión y la inmunocompetencia del paciente. La infección es subclínica en la mayoría de los casos. En los lactantes y niños pequeños, la primoinfección por CMV puede causar neumonitis, hepatomegalia, hepatitis y exantemas petequiales. En los niños mayores, adolescentes y adultos, el CMV puede originar un síndrome pseudomononucleósico, caracterizado por cansancio, malestar general, mialgias, cefalea, fiebre, hepatoesplenomegalia, aumento de las enzimas hepáticas y linfocitosis atípica. La evolución de la mononucleosis por CMV suele ser leve, y dura entre 2 y 3 semanas. A veces la presentación clínica puede incluir fiebre persistente, hepatitis franca o un exantema morbiliforme. Las infecciones recurrentes son asintomáticas en el huésped inmunocompetente.

**Personas inmunodeprimidas.** El riesgo de enfermedad por CMV aumenta en las personas inmunodeprimidas con infecciones tanto primarias como recurrentes (v. cap. 177). Entre las manifestaciones de la primoinfección pueden encontrarse la neumonitis (la más común), la hepatitis, la coriorretinitis, la enfermedad gastrointestinal o la fiebre con leucopenia, ya sea como entidades aisladas o como manifestaciones de enfermedad generalizada, que puede ser mortal. El riesgo es mayor en los receptores de trasplantes de médula ósea y en los pacientes con SIDA. La neumonía, la retinitis y la afectación del sistema nervioso central y el tracto gastrointestinal suelen ser graves y progresivas. Las ulceraciones submucosas pueden ocurrir en cualquier lugar del tracto gastrointestinal y provocar hemorragia y perforación. También son posibles la pancreatitis y la colecistitis.

**Infección congénita.** La infección congénita sintomática por CMV fue denominada al principio enfermedad de las inclusiones citomegálicas. Sólo el 5% de todos los lactantes con infección congénita sufre una enfermedad con inclusiones citomegálicas graves. Otro 5% presenta una afectación leve y el 90% nace con infección subclínica, aunque crónica, por CMV. Los síntomas y signos característicos comprenden crecimiento intrauterino retardado, prematuridad, hepatoesplenomegalia e ictericia, exantema similar a la tarta de arándanos, trombocitopenia y púrpura, y microcefalia y calcificaciones intracraneales. Existen otros problemas neurológicos como la coriorretinitis, la hipoacusia neurosensorial y una leve hiperproleitorraquia. Los recién nacidos con síntomas suelen ser fáciles de identificar. Las infecciones congénitas sintomáticas más graves y las que originan secuelas son causadas por primoinfecciones, más que por infecciones reactivadas, en las mujeres embarazadas. La reintección por una cepa diferente de CMV puede causar una infección congénita sintomática. En cuanto a la infección asintomática, es probablemente una de las principales causas de hipoacusia neurosensorial, que aparece más o menos en el 7% de los lactantes infectados, tanto si presentan síntomas al nacer como si no.

**Infección perinatal.** Las infecciones provocadas por exposición al CMV en el tracto genital materno durante el parto, o a través de la leche materna, se producen a pesar de la presencia de anticuerpos adquiridos de forma pasiva, procedentes de la madre. Entre el 6 y el 12% de las madres seropositivas transmiten el CMV a sus lactantes por secreciones cervicovaginales contaminadas, y el 50% mediante la leche materna. La mayoría de los lactantes permanecen asintomáticos y no muestran secuelas. En ocasiones, la infección por CMV adquirida en

el período perinatal se asocia con neumonitis y un síndrome similar a la sepsis. Los lactantes prematuros y los nacidos a término enfermos pueden sufrir secuelas neurológicas y retraso psicomotor. Sin embargo, no parece aumentar el riesgo de hipoacusia, coriorretinitis o microcefalia. Los lactantes prematuros con infección por CMV adquirida a través de una transfusión tienen un riesgo mucho mayor de morbilidad.

**DIAGNÓSTICO.** La infección activa por CMV se confirma mediante aislamiento del virus en orina, saliva, líquido de lavado broncoalveolar, leche materna, secreciones cervicales, concentrado leucocítico y tejidos obtenidos por biopsia. La identificación rápida (en 24 horas) es ahora habitual con el sistema de cultivo rápido potenciado por centrifugación, basado en la detección de los antígenos precoces del CMV con el uso de anticuerpos monoclonales. Se emplean varios métodos para la detección cuantitativa rápida de antígenos de CMV, y también se dispone de análisis cuantitativos mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La presencia de diseminación vírica e infección activa no distingue entre infecciones primarias y recurrentes. Una primoinfección se confirma por seroconversión o detección simultánea de anticuerpos inmunoglobulina (Ig) M e IgG con avidez funcional baja. Un aumento simple del título de anticuerpos en los pacientes inicialmente seropositivos se debe interpretar con cautela, ya que a veces se observa años después de la primoinfección. Los anticuerpos IgG persisten toda la vida. En las primeras semanas después de la primoinfección, la avidez funcional de los anticuerpos de la clase IgG es muy baja, y alcanza el máximo al cabo de 4-5 meses. Los anticuerpos IgM se pueden demostrar de forma transitoria en casos sintomáticos y asintomáticos de la infección entre las 4 y las 16 semanas, que coincide con la fase aguda sintomática de la enfermedad. Con estas técnicas se encuentran a veces anticuerpos IgM (0,2-1%) en pacientes con infección recurrente.

La infección recurrente se define por la reaparición de la excreción vírica en un paciente que ha sido seropositivo en el pasado. La distinción entre reactivación de virus endógenos y reinfección por una cepa diferente de CMV requiere un análisis con enzima de restricción del ADN vírico, o una medición de anticuerpos contra epitopos específicos de cepa del CMV, como los epitopos glucoproteína H.

En las personas inmunodeprimidas son comunes la excreción de CMV, el aumento de los títulos de IgG e incluso la presencia de anticuerpos IgM, lo que hace más difícil la distinción entre infecciones primarias y recurrentes. La demostración de viremia por cultivo de la capa leucocítica, o por detección de antigenemia contra el CMV o de ADN viral, implica la existencia de enfermedad activa y empeora el pronóstico, con independencia de que la infección sea primaria, recurrente o incierta.

**Infección congénita.** El método definitivo para el diagnóstico de la infección congénita por CMV es el aislamiento del virus o la PCR, que se debe hacer al nacer o poco tiempo después. La orina y la saliva son las mejores muestras para el cultivo. Los lactantes con infección congénita por CMV pueden excretarlo con la orina durante varios años. El análisis de anticuerpos IgG tiene poco valor diagnóstico ya que el resultado positivo también refleja la presencia de anticuerpos de origen materno, aunque un resultado negativo excluye el diagnóstico de infección congénita por CMV. La demostración de títulos estables o progresivos en muestras seriadas a lo largo del primer año de vida no tiene utilidad, puesto que es habitual la infección adquirida durante los primeros meses de vida. Los análisis de IgM carecen de sensibilidad y especificidad, y no son fiables para el diagnóstico de infección congénita por CMV.

Los análisis de anticuerpos IgM y la medición de la avidez de la IgG anti-CMV permiten identificar mujeres con riesgo alto de transmitir el CMV intraútero. La infección fetal se puede confirmar por aislamiento del virus en el líquido amniótico. La sensibilidad de este método es excelente después de la semana 22 de gestación. La detección del genoma vírico por PCR en líquido amniótico es igual de sensible y específica; la demostración por PCR cuantitativa de  $10^3$  equivalentes de genoma por ml de líquido amniótico es un factor predictivo de la infección congénita sintomática.

**TRATAMIENTO.** Las opciones para el tratamiento de la infección por CMV son limitadas. Este no está indicado en las personas inmunocom-



petentes, pero se recomienda en las inmunodeprimidas, y sigue siendo controvertido en los lactantes con infección congénita sintomática.

**Personas inmunodeprimidas.** El ganciclovir combinado con inmunoglobulina, ya sea intravenosa (IGIV) o bien IGIV hiperinmune contra el CMV, se ha usado para tratar las infecciones por CMV potencialmente mortales en huéspedes inmunodeprimidos (receptores de trasplantes de médula ósea, corazón y riñón, y pacientes con SIDA). Las dos pautas aconsejadas son: ganciclovir (7,5 mg/kg/día divididos cada 8 h i.v. durante 14 días) con IGIV contra CMV (400 mg/kg los días 1, 2 y 7, y 200 mg/kg el día 14); y ganciclovir (7,5 mg/kg/día divididos cada 8 h i.v. durante 20 días, con IGIV, 500 mg/kg en días alternos durante 10 dosis).

La retinitis y la enfermedad gastrointestinal por CMV parecen responder clínicamente al tratamiento pero, al igual que la excreción vírica, recidivan con frecuencia al suspender la medicación. La toxicidad con ganciclovir es frecuente y muchas veces grave, y puede consistir en neutropenia, trombocitopenia, disfunción hepática, reducción de la espermatogénesis y anomalías gastrointestinales y renales. El foscarnet es un fármaco antiviral alternativo, aunque la información sobre su uso en niños es limitada. La profilaxis con ganciclovir o aciclovir reduce el riesgo de morbilidad por CMV en los receptores de trasplantes de órganos sólidos. El tratamiento profiláctico con valaciclovir en adultos (900 mg v.o. una vez al día durante 90 días) es un régimen seguro y eficaz para prevenir la enfermedad por CMV después de un trasplante renal y pancreático.

**Infección congénita.** Un estudio de fase III aleatorizado y controlado con ganciclovir (6 mg/kg/dosis cada 12 h i.v. durante las 6 primeras semanas de vida) concluyó que el tratamiento prevenía la hipoacusia y mejoraba o conservaba la función auditiva normal a los 6 meses de edad, y que podía prevenir la hipoacusia después del año de edad. La toxicidad relacionada con el fármaco fue frecuente, y el 63% de los pacientes tratados con ganciclovir desarrolló neutropenia significativa, en comparación con el 21% que la desarrolló en el grupo no tratado. Los obstáculos logísticos del tratamiento intravenoso durante las 6 primeras semanas de vida, el beneficio limitado y los efectos adversos han reducido el entusiasmo por este régimen. Se está realizando un estudio de fase I/II sobre el valganciclovir oral (el profármaco biodisponible por vía oral del ganciclovir) para determinar la dosis necesaria con el fin de lograr una concentración sanguínea segura y eficaz de ganciclovir.

**PRONOSTICO.** Los pacientes con mononucleosis por CMV se suelen recuperar del todo, aunque algunos presentan síntomas prolongados. La mayoría de los pacientes inmunodeprimidos también se recuperan sin complicaciones, pero muchos sufren neumonitis grave, con una mortalidad alta en caso de hipoxemia. La infección y la enfermedad por CMV pueden ser mortales en personas con una mayor susceptibilidad a las infecciones, como los pacientes con SIDA.

**Enfermedad congénita.** Casi el 90% de los niños con infección congénita sintomática muestra defectos del SNC y de la audición en años posteriores, mientras que los lactantes con infección subclínica tienen un pronóstico mucho más favorable. Los problemas principales son el desarrollo subsiguiente de hipoacusia neurosensorial (5-10%), coriorretinitis (3-5%) y otras manifestaciones menos frecuentes, como anomalías del desarrollo, microcefalia y déficit neurológicos.

**PREVENCIÓN.** El uso de hemoderivados carentes de CMV, sobre todo para los recién nacidos prematuros, y, siempre que sea posible, el empleo de órganos de donantes libres de CMV para los trasplantes, representan medidas decisivas para prevenir la infección y la enfermedad por CMV en pacientes de alto riesgo.

En las mujeres embarazadas seropositivas para CMV, el riesgo de dar a luz un hijo con síntomas es bajo. Si es posible, se debe hacer una prueba serológica para CMV en las embarazadas, sobre todo si cuidan a niños pequeños que pueden excretar CMV. Las embarazadas seronegativas para CMV deben ser instruidas sobre el correcto lavado de manos y otras medidas de higiene, y sobre la necesidad de evitar el contacto con secreciones orales de otras personas. Cuando se sospeche la existencia de infección por CMV reciente, se pueden hacer pruebas diagnósticas adicionales para identificar la transmisión intraútero y la enfermedad fetal. Las mujeres embarazadas con una primoinfección por CMV que re-

ciben globulina hiperinmune anti-CMV pueden tener un menor riesgo de dar a luz a un niño con infección congénita.

**Inmunoprofilaxis pasiva.** El uso de IGIV o de IGIV contra el CMV para la profilaxis de la infección en receptores de trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea reduce el riesgo de enfermedad sintomática, pero no previene la infección. La eficacia de la profilaxis es más marcada cuanto mayor sea el riesgo de infección primaria por CMV, por ejemplo en el trasplante de médula ósea. No existe consenso sobre un régimen uniforme de profilaxis contra la infección por CMV. Las pautas recomendadas son IGIV (1.000 mg/kg) o IGIV contra el CMV (500 mg/kg), en una sola dosis intravenosa dentro de las 72 horas siguientes al trasplante, y después una dosis semanal durante los 90-120 días posteriores al trasplante.

**Inmunización activa.** El papel beneficioso de la inmunidad es considerable, como lo ilustra el hecho de que la enfermedad más grave sigue a la primoinfección, sobre todo a la infección congénita, a la infección adquirida por transfusión y a la infección de receptores de trasplantes.

La primera vacuna probada en seres humanos se desarrolló a partir de la cepa Towne de CMV vivos inactivados, que resultaron ser inmunogénicos, pero no protegen a los receptores de trasplantes renales o a las mujeres adultas sanas de infectarse. Sin embargo, en receptores de trasplantes renales la vacuna reduce la virulencia de la primoinfección. Otras vacunas que se están estudiando son una quimera entre virus CMV atenuados y de tipo salvaje, un vector recombinante no replicante (vuelta del canario) con una envoltura de glucoproteína B o un antígeno core 65 polipeptídico, una vacuna elaborada mediante tecnología recombinante y consistente en una glucoproteína de la envoltura y otra vacuna consistente en una mezcla de péptidos sintéticos y epitopos de linfocitos T colaboradores y citotóxicos CD8<sup>+</sup>. Se están llevando a cabo estudios de fase I/II para obtener datos de seguridad y de inmunogenicidad, y las pruebas de eficacia se efectuarán en breve.

- Arvin AM, Fast P, Myers M, et al: Vaccine development to prevent cytomegalovirus disease: Report from the National Vaccine Advisory Committee. *Clin Infect Dis* 2004;39:233-239.
- Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, et al: Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001;344:1366-1371.
- Couchoud C: Cytomegalovirus prophylaxis with antiviral agents for solid organ transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001320.
- Demmler GJ: Screening for congenital cytomegalovirus infection: A tapestry of controversies. *J Pediatr* 2005;146:162-164.
- Fowler KB, Stagno S, Pass RF: Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003;289:1008-1011.
- Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, et al: Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001;357:513-518.
- Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, et al: Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;16-25.
- Nigro G, Adler SP, La Torre R, et al: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350-1362.
- Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, et al: Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2001;138:325-331.
- Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, et al: Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: Symptoms at birth and outcome. *Clin Virol* 2006;35:216-220.
- Rubin RH, Kemmerly SA, Conti D, et al: Prevention of primary cytomegalovirus disease in organ transplant recipients with oral ganciclovir or oral acyclovir prophylaxis. *Transplant Infect Dis* 2000;2:112-117.
- Stagno S, Britt W: Cytomegalovirus. In Remington JS, Klein JO (editors): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2005, pp 739-781.
- Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T, et al: Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:782-785.

## Capítulo 253 ■ Roséola (virus herpes humanos 6 y 7)

Charles T. Leach

### Capítulo 253 Roséola (virus herpes)

El virus herpes humano 6 (VHH-6) es el agente etiológico de la mayoría de los casos de roséola infantil (**exantema súbito** o **sexta enfermedad**), y también se asocia con otras enfermedades en personas sanas y en pacientes inmunodeprimidos. Las asociaciones patológicas del VHH-7 son menos numerosas y sólo se ha determinado su papel en una enfermedad semejante a la roséola.

**ETIOLOGÍA.** La primoinfección con el VHH-6 y, con menos frecuencia, con el VHH-7, provoca la mayor parte de los casos de roséola. Es probable que otros virus (p. ej., virus ECHO 16) provoquen los casos restantes. Sin embargo, la mayoría de las primoinfecciones con VHH-6 y VHH-7 no dan lugar a roséola.

El VHH-6 y el VHH-7 pertenecen a la subfamilia virus herpes (3, que incluye también a los citomegalovirus (CMV) humanos. El VHH-6 y el VHH-7 comparten características físicas y biológicas con otros virus herpes, entre ellas un genoma grande de ADN bicatenario, la presencia de nucleocápside y el estado de latencia después de la primoinfección. El VHH-6 es en esencia colineal con el VHH-7, y ambos virus son bastante homólogos respecto a los CMV. El VHH-6 y el VHH-7 se replican con mayor eficacia en los linfocitos T CD4. El VHH-6 infecta también a, otros linfocitos T, inacrófagos, células epiteliales, células endoteliales, fibroblastos, hepatocitos, células giales, astrocitos fetales y células progenitoras de la médula ósea. En el laboratorio, el VHH-6 y el VHH-7 se cultivan típicamente en células mononucleares humanas estimuladas con mitógenos (aisladas de sangre del cordón umbilical o de sangre periférica), y pueden identificarse por el desarrollo de grandes células globoides junto con lisis celular. Existen dos tipos distintos de VHH-6 (A y B). El tipo B causa más del 99% de los casos de roséola asociados con VHH-6. El virus tipo A latente se puede encontrar en pacientes inmunodeprimidos y en personas por lo demás sanas, y se puede reactivar en pacientes adultos con enfermedades graves. Sin embargo, no se ha relacionado de manera sistemática con ninguna enfermedad.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La primoinfección por VHH-6 ocurre en épocas tempranas de la vida. Más del 90% de los recién nacidos son VHH-6 seropositivos, lo que refleja la transferencia de anticuerpos maternos a través de la placenta. Antes de los 6 meses de edad, la tasa de primoinfección por VHH-6 es baja (menos del 10%). Sin embargo, después se produce un aumento rápido, y a los 12 meses, el 40% de los lactantes se ha infectado por el VHH-6 y el 80% ha adquirido la infección hacia los 2 años de edad. El período de máxima adquisición de la primoinfección por VHH-6, entre los 6 y los 15 meses de edad, corresponde con la época de incidencia más alta de la roséola. Los síntomas más habituales en lactantes con infección por VHH-6 son la fiebre y el nerviosismo (90%). Sólo el 25% de los niños infectados presenta una roséola distinguible clínicamente. Resulta curioso que en los lactantes japoneses con primoinfección por VHH-6 la tasa de síntomas de roséola es mucho mayor. La primoinfección por VHH-7 suele ocurrir un poco más tarde que la causada por VHH-6.

Los niños pueden desarrollar roséola a lo largo de todo el año. A diferencia de lo que sucede con otros exantemas infantiles, los niños con roséola pocas veces refieren un contacto con otros niños afectados, y los brotes epidémicos no son frecuentes. El sexo, la raza y la geografía no son significativos en el contagio de la roséola. La media del período de incubación es de 10 días (entre 5 y 15 días).

La mayoría de los adultos excreta VHH-6 y VHH-7 en la saliva, y pueden actuar como fuentes primarias para la transmisión a los niños. Las mujeres excretan ambos virus por el tracto genital con una frecuencia baja, pero no se ha demostrado la transmisión venérea. El VHH-6 se puede transmitir intraútero, aunque es una posibilidad infrecuente (menos del 2%) y no sólo se ha descrito un recién nacido con una infección congénita sintomática. No se han hallado infeccio-

nes congénitas por VHH-7. Se han descrito pocos casos de transmisión del VHH-6 a lactantes susceptibles mediante el trasplante de médula ósea o de órganos sólidos. No existen pruebas de que la infección se contagie por la leche materna, por vía fecal-oral o por transfusiones de sangre.

**PATOGENIA.** Es probable que el virus se adquiera a partir de la saliva de personas asintomáticas, y que entre en el huésped a través de las mucosas oral, nasal o conjuntival. Se han identificado receptores celulares para ambos virus: el VHH-6 usa el receptor CD46 (muy difundido en varios tejidos), y el VHH-7 utiliza el receptor CD4 (que es también el del VIH-1). Después de la replicación vírica en un lugar desconocido, se desarrolla una viremia de nivel alto en las células mononucleares de sangre periférica (CMSP). Cuando pasa la infección aguda, el VHH-6 y el VHH-7 establecen latencia en las células mononucleares sanguíneas y, posiblemente, en las glándulas salivales, los riñones, los pulmones y el sistema nervioso central. No se ha establecido la base para el patrón de exantema característico después de la resolución de la fiebre en los niños con roséola.

El VHH-6 puede suprimir todas las estirpes celulares dentro de la médula ósea, y la infección activa por VHH-6 se asocia con supresión medular en los pacientes con trasplantes de médula. La infección por VHH-6 tiene también efectos significativos sobre el sistema inmunitario, entre ellos la inhibición de la respuesta de tipo I del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), el refuerzo de la actividad de las células citotóxicas naturales (NK), la supresión de la proliferación de CMSP y la inducción de una respuesta de citocinas proinflamatorias.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La roséola es la infección prototípica por VHH-6 y VHH-7, aunque otras infecciones inespecíficas son frecuentes.

**Roséola infantil (exantema súbito).** La roséola es una enfermedad febril exantemática leve, que ocurre casi en exclusiva durante la lactancia. Más del 95% de los casos se da en niños menores de 3 años, y la incidencia máxima se encuentra entre los 6 y los 15 meses. Es probable que los anticuerpos transplacentarios protejan a la mayoría de los lactantes hasta los 6 meses de edad.

Los lactantes con roséola clásica muestran una constelación característica de signos a lo largo de un breve tiempo, por lo que la roséola clásica no se suele confundir con otros exantemas pediátricos.

El período prodromico de la roséola suele ser asintomático, pero puede presentarse con signos leves de las vías respiratorias superiores, como rinorrea mínima, inflamación faríngea ligera y enrojecimiento conjuntival leve. Se pueden apreciar leves adenopatías cervicales o, con menos frecuencia, occipitales. En algunos niños se observa un edema palpebral leve. Los signos físicos en la fase prodromica no guardan una relación clara con la roséola, y es posible que sólo reflejen una infección vírica respiratoria acompañante. La enfermedad clínica suele llegar precedida por fiebre, entre 37,9 y 40 °C, con una media de 39 °C. Algunos niños se muestran irritables y anoréxicos durante la fase febril, pero la mayoría se comporta con normalidad a pesar de la fiebre. En esta fase se pueden producir convulsiones en el 5-10% de los niños con roséola. Las alteraciones poco frecuentes comprenden rinorrea, faringitis, dolor abdominal, vómitos y diarrea. En los países asiáticos son comunes las úlceras en la unión entre la úvula, el paladar y la lengua (**manchas de Nagayama**) entre los lactantes afectados. La fiebre persiste durante 3-5 días, y después suele resolverse de forma bastante brusca («crisis»). A veces, la fiebre disminuye de modo gradual durante 24-36 horas («lisis»). El exantema aparece en las 12-24 horas siguientes a la resolución de la fiebre, pero en muchos casos se observa durante la defervescencia o pocas horas después de la resolución de la fiebre. Es de color rosado, como implica su nombre, y bastante peculiar (fig. 253-1). Sin embargo, se puede confundir con los exantemas de la rubéola, el sarampión o el eritema infeccioso. En el caso de la roséola, comienza en forma de lesiones rosadas, un poco elevadas, pequeñas (2-5 mm) y delimitadas en el tronco, y se suele extender al cuello, la cara y las regiones proximales de las extremidades. No suele ser pruriginoso, y no origina vesículas ni pústulas. En los casos típicos, las lesiones están bien delimitadas, aunque a veces se hacen casi confluentes. Al



Figura 253-1. Roséola del lactante. Máculas y pápulas eritematosas blanquecinas (A) en un lactante que presentó fiebre durante 3 días antes de la erupción cutánea. En una inspección más cercana (B), algunas lesiones muestran un halo periférico sutil de vasoconstricción. (De Paller AS, Mancin AJ [editores]: *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*, 3.ª ed. Filadelfia, Elsevier, 2006, pág. 434.)

cabo de 1-3 días, el exantema se desvanece. Algunos niños experimentan exantemas evanescentes que se resuelven en cuestión de horas. Se han descrito diferencias sutiles entre la presentación clínica de la roséola relacionada con el VHH-7 y la debida al VHH-6. Entre ellas se encuentran una edad ligeramente mayor, una temperatura media más baja y una menor duración de la fiebre en los casos relacionados con el VHH-7. Sin embargo, esas diferencias son insuficientes para establecer la distinción clínica entre la roséola por VHH-6 y la ocasionada por VHH-7. Se han descrito casos de niños que presentaron roséola por el VHH-6, y después un cuadro similar por VHH-7.

**Fiebre en lactantes sin roséola clásica.** El VHH-6 y el VHH-7 son responsables de una gran proporción de cuadros febriles inespecíficos en los lactantes, sin foco de infección. Los estudios realizados en lactantes con fiebre atendidos en la sala de urgencias de un hospital

indicaron que alrededor del 15% sufría una primoinfección por VHH-6 o VHH-7.

**Infecciones del sistema nervioso central.** Tanto el VHH-6 como el VHH-7 son neurotrópicos y pueden invadir el SNC. La primoinfección por VHH-6 provoca alrededor del 10-20% de las convulsiones febriles en lactantes. La mayoría de estos niños no experimenta después exantema. Estudios más pequeños sugieren que el VHH-7 también se relaciona con algunas convulsiones febriles. El VHH-6 y el VHH-7 se asocian con casos infrecuentes de encefalitis y meningoencefalitis, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. El ADN de VHH-6 está presente en el líquido cefalorraquídeo del 6% de los niños y los adultos con encefalitis focal de causa desconocida.

**Seudomononucleosis y hepatitis.** En adultos se han descrito infecciones pseudomononucleósicas con anticuerpos heterófilos negativos, relacionadas con el VHH-6. Pocas veces, el VHH-6 y el VHH-7 pueden causar síntomas clínicos de hepatitis. Existe controversia respecto a la asociación del VHH-6 con algunos casos de insuficiencia hepática fulminante en lactantes.

**Infecciones en pacientes inmunodeprimidos.** Se han producido numerosas infecciones graves y a veces mortales por VHH-6 (encefalitis y neumonitis) en pacientes inmunodeprimidos, como enfermos con SIDA o sometidos a trasplantes de órganos. Estos cuadros han ocurrido en mayor medida en receptores de trasplantes de células progenitoras, y suelen representar la reactivación de una infección por VHH-6. Las infecciones simultáneas por VHH-6 y VHH-7 pueden potenciar la enfermedad relacionada con citomegalovirus después del trasplante de órganos.

Puesto que el VHH-6 comparte con el VIH el tropismo por los linfocitos CD4, potencia el VIH y estimula su replicación in vitro, ha despertado mucho interés su papel como cofactor en la progresión clínica del SIDA. Los estudios epidemiológicos en adultos no apoyan este papel significativo, pero sólo un pequeño estudio pediátrico sugiere una progresión más rápida de la inmunodeficiencia en los pacientes infectados a la vez por el VIH y el VHH-6. Se necesitan más estudios prospectivos para evaluar el impacto del VHH-6 en los niños con VIH.

Otras enfermedades posiblemente relacionadas con el VHH-6 o el VHH-7. Se ha descrito exantema sin fiebre en un pequeño número de lactantes con primoinfección por VHH-6. Otros estudios pequeños han sugerido que el VHH-6 puede relacionarse con otras enfermedades, como algunos cuadros de síndrome hemofagocítico, invaginación intestinal, púrpura trombocitopénica idiopática, estomatitis año-sa recurrente, miocarditis, hipersensibilidad a fármacos, síndrome de Gianotti-Crosti, leucoencefalopatía multifocal progresiva, encefalopatía por gripe, arteritis de grandes vasos, linfadenitis necrosante de Kikuchi, histiocitosis y síndrome de fatiga crónica. Existe controversia sobre la relación del VHH-6 con la esclerosis múltiple y hay datos contradictorios sobre la asociación del VHH-7 con la pitiriasis rosada. Se ha detectado ADN del VHH-6 en varias neoplasias malignas, entre ellas el linfoma no Hodgkin, la enfermedad de Hodgkin, el carcinoma cervical y oral, y la leucemia. Sin embargo, no se han establecido relaciones etiológicas uniformes con ninguno de esos cánceres.

**DIAGNOSTICO.** La razón más decisiva para llegar a un diagnóstico de roséola es diferenciar entre esa enfermedad por lo general leve y otros exantemas infantiles que pueden ser más graves, como el sarampión. También se deben identificar otras enfermedades más serias causadas por el VHH-6, como la encefalitis y la neumonitis, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, para poder administrar a tiempo un tratamiento antirretroviral en caso necesario.

El diagnóstico de roséola se puede establecer principalmente en función de la edad, la historia y los signos clínicos. No es posible distinguir con meros datos clínicos entre la roséola por VHH-6 y por VHH-7. Se pueden realizar pruebas específicas para VHH-6 o VHH-7 con métodos de laboratorio, como serología, cultivo virológico y reacción en cadena de la polimerasa (PCR),

En muchos laboratorios comerciales se dispone de pruebas serológicas para el VHH-6; son pocos los que las ofrecen para el VHH-7. Los anticuerpos IgM contra el VHH-6 aparecen típicamente entre los días 5 y 7 de la enfermedad, alcanzan títulos máximos a las 2-3 semanas y de-

saparecen antes de 2 meses. Por desgracia, la exactitud de las pruebas actuales disponibles para IgM es muy variable, y ninguna de ellas se ha evaluado lo suficiente para proporcionar evidencias inequívocas de infección aguda por VHH-6. La seroconversión de los anticuerpos contra el VHH-6 o el VHH-7, en muestras de sueros recogidas con un intervalo de 2-3 semanas, es el método más fiable para confirmar la primoinfección, pero no llega a tiempo. El aumento o la disminución en cuatro veces de los títulos de anticuerpos IgG contra el VHH-6 o el VHH-7 también sugiere una infección activa (primaria o reactivada). Debido a la seroprevalencia alta de estos virus en la población general, una sola prueba IgG positiva para VHH-6 o VHH-7 carece de relevancia para el diagnóstico de infección aguda. Los anticuerpos anti-CMV pueden dar una reacción cruzada contra el VHH-6 o el VHH-7; por tanto, el diagnóstico serológico de infección por estos últimos requiere excluir la infección por CMV.

La identificación de VHH-6 o de VHH-7 en CMSP por cultivo virológico establece con firmeza la presencia de infección activa en huéspedes inmunocompetentes; la asociación con una enfermedad específica plantea más problemas en los pacientes inmunodeprimidos, como consecuencia de la tasa baja de viremia. La identificación del VHH-6 y el VHH-7 por cultivo requiere incubación de las CMSP (con o sin cocultivo con CMSP exógenas) durante días o semanas, y en la actualidad sólo está disponible en laboratorios de investigación. Existe un sistema comercial rápido (shell-vial) de cultivo para VHH-6.

Se empieza a tener acceso a pruebas de amplificación con PCR para el VHH-6, que quizá sean útiles para establecer el diagnóstico a tiempo. La detección de ADN de VHH-6 en muestras acelulares, como el suero o el líquido; cefalorraquídeo, indica infección activa en fase de replicación. Debería observarse que la detección en otras muestras (p. ej., CMSP, saliva, tejidos) no indica necesariamente una infección activa, puesto que el VHH-6 existe en forma latente en muchos tejidos después de la primoinfección. La PCR cuantitativa y la PCR con transcriptasa inversa pueden ser más útiles para el diagnóstico de infección activa utilizando muestras de células sanguíneas si se establecen los umbrales de corte adecuados. Varios laboratorios comerciales ofrecen análisis de PCR cuantitativa y cualitativa para aplicarlos a varias muestras. Aunque no se dispone de ellos de forma generalizada, otras pruebas diagnósticas para ciertas circunstancias comprenden la hibridación in situ, la inmunohistoquímica y los análisis de antígenos.

**DATOS DE LABORATORIO.** Se pueden encontrar cifras de leucocitos de 8.000-9.000/p.l durante los primeros días de fiebre en niños con roséola, pero cuando aparece el exantema, el recuento cae a 4.000-6.000/a.l, con linfocitosis relativa (70-90%). El líquido cefalorraquídeo suele ser normal en los niños con convulsiones febriles relacionadas con el VHH-6. En los casos infrecuentes de meningoencefalitis o encefalitis relacionados con el VHH-6, dicho líquido se caracteriza por pleocitosis leve con predominio de células mononucleares, glucosa normal y proteínas normales o algo elevadas.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** En los niños con roséola suelen existir dos fases distintas de la enfermedad: la fase febril previa al exantema (preeruptiva) y la fase exantemática. Durante el estadio preeruptivo, la roséola se puede confundir con muchos procesos. Sin embargo, el patrón de fiebre en un niño con buen estado general, sin signos físicos significativos, una defervescencia bastante brusca y el exantema subsiguiente son exclusivos de la roséola.

Las enfermedades que más a menudo se han confundido con la roséola son la rubéola y el sarampión. Debido a la eliminación casi completa de estas enfermedades en algunos países (como Estados Unidos), no debería haber muchas razones para confundir la roséola con estas afecciones, a menos que existan antecedentes de exposición. En contraste con la ausencia de pródromos definidos en los niños con roséola, los que tienen rubéola presentan siempre un período prodromático con síntomas leves, que incluye adenopatías occipitales y retroauriculares prominentes (v. cap. 244). La linfadenopatía representa un hallazgo inconstante en la roséola; cuando existe, los ganglios occipitales están afectados con más frecuencia que los de la región retroauricular. La rubéola suele causar sólo febrícula, que coincide con el exantema. Este es más extenso que el de la ro-

séola, y tiende a confluir con más frecuencia. El desarrollo de un exantema en el acmé de la fiebre, así como la presencia de tos, coriza, conjuntivitis y manchas de Koplik en la mucosa bucal durante las fases tempranas del sarampión deberían diferenciar con claridad las dos entidades (v. cap. 243).

Los brotes epidémicos de cuadros similares a la roséola se han asociado con muchos virus diferentes, sobre todo con enterovirus. En los meses de verano y otoño, algunos casos de enfermedad similar a la roséola se pueden atribuir a enterovirus.

La **escarlatina** también puede parecerse a la roséola. Las características diferenciales de la escarlatina son su rareza en la lactancia, la presencia simultánea de fiebre y exantema y las lesiones definidas, pequeñas, similares a papel de lija.

La **hipersensibilidad a fármacos** es un trastorno común que puede recordar a la roséola. Muchos niños con esta dolencia reciben antibióticos durante la fase febril, antes de la aparición del exantema. Cuando un niño presenta un exantema por fármacos, puede hacerlo poco después de la resolución de la fiebre, como en el patrón característico de la roséola. Sin embargo, la naturaleza generalmente morbiliforme, el prurito y la resolución cuando se suspende el fármaco responsable distinguen al exantema por medicamentos.

Puede ser difícil distinguir si la enfermedad del SNC se debe al VHH-6 o a otras causas. El desarrollo de una enfermedad similar a la roséola, asociada a convulsiones febriles, meningoencefalitis o encefalitis, hace más probable la infección por VHH-6; sin embargo, esa asociación es poco común. La hepatitis y la mononucleosis con anticuerpos heterófilos negativos se asocian pocas veces con VHH-6, y se deben buscar otras causas para estas infecciones en primer lugar.

**TRATAMIENTO.** El VHH-6 se inhibe por el ganciclovir, el cidofovir y el foscarnet (pero no por el aciclovir), a las concentraciones plasmáticas que se pueden obtener; el VHH-7 se inhibe por el cidofovir y el foscarnet. Los informes de casos han indicado éxitos y fracasos con esos fármacos. No obstante, no se han realizado ensayos prospectivos para evaluar la eficacia clínica de los fármacos antivirales contra las infecciones por VHH-6 o VHH-7. No existe un tratamiento autorizado para estas infecciones. *La naturaleza generalmente benigna de la roséola evita considerar la administración de tratamientos antivirales.* Es preciso administrar un tratamiento antiviral en los niños inmunodeprimidos con enfermedades graves en las que se haya confirmado la asociación con el VHH-6 o VHH-7. Los fármacos más usados son el ganciclovir y el cidofovir, durante un período habitual de 2-3 semanas.

En los niños, la fase febril preeruptiva de la roséola suele cursar con pocas molestias, y apenas requiere tratamiento sintomático. Si el niño se muestra molesto o irritable, o si existen antecedentes de convulsiones febriles, puede ser útil el tratamiento con paracetamol o ibuprofeno. Se debe mantener un balance adecuado de líquidos en todos los niños afectados. La derivación a una consulta especializada se debe considerar en casos inusuales cuando se desarrolla un cuadro grave, como la encefalitis, la hepatitis o la neumonitis.

**PRONÓSTICO.** El pronóstico de la gran mayoría de niños con roséola es excelente, sin secuelas obvias. Antes del descubrimiento del VHH-6 y el VHH-7, las complicaciones infrecuentes de la roséola (hemiparesia, retraso mental) se atribuían a la anoxia encefálica durante las convulsiones febriles prolongadas. No obstante, se ha demostrado daño por invasión directa del VHH-6 en el encéfalo, el hígado y otros órganos. Se han descrito muertes atribuibles directamente al VHH-6 tanto en pacientes inmunodeprimidos como en sujetos por lo demás normales, que desarrollaron encefalitis, hepatitis, neumonitis, enfermedad diseminada o síndrome de hemofagocitosis.

**PREVENCIÓN.** Se dispone de muy poca información en la que basar las guías para la prevención de la infección por VHH-6 o VHH-7. Los datos experimentales sugieren que la roséola se puede transmitir por la sangre o la saliva, y que tanto el VHH-6 como el VHH-7 se excretan con la saliva. Es probable que los portadores inmunes sanos con infección vírica latente transmitan la infección a lactantes y niños susceptibles a través de la saliva.



- Caserra MT, Mock DJ, Dewhurst S: Human herpesvirus 6. *Clin Infect Dis* 2001;33:829-833.
- De Bolle I, Naesens I, De Clercq K: Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:217-245.
- Desachy A, Ranger-Rogez S, Francois B, et al: Reactivation of human herpesvirus type 6 in multiple organ failure syndrome. *Clin Infect Dis* 2001;32:197-203.
- Dewhurst S: Human herpesvirus type 6 and human herpesvirus type 7 infections of the central nervous system. *Herpes* 2004;11(Suppl 2):105A-111A.
- Hall CV, Caserta MT, Schnabel KC, et al: Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr* 2004;145:472-477.
- Leach CT: Human herpesvirus-6 and -7 infections in children: Agents of roseola and other syndromes. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:269-274.
- Leach CT, Pollock BH, McClain KL, et al: Human herpesvirus 6 (HHV-6) and cytomegalovirus (CMV) infections in children with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:125-132.
- Ward KN: The natural history and laboratory diagnosis of human herpesviruses-6 and -7 in the immunocompetent. *J Clin Virol* 2005;32:183-193.
- Ward KN, Andrews NJ, Verity CM, et al: Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2005;90:619-623.
- Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, et al: Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* 1988;1:1065-1067.
- Yoshikawa T: Human herpesvirus-6 and -7 infections in transplantation. *Pediatr Transplant* 2003;7:11-17.
- Zerr DM, Corey L, Kim HW, et al: Clinical outcomes of human herpesvirus 6 reactivation after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2005;40:932-940.
- Zerr DM, Frncnk I.M., I luang M.I., et al: Polymerase chain reaction diagnosis of primary human herpesvirus-6 infection in the acute care setting. *J Pediatr* 2006;149:480-485.
- Zerr DM, Meier AS, Selk SS, et al: A population-based study of primary human herpesvirus 6 infection. *N Engl J Med* 2005;352:768-776.

## Capítulo 254 ■ Virus herpes humano 8

### Charles T. Leach

El virus herpes humano 8 (VHH-8), denominado también **virus herpes asociado con el sarcoma de Kaposi (SK)**, es responsable del SK en los pacientes con SIDA. Muchos estudios han revelado su fuerte asociación con el SK y con otras neoplasias malignas más infrecuentes.

**ETIOLOGÍA.** El VHH-8 es miembro de los virus herpes y, entre los que se incluye el virus de Epstein-Barr. Es un virus de ADN con cubierta, formado más o menos por 165.000 pares de bases, y tiene una estructura genómica global típica de otros virus herpes humanos. Sin embargo, a diferencia de la mayoría de los demás virus, el genoma del VHH-8 contiene homólogos víricos de varias proteínas humanas relevantes para la regulación de la proliferación celular. Se ha postulado que esas proteínas víricas contribuyen a la patogenia de las neoplasias malignas asociadas con el VHH-8.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La infección por VHH-8 no es común en los niños y adultos sanos de la mayoría de los países desarrollados. Las tasas de infección por VHH-8 entre las personas no infectadas por el VIH y los donantes de sangre de Estados Unidos son inferiores al 10%, aunque pueden ser mayores en áreas específicas. La infección es más frecuente (15-20%) en ciertas áreas de Grecia e Italia. Las tasas de seroprevalencia para el VHH-8 son mucho más altas en Brasil, Egipto y África Central, donde están infectados entre el 40 y el 60% de los niños.

Alrededor del 33% de los varones homosexuales infectados por el VIH, y más del 80% de los que además desarrollan SK, están infectados

por el VHH-8. Los pacientes con infección por VIH adquirida de otra forma (p. ej., por transmisión vertical desde una madre VIH-positiva, o a través de transfusiones de sangre o hemoderivados) presentan tasas bajas (0-5%) de infección por VHH-8, similares a las observadas en personas sin infección por VIH y en donantes de sangre.

El VHH-8 se disemina a través de la saliva de la mayoría de las personas infectadas, lo que actúa probablemente como una fuente fundamental de transmisión intralamiliar. El VHH-8 también se detecta en leche materna. La transmisión sexual también es significativa, sobre todo entre los varones homosexuales. Pocas veces, el VHH-8 se ha transmitido verticalmente y a través de transfusiones sanguíneas. La enfermedad asociada al VHH-8 en receptores de trasplantes puede transmitirse a través de órganos donados o deberse al virus reactivado.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La mayoría de los casos de primoinfección por VHH-8 parecen ser subclínicos. Los estudios realizados fuera de Estados Unidos han indicado que la primoinfección por el virus en los niños pueden asociarse a fiebre y exantema (Egipto) o mononucleosis (Taiwan). Los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar síntomas más graves asociados a la primoinfección por VHH-8, como insuficiencia de la médula ósea y SK diseminado.

Tres neoplasias malignas que afectan sobre todo a pacientes adultos con SIDA están muy relacionadas con el VHH-8: el SK, la enfermedad de Castleman multicéntrica y el linfoma con derrame primario. El SK es la neoplasia más común asociada con el SIDA, pero se encuentra también en personas sin infección por el VIH, que habitan en la región mediterránea (SK clásico) o en África Ecuatorial (SK endémico), y en receptores de trasplantes de órganos (SK postrasplante). La enfermedad de Castleman multicéntrica y el linfoma con derrame primario son enfermedades linfoproliferativas mucho más infrecuentes. El VHH-8 contribuye a la oncogénesis mediante varios mecanismos, como la modulación de la apoptosis, el crecimiento celular y las respuestas inmunitarias.

**DIAGNOSTICO.** La infección por VHH-8 se puede demostrar por pruebas serológicas (inmunoanálisis enzimático, inmunofluorescencia e inmunotransferencia de Western blot), o con la detección de secuencias de ADN del VHH-8 mediante amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa. Muchas veces se combinan varias pruebas para lograr la máxima exactitud. Sin embargo no existen pruebas autorizadas y en la actualidad sólo se dispone de estas pruebas en ciertos laboratorios comerciales. El virus no se cultiva con facilidad.

**TRATAMIENTO.** Varios fármacos antivirales inhiben el VHH-8 in vitro, entre ellos el ganciclovir, el foscarnet y el cidofovir, pero todavía no se ha demostrado el beneficio del tratamiento antiviral específico para la enfermedad asociada con el VHH-8. La introducción de un tratamiento antirretroviral eficaz ha mejorado mucho la supervivencia de los pacientes con SIDA y SK. Entre las demás opciones terapéuticas para el SK se encuentran el interferón- $\alpha$ , la crioterapia, la fototerapia, el ácido retinoico tópico, la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía.

- Andreoni M, Sarmati L, Nicastrì E, et al: Primary human herpesvirus 8 infection in immunocompetent children. *JAMA* 2002;287:1295-1300.
- Baillargeon J, Deng JH, Hettler E, et al: Seroprevalence of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus infection among blood donors from Texas. *Ann Epidemiol* 2002;11:512-518.
- Baillargeon J, Leach CT, Deng JH, et al: High prevalence of human herpesvirus 8 (HHV-8) infection in South Texas children. *J Med Virol* 2002;67:542-548.
- Bhaduri-McIntosh S: Human herpesvirus-8—Clinical features of an emerging viral pathogen. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:81-82.
- Cannon MJ, Laney AS, Pellett PE: Human herpesvirus 8: Current issues. *Clin Infect Dis* 2003;37:82-87.
- Chen RL, Lin JC, Wang PJ, et al: Human herpesvirus 8-related childhood mononucleosis—A series of three cases. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:671-674.
- Dedicoat M, Newton R, Alkharsah KR, et al: Mother-to-child transmission of human herpesvirus-8 in South Africa. *J Infect Dis* 2004;190:1068-1075.
- Jenson LB: Human herpesvirus 8 infection. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:85-91.
- Little RF, Yarchoan R: Treatment of gammaherpesvirus-related neoplastic disorders in the immunosuppressed host. *Semin Hematol* 2003;40:163-171.

Mbuliteyc S, Marshall V, Bagni RK, et al: Molecular evidence for mother-to-child transmission of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus in Uganda and KI gene evolution within the host. / *Infect Dis* 2006;19: 1250-1257.

Sarmati f., Carlo T, Rossella S, et al: Human herpesvirus-8 infection in pregnancy and labor: Lack of evidence of vertical transmission. / *Med Virol* 2004;72:462-466.

## Capítulo 255 ■ Virus influenza

### Peter Wright

Las infecciones por virus influenza causan una amplia gama de enfermedades respiratorias, responsables de morbilidad y mortalidad significativas en los niños con periodicidad anual. La gripe puede provocar pandemias globales periódicas con una mayor penelrancia de la enfermedad.

**ETIOLOGÍA.** Los virus influenza son miembros de la familia Orthomyxoviridae. Se trata de virus ARN monocatenarios grandes, con un genoma segmentado dentro de una envoltura que contiene lípidos. Las dos proteínas superficiales principales que determinan el serotipo del virus, la hemaglutinina (HA) y la neuraminidasa (NA), se proyectan como espículas a través de la envoltura. Estos virus se dividen en tres tipos: A, B y C. Los tipos A y B son los patógenos gripales primarios, y provocan enfermedad epidémica. El virus influenza tipo C es una causa de enfermedad esporádica, sobre todo del tracto respiratorio superior. Los tipos A y B se subdividen en cepas serotípicamente distintas, que circulan con periodicidad anual entre la población.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los virus influenza A tienen una epidemiología compleja, con participación de huéspedes aviarios y mamíferos que sirven como reservorio para diversas cepas capaces de infectar a la población humana. La naturaleza segmentada del genoma influenza permite la recombinación entre virus animales y humanos en caso de coinfección, por lo que es posible que cualquiera de las 15 HA y de las 9 NA presentes en reservorios animales se introduzca en los humanos; los virus influenza A se comportan desde el punto de vista epidemiológico como si comprendiesen muchos serotipos, sin protección cruzada. Los cambios menores dentro de un serotipo se denominan deriva antigénica (drift); los cambios mayores se conocen como cambio antígeno (shift). Además, las aves migratorias pueden diseminar la enfermedad, como se está observando con la gripe aviar actual H5N1. En el lejano Oriente se han introducido nuevas cepas de HA, con los virus H5N1 y H9N2, y en Holanda con el H7N7. El virus influenza aviar H5N1 supone una amenaza de difusión más amplia en la población humana. Se ha demostrado su virulencia por la mortalidad elevada observada en las personas que estuvieron en contacto directo con aves infectadas, aunque aún no ha adquirido la capacidad de diseminación interpersonal con facilidad. El virus influenza B tiene mucha menos capacidad de cambios antígenicos significativos, y carece de reservorio animal identificado.

La epidemiología mundial de los virus influenza muestra una diseminación anual entre los hemisferios norte y sur, y las nuevas cepas se originan muchas veces en Asia. Cuando entra en la población un virus identificado por una HA o NA nuevas y serológicamente distintas, existe el riesgo de pandemia gripal con exceso de morbilidad y mortalidad a escala mundial, entre una población en gran parte no inmune. La pandemia más dramática de la historia reciente ocurrió en 1918, cuando se estimó que la gripe había matado a más de 20 millones de personas. Es más común la variación casi anual de la composición antigénica de las proteínas superficiales, que confiere una ventaja selectiva a una nueva cepa y conduce a epidemias localizadas de enfermedad, con hospitalización y mortalidad limitada en gran parte a los lactantes, los ancianos

y a los pacientes con enfermedad cardiopulmonar subyacente. Cada cepa anual es nueva para los lactantes, debido a que no tienen anticuerpos preexistentes, excepto los transferidos desde la madre en los muy jóvenes.

La tasa de ataque y la frecuencia de aislamiento de virus influenza son más altas en los niños pequeños. Hasta el 30-50% de los niños presenta indicios serológicos de infección en un año típico. La gripe se caracteriza por un alto absentismo escolar y un máximo anual de consultas pediátricas. Los niños con exposición primaria a una cepa de virus influenza lo diseminan en mayor medida y durante más tiempo que los adultos, lo que les convierte en transmisores muy eficaces de la infección. La gripe es una enfermedad de los meses más fríos del año en los climas templados; la diseminación parece ocurrir por partículas pequeñas de aerosol. La transmisión a través de una comunidad es rápida y la incidencia más alta de enfermedad sucede en las 2-3 semanas siguientes a la introducción del virus causal. Se puede diseminar entre los pacientes hospitalarios y puede complicar la enfermedad original que motivó la hospitalización.

Dentro de un país o a nivel mundial, una o dos cepas predominantes se diseminan para crear la epidemia anual. En la actualidad, las cepas influenza tipo A con los serotipos H1N1 y H3N2 circulan de forma conjunta con las cepas tipo B, y en un año concreto puede predominar cualquier tipo, lo que dificulta las predicciones sobre el serotipo y la gravedad de la siguiente epidemia gripal. Las variantes de las cepas se identifican por los serotipos HA y NA, por el área geográfica en la que se aíslan originalmente, por su número de aislado y por el año del aislamiento. Así, la vacuna antigripal para 2005-2006 era trivalente y contenía las cepas identificadas como A/Nueva Caledonia/20/99 (H1N1), A/California/7/04 (H3N2) y B/Shangliai/361/02.

**PATOGENIA.** El virus se adhiere a través de la HA a los residuos de ácido siálico presentes en las células y, mediante endocitosis, pasa al interior de vacuolas, donde con la acidificación progresiva se fusiona a la membrana endosómica y se libera el ARN vírico en el citoplasma. El ARN se transporta al núcleo y se transcribe. El ARN recién sintetizado se devuelve al citoplasma y se traduce en proteínas, que son transportadas hasta la membrana celular. A continuación se produce la gemación del virus a través de la membrana celular. El proceso de encapsidación que incorpora los 10 segmentos del genoma no se comprende bien. Se produce una escisión proteolítica de la HA en algún punto entre el ensamblado y la liberación del virus, un paso esencial para el éxito de la fusión y la liberación del endosoma, y para la amplificación del título del virus. En las personas, este ciclo de replicación se limita al epitelio respiratorio. En caso de primoinfección, la replicación del virus continúa durante 10-14 días.

La gripe causa una infección lítica del epitelio respiratorio, con pérdida de función ciliar, disminución de la producción de moco y descamación de la capa epitelial. Estos cambios permiten la invasión bacteriana secundaria, ya sea de forma directa a través del epitelio o, en el caso del oído medio, por obstrucción del drenaje normal a través de la trompa de Eustaquio. Los virus influenza tipos A y B pueden causar miocarditis, y el tipo B puede provocar miositis. El síndrome de Reye puede originarse tras la administración de salicilatos a pacientes con gripe de tipo B (v. cap. 358).

Todavía no se comprenden los mecanismos inmunitarios precisos que causan la terminación de la primoinfección y que protegen contra la reinfección, pero pueden corresponder a la inducción de citocinas capaces de inhibir la replicación vírica, como el interferón y el factor de necrosis tumoral. El período de incubación de la gripe puede ser de tan sólo 48-72 horas. Este corto período y la multiplicación del virus sobre las superficies mucosas plantean problemas especiales para establecer una respuesta inmunitaria adaptativa. La presentación del antígeno tiene que ocurrir sobre todo en zonas mucosas, que actúan a través del tejido linfóide relacionado con el árbol bronquial. La respuesta humoral que se detecta con más facilidad se dirige contra la HA. Los niveles séricos altos de anticuerpos que inhiben la actividad HA generados por la vacuna de virus inactivado se relacionan con la protección. Se cree que los anticuerpos IgA producidos en la mucosa son la respuesta protectora más eficaz e inmediata que se genera durante la infección por la gripe. Por desgracia, los anticuerpos IgA medióles contra el virus persisten durante un período relativamente breve. Debido a esto y a la

**TABLA 255-1. Frecuencia relativa de los síntomas y signos durante la gripe clásica en niños mayores y adolescentes**

| VARIABLE                                    | TASA DE OCURRENCIA |
|---|--------------------|
| <b>SÍNTOMAS</b>                             |                    |
| Sensación de escalofríos                    | ++++               |
| Tos   | +++                |
| Cefalea                                     | +++                |
| Faringitis                                  | +++                |
| Postración                                  | ++                 |
| Obstrucción nasal                           | ++                 |
| Diarrea                                     | ++                 |
| Sensación de inestabilidad                  | +                  |
| Irritación o dolor ocular                   | +                  |
| Vómitos                                     | +                  |
| Mialgias                                    | +                  |
| <b>SIGNOS</b>                               |                    |
| Fiebre                                      | ++++               |
| Faringitis                                  | +++                |
| Conjuntivitis (leve)                        | ++                 |
| Rinitis                                     | ++                 |
| Linfadenopatía cervical                     | +                  |
| Estertores pulmonares, sibilancias o roncus | +                  |

+++, 76-100%; ++, 51-75%; +, 28-50%; ., 1-25%.

variación de cepas, la reinfección sintomática por virus influenza se puede repetir en intervalos de 3-4 años. Aunque en el ratón se puede demostrar la existencia de inmunidad heterotípica a través de mecanismos inmunitarios celulares dirigidos contra proteínas internas comunes, la inmunidad heterotípica ha sido más difícil de comprobar en seres humanos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los virus influenza tipos A y B suelen causar una enfermedad principalmente respiratoria. Su comienzo es brusco y se caracteriza por fiebre, mialgias, escalofríos, cefalea, malestar general y anorexia; la coriza, la faringitis y la tos seca son características asociadas que se eclipsan por los otros signos sistémicos (tabla 255-1). Los síntomas predominantes se pueden localizar en cualquier lugar del tracto respiratorio, y producir un cuadro aislado en su parte superior, crup, bronquiolitis o neumonía. La gripe se acompaña de signos sistémicos, como fiebre alta, mialgia, malestar general y cefalea en mayor medida que las infecciones causadas por otros virus respiratorios. Es posible que muchos de estos síntomas estén mediados a través de la producción de citocinas por el epitelio del tracto respiratorio, en vez de reflejar la diseminación sistémica del virus. La duración típica de la enfermedad febril es de 2-4 días. La tos puede persistir más tiempo, y a menudo se encuentran indicios de disfunción de las vías respiratorias pequeñas semanas más tarde. Debido a la elevada transmisibilidad del virus, otros miembros de la familia o personas en contacto íntimo suelen presentar un cuadro similar. La gripe es una enfermedad menos definida en los niños pequeños y los lactantes; las manifestacio-

nes se pueden localizar en cualquier región del tracto respiratorio. Los lactantes pequeños o los niños pueden presentar fiebre muy alta y aspecto tóxico, lo que conduce a una investigación diagnóstica completa. A pesar de ciertas características distintivas de la gripe, la enfermedad suele ser indistinguible de la causada por otros virus respiratorios, como el virus sincitial respiratorio, los virus parainfluenza y los adenovirus.

**DATOS DE LABORATORIO.** Las anomalías analíticas asociadas con la gripe son inespecíficas. Resulta frecuente una leucopenia relativa. Las radiografías de tórax muestran signos de atelectasia o infiltrados en alrededor del 10% de los niños.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El diagnóstico de gripe se basa en datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio. En el contexto de una epidemia, un diagnóstico clínico de gripe se puede establecer con alguna certeza en un niño pequeño con fiebre sin foco, malestar general y síntomas respiratorios. La confirmación del diagnóstico en el laboratorio se puede conseguir de cuatro formas. Durante la fase precoz de la enfermedad, el virus se puede aislar en muestras de nasofaringe, mediante su inoculación en huevos embrionados, o en un número limitado de líneas celulares que permiten su crecimiento. La presencia de virus influenza en el cultivo se confirma por hemadsorción, que depende de la capacidad de la HA para unirse a los hematíes. Se dispone de pruebas diagnósticas rápidas y fiables para los virus influenza A y B, que usan variaciones de la tecnología de detección del genoma viral mediante reacción en cadena de la polimerasa o de la captura del antígeno, como un análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas. El diagnóstico se puede confirmar serológicamente con muestras de suero de la fase aguda y de la convalecencia obtenidos cerca del período de la enfermedad, para detectar anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación.

**TRATAMIENTO.** Dos clases de fármacos antivirales son eficaces para tratar la gripe (tabla 255-2). Las directrices para el uso de inhibidores de la neuraminidasa, zanamivir y oseltamivir, recogen su empleo en niños a partir de los 7 años y de 1 año de edad, respectivamente. Esos fármacos, administrados por inhalación en el caso del zanamivir o por vía oral en el caso del oseltamivir, son eficaces contra las cepas A y B de virus influenza. La segunda clase de fármacos, la amantadina y la rimantadina, se pueden emplear en las epidemias de gripe tipo A. No son eficaces contra la gripe B y no están aprobados para su uso en niños menores de 1 año. La gripe aviar emergente suele mostrar resistencia a la amantadina y la rimantadina. Los fármacos de ambas clases se deben administrar en las primeras 48 horas tras el comienzo de los síntomas, para disminuir la gravedad y la duración de la gripe. Algunos pacientes tratados con amantadina muestran confusión y dificultad para concentrarse o para conciliar el sueño. La resistencia a los fármacos se desarrolla con rapidez durante un ciclo de tratamiento con amantadina o rimantadina, pero no se difunde tanto a los virus circulantes. Es posible, aunque menos común, la resistencia parcial a los inhibidores de la neuraminidasa. Todos estos fármacos suponen sólo un complemento para los programas de vacunación eficaces. El hogar y la clase del colegio son lugares apropiados para intentar prevenir los

**TABLA 255-2. Dosificación diaria recomendada de los fármacos antivirales para tratamiento y profilaxis de la gripe\***

| FÁRMACO ANTIVIRAL        | VÍA      | TRATAMIENTO | PROFILAXIS      | GRUPO DE EDAD (AÑOS)  |                  |                 |
|--------------------------|----------|-------------|-----------------|---|------------------|-----------------|
|                          |          |             |                 | 16  | 7-9              | >10             |
| Zanamivir <sup>1</sup>   | Inhalado | Sí          | No indicado     | No indicado   | 10 mg cada 12 h  | 10 mg cada 12 h |
| Oseltamivir <sup>1</sup> | Oral     | Sí          | Sí <sup>2</sup> | La dosis varía entre 30 y 75 mg cada 12 h según peso del niño |                  |                 |
| Amantadina <sup>3</sup>  | Oral     | Sí          | Sí              | 5 mg/kg/24 h (dosis máxima, 150 mg)                           | 100 mg cada 12 h |                 |
| Rimantadina <sup>3</sup> | Oral     | Sí          | No              | 5 mg/kg/24 h (dosis máxima, 150 mg)                           | 100 mg cada 12 h |                 |

\*Para encontrar más detalles, consúltese las recomendaciones actualizadas cada año del Advisory Committee on Immunization Practices of the Centers for Disease Control and Prevention

(<http://www.cdc.gov/flu/>).

<sup>1</sup>Efectivo contra las cepas A y B de virus influenza.

<sup>2</sup>Efectiva sólo contra el virus influenza A.

<sup>3</sup>Más de 12 años de edad, con una sola dosis diaria de 75 mg.



casos secundarios mediante tratamiento farmacológico, sobre todo en personas con enfermedades subyacentes que predispongan a una infección gripal grave o complicada.

**TRATAMIENTO DE SOPORTE.** La ingesta adecuada de líquidos y el reposo son componentes esenciales en el tratamiento de la gripe. Como antipiréticos para controlar la fiebre se deben usar el paracetamol o el ibuprofeno, pero no los salicilatos, dado el riesgo de síndrome de Reye (v. cap. 358). La cuestión más difícil para los padres es decidir el momento apropiado para consultar con el médico. Las sobreinfecciones bacterianas son relativamente comunes y requieren tratamiento antibiótico. Se debe pensar en una sobreinfección bacteriana cuando se produce reagudización de la fiebre, fiebre prolongada o deterioro del estado clínico. En ausencia de complicaciones, los niños deben encontrarse mejor después de las primeras 48-72 horas.

**COMPLICACIONES.** La otitis media y la neumonía son complicaciones comunes de la gripe en niños pequeños. Se puede encontrar otitis media aguda hasta en el 25% de los casos de gripe documentados. La neumonía que acompaña a la gripe puede ser un proceso vírico primario. En los casos más graves se puede observar una neumonía hemorrágica aguda, que probablemente fue frecuente en la pandemia de 1918, debida a una cepa muy virulenta y que también se ha visto en los pacientes afectados por la gripe aviar actual. La causa más frecuente de neumonía puede ser la infección bacteriana secundaria a través de la capa epitelial dañada. Las manifestaciones clínicas inusuales de la gripe comprenden miositis aguda (en la infección por el virus influenza B) que sigue a la enfermedad respiratoria aguda tras 5-7 días, y se caracteriza por debilidad y dolor musculares, sobre todo en las pantorrillas, y mioglobulinuria. La miocarditis también puede seguir a la gripe, y el síndrome de shock tóxico puede asociarse a la colonización estafilocócica productora de toxinas. La gripe es grave sobre todo en los niños con enfermedades cardiopulmonares subyacentes, como las valvulopatías congénitas y adquiridas, miocardiopatía, displasia broncopulmonar, asma, fibrosis quística y trastornos neuromusculares que afectan a los músculos accesorios de la respiración. El virus se disemina durante más tiempo por los niños que reciben quimioterapia antineoplásica, y por los que sufren inmunodeficiencias.

**PRONOSTICO.** El pronóstico en cuanto a la recuperación es excelente, aunque volver a los niveles normales de actividad y la ausencia de tos suelen requerir semanas en vez de días.

**PREVENCIÓN.** La vacunación antigripal de poblaciones seleccionadas es el mejor medio para prevenir la enfermedad grave por virus influenza. Las recomendaciones para el uso de la vacuna se han ampliado poco a poco, al apreciarse el impacto de la gripe en grupos como las mujeres embarazadas y los niños pequeños. La quimioprofilaxis con los fármacos descritos en la sección de tratamiento representa un medio secundario de prevención.

**Vacuna.** Cada verano se prepara una vacuna de virus influenza inactivados, cuya composición incorpora los cambios que reflejan las cepas que probablemente circularán en el invierno siguiente. El American Committee on Immunization Practices publica cada año guías para su uso, una vez que las vacunas han sido formuladas y distribuidas. Cualquiera que desee reducir la probabilidad de contagiarse de la gripe puede vacunarse. Algunas personas deberían vacunarse todos los años, como quienes presenten un riesgo de sufrir complicaciones graves de la gripe y las personas que vivan o cuiden a quienes tengan un riesgo alto debido a las complicaciones graves. Las guías actuales para los niños incluyen desde 2006 la administración de vacuna inactivada a todos los niños de 6-59 meses de edad, así como a los contactos domiciliarios y a los cuidadores que no pertenezcan a la familia de niños de 0-23 meses de edad (tabla 255-3).

Debido al menor riesgo de reacciones febriles, sólo se recomienda la vacuna de virus fraccionados para los niños menores de 12 años. Para la inmunización primaria de los niños menores de 9 años se recomiendan dos dosis de vacuna (0,25 ml para los de 6-36 meses; 0,5 ml para los de 3-8 años) separadas por un intervalo de al menos 1 mes. Las vacunas de virus vivos atenuados, que se administran por vía intranasal, se encuentran en fase de ensayo clínico, y se ha demostrado que tienen una

**TABLA 255-3. Indicaciones para la vacunación anual contra la gripe**

**PERSONAS CON RIESGO ELEVADO DE SUFRIR COMPLICACIONES POR LA GRIPE**

Todos los niños de 6-59 meses de edad  
 Personas >65 años de edad  
 Personas que viven en residencias de ancianos y otros centros de cuidados a largo plazo y que albergan a pacientes con enfermedades crónicas  
 Adultos y niños >6 meses de edad con enfermedades cardíacas o pulmonares crónicas, como el asma  
 Adultos y niños >6 meses de edad que precisaran atención médica periódica o un ingreso hospitalario durante el año previo debido a una enfermedad metabólica (como la diabetes), una nefropatía crónica, o un debilitamiento del sistema inmunitario, como los problemas del sistema inmunitario provocados por fármacos o por el VIH/SIDA  
 Niños de 6 meses a 18 años de edad que toman aspirina a largo plazo debido al mayor riesgo de síndrome de Reye (v. cap. 358)  
 Mujeres que estarán embarazadas durante la temporada de la gripe  
 Personas con cualquier trastorno que comprometa la función respiratoria u otro manejo de las secreciones respiratorias, como las enfermedades que dificultan respirar o deglutir (p. ej., lesión o enfermedad cerebral, lesiones medulares, trastornos comiciales, neuropatías o miopatías)

**PERSONAS DE 50-64 AÑOS DE EDAD**

Dado que casi el 33% de las personas de 50-64 años de edad en Estados Unidos tienen 1 o más enfermedades médicas que les suponen un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves de la gripe, se recomienda la vacunación para todas las personas de este grupo de edad

**PERSONAS QUE PUEDEN TRANSMITIR LA GRIPE A OTRAS PERSONAS CON MAYOR RIESGO DE COMPLICACIONES**

Cualquier persona que esté en íntimo contacto con alguien perteneciente a un grupo de alto riesgo (v. antes) debería vacunarse. Esto incluye a todos los profesionales sanitarios, los contactos domiciliarios y los cuidadores no pertenecientes a la familia de niños de 0-23 meses de edad y los contactos íntimos de personas >65 años de edad

eficacia comparable a la de la vacuna de virus inactivados en los adultos. Los ensayos en niños han demostrado una eficacia del 90%. Estas vacunas están autorizadas en la actualidad para los niños a partir de los 5 años. Su facilidad de administración puede servir para aumentar la frecuencia de vacunación antigripal entre los niños.

**QUIMIOPROFILAXIS.** La amantadina y el zanamivir están aprobados para la profilaxis de las infecciones por el virus influenza A (v. tabla 255-2). Se recomiendan para profilaxis en pacientes de alto riesgo vacunados o no vacunados, y en los profesionales sanitarios no vacunados durante las epidemias de gripe A en contextos cerrados. También están indicados para personas no vacunadas y personal sanitario durante las epidemias de gripe A en la comunidad. En el período de actividad máxima de este tipo de gripe, se recomienda para pacientes con inmunodeficiencia y para personas en las que esté contraindicada la vacunación antigripal.

- Beigel JEI, Farrar J, Han AM, et al: Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374-1385. (Erratum in *N Engl J Med* 2006;354:884.)
- Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al: Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007;356:685-696.
- Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, et al: The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-1412.
- Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al: Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004. *N Engl J Med* 2005;353:2559-2567.
- Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005;54(RR-08):1-40.
- Couch RB: Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 2000;343:1778-1787.
- de Jong MD, Thanh H, Khanh TH, et al: Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005;353:2667-2672.
- Ferguson N: Poverty, death, and a future influenza pandemic. *Lancet* 2006;368:2187-2188.



- Glezen PW, Couch RB: Interpandemic influenza in the Houston area (1974-76). *N Engl J Med* 1978;298:587-592.
- Hayden EG: Antiviral resistance in influenza viruses—implications for management and pandemic response. *N Engl J Med* 2006;354:785-788.
- Moscona A: Oseltamivir-resistant influenza? *Lancet* 2004;364:733-734.
- Moscona A: Neuraminidase Inhibitors for Influenza. *N Engl J Med* 2005;353(13):1363-1373.
- Neuzil KM, Mellen BG, Wright PF, et al: The effect of influenza on hospitalizations, outpatient visits, and courses of antibiotics in children. *N Engl J Med* 2001;343:225-231.
- Newland JG, Launch M, Rosenquist AW, et al: Neurologic complications in children hospitalized with influenza: Characteristics, Incidence, and risk factors. *J Pediatr* 2007;150:306-310.
- Ohmit SE, Monto AS: Symptomatic predictors of influenza virus positivity in children during the influenza season. *Clin Infect Dis* 2006;43:564-568.
- Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, et al: The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2002;344:889-896.
- Subbarao K, Klimov A, Katz J, et al: Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. *Science* 1998;279:393-396.

## Capítulo 256 ■ Virus parainfluenza

### Peter Wright

## Capítulo 256 Virus parainfluenza

Los virus de la familia parainfluenza son causas comunes de enfermedad respiratoria entre los lactantes y niños pequeños. Causan un espectro de enfermedades del tracto respiratorio superior e inferior, pero se asocian en especial con laringotraqueítis, bronquitis y crup.

**ETIOLOGÍA.** Los virus parainfluenza son miembros de la familia Parainfluenzaviridae. Existen cuatro virus en el grupo parainfluenza patógenos para el ser humano; se designan como tipos 1-4. Tienen un genoma ARN no segmentado, monocatenario, con una envoltura que contiene lípidos, derivada de la gemación a través de la membrana celular. Las principales fracciones antigénicas son las proteínas de las espículas de la envoltura, que muestran propiedades de hemaglutinación (proteína HN) y de fusión celular (proteína F).

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los virus parainfluenza se diseminan por secreciones aerosolizadas desde el tracto respiratorio o por contacto directo de las manos con las secreciones. Hacia los 3 años de edad, la mayoría de los niños ha experimentado infección por los tipos 1, 2 y 3. El tipo 3 es endémico y puede causar enfermedad en lactantes menores de 6 meses. También puede originar enfermedad grave en pacientes inmunodeprimidos. Los tipos 1 y 2 tienen un patrón estacional en verano y otoño de años alternos, en los que es más prevalente su serotipo. El virus parainfluenza tipo 3 es endémico a lo largo del año, pero presenta un pico típico al final de la primavera. El virus parainfluenza tipo 4 resulta más difícil de aislar en cultivos de tejido, por eso su epidemiología se conoce peor. Sin embargo, no parece ser un patógeno significativo.

**PATOGENIA.** Los virus parainfluenza se multiplican en el epitelio respiratorio, sin indicios de diseminación sistémica. La tendencia a causar enfermedad en las grandes vías respiratorias superiores se relaciona probablemente con su replicación más intensa en la laringe, la tráquea y los bronquios que la de otros virus. La destrucción de células en las vías respiratorias superiores puede provocar una invasión bacteriana secundaria, con un resultado de traqueítis bacteriana. La obstrucción de la trompa de Eustaquio puede provocar una invasión bacteriana secundaria similar en el oído medio, y otitis media aguda.

La enfermedad causada por los virus parainfluenza ocurre 4-5 días después de su inoculación. Algunos de estos virus inducen fusión intercelular. Durante el proceso de gemación se pierde la integridad de la membrana celular, y los virus pueden inducir muerte celular a través del

proceso de apoptosis. También puede producirse una destrucción inmunitaria de las células infectadas por el virus. La gravedad de la enfermedad se relaciona con la cantidad de excreción vírica. El nivel de anticuerpos IgA es el mejor factor predictivo de la susceptibilidad a la infección. La reinfección se observa en especial con el virus parainfluenza tipo 3 cuando se desvanece la inmunidad mucosa. La incapacidad de los niños con defectos graves de los linfocitos T para eliminar este virus sugiere que un componente de inmunidad mediada por células es esencial para terminar la infección.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La mayoría de las infecciones por virus parainfluenza se limita al tracto respiratorio superior (tabla 256-1). Se cree que esta enfermedad relativamente leve forma parte de un espectro de cuadros menos frecuentes pero más graves, que conducen a la hospitalización. Los virus parainfluenza son responsables del 50% de los ingresos por crup y del 15% de los casos de bronquiolitis y neumonía. El tipo 1 causa más casos de crup, mientras que el tipo 3 produce un amplio espectro de enfermedades del tracto respiratorio inferior.

Las infecciones por estos virus no suelen cursar con fiebre alta. Aparte de la febrícula, las molestias sistémicas son infrecuentes. La enfermedad suele durar entre 4 y 5 días; sin embargo, el virus se puede recuperar a títulos bajos durante 2 o 3 semanas. En pocas ocasiones los virus parainfluenza se han implicado en casos de parotiditis.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de infección por virus parainfluenza en los niños se suele establecer sólo por criterios clínicos y epidemiológicos. El virus se debe buscar específicamente mediante cultivo en los niños inmunosuprimidos con neumonía persistente. El «signo de la aguja de campanario» radiográfico, con estrechamiento progresivo de la región subglótica, es característico de las infecciones del tracto respiratorio por estos virus.

**DATOS DE LABORATORIO.** No existen datos de laboratorio distintivos. El diagnóstico de laboratorio de una infección por virus parainfluenza se obtiene por inoculación de secreciones nasales en un cultivo tisular. El

TABLA 256-1. Diagnóstico y síntomas y signos de los niños menores de 5 años con infecciones por virus parainfluenza

| DIAGNÓSTICO                     | TIPO 1<br>(n = 77) | TIPO 2<br>(n = 33) | TIPO 3<br>(n = 157) | OTRO<br>(n = 19) |
|---------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|
| RESPIRATORIO SUPERIOR           | 90%                | 94%                | 89%                 | 84%              |
| Resfriado común                 | 31%                | 42%                | 32%                 | 42%              |
| Faringitis                      | 21%                | 18%                | 10%                 | 11%*             |
| Otitis media aguda              | 38%                | 30%                | 52%                 | 32%*             |
| RESPIRATORIO INFERIOR           | 17%                | 15%                | 15%                 | 21%              |
| Crup (laringotraqueobronquitis) | 16%                | 6%                 | 5%                  | 21%*             |
| Bronquiolitis                   | 1%                 | 9%                 | 6%                  | 0%               |
| SIGNOS Y SÍNTOMAS               |                    |                    |                     |                  |
| Coriza                          | 74%                | 75%                | 83%                 | 83%              |
| Conjuntivitis                   | 36%                | 36%                | 36%                 | 44%              |
| Tos                             | 73%                | 67%                | 81%                 | 77%              |
| Ronquera                        | 28%                | 18%                | 11%                 | 39%*             |
| Estertores o roncus             | 6%                 | 15%                | 15%                 | 11%              |
| Sibilancias                     | 9%                 | 12%                | 4%                  | 5%               |
| Temperatura >38°C               | 33%                | 16%                | 38%                 | 6%*              |
| Temperatura >39°C               | 8%                 | 6%                 | 10%                 | 0%               |
| Irritabilidad                   | 47%                | 30%                | 54%                 | 72%*             |
| Anorexia                        | 36%                | 36%                | 36%                 | 44%              |
| Vómitos                         | 15%                | 15%                | 24%                 | 22%              |
| Diarrea                         | 21%                | 15%                | 14%                 | 22%              |

Nótese que los valores p de la prueba exacta de Fisher para la hipótesis de nulidad indican que todos los tipos son similares.

\*p = 0,09

\*p = 0,03

\*p = 0,01

\*p = 0,001

\*p = 0,004

V.O. 02

De Reed G, Jewett PH, Thompson J y cols.: Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children <5 years old. *J Infect Dis* 1997; 175:808. Usado con permiso.

diagnóstico de presunción se basa en el hallazgo de un agente hemadsorbente, y la serotipificación final en la inhibición de la hemadsorción con antisueros específicos de tipo. En algunos centros se dispone de tinción inmunofluorescente directa para la identificación rápida del antígeno vírico en las secciones orofaríngeas. Muchos laboratorios realizan un análisis basal del genoma viral mediante reacción en cadena de la polimerasa.

**TRATAMIENTO.** La posibilidad de un compromiso respiratorio rápido si existe crup grave debe influir en el nivel de cuidado que se suministra (v. cap. 382). Es decisiva la atención cuidadosa al tratamiento sintomático. Se debe informar a los padres de los signos de dificultad respiratoria progresiva, que requieren reevaluación por parte de un profesional sanitario. La humidificación y la exposición al aire frío se han asociado clásicamente con una disminución del edema de la mucosa y con licuación de las secreciones, lo que puede ayudar a aliviar la obstrucción. Sin embargo, el valor real de esas medidas no se ha demostrado en ensayos controlados. La adrenalina racémica aerosolizada puede mejorar la aireación por un tiempo, pero puede haber un rebote de la constricción de la vía respiratoria. Los corticoides sistémicos deben integrarse en el tratamiento del crup en la consulta, el hospital y la sala de urgencias. Las indicaciones para administrar antibióticos se limitan a las infecciones bacterianas secundarias bien documentadas del oído medio o del tracto respiratorio inferior.

La ribavirina tiene alguna actividad contra los virus parainfluenza, y se debe considerar su uso en niños inmunodeprimidos con neumonía persistente por estos virus.

**COMPLICACIONES.** En los niños con fiebre o compromiso respiratorio más grave, se debe considerar la posibilidad de traqueítis bacteriana con infección purulenta debajo de la epiglotis y las cuerdas vocales. La alta frecuencia de otitis media como complicación indica la necesidad de realizar una otoscopia neumática cuidadosa en todos los niños con presunta infección por virus parainfluenza.

**PRONOSTICO.** El pronóstico respecto de la recuperación completa es excelente en los niños por lo demás sanos. No se han descrito secuelas pulmonares a largo plazo de la infección.

**PREVENCIÓN.** Se están investigando vacunas vivas intranasales contra el virus parainfluenza tipo 3. Los candidatos para la preparación de vacunas de virus vivos incluyen un virus de origen humano adaptado al frío y un virus parainfluenza bovino, que se atenúa por adaptación a un rango de huéspedes. Será difícil valorar el grado de protección de las vacunas, puesto que se producen reinfecciones sintomáticas y la frecuencia de infecciones serias es baja en la población general. A pesar de todo, está claro que la prevención de la enfermedad respiratoria aguda originada por virus parainfluenza es un objetivo deseable.

Belshe RB, Newman FK, Tsai TF, et al: Phase 2 evaluation of parainfluenza type 3 eold passage mutant 45 live attenuated vaccine in health children 6-18 months old. / *Infect Dis* 2004;189(3):462-470.

Belshe RB, Newman FK, Wright PF, et al: Evaluation of combined live, attenuated respiratory Syncytial virus and parainfluenza 3 virus vaccines in infants and young children. / *J Infect Dis* 2004;190(12):2096-2103.

Denny FW, Murphy TF, Clyde WA Jr, et al: An 11-year study in a pediatric practice. / *Pediatrics* 1983;71:871-876.

Hall CB: Respiratory syncytia) virus and parainfluenza virus. / *N Engl J Med* 2001;344:1917-1928.

Hall CB, Geiman JM, Breese BB, et al: Parainfluenza infections in children: Correlation of shedding with clinical manifestations. / *Pediatr* 1977;91:194-198.

Henrickson KJ, Kuhn SM, Savatski EL: Epidemiology and cost of infection with human parainfluenza virus types 1 and 2 in young children. / *Clin Infect Dis* 1994;18:770-779.

Landau LI, Geelhoed GC: Aerosolized steroids for croup. / *N Engl J Med* 1994;331:322-323.

Orelceek SL: Management of acute laryngotracheobronchitis. / *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:1164-1165.

Reed G, Jewett PH, Thompson J, et al: Epidemiology and clinical impact of parainfluenza virus infections in otherwise healthy infants and young children <5 years old. / *Infect Dis* 1997;175:807-813.

## Capítulo 257 ■ Virus sincitial respiratorio

### Kenneth McIntosh

El virus sincitial respiratorio (VSR) es la causa principal de bronquiolitis (v. cap. 388) y neumonía en los niños menores de 1 año. Se lo considera el patógeno principal del tracto respiratorio durante la primera infancia.

**ETIOLOGÍA.** El VSR es un virus ARN de tamaño medio, unido a la membrana, que se desarrolla en el citoplasma de las células infectadas y madura por gemación desde la membrana plasmática. Pertenece a la familia Paramyxoviridae junto con los virus parainfluenza y el virus del sarampión. Se incluye en la subfamilia Pneumovirinae, que también contiene al metapneumovirus humano. Es el único miembro del género *Pneumovirus* que infecta a los seres humanos. Existen dos subtipos antigénicos de VSR, basados sobre todo en la variación de una de las dos proteínas de superficie, la proteína G, que es responsable de la adhesión. Esta variación antigénica puede contribuir en alguna medida a la frecuencia con la que el VSR reinfecta a niños y adultos.

El VSR crece en muchos tipos de cultivos tisulares, y produce una citopatología sincitial característica de la que deriva su nombre.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El VSR está distribuido por todo el mundo y aparece en epidemias anuales, que en los climas templados ocurren cada invierno y duran 4-5 meses. El resto del año las infecciones son esporádicas y mucho menos frecuentes. En el hemisferio norte, las epidemias suelen alcanzar máximos en enero, febrero, o en marzo, aunque se han llegado a dar en diciembre y finales de junio. Las epidemias de VSR suelen solaparse con las de la gripe y del metapneumovirus humano, pero suelen ser más constantes de un año a otro y provocan más casos de enfermedad de forma global, sobre todo en los lactantes menores de 6 meses de edad. En los trópicos, el patrón epidémico es menos claro. Este patrón de epidemias anuales diseminadas y la elevada incidencia de infección durante los 3-4 primeros meses de vida son únicos entre los virus humanos.

Los anticuerpos contra el VSR de origen materno, transmitidos a través de la placenta, ofrecen una protección parcial pero incompleta cuando están presentes a concentración alta. Esto puede explicar la baja frecuencia de infecciones graves durante los primeros 4-6 meses de vida, excepto en los lactantes prematuros que reciben menos inmunoglobulina materna. Los niños con una infección por VSR son muy contagiosos, lo que da lugar a tasas de ataque elevadas. Casi todos los niños han pasado la infección al cumplir los 2 años. La tasa de reinfección es del 10-20% por epidemia durante toda la infancia, y con menos frecuencia en los adultos. Las tasas de ataque son más altas en situaciones de exposición frecuente, como las guarderías: casi el 100% para las primoinfecciones y del 60-80% para las infecciones secundarias y posteriores.

La reinfección puede ocurrir ya a las pocas semanas de la recuperación, pero se suele producir en epidemias anuales subsiguientes. La gravedad de la enfermedad suele ser menor durante la reinfección, y parece depender de la inmunidad parcial y de una mayor edad.

La infección asintomática es infrecuente. La mayoría de los niños presenta coriza y faringitis, por lo general con fiebre y en ocasiones con otitis media. Las vías respiratorias inferiores se afectan en el 10-40% de los niños en grado variable, con bronquitis, bronquiolitis y bronconeumonía. La tasa de hospitalización debida a la infección por VSR es del 1-3%, generalmente con bronquiolitis, aunque suele ser indistinguible de la neumonía por VSR en lactantes y, de hecho, suelen coexistir ambas. Todas las enfermedades que el VSR causa en el tracto respiratorio

inferior (salvo el crup) alcanzan su máxima incidencia a los 2-7 meses de edad y su frecuencia disminuye a continuación. El síndrome de bronquiolititis es poco frecuente después del primer cumpleaños; las crisis agudas de sibilancias de origen infeccioso después de esa edad se suelen denominar «bronquitis con sibilancias», o simplemente crisis asmáticas. La neumonía vírica es un problema persistente a lo largo de la niñez, aunque la importancia del VSR como agente etiológico disminuye después del primer año. El VSR es responsable del 40-75% de los casos de bronquiolititis hospitalizadas, el 15-40% de las neumonías infantiles y el 6-15% de los casos de crup.

La bronquiolititis y la neumonía por VSR son más comunes en los niños que en las niñas, según una relación aproximada de 1,5:1. Los factores raciales tienen poca influencia. La afectación del tracto respiratorio inferior es más frecuente y ocurre en épocas más tempranas en los grupos socioeconómicos inferiores y en situaciones de hacinamiento.

El período de incubación desde la exposición a los primeros síntomas es de unos 4 días. El virus se excreta durante períodos variables, en probable dependencia de la gravedad de la enfermedad y del estado inmunológico. La mayoría de los lactantes con enfermedad del tracto respiratorio inferior elimina virus infecciosos de 5 a 12 días después del ingreso en el hospital, pero se ha documentado excreción por un plazo de 3 semanas o más. La diseminación de la infección se produce cuando las grandes gotitas infectadas, transportadas por el aire o en las manos, se inoculan en la nariz o en la conjuntiva de una persona susceptible. Es probable que el VSR sea introducido en la mayoría de las familias por niños en edad escolar con reinfección. En unos días, los hermanos mayores o los progenitores presentan cuadros de resfriado, pero la enfermedad es más grave en el lactante, con fiebre, otitis media o afectación del tracto respiratorio inferior.

La infección nosocomial es un problema significativo en las epidemias por VSR. El virus se suele transmitir de niño a niño en las manos de los cuidadores. También se ha implicado a los adultos con reinfecciones en la diseminación del virus.

**PATOGENIA.** La bronquiolititis se caracteriza por necrosis del epitelio bronquiolar inducida por el virus, hipersecreción de moco, infiltración de células redondas y edema de la submucosa circundante. Estas anomalías provocan la formación de tapones de moco que obstruyen los bronquiolos, con hiperinsuflación o colapso subsiguientes del tejido pulmonar distal. En la neumonía intersticial la infiltración es más generalizada, y la necrosis epitelial se puede extender a los bronquios y los alvéolos. Los lactantes están especialmente predispuestos a la obstrucción de las vías respiratorias pequeñas, por el reducido tamaño de los bronquiolos normales.

Varios datos sugieren que la agresión inmunológica es un factor esencial en la patogenia de la bronquiolititis por VSR. Diversos estudios extensos realizados en modelos de pequeños animales muestran que el sistema inmunitario tiene un papel destacado en la enfermedad respiratoria causada por la infección con el VSR. Estudios recientes efectuados en lactantes y en modelos animales indican que durante la infección por el virus se libera un gran número de factores solubles (interleucinas, leucotrienos y quimiocinas), capaces de estimular la inflamación y el daño tisular. Los niños que recibieron por vía parenteral una vacuna inactivada muy antigénica contra el VSR presentaron, después de la exposición al VSR salvaje, un cuadro de bronquiolititis más grave y más frecuente que los niños del grupo control ajustados por edad.

Las formas graves de la enfermedad que requieren hospitalización, incluido el ingreso en cuidados intensivos, se producen sobre todo en niños con factores de riesgo subyacentes, como prematuridad, enfermedad pulmonar crónica (sobre todo displasia broncopulmonar), cardiopatía congénita o inmunodeficiencia. A día de hoy, en tres estudios se implica la coinfección con el VRS y el melapneumovirus humano en una proporción significativa de lactantes que requieren ventilación asistida y cuidados intensivos. También hay cada vez más evidencias de la existencia de factores genéticos que predisponen a formas más graves de bronquiolititis.

No está claro con qué frecuencia la sobreinfección bacteriana tiene una influencia patogénica en la enfermedad del tracto respiratorio inferior por VSR. Es probable que la bronquiolititis inducida por VSR en los lactantes sea una enfermedad exclusivamente vírica, aunque cada vez hay más evidencias de que la neumonía bacteriana suele desencadenarse por una infección respiratoria viral, como la causada por el VSR.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los primeros signos de infección en el lactante con VSR son la rinorrea y la faringitis. La tos puede aparecer al mismo tiempo, pero es más frecuente tras un intervalo de 1-3 días, momento en el que también puede haber estornudos y febrícula. Poco después de la tos comienzan las sibilancias. Si la enfermedad es leve, los síntomas quizá no progresen más allá de esta fase. La auscultación suele revelar roncus difusos, estertores finos o crepitantes y sibilancias. La rinorrea clara suele persistir a lo largo de la enfermedad, con fiebre intermitente. Las radiografías de tórax a menudo son normales en esta fase.

Si la enfermedad progresa, la tos y las sibilancias aumentan y aparece disnea, con aumento de la frecuencia respiratoria, retracciones intercostales y subcostales, hiperexpansión del tórax, inquietud y cianosis periférica. La cianosis central, la taquipnea con más de 70 respiraciones por minuto, la apatía y los episodios de apnea son signos de enfermedad grave y potencialmente mortal. En esta fase, el tórax puede mostrar una hiperexpansión notable y la auscultación ser casi silenciosa por el poco intercambio de aire.

Las radiografías de tórax de los lactantes hospitalizados con bronquiolititis por VSR son normales en el 10-30% de los casos; en el 20-40% se aprecia hiperexpansión torácica. En el 35-50% de los pacientes se observa engrasamiento peribronquial o neumonía central y se produce consolidación segmentaria o lobular en el 8-20%. El derrame pleural es infrecuente.

En algunos lactantes, el curso de la enfermedad puede parecerse al de la neumonía, con rinorrea y tos prodrómicas, seguidas por disnea, dificultad para alimentarse y apatía, con un mínimo de sibilancias e hiperexpansión. Aunque el diagnóstico clínico es de neumonía, a menudo existen sibilancias intermitentes y la radiografía de tórax puede mostrar atrapamiento de aire. En esta población y quizá sobre todo en los países en vías de desarrollo, puede producirse una sobreinfección por neumococos o por otras bacterias patógenas, y el cuadro clínico se mezcla con el de una neumonía bacteriana.

La fiebre es un signo inconstante en la infección por VSR. El exantema y la conjuntivitis ocurren en pocos casos. En los lactantes pequeños, sobre todo en los prematuros, la respiración periódica y los episodios de apnea han sido signos por desgracia comunes, incluso en los casos de bronquiolititis relativamente leve. Es probable que una pequeña proporción de los fallecimientos por síndrome de muerte súbita del lactante se deba a infección por VSR.

Estas infecciones en huéspedes con inmunodepresión profunda pueden ser graves a cualquier edad. La mortalidad relacionada con neumonía por VSR en las primeras semanas después de un trasplante de médula ósea o de órganos sólidos puede ser mayor del 50% tanto en niños como en adultos. La infección por VSR no parece grave en los pacientes VIH positivos.

**DIAGNÓSTICO.** La bronquiolititis es un diagnóstico clínico. Se puede sospechar el VSR con un grado de certeza variable en función de la estación del año y de la presencia de una epidemia típica. Otras características epidemiológicas útiles son la presencia de resfriado en otros miembros mayores de la casa y la edad del niño, puesto que además del VSR, los únicos virus respiratorios que afectan a los lactantes con frecuencia durante los primeros meses de vida son el virus parainfluenza de tipo 3 y el metapneumovirus humano.

Las pruebas de laboratorio habituales tienen poca utilidad diagnóstica en la mayoría de los casos de bronquiolititis o neumonía por VSR. El recuento de leucocitos es normal o alto, y la fórmula puede ser normal o mostrar un predominio de neutrófilos o de células mononucleares. Los cultivos bacterianos del exudado faríngeo muestran flora normal. La hipoxemia es frecuente, y tiende a ser más marcada que la que se esperaría según los datos clínicos.

El mayor dilema diagnóstico es la posible participación de bacterias o clamidias. Cuando la bronquiolititis no se acompaña de infiltrados en la radiografía de tórax, la probabilidad de participación bacteriana se considera pequeña. En los lactantes de 1-4 meses de edad, la neumonitis intersticial puede estar causada por *Chlamydia trachomatis* (v. cap. 223.3). En la neumonía por *C. trachomatis* pueden existir antecedentes de conjuntivitis y el comienzo suele ser subagudo. La tos y los estertores son prominentes, pero no las sibilancias. No suelen haber fiebre y puede haber eosinofilia.

La consolidación sin otros signos, o con derrame pleural, se considera de origen bacteriano mientras no se demuestre lo contrario. Los demás signos sugestivos de neumonía bacteriana son: neutrofilia, neutropenia en presencia de enfermedad grave, fleo u otros signos abdominales, dolor pleurítico, fiebre y shock circulatorio. En tales casos, debería iniciarse la administración de antibióticos.

El diagnóstico definitivo de infección por VSR se basa en la detección del virus, del ARN viral o de antígenos víricos en las secreciones respiratorias. Las muestras óptimas son el moco aspirado o el líquido de lavado nasofaríngeo de la cavidad nasal posterior del niño. También se considera aceptable un frotis nasofaríngeo o faríngeo. El aspirado traqueal es innecesario. La muestra se debe colocar en hielo, transportar directamente al laboratorio y procesar para la detección de antígeno o para la reacción en cadena de la polimerasa. Ambas pruebas son más sensibles que el cultivo viral.

**TRATAMIENTO.** En los casos de bronquiolitis sin complicaciones, el tratamiento es sintomático. El oxígeno húmedo suele estar indicado para los lactantes hospitalizados, ya que la mayoría sufre hipoxia. Muchos lactantes muestran deshidratación entre ligera y moderada; por tanto, los líquidos se deben administrar con cuidado, en cantidades algo mayores que las necesarias para el mantenimiento. A menudo es útil la alimentación intravenosa o con sonda, cuando la taquipnea dificulta la succión. Los lactantes pueden respirar mejor si se les incorpora en un ángulo de 10-30 grados.

Existe desacuerdo entre los expertos sobre la utilidad de la adrenalina o los  $\beta$ -agonistas en la bronquiolitis por VSR. Los corticoides no están indicados, excepto en los niños mayores con un diagnóstico establecido de asma.

En la mayoría de los casos de bronquiolitis, los antibióticos no son de ayuda. La neumonía intersticial en lactantes de entre 1 y 4 meses de edad puede estar causada por *C. Trachomatis*; en esos casos puede estar indicada la eritromicina (40 mg/kg/día) o la claritromicina (7,5 mg/kg cada 12 h).

La ribavirina es un antiviral administrado mediante tienda de oxígeno, mascarilla facial o tubo endotraqueal usando el generador de aerosol de partículas pequeñas durante 12-20 horas/día 3-5 días. Los primeros ensayos clínicos mostraron un efecto beneficioso modesto sobre la evolución de la neumonía por VSR, con cierta reducción del período de ventilación mecánica y del ingreso hospitalario. Los estudios posteriores no han documentado un efecto beneficioso claro de la ribavirina.

**PRONÓSTICO.** La mortalidad de los lactantes hospitalizados con infección por VSR del tracto respiratorio inferior es cercana al 1%. Casi todos los fallecimientos ocurren en lactantes prematuros jóvenes, o en los que padecen enfermedades subyacentes de los sistemas neuromuscular, respiratorio, cardiovascular o inmunológico. Vivir a alta altitud (por encima de 2.500 m) es un factor predictivo modesto de hospitalización asociada al VSR.

Muchos niños con asma tienen antecedentes de bronquiolitis durante la lactancia. Existen sibilancias recurrentes en el 33-50% de los niños con bronquiolitis típica por VSR en la lactancia. La probabilidad de recurrencia aumenta en presencia de predisposición alérgica (p. ej., eczema, fiebre del heno o antecedentes familiares de asma). En los pacientes mayores de 1 año que la padecen, aumenta la probabilidad de que, aunque el episodio esté inducido por virus, sea el primero de múltiples episodios de sibilancias que después se diagnosticarán como asma.

**PREVENCIÓN.** Dentro del hospital, las medidas preventivas fundamentales se destinan a bloquear la diseminación nosocomial. Durante la estación del VSR, los lactantes de alto riesgo deben separarse de todos los que presentan síntomas respiratorios. Hay que emplear batas y guantes, y lavarse las manos con cuidado para la atención de todos los lactantes con infección por VSR sospechada o confirmada.

**Inmunoprofilaxis pasiva.** La administración de palivizumab (15 mg/kg i.m. una vez al mes), un anticuerpo monoclonal contra el VSR, se recomienda para proteger a niños con riesgo alto contra las complicaciones graves de la enfermedad por VSR. La inmunoprofilaxis reduce la frecuencia y los días totales de hospitalización por estas infecciones en lactantes de alto riesgo. El palivizumab se administra mensualmente desde

el comienzo (octubre-diciembre) hasta el final (marzo-mayo) de la estación del VSR.

Los candidatos para la inmunoprofilaxis son los lactantes con enfermedad pulmonar y los nacidos prematuramente. Los niños menores de 2 años con enfermedad pulmonar crónica que requieren oxígeno suplementario u otro tratamiento médico durante la estación del VSR o en los 6 meses previos deben recibir profilaxis en las dos próximas estaciones del VSR, si sufren enfermedad pulmonar grave, y sólo en la primera estación si la enfermedad pulmonar es menos grave. Los niños menores de 2 años de edad con una cardiopatía congénita que tenga una repercusión hemodinámica significativa (insuficiencia cardíaca, cianosis, hipertensión pulmonar) también son candidatos para recibir este tratamiento. Los lactantes nacidos antes de 28 semanas de gestación deben recibir profilaxis hasta los 12 meses de edad, y hasta los 6 meses de edad si nacieron a las 29-32 semanas de gestación. Los lactantes nacidos entre 32 y 35 semanas de gestación sólo reciben profilaxis si tienen otros factores de riesgo. Los acontecimientos adversos relacionados con el palivizumab no son comunes.

**Vacuna.** En la actualidad no existen vacunas contra el VSR. El desarrollo de vacunas ha progresado con precaución, desde la experiencia de la década de 1960 con una vacuna de virus inactivados con formol, precipitada con alúmina. Los niños que recibieron esta vacuna experimental presentaron una enfermedad paradójicamente grave después de la infección natural con el VSR. Las vacunas de virus vivos atenuados se están investigando de forma activa. Las dificultades radican en producir una vacuna que infecte al paciente sin provocar síntomas inaceptables, que sea estable genéticamente y que induzca inmunidad contra la reinfección. Los candidatos más prometedores se han diseñado en el laboratorio a partir de cepas de VSR adaptadas al frío, siguiendo la estela de las vacunas vivas contra la gripe.

Choudhuri JA, Ogden LG, Ruttenber AJ, et al: Effect of altitude on hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2006;117:349-356.

Förster J, Horst G, Rieger CHL, et al: Prospective population-based study of viral lower respiratory tract infections in children under 3 years of age (the PRI.DE study). *Eur J Pediatr* 2004;163:709-716.

Glezen WP, Paredes A, Allison JE, et al: Risk of respiratory syncytial virus infection for infants from low-income families in relationship to age, sex, ethnic group and maternal antibody level. *J Pediatr* 1981;98:708-715.

Llall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM, et al: Nosocomial respiratory syncytial virus infections. *N Engl J Med* 1975;293:1343-1346.

Henderson FW, Collier AM, Clyde WA Jr, et al: Respiratory-syncytial-virus infections, reinfections and immunity: A prospective, longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1979;300:530-534.

Karron RA, Wright PF, Belshe RB, et al: Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. *J Infect Dis* 2005;191:1093-1104.

Kern S, Uhl M, Berner R, et al: Respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract. Radiological findings in 108 children. *Eur Radiol* 2001;11:2581-2584.

McNamara PS, Flanagan BF, Llant CA, Smyth RL: Production of chemokines in the lungs of infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191:1225-1232.

Meissner HC, Long SS: Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003;112:1447-1452.

Semple MG, Cowell A, Dove W, et al: Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191:382-386.

Ventre K, Randolph AG: Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD000181.

Wang EEL, Law BJ, Stephens D, and other members of PICNIC: Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126:212-219.



## Capítulo 258 ■ Metapneumovirus humano

### James E. Crowe, Jr.

El metapneumovirus humano (MPVH) es un virus respiratorio identificado en 2001 y se está constituyendo en una de las causas más frecuentes de enfermedad grave del tracto respiratorio inferior en niños de todo el mundo.

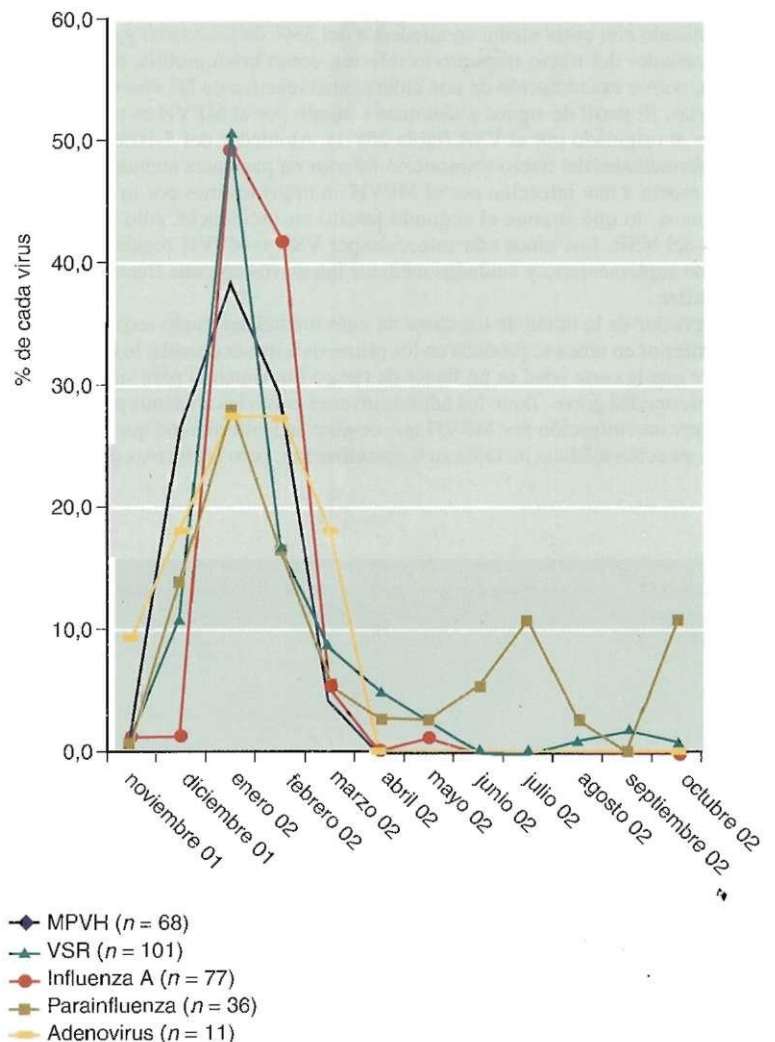
**ETIOLOGÍA.** El MPVH es un virus con cubierta, dotado de un genoma de ARN monocatenario no segmentado de sentido negativo. Perteneció a la familia Paramyxoviridae, que se divide en 2 subfamilias, Pneumovirinae y Paramyxovirinae. La subfamilia Pneumovirinae consta de los 2 géneros *Metapneumovirus* y *Pneumovirus*, que incluye al virus sincitial respiratorio (VSR). El MPVH y los pneumovirus aviarios (PVA) están muy relacionados y se dividen en el género distinto *Metapneumovirus*, porque el orden de los genes en el genoma no segmentado está ligeramente alterado y porque los PVA/MPVH carecen de las 2 proteínas no estructurales NS1 y NS2 que se localizan en el extremo 3' de los genomas del VSR. Se piensa que estas proteínas contrarrestan los interferones de tipo 1 del huésped. La ausencia de NS1/NS2 en los metapneumovirus puede contribuir a la menor patogenicidad del MPVH en comparación con las cepas salvajes de VSR.

Se ha determinado la longitud completa de las secuencias de varios genomas de MPVH. Se ha predicho que el genoma codifica 9 proteínas en el orden 3'-N-P-M-F-M2(orfl y 2)-SH-G-L-5'. El genoma también

contiene una secuencia líder 3' no codificante, una secuencia trailer 5', y regiones intergénicas, lo que concuerda con la organización de la mayoría de los paramyxovirus, con la presencia de un promotor viral en el extremo 3' del genoma. Las proteínas F (fusión), G (glucosilada) y SH (hidrofóbica corta) son proteínas integrales de membrana situadas en la superficie de las células infectadas y de las partículas de los viriones. La proteína F es una proteína de fusión viral integral de membrana clásica de tipo 1, que contiene 2 repeticiones héptadas en el dominio extracelular que facilitan la fusión con la membrana. Existe un sitio previsto de escisión proteica cerca de un péptido de fusión hidrofóbico que probablemente se escinde por una proteasa extracelular, lo que activa la proteína F para realizar la fusión. La proteína prevista de adhesión (G o glucosilada) del MPVH presenta las características clásicas de una proteína glucosilada similar a la mucina de tipo II. La proteína G del MPVH difiere de la del VSR 6 porque carece de una estructura de lazo de cisterna. Las proteínas internas del virus parecen tener una función similar a la de los otros paramyxovirus.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las epidemias de MPVH tienen una periodicidad anual durante finales del invierno y comienzos de la primavera en los climas templados, por lo general solapándose con la epidemia anual de VSR (fig. 258-1). La infección esporádica se produce durante todo el año. Es probable que el período habitual de liberación viral sea de varias semanas tras la primoinfección en lactantes. El período de incubación es de 3-5 días. El ser humano es la única fuente del virus. Se piensa que la transmisión se produce por contacto íntimo con secreciones contaminadas, a través de aerosoles de partículas grandes, gotitas o superficies contaminadas. Se han descrito infecciones nosocomiales; en los entor-

Figura 258-1. Distribución temporal de los virus respiratorios en los niños hospitalizados con infecciones del tracto respiratorio inferior de noviembre de 2001 a octubre de 2002. Los datos se muestran como la proporción mensual detectada de cada virus. (De Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, y cols.: Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:320-324.)



nos médicos está indicado el aislamiento de contacto con un lavado de manos meticuloso de los profesionales sanitarios.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** La infección suele limitarse a la capa superficial de las células del epitelio respiratorio y se asocia con un infiltrado inflamatorio local consistente en linfocitos y macrófagos. Las personas inmunodeprimidas muestran evidencias de lesión aguda y organizada durante infecciones prolongadas.

**PATOGENIA.** La infección se produce por la inoculación del virus en el tracto respiratorio superior. El virus puede diseminarse con rapidez al tracto respiratorio inferior, pero no está claro si la diseminación se produce de célula a célula o por aspiración de secreciones infectadas a partir del tracto superior. Una forma grave de enfermedad del tracto respiratorio inferior, con sibilancias marcadas, tiene lugar los primeros 6 meses de vida, época en la que las vías respiratorias tienen un diámetro pequeño y una resistencia elevada. Los anticuerpos neutralizantes del suero materno que atraviesan la placenta pueden proporcionar una protección relativa contra la enfermedad grave durante varias semanas o meses después del parto. Una vez que la infección está establecida, se sospecha que los linfocitos T citotóxicos reconocen y eliminan las células infectadas por el virus, lo que pone fin a la infección, pero también provoca un cierto grado de citopatología. Las personas con una predisposición subyacente a sufrir una enfermedad reactiva de las vías respiratorias (incluidos los adultos) son susceptibles de presentar sibilancias graves durante la reinfección en épocas posteriores de la vida, lo que sugiere que el MPVH puede causar hiperactividad del músculo liso, inflamación o aumento de la producción de moco en estas personas. La infección en personas por lo demás sanas se resuelve sin consecuencias aparentes a largo plazo en la mayoría de los casos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** EL MPVH se asocia al resfriado común (complicado con otitis media en alrededor del 33% de los casos) y con enfermedades del tracto respiratorio inferior, como bronquiolitis, neumonía, crup y exacerbación de una enfermedad reactiva de las vías respiratorias. El perfil de signos y síntomas causado por el MPVH es muy similar al originado por el VSR (tabla 258-1). Alrededor del 5-10% de las enfermedades del tracto respiratorio inferior en pacientes ambulatorio se asocia a una infección por el MPVH en niños jóvenes por lo demás sanos, lo que supone el segundo puesto en incidencia, sólo por detrás del VSR. Los niños con infección por VSR o MPVH requieren oxígeno suplementario y cuidados médicos intensivos con una frecuencia similar.

Alrededor de la mitad de los casos de enfermedad del tracto respiratorio inferior en niños se produce en los primeros 6 meses de vida, lo que sugiere que la corta edad es un factor de riesgo fundamental para sufrir una enfermedad grave. Tanto los adultos jóvenes como los ancianos pueden tener una infección por MPVH que origine una enfermedad que requiera atención médica, incluida su hospitalización, pero las formas gra-

ves son mucho menos frecuentes en los adultos que en los niños pequeños. La enfermedad grave en las personas mayores es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos y puede ser mortal. Un número significativo de adultos y de pacientes pediátricos con exacerbación asmática tienen una infección por MPVH; no está claro si el virus causa sibilancias a largo plazo. Se han descrito coinfecciones por VSR y MPVH; las coinfecciones pueden ser más graves, dando lugar a ingresos en unidades de cuidados intensivos pediátricos. Es difícil definir las verdaderas coinfecciones, pues el genoma viral puede detectarse mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) en las secreciones respiratorias durante al menos varias semanas después de la enfermedad, incluso tras haber finalizado la liberación viral.

**PRUEBAS DE LABORATORIO.** El virus sólo puede verse por microscopía electrónica. La microscopía de campo claro de los cultivos en monocapa de células infectadas suelen mostrar efectos citopáticos sólo después de múltiples pasos en cultivo celular. Las características del efecto citopático no son lo suficientemente específicas para poder identificar al virus tan sólo con este método, incluso por parte de un observador con experiencia. Los análisis directos de antígenos están en fase de desarrollo, pero no se dispone de ellos a nivel comercial. La prueba más sensible para la identificación del MPVH en las muestras clínicas es la RT-PCR, que suele realizarse con cebadores dirigidos contra los genes internos como la nucleoproteína. Los análisis de RT-PCR en tiempo real ofrecen una mayor sensibilidad y especificidad, incluidos los que se han diseñado para detectar virus de las 4 estirpes genéticas conocidas. El virus crece en células de riñón de mono primarias o en cultivos monocapa de líneas celulares LLC-MK2 o Vero. Todas las pruebas diagnósticas actuales son de tipo experimental y sólo están disponibles en laboratorios de investigación.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** En las zonas templadas, el diagnóstico debería sospecharse durante finales del invierno en los lactantes o los niños pequeños con sibilancias o neumonía y que tengan una prueba diagnóstica negativ; para el VSR. Las enfermedades causadas por el VSR y el MPVH no pueden distinguirse en función de la clínica. En la actualidad no se dispone de pruebas de laboratorio autorizadas para el diagnóstico del MPVH. Muchos otros virus respiratorios comunes (parainfluenza, influenza, adenovirus, rinovirus y coronavirus) pueden provocar una enfermedad similar en niños pequeños. Algunos de estos virus pueden identificarse por análisis genéticos mediante PCR o con métodos de cultivo convencionales.

**COMPLICACIONES.** La coinfección con bacterias no es habitual, salvo en la complicación local de la otitis media.

**TRATAMIENTO.** En la actualidad no se dispone de tratamiento específico contra la infección por MPVH. El tratamiento consiste en aplicar medidas sintomáticas. La tasa de infección pulmonar bacteriana asociada con la infección por el MPVH no se ha definido por completo, pero se sospecha que es muy baja. Los antibióticos no suelen estar indicados en el tratamiento de los lactantes hospitalizados por una bronquiolitis o neumonía causada por el MPVH.

**TRATAMIENTO DE SOPORTE.** El tratamiento consiste en medidas de soporte, prestando una atención cuidadosa a la hidratación, la monitorización clínica del estado respiratorio mediante la exploración física y la medición de la saturación de oxígeno, el uso de oxígeno suplementario y, en caso necesario, ventilación mecánica.

**PRONOSTICO.** La mayoría de los lactantes y los niños se recupera de una infección aguda por MPVH sin consecuencias aparentes a largo plazo. Muchos expertos creen que existe una asociación entre las infecciones graves por MPVH en la lactancia y el riesgo de sibilancias recurrentes o el desarrollo de asma; no está claro si el virus provoca estos trastornos o si precipita la primera manifestación.

**PREVENCIÓN.** El único método de prevención de la infección por MPVH es la reducción de la exposición. Se recomienda adoptar precauciones de contacto durante el período de enfermedad asociada al MPVH entre los lactantes y los niños pequeños hospitalizados. Los pacientes en quienes se sepa que tienen una infección por este virus deberían estar

**TABLA 258-1. Manifestaciones clínicas del metapneumovirus humano en los niños**

**FRECUENTES(>50%)**

Fiebre >38 °C

Tos

Rinitis, coriza

Sibilancias

Taquipnea, retracciones

Hipoxia (saturación de O<sub>2</sub> <94%)

Infiltrados o hiperinsuflación en la radiografía de tórax

**MENOS FRECUENTES**

Otitis media

Faringitis

Estertores

**INFRECUENTES**

Conjuntivitis

Disfonía

Encefalitis

Insuficiencia respiratoria mortal en niños inmunodeprimidos



en habitaciones individuales o con una cohorte de pacientes infectados por el MPVH. Puede ser sensato atender a los pacientes infectados por el MPVH en una cohorte separada de los pacientes infectados por el MPVH para evitar la coinfección. Las medidas preventivas, como limitar cuando sea posible la exposición a los ambientes contagiosos durante las epidemias anuales (guarderías) y poner énfasis en la higiene de las manos en todos los contextos (incluido el hogar), sobre todo durante los períodos en los que los contactos de los niños de alto riesgo tienen infecciones respiratorias. Sin embargo, los profesionales sanitarios deben recordar que la infección es universal en los primeros años de vida, por lo que la reducción de la exposición tiene más sentido durante los primeros 6 meses de vida, período en el que los lactantes tienen el mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave.

Crowe JE Jr: Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(Suppl):S215-S221.

Esper F, Martinello RA, Boucher D, et al: A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged <5 years. *J Infect Dis* 2004;189:1388-1396.

Foulongne V, Buyon G, Kodiere M, et al: Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:34-39.

Hamelin ME, Boivin G: Human metapneumovirus—A ubiquitous and long-standing respiratory pathogen. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(Suppl):S203-S207.

Klein MI, Coviello S, Bauer G, et al: The impact of infection with human metapneumovirus and other respiratory viruses in young infants and children at high risk for severe pulmonary disease. *J Infect Dis* 2006;193:1544-1551.

Seiple MG, Cowell A, Dove W, et al: Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191:382-386.

Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al: Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004;350:443-450.

Williams JV, Martino R, Rabella N, et al: A prospective study comparing human metapneumovirus with other respiratory viruses in adults with hematologic malignancies and respiratory tract infections. *J Infect Dis* 2005;192:1061-1065.

William JV, Wang CK, Yang CE, et al: The role of human metapneumovirus in upper respiratory tract infections in children: A 20-year experience. *J Infect Dis* 2006;193:387-395.

Williams JV, Crowe JE Jr, Enriquez R, et al: Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis* 2005;192:1149-1153.

Williams JV, Martino R, Rabella N, et al: A prospective study comparing human metapneumovirus with other respiratory viruses in adults with hematologic malignancies and respiratory tract infections. *J Infect Dis* 2005;192:1061-1065.

Williams JV, Tollefson SJ, Heymann PW, et al: Human metapneumovirus infection in children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1311-1312.

Wolf DG, Greenberg D, Kalkstein D, et al: Comparison of human metapneumovirus, respiratory syncytial virus and influenza A virus lower respiratory tract infections in hospitalized young children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:320-324.

frecuentes y se asocian con la infección por ciertos serotipos (sobre todo el tipo 7) y con la infección en huéspedes inmunodeprimidos.

**ETIOLOGÍA.** Los Adenoviridae son virus ADN de tamaño intermedio, clasificados en subgéneros desde A hasta F. El virión tiene una cápside icosaédrica, constituida por 252 subunidades (capsómeros), de las que 240 son «hexonas» y 12 «pentonas». Las hexonas tienen un antígeno de reacción cruzada común a todos los adenovirus de mamíferos. Las pentonas confieren especificidad de tipo, y los anticuerpos contra ellas son protectores. Los adenovirus se pueden clasificar también por sus características «huellas digitales» de ADN en geles, después de la digestión con endonucleasas de restricción, y esa clasificación conforma generalmente sus tipos antigénicos.

Todos los tipos de adenovirus, excepto el 40 y el 41, que son los principales serotipos causantes de enteritis, crecen en células de riñón embrionarias humanas primarias, y la mayoría crece en células HEp-2 o HeLa, en las que producen un efecto citopático destructor típico. Los tipos 40 y 41 (y también otros serotipos) crecen en células 293, una línea de células renales embrionarias humanas en las que se han introducido ciertos genes adenovíricos «precoces».

Los tipos comunes de adenovirus, incluidos los tipos 1, 2 y 5, se diseminan durante períodos prolongados, sobre todo desde los tractos respiratorio y gastrointestinal. Esos tipos también establecen infección de bajo nivel y crónica en las amígdalas y las adenoides.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las infecciones adenovíricas pueden encontrarse por todo el mundo. Ocurren durante todo el año pero son más prevalentes en primavera o a comienzos del verano, y de nuevo en pleno invierno en los climas templados. Ciertos tipos tienden a originar epidemias, sobre todo los tipos 4 y 7, que producen brotes epidémicos de enfermedad respiratoria febril, los tipos 3, 7 y 21, causantes de neumonía grave, el tipo 3, responsable de fiebre faringoconjuntival, el tipo 11, productor de cistitis hemorrágica, y los tipos 8, 19 y 37, que provocan queratoconjuntivitis epidémica. Por razones inexplicadas, los adenovirus de los tipos 3 y 7 causan epidemias de neumonía grave en niños del norte de China, Taiwán y Corea, con tasas de mortalidad de entre el 5 y el 15%.

Más del 60% de los niños en edad escolar tiene anticuerpos contra los tipos respiratorios comunes. Casi todos los adultos poseen anticuerpos séricos contra los tipos 1-7. Las infecciones por los tipos 1 y 2 tienden a producirse durante el 2.º año de vida, y los tipos 3 y 5 la originan un poco después. Se produce diseminación por las rutas respiratoria y fecal-oral, aunque no está claro si mediante aerosoles de partículas grandes o pequeñas. Se han descrito brotes epidémicos hospitalarios de enfermedad respiratoria y queratoconjuntivitis, que pueden provocar enfermedad grave en las unidades de lactantes o entre los niños inmunodeprimidos.

**PATOGENIA.** Los adenovirus están entre los pocos virus «respiratorios» que crecen bien en el epitelio del intestino delgado. Aunque las superficies mucosas representan el objetivo primario al comienzo de la infección y la localización típica de la patología más común, se suele demostrar viremia acompañada mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el suero o el plasma, fenómeno que ocurre con relativa frecuencia, incluso en niños con normalidad inmunológica.

La neumonía adenovírica provoca cambios histológicos característicos, con infiltrados linfocíticos densos, destrucción del epitelio bronquial y bronquiolar, necrosis focal de las glándulas mucosas, formación de membranas hialinas y varios tipos de cuerpos de inclusión nucleares.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los adenovirus causan una amplia gama de síndromes clínicos.

**Enfermedad respiratoria aguda.** La afectación respiratoria es la manifestación más común de la infección adenovírica en niños y adultos. Las infecciones agudas del tracto respiratorio en los lactantes y niños no son clínicamente distintivas, y suelen estar originadas por los tipos respiratorios 1, 2, 3, 5 o 6. Las infecciones respiratorias agudas por adenovirus en lactantes se suelen asociar con fiebre y síntomas respiratorios, y se complican con otitis media en más de la mitad de los pacientes. Las infecciones respiratorias por estos virus se asocian con una incidencia significativa de diarrea.

La faringitis por adenovirus cursa típicamente con síntomas de coriza, dolor de garganta y fiebre. Dichos virus se pueden identificar en el

## Capítulo 259 ■ Adenovirus

### Kenneth McIntosh

## Capítulo 259 Adenovirus

Los adenovirus causan el 5-11% de las enfermedades respiratorias agudas en los lactantes, además de una amplia gama de síndromes como la fiebre faringoconjuntival, la conjuntivitis folicular, la queratoconjuntivitis epidémica, la miocarditis, la cistitis hemorrágica, la diarrea aguda, la invaginación y la encefalomiелitis. Sólo un tercio de los 51 serotipos humanos se ha asociado a enfermedades. Las afecciones mortales son in-

15-20% de los niños con faringitis aislada, sobre todo en preescolares y lactantes.

Alrededor del 7-9% de los niños hospitalizados con **neumonía aguda** tiene infección por adenovirus. La neumonía adenovírica suele presentar signos radiológicos más típicos de una enfermedad bacteriana (infiltrados lobulares, fiebre alta, derrames paraneumónicos) y los niños con estas neumonías tienen con frecuencia otros signos sistémicos, como diarrea, dolor abdominal e incluso defectos de la hemostasia. Cualquiera de los tipos «respiratorios» puede causar este proceso, pero las infecciones graves se deben más probablemente a los tipos 3, 7 o 21. Tales infecciones tienen una mortalidad de hasta el 10%, y los supervivientes pueden sufrir secuelas en las vías respiratorias, que se manifiestan como bronquiectasias, bronquiolitis obliterante o, pocas veces, fibrosis pulmonar. La neumonía neonatal por adenovirus es infrecuente pero puede ser grave o mortal.

Se ha descrito un síndrome similar a la tos ferina, en asociación con infecciones adenovíricas. En esos casos, los adenovirus suelen acompañar a *Borrelia pertussis* como patógenos simultáneos, aunque en ocasiones pueden actuar como causantes por sí mismos.

La **fiebre faringoconjuntival** es un síndrome clínicamente diferenciado, que ocurre sobre todo en relación con el adenovirus tipo 3. Sus manifestaciones comprenden fiebre que dura 4-5 días, faringitis, conjuntivitis, adenopatías preauriculares y cervicales, y rinitis. Se produce conjuntivitis no purulenta en el 75% de los pacientes, con inflamación de las conjuntivas bulbar y palpebral en uno o ambos ojos; muchas veces persiste después de resolverse la fiebre y otros síntomas. La cefalea, el malestar general y la debilidad son comunes, y se aprecia un letargo considerable después de la fase aguda.

**Conjuntivitis y queratoconjuntivitis.** Los adenovirus son unas de las causas más comunes de conjuntivitis folicular, una enfermedad relativamente leve y muy contagiosa, y de queratoconjuntivitis, que puede surgir como epidemia y se relaciona con la infección por los adenovirus de tipo 8, 19 y 37. La queratitis comienza cuando desaparece la conjuntivitis, y puede provocar opacidades corneales que duran varios años.

**Miocarditis.** En varias series de miocarditis aguda o miocardiopatía idiopática, en las que se empleó la PCR para identificar la etiología, se encontraron adenovirus en tanta o en mayor medida que enterovirus no polio. En general se acepta que los adenovirus tienen un papel etiológico significativo en esta enfermedad. También se les ha relacionado con rechazo de trasplante cardíaco y con algunos casos de fibroelastosis endocárdica.

**Infecciones gastrointestinales.** Se pueden hallar adenovirus en las heces del 5-9% de los niños con diarrea aguda. Más o menos la mitad de esos virus pertenece a los tipos **entéricos** 40 o 41. También está claro que la infección entérica por cualquier serotipo adenovírico suele ser fásintomática, así que el papel causal en esos episodios resulta a menudo incierto.

Algunos autores creen que en la patogenia de la invaginación el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos sería uno de los factores desencadenantes. Se han encontrado adenovirus en ganglios linfáticos mesentéricos o en apéndices extirpados quirúrgicamente, y también en cultivos de muestras superficiales, en un porcentaje más alto de niños con invaginación que en los controles. También se han hallado adenovirus en los apéndices de niños con apendicitis.

**Cistitis hemorrágica.** Este síndrome se caracteriza por una aparición brusca de hematuria estéril, disuria, polaquiuria y urgencia miccional, que duran 1-2 semanas. En algunos niños y adultos jóvenes afectados se han identificado adenovirus de los tipos 11 y 21.

**Síndrome de Reye y otros síndromes similares.** El síndrome de Reye típico en ocasiones se ha descrito después de la infección confirmada por varios serotipos de adenovirus, sobre todo en niños muy pequeños. Además, se han descrito varios casos de síndrome similar al de Reye, causados todos ellos por el adenovirus tipo 7. Esta última enfermedad, con frecuencia mortal, se caracteriza por bronconeumonía grave, hepatitis, convulsiones y coagulación intravascular diseminada. Se ha encontrado antígeno pentona circulante de adenovirus en varios pacientes, y se le ha implicado en la patogenia, también se han encontrado adenovirus en casos más típicos de meningoencefalitis, sobre todo en huéspedes inmunodeprimidos.

**Infecciones en pacientes inmunodeprimidos.** Los adenovirus se identifican cada vez más como patógenos significativos en huéspedes

inmunodeprimidos, sobre todo en niños, con anomalías de la función de los linfocitos B o T. En los pacientes con hipogammaglobulinemia, se ha descrito una meningoencefalitis crónica similar a la causada por enterovirus. Cuando existe déficit de linfocitos T, ya sea congénito, adquirido o iatrogénico, se han visto casos de hepatitis fulminante y neumonía, a menudo con un resultado mortal. La enterocolitis también puede producirse, y es especialmente frecuente en los trasplantes intestinales. También existe una asociación estrecha entre infección adenovírica y cistitis hemorrágica y nefritis tubulointersticial en niños inmunodeprimidos.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico de laboratorio de infección por adenovirus se puede establecer en los niños por detección del virus en muestras clínicas mediante cultivo, detección de antígenos, o PCR, por demostración de un aumento del título de anticuerpos, o con una combinación de detección del virus y pruebas serológicas. La PCR es un método muy útil para la detección de adenovirus en las biopsias. Si se encuentran virus en un «sitio privilegiado», como la sangre, la orina o el líquido cefalorraquídeo, o en una biopsia de pulmón o de hígado, hay muchas posibilidades de que la infección sea el origen de la enfermedad y el daño orgánico. De modo similar, la detección de ciertos tipos de adenovirus en las secreciones respiratorias (tipos 7 o 21) indica una probable participación etiológica. Sin embargo, la presencia de un virus no tipificado o de los tipos pediátricos comunes (p. ej., 1, 2 y 5) en las secreciones respiratorias o las heces no indica por fuerza una infección adenovírica clínica, ya que esos virus se pueden excretar de forma crónica y asintomática. En tales casos, la demostración de un aumento coincidente del título de anticuerpos mediante fijación del complemento (específica de grupo) o por neutralización o inhibición de la hemaglutinación (específicas de tipo) es útil para atribuir la enfermedad a un tipo de adenovirus específico. La infección adenovírica suele causar un aumento de la velocidad de sedimentación globular y leucocitosis.

La PCR es una herramienta diagnóstica mucho más sensible que el cultivo o que la detección de antígenos. Mediante la PCR, se está aclarando el papel de los adenovirus en la miocarditis y en las infecciones postrasplante. Después de un trasplante, se ha usado el análisis seriado mediante PCR de la sangre para determinar la carga viral, con el fin de monitorizar la infección y guiar la reducción de los fármacos inmunosupresores y comenzar la quimioterapia antiviral.

**TRATAMIENTO.** La ribavirina fue el primer fármaco aceptable desde el punto de vista clínico descubierto que mostró cierta actividad in vitro contra los adenovirus, pero cada vez hay más evidencias de que carece de eficacia clínica. El cidofovir es un análogo nucleosídico con una actividad in vitro demostrable contra los adenovirus. Se dispone de evidencias adecuadas sobre la reducción de los virus en pacientes inmunodeprimidos durante el tratamiento con cidofovir. No obstante, la toxicidad renal puede ser un factor limitante de la dosis. Se están desarrollando nuevos agentes análogos de nucleósidos dotados de una actividad antiadenovírica in vitro prometedora, dirigidos al uso clínico.

**PREVENCIÓN.** Las vacunas que contienen virus muertos o vivos se desarrollaron para prevenir las infecciones por los adenovirus de tipo 4 y 7 en soldados y se emplearon hasta finales de la década de 1990. Sin embargo, no se han usado en niños.

- Bowles NE, Ni J, Kearney DE, et al: Detection of viruses in myocardial rissucs by polymerase chain reaction: Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:466-472.
- Brandt CD, Kim HW, Jeffries BC, et al: Infections in 18,000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease: II. Adenovirus pathogenicity in relation to serologic type and illness syndrome. *Am J Epidemiol* 1970;90:484-500.
- Faden H, Wynn RJ, Campagna L, Ryan RM: Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2005;146:447-448.
- Hong, JY, Lee HJ, Piedra PA, et al. Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: F.pidemiology, clinical features, and prognosis. *Clin Infect Dis* 2001;32:1423-1429.



- Kelley DS: Adenovirus meningoencephalitis. *Pediatrics* 1978;61:291-293.
- Leruez-Ville M, Minard V, Laccaille F et al: Real-time blood plasma polymerase chain reaction for management of disseminated adenovirus infection. *Clin Infect Dis* 2004;38:45.
- Michaels MG, Green M, Wald ER, et al: Adenovirus infection in pediatric liver transplant recipients. *J Infect Dis* 1992; 165:170-174.
- Nelson KE, Gavitt F, Batt MD, et al: The role of adenoviruses in the pertussis syndrome. *J Pediatr* 1975;86:335-341.
- Ruuskanen O, Meurman O, Sarkkinen EI: Adenoviral diseases in children: A study of 105 hospital cases. *Pediatrics* 1985;76:79-83.
- Seidemanna K, Heim A, Ph'istcr EI, et al: Monitoring of adenovirus infection in pediatric transplant recipients by quantitative PCR: Report of six cases and review of the literature. *Am J Transplant* 2004;4:2102-2108.
- Van R, Wun CC, O'Ryan MI, et al: Outbreaks of human enteric adenovirus types 40 and 41 in Houston day care centers. *J Pediatr* 1992;120:516-521.
- Walls T, Shankar AG, Shingadia D: Adenovirus: An increasingly important pathogen in paediatric bone marrow transplant patients. *Lancet Infect Dis* 2003;3:79-86.

## Capítulo 260 ■ Rinovirus

### Kenneth McIntosh

Los rinovirus son, en conjunto, la causa más habitual de resfriado común en adultos y niños. Son virus difíciles de cultivar en medios tisulares, pero los estudios de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) realizados en la década pasada indican que su frecuencia y significación en las enfermedades respiratorias leves y graves son bastante mayores de lo que se creía. Se consideran los principales desencadenantes infecciosos de las exacerbaciones asmáticas infantiles y, probablemente debido a su ubicuidad y frecuencia, también constituyen una contribución significativa a la etiología de la bronquiolitis y la neumonía en lactantes y niños de edad escolar.

**ETIOLOGÍA.** Existen al menos 100 rinovirus serológicamente distintos, pertenecientes a la familia Picornaviridae de virus ARN pequeños. Se identifican mejor mediante análisis de PCR, realizados en muestras de secreciones nasales de personas infectadas.

No todas las infecciones rinovíricas son sintomáticas. En estudios longitudinales se ha hallado que sólo el 75% de las infecciones pediátricas por rinovirus (confirmadas por cultivo) cursan con enfermedad clínica, con frecuencia rinitis o faringitis. Varios estudios recientes realizados con PCR en muestras de niños menores de 2 años de edad con bronquiolitis o neumonía indican que los rinovirus ocupan el 2.º o 3.º puesto por frecuencia, por detrás del virus sincitial respiratorio (VSR). Las infecciones por rinovirus suelen exacerbar el asma en niños y la bronquitis crónica en adultos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los rinovirus están distribuidos por todo el mundo, sin un patrón predecible de infección por determinados serotipos. Pueden coexistir múltiples tipos en una comunidad al mismo tiempo. En los climas templados del hemisferio norte, la incidencia de la infección es máxima durante el mes de septiembre, con otro pico menor en abril o mayo, aunque existe durante todo el año. Los rinovirus son el principal desencadenante infeccioso del asma en la población escolar y en muchos países se producen brotes asmáticos en este grupo de edad cuando se inicia el curso en el otoño. En los trópicos, la incidencia máxima se observa en la estación de las lluvias, de junio a octubre.

Los rinovirus se recuperan en sus concentraciones más altas en las secreciones nasales. Los virus persisten varias horas en las secreciones, en las manos o en otras superficies. Se produce transmisión al frotar los dedos contaminados con secreciones infectadas con las mucosas nasal o conjuntival. Los datos disponibles también indican transmisión por contacto prolongado con los aerosoles que se producen al hablar, toser o estornudar.

**PATOGENIA.** Los rinovirus, como otros picornavirus, sólo infectan las células después de interactuar con receptores celulares específicos. Para la mayoría de los tipos de rinovirus, ese receptor es la ICAM-1, una molécula de adhesión intercelular presente sobre el epitelio que cubre las adenoides (linfoepitelio) y en otras células epiteliales de la nariz, después de la estimulación por varias interleucinas interferón-7 (IFN-7), factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 1 (IL-1). Es probable que la infección comience en la nasofaringe y después, conforme se producen interleucinas, se disemine hacia la mucosa nasal. También hay bastantes evidencias de que los rinovirus se diseminan por las vías respiratorias bajas y se replican en el epitelio bronquial. La infección experimental se consigue con más facilidad por instilación nasal o conjuntival. La respuesta inflamatoria nasal máxima ocurre 2-4 días después de la infección experimental, y va acompañada por la producción de mediadores proinflamatorios (sobre todo IL-8, IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$ ). Las respuestas inmunitarias comprenden producción de anticuerpos específicos, de la clase IgA en la mucosa nasal y de la IgG en suero, que pueden modificar la enfermedad y limitar la diseminación vírica. Las enfermedades rinovíricas sintomáticas durante la lactancia parecen suponer un factor de riesgo significativo para el desarrollo de sibilancias en niños preescolares.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La respuesta clínica primaria a la infección por rinovirus es el resfriado común (v. cap. 376). El período de incubación es de 1-4 días; después aparecen estornudos, obstrucción nasal, rinorrea, y dolor faríngeo. La tos y la disfonía aparecen en el 30-40% de los casos. La fiebre no es tan frecuente ni tan alta como en las infecciones por virus sincitial respiratorio, virus parainfluenza, influenza o adenovirus. Los síntomas son más intensos en los 2-3 primeros días de enfermedad, y duran alrededor de 1 semana en la mayoría de los pacientes. En los niños con atopia o con episodios previos de sibilancias, las infecciones por rinovirus pueden complicarse con un ataque agudo de asma.

En una proporción de infecciones por rinovirus en niños de cualquier edad, la tos y la disnea pueden empeorar y evolucionar a bronquiolitis o neumonía. En los lactantes, el 21-31% de los casos de bronquiolitis se asocia a infección por rinovirus. En estudios de neumonía extrahospitalaria, en los que se buscaron múltiples agentes microbianos, incluida la PCP, para los rinovirus, éstos se encontraron en el 25-45% de los casos. En alrededor del 33% de las infecciones por rinovirus, éstos aparecían en combinación con otros patógenos, como *Mycoplasma pneumoniae* en niños de edad escolar y *Streptococcus pneumoniae* en lactantes y niños pequeños. Los rinovirus también se encuentran en lactantes y niños asintomáticos, pero por lo general con una incidencia tres veces menor que en los que presentan síntomas.

**DIAGNÓSTICO.** Puesto que otros virus producen las mismas manifestaciones, el diagnóstico clínico sólo puede ser de presunción. La confirmación de laboratorio de las infecciones por rinovirus no suele estar disponible de forma habitual ni se usa. El cultivo es un 33-50% menos sensible que la PCR. Los análisis serológicos para la detección del virus no son prácticos, debido al gran número de serotipos.

Otras causas del resfriado común son: VSR, adenovirus y virus influenza (v. cap. 376). El análisis de antígenos bacterianos o los cultivos pueden utilizarse para excluir una faringitis estreptocócica (v. cap. 378).

**COMPLICACIONES.** Al igual que sucede con cualquier infección que cause edema e inflamación de la nasofaringe, las complicaciones habituales son la otitis media y la sinusitis. Los rinovirus son el virus más común recuperado de los líquidos del oído medio en niños con otitis media. La neumonía también podría considerarse una complicación de la infección rinovírica si existe una infección concomitante por *S. pneumoniae* o *M. pneumoniae*, lo que sucede en el 33% de los casos de neumonía.

Los rinovirus se encuentran en el 50-75% de los niños mayores de 2 años de edad con sibilancias agudas, una cifra mucho mayor a la de los otros virus respiratorios. El VSR es la causa más frecuente de sibilancias agudas entre los niños menores de 2 años, aunque los rinovirus siguen encontrándose con frecuencia.

**TRATAMIENTO.** El alivio de los síntomas agudos se consigue con paracetamol o ibuprofeno como antipiréticos y analgésicos suaves, y con aplicación nasal de solución salina o un descongestionante (en los niños mayores de 6 meses de edad) durante un breve período, para la rinorrea y la obstrucción nasal.

Se han desarrollado varios fármacos antivirales con actividad potente contra los rinovirus. Las pruebas en voluntarios sanos han demostrado que logran una reducción modesta de la excreción viral, unos síntomas más leves y una menor duración de la enfermedad. En la realidad, los esfuerzos van encaminados a actuar tanto sobre el virus como sobre la respuesta del huésped.

**PREVENCIÓN.** La mejor estrategia para reducir la diseminación consiste en el lavado de manos cuidadoso y en evitar la manipulación de la nariz y los ojos.

- Arola M, Ziegler T, Ruuskanen O, et al: Rhinovirus in acute otitis media, *J Pediatr* 1988;113:693-695.
- Dick EC, Jennings LC, Mink KA, et al: Aerosol transmission of rhinovirus colds. *J Infect Dis* 1987;156:442-48.
- Gwaltney JM Jr, Moskalski PB, Elendley JO: Hand to hand transmission of rhinovirus colds. *Ann Intern Med* 1978;88:463-467.
- Hayden, EG: Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol* 2004;14:17-31.
- Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, et al: Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:239-247.
- Jartti T, Ehtinen P, Vuorinen T, et al: Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1095-1101.
- Johnston SL, Pattemore PIC, Sanderson G, et al: Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995;310:1225-1229.
- Juven T, Mertsola J, Waris M, et al: Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-298.
- Korppi M, Kotaniemi-Syrjänen A, Waris M, et al: Rhinovirus-associated wheezing in infancy: Comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:995-999.
- Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, et al: Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:571-577.
- Loens K, Goossens H, de Laat C, et al: Detection of rhinoviruses by tissue culture and two independent amplification techniques, nucleic acid sequence-based amplification and reverse transcription-PCR, in children with acute respiratory infections during a winter season. *J Clin Microbiol* 2006;44:166-171.
- Tsolia MN, Psarras S, Bossios A, et al: Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized school-age children: Evidence for high prevalence of viral infections. *Clin Infect Dis* 2004;39:681-686.

ciales características con forma de pétalo y muy espaciadas que proporcionan al virus un aspecto de corona en la microscopía electrónica. Los coronavirus no asociados a SRAG se clasifican en 3 grupos en función de su relación antigénica. Los grupos I y II incluyen los coronavirus humanos 229E y OC43 respectivamente, así como varios coronavirus de mamíferos no humanos. El grupo II engloba el coronavirus OC43 y varios coronavirus de mamíferos no humanos. El grupo III incluye coronavirus aviarios. La enfermedad respiratoria y gastrointestinal humana se ha atribuido con mayor frecuencia al coronavirus humano 229E y a cepas del coronavirus humano OC43. Otras cepas previamente desconocidas (p. ej., NL63, HKU1) se han identificado recientemente en niños con enfermedad del tracto respiratorio superior e inferior, y gracias al uso creciente de los métodos de diagnóstico molecular, es probable que se identifiquen cepas adicionales.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las infecciones por coronavirus se distribuyen por todo el mundo. Los estudios de seroprevalencia indican que la prevalencia de anticuerpos frente a los coronavirus humanos 229E y OC43 incrementa con rapidez durante la primera infancia, de modo que a principios de la edad adulta, el 90-100% de las personas son seropositivas. Aunque las infecciones se producen durante todo el año, existe un pico durante el invierno y a principios de la primavera. En Estados Unidos, se producen epidemias cada 2-3 años. Aunque una infección reciente puede proporcionar cierto grado de protección específica de la cepa, las reinfecciones son frecuentes y se ha observado que se producen a pesar de la presencia de anticuerpos específicos de cepa. Las tasas de ataque son similares en los distintos grupos de edad. El virus se transmite de forma predominante por vía respiratoria; la dispersión de gotitas parece ser el modo principal, aunque la transmisión por aerosol también puede participar.

**PATOGENIA.** Los coronavirus se replican en el epitelio ciliado y, de forma similar a los rinovirus, provocan mínimos efectos citopáticos. La infección se asocia con la elaboración de citocinas, como la interleucina 8 y el interferón- $\gamma$ , lo que sugiere que los síntomas pueden deberse, al menos en parte, a la respuesta inmunitaria del huésped. En voluntarios infectados de forma experimental, los valores de la inmunoglobulina A seroespecífica y de anticuerpos IgG alcanzan un máximo 12-14 días tras la infección, pero disminuyen enseguida después. Un año después de la infección experimental, sólo persiste una protección parcial contra la reinfección con la cepa homóloga.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En estudios con voluntarios humanos, se han demostrado de forma concluyente que los coronavirus humanos provocan enfermedad respiratoria. El papel de estos virus en la enfermedad gastrointestinal y neurológica está peor definido.

**Infecciones respiratorias.** Alrededor del 50% de las infecciones del tracto respiratorio por coronavirus son asintomáticas. Los coronavirus causan el 10-15% de los resfriados comunes, que constituyen la infección del tracto respiratorio sintomática más frecuente (v. cap. 376). Los síntomas del resfriado causado por los coronavirus humanos son indistinguibles del provocado por los rinovirus y otros virus respiratorios. El período medio de incubación es de 2 días y los síntomas suelen durar 4-7 días. La rinorrea, la tos, el dolor de garganta, el malestar general y la cefalea son los síntomas más frecuentes. La febrícula y los escalofríos aparecen en alrededor del 20 y del 30% de los casos, respectivamente. El coronavirus NL63 se ha implicado en la etiología del crup en niños menores de 3 años de edad.

Las infecciones por coronavirus se han relacionado con episodios de sibilancias en niños asmáticos, aunque con una frecuencia y gravedad menores que las observadas con las infecciones por rinovirus y virus sincitial respiratorio. También se han descrito infecciones del tracto respiratorio inferior, como bronquiolitis y neumonía, en niños y adultos inmunocompetentes e inmunodeprimidos. La presencia de ARN de coronavirus en muestras de líquido del oído medio de una pequeña proporción de niños con otitis media aguda sugiere que estos virus pueden predisponer, o quizá causar en ocasiones, esta afección.

**Infecciones gastrointestinales.** Aunque el papel preciso de los coronavirus en las enfermedades gastrointestinales humanas sigue siendo controvertido, existen algunas evidencias que respaldan dicho papel, sobre todo en niños pequeños. Se han detectado partículas similares a co-

## Capítulo 261 ■ Coronavirus

### Ari Bitnum y Stanley E. Read

Los coronavirus son una de las principales causas del resfriado común. También se han implicado en la etiología del crup, las exacerbaciones asmáticas, las infecciones del tracto respiratorio inferior (incluida la bronquiolitis y la neumonía), la gastroenteritis en lactantes y la enterocolitis necrosante en recién nacidos. El síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) está causado por un coronavirus nuevo.

**ETIOLOGÍA.** Los coronavirus son virus pleomorfos, dotados de cubierta y de un ARN monocatenario de sentido positivo. Tienen un tamaño medio-grande (80-220 nm). Su nombre deriva de las proyecciones superfi-

ronavirus mediante microscopía electrónica en las heces de lactantes con gastroenteritis no bacteriana. Además, varias epidemias de enfermedad gastrointestinal, caracterizadas por diarrea, hematoquecia, distensión abdominal, aspirado gástrico bilioso y enterocolitis necrosante clásica, aparecidas en unidades de cuidados intensivos neonatales, también se han asociado con la presencia de partículas similares a coronavirus en las heces. En niños mayores y adultos, se han observado virus semejantes a coronavirus con una frecuencia similar en personas sintomáticas y asintomáticas.

**Enfermedad neurológica.** El papel de los coronavirus en la etiología de enfermedades neurológicas es controvertido. Se han detectado por cultivo, mediante hibridación *in situ* y con reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa (RT-PCR) en tejido cerebral de algunos pacientes con esclerosis múltiple. Sin embargo, también se ha recuperado ARN de coronavirus a partir del líquido cefalorraquídeo y del tejido cerebral de adultos sin enfermedad neurológica. El coronavirus humano OC43 se ha detectado mediante RT-PCR en el líquido cefalorraquídeo y en la nasofaringe de un niño con encefalomiелitis diseminada aguda.

**DIAGNOSTICO.** En la mayoría de los contextos clínicos no se dispone de pruebas diagnósticas específicas para la infección por coronavirus. El diagnóstico rápido puede lograrse utilizando detección de antígenos o métodos de RT-PCR. La RT-PCR tiene una sensibilidad y especificidad excelentes, y parece ser la técnica diagnóstica rápida más prometedora en la actualidad. El cultivo viral no está fácilmente disponible y cuenta con los límites de una sensibilidad relativamente baja, la necesidad de un período de incubación prolongado y los requisitos variables y exigentes de crecimiento de las distintas cepas de coronavirus. El serodiagnóstico mediante fijación del complemento, neutralización, inhibición de la hemaglutinación, inmunoanálisis enzimático o con inmunotransferencia de Western blot se han utilizado en el contexto de la investigación. En función del método utilizado, el diagnóstico requiere la seroconversión, o un aumento de 4 veces o más del título entre los sueros de las fases aguda y de convalecencia.

**TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN.** La gran mayoría de las infecciones por coronavirus son autolimitadas. No existen fármacos antivirales con eficacia probada contra los coronavirus. Es probable que una vacuna contra los coronavirus tenga una eficacia limitada debido a la protección temporal que proporciona la infección natural.

## 261.1 • CORONAVIRUS ASOCIADO AL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE

La epidemia de SRAG de 2003 fue la primera epidemia global significativa del siglo XXI. Aunque esta epidemia se contuvo y se interrumpió la diseminación gracias a un considerable esfuerzo cooperativo entre los distintos países de todo el mundo, la aparición de varios casos adquiridos en laboratorios en Singapur, Taiwán y China, así como de infecciones esporádicas «adquiridas de forma natural» en el sur de China en 2004 demuestra la amenaza potencial que plantea la transmisión de los coronavirus entre distintas especies.

**ETIOLOGÍA.** El agente etiológico del SRAG es un nuevo coronavirus, denominado coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (CoV-SRAG), que se descubrió en Asia en 2002 y se difundió con rapidez. El análisis filogenético ha demostrado que el CoV-SRAG es distinto a los tres grupos de coronavirus identificados con anterioridad y representa probablemente una escisión antigua del grupo 2 de coronavirus. La infección por CoV-SRAG en el ser humano es zoonótica, aunque el reservorio animal natural aún no se ha identificado. La detección de coronavirus similares al CoV-SRAG en el galo de algalia del Himalaya (*Pagunia jamata*) y en un perro mapache (*Nyctereutes proeyonoides*) que se encontraban en un mercado de animales vivos en la provincia de Guangdong en el sur de China, junto con el hallazgo de evidencias serológicas de exposición en manipuladores de alimentos y otras personas cuya profesión incrementaba la exposición a estos y a otros animales exóticos del mismo mercado sugiere que estos mercados pueden haber

facilitado la dispersión del CoV-SRAG de animales a humanos. Especial relevancia tiene la observación de que el CoV-SRAG es capaz de infectar a otros mamíferos, como tejones, hurones, gatos domésticos y primates no humanos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El modo principal de transmisión del CoV-SRAG es mediante contacto directo o indirecto de las mucosas con gotitas infecciosas o fómites. La transmisión por aerosol es menos frecuente, pero puede producirse, sobre todo en el contexto de procedimientos generadores de aerosoles, como la intubación endotraqueal, la broncoscopia o el tratamiento con fármacos aerosolizados. La transmisión fecal-oral no parece ser un modo eficaz de transmisión, pero es posible, dada la diarrea profusa observada en algunos pacientes con CoV-SRAG y las grandes cantidades de virus excretadas en dichos pacientes. La estacionalidad del CoV-SRAG sigue sin conocerse.

El CoV-SRAG no es muy infeccioso. En ausencia de precauciones para el control de la infección, un único adulto infectado sólo da lugar a una media de 2-4 casos secundarios. Sin embargo, un pequeño número de personas infectadas, los denominados «super-contagiadores», pueden transmitir la infección a un número mucho mayor de personas. En contraste, las personas con una forma leve de la enfermedad, como los niños menores de 12 años de edad, pocas veces transmiten la infección a los demás. La infectividad se correlaciona con la fase de la enfermedad; antes del inicio no se ha observado la transmisión, pero ésta se incrementa de forma brusca después del 5.º día de enfermedad, coincidiendo con una elevación de la carga viral. Durante la epidemia de 2003, la mayoría de las personas con una infección por CoV-SRAG se hospitalizó en los 3-4 primeros días tras el inicio de los síntomas. Por consiguiente, la mayoría de las infecciones se produjo en los hospitales y afectaron a profesionales sanitarios o a otros pacientes ingresados. Con excepción de la epidemia del complejo de viviendas de Amoy Gardens en Hong Kong, en la que se produjo una transmisión oportunista por el aire asociada con la contaminación ambiental del sistema de las aguas residuales, la mayoría de los niños de Hong Kong y de otros lugares se infectó por la exposición a contactos domiciliarios adultos, a menudo profesionales sanitarios o viajeros internacionales.

**PATOGENIA.** Los datos característicos de la infección por CoV-SRAG en adolescentes y adultos son la existencia de una fase de replicación viral y de una fase inmunológica. Durante la fase de replicación viral, se produce un incremento progresivo de la carga viral que alcanza su máximo durante la 2.ª semana de enfermedad. La aparición de anticuerpos específicos coincide con la máxima replicación viral. El deterioro clínico que se produce en la 2.ª y 3.ª semanas de enfermedad se caracteriza por una disminución de la carga viral y lesiones tisulares debidas a una respuesta inmunitaria excesiva mediada por citocinas. No se ha encontrado una explicación de la existencia de formas más leves de la enfermedad en niños menores de 12 años.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los estudios seroepidemiológicos sugieren que las infecciones asintomáticas por CoV-SRAG son infrecuentes. El período de incubación oscila de 1 a 14 días, con una mediana de 4-6 días. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas. Los síntomas iniciales más frecuentes son: fiebre, tos, malestar general, coriza, escalofríos o rigidez, cefalea y mialgia. La coriza es más habitual en los niños menores de 12 años de edad, mientras que los síntomas sistémicos, como la cefalea, las mialgias, los escalofríos y el malestar general son más típicos de los adolescentes. Algunos niños pequeños no tienen síntomas respiratorios. Los síntomas gastrointestinales, como la diarrea, las náuseas y los vómitos, aparecen hasta en el 33% de los casos. Las sibilancias son infrecuentes o no aparecen, y los crepitantes son relativamente poco habituales.

El curso clínico de la infección por CoV-SRAG varía en función de la edad. Los adultos se afectan con más gravedad y suelen tener un patrón clínico trifásico. El inicio de la enfermedad se caracteriza por fiebre, tos y síntomas sistémicos, como escalofríos, mialgias, malestar general y cefalea. Después de una mejoría inicial al final de la primera semana, se produce una recidiva de la fiebre y aparece dificultad respiratoria con disnea, hipoxemia y diarrea. Alrededor del 20% de los pacientes progresa a la 3.ª fase, caracterizada por un síndrome de dificultad

tad respiratoria aguda (SDRA) e insuficiencia respiratoria. Los niños menores de 12 años tienen una enfermedad relativamente leve, y sólo una minoría desarrolla una enfermedad significativa del tracto respiratorio inferior; su enfermedad suele durar menos de 5 días. En los adolescentes, la enfermedad es de gravedad intermedia; en el 10-20% se observa dificultad respiratoria y un 33% de ellos requiere ventilación asistida.

**PRUEBAS DE LABORATORIO.** Las anomalías de laboratorio y los hallazgos radiográficos observados en los niños infectados por el CoV-SRAG son inespecíficos y no pueden diferenciarse de los que se asocian a otras enfermedades virales comunes. En alrededor del 70% de los niños existe linfopenia en el momento de la presentación y en el 90% durante la evolución de la enfermedad. Otras anomalías hematológicas son: leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y una prolongación leve del tiempo de tromboplastina parcial activada. No suele haber anemia. En el 50-70% de los niños se observa una elevación de la lactato deshidrogenasa. Otras anomalías bioquímicas menos frecuentes son la elevación de la creatinina cinasa y de la alanina aminotransferasa. Las anomalías de laboratorio son más habituales y persisten más tiempo en los adolescentes que en los niños pequeños.

Los cambios radiográficos precoces se caracterizan por la presencia de enfermedad de los espacios aéreos y consisten en opacidades en vidrio esmerilado o consolidación que afectan a las regiones pulmonares periféricas o centrales y periféricas de forma mixta. No suelen observarse infiltrados intersticiales, adenopatías hiliares, derrame pleural, neumotorax ni formación de abscesos. La progresión a un patrón similar al SDRA, con opacidades diseminadas en vidrio esmerilado y consolidación parcheada es característica de los pacientes que requieren ventilación asistida. En algunos niños, sobre todo al principio de la enfermedad, las radiografías simples de tórax pueden ser normales. La TC de alta resolución es muy sensible y puede ayudar en la detección de lesiones pulmonares que no se aprecian en las radiografías simples de tórax.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de la infección por CoV-SRAG puede confirmarse con análisis serológicos, detección del ARN viral con RT-PCR, o mediante el aislamiento del virus en cultivo celular. La serología es el método diagnóstico más fiable, con una sensibilidad y especificidad próximas al 100%. La detección del anticuerpo IgM, la seroconversión de negativo a positivo, o un aumento de 4 veces o más del título de IgG son indicativos de una infección reciente. El inconveniente de la serología es que el anticuerpo es indetectable hasta 10 días después del inicio de los síntomas, y la seroconversión de la IgG puede retrasarse hasta 4 semanas. El elemento fundamental del diagnóstico es la RT-PCR. Las muestras preferidas son los aspirados nasofaríngeos, el plasma o el suero y las heces, aunque otros líquidos y tejidos corporales también pueden contener virus. Se recomienda tomar muestras repetidas durante el curso de la enfermedad, pues la carga viral máxima puede que no aparezca hasta la 2.ª semana de la misma. No obstante, con los protocolos modificados de extracción de ARN y la PCR en tiempo real optimizada, el virus puede detectarse en aspirados nasofaríngeos y en muestras séricas de hasta el 80% de los pacientes durante la 1.ª semana de enfermedad. El cultivo viral no se recomienda como prueba diagnóstica de primera línea, debido a su baja sensibilidad y a la necesidad de medidas de contención de bioseguridad de nivel 3.

**COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.** La mortalidad de la infección por CoV-SRAG durante la epidemia de 2003 fue del 10-17%. No se notificaron fallecimientos pediátricos. La mortalidad estimada en función de la edad varió de menos del 1% en menores de 20 años de edad a más del 50% en mayores de 65 años.

El pronóstico a largo plazo de los niños que se recuperan de una infección por CoV-SRAG parece ser favorable. No se han descrito casos de insuficiencia respiratoria persistente o de intolerancia al ejercicio, aunque un grupo de niños infectados por el CoV-SRAG presentaba una reducción del consumo máximo de oxígeno, en comparación con personas sanas del grupo control. Además, en una minoría de casos se han observado opacidades leves en vidrio esmerilado y/o atrapamiento aéreo en TC de alta resolución y un patrón obstructivo o restrictivo leve en las

pruebas de función respiratoria. No se han descrito problemas psicológicos persistentes debidos al aislamiento prolongado en una planta de hospital y la separación (y a veces el fallecimiento) de los familiares íntimos, pero suponen un riesgo potencial. Otras complicaciones son la pérdida de cabello 2-3 meses después del inicio de la enfermedad (efluvio telógeno agudo) y la osteonecrosis debida al uso de corticoides.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de la infección por CoV-SRAG es sobre todo de soporte. Las personas con hipoxemia deberían recibir oxígeno suplementario. Los broneodilatadores no suelen ser necesarios, y debería desaconsejarse su uso, debido a que pueden potenciar la aerosolización del virus. Debería considerarse el uso de un tratamiento antibiótico empírico dirigido contra las causas bacterianas frecuentes de neumonía extrahospitalaria, de forma individual. Nunca se insistirá lo suficiente en la relevancia del apoyo psicológico en los niños hospitalizados con SRAG, cuyos padres suelen estar ingresados en otros centros, o están sometidos a restricciones de visitas debido a los requisitos de control de la infección.

El papel de los fármacos antivirales e inmunomoduladores sigue sin ser concluyente, en gran medida porque ninguno de estos tratamientos se ha evaluado en ensayos clínicos aleatorizados y controlados realizados de forma adecuada. La ribavirina se usó de forma generalizada en la epidemia de 2003, pero su utilidad es cuestionable, dada su escasa actividad in vitro contra el CoV-SRAG a las concentraciones con relevancia clínica. La corticoterapia sistémica se asoció temporalmente con una mejoría clínica en algunos pacientes y debería considerarse en niños con hipoxemia moderada o grave. La adición de lopinavir/ritonavir a la ribavirina y la corticoterapia se asoció con un número significativamente menor de casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda o de fallecimiento, en comparación con los controles históricos en un estudio. En otro pequeño estudio piloto no aleatorizado y no enmascarado, el interferón- $\alpha$  se asoció con una resolución más rápida de los requisitos de oxígeno y de las anomalías radiográficas. La eficacia de estos fármacos, así como de otros compuestos con actividad in vitro contra el CoV-SRAG, como la glicirrizina, el interferón-(3 la recombinante, el interferón-(3 Ib y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína en forma de espícula del CoV-SRAG requieren estudios adicionales.

**PREVENCIÓN.** Sería muy deseable lograr una vacuna eficaz, pero aún no se dispone de ella. En el contexto de una epidemia, la cuarentena de todos los contactos potenciales y el cumplimiento de las precauciones apropiadas de control de la infección son eficaces para controlar el contagio del CoV-SRAG.

- Bastien N, Anderson K, Hart L, et al: Human Coronavirus NL63 infection in Canada. *J Infect Dis* 2005;191:503-506.
- Bitnun A, Allen U, Heurter H, et al: Children hospitalized with severe acute respiratory syndrome-related illness in Toronto. *Pediatrics* 2003;112:e261-e268.
- Bradburne AF, Bynoe ML, Tyrrell DA. Effects of a "new" human respiratory virus in volunteers. *Br Med J* 1967;3:767-769.
- Centers for Disease Control and Prevention: Revised U.S. surveillance case definition for severe acute respiratory syndrome (SARS) and update on SARS cases—United States and worldwide, December 2003. *MMWR* 2003;52:1202-1206.
- Esper F, Weibel C, Ferguson D, et al: Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis* 2005;191:492-498.
- Gerna G, Passarini N, Battaglia M, Rondanelli EG: Human enteric coronaviruses: Antigenic relatedness to human coronavirus OC43 and possible etiologic role in viral gastroenteritis. *J Infect Dis* 1985;51:796-803.
- Guan Y, Zheng BJ, He YQ, et al: Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003;302:276-278.
- Hon KL, Leung CW, Cheng WT, et al: Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet* 2003;361:1701-1703.
- Kuypers J, Martin ET, Heugel J, et al: Clinical disease in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics* 2007;119:e70-e76.



- Leung CW, Chiù WK: Clinical picture, diagnosis, treatment and outcome of severe acute respiratory syndrome (SARS) in children. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:275-288.
- Leung CW, Kvan YW, Ko PW, et al: Severe acute respiratory syndrome among children. *Pediatrics* 2004; 113:e535-e543.
- Lohnston St, Pattemore PK, Sanderson G, et al: Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995;310:1225-1228.
- Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O, et al: Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998;36:539-542.
- McIntosh K, Kapikian AZ, Turner HC, et al: Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children. *Am J Epidemiol* 1970;91: 585-592.
- Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al: Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet* 2003;361:1767-1772.
- Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, et al: Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:68-74.
- van der Hoek L, Pyre K, Jebbink MF, et al: Identification of a new human coronavirus. *Nature Med* 2004;10:368-373.
- van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, et al: Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *Adv Exp Med Biol* 2006;581:485-491.
- Yeh F, Collins A, Cohen ML, et al: Detection of coronavirus in the central nervous system of a child with acute disseminated encephalomyelitis. *Pediatrics* 2004;113:e73-e76.

## Capítulo 262 ■ Rotavirus, calicivirus y astrovirus

Dorsey M. Bass

La diarrea representa la principal causa de mortalidad infantil en el mundo, provocando entre 5 y 10 millones de fallecimientos anuales. En la primera infancia, la infección por rotavirus es la causa independiente más significativa de diarrea con deshidratación grave. Los rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis no sólo son causas principales de mortalidad pediátrica, sino que también originan una morbilidad significativa. Se estima que los niños estadounidenses tienen un riesgo de 1/43 de ser hospitalizados debido a diarrea causada por rotavirus, lo que corresponde a 80.000 ingresos anuales.

**ETIOLOGÍA.** Los rotavirus, astrovirus, calicivirus (como el virus Norwalk), y adenovirus entéricos son patógenos significativos en la aparición de gastroenteritis viral humana.

Los rotavirus pertenecen a la familia Reoviridae y causan enfermedades en casi todos los mamíferos y aves. El virus es un icosaedro similar a una rueda con triple cubierta, que contiene 11 segmentos de ARN bicatenario. Vistas en el microscopio electrónico, las partículas tienen un diámetro aproximado de 80 nm. Los rotavirus se clasifican en serogrupos (A, B, C, D, E, F y G) y subgrupos (I o II). Las cepas de rotavirus son específicas de especie y no provocan enfermedades en huéspedes heterólogos. El grupo A contiene los patógenos humanos comunes y también una serie de virus animales. Los rotavirus del grupo B se han descrito como responsables de enfermedades graves en lactantes y adultos sólo en China. Se ha informado de epidemias humanas ocasionales por rotavirus de grupo C. En cuanto a los otros serogrupos, no afectan a seres humanos.

La subagrupación de estos virus se basa en la estructura antigénica de la proteína de la cápside interna, la VP6. La serotipificación de los rotavirus, que se ha descrito sólo para el grupo A, se determina mediante análisis de neutralización cruzada clásica, depende de las glucoproteínas de la cápside externa, VP7 y VP4. Al serotipo VP7 se le conoce como tipo G (de glucoproteína). Existen 10 serotipos G, de los que 4 causan la mayoría de los casos de enfermedad y varían de un año a otro y entre las distintas regiones. El serotipo VP4 se denomina tipo P. Existen 11 serotipos P. Aunque ambos provocan la formación de anticuerpos IgG neutralizantes, sigue sin determinarse la función relativa

de esos anticuerpos sistémicos en la inmunidad protectora, comparados con los anticuerpos IgA de las mucosas y con las respuestas celulares.

Los calicivirus, que constituyen la familia Caliciviridae, son pequeños, de 27-35 nm, y suponen la causa más común de epidemias de gastroenteritis en niños mayores y adultos. Los calicivirus también provocan una enfermedad semejante a los rotavirus en lactantes pequeños. Son virus de ARN monocatenario de sentido positivo, con una sola proteína estructural. Los calicivirus humanos se dividen en 2 géneros, los norovirus y los sapovirus. Los calicivirus se han denominado según los lugares donde aparecieron las epidemias iniciales: Norwalk, Snow Mountain, Montgomery County, Sapporo y otros. Los calicivirus y los astrovirus se denominan a veces virus redondos pequeños, conforme a su aspecto en el microscopio electrónico.

Los astrovirus constituyen la familia Astroviridae y son una causa destacada de gastroenteritis vírica en niños pequeños, con una incidencia alta tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. Son virus con ARN monocatenario de sentido positivo. Se trata de partículas pequeñas, de unos 30 nm de diámetro, con una forma característica de estrella central de cinco o seis puntas cuando se observan bajo el microscopio electrónico. La cápside consiste en tres proteínas estructurales. Hay ocho serotipos humanos conocidos.

Los adenovirus entéricos son una causa común de gastroenteritis vírica en lactantes y niños. Aunque existen muchos serotipos de adenovirus, y se encuentran en las heces, sobre todo durante y después de infecciones típicas del tracto respiratorio superior (v. cap. 259), sólo los serotipos 40 y 41 originan gastroenteritis. Estas cepas son muy difíciles de aislar en cultivos tisulares. Se trata de virus icosaédricos de 80 nm de diámetro y con un genoma de ADN bicatenario relativamente complejo.

El virus Aichi es un picornavirus que se ha asociado con gastroenteritis y se describió por vez primera en Asia. Se ha propuesto que otros virus pueden causar enfermedad diarreica en los animales, pero no se han identificado con certeza como causantes de gastroenteritis humana. Entre ellos se encuentran los coronavirus, los torovirus y los pestivirus. Los picobirnavirus, otro grupo no clasificado de virus ARN bicatenario pequeños, de 30 nm, se han hallado en el 10% de los pacientes con diarrea relacionada con el VIH.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Se estima que los rotavirus originan en todo el mundo más de 111 millones de casos anuales de diarrea entre los niños menores de 5 años, de los que por lo menos 18 millones son moderadamente graves, y hay alrededor de 500.000 muertes anuales. En Estados Unidos, los rotavirus provocan cada año 3 millones de casos de diarrea, 80.000 hospitalizaciones y 20-40 muertes anuales.

La infección por rotavirus es más común en los meses invernales en los climas templados. En Estados Unidos, el pico invernal anual se extiende de oeste a este (fig. 262-1). A diferencia del caso de otros virus invernales, como los de la gripe, esa onda de incidencia aumentada no se debe a una sola cepa o serotipo prevalentes. De modo típico, en cada comunidad concreta predominan varios serotipos durante una o dos estaciones, mientras que en lugares cercanos pueden prevalecer cepas no relacionadas. La enfermedad tiende a ser más grave en pacientes de 3-24 meses de edad, aunque el 25% de los casos graves ocurren después de los 2 años de edad, y casi todos los niños presentan indicios serológicos de infección a los 4-5 años. Los lactantes menores de 3 meses están relativamente protegidos por los anticuerpos transplacentarios y tal vez por la lactancia materna. Las infecciones de los recién nacidos y adultos en contacto íntimo con niños infectados suelen ser asintomáticas. Algunas cepas de rotavirus han colonizado durante años y de modo estable las unidades neonatales, infectando a casi todos los recién nacidos, pero sin enfermedad franca.

Los rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis se diseminan con eficacia por vía fecal-oral, y los brotes epidémicos son frecuentes en los hospitales pediátricos y en las guarderías. El virus se elimina con las heces a concentraciones muy altas, antes y también varios días después de la enfermedad clínica. Se necesitan muy pocos viriones infecciosos para causar enfermedad en un huésped susceptible.

La epidemiología de los astrovirus no se ha estudiado tan a fondo como la de los rotavirus, pero en los niños y lactantes representan una causa común de diarrea invernal acuosa entre leve y moderada, mientras que no suelen afectar a los adultos. Son frecuentes las epidemias hospi-

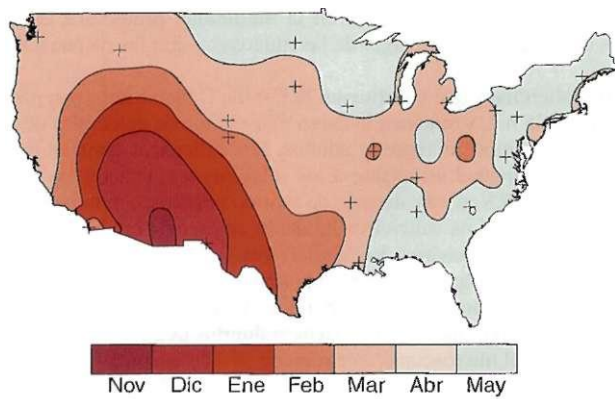


Figura 262-1. Actividad máxima de los rotavirus en listados Unidos según los meses, desde julio de 1996 hasta junio de 1997. Este patrón es típico de la actividad anual de los rotavirus. (De los Centers for Disease Control and Prevention: Laboratory-based surveillance for rotavirus; United States, julio 1996-junio 1997. *MMWR* 1997; 46:1092-1094.)

galarias. La gastroenteritis por **adenovirus entéricos** ocurre durante todo el año, sobre todo en niños menores de 2 años, y se producen epidemias nosocomiales, pero menos frecuentes que las de rotavirus y astrovirus. Los **calicivirus** son más conocidos por originar grandes epidemias explosivas entre los niños mayores y los adultos, sobre todo en contextos como colegios, barcos de pasajeros y hospitales. A menudo se identifica un solo alimento que actúa como fuente, por ejemplo el marisco o el agua empleada para la preparación de las comidas. Los calicivirus también se encuentran con frecuencia en las gastroenteritis infantiles invernales similares a las causadas por astrovirus y rotavirus,

**PATOGENIA.** Los virus que causan diarrea en el ser humano infectan y destruyen selectivamente las células de las puntas de las vellosidades en el intestino delgado. Las biopsias de este intestino muestran grados variables de acortamiento de las vellosidades e infiltrado de células redondas en la lámina propia. Es posible que los cambios anatomopatológicos no se correlacionen con la gravedad de los síntomas clínicos, y las lesiones suelen desaparecer antes de la resolución clínica de la diarrea. La mucosa gástrica no resulta afectada, a pesar del uso del término habitual *gastroenteritis*, si bien se ha documentado un retraso del vaciamiento gástrico en la infección por virus Norwalk.

En el intestino delgado, los enterocitos de la parte superior de las vellosidades son células diferenciadas, con funciones digestivas, como la hidrólisis de los disacáridos, y absorbtivas, como el transporte de agua y electrolitos a través de cotransportadores de glucosa y aminoácidos. Los enterocitos de las criptas son células indiferenciadas, que carecen de las enzimas hidrolíticas del borde en cepillo, y son secretoras netas de agua y electrolitos. La infección vírica selectiva de las puntas de las vellosidades intestinales provoca: 1) una disminución de la absorción de sal y agua y un desequilibrio de la relación entre la absorción y la secreción de líquido por parte del intestino, y 2) una disminución de la actividad disacaridasa y una malabsorción de carbohidratos complejos, en particular la lactosa. La mayoría de los indicios apoya el primer mecanismo como factor más decisivo en la génesis de la diarrea vírica. Se ha propuesto que una proteína no estructural de los rotavirus (NSP4) actúa como una enterotoxina.

La **infección extraintestinal** sintomática es infrecuente en personas inmunocompetentes, mientras que los pacientes inmunodeprimidos pueden experimentar afectación hepática y renal. La mayor vulnerabilidad de los lactantes (en comparación con los niños mayores y los adultos) a la morbilidad grave y la mortalidad por virus productores de gastroenteritis se relaciona con varios factores, como una disminución de la función de reserva intestinal, una falta de inmunidad específica y una disminución de los mecanismos inespecíficos de defensa del huésped, como la acidez y el moco gástricos. La enteritis vírica aumenta mucho la permeabilidad intestinal a las macromoléculas lumenales, y se ha sugerido que aumenta el riesgo de alergias alimentarias.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En los casos típicos, la **infección por rotavirus** empieza tras un período de incubación menor de 48 horas (rango, 1-7 días), con fiebre leve o moderada y vómitos, seguidos por el comienzo de deposiciones acuosas frecuentes. Los tres síntomas aparecen en el 50-60% de los casos. Los vómitos y la fiebre suelen ceder en el segundo día de enfermedad, pero la diarrea continúa muchas veces durante 5-7 días. Las deposiciones no contienen sangre macroscópica ni leucocitos. Puede aparecer deshidratación y progresar con rapidez, sobre todo en los lactantes. La forma más grave suele producirse en niños de 4-36 meses de edad. Los niños desnutridos y los que sufren enfermedades intestinales subyacentes, como el síndrome de intestino corto, están más predispuestos a la diarrea grave por rotavirus. Pocas veces los niños con inmunodeficiencia experimentan una enfermedad grave y prolongada. Aunque la mayoría de los recién nacidos infectados permanecen asintomáticos, se han asociado algunas epidemias de enterocolitis necrosante con la aparición de una nueva cepa de rotavirus en las unidades neonatales afectadas.

El curso clínico de la enfermedad por **astrovirus** parece similar al de la causada por rotavirus, con la notable excepción de que tiende a ser más leve, con menos deshidratación. La **enteritis por adenovirus** suele causar diarrea de mayor duración, a menudo durante 10 o 14 días. El **virus Norwalk** tiene un período de incubación corto (12 horas), y en la enfermedad relacionada con él suelen predominar los vómitos y las náuseas. Su duración suele ser menor, con un período sintomático de 1-3 días. Las características clínicas y epidemiológicas de esta infección recuerdan mucho a la denominada intoxicación alimentaria por toxinas preformadas, como las de *Staphylococcus aureus* y *Bacillus cereus*.

**DIAGNÓSTICO.** En la mayoría de los casos se puede establecer un diagnóstico satisfactorio en función de las características clínicas y epidemiológicas. El análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), que ofrece una sensibilidad y especificidad mayores del 90%, permite detectar el rotavirus de grupo A y los adenovirus entéricos en muestras fecales. También se dispone de análisis de aglutinación con látex para los rotavirus del grupo A, pero es menos sensible que las pruebas de ELISA. Las herramientas de investigación son la microscopía electrónica de las heces, la reacción en cadena de la polimerasa para identificar los antígenos G y P, y el cultivo. El diagnóstico de gastroenteritis vírica siempre se debe cuestionar en los pacientes con fiebre alta o persistente, sangre o leucocitos en las heces, o vómitos graves persistentes o biliosos (sobre todo, si no existe diarrea).

**DATOS DE LABORATORIO.** La deshidratación isotónica con acidosis es el hallazgo más frecuente en niños con enteritis vírica grave. Las heces no muestran sangre ni leucocitos. Aunque el recuento de leucocitos puede ser moderadamente elevado como consecuencia del estrés, no se aprecia la desviación izquierda marcada característica de la enteritis bacteriana invasiva.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El diagnóstico diferencial comprende otras causas infecciosas de enteritis como las bacterias y protozoos. En ocasiones, los procesos quirúrgicos, como la apendicitis, la obstrucción intestinal y la invaginación pueden imitar al principio a la gastroenteritis vírica.

**TRATAMIENTO.** Los objetivos principales del tratamiento de la enteritis vírica son evitar la deshidratación y tratarla si ya se ha producido. Como objetivo secundario, se debe mantener la situación nutricional del paciente (v. caps. 55 y 337).

Los fármacos antivirales no tienen ninguna función en el tratamiento de la gastroenteritis por virus. Los estudios controlados no han demostrado beneficios del uso de fármacos antieméticos o antidiarreicos, y en cambio existe un riesgo significativo de efectos secundarios graves. Los antibióticos tampoco tienen efecto alguno. Se han administrado inmunoglobulinas por vía oral a pacientes con inmunodeficiencias y a personas por lo demás normales, aquejados de gastroenteritis grave por rotavirus, pero es un tratamiento por ahora experimental. Se ha comprobado que la terapia con microorganismos probióticos, como las especies *Lactobacillus*, sólo es útil en los casos leves y no en la enfermedad causante de deshidratación.

**Tratamiento de soporte.** La rehidratación por vía oral se puede conseguir en la mayoría de los pacientes con deshidratación leve o moderada (v. caps. 55 y 337). La deshidratación grave requiere un tratamiento intravenoso inmediato, seguido de rehidratación oral. Las modernas soluciones de rehidratación que contienen cantidades apropiadas de sodio y glucosa favorecen la absorción óptima de líquido desde el intestino (v. tabla 55.1). No existen pruebas de que una fuente de carbohidratos en particular (p. ej., el arroz) o la adición de aminoácidos mejoren la eficacia de esas soluciones en los niños con enteritis vírica. Otros líquidos claros, como la soda simple, el zumo de frutas y las bebidas para deportistas son inapropiados para la rehidratación de niños pequeños con pérdida fecal significativa. Se debe administrar rehidratación por vía oral (o nasogástrica) durante 6-8 horas, e iniciar la alimentación inmediatamente después. El suministro de líquido a un ritmo lento y mantenido de 5 ml/min reduce los vómitos y mejora la tolerancia de la terapia oral. La solución de rehidratación se debe mantener como un suplemento, para compensar la pérdida excesiva constante de materia fecal. Los lactantes en estado de shock o los niños con vómitos incoercibles requieren inicialmente líquidos intravenosos.

Una vez conseguida la rehidratación, se ha demostrado que la reanudación de una dieta normal para la edad del paciente acelera la recuperación de la gastroenteritis vírica. La administración prolongada (durante más de 12 horas) sólo de líquidos claros o de fórmula diluida carece de beneficios clínicos y en realidad prolonga la duración de la diarrea. La lactancia materna se debe mantener incluso durante la rehidratación. Determinados lactantes se pueden beneficiar de los alimentos carentes de lactosa (como la fórmula de soja o la leche de vaca sin lactosa) durante varios días, aunque suele ser una medida innecesaria en la mayoría de los niños. No se ha demostrado que las dietas hipocalóricas pobres en proteínas y grasas (como la consistente en plátano, arroz, cereales, compota de manzana y tostadas) sean superiores a una dieta normal.

**PRONOSTICO.** La mayoría de los casos mortales ocurre en lactantes que no reciben atención médica apropiada, y se atribuyen a la deshidratación. Los niños se pueden infectar por rotavirus todos los años durante los primeros 5 años de vida, pero las infecciones sucesivas suelen ser cada vez más leves. La primoinfección provoca una respuesta inmunitaria predominantemente específica de serotipo, mientras que la reinfección, que suele deberse a un serotipo distinto, induce una respuesta inmunitaria amplia, con anticuerpos heterotípicos dotados de reactividad cruzada. Después de la infección natural inicial, los niños adquieren una protección limitada contra la infección subsiguiente asintomática (38%) y una mayor protección frente a la diarrea leve (73%), y contra la diarrea moderada-grave (87%). Después de la 2.ª infección natural, la protección aumenta contra la infección posterior asintomática (62%) y la diarrea leve (75%) y es completa (100%) contra la diarrea moderada-grave. Después de la 3.ª infección natural, la protección es aún más intensa frente a la infección posterior asintomática (74%) y casi completa contra la diarrea leve (99%).

**PREVENCIÓN.** Una buena higiene reduce la transmisión de la gastroenteritis vírica, pero incluso en las sociedades más higiénicas casi todos los niños se contagian, como resultado de la eficacia de la infección por los virus de gastroenteritis. El lavado de manos correcto y los procedimientos de aislamiento ayudan a controlar las epidemias nosocomiales. La función de la lactancia materna para prevenir o mejorar la infección por rotavirus puede ser pequeña, dada la protección variable observada en varios estudios. Las vacunas ofrecen la mejor esperanza para controlar estas infecciones ubicuas.

**Vacunas.** En Estados Unidos, se autorizó una vacuna oral viva pentavalente contra los rotavirus en 2006. La vacuna contenía 5 rotavirus reordenados aislados de huéspedes humanos y bovinos. Cuatro de los rotavirus reordenados expresan 1 de las proteínas externas (G1, G2, G3 o G4) y el 5.º expresa la proteína P1A (genotipo P[8]) de la cepa progenitora del rotavirus humano. La vacuna pentavalente protege contra la gastroenteritis por rotavirus cuando se administra según una serie de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. La primera dosis debería administrarse entre las 6 y las 12 semanas de edad, y la totalidad de las 3 dosis debería completarse antes de las 32 semanas de edad. La vacuna proporciona una protección considerable contra la gastroenteritis por rotavirus, con

una eficacia primaria del 98% contra la gastroenteritis grave por rotavirus causada por los serotipos G1-G4 y del 74% contra la gastroenteritis de cualquier gravedad, durante la primera temporada de rotavirus tras la vacunación. Proporciona una reducción del 96% de los ingresos debidos a gastroenteritis por rotavirus durante el 1.º y 2.º años tras la 3.ª dosis. En un estudio realizado con 70.000 lactantes, la vacuna pentavalente no incrementó el riesgo de invaginación intestinal.

Recientemente se ha autorizado otra vacuna monovalente contra rotavirus en México y parece ser segura y eficaz. Previamente, se había autorizado una vacuna trivalente contra rotavirus en Estados Unidos en 1998, pero con posterioridad se relacionó con un mayor riesgo de invaginación, sobre todo durante el período de 3-14 días posteriores a la 1.ª dosis y durante el período de 3-7 días posteriores a la 2.ª dosis. Se retiró del mercado en 1999.

- Bresee JS, Parasitai UD, Widdowson MA, et al: Update on rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:947-952.
- Chandron A, Heinzen RR, Santosham M, et al: Nosocomial rotavirus infections: a systematic review. *J Pediatr* 2006;149:441-447.
- Clark B, McKendrick M: A review of viral gastroenteritis. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(5):461-469.
- Clark HF, Offit PA, Plotkin SA, Heaton PM: The new pentavalent rotavirus vaccine composed of bovine (strain WC3)—Human rotavirus reassortants. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:577-582.
- Coffin SE, Elser J, Marchant C, et al: Impact of acute rotavirus gastroenteritis on pediatric outpatient practices in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:584-589.
- Costa-Ribeiro, H, Ribeiro TC, Mattos AP, et al: Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36(1):112-115.
- Glass RI, Bresee JS, Parashar UD, et al: The future of rotavirus vaccines: A major setback leads to new opportunities. *Lancet* 2004;363(9420):1547-1550.
- Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al: Lactobacillus GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: A multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:54-60.
- Guerrero ML, Noel JS, Mitchell DK, et al: A prospective study of astrovirus diarrhea of infancy in Mexico City. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:723-727.
- Jiang B, Gentsch JR, Glass RI: The role of serum antibodies in the protection against rotavirus disease: An overview. *Clin Infect Dis* 2002;34:1051-1061.
- Lanata CF, Franco M: Nitazoxanide for rotavirus diarrhoea. *Lancet* 2006;368:100-101.
- Lynch M, Shieh WJ, Tatti K, et al: The pathology of rota virus-associated deaths, using new molecular diagnostics. *Clin Infect Dis* 2003;37:1027-1033.
- O'Ryan M, Diaz J, Mamani N, et al: Impact of rotavirus infections on outpatient clinic visits in Chile. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:414-415.
- O'Ryan M, Matson DO: New rotavirus vaccines: renewed optimism. *J Pediatr* 2006;149:448-451.
- Parashar UD, Holroan RC, Clarke MJ, et al: Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995. Surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Infect Dis* 1998;177:13-17.
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al: Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2(03;9(5):565-572.
- Plotkin SA: New rotavirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:575-576.
- Rossignol JF, Abu-Zekry M, Hussein A, Santoro MG: Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhoea: Randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2006;368:124-129.
- Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, et al: Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006;354:11-22.
- Soares-Weiser K, Goldberg E, Tamimi G, et al: Rotavirus vaccine for preventing diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2(04;1:CD(02848).
- Staat MA, Azimi PH, Berke T, et al: Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:221-227.
- Tucker AW, Haddix AC, Bresee JS, et al: Cost-effectiveness analysis of a rotavirus immunization program for the United States. *JAMA* 1998;279:1371-1376.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, et al: Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006;354:23-33.

## Capítulo 263 ■ Virus del papiloma humano

### Anna-Barbara Moscicki

### Capítulo 263 ; Virus del papiloma humano

Los virus del papiloma humano (VPH) causan una variedad de lesiones proliaralivas cutáneas y mucosas, como verrugas cutáneas vulgares, lesiones benignas y malignas del tracto anogenital, y papilomas respiratorios potencialmente mortales. La mayoría de las infecciones relacionadas con VPH en niños y adolescentes son benignas.

**ETIOLOGÍA.** Los virus del papiloma son pequeños (55 nm) y contienen ADN. Están ampliamente diseminados en la naturaleza y pueden infectar a la mayoría de los mamíferos y a otras muchas especies animales. Las cepas son casi siempre específicas de especie. Se han identificado más de 100 tipos diferentes de VPH mediante comparación de la homología de secuencias. Los diferentes tipos suelen causar enfermedades en lugares anatómicos específicos; se han determinado alrededor de 30 tipos en muestras tomadas del tracto genital.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las infecciones cutáneas por VPH son frecuentes, y la mayoría de las personas sufre infecciones por uno o más de sus tipos en algún momento. No existen reservorios animales para los VPH y todas las transmisiones se producen probablemente de persona a persona. Se dispone de pocos indicios para sugerir que también se transmite por (omites. Las verrugas vulgares (incluidas las palmares y plantares) se ven con frecuencia en niños y adolescentes, donde infectan las manos y los pies, que son áreas sometidas a frecuentes traumatismos menores.

Los virus del papiloma humano son la causa más común en Estados Unidos de infección vírica de transmisión sexual. Aunque hasta el 70% de las mujeres con relaciones sexuales adquieren el VPH por transmisión sexual, la infección es infrecuente en los niños preadolescentes. El mayor riesgo entre los adolescentes con actividad sexual se relaciona con la exposición a nuevas parejas sexuales que no usan preservativos, lo que subraya la facilidad de transmisión de este virus a través del contacto sexual. Al igual que sucede con otros muchos patógenos genitales, también se produce transmisión perinatal a los recién nacidos, pero el contagio de los tipos genitales parece relativamente ineficaz.

La manifestación más común de los VPH es la infección latente, definida por la detección de ADN de VPH en ausencia de cualquier lesión relacionada con el virus. Alrededor del 20% de los adolescentes sexualmente activos presenta VPH detectable en algún momento, con una citología normal y sin lesiones apreciables. En cambio, las verrugas genitales externas son mucho menos comunes, y ocurren en menos del 1% de los adolescentes. La lesión que con más frecuencia se detecta clínicamente en las mujeres adolescentes es la alteración cervical denominada lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG) (tabla 263-1). Al parecer se da en el 25-30% de las adolescentes infectadas por VPH, y se considera una anomalía celular benigna relacionada con la infección. Al igual que la detección de ADN del VPH, la mayoría de las LIEBG regresa de forma espontánea en las mujeres jóvenes y no requiere intervención ni tratamiento. En menos ocasiones, los VPH pueden inducir alteraciones celulares más intensas, denominadas lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG). Aunque la LIEAG se considera una verdadera lesión precancerosa, pocas veces progresa a un cáncer invasivo. Aparece en un porcentaje del 0,4-3% de las mujeres sexualmente activas, mientras que la prevalencia del cáncer cervical invasivo es inferior a 14 casos por cada 100.000 mujeres adultas. En las poblaciones verdaderamente vírgenes, incluidos los niños que no han sufrido abuso sexual, las tasas de enfermedad clínica y de detección de VPH son muy bajas o nulas. En Estados Unidos, se producen alrededor de 9.000 nuevos casos y 3.700 fallecimientos por cáncer cervical cada año. En todo el mundo, el cáncer cervical es la 2.ª causa más frecuente de mortalidad oncológica femenina.

Algunos lactantes pueden adquirir el virus durante el paso a través del canal del parto infectado, con un resultado de papilomatosis respiratoria recurrente. También se han descrito casos después del parto por cesárea. Se desconoce el período de incubación máximo para la aparición de lesiones clínicas apreciables (verrugas genitales o papilomas larín-

**TABLA 263-1.** Sistema de Bethesda para describir los resultados de la citología cervical/vaginal

| DIAGNOSTICO DESCRIPTIVO DE LAS ANOMALÍAS DE LAS CÉLULAS EPITELIALES       | TERMINOLOGIA EQUIVALENTE   |
|---|--|
| <b>CÉLULAS ESCAMOSAS</b>  |  |
| Células escamosas atípicas de significado indeterminado (CEA-SI)          | Atipia escamosa  |
| Células escamosas atípicas, sin excluir la LIEAG (CEA-A)                  |  |
| Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIEBG)                      | Displasia leve, atipia oncilomatosa, cambios relacionados con VPH, atipia coliocítica, neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 1 |
| Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (LIEAG)                      | Displasia moderada, CIN 2, displasia grave, CIN 3, carcinoma in situ   |
| <b>CÉLULAS GLANDULARES</b>  |  |
| Células endometriales citológicamente benignas en mujeres posmenopáusicas |  |
| Células glandulares atípicas de significado indeterminado                 |  |
| Adenocarcinoma endocervical   |  |
| Adenocarcinoma endometrial  |  |
| Adenocarcinoma extrauterino   |  |
| Adenocarcinoma no especificado de otra forma                              |  |

geos) después de la infección perinatal, pero parece alcanzar los 6 meses de edad.

Las verrugas genitales que surgen en la infancia tardía a menudo se deben a abusos sexuales, con transmisión de papilomavirus durante el contacto forzado. Las verrugas genitales pueden representar una enfermedad de transmisión sexual incluso en algunos niños muy pequeños. Su presencia hace sospechar esa posibilidad. Así pues, dichos niños requieren una evaluación completa para detectar posibles abusos (v. cap. 36.1) y la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual (v. cap. 119). La presencia de verrugas genitales en un niño no confirma un abuso sexual, pues las verrugas genitales transmitidas de forma perinatal pueden no detectarse hasta que el niño es mayor. La tipificación de los tipos genitales de VPH en los niños carece de utilidad diagnóstica o para confirmar la situación de abuso sexual, pues los mismos tipos aparecen tanto en la transmisión perinatal como en el abuso. Sin embargo, el tipo detectado en el lactante no siempre es el mismo que el de la madre, lo que sugiere otras fuentes de adquisición del VPH.

**PATOGENIA.** Se cree que la infección inicial del cérvix por VPH comienza con la invasión vírica de las células basales del epitelio, potenciada por la alteración del mismo a causa de traumatismos o inflamación. Se cree que el virus permanece relativamente latente al principio, ya que su presencia no se acompaña de ningún indicio de enfermedad clínica. El ciclo vital del VPH depende del programa de diferenciación de los queratinocitos. El patrón de transcripción del VPH varía a través de la capa epitelial, así como a través de las diferentes fases de la enfermedad (es decir, LIEBG, LIEAG, cáncer invasivo). La comprensión de dicha transcripción aumenta el conocimiento de la capacidad del VPH para comportarse como un oncovirus. Las proteínas de la región precoz (E6 y E7) actúan como factores transactivadores que regulan la transformación celular. Las interacciones complejas entre las proteínas transcritas E6 y E7 y las proteínas del huésped alteran los procesos normales que regulan la síntesis de ADN celular. Las perturbaciones causadas por E6 y E7 se producen sobre todo a través de la alteración de las anti-oncoproteínas p53 y de la proteína del retinoblastoma (Rb), respectivamente, lo que contribuye al desarrollo de cánceres anogenitales. La alteración de estas proteínas produce una proliferación celular continuada, incluso bajo las circunstancias de lesión celular, lo que da lugar a una proliferación de células basales, anomalías cromosómicas y aneuploidía que son los rasgos característicos del desarrollo de la LIE.

Se encuentran indicios de infección vírica productiva en lesiones benignas, como las verrugas genitales externas y la LIEBG, con expresión abundante de proteínas de la cápside vírica en los queratinocitos superficiales. La aparición del coliocito asociado con el VPH se debe a la expresión de la E4, una proteína estructural que cansa colapso del citoesqueleto.



quelelo. Aunque no es tan intensa, la expresión ligera de proteínas E6 y E7 conduce a la proliferación celular observada en la capa de células basales de la LIEBG. Esta es una manifestación de la replicación vírica activa y la expresión de proteínas. Sin embargo, conforme las lesiones avanzan de grado, predomina la expresión de los productos importantes en el proceso de la transformación celular, como la E6 y la E7, más que la de las proteínas estructurales, con el resultado de las anomalías cromosómicas y la aneuploidía características de las lesiones de mayor grado.

Las lesiones cutáneas (p. ej., las verrugas vulgares y genitales) no se asocian con tipos de VPH malignos, ni tienen ningún potencial de ese tipo, excepto en la rara enfermedad cutánea denominada **epidennodisplasia verruciforme**. Las lesiones genitales causadas por VPH se pueden agrupar a grandes rasgos en las de potencial de malignidad bajo o nulo (es decir, riesgo bajo) y las de potencial más grande (es decir, riesgo alto). Los VPH tipos 6 y 11, de bajo riesgo, son los que se encuentran más a menudo en las verrugas genitales, y se detectan pocas veces o nunca en las lesiones malignas. Por contraste, los tipos de alto riesgo, sobre todo el 16 y el 18, que causan el 70% del cáncer cervical, se suelen encontrar en la LIE y en los cánceres anogenitales invasivos. Otros tipos de VPH encontrados en los cánceres invasivos, pero con una frecuencia mucho menor, son los 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. El VPH 16 también se encuentra habitualmente en mujeres sin lesiones, lo que hace que su conexión con el cáncer sea confusa. También es posible que las lesiones se infecten a la vez por múltiples tipos de VPH. Casi todas las infecciones latentes por tipos de bajo riesgo se solucionan de modo espontáneo con el paso del tiempo. Las verrugas genitales y vulgares se resuelven en general sin tratamiento, pero pueden tardar años. Aunque el 85-90% de las infecciones latentes de alto riesgo también se resuelven, tienen más probabilidad de persistir que las de bajo riesgo. Esto parece ser especialmente cierto para el VPH 16, cuya regresión es más lenta que la de otros tipos de alto riesgo. Las infecciones persistentes originadas por tipos de alto riesgo se asocian con una mayor probabilidad de desarrollar LIEAG y cáncer invasivo. Las LIEBG tienen unos patrones de regresión similares a la infección latente en mujeres jóvenes: el 92-95% de las LIEBG en mujeres jóvenes regresará de forma espontánea en 3 años. Aunque las LIEAG tienen menos probabilidad de regresar que las infecciones latentes, motivo por el que requieren tratamiento, la progresión a un cáncer invasivo sigue siendo infrecuente, y sólo el 5-15% progresa.

La mayoría de los lactantes con verrugas genitales reconocidas están infectados por tipos de bajo riesgo. En cambio los niños con un historial de abuso sexual tienen un cuadro más similar al de las verrugas genitales de los adultos, con mezcla de tipos de riesgo alto y bajo. Se han descrito pocos casos de neoplasias malignas genitales relacionadas con VPH en niños preadolescentes y adolescentes. Por otra parte, la LIEAG aparece en adolescentes sexualmente activos. También preocupa que el comienzo de las relaciones sexuales a edad más temprana contribuya al aumento del cáncer cervical invasivo entre las mujeres menores de 50 años en Estados Unidos. El VPH se considera necesario, pero no suficiente para el desarrollo de los cánceres invasivos. Otros factores de riesgo en los que existe una evidencia relativamente firme sugieren su asociación son el tabaquismo, el uso prolongado de anticonceptivos, la infección por virus herpes simple y un mayor número de hijos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los hallazgos clínicos dependen del sitio de la infección epitelial.

**Lesiones cutáneas.** Las lesiones típicas de la piel inducidas por VPH son proliferativas, papulares e hiperqueratósicas. Las verrugas vulgares son lesiones elevadas circulares, con una superficie queratinizada (fig. 263-1), mientras que las plantares y palmares son prácticamente planas. Las verrugas múltiples resultan frecuentes y pueden crear un patrón de mosaico. Las planas aparecen como pápulas pequeñas, de entre 1 y 5 mm, planas y del color de la piel normal.

**Verrugas genitales.** Se pueden encontrar en todo el periné, alrededor del ano, la vagina y la uretra, así como en las áreas cervicales, intravaginales e intraanales (fig. 263-2). Las verrugas intraanales ocurren en mayor medida en pacientes que han realizado coito anal receptivo, en contraste con las verrugas perianales, que pueden aparecer en hombres y mujeres sin antecedentes de sexo anal. Aunque es infrecuente, las lesiones causadas por los genotipos genitales también se pueden encontrar en



Figura 263-1. Verrugas vulgares en la mano izquierda y la pared del tórax. (De Meneghini CL, Bonifaz E: *An Atlas of Pediatric Dermatology*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986, pag. 45.)

otras superficies mucosas, como las conjuntivas, las encías y la nariz. Pueden ser lesiones únicas o múltiples y hallarse con frecuencia en múltiples sitios anatómicos. Las verrugas genitales externas pueden ser planas, cupuliformes, queratósicas, pediculadas y en forma de coliflor; pueden mostrarse aisladas, en grupo o como placas. En el epitelio mucoso, las lesiones son más blandas. Según su tamaño y localización anatómica, pueden ser pruriginosas y dolorosas, causar ardor con la micción, ser friables y sangrar o sobreinfectarse. Los niños se pueden sentir muy afectados por el desarrollo de lesiones genitales. Entre otros trastornos menos habituales causados por los VPH en el área de los genitales externos se encuentran la enfermedad de Bowen, la papulosis bowenoide, los carcinomas epidermoides, los tumores de Buschke-Löwenstein y las neoplasias intraepiteliales vulvares (VIN).

Las lesiones intraepiteliales escamosas detectadas por citología suelen ser inapreciables a simple vista, y requieren ampliación colposcópica y aplicación de ácido acético. Con esa ayuda, aparecen blancas y muestran signos de neovascularización. Pueden originarse en el cérvix, la vagina, la vulva y dentro del ano. Los cánceres invasivos tienden a ser más exofíticos, con vascularización aberrante. Estas lesiones no suelen encontrarse en personas sexualmente inactivas.

**Papilomatosis laríngea.** La media de edad de comienzo de la papilomatosis laríngea recurrente es de 3 años. Los niños se presentan con dis-



Figura 263-2. Verrugas vulgares en la mano de una madre y condilomas acuminados perianales en su hijo. (De Meneghini CL, Bonifaz E: *An Atlas of Pediatric Dermatology*. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1986, pag. 44.)

nea o, en el caso de los lactantes, con un llanto alterado y a veces estridor. El crecimiento rápido de los papilomas respiratorios puede ocluir la vía respiratoria superior, y causar compromiso respiratorio. Las lesiones pueden recidivar en cuestión de semanas después de su eliminación y requerir cirugía frecuente, pero no se malignizan a menos que se traten con radioterapia.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de las verrugas genitales externas y de las verrugas vulgares se puede establecer de modo fiable por inspección visual de una lesión por parte de un observador experto, y no requiere pruebas adicionales para su confirmación. Se debe considerar la realización de una biopsia si el diagnóstico es dudoso, las lesiones no responden al tratamiento o empeoran durante el mismo.

La detección selectiva de LIE o cáncer cervical comienza con la citología mediante la extensión de Papanicolaou (Pap). La terminología recomendada más recientemente se basa en la evaluación citológica (v. tabla 263-1). Aunque el objetivo de la detección selectiva es identificar las LIEAG precancerosas significativas, la mayoría de estas lesiones se encuentra en mujeres que fueron remitidas por células escamosas atípicas de significado incierto (CEA-SI) o LIEBG. Por tanto, la evaluación citológica de las células cervicales es una prueba de cribado y no de confirmación. Las recomendaciones actuales para decidir si se realiza colposcopia y biopsia en las mujeres con CEA-SI se basan en repetir la extensión de Papanicolaou a los 4-6 meses, o realizar pruebas reflejas de VPH (analizar el virus en una muestra obtenida a la vez o cerca del momento en el que se realizó la extensión de Pap para CEA-SI). Las mujeres con anomalías citológicas persistentes a los 4-6 meses o con una prueba de VPH refleja se remiten para realizar una colposcopia. Esta última recomendación se ha formulado en función de las observaciones según las cuales las mujeres con CEA-SI y una prueba de VPH positiva para los tipos de alto riesgo tienen mayor probabilidad de tener una LIEAG que aquellas con un resultado negativo. Sin embargo, los análisis de VPH en adolescentes, tanto si se emplean para decidir la derivación como para seguimiento, no se recomiendan, debido a la elevada prevalencia de VPH. Dada la alta tasa de regresión de las LIEBG en adolescentes y mujeres jóvenes, los clínicos también pueden optar por repetir la citología en 12 meses en las mujeres jóvenes diagnosticadas de LIEBG o de CEA-SI. En las LIEBG persistentes, se recomienda realizar una colposcopia a los 2 años. Sin embargo, una vez confirmada la LIEBL mediante histología, las mujeres pueden seguirse con citología. Todas las mujeres con LIEAG identificada por citología deben ser remitidas para colposcopia y biopsia.

Las recomendaciones de la American Cancer Society establecen que la detección selectiva puede comenzarse en los primeros 3 años después de empezar las relaciones sexuales vaginales. Si se lleva a cabo antes de los 3 años es más probable que origine un exceso de derivaciones para colposcopia, porque la mayoría de las lesiones de este grupo tiende a ser LIEBG. El límite superior de edad para iniciar la detección selectiva es de 21 años, con el fin de captar a las mujeres que no han revelado su actividad sexual.

En la actualidad se dispone de pruebas muy sensibles para detectar la presencia de ADN, ARN y proteínas del VPH, aunque no se requieren para el diagnóstico de las verrugas genitales externas o de los trastornos relacionados. La aplicación de pruebas de ADN del VPH ayuda a la clasificación de las células atípicas cuyo significado es indeterminado y al seguimiento de las LIEBG.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Se deben tener en cuenta una serie de trastornos, entre ellos el condiloma plano, la queratosis seborreica, los nevos displásicos y benignos, el molluscum contagiosum, las pápulas perladas del pene y las neoplasias. El condiloma plano se debe a sífilis secundaria, y se puede diagnosticar mediante microscopía en campo oscuro y pruebas serológicas estándar para sífilis. Las queratosis seborreicas son lesiones hiperpigmentadas localizadas comunes, que pocas veces se asocian con malignidad. El molluscum contagiosum está causado por un poxvirus, es muy infeccioso y a menudo umbilicado. Las pápulas perladas del pene se forman en la corona del glande y son variantes normales que no requieren tratamiento.

**TRATAMIENTO.** La mayoría de las verrugas vulgares (plantares, palmares, cutáneas) acaba por resolverse de modo espontáneo (v. cap. 666). Las lesiones sintomáticas se deben eliminar, lo que puede conseguirse

con una amplia variedad de terapias autoaplicadas como los preparados de ácido salicílico, o aplicadas por el médico (crioterapia, tratamiento con láser y electrocirugía). Las verrugas genitales de los niños y los adolescentes son benignas y suelen remitir, pero sólo después de un largo período. Se recomienda tratar las lesiones genitales si el paciente o los padres lo solicitan. Igual que en el caso de las verrugas vulgares, el tratamiento se clasifica en autoaplicado o aplicado por el sistema de atención médica. No existe un tratamiento que haya demostrado más eficacia que los demás. Las terapias aplicadas por el sistema sanitario incluyen tratamientos quirúrgicos (electrocirugía, escisión quirúrgica y cirugía con láser) y realizados en la consulta (crioterapia con nitrógeno líquido o criosonda; resina de podofilino al 10-25%, y ácido bicloroacético y tricloroacético). Las resinas de podofilino han perdido popularidad en favor de otros métodos por la variabilidad de los preparados. El interferón intralesional, pero no sistémico, aporta una eficacia similar a la de otras terapias, y se asocia con efectos adversos significativos. Es una forma de tratamiento reservada para los casos recalcitrantes.

Muchas terapias son dolorosas, y los niños no deben someterse a tratamientos genitales dolorosos a menos que se controle el dolor de forma adecuada. Tampoco se puede esperar que los padres ni los pacientes se apliquen a sí mismos terapias dolorosas. En los adolescentes y adultos, las pautas terapéuticas aplicadas por el paciente y recomendadas para las verrugas genitales externas incluyen la aplicación tópica de podofilox e imiquimod. La solución de podofilox al 0,5% (con el uso de una torunda de algodón) o el gel (utilizando un dedo) se aplica a las verrugas visibles en un ciclo de dos veces al día durante tres días, seguidos por cuatro días de descanso. El tratamiento se repite hasta un total de cuatro ciclos. La crema de imiquimod al 5% se aplica al acostarse tres veces por semana a días alternos, con una duración de hasta 16 semanas; el área tratada se debe lavar con jabón suave y agua entre 6 y 10 horas después de la aplicación. Ni el podofilox ni el imiquimod se recomiendan durante el embarazo. Cualquiera de los tratamientos no quirúrgicos está contraindicado cuando hay antecedentes de hipersensibilidad a alguno de sus componentes.

Si se sospecha o se conoce que la exposición se debe a abusos sexuales, el clínicó debe comprobar la seguridad del niño.

El tratamiento ablativo con crioterapia, procedimiento de escisión con asa electroquirúrgica y terapia con láser se recomienda de modo unánime para las LIEAG. Las LIEBG (una vez confirmadas por histología) se pueden mantener en observación durante un período prolongado antes de pasar al tratamiento. En la actualidad no existen recomendaciones sobre el seguimiento.

**COMPLICACIONES.** La presencia de estas lesiones en el área genital puede causar una vergüenza profunda en el niño o los padres. Las complicaciones del tratamiento son poco comunes; a veces se produce dolor crónico (vulvodinia) o hipoestesia en el sitio del tratamiento. Las lesiones pueden curar con hipo o hiperpigmentación, y menos a menudo con cicatrices deprimidas o hipertróficas. El tratamiento quirúrgico puede provocar infección y cicatrización, y las intervenciones repetidas en el cérvix inducir problemas de infertilidad.

Aunque numerosos estudios epidemiológicos en adultos, pero no en niños, han demostrado que la infección por VPH, en especial por los tipos 16 y 18, es un fuerte factor de riesgo para lesiones precancerosas y cáncer, se cree que deben aparecer lesiones precancerosas, como la LIEAG, antes de que se desarrollen lesiones invasivas. Los papilomas respiratorios pocas veces se convierten en malignos, a menos que se hayan tratado con radiación.

**PRONÓSTICO.** Con todas las formas de tratamiento, es frecuente la recidiva de las verrugas genitales y más o menos la mitad de los niños y adolescentes necesita un segundo o un tercer tratamiento. La recurrencia también es evidente en la papilomatosis respiratoria. Los pacientes y los padres deben ser informados de tal posibilidad. El tratamiento combinado de las verrugas genitales (imiquimod y podofilox) no mejora la respuesta y puede aumentar las complicaciones. El pronóstico de la enfermedad cervical es mejor, con tasas de curación del 85-90% después de un solo tratamiento. La enfermedad recalcitrante debe llevar a una evaluación, y es frecuente en personas inmunodeprimidas, sobre todo en los varones y mujeres infectados por el VIH.

**PREVENCIÓN.** El único medio de prevenir la infección es evitar el contacto directo con lesiones. El preservativo puede reducir el riesgo de transmisión de VPH, además de otras infecciones de transmisión sexual que representan factores de riesgo para el desarrollo de LIE. Además, el preservativo parece acelerar la regresión de las LIEBG en mujeres. No fumar es una medida esencial en la prevención del cáncer cervical.

Las vacunas contra el VPH son eficaces contra la persistencia específica de tipo y el desarrollo de enfermedad específica de tipo. En 2006, se autorizó una vacuna cuadrivalente contra el VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) en Estados Unidos. Se basa en partículas semejantes a virus que se producen en *Saccharomyces cerevisiae*. La eficacia de la vacuna está mediada por el desarrollo de respuestas inmunitarias humores. Se recomienda la vacunación sistemática de todas las mujeres a los 11-12 años de edad y se administra por vía i.m. en la región deltoidea en una serie de 3 dosis a los 0, 2 y 6 meses. Es esencial que la vacunación se realice en niños antes de que comiencen la actividad sexual, puesto que la tasa de adquisición del virus es elevada poco después del inicio de dicha actividad, aunque las mujeres que mantienen relaciones sexuales también deberían vacunarse. La vacuna puede administrarse en niñas de tan sólo 9 años de edad, así como en niñas y mujeres de 13-26 años de edad, según el criterio de los profesionales sanitarios. Las personas que ya están infectadas con 1 o más tipos de VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación están protegidas de la enfermedad clínica causada por el resto de los tipos de virus de la vacuna. Los anticonceptivos hormonales no afectan a la eficacia de la vacuna.

American Academy of Pediatrics, Committee on Child Abuse and Neglect: Guidelines for the evaluation of sexual abuse of children. *Pediatrics* 1991;87:254-260.

Beutner KR, Rcitano MV, Richwald GA, et al: External genital warts: Report of the American Medical Association Consensus Conference. AMA Expert Panel on External Genital Warts. *Clin Infect Dis* 1998;27:796-806.

Bjorge T, Engeland A, Luostarinen T, et al: Human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. *Br J Cancer* 2002;87(1):61-64.

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002;51 (RR-6): 1-78.

Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al: Efficacy of a bivalent LI virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: A randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364(9447):1.757-1.765.

Ho GYE, Birman R, Beardsley L, et al: Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-428.

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al: A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002;347(21):1645-1651.

Mork J, Lie AK, Glatte E, Hallmans G, et al: Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001;344(15):1125-1131.

Moscicki AB, Ellenberg JH, Crowley-Nowick J et al: Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. *J Infect Dis* 2004;190(8):14J3-1421.

Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al: Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001;285:2995-3002.

Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, et al: The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr* 1998;132:277-284.

Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al: Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364(9446):1678-1683.

Munoz N, Bosch EX, de Sanjose S, et al: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518-512.

Rintala MAM, Grenman SE, Puranen MH, et al: Transmission of high-risk human papillomavirus (LIPV) between parents and infant: A prospective study of HPV in families in Finland. *J Clin Microbiol* 2005;43:376-381.

Siegfried E, Rasnick-Conley J, Cook S, et al: Human papillomavirus screening in pediatric victims of sexual abuse. *Pediatrics* 1998;101:43-47.

Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinai SH: Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: Age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics* 2005;116:815-825.

Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al: Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-5583.

Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al: 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-2129.

## Capítulo 264 ■ Encefalitis por arbovirus en Norteamérica Scott B. Halstead

### Capítulo 264 • Encefalitis por arbovirus en Norteamérica

Las encefalitis debidas a virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) son un grupo de infecciones neurológicas graves, clínicamente similares, causadas por varios virus diferentes. Se transmiten por mosquitos durante la exposición al aire libre en los meses cálidos en la mayor parte de Estados Unidos y en una amplia región del sur de Canadá.

**ETIOLOGÍA.** Las causas principales de encefalitis transmitidas por artrópodos en Norteamérica comprenden la encefalitis del Nilo Occidental (ENOC), la encefalitis de San Luis (ESL), el grupo de virus relacionados con la encefalitis de California (EC) y, con menos frecuencia, la encefalitis equina occidental (EEOC), la encefalitis equina oriental (EEOR) y la fiebre por garrapatas de Colorado. Los agentes etiológicos pertenecen a diferentes taxones víricos: alfavirus de la familia Togaviridae (EEOR y EEOC), Flaviviridae (ENOC, ESL), complejo California de la familia Bunyaviridae (EC) y Reoviridae (fiebre por garrapatas de Colorado). Los alfavirus son virus ARN de sentido positivo, de 69 nm de diámetro y con envoltura, que evolucionaron desde un antecesor común similar al virus de la encefalitis equina de Venezuela, en el continente americano. Los flavivirus son virus ARN de sentido positivo, de 40-50 nm de diámetro y con envoltura, que también evolucionaron de un antecesor común. Se distribuyen por todo el mundo y son responsables de muchas enfermedades humanas significativas. El serogrupo California, uno de los 16 grupos de Bunyavirus, son virus con envoltura, de 75-115 nm, con un genoma ARN de sentido negativo que tiene tres segmentos. Los reovirus son virus ARN bicatenarios de 60-80 nm.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los casos y epidemias de encefalitis vírica no se identificaron hasta el siglo XX, cuando la densidad de población en Estados Unidos se hizo relativamente alta, los sistemas sanitarios públicos de notificación de las enfermedades maduraron y los laboratorios pudieron diferenciar entre infecciones víricas y bacterianas. Desde mediados del siglo XIX se venían observando epizootias de encefalitis equina en Estados Unidos. En 1931 se aisló el virus de la EEOC en caballos, en el Valle Central de California. En 1938 se encontró el mismo virus en el sistema nervioso central de pacientes humanos fallecidos. En el verano de 1932 se reconoció en París (Illinois) una epidemia de encefalitis humana, considerada al principio como enfermedad de von Economo. Al año siguiente se comunicaron más de 1.000 casos en el condado de San Luis, y se aislaron varios virus de la ESL. En 1933 se aisló el virus de la EEOR en una epizootia equina, que se extendió por Virginia, Maryland, Delaware y New Jersey. El mismo virus se encontró en casos humanos en 1938. El primer virus de la EC (virus La Crosse) fue identificado en 1960 a partir de un caso de encefalitis mortal en una niña de 4 años de una zona rural de Wisconsin. En cuanto a la fiebre por garrapatas de Colorado, fue descrita como una entidad nosológica por primera vez en 1930.

**Encefalitis equina oriental.** En Estados Unidos, la EEOR es una enfermedad de incidencia muy baja, con una media de tres casos anuales en los estados del Atlántico y el Golfo (fig. 264-1). La transmisión se suele producir en áreas endémicas focales de la costa de Massachusetts, los seis condados del sur de Nueva Jersey y el noreste de Florida. En Norteamérica, el virus se mantiene en pantanos de agua dulce, en un ciclo zoonótico con la implicación de la especie *Culiseta melanura* y de aves. Otras especies de mosquitos se alimentan con sangre virémica



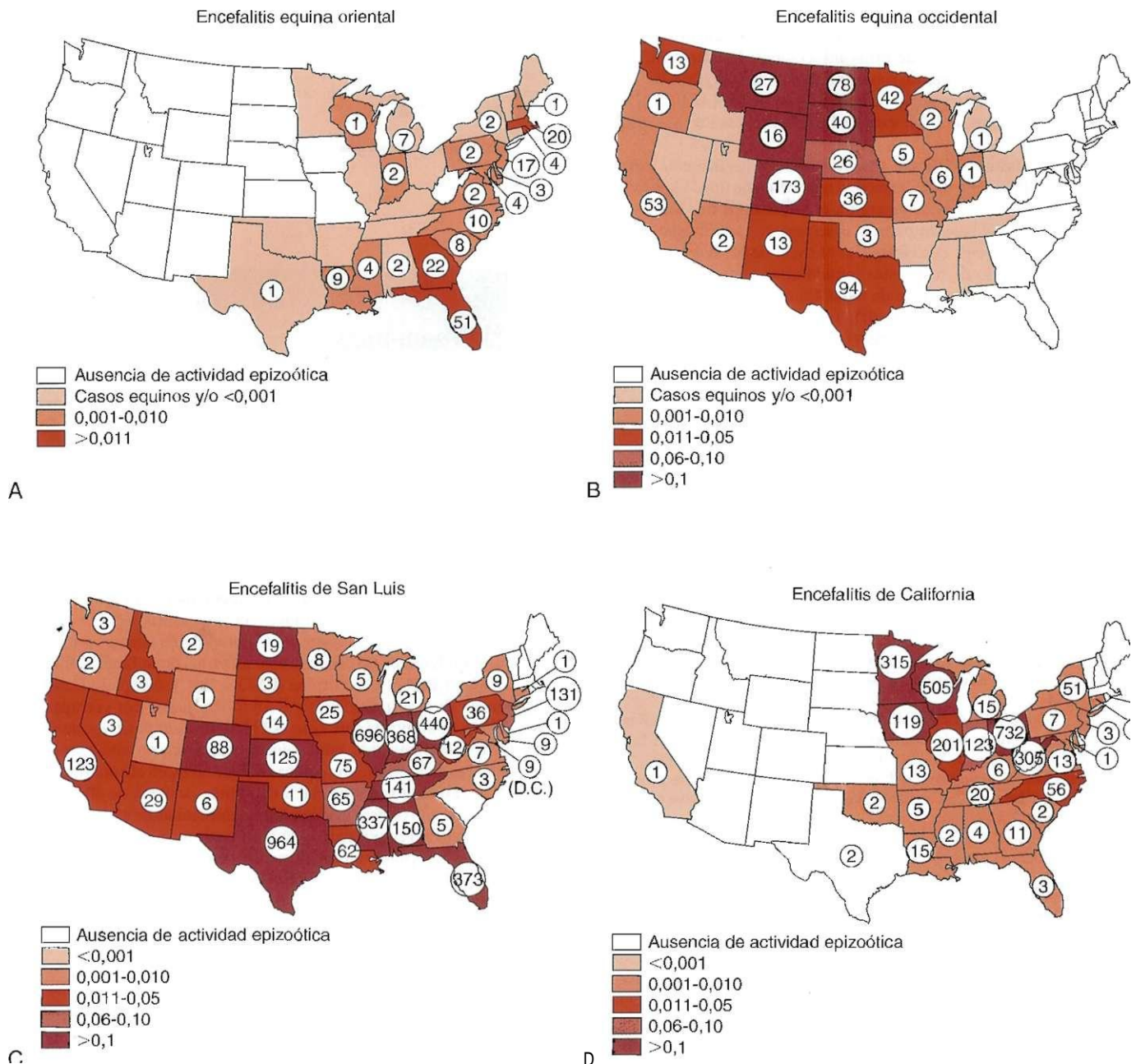


Figura 264-1. Distribución e incidencia de casos notificados de encefalitis equina oriental (A), encefalitis equina occidental (B), encefalitis de San Luis (C) y encefalitis de California (D) registrados por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en 1997.

de las aves, y transmiten el virus a los caballos y a los seres humanos. La actividad del virus varía mucho de año en año, en respuesta a factores ecológicos todavía desconocidos. La mayoría de las infecciones son silentes en las aves, aunque en los faisanes suele conducir a la muerte, y las epizootias de esas especies se usan como indicadores de los períodos de mayor actividad vírica. Se han descrito casos en las islas caribeñas. La relación entre caso e infección es más baja en los niños (1:8) y algo mayor en los adultos (1:29).

**Encefalitis equina occidental.** Las infecciones ocurren sobre todo en Estados Unidos y Canadá al oeste del río Mississippi (v. fig. 264-1), especialmente en áreas rurales, donde el agua embalsada, los regadíos y las tierras inundadas de forma natural proporcionan lugares de cría para la especie *Culex tarsalis*. El virus se transmite mediante un ciclo en el que participan mosquitos, aves y otros huéspedes vertebrados. Los humanos y los caballos son susceptibles a la encefalitis. La relación entre caso e infección varía con la edad; se ha estimado en 1:58 para los niños menores de 4 años, y en 1:1.150 para los adultos. Las infecciones son más

graves en los extremos de la vida; un 33% de los casos ocurre en niños menores de 1 año. Se han descrito epidemias humanas recurrentes en Yakima Valley, el estado de Washington, y en Central Valley, California. La mayor epidemia registrada, con 3.400 casos, se extendió por Minnesota, Dakota del Norte y del Sur, Nebraska y Montana en Estados Unidos, y Alberta, Manitoba y Saskatchewan en Canadá. Las epizootias en los caballos preceden en un plazo de varias semanas a las epidemias humanas. Durante los últimos 20 años, posiblemente gracias al éxito de la lucha contra los mosquitos, se han declarado pocos casos de EEOC.

**Encefalitis de San Luis.** Se han notificado casos en casi todos los estados estadounidenses. Las tasas de ataque más altas se dan en los estados del Golfo y en los centrales (v. fig. 264-1). Las epidemias suelen ocurrir en las áreas urbanas y suburbanas. En la más grande, que sucedió en 1975, se afectaron 1.800 habitantes de Houston, Chicago, Memphis y Denver. Es frecuente que los casos se agrupen en zonas con terrenos inundados o aguas residuales, que promueven la reproducción de los mosquitos. Los vectores principales son las especies *Culex pipiens* y *C. quinquefasciatus*.



en los estados del Golfo, *C. nigripalpus* en Florida y *C. tarsalis* en California. El virus de la ESL se mantiene en la naturaleza por un ciclo ave-mosquito. La amplificación vírica aparece en especies de aves que abundan en zonas residenciales (p. ej., gorriones, arrendajo azul y palomas). El virus se transmite a finales del verano y comienzos del otoño. La relación entre casos e infecciones puede llegar a 1:300. Las tasas de ataque específicas de edad son más bajas en los niños y más altas en personas mayores de 60 años.

**Encefalitis del Nilo Occidental.** Durante la década pasada, el virus de la ENOC se ha implicado en la etiología de casos humanos esporádicos de encefalitis y meningitis en Israel, India, Pakistán, Rumania y Rusia en las épocas estivales. El virus del Nilo Occidental se identificó en Estados Unidos por primera vez en 1999, cuando se aisló en un grupo de pacientes de Queens (Nueva York), en septiembre de 1999, después de la muerte precoz de cuervos y aves exóticas en el zoológico del Bronx. Todos los virus de la ENOC americanos son genéticamente bastante similares, y se relacionan con un virus aislado en un ganso en Israel en 1998. Estos virus sobreviven en un ciclo enzoótico amplio dentro de Estados Unidos, y en 4 años se han extendido a la mayoría de los estados del este de las Montañas Rocosas, y además a California (fig. 264-2). Cada estado del territorio continental estadounidense, más 9 provincias de Canadá han notificado infección por este virus en mosquitos, aves, mamíferos o humanos. Hasta finales de 2005 se habían notificado 19.558 casos, de los que un 30-40% correspondía a encefalitis, con 719 fallecimientos. Las epidemias estivales/otoñales son frecuentes (fig. 264-3). El virus del Nilo Occidental ha aparecido en hemoderivados a través de donantes de sangre asintomáticos. Los bancos de sangre realizan en la actualidad pruebas de detección del ARN del virus. También se han descrito casos de transmisión en el ser humano a través de la placenta, la leche materna y el trasplante de órganos. En su área de distribución, el virus se mantiene en la naturaleza mediante transmisión entre mosquitos del género *Cidex* y varias especies de aves. Dentro de Estados Unidos, las infecciones humanas se adquieren en gran parte de *Culex pipiens*. Los caballos son los vertebrados, aparte de las aves, con más probabilidad de enfermar a causa de esta infección. Durante la temporada de transmisión de 2002, se notificaron 14.000 casos equinos, con una mortalidad del 30%. La enfermedad afecta en mayor medida a personas mayores de 50 años.

**Encefalitis de La Crosse/California.** Las infecciones por el virus La Crosse son endémicas en Estados Unidos; aparecen cada año desde julio hasta septiembre, sobre todo en los estados del norte-centro y centrales (v. fig. 264-1). Las infecciones suceden en ambientes peridomésticos

como resultado de las picaduras de mosquitos *Aedes triseriatus*, que suelen criar en orificios de los árboles. El virus se mantiene verticalmente en la naturaleza por transmisión transovárica, y se puede diseminar entre los mosquitos mediante la cópula y amplificar en sus poblaciones por infecciones virémicas en varios huéspedes vertebrados. Los huéspedes amplificadores comprenden las ardillas listadas y las comunes, los zorros y las marmotas. Se ha estimado una relación entre caso e infección de 1:22-300. La encefalitis de La Crosse es sobre todo una enfermedad de los niños, que pueden constituir hasta el 75% de los casos.

**Fiebre por garrapatas de Colorado.** El virus causante se transmite por la garrapata de los bosques *Dermacentor andersoni*, que habita en zonas altas de los estados entre las planicies centrales y la costa del Pacífico. La garrapata se infecta por el virus en la fase de larva, mantiene la infección de por vida. Las ardillas comunes y las listadas sirven como reservorios primarios. Las infecciones humanas ocurren típicamente en excursionistas y campistas en zonas autóctonas durante la primavera y al principio del verano.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Con la excepción de la EEOR, estos arbovirus producen síntomas similares de encefalitis.

**Encefalitis equina oriental.** Las infecciones producen una encefalitis fulminante, con progresión rápida hasta el coma y la muerte en un 33% de los casos. En los lactantes y niños, el comienzo brusco de fiebre, irritabilidad y cefalea va seguido de letargo, confusión, convulsiones y coma. Se observan fiebre, fontanela abombada, rigidez del cuello y parálisis generalizada flácida o espástica. Puede existir un pródromo breve de fiebre, cefalea y mareos. A diferencia de gran parte de las demás encefalitis víricas, el recuento de leucocitos en sangre periférica suele demostrar leucocitosis marcada, y el líquido cefalorraquídeo puede tener pleocitosis intensa. Se encuentran cambios anatomopatológicos en corteza y la sustancia gris, con antígenos víricos localizados en las neuronas. También existe necrosis de neuronas, infiltración neutrofílica y formación de manguitos perivasculares de linfocitos.

**Encefalitis equina occidental.** Puede haber un pródromo con síntomas de infección del tracto respiratorio superior. El comienzo suele ser súbito, con escalofríos, fiebre, mareos, somnolencia, cefalea progresiva, malestar general, náuseas y vómitos, rigidez cervical y desorientación. En los casos típicos, los lactantes se presentan con interrupción súbita de la alimentación, nerviosismo, fiebre y vómitos prolongados. Las convulsiones y el letargo progresan con rapidez. En la exploración física, el paciente aparece somnoliento, exhibe signos meníngeos y tiene debilidad motora generali-

Incidencia\* de enfermedad neuroinvasiva por el virus del Nilo Occidental en seres humanos, Estados Unidos, 2005§

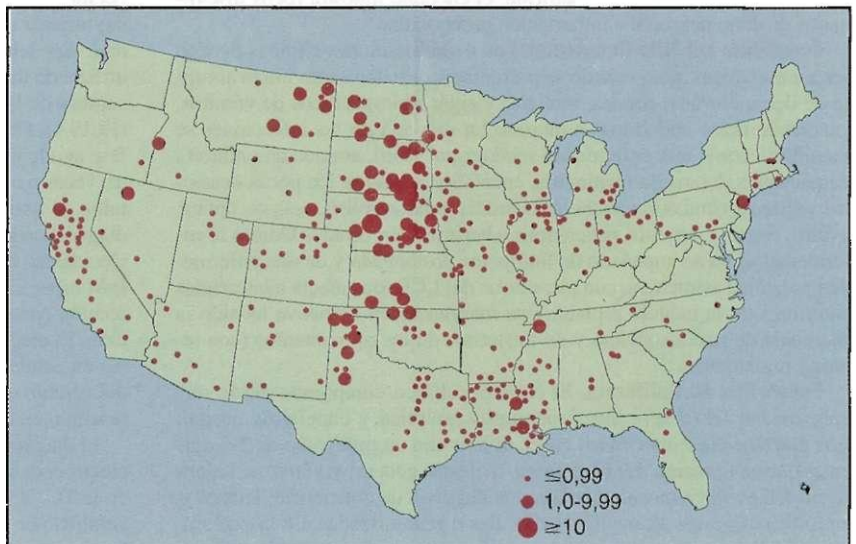


Figura 264-2. Incidencia de enfermedad neuroinvasiva por el virus del Nilo Occidental en seres humanos, Estados Unidos, 2005\*. (De los Centers for Disease Control and Prevention: West Nile virus activity-United States, enero 1-diciembre 1 2005. *MMWR* 2005;54:1253-1256.)

\*Por 100.000 residentes del condado.

\*•Meningitis, encefalitis o parálisis flácida aguda.

§Datos provisionales hasta el 1 de diciembre de 2005.

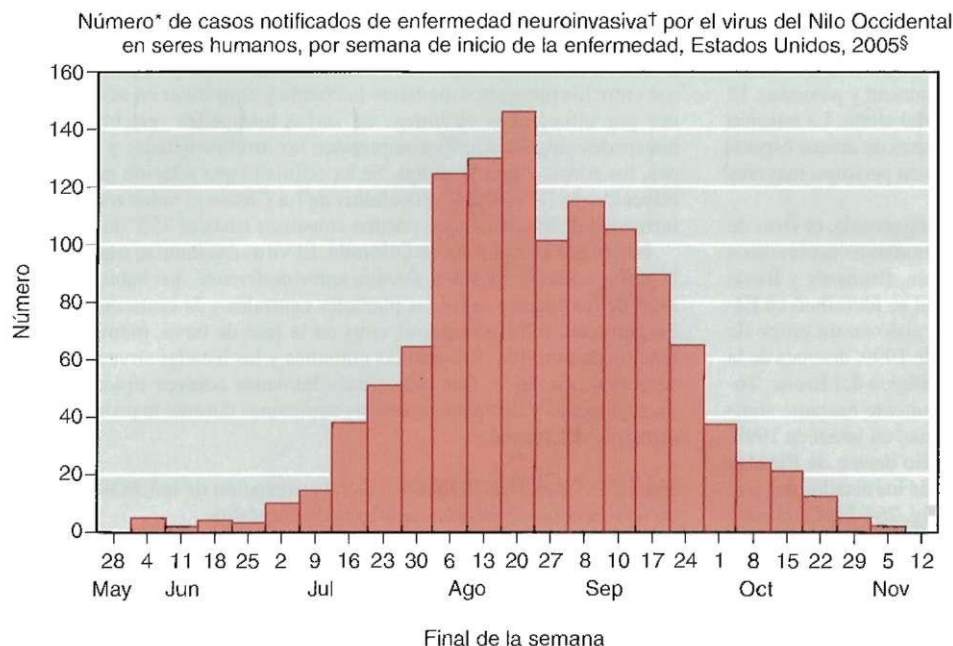


Figura 264-3. Número de casos notificados de enfermedad neuroinvasiva<sup>†</sup> por el virus del Nilo Occidental en seres humanos, por semana de inicio de la enfermedad, Estados Unidos, 2005<sup>§</sup>. (De los Centers for Disease Control and Prevention: West Nile virus activity- United States, enero 1-diciembre 1, 2005. *MMWR* 2005;54:1253-1256.)

\*n= 1.165.

†Meningitis, encefalitis o parálisis flácida aguda.

§Datos provisionales hasta el 1 de diciembre de 2005.

zada, con disminución de los reflejos tendinosos profundos. En los lactantes se pueden observar abombamiento de la fontanela, parálisis espástica y convulsiones generalizadas. En el examen anatomopatológico, los pequeños abscesos focales diseminados, las hemorragias focales pequeñas y las áreas parcheadas de desmielinización son datos distintivos.

**Encefalitis de San Luis.** Las manifestaciones clínicas varían desde un cuadroseudogripal leve hasta la encefalitis mortal. Puede haber un pródromo de síntomas inespecíficos, con cambios sutiles de la coordinación o las actividades mentales, que dura entre unos días y una semana. Entre los síntomas y signos precoces se encuentran la fiebre, la fotofobia, la cefalea, el malestar general, las náuseas, los vómitos y la rigidez del cuello. Alrededor de la mitad de los pacientes muestra un comienzo súbito de debilidad, falta de coordinación, alteración del nivel de conciencia, inquietud, confusión, letargo y delirio o coma. Existe una leucocitosis moderada en sangre periférica, y en el líquido cefalorraquídeo se encuentran 100-200 células/inm. En la autopsia, el encéfalo muestra focos diseminados de daño neuronal e inflamación perivascular.

**Encefalitis del Nilo Occidental.** Las manifestaciones clínicas pueden ser asintomáticas, pero cuando se presentan, consisten en un inicio abrupto de fiebre elevada, cefalea, mialgias y signos inespecíficos de vómitos, exantema, dolor abdominal o diarrea. La mayoría de las infecciones se manifiesta como una enfermedadseudogripal febril, aunque una minoría de pacientes desarrolla meningitis, encefalitis o ambas. En pocas ocasiones existen arritmias cardíacas, miocarditis, rabdomiólisis, neuritis óptica, uveítis, retinitis, orquitis, pancreatitis o hepatitis. En Estados Unidos la enfermedad se ha acompañado de linfopenia prolongada y de una enfermedad parálisis asimétrica, con pleocitosis del LCR, que afecta a las células anteriores de la médula espinal. Una manifestación llamativa ha sido la presencia de parkinsonismo y de trastornos de los movimientos (con temer y mioclonías).

**Encefalitis de California.** El espectro clínico comprende desde una enfermedad febril leve hasta meningitis aséptica y encefalitis mortal. Los niños se presentan en los casos típicos con un pródromo de 2-3 días en el que se aprecian fiebre, cefalea, malestar general y vómitos. La enfermedad evoluciona con disminución del nivel de conciencia, letargo y, en los casos graves, convulsiones focales o generalizadas. En la exploración física, los niños aparecen aletargados pero no desorientados. Se han descrito signos neurológicos focales, como paresia, afasia y convulsiones locales o generalizadas, en el 16-25% de los casos. El líquido cefalorraquídeo muestra recuentos de leucocitos entre bajos y moderados.

En la autopsia, el encéfalo exhibe áreas focales de degeneración neuronal, inflamación y manguitos perivascuales.

**Fiebre por garrapatas de Colorado.** La enfermedad comienza con la aparición brusca de un cuadroseudogripal, con fiebre alta, afectación del estado general, artralgias y mialgias, vómitos, cefaleas y deterioro del nivel de conciencia. La aparición de exantema no es común. Los síntomas desaparecen con rapidez después de 3 días de enfermedad. Sin embargo, más o menos en la mitad de los pacientes reaparece un segundo episodio idéntico al primero entre 24 y 72 horas después, lo que produce la típica curva térmica «en forma de silla de montar» de esta fiebre. Entre el 3 y el 7% de las personas infectadas desarrolla complicaciones, como encefalitis o meningoencefalitis, o una diátesis hemorrágica, que pueden ser más comunes en niños menores de 12 años.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico etiológico de una infección arboviral específica se establece por análisis de una muestra de suero de la fase aguda, tomada a partir de los 5 días posteriores al comienzo de la enfermedad. Se deben buscar anticuerpos IgM específicos contra el virus, utilizando una prueba de inmunofluorescencia indirecta, o una prueba de captura de IgM mediante análisis de inmuoabsorción ligada a enzimas (ELISA). Como alternativa, se puede tomar una muestra de suero de la fase aguda y otra de la convalecencia, para demostrar un aumento de cuatro veces o más en el ELISA, la inhibición de la hemaglutinación o los títulos de anticuerpos IgG neutralizantes. Se han comercializado kits de diagnóstico serológico, sobre todo para las infecciones por el virus del Nilo Occidental. Se deben realizar análisis en el suero y el LCR para detectar la IgM específica de este virus. Sin embargo, la IgM puede reflejar una infección pasada, porque puede durar hasta 12 meses después de la infección. El diagnóstico también se puede determinar por aislamiento del virus en cultivos de células de tejido encefálico, obtenido mediante biopsia del cerebro o en la autopsia, o por identificación del ARN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa.

El diagnóstico de encefalitis puede ser facilitado por la TC, la RM y la electroencefalografía. Las convulsiones focales o las anomalías focales en la TC, la RM o el electroencefalograma sugieren la posibilidad de encefalitis por herpes simple, que se debe tratar con aciclovir (v. cap. 249).

**TRATAMIENTO.** No existe un tratamiento específico para la encefalitis arboviral. El tratamiento de su variante aguda consiste en cuidado de soporte intensivo (v. cap. 66), incluido el control de las convulsiones (cap. 593),

**PRONÓSTICO.** Todas las encefalitis por arbovirus pueden provocar mortalidad. A excepción de la EEOR, se resuelven sin secuelas en la mayoría de los casos.

**Encefalitis equina oriental.** El pronóstico es mejor para los pacientes con pródromos prolongados; la aparición de convulsiones conlleva un pronóstico desfavorable. La mortalidad entre los pacientes es del 33-75%, con cifras más altas en los ancianos. Los defectos neurológicos residuales son frecuentes, sobre todo en los niños.

**Encefalitis equina occidental.** La mortalidad es del 3-9%, mayores en los ancianos. Se han descrito secuelas neurológicas graves en el 13% de los casos, y la cifra puede llegar hasta el 30% en los lactantes. Ha habido casos de síndrome de Parkinson como secuela en supervivientes adultos.

**Encefalitis de San Luis.** El principal factor de riesgo de fallecimiento es la edad avanzada, con tasas de mortalidad de hasta el 80% en las primeras epidemias. En los niños, estas tasas están entre el 2 y el 5%. En los adultos, la enfermedad cardiovascular hipertensiva subyacente también ha sido un factor de riesgo de mortalidad. La recuperación de la ESL suele ser completa, pero se han descrito secuelas neurológicas graves hasta en el 10% de los niños.

**Encefalitis del Nilo Occidental.** Los casos y las muertes ocurrieron sobre todo en ancianos, aunque muchos estudios serológicos muestran que se afectan personas de todas las edades. Durante 2002-2004, se produjeron 648 fallecimientos entre 16.557 casos, con una mortalidad del 3,8%. La parálisis puede provocar una debilidad permanente.

**Encefalitis de California.** La recuperación después de la EC suele ser completa. La mortalidad ronda el 1%.

**Fiebre por garrapatas de Colorado.** La recuperación de esta dolencia suele ser total. Se han declarado tres muertes, todas ellas en personas condignos hemorrágicos.

**PREVENCIÓN.** Se dispone de una vacuna de virus muertos contra la EEOR, la EEOC y la ENOC para los caballos, y se administra una vacuna experimental de virus muertos a los trabajadores de laboratorio que manipulan el virus de la EEOR. Se han dispuesto bandadas de gallinas o faisanes centinelas en varios lugares a lo largo de la costa atlántica, durante el final del verano o el principio del otoño, para obtener un aviso precoz del incremento de la transmisión de este virus.

No se dispone de vacunas humanas autorizadas para las encefalitis arbovíticas, aunque se están desarrollando algunas contra la ENOC. La vacuna contra la ENOC con virus muertos está autorizada para su uso veterinario. El tratamiento extenso del agua y los programas de lucha contra los mosquitos en California han reducido la transmisión de la EEOC y la incidencia de infecciones humanas. Las epidemias urbanas de ENOC y ESL en el este de Estados Unidos, en Texas y en el Medio Oeste se han controlado mediante la aplicación de sustancias químicas adulticidas de volumen ultrabajo, aplicadas desde camiones o aviones de vuelo bajo.

Como las infecciones en los niños pueden producirse a consecuencia de picaduras de mosquitos durante el período diurno estival en áreas residenciales, se recomienda sellar las zonas de cría de mosquitos con el uso de repelentes de insectos, e instruir a los niños para que jueguen en áreas soleadas abiertas, lejos del bosque. Así se puede prevenir la enfermedad.

Balfour HH Jr, Siem RA, Bauer H, et al: California arbovirus (La Crosse) infections. I. Clinical and laboratory findings in 66 children with meningoencephalitis. *Pediatrics* 1973;52:680-691.

Centers for Disease Control and Prevention: Detection of West Nile virus in blood donations—United States, 2003. *MMWR* 2003;52:769-772.

Centers for Disease Control and Prevention: West Nile virus activity—United States, January 1-December 1, 2005. *MMWR* 2005;54:1253-1256.

Civen R, Villacorte E, Robles DT, et al: West Nile infection in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:75-78.

Cunha BA, Minnaganti V, Johnson DH, et al: Profound and prolonged lymphocytopenia with West Nile encephalitis. *Clin Infect Dis* 2000;31:1116-1117.

Earnest MP, Goolishian HA, Calverley JR, et al: Neurologic, intellectual, and psychologic sequelae following western encephalitis: A follow-up study of 35 cases. *Neurology* 1971;21:969-974.

Granwehr BP, Killbridge KM, Higgs S, et al: West Nile virus: Where are we now? *Eancet Infect Dis* 2004;4:647-656.

Hayes EB, O'Leary DR: West Nile virus infection: A pediatric perspective. *Pediatrics* 2004;113:1375-1381.

Hinckley AF, O'Leary DR, Hayes EB: Transmission of West Nile virus through human breast milk seems to be rare. *Pediatrics* 2007;119:e666-e671.

Jeha LE, Sila CA, Lederman RJ, et al: West Nile virus infection: A new active paralytic illness. *Neurology* 2003;61:55-59.

Komar N, Spielman A: Emergence of eastern encephalitis in Massachusetts. *Arm NY Acad Sci* 1995;740:157-168.

Marfin AA, Bleed DM, Lofgren JP, et al: Epidemiological aspects of a St. Louis encephalitis epidemic in Jefferson County, Arkansas. *Am J Trop Med Hyg* 1993;49:30-37.

Mazurek JM, Winpisinger K, Mattson BJ, et al: The epidemiology and early clinical features of West Nile virus infection. *Am J Emerg Med* 2005;23:536-543.

Minke JM, Audonnet JC, Fischer L: Equine viral vaccines: The past, present and future. *Vet Res* 2004;35:425-443.

Monath TP, Tsai TF: St. Louis encephalitis: Lessons from the last decade. *Am J Trop Med Hyg* 1987;37(Suppl):40S-59S.

Przelomski MM, O'Rourke E, Grady GF, et al: Eastern equine encephalitis in Massachusetts: A report of 16 cases, 1970-1984. *Neurology* 1988;38:736-739.

Sejvar JJ, Eladdad MB, Tierney BC, et al: Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA* 2003;290:511-515.

Solomon T: Flavivirus encephalitis. *N Engl J Med* 2004;351:370-78.

Spruance SL, Bailey A: Colorado tick fever: A review of 115 laboratory confirmed cases. *Arch Intern Med* 1973;131:288-293.

Stramer SL, Fang CT, Foster GA, et al: West Nile virus among blood donors in the United States, 2003 and 2004. *N Engl J Med* 2005;353:451-459.

Tsai TF: Arboviral infections in the United States. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5:73-102.

## Capítulo 265 ■ Encefalitis por arbovirus fuera de Norteamérica Scott B. Halstead

### Capítulo 265 Encefalitis por arbovirus fuera de Norteamérica

Las causas principales de encefalitis arbovíticas fuera de Norteamérica son el virus de la encefalitis equina de Venezuela (EEV), el virus de la encefalitis japonesa (EJ), el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (ETG) y el virus del Nilo Occidental (NOC) (tabla 265-1).

#### 265.1 • ENCEFALITIS EQUINA DE VENEZUELA

El virus EEV fue aislado durante una epizootia entre caballos venezolanos en 1938. Los primeros casos humanos se identificaron en 1943, y a lo largo de los últimos 70 años se han producido cientos de miles de casos en caballos y en humanos. En 1971, las epizootias se desplazaron a través de América Central y México hasta el sur de Texas. Después de dos décadas de aquiescencia, la enfermedad epizootica emergió de nuevo en Venezuela y Colombia en 1995.

**TABLA 265-1.** Vectores y distribución geográfica de las encefalitis por arbovirus fuera de Norteamérica

| GÉNERO     | VIRUS Y ENFERMEDAD                     | VECTOR                                      | DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA          |
|------------|--|---|----------------------------------|
| Flavivirus | Encefalitis japonesa                   | <i>Culex tritaeniorhynchus</i>              | Asia desde Japón hasta Sri Lanka |
| Flavivirus | Encefalitis de Murray Valley           | <i>Culex annulirostris</i>                  | Australia oriental               |
| Flavivirus | Rocio                                  | <i>Psorophora</i> o <i>Aedes</i>            | Sao Paulo, Brasil                |
| Flavivirus | Nilo Occidental                        | <i>Culex</i> y otros                        | Desde Europa hasta Australia     |
| Flavivirus | Encefalitis transmitida por garrapatas | <i>Ixodes ricinus</i> 1. <i>persulcatus</i> | Europa                           |
| Togavirus  | Encefalitis equina venezolana          | <i>Culex</i> y otros                        | Rusia<br>Norte de Sudamérica     |

**ETIOLOGÍA.** El virus EEV es un alfavirus de la familia Togaviridae. En la naturaleza circulan seis subtipos, y entre ellos los tipos I y III tienen múltiples variantes antigénicas. Los tipos IAB y IC han causado epizootias y epidemias humanas.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La mayoría de las epizootias a causa de los tipos IAB y IC ha ocurrido en Venezuela y en Colombia. El virus reside en reservorios salvajes mal definidos en las selvas lluviosas de Sudamérica. Entre sus huéspedes conocidos se encuentran los roedores y las aves acuáticas, y la transmisión está a cargo de la especie *Culex melaconion*. Los vectores para la transmisión de caballo a caballo y de caballo a humano son *Aedes taeniorhynchus* y *Psorophora confinis*. Las epizootias se desplazan con rapidez, hasta varios kilómetros al día. Los casos humanos son proporcionales y posteriores a la aparición de epizootias. Los niveles de viremia en la sangre humana son lo bastante altos como para infectar a los mosquitos. Puesto que los virus se pueden aislar en muestras de frolis faríngeos, y las tasas de ataque domésticas llegan con frecuencia hasta el 50%, se suele aceptar la posibilidad de una transmisión interpersonal, aunque no existen pruebas directas. Los virus de tipos II-VI se limitan a focos relativamente pequeños; cada uno de ellos tiene una única relación vector-huésped, y las infecciones humanas son infrecuentes.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El período de incubación es de 2-5 días, y da paso a la aparición brusca de fiebre, escalofríos, cefalea, dolor de garganta, mialgias, sensación de malestar, postración, fotofobia, náuseas, vómitos y diarrea. En el 5-10% de los casos existe una enfermedad bifásica; la segunda fase está precedida por convulsiones, vómitos en escopetazo, ataxia, confusión, agitación y alteraciones leves de la conciencia. En la exploración física se hallan adenopatías cervicales y sufusión conjuntival. Los casos de meningoencefalitis pueden cursar con parálisis de nervios craneales, debilidad motora, parálisis, convulsiones y coma. El examen microscópico de los tejidos revela infiltrados inflamatorios en los ganglios linfáticos, el bazo, los pulmones, el hígado y el encéfalo. Los ganglios linfáticos muestran depleción celular, necrosis de los centros germinales y linfocitosis. El hígado exhibe una degeneración hepatocelular parcheada, en los pulmones se observa una neumonía intersticial difusa con hemorragias intraalveolares, y el estudio del encéfalo revela la presencia de infiltrados celulares focales.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico etiológico de infección por EEV se hace analizando la presencia de anticuerpos IgM específicos en una muestra de suero recogida durante la fase aguda o, de forma alternativa, demostrando un aumento de cuatro veces o mayor en los títulos de anticuerpos IgG, al comparar el suero de la fase aguda y el de la convalecencia. El virus también se puede identificar por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

**TRATAMIENTO.** No existe un tratamiento específico para la EEV. El tratamiento consiste en cuidado de soporte intensivo (v. cap. 66), incluido el control de las convulsiones (v. cap. 593).

**PRONÓSTICO.** En los pacientes con meningoencefalitis, la mortalidad oscila entre el 10 y el 25%. Las posibles secuelas pueden ser nerviosismo, pérdida de memoria, cefaleas recurrentes y fatigabilidad fácil.

**PREVENCIÓN.** Se dispone de varias vacunas veterinarias para la protección de los caballos. El virus EEV es muy contagioso en el laboratorio, y se debe utilizar contención de bioseguridad de nivel 3. Se dispone de una vacuna experimental para los trabajadores de laboratorio.

## 265.2 • ENCEFALITIS JAPONESA

En Japón se han comunicado epidemias de encefalitis desde finales del siglo XIX. El virus EJ fue aislado por primera vez por investigadores japoneses mediante inoculación intracerebral en monos, en 1934, y después en ratones, en 1936. Al principio se le llamó virus de la encefalitis B japonesa, para distinguirlo del agente causal de una epidemia

inusual de encefalitis de von Economo (tipo A), ocurrida en Japón durante la década de 1920.

**ETIOLOGÍA.** El virus EJ es un virus ARN monocatenario de sentido positivo, perteneciente a la familia Flaviviridae.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La EJ es una enfermedad vírica transmitida por mosquitos, que afecta al ser humano y también a los caballos, los cerdos y a otros animales domésticos. Produce infecciones humanas y enfermedad aguda en una gran zona de Asia, el norte de Japón, Corea, China, Taiwán, Filipinas y el archipiélago indonesio, y desde Indochina hasta el subcontinente indio. *Culex tritaeniorhynchus summarosus*, un mosquito que pica por las noches y que se alimenta sobre todo de animales domésticos grandes y de aves, y pocas veces de humanos, es el vector principal de la EJ zoonótica y humana en el norte de Asia. En el sur de Asia prevalece una ecología más compleja. Desde Taiwán hasta India, *C. tritaeniorhynchus* y los miembros del grupo íntimamente relacionado *Culex vishnui* son los vectores. Antes de la introducción de la vacuna, se producían con regularidad epidemias de EJ en Japón, Corea, China, Okinawa y Taiwán. Durante la década pasada se ha observado un patrón de epidemias estacionales recurrentes, cada vez más extendidas, en Vietnam, Tailandia, Nepal e India, con pequeños brotes en Filipinas, Indonesia y la punta norte de Queensland, en Australia. Las lluvias estacionales están acompañadas por un aumento de las poblaciones de mosquitos y una mayor transmisión. Los cerdos actúan como huéspedes amplificadores.

En las áreas endémicas, la incidencia anual oscila entre 1 y 10 casos por 10.000 habitantes. Los más afectados son los niños menores de 15 años, con exposición casi universal al llegar a la edad adulta. La relación entre caso e infección en el virus EJ se ha estimado entre 1:25 y 1:1.000. Las relaciones más altas corresponden a las poblaciones autóctonas de áreas enzooticas. La EJ también afecta a viajeros que visitan Asia; por tanto, el antecedente de un viaje a ese continente es esencial para el diagnóstico de encefalitis.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Después de un período de incubación de 4-14 días, los casos tienen una progresión típica a través de cuatro fases: enfermedad prodrómica (2-3 días), fase aguda (3-4 días), fase subaguda (7-10 días) y convalecencia (4-7 semanas). El comienzo se puede caracterizar por la aparición brusca de fiebre, cefalea, síntomas respiratorios, anorexia, náuseas, dolor abdominal, vómitos y anomalías sensoriales, incluidos episodios psicóticos. Se observan convulsiones tonicoclónicas generalizadas en el 10-24% de los niños; con menos frecuencia se encuentran un temblor no intencional similar al parkinsoniano y una rigidez en rueda dentada. Es muy característico el **cambio rápido de los signos del sistema nervioso central** (p. ej., hiperreflexia y después hiporreflexia, o respuestas plantares cambiantes). El estado sensorial puede variar entre la confusión, la desorientación, el delirio o la somnolencia, y llegar al coma. Suele existir una pleocitosis leve (100-1.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>) en el líquido cefalorraquídeo, inicialmente polimorfonuclear pero a los pocos días se vuelve de predominio linfocítico. Es frecuente la albuminuria. Los casos mortales suelen progresar con rapidez al coma, con fallecimiento del paciente antes de 10 días.

**DIAGNÓSTICO.** La existencia de EJ se debe considerar en pacientes expuestos a mosquitos que pican por las noches en áreas endémicas, durante la estación de transmisión. El diagnóstico etiológico de EJ se establece por la presencia de anticuerpos IgM específicos en una muestra de suero recogida durante la fase aguda o también por un aumento de cuatro veces o más de los títulos de anticuerpos IgG al comparar el suero de la fase aguda y el de la convalecencia. El virus también se puede identificar mediante PCR.

**TRATAMIENTO.** No existe tratamiento específico para la EJ; se debe aportar cuidado de soporte intensivo (v. cap. 66), incluido el control de las convulsiones (v. cap. 593).

**PRONÓSTICO.** La mortalidad varía entre el 24 y el 42%, y es más alta en los niños de 5-9 años de edad y en las personas mayores de 65 años. La frecuencia de las secuelas varía entre el 5 y el 70%, y guarda relación directa con la edad del paciente y la gravedad de la enfermedad. Dichas se-



cuelas son más frecuentes en los pacientes menores de 10 años de edad al comienzo de la enfermedad. Las anomalías residuales más comunes son el deterioro mental, la inestabilidad emocional intensa, los cambios de la personalidad, las anomalías motoras y los trastornos del habla.

**PREVENCIÓN.** Los viajeros a países endémicos que vayan a permanecer al menos 1 mes en áreas rurales de la región durante el período previsto de transmisión estacional, y los que viajen a zonas con transmisión endémica, deben recibir la vacuna contra la EJ. Esta vacuna se administra en una serie de 3 dosis (0,5 ml para niños de 1 a 3 años; 1 ml para mayores de 3 años) por vía subcutánea; las dos primeras dosis se dan con 1 semana de separación, y el intervalo entre la segunda y la tercera dosis debe ser de 30 días. Hay que administrar dosis de refuerzo cada 2 años mientras continúe el riesgo de exposición. Entre las posibles reacciones a la vacunación se encuentran las cefaleas, el malestar general, las mialgias, la hipersensibilidad y el enrojecimiento y la tumefacción locales, que aparecen en alrededor del 20% de los vacunados. En adultos se han observado casos graves de urticaria generalizada, angioedema facial y dificultad respiratoria. Puesto que la vacuna se prepara en encéfalo de ratón, se debe mantener la vigilancia frente a una enfermedad del sistema nervioso central después de la vacunación contra la EJ. En algunos países asiáticos se comercializa una vacuna muy eficaz con virus vivos atenuados. En el ser humano, la infección previa por el virus del dengue proporciona una protección parcial frente a la EJ clínica.

Se deben tomar medidas personales para reducir la exposición a las picaduras de mosquitos, sobre todo las personas que vayan a permanecer poco tiempo en las áreas endémicas. Tales medidas consisten en evitar la exposición al aire libre a última hora del día, el uso de repelentes de insectos, la cobertura del cuerpo con ropa y el empleo de mosquiteras en las camas y de malla fina en las ventanas.

Los pesticidas comerciales, muy usados por los cultivadores de arroz en Asia, son eficaces para reducir las poblaciones de *C. tritaeniorhynchus*. El fentión, el fenitrotión y el fentoato son eficaces para matar a los adultos y a las larvas. Los insecticidas se pueden aplicar con pulverizadores portátiles, o desde helicópteros o avionetas.

## 265.3 • ENCEFALITIS TRANSMITIDA POR GARRAPATAS

La ETG fue identificada por científicos rusos en 1937, y más adelante se demostró que estaba difundida en Europa, donde constituía la causa de la encefalitis transmitida por la leche.

**ETIOLOGÍA.** El virus de la ETG es un virus ARN monocatenario de sentido positivo, perteneciente a la familia Flaviviridae.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El término encefalitis transmitida por garrapatas se refiere a infecciones flavivíricas neurotrópicas transmitidas por garrapatas, que ocurren por todo el continente eurasiático. En el Lejano Oriente, la enfermedad se conoce como encefalitis rusa de primavera-verano. La forma más leve, con frecuencia bifásica, se denomina en Europa simplemente encefalitis transmitida por garrapatas. La ETG se encuentra en todos los países de Europa excepto en Portugal y en los países del Benelux. La incidencia es especialmente elevada en Austria, Polonia, Hungría, República Checa, Eslovaquia, la antigua Yugoslavia y Rusia, y tiende a ser muy focal. La seroprevalencia llega al 50% entre los agricultores y los leñadores. La mayoría de los casos aparece en adultos, pero incluso los niños pequeños se pueden infectar mientras juegan en los bosques o durante los picnic y acampadas. La distribución estacional de los casos co-responde a la parte central del verano en el sur de Europa, con una estación más prolongada en Escandinavia y en el extremo oriental de Rusia. El virus causal puede excretarse en la leche de las cabras, las ovejas y las vacas. Antes de la segunda guerra mundial, cuando se consumía leche sin pasteurizar, eran comunes los casos transmitidos por ese alimento.

Los virus son transmitidos sobre todo por las garrapatas duras *Ixodes ricinus* en Europa, e *Ixodes persulcatus* en el Lejano Oriente. La circulación de los virus se mantiene por una combinación entre la transmisión desde las garrapatas a las aves, los roedores y los mamíferos mayores, y la transmisión entre estadios desde la fase de larva a la de ninfa y la de adulto. En algunas partes de Europa y Rusia, las garrapatas se alimentan

de forma activa entre la primavera y el principio del otoño, lo que justifica el nombre de encefalitis de primavera-verano.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Después de un período de incubación de 7-14 días, la forma europea comienza como una enfermedad febril inespecífica aguda, seguida de una meningoencefalitis en el 5-30% de los casos. La variante de Lejano Oriente origina con más frecuencia encefalitis, con tasas más altas de mortalidad y de secuelas. La primera fase de la enfermedad se caracteriza por fiebre, cefaleas, mialgia, malestar general, náuseas y vómitos, que duran 2-7 días. La fiebre desaparece, pero puede volver 2-8 días después, acompañada de vómitos, fotofobia y signos de irritación meníngea en los niños, y signos encefalíticos más graves en los adultos. Esta fase pocas veces dura más de 1 semana.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de ETG se debe sospechar en pacientes que comunican una picadura de garrapata en áreas endémicas, durante la estación de transmisión. El diagnóstico etiológico de ETG se establece por la presencia de anticuerpos IgM específicos en una muestra de suero recogida durante la fase aguda o, de forma alternativa, por un aumento de cuatro veces o más de los títulos de anticuerpos IgG entre el suero de la fase aguda y el de la convalecencia. El virus también se puede identificar mediante PCR.

**TRATAMIENTO.** No existe tratamiento específico para la ETG, y se debe proporcionar cuidado de soporte intensivo (v. cap. 66), incluido control de las convulsiones (v. cap. 593).

**PRONÓSTICO.** Los ancianos presentan el mayor riesgo de fallecimiento; la mortalidad en adultos oscila alrededor del 1 %, pero las secuelas son infrecuentes en los niños. La parálisis unilateral transitoria de una extremidad superior representa un hallazgo frecuente en los adultos. Entre las secuelas comunes se encuentran la fatiga crónica, las cefaleas, los trastornos del sueño y las anomalías emocionales.

**PREVENCIÓN.** Se ha administrado inmunoglobulina específica a personas expuestas a las picaduras de garrapatas durante la estación de transmisión, pero no se ha estudiado bien la eficacia de esta medida preventiva. En Rusia y en otros países europeos se dispone de vacunas eficaces autorizadas para uso humano, preparadas con virus inactivados, obtenidos en cultivos de tejidos. Estas vacunas se administran en una serie de tres dosis, igual que la vacuna contra la EJ.

Bista MB, Banerjee MK, Shin SH, et al: Efficacy of a single dose of SA 14-14-2 live-attenuated Japanese encephalitis vaccine: A case-control study. *Lancet* 2001;358:791-795.

Centers for Disease Control and Prevention: Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *VIAIWR* 1993;42(RR-1):1-15.

Innis BL, Nisalak A, Nimmannitya S, et al: An enzyme-linked immunosorbent assay to characterize dengue infections where dengue and Japanese encephalitis co-circulate. *Am J Trop Med Hyg* 1989;40:418-427.

Kluger G, Schottler A, Waldvogel K, et al: Tickborne encephalitis despite specific immunoglobulin prophylaxis. *Lancet* 1995;346:1502.

McNeil JG, Lednar WM, Stansfield SK, et al: Central European tick-borne encephalitis: Assessment of risk for persons in the armed forces and vacationers. *J Infect Dis* 1985;152:650-651.

Paul WS, Moore PS, Karabatsos N, et al: Outbreak of Japanese encephalitis on the island of Saipan, 1990. *J Infect Dis* 1993;167:1053-1058.

Poland JD, Cropp CB, Craven RB, et al: Evaluation of the potency and safety of inactivated Japanese encephalitis vaccine in U.S. inhabitants. *J Infect Dis* 1990;161:878-882.

Rico-Hesse R, Weaver SC, de Siger J, et al: Emergence of a new epidemic/epizootic of Venezuelan equine encephalitis virus in South America. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:5278-5281.

Siegel-Iitzkovich J: Twelve die of West Nile virus in Israel. *Br Med J* 2000;321:724.

Tsai IF: Arboviral infections: General considerations for prevention, diagnosis and treatment in travelers. *Semin Pediatr Infect Dis* 1992;3:62-69.

Tsai TF, Popovici F, Cerescu C, et al: West Nile encephalitis epidemic in southeastern Romania. *Lancet* 1998;352:767-771.

## Capítulo 266 ■ Fiebre dengue y fiebre hemorrágica dengue Scott B. Halstead

La fiebre dengue es un síndrome benigno causado por varios virus transmitidos por artrópodos y se caracteriza por fiebre bifásica, mialgias o artralgias, exantema, leucopenia y linfadenopatías. La **fiebre hemorrágica dengue** (también llamada fiebre hemorrágica de Filipinas, Tailandia o Singapur, dengue hemorrágico o púrpura trombocitopénica aguda infecciosa) es una enfermedad febril grave, a menudo mortal, causada por virus del dengue. Se caracteriza por permeabilidad capilar, anomalías de la hemostasia y, en los casos graves, un síndrome de shock con pérdida de proteínas (**síndrome de shock del dengue**). En la actualidad se cree que tiene una base inmunopatológica.

**ETIOLOGÍA.** Existen por lo menos cuatro tipos antigénicos distintos de virus del dengue, pertenecientes a la familia Flaviviridae. Además, otros tres virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) causan enfermedades febriles similares o idénticas con exantema (tabla 266-1).

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los virus del dengue se transmiten por mosquitos de la familia *Slcogomya*. *Aedes aegypti*, un mosquito que pica durante el día, es el vector principal, y en él se han recuperado los cuatro virus. En la mayoría de las áreas tropicales, *A. aegypti* está altamente urbanizado, y cría en depósitos de agua destinados a la bebida o al baño, y en agua de lluvia recogida en cualquier contenedor. Los virus del dengue también se han recuperado en la especie *Aedes albopictus*, por ejemplo durante la epidemia de Hawái en 2001, mientras que los brotes en el área del Pacífico se han atribuido a otras especies *Aedes*, que utilizan para criar el agua atrapada en la vegetación. En el sudeste asiático y en África Occidental, el dengue puede mantenerse mediante un ciclo que implica a monos de la jungla, habitantes de las copas de los árboles, y a especies *Aedes*, que se alimentan de ellos.

Las epidemias eran comunes en las áreas templadas de América, Europa, Australia y Asia hasta principios del siglo xx. La fiebre dengue y la enfermedad similar al dengue son ahora endémicas en Asia tropical, las islas del Pacífico Sur, el norte de Australia, África tropical, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica. La fiebre dengue también suele afectar a viajeros que visitan esas áreas.

Las epidemias de dengue en las áreas urbanizadas infestadas por *A. aegypti* pueden ser explosivas; es posible que hasta el 70-80% de la población esté afectada. La enfermedad se produce sobre todo en niños mayores y adultos. Puesto que *A. aegypti* tiene un alcance limitado de vuelo, la diseminación de la epidemia ocurre fundamentalmente a través de seres humanos con viremia, y sigue las líneas de transporte principales. Los casos centinela pueden infectar a los mosquitos domésticos; un gran número de infecciones secundarias casi simultáneas ofrece el aspecto de una enfermedad contagiosa. En los lugares donde el dengue es endémico, los niños y los extranjeros susceptibles pueden ser las únicas personas que adquieran la enfermedad franca, ya que los adultos han adquirido inmunidad.

**Enfermedades similares al dengue.** Estas afecciones también pueden aparecer en forma de epidemias. Las características epidemiológicas dependen de los vectores y de su distribución geográfica (v. tabla 266-1). El virus Chikungunya se encuentra diseminado en las áreas más pobladas del mundo. *A. aegypti* es el vector principal en Asia; en África, los vectores más significativos pueden ser otros mosquitos *Slcogomyia*. En el

sudeste asiático se producen de forma simultánea epidemias de dengue y de Chikungunya. Los brotes de O'nyong-nyong y fiebre del Nilo Occidental suelen afectar a los pueblos o a las ciudades pequeñas, en contraste con las epidemias urbanas de dengue y Chikungunya.

**Fiebre hemorrágica dengue.** Esta fiebre ocurre en zonas donde se transmiten múltiples tipos de virus del dengue, de manera simultánea o secuencial. En la actualidad, la enfermedad es endémica en toda la región tropical de América y Asia, donde las temperaturas cálidas y las prácticas de almacenamiento de agua en los hogares, además de los sitios de cría al aire libre, originan poblaciones grandes y permanentes de *A. aegypti*. En estas condiciones son frecuentes las infecciones por todos los tipos de virus del dengue, y también las segundas infecciones por virus heterólogos.

Las segundas infecciones son relativamente leves en la mayoría de los casos, y varían desde la infección asintomática hasta una enfermedad diferenciada del tracto respiratorio superior o una afección similar al dengue, pero también puede evolucionar hasta la fiebre hemorrágica dengue. Los extranjeros, los adultos y los niños no inmunes expuestos al virus durante las epidemias de fiebre hemorrágica, sufren la fiebre dengue clásica o incluso una enfermedad más leve. Las diferencias de las manifestaciones clínicas de las infecciones por dengue entre los nativos y los extranjeros en el sudeste asiático se relacionan más con la situación inmunológica que con la susceptibilidad racial. El cuadro de la fiebre hemorrágica dengue puede aparecer durante las primoinfecciones, con más frecuencia en lactantes cuyas madres son inmunes a la enfermedad.

Tres cepas de este virus, que circulan en la parte continental del sudeste asiático desde 1983, se asocian con un síndrome clínico especialmente grave, caracterizado por encefalopatía, hipoglucemia, elevación marcada de las enzimas hepáticas y, en ocasiones, ictericia.

**PATOGENIA.** Los casos mortales de infecciones de Chikungunya y fiebre del Nilo Occidental se han atribuido a encefalitis vírica o hemorragia.

Aunque el conocimiento de la patogenia es incompleto, los estudios epidemiológicos sugieren que se suele asociar con segundas infecciones por los tipos 1-4 de virus del dengue. En América, la fiebre hemorrágica por este virus y el síndrome de shock asociado a él se han relacionado con las cepas 1-4 de reciente origen en el sureste asiático. La aparición en los últimos tiempos de epidemias considerables de fiebre hemorrágica dengue en India, Pakistán y Bangladesh también parece estar relacionada con cepas importadas del virus. Dichos virus exhiben un crecimiento potenciado en cultivos de fagocitos mononucleares humanos, procedentes de donantes inmunes al dengue, o en cultivos suplementados con anticuerpos no neutralizantes contra estos virus. Los estudios retrospectivos de sueros de madres cuyos hijos lactantes adquirieron la fiebre hemorrágica dengue, y los estudios prospectivos en niños que adquirieron infecciones secuenciales, han demostrado que la circulación de anticuerpos potenciadores de la infección en el momento del contagio es el factor de riesgo más significativo para el desarrollo de enfermedad grave. La ausencia de anticuerpos neutralizantes con reactividad cruzada y la presencia de anticuerpos potenciadores por transferencia pasiva o producción activa son los factores que mejor se correlacionan con el riesgo de fiebre hemorrágica dengue. Los monos con infección secuencial o que reciben pequeñas cantidades de anticuerpos potenciadores presentan viremia más intensa. En los humanos estudiados durante fases tempranas de infecciones secundarias por dengue, los niveles de viremia predijeron directamente la gravedad de la enfermedad. Al principio de la fase aguda de estas infecciones secundarias, existe una activación rápida del sistema del complemento. Poco antes o durante el shock, se encuentran concentraciones sanguíneas elevadas de receptor del factor de necrosis tumoral, interferón-7e interleucina 2. Los factores C1q, C3, C4 y C5-C8 y los proactivadores de C3 están deprimidos, y las tasas de catabolismo de C3 son elevadas. Esos factores pueden interactuar en la célula endotelial para aumentar la permeabilidad vascular a través de la vía final del óxido nítrico. Están activados los sistemas de coagulación sanguínea y fibrinolítico, y los niveles de factor XII (factor Hageman) se encuentran reducidos. No se conoce el mecanismo de la hemorragia en la fiebre hemorrágica dengue, pero es posible la actuación sinérgica de un grado leve de coagulación intravascular diseminada, daño hepático y trombocitopenia. La lesión capilar permite la fuga de líquido, electrolitos, proteínas pequeñas y, en algunos casos, hemáties, hacia los espacios extravasculares. Esta redistribución interna del

**TABLA 266-1.** Vectores y distribución geográfica de las enfermedades similares al dengue

| VIRUS      | GENERO GEOGRÁFICO Y ENFERMEDAD | VECTOR  | DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA              |
|------------|--------------------------------|---|--------------------------------------|
| Togavirus  | Chikungunya                    | <i>Aedes aegypti</i><br><i>Aedes africanus</i>    | África, India, sudeste asiático      |
| Togavirus  | O'nyong-nyong                  | <i>Anopheles funestus</i>                         | África Oriental                      |
| Flavivirus | Fiebre del Nilo Occidental     | <i>Culex molestus</i><br><i>Culex univittatus</i> | Europa, África, Oriente Medio, India |

líquido, junto con los déficit causados por el ayuno, la sed y los vómitos, origina hemoconcentración, hipovolemia, aumento del trabajo cardíaco, hipoxia tisular, acidosis metabólica e hiponatremia.

No suelen encontrarse lesiones patológicas como causa de muerte. En casos raros el fallecimiento puede deberse a hemorragias digestivas o intracraneales. Se observan hemorragias mínimas o moderadas en el tracto gastrointestinal superior, y son comunes las hemorragias petequiales en el tabique intercavitario del corazón, sobre el pericardio y en las superficies subserosas de las vísceras principales. Algunas veces se hallan hemorragias focales en los pulmones, el hígado, las suprarrenales y el espacio subaracnoideo. El hígado suele estar aumentado de tamaño, a menudo con lesiones de esteatosis. Existen derrames amarillentos, acuosos y a veces manchados con sangre en las cavidades serosas de alrededor del 75% de los pacientes.

Desde el punto de vista microscópico existe edema perivascular en los tejidos blandos, con diapedesis diseminada de hemáties. Puede haber una parada de la maduración de los megacariocitos en la médula ósea, y se observa un número aumentado de esas células en los capilares pulmonares, los glomérulos renales y los sinusoides del hígado y el bazo.

Los virus del dengue no suelen estar presentes en los tejidos cuando se produce la muerte; se han aislado antígenos o ARN del virus en el hígado y en los tejidos linfáticos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El período de incubación es de 1-7 días. Las manifestaciones clínicas son variables y la edad del paciente influye en ellas. En los lactantes y los niños pequeños, la enfermedad puede ser inespecífica o caracterizarse por fiebre durante 1-5 días, inflamación faríngea, rinitis y tos leve. En la mayoría de los niños mayores y los adultos infectados se produce un comienzo súbito de fiebre, que alcanza con rapidez, los 39,4-41,1 °C, y suele estar acompañado de dolor frontal o retro-orbitario, sobre todo cuando se aplica presión sobre los ojos. En ocasiones, la fiebre está precedida por un dolor de espalda intenso (fiebre de «espalda rota»). Durante las primeras 24-48 horas de este proceso febril, se puede ver un exantema macular, generalizado y transitorio, que se blanquea al aplicar presión. La frecuencia del pulso puede ser baja en relación con la intensidad de la fiebre. Las mialgias y artralgias aparecen poco después del comienzo, y aumentan de intensidad. Los síntomas articulares pueden ser muy intensos en pacientes con fiebre Chikungunya o infección O'nyong-nyong. Entre los días 2.º y 6.º del estado febril son frecuentes las náuseas y los vómitos, y se pueden desarrollar linfadenopatías generalizadas, hiperestesia o hiperalgesia cutáneas, alteraciones del gusto y anorexia pronunciada.

Uno o dos días después de la defervescencia aparece un exantema maculopapular morbiliforme generalizado, que respeta las palmas de las manos y las plantas de los pies, y desaparece en un plazo de 1 a 5 días; se puede producir descamación. Rara vez, existe edema en las palmas y las plantas. Más o menos cuando aparece este segundo exantema, la temperatura corporal, que ha disminuido previamente hasta el nivel normal, puede aumentar ligeramente y mostrar el característico patrón de fiebre bifásico.

**Fiebre hemorrágica dengue.** La diferenciación entre la fiebre dengue y la fiebre hemorrágica dengue es difícil al principio de la enfermedad. Una primera fase relativamente leve, con comienzo brusco de fiebre, malestar general, vómitos, cefalea, anorexia y tos, se sigue en un plazo de 2-5 días de un deterioro clínico rápido y shock. En esta segunda fase, las extremidades del paciente suelen aparecer frías y húmedas, el tronco caliente y la cara enrojecida, con diaforesis, inquietud, irritabilidad y dolor en la zona media del epigastrio. Son frecuentes las petequias diseminadas por la frente y las extremidades; pueden aparecer equimosis espontáneas, y desarrollo fácil de hematomas y hemorragias en los sitios de punción venosa. También es posible que surja un exantema macular o maculopapular, a veces con cianosis perioral y periférica. Las respiraciones son rápidas y con frecuencia laboriosas. El pulso es débil, rápido y filiforme, con sonidos cardíacos débiles. El hígado puede aumentar hasta 4-6 cm por debajo del margen costal, y suele ser firme y presentar cierto dolor. Alrededor del 20-30% de los casos de fiebre hemorrágica dengue se complica con shock (síndrome de shock dengue). Menos del 10% de los pacientes muestra equimosis grandes o hemorragia digestiva, por lo general después de un período de shock no corregido. Tras un plazo de 24-36 horas de crisis, la convalecencia es bastante rápida en los niños que se recuperan. La temperatura se puede normalizar antes o du-

rante la fase de shock. La bradicardia y las extrasístoles ventriculares son comunes durante la convalecencia.

**DIAGNOSTICO.** Un diagnóstico clínico de fiebre dengue se basa en un alto índice de sospecha, y un conocimiento de la distribución geográfica y de los ciclos medioambientales de los virus causales. Puesto que los signos clínicos varían y existen muchos microorganismos causales posibles, se debe usar el término *enfermedad similar al dengue* hasta que se establezca un diagnóstico específico.

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico de fiebre hemorrágica dengue consisten en la presencia de fiebre, manifestaciones hemorrágicas menores o mayores, trombocitopenia ( $<100.000/\text{mm}^3$ ) y signos objetivos de permeabilidad capilar aumentada (hematocrito aumentado  $>20\%$ ), derrame pleural (visible por radiografía de tórax o ecografía) o hipoalbuminemia. En los criterios para el diagnóstico de síndrome de shock del dengue se incluyen los de la fiebre hemorrágica del mismo nombre, más hipotensión o estrechamiento de la tensión diferencial ( $\leq 20\text{ mmHg}$ ).

El diagnóstico virológico se puede establecer mediante pruebas serológicas o por aislamiento del virus en los leucocitos sanguíneos o del suero. En las infecciones por dengue, tanto primarias como secundarias, aparecen de forma relativamente transitoria anticuerpos IgM específicos anti-dengue, que desaparecen tras 6-12 semanas, un dato útil para establecer la cronología de la infección. En las segundas infecciones primarias, la mayoría de los anticuerpos pertenece a la clase IgG. El diagnóstico serológico se basa en un aumento de cuatro veces o mayor del título de anticuerpos IgG en parejas de suero, determinado por inhibición de hemaglutinación, fijación del complemento, inmunoanálisis enzimático o prueba de neutralización. Los inmunoanálisis enzimáticos de captura de inmunoglobulina IgM e IgG, cuidadosamente estandarizados, son muy usados en la actualidad para la identificación de anticuerpos de la fase aguda, en pacientes con infecciones primarias o secundarias por dengue, con el empleo de muestras de suero únicas. De forma habitual, tales muestras se deben recoger no antes de 5 días ni después de 6 semanas después del comienzo de la enfermedad clínica. Quizá no sea posible distinguir el virus infeccioso sólo con métodos serológicos, en especial cuando ha existido una infección previa por otro miembro del mismo grupo de arbovirus. El virus se puede recuperar del suero tomado durante la fase aguda, después de la inoculación de cultivo de tejido o de mosquitos vivos. El ARN vírico se puede detectar en la sangre o en los tejidos con sondas de ARN complementarias específicas, o amplificándolo primero mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o con PCR en tiempo real.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** En el diagnóstico diferencial de la fiebre dengue se incluyen enfermedades víricas respiratorias y de tipo pseudogripal, las fases precoces del paludismo, la fiebre amarilla leve, el tífus de los matorrales, la hepatitis vírica y la leptospirosis.

Cuatro enfermedades arbovídicas tienen una evolución similar a la del dengue, pero sin exantema: la fiebre por garrapatas de Colorado, la fiebre por jejenes, la fiebre del valle del Rift y la fiebre de Ross River. La causada por garrapatas de Colorado aparece de forma esporádica entre campistas y cazadores en el oeste de Estados Unidos; la debida a jejenes, en la región mediterránea, el Oriente Medio, el sur de Rusia y ciertas partes del subcontinente indio; y la fiebre del valle del Rift, en el norte, el este, el centro y el sur de África. La de Ross River es endémica en gran parte del este de Australia, con extensión epidémica a las islas Fiji. En los adultos, esta afección suele producir artralgias prolongadas e incapacitantes, con afectación de las articulaciones que soportan peso.

Otros trastornos como la meningococcemia, la fiebre amarilla (v. cap. 267), otras fiebres hemorrágicas víricas (v. cap. 268), muchas enfermedades rickettsiósicas y otras afecciones graves causadas por una variedad de agentes pueden producir un cuadro clínico similar al de la fiebre hemorrágica dengue, de forma que el diagnóstico etiológico sólo se debe establecer cuando los datos epidemiológicos o serológicos apuntan a la posibilidad de una infección por dengue.

**DATOS DE LABORATORIO.** En la fiebre dengue puede aparecer pancitopenia a los 3-4 días de enfermedad. La neutropenia puede persistir o reaparecer durante la última fase, y continuar en la convalecencia, con recuentos de leucocitos de  $2.000/\text{mm}^3$ . Las plaquetas pocas veces bajan de  $100.000/\text{mm}^3$ . Los tiempos de coagulación, hemorragia y protrombina y

los valores de fibrinógeno en plasma permanecen dentro de límites normales. La prueba del torniquete puede ser positiva. Son posibles la acidosis leve, la hemoconcentración, el aumento de las concentraciones de transaminasas y la hipoproteinemia durante algunas infecciones primarias por el virus del dengue. El electrocardiograma puede mostrar bradicardia sinusal, focos ectópicos ventriculares, ondas T aplanadas y prolongación del intervalo P-R.

Las anomalías hematológicas más comunes durante la fiebre hemorrágica dengue y el síndrome de shock del dengue son la hemoconcentración, con un aumento superior al 20% del hematocrito, la trombocitopenia, la prolongación del tiempo de hemorragia y la disminución moderada del nivel de protrombina, que pocas veces alcanza menos del 40% del control. Los niveles de fibrinógeno pueden estar por debajo de lo normal y los productos de degradación del fibrinógeno hallarse elevados. Otras anomalías comprenden subidas moderadas de los niveles séricos de transaminasas, consumo del complemento, acidosis metabólica leve con hiponatremia e hipocloremia ocasional, elevación ligera del nitrógeno ureico sérico e hipoalbuminemia. Las radiografías de tórax revelan derrames pleurales (lado izquierdo > lado derecho) en casi todos los pacientes con el síndrome de shock por dengue.

**TRATAMIENTO.** En el caso de la fiebre dengue sin complicaciones, consiste en medidas de apoyo. Se aconseja reposo en cama durante el período febril. Se deben administrar antipiréticos para mantener la temperatura corporal por debajo de 40 °C y pueden precisarse analgésicos o sedación suave para controlar el dolor. La aspirina está contraindicada y no se debe usar, debido a sus efectos sobre la hemostasia. La reposición de líquidos y electrolitos es necesaria para suplir los déficit causados por la sudoración, el ayuno, la sed, los vómitos y la diarrea.

**Fiebre hemorrágica dengue.** El control de la fiebre hemorrágica dengue y del síndrome de shock del dengue comprende la evaluación inmediata de los signos vitales y de los grados de hemoconcentración, deshidratación y desequilibrio electrolítico. La vigilancia estrecha es esencial durante por lo menos 48 horas, puesto que el shock puede ocurrir o reaparecer con brusquedad al principio de la enfermedad. Los pacientes con cianosis o respiración laboriosa deben recibir oxígeno. La reposición intravenosa rápida de líquidos y electrolitos suele ser suficiente para el mantenimiento de los enfermos, hasta que se produce la recuperación espontánea. El suero salino fisiológico es más eficaz para tratar el shock que el suero salino de Ringer lactato, que además es más caro. Cuando la presión del pulso es <10 mmHg, o cuando la elevación del hematocrito persiste después de la reposición de líquidos, están indicados los preparados de plasma o de coloides.

Se debe tener cuidado para evitar la hiperhidratación, que puede contribuir a la insuficiencia cardíaca. Las transfusiones de sangre fresca, o de plaquetas suspendidas en plasma, pueden ser necesarias para controlar la hemorragia; durante la hemoconcentración, sólo se pueden administrar después de la evaluación de los valores de hemoglobina o hematocrito. Los salicilatos están contraindicados debido a su efecto sobre la coagulación sanguínea.

El paraldehído o el hidrato de cloral pueden ser necesarios para los niños que presentan gran agitación. El uso de vasopresores no ha proporcionado una reducción significativa de la mortalidad, en comparación con la de las medidas de soporte simple. La coagulación intravascular diseminada puede requerir tratamiento (v. cap. 483). Los corticoides no acortan la duración de la enfermedad ni mejoran el pronóstico en los niños que reciben un tratamiento de soporte adecuado.

La hipervolemia durante la fase de reabsorción de líquidos puede poner en peligro la vida del paciente, y está precedida por una disminución del hematocrito, con aumento de la tensión diferencial. Pueden ser necesarios los diuréticos y la digitalización.

**COMPLICACIONES.** Las primoinfecciones con fiebre dengue y las enfermedades similares suelen ser autolimitadas y benignas. Las pérdidas de líquidos y electrolitos, la hiperpirexia y las convulsiones febriles son las complicaciones más frecuentes en los lactantes y los niños pequeños. La epistaxis, las pelequias y las lesiones purpúricas no son comunes pero pueden ocurrir en cualquier fase. La deglución de sangre procedente de las epistaxis, que después se vomita o se expulsa por el recto, puede interpretarse por error como hemorragia digestiva. En los adultos y posiblemente en los niños, los trastornos subyacentes pueden causar una hemorragia clí-

nicamente significativa. Son posibles las convulsiones durante la fase con fiebre alta, sobre todo en el caso de la fiebre Chikungunya. Con escasa frecuencia, después de la fase febril, los niños pueden presentar astenia prolongada, depresión mental, bradicardia y extrasístoles ventriculares.

En áreas endémicas, la fiebre hemorrágica dengue se debe considerar en niños que tengan una enfermedad febril con características de fiebre dengue y que experimenten además hemoconcentración y trombocitopenia.

**PRONOSTICO.** El pronóstico de la fiebre dengue puede ser afectado negativamente por los anticuerpos adquiridos de forma pasiva, o por una infección previa a causa de un virus íntimamente relacionado, lo que predispone al desarrollo de su variante de fiebre hemorrágica.

**Fiebre hemorrágica dengue.** Se ha comunicado una mortalidad del 40-50% en pacientes con shock, pero la cifra debe ser inferior al 1% si se proporciona un cuidado intensivo adecuado. La supervivencia está en relación directa con el tratamiento de apoyo precoz e intenso. Algunas veces se produce daño cerebral residual, causado por un shock prolongado o, en ocasiones, por hemorragia intracranial.

**PREVENCIÓN.** Se están investigando vacunas contra los tipos 1-4 del dengue, y existe una vacuna eficaz de virus muertos contra la fiebre Chikungunya, pero no está autorizada. La profilaxis consiste en evitar las picaduras de mosquitos mediante el uso de insecticidas, repelentes y prendas de vestir, con la protección de las casas con malla fina y a través de la destrucción de los lugares de cría de *A. aegypti*. Si se debe acumular agua, una tapa con ajuste hermético o una capa fina de aceite pueden evitar la puesta o la eclosión de los huevos. Se puede añadir un larvicida, como el Abate [0,0'-(tiodi-/>fenileno) 0,0,0,0'-tetrametil fosforotioato], disponible en forma granulada al 1%, y eficaz en una concentración de 1 ppm, para mejorar la seguridad del agua potable. Los equipos de pulverización de volumen ultrabajo permiten dispensar de modo eficaz el malatión adulticida, desde camiones o aviones, para una intervención rápida en caso de epidemia. Sólo las medidas personales antimosquitos son eficaces contra las picaduras de estos insectos en el campo, el bosque o la jungla.

Existe la posibilidad de que la vacunación contra el dengue pueda sensibilizar al receptor, de forma que una infección subsiguiente por dengue dé lugar a fiebre hemorrágica. La vacunación con la cepa 17D del virus de la fiebre amarilla no tiene efecto sobre la gravedad del dengue, aunque las tasas de seroconversión con una vacuna contra el dengue de tipo 2 fueron más altas en las personas inmunes a la fiebre amarilla.

- Bethell DB, Gamble J, Pham PL, et al: Noninvasive measurement of microvascular leakage in patients with dengue hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2001;32:243-253.
- Blaney JE Jr, Matro JM, Murphy BR, Whitehead SS: Recombinant, live-attenuated tetravalent dengue vaccine formulations induce a balanced, broad and protective neutralizing antibody response against each of the four serotypes in rhesus monkeys. *J Virol* 2005;79:5516-5528.
- Dung NM, Day NP, Tarn DT, et al: Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999;29:787-794.
- Guirakhoo F, Ptigachev K, Zhang Z, et al: Safety and efficacy of chimeric yellow fever—Dengue virus tetravalent vaccine formulations in nonhuman primates. *J Virol* 2004;78:461-475.
- Guzman Mg, Kotiri G, Valdes L, et al: Epidemiological studies on dengue in Santiago de Cuba, 1997. *Am J Epidemiol* 2000;152:793-799.
- Hales S, van Panhuis W: A new strategy for dengue control. *Lancet* 2005;365:551-552.
- Halstead SB: Dengue—the case definition dilemma: a commentary. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:291-292.
- Kliks SC, Nisalak A, Brandt WE, et al: Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:411-419.
- Kochel T, Watts DG, Halstead SB, et al: Effect of dengue-1 antibodies on American dengue-2 viral infection and dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 2002;360:310-312.
- Monath TP, McCarthy K, Bedford P, et al: Clinical proof of principle for ChimeriVax: Recombinant live, attenuated vaccines against flavivirus infections. *Vaccine* 2002;20:1004-1018.
- Vaughn DW, Green S, Kalayanarooj S, et al: Dengue viremia titer, antibody response pattern and virus serotype correlate with disease severity. *Infect Dis* 2000;181:2-9.



- Watts D, Porter K, Putvatana R, et al: Failure of secondary infections with American genotype dengue 2 viruses to cause dengue haemorrhagic fever. *Lancet* 1999;354:1431-1434.
- Wilder-Smith A, Schwartz F: Dengue in travelers. *N Engl J Med* 2005;353:924-933.
- Wills BA, Dung NM, Loon FIT, et al: Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005;353:877-889.

## Capítulo 267 ■ Fiebre amarilla

### Scott B. Halstead

La fiebre amarilla es una infección aguda caracterizada en su forma más grave por fiebre, ictericia, proteinuria y hemorragia. El virus se transmite a través de mosquitos y ocurre en forma epidémica o endémica en Sudamérica y en África. Hasta 1900 se producían epidemias estacionales en ciudades de las áreas templadas de Europa y América; en la actualidad estas epidemias prosiguen en África Occidental, Central y Oriental.

**ETIOLOGÍA.** El virus de la fiebre amarilla es el prototipo del género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*, formada por virus ARN monocatenarios, con envoltura y un diámetro de 35-50 nm.

La fiebre amarilla da lugar a zoonosis en forma de tres genotipos: los tipos I y HA en África Central y Occidental, respectivamente, y el tipo IIB en Sudamérica. El tipo IIA puede transmitirse entre seres humanos de zonas urbanas por el vector *Aedes aegypti*. En algún momento del siglo XVII ese virus fue llevado a los trópicos americanos por los esclavos procedentes de África. Más adelante, la fiebre amarilla causó enormes epidemias en las zonas costeras y las cuencas lluviales hasta el siglo XX, cuando fueron identificados el virus y los ciclos urbano y salvaje del mosquito, y se desarrolló una vacuna y medidas para la lucha contra estos vectores.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Los humanos y los primates adquieren la infección por la picadura de mosquitos infectados. Después de un período de incubación de 3-6 días, los virus aparecen en la sangre y pueden actuar como fuente de infección para otros mosquitos. El virus se tiene que multiplicar en el intestino del mosquito y pasar a sus glándulas salivales, para que éste pueda transmitirlo. El virus de la fiebre amarilla se transmite en un ciclo urbano (humano-*A. aegypti*-humano) y un ciclo selvático (mono-mosquitos de la jungla-mono). Las epidemias clásicas de fiebre amarilla en Estados Unidos, Sudamérica, el Caribe y ciertas partes de Europa pertenecían a la variedad urbana. Desde el año 2000, en África Occidental ha habido 5 epidemias urbanas, que han afectado a las capitales de Costa de Marfil (Abidján), Guinea (Conakry) y Senegal (Dakar). La mayoría de los cerca de 200 casos declarados cada año en Sudamérica son de fiebre amarilla de la jungla. En los tiempos de las colonias, las tasas de ataque eran muy altas entre los adultos blancos, lo que sugiere que las infecciones subclínicas son infrecuentes en ese grupo de edad. La fiebre amarilla puede ser menos grave en los niños, con una relación a2:I entre infecciones subclínicas y casos clínicos. En las áreas donde son comunes los brotes epidémicos de fiebre amarilla urbana, la mayoría de los casos se ve en niños, debido a que muchos adultos están ya inmunizados. En África Occidental la transmisión de la enfermedad es más intensa durante la estación lluviosa, desde julio hasta noviembre. La migración de trabajadores no inmunes hacia regiones endémicas constituye un factor significativo en algunas epidemias.

En los bosques tropicales, el virus de la fiebre amarilla se mantiene a través de un ciclo de transmisión en el que participan monos y mosquitos que crían en orificios de los árboles (*Haemagogus* en América Central y Sudamérica, y *Aedes africanus* en África). En América, la mayoría de los casos se observa en personas que trabajan en áreas forestales y están expuestas a mosquitos infectados. En África, el virus es prevalente en la sabana húmeda y las zonas de transición a ésta, donde otros mosquitos *Aedes* que crían en los árboles transmiten el virus desde los monos hasta los humanos y entre humanos.

**PATOGENIA.** Las alteraciones anatomopatológicas que se observan en el hígado comprenden: 1) necrosis por coagulación de hepatocitos en la zona media del lobulillo hepático, que respeta a las células situadas alrededor de las áreas portales y de las venas centrales; 2) degeneración eosinófila de los hepatocitos (cuerpos de Councilman); 3) lesión grasa microvacuolar, y 4) inflamación mínima. Los riñones muestran necrosis tubular aguda y en el corazón se observan degeneración de fibras miocárdicas e infiltración grasa. El encéfalo puede mostrar edema y hemorragias petequiales. La lesión vírica directa del hígado altera la capacidad del órgano para desempeñar sus funciones de biosíntesis y destoxificación; éste es el acontecimiento patogénico fundamental de la fiebre amarilla. Se cree que la hemorragia se origina por la disminución de la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y, en algunos casos, por la coagulación intravascular diseminada. La disfunción renal se ha atribuido a factores hemodinámicos (insuficiencia prerrenal que progresa hasta una necrosis tubular aguda). La patogenia del shock en los pacientes con fiebre amarilla parece ser similar a la descrita en el síndrome de shock del dengue y en otras fiebres hemorrágicas víricas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En África son frecuentes las infecciones abortivas asintomáticas o clínicamente leves; algunos estudios sugieren que los niños experimentan una enfermedad más leve que la de los adultos. Las infecciones abortivas, caracterizadas por fiebre y cefalea, pueden no ser identificadas, salvo durante las epidemias.

En su forma clásica, la fiebre amarilla tiene un comienzo brusco, con fiebre, cefalea, mialgias, dolor lumbosacro, anorexia, náuseas y vómitos. Los signos físicos durante la fase temprana de la enfermedad, cuando el virus está presente en la sangre, consisten en postración, inyección conjuntival, rubefacción de la cara y del cuello, y también de la punta y los bordes de la lengua, y bradicardia relativa. Después de 2-3 días puede haber un período breve de remisión, seguido en un plazo de 6-24 horas por la reaparición de la fiebre, con vómitos, dolor epigástrico, ictericia, deshidratación, hemorragia digestiva y de otros tipos, albuminuria, hipotensión, insuficiencia renal, delirio, convulsiones y coma. La muerte puede ocurrir entre los días 7 y 10 de enfermedad y la mortalidad de los casos graves se aproxima al 50%. Algunos pacientes que sobreviven a la fase aguda de la fiebre amarilla sucumben más tarde por la insuficiencia renal o el daño miocárdico. Entre las anomalías de laboratorio se puede encontrar leucopenia, prolongación de los tiempos de coagulación, protrombina y tromboplastina parcial, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, aumento de las transaminasas séricas, albuminuria y azoemia. Los casos graves pueden cursar con hipoglucemia. Se han descrito anomalías del electrocardiograma, caracterizadas por bradicardia y alteraciones del intervalo ST y de la onda T.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico de fiebre amarilla se debe sospechar ante un cuadro de fiebre, cefalea, vómitos, mialgias e ictericia, que se presente en un residente de áreas endémicas o en un visitante no inmunizado que haya viajado recientemente (en las dos semanas previas al comienzo de los síntomas) a zonas endémicas. Desde el punto de vista clínico, la fiebre amarilla es bastante similar a la fiebre hemorrágica dengue. En contraste con el comienzo gradual de la hepatitis vírica aguda, originada por los virus de las hepatitis A, B, C, D o E, la ictericia de la fiebre amarilla aparece después de 3-5 días con fiebre alta, y muchas veces conlleva una postración intensa. La fiebre amarilla leve es similar al dengue y no se puede distinguir de otras muchas infecciones. La combinación de fiebre e ictericia se puede encontrar en muchas otras enfermedades tropicales, entre ellas el paludismo, la hepatitis vírica, la fiebre recurrente transmitida por piojos, la leptospirosis, la fiebre tifoidea, las infecciones rickettsiosas, ciertas infecciones bacterianas sistémicas, la crisis drepanocítica, la fiebre del valle del Rift, la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo y otras fiebres hemorrágicas víricas. Los brotes epidémicos de fiebre amarilla incluyen casi siempre casos con hemorragia digestiva grave.

El diagnóstico específico se basa en la detección de virus o antígenos víricos en muestras de sangre obtenidas durante la fase aguda o en las pruebas de anticuerpos. El inmunoanálisis enzimático para IgM es especialmente útil. Los sueros obtenidos durante los 10 primeros días después del comienzo de los síntomas se deben mantener en un congelador a temperatura muy baja (-70 °C) y enviar en contenedores con hielo seco para estudios virológicos. Las muestras de la fase de convalecencia que se emplean en los análisis de anticuerpos se procesan con medios convencionales. Durante la manipulación de las muestras de sangre de la

fase aguda, el personal médico debe evitar la contaminación propia o de otras personas (personal de laboratorio y otros operarios) con los contenedores de evacuación. El diagnóstico post mortem se basa en el aislamiento del virus en el hígado o en la sangre, la identificación de cuerpos de Councilman en el tejido hepático, o la detección de antígeno o de genoma del virus en el mismo.

**TRATAMIENTO.** Existe la costumbre de mantener a los pacientes con fiebre amarilla en un área sin mosquitos, con el uso de mosquiteras si es necesario. Durante la fase febril de la enfermedad existe viremia. Aunque no se dispone de un tratamiento específico para la fiebre amarilla, el cuidado médico se dirige a la conservación del estado fisiológico por medio de: 1) esponjas frías y paracetamol para reducir la fiebre, 2) reposición intensa de las pérdidas de líquidos originadas por el ayuno, la sed, los vómitos o la fuga de plasma, 3) corrección del desequilibrio acidobásico, 4) mantenimiento de la ingesta de nutrientes para disminuir la intensidad de la hipoglucemia y 5) evitar los fármacos metabolizados por el hígado o que tengan toxicidad hepática, renal o para el SNC.

**COMPLICACIONES.** En las complicaciones de la fiebre amarilla aguda se pueden incluir la hemorragia grave, la insuficiencia hepática y la insuficiencia respiratoria aguda. La hemorragia se debe controlar mediante transfusión de sangre completa reciente o de plasma fresco con concentrados de plaquetas si se consideran necesarios. La insuficiencia renal puede requerir diálisis peritoneal o hemodiálisis.

**PREVENCIÓN.** La vacuna 17D contra la fiebre amarilla se elabora con virus vivos atenuados y tiene un largo historial de seguridad y eficacia. Se administra como una sola inyección subcutánea de 0,5 ml, por lo menos 10 días antes de la llegada a una zona endémica de fiebre amarilla. A excepción de los casos que se citan después, se debe considerar la vacunación de todas las personas que viajen a zonas endémicas de Sudamérica y África, aunque la duración de la estancia, las áreas exactas que se piensan visitar y la exposición medioambiental o laboral pueden determinar el riesgo específico y la necesidad individual de vacunación. Quienes viajen desde una zona endémica a países receptores de fiebre amarilla (p. ej., desde Sudamérica o África a la India) pueden estar obligados a vacunarse contra la enfermedad. Es habitual que los países que exigen a los viajeros la inmunización contra esta enfermedad no proporcionen el visado sin un certificado de vacunación válido. La vacuna tiene 10 años de validez para obtener dicho certificado de cara a los viajes internacionales, aunque la inmunidad real dura por lo menos 40 años y probablemente toda la vida.

Desde 1996, se han descrito 14 casos de enfermedad viscerotrópica asociada a la vacuna de la fiebre amarilla, con un mayor riesgo en los ancianos vacunados y en las personas sometidas a timentomía con anterioridad. La vacuna no se debe administrar a personas con estados sintomáticos de inmunodeficiencia, ni a las que están recibiendo fármacos inmunosupresores o a las que se hayan sometido a timentomía. Aunque no se sabe si puede dañar al feto, no se aconseja su uso durante el embarazo. En los niños muy pequeños existe un pequeño riesgo de encefalitis y muerte después de la vacuna 17D contra la fiebre amarilla, que no se debe administrar a lactantes menores de 4 meses. La residencia o el viaje a zonas con actividad conocida o anticipada de fiebre amarilla (p. ej., selvas de la cuenca amazónica), que suponen un riesgo alto de contagio, justifica la inmunización de los lactantes de 4-9 meses de edad. La vacunación de los niños mayores de esa edad se recomienda sistemáticamente antes de la entrada en áreas endémicas. En personas mayores de 60 años de edad, hay que sopesar su administración frente al riesgo de que desarrollen una fiebre amarilla salvaje en los trópicos americanos y una fiebre urbana o salvaje en África. Se debe evitar su administración en personas con alergia al huevo. Como alternativa, se puede realizar una prueba cutánea para aclarar si existe una alergia seria que impida la vacunación.

Barrett AD, Monath TP. Epidemiology and ecology of yellow fever virus. *Adv Virus Res* 2003;61:291-315.

Barwick R, Eidex RB: for the Yellow Fever Vaccine Working Safety Group: History of thymoma and yellow fever vaccination. *Lancet* 2004;364:936.

Centers for Disease Control and Prevention: Yellow fever vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2002. *MMWR* 2002(RR-17);51:1-11.

Khromava AY, Eidex RB, Weld LH, et al: Yellow fever vaccine and updated assessment of advanced age as a risk factor for serious adverse events. *Vaccine* 2005;23:3256-3263.

Marfin AA, Eidex RS, Kozarsky PE, Cetron MS: Yellow fever and Japanese encephalitis vaccines: Indications and complications. *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:151-168.

Martin M, Weld LH, Tsai TF, et al: Advanced age as a risk factor for illness temporally associated with yellow fever vaccination. *Emerg Infect Dis* 2001;7:945-951.

Monath TP: Yellow fever: A medically neglected disease. Report on a seminar. *Rev Infect Dis* 1987;9:165-175.

Monath TP: Yellow fever and dengue: The interactions of virus, vector and host in the re-emergence of epidemic disease. *Semin Virol* 1994;5:133-145.

Mutebi JP, Rijnhrand RC, Wang H, et al: Genetic relationships and evolution of genotypes of yellow fever virus and other members of the yellow fever virus group within the Flavivirus genus based on the 3' noncoding region. *J Virol* 2004;78:9652-9665.

World Health Organization: Progress in the control of yellow fever in Africa. *Wkly Epidemiol Rec* 2005;80:50-55.

## Capítulo 268 ■ Otras fiebres hemorrágicas víricas Scott B. Halstead

Las fiebres hemorrágicas víricas constituyen un grupo no muy definido de síndromes clínicos, en los que las manifestaciones hemorrágicas resultan comunes o muy destacadas en los casos graves. Tanto los agentes etiológicos como las manifestaciones clínicas de los síndromes son diferentes, pero la coagulopatía intravascular diseminada puede ser una característica patogénica común.

**ETIOLOGÍA.** Los virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) (tabla 268-1) causan seis fiebres hemorrágicas. Cuatro más se deben a togavirus de la familia Flaviviridae: enfermedad del bosque de Kyasanur, Omsk, dengue (v. cap. 266) y fiebre amarilla (cap. 267). Existen tres originadas por componentes de la familia Bunyaviridae: los virus Congo, Hantaan y del valle del Rift. Otras cuatro son provocadas por virus de la familia Arenaviridae: Junín, Machupo, Guanarito y Lassa. Dos agentes causales forman parte de la familia Filoviridae: son los virus Ébola y Marburg. Los Filoviridae son virus ARN filamentosos con envoltura, en ocasiones ramificados, a diferencia de cualquier otro virus conocido.

**TABLA 268-1. Fiebres hemorrágicas víricas**

| MODO DE TRANSMISIÓN              | ENFERMEDAD                        | VIRUS                             |
|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Garrapatas                       | FH de Crimea-Congo*               | Congo                             |
|                                  | Enfermedad del bosque de Kyasanur | Enfermedad del bosque de Kyasanur |
| Mosquitos'                       | FH de Omsk                        | Omsk                              |
|                                  | FH dengue                         | Dengue (cuatro tipos)             |
|                                  | Fiebre del valle del Rift         | Fiebre del valle del Rift         |
|                                  | Fiebre amarilla                   | Fiebre amarilla                   |
| Animales o materiales infectados | FH argentina                      | dunín                             |
|                                  | FH boliviana                      | Machupo                           |
|                                  | Fiebre Lassa'                     | Lassa                             |
|                                  | Enfermedad de Marburg'            | Marburg                           |
|                                  | FH Ébola'                         | Ébola                             |
|                                  | FH con síndrome renal             | Hantaan                           |

\*Los pacientes pueden ser contagiosos y resultan comunes las infecciones nosocomiales.

'El virus Chikungunya se asocia pocas veces con petequias y epistaxis. En algunos estudios se han comunicado manifestaciones hemorrágicas más graves.  
FH, Fiebre hemorrágica.

**EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Con algunas excepciones, los virus causantes de fiebres hemorrágicas se transmiten a los seres humanos a través de un vector no humano. El ecosistema específico requerido para la supervivencia del virus determina la distribución geográfica de la enfermedad. Aunque en general se cree que todas las fiebres hemorrágicas víricas son transmitidas por artrópodos, siete de ellas se pueden contagiar a través de la contaminación ambiental causada por animales o células de animales, o a partir de personas infectadas (v. tabla 268-1). Se han producido infecciones en laboratorios y hospitales por muchos de estos virus. La fiebre de Lassa y las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana parecen ser más leves en los niños que en los adultos.

**Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.** La infección humana esporádica en África proporcionó el aislamiento original del virus. Se conocen focos naturales en Bulgaria, oeste de Crimea y en las regiones de Rostov-on-Don y Astracán. También existe una enfermedad en cierto modo similar en Kazajistán y Uzbekistán. Los casos índice dieron paso a la transmisión nosocomial en Pakistán y Afganistán en 1976, en la Península Arábiga en 1983, y en Sudáfrica en 1984. Se han comunicado epidemias en Pakistán, Omán y el sur de Rusia. En la Federación Rusa, los vectores son *Hyalomma marginatum* e *Hyalomma anatolicum*, que, junto con las liebres y las aves, pueden actuar como reservorios víricos. La enfermedad se da desde junio hasta septiembre, sobre todo en granjeros y en trabajadores de la industria láctea.

**Enfermedad del bosque de Kyasanur.** Los casos humanos aparecen sobre todo en adultos del área del estado de Mysore, India. Los vectores principales son dos garrapatas Ixodidae, *Haemaphysalis lurluris* y *Haemaphysalis spinigera*. Los monos y los roedores arborícolas pueden ser huéspedes amplificadores. Las infecciones en laboratorio son comunes.

**Fiebre hemorrágica de Omsk.** La enfermedad ocurre en toda la zona sur y central de Rusia y en el norte de Rumania. *Dennaceator pichti* y *Dermacentor marginatus* pueden actuar como vectores, pero parece demostrada la transmisión directa a los humanos desde topos y ratas almidoneras. La enfermedad humana sigue un patrón de primavera-verano-otoño, paralelo a la actividad de los vectores. La infección aparece con más frecuencia en personas que trabajan al aire libre. También son comunes las infecciones de laboratorio.

**Fiebre del valle del Rift.** El virus de la fiebre del valle del Rift es responsable de epizootias que afectan a ovejas, vacas, búfalos, ciertos antílopes y roedores en las regiones del norte, centro, este y sur de África. El virus se transmite a los animales domésticos a través de *Culex theileri* y varias especies *Aedes*. Los mosquitos pueden actuar como reservorios mediante transmisión transovárica. Una epizootia en Egipto durante 1977-1978 acarreó miles de infecciones humanas, sobre todo entre veterinarios, granjeros y obreros agrícolas. Se produjeron brotes epidémicos menores en Senegal en 1987, en Madagascar durante 1990 y en Arabia Saudita y Yemen entre 2000 y 2001. Las infecciones humanas suelen relacionarse con el sacrificio o el desollado de animales enfermos o muertos. Es común la infección de laboratorio.

**Fiebre hemorrágica argentina.** Antes de la introducción de la vacuna, se producían cada año, desde abril hasta julio, cientos de miles de casos en la zona productora de maíz al noroeste de Buenos Aires, que linda con el este de la provincia de Córdoba. El virus Junín se ha aislado en los roedores *Mus musculus*, *Akodon arenicola* y *Calomys laucha laucha*. Infecta a obreros que migran para cosechar el maíz y habitan en cabañas contaminadas por los roedores.

**Fiebre hemorrágica boliviana.** El área endémica se encuentra en la poco poblada provincia de Beni, en la zona amazónica boliviana. Se producen casos esporádicos en familias de agricultores que cultivan maíz, arroz, yuca y judías. En la ciudad de San Joaquín, pudo ser un trastorno del ecosistema de los roedores domésticos el que condujo a una epidemia de infecciones domésticas, causada por *Calomys callosus*, que suele ser un roedor del campo. Las tasas de mortalidad son altas en los niños pequeños.

**Fiebre hemorrágica venezolana.** En 1989 se produjo una epidemia de enfermedad hemorrágica en la comunidad agrícola de Guanarito, Venezuela, a 320 kilómetros al sur de Caracas. Más adelante, en 1990-1991, se declararon 104 casos con 26 fallecimientos. Se ha implicado a las ratas del algodón (*Slgmodon alstoni*) y a las ratas de la caña (*Zygodontomys brevicauda*) como reservorios probables.

**Fiebre de Lassa.** El virus Lassa tiene un potencial inusual para el contagio entre humanos, y ha originado muchas epidemias pequeñas en Nigeria, Sierra Leona y Liberia. Los trabajadores sanitarios en África y Estados Unidos también han contraído la enfermedad. Algunos pacientes con fiebre de Lassa aguda han sido transportados en viajes internacionales por avión, lo que exige una gran vigilancia de los pasajeros y los componentes de la tripulación. El virus se mantiene en la naturaleza probablemente en una especie de roedor peridoméstico africano, *Mastomys natalensis*. Es muy posible que la transmisión entre roedores y la infección de los humanos operen a través de mecanismos establecidos para otros arenavirus.

**Enfermedad de Marburg.** Hasta hace poco, la experiencia mundial se limitaba a 26 casos primarios y 5 secundarios en Alemania y Yugoslavia, en 1967, a pequeños brotes epidémicos en Zimbabue en 1975, Kenya en 1980 y 1988 y Sudáfrica en 1983, pero en 1999 se produjo una gran epidemia en la República del Congo y otra aún mayor en la provincia de Uige, en Angola, con 351 casos y 312 fallecidos en 2005. En el laboratorio y en entornos clínicos, la transmisión ocurre por contacto directo con tejidos del mono verde africano, o con sangre o semen humano infectados. Se desconocen el reservorio y el modo de transmisión del virus en la naturaleza.

**Fiebre hemorrágica Ébola.** El virus Ébola se aisló en 1976, durante una epidemia devastadora que afectó a pequeñas aldeas en el norte de Zaire y en el sur de Sudán. Después se han producido brotes menores. Las epidemias fueron inicialmente nosocomiales y las tasas de ataque más altas se produjeron en dos grupos de edad: entre el nacimiento y 1 año de edad, y entre los 15 y los 50 años. Este virus está íntimamente relacionado con el Marburg. El agente se ha mostrado particularmente activo en los últimos tiempos, con una epidemia bien conocida en Kikwit, Zaire, en 1995, y posteriores brotes diseminados en Uganda, África Central y Occidental. El virus se ha aislado en chimpancés y se han encontrado anticuerpos en otros primates no humanos, aunque puede que no constituyan un reservorio zoonótico. Se desconoce el modo de transmisión a los humanos. El virus Reston, relacionado con el Ébola, se ha recuperado en monos de Filipinas, y ha producido infecciones subclínicas en trabajadores de colonias de monos en Estados Unidos.

**Fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR).** El área endémica de FHSR, denominada también fiebre hemorrágica epidémica y fiebre hemorrágica coreana, abarca Japón, Corea, la zona más oriental de Siberia, el norte y el centro de China, regiones europeas y asiáticas de Rusia, Escandinavia, Checoslovaquia, Rumania, Bulgaria, Yugoslavia y Grecia. Aunque la incidencia y la gravedad de las manifestaciones hemorrágicas y la mortalidad son menores en Europa que en el noreste de Asia, la lesión renal es la misma. En Escandinavia, esta enfermedad se denomina nefropatía epidémica y está causada por un virus distinto, aunque antígenicamente relacionado, el virus Puumala, que se asocia con el topillo rojo *Clethrionomys glareolus*. Los casos ocurren sobre todo en primavera y verano. No parece existir un factor de edad en la susceptibilidad pero, debido a riesgos laborales, los varones adultos jóvenes suelen ser los más atacados. Las plagas de roedores y las pruebas de infestación por su causa han acompañado a la endemia y las epidemias. El virus Hantaan se ha detectado en el tejido pulmonar y en las excretas de *Apodemus agrarius coreae*. Se han identificado agentes antígenicamente relacionados en ratas de laboratorio y en poblaciones urbanas de las mismas por todo el mundo. Entre estos ejemplos se encuentran el virus Prospect Hill del roedor salvaje *Microtus pennsylvanicus*, en Norteamérica, y el virus Sin Nombre del ratón de patas blancas en el sur y el sudoeste de Estados Unidos; estos virus provocan el síndrome pulmonar por hantavirus (v. cap. 270). Se supone que la transmisión entre roedores y de roedor a humano se produce por vía respiratoria.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La fiebre hemorrágica dengue (v. cap. 266) y la fiebre amarilla (v. cap. 267) son causas más frecuentes de enfermedades similares en los niños de áreas endémicas.

**Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.** El período de incubación es de 3-12 días, y da paso a una fase febril durante 5-12 días, y a una convalecencia prolongada. La enfermedad comienza de forma brusca, con fiebre, cefalea intensa, mialgias, dolor abdominal, anorexia, náuseas y vómitos. Después de 1-2 días, la fiebre puede ceder, hasta que el pa-

te muestra enrojecimiento de la cara o del tronco e inyección conjuntival. A continuación se desarrolla un segundo periodo febril, durante 2-6 días, con enantema hemorrágico en el paladar plano y un exantema petequeal fino en el tórax y el abdomen. Con menos frecuencia existen grandes áreas de púrpura, y hemorragias en las encías, la nariz, el intestino, los pulmones o el útero. La hematuria y la proteinuria son relativamente infrecuentes. Durante la fase hemorrágica suele producirse taquicardia, con disminución de los tonos cardíacos y en ocasiones hipotensión. Suele haber hepatomegalia pero no hay ictericia. En los casos prolongados, pueden presentarse signos en el sistema nervioso central, como delirio, somnolencia y disminución progresiva del nivel de conciencia. En las fases iniciales se observan leucopenia con linfocitosis relativa, trombocitopenia progresiva y anemia cada vez más intensa. En la convalecencia puede existir hipoacusia y pérdida de memoria. La mortalidad es del 2-50%.

**Enfermedad del bosque de Kyasanur y fiebre hemorrágica de Omsk.** Después de un periodo de incubación de 3-8 días, ambas enfermedades comienzan de forma brusca con fiebre y cefalea. La del bosque de Kyasanur se caracteriza por mialgias intensas, postración y afectación bronquiolar; muchas veces se presenta sin hemorragia, pero en ocasiones ésta puede localizarse en el tracto gastrointestinal y ser intensa. En la fiebre hemorrágica de Omsk se producen epistaxis moderada, hematemesis y un enantema hemorrágico, pero sin hemorragias profusas; la bronconeumonía es frecuente. En ambas afecciones se encuentran leucopenia y trombocitopenia graves, dilatación vascular, aumento de la permeabilidad vascular, hemorragias digestivas y también petequiales subserosas e intersticiales. La enfermedad del bosque de Kyasanur se puede complicar con degeneración aguda de los riñones renales y daño hepático focal. En muchos pacientes se origina un cuadro febril recurrente, tras un período afebril de 7-15 días. Esta segunda fase adopta la forma de una meningoencefalitis.

**Fiebre del valle del Rift.** La mayoría de las infecciones ha aparecido en adultos con una enfermedad similar a la fiebre dengue (v. cap. 266). El comienzo es agudo, con fiebre, cefalea, postración, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos, conjuntivitis y linfadenopatías. La fiebre dura 3-6 días y a menudo es bifásica. La convalecencia suele ser prolongada. En la epidemia de 1977-1978, muchos pacientes fallecieron después de mostrar signos como púrpura, epistaxis, hematemesis y melena. Esta enfermedad afecta a la úvea y a la capa coriorretiniana posterior, tras lo que se produce cicatrización macular, oclusión vascular y atrofia óptica, con el resultado final de pérdida visual permanente en una alta proporción de pacientes que tienen la forma leve o grave de la enfermedad. En la autopsia se encuentra degeneración eosinófila extensa de las células parenquimatosas del hígado.

**Fiebres hemorrágicas argentina, venezolana y boliviana, y fiebre de Lassa.** El periodo de incubación suele oscilar entre 7 y 14 días; la enfermedad aguda dura 2-4 semanas. El cuadro clínico varía desde la fiebre indiferenciada hasta la enfermedad grave característica. La fiebre de Lassa suele ser clínicamente grave en personas de raza blanca. El comienzo a menudo es gradual, con fiebre progresiva, cefalea, mialgias difusas y anorexia (tabla 268-2). Durante la primera semana, entre los signos se encuentran con frecuencia dolor de garganta, disfagia, tos, úlceras orofaríngeas, náuseas, vómitos, diarrea y dolor torácico y abdominal. El

dolor pleurítico puede persistir 2-3 semanas. En las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana, y con menos frecuencia en la fiebre de Lassa, aparece un enantema petequeal en el paladar blando, 3-5 días después del comienzo, y más o menos al mismo tiempo en el tronco. La prueba del torniquete puede ser positiva. El curso clínico de la fiebre hemorrágica venezolana no ha sido bien descrito.

En el 35-50% de todos los pacientes, estas afecciones pueden agravarse con fiebre alta persistente, toxicidad progresiva, hinchazón de la cara o el cuello, hematuria microscópica y hemorragias francas en el estómago, el intestino, la nariz, las encías y el útero. El síndrome de shock hipovolémico se acompaña de derrame pleural e insuficiencia renal. Se puede producir dificultad respiratoria por obstrucción de la vía respiratoria, derrame pleural o insuficiencia cardíaca congestiva. Un total del 10-20% de los pacientes experimenta una afectación neurológica tardía, caracterizada por un temblor intencional de la lengua y anomalías asociadas del habla. En los casos graves, pueden presentarse temblor intencional de las extremidades, convulsiones y delirio. El líquido cefalorraquídeo es normal. En la fiebre de Lassa se observa hipoacusia neural al principio de la convalecencia en el 25% de los casos. En la convalecencia prolongada se produce alopecia, y en las fiebres hemorrágicas argentina y boliviana se aprecian signos de labilidad del sistema nervioso autónomo, como hipotensión postural, enrojecimiento o blanqueamiento espontáneo de la piel y diaforesis intermitente.

Los estudios de laboratorio revelan leucopenia marcada, trombocitopenia leve o moderada, proteinuria y, en la fiebre hemorrágica argentina, anomalías moderadas de la coagulación sanguínea, disminución del fibrinógeno, aumento de los productos de degradación del mismo y elevación de las transaminasas séricas. Desde el punto de vista anatómopatológico existen necrosis eosinófila focal, a menudo extensa, del parénquima hepático, neumonitis intersticial focal, necrosis focal de los túbulos distales y colectores, y sustitución parcial de los folículos espímeos por material eosinófilo amorfo. La hemorragia se suele producir por diapedesis, con escasa reacción inflamatoria. La mortalidad es del 10-40%.

**Enfermedad de Marburg y fiebre hemorrágica de Ébola.** Después de un periodo de incubación de 4-7 días, la enfermedad comienza bruscamente, con cefalea frontal intensa, malestar general, somnolencia, mialgia lumbar, vómitos, náuseas y diarrea. Una erupción maculopapular comienza 5-7 días más tarde en el tronco y la parte superior de los brazos. El exantema se convierte en generalizado, con frecuencia hemorrágico, y se exfolia durante la convalecencia. Viene acompañado de enantema rojo oscuro en el paladar duro, conjuntivitis y edema del escroto o los labios mayores. El agravamiento de la enfermedad se acompaña de hemorragia digestiva. En la fase tardía pueden aparecer depresión, con llanto fácil, e hiperalgia marcada a los estímulos táctiles. En los casos mortales se producen hipotensión, inquietud, confusión y coma. Durante la convalecencia se pueden observar alopecia y parestesias en la espalda y en el resto del tronco. Existe una leucopenia marcada con necrosis de granulocitos. La coagulación intravascular diseminada y la trombocitopenia aparecen en todos los pacientes y se correlacionan con la gravedad de la afección; se dan anomalías moderadas de las proteínas de la coagulación, con aumento de las concentraciones séricas de transaminasas y amilasa. La mortalidad de la enfermedad de Marburg es del 25-85%, y la de la fiebre hemorrágica de Ébola, del 50-90%. La presencia de una carga viral alta en las muestras sanguíneas obtenidas en la fase aguda implican un mal pronóstico.

**Fiebre hemorrágica con síndrome renal.** En la mayoría de los casos, la FHSR se caracteriza por fiebre, petequias, fenómenos hemorrágicos leves y proteinuria también leve, que preceden a una recuperación relativamente fácil. En el 20% de los casos identificados, la enfermedad puede progresar en cuatro fases bastante diferenciadas. La fase febril empieza con fiebre, malestar general y enrojecimiento de la cara y el tronco. Dura 3-8 días y termina con trombocitopenia, petequias y proteinuria. La fase de hipotensión dura 1-3 días y es posterior a la defervescencia. La pérdida de líquido del compartimento intravascular puede causar una hemoconcentración marcada, y aumentan la proteinuria y las equimosis. La fase oligúrica, que suele durar 3-5 días, se caracteriza por oliguria con una orina rica en proteínas, un aumento progresivo de la retención de nitrógeno, náuseas, vómitos y deshidratación. Son comunes la confusión, la inquietud exUema y la hipertensión. La fase diurética, que puede durar días o semanas, suele marcar el inicio de la mejoría clínica. Los riñones muestran

TABLA 268-2. Estadios clínicos de la fiebre de Lassa

| ESTADIO                | SÍNTOMAS  |
|------------------------|---|
| 1 (días 1-3)           | Debilidad y malestar general. Fiebre elevada, <39 °C, constante con picos de 40-41 °C   |
| 2 (días 4-7)           | Dolor de garganta (con placas exudativas blancas) muy frecuente, cefalea, dolor de espalda, torácico, del costado o abdominal, conjuntivitis, náuseas y vómitos, diarrea, tos productiva, proteinuria, hipotensión arterial (sistólica <100 mmHg), anemia |
| 3 (después de 7 días)  | Edema facial, convulsiones, hemorragias mucosas (boca, nariz, ojos), hemorragias internas, confusión o desorientación   |
| 4 (después de 14 días) | Coma y fallecimiento  |

De Richmond JK, Baglioni DJ: Lassa fever: Epidemiology, clinical features, and social consequences. *Br Med J* 2003; 327:1271-1275.



poca capacidad de concentración, y la pérdida rápida de líquido puede conducir a una deshidratación grave y shock. La pérdida de potasio y sodio puede ser intensa. Los casos mortales cursan con abundante edema retroperitoneal rico en proteínas, y con necrosis hemorrágica marcada de la médula renal. La mortalidad es del 5-10%.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico depende de un alto índice de sospecha en las áreas endémicas. En las no endémicas, el antecedente de un viaje reciente, la exposición en el laboratorio o el contacto con un caso previo deben hacer pensar en una fiebre hemorrágica vírica.

En todas estas fiebres, el virus circula en la sangre, al menos de forma transitoria, durante la fase febril precoz. Los togavirus y bunyavirus se pueden recuperar del suero tomado durante la fase aguda, después de la inoculación en cultivo de tejido o en mosquitos vivos. Los virus de las fiebres hemorrágicas argentina, boliviana y venezolana se pueden aislar en muestras de sangre de la fase aguda o de lavados faríngeos, mediante inoculación intracerebral en cobayas, hámsters lactantes o ratones lactantes. El virus Lassa se puede recuperar en la sangre de la fase aguda o los lavados faríngeos, por inoculación en cultivos de tejido. Para la enfermedad de Marburg y la fiebre hemorrágica de Ébola, los lavados faríngeos, la sangre y la orina de la fase aguda se pueden inocular en cultivo de tejido, cobayas o monos. Los virus se identifican con facilidad mediante microscopía electrónica, y muestran una estructura filamentosa que los diferencia del resto de los agentes conocidos. Durante la convalecencia aparecen anticuerpos específicos fijadores del complemento e inmunofluorescentes. El virus de la FHSR se recupera a partir del suero o de la orina de la fase aguda, por inoculación en cultivo de tejido. Se está empezando a disponer de varias pruebas de anticuerpos que utilizan subunidades víricas. El diagnóstico serológico se basa en la demostración de seroconversión, o en un aumento de cuatro veces o mayor del título de anticuerpos IgG, entre los sueros de la fase aguda y de la convalecencia, lomados con un intervalo de 3-4 semanas. El ARN vírico también se puede detectar en la sangre o en los tejidos, con el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa.

La manipulación de la sangre y de otras muestras biológicas es peligrosa y debe realizarla el personal especialmente entrenado. La sangre y las muestras de autopsia se deben colocar en contenedores metálicos herméticamente sellados, envueltos en material absorbente dentro de una bolsa de plástico sellada, y transportados en hielo seco a laboratorios con instalaciones de seguridad nivel 4 para biocontención. Incluso las pruebas hematológicas y bioquímicas rutinarias se deben realizar con gran precaución.

**Diagnóstico diferencial.** Los casos leves de fiebre hemorrágica se pueden confundir con casi cualquier infección bacteriana o vírica sistémica autolimitada. Los casos más graves pueden sugerir que se trata de fiebre tifoidea, tífus epidémico, murino o de los matorrales, leptospirosis, o una de las fiebres maculosas rickettsiósicas, para las que se dispone de fármacos eficaces. Muchas de estas infecciones se pueden adquirir en zonas geográficas o ecológicas endémicas para una fiebre hemorrágica vírica.

**TRATAMIENTO.** La ribavirina intravenosa es eficaz para reducir la mortalidad de la fiebre de Lassa y la FHSR. Se puede solicitar más información y consejos sobre el tratamiento, las medidas de control, el diagnóstico y la recogida de muestras biopeligrosas a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, National Center for Infectious Diseases, Special Pathogens Branch, Atlanta, Georgia 30333 (404-639-1115).

El tratamiento de estas enfermedades, sobre todo la FHSR, se basa en combatir la deshidratación, la hemoconcentración, la insuficiencia renal y las pérdidas de proteínas, electrolitos y sangre. Se desconoce la contribución de la coagulopatía intravascular diseminada en las manifestaciones hemorrágicas, y el control de la hemorragia se debe individualizar. Muchas veces se administran transfusiones de sangre fresca y plaquetas. Se han comunicado buenos resultados en algunos pacientes tras la administración de concentrados de factores de la coagulación. No se ha demostrado la eficacia de los corticoides, el ácido E-aminocaproico, las aminas presoras o los bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos. Los sedantes se deben seleccionar teniendo en cuenta la posibilidad de producir daño renal o hepático. El tratamiento satisfactorio de la FHSR puede requerir diálisis renal.

**PREVENCIÓN.** La vacuna de virus vivos atenuados (Candid-I) para la fiebre hemorrágica argentina es altamente eficaz. Se ha notificado que una forma de vacuna inactivada de encéfalo murino es eficaz para prevenir la fiebre hemorrágica de Omsk. Las vacunas inactivadas contra la fiebre del valle del Rift se usan mucho para la protección de los animales domésticos y los trabajadores de laboratorio. Otra vacuna inactivada contra la FHSR está autorizada en Corea, y en China se hace una amplia utilización de las vacunas de virus muertos y vivos atenuados. Una vacuna de glucoproteína en vector vaccinia proporciona protección contra la fiebre de Lassa en los monos. Las vacunas de glucoproteína de envoltura de virus Ébola-replicón EEV y de glucoproteína de virus Ébola-ADN de adenovirus han protegido a animales de experimentación. Una vacuna recombinante del virus de la estomatitis vesiculosa que contiene glucoproteínas de superficie de los virus Ébola y Marburg es eficaz para prevenir ambas fiebres hemorrágicas.

La prevención de las infecciones transmitidas por mosquitos y por garrapatas consiste en el uso de repelentes y de ropas ajustadas que cubran totalmente las extremidades, y el examen cuidadoso de la piel después de la exposición, con eliminación de cualquier vector que se encuentre. Las enfermedades transmitidas desde un entorno infectado por roedores se pueden prevenir con métodos de control de dichos roedores; la eliminación de los desperdicios y de los sitios de crianza es particularmente eficaz en áreas urbanas y suburbanas.

La fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, la fiebre de Lassa, la enfermedad de Marburg y la fiebre hemorrágica de Ébola pueden transmitirse en contextos hospitalarios. Los pacientes deben permanecer aislados hasta que estén libres de virus, o durante tres semanas después de la enfermedad. Se debe desinfectar la orina, los esputos, la sangre, las prendas y la ropa de cama del paciente. Hay que usar jeringuillas y agujas desechables y la aplicación rápida y estricta de protecciones de barrera puede salvar vidas. La tasa de mortalidad entre los trabajadores médicos que contraen estas enfermedades es del 50%. Algunas infecciones por virus Ébola totalmente asintomáticas conducen a una producción intensa de anticuerpos.

- Al-Hazmi A, Al-Rajhi AA, Abboud KG, et al: Ocular complications of Rift Valley fever outbreak in Saudi Arabia. *Ophthalmology* 2005;112:313-318.
- Becker S: Good news for Marburg virus workers. *Lancet* 2006;367:1373-1374.
- Centers for Disease Control and Prevention: Update: Management of patients with suspected viral hemorrhagic fever. *MMWR* 1995;44:475-479.
- Centers for Disease Control and Prevention: Update: Outbreak of Rift Valley fever—Saudi Arabia, August–November 2000. *MMWR* 2000;49:982-985.
- Fisher-Hoch SP, Platt GS, Neild GLI, et al: Pathophysiology of shock and hemorrhage in a fulminating viral infection (Ebola). *J Infect Dis* 1985;152:887-894.
- Geisbert TW, Hensley LE, Jahrling PB, et al: Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor VIIa tissue factor: A study in rhesus monkeys. *Lancet* 2003;362:1953-1958.
- Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al: Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991;164:1119-1127.
- Isaacson M: Viral hemorrhagic fever hazards for travelers in Africa. *Clin Infect Dis* 2001;33:1707-1712.
- Jones SM, Feldmann H, Strober U, et al: Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. *Nat Med* 2005;11:786-790.
- Leroy FZV, Baize S, Volchkov VE, et al: Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response. *Lancet* 2000;355:2210-2215.
- Leroy EM, Teller P, Kumulungui B, et al: A serological survey of Ebola virus infection in central African nonhuman primates. *J Infect Dis* 2004;190:1895-1899.
- McCormick JB, King IJ, Webb PA, et al: Lassa fever: Effective therapy with ribavirin. *N Engl J Med* 1986;314:20-26.
- McCormick JB, King IJ, Webb PA, et al: A case-control study of the clinical diagnosis and course of Lassa fever. *J Infect Dis* 1987;155:445-455.
- Peters CJ: Alarburg and Ebola—Arming ourselves against the deadly filoviruses. *N Engl J Med* 2005;352:2571-2574.
- Pushko P, Bray M, Ludwig GV, et al: Recombinant RNA replicons derived from attenuated Venezuelan equine encephalitis virus protect guinea pigs and mice from Ebola hemorrhagic fever virus. *Vaccine* 2000;18:142-153.
- Richmond JK, Baglioni DJ: Lassa fever: Epidemiology, clinical features, and social consequences. *Br Med J* 2003;327:1271-1275.

Sanchez A, Lukwiya M, Bausch D, et al: Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: Cellular responses, virus load, and nitric oxide levels. / *Virol* 2004; 78:10370-10377.

Smego RA Jr, Sarwari AR, Siddiqui AR: Crimean-Congo hemorrhagic fever: Prevention and control limitations in a resource-poor country. *Clin Infect Dis* 2004;38:1731-1735.

Sullivan NJ, Sanchez A, Rollin PE, et al: Development of a preventive vaccine for Ebola virus infection in primates. *Nature* 2000;408:605-609.

Towner JS, Rollin PD, Bausch DG, et al: Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol* 2004;78: 4330-4341.

## Capítulo 269 ■ Virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) Hal B. Jenson

La infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) en personas inmunocompetentes es asintomática o produce una enfermedad leve y autolimitada. También puede ocasionar meningitis aséptica, infección fetal con anomalías fetales o aborto e infecciones graves e incluso mortales en personas inmunodeprimidas.

**ETIOLOGÍA.** El VCML es un miembro de la familia Arenaviridae, formada por virus con ARN monocatenario de sentido negativo. Estos virus dotados de envoltura son redondos, ovales o pleomorfos, con un diámetro epie oscila entre los 50 y los 300 nm, con valores medios de 100-130 nm.

El ratón doméstico salvaje, *Mus rattus*, es el reservorio primario. Un estudio encontró una prevalencia del 9% entre los ratones. El virus establece una infección persistente intraútero a partir de la viremia materna, que aparece en ratones con infección crónica. Sus descendientes infectados no desarrollan una respuesta inmunitaria eficaz, y excretan virus a lo largo de toda la vida, con la saliva, las secreciones nasales, el semen, la leche, la orina y las heces. Los hámsters y las cobayas que se mantienen como mascotas no son reservorios naturales, pero pueden infectarse si tienen contacto con ratones domésticos salvajes, y pueden excretar el virus durante hasta 8 meses sin mostrar signos de enfermedad.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Este virus se ha hallado en regiones templadas de Europa y América. La epidemiología de la infección de los roedores es altamente focal. Los casos humanos son esporádicos y resultan menos comunes durante el verano. Se han descrito brotes epidémicos después del contacto con hámsters infectados. Una revisión serológica mostró que hasta el 5% de los adultos estadounidenses presentaba pruebas de infección antigua.

La transmisión desde los roedores hasta los humanos se produce mediante contacto directo con roedores o con alimentos y líquidos contaminados, por gotitas aerosolizadas a partir de secreciones o excreciones de los roedores y pocas veces por mordeduras de éstos. Se han descrito casos agrupados tras la exposición a hámsters mantenidos como mascotas o a roedores de laboratorio, y se han asociado a trasplantes de órganos sólidos. No existen pruebas de infección crónica en los humanos, ni de transmisión entre personas.

**PATOGENIA.** La infección vírica de los roedores es crónica, con una excreción viral a largo plazo, pero por lo general sin signos patológicos claros. La infección aguda se asocia a viremia y fiebre y, en ocasiones, a replicación del VCML en células cerebrales y meníngeas, pero sin lesiones aparentes. Los síntomas se deben a una respuesta inmunopatológica mediada por linfocitos T CD8. Después de la inhalación del virus por parte de las personas, se produce una multiplicación en los pulmones y en los ganglios linfáticos ilíacos, con viremia al cabo de 48 horas. El hígado, el bazo y los ganglios linfáticos son los órganos más afectados, y

muestran hiperplasia linfocítica. Los linones, el corazón, los músculos esqueléticos, los epidídimos y otros órganos pueden mostrar infiltración mononuclear.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La infección humana es asintomática en cerca de un 33% de los casos. Las formas sintomáticas tienen un período de incubación de 5-13 días y puede encontrarse una enfermedad pseudogripal inespecífica que no se reconoce como infección por VCML, o puede caracterizarse por una meningitis o meningoencefalitis linfocítica de gravedad variable. La evolución clásica consiste en una enfermedad bifásica, generalmente con 3-5 días de un cuadro inespecífico consistente en fiebre, malestar general, mialgias, náuseas y vómitos, dolor de garganta, tos, adenopatías y, en ocasiones, un exantema maculopapular. Al cabo de 5-9 días se produce una defervescencia, que da paso a la reaparición de la fiebre y la cefalea. En una pequeña parte de los pacientes aparecen signos de meningitis, a veces sin síntomas prodrómicos. Los síntomas infrecuentes corresponden a meningoencefalitis, mielitis transversa y manifestaciones extraneurales de tipo orquitis, parotiditis, neuritis, artritis, miocarditis y alopecia.

Puede existir edema de papila y la leucopenia y la trombocitopenia son típicas. La presión del líquido cefalorraquídeo está elevada, con un aumento de la concentración de proteínas (50-300 mg/dl) y hasta varios cientos de linfocitos por microlitro. No se producen diátesis hemorrágicas asociadas, como ocurre en las infecciones por otros arenavirus (Junín, Machupo, Guanarito y Lassa) que causan fiebres hemorrágicas (v. cap. 268). La inmunodepresión predispone a los síndromes similares a las fiebres hemorrágicas.

La infección transmitida a partir de un donante de órgano provoca un cuadro grave en el receptor, caracterizado por dolor abdominal, disminución del nivel de conciencia, coagulopatía, hepatitis, disfunción del trasplante, fiebre o leucocitosis. Otras manifestaciones son diarrea, eritema alrededor de la incisión y convulsiones.

**Infección fetal.** La infección por el VCML durante los primeros dos trimestres del embarazo puede provocar una enfermedad grave o defectos del desarrollo en el feto. Se han publicado unos 32 casos de infección congénita por este virus. Sólo la mitad de las madres comunica un cuadro compatible con esta infección durante el embarazo, que suele limitarse a síntomas pseudogripales pero que a veces puede ser un cuadro sugestivo de meningitis aséptica. Sólo el 25% de las madres recuerda algún contacto con roedores.

Los fetos afectados pueden presentar coriorretinitis, encefalomalacia, macrocefalia, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales puntiformes asociadas a retraso psicomotor, ceguera y muerte fetal. La presentación neonatal es similar a la de las infecciones congénitas por citomegalovirus y toxoplasmosis, pero es característico que no haya hepatosplenomegalia, y se debe considerar la posibilidad de la enfermedad cuando haya existido exposición materna a los roedores. Pueden darse otras manifestaciones oftalmológicas como atrofia óptica, microftalmía, vitreítis, leucocoria y cataratas. A diferencia de lo que sucede en la infección congénita por citomegalovirus, no se ha descrito hipoacusia.

El líquido cefalorraquídeo muestra una pleocitosis ligera (<70 leucocitos/jil) y un aumento leve de las proteínas (media de 67 mg/dl; rango de 9-477 mg/dl). La TC y la RM revelan encefalomalacia, agrandamiento ventricular y calcificaciones (en la TC), adyacentes a los ventrículos laterales o en la sustancia blanca periventricular.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico se suele sospechar por las manifestaciones clínicas después de la exposición a los roedores. No se dispone de pruebas diagnósticas autorizadas para la infección por el VCML. Las pruebas serológicas que usan anticuerpos inmunofluorescentes y métodos de análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas pueden confirmar el diagnóstico clínico. El virus también se puede aislar en la sangre y en el líquido cefalorraquídeo durante la primera semana de enfermedad. El análisis mediante reacción en cadena de la polimerasa también se ha utilizado para el diagnóstico.

**TRATAMIENTO.** No existe un tratamiento específico para la infección por el VCML. La ribavirina es activa in vitro contra ese virus y otros arenavirus. Si se están utilizando fármacos inmunosupresores, deberían reducirse. El tratamiento de soporte consiste en el control de la cefalea y la hidratación intravenosa, si se considera necesaria.

**PRONÓSTICO.** La enfermedad suele ser autolimitada y no dejar secuelas. La hidrocefalia, una probable consecuencia de la inflamación aracnoidea y endodermia, es una complicación característica de la infección congénita, y se ha descrito pocas veces en niños mayores y adultos después de la infección por el VCML.

**PREVENCIÓN.** La minimización del contacto directo con los huéspedes roedores, en especial con sus excrementos, es el mejor método de prevención. Esta precaución es fundamental para las mujeres embarazadas, y se debe hacer especial énfasis en ella durante el asesoramiento prenatal. La prevalencia del VCML en los animales de laboratorio y de compañía, sobre todo en los hamsters, es variable y depende de las condiciones de crianza y manipulación. El control sistemático de los roedores para evitar infecciones no se suele practicar y no es obligatorio.

- Biggar RJ, Woodall JP, Walter PI, et al: Lymphocytic choriomeningitis outbreak associated with pet hamsters, fifty-seven cases from New York State. *JAMA* 1975;232:494-500.
- Centers for Disease Control and Prevention: Update: Interim guidance for minimizing risk for human lymphocytic choriomeningitis virus infection associated with pet rodents. *MMWR* 2005;54:799-801.
- Childs J, Glass G, Korch G, et al: Lymphocytic choriomeningitis virus infection and house mouse (*Mus musculus*) distribution in urban Baltimore. *Am J Trop Med* 1992;47:27-34.
- Childs JB, Glass GL, Ksiazek TG, et al: Human-rodent contact and infection with lymphocytic choriomeningitis and Seoul viruses in an inner-city population. *Am J Trop Med Hyg* 1991;44:117-121.
- Lundes G, Barho-Gobel M, Loftier J, et al: Congenital lymphocytic choriomeningitis virus infection: An underdiagnosed disease. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:652-655.
- Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ, et al: Transmission of lymphocytic choriomeningitis virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 2006;34:2235-2249.
- Ivics MB, Barton LL, Khan AS, et al: Lymphocytic choriomeningitis virus: An underdiagnosed cause of congenital chorioretinitis. *Am J Ophthalmol* 2000;130:209-215.
- Wright R, Johnson D, Neumann M, et al: Congenital lymphocytic choriomeningitis virus syndrome. A disease that mimics congenital toxoplasmosis or cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997;100:F.9.

## Capítulo 270 ■ Síndrome pulmonar por hantavirus Scott B. Halstead

El síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) está causado por múltiples hantavirus íntimamente relacionados que se han identificado en el oeste de Estados Unidos y, de forma esporádica, en el este de Estados Unidos, Canadá y varios países de Sudamérica (fig. 270-1). El SPH se caracteriza por un pródromo febril que da paso a la aparición rápida de un edema pulmonar no cardiogénico e hipotensión o shock. Los casos esporádicos en Estados Unidos provocados por virus relacionados pueden presentar afectación renal. En Argentina y Chile, el cuadro a veces consta de hemorragia digestiva. La transmisión nosocomial sólo se ha documentado en esta región geográfica.

**ETIOLOGÍA.** Los hantavirus son un género de la familia Bunyaviridae, formada por virus con envoltura de lípidos y un genoma ARN monocatenario de sentido negativo, compuesto por tres segmentos únicos. Se han identificado varios virus patógenos dentro del género, como el virus Hantaan, que causa la variante más grave de fiebre hemorrágica con síndrome renal (FHSR), presente sobre todo en Asia continental; el virus Dobrava, que produce también una forma muy grave de FHSR, observada principalmente en los Balcanes; el virus Puumala, responsable de una

forma más leve de FHSR, con una alta proporción de infecciones subclínicas, común en el norte de Europa, y el virus Seúl, que provoca una variante moderada del mismo trastorno y se transmite de manera predominante en Asia por ratas urbanas, y en todo el mundo por ratas de laboratorio. No se sabe que el virus Prospect Hill, un hantavirus ampliamente diseminado en los campañoles (ratones de pradera) en Estados Unidos, produzca ninguna enfermedad humana.

El SPH se asocia con el virus Sin Nombre, aislado en Nuevo México en el ratón campestre *Peromyscus maniculatus*. Los múltiples agentes causales de cuadros semejantes al SPH aislados hasta la fecha pertenecen a un solo grupo genético de hantavirus, y se relacionan con roedores de la familia Muridae, subfamilia Sigmodontinae. Estas especies de roedores sólo se encuentran en América, lo que sugiere que el SPH puede ser una enfermedad del continente americano.

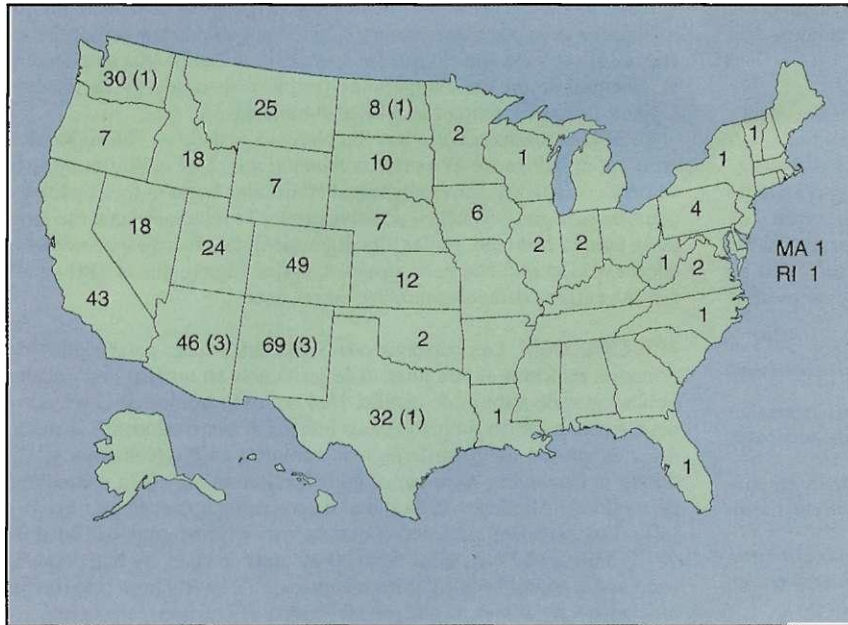
**EPIDEMIOLOGÍA.** Las personas con SPH suelen tener antecedentes de estancias recientes al aire libre, o de residencia en un área con grandes poblaciones de ratones de campo. Han ocurrido grupos de casos entre personas que habían limpiado casas infestadas por roedores. *P. maniculatus* es uno de los mamíferos más comunes en Norteamérica y, allí donde se encuentre, suele ser el miembro dominante de la comunidad de roedores. Alrededor de la mitad de los casos aparece entre mayo y julio. Los pacientes pertenecen casi en exclusiva al grupo de edad de 12-70 años; el 60% de ellos tiene 20-39 años de edad. Se han comunicado casos esporádicos en niños menores de 12 años. Dos tercios de los afectados son varones, lo que probablemente refleja que realizan más actividades al aire libre. No se sabe si la ausencia casi completa de enfermedad en niños pequeños refleja una resistencia innata o simplemente una falta de exposición. Se han obtenido pruebas de transmisión entre humanos en epidemias argentinas.

Los hantavirus no causan una enfermedad sintomática en sus huéspedes reservorios, que permanecen infectados y sin síntomas durante toda la vida. Estos roedores infectados diseminan el virus con la saliva, la orina y las heces durante muchas semanas, aunque se desconocen la duración de este proceso y el período de mayor capacidad de contagio. La presencia de virus infecciosos en la saliva, la sensibilidad de estos animales a la inoculación parenteral de hantavirus, y las observaciones de los roedores infectados en el campo indican que la mordedura es significativa en la transmisión entre estos animales. Los aerosoles infecciosos con saliva o los excrementos de los roedores se han implicado en la transmisión de hantavirus a los humanos. Algunos visitantes de áreas con roedores infectados se han contagiado tras una exposición de tan sólo 5 minutos. Es posible que los hantavirus se diseminen a través de alimentos contaminados y fisuras en la piel o en las mucosas; se ha producido contagio humano por mordeduras de roedores. La transmisión entre personas es muy infrecuente, pero se ha documentado en Argentina.

**PATOGENIA.** El SPH se caracteriza por un edema pulmonar brusco y muy grave, con anoxia e insuficiencia cardíaca aguda. El virus está presente en los capilares pulmonares, lo que sugiere que el edema pulmonar es una consecuencia del ataque de los linfocitos T a los capilares infectados por él. La gravedad de la enfermedad se relaciona directamente con el título de viremia durante la fase aguda,

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El SPH se caracteriza por un pródromo y una fase cardiopulmonar. La duración media desde el comienzo de los síntomas prodrómicos hasta la hospitalización es de 5,4 días, y desde que aparecen los síntomas hasta la muerte es de 8 días (mediana de 7 días, con un rango de 2-16 días). Los síntomas prodrómicos más comunes son la fiebre y las mialgias (100%), la tos y/o la disnea (76%), los síntomas gastrointestinales, como vómitos, diarrea y dolor periumbilical (76%) y cefalea (71%). La fase cardiopulmonar comienza con tos progresiva y disnea. Los signos físicos iniciales más frecuentes son la taquipnea (100%), la taquicardia (94%) y la hipotensión (50%). En los casos más graves se producen edema pulmonar agudo rápidamente progresivo, hipoxia y shock. La permeabilidad vascular pulmonar se complica con shock cardiogénico, asociado a un aumento de la resistencia vascular. La evolución clínica en los pacientes que fallecen se caracteriza por edema pulmonar acompañado de hipotensión marcada, que suele terminar con bradicardia sinusal, disociación electromecánica y taquicardia o fibrila-

Número total de casos confirmados de síndrome pulmonar por hantavirus, según el estado donde se produjo la exposición: Estados Unidos, 1993-2006\*



**Figura 270-1.** Número total de casos confirmados de síndrome pulmonar por hantavirus, según el estado donde se produjo la exposición (Estados Unidos, 1993-2006). (De los Centers for Disease Control and Prevention; Hantavirus pulmonary syndrome: Five states, 2006. *MMWR* 2006;55:627-628.)

\*n = 438 del 10 de mayo de 2006. Los números entre paréntesis indican los casos confirmados durante enero-marzo de 2006 (n = 9).

ción ventricular. La hipotensión puede ser progresiva, incluso con oxigenación adecuada.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico de SPH se debe considerar en un paciente hasta entonces sano, que se presenta con un pródromo febril y dificultad respiratoria aguda. La combinación de trombocitopenia, pródromo febril y exposición al aire libre durante los meses de primavera y verano es muy sugestiva de SPH. El diagnóstico específico de este trastorno se establece por pruebas serológicas que detectan anticuerpos IgM contra los hantavirus. El antígeno de hantavirus se puede detectar en los tejidos mediante inmunohistoquímica y por amplificación de las secuencias de nucleótidos de hantavirus, detectadas por la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa. Se debe consultar con el departamento de sanidad estatal o con los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, para obtener ayuda en el diagnóstico, la investigación epidemiológica y el control epidémico.

**Datos de laboratorio.** Consisten en leucocitosis (mediana, 26.000 células/pl), aumento del hematocrito (como consecuencia de la hemoconcentración), trombocitopenia (mediana, 64.000/il), prolongación de los tiempos de protrombina y de tromboplastina parcial, aumento de las concentraciones séricas de lactate deshidrogenasa, disminución de las proteínas séricas, proteinuria y hematuria microscópica. Los pacientes que fallecen suelen presentar una coagulación intravascular diseminada, con hemorragia franca y, de forma excepcional, leucocitosis.

**Diagnóstico diferencial.** El diagnóstico diferencial debe tener en cuenta el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la peste neumónica, la psitacosis, la neumonía grave por micoplasmas, la gripe, la leptospirosis, el carbunco por inhalación, las infecciones rickettsiósicas, la tularemia pulmonar, las neumonías víricas y bacterianas atípicas, la legionelosis, la meningococcemia y otros síndromes de sepsis. El factor clave para el diagnóstico de SPH es la trombocitopenia.

**TRATAMIENTO.** Los pacientes con infección por hantavirus necesitan un mantenimiento de una oxigenación adecuada, junto con una vigilancia cuidadosa y soporte de la función cardiovascular. La fisiopatología del SPH recuerda a la del síndrome de shock del dengue (v. cap. 266). Se deben administrar fármacos presores o inotrópicos (como la dobutamina), en combinación con una reposición adecuada de volumen para tratar la hipotensión sintomática o el shock, pero sin agravar el edema pulmonar.

Se ha demostrado que la ribavirina intravenosa carece de utilidad en el SPH, aunque puede resultar salvadora si se administra en las fases tempranas de la FHSR.

Se puede solicitar más información y consejos sobre el tratamiento, las medidas de control, el diagnóstico y la recogida de muestras biopeligrosas a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, National Center for Infectious Diseases, Special Pathogens Branch, Atlanta, Georgia 30333 (404-639-1115).

**PRONOSTICO.** En algunas áreas geográficas, la mortalidad oscila alrededor del 50%. Las anomalías graves del hematocrito, el recuento de leucocitos, la lactato dehidrogenasa, el tiempo de tromboplastina parcial y una carga viral elevada predicen la mortalidad con especificidad y sensibilidad altas.

**PREVENCIÓN.** La evitación del contacto con los roedores es la única estrategia preventiva, y es fundamental su control en el hogar y alrededores. Se recomiendan prevenciones de barrera para la atención sanitaria, así como centros y prácticas de bioseguridad de nivel 3 para la manipulación en el laboratorio de sangre, líquidos corporales y tejidos de pacientes o de roedores que pueden tener la enfermedad, puesto que los virus pueden ser aerosolizados.

- Armstrong LR, Bryan RT, Sarisky J, et al: Mild hantaviral disease caused by Sin Nombre virus in a four-year-old-child. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 12:1108-1110.
- Bryan RT, Doyle TJ, Moolenaar RL, et al: Hantavirus pulmonary syndrome in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 1997;8:44-49.
- Centers for Disease Control and Prevention: Hantavirus pulmonary syndrome: United States, 1995 and 1996. *MMWR* 1996;45:291-295.
- Centers for Disease Control and Prevention: Hantavirus pulmonary syndrome: Five states, 2006. *MMWR* 2006;55:627-628.
- Childs JE, Ksiazek TG, Spiropoulou CF, et al: Serologic and genetic identification of *Peromyscus maniculatus* as the primary rodent reservoir for a new hantavirus in the southwestern United States. *J Infect Dis* 1994; 169: 1271-1280.
- Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong LR, et al: Hantavirus pulmonary syndrome: The first 100 U.S. cases. *J Infect Dis* 1996;173:1297-1303.



- Peters CJ, Khan AS: Hantavirus pulmonary syndrome: The new American hemorrhagic fever. *Clin Infect Dis* 2002;34:1224-1231.
- Peters CJ, Simpson GL, Levy H: Spectrum of hantavirus infection: Hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Ann Rev Med* 1999;50:531-545.

## Capítulo 271 ■ Rabia Philip Toltzis

El agente etiológico de la rabia es un virus de ARN monocatenario de sentido negativo, dotado de cubierta y con forma de bala. Perteneció a la familia Rhabdoviridae, género *Lyssavirus*. En la actualidad se conocen 7 genotipos de *Lyssavirus*. El tipo 1 es el virus clásico de la rabia. Este genotipo, que es el único identificado actualmente en el continente americano, se distribuye por todo el mundo e infecta de forma natural a una gran variedad de animales. Los otros 6 genotipos tienen una distribución geográfica más restringida, y los murciélagos constituyen el único reservorio conocido en cinco de ellos. Los 7 *Lyssavirus* se han asociado con un cuadro clínico de rabia en el ser humano, aunque el tipo 1 es el responsable de la inmensa mayoría de los casos. En el genotipo 1 se han definido diversas variantes genéticas, cada una de las cuales es específica de un reservorio animal concreto. Por tanto, el análisis de secuencia genética de los virus aislados en los casos animales permite una identificación empírica del animal origen, incluso, cuando no se conoce el dato de exposición a dicho animal.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La rabia está presente en todos los continentes, excepto en la Antártida. Cada año se producen alrededor de 50.000 casos de rabia en seres humanos en todo el mundo. En teoría, este virus puede infectar a cualquier mamífero, que a continuación puede transmitir la enfermedad al ser humano, pero los verdaderos reservorios que mantienen la presencia del virus de la rabia en la población están limitados a los grandes mamíferos carnívoros y a los murciélagos insectívoros. En todo el mundo, la transmisión de origen canino supone más del 90% de los casos humanos. En África y Asia, otros animales actúan como reservorios destacados, como los chacales, las mangostas y los perros mapache. En las naciones industrializadas, la rabia canina se ha controlado en gran medida mediante la inmunización sistemática de las mascotas. En Estados Unidos, los mapaches son el animal que se infecta con más frecuencia. Antiguamente la rabia de los mapaches se identificaba sobre todo en animales del sudeste de Estados Unidos, pero durante la presidencia de Carter se produjo una diseminación de mapaches con rabia a los estados de la zona media de la costa atlántica, cuando los miembros de la administración importaron estos animales al área de Washington con motivos cinegéticos. Con posterioridad, la rabia de los mapaches se diseminó con rapidez por toda la costa este y por los estados del Medio Oeste, favorecida en parte por la tendencia de los animales infectados a desplazarse en los camiones de la basura. Después de los mapaches, los animales con una mayor tasa de infección por la rabia en Estados Unidos son las mofetas, los murciélagos, los zorros y los coyotes. También hay casos infrecuentes de rabia en el ganado. En ocasiones, la rabia se encuentra en mascotas domésticas de estados Unidos; el número de gatos infectados es mayor al de perros, tal vez porque los gatos suelen merodear sin vigilancia. En especial, la rabia en los pequeños mamíferos, como los ratones, ardillas y conejos, es infrecuente; hasta el momento, no se han documentado casos de contagio de estos animales a seres humanos.

La epidemiología de la rabia humana en América está dominada por la **rabia criptogénica del murciélago**. Se han identificado murciélagos con rabia en todos los estados de Estados Unidos, salvo en Hawái. En una revisión de casos de dicho país se documentó que, de los 32 casos humanos identificados de 1980 a 1996, en la mayor proporción la infección se produjo con una variante de murciélago, y en caso todos los casos de rabia humana asociada a murciélagos no había antecedente de mordedura de dicho animal. Existe una asociación desproporcionada entre estas variantes y dos especies de murciélagos, el de pelo plateado y el pipistrello oriental, que abarcan un área geográfica extensa, pero que pocas veces habitan en las mismas zonas que los seres humanos. Las razones que subyacen a su

asociación con la enfermedad humana en Estados Unidos no se conocen con certeza, pero existen evidencias experimentales de que las variantes encontradas en ambas especies se replican con más facilidad en la piel y el músculo, que son los fenómenos iniciales en la enfermedad humana, en comparación con otras variantes. Además, estos murciélagos tienen unos colmillos pequeños, lo que puede dar lugar a que las mordeduras pasen desapercibidas, por lo que la víctima humana no busca tratamiento.

**TRANSMISIÓN.** El virus de la rabia se encuentra en grandes cantidades en la saliva de los animales infectados y la transmisión se produce casi exclusivamente mediante la inoculación de la saliva infectada a través de una mordedura o arañazo provocado por un mamífero con rabia. Alrededor del 35-50% de las personas mordidas por un animal con infección rábica conocida y que no reciben profilaxis postexposición (PPE) contra la rabia contraen la enfermedad. La tasa de transmisión aumenta si la víctima ha sufrido múltiples mordeduras y si la inoculación se produce en áreas corporales muy inervadas, como la cara y las manos. La infección no se produce tras la exposición de la piel intacta a secreciones infectadas, pero el virus puede entrar en el cuerpo a través de las mucosas intactas. La rabia se ha transmitido por trasplante de córnea, pulmón, hígado y riñón procedentes de pacientes fallecidos de una encefalitis no especificada o que recibieron un diagnóstico erróneo. Los pacientes con encefalitis no especificada ya no son candidatos para trasplante de órganos. Las afirmaciones de que los espeleólogos pueden contraer la rabia después de inhalar las deyecciones de murciélagos cuando exploran cuevas con una alta densidad de población de estos animales se han puesto en entredicho. Aunque es teóricamente posible, una cueva debe albergar millones de murciélagos en un área muy confinada y húmeda para que se den las condiciones necesarias para la transmisión por inhalación.

Se recomienda que los cuidadores de un paciente hospitalizado con rabia utilicen todas las protecciones de barrera al contactar con los pacientes. El virus se inactiva con rapidez en el medio ambiente, y la contaminación de los fómites no es un mecanismo de diseminación. Debido al retraso en el diagnóstico que casi siempre se produce en los casos que acuden a los centros médicos occidentales, la confirmación de la rabia en un paciente con encefalitis casi siempre obliga a aplicar muchos ciclos de PPE entre el personal médico. Sin embargo, hasta el momento no se han descrito casos de transmisión nosocomial a profesionales sanitarios.

**PATOGENIA.** Después de la inoculación, el virus de la rabia se replica con lentitud en el músculo. Es probable que este paso inicial explique el largo período de incubación de la enfermedad. A continuación, el virus penetra en el nervio periférico, para lo que utiliza el receptor nicotínico de la acetilcolina, que también se une a varias neurotoxinas con homología compartidas con la glucoproteína de superficie del virus de la rabia. Es probable que el virus también utilice otros receptores para entrar en los axones. Una vez en el nervio, el virus viaja a lo largo del axón por transporte axonal rápido, saltando de célula en célula a través de las sinapsis hasta que llega al sistema nervioso central, donde se disemina con rapidez a través del encéfalo y la médula espinal. La infección afecta al tronco del encéfalo, lo que explica la disfunción neurovegetativa y la hidrofobia, que está causada, al menos en parte, por los espasmos de los músculos de la vía respiratoria superior cuando el paciente intenta deglutir. El rasgo anatomopatológico característico de la rabia lo constituyen los **cuerpos de Negri**, que están compuestos por nucleocápsides virales agrupadas, que crean unas inclusiones citoplásmicas típicas en la histología convencional. Sin embargo, los cuerpos de Negri pueden faltar en casos documentados de infección por este virus. A pesar de la intensa disfunción neurológica asociada a la rabia, el estudio histopatológico de tejido cerebral infectado muestra escasez de lesiones y de muerte celular neuronal. Algunos datos experimentales sugieren que esta disfunción se debe a la interferencia con los neurotransmisores centrales, más que con la citólisis neuronal.

Después de la infección del sistema nervioso central, el virus viaja en sentido anterógrado a través del sistema nervioso periférico hasta casi todos los órganos inervados. A través de esta vía el virus infecta las glándulas salivales. La infección del corazón provoca disfunción cardíaca y muchas víctimas del virus acaban falleciendo por insuficiencia cardíaca o por una arritmia no controlada.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El período de incubación de la rabia es de 1-3 meses, pero es variable; en algunos casos, los primeros síntomas

aparecen en los 5 primeros días tras la exposición, aunque en ocasiones el período de incubación puede prolongarse más de 6 meses. La rabia tiene dos formas clínicas principales. La **rabia encefalítica o «furiosa»** comienza con síntomas inespecíficos, como fiebre, dolor de garganta, malestar general, cefalea, náuseas, vómitos y debilidad. Estos síntomas se acompañan de parestesias y prurito en el sitio de la mordedura o sus alrededores, con extensión a lo largo de la extremidad afectada. Poco después, el paciente comienza a presentar los síntomas típicos de una encefalitis grave, con agitación, depresión del nivel de conciencia y convulsiones ocasionales. De forma característica, los pacientes con encefalitis por rabia alternan al principio períodos de lucidez intermitente con otros de encefalopatía profunda, pero la enfermedad acaba por progresar al coma. Los signos cardinales de la rabia (la hidrofobia y la aerofobia) se manifiestan por agitación y miedo que aparecen al intentar beber y al abanicar aire en la cara, lo que a su vez produce asfixia y aspiración debido a espasmos laríngeos del cuello y de la pared torácica. El trastorno es inexorablemente progresivo y el fallecimiento ocurre casi siempre antes de 2-3 semanas del inicio.

Una segunda forma, denominada **rabia paralítica o «muda»**, se observa con mucha menos frecuencia y se caracteriza sobre todo por debilidad motora ascendente que afecta tanto a las extremidades como a los nervios craneales. La mayoría de los pacientes con esta forma de rabia también tiene algún componente de encefalopatía.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El diagnóstico diferencial de la encefalitis por rabia debe tener en cuenta todas las formas de infecciones cerebrales graves. El diagnóstico suele retrasarse en los países occidentales, debido a su infrecuencia y a la poca familiaridad del personal médico con la infección. Estas consideraciones subrayan la necesidad de investigar los antecedentes de contacto con un animal perteneciente a 1 de los reservorios conocidos para la rabia, o de establecer si ha habido viajes a regiones endémicas para la rabia. La rabia muda se confunde sobre todo con el síndrome de Guillain-Barré, aunque a diferencia de la rabia, éste suele afectar a los nervios periféricos sensitivos así como a los motores y siempre se asocia con un nivel de conciencia normal.

**DIAGNÓSTICO.** Se dispone de varias pruebas para confirmar un caso de rabia sospechado desde el punto de vista clínico, como la detección de anticuerpos anti-rabia, aislamiento del virus y detección de proteínas o ARN del virus. Los anticuerpos específicos anti-rabia pueden detectarse en el suero o en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Los anticuerpos séricos sólo aparecen después del inicio de los síntomas, lo que indica que el virus en incubación está protegido de la presentación inmunitaria. Estos anticuerpos aparecen en el suero de pacientes que han recibido un ciclo incompleto de vacuna contra la rabia, lo que impide interpretarlos de forma coherente en este contexto. La presencia de anticuerpos en el LCR refleja una respuesta humoral local en el sistema nervioso central y se considera diagnóstica de rabia, con independencia del estado de inmunización. El virus de la rabia puede aislarse para su cultivo a partir de la saliva o de material de biopsia cerebral. El virus puede crecer tanto en cultivo celular como tras la inoculación en animales, pero la identificación de la rabia por estos métodos requiere mucho tiempo. El antígeno de la rabia se detecta mediante fluorescencia de material de biopsia cerebral o de tejido periférico infectado. Lo más frecuente es que esta prueba se aplique a una preparación por contacto de tejido corneal o a una biopsia cutánea en la línea nugal de implantación del pelo, dos zonas que están muy innervadas. El virus de la rabia se ha detectado en la saliva y el encéfalo mediante la reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa inversa. Los primeros datos sugieren que esta última prueba es el análisis más sensible para el diagnóstico de la rabia, pero aún se tiene poca experiencia. Todas las pruebas enumeradas pueden ofrecer resultados falsos negativos bastante después del inicio de los síntomas, lo que hace recomendable que el diagnóstico se realice con más de una modalidad.

**TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.** La rabia es mortal en casi todos los casos. Se han descrito 6 pacientes que sobrevivieron a la infección por este virus y de ellos, sólo 2 tuvieron una evolución neurológica satisfactoria. Cinco habían recibido parte de la pauta recomendada de PPE. Aunque algunos tratamientos antivirales, como la ribavirina y el interferón- $\alpha$ , se han probado en la rabia, ninguno ha ofrecido efectos beneficiosos cons-

tantes. Ni la inmunoglobulina antirrábica (IGAR) ni la vacuna alteran la evolución de la enfermedad una vez que aparecen los síntomas. Dado el pronóstico tan sombrío, el enfoque de los pacientes infectados por la rabia se centra en determinar el diagnóstico para asegurar que no se producen contagios intrahospitalarios y para permitir un pronóstico preciso para la familia y un tratamiento sintomático adecuado para el paciente.

La supervivencia de una adolescente estadounidense que contrajo la rabia de un murciélago y que no recibió PPE es la primera notificación de este tipo, publicada en 2005. La joven recibió tratamiento con ribavirina y amantadina mientras se le indujo un coma farmacológico con múltiples medicaciones, entre ellas ketamina, un antagonista del receptor de A'-metil-D-aspartato, que es un supuesto receptor del virus de la rabia. El tratamiento se continuó hasta que aparecieron anticuerpos en el LCR. Esta paciente sobrevivió con mínimas secuelas.

**PREVENCIÓN.** La prevención primaria de la infección por rabia supone evitar el contacto con animales potencialmente rabiosos, y la vacunación de todos los animales domésticos. Se debe poner interés especial en instruir a los niños para que eviten a los animales salvajes, vagabundos o que muestran un comportamiento inusual.

**CUIDADO DE LOS RESERVORIOS ANIMALES.** La introducción de la inmunización sistemática antirrábica de las mascotas domésticas en Estados Unidos y Europa a mediados del siglo XX eliminó casi por completo la infección en perros, que antes de esa época eran el principal vector de transmisión de la rabia al ser humano en los países desarrollados y en los no industrializados. Desde la década de 1990, los esfuerzos en Europa y Estados Unidos se han dirigido a la inmunización de los reservorios salvajes de la rabia. Estos programas han empleado cebos impregnados con la vacuna atenuada de la rabia o glucoproteínas de superficie recombinantes de la rabia insertadas en vacinia, que se han distribuido por el aire o desde camiones en las áreas habitadas por los animales con rabia. En Europa, donde se han identificado grandes reservorios de rabia en zorros, se han dejado cebos en valles montañosos que actúan como cuellos de botella para la migración natural. En Estados Unidos, los esfuerzos se han dirigido hacia la inmunización de los mapaches que, por desgracia, no presentan un confinamiento geográfico tan marcado. Los contactos humanos con cebos impregnados con la vacuna han sido infrecuentes. Los acontecimientos adversos debidos a dicho contacto han sido escasos, pero el vector vacinia supone una amenaza para la misma población de riesgo para la propia vacinia, como las mujeres embarazadas, las personas inmunodeprimidas y los pacientes que tienen enfermedades dermatológicas crónicas. Por desgracia, los murciélagos con rabia presentan una gran dispersión y han eludido las estrategias de inmunización, por lo que este reservorio sigue sin controlarse.

**PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN.** La relevancia de la rabia en la mayoría de los centros pediátricos que evalúan una exposición animal exige la aplicación de PPE. La PPE antirrábica es muy eficaz. En realidad, no se ha documentado ningún caso de rabia en personas que hayan recibido la pauta completa recomendada de PPE.

Se han diseñado algoritmos para ayudar a los médicos a decidir cuándo debe iniciarse la PPE antirrábica (fig. 271 -1). La decisión de continuar depende en última instancia de la epidemiología local de la rabia animal, determinada por los programas de vigilancia activa, información que puede obtenerse de los departamentos sanitarios estatales y locales (tabla 271 -1). Por lo general, los murciélagos, los mapaches, las mofetas, los coyotes y los zorros deberían considerarse infectados por la rabia hasta que se demuestre lo contrario mediante su eutanasia y análisis del tejido encefálico, mientras que las mordeduras de herbívoros pequeños (ardillas, hámsters, gerbos, ardillas listadas, ratas, ratones y conejos) pueden descartarse. La respuesta a las mordeduras de mascotas, sobre todo de perros, gatos y hurones, depende de las estadísticas de vigilancia locales y de si el animal está disponible para su observación. Por lo general, los médicos han intentado diferenciar si un ataque por un animal potencialmente rabioso fue provocado o no provocado, para decidir si se precisa la PPE, pero con frecuencia esta distinción no es posible.

La estrategia frente a la exposición a murciélagos que no implique mordeduras es controvertida. En respuesta a la observación de que la mayoría de los casos recientes de rabia en Estados Unidos han sido causados por variantes de murciélagos y que la mayor parte de estos pa-

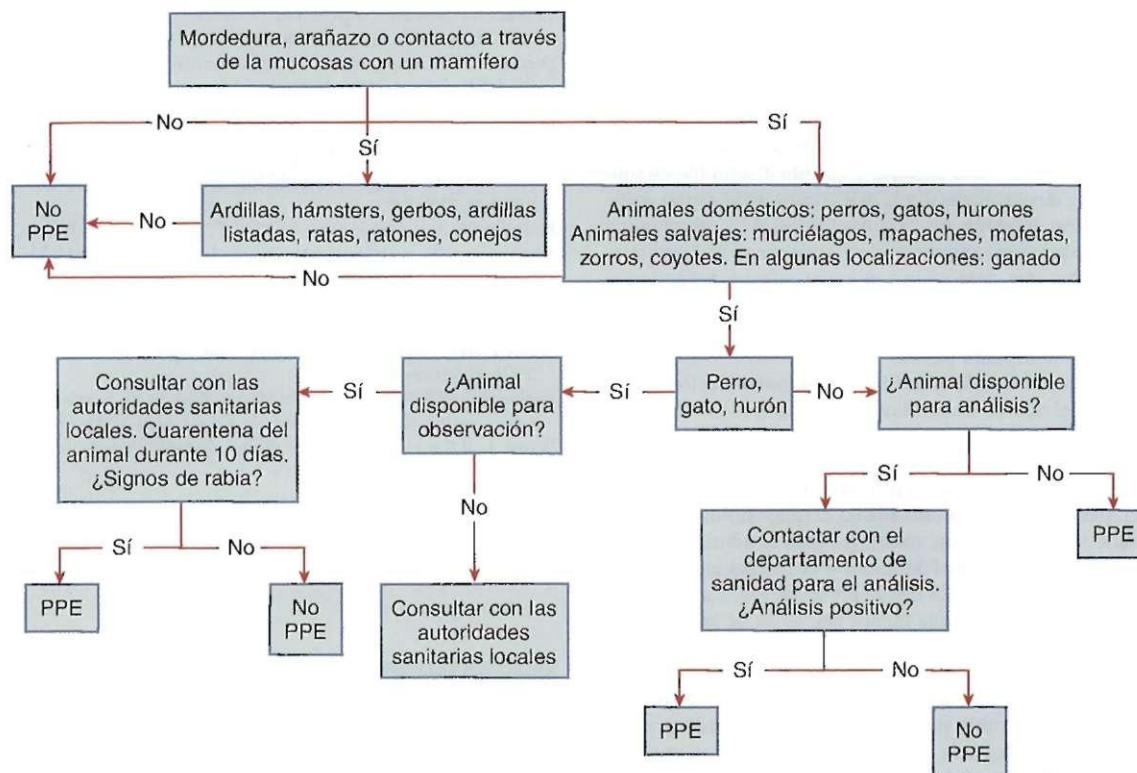


Figura 271-1. Algoritmo para evaluar a un niño con vistas a la aplicación de profilaxis postexposición. Este algoritmo o cualquier otro debe usarse de forma conjunta con la información epidemiológica referente a la incidencia de rabia animal en cualquier zona concreta.

ciénles no tenían antecedentes de mordedura por el animal, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades han recomendado que se considere la PPE antirrábica tras cualquier exposición a murciélagos sin mordedura (p. ej., cuando un murciélago está en la misma habitación) en

**TABLA 271-1.** Guía de profilaxis postexposición de la rabia

| TIPO DE ANIMAL  | EVALUACIÓN Y CONDUCTA DEL ANIMAL   | RECOMENDACIONES DE PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN  |
|---|--|---|
| Perros, gatos y hurones   | Sano y disponible para observarlo durante 10 días<br>Rabioso o sospechoso de tener rabia <sup>a</sup><br>Desconocido (escapó)<br>Consultar con los responsables de salud pública para obtener consejos | Profilaxis sólo si el animal desarrolla signos de rabia*<br>Inmunización e IGAR inmediatas  |
| Murciélagos, mofetas, mapaches, zorros y la mayoría de los demás carnívoros; marmotas | Debe considerarse rabioso a menos que se sepa que la zona geográfica está libre de rabia o hasta que las pruebas de laboratorio demuestren que el animal es negativo para la infección <sup>b</sup>    | Inmunización e IGAR inmediatas  |
| Sanado, roedores y lagomorfos (conejos, liebres y pikas)                              | Debe considerarse de forma individual  | Consultar con los responsables de salud pública para obtener consejos. Las mordeduras de ardillas, hámsters, cobayas, gerbos, ardillas listadas, ratas, ratones y otros roedores, conejos, liebres y pikas casi nunca requieren tratamiento antirrábico |

<sup>a</sup> Durante el período de 10 días de observación, al primer signo de rabia en el perro, gato o hurón causante de la mordedura debe iniciarse el tratamiento de la persona expuesta con IGAR (humana) y la vacuna. El animal debería sacrificarse de inmediato y analizarse.

<sup>b</sup> El animal debería sacrificarse y analizarse lo antes posible. No se recomienda mantener la observación. La inmunización se interrumpe si la prueba de inmunofluorescencia en el animal es negativa, IGAR. Inmunoglobulina antirrábica.

De la American Academy of Pediatrics: *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 71.<sup>a</sup> ed. Bk. Grave Village, Illinois, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 555.

las personas que no puedan referir con precisión una mordedura, asumiendo que no puede recuperarse el animal para su análisis. Entre estas personas se incluyen los niños pequeños, aquellas con discapacidad mental y las que sufren alguna intoxicación. Los biólogos estudiosos de murciélagos, por otra parte, insisten que las mordeduras de estos animales, incluso las de aquellos con colmillos pequeños, duelen lo bastante como para advertirlas. Otros contactos que no sean mordeduras (p. ej., manipulación de una res muerta o entrar en contacto con sangre o deyecciones de animales potencialmente rabiosos) no suelen requerir PPE.

En todos los casos de una exposición documentada, debería intentarse recuperar el animal para someterlo a cuarentena y observarlo, o para analizar el encéfalo después de sacrificarlo. En los perros, gatos y hurones, los síntomas de la rabia siempre aparecen a los pocos días de la diseminación viral, por lo que en estos animales un período de observación de 10 días es suficiente para descartar la posibilidad de la rabia. En la mayoría de los casos, la PPE puede diferirse hasta que se conozcan los resultados de la observación o de la histología encefálica. Si el riesgo de contacto con la rabia es alto, se puede iniciar una serie de vacunación, e interrumpirla si los resultados del animal son negativos.

Ningún período de tiempo entre la exposición y el inicio de los síntomas debería excluir la profilaxis antirrábica. La PPE contra la rabia es más eficaz cuando se aplica enseguida y es probable que pierda su eficacia una vez que el virus penetre en el nervio periférico. Sin embargo, la serie debería iniciarse en las personas asintomáticas lo antes posible, con independencia del período que haya pasado tras la mordedura.

El primer paso en la PPE contra la rabia consiste en la limpieza exhaustiva de la herida. Es probable que baste un lavado con agua y jabón, y su eficacia está contrastada con una amplia experiencia, pero otros desinfectantes utilizados habitualmente, como los preparados yodados, son virucidas y deberían usarse además del jabón cuando se disponga de ellos. Es probable que el aspecto fundamental de este componente es que la herida se limpie con un gran volumen de desinfectante. Los antibióticos y la profilaxis antitetánica (v. cap. 208) deberían aplicarse utilizando los criterios habituales de cuidados de las heridas.

El segundo componente de la PPE antirrábica consiste en la inmunización pasiva con la IGAR. En los países industrializados se emplea la IGAR humana, que se obtiene a partir de personas inmunizadas contra

la rabia. Se administra en una dosis de 20 UI/kg. Se debe infundir la mayor cantidad posible de la dosis alrededor de la herida y el resto se inyecta por vía i.m. en una extremidad alejada de aquella en la que se ha aplicado la vacuna muerta. La IGAR interfiere con la toma de vacunas virales vivas, de forma parecida a otros preparados de inmunoglobulina, al menos durante 4 meses tras recibir la dosis de IGAR. La IGAR humana es cara y los suministros son escasos, y no está disponible en muchas partes del mundo desarrollado. La IGAR equina sirve como sustituta de la preparación humana en algunas áreas. Los preparados modernos de IGAR equina se componen de fragmentos Fab2 purificados y tratados con calor, que se asocian con menos efectos secundarios que los productos previos, compuestos por suero equino en bruto. Por desgracia, una gran proporción de la población mundial no dispone de ningún producto de inmunización pasiva.

El tercer componente de la PPE antirrábica es la inmunización con la vacuna inactivada. En el mundo desarrollado, las vacunas basadas en células han sustituido a las preparaciones previas. En la actualidad, en Estados Unidos se dispone de dos formulaciones: RabAvert (Chiron Behring), que es una vacuna purificada cultivada en células de embrión de pollo, e Imovax Rabies (Aventis Pasteur), cultivada en células diploides humanas. Tanto en niños como en adultos, ambas vacunas se administran por vía i.m. en un volumen de 1 ml en el deltoides o en la cara anterolateral del muslo en los días 0, 3, 7, 14 y 28 tras la presentación. La inyección en el área glútea se ha asociado a una menor respuesta de anticuerpos, por lo que no debería utilizarse. Suele creerse que estas vacunas son eficaces contra todos los genotipos de Lyssavirus, pero la experiencia con exposiciones distintas a la rabia clásica de tipo 1 aún es relativamente pequeña. Las vacunas de la rabia pueden administrarse con seguridad durante el embarazo. En la mayoría de las personas, la vacuna se tolera bien. Es frecuente que aparezca dolor y eritema en el sitio de inyección, y en el 10-20% de los casos se observan adenopatías locales, cefalea y mialgias. En alrededor del 5% de las personas que reciben la vacuna de células diploides humanas se produce una reacción alérgica mediada por inmunocomplejos, con exantema, edema y artralgias, varios días después de una dosis de refuerzo. En los países en vías de desarrollo se han diseñado pautas para inducir una respuesta inmunitaria eficaz con menores cantidades de vacuna. Estas pautas suelen requerir múltiples inyecciones intradérmicas, pero con una dosis total menor a la que se aplica en la pauta estadounidense. Ninguna de estas series está aprobada en la actualidad para su uso en Estados Unidos.

En los países en vías de desarrollo sigue disponiéndose de otras vacunas antirrábicas con virus muertos, como las vacunas cultivadas en embriones de aves y las derivadas de tejido nervioso de animales infectados de forma experimental. Estas últimas preparaciones son especialmente peligrosas, pues son poco inmunogénicas y puede aparecer reactividad cruzada con el tejido nervioso humano, lo que provocaría síntomas neurológicos graves, incluso en ausencia de infección por la rabia.

**PROFILAXIS ANTES DE LA EXPOSICIÓN.** La vacuna antirrábica muerta puede administrarse para prevenir la rabia en personas con alto riesgo de exposición al virus de tipo salvaje, como es el caso del personal de laboratorio que trabaja con el virus de la rabia, los veterinarios y otras personas con probabilidad de exposición a animales rabiosos como parte de su trabajo. La profilaxis preexposición debería considerarse en aquellas personas que vayan a viajar a una región endémica para la rabia, donde exista un riesgo cierto de mordedura o arañazo por parte de un animal infectado por la rabia, sobre todo si es probable que exista escasez de IGAR o de vacuna basada en cultivo celular (v. cap. 173). La pauta de la profilaxis preexposición consta de 3 inyecciones intramusculares los días 0, 7 y 21 o 28. La PPE en pacientes que hayan recibido profilaxis pre-exposición o en quienes hayan recibido una pauta completa de PPE consiste en 2 dosis de vacuna (días 0 y 3) y no se requiere IGAR. La inmunidad obtenida con la profilaxis preexposición desaparece tras varios años y requiere dosis de refuerzo si reaparece la posibilidad de exposición a animales rabiosos.

- Centers for Disease Control and Prevention: Recovery of a patient from clinical rabies—Wisconsin, 2004. *MMWR* 2004;53:1171-1173.
- Dietzschold B, Koprowski H: Rabies transmission from organ transplants in the USA. *Lancet* 2004;364:648-649.
- Lafon M: Bat rabies—The Achilles heel of a viral killer? *Lancet* 2005; 366:876-877.
- Messenger SL, Smith JS, Rupprecht CE: Emerging epidemiology of bat-associated cryptic cases of rabies in humans in the United States. *Clin Infect Dis* 2002;35:738-747.
- Pounder D: Avoiding rabies. *Br Med J* 2005;331:469-470.
- Rupprecht CE, Gibbons RV: Prophylaxis against rabies. *N Engl J Med* 2004;351:2626-2635.
- Solomon T, Marston D, Mallewa M, et al: Paralytic rabies after a two-week holiday in India. *Br Med J* 2005;331:501-504.
- Warrell MJ, Warrell DA: Rabies and other Lyssavirus diseases. *Lancet* 2004;363:959-968.
- Willoughby RE Jr, Tieves KS, Hoffman GM, et al: Survival after treatment of rabies with induction of coma. *N Engl J Med* 2005;352:2508-2514.
- Wyatt J: Rabies—update on a global disease. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 351-352.

## Capítulo 272 ■ Poliomavirus (virus JC y BK) Hal B. Jenson

Los poliomavirus, que junto con los papilomavirus constituyen la familia Papovaviridae, son virus con ADN circular bicatenario, sin envoltura y de tamaño pequeño (45 nm), dotados de un genoma de 5.000 pb. Los dos poliomavirus que infectan a los humanos, el JC y el BK, tienen genomas homólogos en un 75%, pero son antigénicamente distintos. Su nombre deriva de las iniciales de los pacientes en quienes se obtuvieron los primeros aislados virales. Ambos virus muestran tropismo hacia el epitelio renal; el JC infecta también a los oligodendrocitos encefálicos, y es el agente etiológico de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una enfermedad desmielinizante mortal, aunque infrecuente. Varios millones de estadounidenses se expusieron al virus 40 de los simios (SV40), un poliomavirus oncogénico de los macacos asiáticos que comparte una homología del 70% con los poliomavirus humanos, a través de las vacunas de polio inactivadas contaminadas que se administraron entre 1955 y 1963. Estas no dejaron secuelas aparentes ni provocaron un aumento demostrable del riesgo de cáncer. En personas con LMP se han aislado virus indistinguibles desde el punto de vista antigénico del SV40, los virus SV40-LMP, que pueden representar otra cepa de poliomavirus humanos.

Los virus BK y JC pueden inducir tumores en ratones y se han identificado secuencias de poliomavirus en tumores humanos, como osteosarcomas, mesoteliomas y tumores cerebrales (ependimomas, glioblastomas, oligodendrogliomas y otros). No se ha confirmado el papel etiológico de los poliomavirus en la oncogénesis humana.

Los poliomavirus producen una infección diseminada, pero generalmente asintomática. Cerca de la mitad de los niños de Estados Unidos están infectados por el virus BK a los 3-4 años de edad, y por el JC a los 10-14 años, y alrededor del 60-80% de los adultos es seropositivo para uno o ambos virus. Lo más probable es que la transmisión se produzca durante los contactos familiares estrechos. Los poliomavirus se encuentran en los tejidos amigdalinos, que pueden ser la localización primaria de la infección. Se han descrito casos de primoinfección por virus BK en niños con síntomas leves del tracto respiratorio superior, y también con cistitis aguda en 3 niños. La infección persiste toda la vida, y los virus permanecen latentes en el epitelio renal, los oligodendrocitos y las células mononucleares de la sangre periférica. Alrededor del 30-50% de las personas sanas tiene virus BK o JC detectables en el tejido renal obtenido en autopsias. La reactivación y la viruria aparecen con mayor frecuencia al avanzar la edad, y son más comunes en las personas inmunodeprimidas. Existe viruria de BK y



JC, detectada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en el 2,6 y el 13,2%, respectivamente, de las personas menores de 30 años, y en alrededor del 9 y el 50%, respectivamente, de aquéllas con más de 60 años.

Se produce **reactivación** de ambos virus, con viruria asintomática, en el 10-50% de los receptores de trasplantes de médula ósea, y en el 20% de los que reciben un trasplante renal. El efecto citopático directo del virus BK reactivado sobre el uréter donante ha causado ulceración y estenosis ureterales localizadas en algunos de estos pacientes trasplantados. El virus BK también se ha asociado con cistitis hemorrágica prolongada en receptores de trasplantes de médula ósea. La nefropatía por virus BK en pacientes con trasplante renal produce insuficiencia del trasplante alogénico en el 50% y fracaso del mismo en el 1-5%.

El cultivo del virus y la PCR son técnicas usadas para detectar el virus. La elevada seroprevalencia en la población general limita la utilidad de los análisis serológicos. No existen tratamientos específicos de la nefropatía por virus BK en pacientes trasplantados renales. El tratamiento es sintomático, con reducción de la inmunosupresión, de un modo apropiado.

## 272.1 • LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

La LMP es una enfermedad desmielinizante infrecuente del sistema nervioso central, causada por una infección vírica lítica con el virus JC de los oligodendrocitos productores de mielina, lo que causa desmielinización, y por una infección abortiva de los astrocitos. Se produce de forma casi exclusiva en personas inmunodeprimidas. Más de la mitad de los casos ocurre en personas infectadas por el VIH, pero es infrecuente en niños infectados por dicho virus, y se encuentra LMP en más o menos el 5% de los pacientes con SIDA a los que se hace la autopsia.

Su presentación característica consiste en afasia, ataxia, debilidad motora (incluida cuadriparesia), defectos campimétricos visuales (en los casos típicos, una hemianopsia homónima) que pueden llegar a ceguera cortical, y trastornos cognitivos y del habla (demencia profunda, confusión, cambio de personalidad). Los síntomas menos frecuentes comprenden déficit de los nervios craneales, déficit sensitivos y síntomas extrapiramidales. La electroencefalografía puede ser normal o mostrar sólo un enlentecimiento focal. La TC muestra lesiones focales hipodensas de la sustancia blanca, no intensificadas por el contraste, y que no están rodeadas por edema o inflamación. En la RM, las lesiones son hiperintensas en las imágenes potenciadas en T2. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es típicamente normal, pero puede mostrar un aumento leve de las proteínas y, con menos frecuencia, una pleocitosis mononuclear, por lo general inferior a 25 células/pl. El ADN del virus JC se puede detectar mediante PCR en el LCR. La confirmación del diagnóstico requiere una biopsia encefálica para realizar un examen histopatológico, que suele llevarse a cabo mediante biopsia estereotáxica guiada por TC o RM. La histología muestra una desmielinización multifocal, asimétrica y confluyente de la sustancia blanca, con un aspecto citológico característico de núcleos oligodendrogiales agrandados e hiper cromáticos, y astrocitos extraños, con núcleos multilobulados de mayor tamaño. Los cambios inflamatorios suelen ser mínimos.

No existen tratamientos recomendados para la LMP. Los pacientes experimentan un deterioro neurológico rápido y la muerte suele producirse en los 6 meses siguientes a la presentación inicial. Se han publicado casos aislados en los que se sugiere la mejoría de la LMP después del tratamiento con interferón, idoxiuridina, interleucina 2 o cidofovir. En los pacientes infectados por el VIH, el tratamiento antirretroviral agresivo es una medida prudente, aunque se han descrito casos de deterioro neurológico, debidos tal vez a un síndrome de reconstitución inmunitaria.

- DeLuca A, Giancola ML, Ammassari A, et al: Potent antiretroviral therapy with or without cidofovir for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: Extended follow-up of an observational study. *J Neurovirol* 2001;7:364-368.
- Eisner C, Dörries K: Evidence of human Polyomavirus BK and JC infection in normal brain tissue. *Virology* 1992;191:72-80.
- Hirsch HH: Polyomavirus BK nephropathy: A (re-)emerging complication in renal transplantation. *Am J Transplant* 2002;2:25-30.
- Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, et al: Prospective study of Polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant patients. *N Engl J Med* 2002;347:488-496.
- Limaye AP, Jerome KR, Kühr CS, et al: Quantitation of BK virus load in serum for the diagnosis of BK virus-associated nephropathy in renal transplant recipients. *J Infect Dis* 2001;183:1669-1672.
- Nickeleit V, Klimkait T, Binet I, et al: Testing for Polyomavirus type BK DNA in plasma to identify renal-allograft recipients with viral nephropathy. *N Engl J Med* 2000;342:1309-1315.
- Randhawa PS, Demetrius AJ: Nephropathy due to Polyomavirus type BK. *N Engl J Med* 2000;342:1361-1363.
- Sabath BF, Major EO: Traffic of JC virus from sites of initial infection to the brain: The path to progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Infect Dis* 2002;186(Suppl):S180-S186.
- Strickler HD, Rosenberg PS, Devesa SS, et al: Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1955-1963) and subsequent cancer rates. *JAMA* 1998;279:292-295.
- Sundsfjord A, Flaegstad T, Flo R, et al: BK and JC viruses in human immunodeficiency virus type 1-infected persons: Prevalence, excretion, viremia, and viral regulatory regions. *J Infect Dis* 1994;169:485-490.

## Capítulo 273 ■ Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (virus de la inmunodeficiencia humana)

Ram Yogev y Ellen Gould Chadwick

Los recientes avances en la investigación y las mejoras significativas en el tratamiento y el control de la infección por VIH han ocasionado una disminución sustancial en la incidencia de casos nuevos de infección por este virus y de SIDA entre los niños nacidos en Estados Unidos y en Europa Occidental. Sin embargo, la mayoría de los niños infectados por el VIH nace en países en vías de desarrollo. Se estima que en 2004, 640.000 niños menores de 15 años contrajeron una infección por VIH. Además, como es probable que las madres infectadas por VIH fallezcan a consecuencia del SIDA, la enfermedad ha dejado huérfanos hasta ahora a unos 13 millones de niños, y se estima que en 2010 serán 19 millones. La infección por VIH progresa con más rapidez en los pacientes pediátricos que en los adultos, y algunos niños sin tratamiento fallecen en los dos primeros años de vida. En general, esta progresión rápida se correlaciona con una carga viral más alta y con una depleción más rápida de linfocitos CD4 infectados en los lactantes y en los niños que en los adultos. Las pruebas diagnósticas precisas y la disponibilidad de fármacos potentes para inhibir la replicación del VIH han aumentado de forma espectacular la capacidad para prevenir y controlar esta enfermedad devastadora.

**ETIOLOGÍA.** El VIH-1 y el VIH-2 son miembros de la familia Retroviridae y pertenecen al género *Lentiviruses*, que contiene virus citopáticos causantes de diversas enfermedades en varias especies animales. El genoma del VIH-1 está formado por dos copias de ARN monocatenario y tiene 9,2 kb de tamaño. En ambos extremos del genoma existen regiones idénticas, llamadas **repeticiones terminales largas**, que contienen los genes de la regulación y la expresión del VIH. El resto del genoma comprende tres secciones principales: la región **G A G**, que codifica las proteínas del núcleo vírico (p. ej., p24, p17, p9 y p6, derivadas del precur-

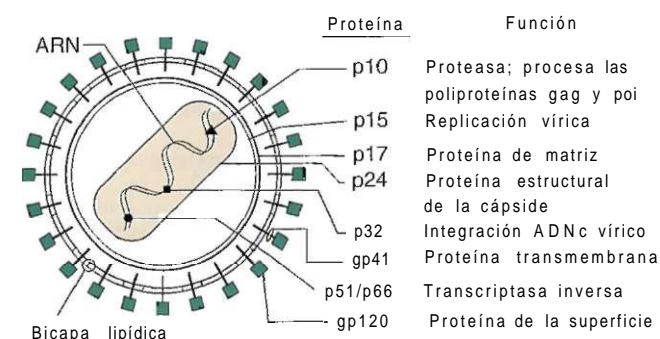


Figura 273-1- Virus VIH, proteínas asociadas y sus funciones.

sor p55), la región POL, que codifica las enzimas víricas (es decir, la transcriptasa inversa [p51], la proteasa [p10] y la integrasa [p32]); y la región ENV, que codifica las proteínas de la envoltura vírica (es decir, la gp120 y la gp41, derivadas del precursor gp160). Otras proteínas reguladoras, como las *tat* (p14), *rev* (p19), *nef* (p27), *vpr* (p15) y *vif* (p23), participan en la transactivación, la expresión del ARNm vírico, la replicación del virus, la inducción de la parada del ciclo celular, la promoción de la importación nuclear de los complejos de transcripción inversa vírica, la inhibición de los receptores de la superficie celular CD4 y el complejo principal de histocompatibilidad de clase I, la síntesis de ADN provírico y la liberación del virus (fig. 273-1).

La principal proteína externa del VIH-1 es una gp120 con una intensa glucosilación, que se asocia con la glucoproteína transmembrana gp41; ésta es muy inmunogénica y se usa para detectar los anticuerpos contra el VIH-1 en las pruebas diagnósticas. La gp120 es una molécula compleja que incluye el asa V3, muy variable. Esta región es inmunodominante para los anticuerpos neutralizantes. La heterogeneidad de la gp120 plantea obstáculos fundamentales para la obtención de una vacuna eficaz, contra el VIH. Ella también contiene el sitio de unión para la molécula CD4, el receptor de la superficie de la célula huésped más común para los linfocitos T. Este tropismo por los linfocitos T CD4<sup>+</sup> es beneficioso para el virus, porque reduce la eficacia del sistema inmunitario del huésped. Otras células que tienen CD4 son los macrófagos y las células de la microglía. Varias quimiocinas actúan como correceptores para las glucoproteínas de la envoltura, lo que permite la fusión de la membrana y la entrada en la célula. La mayoría de las cepas de VIH muestra un tropismo específico por una de las quimiocinas, la molécula inductora de la fusión CXCR-4, que se ha demostrado que actúa como correceptor para la unión del VIH a los linfocitos, y la CCR-5, un receptor de quimiocina *P* que facilita la entrada del VIH en los macrófagos. Se ha comprobado *in vitro* que otros receptores de quimiocinas (p. ej., CCR-3) también actúan como correceptores del virus.

Otros mecanismos de adherencia del VIH a las células usan anticuerpos antivirales no neutralizantes y receptores del complemento. La porción Fab de esos anticuerpos se une a la superficie del virus, y la porción Fc se une a las células que expresan receptores Fc (es decir, macrófagos y fibroblastos), lo que facilita la transferencia del virus a la célula. Otros receptores de la superficie celular, como la proteína de unión a la manosa sobre los macrófagos, y la **lectina de tipo C específica de DC (DC-SIGN)** sobre las células dendríticas, también se ligan a la glucoproteína de la envoltura del VIH-1 y aumentan la eficacia infecciosa del virus. Después de la unión vírica, la gp120 y la molécula CD4 experimentan cambios conformacionales, y la gp41 interacciona con el receptor de fusión sobre la superficie celular. La fusión del virus con la membrana celular permite la entrada de ARN vírico en el citoplasma celular, proceso que implica a las proteínas virales accesorias (*nef*, *vif*) y la unión de la ciclofilina A (una proteína celular del huésped) a la p24. Entonces las copias de ADN vírico se transcriben a partir del ARN del virión, mediante la actividad de la enzima transcriptasa inversa, y la duplicación de las copias de ADN produce ADN circular bicatenario. La transcriptasa inversa del VIH-1 es propensa al error y carece de mecanismos correctores del mismo. Así pues, se pueden producir muchas mutaciones, lo

que crea una variación genética amplia en las cepas de VIH-1, incluso en un único paciente. El ADN circular se transporta al núcleo celular, donde se integra en el ADN cromosómico y se denomina provirus. Este puede permanecer latente durante períodos prolongados. La integración suele producirse cerca de genes activos, lo que permite un alto nivel de producción viral en respuesta a varios factores externos (como el aumento de las citocinas inflamatorias, p. ej., por la infección con otros patógenos, y la activación celular). Según la expresión relativa de los genes reguladores víricos (*tat*, *rev*, *nef*), el ADN provírico puede codificar la producción del genoma ARN del virus, lo que a su vez conduce a la producción de proteínas virales necesarias para el ensamblaje del virus.

La transcripción del VIH-1 da paso a la traducción. Una poliproteína de la cápside se divide para producir, entre otros compuestos, la proteasa específica del virus (p10). Esta enzima es crítica para el ensamblaje del VIH-1. Se han desarrollado varios fármacos contra la proteasa del VIH-1, dirigidos a la sensibilidad aumentada de la proteasa vírica, que difiere de las proteasas celulares. El genoma ARN se incorpora entonces en la cápside vírica recién formada, proceso que requiere dominios de dedo de zinc (p7) y la proteína de matriz (p17). A medida que el nuevo virus se forma, experimenta una gemación a través de áreas especializadas de la membrana celular (denominadas **balsas lipídicas**) y se libera.

La diversidad del VIH (p. ej., grupos M [main], O [outlier], N [non M, non O]) se debe probablemente a múltiples infecciones zoonóticas de los primates en diferentes regiones geográficas. El grupo M se diversificó en varios subtipos (o clades, de la A a la H). En cada región del mundo predominan ciertos subtipos. Por ejemplo, el subtipo B se encuentra en Estados Unidos y Sudamérica, el E en Tailandia y el C en Sudáfrica. Los clades se mezclan en algunos pacientes por la recombinación del VIH, y se ha descrito algún fenómeno de cruzamiento entre grupos (p. ej., M y O).

El VIH-2 es una causa infrecuente de infección en los niños. Resulta más prevalente en África Occidental, pero recientemente se han descrito también casos en Europa y el sur de Asia. El diagnóstico de infección por VIH-2 es más difícil debido a que las pruebas de anticuerpos estándar (inmunotransferencia) son específicas para el VIH-1 y pueden proporcionar resultados dudosos en los casos de infección por el VIH-2. Si se sospecha infección por éste, se debe usar una prueba específica de inmunotransferencia que detecte anticuerpos contra los péptidos del VIH-2. Además, las pruebas rápidas aprobadas recientemente no deberían utilizarse en pacientes sospechosos de tener una infección por VIH-2, pues el método sólo detecta VIH-1. En su lugar deberían utilizarse los análisis estándar de inmunoadsorción ligada a enzimas de tercera generación, porque captan tanto el VIH-1 como el VIH-2.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que más de 39 millones de personas en todo el mundo sufrían infección por VIH a finales de 2004; 2,2 millones de ellas eran niños menores de 15 años. En 2004, casi 5 millones de personas adquirieron el VIH y fallecieron 3 millones, entre ellos 510.000 niños. Más del 90% de las personas afectadas por el VIH vive en naciones en vías de desarrollo. En África Subsahariana se produce la epidemia con crecimiento más rápido, y en esa región habita casi el 90% de la población mundial de niños infectados por el VIH. India y Tailandia son los países más afectados por la epidemia en el sudeste asiático, con una expansión más reciente hacia Vietnam, China y Camboya.

En todo el mundo, el 60% de las personas con VIH son mujeres, y la transmisión heterosexual es responsable de la mayor extensión del VIH. En Estados Unidos, las mujeres representaron el 27% de los casos de SIDA declarados a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en el año 2003. En ese año, el porcentaje de mujeres estadounidenses cuyo tipo de exposición fue el contacto heterosexual (71%), sobrepasó al de contagiadas por la administración de drogas por vía parenteral (ADVP) (27%). Muchas de estas mujeres se infectan mediante contacto heterosexual con varones que no reconocen estar infectados o pertenecer a un grupo de alto riesgo. Entre las madres que dan a luz a niños con SIDA, casi la mitad no refirió factores de riesgo identificados. El número estimado de niños estadounidenses con SIDA, diagnosticados cada año, aumentó desde 1984 hasta 1992, y después disminuyó casi un 95% en el año 2003 a menos de 100 casos anuales. Desde el principio de la epidemia ha habido 9.419 niños diagnosticados con SIDA hasta 2003. Lo más probable es que esa disminución refleje la eficacia de la zidovu-

dina (ZDV) y de otros fármacos antirretrovirales para reducir la transmisión perinatal del VIH. Sin embargo, aunque el número de lactantes con VIH está disminuyendo en las naciones industrializadas, la cantidad de niños infectados en todo el mundo va en aumento de forma dramática por la falta de fondos para suministrar medicamentos que prevengan la transmisión perinatal. Se estima que en 2004 vivirán 12.000-15.000 niños infectados por VIH en Estados Unidos.

En dicho país, casi todas las infecciones por VIH en niños menores de 13 años son residuo de la transmisión vertical por parte de una madre infectada. Una pequeña minoría de niños se infectó a través de la recepción de hemoderivados y/o de factores de la coagulación contaminados (5%), sobre todo antes de 1985, cuando aún no se había instituido el cribado de los suministros de sangre. Los niños pertenecientes a minorías raciales y étnicas están excesivamente representados entre los niños afectados, en especial los afroamericanos no hispanos y los hispanos. La raza o la etnia no son un factor de riesgo de VIH, sino que probablemente reflejan otros factores que pueden predecir un mayor riesgo de la infección, como la falta de oportunidades educativas y económicas y las tasas más altas de ADVP. La mayoría de los casos pediátricos estadounidenses se produce en Nueva York y Florida; el 85% se diagnosticó en áreas metropolitanas de más de 500.000 habitantes, y el 9% en áreas metropolitanas de entre 50.000 y 500.000 personas.

Aunque los adolescentes (entre 13 y 24 años de edad) con SIDA representan una minoría de los casos estadounidenses (alrededor del 5%) de los casos, constituyen uno de los grupos con crecimiento más rápido de personas infectadas recientemente en el país. Si se tiene en cuenta el largo período de latencia entre el momento de la infección y el comienzo de los síntomas clínicos, el hecho de basarse en los datos de definición de los casos de SIDA representa a la baja el impacto real de la enfermedad en los adolescentes. En función de la existencia de un período de incubación medio de 8-12 años, se ha estimado que el 15-20% de todos los casos de SIDA se adquirió entre los 13 y los 19 años de edad. Los factores de riesgo para la infección por VIH en los adolescentes varían de acuerdo con el sexo. La mayoría de varones adolescentes con SIDA que lo adquirió por contacto sexual lo hizo por relaciones homosexuales. Por el contrario, más del 50% de las mujeres adolescentes con SIDA se infectó por contacto heterosexual y 16% por ADVP, en comparación con el 8 y el 6%, respectivamente, en los varones adolescentes.

Como en la población pediátrica, los adolescentes de minorías raciales y étnicas están excesivamente representados, sobre todo en el caso de las mujeres. Además, la proporción de chicas adolescentes con SIDA (relación entre varones y mujeres 1,2:1) es superior a la de mujeres adultas mayores de 25 años que lo sufren (relación entre varones y mujeres 4,5:1).

**Transmisión.** La transmisión del VIH-1 se produce por contacto sexual, exposición parenteral a la sangre o transmisión vertical de madre a hijo. La ruta principal de infección en la población pediátrica es esta última, responsable de casi todos los casos nuevos. La tasa de transmisión del VIH de madre a hijo varían entre las diferentes partes de Estados Unidos y entre los distintos países. Los estudios en Estados Unidos y Europa han documentado tasas de transmisión del 12-30% en las mujeres no tratadas. Estas tasas son más altas en África y Haití (25-52%). El tratamiento perinatal de las madres infectadas por VIH con fármacos antirretrovirales ha disminuido de forma espectacular las tasas a menos del 2%; en mujeres embarazadas que reciben un tratamiento eficaz.

La transmisión vertical del VIH puede ocurrir antes del parto (intraútero), durante el mismo (intraparto) o después de él (a través de la lactancia materna). La transmisión intrauterina viene sugerida por la identificación de VIH mediante cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tejidos fetales, ya a las 10 semanas de gestación. Además, se ha demostrado mediante hibridación in situ e inmunocitoquímica que el tejido placentario obtenido durante el primer trimestre en mujeres infectadas por el VIH contiene virus. En general, se acepta que el 30-40% de los recién nacidos con la infección la contrajeron intraútero, puesto que ese porcentaje de lactantes presenta datos analíticos de infección (resultado positivo del cultivo o la PCR) en la primera semana de vida. Algunos estudios han comprobado que la detección del virus poco después del nacimiento también se correlaciona con un comienzo precoz de los síntomas y una progresión rápida al SIDA, lo que concuerda con una infección más prolongada durante la gestación.

El porcentaje más alto de niños infectados por VIH adquiere el virus durante el parto, como demuestra el hecho de que en el 60-70% de los lactantes infectados no existe virus detectable antes de la semana de edad. El mecanismo de la transmisión parece ser la exposición a sangre y a secreciones cervicovaginales infectadas en el canal del parto, donde se encuentran títulos altos del VIH a finales de la gestación y en el parto. Además, el registro internacional de gemelos expuestos al VIH halló que los que nacían en primer lugar tenían tres veces más probabilidades de ser infectados, a causa del tiempo más prolongado que este primer gemelo pasa en contacto con el canal del parto.

La vía menos común de transmisión vertical en las naciones industrializadas es la lactancia materna; sin embargo, esta vía es decisiva en los países en desarrollo. Se han detectado virus, tanto libres como asociados con células, en la leche de mujeres infectadas por el VIH. El riesgo adicional de transmisión a través de la lactancia materna en mujeres con infección por VIH antes del embarazo es del 14%, en comparación con un aumento al 29% en mujeres que adquirieron el virus después de nacer el hijo. Esto sugiere que la viremia experimentada por la madre durante la primoinfección duplica el riesgo de transmisión. Así pues parece razonable emplear el biberón en vez de la lactancia materna si se sabe que la mujer está infectada por VIH, o si existe riesgo continuado de exposición sexual o parenteral al virus. Sin embargo, la OMS recomienda que en los países en vías de desarrollo, donde otras enfermedades (p. ej., diarrea, neumonía y desnutrición) contribuyen sustancialmente a una alta mortalidad infantil, el beneficio de la lactancia materna supera al riesgo de transmisión del VIH, y las mujeres infectadas por el virus deben dar el pecho a sus hijos durante los primeros 6 meses de vida, tras lo que se procede a un destete rápido.

Varios factores de riesgo influyen en la frecuencia de transmisión vertical: el parto prematuro (con menos de 34 semanas de gestación), un recuento de CD4 prenatal materno bajo y el uso de drogas ilegales durante el embarazo. Las variables más decisivas parecen ser una duración de la rotura de membranas mayor de 4 horas y un peso al nacer menor de 2.500 g, cada una de las cuales duplica la tasa de transmisión. La cesárea programada disminuye la transmisión en un 87% si junto a ella se administra zidovudina a la madre y al hijo. Sin embargo, puesto que estos datos son anteriores a la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), es probable que el beneficio adicional de la cesárea sea insignificante si la carga viral de la madre es menor de 1.000 copias/ml. Aunque varios estudios han mostrado una mayor tasa de transmisión entre mujeres con la enfermedad avanzada (es decir, SIDA) o con carga viral alta (mayor de 50.000 copias/ml), algunas mujeres de cada grupo que habían transmitido la enfermedad permanecían asintomáticas o tenían una carga viral baja, aunque detectable. Por tanto, en Estados Unidos se recomienda considerar la cesárea si la carga viral es mayor de 1.000 copias/ml.

Las transfusiones de sangre o de hemoderivados infectados han sido responsables del 3-6% de todos los casos pediátricos de SIDA. El período de mayor riesgo fue el comprendido entre 1978 y 1985, cuando no se disponía de hemoderivados sometidos a detección de anticuerpos anti-VIH. Mientras que la prevalencia de infección por VIH en las personas con hemofilia tratadas antes de 1985 llegó a ser del 70%, el tratamiento térmico del concentrado de factor VIII y la detección de anticuerpos anti-VIH en los donantes han eliminado casi del todo la transmisión del virus en esa población. El cribado de los donantes de sangre ha reducido mucho, aunque no ha eliminado, el riesgo de infección relacionada con las transfusiones. Se estima que la tasa de transmisión del VIH a través de sangre sometida a detección de anticuerpos en Estados Unidos se acerca a 1 por cada 60.000 unidades transfundidas. En muchos países en vías de desarrollo, el cribado de los donantes no es uniforme, y el riesgo de transmisión a través de la transfusión es todavía sustancial.

Aunque el VIH puede aislarse pocas veces en la saliva, se encuentra a títulos muy bajos (menos de 1 partícula infecciosa por ml), y no se ha considerado que sea un vehículo de transmisión. Los estudios de tientos de contactos domésticos de personas con VIH han hallado que el riesgo de transmisión del virus es casi nulo. Sólo se han comunicado algunos casos en los que la orina o las heces (posiblemente carentes de sangre visible) se han propuesto como un posible vehículo de transmisión del virus.

En la población pediátrica la transmisión sexual es infrecuente, pero se ha publicado un pequeño número de casos debidos a abusos sexuales. En contraste, el contacto sexual representa una ruta fundamental de transmisión en la población adolescente, y es responsable de la mayoría de los casos.

**PATOGENIA.** Cuando la mucosa actúa como puerta de entrada para el VIH, las primeras células en infectarse son las dendríticas. Estas se encargan de recoger y procesar los antígenos introducidos desde la periferia, y de transportarlos al tejido linfóide. El VIH no infecta la célula dendrítica, pero se une a la molécula DC-SIGN de su superficie, lo que permite al virus sobrevivir hasta que alcanza el tejido linfático. Una vez en el ganglio linfático, el virus se une selectivamente a las células que expresan moléculas CD4 sobre su superficie, sobre todo los linfocitos T colaboradores (células CD4) y las células de la estirpe de los monocitos-macrófagos. Otras células portadoras de CD4, como las de microglía, los astrocitos y las de oligodendroglía, y el tejido placentario que contiene células vellosas de Hofbauer, también pueden ser infectadas por el VIH. Otros factores (coreceptores) son necesarios para la fusión del VIH y su entrada en las células, como son las quimiocinas CXCR4 (fusión) y CCR5. Otras quimiocinas (CCR1, CCR3) pueden ser necesarias para la fusión de algunas cepas de VIH. Las personas con una mutación consistente en la delección homocigota de CCR5 presentan una protección elevada contra la infección por el VIH. De modo habitual, los linfocitos CD4 reclutados para responder al antígeno vírico migran hacia los ganglios linfáticos, donde se activan y proliferan, y se convierten en altamente susceptibles a la infección por VIH. Esta migración impulsada por el antígeno y la acumulación de las células CD4 dentro del tejido linfóide pueden contribuir a la característica linfadenopatía generalizada del síndrome retroviral agudo en los adultos y los adolescentes. El VIH infecta de forma preferente a las mismas células que responden a él (es decir, las células CD4 de memoria, específicas para el VIH), lo que explica la pérdida progresiva de la respuesta de esas células y la pérdida subsiguiente de control de la replicación del virus. Cuando esta replicación alcanza un umbral (por lo general 3-6 semanas después del contagio), se produce un estallido de viremia plasmática, que causa **síntomas seudogripales** (es decir, fiebre, exantema, linfadenopatía y artralgias) en el 50-70% de los adultos infectados. Se establece una respuesta inmunitaria celular y humoral en los 2-4 meses siguientes, con lo que la carga viral en la sangre disminuye de modo sustancial, y los pacientes entran en una fase caracterizada por una falta de síntomas y un retorno de las células CD4 a niveles sólo moderadamente bajos.

La replicación precoz del VIH-1 en los niños es asintomática. Ya sea mediante el aislamiento del virus o por PCR para secuencias de ácido nucleico vírico, menos del 50% de los lactantes infectados por el VIH-1 muestra pruebas de infección vírica al nacer. La carga viral aumenta entre el primer y el cuarto mes, y casi todos los lactantes infectados por el virus presentan VIH-1 detectable en la sangre periférica a los 4 meses de edad.

En los adultos, el largo período de latencia clínica (hasta 8-12 años) no es indicador de latencia vírica. De hecho, existe una renovación muy alta de virus y linfocitos CD4 (más de mil millones de células al día), que causa un deterioro gradual del sistema inmunitario, puesto en evidencia sobre todo por depleción de células CD4. Estas células pueden ser destruidas por múltiples mecanismos en niños y adultos: destrucción de células aisladas mediada por el VIH, formación de células gigantes multinucleadas a partir de células CD4 infectadas y no infectadas (**formación de sincitios**), respuestas inmunitarias específicas del virus (linfocitos citotóxicos, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos), activación de los linfocitos T mediada por superantígenos (que los convierte en más susceptibles a la infección por VIH), autoinmunidad y muerte celular programada (apoptosis). La carga viral en los órganos linfoides es mayor que en la sangre periférica durante el período asintomático. Conforme los viriones de VIH y sus complejos inmunitarios emigran a través de los ganglios linfáticos, son atrapados por la red de células foliculares dendríticas. Como la capacidad del VIH para multiplicarse en las células T depende del estado de activación de esas células, la activación inmunitaria que tiene lugar dentro del microentorno de los ganglios linfáticos en la enfermedad por VIH favorece la infección de nuevas células CD4, así como la subsiguiente replicación vírica dentro de las células. La replicación viral en los monocitos, que pueden su-

frir una infección productiva y sin embargo resistirse a la destrucción, explica su función como reservorios del VIH y como efectores del daño tisular en órganos como el cerebro.

Las respuestas humorales y celulares ocurren en una fase temprana de la infección. Los linfocitos T CD8 desempeñan un papel significativo en la contención de la infección y producen varios ligandos (MIP-1a, MIP-1p, RANTES), que suprimen la replicación del VIH mediante el bloqueo de la unión del virus a los coreceptores (CCR5). Los linfocitos T citotóxicos (LTC) específicos para el VIH se desarrollan contra las proteínas víricas tanto estructurales (ENV, POL, GAG) como reguladoras (p. ej., tat). Los LTC aparecen al final de la infección retroviral aguda, cuando la replicación del virus se está controlando por destrucción de las células infectadas por el VIH antes de que se produzcan nuevos virus y por secreción de potentes factores antivirales que compiten con el virus por sus receptores (CCR5). Los anticuerpos neutralizantes aparecen en un momento más tardío de la infección, y parecen ayudar a la supresión continuada de la replicación viral durante la latencia clínica. Existen por lo menos dos mecanismos posibles para controlar el nivel de carga viral del estado estacionario durante la latencia clínica crónica. Uno de ellos puede ser la disponibilidad limitada de linfocitos CD4 activados, lo que impide el aumento de la carga viral debido a replicación ajustada (es decir, controlada). El otro mecanismo, el control inmunitario, sugiere que el desarrollo de la respuesta inmunitaria activa (cuya magnitud es controlada por la cantidad de antígeno vírico), limita la replicación del virus a un estado estacionario. No existe consenso general sobre cuál de esos mecanismos es más significativo. El primero explica el efecto de la terapia antirretroviral, mientras que el segundo resalta la función del tratamiento inmunomodulador (citocinas, vacunas) para aumentar la eficacia de la respuesta inmunitaria, lo que a su vez frena la progresión de la enfermedad.

Un grupo de citocinas que engloba el factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), el TNF-β, la interleucina 1 (IL-1), la IL-2, la IL-3, la IL-6, la IL-6, la IL-8, la IL-12, la IL-15, el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos y el factor estimulador de las colonias de macrófagos tiene una función integral en la estimulación de la expresión del VIH, desde un estado de infección a quiescente hasta la replicación vírica activa. Otras citocinas, como el interferón-γ (IFN-γ), el IFN-β y la IL-13 ejercen un efecto supresor sobre la replicación del VIH. Algunas citocinas (IL-4, IL-10, IFN-γ, TGF-β) reducen o potencian la replicación viral según el tipo celular infectado. Las interacciones entre estas citocinas influyen en la concentración de partículas víricas en los tejidos. No es necesario que las concentraciones plasmáticas de citocinas estén elevadas para que causen sus efectos, puesto que se producen y actúan localmente en los tejidos. Así pues, incluso durante los estados de quiescencia inmunológica aparente, la interacción compleja de las citocinas mantiene un nivel constante de expresión vírica, sobre todo en los ganglios linfáticos.

El VIH aislado habitualmente durante el período de latencia clínica suele crecer con lentitud en cultivo y produce títulos bajos de transcriptasa inversa. Estos aislados se conocen como **virus no inductores de sincitios (NIS)**, que usan el CCR5 como coreceptor. En las fases tardías de la latencia clínica, el virus aislado tiene un fenotipo distinto. Crece con rapidez hasta alcanzar títulos altos en cultivo, y usa el CXCR4 como coreceptor. Estos aislados se denominan **virus inductores de sincitios (IS)**. El cambio de NIS a IS aumenta la capacidad del virus para replicarse, infectar a una gama más amplia de células diana (el CXCR4 se expresa con más amplitud en las células inmunitarias, tanto en reposo como activadas) y destruir los linfocitos T con más rapidez y eficacia. Como resultado, la fase de latencia clínica termina y se aprecia una progresión hacia el SIDA. Esta **progresión de la enfermedad** tiene una relación cronológica con la disrupción gradual de la arquitectura de los ganglios linfáticos y la degeneración de la red de células dendríticas foliculares, con una pérdida de su capacidad para atrapar las partículas de VIH. De este modo, el virus queda libre para volver a circular, con lo que se producen niveles altos de viremia y aumenta la desaparición de linfocitos T CD4 durante las fases avanzadas de la enfermedad.

Cuando aún no se disponía de TARGA, se describieron **tres patrones distintos de enfermedad** en los niños. Entre el 15 y el 25% de los recién nacidos con VIH en los países desarrollados presenta un **curso rápido de enfermedad**, con comienzo de los síntomas y evolución al SIDA durante los primeros meses de vida y, si no reciben tratamiento, tienen una



supervivencia media de 6-9 meses. En los países con pocos recursos, la mayoría de los recién nacidos infectados por el virus sufrirá esta enfermedad rápidamente progresiva. Se ha sugerido que si la infección intrauterina coincide con el período de expansión rápida de los linfocitos CD4 en el feto, podría afectar a la mayoría de las células inmunocompetentes del cuerpo. La migración normal de esas células hasta la médula ósea, el bazo y el timo ocasionaría la liberación sistémica eficaz de VIH, que no sería controlada por el sistema inmunitario inmaduro del feto. De ese modo, la infección se establecería antes del desarrollo ontogénico normal del sistema inmunitario, y causaría una alteración más grave de la inmunidad. La mayoría de los niños de este grupo presenta un resultado positivo del cultivo de VIH-1 y/o virus detectable en plasma (nivel medio de 11.000 copias por ml) durante las primeras 48 horas de vida. Esta primera prueba de presencia vírica sugiere que el recién nacido fue infectado intraútero. La carga viral aumenta con rapidez y es máxima a los 2-3 meses de edad (mediana, 750.000 copias por ml), y después disminuye lentamente. En contraste con la carga viral de los adultos, la de los lactantes permanece alta durante por lo menos los dos primeros años de vida.

La mayoría de los recién nacidos con infección perinatal (60-80%) en los países desarrollados presenta un segundo patrón, caracterizado por una **progresión mucho más lenta** de la enfermedad, con un tiempo de supervivencia media de 6 años. Muchos pacientes de este grupo muestran resultados negativos del cultivo vírico o de la PCR durante la primera semana de vida y, por tanto, se considera que se han infectado durante el parto. En el caso típico, la carga viral aumenta con rapidez y es máxima a los 2-3 meses de edad (media de 100.000 copias por ml), y después va disminuyendo en un período de 24 meses. La caída lenta de la carga viral contrasta con el descenso rápido que se observa en los adultos después de la primoinfección. Esta diferencia sólo se puede explicar en parte por la inmadurez del sistema inmunitario en los recién nacidos y los lactantes.

El tercer patrón de enfermedad (el de los **supervivientes a largo plazo**) se da en un pequeño porcentaje (<5% de niños con infección perinatal que muestran una progresión mínima o nula de la enfermedad, con recuentos de CD4 relativamente normales y cargas virales muy bajas durante más de 8 años. Los mecanismos que explican la demora de la progresión de la enfermedad son unas respuestas eficaces de inmunidad humoral y/o de LCT, los factores genéticos del huésped (p. ej., perfil HLA) y la infección con virus atenuados (defectivos).

Los niños infectados por el VIH experimentan cambios en el sistema inmunitario similares a los observados en los adultos con la misma infección. La depleción de linfocitos CD4 puede ser menos dramática debido a que los lactantes suelen tener una linfocitosis relativa. Por tanto, un valor de 1.500 linfocitos CD4 por mm<sup>3</sup> en los niños menores de 1 año, por ejemplo, indica depleción grave de linfocitos CD4, y resulta comparable a <200 linfocitos CD4 por mm<sup>3</sup> en los adultos. La linfopenia es relativamente infrecuente en los pacientes pediátricos con infección perinatal, y sólo se suele ver en niños mayores o en los que están en la fase final de la enfermedad. Aunque la anergia cutánea es común durante la infección,

también se ve con frecuencia en niños sanos menores de 1 año, y por tanto, su interpretación es difícil en los lactantes infectados.

La activación de linfocitos B ocurre en la mayoría de los niños al principio de la infección, a juzgar por la **hipergammaglobulinemia**, con títulos altos de anticuerpos anti-VIH-1. Esta respuesta puede reflejar una disregulación de la supresión por parte de los linfocitos T de la síntesis de anticuerpos por los linfocitos B, y una potenciación activa mediante los linfocitos CD4 de la respuesta humoral de los linfocitos B. La disregulación de los linfocitos B precede a la depleción de CD4 en los niños sintomáticos en los que no se dispone de pruebas diagnósticas específicas (PCR, cultivo) o son muy caras. A pesar del aumento de las concentraciones de inmunoglobulinas, en algunos niños no hay evidencias de producción de anticuerpos específicos, y en otros los niveles adecuados de anticuerpos no confieren protección. La hipergammaglobulinemia es muy común.

La afectación del **sistema nervioso central (SNC)** resulta más común en pacientes pediátricos que en adultos. Los macrófagos y la microglía tienen una función significativa en la neuropatología del VIH, y los datos disponibles sugieren que también pueden participar los astrocitos. Aunque todavía no están claros los mecanismos específicos de la encefalopatía en los niños, el encéfalo en desarrollo de los lactantes pequeños se afecta al menos por dos mecanismos. El propio virus puede infectar directamente varias células cerebrales o causar una lesión indirecta del sistema nervioso central por la producción de citocinas (IL-1  $\alpha$ , IL-1 (3, TNF- $\alpha$ , IL-2) o radicales de oxígeno por parte de los linfocitos o los macrófagos infectados por el VIH.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones clínicas de la infección por VIH varían mucho entre los lactantes, los niños y los adolescentes. En la mayoría de los primeros, la exploración física es normal al nacer. Los síntomas iniciales pueden ser sutiles, como linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, o inespecíficos, como retraso del crecimiento, diarrea crónica o recurrente, neumonía intersticial o candidiasis oral, y quizá sólo se distingan por su persistencia. Aunque los hallazgos sistémicos y pulmonares son frecuentes en Estados Unidos y Europa, la diarrea crónica, la emaciación y la desnutrición grave predominan en África. Los síntomas que son más comunes en los niños que en los adultos con infección por VIH comprenden infecciones bacterianas recurrentes, tumefacción parotídea crónica, neumonía intersticial linfocítica (NIL) y comienzo precoz de un deterioro neurológico progresivo.

El sistema de clasificación del VIH se usa para categorizar la fase de la enfermedad pediátrica mediante el empleo de dos parámetros: estado clínico y grado de alteración inmunológica (tabla 273-1). Entre las categorías clínicas, la **categoría A (síntomas leves)** corresponde a niños con al menos dos síntomas leves, como linfadenopatía, parotiditis, hepatomegalia, esplenomegalia, dermatitis y sinusitis u otitis media recurrentes o persistentes (tabla 273-2). La **categoría B (síntomas moderados)** se aplica por ejemplo a niños con NIL, candidiasis orofaríngea que persiste durante más de 2 meses, diarrea recurrente o crónica, fiebre persistente durante más de 1 mes, hepatitis, estomatitis herpética recurrente

**TABLA 273-1.** Clasificación del VIH pediátrico en niños menores de 13 años

| DEFINICIONES INMUNOLÓGICAS             | CATEGORÍAS INMUNOLÓGICAS   |       |          |       |           |       | CLASIFICACIÓN CLÍNICA* |    |    |    |
|--|--|-------|----------|-------|-----------|-------|------------------------|----|----|----|
|  | RECuento de Linfocitos T CD4*<br>Y PORCENTAJE DE Linfocitos Totales* |       |          |       |           |       |                        |    |    |    |
|  | <12 meses  |       | 1-5 años |       | 6-12 años |       |                        |    |    |    |
|  | μl   | %     | μl       | %     | μl        | %     |                        |    |    |    |
| 1: Sin pruebas de inmunodepresión      | ≥1.500   | ≥25   | ≥1.000   | ≥25   | ≥500      | ≥25   | N1                     | A1 | B1 | C1 |
| 2: Pruebas de inmunodepresión moderada | 750-1.499  | 15-24 | 500-999  | 15-24 | 200-499   | 15-24 | N2                     | A2 | B1 | C2 |
| 3: Inmunodepresión grave               | <750   | <15   | <500     | <15   | <200      | <15   | N3                     | A3 | B3 | C3 |

\*Para convertir los valores en  $\mu$ l a unidades del Sistema Internacional [ $\times 10^9$  l/l], multiplicar por 0,001.

†Los niños cuyo estado de infección por VIH no se ha confirmado se clasifican de acuerdo con esta tabla, añadiendo la letra E (exposición perinatal) antes del código de clasificación apropiado (p. ej., EN2).

‡La neumonitis intersticial linfocítica en la categoría B o cualquier trastorno en la categoría C debe notificarse a los departamentos sanitarios estatales y locales como síndrome de inmunodeficiencia adquirida (enfermedades definitorias de SIDA) (v. tabla 273-2 para una definición detallada de las categorías clínicas).

Modificada de los Centers for Disease Control and Prevention: 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. Official authorized addenda.

Human immunodeficiency virus infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. *MMWR Recomm Rep* 1994;43 (RR-12):1-19.

De *Red Book 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.<sup>ta</sup> ed. Elk Grove Village, Illinois, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 382.

**TABLA 273-2. Categorías clínicas para niños menores de 13 años con infección por VIH****CATEGORÍA N: ASINTOMÁTICO**

Niños que no tienen signos ni síntomas atribuibles a la infección por VIH o que sólo tienen 1 de las enfermedades enumeradas en la categoría A

**CATEGORÍA A: SÍNTOMAS LEVES**

Niños con 2 o más de las enfermedades enumeradas a continuación, pero sin ninguna de las afecciones recogidas en las categorías B y C

- Linfadenopatía (>0,5 cm en más de 2 localizaciones; bilateral en una localización)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatitis
- Parotiditis
- Infección del tracto respiratorio, sinusitis u otitis media recurrentes o persistentes

**CATEGORÍA B: SÍNTOMAS MODERADOS**

Niños que tienen enfermedades sintomáticas distintas a las enumeradas en la categoría A o C y que son atribuibles a la infección por el VIH

- Anemia (hemoglobina <8 g/dl [ $<80$  g/l]), neutropenia (leucocitos <1.000/ml [ $<1 \times 10^9$ /l]) y/o trombocitopenia (recuento de plaquetas <100x10<sup>9</sup>/l [ $<100 \times 10^9$ /l]) persistente durante >30 días
- Meningitis, neumonía o sepsis bacteriana (episodio único)
- Candidiasis orofaríngea persistente (más de 2 meses) en niños mayores de 6 meses de edad
- Miocardopatía
- Infección por CMV antes de 1 mes de edad
- Diarrea recurrente o crónica
- Hepatitis
- Estomatitis por virus herpes simple (VHS), recurrente (más de 2 episodios en 1 año)
- Bronquitis, neumonías o esofagitis por VHS iniciada antes de 1 mes de edad
- Herpes zóster con más de 2 episodios distintos o con afectación de más de 1 dermatoma
- Leiomiomas
- Neumonía intersticial linfóide o complejo de hiperplasia linfóide pulmonar
- Nefropatía
- Nocardiosis
- Fiebre persistente (duración superior a 1 mes)
- Toxoplasmosis iniciada antes de 1 mes de edad
- Varicela diseminada (complicada)

**CATEGORÍA C: SÍNTOMAS GRAVES**

- Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (es decir, cualquier combinación de al menos 2 infecciones confirmadas mediante cultivo en un período de 2 años) de los siguientes tipos: septicemia, neumonía, meningitis, infección ósea o articular, o absceso de un órgano interno o cavidad corporal (excluida la otitis media, los abscesos cutáneos o superficiales y las infecciones relacionadas con catéteres permanentes)

Modificada de los Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. Official authorized addenda: Human immunodeficiency virus infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. M/WW?filecomm?ep1994;43(RR-12):1-19.

De Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27.<sup>a</sup> ed. Elk Grove Village, Illinois, American Academy of Pediatrics, 2006, págs. 380-381.

(VHS), esofagitis o neumonitis por el virus del herpes simple, varicela diseminada (es decir, con afectación visceral), cardiomegalia o nefropatía (v. tabla 273-2). La categoría C (síntomas graves) comprende, por ejemplo, a niños con dos infecciones bacterianas serias (sepsis, meningitis o neumonía) en un período de dos años, candidiasis esofágica o del tracto respiratorio inferior, criptococosis, cryptosporidiosis (más de 1 mes), encefalopatía, neoplasias malignas, infección por micobacterias diseminada, neumonía por *Pneumocystis*, toxoplasmosis cerebral (con comienzo después de 1 mes de edad) y pérdida de peso intensa.

La clasificación inmunológica se basa en el recuento absoluto de linfocitos CD4, o en el porcentaje de células CD4 (v. tabla 273-1). El primero se debe ajustar en función de la edad, puesto que cifras que son relativamente altas en los lactantes normales, disminuyen progresivamente hasta los 6 años de edad, y a partir de entonces se aplican las normas de los adultos. Si existe discrepancia entre recuento y porcentaje de linfocitos CD4, la enfermedad se clasifica en la categoría más grave.

Infecciones. Alrededor del 20% de las enfermedades que definen el SIDA en los niños son infecciones bacterianas recurrentes, causadas sobre todo por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* y *Salmonella* (tabla 273-3). Se pueden ver otros patógenos, como *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* y otros grampositivos y gramnegativos. La mayoría de estas infecciones son resultado de los trastornos de la inmunidad humoral relacionados con el VIH. Las infecciones graves más comunes son la bacteriemia, la sepsis y la neumonía bacteriana, que representan más del 50% del total de infecciones en los niños con VIH. La meningitis, las infecciones del tracto urinario, los abscesos profundos y las infecciones óseas y articulares aparecen con menos frecuencia. Las infec-

Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquios, tráquea, pulmones)

Coccidioidomicosis diseminada (además de la localización pulmonar o en los ganglios linfáticos cervicales o hiliares, o bien en otro sitio)

Criptococosis extrapulmonar

Cryptosporidiosis o isosporiasis con diarrea persistente más de 1 mes

Enfermedad por CMV con inicio de los síntomas después del mes de edad (en una localización distinta al hígado, el bazo o los ganglios linfáticos)

Encefalopatía (al menos alguno de los siguientes hallazgos progresivos durante al menos 2 meses en ausencia de una enfermedad concurrente distinta a la infección por el VIH que pudiera explicar los hallazgos): 1) incapacidad de alcanzar o pérdida de los hitos del desarrollo, o pérdida de la capacidad intelectual, verificadas por una escala estándar de desarrollo o con tests neuropsicológicos; 2) alteración del crecimiento encefálico o microcefalia adquirida demostrada por mediciones del perímetro cefálico o atrofia cerebral demostrada por TC o RM (se requieren imágenes seriadas para los niños menores de 2 años de edad); o 3) déficit motor simétrico adquirido manifestado por 2 o más de los siguientes datos: paresia, reflejos patológicos, ataxia o trastorno de la marcha

Infección por VHS causante de una úlcera mucocutánea que persiste más de 1 mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración en un niño menor de 1 mes

Histoplasmosis diseminada (en localizaciones distintas o adicionales a los pulmones o los ganglios linfáticos cervicales o biliares)

Sarcoma de Kaposi

Linfoma primario cerebral

Linfoma de células pequeñas no hendidas (Burkitt) o inmunoblástico, o bien linfoma de células grandes o de linfocitos B o de fenotipo inmunológico desconocido

Infección por *Mycobacterium tuberculosis* diseminada o extrapulmonar

Infección diseminada por otras especies de *Mycobacterium* o por especies no identificadas (en localizaciones distintas o adicionales a los pulmones, piel o ganglios linfáticos cervicales o hiliares)

Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Septicemia por *Salmonella* (no tifoidea) recurrente

Toxoplasmosis cerebral iniciada antes de 1 mes de edad

Síndrome de emaciación en ausencia de enfermedad concurrente distinta a la infección por VIH que pudiera explicar los siguientes hallazgos: 1) pérdida persistente de peso >10% del valor basal; 2) cruce descendente de al menos 2 de las líneas siguientes de percentiles en el gráfico de peso en función de la edad (p. ej., 95<sup>o</sup>, 75<sup>o</sup>, 50<sup>o</sup>, 20<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup>) en un niño de 1 año de edad o mayor; 3) < percentil 5<sup>o</sup> en el gráfico de peso en función de la edad en 2 mediciones consecutivas separadas por 30 días o más; MÁS 1) diarrea crónica (es decir, al menos 2 episodios diarreicos al día durante más de 30 días); 0 2) fiebre documentada (durante más de 30 días, intermitente o constante)

ciones recurrentes más leves, como la otitis media, la sinusitis y las infecciones de la piel y los tejidos blandos, se producen muy a menudo y pueden tener un curso crónico y presentaciones atípicas.

Las infecciones oportunistas se suelen ver en niños con depresión grave del recuento de linfocitos CD4. En los adultos, suelen representar la reactivación de una infección latente adquirida en fases tempranas de la vida. En contraste, los niños pequeños suelen tener una primoinfección y, al carecer de inmunidad previa, a menudo muestran un curso más fulminante de la enfermedad. Este principio se aprecia mejor en el caso de la neumonía por *Pneumocystis carinii* (*jiroveci*) NPC, la infección oportunista más común en la población pediátrica (v. cap 241). La incidencia máxima de NPC ocurre entre los 3 y los 6 meses de edad, y la mortalidad más alta corresponde a niños menores de 1 año. Sin embargo, las nuevas pautas de tratamiento, más intensas, han mejorado sustancialmente el pronóstico.

La presentación clínica clásica de la NPC cursa con comienzo agudo de fiebre, taquipnea, disnea e hipoxemia marcada; sin embargo, en algunos niños, el desarrollo más indolente de hipoxemia puede preceder a otras manifestaciones clínicas o radiográficas. Los hallazgos en la radiografía de tórax suelen consistir en infiltrados intersticiales o enfermedad alveolar difusa, que progresa con rapidez. En ocasiones se ven lesiones nodulares, infiltrados lineales o lobares o derrames pleurales. El diagnóstico se establece mediante demostración de la presencia de *P. carinii* (*jiroveci*) con tinción apropiada del líquido de lavado broncoalveolar; pocas veces es necesaria una biopsia pulmonar abierta.

El tratamiento de primera línea para la NPC es la trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) por vía intravenosa (15-20 mg/kg/día de TMP y 75-100 mg/kg/día de SMZ cada 6 horas i.v.), con corticoides asociados si

**TABLA 273-3.** Definición revisada de caso de SIDA (1993). Enfermedades definitorias en adultos y adolescentes a partir de 13 años de edad

|   |
|---|
| Candidiasis bronquial, traqueal o pulmonar  |
| Candidiasis, esofágica  |
| Cáncer cervical invasivo  |
| Coccidiodomicosis, diseminada o extrapulmonar   |
| Criptococcosis extrapulmonar  |
| Cryptosporidiosis, intestinal crónica (>1 mes de duración)  |
| Enfermedad por citomegalovirus (distinta de la afectación hepática, esplénica o ganglionar)   |
| Retinitis por citomegalovirus (con pérdida de visión)   |
| Encefalopatía relacionada con el VIH  |
| Herpes simples: úlcera(s) crónica(s) (>1 mes de duración) o bronquitis, neumonitis, o esofagitis  |
| Histoplasmosis, diseminada o extrapulmonar  |
| Isosporiasis, intestinal crónica (>1 mes de duración)   |
| Sarcoma de Kaposi   |
| Linfoma de Burkitt (o término equivalente)  |
| Linfoma inmunoblástico (o término equivalente)  |
| Linfoma cerebral primario   |
| Infección por complejo <i>Mycobacterium avium</i> o <i>Mycobacterium kansasii</i> , diseminada o extrapulmonar  |
| Infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , cualquier localización pulmonar o extrapulmonar   |
| Infección por <i>Mycobacterium</i> , otras especies o especie no identificada, diseminada o extrapulmonar   |
| Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>  |
| Neumonía recurrente   |
| Leucoencefalopatía multifocal progresiva  |
| Septicemia por <i>Salmonella</i> recurrente   |
| Toxoplasmosis cerebral  |
| Síndrome de emaciación atribuible al VIH  |
| Recuento de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> <200/ul (0,20 x 10 <sup>9</sup> /l) o porcentaje de linfocitos T CD4 <sup>+</sup> <15%  |
| Modificada de los Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. <i>MMWR Recomm Rep</i> 1992;41 (RR-17): 1-19. |
| De <i>Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Disease</i> , 27. <sup>a</sup> ed. Elk Grove Village, Illinois, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 379.  |

la PaO<sub>2</sub> es menor de 70 mmHg cuando se respira aire ambiente. Cuando el paciente ha mejorado, el tratamiento con TMP-SMZ oral debe continuar durante un total de 21 días, mientras se disminuye la dosis de corticoides. Desde el punto de vista histórico, hasta 1/6 de los niños con VIH ha presentado reacciones alérgicas a la TMP-SMZ, que han requerido desensibilización. Sin embargo, gracias al uso de corticoides asociados, esta complicación es ahora bastante menos común. El tratamiento alternativo para la NPC comprende la administración intravenosa de pentamida (4 mg/kg/día). Otros regímenes, como la TMP más dapsona, la clindamicina más primaquina o la atovaquona se emplean como alternativas en los adultos, pero hasta la lecha han sido poco usados en niños.

La infección por micobacterias atípicas, sobre todo por el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), puede causar una enfermedad diseminada en los niños con VIH que sufren inmunosupresión grave. La incidencia de infección por MAC en niños con menos de 100 linfocitos CD4 por mm<sup>3</sup> que no han sido tratados con fármacos antirretrovirales se ha estimado hasta en el 10%, pero las terapias combinadas antirretrovirales eficaces, que causan la supresión del virus, han hecho que las infecciones por MAC sean infrecuentes. La enfermedad diseminada por MAC se caracteriza por fiebre, malestar general, pérdida de peso y sudoración nocturna; también pueden presentarse diarrea, dolor abdominal y, pocas veces, perforación intestinal o ictericia (debida a la obstrucción de la vía biliar por adenopatías). El diagnóstico se establece mediante aislamiento de MAC en la sangre, la médula ósea o los tejidos; la presencia de MAC sólo en las heces no confirma el diagnóstico de infección diseminada. El tratamiento puede reducir los síntomas y prolongar la vida, pero sólo es capaz de suprimir la infección (sin curarla) si existe una depleción intensa de linfocitos CD4. El tratamiento debe contener por lo menos dos fármacos: claritromicina (o azitromicina) y etambutol. Un tercer fármaco (rifabulina, rifampicina, ciprofloxacino, levofloxacino o amikacina) se suele añadir para disminuir la aparición de cepas farmacorresistentes. Es necesaria una consideración cuidadosa de las posibles interacciones entre fármacos con los antirretrovirales, antes de iniciar el tratamiento contra esta infección diseminada. Se deben aclarar las susceptibilidades medi-

camentosas, y la pauta terapéutica se ajustará de acuerdo con ellas en caso de respuesta clínica inadecuada al tratamiento. A causa del gran potencial de toxicidad de la mayoría de estos medicamentos, la vigilancia sobre los posibles efectos adversos debe ser continuada.

La **candidiasis oral** es la infección micótica más frecuente entre los niños infectados por el VIH. La suspensión oral de nistatina (2-5 ml cada 6 h) suele resultar eficaz. El clotrimazol proporciona una alternativa válida. En los casos refractarios, se debe considerar el uso de la suspensión oral de anfotericina. La candidiasis oral progresa y afecta al esófago hasta en el 20% de los niños con depleción grave de CD4, que muestran síntomas de anorexia, disfagia, vómitos y fiebre. El tratamiento con fluconazol oral (3-6 mg/kg/día) durante 7-14 días proporciona en general una mejoría rápida de los síntomas. La fungemia es infrecuente, y cuando lo hace suele deberse a la presencia de catéteres venosos permanentes y hasta el 50% de los casos puede estar causado por especies no *albicans*. La histoplasmosis y la coccidiodomicosis, o la eriplococosis diseminadas, son infrecuentes en pacientes pediátricos, pero se pueden encontrar en áreas endémicas. Las infecciones parasitarias, como la cryptosporidiosis y la microsporidiosis intestinales, y sólo alguna vez la isosporiasis o la giardiasis, son otras infecciones oportunistas causantes de una morbilidad significativa. Aunque suelen ser enfermedades autolimitadas en huéspedes por lo demás sanos, causan diarrea crónica grave, que muchas veces conduce a una malnutrición en los niños infectados con recuentos bajos de células CD4; la reconstitución inmunitaria con TARGA suele producir la eliminación de los patógenos del organismo. Los datos preliminares sobre la nitazoxanida han sido prometedores, con desaparición de la infección en algunos pacientes y la reducción de la diarrea en más enfermos. Se ha descrito que el albendazol tuvo éxito en unos pocos casos de microsporidiosis, y la TMP-SMZ parece ser eficaz para la isosporiasis.

Las **infecciones víricas**, sobre todo por el grupo de los virus herpes plantean problemas significativos en los niños infectados por el VIH. El virus del herpes simple causa gingivostomatitis recurrente, que se puede complicar con diseminación cutánea local y a distancia. La primoinfección por el virus de la varicela-zóster (VZV) (varicela), puede ser prolongada y complicarse con infecciones bacterianas o diseminación visceral, como la neumonitis. Los episodios crónicos, atípicos o recurrentes de herpes zóster suelen ser debilitantes y requieren una terapia prolongada con aciclovir; de forma ocasional, el VZV ha desarrollado resistencia a este fármaco y ha exigido el uso de foscarnet. La infección diseminada por citomegalovirus (CMV) puede ocurrir en presencia de depleción intensa de células CD4 (menos de 50 por mm<sup>3</sup>), y puede afectar a uno o a muchos órganos. Se han comunicado casos de retinitis, neumonitis, esofagitis, gastritis con obstrucción pilórica, hepatitis, colitis y encefalitis, pero esas complicaciones son infrecuentes si se administra TARGA. El ganciclovir (5 mg/kg cada 12 h i.v.) o el foscarnet (60 mg/kg cada 8 h i.v.) son los fármacos de elección; los fármacos suelen administrarse juntos en los niños con retinitis por CMV potencialmente lesiva para la visión. El sarampión puede aparecer a pesar de la vacunación, y cursar sin el exantema típico. Muchas veces se disemina hasta el pulmón o el cerebro, con una mortalidad alta.

Los **virus respiratorios**, como el virus sincitial respiratorio (VSR), y los adenovirus, pueden presentar síntomas prolongados y una diseminación vírica persistente. De forma paralela al aumento de la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en el tacto genital, también se producen más casos de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) y de neoplasia intraepitelial anal (AIN) en las mujeres adultas infectadas por el VIH que en aquellas que son seronegativas. El riesgo relativo de CIN es 5-10 veces mayor para las mujeres seropositivas para el VIH. Para tratar la infección por VPH se utilizan múltiples procedimientos (v. cap. 263), aunque ninguno tiene una eficacia uniforme, y la tasa de recurrencia es mayor entre las personas infectadas por el VIH-1.

**Sistema nervioso central.** La incidencia de afectación del SNC entre los niños con infección perinatal es del 50-90% en los países en vías de desarrollo, pero más baja en las naciones industrializadas, con una media de edad al comienzo de 19 meses de edad. La afectación puede variar de un retraso sutil del desarrollo a una encefalopatía progresiva con pérdida o falta de progreso de los hitos del desarrollo, deterioro cognitivo, alteración del crecimiento encefálico que conduce a una microcefalia adquirida, y disfunción motora simétrica. La **encefalopatía** puede ser la manifestación inicial de la enfermedad, o presentarse mucho más tarde, cuando se produce una inmunodepresión grave. En caso de progresión se pueden en-

contrar una apatía destacada, espasticidad, hiperreflexia y trastornos de la marcha, así como pérdida del lenguaje y de capacidades motoras finas y/o rudimentarias. La encefalopatía puede progresar de forma intermitente, con períodos de deterioro que dan paso a mesetas transitorias estables. Los niños mayores pueden exhibir problemas conductuales y dificultades de aprendizaje. Entre las anomalías asociadas identificadas mediante técnicas neurorradiológicas están la atrofia cerebral hasta en el 85% de los niños con síntomas neurológicos, la ventriculomegalia, las calcificaciones de los ganglios basales y, con menos frecuencia, la leucomalacia.

Los signos neurológicos focales y las convulsiones son inusuales y pueden implicar la coexistencia de otros procesos patológicos como tumores del SNC, infección oportunista o ictus. El linfoma del SNC se puede presentar con signos neurológicos focales nuevos, cefalea, convulsiones y alteraciones del nivel de conciencia. Los signos característicos en los estudios neurorradiológicos son masas hiperdensas o isodensas, con realce variable tras la administración de contraste, o una masa infiltrante difusa que se realiza por el contraste. La toxoplasmosis del SNC es excepcional en lactantes pequeños, pero puede ocurrir en los adolescentes infectados por el VIH. La inmensa mayoría de esos casos cursa con la presencia de IgG antitoxoplasma en suero, como un marcador de infección. Otras infecciones oportunistas del SNC son infrecuentes, y entre los agentes causales se incluyen los CMV, el virus JC (que provoca leucoencefalopatía multifocal progresiva), el virus del herpes simple y la meningitis por *Cryptococcus* y *Coccidioides*. Aunque la incidencia verdadera de trastornos cerebro vasculares (ictus hemorrágicos y no hemorrágicos) no está clara, en las series clínicas extensas estaba afectado entre el 6 y el 10% de los niños.

**Tracto respiratorio.** Las infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior, como la otitis media y la sinusitis, son muy comunes. Aunque los patógenos típicos (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) son los más frecuentes, se pueden encontrar patógenos inusuales en las infecciones crónicas, como *P. aeruginosa*, levaduras y anaerobios, que pueden causar complicaciones como sinusitis invasiva y mastoiditis.

La NIL es la anomalía crónica del tracto respiratorio inferior más frecuente, y ocurre en cerca del 25% de los niños con infección por VIH. Es un proceso crónico caracterizado por hiperplasia linfóide nodular en el epitelio bronquial y bronquiolar, que a menudo conduce a un bloqueo capilar alveolar progresivo en un plazo de meses o años. Produce un característico patrón reticulonodular difuso crónico en la radiografía de tórax (alguna vez con linfadenopatía hilar), que permite establecer un diagnóstico de sospecha a través de ella, antes de comenzar los síntomas. Desde el punto de vista clínico, se observa una aparición insidiosa de taquipnea, tos e hipoxemia leve-moderada, con auscultación normal o estertores mínimos. La enfermedad progresiva se puede acompañar de acropaquias e hipoxemia sintomática, que suelen resolverse con corticoides orales. Varios estudios sugieren que existe una asociación con una infección primaria por el virus de Epstein-Barr, en el contexto de la infección por VIH.

La mayoría de los niños sintomáticos infectados por el VIH experimenta al menos un episodio de neumonía durante el curso de la enfermedad. *S. pneumoniae* es el patógeno bacteriano más común, pero las bacterias gramnegativas también pueden plantear problemas; la neumonía por *P. aeruginosa* es más frecuente en niños con síntomas graves (categoría C3 de los CDC), y suele asociarse con insuficiencia respiratoria aguda y muerte. Pocas veces se forman bronquiectasias, que favorecen y causan infecciones secundarias recurrentes. La NPC es la infección oportunista más común, pero otros patógenos, entre ellos el CMV, *Aspergillus*, *Histoplasma* y *Cryptococcus*, pueden causar una enfermedad pulmonar. Las infecciones por virus respiratorios comunes, como el virus sincitial respiratorio, los virus parainfluenza, influenza y los adenovirus, pueden suceder a la vez, con un curso prolongado y un período de diseminación vírica largo a partir del tracto respiratorio. La tuberculosis pulmonar y extrapulmonar se ha descrito con frecuencia progresiva en los niños infectados con VIH, aunque es mucho más común en los adultos infectados.

**Sistema cardiovascular.** En los niños infectados con el VIH, las anomalías cardíacas subclínicas son frecuentes, persistentes y a menudo progresivas. Un estudio prospectivo de niños pequeños con infección sintomática por VIH reveló que la miocardiopatía dilatada y la hipertrofia ventricular izquierda eran comunes; la incidencia acumulada de insuficiencia cardíaca congestiva a los dos años fue de casi el 5%. Los niños con encefalopatía u otros procesos que definen el SIDA sufren la tasa más alta de alteraciones cardíacas. Se ha descrito taquicardia sinusal en repo-

so hasta en el 64% de los niños con VIH, y arritmia sinusal marcada en el 17%. La inestabilidad hemodinámica es más asidua en caso de enfermedad avanzada por VIH. El ritmo de galope, junto con la taquipnea y la hepatoesplenomegalia, parecen ser los mejores indicadores clínicos de ICC en niños con VIH; el tratamiento anticongestivo es en general muy eficaz, sobre todo cuando se inicia pronto. La electrocardiografía y la ecocardiografía son útiles para evaluar la función cardíaca antes del comienzo de los síntomas clínicos.

**Aparato digestivo y vía hepatobiliar.** Las manifestaciones orales de la enfermedad por VEH pueden ser candidiasis eritematosa o pseudomembranosa, enfermedad periodontal (p. ej., gingivitis ulcerosa o periodontitis), enfermedad de las glándulas salivales (tumefacción, xerostomía) y, pocas veces, ulceraciones o leucoplasia oral vellosa con úlceras. La afectación del tracto gastrointestinal es común en los niños con VIH. Una serie de patógenos pueden causar una enfermedad gastrointestinal, entre ellos, bacterias (*Salmonella*, *Campylobacter*, MAC), protozoos (*Giardia*, *Cryptosporidium*, *Isospora*, microsporidios), virus (CMV, VHS, rotavirus) y hongos (*Candida*). Las infecciones por MAC y por protozoos son más graves y prolongadas en los pacientes con depleción intensa de linfocitos CD4. Dichas infecciones pueden ser localizadas o diseminadas, y afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la orofaringe hasta el recto. Las ulceraciones orales o esofágicas, ya sean de origen vírico o idiopáticas, son dolorosas y suelen interferir con la alimentación. Las lesiones con cultivos víricos negativos pueden responder a la talidomida, que en la actualidad está en investigación, o a ciclos cortos de prednisona. La enteropatía del SIDA, un síndrome de malabsorción con atrofia parcial de las vellosidades que no se asocia con patógenos específicos, se ha atribuido a la infección directa del intestino por el VIH. La intolerancia a los disacáridos es frecuente en los niños infectados por el VIH con diarrea crónica.

Los síntomas más comunes de enfermedad gastrointestinal son la diarrea crónica o recurrente con malabsorción, el dolor abdominal, la disfagia y el retraso ponderoestatural. Es fundamental el reconocimiento rápido de la pérdida de peso o del crecimiento deficiente si no existe diarrea. El trastorno del crecimiento lineal a menudo se correlaciona con el nivel de viremia de VIH. Se debe iniciar la alimentación enteral suplementaria, ya sea por boca o mediante sonda nasogástrica nocturna, en los casos con problemas de crecimiento más crónicos. Puede ser necesaria la colocación de una sonda de gastrostomía para la administración del suplemento nutricional. El síndrome de emaciación, definido como una pérdida de más del 10% del peso corporal, no es tan frecuente como el retraso ponderoestatural en los pacientes pediátricos. Sin embargo, la malnutrición resultante se asocia con un pronóstico grave, y en general requiere hiperalimentación parenteral.

La inflamación hepática crónica es relativamente común, manifestada por fluctuaciones de las concentraciones séricas de transaminasas, con o sin colestasis, y muchas veces no hay identificación de un agente etiológico. La colecistitis por criptosporidios cursa con dolor abdominal, ictericia y un aumento de la gamma GT. En algunos pacientes, la hepatitis crónica por CMV, la hepatitis B o C, o el MAC pueden causar hipertensión portal e insuficiencia hepática. Varios fármacos antirretrovirales u otros medicamentos como la didanosina, los inhibidores de la proteasa y la dapsona también pueden causar una elevación reversible de las transaminasas.

La pancreatitis con aumento de las enzimas pancreáticas, con o sin dolor abdominal, vómitos y fiebre, puede ser resultado del tratamiento farmacológico, por ejemplo con pentamidina, didanosina y lamivudina o, pocas veces, de infecciones oportunistas por microorganismos como MAC o CMV.

**Enfermedad renal.** La nefropatía es una presentación inusual de la infección por VIH, y es más frecuente en los niños mayores con síntomas. Como posible causa se ha sugerido el efecto directo del VIH sobre las células epiteliales renales, pero los inmunocomplejos, la hiperviscosidad de la sangre (secundaria a hiperglobulinemia) y los fármacos nefrotóxicos son otros factores posibles. Se ha descrito una amplia gama de anomalías histológicas, entre ellas glomerulosclerosis focal, hiperplasia mesangial, glomerulo nefritís necrosante segmentaria y enfermedad de cambios mínimos. En general, la forma focal progresa hasta la insuficiencia renal ante's de 6-12 meses, pero otras anomalías histológicas en los niños pueden mantenerse estables, sin causar una insuficiencia renal significativa durante períodos prolongados. El síndrome nefrótico es la manifestación más frecuente de enfermedad renal pediátrica, con edema, hipoproteinemia, proteinuria y azoemia, y con una presión arterial normal. Los casos resis-



tentes a los esféricos pueden mejorar con la ciclosporina. En algunos pacientes se han observado también poliuria, oliguria y hematuria.

**Manifestaciones cutáneas.** Muchas manifestaciones cutáneas observadas en niños infectados por el VIH son anomalías inflamatorias o infecciosas no exclusivas de esta infección. Estos trastornos tienden a ser más diseminados y responden de forma menos uniforme al tratamiento convencional que en niños no infectados. La dermatitis seborreica o el eczema grave y que no responde al tratamiento pueden ser signos inespecíficos precoces de infección por VIH. Los episodios recurrentes o crónicos de virus del herpes simple, herpes zóster, molluscum contagiosum, verrugas planas o anogenitales, e infecciones por candida son frecuentes y pueden resultar difíciles de controlar.

También son comunes las erupciones alérgicas por fármacos, en especial las relacionadas con las sulfamidas, y en general responden a la retirada del fármaco o a la desensibilización. La hiperqueratosis epidérmica, con piel escamosa y seca, aparece con frecuencia, y en fases posteriores de la enfermedad se puede observar alopecia parcial o total.

**Enfermedades hematológicas y malignas.** Se observa anemia en un 20-70% de los niños infectados por VIH, más a menudo en los que tienen SIDA. La anemia se puede deber a infección crónica, a una nutrición deficiente, a factores autoinmunitarios, a enfermedades relacionadas con virus (p. ej., el síndrome hemofagocítico, la aplasia de células rojas por parvovirus B19) o a efectos adversos de los fármacos (p. ej., la zidovudina). En los niños con niveles bajos de eritropoyetina, la anemia puede responder a la administración subcutánea de eritropoyetina recombinante.

Se produce leucopenia en casi un 33% de los niños con VIH que no reciben tratamiento, y suele producirse neutropenia. En algunos casos, la causa radica en los anticuerpos contra los neutrófilos, y el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) ha sido satisfactorio. Los múltiples medicamentos que se usan para el tratamiento o prevención de las infecciones oportunistas, como las causadas por NPC, MAC y CMV, o los fármacos antirretrovirales (zidovudina), también pueden causar leucopenia y/o neutropenia. En muchos casos es beneficioso el tratamiento subcutáneo con factor estimulador de las colonias de granulocitos,

Se ha descrito trombocitopenia en el 10-20% de los pacientes. La etiología puede ser inmunológica (es decir, inmunocomplejos circulantes o anticuerpos contra las plaquetas), o relacionada con la toxicidad farmacológica, o bien la causa puede ser desconocida. El tratamiento con IGIV o anti-D ofrece una mejoría temporal en la mayoría de los casos. Si se muestra ineficaz, un ciclo de 2-3 días con dosis altas de esteroides (30 mg/kg/día) puede ser una alternativa. El tratamiento antirretroviral también puede solucionar la trombocitopenia. El déficit de factores de coagulación (factores II, VII, IX) no es infrecuente en los niños con enfermedad avanzada por VIH, y muchas veces se corrige sin dificultad (mediante la administración de vitamina K). En algunos niños con VIH se ha observado una nueva enfermedad del timo. Se halló que estos pacientes tenían unos característicos quistes tónicos multiloculares mediastínicos anteriores sin síntomas clínicos. El examen histológico muestra cambios focales quísticos, hiperplasia folicular y plasmocitosis difusa con células gigantes multinucleadas. En algunos casos se produjo una involución espontánea.

En contraste con una aparición más frecuente en los adultos, las enfermedades malignas se han descrito pocas veces en los niños infectados por el VIH, y sólo representan el 2% de las enfermedades que definen al SIDA. El linfoma no Hodgkin, el linfoma primario del SNC y el leiomiomasarcoma, son las neoplasias encontradas con más frecuencia entre los niños infectados por el VIH. El virus de Epstein-Barr se asocia con la mayoría de los linfomas y con todos los leiomiomasarcomas (v. cap. 251). El sarcoma de Kaposi, causado por el virus herpes humano 8, aparece a menudo entre los adultos infectados por el VIH, pero es muy poco común en los niños (v. cap. 254).

**DIAGNÓSTICO.** Todos los lactantes hijos de madres infectadas por el VIH dan resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos al nacer, debido a la transferencia pasiva de dichos anticuerpos maternos contra el virus a través de la placenta, durante la gestación. La mayoría de los lactantes no infectados pierde los anticuerpos maternos entre los 6 y los 12 meses de edad, y se denominan **serorreversores**. Como una pequeña parte de lactantes no infectados sigue con resultados positivos para anticuerpos contra el VIH hasta los 18 meses de edad, dicho resultado positivo para anticuerpos IgG (incluidas las pruebas rápidas) no es válido para establecer un diagnóstico definitivo de infección por VIH en lactan-

tes menores de esa edad. La presencia de IgA o IgM anti-VIH en la circulación del lactante puede indicar infección, ya que estas clases de inmunoglobulinas no cruzan la placenta. Sin embargo, los análisis de IgA y de IgM anti-VIH han sido insensibles e inespecíficos, por lo que no son útiles para su uso clínico. En cualquier niño mayor de 18 meses de edad, la demostración de anticuerpos IgG contra el VIH, por el resultado positivo repetido del inmunoanálisis enzimático (IAE) y de la prueba confirmadora (p. ej., inmunotransferencia o análisis de inmunofluorescencia), establece el diagnóstico de infección por VIH.

En la actualidad se dispone de varias pruebas rápidas para VIH, con sensibilidad y especificidad mejores que las del IAE estándar. Muchas de esas pruebas nuevas sólo requieren un paso, lo que permite comunicar los resultados de la misma en menos de 1 hora. La incorporación de pruebas rápidas para el VIH durante el parto o justo tras el mismo es crucial para el cuidado de los recién nacidos expuestos al VIH, cuya situación respecto al virus no se conoce durante el embarazo. Los análisis diagnósticos virológicos, como la PCR para ADN o ARN del VIH, el cultivo del VIH o la determinación de p24 inmunodisociada del antígeno p24 del VIH (ICD-p24) son bastante más útiles en los lactantes pequeños y permiten un diagnóstico definitivo en la mayoría de los lactantes infectados que tiene entre 1 y 6 meses de edad (tabla 273-4). Cuando se ha cumplido esta edad, el cultivo de VIH y/o la PCR identifican a todos los lactantes infectados. La PCR para ADN del VIH es el método virológico preferido en los países desarrollados. Casi el 40% de los recién nacidos infectados tiene pruebas positivas en los dos primeros días de vida, y más del 90% es positivo a las dos semanas de edad. Los análisis de ARN de VIH en plasma, que detectan la replicación vírica, pueden ser más sensibles que la PCR del ADN para el diagnóstico precoz, pero los datos son limitados. El cultivo de VIH tiene una sensibilidad similar a la PCR para ADN del VIH; sin embargo, es técnicamente más compleja y cara, y los resultados no suelen estar disponibles hasta varias semanas después, en comparación con los 2-3 días necesarios para la PCR. El análisis del antígeno p24 también es altamente específico y fácil de realizar, pero resulta menos sensible que otras pruebas virológicas. No se recomienda para el diagnóstico de infección en lactantes menores de 1 mes de edad. En los países en vías de desarrollo, la realización de prueba de ICD-p24 se puede considerar para los lactantes mayores; sin embargo, los resultados negativos no descartan la infección.

La prueba diagnóstica virológica se debe realizar en los dos primeros días de vida. Casi el 40% de los niños infectados por el VIH puede identificarse en ese momento. Parece que muchos de estos niños tienen un progreso más rápido de su enfermedad y requieren un tratamiento más enérgico. En los niños expuestos con pruebas serológicas negativas a los 2 días de vida, deben realizarse pruebas adicionales a los 1-2 meses de edad, y a los 4-6 meses. Algunos expertos también aconsejan realizarla a los 14 días, para aumentar al máximo la detección precoz de los lactantes infectados, si se desea iniciar el tratamiento antirretroviral. Un análisis virológico positivo (es decir, con detección del VIH mediante PCR, cultivo o antígeno

**TABLA 273-4.** Diagnóstico de laboratorio de la infección por VIH

| PRUEBA              | COMENTARIO  |
|---------------------|---|
| PCR del ADN del VIH | Prueba de elección para diagnosticar la infección por el subtipo B del VIH-1 en lactantes y niños menores de 18 meses de edad; muy sensible y específica a las 2 semanas de edad y disponible; se realiza en células mononucleares de sangre periférica. Puede haber falsos negativos en las infecciones del subtipo no B del VIH-1 |
| Ag p24 del VIH      | Menos sensible, resultados falsos positivos durante el primer mes de vida, resultados variables; no recomendada   |
| Ag p24 del ICD      | El resultado negativo de la prueba no descarta la infección; no recomendada   |
| Cultivo del VIH     | Coste elevado, no disponible fácilmente, requiere hasta 4 semanas para su realización; no recomendada   |
| PCR del ARN del VIH | No recomendada como prueba de rutina en lactantes y niños menores de 18 meses de edad, porque un resultado negativo no excluye definitivamente la infección por el VIH. Prueba de elección para identificar las infecciones por el subtipo no B del VIH-1   |

De *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 27.ª ed. Elk Grove Village, Illinois, American Academy of Pediatrics, 2006, pág. 386.

Ag, Antígeno; ICD, inmunocomplejo disociado; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

p24), sugiere una infección por VIH y se debe confirmar por una prueba repetida en una segunda muestra, tan pronto como sea posible. Por tanto, el diagnóstico de infección por VIH se puede establecer con dos pruebas virológicas positivas, realizadas en muestras de sangre distintas.

Aunque el uso perinatal de zidovudina profiláctica para prevenir la transmisión vertical no ha afectado al valor predictivo de las pruebas diagnósticas virológicas, se desconoce el efecto sobre la habilidad de las pruebas virológicas en los lactantes de las combinaciones antivirales más intensivas (p. ej., los inhibidores de la proteasa) administradas a las embarazadas. La infección por VIH se puede excluir de forma razonable si el lactante ha tenido por lo menos dos pruebas virológicas negativas después, y al menos una de las pruebas se hizo después de los 4 meses de edad. En algunas partes del mundo donde son frecuentes los subtipos no B (tipo predominante en Estados Unidos), la interpretación de una prueba de PCR negativa debe hacerse con cautela, porque el análisis puede no detectar el subtipo concreto (grupo O). Se recomienda una monitorización clínica estrecha con pruebas serológicas (a los 18 meses de edad) o con cultivo (si es posible). En los lactantes mayores, dos o más pruebas de anticuerpos anti-VIH negativas, realizadas con un intervalo mínimo de 1 mes, después de los 6 meses de edad y en ausencia de hipogammaglobulinemia o de pruebas clínicas de enfermedad por VIH, pueden excluir razonablemente la infección por VIH. Esta exclusión puede ser definitiva si los mismos parámetros se cumplen cuando el lactante tiene por lo menos 18 meses de edad.

Los recién nacidos de madres infectadas por el VIH deben recibir profilaxis con zidovudina (ZDV) y a las cuatro semanas de edad es necesario efectuar un hemograma completo, un recuento de leucocitos con fórmula y un recuento de plaquetas para monitorizar la toxicidad por ZDV. Si se demuestra que el niño está infectado por VIH, o si el estado respecto al VIH no está claro, esas pruebas se deben repetir cada 1-3 meses, para evaluar el efecto hematológico de la enfermedad y su tratamiento (p. ej., administración profiláctica de TMP-SMZ y terapia antirretroviral). Se deben realizar recuentos de linfocitos CD4 y CD8 al primer y tercer meses de edad y repetirlos cada 3 meses si el niño está infectado por el VIH. La frecuencia de la prueba se debe aumentar (es decir, realizarla cada 4-6 semanas) si el recuento o el porcentaje de linfocitos CD4 disminuye con rapidez.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento disponible en la actualidad no erradica el virus ni cura al paciente; sólo suprime el virus durante períodos prolongados y transforma el curso de la enfermedad en un proceso crónico. Las decisiones sobre una posible terapia antirretroviral para pacientes pediátricos con VIH se basan en la magnitud de la replicación viral (es decir, la carga viral), el recuento o el porcentaje de linfocitos CD4 y la situación clínica. Puesto que este tratamiento antirretroviral cambia conforme se introducen nuevos fármacos, las decisiones deben tomarse en consulta con un experto en infección pediátrica por VIH. La monitorización de la carga viral en plasma y la medición de los valores de CD4 han hecho posible la aplicación de estrategias terapéuticas racionales para la supresión vírica, y también la evaluación de la eficacia de una combinación farmacológica concreta. Los principios siguientes forman la base del tratamiento antirretroviral: 1) la multiplicación ininterrumpida del VIH causa una destrucción del sistema inmunitario y una progresión hasta el SIDA; 2) la magnitud de la carga viral predice la tasa de progresión de la enfermedad, y el recuento de linfocitos CD4 refleja el riesgo de infecciones oportunistas y de complicaciones de la infección por VIH; 3) las combinaciones de TARCA, consistentes al menos en 3 fármacos, deberían seguir la pauta inicial. El tratamiento combinado potente que suprime la replicación del VIH hasta un nivel no detectable restringe la selección de mutantes resistentes a los antirretrovirales; las cepas resistentes a los fármacos son el principal factor que limita el éxito de la supresión vírica y el retraso en la progresión de la enfermedad; 4) el objetivo de una supresión sostenida de la multiplicación del VIH se consigue mejor mediante la iniciación simultánea de varios fármacos antirretrovirales combinados a los que el paciente no haya sido expuesto antes y que no exhiban resistencia cruzada con los medicamentos administrados previamente al paciente; 5) es crucial para el éxito del tratamiento que el paciente cumpla rigurosamente con las pautas farmacológicas prescritas.

**Tratamiento combinado.** Los fármacos antirretrovirales autorizados hasta 2006 se clasifican de acuerdo con su mecanismo de acción, como la capacidad para inhibir las enzimas del VIH transcriptasa inversa o

proteasa (tabla 273-5). Dentro de los inhibidores de la primera, se puede establecer otra subdivisión: inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos (o nucleotídicos) (ITIN), e inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos (ITINN). Los primeros tienen una estructura similar a la de los bloques fundamentales del ADN (p. ej., la timidina y la citosina). Al incorporarse en el ADN, actúan como terminadores de cadena y bloquean una mayor incorporación de nucleosidos, lo que evita la síntesis de ADN vírico. Entre los ITIN, los análogos de la timidina (estavudina [d4T] y zidovudina [ZDV]) se encuentran en concentraciones más altas en las células activadas o en división, y los análogos no limidínicos (didanosina [ddI], lamivudina [3TC]) son más activos sobre las células en reposo. Se cree que las células activadas producen más del 99% de la población de viriones de VIH. En contraste, las células en reposo representan menos del 1% de la población, pero pueden servir como un reservorio de VIH. Se cree que la supresión de la replicación en ambas poblaciones es un componente significativo del control vírico a largo plazo. Los ITINN (p. ej., nevirapina y efavirenz) actúan de forma diferente que los ITIN. Se adhieren a la transcriptasa inversa y restringen su movilidad, lo que reduce la actividad de la enzima. Los inhibidores de la proteasa (p. ej., lopinavir, nelfinavir, saquinavir) son fármacos potentes, activos sobre buena parte del ciclo replicativo del virus. Se unen al sitio donde los polipéptidos largos del virus son cortados en proteínas individuales, maduras y funcionales del núcleo vírico, encargadas de la producción de viriones infecciosos antes de salir de la célula. El primer inhibidor de la fusión, la enfuvirtida, también se ha aprobado. Este nuevo compuesto se une a la gp41 viral, lo que evita la fusión del virus con los linfocitos CD4<sup>+</sup> y la entrada en la célula.

Aunque el principal sitio de replicación viral es el tejido linfóide, los llamados santuarios, como el SNC, pueden albergar viriones residuales con el potencial de actuar como fuentes de enfermedad local o persistente. La alteración de la penetración de los fármacos en esos compartimentos puede conducir al desarrollo de resistencia. Aunque los datos sobre la penetración en el SNC de fármacos antivirales son de momento limitados, la ZDV, el d4T y el 3TC parecen conseguir concentraciones inhibitorias en el SNC. El indinavir y la nevirapina también penetran en el LCR, pero otros inhibidores de la proteasa se transportan de forma activa fuera del SNC, lo que limita su eficacia potencial en dicha localización.

Mediante la actuación sobre diferentes puntos del ciclo vital del virus y distintas fases de la activación celular, y gracias a la llegada del fármaco a todos los tejidos, se puede conseguir la supresión vírica máxima. Las combinaciones de tres fármacos, como un ITIN análogo a la timidina (ZDV), un ITIN no análogo a la timidina (3TC, para suprimir la replicación de las células tanto activas como en reposo) y un inhibidor de la proteasa (lopinavir/ritonavir o nelfinavir) o un ITINN (efavirenz), han demostrado que producen una supresión viral prolongada. Aunque no son ideales, las combinaciones menos potentes, como ITIN triple (abacavir, zidovudina, lamivudina), ITIN doble o ritonavir con estavudina pueden considerarse en situaciones especiales, cuando es problemático el cumplimiento de un régimen farmacológico complejo, o cuando el paciente y/o la familia prefieren un régimen alternativo simplificado. El tratamiento combinado aumenta la tasa de toxicidad (v. tabla 273-5), y se producen interacciones complejas entre muchos de los fármacos antirretrovirales. La mayoría de los inhibidores de la proteasa e ITINN son inductores o inhibidores del sistema del citocromo P450. Los primeros tienen una tendencia especial a presentar interacciones serias con múltiples clases de fármacos, como los antihistamínicos no sedantes, los psicotrópicos, los vasoconstrictores, los antimicobacterianos, los de efecto cardiovascular, los analgésicos y los de efecto gastrointestinal (p. ej., cisaprida). Siempre que se añadan medicamentos nuevos a un tratamiento antirretroviral, en especial un régimen que contenga inhibidores de la proteasa, se debe consultar con un farmacéutico y/o un especialista en VIH para resolver posibles interacciones farmacológicas. Recientemente se ha utilizado el efecto inhibidor del ritonavir (un inhibidor de la proteasa) sobre el sistema citocromo P450, y se han añadido pequeñas dosis del fármaco a otros inhibidores de la proteasa (p. ej., lopinavir, indinavir, saquinavir), para frenar su metabolismo por el sistema P450 y mejorar su perfil farmacocinético. Esto proporciona niveles farmacológicos más eficaces con menos toxicidad y, a menudo, dosis menos frecuentes.

**Cumplimiento.** La evaluación de la probabilidad de cumplimiento terapéutico es un factor importante para decidir si se debe iniciar, y cuándo, el tratamiento. Numerosos estudios han demostrado que un cumplimiento

**TABLA 273-5. Resumen de tratamientos antirretrovirales (disponibles en 2006)**

| FARMACO (PRESENTACIÓN)   | POSOLOGIA  | EFFECTOS SECUNDARIOS   | COMENTARIOS   |
|--|--|--|---|
| <b>INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NUCLEOSÍDICOS/NUCLEOTÍDICOS (ITIN)</b>  |  |  |   |
| <b>Abacavir (ABC)</b><br>Comprimidos: 300 mg<br>Solución oral: 20 mg/ml  | Niños: 23 meses a 18 años: 8 mg/kg v.o. cada 12 horas (dosis máxima, 300 mg v.o. cada 12 h)<br>Adultos: 300 mg v.o. cada 12 horas o 600 mg v.o. una vez al día   | Efectos adversos de clase: acidosis láctica con esteatosis hepática<br>Frecuentes: náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, cefalea, diarrea, exantema<br>Menos frecuentes: hipersensibilidad, acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, pancreatitis, elevación de los triglicéridos, astenia | Puede administrarse con las comidas. La reacción de hipersensibilidad grave es excepcional; si se sospecha hipersensibilidad no debe volver a administrarse   |
| <b>Oidanosina (ddl)</b><br>Comprimidos masticables<br>tamponados: 25, 50, 100 <sup>1</sup> , 150, 200 mg<br>Paquete de polvo<br>tamponado:<br>100,167,250 mg | Lactantes de 2 semanas a 8 meses: 50-100 mg/m <sup>2</sup> v.o. cada 12 horas<br>Niños: 120 mg/m <sup>2</sup> (rango 90-150 g/m <sup>2</sup> ) v.o. cada 12 horas<br>Adolescentes (>13 años) y adultos <60 kg: 125 mg v.o. cada 12 horas (solución oral tamponada 167 mg v.o. cada 12 h)<br>>60 kg: 200 mg v.o. cada 12 horas (solución oral tamponada 250 mg v.o. cada 12 h)  | Frecuentes: cefalea, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos<br>Menos frecuentes: pancreatitis, neuropatía periférica, anomalías de los electrolitos, acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, despigmentación retiniana  | Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad hasta en un 50%. Los comprimidos disueltos en agua son estables durante 1 hora (4 h en solución tamponada)<br>Interacciones farmacológicas: los antiácidos/antagonistas del ácido gástrico pueden aumentar la biodisponibilidad; puede disminuir la absorción de fluoroquinolonas, ganciclovir, ketoconazol, itraconazol y dapsona. Posible disminución de la eficacia si se administra con tenofovir |
| <b>Videx (EC)</b><br>Cápsulas de liberación<br>prolongada: 125, 200, 250, 400 mg   | Niños: No establecida<br>Adolescentes y adultos:<br><60 kg: 250 mg v.o. una vez al día<br>>60 kg: 400 mg v.o. una vez al día   | Igual que los de la ddl  | La combinación con tenofovir incrementa las concentraciones de ddl y conlleva un riesgo de toxicidad. Las cápsulas deben ingerirse sin masticar con el estómago vacío, 30 minutos antes o 2 horas después de las comidas  |
| <b>Emtricitabina (FTC)</b><br>Cápsulas: 200 mg<br>Solución oral: 10 mg/ml  | Niños >33 kg, adolescentes y adultos: cápsula de 200 mg v.o. una vez al día o solución oral, 240 mg (24 ml) una vez al día   | Frecuentes: cefalea, diarrea, náuseas, discoloración cutánea<br>Menos frecuentes: acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia  | Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes con coinfección por hepatitis<br>Puede administrarse con las comidas   |
| <b>Lamivudina (3TC)</b><br>Comprimidos: 150, 300 mg<br>Solución: 5,10 mg/ml  | Lactantes, neonatos <30 días: 2 mg/kg v.o. cada 12 horas<br>Lactantes, niños y adolescentes: 4 mg/kg v.o. cada 12 horas (dosis máxima: 150 mg v.o. cada 12 h)<br>Adultos:<br><50 kg: 4 mg/kg/dosis v.o. cada 12 horas (dosis máxima: 150 mg v.o. cada 12 h)<br>>50 kg: 150 mg v.o. cada 12 horas<br>o<br>300 mg v.o. una vez al día  | Frecuentes: cefalea, náuseas, problemas con la alimentación, diarrea, dolor abdominal, exantema<br>Menos frecuentes: pancreatitis, neutropenia, neuropatía periférica, acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia   | Puede administrarse con o sin comida<br>Interacciones farmacológicas: la trimetoprima/sulfametoxazol incrementa la concentración de 3TC. La combinación con ZDV puede evitar la resistencia a esta última   |
| <b>Estavudina (d4T)</b><br>Cápsulas: 15,20, 30, 40 mg<br>Solución: 1 mg/ml<br><br>Cápsulas de liberación<br>prolongada: 75,100 mg                            | Niños <30 kg: 1 mg/kg v.o. cada 12 horas<br>Adolescentes y adultos:<br>30-60 kg: 30 mg v.o. cada 12 horas<br>>60 kg: 40 mg v.o. cada 12 horas<br><60 kg: 75 mg v.o. una vez al día<br>>60 mg kg: 100 mg v.o. una vez al día  | Frecuentes: cefalea, náuseas, exantema<br>Menos frecuentes: neuropatía periférica, pancreatitis, acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, elevación de las pruebas de función hepática   | Puede administrarse con las comidas.<br>Interacciones farmacológicas: no debería administrarse con ZDV.   |
| <b>Tenofovir (TDF)</b><br>Comprimidos: 300 mg  | Niños: No establecida<br>Adolescentes y adultos: 300 mg v.o. una vez al día  | Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea<br>Menos frecuentes: acidosis láctica con esteatosis hepática, hepatomegalia, reducción de la densidad ósea  | Las comidas ricas en grasas aumentan la absorción. La coadministración con ddl puede incrementar la toxicidad por ésta. La coadministración con atazanavir (ATV) puede disminuir la concentración de ATV. Se requiere refuerzo con ritonavir (RTV)  |
| <b>Zidovudina (AZT, ZDV)</b><br>Cápsulas: 100 mg<br>Comprimidos: 300 mg<br>Jarabe: 10 mg/ml<br>Inyecciones: 10 mg/ml   | Profilaxis (recién nacidos)<br>Neonatos a término:<br>2 mg/kg v.o. cada 6 h<br>o<br>2,7 mg/kg v.o. cada 8 h<br>o<br>1,5 mg/kg/dosis i.v. cada 6 h (infundir en 30 min)<br>Lactantes prematuros (<30 semanas de gestación):<br>1,5 mg/kg i.v. cada 12 h<br>o<br>2 mg/kg v.o. cada 12 h para niños de 0-4 semanas de edad, después cada 8 h<br>Lactantes prematuros (>30 semanas de gestación):<br>1,5 mg/kg/dosis i.v. cada 12 h<br>o<br>2 mg/kg v.o. cada 12 h para niños de 0-2 semanas de edad, después cada 8 h<br>Tratamiento<br>Niños de 6 semanas a 12 años:<br>160 mg/m <sup>2</sup> v.o. cada 8 h<br>o<br>180-240 mg/m <sup>2</sup> v.o. cada 12 h<br>o<br>120 mg/m <sup>2</sup> i.v. cada 6 h<br>o<br>Infusión continua 20 mg/m <sup>2</sup> /h i.v.<br>Adolescentes y adultos: 200 mg v.o. cada 8 h<br>o 300 mg v.o. cada 12 h | Frecuentes: cefalea, mielosupresión (p. ej., anemia, leucopenia)<br>Menos frecuentes: toxicidad hepática, acidosis láctica con esteatosis hepática, miopatía, hepatomegalia  | Puede administrarse con las comidas. Infundir i.v. con suero glucosado al 5% en 1 hora a una concentración final de 4 mg/ml.<br>Interacciones farmacológicas: la rifampicina puede incrementar el metabolismo. La cimetidina, el fluconazol y el ácido valproico pueden disminuir el metabolismo  |


continúa

**TABLA 273-5. Resumen de tratamientos antirretrovirales (disponibles en 2006), cont.**

| FARMACO (PRESENTACIÓN)  | POSOLOGIA   | EFFECTOS SECUNDARIOS  | COMENTARIOS  |
|---|---|---|--|
| <b>INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEOSÍDICOS (ITINN)</b>     |   |   |  |
| <b>Efavirenz (EFV)</b><br>Cápsulas: 50,100, 200 mg<br>Comprimidos: 600 mg   | Niños <3 años: no establecida<br>Niños >3 años: una vez al día v.o. al acostarse<br>Peso 10-<15 kg: 200 mg; 15-<20 kg: 250 mg;<br>20-<25 kg: 300 mg; 25-<32,5 kg: 350 mg;<br>32,5-<40 kg: 400 mg; >40 kg: 600 mg<br>Adolescentes y adultos: 600 mg una vez al día v.o. al acostarse   | Efectos adversos de la clase: exantema, de leve a grave, por lo general en las 1. <sup>a</sup> 6 sem. Interrumpir el fármaco en caso de exantema grave (con ampollas, descamación, afectación muscular o fiebre)<br>Frecuentes: exantema, síntomas del SNC y psiquiátricos (p. ej., sueños anómalos, alteración de la concentración, insomnio, depresión, alucinaciones)<br>Menos frecuentes: aumento de las enzimas hepáticas; potencialmente teratogénico                         | Las cápsulas pueden abrirse para administrarse con la comida. No administrar con alimentos grasos, porque la absorción aumenta un 50%, pero pueden administrarse con alimentos normales o sin comida<br>Interacciones farmacológicas: el efavirenz induce el CYP3A4 y puede T el aclaramiento de los fármacos metabolizados por esta vía (p. ej., antihistamínicos, sedantes e hipnóticos, cisaprida, ergotamínicos, warfarina, etinilestradiol) y otros antirretrovirales (inhibidores de la proteasa). Los fármacos que inducen el CYP3A4 (p. ej., fenobarbital, rifampicina, rifabutina) i la concentración de efavirenz. La concentración de claritromicina disminuye con el EFV y debería considerarse el uso de azitromicina   |
| <b>Nevirapina (NVP)</b><br>Comprimidos: 200 mg<br>Suspensión: 10 mg/ml      | Neonatos 0-2 meses: 5 mg/kg o 120 mg/m <sup>2</sup> v.o. 1c/24h durante 14 días, después 120 mg/m <sup>2</sup> v.o. cada 12 horas durante 14 días, después 200 mg/m <sup>2</sup> v.o. cada 12 horas.<br>Niños 2 meses-8 años: 4 mg/kg v.o. 1c/24h durante 14 días; si se tolera, i dosis a 7 mg/kg/12 h v.o. (dosis máxima 200 mg/12 h v.o.)<br>>8 años: 4 mg/kg v.o. 1c/24h durante 14 días; si se tolera, Incrementar la dosis a 4 mg/kg v.o. cada 12 horas (dosis máxima 200 mg v.o. cada 12 h)<br>Adolescentes y adultos: 200 mg 1c/24h durante 14 días; si se tolera, Incrementar la dosis a 200 mg v.o. cada 12 horas | Frecuentes: exantema (puede ser grave, incluido un síndrome de Stevens-dohnson), cefalea, fiebre, náuseas, anomalías de las pruebas de función hepática)<br>Menos frecuentes: hepatitis (pocas veces potencialmente mortal), reacciones de hipersensibilidad  | Puede darse con o sin comida<br>Interacciones farmacológicas: induce la actividad del CYP4503A hepático y disminuye la concentración de los Inhibidores de la proteasa, como el indinavir, saquinavir y lopinavir. También disminuye las concentraciones de ketoconazol (deberla usarse el fluconazol como alternativa). La rifampicina disminuye los niveles séricos de la nevirapina. Los anticomociales y psicotrópicos que usan la misma vía que la NVP deben monitorizarse. Los anticonceptivos orales también pueden afectarse   |
| <b>INHIBIDORES DE LA PROTEASA</b>   |   |   |  |
| <b>Amprenavir (APV)</b><br>Formulación líquida: 15 mg/ml<br>Cápsulas: 50 mg | Neonatos/lactantes: no se recomienda debido al propilenglicol<br>Niños 4-16 años y peso <50 kg: Solución oral 225 mg/kg v.o. cada 12 h; >50 kg: 1.400 mg/dosis v.o. cada 12 horas; (dosis máxima diaria: 2.800 mg)<br>Adolescentes 13-16 años y >5 kg, y adultos: usar fosamprenavir (fos-APV) en lugar de APV<br>Dosis adulta en combinación con ritonavir: APV 600 mg + 100 mg RTV v.o. cada 12 horas   | Frecuentes: vómitos, náuseas, diarrea, exantema<br>Menos frecuentes: Síndrome de Stevens-dohnson, redistribución adiposa, resistencia a la insulina   | La formulación líquida contiene vitamina E; no deben administrarse suplementos de dicha vitamina. No usar la formulación líquida en -jlenores de 4 años de edad o en caso de insuficiencia hepática debido a las altas concentraciones de propilenglicol   |
| <b>Atazanavir (ATV)</b><br>Cápsulas: 100,150, 200 mg                        | Niños: no establecida<br>Adolescentes/adultos: Sin tratamiento antirretroviral previo: 400 mg v.o. una vez al día<br>Con tratamiento antirretroviral previo: ATV 300 mg + RTV 100 mg v.o. una vez al día<br>Datos limitados sobre posología o seguridad pediátrica<br>Adultos 600 mg DRV v.o. + 100 mg RTV, cada 12 h   | Frecuentes: elevación asintomática de la bilirrubina indirecta; cefalea, artralgia, depresión, insomnio, náuseas, vómitos, diarrea, parestesias<br>Menos frecuentes: prolongación del intervalo PR en el ECG; exantema, en pocas ocasiones, progresión a síndrome de Stevens-dohnson<br>Frecuentes: diarrea, náuseas, dolor abdominal, fatiga, cefalea<br>Menos frecuentes: exantema cutáneo, incluido eritema multiforme y síndrome de Stevens-dohnson, elevaciones de los lípidos | Revisar las Interacciones farmacológicas antes de iniciar su uso porque el ATV interactúa con los fármacos que se metabolizan por el CYP3A4. Usa con precaución si existen trastornos de la conducción cardíaca o insuficiencia hepática   |
| <b>Darunavir (DRV)</b>  | Adultos 600 mg DRV v.o. + 100 mg RTV, cada 12 h   |   | Contraindicado para su uso simultáneo con cisaprida ergotamínicos, benzodiazepinas, pimoza o cualquier sustrato esencial del CYP3A4. Usar con precaución en pacientes que tomen anticomociales, inhibidores potentes del CYP3A4 inductores moderados/potentes del CYP3A4. Ajustar la dosis si se toma a la vez rifampicina<br>Contiene sulfá: la posible sensibilidad cruzada con la clase de las sulfamidas se desconoce  |
| <b>Fosamprenavir (fos-APV)</b>  | Niños: no establecida<br>Adolescentes/adultos: sin tratamiento antirretroviral previo: fos-APV 1.400 mg v.o. cada 12 horas o fos-APV 1400 mg + RTV 200 mg RTV v.o. 1/día o fos-APV 700 mg + RTV 100 mg v.o. cada 12 h<br>Tratamiento previo con inhibidores de la proteasa: fos-APV 700 mg + RTV 100 mg RTV v.o. cada 12 h<br>Lactantes: no aprobado  | Frecuentes: náuseas, vómitos, parestesias periorales, cefalea, exantema, elevaciones de los lípidos<br>Menos frecuentes: síndrome de Stevens-dohnson, redistribución adiposa, neutropenia, elevación de la creatina cinasa<br>Infrecuentes: diabetes mellitus   | Usar con precaución en las personas alérgicas a las sulfas. Interactúa con los fármacos que se metabolizan por el CYP3A4   |
| <b>Indinavir (IDV)</b><br>Cápsulas: 100, 200, 333, 400 mg                   | Niños: dosis no establecida<br>Dosis investigacional: 500 mg/m <sup>2</sup> cada 8 h (dosis aislada máxima: 800 mg)<br>Adolescentes y adultos: 800 mg cada 8 h (no tres veces al día)<br>Posología potenciada: IDV 800 mg + 100-200 RTV cada 12 horas<br>Posología con ITINN: IDV 1.000 mg v.o. cada 8 h + EFV<br>o NVP; o IDV 800 mg + RTV 200 mg v.o. cada 12 horas con EFV o NVP   | Frecuentes: náuseas, hiperbilirrubinemia, cefalea, mareo, anomalías lipídicas<br>Menos frecuentes: nefrolitiasis, nefritis intersticial, redistribución adiposa<br>Infrecuentes: diabetes mellitus, hepatitis   | Con estómago vacío 1 h antes o 2 h después de las comidas para disminuir el efecto de los alimentos. Cuando se administra con una dosis reforzada de ritonavir, no hacen falta restricciones de las comidas, i dosis un 25% en caso de insuficiencia hepática leve-moderada. Puede ser necesaria una hidratación adecuada (1,5 l/día en adultos) para minimizar riesgo de nefrolitiasis. La quimioprofilaxiVv se administra después de una exposición de alto riesgo, junto con zidovudina y lamivudina<br>Interacciones farmacológicas: la didanosina disminuye la absorción; la rifampicina reduce sus concentraciones; el ketoconazol, ritonavir y otros inhibidores de la proteasa disminuyen el metabolismo del indinavir. No coadministrar con astemizol, cisaprida ni terfenadina |



**TABLA 273-5. Resumen de tratamientos antirretrovirales (disponibles en 2006), cont.**

| FÁRMACO (PRESENTACIÓN)  | POSOLOGIA   | EFFECTOS SECUNDARIOS   | COMENTARIOS  |
|---|---|--|--|
| <b>Lopinavir/Ritonavir</b><br>(formulación conjunta)<br>(LPV/RTV, LPV/r)<br>Cápsulas: 133,3 mg<br>LPV/33,3 mg RTV<br>Solución oral: 80 mg<br>LPV-20 mg<br>RTV/ml (contiene un 42%<br>de alcohol por volumen)<br><b>Nelfinavir (NFV)</b><br>Comprimidos: 250, 625 mg<br>Polvo para suspensión:<br>50 mg/cucharada de polvo | Lactantes <6 meses: no establecida<br>Niños:<br>7-15 kg: 12 mg LPV y 3 mg RTV/kg v.o. cada 12 h<br>15-40 kg: 10 mg LPV y 2,5 mg RTV/kg v.o. cada 12 h<br>>40 kg: 400 mg LPV y 100 mg RTV/kg v.o. cada<br>12 h o 230 mg y LPV-57,5 mg RTV/m <sup>2</sup> v.o. cada<br>12 h (máximo 400 mg LPV y 100 mg RTV/dosis)<br>Adolescentes y adultos: 400 mg LPV y 100 mg<br>RTV v.o. cada 12 h<br>Neonatos: dosis investigacional 10 mg/kg cada<br>8 h; no recomendada en niños <2 años de edad<br>debido a variabilidad interpacientes.<br>Niños 2-13 años: 45-55 mg/kg cada 12 h o 25-<br>35 mg/kg cada 8 h<br>Adolescentes y adultos: 750 mg v.o. cada 8 h o<br>1.250 mg v.o. cada 12 h | Más frecuentes: diarrea, cefalea, náuseas y<br>vómitos, elevación de los lípidos<br>Menos frecuentes: redistribución adiposa<br>Infrecuentes: diabetes mellitus, pancreatitis,<br>hepatitis<br>Frecuentes: diarrea, astenia, dolor abdominal,<br>exantema, anomalías lipídicas<br>Menos frecuentes: exacerbación de hepatopatías,<br>redistribución adiposa<br>Infrecuentes: diabetes mellitus   | Ajustar la dosis cuando se administre con ITINN y<br>otros inhibidores de la proteasa; interactúa con<br>los fármacos que usan el CYP3A4<br>Administrar con las comidas para optimizar la<br>absorción; evitar comidas o bebidas ácidas (p. ej.<br>zumo de naranja). Los comprimidos pueden<br>disolverse en agua para administrarlos como<br>solución<br>Interacciones farmacológicas: el nelfinavir inhibe la<br>actividad del CYP3A4, lo que puede causar<br>múltiples interacciones farmacológicas. La<br>rifampicina, el fenobarbital y la carbamazepina<br>reducen sus niveles. El ketoconazol, el ritonavir y el<br>indinavir y otros inhibidores de la proteasa los<br>aumentan. No coadministrar con astemizol,<br>cisaprida ni terfenadina. Puede interferir con los<br>anticonceptivos orales<br>Administrar con las comidas para aumentar la<br>biodisponibilidad<br>Interacciones farmacológicas: el ritonavir es un<br>sustrato de muchas enzimas hepáticas del CYP450<br>y tiene afinidad por ellas, lo que puede provocar<br>muchas interacciones farmacológicas<br>significativas (p. ej., inhibidores de la proteasa,<br>antiarrítmicos, antidepresivos, cisaprida). El<br>metabolismo del ritonavir se afecta por los<br>inductores e inhibidores enzimáticos. Las cepas<br>resistentes al ritonavir suelen mostrar resistencia<br>cruzada a otros fármacos |
| <b>Ritonavir (RTV)</b><br>Cápsulas: 100 mg<br>Solución: 80 mg/ml  | Niños: 200 mg/m <sup>2</sup> cada 12 h; ajuste de dosis<br>ascendente en incrementos de 50 mg/m <sup>2</sup><br>(toletabilidad incremental) a 400 mg/m <sup>2</sup> cada 12 h<br>Adolescentes y adultos: 600 mg cada 12 h   | Frecuentes: náuseas y vómitos, diarrea, aversión<br>al gusto, elevación de los lípidos séricos,<br>parestesias periorales<br>Menos frecuentes: redistribución adiposa<br>Infrecuentes: pancreatitis, hepatitis, diabetes<br>mellitus   | La administración con comidas ricas en grasas<br>aumenta la biodisponibilidad. Si se toma junto a<br>pomelos puede aumentar la biodisponibilidad. Sólo<br>debe usarse en combinación con una dosis<br>potenciada de ritonavir; carece de potencia cuando<br>se administra como inhibidor de la proteasa aislado<br>Interacciones farmacológicas: la rifampicina, el<br>fenobarbital y la carbamazepina disminuyen las<br>concentraciones séricas; el saquinavir puede<br>disminuir el metabolismo de los antagonistas del<br>calcio; los azoles (p. ej., ketoconazol), los<br>macrólidos y el ritonavir incrementan las<br>concentraciones   |
| <b>Saquinavir (SQV)</b><br>Cápsulas de gelatina<br>dura: 200, 600 mg  | Lactantes y niños: no establecida<br>>16 años: 1.000 mg más 100 mg RTV, ambas<br>cada 12 h  | Frecuentes: diarrea, dolor abdominal, cefalea,<br>náuseas, exantema, anomalías lipídicas<br>Infrecuentes: diabetes mellitus, pancreatitis,<br>elevación de las transaminasas   | Puede inhibir la agregación de las plaquetas<br>humanas: usar con precaución en pacientes con<br>mayor riesgo de hemorragia (traumatismos, cirugía,<br>etc.) o en los que toman medicaciones simultáneas<br>que puedan incrementar dicho riesgo.<br>Contraindicado en pacientes con insuficiencia<br>hepática o que toman tratamiento simultáneo con<br>amiodarona, cisaprida, ergotamínicos,<br>benzodiazepinas o pimozida  |
| <br><b>Tipranavir (TPV)</b>  | Datos limitados sobre posología o seguridad<br>pediátricas<br>Adultos: 500 mg TPV v.o. + 200 mg RTV v.o., cada<br>12 h con comidas ricas en grasas.   | Frecuentes: diarrea, náuseas, fatiga, cefalea,<br>elevación de las enzimas hepáticas,<br>triglicéridos y colesterol<br>Menos frecuentes: redistribución adiposa,<br>descompensación hepática<br>Infrecuentes: se han descrito casos de<br>hemorragia intracranial mortal y no mortal,<br>pero no se ha establecido la relación causal  | Administrar por vía s.c. en el brazo, la parte anterior<br>de la pierna o el abdomen (máximo, 90 mg/dosis).<br>La gravedad de los efectos secundarios aumenta<br>si se aplica por vía i.m.; los sitios de inyección<br>deben ir rotándose  |
| <b>INHIBIDORES DE LA FUSIÓN</b>   |   |  |  |
| <b>Enfuvirtida</b><br>Inyección: polvo liofilizado<br>de 108 mg reconstituido<br>en 1,1 ml de agua estéril<br>proporciona 90 mg/ml  | Niños <6 años: no establecida<br>Niños >6 años: 2 mg/kg cada 12 h   | Frecuentes: reacciones locales en el sitio de la<br>inyección en el 98% de los casos: eritema,<br>nódulos indurados, quistes, equimosis<br>Menos frecuentes: mayor incidencia de neumonía<br>bacteriana<br>Infrecuentes: hipersensibilidad, incluida fiebre,<br>escalofríos, hipotensión, reacciones mediadas<br>por mecanismos inmunitarios (p. ej.,<br>glomerulonefritis, dificultad respiratoria)<br>Estas combinaciones pueden usarse en adolescentes según una estadificación de Tanner adecuada<br>(estadios IV y V de Tanner) y del peso (más de 40 | Administrar por vía s.c. en el brazo, la parte anterior<br>de la pierna o el abdomen (máximo, 90 mg/dosis).<br>La gravedad de los efectos secundarios aumenta<br>si se aplica por vía i.m.; los sitios de inyección<br>deben ir rotándose  |
| <b>PRODUCTOS COMBINADOS</b>   |   |  |  |
| <b>Atripla</b><br>Cada comprimido contiene 600 mg de efavirenz, 200 mg de emtricitabina,<br>y 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato<br>Dosis adulta: 1 comprimido v.o. al día   |   |  |  |
| <b>Combivir</b><br>Cada comprimido contiene 300 mg de AZT + 150 mg de 3TC<br>Dosis adulta: 1 comprimido v.o. dos veces al día   |   |  |  |
| <b>Epzicom</b><br>Cada comprimido contiene 300 mg de 3TC + 600 mg de ABC<br>Dosis adulta: 1 comprimido v.o. al día  |   |  |  |
| <b>Trizivir</b><br>Cada comprimido contiene 300 mg de AZT + 150 mg de 3TC + 300 mg de ABC<br>Dosis adulta: 1 comprimido v.o. dos veces al día   |   |  |  |
| <b>Truvada</b><br>Cada comprimido contiene 200 mg de FTC + 300 mg de TDF<br>Dosis adulta: 1 comprimido v.o. al día  |   |  |  |

Los fármacos antirretrovirales suelen presentar unas interacciones farmacológicas entre sí y con otras clases de medicaciones que deben revisarse antes de iniciar cualquier tratamiento. La información de esta tabla no es exhaustiva. Pueden consultarse datos actualizados y adicionales sobre posología, interacciones farmacológicas y toxicidad en la página de Internet de AIDSinfo en <http://www.aidsinfo.nih.gov>. SNC, Sistema nervioso central.

inferior al 80-90% conduce a una supresión menos satisfactoria de la carga viral. Además, el cumplimiento escaso de las pautas farmacológicas prescritas conduce a concentraciones subterapéuticas de los fármacos y potencia el desarrollo de resistencia, en especial con los inhibidores de la proteasa y los ITINN. Los regímenes antirretrovirales combinados suelen tener un sabor desagradable, lo que requiere una dedicación extrema por parte del cuidador y del niño. Por eso la participación de la familia es esencial en la decisión de iniciar el tratamiento. La instrucción intensiva sobre la relación entre el cumplimiento terapéutico y la supresión viral, el entrenamiento en la administración del fármaco, las visitas de seguimiento frecuentes y la dedicación del cuidador y del paciente (a pesar de la inconveniencia de los efectos adversos, la pauta de dosificación, etc.) son fundamentales para el éxito del tratamiento antiviral.

**Inicio del tratamiento.** Los niños infectados por el VIH con síntomas (categorías clínicas A, B o C), o con pruebas de disfunción inmunitaria (categoría inmunitaria 2 o 3) deben recibir terapia antirretroviral, con independencia de la edad o de la carga viral (v. tablas 273-1 y 273-2). Los niños menores de 1 año experimentan un riesgo alto de progresión de la enfermedad, y las pruebas inmunológicas y virológicas para identificar a los que tienen probabilidad de desarrollar una enfermedad rápidamente progresiva tienen menos valor predictivo que en los niños mayores. Por tanto, tales lactantes deben ser tratados con fármacos antirretrovirales tan pronto como se confirme el diagnóstico de infección por VIH, sin importar la situación clínica o inmunológica, o la carga viral. Los datos sugieren que los lactantes con VIH, tratados antes de los 3 meses de edad, controlan la infección mejor que aquellos en quienes el tratamiento antirretroviral comienza después de los 3 meses.

Algunos clínicos aconsejan que los niños asintomáticos mayores de 1 año de edad también reciban tratamiento para prevenir el deterioro inmunológico. Sin embargo, cuando existen dudas sobre el cumplimiento terapéutico, la seguridad y la duración de la respuesta a los antirretrovirales, algunos médicos prefieren retrasar el tratamiento en el niño inmunológicamente normal mayor de 1 año, con una carga viral pequeña ( $<100.000$  copias/mm<sup>3</sup>) porque el riesgo de progresión clínica es bajo. Tales niños deben tener una vigilancia periódica, en busca de indicios de progresión virológica, inmunológica o clínica, y en ese momento se debe iniciar el tratamiento, una vez resueltos los posibles problemas de cumplimiento.

Se han descrito síndromes de reconstitución inmunitaria inflamatoria en niños y adultos. Representan la aparición paradójica de síntomas transitorios o graves mediados por mecanismos inflamatorios a medida que la función inmunitaria se restaura con el tratamiento antirretroviral. La mayoría de estos síndromes se asocia con infecciones por micobacterias, sobre todo *M. tuberculosis*, y también se han descrito con *P. carinii*, *Toxoplasma*, virus de la hepatitis B y C, CMV y otros patógenos. Los síndromes de reconstitución inmunitaria se caracterizan por fiebre y empeoramiento de las manifestaciones clínicas de la infección oportunista o por nuevos síntomas, por lo general en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento antirretroviral, aunque pueden ocurrir hasta varios meses después del comienzo. Determinar si los síntomas representan el empeoramiento de una infección actual o una infección oportunista nueva, un síndrome de reconstitución inmunitaria o toxicidad farmacológica suele ser muy difícil. Si el síndrome sí representa una reactivación inmunitaria, está indicado añadir antiinflamatorios no esteroideos o corticoides para aliviar la reacción inflamatoria. La inflamación puede tardar semanas o meses en remitir.

**Posología.** Los datos sobre posología de los fármacos antirretrovirales para recién nacidos suelen ser limitados. Debido a la inmadurez del hígado neonatal, los lactantes y los recién nacidos prematuros necesitan con frecuencia un aumento del intervalo entre las dosis de los fármacos que se eliminan sobre todo a través del metabolismo hepático (glucuronidación).

Las dosis para los **adolescentes** se deben basar en los estadios de la pubertad de Tanner, en vez de en la edad cronológica. Durante la pubertad temprana (estadios de Tanner I, II y III), se debe emplear la gama de posología pediátrica, mientras que al final de la misma (estadios de Tanner IV y V) se utilizan las pautas posológicas de los adultos.

**Cambio del tratamiento antirretroviral.** La terapia se debe cambiar cuando el régimen actual se considera ineficaz, a juzgar por el aumento de la carga viral, el deterioro en el recuento de células CD4 o la progresión clínica. El desarrollo de toxicidad o intolerancia a los fármacos es otra razón para considerar un cambio del tratamiento. Cuando se considera esta posibilidad, el paciente y la familia deben ser reevaluados sobre el cumplimiento terapéutico. Mientras se consideran las posibilidades de elección de

fármacos nuevos, se deben tener en cuenta las reacciones cruzadas potenciales. Además, algunos pacientes con fracaso virológico siguen mostrando recuentos elevados de linfocitos CD4 (respuesta discordante). El trastorno de la capacidad de replicación de los virus resistentes y el aumento del efecto de los linfocitos T citotóxicos (LTC) son algunas razones de esta respuesta discordante. En estos pacientes, debe considerarse una demora del cambio del tratamiento mientras sea evidente el beneficio inmunológico. De forma ideal, cuando se tome la decisión de modificar el tratamiento antirretroviral, deberían cambiarse todos los fármacos. Sin embargo, en muchas situaciones (p. ej., ante experiencia previa con los antirretrovirales, intolerancia o toxicidad) eso no es posible y, por tanto, se deben cambiar al menos dos fármacos, en función del genotipo con mutación de resistencia (si se dispone de él) o de la pauta previa utilizada.

**Monitorización del tratamiento antirretroviral.** En los niños que toman tratamiento antirretroviral, la vigilancia virológica e inmunológica (número de copias de ARN del VIH, y recuento o porcentaje de linfocitos CD4) y la evaluación clínica deben realizarse periódicamente. La respuesta virológica inicial (es decir, una reducción de por lo menos cinco veces [ $0,7 \log_{10}$ ] la carga viral) se debe conseguir en las cuatro semanas siguientes al comienzo del tratamiento antirretroviral. La respuesta terapéutica máxima suele ocurrir entre las 12 y las 16 semanas. Así pues, los niveles de ARN del VIH se deben medir a las 4 semanas y a los 3-4 meses después de iniciar el tratamiento. Una vez obtenida la respuesta óptima, hay que medir la carga viral por lo menos cada 3-6 meses. Si la respuesta es insatisfactoria, se debe medir otra vez la carga de virus lo antes posible, para verificar los resultados antes de considerar un cambio en el tratamiento. Los linfocitos CD4 responden con más lentitud al tratamiento satisfactorio y, por tanto, se pueden monitorizar con menos frecuencia. La toxicidad potencial se debe vigilar de cerca durante las 8-12 primeras semanas, y si no se documenta una toxicidad clínica ni analítica, se considera adecuada la vigilancia cada 2-3 meses. Varios efectos tóxicos han originado una preocupación creciente respecto al uso de los antirretrovirales (en especial, de los inhibidores de la proteasa). Algunos de esos efectos tóxicos son complicaciones hematológicas, exantema por hipersensibilidad, lipodistrofia (p. ej., redistribución de la grasa corporal), hiperlipidemia (elevación de las concentraciones de colesterol y triglicéridos), hiperglucemia y resistencia a la insulina, toxicidad mitocondrial causante de acidosis láctica grave, anomalías del metabolismo mineral óseo y toxicidad hepática con hepatomegalia grave y esteatosis.

**Resistencia al tratamiento antirretroviral.** La alta tasa de mutaciones del VIH (debida sobre todo a la ausencia de mecanismos correctores de errores) compromete gravemente el éxito del tratamiento antirretroviral. El fracaso en la reducción de la carga viral hasta menos de 50 copias por ml aumenta el riesgo de desarrollar resistencia. Ni siquiera los pacientes tratados con eficacia obtienen una supresión completa de la multiplicación del virus, y la persistencia de la transcripción del VIH y la evolución de las secuencias de la envoltura continúan en reservorios celulares latentes. La acumulación de mutaciones de resistencia disminuye de forma progresiva la potencia del tratamiento antirretroviral y plantea al médico la necesidad de encontrar nuevos regímenes. Para algunos fármacos, (nevirapina, 3TC) una sola mutación se asocia a resistencia, mientras que con otros (ZDV, lopinavir) es necesario que haya varias mutaciones antes de que se desarrolle la resistencia. La prueba de resistencia a los fármacos cuando se diseña un nuevo régimen se está convirtiendo rápidamente en un estándar de asistencia. Se dispone de dos tipos de pruebas. El **análisis fenotípico**, que mide la susceptibilidad del virus a varias concentraciones del fármaco, y el **análisis genotípico**, que predice la susceptibilidad del virus sobre la base de las mutaciones identificadas en el genoma del VIH aislado en el paciente. Varios estudios han demostrado que el éxito del tratamiento ha sido mayor en los pacientes cuya terapia antirretroviral se ha guiado por la prueba genotípica o fenotípica.

**Medidas de soporte.** Incluso cuando no se disponía de los nuevos fármacos antirretrovirales, el cuidado de soporte tenía un impacto significativo sobre la calidad de vida y la supervivencia de los niños infectados por el VIH. Para el éxito del tratamiento es deseable un equipo multidisciplinario. Se debe prestar una atención estrecha al estado de nutrición, cuyo equilibrio suele ser delicado y puede requerir una intervención intensiva preventiva (p. ej., mediante alimentación nasogástrica, gástrica o nutrición parenteral), para conseguir una ingesta adecuada de calorías y proteínas. Las lesiones orofaríngeas dolorosas y las caries dentales son frecuentes y pueden interferir con la alimentación, por lo que se deben

recomendar las evaluaciones odontológicas periódicas y la atención cuidadosa a la higiene oral. También hay que valorar el desarrollo de modo regular, y se proveerá la fisioterapia, terapia ocupacional y/o logopedia que sea necesaria. El reconocimiento del dolor puede ser difícil en los niños pequeños, por lo que se deben instituir protocolos farmacológicos y no farmacológicos eficaces para el control del mismo, en especial durante la fase terminal de la enfermedad.

Todos los niños expuestos al VIH e infectados deben recibir las vacunaciones pediátricas estándar. En general, no se deben administrar la vacuna oral contra la poliomielitis ni las vacunas preparadas con bacterias vivas (BCG) (fig. 273-2). Las vacunas contra la varicela y la triple vírica (sarampión, parotiditis, rubéola) se recomiendan para los niños de las categorías inmunológicas 1 y 2, pero ninguna de ellas se debe administrar a los que sufran inmunodepresión grave (categoría inmunológica 3). Cabe señalar que las vacunaciones previas no siempre proporcionan protección, a juzgar por las epidemias de sarampión y tos ferina en niños vacunados e infectados por el VIH.

Los regímenes profilácticos forman parte integral del cuidado de los niños infectados por el VIH. Todos los lactantes que tengan entre 6 semanas y 1 año de edad deben recibir profilaxis, con independencia del recuento o el porcentaje de linfocitos CD4 (v. tabla 273-5). Los lactantes expuestos a madres infectadas por el VIH deberían recibir la misma profilaxis hasta que se demuestre que no están infectados. Cuando el niño infectado tiene más de 1 año de edad, la profilaxis se debe administrar de acuerdo con el recuento de linfocitos CD4 (tabla 273-6). El mejor régimen profiláctico es el de 150/750 mg/m<sup>2</sup>/día de TMP-SMZ, en una o dos dosis diarias, tres días a la semana. Si el paciente experimenta una reacción alérgica leve (p. ej., exantema), la desensibilización suele facilitar la profilaxis diaria con TMP-SMZ. En caso de reacciones adversas graves a la TMP-SMZ, existen tratamientos alternativos como la dapsona, la atovacuona o la pentamida aerosolizada o intravenosa.

Se debe ofrecer profilaxis contra MAC a los niños infectados por el VIH con inmunosupresión avanzada (es decir, con recuento de leucocitos CD4 menor de 500 células/mm<sup>3</sup> en los niños menores de 1 año de edad, menor de 75 células/mm<sup>3</sup> en niños de 1-6 años de edad y menor de 50 células/mm<sup>3</sup> en niños mayores de 6 años). Los fármacos de elección son la claritromicina (7,5 mg/kg cada 12 h v.o.) o la azitromicina (20 mg/kg una vez a la semana v.o., o 5 mg/kg una vez al día v.o.).

La profilaxis primaria contra las infecciones oportunistas se puede suspender si los pacientes han experimentado (durante más de 6 meses) una reconstitución inmunitaria con TARCA. Aunque los pacientes hayan sufrido infecciones oportunistas, como NPC o MAC, quizá sea posible suspender la profilaxis si se ha conseguido la reconstitución inmunitaria.

Algunos expertos recomiendan la IGIV para prevenir las infecciones bacterianas graves recurrentes en los niños sintomáticos infectados con

**TABLA 273-6.** Recomendaciones para la profilaxis contra la NPC y la monitorización de linfocitos CD4, en lactantes expuestos al VIH y en niños infectados por este virus, en función de la edad y la situación de infección por VIH

| EDAD/SITUACIÓN DE INFECCIÓN POR VIH  | PROFILAXIS CONTRA LA NPC  | MONITORIZACIÓN DE LINFOCITOS CD4 |
|--|---|----------------------------------|
| Expuesto al VIH desde el nacimiento hasta 4-6 semanas  | No profilaxis   | 1 mes                            |
| Expuesto al VIH desde las 4-6 sem. hasta los 4 meses, o bien por un período entre 4-12 meses | Profilaxis  | 3 meses                          |
| Infectado por VIH o indeterminado  | Profilaxis  | 6, 9, y 12 meses                 |
| Infección por VIH razonablemente excluida*   | No profilaxis   | Ninguna                          |
| Entre 1 y 5 años, infectado por VIH  | Profilaxis si: recuento CD4 <500 células/ul o porcentaje CD4 <15% | Cada 3-4 meses <sup>†</sup>      |
| Entre 6 y 12 años, infectado por VIH   | Profilaxis si: recuento CD4 <200 células/ul o porcentaje CD4 <15% | Cada 3-4 meses <sup>†</sup>      |

\*La infección por VIH se puede excluir razonablemente en los niños con dos o más pruebas para VIH negativas (cultivo o PCR), ambas realizadas al menos 1 mes después del nacimiento y una de ellas después de los 4 meses de edad; o con dos o más pruebas de anticuerpos IgG anti-VIH negativas, realizadas después de los 6 meses de edad, en niños sin indicios clínicos de enfermedad por VIH.

<sup>†</sup>Se recomienda la monitorización más frecuente (p. ej., mensual) para los niños cuyos recuentos o porcentajes de linfocitos CD4 se aproximan al umbral para recomendar la profilaxis.

<sup>‡</sup>En los niños de 1-2 años de edad que recibieron profilaxis contra la NPC y tienen un recuento de linfocitos CD4 menor de 750/ml, o un porcentaje menor al 15% con menos de 2 meses de edad, se debe continuar la profilaxis.

<sup>§</sup>Hay que considerar la administración de profilaxis sobre una base individual para los niños que en otro caso tendrían riesgo de NCR como los que sufren un descenso rápido de los recuentos o los porcentajes de linfocitos CD4, o trastornos incluidos en la categoría C. Los niños que han sufrido NPC deben recibir profilaxis contra ella durante toda la vida.

MPC, Neumonía por *Pneumocystis carinii*.

De los Centers for Disease Control and Prevention: 1995 revised guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. *M/M/W* 1995; 44(RR-4):1-18.

VIH si: 1) han sufrido por lo menos dos infecciones bacterianas serias documentadas en 1 año, 2) presentan una incapacidad para sintetizar anticuerpos específicos contra los antígenos, demostrada en el laboratorio, o 3) muestran hipogammaglobulinemia. La dosis es de 400 mg/kg cada 4 semanas.

En todos los niños expuestos al VIH se debe hacer una prueba cutánea (5 UT PPD) para la tuberculosis al año de edad, que después se repetirá cada dos años. Si el niño vive en contacto íntimo con una persona que sufre tuberculosis, la prueba debería realizarse con más frecuencia. Para reducir la incidencia de otras infecciones potenciales, los padres deben recibir consejos sobre: 1) la importancia de lavarse bien las manos, 2) evitar

| Vacuna  | Al nacer | 1 mes | 2 meses | 4 meses | 6 meses | 12 meses | 15 meses              | 18 meses | 24 meses | 4-6 años                   | 11-12 años               | 14-16 años |
|---|----------|-------|---------|---------|---------|----------|-----------------------|----------|----------|----------------------------|--------------------------|------------|
| Sarampión, parotiditis, rubéola, (triple vírica)* |          |       |         |         |         |          |                       |          |          | Triple vírica <sup>§</sup> |                          |            |
| Gripe   |          |       |         |         |         |          |                       |          |          |                            |                          |            |
| Conjugada antineumocócica                         |          |       | VNC     | VNC     | VNC     |          | VNC                   |          |          |                            | Neumocócica <sup>†</sup> |            |
| Varicela  |          |       |         |         |         |          | Varicela <sup>§</sup> |          |          |                            |                          |            |
| Hepatitis A                                       |          |       |         |         |         |          |                       |          |          |                            | Hepatitis A <sup>‡</sup> |            |

\*Ver texto.

<sup>†</sup>Se recomienda una revacunación anual.

<sup>‡</sup>Revacunación con vacuna antineumocócica polisacárida (VNP) cada 5 años.

<sup>§</sup>Contraindicada en niños con SIDA o de categoría inmunológica 3 (v. tabla 273-1).

<sup>¶</sup>Recomendada sistemáticamente para todos los niños infectados por el VIH.

Figura 273-2. Diferencias entre la pauta de inmunización para los niños infectados por el VIH y la vacunación pediátrica habitual.

los alimentos crudos o poco cocidos (*Sabnonella*), 3) evitar beber agua de lagos o ríos o bañarse en ellos, y el contacto con animales de granja jóvenes (*Cryptosporidium*) y 4) el riesgo de jugar con animales de compañía (p. ej., *Toxoplasma* y *Bartonella* de los gatos, *Sabnonella* de reptiles).

Debido a los cambios frecuentes en estas normas, los médicos que atienden a pocos niños expuestos al VIH o ya infectados deben consultar periódicamente con expertos en la infección pediátrica por este virus.

**PRONOSTICO.** La mejor comprensión de la patogenia de la infección por VIH en los niños, y la disponibilidad de fármacos antirretrovirales más eficaces, han cambiado el pronóstico considerablemente. En los países desarrollados, donde el diagnóstico precoz conduce a un tratamiento antirretroviral rápido, han disminuido la progresión de la enfermedad y su mortalidad. Los niños infectados por el VIH viven más y tienen mejor calidad de vida. Incluso aunque sólo se logre una reducción parcial de la carga viral, los niños pueden obtener beneficios clínicos e inmunológicos significativos. En general, el mejor indicador pronóstico aislado es la carga viral plasmática y el recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup>. Si se dispone de las determinaciones de la carga viral y de la cifra de linfocitos CD4<sup>+</sup>, los resultados pueden emplearse para evaluar el pronóstico. Es inusual observar una progresión rápida en un lactante con una carga viral inferior a 100.000 copias/ml. Además, una carga viral elevada (de más de 100.000 copias/ml) persistente se asocia con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad y de muerte. El porcentaje de linfocitos CD4 es otro indicador pronóstico, y la mortalidad es más alta en los pacientes con un porcentaje de linfocitos CD4 inferior al 15%. Para definir el pronóstico con más exactitud, se recomienda el uso de ambos marcadores (porcentaje de linfocitos CD4 y carga viral plasmática).

En los países en vías de desarrollo, donde el tratamiento antirretroviral y las pruebas diagnósticas sofisticadas son escasos, se puede usar un sistema de estadificación clínica para predecir la progresión de la enfermedad. Esta estadificación clínica sugerida es similar a la clasificación de los CDC revisada en 1994. Los niños con infecciones oportunistas (p. ej., NPC, MAC), encefalopatía o síndrome de emaciación tienen un peor pronóstico, y el 75% de ellos fallece antes de los tres años de edad. La fiebre y/o la candidiasis oral persistentes, las infecciones bacterianas serias (p. ej., meningitis, neumonía, sepsis), la hepatitis, la anemia persistente (<8 g/dl) y/o la trombocitopenia (menos de 100.000/mm<sup>3</sup>) también son indicativos de una mala evolución, y más del 30% de tales niños fallece antes de los tres años de edad. En contraste, la linfadenopatía, la esplenomegalia, la hepatomegalia, la neumonitis intersticial linfocítica y la parotiditis son indicadores de un mejor pronóstico.

**PREVENCIÓN.** La interrupción de la transmisión perinatal entre madre e hijo se ha conseguido mediante la administración de quimioprofilaxis con ZDV a las mujeres embarazadas (200 mg cada 8 h); se comienza ya a las 4 semanas de gestación, y se continúa durante el parto (dosis de carga 2 mg/kg i.v., seguida por 1 mg/kg/h i.v.), y se administra al recién nacido durante las seis primeras semanas de vida (2 mg/kg cada 6 h v.o.). En el mundo desarrollado, se ha demostrado que este tratamiento disminuye la tasa de transmisión perinatal del VIH-1 hasta menos del 8%. La toxicidad de la ZDV es mínima tanto en las madres como en los lactantes. Aunque esta forma de terapia se administró al principio a mujeres sin tratamiento, asintomáticas e inmunológicamente intactas, los datos epidemiológicos han confirmado la eficacia de la quimioprofilaxis con ZDV para reducir también la transmisión perinatal a los hijos de mujeres con enfermedad avanzada, recuentos bajos de CD4 y tratamiento previo con ZDV. Los porcentajes de transmisión perinatal han llegado a ser de sólo el 2%, entre las mujeres que recibieron TARGA y los tres componentes del régimen con ZDV, incluso en mujeres con enfermedad avanzada por VIH-1. Por tanto, la recomendación de los CDC establece que las mujeres reciban un tratamiento con una pauta TARGA adecuada para su propia salud durante el embarazo, con colaboración entre el experto en VIH y el obstetra. Las mujeres cuya carga viral en el momento del parto sea mayor de 1.000 copias/ml deberían recibir consejos sobre el beneficio potencial de la cesárea para reducir el riesgo de transmisión vertical.

Los datos retrospectivos sugieren que incluso cuando la madre no ha recibido tratamiento antirretroviral durante la gestación o el parto, el componente de 6 semanas del régimen profiláctico con ZDV, si se instituye lo antes posible en el recién nacido, preferiblemente en las 12-24 primeras horas después del parto, proporciona una reducción significativa de la tasa

de transmisión. Los lactantes nacidos a término deben recibir ZDV oral en una dosis de 2 mg/kg cada 6 horas durante seis semanas. Para los lactantes prematuros, la dosis debe ser menor (v. tabla 273-5).

Un estudio en el que se evaluó la eficacia de la nevirapina oral, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico, administrado una vez a las mujeres durante el parto, y una vez al lactante durante las primeras 48-72 horas de vida, aprovechó la semivida prolongada de ese fármaco. Se ha demostrado que reduce la transmisión perinatal en un 50% en África, de forma que proporciona un régimen simple y con excelente rentabilidad para su uso en los países pobres. Para las mujeres que vivan en zonas con recursos limitados, la OMS ha recomendado que las mujeres embarazadas reciban tratamiento con una pauta antirretroviral adecuada para su propia salud si es posible. Para las que no cumplan las indicaciones de tratamiento o que no puedan acceder a él, debería ofertarse una pauta de la que se sepa que previene la transmisión vertical del VIH-1, como la ZDV desde la semana 28 de gestación, más una dosis única de nevirapina (DU NVP) durante el parto y 1 semana de ZDV en el recién nacido. Se están realizando estudios internacionales para determinar las estrategias óptimas a la hora de interrumpir la transmisión perinatal en niños que reciben lactancia materna. Los estudios realizados en mujeres embarazadas no lactantes en Tailandia han demostrado que la ZDV en el tercer trimestre con DU NVP en el parto y 7 días de ZDV ± DU NVP al lactante se asociaba con una tasa de transmisión menor al 3%. Estas pautas ofrecen unas estrategias más sencillas, eficaces y baratas para prevenir la transmisión perinatal cuando es difícil aplicar pautas a más largo plazo.

Ahora que está clara la posibilidad de reducir de forma espectacular la transmisión perinatal mediante el tratamiento de las madres embarazadas, existe un argumento convincente en favor de la identificación prenatal de la infección por VIH-1 en las futuras madres. Nunca se hará suficiente hincapié en los beneficios del tratamiento, tanto para la salud de la madre como para prevenir la transmisión al lactante. El consejo prenatal a todas las embarazadas sobre el VIH-1 y la prueba diagnóstica con consentimiento en todas ellas han reducido mucho el número de infecciones nuevas en muchas zonas de Estados Unidos. Si sólo influye la evaluación del riesgo para decidir en qué mujeres están justificados el consejo y la prueba diagnóstica perinatales, un número sustancial de mujeres no recibe esos servicios. Para las mujeres que no se han hecho pruebas diagnósticas durante el embarazo, la prueba rápida de anticuerpos anti-VIH durante el parto, o durante el primer día de vida del niño, permite aportar profilaxis perinatal a un grupo adicional de lactantes de riesgo.

La prevención de la transmisión sexual conlleva evitar el intercambio de líquidos corporales. En los adolescentes sexualmente activos, los preservativos deben ser una parte integral de los programas para reducir las enfermedades de transmisión sexual. Las relaciones sexuales sin protección con parejas mayores o con múltiples parejas, y el consumo de drogas ilícitas son frecuentes en los adolescentes infectados por el VIH-1, lo que aumenta su riesgo. Son esenciales los esfuerzos educativos sobre el modo de evitar los factores de riesgo, que deben dirigirse a los escolares de más edad y a los adolescentes, e iniciarse antes del comienzo de la actividad sexual.

Abgrall S: Initial strategy for antiretroviral-naïve patients. *Lancet* 2006;368:2107-2109.

Abrams EJ, Kuhn L: Should treatment be started among all HIV-infected children and then stopped? *Lancet* 2003;359:1595-1596.

AIDS Institute New York State Department of Health: Supportive care issues for children with HIV infection, 2001:18-1-18-22. Available at [http://www.hivguidelines.org/public\\_html/cenrer/clinical-guidelines/pecAdolescent\\_hiv\\_guidelines/html/peds\\_supportive\\_care/pdf/siipportive\\_care.pdf](http://www.hivguidelines.org/public_html/cenrer/clinical-guidelines/pecAdolescent_hiv_guidelines/html/peds_supportive_care/pdf/siipportive_care.pdf)

Bertolli J, Hsu HW, Sukalac T, et al: Hospitalization trends among children and youths with perinatal human immunodeficiency virus infection, 1990-2002. *Pediatr Infect DisJ* 2006;25:628-633.

Bulters VI, Jamieson DJ, O'Sullivan MJ, et al: Rapid HIV-1 testing during labor: A multicenter study. *JAMA* 2004;292:219-233.

Centers for Disease Control and Prevention: Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. *MMWR* 2004;53:1-92.

Centers for Disease Control and Prevention: Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR* 2005;54:1-17.

Centers for Disease Control and Prevention: Epidemiology of HIV/AIDS—United States, 1981-2005. *MMWR* 2006;55:589-592.

Centers for Disease Control and Prevention: Reduction in perinatal transmission of HIV infection—United States, 1985-2005. *MMWR* 2006;55:592-597.



- Committee on Pediatric AIDS: Reducing the risk of HIV infection associated with illicit drug use. *Pediatrics* 2006;117:566-571.
- Gona P, Van Dyke RB, Williams PF, et al: Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA* 2006;296:292-300.
- Holmes WR, Savage F: Exclusive breast feeding and HIV. *Lancet* 2007;369:1065-1066.
- Jones R, Gazzard B, Flalima Y: Preventing HIV infection. *Br Med J* 2005;331:1285-1286.
- The Lancet: Newer approaches to HIV prevention. *Lancet* 2007;369:615-616.
- Leonard HG, McCormsey GA: Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:77-84.
- Lifson AR, Rybicki ST: Routine opt-out HIV testing. *Lancet* 2007;369:539-540.
- Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, et al: Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007;356:135-147.
- McGrath N, Fawzi WW, Bellinger D, et al: The timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus infection and the neurodevelopment of children in Tanzania. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:47-52.
- Newell ML, Barnighausen T: Male circumcision to cut HIV risk in the general population. *Lancet* 2007;369:617-618.
- Phillips AN, Gazzard BG, Clumeck N, et al: When should antiretroviral therapy for HIV be started? *BMJ* 2007;334:76-78.
- Public Health Service Task Force: Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/>
- Putanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, et al: Immune reconstruction syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:53-58.
- Venneel G, Saavedra-Lozano J, van Rossum AMC, et al: Initiating highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children in Europe and the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:987-994.
- Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/>
- World Health Organization: Guidelines for preventing perinatal transmission in resource-constrained settings. Available at [http://www.who.int/reproductive-health/rtis/docs/a\\_rvdrugsguidelines.pdf](http://www.who.int/reproductive-health/rtis/docs/a_rvdrugsguidelines.pdf)

## Capítulo 274 ■ Virus linfotrópicos de tipos I y II para las células T humanas

Hal B. Jenson

### Capítulo 274 Virus linfotrópicos de tipos I y II para las células T humanas

**ETIOLOGÍA.** Los virus linfotrópicos para las células T humanas tipo I (VLTH-I) y tipo II (VLTH-II) miembros de la subfamilia Oncovirinae de la familia Retroviridae, son virus ARN monocatenarios que codifican transcriptasa inversa, una ADN polimerasa dependiente de ARN, que transcribe el ARN vírico monocatenario en una copia de ADN bicatenario. El VLTH-I y el II comparten alrededor del 65% de homología del genoma e infectan a células T, B y sinoviales a través de la proteína ubicada transportadora de glucosa de tipo I (GLUT1), que actúa como receptor del virus. El ADN circular se transporta al núcleo, donde se integra en el ADN cromosómico (provirus), y evade así los mecanismos usuales de vigilancia inmunológica y provoca una infección de por vida. Los análisis serológicos usados en los primeros estudios epidemiológicos eran incapaces de diferenciar entre los dos virus, pero se pueden usar técnicas más recientes, como la inmunotransferencia de Western blot y la reacción en cadena de la polimerasa, para discriminar entre las infecciones causadas por ambos virus.

**EPIDEMIOLOGÍA.** El VLTH-I es endémico en el sur de Japón (donde resultan seropositivos más del 10% de los adultos), ciertas áreas del Caribe como Jamaica y Trinidad (hasta el 6%) y determinadas zonas de África Subsahariana (hasta el 5%). En Sudamérica se encuentran cifras bajas de seroprevalencia, hasta el 2%. Existen grupos con una variabi-

La seroprevalencia del VLTH-I y el VLTH-II en la población general de Estados Unidos es del 0,01-0,03% para cada virus, y las tasas aumentan con la edad. La infección por VLTH-I se relaciona en mayor medida con el nacimiento en áreas endémicas o con el contacto con personas procedentes de áreas endémicas. La infección por VLTH-II se asocia con el consumo de drogas ilícitas intravenosas, y tiene una prevalencia global de más o menos el 18% en un estudio realizado con adictos a las drogas en Estados Unidos, muchas veces con infección simultánea por VLTH-I o VIH.

El VLTH-I y el VLTH-II se transmiten como virus asociados con células mediante 3 vías principales: de madre a hijo, por contacto sexual, y por vía parenteral, a través de hemoderivados contaminados y de compartir agujas y jeringas en el consumo de drogas ilícitas intravenosas. La **transmisión vertical del VLTH-I** se produce sobre todo a través de la lactancia materna de madres infectadas. Si el período de lactancia es mayor de 6 meses, el riesgo de esta transmisión se multiplica por 3. La transmisión intrauterina y durante el parto supone menos del 5% de contagios verticales. Ciertos estudios realizados en Japón han demostrado que se infectan alrededor del 20-25% de los hijos de madres infectadas y que más del 90% de los niños con VLTH-I son hijos de mujeres que tienen el virus. El VLTH-II, como el VLTH-I, también se puede transmitir a través de la lactancia materna, pero la tasa de transmisión por esta vía es más baja, cercana al 14%.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El VLTH-I fue el primer retrovirus humano que se asoció con el cáncer, como causa de la leucemia de células T del adulto (LTA). Este virus también se asocia con varias enfermedades no oncológicas, como la enfermedad neurodegenerativa denominada mielopatía asociada al VLTH-I (MAH), también conocida como paraparesia espástica tropical (PET) y a menudo llamada MAH/PET. Las epidemiologías geográficas de la LTA y de la MAH/PET son similares. El virus se ha encontrado en tejidos procedentes de otras enfermedades, como uveítis, poliomiositis, neumonitis bronquioalveolar, tiroiditis autoinmunitaria y artritis, aunque estas asociaciones epidemiológicas siguen siendo débiles.

**Leucemia/linfoma de células T.** La distribución por edades de la LTA alcanza el máximo más o menos a los 50 años, lo que subraya el largo período de latencia de la infección por VLTH-I. Las personas infectadas continúan en riesgo de LTA aunque se trasladen a una área con prevalencia baja del virus, y el riesgo de esa enfermedad a lo largo de su vida se estima entre el 2 y el 4%. La mayoría de los casos de LTA se asocia con la integración monoclonal del provirus VLTH-I en el genoma celular de los linfocitos CD4. Existe un espectro de enfermedad que se clasifica en 4 formas: aguda, crónica, latente y de tipo linfoma. La **forma aguda** de la LTA supone el 55-75% de todos los casos. La linfoproliferación subclínica latente puede resolverse de forma espontánea en cerca de la mitad de los casos, o progresar hacia la leucemia crónica o el tipo linfoma, y culminar en la LTA aguda. La linfoproliferación **crónica de bajo grado**, asociada al VLTH-I (pre-LTA), puede persistir durante años con linfocitos anormales y con o sin adenopatías periféricas, antes de progresar hasta la forma aguda. La LTA aguda se caracteriza por hipercalcemia, lesiones osteolíticas, linfadenopatía que respeta el mediastino, hepatomegalia, esplenomegalia, linfomas cutáneos e infecciones oportunistas. Es posible que se desarrolle leucemia con linfocitos malignos polilobulados circulantes denominados células en flor (*flower cells*), que poseen marcadores de células T maduras. La primera línea de tratamiento de la LTA consiste en la asociación CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona), aunque la quimioterapia no es curativa y las recaídas son frecuentes, con una supervivencia media de 6-13 meses desde el diagnóstico.

**Mielopatía.** La MAH/PET aparece hasta en el 4% de las personas con infección por el VLTH-I, por lo general en la época media de la vida. Se caracteriza por infiltración de células mononucleares en la sustancia gris y blanca de la porción torácica de la médula espinal, lo que provoca una degeneración grave de la sustancia blanca, con fibrosis. El líquido cefalorraquídeo puede tener una proteinorraquia leve y una pleocitosis monocítica también leve. Las pruebas de neuroimagen son normales o muestran lesiones periventriculares en la sustancia blanca. Desde el punto de vista clínico, se observa un comienzo gradual y una progresión leve de degeneración neurológica de los tractos corticoespinales y, en menor grado, del sistema sensitivo. La MAH/PET es más común en las mujeres que en los hombres y tiene un período de incubación relativamente corto después de la infección por VLTH-I: de 1 a 4 años, en comparación con el plazo de 40-60 años para la LTA. Las manifestaciones clínicas englo-

ban una evolución lentamente progresiva de espasticidad o paresia de las extremidades inferiores, dolor lumbar e hiporreflexia de estas extremidades con respuesta plantar en extensión. Puede producirse disfunción vesical e intestinal, e impotencia en los varones. Algunos pacientes presentan disestesias de las extremidades inferiores, con una disminución de la sensibilidad a la vibración y el dolor. Se suelen conservar la sensibilidad y la función de las extremidades superiores, los nervios craneales y la función cognitiva. Las pautas terapéuticas usadas han consistido en corticoides, danazol, interferón, plasmaféresis y dosis elevadas de vitamina C, aunque no se ha identificado un tratamiento satisfactorio.

VLTH-II. Este virus se identificó por vez primera en pacientes con tricoleucemia, pero la mayoría de quienes sufren ese tipo de leucemia son seronegativos para la infección por VLTH-II. El virus se ha aislado de forma esporádica en casos de leucemias o mielopatías similares a la MAH/PET, pero existen pocas pruebas de relaciones específicas entre ese virus y cualquier enfermedad.

**PREVENCIÓN.** Las pruebas sistemáticas de anticuerpos para todos los hemoderivados, con el empleo de un lisado de VLTH-I, comenzaron en Estados Unidos en 1988. Dichas pruebas pasaban por alto el 30-58% de las infecciones por VLTH-II, pero a partir de 1997 se aplican pruebas para anticuerpos contra el VLTH-I y contra el VLTH-II. La alimentación con fórmulas artificiales de los lactantes hijos de madres infectadas por el VLTH-I es un medio eficaz para controlar la transmisión endémica del VLTH-I en los países desarrollados. No se dispone de vacunas.

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for counseling persons infected with human T-lymphotropic virus, types 1 and II. *MMWR* 1993;42(RR-9): 1-13.

Hollingsberg P, Hafler DA: Pathogenesis of diseases induced by human lymphotropic virus type I infection. *N Engl J Med* 1993;328:1173-1182.

Kaplan JL, Abirons K, Schaffer N, et al: Low risk of mother-to-child transmission of human lymphotropic virus type II in non-breast-fed infants. *J infect Dis* 1992;166:892-895.

Levin MC, Jacobson S: HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A chronic progressive neurologic disease associated with immunologically mediated damage to the central nervous system. *J Neurovirol* 1997;3:126-140.

Manns A, Hisada M, La Grenade L: Human T-lymphotrophic virus type I infection. *Lancet* 1999;353:1951-1958.

Proietti FA, Carneiro-Proietti BF, Catalan-Soares BC, et al: Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005;24:6058-6068.

Taylor GP, Matsuo M: Natural history of adult T-cell leukemia/lymphoma and approaches to therapy. *Oncogene* 2005;24:6047-2057.

Van Dyke RB, Heneine W, Perrin MI, et al: Mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type II. *J Pediatr* 1995;127:924-928.

e histopatología similares, y todas son infecciones «lentas», con unos períodos de incubación asintomáticos muy largos (de al menos un año), una duración de varios meses o más y una enfermedad franca (aunque no infección) limitada al sistema nervioso. La alteración neuroanatomopatológica más destacada que ocurre en todas las EET, en mayor o menor grado, es la degeneración esponjosa de la sustancia gris cortical cerebral.

**ETIOLOGÍA.** Todas las EET pueden transmitirse a animales susceptibles mediante inoculación de tejidos de individuos afectados. Aunque los agentes infecciosos se multiplican en algunos cultivos celulares, no alcanzan los títulos altos de infecciosidad que se encuentran en los tejidos encefálicos, ni causan efectos citopáticos reconocibles en los cultivos. La mayoría de los estudios sobre los agentes de las EET ha utilizado análisis *in vivo*, usando el aspecto de la enfermedad neurológica típica en animales como demostración de que el agente estaba presente e intacto. La inoculación en animales receptores susceptibles de pequeñas cantidades de agentes de EET infecciosos origina, meses más tarde, la acumulación en los tejidos de grandes cantidades de estos agentes, con las mismas propiedades físicas y biológicas que el agente original. Las partículas de EET muestran un espectro de resistencia extrema a la inactivación con diversos tratamientos químicos y físicos que es desconocida entre los patógenos convencionales. Esta característica, así como su sensibilidad parcial a los tratamientos proteolíticos y su asociación constante con una proteína amiloide anómala, hicieron surgir la hipótesis de que el tamaño de los agentes de EET es probablemente subviral, se componen de proteínas y carecen de ácidos nucleicos.

En 1982, S.B. Prusiner sugirió el término **prión** (*proteinaceous infectious agent*, agente infeccioso proteináceo), como un nombre apropiado para tales agentes. La hipótesis del prión propone que el mecanismo molecular por el que se propaga la información específica patógena de los agentes de EET conlleva un cambio autorreplicador en el plegado de una proteína codificada por el huésped. Este cambio se asocia con una transición entre una estructura rica en hélices  $\alpha$ , en la conformación sensible a la proteasa nativa, y una estructura rica en láminas  $\beta$  en la conformación resistente a la proteasa, que se relaciona con la capacidad de contagio. También se ha propuesto la existencia de una segunda proteína codificada por el huésped, llamada «proteína X», que participaría en la transformación, para explicar ciertos hallazgos que en otro caso resultarían desconcertantes.

La hipótesis del prión no se ha aceptado de forma generalizada; se basa en la existencia planteada de un mecanismo codificador similar al genoma, basado en diferencias de plegado de las proteínas, que no ha sido explicado de forma satisfactoria a un nivel molecular. Además, la teoría no ha explicado todavía las muchas cepas biológicas del agente de EET que se han observado, aunque se han encontrado diferencias específicas de cepas en las formas anómalas de la proteína prión (PrP), y se ha propuesto que representan una base molecular para la codificación. Dos estudios sugieren que una PrP anómala no contaminada con ácido nucleico de un huésped infectado puede haber transmitido una encefalopatía espongiiforme típica a animales, pero este hecho está pendiente de confirmación. Si finalmente se demuestra que los agentes de EET consisten sólo en proteína, sin ningún componente de ácido nucleico, entonces el término **prión** es el apropiado.

La primera prueba de que las proteínas anormales se asocian con las EET fue morfológica: se encontraron fibrillas relacionadas con la tembladera (*scrapie-associated fibrils*, SAF) en extractos de tejidos de varios pacientes y animales con encefalopatías espongiiformes, pero no en los tejidos sanos. Las SAF se asemejan a las fibrillas amiloides que se acumulan en el cerebro de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero son distintas. Se ha demostrado que un grupo de proteínas resistentes a la proteasa, antigénicamente relacionadas y designadas ahora PrP<sup>sc</sup> (*scrapie-type prion protein*, proteína prión de tipo tembladera) o PrP<sup>res</sup> (*protease-resistant prion protein*, proteína prión resistente a la proteasa), son componentes de las SAF y están presentes en las placas amiloides halladas en el cerebro de pacientes y animales con EET.

Todavía no está claro si la PrP anómala constituye la partícula infecciosa completa de las encefalopatías espongiiformes, o si es un componente de esas partículas, o simplemente una proteína huésped patológica que no suele separarse de la entidad infecciosa real con las técnicas usadas en la actualidad. La demostración de que la PrP está codificada por un gen del huésped normal parece apoyar la última posibilidad. Sin embargo, varios estudios han sugerido que la información patogénica específica del agente se puede transmitir y replicar por parte de diferentes conformaciones de

## Capítulo 275 ■ Encefalopatías espongiiformes transmisibles David M. Asher

### Capítulo 275 • Encefalopatías espongiiformes transmisibles

Las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET), o enfermedades priónicas, son infecciones lomas del sistema nervioso humano, y el grupo se compone de por lo menos cuatro enfermedades humanas (tabla 275-1): kuru; enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) con sus variantes: ECJ esporádica (ECJe), ECJ familiar (ECJf), ECJ iatrogénica (ECJi) y ECJ variante (ECJv) o nueva variante; síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), que es una enfermedad similar a la ECJ; e insomnio familiar fatal (IFF), o el aún más infrecuente síndrome de insomnio fatal esporádico. Las EET afectan también a los animales, y en este sentido las más comunes y mejor conocidas son la tembladera (*scrapie*) de la oveja, la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) o «enfermedad de las vacas locas», y la encefalopatía espongiiforme de los cerdos, o «enfermedad de los cerdos locos».

haber cruzado la barrera de especie entre la oveja y la vaca, hubiese adquirido una gama más amplia de huéspedes susceptibles, y supusiese un riesgo potencial para los humanos. Esta parece ser la explicación más probable para la aparición de la ECJv, identificada por primera vez en adolescentes en 1995, y que ahora afecta a más de 200 personas en todo el mundo (resumen disponible en la página de Internet <http://www.cjd.ed.ac.uk/ucjd-world.htm>) incluidas 162 en Reino Unido, 21 en Francia, 4 en Irlanda, 3 en Estados Unidos, 2 en Holanda y casos aislados en Canadá, Italia, Japón, Portugal, Arabia Saudita y España. El agente EAC ha infectado a ciervos y alces salvajes, así como a alces y a ciervos de granja en al menos 7 estados de Estados Unidos y en Canadá, pero se desconoce su capacidad para infectar a los seres humanos, aunque se está investigando. Los estudios epidemiológicos preliminares realizados por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades no han mostrado que el antecedente de haber comido carne de venado en general o procedente de áreas con EAC sea un factor de riesgo para el desarrollo posterior de ECJ. Sin embargo, se considera prudente desde hace tiempo evitar la exposición de los niños a la carne o a otros productos que puedan estar contaminados con cualquier agente de EET, como los de la tembladera y la EAC; está claro que el agente de la EEB plantea un peligro especial.

La transmisión iatrogénica de la E C J se conoce desde hace más de 25 años (tabla 275-2). Se han producido transmisiones accidentales de ECJ por diversos medios: instrumentos neuroquirúrgicos o quirófanos contaminados; electrodos corticales contaminados durante la cirugía de la epilepsia; inyecciones de hormona del crecimiento y gonadotropina de hipofisis de cadáveres lhumanos, y trasplantes de córneas contaminadas y aloinjertos de duramadre humana; más recientemente, se han producido 4 casos de ECJv en ancianos que habían recibido transfusiones de concentrados de hematíes procedentes de donantes que posteriormente contrajeron dicha enfermedad. Los productos farmacéuticos y los injertos tisulares derivados de tejidos humanos o contaminados con ellos, sobre todo si se obtienen de donantes no seleccionados y de grandes conjuntos de donantes, suponen riesgos especiales.

Los cónyuges y los contactos domésticos de los pacientes tienen un riesgo muy bajo de adquirir la ECJ, aunque se han publicado casos esporádicos de ECJ conyugal. Sin embargo, el personal médico expuesto a cerebros de pacientes con ECJ puede experimentar un mayor riesgo, y se han comunicado por lo menos 20 casos de trabajadores sanitarios con la enfermedad.

**PATOGENIA.** Se ha pensado que la puerta de entrada probable para el agente del kuru era el tracto gastrointestinal o las lesiones de la boca o los tegumentos expuestos de forma incidental al agente durante el canibalismo. Se cree que la mayoría de las personas con ECJv (y los animales con EEB e infecciones relacionadas) ha sido infectada de modo similar con el agente de la EEB, a través de la exposición a algún producto vacuno contaminado, posiblemente a través del tracto intestinal. El primer sitio de replicación de los agentes de EET parece que está en los tejidos del sistema reticuloendotelial.

Se han detectado títulos bajos de los agentes de EET en la sangre de animales infectados experimentalmente (ratones, monos, hámsters y ovejas), sobre todo asociados con células nucleadas y plasma. Las células linfoides circulantes parecen ser necesarias para infectar a los ratones

por vías periféricas. Algunos indicios limitados sugieren que el agente de la tembladera se extiende también al sistema nervioso central de los ratones por los nervios periféricos ascendentes. Varios investigadores afirman haber detectado el agente de ECJ en sangre humana, aunque la mayoría de los intentos ha fracasado.

En el kuru humano, parece probable que la única puerta de salida del agente, al menos en cantidades suficientes para infectar a otros, fuesen los tejidos infectados, expuestos durante el canibalismo. En la ECJ transmitida de forma iatrogénica, el cerebro y los ojos de pacientes afectados, así como la sangre de donantes clínicamente sanos han sido las fuentes de contaminación probables. Los riñones, el hígado, los pulmones, los ganglios linfáticos, el bazo y el líquido cefalorraquídeo (LCR) también pueden contener este agente. En ningún momento durante el curso de cualquier EET, se ha demostrado de manera convincente la presencia de anticuerpos o de inmunidad celular contra los agentes infecciosos, ni en los pacientes ni en los animales. Sin embargo, los ratones deben ser inmunológicamente competentes para ser infectados por el agente de la tembladera a través de rutas de inoculación periféricas.

Entre los cambios típicos de la EET se encuentran vacuolación y pérdida de neuronas con hipertrofia y proliferación de las células giales, más pronunciadas en la corteza cerebral de pacientes con ECJ y en el cerebelo de los afectados por kuru. Las lesiones del SNC suelen ser más graves en la sustancia gris (y en ocasiones se limitan a ella), por lo menos al principio de la enfermedad. La pérdida de mielina parece ser secundaria a la degeneración de las neuronas. Por lo general no existe inflamación, pero a menudo se aprecia un aumento destacado en el número y el tamaño de los astrocitos. El estado esponjoso no es un hallazgo autopsico sorprendente en los pacientes con IFF, y la degeneración neuronal se limita en gran parte a los núcleos talámicos.

Se encuentran placas amiloides en el encéfalo de todos los pacientes con GSS y por lo menos en el 70% de los que tienen kuru; son menos comunes en los casos de ECJ. Estas placas se encuentran con más frecuencia en el cerebelo, pero también aparecen en cualquier lugar del cerebro. En el cerebro de los pacientes con ECJv se han encontrado de forma constante placas densas rodeadas por halos de células vacuolas (descritas como **placas floridas** o similares a flores). Las placas de EET reaccionan con antisuero preparado contra PrP e incluso en ausencia de placas se puede detectar PrP extracelular en el parénquima encefálico mediante inmunotinción.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El kuru es una enfermedad degenerativa progresiva del cerebelo y del tronco del encéfalo, con afectación menos obvia de la corteza cerebral. El primer signo de kuru suele ser la ataxia cerebelosa, que da paso a una falta de coordinación progresiva. Son característicos los temblores fuertes, como escalofríos. Aparecen anomalías variables en la función de los nervios craneales, con afectación frecuente de la mirada conjugada y la deglución. Los pacientes mueren de inanición y neumonía, o de las quemaduras producidas en incendios al cocinar, por lo general a partir de un año después del comienzo. Aunque son comunes los cambios mentales, no existe demencia franca ni progresión a un estado de coma, como en la ECJ. No existen signos de encefalitis aguda, como fiebre, cefalea y convulsiones.

Se producen casos de ECJ por todo el mundo. Los pacientes presentan al principio anomalías sensoriales (más a menudo visuales), o confusión y conducta inapropiada, con progresión a lo largo de semanas o meses hasta la demencia franca y, en último término, el coma. En algunos casos se presenta ataxia cerebelosa al comienzo de la enfermedad, y la mayoría experimenta movimientos convulsivos mioclónicos. La supervivencia media de los pacientes con ECJe ha sido de menos de 1 año desde los primeros signos de enfermedad, aunque alrededor del 10% vive durante 2 años. La ECJ variante (tabla 275-3) difiere de la más frecuente ECJe: los pacientes que sufren la primera son mucho más jóvenes en el momento de la aparición y presentan más a menudo disestesia y cambios conductuales más sutiles, que muchas veces se confunden con una enfermedad psiquiátrica, que los aquejados de ECJe. En el curso de la ECJv el deterioro mental grave aparece más tarde. Estos pacientes han sobrevivido bastante más que los afectados por ECJe.

El GSS es una enfermedad familiar que recuerda a la ECJ, pero con ataxia cerebelosa y placas amiloides más destacadas. La demencia puede surgir sólo en fases avanzadas de la evolución, y la duración media de la afección es más larga que en la ECJe típica. El IFF y el insomnio fatal esporádico se caracterizan por insomnio de gravedad progresiva y di-

**TABLA 275-2.** Transmisión iatrogénica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por productos de origen humano

| PRODUCTO                | Nº. DE PACIENTES | PERÍODO DE INCUBACIÓN |             |
|-------------------------|------------------|-----------------------|-------------|
|                         |                  | Media                 | Rango       |
| Córnea                  | 3                | 17 meses              | 16-18 meses |
| Aloinjerto de duramadre | >100             | 7,4 años              | 1,3-16 años |
| Extracto hipofisario    |                  |                       |             |
| Hormona del crecimiento | >100*            | 12 años               | 5-38,5 años |
| Gonadotropina           | 4                | 13 años               | 12-16 años  |
| Hematíes                | 4                | 76 años               | 6 ->5 años† |

\*Se han descrito 29 casos entre unos 8.000 receptores de hormona de crecimiento de cadáver en Estados Unidos (el resto de los casos se han descrito en otros países).

†El segundo caso de ECJv transmitido por transfusión (Peden AH, Head MW, Ritchie DL, y cols: Pre-clinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004;364:527-529) falleció por causas no relacionadas unos 5 años después de la transfusión, pero se encontró que tenía acumulaciones de PrP anómala en el bazo y en los ganglios cervicales, hallazgo que es específico de la ECJv. Se cree que el paciente se encontraba en el periodo de incubación asintomática de la ECJv.



**TABLA 275-3.** Características clínicas e histopatológicas de los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica típica y variante

| CARACTERÍSTICAS                            | ECJ VARIANTE (>10 PACIENTES)                                     | ECJ ESPORÁDICA (1165 PACIENTES)                            |
|--|--|--|
| Edad al morir (años)*, (rango)             | 29 (19-74)   | 65   |
| Duración de la enfermedad (meses), (rango) | 12 (8-23)  | 4  |
| Signos de presentación                     | Conducta anormal, disestesias                                    | Demencia   |
| Signos posteriores                         | Demencia, ataxia, mioclonía                                      | Ataxia, mioclonía  |
| Complejos periódicos en el EEG             | Infrecuentes   | La mayoría   |
| PRNP 129 Met/Met                           | Todos los analizados (salvo un caso transmitido por transfusión) | 83%  |
| Alteraciones histopatológicas              | Vacuolación, pérdida neuronal, astrocitosis, placas (100%)       | Vacuolación, pérdida neuronal, astrocitosis, placas (-15%) |
| Placas PrP floridas <sup>1</sup>           | 100%   | 0  |
| Patrón de glucosilación PrP                | Similar a la EEB <sup>2</sup>                                    | No similar a la EEB  |

\*Media de edad y duración de ECJv; medias para ECJ esporádica típica.  
<sup>1</sup>Placas densas con periferia pálida, rodeadas por células vacuoladas.  
<sup>2</sup>Caracterizada por un exceso de banda de masa molecular alta y banda no glucosilada de 19 kD (tipo 4) glucófora de PrPres (Collinge J, Sidle KC, Meads J, y cols.: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of «new variant» CJD. *Nature* 1996;383:685-690).  
 EEB, Encefalopatía espongiforme bovina; EEG, electroencefalograma; Met, codón 129 de un gen PRNP codificador de la metionina; PRNP, gen codificador de la proteína prion.  
 Modificada de Will RG, Ironside JW, Zeidler M y cols.: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347:921-925.

sautonomía, así como ataxia, mioclonía y otros signos que se parecen a los de la ECJ y el GSS. Ni este último síndrome, ni los de insomnio, se han diagnosticado en niños ni en adolescentes.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de las encefalopatías espongiformes se determina la mayoría de las veces por los datos clínicos, después de excluir otras enfermedades. La presencia de proteína 14-3-3 en el LCR, aunque no es específica, puede contribuir a distinguir entre la ECJ y la enfermedad de Alzheimer, aunque esta posibilidad no se considera en los niños. La biopsia cerebral puede ser diagnóstica para la ECJ, pero sólo se puede recomendar si todavía no se ha excluido una enfermedad que puede ser tratable, o si existe alguna otra razón de peso para establecer un diagnóstico antemortem. El diagnóstico definitivo requiere el estudio microscópico del tejido encefálico obtenido en la autopsia. La demostración de proteínas PrP resistentes a la proteasa en extractos cerebrales ha sido útil para confirmar el diagnóstico histopatológico. La acumulación de la PrP anómala en los tejidos linfoides, incluso antes del comienzo de los signos neurológicos, es típico de la ECJv. La biopsia amigdalina puede sustituir la necesidad de una biopsia cerebral cuando el diagnóstico antemortem de ECJv está indicado. La transmisión de la enfermedad a animales susceptibles mediante inoculación de suspensión de cerebro se debe reservar para casos de especial interés para la investigación.

**DATOS DE LABORATORIO.** Casi todos los pacientes con formas esporádicas típicas, iatrogénicas y familiares de ECJ tienen electroencefalogramas (EEG) anómalos conforme progresa la enfermedad; la actividad de fondo se vuelve lenta e irregular, con amplitud disminuida. También puede aparecer una serie de descargas paroxísticas (ondas lentas, ondas agudas, complejos de puntas y ondas) que a veces pueden ser unilaterales o focales, así como bilateralmente sincrónicas. Un ruido fuerte puede precipitar las descargas paroxísticas. En el EEG, muchos pacientes presentan complejos periódicos típicos de supresión-estallido, de actividad lenta con alto voltaje en algún momento de la enfermedad. Los pacientes con ECJv sólo presentaban una lentitud generalizada, sin episodios periódicos de descargas de alto voltaje en el EEG. La TC o la RM pueden mostrar atrofia cortical y ventriculomegalia en fases avanzadas de la ECJ; muchos pacientes con ECJv tienen un aumento de la densidad del pulvinar en la RM (que se aprecia especialmente bien mediante secuencias de recuperación de la inversión de fluido atenuado [FLAIR]), algo que no es típico de la ECJe.

Puede existir una hiperproteínaemia modesta en el LCR de los pacientes con EET. Se observaron manchas proteínicas inusuales en las muestras de LCR después de la separación bidimensional en geles y tinción con plata. Las manchas se identificaron como proteínas 14-3-3, que son proteínas normales abundantes en las neuronas pero que no suelen detectarse en el LCR. (La proteína 14-3-3 no se relaciona con la PrP.)

Sin embargo, el hallazgo de esta proteína en el LCR no es específico de la ECJ. También se ha detectado en las muestras de LCR de algunos pacientes encefalitis víricas agudas e infartos cerebrales recientes. En la práctica clínica, el problema diagnóstico habitual consiste en diferenciar entre la ECJ y la enfermedad de Alzheimer, y la presencia de proteínas 14-3-3 en el LCR, aunque no es sensible ni específica, no apoya un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Este hallazgo es de cierta ayuda para confirmar el diagnóstico de ECJv.

**TRATAMIENTO.** Ningún tratamiento se ha mostrado eficaz. Estudios realizados con cultivos celulares y roedores infectados experimentalmente con agentes de EET sugirieron que el tratamiento con clorpromazina, quinacrina, tetraciclinas y polisulfato de pentosano puede ser beneficioso, sobre todo durante el período de incubación de las EET. Los primeros informes de ensayos clínicos basados en esos estudios no han sido esperanzadores, y no parece probable que tal tratamiento pueda revertir el daño encefálico grave que se observa en las fases avanzadas de la enfermedad. Se debe proporcionar cuidado de soporte apropiado, al igual que para otras enfermedades neurológicas progresivas mortales. Sobre la base de estudios experimentales en animales, se han sugerido varios regímenes terapéuticos postexposición profilácticos, pero ninguno ha sido ampliamente aceptado.

**CONSEJO GENÉTICO.** La EET a veces se da en familias con un patrón de aparición correspondiente a una herencia autosómica dominante. En pacientes con antecedentes familiares de ECJ, los hallazgos clínicos e histopatológicos son similares a los observados en los casos esporádicos. En Estados Unidos, sólo cerca del 10% de los casos de ECJ son familiares. El GSS y el IFF son siempre familiares. En algunas familias afectadas, más o menos el 50% de los hermanos y los hijos de un paciente con EET familiar acaba desarrollando la enfermedad; en otras familias puede ser menor la «penetrancia» de la enfermedad.

El gen codificador de la PrP está íntimamente relacionado o es idéntico al que controla los períodos de incubación de la tembladera en las ovejas, y de la tembladera y la ECJ en los ratones. En humanos este gen, que actualmente se denomina *PRNP*, se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. Tiene un marco de lectura abierto con 759 nucleótidos (253 codones), en los que más de 20 mutaciones puntuales diferentes, así como una variedad de secuencias insertadas que codifican octapéptidos repetidos en tándem extras, se lian relacionado con la aparición de encefalopatía espongiforme en las familias.

Aunque se discute la interpretación de esos datos en lo que respecta a la hipótesis prión, en las familias afectadas con un patrón autosómico dominante de ECJ o GSS, las personas heterocigotas para mutaciones enlazadas en el gen *PRNP* tienen una probabilidad claramente alta de desarrollar la encefalopatía espongiforme. No se conoce el significado de las mutaciones de los genes *PRNP* de las personas pertenecientes a familias sin antecedentes de encefalopatía espongiforme. Parece aconsejable no alarmar a quienes tengan diversas mutaciones en el gen *PRNP* ni a sus familias, puesto que varias de ellas parecen representar polimorfismos normales y las implicaciones todavía no están claras.

La misma sustitución de nucleótidos en el codón 178 del gen *PRNP* asociada con la ECJ en algunas familias se ha encontrado en todos los pacientes con IFF. Sin embargo, está relacionada con una secuencia codificadora de aminoácidos diferente en el codón 129, un sitio que es polimórfico en personas sanas. La homocigosidad para la metionina o la valina en el codón 129, en especial para la primera, parece aumentar la susceptibilidad a la ECJi y la ECJe, aunque los heterocigotos metionina-valina también son susceptibles a ambas enfermedades. Hasta ahora, todos los pacientes con ECJv en los que se estudió el genotipo han sido homocigotos para la metionina en el codón 129 del gen *PRNP*. (Uno de los supuestos casos transmitidos por transfusión, diagnosticado por el hallazgo de PrP<sup>sc</sup> en tejido linfóide, apareció en un paciente anciano heterocigoto para la valina y la metionina en dicho locus.) También se han descrito dos posibles infecciones subclínicas por ECJv en personas homocigotas para la valina.

**PRONÓSTICO.** El pronóstico de las encefalopatías espongiformes<sup>4</sup> es malo para todos los afectados. Alrededor del 10% de los pacientes puede sobrevivir hasta un año, pero con una mala calidad de vida.

**PREVENCIÓN.** Se deben tomar precauciones estándar para la manipulación de todos los tejidos, la sangre y los fluidos corporales humanos.



Los materiales y las superficies con contaminación conocida por tejidos o líquidos de pacientes con posible ECJ se deben tratar con gran cuidado. Siempre que sea posible, los instrumentos contaminados deben desecharse mediante su envasado cuidadoso e incineración. Los tejidos contaminados y los productos biológicos probablemente no puedan ser liberados completamente de la posibilidad de infección sin destruir su integridad estructural y su actividad biológica. Por tanto, los antecedentes médicos y familiares de los donantes de tejidos deben revisarse con cuidado para excluir el diagnóstico de EET. Siempre que sea posible, se debe proceder a un examen histopatológico de los tejidos cerebrales de los donantes, y a pruebas para PrP anómalas. Aunque no se puede confiar en ningún método de esterilización para eliminar toda la capacidad de contagio de las superficies contaminadas, la exposición al calor húmedo, el hidróxido sódico, la lejía de cloro, el ácido fórmico concentrado y las sales de guanidina la reducen de forma notable.

- Asher DM: Transmissible spongiform encephalopathies. In Yolken R (editor): *Manual of Clinical Microbiology*, 8th ed, Vol. 2. Washington, DC, American Society for Microbiology, 2003, pp 1592-1604.
- Brown P: Transfusion medicine and spongiform encephalopathy. *Transfusion* 2001;41:433-436.
- Brown P, Will RC, Bradley R, et al: Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: Background, evolution, and current concerns. *Emerg Infect Dis* 2001;7:6-16.
- Castilla J, San P, Hetz C, Soto C: In vitro generation of infectious scrapie prions. *Cell* 2005; 121:195-206.
- Colchester ACF, Colchester NTH: The origin of bovine spongiform encephalopathy: The human prion disease hypothesis. *Lancet* 2005;366:856-860.
- Colling J, Sidle KC, Meads J, et al: Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature* 1996;383:685-690.
- Collins SJ, Dawson VA, Masters CL: Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet* 2004;363:51-64.
- Couzín J: An end to the prion debate? Don't count on it. *Science* 2004; 305:589.
- Gregori L, McCombie N, Palmer D, et al: Effectiveness of leucoreduction for removal of infectivity of transmissible spongiform encephalopathies from blood. *Lancet* 20(4);364: 529-531.

- Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al: Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004;203:733-739.
- Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ Jr, et al: The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996;335:924-930.
- Legname G, Baskakov IV, Nguyen LIO, et al: Synthetic mammalian prions. *Science* 2004;305:673-676.
- Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, et al: Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417-421.
- Manuelidis L: Transmissible encephalopathies: Speculations and realities. *Viral Immunol* 2003;16:123-139.
- Otto M, Wiltfang J, Cepek L, et al: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002;58: 192-197.
- Peden ALI, Head MW, Ritchie DL, et al: Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364: 527-529.
- Sehulster LiVI: Prion inactivation and medical instrument reprocessing: Challenges facing healthcare facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004;25:276-279.
- Spencer MI, Knight RS, Will RG: First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: Retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *Br Med J* 2002;324:1479-1482.
- Taylor DM: Inactivation of transmissible degenerative encephalopathy agents: A review. *Vet J* 2000;159:10-17.
- Will RG: Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:285-286.
- Williams ES, Miller MW: Chronic wasting disease in deer and elk in North America. *Rev Sci Tech* 2002;21:305-316.
- Wilson K, Ricketts MN: A third episode of transfusion-derived vCJD. *J Muncet* 2006;368:2037-2038.
- World Health Organization: Infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO Consultation, Geneva, Switzerland, March 23-26, 1999. WHO Communicable Disease Surveillance and Control. Retrieved June 2005 from <http://www.who.int/emc-documents/ase/docs/whocdscsgraph20003.pdf>
- World Health Organization: WHO guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products. Report of a WHO Consultation, Geneva, Switzerland, February 3-5, 2003. Retrieved June 2005 from <http://www.who.int/bloodproducts/en/index.html>

## Sección 14 — Terapia antiparasitaria

### Capítulo 276 ■ Fundamentos de tratamiento antiparasitario Sharon F. Chen

Según su taxonomía, los parásitos se dividen en 2 grandes grupos: protozoos, unicelulares, y helmintos, multicelulares. Los agentes quimioterápicos para los protozoos son diferentes de los utilizados frente a helmintos e ineficaces para el otro grupo. No todos los fármacos se encuentran fácilmente disponibles. Algunos fármacos están disponibles sólo por solicitud al propio fabricante, algunos no están disponibles en Estados Unidos, y otros están disponibles bajo protocolos de Nuevos Fármacos en Investigación (IND) a través de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (teléfono: 404-639-3670 en días laborales; 404-639-2888 tardes, fines de semana, y fiestas) (tablas 276-1 y 276-2). Para la utilización de estos fármacos y para el manejo de las infestaciones parasitarias puede ser necesaria la ayuda de un especialista en enfermedades infecciosas pediátricas.

### FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS ESPECÍFICOS PARA PROTOZOOS

**Nitazoxanida.** Nitazoxanida es una nitroimidazol benzamida, desarrollada inicialmente como vermífugo en veterinaria. En humanos, la nitazoxanida es eficaz contra muchos protozoos y helmintos. Está comercializada en América Latina desde 1996. En diciembre de 2002, la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) de EE.UU. aprobó el uso de nitazoxanida para el tratamiento de la diarrea producida por *Cryptosporidium* spp. en niños de 1 a 11 años de edad y por *Giardia intestinalis* en niños >1 año. La FDA no ha aprobado aún el tratamiento para adultos e inmunodeficientes con infestaciones por *Cryptosporidium*. La nitazoxanida es el primer y único tratamiento aprobado por la FDA para *Cryptosporidium*.

La nitazoxanida inhibe la piruvato-ferredoxin oxidoreductasa, una enzima necesaria para el metabolismo energético anaerobio. Este es 1 de los mecanismos de acción contra los protozoos, aunque podría no ser el único mecanismo. Se desconoce si existen otros mecanismos contra protozoos; también se desconocen los mecanismos frente a helmintos.

La nitazoxanida está disponible en forma de suspensión oral de color rosado y sabor a fresa. La biodisponibilidad se duplica si se ingiere con

**TABLA 276-1. Fármacos para infecciones parasitarias**

Las infecciones parasitarias son ubicuas en todo el mundo. Con el aumento de los viajes, de la inmigración, del uso de fármacos inmunosupresores, y de la diseminación del SIDA, los médicos pueden ver en cualquier parte infestaciones producidas por parásitos con los que no estaban familiarizados anteriormente. En esta tabla se describen los fármacos de primera elección y alternativas para la mayoría de las infecciones parasitarias.

| INFECCIÓN   | FÁRMACO                                   | DOSIS EN ADULTOS  | DOSIS PEDIÁTRICA  |
|---|---|---|---|
| <b>Ácaros, ver Sarna</b>  |   |   |   |
| <b>Amebiasis (<i>Entamoeba histolytica</i>)</b>   |   |   |   |
| Asintomática  |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Yodoquinol                                | 650 mg, tres veces al día x 20 días                                       | 30-40 mg/kg/día (máx. 2 g) en 3 dosis x 20 días   |
| 0   | Paromomicina                              | 25-35 mg/kg/día en 3 dosis x 7 días                                       | 25-35 mg/kg/día en 3 dosis x 7 días   |
| Alternativa:  | Furoato de diloxanida <sup>14</sup>       | 500 mg, tres veces al día x 10 días                                       | 20 mg/kg/día en 3 dosis x 10 días   |
| <b>Enfermedad intestinal leve a moderada<sup>15</sup></b>   |   |   |   |
| Fármaco de elección <sup>16</sup> :   | Metronidazol                              | 500-750 mg, tres veces al día x 7-10 días                                 | 35-50 mg/kg/día en 3 dosis x 7-10 días  |
| 0   | Tinidazol <sup>17</sup>                   | 2 g una vez al día x 3 días   | 50 mg/kg/día (máx. 2 g) en 1 dosis x 3 días   |
| <b>Enfermedad intestinal y extraintestinal grave<sup>18</sup></b>   |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Metronidazol                              | 750 mg, tres veces al día x 7-10 días                                     | 35-50 mg/kg/día en 3 dosis x 7-10 días  |
| 0   | Tinidazol <sup>17</sup>                   | 2 g una vez al día x 5 días   | 50 mg/kg/día (máx. 2 g) x 5 días  |
| <b><i>Ancylostoma caninum</i> (enterocolitis eosinófila)</b>  |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Albendazol <sup>19</sup>                  | 400 mg una vez  | 400 mg una vez  |
| 0   | Mebendazol                                | 100 mg, dos veces al día x 3 días   | 100 mg, dos veces al día x 3 días   |
| 0   | Pamoato de pirantel <sup>20</sup>         | 11 mg/kg (máx. 1 g) x 3 días  | 11 mg/kg (máx. 1 g) x 3 días  |
| 0   | Extracción por endoscopia                 |   |   |
| <b><i>Ancylostoma duodenale</i>, ver Uncinadas</b>  |   |   |   |
| <b>Angiostrongiliasis (<i>Angiostrongylus cantonensis</i>, <i>Angiostrongylus costaricensis</i>)</b>  |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Ver nota 11 al pie                        |   |   |
| <b>Anisakiasis (<i>Anisakis</i> spp.)</b>   |   |   |   |
| Tratamiento de elección <sup>21</sup> :   | Extracción por endoscopia o quirúrgica    |   |   |
| <b>Ascaridiasis (<i>Ascaris lumbricoides</i>)</b>   |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Albendazol <sup>19</sup>                  | 400 mg una vez  | 400 mg una vez  |
| 0   | Mebendazol                                | 100 mg, dos veces al día x 3 días o 500 mg una vez                        | 100 mg, dos veces al día x 3 días o 500 mg una vez  |
| 0   | Ivermectina <sup>22</sup>                 | 150-200 µg/kg una vez   | 150-200 µg/kg una vez   |
| <b>Babesiosis (<i>Babesia microti</i>)</b>  |   |   |   |
| Fármacos de elección <sup>23</sup> :  | Clindamicina <sup>24</sup>                | 1,2 g, 2 v/día i.v. o 600 mg, 3 v/día v.o. x 7-10 días                    | 20-40 mg/kg/día v.o. en 3 dosis x 7-10 días   |
| 0   | más quinina <sup>25</sup>                 | 650 mg, tres veces al día v.o. x 7-10 días                                | 25 mg/kg/día v.o. en 3 dosis x 7-10 días  |
| 0   | Atovaquona <sup>26</sup>                  | 750 mg, dos veces al día x 7-10 días                                      | 20 mg/kg, dos veces al día x 7-10 días  |
| 0   | más azitromicina <sup>27</sup>            | 600 mg diarios x 7-10 días  | 12 mg/kg diarios x 7-10 días  |
| <b><i>Balamuthia mandrillaris</i>, ver Meningoencefalitis amebiana primaria</b>   |   |   |   |
| <b>Balantidiasis (<i>Balantidium coli</i>)</b>  |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Tetraciclina <sup>28</sup>                | 500 mg cuatro veces al día x 10 días                                      | 40 mg/kg/día (máx. 2 g) en 4 dosis x 10 días  |
| Alternativas:   | Metronidazol <sup>19</sup>                | 750 mg, tres veces al día x 5 días  | 35-50 mg/kg/día en 3 dosis x 5 días   |
|   | Yodoquinol <sup>19</sup>                  | 650 mg, tres veces al día x 20 días                                       | 40 mg/kg/día en 3 dosis x 20 días   |
| <b>Baylisascaridiasis (<i>Baylisascaris procyonis</i>)</b>  |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Ver nota 15 al pie                        |   |   |
| <b><i>Blastocystis hominis</i> infección</b>  |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Ver nota 16 al pie                        |   |   |
| <b>Capillariasis (<i>Capillaria filippinensis</i>)</b>  |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Mebendazol <sup>19</sup>                  | 200 mg, dos veces al día x 20 días  | 200 mg, dos veces al día x 20 días  |
| Alternativas:   | Albendazol <sup>19</sup>                  | 400 mg diarios x 10 días  | 400 mg diarios x 10 días  |
| <b>Cestodos, infestación por</b>  |   |   |   |
| <b>Adultos (fase intestinal)</b>  |   |   |   |
| <b><i>Diphyllobothrium latum</i> (del pescado), <i>Taenia saginata</i> (de vacuno), <i>Taenia solium</i> (del cerdo), <i>Dipylidium caninum</i> (del perro)</b> |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Praziquantel <sup>29</sup>                | 5-10 mg/kg una vez  | 5-10 mg/kg una vez  |
| Alternativa:  | Niclosamida <sup>30</sup>                 | 2 g una vez   | 50 mg/kg una vez  |
| <b><i>Hymenolepis nana</i> (Tenia enana)</b>  |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Praziquantel <sup>29</sup>                | 25 mg/kg una vez  | 25 mg/kg una vez  |
| Alternativa:  | Nitazoxanida <sup>31</sup>                | 500 mg x 3 días <sup>32</sup>   | 1-3 años: 100 mg, dos veces al día x 3 días <sup>33</sup><br>4-11 años: 200 mg, dos veces al día x 3 días <sup>34</sup> |
| <b>Larvaria (fase tisular)</b>  |   |   |   |
| <b><i>Echinococcus granulosus</i> (quiste hidatídico)</b>   |   |   |   |
| Fármaco de elección <sup>35</sup> :   | Albendazol                                | 400 mg, dos veces al día x 1-6 meses                                      | 15 mg/kg/día (máx. 800 mg) x 1-6 meses  |
| <b><i>Echinococcus multilocularis</i></b>   |   |   |   |
| Tratamiento de elección:  | Ver nota 96 al pie                        |   |   |
| <b><i>Taenia solium</i> (<i>Cisticercosis</i>)</b>  |   |   |   |
| Tratamiento de elección:  | Ver nota 97 al pie                        |   |   |
| Alternativa:  | Albendazol                                | 400 mg, 2 veces al día x 8-30 días;<br>puede repetirse si fuera necesario | 15 mg/kg/día (máx. 800 mg) en 2 dosis x 1-30 días;<br>puede repetirse si fuera necesario                                |
| 0   | Praziquantel <sup>29</sup>                | 50-100 mg/kg/día en 3 dosis x 30 días                                     | 50-100 mg/kg/día en 3 dosis x 30 días   |
| <b>Ciclosporiasis (<i>Cyclospora cayatanensis</i>)</b>  |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Sulfametoxazol-trimetoprima <sup>36</sup> | TMP 160/SMX 800 mg (1 comp. DS), 2 v/día x 7-10 días                      | TMP 5 mg/kg, SMX 25 mg/kg, 2 veces/día x 7-10 días  |
| <b>Cisticercosis, ver Infestación por cestodos</b>  |   |   |   |
| <b>Clonorchis sinensis, ver Infestación por duelas</b>  |   |   |   |
| <b>Cryptosporidiosis (<i>Cryptosporidium</i>)</b>   |   |   |   |
| <b>No infectados por VIH</b>  |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Nitazoxanida <sup>31</sup>                | 500 mg, dos veces al día x 3 días <sup>37</sup>                           | 1-3 años: 100 mg, dos veces al día x 3 días<br>4-11 años: 200 mg, dos veces al día x 3 días                             |
| <b>Infectados por VIH</b>   |   |   |   |
| Fármaco de elección:  | Ver nota 17 al pie                        |   |   |

continúa



TABLA 276-1. Fármacos para infecciones parasitarias (cont.)

| INFECCIÓN   | FÁRMACO                        | DOSIS EN ADULTOS   | DOSIS PEDIÁTRICA   |
|---|--------------------------------|--|--|
| <b>Dientamoeba fragilis</b> , infestación por <sup>20</sup>   | Yodoquinol                     | 650 mg, tres veces al día × 20 días                                    | 30-40 mg/kg/día (máx. 2 g) en 3 dosis × 20 días                        |
|   | ○ Paromomicina <sup>7</sup>    | 25-35 mg/kg/día en 3 dosis × 7 días                                    | 25-35 mg/kg/día en 3 dosis × 7 días                                    |
|   | ○ Tetraciclina <sup>7,14</sup> | 500 mg cuatro veces al día × 10 días                                   | 40 mg/kg/día (máx. 2 g) en 4 dosis × 10 días                           |
|   | ○ Metronidazol                 | 500-750 mg, tres veces al día × 10 días                                | 20-40 mg/kg/día en 3 dosis × 10 días                                   |
| <b>Diphyllobothrium latum</b> , ver Infestación por Cestodos  |                                |  |  |
| <b>Dracunculus medinensis</b> (gusano de Guinea), Infestación por   |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Ver nota 21 al pie             |  |  |
| <b>Duelas</b> , hermafroditas, infestación por  |                                |  |  |
| <b>Clonorchis sinensis</b> (duela China del hígado)   |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Prazicuantel                   | 75 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  | 75 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  |
|   | ○ Albendazol <sup>7</sup>      | 10 mg/kg × 7 días  | 10 mg/kg × 7 días  |
| <b>Fasciola hepatica</b> (duela hepática de las ovejas)   |                                |  |  |
| Fármaco de elección <sup>31</sup> :   | Triclabendazol*                | 10 mg/kg una o dos veces <sup>32</sup>                                 | 10 mg/kg una o dos veces <sup>32</sup>                                 |
| Alternativa:  | Bitionol*                      | 30-50 mg/kg en días alternos × 10-15 dosis                             | 30-50 mg/kg en días alternos × 10-15 dosis                             |
| <b>Fasciolopsis buski</b> , <b>Heterophyes heterophyes</b> , <b>Metagonimus yokogawai</b> (duelas intestinales) |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Prazicuantel <sup>7</sup>      | 75 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  | 75 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  |
| <b>Metorchis conjunctus</b> (duela hepática de Norteamérica) <sup>33</sup>                                      |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Prazicuantel <sup>7</sup>      | 75 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  | 75 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  |
| <b>Nanophyetus salmincola</b>   |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Prazicuantel <sup>7</sup>      | 60 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  | 60 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  |
| <b>Opisthorchis viverrini</b> (duela hepática del Sudeste Asiático)   |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Prazicuantel                   | 75 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  | 75 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  |
| <b>Paragonimus westermani</b> (duela del pulmón)  |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Prazicuantel <sup>7</sup>      | 75 mg/kg/día en 3 dosis × 2 días                                       | 75 mg/kg/día en 3 dosis × 2 días                                       |
| Alternativa <sup>34</sup> :   | Bitionol*                      | 30-50 mg/kg en días alternos × 10-15 dosis                             | 30-50 mg/kg en días alternos × 10-15 dosis                             |
| <b>Echinococcus</b> , ver Infestación por Cestodos  |                                |  |  |
| <b>Enfermedad de Chagas</b> , ver Tripanosomiasis   |                                |  |  |
| <b>Enfermedad del sueño</b> , ver Tripanosomiasis   |                                |  |  |
| <b>Entamoeba histolytica</b> , ver Amebiasis  |                                |  |  |
| <b>Enterobius vermicularis</b> (oxiuros) infestación por  |                                |  |  |
| Fármaco de elección <sup>22</sup> :   | Pamoato de pirantel            | 11 mg/kg base una vez (máx. 1 g); repetir 2 semanas después            | 11 mg/kg base una vez (máx. 1 g); repetir 2 semanas después            |
|   | ○ Mebendazol                   | 100 mg una vez; repetir 2 semanas después                              | 100 mg una vez; repetir 2 semanas después                              |
|   | ○ Albendazol <sup>7</sup>      | 400 mg una vez; repetir 2 semanas después                              | 400 mg una vez; repetir 2 semanas después                              |
| <b>Esquistosomiasis</b> (bilharziasis)  |                                |  |  |
| <b>S. haematobium</b>   |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Prazicuantel                   | 40 mg/kg/día en 2 dosis × 1 día  | 40 mg/kg/día en 2 dosis × 1 día  |
| <b>S. japonicum</b>   |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Prazicuantel                   | 60 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  | 60 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  |
| <b>S. mansoni</b>   |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Prazicuantel                   | 40 mg/kg/día en 2 dosis × 1 día  | 40 mg/kg/día en 2 dosis × 1 día  |
| Alternativa:  | Oxamniquina <sup>35*</sup>     | 15 mg/kg una vez <sup>31</sup>   | 20 mg/kg/día en 2 dosis × 1 día <sup>31</sup>                          |
| <b>S. mekongi</b>   |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Prazicuantel                   | 60 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  | 60 mg/kg/día en 3 dosis × 1 día  |
| <b>Estrongiloidiasis</b> ( <i>Strongyloides stercoralis</i> )   |                                |  |  |
| Fármaco de elección <sup>32</sup> :   | Ivermectina                    | 200 mg/kg/día × 2 días   | 200 mg/kg/día × 2 días   |
| Alternativa:  | Albendazol <sup>7</sup>        | 400 mg, dos veces al día × 7 días                                      | 400 mg, dos veces al día × 7 días                                      |
|   | ○ Tiabendazol                  | 50 mg/kg/día en 2 dosis × 2 días (máx. 3 g/día) <sup>33</sup>          | 50 mg/kg/día en 2 dosis × 2 días (máx. 3 g/día) <sup>33</sup>          |
| <b>Fasciola hepatica</b> , ver infestación por duelas   |                                |  |  |
| <b>Filariasis</b> <sup>23</sup>   |                                |  |  |
| <b>Wuchereria bancrofti</b> , <b>Brugia malayi</b> , <b>Brugia timori</b>                                       |                                |  |  |
| Fármaco de elección <sup>24</sup> :   | Dietilcarbamazina*             | 6 mg/kg en 3 dosis × 14 días <sup>25</sup>                             | 6 mg/kg en 3 dosis × 14 días <sup>25</sup>                             |
| <b>Loa loa</b>  |                                |  |  |
| Fármaco de elección <sup>25</sup> :   | Dietilcarbamazina*             | 6 mg/kg en 3 dosis × 14 días <sup>25</sup>                             | 6 mg/kg en 3 dosis × 14 días <sup>25</sup>                             |
| <b>Mansonella ozzardi</b>   |                                |  |  |
| Fármaco de elección <sup>24</sup> :   | Ver nota 27 al pie             |  |  |
| <b>Mansonella perstans</b>  |                                |  |  |
| Fármaco de elección <sup>24</sup> :   | Albendazol <sup>7</sup>        | 400 mg, dos veces al día × 10 días                                     | 400 mg, dos veces al día × 10 días                                     |
|   | ○ Mebendazol <sup>7</sup>      | 100 mg, dos veces al día × 30 días                                     | 100 mg, dos veces al día × 30 días                                     |
| <b>Mansonella streptocerca</b>  |                                |  |  |
| Fármaco de elección <sup>24,28</sup> :  | Dietilcarbamazina*             | 6 mg/kg/día × 14 días  | 6 mg/kg/día × 14 días  |
|   | Ivermectina <sup>7</sup>       | 150 µg/kg una vez  | 150 µg/kg una vez  |
| <b>Eosinofilia pulmonar tropical</b> <sup>29</sup>  |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Dietilcarbamazina*             | 6 mg/kg/día en 3 dosis × 12-21 días                                    | 6 mg/kg/día en 3 dosis × 12-21 días                                    |
| <b>Onchocerca volvulus</b> (ceguera de los ríos)  |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Ivermectina <sup>30</sup>      | 150 µg/kg una vez, repetida cada 6-12 meses hasta ausencia de síntomas | 150 µg/kg una vez, repetida cada 6-12 meses hasta ausencia de síntomas |
| <b>Giardiasis</b> ( <i>Giardia duodenalis</i> )   |                                |  |  |
| Fármaco de elección:  | Metronidazol <sup>7</sup>      | 250 mg, tres veces al día × 5 días                                     | 15 mg/kg/día en 3 dosis × 5 días                                       |
|   | Nitazoxanida <sup>4</sup>      | 500 mg, dos veces al día × 3 días                                      | 1-3 años: 100 mg cada 12 h × 3 días                                    |
|   |                                |  | 4-11 años: 200 mg cada 12 h × 3 días                                   |
| Alternativas <sup>35</sup> :  | Tinidazol <sup>6</sup>         | 2 g una vez  | 50 mg/kg una vez (máx. 2 g)  |
|   | Paromomicina <sup>7,36</sup>   | 25-35 mg/kg/día en 3 dosis × 7 días                                    | 25-35 mg/kg/día en 3 dosis × 7 días                                    |
|   | Furazolidona                   | 100 mg cuatro veces al día × 7-10 días                                 | 6 mg/kg/día en 4 dosis × 7-10 días                                     |
|   | Quinacrina <sup>2</sup>        | 100 mg, tres veces al día × 5 días                                     | 2 mg/kg, tres veces al día × 5 días (máx. 300 mg/día)                  |



**TABLA 276-1. Fármacos para infecciones parasitarias (cont.)**

| INFECCIÓN   | FÁRMACO   | DOSIS EN ADULTOS   | DOSIS PEDIÁTRICA   |
|---|---|--|--|
| <b>Gnathostomiasis</b> ( <i>Gnathostoma spinigerum</i> )  |   |  |  |
| Tratamiento de elección <sup>37</sup> :   | Albendazol <sup>7</sup>                               | 400 mg, dos veces al día × 21 días   | 400 mg, dos veces al día × 21 días   |
|   | ± Ivermectina <sup>7</sup>                            | 200 mg/kg/día × 2 días   | 200 mg/kg/día × 2 días   |
|   | ± Extracción quirúrgica                               |  |  |
| <b>Gongylonemiasis</b> ( <i>Gongylonema sp.</i> ) <sup>38</sup>   |   |  |  |
| Tratamiento de elección:  | Extracción quirúrgica                                 |  |  |
|   | Albendazol <sup>7</sup>                               | 10 mg/kg/día × 3 días  | 10 mg/kg/día × 3 días  |
| <b>Hymenolepis nana</b> , ver Infestación por cestodos  |   |  |  |
| <b>Infestación por uncinarias</b> ( <i>Ancylostoma duodenale</i> , <i>Necator americanus</i> )  |   |  |  |
| Fármaco de elección:  | Albendazol <sup>7</sup>                               | 400 mg una vez   | 400 mg una vez   |
|   | 0 Ivermectina <sup>7</sup>                            | 100 mg, dos veces al día × 3 días o 500 mg una vez   | 100 mg, dos veces al día × 3 días o 500 mg una vez   |
|   | 0 Pamoato de pirantel <sup>7</sup>                    | 11 mg/kg (máx. 1 g) × 3 días   | 11 mg/kg (máx. 1 g) × 3 días   |
| <b>Isosporiasis</b> ( <i>Isospora belli</i> )   |   |  |  |
| Fármaco de elección <sup>39</sup> :   | Trimetoprima-sulfametoxazol <sup>7</sup>              | TMP 160 mg/SMX 800 mg (1 comp. DS), dos veces al día × 10 días   | TMP 5 mg/kg, SMX 25 mg, dos veces al día × 10 días   |
| <b>Larva cutánea migrans</b> (erupción serpiginosa, uncinarias caninas y felinas)   |   |  |  |
| Fármaco de elección <sup>18</sup> :   | Albendazol <sup>7</sup>                               | 400 mg diarios × 3 días  | 400 mg diarios × 3 días  |
|   | 0 Ivermectina <sup>7</sup>                            | 200 mg/kg/día × 1-2 días   | 200 mg/kg/día × 1-2 días   |
| Alternativa:  | Tabendazol  | vía tópica   | vía tópica   |
| <b>Larva migrans visceral</b> <sup>108</sup> ( <i>Toxocariasis</i> )  |   |  |  |
| Fármaco de elección:  | Albendazol <sup>7</sup>                               | 400 mg, dos veces al día × 5 días  | 400 mg, dos veces al día × 5 días  |
|   | Mebendazol <sup>7</sup>                               | 100-200 mg, dos veces al día × 5 días  | 100-200 mg, dos veces al día × 5 días  |
| <b>Leishmania</b>   |   |  |  |
| <b>Infección visceral</b> <sup>40</sup>   |   |  |  |
| Fármacos de elección:   | Estibogluconato sódico*                               | 20 mg Sb/kg/día i.v. o i.m. × 28 días <sup>41</sup>  | 20 mg Sb/kg/día i.v. o i.m. × 28 días <sup>41</sup>  |
|   | 0 Antimonato de meglumina*                            | 20 mg Sb/kg/día i.v. o i.m. × 28 días <sup>41</sup>  | 20 mg Sb/kg/día i.v. o i.m. × 28 días <sup>41</sup>  |
|   | 0 Anfotericina B <sup>7</sup>                         | 0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada 2 días hasta 8 semanas  | 0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada 2 días hasta 8 semanas  |
|   | 0 Anfotericina B Liposomal <sup>42</sup>              | 3 mg/kg/día i.v. (días 1-5) y 3 mg/kg/día los días 14 y 21 <sup>43</sup>                                     | 3 mg/kg/día i.v. (días 1-5) y 3 mg/kg/día los días 14 y 21 <sup>43</sup>   |
| Alternativa <sup>44</sup> :   | Pentamidina <sup>7</sup>                              | 4 mg/kg i.v. o i.m. diarios o cada 2 días hasta 15-30 dosis  | 4 mg/kg i.v. o i.m. diarios o cada 2 días hasta 15-30 dosis  |
| <b>Infección cutánea</b> <sup>45</sup>  |   |  |  |
| Fármacos de elección:   | Estibogluconato sódico*                               | 20 mg Sb/kg/día i.v. o i.m. × 20 días <sup>41</sup>  | 20 mg Sb/kg/día i.v. o i.m. × 20 días <sup>41</sup>  |
|   | 0 Antimonato de meglumina*                            | 20 mg Sb/kg/día i.v. o i.m. × 20 días <sup>41</sup>  | 20 mg Sb/kg/día i.v. o i.m. × 20 días <sup>41</sup>  |
| Alternativas <sup>46</sup> :  | Pentamidina <sup>7</sup>                              | 2-3 mg/kg i.v. o i.m. diarios o cada 2 días × 4-7 dosis <sup>47</sup>  | 2-3 mg/kg i.v. o i.m. diarios o cada 2 días × 4-7 dosis <sup>47</sup>  |
|   | 0 Paromomicina <sup>7,48</sup>                        | vía tópica 2/día × 10-20 días  | vía tópica 2/día × 10-20 días  |
| <b>Infección de las mucosas</b> <sup>49</sup>   |   |  |  |
| Fármacos de elección:   | Estibogluconato sódico*                               | 20 mg Sb/kg/día i.v. o i.m. × 28 días <sup>41</sup>  | 20 mg Sb/kg/día i.v. o i.m. × 28 días <sup>41</sup>  |
|   | 0 Antimonato de meglumina*                            | 20 mg Sb/kg/día i.v. o i.m. × 28 días <sup>41</sup>  | 20 mg Sb/kg/día i.v. o i.m. × 28 días <sup>41</sup>  |
|   | 0 Anfotericina B <sup>7</sup>                         | 0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada 2 días hasta 8 semanas  | 0,5-1 mg/kg i.v. diario o cada 2 días hasta 8 semanas  |
| <b>Loa loa</b> , ver Filariasis   |   |  |  |
| <b>Malaria, tratamiento de la</b> ( <i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. vivax</i> , y <i>P. malariae</i> )   |   |  |  |
| <b><i>P. falciparum</i></b> <sup>51</sup> adquirido en áreas con <b>resistencia a cloroquina</b>  |   |  |  |
| Oral <sup>55</sup>  |   |  |  |
| Fármacos de elección:   | Atovacuona/proguanil <sup>58</sup>                    | 2 comprimidos de adultos dos veces al día <sup>58</sup> o 4 comprimidos de adultos una vez al día × 3 días   | <5 kg: no indicado<br>5-8 kg: 2 comprimidos pediátricos una vez/día × 3 días<br>9-10 kg: 3 comprimidos pediátricos una vez/día × 3 días<br>11-20 kg: 1 comprimido de adultos una vez/día × 3 días<br>21-30 kg: 2 comprimidos de adultos una vez/día × 3 días<br>31-40 kg: 3 comprimidos de adultos una vez/día × 3 días<br>>40 kg: 4 comprimidos de adultos una vez/día × 3 días<br>30 mg/kg/día en 3 dosis × 3-7 días <sup>57</sup> |
|   | 0 Sulfato de quinina más doxiciclina <sup>7,14</sup>  | 650 mg cada 8 h × 3-7 días <sup>57</sup>   | 4 mg/kg/día en 2 dosis × 7 días  |
|   | o más tetraciclina <sup>7,14</sup>                    | 100 mg, dos veces al día × 7 días  | 4 mg/kg/día en 2 dosis × 7 días  |
|   | o más clindamicina <sup>7,59</sup>                    | 250 mg cuatro veces al día × 7 días  | 6,25 mg/kg cuatro veces al día × 7 días  |
| Alternativas:   | Mefloquina <sup>61</sup>                              | 20 mg/kg/día en 3 dosis × 7 días <sup>60</sup>   | 20 mg/kg/día en 3 dosis × 7 días   |
|   | Artesunato <sup>62</sup> más mefloquina <sup>61</sup> | 750 mg seguido 12 h después por 500 mg 4mg/kg/día × 3 días   | 15 mg/kg seguido 12 h después por 10 mg/kg 4 mg/kg/día × 3 días  |
|   |   | 750 mg seguidos 12 h después por 500 mg  | 15 mg/kg seguidos 12 h después por 10 mg/kg  |
| <b><i>P. vivax</i></b> <sup>63</sup> adquirido en áreas con <b>resistencia a cloroquina</b>   |   |  |  |
| Oral <sup>65</sup>  |   |  |  |
| Fármaco de elección:  | Sulfato de quinina más doxiciclina <sup>7,14</sup>    | 650 mg cada 8 h × 3-7 días <sup>57</sup>   | 30 mg/kg/día en 3 dosis × 3-7 días <sup>57</sup>   |
|   | 0 Mefloquina <sup>61</sup>                            | 100 mg, dos veces al día × 7 días  | 4 mg/kg/día en 2 dosis × 7 días  |
| Alternativas:   | Cloroquina más primaquina <sup>64</sup>               | 750 mg seguidos 12 h después por 500 mg 25 mg base/kg en 3 dosis en 48 h                                     | 15 mg/kg seguidos 12 h después por 10 mg/kg 25 mg base/kg en 3 dosis en 48 hr  |
|   |   | 30 mg base diarios × 14 días   | 0,6 mg/kg/día × 14 días  |
| <b>Todas las especies de <i>Plasmodium</i> excepto <i>P. falciparum</i></b> <sup>64</sup> <b>resistente a cloroquina y <i>P. vivax</i></b> <sup>63</sup> <b>resistente a cloroquina</b> |   |  |  |
| Oral <sup>65</sup>  |   |  |  |
| Fármaco de elección:  | Cloroquina fosfato <sup>65</sup>                      | 1 g (600 mg base), después 500 mg (300 mg base) al cabo de 6 h, después 500 mg (300 mg base) a las 24 y 48 h | 10 mg base/kg (max 600 mg base), después 5 mg base/kg al cabo de 6 h, después 5 mg base/kg a las 24 y 48 h   |

continúa



**TABLA 276-1. Fármacos para infecciones parasitarias (cont.)**

| INFECCIÓN  | FÁRMACO   | DOSIS EN ADULTOS   | DOSIS PEDIÁTRICA   |
|--|---|--|--|
| <b>Todas las especies de <i>Plasmodium</i></b>   |   |  |  |
| Parenteral   |   |  |  |
| Fármaco de elección <sup>80</sup> :  | Quinidina gluconato <sup>67</sup>   | 10 mg/kg dosis de carga (máx 600 mg) en salino normal en 1-2 h, seguida por infusión continua de 0,02 mg/kg/min hasta que pueda iniciarse tratamiento oral | 10 mg/kg dosis de carga (máx 600 mg) en salino normal en 1-2 h, seguida por infusión continua de 0,02 mg/kg/min hasta que pueda iniciarse tratamiento oral   |
|  | ○ Quinina diclorhidrato <sup>67*</sup>  | 20 mg/kg dosis de carga en 5% de glucosa en 4 h, seguida por 10 mg/kg en 2-4 h cada 8 h (máx 1.800 mg/día) hasta que pueda iniciarse tratamiento oral      | 20 mg/kg dosis de carga en 5% glucosa en 4 h, seguida por 10 mg/kg en 2-4 h cada 8 h (máx. 1.800 mg/día) hasta que pueda iniciarse tratamiento oral  |
| Alternativa:   | Artemeter <sup>89*</sup>  | 3,2 mg/kg IM, después 1,6 mg/kg diarios × 5-7 días   | 3,2 mg/kg IM, después 1,6 mg/kg diarios × 5-7 días   |
| <b>Prevención de recaídas: sólo para <i>P. vivax</i> y <i>P. ovale</i></b>   |   |  |  |
| Fármaco de elección:   | Fosfato de primaquina <sup>84</sup>   | 30 mg base/ día × 14 días  | 0,6 mg base/ kg/día × 14 días  |
| <b>Malaria, prevención<sup>89</sup> de la</b>  |   |  |  |
| <b>Áreas con sensibilidad a cloroquina<sup>84</sup></b>  |   |  |  |
| Fármaco de elección:   | Cloroquina fosfato <sup>70,71</sup>   | 500 mg (300 mg de la base), una vez/sem <sup>72</sup>  | 5 mg/kg base una vez/sem, hasta la dosis adulta de 300 mg base <sup>72</sup>   |
| <b>Áreas con resistencia a cloroquina<sup>84</sup></b>   |   |  |  |
| Fármaco de elección:   | Atovacuona/proguanil <sup>66,71</sup>   | 1 comprimido de adultos/día <sup>73</sup>  | 11-20 kg: 1 comprimido pediátrico/día <sup>56,73</sup><br>21-30 kg: 2 comprimidos pediátricos/día <sup>58,73</sup><br>31-40 kg: 3 comprimidos pediátricos/día <sup>56,73</sup><br>>40 kg: 1 comprimido de adultos/día <sup>56,73</sup>   |
|  | ○ Mefloquina <sup>61,71,74</sup>  | 250 mg una vez/sem <sup>72</sup>   | 5-10 kg: 1/8 comprimido una vez/sem <sup>72</sup><br>11-20 kg: 1/4 comprimido una vez/sem <sup>72</sup><br>21-30 kg: 1/2 comprimido una vez/sem <sup>72</sup><br>31-45 kg: 3/4 comprimido una vez/sem <sup>72</sup><br>>45 kg: 1 comprimido una vez/sem <sup>72</sup>  |
| Alternativas:  | ○ Doxiciclina <sup>7,71</sup><br>Primaquina <sup>7,84</sup><br>Fosfato de cloroquina<br>más proguanil <sup>77</sup> | 100 mg diarios <sup>75</sup><br>30 mg diarios de la base <sup>76</sup><br>500 mg (300 mg de la base) una vez/sem <sup>72</sup><br>200 mg una vez/día       | 2 mg/kg/día, hasta 100 mg/día <sup>75</sup><br>0,6 mg/kg diarios de la base<br>5 mg/kg base una vez/sem, hasta 300 mg de la base <sup>72</sup><br><2 años: 50 mg una vez/día<br>2-6 años: 100 mg una vez/día<br>7-10 años: 150 mg una vez/día<br>>10 años: 200 mg una vez/día  |
| <b>Malaria, autotratamiento presuntivo<sup>78</sup> de la</b>  |   |  |  |
| Fármaco de elección:   | Atovacuona/proguanil <sup>7,58</sup>  | 4 comprimidos de adultos diarios × 3 días  | <5 kg: no indicado<br>5-8 kg: 2 comprimidos pediátricos una vez/día × 3 días<br>9-10 kg: 3 comprimidos pediátricos una vez/día × 3 días<br>11-20 kg: 1 comprimido de adultos una vez/día × 3 días<br>21-30 kg: 2 comprimidos de adultos una vez/día × 3 días<br>31-40 kg: 3 comprimidos de adultos una vez/día × 3 días<br>>40 kg: 4 comprimidos de adultos una vez/día × 3 días<br>30 mg/kg/día en 3 dosis × 3-7 días <sup>57</sup> |
|  | ○ Sulfato de quinina<br>más<br>Doxiciclina <sup>7,14</sup>  | 650 mg cada 8 h × 3-7 días <sup>57</sup>   | 4 mg/kg/día en 2 dosis × 7 días  |
|  | ○ Mefloquina <sup>61</sup>  | 100 mg, dos veces al día × 7 días<br>750 mg seguido 12 h después por 500 mg  | 15 mg/kg seguido 12 h después por 10 mg/kg   |
| <b>Meningoencefalitis amebiana, primaria y granulomatosa</b>   |   |  |  |
| <b><i>Naegleria</i></b>  |   |  |  |
| Fármaco de elección:   | Anfotericina B <sup>9,7</sup>   | 1,5 mg/kg/día en 2 dosis × 3 días, después<br>1 mg/kg/día × 6 días   | 1,5 mg/kg/día en 2 dosis × 3 días, después<br>1 mg/kg/día × 6 días   |
| <b><i>Acanthamoeba</i></b>   |   |  |  |
| Fármaco de elección:   | Ver nota 8 al pie   |  |  |
| <b><i>Balamuthia mandrillaris</i></b>  |   |  |  |
| Fármaco de elección:   | Ver nota 9 al pie   |  |  |
| <b><i>Sappinia diploidea</i></b>   |   |  |  |
| Fármaco de elección:   | Ver nota 10 al pie  |  |  |
| <b>Microsporidiosis</b>  |   |  |  |
| <b>Ocular (<i>Encephalitozoon hellem</i>, <i>Encephalitozoon cuniculi</i>, <i>Vittiforma corneae</i> [<i>Nosema corneum</i>])</b>                                      |   |  |  |
| Fármaco de elección:   | Albendazol <sup>7</sup><br>más fumagilina <sup>79*</sup>  | 400 mg, dos veces al día   |  |
| <b>Intestinal (<i>Enterocytozoon bienae</i>, <i>Encephalitozoon</i> [Septata] intestinalis)</b>  |   |  |  |
| <b><i>E. bienae</i><sup>79</sup></b>   |   |  |  |
| Fármaco de elección:   | Fumagilina*   | 60 mg/día v.o. × 14 días   |  |
| <b><i>E. intestinalis</i></b>  |   |  |  |
| Fármaco de elección:   | Albendazol <sup>7</sup>   | 400 mg, dos veces al día × 21 días   |  |
| <b>Diseminada (<i>E. hellem</i>, <i>E. cuniculi</i>, <i>E. intestinalis</i>, <i>Pleistophora</i> sp, <i>Trachipleistophora</i> sp, y <i>Brachiola vesicularum</i>)</b> |   |  |  |
| Fármaco de elección <sup>81</sup> :  | Albendazol <sup>7</sup>   | 400 mg, dos veces al día   |  |
| <b><i>Moniliformis moniliformis</i>, infestación por</b>   |   |  |  |
| Fármaco de elección:   | Pamoato de pirantel <sup>7</sup>  | 11 mg/kg una vez, repetir dos veces, separadas por 2 semanas   | 11 mg/kg una vez, repetir dos veces, separadas por 2 semanas   |
| <b><i>Naegleria</i> spp, ver Meningoencefalitis amebiana primaria</b>  |   |  |  |
| <b><i>Necator americanus</i>, ver Infestación por uncinarias</b>   |   |  |  |
| <b><i>Oesofagostomum bifurcum</i></b>  |   |  |  |
| Fármaco de elección:   | Ver nota 82 al pie  |  |  |
| <b><i>Onchocerca volvulus</i>, ver Filariasis</b>  |   |  |  |
| <b><i>Opisthorchis viverrini</i>, ver Infestación por duelas</b>   |   |  |  |
| <b><i>Oxiuros</i>, ver Enterobius</b>  |   |  |  |
| <b><i>Paragonimus westermani</i>, ver Infestación por duelas</b>   |   |  |  |



TABLA 276-1. Fármacos para infecciones parasitarias (cont.)

| INFECCIÓN   | FÁRMACO   | DOSIS EN ADULTOS   | DOSIS PEDIÁTRICA  |
|---|---|--|---|
| <b><i>Pediculus capitis, Pediculus humanus, Phthirus pubis</i>, ver Piojos</b>                            |   |  |   |
| <b>Piojos, infestación por (<i>Pediculus humanus, Pediculus capitis, Phthirus pubis</i>)<sup>60</sup></b> |   |  |   |
| Fármaco de elección:  | 0,5% Malatión <sup>51</sup>                         |  |   |
|   | 0 1% Permetrina <sup>52</sup>                       |  |   |
| Alternativa:  | Piretrinas con butóxido de piperonilo <sup>52</sup> |  |   |
|   | 0 Ivermectina <sup>7,53</sup>                       |  |   |
| <b><i>Pneumocystis jiroveci</i> (anteriormente <i>P. carinii</i>), neumonía por (PCP)<sup>43</sup></b>    |   |  |   |
| Fármaco de elección:  | Trimetoprima-sulfametoxazol                         | TMP 15 mg/kg/día, SMX 75 mg/kg/día, v.o. o i.v. en 3 o 4 dosis × 14-21 días              | TMP 15 mg/kg/día, SMX 75 mg/kg/día, v.o. o i.v. en 3 o 4 dosis × 14-21 días                           |
| Alternativas:   | Primaquina <sup>7,64</sup>                          | 30 mg base v.o. diarios × 21 días  |   |
|   | 0 más clindamicina <sup>7</sup>                     | 600 mg/6 h i.v. × 21 días, o 300-450 mg/6h v.o. × 21 días                                |   |
|   | 0 Trimetoprima <sup>7</sup>                         | 5 mg/kg, tres veces al día × 21 días   |   |
|   | 0 más dapsona <sup>7</sup>                          | 100 mg diarios × 21 días   |   |
|   | 0 Pentamidina                                       | 3-4 mg/kg i.v. diarios × 14-21 días  | 3-4 mg/kg i.v. diarios × 14-21 días   |
|   | 0 Atovaquona  | 750 mg, dos veces al día × 21 días   | 1-3 meses: 30 mg/kg/día<br>4-24 meses: 45 mg/kg/día<br>>24 meses: 30 mg/kg/día                        |
| <b>Profilaxis primaria y secundaria<sup>64</sup></b>  |   |  |   |
| Fármaco de elección:  | Trimetoprima-sulfametoxazol                         | 1 comprimido (potencia normal o doble) diario  | TMP 150 mg/m <sup>2</sup> , SMX 750 mg/m <sup>2</sup> en 2 dosis en 3 días consecutivos por semana    |
| Alternativas <sup>65</sup> :  | Dapsona <sup>7</sup>                                | 50 mg, dos veces al día, o 100 mg diarios  | 2 mg/kg/día (máx. 100 mg) o 4 mg/kg (máx. 200 mg) cada semana   |
|   | 0 Dapsona <sup>7</sup>                              | 50 mg diarios o 200 mg cada semana   |   |
|   | 0 más pirimetamina <sup>66</sup>                    | 50 mg o 75 mg cada semana  |   |
|   | 0 Pentamidina en aerosol                            | 300 mg inhalados mensualmente con nebulizador  | ≥5 años: 300 mg inhalados mensualmente con nebulizador  |
|   | 0 Atovaquona <sup>7</sup>                           | 1.500 mg diarios   | 1-3 meses: 30 mg/kg/día<br>4-24 meses: 45 mg/kg/día<br>>24 meses: 30 mg/kg/día                        |
| <b>Queratitis por <i>Acanthamoeba</i></b>   |   |  |   |
| Fármaco de elección:  | Ver nota 1 al pie                                   |  |   |
| <b><i>Sappinia diploidea</i>, ver Meningoencefalitis amebiana primaria</b>                                |   |  |   |
| <b>Sarna (<i>Sarcoptes scabiei</i>)</b>   |   |  |   |
| Fármaco de elección:  | 5% Permetrina                                       | Vía tópica <sup>87</sup>   | Vía tópica <sup>87</sup>  |
| Alternativas <sup>88</sup> :  | Ivermectina <sup>7,83</sup>                         | 200 µg/kg una vez <sup>87</sup>  | 200 µg/kg una vez <sup>87</sup>   |
|   | 10% Crotemitón                                      | vía tópica una vez/ diarios × 2 días   | vía tópica una vez/ diarios × 2 días  |
| <b>Toxocariasis, ver Larva migrans visceral</b>   |   |  |   |
| <b>Toxoplasmosis (<i>Toxoplasma gondii</i>)<sup>88</sup></b>  |   |  |   |
| Fármacos de elección <sup>89,100</sup> :  | Pirimetamina <sup>101</sup>                         | 25-100 mg/día × 3-4 semanas  | 2 mg/kg/día × 3 días, después 1 mg/kg/día (máx 25 mg/día) × 4 semanas <sup>102</sup>                  |
|   | 0 más sulfadiazina <sup>1</sup>                     | 1,5 g cuatro veces al día 3-4 semanas  | 100-200 mg/kg/día × 3-4 semanas   |
| <b>Trichinellosis (<i>Trichinella spiralis</i>)</b>   |   |  |   |
| Fármacos de elección  | Corticoides para síntomas graves                    |  |   |
|   | 0 más   |  |   |
|   | Mebendazol <sup>7</sup>                             | 200-400 mg, tres veces al día × 3 días, después 400-500 mg, tres veces al día × 10 días  | 200-400 mg, tres veces al día × 3 días, después 400-500 mg, tres veces al día × 10 días               |
| Alternativa:  | Albendazol <sup>7</sup>                             | 400 mg, dos veces al día × 8-14 días   | 400 mg, dos veces al día × 8-14 días  |
| <b>Trichostrongylus, infestación por</b>  |   |  |   |
| Fármaco de elección:  | Pamoato de pirantel <sup>7</sup>                    | 11 mg/kg base una vez (máx. 1 g)   | 11 mg/kg una vez (máx. 1 g)   |
| Alternativa:  | Mebendazol <sup>7</sup>                             | 100 mg, dos veces al día × 3 días  | 100 mg, dos veces al día × 3 días   |
|   | 0 Albendazol <sup>7</sup>                           | 400 mg una vez   | 400 mg una vez  |
| <b>Tricomoniasis (<i>Trichomonas vaginalis</i>)</b>   |   |  |   |
| Fármaco de elección <sup>103</sup> :  | Metronidazol  | 2 g una vez o 500 mg, dos veces al día × 7 días  | 15 mg/kg/día oralmente en 3 dosis × 7 días  |
|   | 0 Tinidazol <sup>5</sup>                            | 2 g una vez  | 50 mg/kg una vez (máx. 2 g)   |
| <b>Tricuriasis (<i>Trichuris trichiura</i>)</b>   |   |  |   |
| Fármaco de elección:  | Mebendazol  | 100 mg, dos veces al día × 3 días o 500 mg una vez                                       | 100 mg, dos veces al día × 3 días o 500 mg una vez  |
| Alternativa:  | Albendazol <sup>7</sup>                             | 400 mg × 3 días  | 400 mg × 3 días   |
|   | Ivermectina <sup>7</sup>                            | 200 µg/kg diarios × 3 días   | 200 µg/kg diarios × 3 días  |
| <b>Tripanosomiasis<sup>104</sup></b>  |   |  |   |
| <b><i>T. cruzi</i> (Tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas)</b>                                  |   |  |   |
| Fármaco de elección:  | Benzonidazol <sup>*</sup>                           | 5-7 mg/kg/día en 2 dosis divididas × 30-90 días  | ≤12 años: 10 mg/kg/día en 2 dosis × 30-90 días  |
|   | 0 Nifurtimox <sup>105*</sup>                        | 8-10 mg/kg/día en 3-4 dosis × 90-120 días  | 1-10 años: 15-20 mg/kg/día en 4 dosis × 90 días<br>11-16 años: 12,5-15 mg/kg/día en 4 dosis × 90 días |
| <b><i>T. brucei gambiense</i> (Tripanosomiasis africana occidental, enfermedad del sueño)</b>             |   |  |   |
| <b>Fase hemolinfática</b>   |   |  |   |
| Fármaco de elección <sup>106</sup> :  | Pentamidina isetionato <sup>7</sup>                 | 4 mg/kg/día i.m. × 10 días   | 4 mg/kg/día i.m. × 10 días  |
| Alternativa:  | Suramina <sup>*</sup>                               | 100-200 mg (dosis de prueba) i.v., después 1 g i.v. los días 1, 3, 7, 14, y 21           | 20 mg/kg los días 1, 3, 7, 14, y 21   |
| <b>Enfermedad tardía con afectación del SNC</b>   |   |  |   |
| Fármaco de elección:  | Melarsoprol <sup>107</sup>                          | 2,2 mg/kg/día × 10 días  | 2,2 mg/kg/día × 10 días   |
|   | Eflornitina <sup>106*</sup>                         | 400 mg/kg/día en 4 dosis × 14 días   | 400 mg/kg/día en 4 dosis × 14 días  |
| <b><i>T. b. rhodesiense</i> (Tripanosomiasis Africana Oriental, enfermedad del sueño)</b>                 |   |  |   |
| <b>Fase hemolinfática</b>   |   |  |   |
| Fármaco de elección:  | Suramina <sup>*</sup>                               | 100-200 mg (dosis de prueba) i.v., después 1 g i.v. los días 1, 3, 7, 14, y 21           | 20 mg/kg los días 1, 3, 7, 14, y 21   |
| <b>Enfermedad tardía con afectación del SNC</b>   |   |  |   |
| Fármaco de elección:  | Melarsoprol <sup>107</sup>                          | 2,3,6 mg/kg/día × 3 días; después de 7 días 3,6 mg/kg/día × 3 días; repetir a los 7 días | 2,3,6 mg/kg/día × 3 días; después de 7 días 3,6 mg/kg/día × 3 días; repetir a los 7 días              |

Wuchereria bancrofti, ver Filariasis

continúa



**TABLA 276-1. Fármacos para infecciones parasitarias (cont.)**

\*Problemas de disponibilidad. Ver tabla 276-2.

- <sup>1</sup>Para el tratamiento de la queratitis producida por *Acanthamoeba*, ha tenido éxito el uso tópico simultáneo de propamidina isetonato 0,1% (Brolene) más solución oftálmica de neomicina-polimixina B-gramicina (SL Hargrave y cols., *Ophthalmology* 1999; 106:952). En algunos países de Europa, no está disponible la propamidina y se ha utilizado hexamidina (Desmodine) (DV Seal, *Eye* 2003; 17:893). Además, se han utilizado con éxito polihexametilen biguanida 0,02% tópica (PHMB) y/o chlorhexadina en un gran número de enfermos (G Tabin y cols., *Cornea* 2001; 20:757; Y Wyssenbeek y cols., *Cornea* 2000; 19:464). PHMB está disponible en *Leiter's Park Avenue Pharmacy*, San Jose, CA (800-292-6773; www.leiterrx.com). También ha tenido éxito la combinación de chlorhexadina, natamicina (pimaricin) y desbridamiento (K Kitagawa y cols., *Jpn J Ophthalmol* 2003; 47:618).
- <sup>2</sup>El fármaco no está disponible comercialmente, pero puede ser preparado por cortesía de *Panorama Compounding Pharmacy*, 6744 Balboa Blvd, Van Nuys, CA 91406 (800-247-9767) o de *Medical Center Pharmacy*, New Haven, CT (203-688-6816).
- <sup>3</sup>El tratamiento deberá ir seguido por un curso de yodoquinol o paromomicina a las dosis utilizadas para tratar la amebiasis asintomática.
- <sup>4</sup>Nitazoxanida ha sido aprobada por la FDA como suspensión oral pediátrica para el tratamiento de *Cryptosporidium* en niños inmunocompetentes <12 años de edad y para el tratamiento de *Giardia* (*Med Lett* 2003; 45:29). También puede ser eficaz para la amebiasis leve a moderada (E Diaz y cols., *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68:384). Nitazoxanida está disponible en tabletas de 500 mg y en suspensión oral; se debe tomar con alimentos.
- <sup>5</sup>Un nitroimidazol similar al metronidazol, el tinidazol ha sido aprobado recientemente por la FDA y parece ser tan eficaz y mejor tolerado que el metronidazol. Se debe tomar con alimentos para reducir al mínimo los efectos adversos GI. Para niños y otros enfermos incapaces de tomar tabletas, el farmacéutico puede triturar las tabletas y mezclarlas con jarabe de cerezas (*Humco*, y otros). El jarabe en suspensión mantiene su actividad durante 7 días a temperatura ambiente y debe ser agitado antes de usarse. Ornidazol, un fármaco similar, se utiliza también fuera de EE.UU.
- <sup>6</sup>La infección por *Naegleria* se ha tratado con éxito por vía intravenosa e intratecal tanto con anfotericina B o miconazol, más rifampicina, como con anfotericina B, rifampicina y ornidazol (J Seidel y cols., *N Engl J Med* 1982; 306:346; R Jain y cols., *Neurol India* 2002; 50:470). Se han documentado menos otros informes de tratamiento con éxito.
- <sup>7</sup>Un fármaco aprobado, pero considerado en investigación para esta patología por la FDA.
- <sup>8</sup>Las cepas de *Acanthamoeba* aisladas en casos de encefalitis amebiana granulomatosa mortal son habitualmente susceptibles *in vitro* a pentamidina, ketoconazol, flucitossina, y (algo menos) a anfotericina B. En 2 niños, se trató con éxito una meningitis crónica por *Acanthamoeba* con una combinación oral de sulfametoxazol-trimetoprima, rifampicina, y ketoconazol (T Singha y cols., *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:623) y en un enfermo de SIDA con fluconazol, sulfadiazina, y pirimetamina combinados con resección quirúrgica la lesión del SNC (M Seljo Martínez y cols., *J Clin Microbiol* 2000; 38:3892). Se ha tratado con éxito una infección cutánea diseminada en un enfermo inmunodeprimido con pentamidina isetonato IV, clorhexidina tópica, y ketoconazol 2% en crema, seguidos por itraconazol oral (CA Slater y cols., *N Engl J Med* 1994; 331:85).
- <sup>9</sup>Una ameba leptomixida de vida libre que produce enfermedad subaguda granulomatosa mortal del SNC. Varios casos de encefalitis por *Balamuthia* han sido tratados con éxito con flucitossina, pentamidina, fluconazol, y sulfadiazina más azitromicina o claritromicina (también se han utilizado fenotiazinas) combinadas con resección quirúrgica de las lesiones del SNC (TR Deetz y cols., *Clin Infect Dis* 2003; 37:1304; S Jung y cols., *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:486).
- <sup>10</sup>Una ameba de vida libre no conocida anteriormente como patógena en humanos. Se ha tratado satisfactoriamente con azitromicina, pentamidina i.v., itraconazol, y flucitossina junto con resección quirúrgica de la lesión del SNC (BB Gelman y cols., *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62:990).
- <sup>11</sup>La mayoría de los enfermos tiene un curso autolimitado y se recupera por completo. Los analgésicos, corticosteroides, y la extracción cuidadosa de LCR a intervalos frecuentes puede aliviar los síntomas de aumento de la presión intracraneal (V Lo Re III and SJ Gluckman, *Am J Med* 2003; 114:217). Ningún fármaco vermicífugo ha resultado eficaz, y algunos enfermos han empeorado con el tratamiento (TJ Slom y cols., *N Engl J Med* 2002; 348:668). Sin embargo, en 1 informe, mebendazol más un corticosteroide pareció acortar el curso de la infección (H-C Tsai y cols., *Am J Med* 2001; 111:109).
- <sup>12</sup>A Repiso Ortega y cols., *Gastroenterol Hepatol* 2003; 28:341. Se ha informado del tratamiento satisfactorio con albendazol de un enfermo con Anisakiasis (DA Moore y cols., *Lancet* 2002; 360:54).
- <sup>13</sup>En pacientes muy graves y en otros con elevada (>10%) parasitemia se ha utilizado la exanguinotransfusión (JC Hatcher y cols., *Clin Infect Dis* 2001; 32:1117). En pacientes no demasiado graves, el tratamiento combinado con Atovaquona y azitromicina fue tan eficaz como clindamicina y quinina y podría ser mejor tolerado (PJ Krause y cols., *N Engl J Med* 2000; 343:1454).
- <sup>14</sup>El uso de tetraciclinas está contraindicado o en el embarazo y en niños <8 años de edad.
- <sup>15</sup>No se ha demostrado la eficacia de ningún fármaco. El albendazol a 25 mg/kg/día × 20 días iniciado lo antes posible (hasta 3 días tras la potencial infección) podría evitar la aparición de enfermedad clínica y se recomienda en niños con exposición conocida (ingestión de heces de mapache o de tierra contaminada) (*MMWR* 2002; 50:1153; PJ Gavin y ST Shulman, *Pediatr Infect Dis* 2003; 22:651). Si no estuviera disponible el albendazol, podría tratarse con mebendazol, tiabendazol, levamisol, o ivermectina. También puede ser útil el tratamiento con esteroides, especialmente en infecciones oculares y del SNC. La baylisascariasis ocular se ha tratado satisfactoriamente por terapia de fotocoagulación con láser para destruir las larvas intrarretinianas.
- <sup>16</sup>La importancia clínica de estos organismos es discutible; se ha observado eficacia con metronidazol 750 mg, tres veces al día × 10 días, yodoquinol 650 mg, tres veces al día × 20 días o sulfametoxazol-trimetoprima 1 tableta DS, dos veces al día × 7 días (DJ Stenzel y PFL Borenham, *Clin Microbiol Rev* 1996; 9:563; UZ Ok y cols., *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3245). Puede ser habitual la resistencia a metronidazol (K Hareish y cols., *Trop Med Int Health* 1999; 4:274). Nitazoxanida ha sido eficaz en niños (E Diaz y cols., *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68:384).
- <sup>17</sup>No se ha mostrado de forma consistente que nitazoxanida sea superior a placebo en pacientes infectados con VIH (B Amadi y cols., *Lancet* 2002; 360; 1:375). En un pequeño ensayo doble ciego aleatorio con enfermos sintomáticos infectados por VIH que no reciben HAART se encontró que paromomicina era similar al placebo (RG Hewitt y cols., *Clin Infect Dis* 2000; 31:1094).
- <sup>18</sup>G Albanese y cols., *Int J Dermatol* 2001; 40:67.
- <sup>19</sup>Pacientes infectados con VIH pueden necesitar dosis más altas y mantenimiento a largo plazo (Un Kansouzidou y cols., *J Trav Med* 2004; 11:61).
- <sup>20</sup>A Norberg y cols., *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:65.
- <sup>21</sup>El tratamiento de elección consiste en la lenta extracción del gusano junto con el cuidado de la herida (C Greenaway, *CMAJ* 2004; 170:495). Un tratamiento de 10 días con metronidazol 250 mg, tres veces al día en adultos y 25 mg/kg/día en 3 dosis en niños no es curativo, pero disminuye la inflamación y facilita la extracción del gusano. Se ha descrito que mebendazol 400-800 mg/día × 6 días mata al gusano directamente.
- <sup>22</sup>Como habitualmente se infectan todos los miembros de la familia, se recomienda el tratamiento de todos los familiares.
- <sup>23</sup>Para disminuir las relaciones alérgicas secundarias a la muerte de las microfilarias durante el tratamiento de las infestaciones por filarias, puede ser necesario administrar antihistamínicos o corticosteroides, especialmente las producidas por *Loa loa*. Las bacterias endosimbóticas *Wolbachia* pueden representar un importante papel en el desarrollo de las filarias y en la respuesta del huésped, y constituir una nueva diana terapéutica. El tratamiento con doxiciclina 100 o 200 mg/día × 4-6 semanas en las filariasis linfáticas y en la onchocercosis tiene como consecuencia una considerable disminución de *Wolbachia* con el subsiguiente bloqueo de la producción de microfilarias y la ausencia de éstas cuando se realizó un seguimiento del enfermo durante 24 meses después del tratamiento (A Hoerauf y cols., *Med Microbiol Immunol* 2003; 192:211; A Hoerauf y cols., *Br Med J* 2003; 326:207).
- <sup>24</sup>La mayoría de los síntomas están producidos por el gusano adulto. Una combinación en dosis única de albendazol (400 mg) con ivermectina (200 µg/kg) o dietilcarbamazina 6 mg/kg es eficaz para la reducción o la supresión de microfilarias de *W. bancrofti* pero no elimina a las formas adultas (D Addiss y cols., *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003753).
- <sup>25</sup>Para enfermos con microfilarias en sangre, consultores del *Medical Letter* recomiendan comenzar con dosis más bajas que seguirán subiendo progresivamente: el día 1, 50 mg; el día 2, 50 mg, tres veces al día; el día 3, 100 mg, tres veces al día; del día 4 al 14, 6 mg/kg en 3 dosis (para *Loa loa* del día 4 al 14, 9 mg/kg en 3 dosis). Los regímenes multidosis han mostrado que proporcionan una reducción más rápida de las microfilarias que la dietilcarbamazina en dosis únicas, pero los niveles de microfilarias son similares 6-12 meses después del tratamiento (LD Andrade y cols., *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89:319; PE Simonsen y cols., *Am J Trop Med Hyg* 1995; 53:267). En áreas endémicas se utiliza una dosis única de 6 mg/kg para el tratamiento masivo de la población (J Figueroa-Silva y cols., *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90:192; J Noroes y cols., *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91:78).
- <sup>26</sup>En infecciones intensas con *Loa loa*, la rápida destrucción de las microfilarias puede provocar encefalopatía. Se ha descrito que la aféresis es eficaz para disminuir el número de microfilarias en enfermos muy infectados con *Loa loa* (EA Ottesen, *Infect Dis Clin North Am* 1993; 7:619). Para reducir la microfilaria también se han utilizado albendazol o ivermectina; se suele preferir el albendazol por su inicio más lento de acción y menor riesgo de encefalopatía (DC Kilian y cols., *J Infect Dis* 1993; 168:202; M Kombila y cols., *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58:458). Albendazol puede ser útil para el tratamiento de la loiasis cuando la dietilcarbamazina es ineficaz o no puede ser utilizada, pero pueden ser necesarios cursos repetidos (DC Kilian y cols., *Clin Infect Dis* 1999; 29:680). Para la prevención de loiasis se ha recomendado dietilcarbamazina, 300 mg a la semana (TB Nutman y cols., *N Engl J Med* 1988; 319:752).
- <sup>27</sup>Dietilcarbamazina no tiene efecto. Ivermectina 200 µg/kg en dosis única ha sido eficaz.
- <sup>28</sup>Dietilcarbamazina es potencialmente curativa por su actividad tanto contra los gusanos adultos como las microfilarias. Ivermectina es sólo activa contra las microfilarias.
- <sup>29</sup>Se produce recidiva que puede tratarse con dietilcarbamazina.
- <sup>30</sup>El tratamiento anual con ivermectina, 150 µg/kg, puede evitar la aparición de ceguera secundaria a onchocercosis ocular (D Mabey y cols., *Ophthalmology* 1996; 103:1001). Dietilcarbamazina no debería ser utilizada para el tratamiento de esta enfermedad.
- <sup>31</sup>Al contrario que en las infestaciones por otras duelas, la infección por *Fasciola hepatica* pueden no responder a praziquantel. Triclabendazol (Egaten, Novartis) puede ser seguro y eficaz pero sólo se dispone de datos muy limitados (CS Graham y cols., *Clin Infect Dis* 2001; 33:1). Está disponible en Victoria Pharmacy, Zurich, Suiza (www.pharmaworld.com; 41-1-211-24-32) y deber administrarse con alimentos para una mejor absorción. Un único estudio ha encontrado que nitazoxanida presenta una limitada eficacia para el tratamiento de la fascioliasis en adultos y niños (*Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:265).
- <sup>32</sup>J Richter y cols., *Curr Treat Option Infect Dis* 2002; 4:313.
- <sup>33</sup>JD MacLean y cols., *Lancet* 1996; 347:154.
- <sup>34</sup>Triclabendazol podría ser eficaz a dosis de 5 mg/kg una vez/día × 3 días o de 10 mg/kg dos veces al día + 1 día (M Calvo-Piña y cols., *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92:566). Ver nota al pie de la página 31 sobre disponibilidad.
- <sup>35</sup>Albendazol 400 mg diarios × 5 días, solo o en combinación con metronidazol también puede ser eficaz (A Hall and Q Nahar, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; 87:84; AK Dutta y cols., *Indian J Pediatr* 1994; 61:689; B Caccopardo y cols., *Clin Ter* 1995; 146:761). El tratamiento combinado con dosis estándar de metronidazol y quinacrina durante 3 semanas ha sido eficaz en un pequeño número de infecciones refractarias (TE Nash y cols., *Clin Infect Dis* 2001; 33:22). En 1 estudio, nitazoxanida fue utilizada satisfactoriamente en dosis elevadas para tratar un caso de *Giardia* resistente a metronidazol y albendazol (P Abboud y cols., *Clin Infect Dis* 2001; 32:1792).
- <sup>36</sup>No se absorbe; puede ser útil para el tratamiento de la giardiasis durante el embarazo.
- <sup>37</sup>M de Gorgolas y cols., *J Travel Med* 2003; 10:368. Todos los enfermos deberían tratarse con alguna medicación, independientemente de si se va a realizar o no cirugía.
- <sup>38</sup>ML Eberhard y C Bustillo, *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61:51; ME Wilson y cols., *Clin Infect Dis* 2001; 32:1378.
- <sup>39</sup>En pacientes inmunocompetentes produce habitualmente una enfermedad autolimitada. Los enfermos inmunodeprimidos pueden necesitar dosis elevadas, durante más tiempo (TMP-SMX cuatro veces al día × 10 días, seguidos por la misma dosis dos veces al día × 3 semanas) y mantenimiento a largo plazo. En enfermos sensibles a sulfonamida, ha sido eficaz la pirimetamina 50-75 mg diarios en dosis divididas (más leucovorin 10-25 mg/día).
- <sup>40</sup>La infección visceral se debe la mayoría de las veces a las especies del Viejo Mundo *L. donovani* (kala-azar) y *L. infantum* y a la especie *L. chagasi* del Nuevo Mundo. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, de la situación inmunitaria del huésped, de las especies, y del área geográfica donde se adquirió la infección.



**TABLA 276-1. Fármacos para infecciones parasitarias (cont.)**

- <sup>41</sup>Puede ser repetido o continuado; algunos enfermos pueden necesitar una duración más prolongada (BL Herwaldt, *Lancet* 1999; 354:1191).
- <sup>42</sup>Para el tratamiento de la leishmaniasis visceral han sido utilizadas 3 formulaciones lipídicas de anfotericina B, basándose principalmente en diversos ensayos clínicos con enfermos infectados por *L. infantum*, la FDA aprobó el uso de anfotericina B liposomal (AmBisome) para el tratamiento de la leishmaniasis visceral (A Meyerhoff, *Clin Infect Dis* 1999; 28:42). El complejo lipídico de anfotericina B (Abelcet) y la anfotericina B colesteryl sulfato (Amfotec) se han utilizado también con buenos resultados pero la FDA los considera todavía en fase de investigación para esta patología.
- <sup>43</sup>El régimen de dosificación aprobado por la FDA para enfermos inmunodeprimidos (p. ej., infectados por VIH) es de 4 mg/kg/día (días 1-5) y 4 mg/kg/día en los días 10, 17, 24, 31, y 38. La tasa de recaídas es elevada; puede estar indicado un tratamiento de mantenimiento, pero no hay consenso en cuanto a la dosificación o la duración.
- <sup>44</sup>Para el tratamiento del kala-azar en adultos en la India, miltfosina 100 mg/día (aprox. 205 mg/kg/día) por vía oral durante 3-4 semanas tuvo una eficacia del 97% al cabo de 6 meses (TK Jha y cols., *N Engl J Med* 1999; 341:1795; H Sangraula y cols., *J Assoc Physicians India* 2003; 51:696). Son frecuentes los efectos adversos gastrointestinales, y el fármaco está contraindicado en el embarazo. En un ensayo abierto con niños en la India, la dosis de miltfosina fue de 2,5 mg/kg/día ? 28 días (SK Bhattacharya y cols., *Clin Infect Dis* 2004; 38:217). Miltfosina (Impavido) está disponible a partir del propio fabricante (Zentaris—Frankfurt, Alemania en Impavido@zentaris.de).
- <sup>45</sup>La infección cutánea está producida la mayoría de las veces por las especies del Viejo Mundo *L. major* y *L. tropica* y por las especies del Nuevo Mundo *L. mexicana*, *L. (Viannia) braziliensis* y otras. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, la situación inmunitaria del huésped, las distintas especies, y el área geográfica donde se adquirió la infección.
- <sup>46</sup>En un ensayo controlado con placebo en enfermos  $\geq 12$  años de edad, miltfosina oral fue eficaz para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea por *L. (V.) panamensis* en Colombia pero no por *L. (V.) braziliensis* en Guatemala, a dosis de unos 2,5 mg/kg/día durante 28 días. Los mareos por cinetosis, las náuseas, el dolor de cabeza y la elevación de la creatinina fueron los acontecimientos adversos más frecuentes (J Soto y cols., *Clin Infect Dis* 2004; 38:1266). Ver nota al pie de la página 44 con respecto a la disponibilidad de miltfosina.
- Para el tratamiento de lesiones cutáneas por *L. major*, un estudio en Arabia Saudita encontró que flucanazol oral, 200 mg una vez/día  $\times$  6 semanas, parecía acelerar la curación (AA Alrajhi y cols., *N Engl J Med* 2002; 346:891).
- <sup>47</sup>A esta dosis, pentamidina ha sido eficaz para la leishmaniasis en Colombia donde el organismo era probablemente *L. (V.) panamensis* (J Soto-Mancipe y cols., *Clin Infect Dis* 1993; 16:417; J Soto y cols., *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50:107); no se ha establecido adecuadamente su efecto frente a otras especies.
- <sup>48</sup>La paromomicina tópica debe ser utilizada sólo en regiones geográficas donde las especies productoras de leishmaniasis cutáneas tengan un potencial escaso de diseminación a las mucosas. Se ha descrito que una formulación de 15% paromomicina/ 12% cloruro de metilbencetonio (Leshcutan) en parafina líquida blanca para uso tópico sería parcialmente eficaz en algunos enfermos con leishmaniasis cutánea debida a *L. major* en Israel y con *L. mexicana* y *L. (V.) braziliensis* en Guatemala, donde la diseminación a las mucosas es muy poco frecuente (BA Arana y cols., *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65:466). El metilbencetonio es irritante para la piel; las lesiones pueden empeorar incluso antes de que mejoren.
- <sup>49</sup>La afectación de las mucosas está producida la mayoría de las veces por especies del Nuevo Mundo *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) panamensis*, o *L. (V.) guyanensis*. La duración del tratamiento puede variar dependiendo de los síntomas, la situación inmunitaria del huésped, las distintas especies, y el área geográfica donde se adquirió la infección.
- <sup>50</sup>En la infestación de las pestañas por piojos *P. pubis*, se utiliza vaselina; también se ha utilizado TMP-SMX (TL Meinking, *Curr Probl Dermatol* 1996; 24:157). Para los piojos del pubis, tratar con 5% permetrina o ivermectina, del mismo modo que en la sarna. Para el piojo de la cabeza también ha sido eficaz el uso de TMP-SMX junto con permetrina (RB Hipolito y cols., *Pediatrics* 2001; 107:E30).
- <sup>51</sup>KS Yoon y cols., *Arch Dermatol* 2003; 139:994.
- <sup>52</sup>Se recomienda una segunda aplicación al cabo de una semana para eliminar la progenie que se encuentra en fase de incubación. Algunos piojos son resistentes a las piretrinas y a la permetrina (TL Meinking y cols., *Arch Dermatol* 2002; 138:220).
- <sup>53</sup>Ivermectina es eficaz contra los piojos adultos pero no tiene efecto sobre las liendres (KN Jones and JC English III, *Clin Infect Dis* 2003; 36:1355).
- <sup>54</sup>Existe *P. falciparum* resistente a cloroquina en todas las áreas con paludismo excepto en Centroamérica al oeste de la zona del Canal de Panamá, México, Haití, República Dominicana, y la mayoría de Oriente Medio (se ha informado resistencia a la cloroquina en Yemen, Omán, Arabia Saudita, e Irán). Para el tratamiento de *P. falciparum* multiresistente en el Sudeste de Asia, especialmente en Tailandia, donde es frecuente la resistencia a mefloquina, puede utilizarse atovaquona/proguanil, artesunato más mefloquina, o artemeter más mefloquina (JC Luxemburger y cols., *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88:213; J Kerbwang y cols., *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89:296).
- <sup>55</sup>El paludismo leve o no complicado puede tratarse con fármacos orales.
- <sup>56</sup>Atovaquona más proguanil está disponible en forma de tabletas con dosis fijas de la combinación: tabletas para adultos (Malarone, 250 mg Atovaquona/100 mg proguanil) y tabletas pediátricas (Malarone Pediátrico, 62,5 mg Atovaquona/25 mg proguanil). Con el fin de mejorar la absorción, se debe tomar con alimentos o con alguna bebida láctea. Atovaquona/proguanil no debe administrarse a enfermos o mujeres embarazadas con insuficiencia renal intensa (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml/min). Se tiene conocimiento de varios informes aislados de resistencia de *P. falciparum* en África (E Schwartz y cols., *Clin Infect Dis* 2003; 37:450; A Farnert y cols., *Br Med J* 2003; 326:628).
- <sup>57</sup>En el Sudeste de Asia, ha aumentado la resistencia relativa a la quinina y por ello el tratamiento debe continuarse hasta 7 días.
- <sup>58</sup>Aunque aprobado para una sola dosis diaria, consultores de *Medical Letter* dividen habitualmente la dosis en 2 para disminuir la aparición de náuseas y vómitos.
- <sup>59</sup>Para uso en el embarazo.
- <sup>60</sup>B Lell y PG Kremsner, *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:2315.
- <sup>61</sup>A esas dosis, pueden producirse acontecimientos adversos como náuseas, vómitos, diarrea, vértigo, alteraciones del equilibrio, psicosis tóxica, y convulsiones. Mefloquina no debe ser utilizada para el tratamiento del paludismo en el embarazo a menos que no haya otra opción de tratamiento, por el riesgo de muerte del feto (F Nosten y cols., *Clin Infect Dis* 1999; 28:808). Para el tratamiento de paludismo, se debe evitar en personas con depresión activa o con antecedentes de psicosis o convulsiones y debe ser administrada con precaución a personas con cualquier enfermedad psiquiátrica. Mefloquina puede darse a enfermos que estén recibiendo  $\beta$ -bloqueantes si no presentan arritmia subyacente; no debe ser utilizada en enfermos con trastornos de la conducción cardíaca. Mefloquina no debe darse junto con quinina, quinidina, o halofantrina, y se requiere precaución al utilizar quinina, quinidina, o halofantrina para tratar a enfermos con paludismo que hayan estado recibiendo mefloquina como profilaxis. Se ha informado resistencia a mefloquina en algunas áreas, como las fronteras entre Tailandia-Myanmar y Tailandia-Camboya y en la cuenca del Amazonas, donde debe utilizarse a dosis de 25 mg/kg. En EE.UU., una tableta de mefloquina de 250 mg contiene 228 mg de mefloquina base. Fuera de EE.UU., cada tableta de 275 mg contiene 250 mg de mefloquina base.
- <sup>62</sup>F Nosten y cols., *Lancet* 2000; 356:297; M van Vugt, *Clin Infect Dis* 2002; 35:1498.
- <sup>63</sup>*P. vivax* con baja susceptibilidad a cloroquina es un problema significativo en Papúa Nueva Guinea e Indonesia. Hay también unos pocos informes de resistencia en Myanmar, India, Islas Salomón, Vanuatu, Guyana, Brasil, Colombia, y Perú.
- <sup>64</sup>Primaquina fosfato puede producir anemia hemolítica, especialmente en enfermos con eritrocitos deficientes en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Este déficit es muy frecuente entre los habitantes de zonas mediterráneas, asiáticas, y africanas. Antes de iniciar un tratamiento, debe efectuarse a los enfermos un análisis para rastreo de la posible deficiencia de G6PD. No debe utilizarse primaquina durante el embarazo.
- <sup>65</sup>Si no se dispone de fosfato de cloroquina, el sulfato de oxiclороquina es igual de eficaz; 400 mg de sulfato de oxiclороquina equivalen a 500 mg de fosfato de cloroquina.
- <sup>66</sup>La exanguinotransfusión ha sido de ayuda en algunos enfermos con elevada ( $>10\%$ ) parasitemia, alteración de consciencia, edema pulmonar, o complicaciones renales (KD Miller y cols., *N Engl J Med* 1989; 321:65).
- <sup>67</sup>Se recomienda vigilancia continua del ECG, de la tensión arterial, y de la glucosa, especialmente en mujeres embarazadas y en niños pequeños. En caso de problemas con la disponibilidad de quinidina, llamar al fabricante (Eli Lilly, 800-545-5979) o a la *Malaria Hotline* del CDC (770-488-7788). Quinidina puede tener mayor actividad antimalárica que quinina. La dosis de carga debe ser menor u omitirse en los enfermos que hayan recibido quinina o mefloquina. Si fueran necesarias más de 48 h de tratamiento parenteral, la dosis de quinina o quinidina debe reducirse un 30-50%.
- <sup>68</sup>Estudios de eficacia limitados excepto con *P. falciparum*; no aprobado por la FDA o disponible en los EEUU (Artemether-Quinine Meta-Analysis Study Group, *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95:637; K Marsh, *East Afr Med J* 2002; 79:619).
- <sup>69</sup>Ningún régimen farmacológico garantiza una protección total contra el paludismo. Si se desarrolla fiebre en el transcurso de un año (especialmente dentro de los primeros dos meses) después del viaje a una zona con transmisión de malaria, se debe aconsejar a los viajeros que busquen atención médica. Los repelentes para insectos, las mosquiteras de cama impregnadas con insecticida y una vestimenta apropiada son importantes medidas adicionales para la profilaxis del paludismo (*Med Lett* 2003; 45:41). El paludismo en el embarazo es particularmente grave tanto para la madre como para el feto; por lo tanto, está indicada la utilización de profilaxis si no puede evitarse la exposición.
- <sup>70</sup>En el embarazo, se ha utilizado exhaustivamente y sin riesgo la profilaxis con cloroquina.
- <sup>71</sup>Para la prevención de un ataque después de salir de áreas endémicas de *P. vivax* y *P. ovale*, lo que incluye casi todas las áreas donde hay paludismo (excepto Haití), algunos expertos prescriben además fosfato de primaquina 30 mg base/día o, para niños, 0,6 mg base/kg/día durante las dos últimas 2 semanas de profilaxis. Otros prefieren evitar la toxicidad de primaquina y sólo recomiendan vigilancia para detectar los casos en caso de que se produzcan, particularmente cuando la exposición ha sido limitada o dudosa. Ver también nota al pie de la página 64.
- <sup>72</sup>Comenzando 1-2 semanas antes del viaje y continuando semanalmente durante toda la estancia y hasta 4 semanas después de abandonar la zona de riesgo.
- <sup>73</sup>Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 1 semana después de abandonar la zona de riesgo. En 1 estudio sobre profilaxis del paludismo, atovaquona/proguanil fue mejor tolerado que mefloquina en viajeros no inmunes (D Overbosch y cols., *Clin Infect Dis* 2001; 33:1015).
- <sup>74</sup>Mefloquina no ha sido aprobada para su uso durante el embarazo. Sin embargo, se ha informado que es segura como profilaxis durante el 2º o 3º trimestre de embarazo y posiblemente también durante el inicio del embarazo (CDC Health Information for International Travel, 2003-2004, p. 111; BL Smoak y cols., *J Infect Dis* 1997; 176:831). Para dosis pediátricas  $<1/2$  tableta, es aconsejable que triture las tabletas un farmacéutico, teniendo en cuenta la dosis según peso, y las envase en cápsulas de gelatina. No hay datos de uso en niños  $<5$  kg, pero basándose en las dosis de otros grupos de peso, puede utilizarse una dosis de 5 mg/kg. No se recomienda mefloquina para enfermos con trastornos de la conducción cardíaca, y se debería evitar la profilaxis con mefloquina en personas con antecedentes depresivos, convulsiones, psicosis, u otros trastornos psiquiátricos. Se ha descrito resistencia a mefloquina en algunas áreas, como las fronteras entre Tailandia-Myanmar y entre Tailandia-Camboya; en estas áreas, debe utilizarse atovaquona/proguanil o doxiciclina para la profilaxis.
- <sup>75</sup>Comenzando 1-2 días antes del viaje y continuando durante toda la estancia y hasta 4 semanas después de abandonar la zona de riesgo. El uso de tetraciclinas está contraindicado en el embarazo y en niños  $<8$  años de edad. La doxiciclina puede producir trastornos gastrointestinales, candidiasis vaginal, y reacciones de fotosensibilidad.
- <sup>76</sup>Algunos estudios han demostrado que la primaquina diaria comenzando 1 día antes de la salida y continuando hasta 3-7 días después de dejar el área malárica proporciona una profilaxis eficaz contra *P. falciparum* resistente a cloroquina (JK Baird y cols., *Clin Infect Dis* 2003; 37:1659). Algunos estudios han mostrado menos eficacia contra *P. vivax*. Las náuseas y el dolor abdominal pueden disminuirse si se administra con comida.
- <sup>77</sup>Proguanil (Paludrine-Wyeth Ayerst, Canadá; AstraZeneca, Reino Unido), que no está disponible por separado en los EEUU pero está ampliamente disponible en Canadá y Europa, se recomienda principalmente en África Subsahariana. Se recomienda la profilaxis durante la exposición y hasta 4 semanas después. Proguanil ha sido utilizado en el embarazo sin evidencia de toxicidad (PA Phillips-Howard and D Wood, *Drug Saf* 1996; 14:131).
- <sup>78</sup>El propio viajero puede tomar un curso de atovaquona/proguanil, mefloquina, o quinina más doxiciclina como autotratamiento presuntivo en caso de enfermedad febril. El fármaco administrado como autotratamiento debe ser diferente del utilizado para la profilaxis. Esta opción debe ser utilizada sólo en circunstancias excepcionales cuando el viajero no pueda conseguir la oportuna atención médica.



TABLA 276-1. Fármacos para infecciones parasitarias (cont.)

- <sup>75</sup> Lesiones oculares por *E. hellem* en enfermos infectados con VIH han respondido a fumagilina en colirio preparado a partir de *Fumidil-B* (bencilhexil fumagilina amónica) utilizado para controlar una enfermedad de abejas melíferas por microsporidiosis (MC Diesenhouse, *Am J Ophthalmol* 1993; 115:293), disponible en Leiter's Park Avenue Pharmacy (v. nota al pie de la página 1). Para lesiones producidas por *V. corneae*, generalmente no es eficaz el tratamiento tópico y puede ser necesaria la queratoplastia (RM Davis y cols., 1990 *Ophthalmology*; 97:953).
- <sup>76</sup> Fumagilina oral (Sanofi Recherche, Gentilly, Francia) ha sido eficaz para el tratamiento de *E. bienersi* (J-M Molina y cols., *N Engl J Med* 2002; 346:1963), pero ha sido asociado con trombocitopenia. El tratamiento HAART puede conseguir respuesta clínica y microbiológica en pacientes infectados por VIH con diarrea por microsporidiosis (USPHS/IDSA *Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV*, 2004; en prensa). Octreotida (Sandostatín) ha proporcionado alivio sintomático en algunos enfermos con diarrea intensa.
- <sup>77</sup> J-M Molina y cols., *J Infect Dis* 1995; 171:245. No hay un tratamiento establecido para *Pleistophora*. En casos de enfermedad diseminada por *Trachipleistophora* o *Brachiala*, puede intentarse también itraconazol 400 mg oral una vez/día más albendazol (CM Coyie y cols., *N Engl J Med* 2004; 351:42).
- <sup>78</sup> El albendazol o el pamoato de pirantel pueden ser eficaces (JB Ziem y cols., *Ann Trop Med Parasitol* 2004; 98:385).
- <sup>79</sup> *Pneumocystis* ha sido reclasificado como un hongo. En la enfermedad grave con una  $PO_2 \leq 70$  mm Hg o un gradiente  $\geq 35$  mm Hg con oxígeno ambiental, también debe utilizarse prednisona (S Gagnon y cols., *N Engl J Med* 1990; 323:1444; E Caumes y cols., *Clin Infect Dis* 1994; 18:319).
- <sup>80</sup> La profilaxis primaria/secundaria en enfermos con VIH puede interrumpirse una vez que el recuento de CD4 aumenta  $>200 \times 10^6/L$  durante  $>3$  meses.
- <sup>81</sup> Un régimen alternativo de sulfametoxazol-trimetoprima es una tableta DS 3x/semana. El tratamiento semanal con sulfadoxina 500 mg/pirimetamina 25 mg fue una profilaxis eficaz de neumonía por *Pneumocystis* (PCP) en enfermos de trasplante hepático (J Torre-Cisneros y cols., *Clin Infect Dis* 1999; 29:771).
- <sup>82</sup> Más leucovorin 25 mg con cada dosis de pirimetamina.
- <sup>83</sup> En algunos casos, puede ser necesario repetir el tratamiento al cabo de 10-14 días.
- <sup>84</sup> Lindano ( $\gamma$ -hexacloruro de benceno; Kwell) debe reservarse como agente de segunda línea. FAD ha recomendado que no se utilice para enfermos inmunodeficientes, niños jóvenes, ancianos, y enfermos  $<50$  kg.
- <sup>85</sup> Ivermectina, sola o en combinación con un escabecida tópico, es el fármaco de elección para la sarna costrosa (sarna Noruega) en enfermos inmunodeficientes (P del Giudice, *Curr Opin Infect Dis* 2004; 15:123). No se ha establecido la seguridad de ivermectina oral en el embarazo y en niños pequeños.
- <sup>86</sup> Oxamniquina ha sido eficaz en algunas áreas en las que praziquantel es menos eficaz (FF Stelm y cols., *J Infect Dis* 1997; 176:304). Oxamniquina está contraindicada en el embarazo.
- <sup>87</sup> En el este de África, la dosis debe aumentarse a 30 mg/kg, y en Egipto y Sudáfrica a 30 mg/kg/día  $\times 2$  días. Algunos expertos recomiendan 40-60 mg/kg a lo largo de 2-3 días en todo África (KC Shekhar, *Drugs* 1991; 42:379).
- <sup>88</sup> En los enfermos inmunodeficientes o con enfermedad diseminada, puede ser necesario prolongar o repetir el tratamiento, o usar otros agentes. En pacientes gravemente enfermos incapaces de tomar medicación oral se utilizaron formulaciones veterinarias de ivermectina parenteral y en enema (PL Chiodini y cols., *Lancet* 2000; 355:43; J Orem y cols., *Clin Infect Dis* 2003; 37:152; PE Tarr, *Am J Trop Med Hyg* 2003; 68:453).
- <sup>89</sup> Esta dosificación es probable que sea tóxica y puede que tenga que ser disminuida.
- <sup>90</sup> JQ Juan y cols., *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2002; 96:193.
- <sup>91</sup> Algunos pacientes podrían beneficiarse de una resección quirúrgica o de un drenaje percutáneo de los quistes. Praziquantel es útil antes de la cirugía o en el caso de derrame del contenido del quiste durante la misma. El tratamiento por aspiración-inyección-reaspiración percutánea (PAIR) con guía de ultrasonidos más albendazol ha sido eficaz para el manejo del quiste hidatídico hepático (RA Smego, Jr, y cols., *Clin Infect Dis* 2003; 37:1073).
- <sup>92</sup> La excisión es la única forma fiable de curación. Algunos trabajos han sugerido que en casos no resecables el uso de albendazol o mebendazol puede estabilizar y a veces curar la infección (P Craig, *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16:437).
- <sup>93</sup> La terapia inicial de los enfermos con cisticercosis parenquimatosa inflamatoria debe ir enfocada al tratamiento sintomático con fármacos anticomociales. El tratamiento de los cisticercos parenquimatosos con albendazol o praziquantel es todavía motivo de controversia (JM Maguire, *N Engl J Med* 2004; 350:215). Los enfermos con quistes parenquimatosos vivos que presenten convulsiones deben tratarse con albendazol y esteroides (6 mg dexametasona o 40-60 mg diarios de prednisona) y algún fármaco anticomocional (HH Garcia y cols., *N Engl J Med* 2004; 350:249). Los enfermos con quistes subaracnoideos o quistes gigantes en las fisuras deben tratarse al menos durante 30 días (JV Proaño y cols., *N Engl J Med* 2001; 345:879). La intervención quirúrgica o la derivación del LCR están indicadas en casos de hidrocefalia obstructiva; puede administrarse prednisona 40 mg/día con la cirugía. Si aparece aracnoiditis, vasculitis o edema cerebral se tratarán con prednisona 60 mg/día o dexametasona 4-6 mg/día junto con albendazol o praziquantel (AC White Jr, *Annu Rev Med* 2000; 51:187). Cualquier fármaco letal para los cisticercos puede producir lesión irreparable si se utiliza para tratar quistes espinales u oculares, incluso aunque se administren corticosteroides. Para descartar la presencia de quistes intraoculares siempre debe realizarse un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento.
- <sup>94</sup> En la toxoplasmosis ocular con afectación macular, se recomienda administrar corticosteroides además del tratamiento antiparasitario para conseguir un efecto antiinflamatorio.
- <sup>95</sup> Para tratar en la toxoplasmosis del SNC pacientes infectados con VIH, algunos clínicos han utilizado pirimetamina 50-100 mg/día (tras una dosis de carga de 200 mg) con sulfadiazina y, si aparece sensibilidad a la sulfonamida, administran clindamicina 1,8-2,4 g/día en dosis divididas en lugar de la sulfonamida. Atovacuona más pirimetamina parece ser una alternativa eficaz en pacientes intolerantes a las sulfamidas (K Chirgwin y cols., *Clin Infect Dis* 2002; 34:1243). Este tratamiento de mantenimiento se continúa con regímenes a dosis más bajas de los mismos fármacos para una supresión crónica. Para la profilaxis primaria en enfermos VIH con cifras de células CD4  $<100 \times 10^6/L$ , puede utilizarse sulfametoxazol-trimetoprima, pirimetamina con dapsona, o atovacuona con o sin pirimetamina. La profilaxis primaria o secundaria pueden interrumpirse cuando el recuento de CD4 aumenta  $>200 \times 10^6/L$  durante más de 3 meses (USPHS/IDSA *Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV*, 2004; en prensa).
- <sup>96</sup> Las mujeres que desarrollan toxoplasmosis durante el primer trimestre de embarazo pueden tratarse con espiramicina (3-4 g/día). Después del primer trimestre, si no hay transmisión documentada al feto, la espiramicina puede continuarse hasta llegar a término. Si se ha producido transmisión en el útero, debe comenzarse tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina (JG Montoya y O Liesenfeld, *Lancet* 2004; 363:1965). Pirimetamina es un teratógeno potencial y debe ser utilizado sólo después del primer trimestre.
- <sup>97</sup> Más leucovorin 10-25 mg con cada dosis de pirimetamina.
- <sup>98</sup> Los neonatos infectados de forma congénita deben tratarse con pirimetamina cada 2 o 3 días y una sulfonamida a diario de aproximadamente durante 1 año (JS Remington and G Desmonts, en JS Remington and JQ Klein [eds], *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*, 5ª ed, Filadelfia, Saunders, 2001, 290).
- <sup>99</sup> Las parejas sexuales deberían tratarse simultáneamente. Se han informado cepas resistentes a metronidazol que pueden tratarse con dosis más elevadas de metronidazol (2-4 g/día  $\times 7-14$  días) o con tinidazol (WD Hager, *Sex Transm Dis* 2004; 31:343).
- <sup>100</sup> MP Barrett y cols., *Lancet* 2003; 362:1469.
- <sup>101</sup> La adición de  $\gamma$ -interferón a rifuritimox durante 20 días a animales de experimentación y a un limitado número de enfermos parece acortar la fase aguda de la enfermedad de Chagas (RE McCabe y cols., *J Infect Dis* 1991; 163:912).
- <sup>102</sup> Para el tratamiento de *T. b. gambiense*, pentamida y suramina tienen la misma eficacia pero pentamida se tolera mejor.
- <sup>103</sup> En enfermos debilitados, comenzar con tan sólo 18 mg y aumentar la dosis progresivamente. Se ha propuesto un tratamiento previo con suramina para enfermos muy debilitados. Se han utilizado corticosteroides para evitar la aparición de encefalopatía arsenical (J Pepin y cols., *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89:92). Hasta un 20% de los enfermos con *T. b. gambiense* no responde a melarsoprol (MP Barrett, *Lancet* 1999; 353:1113).
- <sup>104</sup> Eflornitina es altamente eficaz frente a las infecciones producidas por *T. b. gambiense* pero no por *T. b. rhodesiense*. Sólo está disponible como suministro limitado en la OMS y el CDC.
- <sup>105</sup> Se desconoce la duración óptima de tratamiento; algunos consultores de *Medical Letter* tratan durante 20 días. En caso de síntomas graves o afectación ocular, pueden utilizarse además corticosteroides.
- De Drugs for parasitic infection. *Med Lett* August 2004, pp 1-11. Disponible en [www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)
- CDC, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; SNC, sistema nervioso central; LCR, líquido cefalorraquídeo; DS, doble potencia; ECG, electrocardiograma; FDA, Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU.; GI, gastrointestinal; HAART, tratamiento antirretrovírico de alta actividad; SMX, sulfametoxazol; TMP, trimetoprima; OMS, Organización Mundial de la Salud.

alimentos. El fármaco se absorbe bien por el tracto gastrointestinal. Un tercio se excreta por la orina  $y^{1/2}$ , se excretan por las heces en forma del metabolito activo, tizoxanida. Aunque estudios metabólicos in vitro no han demostrado efectos del enzima citocromo P450, no se ha realizado todavía ningún estudio farmacocinético en pacientes con alteración de la función renal o hepática. Además, tampoco se han realizado todavía estudios en embarazadas ni en mujeres lactantes. Los efectos adversos más comunes son dolor abdominal, diarrea y náuseas. Otros efectos secundarios raros incluyen anorexia, flatulencia, aumento del apetito, fiebre, prurito y vértigo.

Tinidazol. El tinidazol es un nitroimidazol sintético con una estructura química parecida al metronidazol. En mayo de 2004, fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la trichomoniasis, y para la giardiasis y amebiasis en niños  $\geq 3$  años de edad. Su mecanismo de acción contra *Trichomonas* puede ser secundario a la generación de radicales libres nitro por el protozoo. Se desconoce el mecanismo de acción contra *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*. Tras su administración oral, tinidazol se absorbe de forma rápida y completa y se distribuye por casi todos los tejidos y fluidos

corporales, y cruza incluso la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria. Se excreta a través de la orina y las heces. La hemodiálisis aumenta el aclaramiento del fármaco. No se ha realizado ningún estudio con enfermos sometidos a diálisis peritoneal ni en pacientes con función hepática alterada. Aunque no se ha descrito en ningún estudio efectuado con tinidazol, se ha observado que el metronidazol es cancerígeno en ratones y ratas. Tinidazol tiene asignada una categoría C en la clasificación del embarazo, y puede detectarse en la leche materna. La lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento y hasta 3 días después de su finalización.

Atovacuona/proguanil. La atovacuona es una hidroxilnaftoquinona, que ha sido utilizada en el pasado, fundamentalmente para la neumonía por *Pneumocystis carinii* en enfermos de SIDA. Su mecanismo de acción es el colapso del potencial de membrana de la mitocondria por interacción con el citocromo B. Atovacuona puede inhibir de forma efectiva la fase hepática de todas las especies de *Plasmodium*.

El uso de proguanil fue aprobado en 1948 en EE.UU. para el paludismo pero dejó de comercializarse en la década de 1970 como consecuen-



**TABLA 276-2.** Fabricantes de fármacos usados para las infecciones parasitarias

|   |  |
|---|--|
| albendazol—Albenza (GlaxoSmithKline)                            | malatión—Ovide (Medicis)   |
| Albenza (GlaxoSmithKline)—albendazol                            | mebendazol—Vermox (McNeil)   |
| Alinia (Roemark)—nitazoxanida                                   | mefloquina—Lariam (Roche)  |
| Amoebon (ICN)—flucitosina                                       | melarsoprol—Mel-B (Specia)   |
| anfetérica—Fungizone (Apothecon), otros                         | Mel-B (Specia)—melarsoprol   |
| * Antiminth (Pfizer)—pamoato de pirantel                        | Mepron (GlaxoSmithKline)—atovacuona  |
| * antimonato de meglumina—Glucantime (Aventis, Francia)         | metronidazol—Flagyl (Searle), otros  |
| * Aralen (Sanofi)—cloroquina HCl y cloroquina fosfato           | * miltefosina—Impavido (Zentaris, Alemania)  |
| * artemeter—Artemam (Arenco, Bélgica)                           | NebuPent (Fujisawa)—pentamidina isetonato  |
| * Artemam (Arenco, Bélgica)—artemeter                           | Neutrexin (US Bioscience)—trimetrexato   |
| * artesunato—(Guilin N.º 1 Factory, República Popular de China) | * niclosamida—Yomesan (Bayer, Alemania)  |
| Atovacuona—Mepron (GlaxoSmithKline)                             | * nifurtimox—Lampit (Bayer, Alemania)  |
| Atovacuona/proguanil—Malarone (GlaxoSmithKline)                 | nitazoxanida—Alinia (Roemark)  |
| azitromicina—Zithromax (Pfizer)                                 | Nix (GlaxoSmithKline)—permetrina   |
| * Bactrim (Roche)—TMP/Sulfa                                     | * Nizoral (Janssen)—ketoconazol  |
| * benzimidazol—Rochagan (Roche, Brasil)                         | * ornidazol—Tiberal (Roche, Francia)   |
| Biacin (Abbott)—claritromicina                                  | * Ornidyl (Aventis)—efornitina (Difluorometilornitina, DFMO)                                     |
| * Biltricide (Bayer)—Prazicuantel                               | Ovide (Medicis)—malatión   |
| * Bitin (Tanabe, Japón)—bitinol                                 | * oxamniquina—Vansil (Pfizer)  |
| * bitinol—Bitin (Tanabe, Japón)                                 | * Paludrine (Wyeth Ayerst, Canadá; AstraZeneca, U.K.)—proguanil                                  |
| * Brolene (Aventis, Canadá)—propamida isetonato                 | * pamoato de pirantel—Antiminth (Pfizer)   |
| claritromicina—Biacin (Abbott)                                  | paromomicina—Humatin (Monarca; Leshcutan (Teva, Israel); fórmula tópica no disponible en EE.UU.) |
| * Cleocin (Pfizer)—clindamicina                                 | Pentam 300 (Fujisawa)—pentamidina isetonato  |
| clindamicina—Cleocin (Pfizer), otros                            | pentamidina isetonato—Pentam 300 (Fujisawa), NebuPent (Fujisawa)                                 |
| cloroquina HCl y cloroquina fosfato—Aralen (Sanofi), otros      | * Pentostam (GlaxoSmithKline, U.K.)—estibogluconato sódico                                       |
| crotamiton—Eurax (Westwood—Squibb)                              | permetrina—Nix (GlaxoSmithKline), Elimite (Allergan)   |
| dáspóna—(Jacobus)   | piretrinas y butóxido de piperonilo—RID (Pfizer), otros  |
| Daraprim (GlaxoSmithKline)—pirimetamina USP                     | pirimetamina USP—Daraprim (GlaxoSmithKline)  |
| * dietilcarbamazina citrato USP—Hetrazan                        | * Prazicuantel—Biltricide (Bayer)  |
| Diffucan (Roerig)—fluconazol                                    | * proguanil—Paludrine (Wyeth Ayerst, Canadá; AstraZeneca, U.K.)                                  |
| * diloxanida, furoato—Furamida (Boots, U.K.)                    | proguanil/atovacuona—Malarone (GlaxoSmithKline)  |
| doxiciclina—Vibramicina (Pfizer), otros                         | * propamida isetonato—Brolene (Aventis, Canadá)  |
| * eforinitina (Difluorometilornitina, DFMO)—Ornidyl (Aventis)   | * quinidina gluconato (Eli Lilly)  |
| * Egaten (Novartis)—triclabendazol                              | * quinina diclorhidrato  |
| Elimite (Allergan)—permetrina                                   | * RID (Pfizer)—piretrinas y butóxido de piperonilo   |
| Ergamisol (Janssen)—levamisol                                   | Rifadin (Aventis)—rifampicina  |
| * espiamicina—Rovamicina (Aventis)                              | rifampicina—Rifadin (Aventis), otros   |
| * estibogluconato sódico—Pentostam (GlaxoSmithKline, U.K.)      | * Rochagan (Roche, Brasil)—benzonidazol  |
| Eurax (Westwood—Squibb)—crotamiton                              | Rovamicina (Aventis)—espiamicina   |
| * Flagyl (Searle)—metronidazol                                  | Sporanox (Janssen—Orto)—itraconazol  |
| flucitosina—Amoebon (ICN)                                       | Stromectol (Merck)—ivermectina sulfadiazina  |
| fluconazol—Diffucan (Roerig)                                    | sulfato de quinina—muchos fabricantes  |
| fosfato de primaquina USP                                       | * suramina sódica—Germanin (Bayer, Alemania)   |
| * Fungizone (Apothecon)—anfetérica                              | * Tiberal (Roche, Francia)—ornidazol   |
| * Furamide (Boots, U.K.)—furoato de diloxanida                  | Tindamax (Presutti)—tinidazol  |
| * furazolidona—Furozone (Robert)                                | TMP/Sulfa—Bactrim (Roche), otros   |
| * Furozone (Robert)—furazolidona                                | triclabendazol—Egaten (Novartis)   |
| * Germanin (Bayer, Alemania)—suramina sódica                    | trimetrexato—Neutrexin (US Bioscience)   |
| * Glucantime (Aventis, Francia)—antimonato de meglumina         | * Vansil (Pfizer)—oxamniquina  |
| * Hetrazan—dietilcarbamazina citrato USP                        | Vermox (McNeil)—mebendazol   |
| Humatin (Monarca)—paromomicina                                  | * Vibramicina (Pfizer)—doxiciclina   |
| * Impavido (Zentaris, Alemania)—miltefosina                     | yodoquinol—Yodoxin (Glenwood), otros   |
| itraconazol—Sporanox (Janssen—Orto)                             | * Yodoxin (Glenwood)—yodoquinol  |
| ivermectina—Stromectol (Merck)                                  | * Yomesan (Bayer, Alemania)—niclosamida  |
| ketoconazol—Nizoral (Janssen), otros                            | Zithromax (Pfizer)—azitromicina  |
| Lampit (Bayer, Alemania)—nifurtimox                             |  |
| Lariam (Roche)—mefloquina                                       |  |
| * Leshcutan (Teva, Israel)—paromomicina tópica                  |  |
| levamisol—Ergamisol (Janssen)                                   |  |
| Malarone (GlaxoSmithKline)—atovacuona/proguanil                 |  |

\* No disponible en EE.UU.; puede estar disponible a través de alguna farmacia con experiencia en la preparación de recetas magistrales.

† También disponible genéricamente.

‡ Disponible como protocolo de un Nuevo Fármaco en Investigación (IND) en el CDC Drug Service, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia 30333; 404-639-3670 (tarde, fines de semana, o fiestas: 404-639-2888).

\* Disponible en EE.UU. sólo en el propio fabricante.

De Drugs for parasitic infection. Med Lett agosto 2004, pág. 12. Disponible en [www.medicaleetter.org](http://www.medicaleetter.org)

cia de su escasa utilización. Su mecanismo de acción es la inhibición de la enzima dihidrofolatorreductasa del parásito por el cicloguanil, la forma activa del fármaco. Como medicamento único, sólo tiene una escasa eficacia en la profilaxis.

El proguanil actúa de forma sinérgica con atovacuona sobre la enzima citocromo B mitocondrial de los plasmodios. Se desconoce el mecanismo exacto tras esa sinergia de los 2 fármacos. En 2000, la FDA aprobó la combinación atovacuona/proguanil para la prevención y tratamiento del paludismo agudo no complicado por *Plasmodium falciparum*. La atovacuona sola y en combinación con proguanil es el único fármaco que inhibe por completo la fase hepática del parásito, lo que tiene la ventaja de ser necesario el uso del fármaco sólo durante 7 días después de abandonar un área endémica de paludismo (comparado con las varias semanas necesarias de otros fármacos).

Dos ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, para evaluar la profilaxis del paludismo demostraron que atovacuona/proguanil era al menos similar (y quizá mejor) a cloroquina más proguanil y que atovacuona/proguanil era también similar a mefloquina. Atovacuona/proguanil fue mejor tolerada que cloroquina más proguanil y que mefloquina. El tratamiento con atovacuona/proguanil de la infección aguda no complicada por *P. falciparum* ha demostrado tasas de curación similares o mayores cuando se comparó con otros fármacos utilizados para el tratamiento de *P. falciparum*. En comparación con otros tratamientos antimaláricos, el tratamiento con atovacuona/proguanil es el de mayor coste.

**Derivados de la artemisinina.** La artemisinina es una sesquiterpenolactona aislada de la planta herbácea *Artemisia annua*. Se desarrolló en China en el decenio de 1960 y se conoce también como qinghaosu. Las artemisininas actúan muy rápidamente contra *Plasmodium vivax* así como frente a cepas cloroquina-sensible y cloroquina-resistente de *P. falciparum*. El fármaco puede reducir la parasitemia en un factor de 10<sup>4</sup> con cada ciclo asexual de *Plasmodium*. Las artemisininas también se eliminan rápidamente. Se ha observado la aparición de resistencia a artemisininas en Camboya, pero no en todo el sudeste de Asia. Los derivados de la artemisinina no están disponibles en EE.UU.

#### FÁRMACOS ANTIPARASITARIOS ESPECÍFICOS PARA HELMINTOS

**Albendazol.** El albendazol es un benzimidazol carbamato estructuralmente relacionado con el mebendazol que posee una actividad vermífuga similar. Su absorción por el tracto gastrointestinal es escasa pero mejora cuando se administra con una comida rica en grasas. Albendazol sulfóxido, el principal metabolito con actividad vermífuga, tiene una semivida plasmática de 8,5 horas. Se distribuye ampliamente por todo el organismo, incluyendo la bilis y el líquido cefalorraquídeo. Se elimina por la bilis. Albendazol ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la neurocisticercosis y la hidatidosis (*Echinococcus granulosus*). No ha sido aprobado por la FDA, aunque se utiliza, para *Ancylostoma caninum*, ascariasis, duela China del hígado, larva migrans cutánea, oxiuriasis, filariasis, gnathostomiasis, uncinarias, microsporidiosis, y larva migrans visceral. Por lo general, albendazol se tolera bien. Los efectos adversos más frecuentes son dolor de cabeza, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Algunos efectos adversos graves son elevación de las enzimas hepáticas y leucopenia, que se han producido en unos pocos enfermos durante el tratamiento de una hidatidosis. Entre los efectos adversos raros se incluyen fracaso renal agudo, pancitopenia, granulocitopenia, y trombocitopenia.

**Ivermectina.** La ivermectina es un derivado semisintético de 1 de las avermectinas, un grupo de lactonas macrocíclicas producidas por *Streptomyces avermitilis*. Tras su administración oral, ivermectina alcanza concentraciones plasmáticas máximas al cabo de unas 4 h, con una semivida de eliminación plasmática de unas 12 h. Se excreta por las heces en forma de metabolitos a lo largo de un período de 2 semanas. Está aprobada por la FDA para el tratamiento de la oncocercosis y de la estrogiloidiasis intestinal. Puede tener algún efecto en el tratamiento de la larva migrans cutánea, en infestaciones por nematodos intestinales, loasis, filariasis linfáticas, infecciones por *Mansonella*, y en la sarna. Se han utilizado tratamientos combinados de ivermectina con albendazol o dietilcarbamazina para las filariasis linfáticas. Los efectos adversos más comunes son vértigos, dolor de cabeza, prurito, y molestias gastrointestinales. Entre los acontecimientos adversos graves se han observado reacciones de Mazzotti, con artralgias, sinovitis, aumento de tamaño de las adenopatías, exantema, y fiebre, secundarias a la muerte de las microfilarias en pacientes con oncocercosis.

**Prazicuantel.** La actividad antiparasitaria de prazicuantel se localiza en el anillo pirazinoisoquinolina y fue sintetizado originalmente con fines potencialmente relajantes. Tras la administración oral, prazicuantel se absorbe rápidamente, alcanza niveles máximos en 1-2 horas y tiene una semivida plasmática de alrededor de 1-3 horas. Su eliminación por la orina y las heces es >80% al cabo de 24 horas. El prazicuantel es metabolizado en el hígado por el citocromo P450 microsomal (especialmente 2B1 y 3A). La biodisponibilidad de prazicuantel aumenta con la administración concomitante de agentes que inhiben el citocromo P450. Prazicuantel ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la due-

la china del hígado, de la duela hepática del sudeste asiático, y de la esquistosomiasis. No ha sido aprobado por la FDA pero está siendo utilizado para el tratamiento de las duelas intestinales, la duela norteamericana del hígado, *Nanophyetus salmincola*, duela del pulmón, y diversas infestaciones por cestodos. En 30-60% de los enfermos pueden observarse acontecimientos adversos, aunque la mayoría son leves y desaparecen dentro de las primeras 24 horas. Entre los efectos adversos más comunes se incluyen cefalea, dolor abdominal, vértigo, y malestar general. Otros acontecimientos adversos graves pero infrecuentes son arritmias, bloqueo cardíaco, y convulsiones.

## Sección 15 — Enfermedades protozoarias

### Capítulo 277 ■ Meningoencefalitis amebiana primaria Martin E. Weisse y Stephen C. Aronoff

#### Capítulo 277 ■ Meningoencefalitis amebiana primaria

*Naegleria*, *Acanthamoeba* y *Balamuthia* son pequeñas amebas de vida libre que causan meningoencefalitis amebiana en humanos; con *Acanthamoeba*, pueden verse lesiones cutáneas, sinusitis, o queratitis. La meningoencefalitis amebiana tiene dos presentaciones clínicas diferentes. La más frecuente es una meningitis amebiana aguda, generalmente fatal, causada por *Naegleria* y que se da en niños y adultos jóvenes previamente sanos. La segunda forma, la meningoencefalitis amebiana granulomatosa, se debe a *Acanthamoeba* y a *Balamuthia* y es una infección más indolente que suele darse en individuos inmunodeprimidos.

**ETIOLOGÍA.** *Naegleria* es un ameboflagelado que puede existir como quiste, trofozoito y como formas flageladas transitorias. Los principales factores determinantes del estado en el que se encuentra la ameba son la temperatura y los nutrientes del entorno, así como las concentraciones de iones. La única forma invasora es la de trofozoito, aunque algunos quistes son potencialmente infecciosos, ya que pueden pasar a la forma vegetativa muy rápidamente si se dan unas condiciones medioambientales determinadas. Existen varias especies de *Naegleria*, de las cuales únicamente *N.fowleri* ha demostrado ser patógena en humanos.

Al contrario que *Naegleria*, *Acanthamoeba* presenta una forma quística y trofozoítica, de las que sólo el trofozoito es invasivo. Algunos casos de queratitis por *Acanthamoeba* se producen después de pequeños traumatismos corneales triviales resueltos con agua del grifo contaminada, así como en personas que utilizan lentes de contacto después de haber estado en contacto con agua contaminada, como al nadar o por utilización de lentes de contacto con inadecuada limpieza o almacenamiento, especialmente si se utiliza agua del grifo. Se han informado casos de encefalitis granulomatosa amebiana por *Acanthamoeba* en todo el mundo. La mayoría de los casos descritos se ha asociado a algún tipo de inmunodeficiencia, como infección por VIH, diabetes mellitus, alcoholismo, y radioterapia.

La ameba *Balamuthia mandrillaris* se ha visto implicada en 35 casos de encefalitis amebiana granulomatosa que previamente habían quedado sin diagnosticar de forma definitiva aunque se habían atribuido a *Acanthamoeba*. Aunque la presentación clínica es similar a la infección por *Acanthamoeba*, la mayoría de los pacientes no presenta ninguna inmunodepresión.

*Sappinia diploidea*, una especie de protozoo de vida libre que se encuentra en el suelo y en las heces de animales, produjo encefalitis granulomatosa en un granjero de 38 años previamente sano en Texas. Se

trató con azitromicina, pentamidina, itraconazol, y flucitosina, y se obtuvo su completa recuperación.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las amebas de vida libre tienen una distribución mundial. Se ha aislado *Naegleria* de diversas fuentes de agua dulce, incluidas lagunas y lagos, suministros de agua doméstica, fuentes termales y balnearios, vertidos de centrales térmicas, aguas profundas, y en ocasiones, de las vías nasales de niños sanos. *Acanthamoeba* se ha aislado de la tierra, de los vegetales y los champiñones, de aguas salobres y de agua de mar, así como de la mayoría de las fuentes de agua dulce que también lo son de *Naegleria*. También puede encontrarse en el agua del grifo, ya que la cloración no destruye a *Acanthamoeba*.

La meningoencefalitis por *Naegleria* se ha descrito en todos los continentes. La mayoría de los casos se contrae durante los meses de verano en individuos previamente sanos que habían estado nadando en agua dulce antes de presentar la enfermedad. En general sólo se producen 1-2 casos al año en Estados Unidos pero en los años 2001-2002 se informaron ocho casos. La mayoría de éstos se produjo en los estados del sur y del suroeste, con infecciones ocasionales en el Medio Oeste y en el este.

**ETIOLOGÍA.** Las amebas de vida libre entran en las cavidades nasales por medio de la inhalación o aspiración de agua o polvo contaminados con trofozoitos o quistes. *Naegleria* llega al sistema nervioso central a través del epitelio olfatorio y migra por el nervio olfatorio hasta los bulbos olfatorios, que están localizados en el espacio subaracnoideo bañado por el líquido cefalorraquídeo (LCR). Este espacio goza de una rica vascularización y es la vía de diseminación hacia otras áreas del sistema nervioso central. Además del evidente edema cerebral difuso y de la hiperemia de las meninges, los bulbos olfatorios presentan necrosis, hemorragias y están rodeados por un exudado purulento. Microscópicamente, la sustancia gris es la que se ve afectada de manera más intensa; llega a presentar una afectación grave en todos los casos. Se puede encontrar un exudado fibrinopurulento a lo largo de los hemisferios cerebrales, del tronco cerebral, del cerebelo y de las porciones superiores de la médula espinal. Se pueden observar acúmulos de trofozoitos en el tejido nervioso necrótico, generalmente en los espacios perivasculares de las arterias y arteriolas.

La vía de invasión y penetración en los casos de meningoencefalitis amebiana granulomatosa causada por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* podría ser a través del epitelio olfatorio o por vía hematógena, que probablemente se origina en un foco primario en la piel o en los pulmones. La anatomía patológica muestra una encefalitis granulomatosa, con células gigantes multinucleadas sobre todo en las estructuras de la fosa posterior, los ganglios basales, las bases de los hemisferios cerebrales y el cerebelo. En las lesiones del sistema nervioso central se pueden encontrar tanto trofozoitos como quistes, principalmente localizados en los espacios perivasculares e invadiendo las paredes de los vasos sanguíneos. Por lo general los bulbos olfatorios y la médula espinal están respetados.



El único caso de encefalitis por *Sappinia* se produjo tras una infección de los senos, y la exploración reveló una masa aislada de 2 cm en el lóbulo temporal con una discreta intensificación del anillo circundante.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La incubación de la infección por *Naegleria* puede durar apenas 2 días, o prolongarse unos 15 días. Los síntomas comienzan de forma aguda y son rápidamente progresivos. Hay un inicio brusco de cefalea intensa, fiebre, náuseas y vómitos; signos de meningitis y posteriormente encefalitis. En la mayoría de los casos se produce la muerte al cabo de una semana del inicio de los síntomas.

La meningoencefalitis amebiana granulomatosa puede ocurrir semanas o meses después de adquirir el organismo. Los signos y síntomas de presentación suelen ser lesiones ocupantes de espacio del sistema nervioso central, únicas o múltiples e incluyen hemiparesia, cambios en el comportamiento, convulsiones y disminución del nivel de conciencia. La alteración del nivel de conciencia suele ser un síntoma prominente. La cefalea y la fiebre se producen de forma esporádica, pero en la mayoría de los casos se observa rigidez de nuca. Pueden darse parálisis de pares craneales. También se ha descrito 1 caso de hidrocefalia aguda y fiebre por *Balamuthia*. Los estudios de neuroimagen del encéfalo suelen mostrar la existencia de múltiples lesiones hipointensas que semejan infartos o lesiones con una captación de contraste similar a los granulomas (fig. 277-1).

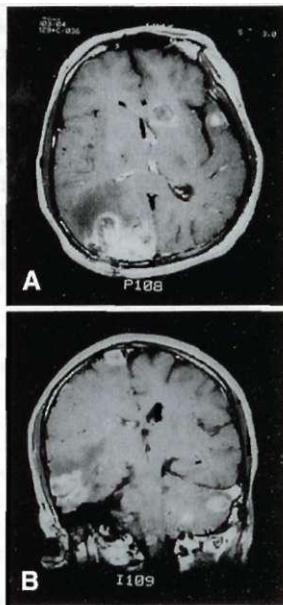


Figura 277-1. A y B, RM del encéfalo de un enfermo con encefalitis amebiana granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris*. Se observan múltiples lesiones con intensificación en el hemisferio cerebral derecho, cerebelo izquierdo, encéfalo medio, y tronco del encéfalo. C, Fotografía de microscopio de la lesión cerebral del mismo enfermo que muestra trofozoítos amebianos perivasculares. En la zona central superior de la imagen se observa un quiste amebiano redondeado con su característica doble pared (hematoxilina-eosina, aumento original x100). (De Deol I, Robledo L, Meza A, y cois.: Encephalitis due to a free-living amoeba (*Balamuthia mandrillaris*): Case report with literaturc review. *Surg Neurol* 2000;53:611-616.)

**DIAGNÓSTICO.** En la infección por *Naegleria*, el LCR puede confundirse con el de la encefalitis por herpes simple en sus etapas precoces, y posteriormente con la meningitis bacteriana aguda, con pleocitosis neutrofílica, aumento de proteínas e hipoglucorraquia. Las amebas, que pueden ser móviles, a veces se observan en una muestra del LCR sobre un porta pero suelen confundirse con linfocitos. Un examen microscópico en fresco del LCR junto con una alta sospecha clínica en un estadio temprano de la enfermedad supone la mejor oportunidad para iniciar un tratamiento precoz que lleve a la curación. *Naegleria* puede crecer en agar enriquecido con bacterias gramnegativas, de las que se alimentan.

En la meningoencefalitis granulomatosa los hallazgos en el LCR son similares a los de la meningitis aséptica. Los mejores métodos de diagnóstico son el aislamiento y la identificación de *Acanthamoeba* a partir del LCR y de muestras de tejido cerebral. *Acanthamoeba* puede cultivarse utilizando el mismo agar que se emplea para el cultivo de *Naegleria*, en cambio *Balamuthia* se debe cultivar en células de mamífero. Se han diagnosticado casos pediátricos de meningoencefalitis por *Balamuthia* mediante biopsias cerebrales antemortem así como en estudios post mortem. La tinción con inmunofluorescencia del tejido cerebral puede diferenciar *Acanthamoeba* de *Balamuthia*.

**TRATAMIENTO.** La infección por *Naegleria* casi siempre es mortal y el diagnóstico y tratamiento precoces son cruciales para conseguir un éxito terapéutico. Existen diversos informes sobre supervivientes tratados, la mayoría de los cuales se recuperó por completo. Las infecciones por *Naegleria* se han tratado de manera eficaz con regímenes de anfotericina B, rifampicina y fluconazol o ketoconazol; anfotericina B, rifampicina, y cloranfenicol; y anfotericina B sola. No se ha establecido la duración óptima del tratamiento.

El tratamiento óptimo para la meningoencefalitis amebiana granulomatosa tampoco ha sido establecido todavía. Las cepas de *Acanthamoeba* aisladas en casos mortales suelen ser sensibles in vitro a la pentamidina, al ketoconazol, a la flucitosina, y en menor medida, a la anfotericina B. Se ha tratado un paciente con éxito con sulfadiazina y fluconazol y otro con pentamidina intravenosa, clorhexidina tópica y pomada de ketoconazol al 2%, seguido de itraconazol oral. La queratitis por *Acanthamoeba* responde a cursos prolongados de propamida tópica-polimixina B sulfato o a polihexametilenguanida o gluconato de clorhexidina tópicos, y a antifúngicos azoles más esteroides tópicos. Se ha objetivado una eficacia limitada con el tratamiento de la infección por *Balamuthia* a base de terapia sistémica con azoles combinada con flucitosina. Más recientemente, la combinación de flucitosina, pentamidina, fluconazol, sulfadiazina, un macrólido, y fenotiazinas ha conseguido la supervivencia de 2 enfermos con meningoencefalitis por *Balamuthia*, aunque ambos quedaron con cierto deterioro neuromotor y cognitivo. Los corticoides parecen presentar un efecto perjudicial, ya que contribuyen a una progresión rápida de la enfermedad. Por este motivo deben evitarse.

Centers for Disease Control and Prevention: Primary amebic meningoencephalitis—Georgia, 2002. *MMWR* 2003;52:962-964.

Deetz TR, Sawyer MH, Billman G, et al: Successful treatment of *Balamuthia* amoebic encephalitis: Presentation of 2 cases. *Clin Infect Dis* 2003;37(10):1304-1312.

Gelman BB, Popov V, Chaljub G, et al: Neuropathological and ultrastructural features of amebic encephalitis caused by *Sappinia diploidea*. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62(10):990-998.

Radford CF, Minassian DC, Dart J: *Acanthamoeba* keratitis in England and Wales: Incidence, outcome, and risk factors. *Br J Ophthalmol* 2002;86(5):536-542.

Schuster FL, Visvesvara GS: Opportunistic amoebae: Challenges in prophylaxis and treatment. *Drug Resist Update* 2004;7(1):41-51.

Schuster FL, Visvesvara GS: Free-living amoebae as opportunistic and/or opportunistic pathogens of humans and animals. *Int J Parasitol* 2004;34(9):1001-1027.

Seijo Martínez M, Gonzalez-Medeiro G, Santiago P, et al: Granulomatous amebic encephalitis in a patient with AIDS: Isolation of *Acanthamoeba* sp. Group II from brain tissue and successful treatment with sulfadiazine and fluconazole. *J Clin Microbiol* 2000;38:3892-3895.



Vargas-Zepeda J, Gomez-Alcala AV, Vasquez-Morales JA, et al: Successful treatment of *Naegleria fowleri* meningoencephalitis by using intravenous amphotericin B, fluconazole and rifampicin. *Arch Med Res* 2005;36:83-86.

Yoder JS, Blackburn BG, Craun GF, et al: Surveillance for waterborne-disease—Disease outbreaks associated with recreational water—United States, 2001-2002. In: Surveillance Summaries, October 22, 2004. *MMWR* 2004;53(SS-8):1-20.

## Capítulo 278 ■ Amebiasis

### Chandy C. John y Robert A. Salata

*Entamoeba histolytica* infecta ¡cientos de millones de personas en todo el mundo; los focos endémicos son especialmente frecuentes en los trópicos, sobre todo en áreas de bajo nivel socioeconómico y sanitario. En la mayoría de los individuos, *E. histolytica* parásita la luz del tracto gastrointestinal y causa pocos o ningún síntoma o secuela. Las dos formas más frecuentes de enfermedad producidas por *E. histolytica* son la colitis amebiana con invasión de la mucosa intestinal por el parásito, y la formación de abscesos hepáticos anieblanos por diseminación del parásito al hígado.

**ETIOLOGÍA.** DOS especies de *Entamoeba* idénticas en su morfología pero distintas genéticamente, suelen infectar a humanos. *Entamoeba dispar*, la especie más prevalente, se asocia con un estado de portador asintomático. *E. histolytica*, la especie patógena, puede ser invasora y causar enfermedad sintomática. Muchos enfermos anteriormente descritos como portadores asintomáticos de *E. histolytica* basándose en los hallazgos de microscopía estaban probablemente infectados con *E. dispar*. Existen otras cinco especies no patógenas de *Entamoeba* que colonizan, con muy poca frecuencia, el tracto gastrointestinal humano: *E. coli*, *E. hartmanni*, *E. gingivalis*, *E. moshkovskii* y *E. polecki*.

La infección se produce al ingerir los quistes del parásito, que miden 10-18 mm de diámetro y que contienen 4 núcleos. Los quistes son resistentes a condiciones medioambientales como las bajas temperaturas y las concentraciones de cloro utilizadas habitualmente para la purificación de las aguas, pero pueden destruirse a 55 °C. Tras su ingestión, el quiste, que es resistente a los ácidos gástricos y enzimas digestivas, se exquista en el intestino delgado para formar 8 trofozoítos. Estos organismos, grandes y muy móviles, colonizan la luz del intestino grueso y pueden invadir la mucosa. Los trofozoítos no transmiten la infección, ya que degeneran rápidamente fuera del cuerpo y especialmente en el bajo pH del contenido gástrico normal si fueran ingeridos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La prevalencia de la infección por *E. histolytica* varía mucho dependiendo de las regiones geográficas y de la situación socioeconómica. La mayoría de los estudios de prevalencia no ha diferenciado *E. histolytica* de *E. dispar*, por lo que se desconoce la prevalencia exacta de la infección por *E. histolytica* en estos estudios. Se estima que la infección por *E. histolytica* afecta a 50 millones de casos de enfermedad sintomática y provoca 40.000-110.000 muertes anuales. La amebiasis es la tercera causa parasitaria de muerte en el mundo. Estudios prospectivos han demostrado que 4-10% de los individuos infectados con *E. histolytica* desarrolla colitis amebiana, y <1% de ellos desarrolla algún tipo de enfermedad diseminada, como abscesos hepáticos amebianos. Estas cifras varían según la zona geográfica: en Sudáfrica y Vietnam, los abscesos hepáticos representan un número desproporcionadamente grande de los casos de enfermedad invasora por *E. histolytica*. Los abscesos amebianos hepáticos son raros en niños y se observan con la misma frecuencia en niños y niñas mientras que en el adulto, los abscesos amebianos hepáticos se producen predominantemente en varones.

La amebiasis es altamente endémica en África, América Latina, India, y sudeste de Asia. En Estados Unidos, la amebiasis se observa con más

frecuencia en inmigrantes o viajeros procedentes de países en desarrollo. Los residentes de instituciones para discapacitados mentales y los varones que practican sexo con otros varones presentan también un mayor riesgo de amebiasis invasora, aunque la mayoría de infecciones por *Entamoeba* en este último grupo de pacientes está producida por *E. dispar*. Las vías más frecuentes de infección son los alimentos o el agua de bebida contaminados con quistes de *Entamoeba* y el contacto directo fecal-oral. Las aguas sin tratar y las heces humanas utilizadas como fertilizantes son importantes fuentes de infección. Los manipuladores de alimentos que porten quistes de amebas pueden desempeñar un papel en la diseminación de la infección. El contacto directo con heces infectadas también puede ser el responsable de la transmisión persona-persona.

**ETIOPATOGENIA.** Los trofozoítos, responsables de la invasión y destrucción tisular, se adhieren a las células epiteliales del colon mediante una lecitina específica de galactosa y de A'-acetyl-D-galactosamina (Gal/GalNac). Se cree que esta lecitina también es responsable de la resistencia a la lisis mediada por el complemento. Una vez adheridas a la mucosa colónica, las amebas liberan una proteinasa rica en cisteína que permite la penetración a través de la capa epitelial. Las células del huésped son destruidas por 2 mecanismos: citólisis y apoptosis. La citólisis se produce por la liberación de amebaporos (proteínas formadoras de poros), fosfolipasas, y hemolisinas por el trofozoíto. Los amebaporos también pueden ser parcialmente responsables de la inducción de apoptosis, o muerte programada de la célula, observada en ratones con enfermedad amebiana hepática y colitis. La amebiasis invasora precoz produce una significativa inflamación, debida en parte a la activación parasitaria del factor nuclear-KB (NF-KB). Una vez que los trofozoítos de *E. histolytica* invaden la mucosa intestinal, los organismos se multiplican y se diseminan lateralmente por debajo del epitelio intestinal para producir las características úlceras en forma de matraz. Las amebas pueden producir lesiones líticas similares si llegan al hígado. Las lesiones hepáticas se suelen llamar abscesos, aunque no contienen granulocitos. Las úlceras bien desarrolladas y los abscesos amebianos hepáticos muestran poca respuesta inflamatoria local.

La inmunidad a la infección se manifiesta por una respuesta IgA de la mucosa contra la lecitina Gal/GalNac. Los neutrófilos parecen ser importantes en la defensa inicial del huésped, pero el daño inducido por *E. histolytica* a la célula epitelial libera sustancias quimiotáxicas de los neutrófilos, aunque *E. histolytica* también es capaz de destruir a esos neutrófilos, que liberan entonces otros mediadores que dañan aún más a las células epiteliales. La disparidad entre la extensión de la destrucción tisular y la ausencia de respuesta inflamatoria local por parte del huésped en presencia de respuesta sistémica humoral (anticuerpos) y celular y las respuestas celulares pueden reflejar tanto una apoptosis inducida por el parásito como la capacidad del trofozoíto para matar no sólo a las células epiteliales, sino a los neutrófilos, monocitos y macrófagos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El rango de presentaciones clínicas va desde la excreción asintomática de quistes hasta la colitis amebiana, disentería amebiana, ameboma o enfermedad extraintestinal. En alrededor del 90% de las personas, la infección por *E. histolytica* es asintomática, pero potencialmente puede ser invasora y debe tratarse. La forma grave es más frecuente en los niños pequeños, las embarazadas, las personas que presentan malnutrición y aquellos que están recibiendo tratamiento con glucocorticoides. La enfermedad extraintestinal suele afectar únicamente al hígado, pero existen manifestaciones extraintestinales raras, como los abscesos cerebrales amebianos, la afectación pleuropulmonar y las lesiones ulcerosas en la piel y en el sistema genitourinario.

**Colitis amebiana.** La colitis amebiana puede producirse durante las dos semanas siguientes a la infección o manifestarse en forma diferida, varios meses después de ésta. El inicio suele ser gradual con dolores abdominales de tipo cólico y aumento del número de deposiciones (6-8/día). A menudo la diarrea se asocia con tenesmo. Las heces están teñidas de sangre y contienen una cantidad apreciable de moco con pocos leucocitos. De forma característica, los signos y síntomas constitucionales suelen estar ausentes; se documenta fiebre en sólo 1/3 de los pacientes. La colitis amebiana afecta a todos los grupos de edad, pero su incidencia es especialmente elevada en los niños de 1-5 años. La colitis amebiana grave en los lactantes y en los niños jóvenes suele ser rápidamente progresiva, con afectación extraintestinal y elevadas tasas de mor-

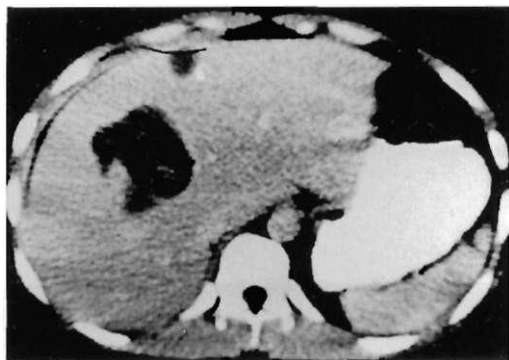


Figura 278-1. TC abdominal de un enfermo con un absceso amebiano hepático; los múltiples defectos irregulares presentes en el lóbulo derecho del hígado no pueden distinguirse de un absceso piógeno o de un carcinoma hepatocelular. (De Mandell GL, Bennert JK, Dolin R [eds.]: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6.<sup>a</sup> ed., vol. 2. Filadelfia, Elsevier, 2006, pág. 3105.)

talidad, en particular en los países tropicales. En ocasiones la disentería amebiana se asocia con un inicio súbito de fiebre, escalofríos y diarrea intensa que puede dar lugar a deshidratación y alteraciones electrolíticas.

**Absceso amebiano hepático.** El absceso amebiano hepático, una grave manifestación de infección diseminada, es poco frecuente en niños. Aunque se ha asociado el aumento difuso del tamaño del hígado con la amebiasis intestinal, el absceso hepático sólo se produce en <1% de los individuos infectados y puede presentarse en pacientes sin antecedentes claros de enfermedad intestinal. El absceso amebiano hepático puede aparecer meses o años después de la exposición, por lo que resulta fundamental obtener una cuidadosa historia de viajes previos. En los niños, la fiebre es el signo clave del absceso hepático amebiano y se asocia a menudo con dolor abdominal, distensión y aumento doloroso del tamaño del hígado. También pueden darse cambios en la base del pulmón derecho, como elevación del diafragma y atelectasia o derrame.

**PRUEBAS DE LABORATORIO.** Las pruebas complementarias son a menudo poco llamativas en la colitis amebiana no complicada, aunque puede observarse una leve anemia. En el absceso amebiano hepático las pruebas de laboratorio muestran una ligera leucocitosis, una anemia moderada, un aumento de la velocidad de sedimentación y elevaciones de las enzimas hepáticas (en especial la fosfatasa alcalina). El examen de las heces en busca de amebas resulta negativo en >50% de los pacientes con abscesos amebianos hepáticos documentados. La ecografía, la TC, o la RM pueden localizar y delinear el tamaño de la cavidad del absceso (fig. 278-1). El hallazgo más frecuente es un absceso único en el lóbulo hepático derecho, en la mitad de los casos, aunque estudios con ecografía y TC han revelado que los abscesos en el lóbulo izquierdo y los abscesos múltiples son más frecuentes de lo que anteriormente se pensaba.

**DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Idealmente, un diagnóstico de colitis amebiana se basa en síntomas compatibles junto con la detección de antígenos de *E. histolytica* en las heces por medio de un test de enzoinmunoanálisis comercialmente disponible. Estas pruebas han demostrado mejor sensibilidad (>90%) y especificidad para la detección de infección por *E. histolytica* que el examen microscópico tradicional de muestras de heces. El examen microscópico de 3 muestras recientes de heces en laboratorios con experiencia tiene una sensibilidad del 90% en la detección de *Entamoeba*, pero la microscopía no puede diferenciar entre *E. histolytica* y *E. dispar* a menos que se observen eritrocitos fagocitados, que son específicos de *E. histolytica*. Por esta razón, la microscopía no es aceptable para el diagnóstico de la infección por *E. histolytica* en estudios epidemiológicos. En un enfermo con características clínicas de colitis amebiana, la demostración microscópica de trofozoítos de *Entamoeba* con eritrocitos fagocitados es quizá suficiente para establecer el diagnóstico. Sin embargo, particularmente en áreas de elevada endemicidad, los trofozoítos sin eritrocitos fagocitados pueden reflejar una coinfección por *E. dispar* en un enfermo con otra causa de

colitis, como una shigellosis. La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa en heces es altamente sensible y específica para el diagnóstico de infección por *E. histolytica*, pero es todavía un instrumento para investigación. Cuando se sospecha amebiasis, es conveniente conservar una muestra adicional de heces en alcohol polivinilo para exámenes posteriores. Cuando los resultados de las muestras de heces son negativos y el índice de sospecha de amebiasis sigue siendo elevado, debe realizarse también una endoscopia y biopsias de las áreas sospechosas. Los enfermos con colitis amebiana invasora presentan resultados positivos en las pruebas de sangre oculta en heces.

Se dispone de varias pruebas serológicas con anticuerpos antiamebianos. Los resultados serológicos son positivos en el 70-80% de los pacientes con enfermedad invasora (colitis o absceso hepático) ya en el momento de la presentación, y en >90% de los enfermos tras 7 días de síntomas. La prueba serológica más sensible, la hemaglutinación indirecta, proporciona un resultado positivo años después de producirse una infección invasora. Por tanto, muchos adultos y niños no infectados en áreas altamente endémicas muestran anticuerpos frente a *E. histolytica*. La detección de antígenos de *E. histolytica* en el suero es quizá la prueba ideal porque es sensible y específica, puede distinguir *E. dispar* de *E. histolytica*, y puede distinguir una infección actual de otra ya pasada. Sin embargo, no se dispone aún de pruebas rutinarias para detección de antígeno en suero.

El diagnóstico diferencial de la colitis amebiana incluye las colitis bacterianas (*Shigella*, *Salmonella*, *Escherichia coli* enteropatógeno, *Campylobacter*, *Yersinia*, *Clostridium difficile*) y víricas (citomegalovirus), además de causas no infecciosas como la enfermedad inflamatoria intestinal. El absceso piógeno del hígado secundario a infección bacteriana, el hepatoma, y el quiste hidatídico deben también tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial del absceso amebiano hepático. Sin embargo, los quistes hidatídicos rara vez se manifiestan con síntomas sistémicos tales como la fiebre.

**COMPLICACIONES.** Entre las complicaciones de la colitis amebiana se incluyen colitis necrotizantes, amebomas, megacolon tóxico, extensión extraintestinal, o perforación local y peritonitis. En raras ocasiones se desarrolla una forma crónica de colitis amebiana, que puede remedar una enfermedad inflamatoria intestinal con episodios de dolor abdominal y diarrea sanguinolenta, con recidivas frecuentes a lo largo de varios años. Un ameboma es un foco nodular de inflamación proliferativa que evoluciona a veces a una amebiasis crónica, habitualmente en la pared del colon. Antes de iniciar un tratamiento con corticosteroides para una enfermedad inflamatoria intestinal debe excluirse la presencia de amebiasis crónica, ya que el tratamiento con corticosteroides administrado inadvertidamente durante una colitis amebiana se ha asociado con altas tasas de mortalidad.

Cuando se retrasa el diagnóstico y el tratamiento, el absceso amebiano hepático puede en ocasiones romperse al peritoneo, a la cavidad pleural, a la piel, o, rara vez, al pericardio. Se han publicado casos de abscesos amebianos en órganos extrahepáticos, incluyendo el pulmón y el cerebro.

**TRATAMIENTO.** La amebiasis invasora se trata con un nitroimidazol, como metronidazol o tinidazol, seguido por un amebicida luminal (tabla 278-1). El tinidazol está disponible en Estados Unidos y puede convertirse en el agente de elección para la amebiasis, ya que tiene una eficacia similar al metronidazol con una dosificación más corta y más simple y efectos adversos menos frecuentes, entre los que se encuentran náuseas, malestar abdominal, y sabor metálico de la boca que desaparecen al finalizar el tratamiento. La terapia con un nitroimidazol debe ir seguida por un tratamiento con algún agente fundamentalmente activo en la luz intestinal, como paromomicina, que es de elección, o yodoquinol. En niños >2 años de edad, también puede utilizarse furoato de diloxanida, pero ya no está disponible en Estados Unidos. Paromomicina no debe administrarse a la vez que metronidazol o tinidazol porque la diarrea es un efecto secundario frecuente de la paromomicina, y puede hacer difícil discernir si el enfermo ha respondido al tratamiento inicial. La infección intestinal asintomática por *E. histolytica* debe tratarse con paromomicina, que es de elección, o yodoquinol o furoato de diloxanida. Para casos fulminantes de colitis amebiana, algunos expertos sugieren añadir dehidroemetina (1 mg/kg/día por vía subcutánea o i.m., nunca i.v.), que

**TABLA 278-1.** Tratamiento farmacológico para la amebiasis

| MEDICACIÓN                                  | DOSIFICACIÓN EN ADULTOS (ORAL)  | DOSIFICACIÓN PEDIÁTRICA (ORAL)*   |
|---|---|---|
| <b>ENFERMEDAD INVASORA</b>                  |   |   |
| Metronidazol o                              | Colitis o absceso hepático: 750 mg tres veces al día durante 7-10 días                              | Colitis o absceso hepático: 35-50 mg/kg/día divididos en 3 dosis durante 7-10 días                                    |
| Tinidazol                                   | Colitis: 2 g una vez al día durante 3 días<br>Absceso hepático: 2 g una vez al día durante 3-5 días | Colitis: 50 mg/kg/día una vez al día durante 3 días<br>Absceso hepático: 50 mg/kg/día una vez al día durante 3-5 días |
| <b>Seguidos por:</b>                        |   |   |
| Paromomicina (de elección) o                | 25-35 mg/kg/día divididos en 3 dosis durante 7 días   | 25-35 mg/kg/día divididos en 3 dosis durante 7 días   |
| Furoato de diloxanida <sup>o</sup> o        | 500 mg tres veces al día durante 10 días  | 20 mg/kg/día en 3 dosis divididas durante 7 días  |
| Yodoquinol                                  | 650 mg tres veces al día durante 20 días  | 30-40 mg/kg/día en 3 dosis divididas durante 20 días  |
| <b>COLONIZACIÓN INTestinal ASINTOMÁTICA</b> |   |   |
| Paromomicina (de elección) o                | Igual que en la enfermedad invasora   | Igual que en la enfermedad invasora   |
| Furoato de diloxanida <sup>o</sup> o        |   |   |
| Yodoquinol                                  |   |   |

\*Todas las dosis pediátricas se administrarán hasta un máximo equivalente a la dosis adulta.

<sup>o</sup>No disponible en EE.UU.

sólo está disponible a través de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Si se administra dehidroemetina se debe hospitalizar al enfermo para vigilancia, y se debe interrumpir el fármaco si se produce taquicardia, depresión de la onda T, arritmias, o proteinuria.

También puede estar indicado el tratamiento con antibióticos de amplio espectro en la colitis fulminante, con el fin de tratar el paso de bacterias intestinales al peritoneo. La perforación intestinal y el megacolon tóxico son indicaciones de cirugía. En el absceso amebiano hepático, puede ser necesaria la aspiración guiada por imagen de lesiones grandes o de abscesos del lóbulo izquierdo si la rotura del absceso es inminente o si el paciente muestra una mala respuesta clínica a los 4-6 días de administración de los fármacos amebicidas. La cloroquina, que se concentra en el hígado, puede ser también un fármaco útil como coadyuvante a los nitroimidazoles para el tratamiento del absceso amebiano hepático. Una vez terminado el tratamiento antiamebiano, se debe repetir el examen de heces cada dos semanas para confirmar la curación hasta que el resultado sea negativo.

**PRONOSTICO.** La mayoría de las infecciones evoluciona hacia un estado de portador asintomático o hacia la erradicación. El desenlace es fatal en un 5% de los pacientes con infección extraintestinal.

**PREVENCIÓN.** Se puede controlar la amebiasis mediante medidas sanitarias y evitando el contacto fecal-oral. En algunas comunidades, el examen regular de los manipuladores de alimentos y la investigación en profundidad de los episodios de diarrea ayudan a identificar el origen de la infección. En el momento actual no se dispone de quimiopprofilaxis ni de vacuna contra la amebiasis.

Blessmann J, Tannich K: Treatment of asymptomatic intestinal *Entamoeba histolytica* infection. *N Engl J Med* 2002;347(17):1384.

Haque R, Duggal P, Ali IM, et al: Innate and acquired resistance to amebiasis in Bangladeshi children. *J Infect Dis* 2002;186(4):547-552.

Haque R, Huston CD, Hughes M, et al: Amebiasis. *N Engl J Med* 2003;348:1565-1573.

Huston CD, Boettner DR, Miller-Sims V, et al: Apoptotic killing and phagocytosis of host cells by the parasite *Entamoeba histolytica*. *Infect Immun* 2003;71(2):964-972.

Petri WA Jr, Haque R, Mann BJ: The bittersweet interface of parasite and host: Lectin-carbohydrate interactions during human invasion by the parasite *Entamoeba histolytica*. *Ann Rev Microbiol* 2002;56:39-64,

Stanley SL Jr: Amebiasis. *Lancet* 2003;361(9362):1025-1034.

Stauffer W, Ravdin JI: *Entamoeba histolytica*: An update. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16(5):479-485.

Tanyuksel M, Petri WA Jr: Laboratory diagnosis of amebiasis. *Clin Microbiol Rev* 2003;16(4):713-729.

## Capítulo 279 ■ Giardiasis y balantidiasis

### Chandy C. John

#### 279.1 • GIARDIA LAMBLIA

*Giardia lamblia* es un protozoo flagelado que infecta el duodeno y el intestino delgado. La infección da lugar a manifestaciones clínicas, que van desde la colonización asintomática hasta la diarrea aguda o crónica y la malabsorción. Su prevalencia es mayor en los niños que en los adultos. *Giardia* es endémica en las zonas del mundo con malas condiciones sanitarias y también es una importante causa de morbilidad en los países desarrollados, en los que se asocia con guarderías, residencias para personas con retraso mental y brotes alimentarios o relacionados con el agua. Es un patógeno particularmente significativo en los individuos malnutridos, en ciertas inmunodeficiencias y en la fibrosis quística.

**ETIOLOGÍA.** El ciclo vital de *G. lamblia* (también denominada *Giardia intestinalis* o *Giardia duodenalis*) se compone de 2 estadios: trofozoítos y quistes. *Giardia* infecta a los humanos tras la ingesta de sólo 10-100 quistes. Los quistes ingeridos, que miden 8-10 mm de diámetro, producen cada uno 2 trofozoítos en el duodeno. Una vez abiertos los quistes, los trofozoítos colonizan la luz del duodeno y del yeyuno proximal, donde se unen al borde en cepillo del epitelio intestinal y se multiplican por fisión binaria. El cuerpo del trofozoíto tiene forma de lágrima y mide 10-20 mm de longitud y 5-15 mm de ancho. Los trofozoítos de *Giardia* contienen 2 núcleos ovales en su parte anterior, un gran disco ventral, una convexidad dorsal y 4 pares de flagelos. A medida que los trofozoítos pasan por el tracto intestinal se enquistan para formar quistes ovales que contienen 4 núcleos. Los quistes salen con las heces de los individuos afectados y pueden seguir siendo viables en el agua hasta dos meses después. Su viabilidad no suele afectarse por el empleo de cloro a las concentraciones que se utiliza para potabilizar las aguas.

Las cepas de *Giardia* que infectan a los humanos son biológicamente diversas, como muestran las diferencias en los antígenos, en los patrones de restricción de endonucleasa, en el ADN, en las isoenzimas y en la electroforesis en gel en campo pulsado. Algunos estudios sugieren que los diferentes genotipos de *Giardia* podrían producir manifestaciones clínicas específicas, pero estos hallazgos parecen variar según la región geográfica en la que se realiza el estudio.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La giardiasis es una enfermedad mundial y la *Giardia* es el parásito intestinal más frecuentemente identificado en los laboratorios de salud pública de Estados Unidos, donde se estima que se producen hasta 2,5 millones de casos anualmente. La infección por *Giardia* suele ser esporádica, pero también es un agente etiológico que a menudo se identifica en los brotes asociados con el agua potable. La prevalencia específica para la edad es más alta durante la infancia y comienza a descender tras la adolescencia. La tasa de portadores asintomáticos de *G. lamblia* en Estados Unidos llega al 20-30% en los niños menores de 36 meses de edad que acuden a guarderías. El estado de portador asintomático puede persistir durante varios meses.

La transmisión de *Giardia* es frecuente en ciertos grupos de alto riesgo que incluyen a los niños y a los trabajadores de las guarderías, a los consumidores de aguas contaminadas, a los viajeros a ciertas áreas del mun-

do, a los varones que practican sexo con otros varones y a las personas expuestas a determinados animales. El mayor reservorio y vehículo de diseminación de *Giardia* parece ser el agua contaminada con quistes de *Giardia*, pero también existe la transmisión alimentaria. El pico estacional de los casos específicos para la edad coincide con la temporada estival de recreo acuático y podría ser el resultado del amplio uso comunal que hacen los niños pequeños de las piscinas, de la baja dosis infectiva y del largo período de viabilidad de los quistes. Además, los quistes de *Giardia* son relativamente resistentes a la cloración y a la radiación con luz ultravioleta. La ebullición es eficaz en la inactivación de los quistes.

También existe la transmisión persona-persona, en particular en áreas con malas condiciones higiénicas, con contagio fecal-oral frecuente y hacinamiento. La susceptibilidad individual, la falla de entrenamiento en la utilización del baño, el hacinamiento y la contaminación fecal del medio predisponen a la transmisión de enteropatógenos, incluido *Giardia*, en las guarderías. Estos centros desempeñan un papel importante en la transmisión de la giardiasis en el ámbito urbano; las tasas de brotes familiares secundarios llegan a un 17-30%. Los niños de las guarderías pueden excretar quistes durante meses. Las personas que beben agua de ríos o de fuentes no tratadas durante las acampadas, particularmente en la zona occidental de Estados Unidos, y los residentes de instituciones para discapacitados mentales presentan también un mayor riesgo de adquirir la infección.

Las inmunodeficiencias humorales, como la inniunodeficiencia variable común y la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, predisponen a la infección crónica sintomática por *Giardia* en humanos, lo que sugiere la importancia de la inmunidad humoral en el control de la giardiasis. El déficit selectivo de inmunoglobulina A (IgA) también predispone a la infección por *Giardia*. Aunque muchos individuos con SIDA presentan infecciones por *Giardia* relativamente leves, algunos informes sugieren que podrían producirse infecciones graves, a menudo refractarias al tratamiento, en un subconjunto de individuos con SIDA. Los pacientes con fibrosis quística tienen una incidencia más alta de giardiasis, probablemente debido a factores locales como la mayor cantidad de moco, que puede proteger a *Giardia* de los factores del huésped en el duodeno. La leche materna contiene glucoconjugados y anticuerpos IgA secretorios que pueden proporcionar protección a los lactantes.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El período de incubación de *Giardia* es de 1-2 semanas, pero puede ser más largo. Se produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que depende de la interacción entre *G. lamblia* y el huésped. Los niños expuestos a *G. lamblia* pueden presentar una excreción asintomática del parásito, diarrea aguda infecciosa o diarrea crónica con signos y síntomas gastrointestinales persistentes, incluido el retraso en el crecimiento y dolor abdominal o retortijones. La mayoría de las infecciones tanto en niños como en adultos son asintomáticas. Generalmente no hay diseminación extraintestinal, pero en ocasiones los trofozoítos migran a la bilis o a los conductos pancreáticos.

Las infecciones sintomáticas son más frecuentes en los niños que en los adultos. La mayoría de los pacientes sintomáticos presenta un período limitado de diarrea aguda con o sin febrícula, náuseas y anorexia; en una pequeña proporción de ellos, el curso es intermitente o lento y se caracteriza por diarrea, dolor y distensión abdominal, hinchazón, malestar, flatulencia, náuseas, anorexia y pérdida de peso (tabla 279-1). Inicialmente, las heces son profusas y acuosas y luego se vuelven grasientas, malolientes y flotantes. Las heces no contienen moco, sangre ni leucocitos fecales. Se pueden dar distintos grados de malabsorción. Las deposiciones anómalas pueden alternarse con períodos de estreñimiento y ritmo intestinal normal. La malabsorción de azúcares, grasas y vitaminas liposolubles está demostrada y puede ser la causa de la notable pérdida de peso. La giardiasis se ha relacionado con retraso del crecimiento, y las infecciones repetidas por *Giardia* con una disminución de la función cognitiva en niños de áreas endémicas.

**DIAGNÓSTICO.** Se debe sospechar una giardiasis en los niños pequeños que acuden a guarderías y en cualquier persona en contacto con un caso conocido o con antecedentes de viaje reciente a un área endémica que presente diarrea persistente, diarrea intermitente o estreñimiento, malabsorción, dolores abdominales e hinchazón, retraso en el crecimiento o pérdida de peso.

**TABLA 279-1.** Síntomas y signos clínicos de giardiasis

| SÍNTOMA                               | FRECUENCIA (%) |
|---------------------------------------|----------------|
| Diarrea                               | 64-100         |
| Malestar general, debilidad           | 72-97          |
| Distensión abdominal                  | 42-97          |
| Flatulencia                           | 35-97          |
| Retortijones abdominales              | 44-81          |
| Náuseas                               | 14-79          |
| Heces esteatorreicas, muy malolientes | 15-79          |
| Anorexia                              | 41-73          |
| Pérdida de peso                       | 53-73          |
| Vómitos                               | 14-35          |
| Fiebre                                | 0-28           |
| Estreñimiento                         | 0-27           |

Tradicionalmente, el diagnóstico de giardiasis se ha venido realizando con la identificación de trofozoítos o quistes de *Giardia* en las heces, pero se requieren 3 muestras fecales para lograr una sensibilidad >90%. El enzimo-inmunoanálisis (EIA) de las heces o las pruebas de detección de anticuerpos frente a antígenos de *Giardia* por inmunofluorescencia directa tienen una menor dependencia del personal que los lleva a cabo y son más sensibles para la detección de *Giardia* que la microscopía, y son ahora las pruebas de elección para el diagnóstico de la giardiasis en la mayoría de las situaciones. Algunos estudios han informado que una única muestra de heces es suficientemente sensible para la detección de *Giardia* por EIA, mientras que otros sugieren que la sensibilidad es mayor al realizar el test con 2 muestras. En aquellos enfermos en los que el diagnóstico diferencial incluya otras parasitosis intestinales, la microscopía de las heces permite una evaluación de estas infecciones además de la producida por *Giardia*.

En los pacientes en los que se sospeche el diagnóstico pero el resultado de las pruebas realizadas en muestras de heces sea negativo se debe realizar un aspirado o biopsia del duodeno o del yeyuno proximal. En una muestra fresca, los trofozoítos generalmente se ven mediante visión directa al microscopio. Una forma alternativa de obtención de fluido duodenal es el Entero-Test, ya comercializado (CEDECO Corp, Mountain View, California), aunque este método es menos sensible que la aspiración convencional o la biopsia. La biopsia puede servir para hacer cortes tisulares con el fin de identificar *Giardia* y otros enteropatógenos, así como para ver los cambios histológicos. Se debe considerar la realización de una biopsia del intestino delgado en los pacientes que presenten síntomas clínicos característicos, resultados negativos en el examen de heces y de líquido duodenal y 1 de los siguientes: hallazgos anómalos en la radiografía abdominal, como edema y segmentación del intestino delgado; resultado anómalo de la prueba de tolerancia a lactosa; ausencia de nivel de IgA secretora; hipogammaglobulinemia, o aclorhidria.

Los laboratorios pueden reducir los costes de reactivos y de personal agrupando las muestras para detección de *Giardia* antes de evaluarlas por microscopía o por EIA. Para monitorización medioambiental se ha utilizado la reacción en cadena de la polimerasa y sistemas específicos de detección basados en sondas genéticas, pero por ahora siguen siendo herramientas destinadas a la investigación.

Los estudios radiográficos con contraste del intestino delgado muestran hallazgos inespecíficos, como el engrasamiento irregular de los pliegues mucosos. El hemograma suele ser normal. La giardiasis no es invasora y no provoca eosinofilia.

**TRATAMIENTO.** Los niños con diarrea aguda en los que se identifica *Giardia* deben recibir tratamiento. Por otra parte, los que manifiesten un retraso en el crecimiento o malabsorción o síntomas digestivos como diarrea crónica también deben ser tratados.

Los excretadores asintomáticos generalmente no reciben tratamiento, excepto en determinadas circunstancias, como el control de un brote, para la prevención de la transmisión familiar de los niños pequeños que empiezan a andar a las embarazadas y a pacientes con fibrosis quística o hipogammaglobulinemia, y en las situaciones que requieren tratamiento antibiótico oral, en las que *Giardia* podría inducir una malabsorción del fármaco.



**TABLA 279-2.** Tratamiento farmacológico para la giardiasis

| MEDICACIÓN                     | DOSIS EN ADULTOS (ORAL)                   | DOSIS PEDIÁTRICA (ORAL)*  |
|--------------------------------|---|---|
| <b>TRATAMIENTO RECOMENDADO</b> |   |   |
| Tinidazol                      | 2 g una vez al día                        | >3 años: 50 mg/kg/día una vez al día  |
| Nitazoxanida                   | 500 mg dos veces al día x 3 días          | 12-48 meses: 100 mg (5 ml) dos veces al día x 3 días<br>4-12 años: 200 mg (10 ml) dos veces al día x 3 días<br>>12 años: 500 mg dos veces al día x 3 días |
| Metronidazol                   | 250 mg tres veces al día x 5-7 días       | 15 mg/kg/día divididos en 3 dosis x 5-7 días  |
| <b>ALTERNATIVAS</b>            |   |   |
| Albendazol                     | 400 mg una vez al día x 5 días            | >6 años: 400 mg una vez al día x 5 días   |
| Furazolidona                   | 100 mg cuatro veces al día x 10 días      | 6 mg/kg/día divididos en 4 dosis x 10 días  |
| Paromomicina                   | 6 mg/kg/día divididos en 3 dosis x 5 días | No recomendado  |
| Quinacrina <sup>1</sup>        | 100 mg tres veces al día x 7 días         | 6 mg/kg/día divididos en 3 dosis x 5 días   |

\*Todas las dosis pediátricas se administrarán hasta un máximo equivalente a la dosis adulta. Puede ser preparado por Medical Center Pharmacy en New Haven, CT (203-785-6818) o por Pañama Compounding Pharmacy en Van Nuys, CA (800-247-9767).

La Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) ha aprobado el tinidazol y la nitazoxanida para el tratamiento de *Giardia* en Estados Unidos. Ambos medicamentos han sido utilizados para tratar *Giardia* en miles de enfermos en otros países y presentan una eficacia y seguridad excelentes frente a *Giardia* (tabla 279-2). Tinidazol tiene la ventaja de ser un tratamiento en dosis única y una eficacia muy elevada (>90%), mientras que nitazoxanida tiene la ventaja de su presentación en forma de suspensión, alta eficacia (80-90%), y muy pocos efectos secundarios. Durante muchos años, el metronidazol ha sido el tratamiento de elección para la infección por *Giardia* en Estados Unidos, aunque nunca fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la giardiasis. Cuando se administra un curso completo de tratamiento, el metronidazol es altamente eficaz, (tasa de curación de 80-90%), y su forma genérica es apreciablemente menos cara que tinidazol o nitazoxanida. Sin embargo, durante el tratamiento con metronidazol se observan efectos adversos con relativa frecuencia, y requiere además una dosificación 3 veces al día durante 5-7 días. Las formas farmacéuticas en suspensión de tinidazol y metronidazol deben ser preparadas por una farmacia ya que ninguno de los dos fármacos se vende en forma de suspensión.

Las alternativas de segunda línea para el tratamiento de los enfermos con giardiasis incluyen furazolidona, albendazol, paromomicina, y quinacrina (v. tabla 279-2). Furazolidona, albendazol, y paromomicina son menos eficaces que tinidazol, nitazoxanida, y metronidazol. Furazolidona ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de la giardiasis y se ha prescrito a menudo para niños porque está disponible en forma líquida. Albendazol presenta pocos efectos adversos y es también eficaz frente a muchos helmintos, lo que hace que sea útil cuando se sospechen o identifiquen múltiples parásitos intestinales. La paromomicina, un aminoglucósido no absorbió, es menos eficaz que los demás pero está recomendado en el caso de giardiasis en embarazadas debido al potencial efecto teratogénico de los demás fármacos. Quinacrina es eficaz y barata pero no está comercializada por ningún fabricante de EEUU. Los casos refractarios de giardiasis se han tratado con éxito con nitazoxanida, con cursos prolongados de tinidazol, o con una combinación de metronidazol y quinacrina.

**PRONÓSTICO.** En algunos pacientes, a pesar de un tratamiento correcto los síntomas recidivan sin que se pueda documentar una reinfección y sin presentar un estado de inmunodeficiencia como una anomalía en las inmunoglobulinas. Varios estudios han demostrado que existe variabilidad en cuanto a la sensibilidad antibiótica entre cepas de *Giardia*, y en algunos casos se han encontrado cepas resistentes. El tratamiento combinado puede resultar útil en aquellos pacientes en los que la infección persiste tras un tratamiento con un único fármaco, asumiendo que no

se ha producido una reinfección y que la medicación se tomó de manera adecuada.

**PREVENCIÓN.** Las personas infectadas o en riesgo deben lavarse las manos tras cada contacto con heces. Esto cobra especial importancia en los cuidadores de niños que usan pañales en las guarderías, donde la diarrea es frecuente y la tasa de portadores de *Giardia* elevada.

Los métodos de purificación de las aguas públicas incluyen la cloración, la sedimentación y la filtración. La inactivación de los quistes mediante cloro requiere la coordinación de múltiples variables, como la concentración de cloro, el pH del agua, la turbiedad, la temperatura y el tiempo de contacto. Estas variables no se pueden controlar correctamente en todos los municipios y es difícil hacerlo en las piscinas. Las personas con diarrea, especialmente los niños que utilicen pañales, no deben usar las piscinas. También se debe evitar tragar agua de las piscinas o beber agua no tratada de pozos, lagos, fuentes, lagunas, riachuelos y ríos.

Los viajeros a áreas endémicas no deben ingerir alimentos crudos que puedan haber crecido, ser lavados o preparados con agua potencialmente contaminada. El agua que se va a beber se puede purificar mediante un filtro con un tamaño de poro de 1 mm, o uno avalado en EE.UU. por la National Sanitation Foundation para la retirada de los quistes, o bien hirviendo el agua durante al menos 1 minuto. El tratamiento del agua con cloro o yodo es menos eficaz pero puede emplearse como método alternativo cuando no se puede filtrar ni hervir.

## 279.2 • BALANTIDIASIS

*Balantidium coli* es un protozoo ciliado; se trata del protozoo más grande que parásita al ser humano. Se pueden identificar en las heces tanto trofozoítos como quistes. La enfermedad por este parásito es poco frecuente en Estados Unidos y generalmente se describe en lugares en los que hay una asociación estrecha entre humanos y cerdos, que son los huéspedes naturales de *B. coli*. Como infecta el intestino grueso, los síntomas son los de patología del intestino grueso, similares a los que se describen en la amebiasis y trichuriasis, e incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal en hipogastrio, tenesmo y diarrea sanguinolenta. Los síntomas asociados con infección crónica son retortijones abdominales, diarrea acuosa con moco, ocasionalmente diarrea sanguinolenta y úlceras colónicas similares a las de *Entamoeba histolytica*. La diseminación extraintestinal de *B. coli* es muy infrecuente y habitualmente se produce sólo en enfermos inmunodeficientes. La mayoría de las infecciones son asintomáticas.

El diagnóstico, empleando preparaciones directas con salino, se establece con la identificación de los trofozoítos (50-100 mm de largo) o de los quistes esféricos u ovales (50-70 mm de diámetro) en muestras de heces. Los trofozoítos suelen ser más numerosos que los quistes. El tratamiento recomendado es el metronidazol (45 mg/kg/día dividido en tres tomas vía oral; máximo: 750 mg/dosis) durante 5 días, o tetraciclina (40 mg/kg/día dividido en cuatro tomas vía oral; máximo: 500 mg/dosis) durante 10 días en los mayores de 8 años; una alternativa es el yodoquinol (40 mg/kg/día dividido en tres tomas vía oral; máximo: 650 mg/dosis) durante 20 días. La medida de control más importante es la prevención de la contaminación del medio a partir de las heces de cerdo.

- Ali SA, Hill DR: *Giardia intestinalis*. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16(5):453-460.
- Berkman DS, Lescano AG, Gilman RH, et al: Effects of stunting, diarrhoeal disease, and parasitic infection during infancy on cognition in late childhood: A follow-up study. *Lancet* 2002;359(9306):564-571.
- Gardner TB, Hill DR: Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rep* 2001;14(1):114-128.
- Hanson KL, Cartwright CP: Use of an enzyme immunoassay does not eliminate the need to analyze multiple stool specimens for sensitive detection of *Giardia lamblia*. *J Clin Microbiol* 2001;39(2):474-477.
- Homan WL, Mank TG: Human giardiasis: Genotype linked differences in clinical symptomatology. *Int J Parasitol* 2001;31(8):822-826.

- Johnston SP, Ballard JVIM, Beach IVIJ, et al: Evaluation of three commercial assays for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* organisms in fecal specimens. *J Clin Microbiol* 2003;41(2):623-626.
- IVfank TG, Zaat JO, Decider AM, et al: Sensitivity of microscopy versus enzyme immunoassay in the laboratory diagnosis of giardiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16(8):615-619.
- Nash TE: Treatment of *Giardia lamblia* infections. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2): 193-195.
- Ortiz JJ, Ayoub A, Gargala G, et al: Randomized clinical study of nitazoxanide compared to metronidazole in the treatment of symptomatic giardiasis in children from Northern Peru. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15(9): 1409-1415.
- Pengsaa K, Linikittikul K, Pojjaroen-anant C, et al: Single-dose therapy for giardiasis in school-age children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2002;33:71 1-717.

## Capítulo 280 ■ *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora* y *Microsporidia*

Patricia M. Flynn

### Capítulo 280 *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora* y *Microsporidia*

Los protozoos intestinales formadores de esporas -*Cryptosporidium*, *Isospora* y *Cyclospora*- son importantes patógenos intestinales tanto en huéspedes inmunodeficientes como inmunocompetentes. *Cryptosporidium*, *Isospora* y *Cyclospora* son parásitos coccidios que infectan predominantemente las células epiteliales que tapizan el tubo digestivo. Los microsporidios, considerados anteriormente protozoos formadores de esporas, se han reclasificado recientemente como hongos. Los microsporidios son ubicuos parásitos intracelulares obligados que infectan muchos otros sistemas del organismo además del tracto gastrointestinal y producen un espectro mucho más amplio de patología.

**CRYPTOSPORIDIUM.** *Cryptosporidium* se identifica como una importante causa de diarrea producida por protozoos en niños de todo el mundo y es una causa frecuente de brotes diarreicos en guarderías; es además un significativo patógeno en enfermos inmunodeficientes.

**Etiología.** *Cryptosporidium hominis* y *Cryptosporidium parvum* producen cryptosporidiosis en humanos. La enfermedad se adquiere por ingestión de ooquistes infecciosos que liberan 4 esporozoítos y que invaden los enterocitos, fundamentalmente en el intestino delgado. La infección progresa en 2 fases: la fase asexual, que permite la autoinfección en la superficie luminal del epitelio, y la fase sexual, que tiene como consecuencia la producción de ooquistes que se excretan con las heces. Los quistes excretados son inmediatamente infecciosos para otros huéspedes o pueden reinfectar al mismo huésped. Para producir la infección sólo es necesario ingerir unos pocos quistes, incluso en huéspedes inmunocompetentes.

**Epidemiología.** La cryptosporidiosis es una enfermedad diarreaica presente en todo el mundo y es más frecuente en países en desarrollo y en niños <2 años de edad. Se ha implicado como agente etiológico de diarrea persistente en zonas poco desarrolladas y como una causa significativa de morbilidad y mortalidad por desnutrición, incluso con efectos permanentes sobre el crecimiento.

La transmisión de *Cryptosporidium* al hombre puede producirse por estrecho contacto con animales infectados, por transmisión de persona a persona, o por agua contaminada en el entorno ambiental. Aunque existe transmisión zoonótica, especialmente a partir de las vacas, en personas en estrecho contacto con animales, la transmisión de persona a persona es probablemente la responsable de los brotes de cryptosporidiosis dentro de hospitales y guarderías, donde se han descrito tasas elevadas, de hasta el 67%. Entre las recomendaciones para evitar brotes en guarderías se incluye un estricto lavado de manos, uso de ropas protectoras o pañales capaces de retener las heces diarreaicas, y asignación de responsabilidades y separación de las áreas para cambiar pañales de las destinadas a la manipulación de alimentos.

Algunos brotes de infección por *Cryptosporidium* han sido atribuidos a abastecimientos contaminados de agua canalizada y de aguas para uso recreativo en varios estados de Estados Unidos y del Reino Unido. Las aguas residuales, provenientes de desagües sin depurar, y los desechos de lecherías y tierras de pasto puede contaminar tanto a las fuentes del agua de bebida como las de uso recreativo. Se estima que hay ooquistes de *Cryptosporidium* en el 65-97% de las aguas superficiales de EE.UU. El pequeño tamaño del organismo (4-6 µm de diámetro), su resistencia a la cloración, y su capacidad para sobrevivir durante largos periodos fuera del huésped plantean problemas en los abastecimientos públicos de agua.

**Manifestaciones clínicas.** El período de incubación es de 2-14 días. La infección por *Cryptosporidium* se manifiesta en forma de una profusa diarrea acuosa sin sangre que puede ir acompañada por dolor cólico abdominal difuso, náuseas, vómitos, y anorexia. Aunque menos común en adultos, los vómitos se producen en >80% de los niños con cryptosporidiosis. También pueden aparecer síntomas inespecíficos como mialgias, debilidad, y dolor de cabeza. La fiebre aparece en 30-50% de los enfermos. En casos graves se produce con frecuencia malabsorción, intolerancia a la lactosa, deshidratación, pérdida de peso, y desnutrición.

En inmunocompetentes, la enfermedad es habitualmente autolimitada, aunque la diarrea puede persistir durante semanas y la excreción de ooquistes puede continuar también muchas semanas tras la resolución de los síntomas. En individuos con inmunodeficiencias, como hipogammaglobulinemia congénita o infección por VIH, es frecuente la cronificación de la diarrea. Los síntomas y la excreción de ooquistes pueden continuar indefinidamente y desembocar en desnutrición intensa, consunción, anorexia, e incluso la muerte.

La cryptosporidiosis en huéspedes inmunodeficientes se asocia a menudo con enfermedad de la vía biliar, caracterizada por fiebre, dolor en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos, y diarrea. También se han observado casos de pancreatitis. La afectación de las vías respiratorias, con síntomas de tos, disnea, sibilancias, estridor, y afonía, es muy poco frecuente.

**Diagnóstico.** La infección puede ser diagnosticada por microscopia utilizando una tinción ácido-alcohol resistente modificada o por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pero el enzimoinmunoanálisis es el método de elección para el diagnóstico. En heces, los ooquistes aparecen como pequeños cuerpos esféricos (2-6 µm) que se tiñen de rojo con una tinción ácido-alcohol resistente modificada. Como *Cryptosporidium* no invade más allá de la capa epitelial de la mucosa, no se encuentran leucocitos fecales en las muestras de heces. La excreción de ooquistes en las heces puede ser intermitente, por lo que deben recogerse varios especímenes fecales (por lo menos 3 en un huésped inmunocompetente) para el examen microscópico. El diagnóstico serológico no es útil en la cryptosporidiosis aguda.

En secciones tisulares del intestino, *Cryptosporidium* puede encontrarse a lo largo de la región con microvellosidades del epitelio que tapiza el tracto gastrointestinal. Habitualmente, la concentración más elevada se observa en el yeyuno. Los resultados de los cortes histológicos revelan atrofia y alteración de la morfología normal de las vellosidades, aplanamiento del epitelio, e inflamación de la lámina propia.

**Tratamiento.** A menudo, la diarrea por *Cryptosporidium* es autolimitada en enfermos inmunocompetentes y no requiere ningún tratamiento antimicrobiano específico. El tratamiento debe ir dirigido a medidas de soporte, como rehidratación oral o, si las pérdidas de líquido son intensas, por vía intravenosa. Nitazoxanida (100 mg/12 h v.o. durante 3 días para los niños de 1-3 años de edad, 200 mg para niños de 4-11 años) ha sido aprobada para tratar la diarrea producida por *Cryptosporidium*. Sin embargo, los estudios clínicos realizados no han demostrado que nitazoxanida sea superior al placebo en estudios con enfermos infectados por el VIH o inmunodeficientes. En enfermos adultos con SIDA, se ha utilizado con éxito limitado un tratamiento combinado de paromomicina (1 g/12 h v.o.) y azitromicina (600 mg/día v.o.) durante 4 semanas, seguido por paromomicina en monoterapia durante 8 semanas. El tratamiento con inmunoglobulina sérica humana o calostro vacuno administrados por vía oral ha tenido éxito en varios informes aislados.

**ISOSPORA.** Al igual que *Cryptosporidium*, *Isospora belli* se ha implicado como causa de diarrea en brotes institucionales y en viajeros y se ha

vinculado lanibién con agua y alimentos contaminados. *Isospora* parece ser más frecuente en climas tropicales y subtropicales y en áreas en desarrollo, como Sudamérica, África, y Sudeste de Asia. *Isospora* no se ha relacionado con el contacto animal. Es también una causa poco frecuente de diarrea en enfermos con SIDA en EE.UU. pero puede infectar hasta el 15% de los enfermos con SIDA en Haití.

El ciclo vital y la patogenia de la infección por *Isospora* spp. son similares a los de *Cryptosporidium* excepto que los ooquistes excretados en las heces no son inmediatamente infecciosos y deben experimentar una maduración adicional a temperatura inferior a 37 °C. La histología del epitelio gastrointestinal revela alteración morfológica y atrofia de las vellosidades, inflamación aguda y crónica, e hiperplasia de las criptas.

Las manifestaciones clínicas son indistinguibles de la cryptosporidiosis, aunque la fiebre puede ser un hallazgo más frecuente. Puede aparecer eosinofilia, que no suele encontrarse en otras infecciones entéricas por protozoos. El diagnóstico se establece por detección de los ooquistes ovales, 22-33 µm de largo por 10-19 µm de ancho utilizando una tinción ácido alcohol-resistente modificada de las heces. Cada ooquiste contiene 2 esporoquistes con 4 esporozoítos cada uno. No se observan leucocitos fecales.

Al contrario que la cryptosporidiosis, la isosporiasis responde enseguida al tratamiento con irimelopríma-sulfametoxazol (TMP-SMZ) (5 mg TMP y 25 mg SMZ/kg/dosis; máximo 160 mg de TMP y 800 mg de SMZ/dosis, cuatro veces al día durante 10 días, y después dos veces al día durante 3 semanas). En enfermos con SIDA, son frecuentes las recaídas y a menudo necesitan una terapia de mantenimiento. Ciprofloxacino, o un régimen de pirimetamina sola o con ácido fólico, es eficaz en enfermos que no toleran las sulfonamidas.

**CYCLOSPORA.** *Cyclospora cayatanensis* es un parásito eoccidio parecido a *Cryptosporidium* aunque de mayor tamaño. El organismo infecta tanto a individuos inmunocompetentes como inmunodeficientes y es más frecuente en niños <18 meses de edad. La patogenia y la anatomía patológica de la cyclosporiasis son similares a las de la isosporiasis. Se han observado portadores asintomáticos del organismo, pero los viajeros en los que se encuentra el organismo casi siempre presentan diarrea. Algunos brotes de cyclosporiasis se han vinculado con agua y alimentos contaminados. Entre los alimentos implicados se encuentran frambuesas, lechugas, algunos tipos de guisantes que se consumen crudos, albahaca, y otros alimentos frescos. Tras su excreción fecal, los ooquistes deben esporular para hacerse infecciosos. Este hallazgo explica la ausencia de transmisión de persona a persona.

Las manifestaciones clínicas de la cyclosporiasis son parecidas a las de cryptosporidiosis e isosporiasis y aparecen tras un período de incubación de aproximadamente 7 días. La enfermedad moderada por *Cyclospora* se caracteriza por una mediana de 6 deposiciones/día con una mediana de duración de 10 días (rango 3-25 días). La duración de la diarrea en personas inmunocompetentes es típicamente más prolongada en la cyclosporiasis que en otras enfermedades producidas por protozoos intestinales. Entre los síntomas más frecuentes se incluye agotamiento; distensión abdominal; dolor o retortijones abdominales; náuseas; dolores musculares, articulares, o generalizados por todo el cuerpo; fiebre; escalofríos; dolor de cabeza; y pérdida de peso. También pueden aparecer vómitos. Es rara la aparición de heces sanguinolentas. Se ha descrito un caso de enfermedad biliar. La anatomía patológica intestinal muestra inflamación con aplanamiento de la morfología de las vellosidades.

El diagnóstico se establece por identificación de los ooquistes en heces. Los ooquistes tienen forma de esferas arrugadas, de 8-10 µm de diámetro, y parecen ooquistes de *Cryptosporidium* aunque de gran tamaño. Cada ooquiste contiene 2 esporoquistes, cada uno con 2 esporozoítos. Los organismos pueden detectarse con una tinción ácido alcohol-resistente modificada pero se tiñen de forma menos uniforme que *Cryptosporidium*. También pueden detectarse con tinción de feno-safranina y por autofluorescencia utilizando colorantes azul o verde intensos bajo epifluorescencia con luz ultravioleta. Se encuentran actualmente en investigación nuevas pruebas diagnósticas moleculares, como PCR en tiempo real. No se observan leucocitos fecales.

Igual que en la isosporiasis, el tratamiento de elección para la cyclosporiasis es TMP-SMZ (5 mg TMP y 25 mg SMZ/kg/dosis dos ve-

ces al día v.o. durante 7 días, máximo 160 mg TMP y 800 mg SMZ/dosis). El ciprofloxacino es eficaz en enfermos que no toleran las sulfonamidas.

**MICROSPORIDIA.** Los microsporidios son ubicuos e infectan a la mayoría de los grupos animales, incluyendo a los humanos. Al menos 7 géneros y otros organismos no clasificados del orden Microsporidia se han vinculado con algún tipo de enfermedad humana, tanto en huéspedes inmunodeficientes como inmunocompetentes. Los organismos microsporidios que más se han relacionado con enfermedad gastrointestinal son *Enterocytozoon bienewisi* y *Encephalitozoon intestinalis*.

Poco se sabe acerca de las características epidemiológicas de estos organismos, pero algunos informes recientes sugieren que pueden transmitirse a través de agua contaminada. Al contrario que *Cryptosporidium* y que otros protozoos, las esporas de microsporidia inyectan su contenido en la célula huésped para establecer la infección. La división intracelular produce nuevas esporas que pueden infectar a células adyacentes, diseminarse a otros tejidos del huésped, o excretarse al ambiente a través de las heces. Se han detectado esporas en la orina y en el epitelio respiratorio, lo que sugiere que también podrían ser infecciosos algunos fluidos corporales. Una vez en el ambiente, las esporas de los microsporidios permanecen infecciosas hasta 4 meses.

Inicialmente, la infección intestinal por microsporidios se había observado casi exclusivamente en enfermos con SIDA, pero ha habido descripciones recientes en individuos inmunocompetentes. La diarrea asociada a microsporidios es intermitente, muy abundante, acuosa, y sin sangre. Pueden aparecer retortijones abdominales y pérdida de peso; es infrecuente la existencia de fiebre. También se han informado casos de enfermedad diseminada, con implicación hepática, renal, de la vejiga, tracto biliar, pulmón, huesos, y senos.

Los microsporidios se tiñen con hematoxilina-eosina, Giemsa, Gram, ácido peryódico de Schiff, y tinciones ácido-alcohol resistentes pero pueden pasar desapercibidos a menudo a causa de su pequeño tamaño (1-2 µm) y la ausencia de inflamación asociada en los tejidos circundantes. La microscopía electrónica sigue siendo el método de referencia para su detección. Diversos laboratorios de investigación han tenido éxito con una técnica de PCR para detectar microsporidios, tanto en muestras ambientales como humanas.

No hay un tratamiento probado para las infecciones intestinales por microsporidios. La infección por *E. intestinalis* responde habitualmente a albendazol (dosis en adultos 400 mg dos veces al día v.o. durante 3 semanas). La fumagilina (dosis en adultos 20 mg tres veces al día v.o. durante dos semanas) fue eficaz en un pequeño estudio controlado. También se ha descrito que atovacuna y nitazoxanida disminuyen los síntomas, pero no se han llevado a cabo ensayos clínicos controlados con estos fármacos. La mejoría de la infección subyacente por VIH con tratamiento antivírico intenso también mejora los síntomas de las microsporidiosis.

Centers for Disease Control and Prevention: Cryptosporidiosis surveillance—United States 1999-2002 and Giardiasis Surveillance—United States, 1998-2002. *MMWR* 2005;54(SS-1):1-16.

Chen X-M, Keithly JS, Paya CV, et al: Cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 2002;346:1723-1731.

Didier ES, Stovall ME, Green LC, et al: Epidemiology of microsporidiosis: Sources and modes of transmission. *Vet Parasitol* 2004;126:145-166.

Herwaldt BL: *Cyclospora cayatanensis*: A review, focusing on the outbreaks of cyclosporiasis in the 1990s. *Clin Infect Dis* 2000;31:1040-1057.

Huang DB, Chapped C, Okhuysen PC: Cryptosporidiosis in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:253-259.

Molina JM, Tourneur M, Sarfate C, et al: Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* 2002;346:1963-1969.

Mota P, Ranch CA, Edberg SC: Microsporidia and *Cyclospora*: Epidemiology and assessment of risk from the environment. *Crit Rev Microbiol* 2009;26:69-90.

Ochoa J, Salazar-Lindo E, Cleary TG: Management of children with infection-associated persistent diarrhea. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;14:229-236.

Okhuysen PC: Traveler's diarrhea due to intestinal protozoa. *Clin Infect Dis* 2001;33:110-114.

Tremoulet AH, Avila-Agucro ML, Paris MM, et al: Albendazole therapy for Microsporidium diarrhea in immunocompetent Costa Rican children. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:915-918.

## Capítulo 281 ■ Tricomoniasis (*Trichomonas vaginalis*) Chandy C. John y Robert A. Salata

*Trichomonas vaginalis* es un parásito protozoo de transmisión sexual que causa vaginitis sintomática en la mujer.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Cada año se producen de 5 a 7 millones de casos de tricomoniasis en Estados Unidos, principalmente en mujeres. La incidencia de tricomoniasis es mayor en las mujeres con múltiples parejas sexuales y en los grupos con mayores tasas de infecciones de transmisión sexual. Se detecta *T. vaginalis* en más de un 60% de las mujeres pareja de hombres infectados y en un 30-80% de los varones pareja de mujeres infectadas. Se cree que, en la práctica, la transmisión se produce exclusivamente a través de la actividad sexual. La tricomoniasis vaginal es rara antes de la menarquia; su existencia en una niña más joven debería hacer sospechar la posibilidad de abusos sexuales.

La tricomoniasis puede transmitirse al neonato durante el paso por el canal del parto infectado. La infección neonatal suele ser autolimitada, pero se han descrito casos, raros, de vaginitis neonatal y de infección respiratoria.

**ETIOLOGÍA.** La tricomoniasis está producida por *T. vaginalis*, un parásito flagelado. Las secreciones vaginales infectadas contienen de  $10^3$  a  $10^6$  o más protozoos/ml. En las preparaciones en fresco, *T. vaginalis* es muy móvil, piriforme y se reconoce por sus movimientos en sacudida. Se reproduce por fisión binaria y existe únicamente como célula vegetativa; no se han descrito formas quísticas. *T. vaginalis* lesiona las células y tejidos del huésped por diversos mecanismos: a través de moléculas de adhesión que permiten la adherencia de *T. vaginalis* a las células del huésped, y por medio de hidrolasas, proteasas, y moléculas citotóxicas que actúan destruyendo o menoscabando la integridad celular. *T. vaginalis* también activa la vía alternativa del complemento, atrayendo a los neutrófilos polimorfonucleares, que a su vez destruyen al protozoo. Como respuesta a la infección se producen anticuerpos específicos frente al parásito y activación linfocitaria, pero no se consigue inmunidad protectora duradera.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El período de incubación es de 5-28 días en las mujeres. Los síntomas pueden comenzar o exacerbarse durante las menstruaciones. Hasta un 50% de las mujeres infectadas son asintomáticas. Los signos y síntomas más frecuentes son las secreciones vaginales espumosas de color grisáceo, copiosas y malolientes, la irritación vulvo-vaginal, la disuria y la dispareunia. En la exploración clínica se puede observar una secreción espumosa junto con eritema vaginal y hemorragias cervicales («cérvix en fresa»). La secreción vaginal tiene habitualmente un pH >4,5. Desafortunadamente, ninguno de estos signos o síntomas, solo o en combinación, es específico ni sensible como para establecer el diagnóstico de forma fiable. Aunque descritas ocasionalmente, las molestias abdominales son infrecuentes y su aparición debe llevar a descartar una enfermedad pélvica inflamatoria (v. cap. 119).

La mayoría de los varones portadores de *T. vaginalis* están asintomáticos. El parásito se aísla en un 20% de los hombres con uretritis no gonocócica; estos pacientes presentan síntomas indistinguibles de los de las uretritis no gonocócicas de otro origen. Los varones sintomáticos generalmente presentan disuria y secreciones uretrales escasas. En raras ocasiones tienen epididimitis, afectación prostática o úlceras en la superficie del pene. En los varones, la infección es autolimitada y se resuelve espontáneamente en un 36% de los casos.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico preciso se basa en la demostración del protozoo en las secreciones vaginales. *T. vaginalis* puede detectarse en las secreciones vaginales empleando la técnica de visión en fresco, que identifica al 60-70% de las mujeres infectadas. Las muestras endocervicales no son fiables para el diagnóstico. Un examen en fresco del material obtenido con asa de platino de la uretra anterior demuestra el organismo en un 50-90% de los varones afectados. El examen microscópico de la orina tras masaje prostático también tiene un alto rendimiento diagnóstico. Un resultado negativo del examen en fresco no excluye el diagnóstico. El cultivo del organismo es el método de referencia para la detección de *T. vaginalis*, y existen ahora medios de cultivo comercialmente disponibles. La detección de antígenos por enzoinmunoanálisis y fluorescencia directa es más sensible que la visión en fresco, pero menos que el cultivo. En las mujeres, el examen de las secreciones vaginales por técnicas de ADN inmunoblot y de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) presenta especificidad y sensibilidad similares a las del cultivo, pero en varones, estos métodos parecen ser más sensibles para detectar la infección que el cultivo. La PCR sigue siendo fundamentalmente un instrumento de investigación en la actualidad. A los enfermos con *T. vaginalis* se les debe investigar la posibilidad de otras infecciones de transmisión sexual, como *Chlamydia* y gonorrea, que se contemplan en el diagnóstico diferencial de un enfermo con síntomas de tricomoniasis.

**COMPLICACIONES.** La tricomoniasis se ha relacionado con partos prematuros, bajo peso al nacer, infertilidad tubárica, y celulitis del manguito vaginal. La infección por *T. vaginalis* se asocia a una mayor posibilidad de adquisición y transmisión del VIH.

**TRATAMIENTO.** En Estados Unidos, se utilizan el metronidazol y el tinidazol; en otros países se ha venido utilizando ornidazol con similar eficacia. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan metronidazol (2 g vía oral en dosis única para adolescentes y adultos; como régimen alternativo, 500 mg vía oral dos veces al día durante 7 días). El régimen en dosis única parece presentar una mayor frecuencia de efectos adversos gastrointestinales pero asegura el cumplimiento. Tinidazol se administra también en dosis única de 2 g por vía oral en adolescentes y adultos. Todos los regímenes presentan una eficacia similar y erradican >90% de las infecciones por *T. vaginalis*, pero los efectos adversos son menos frecuentes con tinidazol que con metronidazol. Para niños infectados antes de la adolescencia, el régimen recomendado es metronidazol 15 mg/kg/día dividido en 3 dosis por vía oral durante 7 días; el tinidazol no ha sido aprobado para su administración a niños pequeños con tricomoniasis. El metronidazol tópico en gel no es eficaz utilizado como tratamiento único, pero puede mejorar los síntomas en las infecciones graves cuando se emplea junto con metronidazol oral. Se debe tratar a todas las parejas sexuales al mismo tiempo para prevenir la reinfección.

El tratamiento con metronidazol es seguro a lo largo de todo el embarazo. Dos estudios sugieren un aumento de nacimientos prematuros tras el uso de metronidazol para la infección asintomática por *T. vaginalis* en el embarazo, pero son necesarios estudios adicionales que confirmen estos hallazgos. La tricomoniasis sintomática en cualquier trimestre del embarazo debe tratarse con 2 g de metronidazol en dosis única.

Parece estar aumentando el número de fracasos terapéuticos atribuidos al metronidazol. En algunos casos se ha documentado *T. vaginalis* resistente a metronidazol. En la mayoría de ellos, el fracaso se debe a reinfección por parte de una pareja sexual no tratada o a un mal cumplimiento del tratamiento multidosis. Las recomendaciones actuales del CDC para fallos de tratamiento con metronidazol pasan por un nuevo curso de tratamiento con metronidazol (500 mg por vía oral dos veces al día durante 7 días) y, en caso de que se produjera un nuevo fracaso, repetir otra vez con una dosis más elevada de metronidazol (2 g por vía oral una vez al día durante 3-5 días). Aquellos enfermos en los que fracase este régimen deben ser discutidos en consulta con un experto. Otras opciones incluyen cursos prolongados de tinidazol y paromomicina tópica. La paromomicina tópica es menos eficaz y ha sido relacionada con efectos adversos locales graves. El CDC dispone de un servicio de consulta para casos complicados (770-488-4115; <http://www.cdc.gov/std/>).

**PREVENCIÓN.** La mejor prevención de la infección por *T. vaginalis* es el tratamiento de todas las parejas sexuales de las personas infectadas y



el desarrollo de programas dirigidos a la prevención de todas las enfermedades de transmisión sexual (v. cap. 119).

Centers for Disease Control and Prevention: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002;51(RR-6):1-78.

Cudmore SL, Delgaty 1<L, Hayward-McClelland SF, et al: Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(4):783-793.

Crowell AL, Sanders-Lewis KA, Secor WE: In vitro metronidazole and tinidazole activities against metronidazole-resistant strains of *Trichomonas vaginalis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1407-1409.

Klebanoff MA, Carey JC, Llaith JC, et al: Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001;345:487-493.

Schwabke JR, Burgess D: Trichomoniasis. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:794-803.

## Capítulo 282 ■ Leishmaniasis (*Leishmania*)

### Peter C. Melby

Las leishmaniasis son un grupo diverso de enfermedades causadas por un protozoo intracelular parásito del género *Leishmania*, que se transmite mediante la mosca de la arena. Se conocen muchas especies de *Leishmania* causantes de enfermedad en humanos, que afectan la piel y las superficies mucosas y los órganos reticuloendoteliales. La infección cutánea suele ser leve, pero produce desfiguración estética. La infección mucosa y visceral se asocia con morbilidad y mortalidad significativas.

**ETIOLOGÍA.** Los organismos del género *Leishmania* son miembros de la familia Trypanosomatidae que incluye 2 subgéneros, *L. (Leishmania)* spp. y *L. (Viannia)* spp. El parásito es dimórfico y existe como flagelado promastigote en el insecto vector y como aflagelado amastigote que reside y se replica únicamente en los fagocitos mononucleares del huésped vertebrado. En el vector, el promastigote en forma procíclica no infecciosa pasa a un estado metacíclico infeccioso. En esta transición son fundamentales los cambios que tienen lugar en los polisacáridos terminales del lipofosfoglicano (LFG) de superficie, que permiten la migración anterior de los parásitos desde el intestino medio de la mosca hasta la boca y su inoculación al huésped durante la picadura. El LFG metacíclico también juega un papel importante en la entrada y supervivencia de *Leishmania* en el huésped mamífero, ya que confiere resistencia al complemento y facilita su entrada en el macrófago por medio de varios receptores, entre los que se incluyen los receptores 1 y 3 del complemento. Ya dentro del macrófago, el promastigote se transforma en amastigote y reside y se replica dentro del fagolisosoma. El parásito es resistente al medio ácido, hostil del macrófago y eventualmente rompe la célula y sale para infectar a otros macrófagos. Los macrófagos infectados tienen menos capacidad de iniciar y responder a una reacción inflamatoria, lo que proporciona al parásito intracelular un aislamiento seguro.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Se estima que las leishmaniasis afectan a 10-50 millones de personas en las regiones endémicas tropicales y subtropicales de todos los continentes, excepto Australia y la Antártida. Las distintas formas de la enfermedad tienen diferentes causas, características epidemiológicas, transmisión y distribución geográfica. Puede producirse de forma esporádica en una región endémica o en fo-

cos epidémicos. Con raras excepciones los microorganismos de *Leishmania* que provocan el cuadro cutáneo no desencadenan la enfermedad visceral.

La leishmaniasis cutánea localizada (LCL) se debe a *L. (Leishmania) major* y *L. (L.) tropica* en África del norte, Oriente Medio, Asia Central y el subcontinente indio. *L. (L.) aethiopica* causa LCL y leishmaniasis cutánea difusa (LCD) en Kenia y Etiopía. La leishmaniasis visceral (LV) en el viejo mundo se debe a *L. (L.) donovani* en Kenia, Sudán, India, Pakistán y China y a *L. (L.) infantum* en la cuenca mediterránea, Oriente Medio y Asia Central. *L. infantum* también causa LCL (sin enfermedad visceral) en estas mismas regiones. *L. tropica* es una causa poco frecuente de infección visceral en Oriente Medio y en India. En el nuevo mundo, *L. (L.) mexicana* causa LCL en la región que abarca desde el sur de Texas hasta América Central. *L. (L.) amazonensis*, *L. (L.) pifanoi*, *L. (L.) garnhanii* y *L. (L.) venezuelensis* originan LCL en Sudamérica, la cuenca amazónica y desde allí hacia el norte. Los miembros del subgénero *Viannia* (*L. [V.] braziliensis*, *L. [V.] panamensis*, *L. [V.] guyanensis* y *L. [V.] peruviana*) son causa de LCL en el norte de Argentina, y desde allí hacia el norte, a Centroamérica. Los miembros del subgénero *Viannia* también causan leishmaniasis mucosa (LM) en la misma distribución geográfica. La LV en América se debe a *L. (L.) chagasi* (ahora considerada el mismo organismo que *L. infantum*), que se distribuye desde México (rara) hasta América Central y del Sur. Al igual que *L. infantum*, *L. chagasi* puede causar LCL en ausencia de infección visceral. Las leishmaniasis pueden producirse de forma esporádica en las regiones endémicas o como focos epidémicos. Salvo raras excepciones, la *Leishmania* causante de infección cutánea no causa infección visceral.

El mantenimiento de *Leishmania* en las zonas endémicas se debe a un ciclo zoonótico en el que los humanos sólo se infectan incidentalmente. En general, las cepas dermatóricas de Europa y América se mantienen con los roedores como reservorios, en tanto que los perros domésticos suelen ser el reservorio de *L. infantum/chagasi*. La transmisión entre el reservorio y la mosca de la arena está muy adaptada a las características ecológicas específicas de la región endémica. Las infecciones en humanos se producen cuando sus actividades los sitúan en contacto con el ciclo zoonótico. La transmisión antroponótica, en la que los humanos son los presuntos reservorios, se produce en algunas áreas urbanas de Oriente Medio con *L. tropica* y con *L. donovani* en India y Sudán. Se han publicado casos de transmisión congénita de *L. donovani* o *L. infantum/chagasi*.

Se están describiendo más casos en muchos focos endémicos conocidos desde hace tiempo, así como un gran número de ellos en otras áreas nuevas. En India y Sudán se han producido epidemias graves de LV que han causado >100.000 muertes. El surgimiento de leishmaniasis en nuevas áreas es el resultado de: 1) notable movimiento de población hacia áreas endémicas, en general debido al desarrollo industrial o agrario o a la recolección de madera, 2) aumento de la población reservorio y/o vector secundario al desarrollo agrario, 3) incremento de la transmisión antroponótica debido a la rápida urbanización de algunos focos y 4) aumento de moscas de la arena como resultado de la disminución de los programas de control del vector.

**ANATOMÍA PATOLÓGICA.** El análisis histopatológico de las lesiones en la LCL muestra una intensa inflamación granulomatosa crónica de la epidermis y la dermis. Ocasionalmente, pueden verse neutrófilos e incluso microabscesos. Las lesiones de LCD se caracterizan por una densa infiltración con macrófagos vacuolados que contienen abundantes amastigotes. LM se caracteriza por una intensa reacción granulomatosa con llamativa necrosis tisular, que puede incluir al hueso o al cartílago adyacentes. En la LV se produce destacada hiperplasia de las células reticuloendoteliales del hígado, bazo, médula ósea, y ganglios linfáticos. En los histiocitos y células de Kupffer se observan abundantes amastigotes. En la enfermedad avanzada, es frecuente la producción de infartos esplénicos, necrosis centrolobulillar e infiltración grasa del hígado, los elementos normales de la médula son reemplazados por histiocitos parasitados, y aparece fagocitosis eritrocitaria.

**ETIOPATOGENIA.** Los mecanismos de inmunidad celular determinan la resistencia o susceptibilidad a la infección por *Leishmania*. La resistencia está mediada por la expansión de linfocitos T colaboradores tipo 1 (Th1); la producción de interferón- $\gamma$  da lugar a la activación de macrófagos y a la destrucción parasitaria. La interleucina 12 (IL-12) juega un papel central en el desarrollo de la respuesta protectora Th1. La susceptibilidad se relaciona con la expansión de células Th2 productoras de IL-4 y/o con la producción de IL-10 y factor de crecimiento transformante-P, potentes inhibidores de la activación macrofágica. Los pacientes con LM presentan una hiperrespuesta inmunitaria celular que podría contribuir a la destrucción tisular en esta forma de enfermedad. Los pacientes con LCD o LV activa muestran una mínima respuesta inmunitaria celular específica contra *Leishmania* o no muestran ninguna, pero estas respuestas se recuperan tras un tratamiento adecuado.

En las áreas endémicas se puede identificar a las personas con infección subclínica mediante una respuesta de hipersensibilidad positiva contra antígenos de *Leishmania* (prueba cutánea de Montenegro). La infección subclínica ocurre con más frecuencia que la enfermedad cutánea activa o visceral. Factores del huésped (genética, enfermedades concomitantes, estado nutricional), del parásito (virulencia, tamaño del inoculo) y posiblemente factores específicos del vector (genotipo, constituyentes inmunomoduladores de la saliva) influyen en la expresión de la enfermedad como infección subclínica o activa. En las áreas endémicas la prevalencia de positividad de la prueba cutánea aumenta con la edad, mientras que la incidencia de enfermedad clínica disminuye con ésta, lo que indica que la inmunidad se adquiere a lo largo de la vida. Las personas con enfermedad activa previa o infección subclínica son generalmente inmunes a infecciones posteriores.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las diferentes formas de la enfermedad difieren en cuanto a sus causas, características epidemiológicas, transmisión y distribución geográfica.

**Leishmaniasis cutánea localizada.** La LCL (botón de oriente) puede afectar a personas de cualquier edad, pero en muchas regiones endémicas los niños suelen ser las principales víctimas. Por lo general, se presenta como una o varias lesiones papulares, nodulares, en placas o ulceradas localizadas generalmente en la piel expuesta, como la cara o las extremidades (fig. 282-1). En raros casos se han contado >100 lesiones. Las lesiones suelen comenzar como una pequeña pápula en el lugar de la picadura producida por la mosca de la arena, que crece hasta 1-3 cm de diámetro y que puede ulcerarse a lo largo de semanas o

meses. La úlcera es poco profunda y no dolorosa y está rodeada por un borde nítido, indurado y eritematoso. No hay supuración, a menos que se desarrolle una sobreinfección bacteriana. Las lesiones causadas por *L. major* y *L. mexicana* suelen curar espontáneamente a los 3-6 meses, dejando una cicatriz deprimida. Las lesiones producidas por *L. mexicana* en la oreja, llamadas **úlceras del chiclero** porque eran frecuentes entre los cultivadores de chicle en México y Centroamérica, suelen seguir un curso crónico destructivo. En general, las lesiones por las especies de *L. (Viannia)* tienden a ser más grandes y crónicas. Las linfadenopatías regionales y los nodulos o cordones linfáticos subcutáneos palpables, de aspecto esporotricoides, también son frecuentes en los pacientes infectados por organismos del subgénero *Viannia*. Si las lesiones no se infectan secundariamente no suele haber más complicaciones, aparte de la cicatriz residual.

**Leishmaniasis cutánea difusa.** La LCD es una forma rara de leishmaniasis causada por organismos del complejo *L. mexicana* en América y *L. aethiopica* en Europa. La LCD se manifiesta como grandes máculas, pápulas, nodulos o placas no ulceradas que afectan a áreas extensas de piel y que semejan una lepra lepromatosa. Se afectan con más frecuencia la cara y las extremidades. La diseminación desde la lesión inicial suele tener lugar a lo largo de varios años. Se piensa que bajo esta forma grave de leishmaniasis cutánea subyace un defecto inmunológico.

**Leishmaniasis mucosa.** La LM (espundia) es una manifestación rara pero grave de leishmaniasis que se produce como resultado de metástasis hematógenas en la mucosa nasal u orofaríngea de una infección cutánea. En general se debe al complejo *L. (Viannia)*. Aproximadamente la mitad de los pacientes con lesiones mucosas tuvo lesiones cutáneas activas en los 2 años precedentes, pero la LM puede no desarrollarse hasta muchos años después de la resolución de la lesión primaria. Esta leishmaniasis se da en <5% de los individuos que tienen o han tenido una LCL causada por *L. (V.) braziliensis*. Los pacientes con LM a menudo presentan afectación nasal con congestión, rinorrea y epistaxis recurrente. La afectación orofaríngea y laríngea es menos común pero se asocia con una elevada morbilidad. En etapas tardías se produce destrucción marcada de los tejidos blandos, el cartílago e incluso el hueso, lo que resulta en deformaciones visibles de la nariz o boca, perforaciones septales nasales y estrechamiento de la tráquea con obstrucción respiratoria.

**Leishmaniasis visceral.** La LV (kala-azar) afecta en líneas generales a los niños <5 años en América (*L. chagasi*) y en la región mediterránea (*L. infantum*), y a los niños mayores y adultos en África y Asia (*L. donovani*). Tras la inoculación del parásito por la mosca de la arena, el niño puede presentar una infección completamente asintomática o una enfermedad oligosintomática, que puede resolverse de manera espontánea o evolucionar hacia un kala-azar. Los niños con infección asintomática son transitoriamente seropositivos, pero no muestran evidencia clínica de la enfermedad. Los niños oligosintomáticos tienen leves síntomas constitucionales (malestar, diarrea intermitente, poca tolerancia al esfuerzo) y fiebre intermitente; la mayoría presenta una ligera hepatomegalia. La mayoría de estos niños se cura sin tratamiento, pero aproximadamente 1/4 de ellos evoluciona a kala-azar activo a los 2-8 meses. En escasas ocasiones se han descrito períodos de incubación extremadamente largos, de años. Durante las primeras semanas a meses de enfermedad la fiebre es intermitente, presentan debilidad y falta de energía y el bazo comienza a crecer. Los signos clínicos clásicos, es decir, fiebre elevada, hepatoesplenomegalia marcada y caquexia grave, se suelen desarrollar a los 6 meses del inicio de la enfermedad, aunque en algunas series un 20% de los pacientes presentaron un curso clínico rápido, de 1 mes (fig. 282-2). En la fase terminal del kala-azar, la hepatoesplenomegalia es masiva, hay una gran pérdida de peso, la pancitopenia es pronunciada y aparece ictericia, edema y ascitis. La anemia puede ser lo suficientemente grave como para precipitar una insuficiencia cardíaca. Los episodios de sangrado son frecuentes, especialmente la epistaxis. Las fases finales se suelen complicar con infecciones bacterianas secundarias, causa frecuente de muerte. La infección a edades jóvenes y la malnutrición pueden constituir factores de desarrollo de una forma de rápida evolución de LV activa. Sin tratamiento específico, >90% de los pacientes muere.

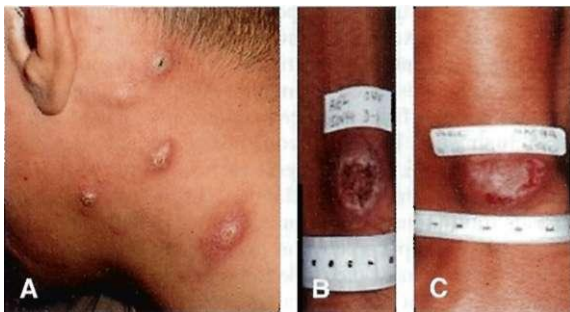


Figura 282-1. Enfermedad cutánea y mucosa. A, Infección del Viejo Mundo (*Leishmania major*) adquirida en Iraq; obsérvese 5 lesiones papulares y nodulares en el cuello (cortesía de P. Weina). B, Infección del Nuevo Mundo (*Leishmania panamensis*) en Colombia; la lesión puramente ulcerariva es característica de la enfermedad del Nuevo Mundo (cortesía de J Soto). C, Infección ya curada en el enfermo mostrado en B, 70 días después de un tratamiento con antimonato de meglumina durante 20 días; obsérvese el fino tejido cicatricial sobre una plana capa de piel reepitelizada. (Modificada de Murray HW, Berman JD, Davies CR, y cois.: Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005;366:1561-1577.)



Figura 282-2. Leishmaniasis visceral (*Leishmania donovani*) en el Estado de Bihar, India. A. Hepatoesplenomegalia y emaciación en un hombre joven (cortesía de D. Sacks). B. Niños con marcas de quemaduras sobre el bazo o el hígado aumentados de tamaño, como consecuencia de inútiles remedios aplicados por un chamán local (cortesía de R. Kcnnay). (Modificada de Murray HW, Ber- man JD, Davies CR, y cols.: *Advances in leishmaniasis*. *Lancet* 2005;366: 1561-1577.)

La LV se observa cada vez más como infección oportunista asociada con la infección por VIH. La mayoría de los casos se ha dado en el sur de Europa y en Brasil, a menudo como consecuencia del uso de agujas compartidas entre usuarios de drogas ilícitas por vía parenteral, pero potencialmente podrían darse más casos a medida que las regiones endémicas de LV y VIH convergen. La leishmaniasis también puede ser el resultado de la reactivación de una infección subclínica crónica. Con frecuencia se produce una presentación clínica atípica de LV en los pacientes infectados por el VIH, con una afectación predominante del tubo digestivo y ausencia de la típica hepatoesplenomegalia.

Un pequeño porcentaje de pacientes tratados previamente por una LV tendrá lesiones cutáneas difusas, un proceso conocido como leishmaniasis dérmica post-kala-azar (LDPK). Estas lesiones pueden aparecer durante o poco tiempo después del tratamiento (en África), o hasta varios años después (en India). Las lesiones de la LDPK son hipopigmentadas, eritematosas o nodulares y suelen afectar a la cara y al torso. Pueden persistir desde algunos meses a muchos años.

**PRUEBAS DE LABORATORIO.** Los pacientes con leishmaniasis cutánea o mucosa no presentan resultados de pruebas complementarias alterados a menos que sufran una infección bacteriana secundaria. Los hallazgos asociados con el kala-azar clásico son: anemia (hemoglobina 5-8 mg/dl), trombocitopenia, leucopenia (2.000-3.000 células/pl), elevación de transaminasas hepáticas e hiperglobulinemia (>5 g/dl), que es debida en su mayor parte a inmunoglobulina G (IgG).

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** Algunas de las enfermedades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de LCL son esporotricosis, blastomycosis, cromomycosis, lobomycosis, tuberculosis cutánea, infección atípica por micobacterias, lepra, ectima, sífilis, frambesia y neoplasias. Algunas infecciones, como sífilis, frambesia terciaria, histoplasmosis, paracoccidioidomycosis, granuloma de la línea media, sarcoidosis, así como granulomatosis de Wegener y carcinomas, presentan también características clínicas similares a la LM. Se debe sospechar con fuerza la posibilidad de LV en pacientes con fiebre prolongada, abatimiento, caquexia, marcada esplenomegalia, hepatomegalia, pancytopenia, e hiperganmaglobulinemia que hayan tenido la posibilidad de exposición en un área endémica. Este mismo cuadro clínico también puede confundirse con paludismo, fiebre tifoidea, tuberculosis miliar, esquistosomiasis, brucelosis,

absceso amebiano hepático, mononucleosis infecciosa, linfomas, y leucemias.

**DIAGNÓSTICO.** Se debe sospechar LCL ante el desarrollo de 1 o varias lesiones únicas o múltiples lentamente progresivas, no dolorosas, nodulares o ulceradas de un paciente con exposición potencial en un área endémica.

Las pruebas serológicas para LM y LCL generalmente tienen poca sensibilidad y especificidad y no son muy útiles. Las pruebas serológicas con enzoinmunoanálisis, inmunofluorescencia indirecta o aglutinación directa son muy útiles en la LV debido a la gran cantidad de anticuerpos antileishmania. Un enzoinmunoanálisis que emplea un antígeno recombinante (K39) tiene una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. Un resultado serológico negativo en un individuo inmunocompetente constituye una evidencia contra el diagnóstico de LV. Las pruebas de diagnóstico serológico son positivas sólo en la mitad de los pacientes con VIH.

El diagnóstico definitivo de leishmaniasis se establece demostrando la presencia de amastigotes en las muestras tisulares o aislando el parásito en cultivo. Los amastigotes pueden identificarse en cortes de tejidos, aspirados o frotis teñidos con Giemsa en la mitad de los casos de LCL, pero rara vez en las lesiones de LM. El cultivo de una biopsia o aspirado, empleando agar sangre bifásico Novy-McNeal-Nicolle (NNN), es positivo en sólo un 65% de los casos. La identificación de parásitos en frotis, cortes histológicos o en cultivos se consigue con más frecuencia en la LCD que en la LCL. En los pacientes con VL, los resultados de los frotis, aspirados o cultivos de material esplénico, ganglionar o médula ósea suelen ser diagnósticos. La aspiración esplénica, realizada por personal experimentado, tiene una sensibilidad diagnóstica mayor, pero rara vez se realiza en EE.UU. debido al riesgo de complicaciones hemorrágicas. Un cultivo positivo permite determinar la especie del parásito (en general con isoenzimoanálisis en un laboratorio de referencia), lo que puede tener significado pronóstico y terapéutico.

**TRATAMIENTO.** No está indicado el tratamiento antileishmania en la LCL no complicada, causada por cepas con una elevada tasa de resolución espontánea y autocuración (*L. major*, *L. mexicana*). Las lesiones extensas, muy inflamadas o localizadas en lugares en los que la cicatrización daría lugar a una discapacidad (cerca de una articulación) o a una desfiguración estética (cara, oreja); las que afectan a vasos linfáticos o que no empiezan a curarse al cabo de 3-4 meses deben recibir tratamiento. Las lesiones cutáneas de las que se sospeche o se sepa que estén causadas por miembros del subgénero *Viannia* (América) deben tratarse, dada la baja tasa de curación espontánea y el riesgo potencial de desarrollar enfermedad mucosa. De la misma forma, deben recibir tratamiento los pacientes con lesiones por *L. tropica* (Europa) que en líneas generales sean crónicas y no curen. Todos los pacientes con LV o LM deben ser tratados.

Los compuestos antimoniales pentavalentes (estibogluconato sódico [Pentostam, GlaxoSmithKline, Uxbridge, U.K.] y antimonato de meglumina [Glucantime, Aventis, Strasbourg, Francia]) han sido los fármacos esenciales en el tratamiento de la leishmaniasis durante más de 40 años. Estos fármacos tienen eficacia, toxicidad y pautas similares. Actualmente, la dosis recomendada de estibogluconato sódico (disponible en EE.UU. por medio de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, Atlanta, Georgia) es de 20 mg/kg/día intravenosos o intramusculares, durante 20 días (LCL y LCD) o 28 días (LM y LV). Los pacientes con lesiones cutáneas graves, LM o LV, pueden requerir varios ciclos de tratamiento. La respuesta clínica inicial comienza a la semana de tratamiento, pero la curación clínica completa (reepitelización y cicatrización en LCL y LM, y regresión de la esplenomegalia y normalización de las citopenias en la LV) no suele ser evidente hasta pasadas varias semanas o meses después de finalizado el tratamiento. En la década de los 90 eran frecuentes tasas de curación con esta pauta del 90-100% en LCL, 50-70% en LM y 85-100% en LV, pero se han objetivado tasas de curación inferiores en pacientes de regiones en las que la resistencia a los antimoniales es frecuente, como India, este de África y algunas regiones de Latinoamérica. Además, un reciente ensayo aleatorio controlado en Colom-



bia mostró una tasa de curación muy baja en niños <5 años de edad. Las recidivas son habituales en los pacientes que carecen de una respuesta inmunitaria celular antileishmania eficaz, como los que tienen LCD o los coinfectados por VIH. Estos pacientes requieren con frecuencia múltiples ciclos de tratamiento o una pauta crónica supresora. Cuando se producen recidivas clínicas, se manifiestan generalmente dentro de los 2 meses siguientes a la finalización del tratamiento. Los efectos secundarios del tratamiento con antimoniales son dependientes de dosis y duración, y en general incluyen fatiga, artralgias y mialgias (50%), molestias abdominales (30%), elevación de transaminasas (30-80%), elevación de amilasa y lipasa (casi el 100%), cambios hematológicos sutiles (discreto aumento de leucocitos, hemoglobina y plaquetas) (10-30%) y cambios inespecíficos de la onda T (30%). La muerte súbita por toxicidad cardíaca es extremadamente rara y se asocia con dosis muy elevadas de antimoniales pentavalentes.

Se han empleado otros tratamientos para la leishmaniasis. La anfotericina B desoxicolato y las formulaciones lipídicas de anfotericina son muy útiles en el tratamiento de la LV o LM y en algunas regiones han reemplazado a los antimoniales como tratamiento de primera línea. La anfotericina B desoxicolato a dosis de 0,5-1,0 mg/kg cada día o en días alternos durante 14-20 dosis logró una tasa de curación de LV cercana al 100%, pero a menudo se observó toxicidad renal. Las formulaciones lipídicas son especialmente atractivas, ya que el fármaco se concentra en el sistema retículoendotelial y es menos nefrotóxico. La anfotericina liposomal (3 mg/kg los días 1-5, y posteriormente el día 10) ha demostrado ser muy eficaz, con tasas de curación del 90-100% de la LV en niños inmunocompetentes, algunos de los cuales eran refractarios al tratamiento antimonial. Anfotericina B liposomal (Ambisome, Gilcad Sciences, Foster City, California) ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) para el tratamiento de LV y es ahora el tratamiento de elección en Estados Unidos. El tratamiento parental de LV con el aminoglicósido paromomicina (aminosidina) tiene una eficacia similar (-95%) a la de anfotericina B en la India. Se ha empleado con éxito el interferón- $\gamma$  y recombinante humano como coadyuvante al tratamiento antimonial en los casos refractarios de LV y LM. Por sí solo no es eficaz, y presenta como efectos secundarios fiebre y síndrome gripal. Miltefosina, un alquilfosfolípido activador de membrana, ha sido desarrollado recientemente como el primer tratamiento oral para LV, con una tasa de curación de 95% en pacientes con esta enfermedad en India, cuando se administró por vía oral en dosis de 50-100 mg/día durante 28 días. Los efectos adversos gastrointestinales fueron frecuentes pero no requirieron la interrupción del tratamiento. El tratamiento de la LCL con fármacos orales ha obtenido resultados modestos. El ketoconazol ha sido eficaz en el tratamiento de adultos con LCL causada por *L. major*, *L. mexicana* y *L. panamensis*, pero no por *L. tropica* o *L. braziliensis*. Flueonazol en dosis de 200 mg por vía oral una vez al día durante 6 semanas mostró que podría aumentar ligeramente la tasa de curación de LC producida por *L. major* en pacientes adultos de Arabia Saudita. En enfermos con LC en Colombia (*L. panamensis*) tratados con miltefosina a dosis de 2,5 mg/kg/día por vía oral durante 20 días se obtuvo una eficacia del 91% pero este régimen fue significativamente menos eficaz en Guatemala (*L. braziliensis*). El tratamiento de LC por vía tópica con una crema de paromomicina más cloruro de metilbenzetonio ha sido eficaz en determinadas áreas tanto del Viejo Mundo como de América. Se hace claramente necesario un mayor esfuerzo para el desarrollo de nuevos fármacos y ensayos clínicos dirigidos al tratamiento de las leishmaniasis, especialmente en niños,

**PREVENCIÓN.** Las medidas de protección personales deben incluir evitar la exposición a las moscas de la arena nocturnas y, si fuese necesario, emplear repelentes de insectos y mosquiteras impregnadas de permetrina. Allí donde se produzca transmisión peridomiciliaria, la pulverización comunal residual con insecticida ha tenido cierto éxito en reducir la prevalencia de leishmaniasis, pero los efectos a largo plazo son difíciles de mantener. El control o la eliminación de los huéspedes reservorio infectados (p. ej., perros domésticos seropositivos) ha tenido un efecto positivo limitado. Allí donde se sospeche

transmisión antroponótica, el diagnóstico y tratamiento precoz, de los casos es esencial. Algunas vacunas han demostrado ser eficaces en modelos experimentales; la vacunación de humanos y perros domésticos podría desempeñar un papel importante en el control de la leishmaniasis en el futuro.

- Arana BA, Mendoza CE, Rizzo NR, et al: Randomized, controlled, double-blind trial of topical treatment of cutaneous leishmaniasis with paromomycin plus methylbenzethonium chloride ointment in Guatemala. *Am J Trop Med Hyg* 2001;65:46-70.
- Bern C, Highrower AW, Chowdhury R, et al: Risk factors for kala-azar in Bangladesh. *Emerg Infect Dis* 2005;11:655-662.
- Bhattacharya SK, Jha TK, Snudar S, et al: Efficacy and tolerability of miltefosine for childhood visceral leishmaniasis in India. *Clin Infect Dis* 2004;38:217-221.
- Lascio A, di Martino L, Occorsio P, et al: A 6 day course of liposomal amphotericin B in the treatment of infantile visceral leishmaniasis: The Italian experience. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:217-220.
- Lockwood DNJ, Snudar S: Serological tests for visceral leishmaniasis. *BMJ* 2006;333:711-712.
- Melby PC: Vaccination against cutaneous leishmaniasis: Current status. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:557-570.
- Murray HW: Treatment of visceral leishmaniasis in 2004. *Am J Trop Med Hyg* 2004;71:787-794.
- [Murray HW, Berman JD, Davies CR, et al: Advances in leishmaniasis. *Lancet* 2005;366:1561-1577.
- Olliaro PL, Guerin PJ, Gerstl S, et al: Treatment options for visceral leishmaniasis: A systematic review of clinical studies done in India, 1980-2004. *Lancet Infect Dis* 2005;5:763-774.
- Palacios R, Osorio LE, Grajales LR et al: Treatment failure in children in a randomized clinical trial with 10 and 20 days of meglumine antimoniate for cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania Viannia* species. *Am J Trop Med Hyg* 2001;64:187-193.
- Soto J, Arana BA, Toledo J, et al: Miltefosine for New World cutaneous leishmaniasis. *Clin Infect Dis* 2004;38:1266-1272.
- Sundar S, Mehta LI, Suresh AV, et al: Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: Conventional versus lipid formulations. *Clin Infect Dis* 2004;38:377-383.

## Capítulo 283 ■ Tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño; complejo de *Trypanosoma brucei*)

Robert A. Bonomo y Robert A. Salata

Existen >70 millones de hombres, mujeres y niños en cerca de 40 países de África Subsahariana que sufren tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño. La carga de esta enfermedad reemergente es aún mayor en los países más desfavorecidos. Las 2 formas de tripanosomiasis africana están causadas por un parásito protozoo que origina una patología específica. Uno, *Trypanosoma brucei gambiense*, causa una infección crónica que dura años y afecta predominantemente a personas del oeste y centro de África (enfermedad del sueño africana occidental). El otro, *Trypanosoma brucei rhodesiense*, provoca una enfermedad aguda que dura varias semanas y que afecta a los residentes del este y sur de África (enfermedad del sueño africana oriental).

**ETIOLOGÍA.** La tripanosomiasis humana, o enfermedad del sueño africana, es una enfermedad transmitida por vector y causada por un parásito tripanosoma que se transmite a los humanos por medio de la pica-



dura de la mosca tsetse del género *Glossina*, que habita únicamente en África. El habitat de esta mosca abarca los ríos, los lagos, los bosques y la sabana.

La mosca tsetse es hematófaga y se nutre de la sangre de humanos y mamíferos salvajes, penetrando las mucosas o pieles intactas. Los humanos suelen contraer la enfermedad (*Trypanosoma brucei rhodesiense*) cuando se aventuran desde las zonas urbanas hacia las rurales para visitar los bosques o el ganado. Una vez inoculados en la piel, los tripanosomas proliferan e invaden gradualmente todos los órganos. La mordedura inicial origina dolor e hinchazón similares a los que se observan en la enfermedad de Chagas.

La forma africana occidental (*77 brucei gambiense*) suele contraerse cerca de los asentamientos. Esta forma requiere una población vectora pequeña y, por tanto, es difícil de erradicar. Las formas infecciosas metacíclicas de tripanosoma no poseen flagelos libres. Tras un período de multiplicación local en la piel de 1-3 semanas se observan formas alargadas y finas en sangre periférica; también hay formas intermedias y más redondeadas. Estas son formas flageladas con una membrana ondulante bien desarrollada. En las primeras etapas de la infección en humanos, los organismos se multiplican con rapidez en la sangre y en los ganglios linfáticos. En sangre periférica aparecen en oleadas que se siguen de una crisis febril. La reaparición de otra población de organismos en sangre anuncia la formación de una nueva variante antigénica. La invasión del sistema nervioso central (SNC) se produce tempranamente en la infección por *T. brucei rhodesiense*, pero tarde en la forma gambiana.

Los insectos vectores intermedios son especies de la mosca tsetse del género *Glossina*. En el interior de la mosca, el parásito se localiza en la parte posterior del intestino medio, donde se multiplica durante unos 10 días y luego migra proximalmente de forma gradual, adhiriéndose a las paredes de los conductos salivales para completar las etapas finales de su desarrollo hacia la forma metacíclica infecciosa. El ciclo vital dentro de la mosca tsetse dura 15-35 días.

Se ha descrito transmisión directa a humanos, que se produce de forma mecánica mediante el contacto con las partes infectadas de la boca de la mosca durante la alimentación o congénitamente desde la placenta de madres infectadas (transmisión vertical de la madre al niño).

**EPIDEMIOLOGÍA.** La tripanosomiasis es uno de los problemas de salud pública más importante de África Subsahariana. La tripanosomiasis africana se encuentra principalmente en la región comprendida entre las latitudes 15 grados norte y 15 grados sur, que se corresponde aproximadamente con el área donde la lluvia anual crea unas condiciones climáticas óptimas para las moscas *Glossina*. El mayor riesgo de contraer la enfermedad se encuentra en Uganda, Kenia, Tanzania, Malawi, Etiopía, Zaire y Botswana. Alcanza niveles epidémicos en Angola, República Democrática del Congo, Sudán, Camerún, Costa de Marfil, Tanzania y Chad. En la República Democrática del Congo, donde se produce el 70% de los casos, la prevalencia de enfermedad del sueño casi ha alcanzado a la del SIDA. El sur de Sudán, la República Democrática del Congo y Angola han experimentado epidemias graves de la forma gambiana (occidental) de la enfermedad.

Cada año, se infectan 20.000-25.000 personas y se producen 100.000 muertes por enfermedad del sueño, aunque los datos que se tienen sobre la verdadera incidencia de la infección no son fiables. La vigilancia inadecuada, los sistemas sanitarios con escasez de recursos, y los limitados métodos diagnósticos son factores añadidos que contribuyen a la carga de enfermedad. La inestabilidad política y los cambios sociales crean también condiciones favorables para la aparición y el resurgimiento de la tripanosomiasis. Por otro lado, las epidemias en áreas rurales suponen una importante desventaja para las comunidades en desarrollo.

La infección por *T. brucei rhodesiense* se restringe al 1/3 este del área endémica de África tropical, extendiéndose desde Etiopía hasta la frontera norte de Sudáfrica; *77 brucei gambiense* se encuentra en la mitad oeste del área endémica del continente.

La infección por *T. brucei gambiense* suele tener un curso crónico con niveles muy bajos de parasitemia. Debido a las bajas tasas de infección

de las moscas tsetse, el ciclo de la forma gambiana necesita un contacto estrecho y frecuente entre humanos e insectos para permitir picaduras frecuentes. *77 brucei gambiense* se encuentra en una gran variedad de animales reservorios que pueden desempeñar un papel importante en la naturaleza endémica de esta forma de infección.

El insecto vector intermediario tiene un papel determinante en el patrón epidemiológico de la tripanosomiasis. Varias especies de *Glossina* transmiten la infección en diferentes partes de África tropical. Las moscas *Glossina* capturadas en los focos endémicos muestran una baja tasa de infección, en general <5%. En la forma rhodesiense, que tiene un curso agudo y frecuentemente fatal, la posibilidad de transmisión de las moscas tsetse es muy reducida. Sin embargo, la capacidad de *77 brucei rhodesiense* de multiplicarse en el torrente sanguíneo humano y de infectar otras especies de mamíferos contribuye a mantener su ciclo vital. El tiempo que el insecto vector es capaz de transmitir la enfermedad es de hasta 6 meses. La prolongada duración de la infección en el huésped humano con ciclos de parasitemia intermitentes, los hábitos alimentarios del vector y la intensidad del contacto hombre-mosca son los principales determinantes de la dinámica de transmisión. Incluso en Estados Unidos se han diagnosticado casos de forma africana oriental de enfermedad del sueño en viajeros procedentes de zonas endémicas.

**ETIOPATOGENIA.** La puerta de entrada inicial del parásito se transforma rápidamente en un nódulo rojo, duro, doloroso, conocido como **chancro tripanosómico**. En la anatomía patológica se observan tripanosomas alargados y finos que se multiplican bajo la dermis, rodeados por un infiltrado celular linfocítico. Seguidamente se produce la diseminación a la sangre y al sistema linfático, con la subsiguiente localización en el SNC. Los hallazgos histopatológicos cerebrales son iguales a los de la meningoencefalitis, con aumento de la celularidad en la pia-aracnoides por la infiltración linfocítica y afectación perivascular. En los casos crónicos, el hallazgo característico es la aparición de células morulares (células grandes, con forma de fresa, que se suponen derivadas de las células plasmáticas).

Una característica típica de la tripanosomiasis es la capacidad de! parásito de evadir el sistema inmunitario mediante variación antigénica de unas glucoproteínas variables de superficie, lo que le permite soslayar la inmunidad del huésped adquirida durante la infección o la de poblaciones previamente inmunes. *T. brucei gambiense* regula cambios genéticos internos para evitar el ataque inmunológico del huésped. Además, los mecanismos subyacentes de virulencia en la tripanosomiasis humana africana no se han dilucidado por completo. La gravedad de la enfermedad parece estar relacionada con respuestas inflamatorias no reguladas del huésped.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las presentaciones clínicas varían no sólo por las 2 subespecies de organismo, sino también según las diferentes respuestas del huésped en la población nativa de las áreas endémicas y en los recién llegados o visitantes. Estos últimos suelen sufrir más síntomas agudos, pero sin tratamiento la muerte es inevitable tanto en nativos como en visitantes. Los síntomas suelen presentarse a las 1-4 semanas de la infección. Inicialmente, son inespecíficos e incluyen cambios de personalidad, pérdida de peso, ataxia, fatiga diurna e insomnio. Los síndromes clínicos de la tripanosomiasis africana se describen claramente como chancro tripanosómico, etapa hemolinfática y etapa meningoencefálica.

**CHANCRO TRIPANOSÓMICO.** La picadura de la mosca tsetse puede ser el signo de presentación. El nódulo o chancro se desarrolla en 2-3 días y en 1 semana se convierte en un nódulo rojo, doloroso y duro rodeado por un área de eritema e hinchazón. Los nódulos se suelen encontrar en los miembros inferiores, pero en ocasiones también en la cabeza, curan espontáneamente en unas 2 semanas, sin dejar cicatriz.

**Etapas hemolinfática.** Los síntomas de presentación más frecuentes de la tripanosomiasis africana aguda se producen en el momento de la invasión del torrente sanguíneo, 2-3 semanas después de la infección. Los síntomas iniciales suelen ser los episodios irregulares de fiebre con una duración de 1-7 días, generalmente acompañados de cefalea, sudoración y adenopatías generalizadas. Los ataques pueden estar separados

por intervalos libres de síntomas, de días o semanas de duración. Un signo constante, particularmente en la forma gambiense, son las adenopatías no dolorosas, no adheridas, más frecuentes en las cadenas cervicales posteriores y en las fosas supraclaviculares. Una característica común de la tripanosomiasis en la raza blanca es la presencia de máculas eritematosas, irregulares, no pruriginosas que aparecen en cualquier momento tras el 1.º episodio de fiebre, por lo común en las 6-8 semanas. La mayoría de las máculas tiene un área central normal, dando a la erupción un aspecto circinado. La erupción se ve principalmente en el tronco y es evanescente; desaparece en una localización para aparecer en otra. El análisis de sangre en ese momento muestra anemia, leucopenia con monocitosis relativa y niveles elevados de inmunoglobulina M.

**Etapas meningoencefálicas.** Los signos y síntomas neurológicos son inespecíficos y comprenden la irritabilidad, el insomnio y la ansiedad irracional e inexplicable con frecuentes cambios de humor y de personalidad. Los síntomas neurológicos pueden preceder la invasión del SNC. En la infección por *T. brucei rhodesiense*, la invasión del SNC se produce a las 3-6 semanas y se asocia con ataques de cefalea recurrentes, liebre, debilidad y signos de toxemia aguda. La taquicardia puede poner en evidencia una miocarditis. La muerte se produce a los 6-9 meses como resultado de una infección secundaria o de insuficiencia cardíaca.

En la forma gambiense, los síntomas cerebrales aparecen durante los 2 años que siguen al inicio de los síntomas agudos. El aumento de la somnolencia durante el día y el insomnio reflejan la progresión de la infección, que se pone aún más de manifiesto con el aumento de la anemia, la leucopenia y el desgaste muscular. Los pacientes con tripanosomiasis gambiana son más sensibles a las infecciones secundarias.

La meningocnefalitis crónica, difusa, sin signos localizadores es la forma que habitualmente se conoce como **enfermedad del sueño**. La somnolencia y la tendencia incontrolable al sueño son las características principales de esta etapa y pueden ser casi continuas en las fases terminales. Los signos y síntomas asociados, temblor o rigidez con marcha rígida y atáxica, sugieren afectación de los ganglios basales. En casi 1/3 de los pacientes se producen alteraciones psíquicas.

**DIAGNOSTICO.** Hay 3 aspectos fundamentales en el manejo de la enfermedad: cribado, diagnóstico, e identificación de la fase clínica. El diagnóstico definitivo se establece durante las primeras fases mediante el examen de gota gruesa de una muestra de sangre reciente, que permite ver las formas móviles activas (fig. 283-1). El parásito puede detectarse en la sangre mediante varias técnicas sensibles: por ejemplo, extensiones de la capa leucocitaria cuantitativas y resinas de intercambio mini aniónico. La Card Agglutination Trypanosomiasis Test (CATT), una prueba de aglutinación, es útil con fines epidemiológicos y para detectar de forma selectiva *T. brucei gambiense*. En las extensiones de sangre fijadas y teñidas con Giemsa se examinarán con detalle las características morfológicas del parásito. Si una extensión gruesa o la extensión de capa leucocitaria resulta negativa, puede recurrirse a un método simple de concentración: 10 ml de sangre heparinizada añadida a 30 ml de cloruro amónico al 0,87%, centrifugando la mezcla a 1.000 g durante 15 minutos y examinándose luego el sedimento en fresco o mediante extensiones secas teñidas. También se puede examinar el producto de la aspiración de un ganglio linfático. En todos los enfermos con un resultado positivo se obtendrá también una muestra de líquido cefalorraquídeo para examen parasitológico.

**TRATAMIENTO.** El fármaco de elección depende de la etapa de la infección y del agente causal. Las formas hematógenas de la tripanosomiasis rodesiana y gambiana son sensibles a la suramina, que está disponible en solución al 10% para administración intravenosa. Se administra una dosis de prueba (10 mg en niños; 100-200 mg en adultos) para detectar las poco frecuentes reacciones idiosincrásicas con shock y colapso. En las inyecciones i.v. siguientes la dosis es de 20 mg/kg (máximo: 1 g) administradas en los días 1, 3, 7, 14 y 21. La suramina es nefrotóxica; por tanto, se debe analizar la orina antes

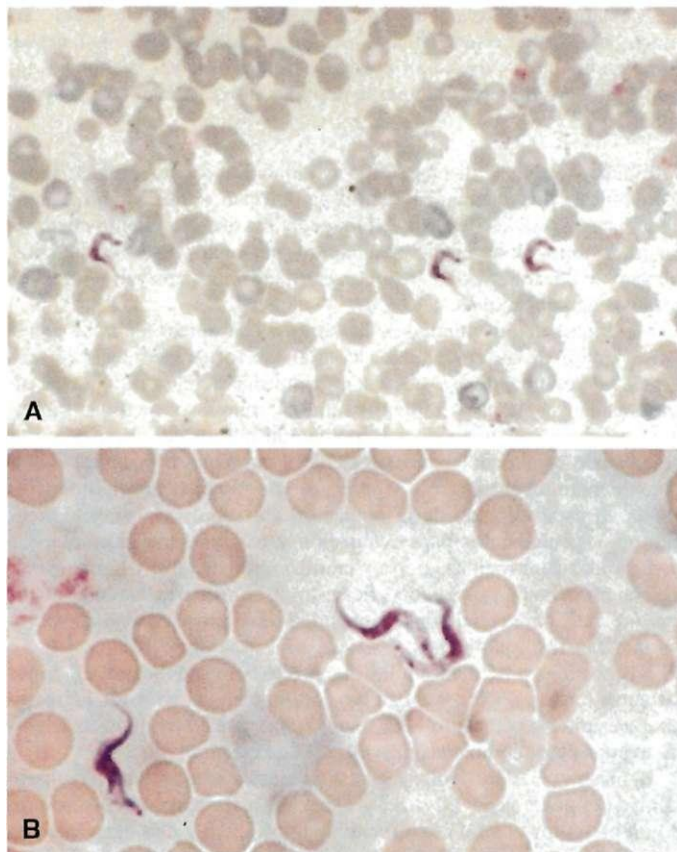


Figura 283-1. Frotis de sangre con (A) tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi* y (B) tripomastigotes de *Trypanosoma brucei*. (De Barrett MP, Burchmore RJS, Stich A, y cols.: The trypanosomiasis. *Lancet* 2003;363:1469-1480.)

de cada dosis. La presencia de proteinuria y hematuria importantes y de cilindros implica la retirada de la suramina. La pentamidina isetonato (4 mg/kg/día i.m., durante 10 días) se tolera mejor que la suramina.

Si hay afectación del SNC, el fármaco a emplear es el melarsoprol. Se trata de un compuesto arsénico! en investigación con eficacia antitripanosómica. Se ha empleado fuera de Estados Unidos en el tratamiento de la tripanosomiasis africana tardía hemolinfática y del SNC. En los niños el tratamiento se inicia con 0,36 mg/kg una vez al día de melarsoprol i.v., aumentando gradualmente la dosis cada 1-5 días hasta 3,6 mg una vez al día i.v.; suelen requerirse 10 dosis (18-25 mg/kg de dosis total). En los adultos la dosis de melarsoprol es de 2-3,6 mg/kg una vez al día i.v. durante 3 días y, tras 1 semana, 3,6 mg/kg una vez al día i.v. durante 3 días, que se repite a los 10-21 días. Las guías recomiendan 18-25 mg/kg totales a lo largo de 1 mes. En raras ocasiones se producen reacciones leves, como fiebre y dolor torácico o abdominal, que se producen de inmediato o poco tiempo después de la administración. Los efectos secundarios más graves son la encefalopatía y, con menos frecuencia, la dermatitis exfoliativa.

La efornitina ha demostrado ser eficaz en la fase terminal de la enfermedad del sueño africana occidental o en los casos con sospecha o evidencia de afectación del SNC. Es una alternativa a melarsoprol. Es más eficaz contra *T. brucei gambiense* y con eficacia variable contra *T. brucei rhodesiense*. Existe poco abastecimiento de este fármaco, que se administra a dosis de 400 mg/kg/día dividido en tomas cada 6 horas i.v. La Organización Mundial de la Salud ha realizado un acuerdo con varias compañías farmacéuticas para producir y donar grandes cantida-

des de eflomitina. La pentamidina se ha empleado con éxito como fármaco profiláctico. Una única inyección de pentamidina (**3-4 mg/kg i.m.**) proporciona protección contra la tripanosomiasis gambiana durante al menos **6 meses**, aunque se desconoce su efecto contra la forma rodesiana.

**PREVENCIÓN.** No se dispone en la actualidad de un tratamiento profiláctico ni de una vacuna. El control de la tripanosomiasis en las áreas endémicas de África depende del diagnóstico, del tratamiento eficaz de las infecciones en humanos y del control del vector. Esto resulta complicado de llevar a cabo en áreas con conflictos políticos y movimientos masivos de poblaciones.

La Organización Mundial de la Salud y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades recomiendan varias medidas. Los programas de control de *Glossina* son primordiales. Para reducir las picaduras es fundamental utilizar pantallas, trampas y medidas sanitarias, así como recomendar a la población que utilice ropa de color neutro, que no atrae a las moscas tsetse. También es primordial el empleo de métodos serológicos y parasitológicos y el seguimiento médico móvil especializado de la población en riesgo. Se necesita crear centros especializados para evaluación y tratamiento. El empleo de insecticidas para rociar la tierra y la utilización de telas y animales vivos como cebos ha resultado eficaz. Se están desarrollando técnicas transgénicas para restringir la capacidad de la mosca tsetse de sobrevivir y transmitir patógenos.

Las posibles dificultades a las que nos debemos anticipar son la resistencia farmacológica y el cambio continuo en la expresión antigénica. La estrategias de control del vector son potencialmente las más prometedoras pero también las más difíciles de ejecutar.

El más notable desarrollo reciente ha sido la secuenciación de la totalidad del genoma de *77 brucei* y *77 cruzi*. La secuenciación ha revelado un proteoma central conservado de unos **6.200 genes** agrupados en grandes racimos. Este avance puede ayudar a identificar genes relevantes para la producción de la enfermedad y para su prevención. La publicación precoz de estos datos ha permitido a distintos grupos de investigadores identificar un considerable número de nuevas dianas farmacológicas y vías metabólicas (p. ej., biosíntesis de fosfatidilinosítoles glucosilados [GPI] y metabolismo isoprenoide). También ha sido secuenciado recientemente el genoma de la bacteria que es esencial para la supervivencia y la fertilidad de la mosca tsetse. *Wigglesworthia glossinicia* vive en el intestino de la mosca tsetse, donde produce nutrientes imprescindibles para su supervivencia y reproducción eficaz. Con el conocimiento de este genoma, quizá sea posible usar esta bacteria como vehículo para expresar genes que afecten al desarrollo del parásito.

Allsop R: Options for vector control against trypanosomiasis in Africa. *Trends Parasitol* 2001;17:15-19.

Askoy S, Maudlin I, Dale C, et al: Prospects for control of African trypanosomiasis by tsetse vector manipulation. *Trends Parasitol* 2001;17:29-34.

Barrett MP: The rise and fall of sleeping sickness. *Lancet* 2006;367:1377-1378.

Barrett MP, Burchmore RJS, Stich A, et al: The trypanosomiasis. *Lancet* 2003;363:1469-1480.

Fevre EM, Picozzi K, Fyfe C, et al: A burgeoning epidemic of sleeping sickness in Uganda. *Lancet* 2005;366:745-747.

El-Sayed NM, Myler PJ, Blandin G, et al: Comparative genomics of trypanosomatid parasitic protozoa. *Science* 2005;309(5733):404-409.

Inojosa WO, Augusto I, Bisoffi Z, et al: Diagnosing human African trypanosomiasis in Angola using a card agglutination test: Observational study of active and passive case finding strategies. *Br Med J* 2006;332:1479-1481.

Pepin J, Meda FJ: The epidemiology and control of human African trypanosomiasis. *Adv Parasitol* 2001;49:71-132.

MacLean L, Chrisi JE, Odiit M, et al: Severity of human African trypanosomiasis in East Africa is associated with geographic location, parasite genotype, and host inflammatory cytokine response profile. *Infect Immun* 2004;72:7040-7044.

## Capítulo 284 ■ Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas; *Trypanosoma cruzi*) Robert A. Bonomo y Robert A. Salata

La enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) es una zoonosis causada por insectos triatómidos hematófagos, o «chinchés besuconas», reducidos que transmiten el protozoo hemoflagelado *Trypanosoma cruzi*.

**ETIOLOGÍA.** De las casi **20 especies** de *Trypanosomas*, sólo **4 especies** infectan a humanos: *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico de la enfermedad de Chagas; *Trypanosoma brucei rhodesiense* y *Trypanosoma brucei gambiense*, agentes de la tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño africana (v. cap. 283); y *Trypanosoma rangeli*. *T. cruzi* presenta **3 fases** morfológicamente reconocibles: amastigotes, tripomastigotes y epimastigotes. Los **amastigotes** son formas intracelulares encontradas en los tejidos de mamíferos; son esféricos, tienen un flagelo corto y forman agrupamientos con forma oval (seudoquistes) en los tejidos infectados. Los **tripomastigotes** son las formas extracelulares no divisibles, fusiformes, de **20 µm** de largo y poseen un gran cinetoplasto, que es un complejo mitocondrial que contiene ADN y se ve muy oscuro en las extensiones habituales. Desde el blefaroplasto surge un flagelo que se extiende a lo largo del borde exterior de la membrana ondulante hasta llegar a la parte anterior del cuerpo. Los tripomastigotes se encuentran en la sangre y son los responsables de la transmisión de la infección al insecto vector y de la extensión célula-célula. Los **epimastigotes** se encuentran en el intestino medio de los insectos chupadores *Triatoma infestans*, *Rhodnius prolixus* y *Panstrongylus megistus*. Se multiplican en el intestino medio y recto de los artrópodos y dan lugar a tripomastigotes metacíclicos. Estos, que constituyen la forma infecciosa en humanos, son liberados en la piel de la persona cuando el insecto defeca cerca de la zona de la picadura. Por tanto, ésta es una infección causada por contaminación, no por inoculación. Los tripomastigotes penetran a través de pequeñas lesiones existentes en la piel o en las mucosas, bien por infección de las células epiteliales del huésped o fagocitados por los macrófagos. Una vez dentro del huésped se multiplican intracelularmente como amastigotes y se liberan al torrente circulatorio cuando muere la célula. Los tripomastigotes sanguíneos circulan hasta que entran en otra célula huésped o son absorbidos durante la picadura de otro insecto, completando su ciclo vital.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La enfermedad de Chagas se encuentra sólo en el hemisferio occidental y es ahora endémica en **18 países** y en **2 ecosistemas** de las Américas: México y Sudamérica, especialmente Brasil, Argentina, Uruguay, Chile, y Venezuela. En Sudamérica, muchos vectores de la enfermedad viven en el interior de las casas mientras que en Centroamérica, México, y las zonas andinas el vector habita tanto dentro como fuera de la casa. Como sucede con la tripanosomiasis africana (v. cap. 283), millones de personas se encuentran infectadas y en riesgo de contraer la enfermedad por *77 cruzi*. La Organización Mundial de la Salud estima que esta enfermedad afecta a cerca de **20 millones** de personas, principalmente niños y adultos jóvenes. Debido a su elevada prevalencia, la infección por *T. cruzi* se considera la enfermedad endémica más importante de Sudamérica que provoca **45.000-70.000 muertes anuales**.

Esta infección suele ser asintomática y, esencialmente, no es tratable, por lo que persiste durante toda la vida. Hasta un **30%** de las personas con infección crónica por *77 cruzi* desarrollará en algún momento enfermedad sintomática. Sigue sin conocerse cómo consigue este parásito escapar al sistema inmunitario, ya que no se ha descrito variación antigénica.

La infección por *77 cruzi* es fundamentalmente una zoonosis. Los humanos no son imprescindibles para mantener al parásito en la naturaleza. *T. cruzi* tiene un extenso reservorio selvático y se ha aislado de nu-

meras especies animales. Los factores de riesgo más importantes de transmisión de la enfermedad a humanos a través del vector natural son la presencia de reservorios y vectores de *T. cruzi*, así como el nivel socioeconómico y educativo de la población. Los artrópodos vectores de *T. cruzi* son los insectos reduvidos, o triatómidos, conocidos también como chinches asesinas o chinches besuconas. *Triatoma infestans* es uno de los miembros más importantes de los triatómidos. Los vectores que transmiten la enfermedad se encuentran en zonas rurales, boscosas, y se infectan al ingerir sangre humana o de animales parasitada con tripomastigotes. Las condiciones de habitabilidad son muy importantes en la cadena de transmisión. La incidencia y prevalencia de la infección dependen de la adaptación de los triatómidos a las viviendas humanas, así como a la capacidad vectorial de las especies. Los reservorios animales de los reduvidos son los perros, gatos, ratas, zarigüeyas, cobayas, monos, murciélagos y mapaches. En Sudamérica, la deforestación incontrolada, la migración de personas desde áreas endémicas a otras no endémicas y la presencia de reservorios domésticos ha facilitado la extensión de la enfermedad. Las personas se infectan cuando campos situados en zonas enzoóticas comienzan a habitarse por razones agrícolas o comerciales. Cuando se rompe el reservorio natural, el vector se asienta en zonas domésticas y extiende el ciclo de transmisión a animales y personas.

Aunque se pueden encontrar insectos reduvidos en regiones templadas de Estados Unidos tan al norte como Maryland, los casos de enfermedad de Chagas son extremadamente raros, atribuibles al mejor nivel de las viviendas. La mayoría de los casos en Estados Unidos se asocia con accidentes de laboratorio. Aproximadamente 100.000 inmigrantes de zonas endémicas residentes en EE.UU. pueden estar infectados por *T. cruzi*, y se han descrito varios casos entre inmigrantes en ciudades estadounidenses.

Uno de los mayores retos de esta enfermedad es la transmisión vertical; los niños pueden infectarse por vía transplacentaria, como ocurre en un 10,5% de las madres infectadas, que causan así la enfermedad de Chagas congénita, asociada con prematuridad, aborto y eorioamnionitis. Hasta 1.000 niños nacen cada año infectados con *T. cruzi* en Argentina. La transmisión de la enfermedad también puede deberse a transfusiones sanguíneas de donantes asintomáticos en áreas endémicas. La tasa de seropositividad entre los donantes de sangre en las áreas endémicas es >20%. El riesgo de transmisión a partir de una única transfusión de sangre de un donante infectado es del 13-23%. Actualmente, la sangre de la región sur de Estados Unidos no se somete a detección selectiva para *T. cruzi*. Otra forma reconocida de transmisión es la inyección percutánea como resultado de un accidente de laboratorio. También se ha descrito transmisión oral por alimentos contaminados. Aunque la leche materna es una vía muy poco habitual de transmisión, se desaconseja la lactancia materna en los casos de mujeres infectadas, hasta que reciban tratamiento.

**ETIOPATOGENIA.** Aunque se desconoce la etiopatogenia de la enfermedad de Chagas, se han propuesto 2 mecanismos: destrucción tisular directa por el parásito y desarrollo de una reacción inflamatoria, resultado de una respuesta alérgica a los antígenos parasitarios absorbidos por las células huésped o una reacción autoinmunitaria, resultado de antígenos compartidos entre el parásito y el huésped.

En la puerta de entrada, o chancro de entrada, se desarrolla un infiltrado de neutrófilos polimorfonucleares, linfocitos, macrófagos y monocitos. *T. cruzi* es fagocitado por los macrófagos y secuestrado en vacuolas limitadas por membranas. La adhesión y fagocitosis del parásito está mediada por receptores sensibles a proteasas en la superficie del macrófago. Los tripanosomas lisan la membrana del fagosoma y escapan al citoplasma, donde se replican. Se desarrolla una reacción tisular local, el *chagoma*, y el proceso se extiende a un ganglio linfático cercano. A esto sigue la aparición de formas sanguíneas, diseminándose así la enfermedad.

Las cepas de *T. cruzi* muestran parasitismo selectivo por ciertos tejidos. La mayoría son miotrópicas e invaden las células musculares lisas, esqueléticas y cardíacas. La adhesión está mediada por receptores específicos en los tripomastigotes, que se unen a glucoconjugados complementarios en la superficie de la célula huésped. La adhesión a las células cardíacas origina inflamación en el endocardio y miocardio, edema, necrosis focal en los sistemas de conducción y contráctil, peri-

gangliitis e inflamación linfocítica. El corazón se agranda y pueden producirse trombosis endocárdica o aneurismas. Es habitual encontrar un bloqueo de rama derecha. Los tripanosomas también se adhieren a las células nerviosas y reticuloendoteliales. En los pacientes con afectación gastrointestinal, la destrucción del plexo mientérico conduce a la dilatación (p. ej., megaesófago y megacolon).

No se conocen bien los mecanismos inmunológicos de control del parasitismo ni de la resistencia. A pesar de una buena inmunidad adquirida no existe curación parasitológica. La variación antigénica típica de la tripanosomiasis africana no se observa en la americana. Los anticuerpos implicados en la resistencia a *T. cruzi* están relacionados con la fase de la infección. Los anticuerpos IgG, contra probablemente varios antígenos mayores de superficie, median la inmunofagocitosis de *T. cruzi* por los macrófagos. Los procesos que conllevan depresión de la inmunidad celular aumentan la gravedad de la infección por *T. cruzi*. Se cree que los macrófagos juegan un papel importante en la protección contra la infección por *T. cruzi*, especialmente en la fase aguda. El interferón-γ estimula la destrucción macrofágica de los amastigotes por medio de mecanismos oxidativos. Se han observado a menudo respuestas inmunitarias específicas de tipo 1 (CCR5 y CXCR3) relacionadas con el desarrollo de patología cardíaca.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La enfermedad de Chagas se presenta en dos formas: aguda y crónica. La enfermedad de Chagas aguda en los niños es generalmente asintomática o se asocia con un síndrome febril leve, caracterizado por malestar general, edema facial y adenopatías. Los niños suelen presentar signos de inflamación local en la puerta de entrada, o chagomas. Aproximadamente un 50% de los niños acude al médico con el signo de Romana (edema indoloro unilateral del ojo), conjuntivitis y linfadenitis preauricular. Suelen quejarse de fatiga y cefalea. La fiebre puede persistir durante 4-5 semanas. Las manifestaciones sintomáticas más graves se presentan en niños <2 años e incluyen adenopatías, hepatoesplenomegalia y meningoencefalitis. El síndrome agudo puede estar acompañado de una erupción morbiliforme. Se ha descrito anemia, linfocitosis, hepatitis y trombocitopenia.

El corazón, el sistema nervioso central, los ganglios periféricos y el sistema reticuloendotelial suelen estar intensamente parasitados. El corazón es el principal órgano diana. La intensa parasitemia puede generar inflamación aguda y dilatación de las cuatro cámaras. La miocarditis difusa y la inflamación del sistema de conducción dan lugar al desarrollo de fibrosis. La anatomía patológica muestra los seudocuerpos característicos, que son los agregados intracelulares de amastigotes.

La infección intrauterina puede ser causa de aborto espontáneo o parto prematuro. En los niños con infección congénita, la anemia grave, la hepatoesplenomegalia, la ictericia y las convulsiones pueden simular una infección congénita por citomegalovirus, toxoplasma o una eritroblastosis fetal. En la meningoencefalitis se puede observar *T. cruzi* en el líquido cefalorraquídeo. Los niños suelen presentar remisión espontánea a las 8-12 semanas, comenzando una fase indeterminada con parasitemia leve de por vida y desarrollo de anticuerpos contra muchos antígenos de superficie de *T. cruzi*. La tasa de mortalidad es del 5-10% y las muertes se deben a miocarditis aguda con la consiguiente insuficiencia cardíaca o a meningoencefalitis. La enfermedad de Chagas aguda debe diferenciarse del paludismo, la esquistosomiasis, la leishmaniasis visceral, la brucelosis, la fiebre tifoidea y mononucleosis infecciosa.

La enfermedad de Chagas crónica puede ser asintomática o sintomática. La presentación más frecuente de la infección por *T. cruzi* es la *miocardiopatía*, que se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia y eventos tromboembólicos. Entre las anomalías electrocardiográficas se incluyen el bloqueo auriculoventricular parcial o completo y el bloqueo de rama derecha. El bloqueo de rama izquierda no es frecuente. El estudio anatomopatológico del músculo cardíaco infectado muestra atrofia, mionecrosis, miocitólisis, fibrosis e infiltración linfocitaria. Se han descrito infartos de miocardio que pueden ser secundarios a embolización desde un aneurisma apical izquierdo o a arteriolitis necrosante de la microvasculatura. Los aneurismas ventriculares apicales izquierdos son patognomónicos de la miocardiopatía chagásica crónica.



También se ha implicado a las alteraciones en el sistema nervioso autónomo en la miocardiopatía chagásica. La reducción de los niveles de acetilcolina y colina acetiltransferasa en la infección experimental por *T. cruzi* apoya esta hipótesis.

En la miocardiopatía chagásica se han descrito alteraciones autoinmunitarias. La depleción de células CD8 acelera la infección. Las células endoteliales y mononucleares de sangre periférica humana infectadas por *T. cruzi* sintetizan niveles aumentados de interleucina 13 (IL-13), IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF). Estas citoquinas son las responsables del reclutamiento de leucocitos y de la proliferación de la célula muscular lisa, que puede ser el origen de algunas de las manifestaciones de la enfermedad. La miocarditis viral, la cardiopatía reumática y la fibrosis endomiocárdica presentan cuadros similares.

En un 8-10% de los pacientes aparecen manifestaciones gastrointestinales de enfermedad de Chagas crónica e implican una disminución de los plexos de Auerbach y Meissner. También hay lesiones pregangliónicas y una reducción del número de células nucleares motoras dorsales del nervio vago. De forma característica esta afectación se manifiesta como megaesófago y megacolon. En el megacolon se suelen dar fecalomas, volvidos y dilataciones sigmoideas. La pérdida de ganglios en el esófago produce una dilatación anormal, o megaesófago; el esófago puede llegar a tener 26 veces su peso normal y retener hasta 2 l de Huidos en exceso. El megaesófago se presenta como disfagia, odinofagia y tos. Las anomalías del cuerpo del esófago son independientes de la disfunción esofágica inferior. El megaesófago puede originar una esofagitis o un cáncer esofágico. La neumonía aspirativa y la tuberculosis pulmonar son más frecuentes en los pacientes con megaesófago.

Puede producirse disfunción autonómica y neuropatía periférica. La afectación del sistema nervioso central no es frecuente. Cuando se produce una encefalitis granulomatosa en la infección aguda, suele ser de evolución fatal.

**Inmunodeprimidos.** Las infecciones por *T. cruzi* en los inmunodeprimidos están causadas por la transmisión desde un donante de productos sanguíneos asintomático o por la activación de una infección previa debido a inmunosupresión. La donación de órganos a receptores alogénicos puede dar lugar a una forma devastadora de la enfermedad. El trasplante cardíaco en la enfermedad de Chagas ha provocado la reactivación de la misma, a pesar de la profilaxis y del tratamiento posquirúrgico con benzonidazol. La infección por VIH también da lugar a reactivación; las lesiones cerebrales son más frecuentes en estos pacientes y pueden parecerse a las de la encefalitis toxoplásmica. En los inmunodeprimidos con riesgo de reactivación son necesarias pruebas serológicas y monitorización estrecha.

**DIAGNÓSTICO.** Es importante realizar una buena historia clínica, prestando atención a los orígenes geográficos y a los viajes. El examen microscópico de una preparación en fresco de sangre periférica o de una extensión teñida con Giemsa durante la fase aguda demuestra la presencia de tripanosomas móviles, dato diagnóstico de enfermedad de Chagas (v. fig. 283-1). Éstos sólo se observan en sangre durante las primeras 6-12 semanas de la enfermedad. Las extensiones de capa leucocitaria ayudan a mejorar el rendimiento diagnóstico.

La mayoría de las personas busca ayuda médica durante la fase crónica, cuando los parásitos no se detectan en la sangre y los síntomas clínicos no son diagnósticos. Las pruebas serológicas son también un buen método diagnóstico. El método de inmunodiagnóstico más fiable es la fijación del complemento. Los anticuerpos IgM específicos pueden detectarse mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA) y fluorescencia indirecta. La fluorescencia indirecta con anticuerpos es muy precisa y puede utilizarse para diferenciar la infección aguda, con anticuerpos IgM, de la crónica, sólo con anticuerpos IgG. Estas pruebas están disponibles en Estados Unidos en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). Se recomienda realizar como mínimo 2 pruebas serológicas independientes, ya que pueden producirse falsos positivos por otras infecciones (p. ej., malaria, sífilis y leishmaniasis).

También se dispone de métodos no inmunológicos de diagnóstico. Se ha utilizado la inoculación en ratones cuando los resultados en san-

gre periférica son repetidamente negativos. El xenodiagnóstico, técnica que permite que reducidos no infectados se alimenten con la sangre del paciente para examinar el contenido intestinal del insecto 30 días después, detecta parásitos en el 100% de los casos de enfermedad de Chagas. Se están desarrollando análisis de detección que emplean la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para amplificar secuencias de ADN nuclear o del cinetoplasto. Los parásitos pueden cultivarse en el medio Nicole-Novy-MacNeal. La PCR tiene una sensibilidad del 96-100% y es capaz de detectar un único parásito en 20 ml de sangre. Se están desarrollando ELISA quimioluminiscentes, que parecen tener una elevada sensibilidad y especificidad.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento farmacológico de la infección por *T. cruzi* se limita a dos fármacos: nifurtimox y benzonidazol. Ambos son eficaces contra tripomastigotes y amastigotes y se han utilizado para erradicar los parásitos en la fase aguda de la infección. Los resultados varían según la fase de la enfermedad, período de tratamiento, dosis, edad del paciente y origen geográfico del mismo. Ninguno de ellos es seguro en el embarazo. Hay pocos ensayos clínicos que hayan establecido la eficacia de la profilaxis o del tratamiento en individuos asintomáticos. Ese tratamiento es aún más complicado en los enfermos con enfermedad de Chagas e infección por VIH.

El que más se ha utilizado es el nifurtimox, pero no se sabe con certeza si es eficaz en la fase crónica. Este fármaco está disponible bajo solicitud a los CDC. La pauta terapéutica en los niños de 1-10 años es de 15-20 mg/kg/día divididos en cuatro tomas v.o., durante 90 días; en los niños de 11-16 años, 12,5-15 mg/kg/día divididos en cuatro tomas v.o., durante 90 días; y en los >16 años, 8-10 mg/kg/día divididos en tres o cuatro tomas v.o., durante 90-120 días. El nifurtimox interfiere con el metabolismo hidrocarbonado del parásito, interrumpiendo la síntesis de ácido pirúvico. *T. cruzi* es parcialmente deficiente en mecanismos de detoxificación de radicales libres, motivo por el cual es susceptible a tales intermediarios. Los efectos secundarios del nifurtimox son debilidad, anorexia, alteraciones gastrointestinales, hepatitis tóxica, temblores, convulsiones y hemólisis en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa. El mecanismo de acción del nifurtimox es la generación de radicales nitro-anión mediante nitrorreductasas que producen intermediarios reactivos.

El benzonidazol es un derivado nitroimidazólico que también se emplea y que puede ser más eficaz que el nifurtimox. El mecanismo de acción es más complejo que el de este último. La pauta recomendada en los niños <12 años es de 10 mg/kg/día divididos en dos tomas v.o., durante 60 días, y en los >12 años, 5-7 mg/kg/día v.o., durante 60 días. En 1 estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en un área rural de Brasil se estudió un ciclo de 60 días con benzonidazol para el tratamiento de la fase precoz de la infección crónica por *T. cruzi* en escolares de 7-12 años. La eficacia de benzonidazol en la producción de seronegatividad fue del 55,8%. Este fármaco también se asocia con toxicidad significativa; produce erupción cutánea, fotosensibilidad, neuritis periférica, granulocitopenia y trombocitopenia. Son preocupantes los datos acerca del desarrollo de linfomas en animales de laboratorio tratados con benzonidazol. Este hecho no se ha producido en humanos.

Independientemente del estado clínico o del tiempo transcurrido desde la infección, los pacientes con enfermedad de Chagas crónica asintomática deben ser tratados con nifurtimox o benzonidazol. Los derivados nitroimidazólicos redujeron y modificaron significativamente la evolución relacionada con la parasitación en comparación con placebo. El benzonidazol tuvo más efecto. Sigue sin estar claro si conviene o no tratar a los inmunodeprimidos con interferón-γ.

Las diferencias bioquímicas entre el metabolismo de los tripanosomas americanos y el de los huéspedes mamíferos pueden ser explotadas para el tratamiento. Estos tripanosomas son muy sensibles a los radicales libres y carecen de catalasa y de glutatión reductasa/glutatión peroxidasa, que son enzimas esenciales en la eliminación de radicales libres. Todos los tripanosomas tienen también una inusualmente reducida nicotinamida-adenina dinucleótido fosfato (NADPH)-reductasa bisulfuro dependiente. Por ello, los fármacos que estimulan la generación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> o previenen su uso son tripanosomicidas potenciales.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca y las arritmias, así como la prevención del tromboembolia, implican el uso de diuréticos, antiarrítmicos y anticoagulantes. La toxicidad por digital es frecuente en los pacientes con miocardiopatía chagásica. Los marcapasos pueden ser necesarios en los casos de bloqueos graves. Según la base de datos Cochrane, no hay suficiente evidencia que apoye la eficacia de los nitrofuranos o de fármacos imidazólicos como para recomendar su tratamiento en la miocardiopatía ni en las infecciones crónicas por *T. cruzi*. Se hace necesario llevar a cabo un ensayo aleatorio controlado bien diseñado para establecer si se dispone de nuevos fármacos apropiados para el tratamiento de los enfermos con miocardiopatía. Aunque el trasplante cardíaco ha tenido éxito en enfermos con Chagas, son todavía necesarios estudios adicionales.

Para el megaesófago se recomienda una dieta ligera y equilibrada. El tratamiento del megaesófago incluye cirugía y dilatación del esfínter esofágico inferior; la parte superior se trata con dilatación neumática. Se han empleado nitratos y nifedipino para reducir la presión del esfínter esofágico inferior. El tratamiento del megacolon es quirúrgico y sintomático. El tratamiento de la meningoencefalitis es el de soporte.

En el caso de infección accidental, cuando la penetración de parásitos no plantea duda, se debe comenzar inmediatamente el tratamiento y continuarlo durante 10-15 días. Se recoge sangre y se obtienen muestras para serologías a los 15, 30 y 60 días.

**PREVENCIÓN.** No se dispone por ahora de vacuna ni de tratamiento profiláctico, aunque se está desarrollando actualmente una posible vacuna. En áreas endémicas (Argentina, Bolivia, Brasil, Uruguay, Paraguay y Chile), se ha establecido un programa internacional de ayuda para eliminar la transmisión. Las pruebas de cribado diagnóstico a emigrantes de áreas endémicas pueden reducir significativamente esa transmisión. Son eficaces en el control de la población de insectos la educación de los residentes en áreas endémicas, el empleo de mosquiteras, de insecticidas como dieldrina o lindano y la destrucción de las casas de adobe que albergan reducidos. Los insecticidas piretroides sintéticos mantienen las casas libres de vectores durante 2 años y tienen una baja toxicidad en humanos. Se han utilizado pinturas que contienen insecticidas. Los intentos de desarrollar una vacuna no han sido fructíferos. La profilaxis con nifurtimox o benzonidazol sólo debe emplearse en caso de accidente de laboratorio.

Las transfusiones de sangre en áreas endémicas suponen un riesgo a tener en cuenta. El violeta de genciana, un agente canónico que actúa de manera fotodinámica, se ha utilizado para matar los parásitos en sangre. La fotoirradiación de sangre con violeta de genciana y ascorbato genera radicales libres y aniones superóxido que son tripanocidas. La mepacrina y el maprotileno se han utilizado también para erradicar los parásitos de las transfusiones de sangre.

Debido a que los inmigrantes pueden llevar la enfermedad a áreas no endémicas se debe realizar examen serológico a los donantes de sangre que provengan de poblaciones de riesgo. Los donantes potencialmente seropositivos se pueden identificar al determinar si han pasado largos períodos de tiempo en un área endémica. Se puede reducir el riesgo de transmisión de los donantes de sangre y órganos potencialmente infectados mediante métodos de detección basados en cuestionarios. La seropositividad se debe considerar una contraindicación para la donación de órganos.

En diciembre de 2006, la FDA autorizó una nueva prueba de cribado, denominada Orto 72 *cruzi* ELISA Test System, para la detección de anticuerpos frente a *T. cruzi* en donaciones de sangre. Este es la primera prueba de este tipo aprobada por la FDA. Se estima que hasta 11.000.000 de personas en América están infectadas con *T. cruzi* y, de ellas, hasta 100.000 pueden estar viviendo en Estados Unidos. Desafortunadamente, desde 1987 se han descrito en Estados Unidos siete casos de *T. cruzi* transmitidos por transfusión sanguínea y cinco casos transmitidos por trasplante de órganos. Pueden haberse producido muchos otros casos que no han llegado a ser identificados. Si se encuentra un test positivo en algún donante de sangre, todos los componentes y otras donaciones de ese donante deben ser puestos en cuarentena y destruidos o utilizados para investigación tras su apropiada identificación y etiquetado. Esta práctica de revisión de donaciones previas debe

seguir protocolos similares a los utilizados para donantes seropositivos de hepatitis C.

- Almeida IC, Covas DT, Soussumi LM, et al: A highly sensitive and specific chemiluminescent enzyme linked immunoabsorbent assay for the diagnosis of acute *Trypanosoma cruzi* infection. *Transfusion* 1997;37:850-857.
- de Andrade AL, Zicker F, de Oliveira RM, et al: Randomized trial of the efficacy of benzimidazole in the treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 1996;348:1407-1413.
- Docampo R, Moreno SN, Cruz FS: Enhancement of the cytotoxicity of crystal violet against *Trypanosoma cruzi* in blood by ascorbate. *Mol Biochem Parasitol* 1988;27:241-247.
- Prata A: Clinical and epidemiological aspects of Chagas' disease. *Lancet Infect Dis* 2001;1:92-100.
- Rodrigues Coura JR, de Castro SL: A critical review on Chagas disease chemotherapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002;97:3-24.
- Villar JC, Marin-Neto JA, Ebrahim S, et al: Trypanocidal drugs for chronic asymptomatic *Trypanosoma cruzi* infection (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD003463.

## Capítulo 285 ■ Malaria (*Plasmodium*)

### Peter J. Krause

La malaria (paludismo) es una enfermedad aguda y crónica que se caracteriza por paroxismos de fiebre, escalofríos, sudoración, fatiga, anemia y esplenomegalia. Ha jugado un papel importante en la historia de la humanidad, y es quizá la infección que más daño ha causado al ser humano. Cobra especial importancia en los países en desarrollo, donde se estima que existen 300-500 millones de casos y >1 millón de muertes anuales. La mayoría de estas muertes se produce en lactantes y niños pequeños. Aunque no existe malaria endémica en Estados Unidos, se reconocen aproximadamente 1.000 casos de esta enfermedad importada al año. Los médicos que ejercen en áreas no endémicas deben considerar la posibilidad de malaria ante cualquier niño febril que ha regresado de un área endémica en el último año, ya que el retraso en el diagnóstico y el tratamiento pueden dar lugar a una enfermedad grave, e incluso a la muerte.

**ETIOLOGÍA.** La malaria está causada por el protozoo intracelular *Plasmodium*, que se transmite a las personas por la hembra del mosquito *Anopheles*. En los humanos, cuatro especies de *Plasmodium* causan malaria: *P. falciparum*, *P. malariae*, *P. ovale* y *P. vivax*. La malaria también puede transmitirse por transfusión sanguínea, por agujas contaminadas y de una mujer embarazada a su feto. El riesgo de transmisión sanguínea es pequeño y está descendiendo en EE.UU., pero puede producirse vía sangre completa, concentrados de hematíes, plaquetas, leucocitos y por trasplante de órganos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La malaria es uno de los principales problemas mundiales que se produce en más de 100 países con una población combinada de >1.600 millones de personas. Las principales áreas de transmisión son África, Asia y Sudamérica. *P. falciparum* y *P. malariae* se encuentran en la mayoría de las áreas con esta enfermedad. *P. falciparum* es la especie predominante en África, Haití y Nueva Guinea. *P. vivax* predomina en Bangladesh, Centroamérica, India, Pakistán y Sri Lanka. *P. vivax* y *P. falciparum* predominan en el sudeste asiático, Sudamérica y Oceanía. *P. ovale*, la especie menos frecuente, se transmite principalmente en África. La transmisión de malaria se ha eliminado en casi toda Norteamérica (incluido Estados Unidos), Europa y el Caribe, así como en Australia, Chile, Israel, Japón, Corea, Líbano y Taiwan. La mayoría de los casos de paludismo en Esta-

dos Unidos se produce en visitantes previamente infectados que llegan a Estados Unidos procedentes de áreas endémicas, y en ciudadanos de EE.UU. que viajan a zonas endémicas sin la adecuada quimioprofilaxis. Las regiones más comunes de adquisición de los 10.100 casos de paludismo informados a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) entre ciudadanos de EE.UU. entre 1985 y 2001 estaban en países de África Subsahariana (58%), Asia (18%), y América central, el Caribe o Sudamérica (16%). La mayoría de los casos mortales se produjo por *P. falciparum* (66 de los 70 casos, o 94%), de los que 47 (71%) habían sido adquiridos en África Subsahariana. Desde 1957 se han descrito 63 casos nativos en Estados Unidos. Es probable que pacientes con malaria no tratada adquirida en un país endémico viajaran a Estados Unidos e infectaran a los mosquitos locales, que posteriormente transmitieron la enfermedad a otras personas.

**ETIOPATOGENIA.** *Plasmodium* existe bajo varias formas y tiene un ciclo vital complejo que le permite sobrevivir en medios celulares diferentes en el huésped humano (fase asexual) y en el mosquito vector (fase sexual). La notable amplificación de *Plasmodium*, desde aproximadamente  $10^2$  hasta tanto como  $10^8$  organismos, se produce en los humanos en un proceso en 2 etapas, una primera fase en las células hepáticas (fase exoeritrocítica) y la segunda en los hematíes (fase eritrocítica). La fase exoeritrocítica comienza con la inoculación de los esporozoítos al torrente circulatorio desde un mosquito *Anopheles* hembra. Al cabo de unos minutos los esporozoítos entran en los hepatocitos, donde se desarrollan y multiplican asexualmente en forma de esquizontes. Tras 1-2 semanas, los hepatocitos se rompen y liberan miles de merozoítos a la sangre. Los esquizontes tisulares de *P. falciparum* y *P. malariae* rompen a la sangre una sola vez y no permanecen en el hígado. Hay 2 tipos de esquizontes tisulares de *P. ovale* y *P. vivax*. El primer tipo sale al torrente sanguíneo a los 6-9 días, mientras que el segundo permanece quiescente en el hígado, en forma de hipnozoíto, durante semanas, meses o hasta 5 años antes de liberar de nuevo más merozoítos, causando así recidivas de la infección. La fase eritrocítica del desarrollo asexual de *Plasmodium* comienza cuando los merozoítos del hígado penetran en los eritrocitos. Una vez dentro del eritrocito el parásito se convierte en su forma en anillo, que crece para transformarse en trofozoíto. Estas 2 últimas formas pueden identificarse con Giemsa en frotis de sangre, el método principal de confirmación diagnóstica (fig. 285-1). El trofozoíto se multiplica asexualmente para producir un pequeño número de merozoítos eritrocíticos, que son liberados a la sangre cuando se rompe la membrana del hematíe, momento que se asocia con la aparición de fiebre. Con el tiempo, algunos merozoítos se transforman en gametocitos masculino y femenino que completan el ciclo de *Plasmodium* al ser ingeridos por la hembra *Anopheles* durante una picadura. Los gametocitos masculino y femenino se fusionan para formar un cigoto en el estómago del mosquito. Tras una serie de transformaciones, los esporozoítos entran en las glándulas salivales del mosquito y son inoculados a un nuevo huésped en la siguiente picadura.

Se han identificado cuatro importantes procesos patológicos en los pacientes con malaria: fiebre, anemia, procesos inmunopatológicos y anoxia tisular. La fiebre se produce cuando los eritrocitos se rompen y liberan merozoítos a la circulación. La anemia se debe a hemólisis, secuestro de eritrocitos en el bazo y otros órganos y a supresión de la médula ósea. Los procesos inmunopatológicos documentados incluyen la activación policlonal que origina hipergammaglobulinemia y formación de complejos inmunitarios, la inmunodepresión y la excesiva producción de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tisular), que pueden producir gran parte de los mecanismos patológicos de esta enfermedad, incluyendo la hipoxia tisular. En la malaria por *P. falciparum* se produce citoadherencia de los eritrocitos parasitados al endotelio vascular que puede originar obstrucción del flujo sanguíneo y lesión capilar con el resultado de filtrado vascular de sangre, proteínas y líquidos, e hipoxia tisular. La hipoglucemia y la acidosis láctica son consecuencia del metabolismo anaerobio. Los efectos acumulativos de estos procesos pueden conducir a fracaso cerebral, cardíaco, pulmonar, intestinal y hepático.

Tras la infección por *Plasmodium* la inmunidad no es completa, de manera que se evita la enfermedad grave pero no se consigue la erra-

dación ni la prevención contra futuras infecciones. En algunos casos, los parásitos circulan en bajo número durante mucho tiempo pero no se les permite multiplicarse rápidamente y causar una infección grave. Se producen episodios repetidos de infección porque el parásito desarrolla una serie de estrategias de evasión inmunitaria, como la replicación intracelular, la citoadherencia vascular que evita que los eritrocitos infectados pasen por el bazo, la variación antigénica rápida y la alteración del sistema inmunitario del huésped, que incluye la supresión inmunitaria parcial. La respuesta inmunológica del huésped a las especies de *Plasmodium* incluye mecanismos naturales de prevención de la infección por otras especies de *Plasmodium*, como las que afectan a aves o roedores, así como varias alteraciones en la fisiología de los eritrocitos que previenen o modifican la infección. Los eritrocitos con hemoglobina S (falciformes) resisten al crecimiento del parásito, los eritrocitos que carecen de antígeno de grupo Duffy son resistentes a *P. vivax* y los que contienen hemoglobina F (fetal) y los ovalocitos resisten a *P. falciparum*. En las áreas hiperendémicas, los recién nacidos rara vez caen enfermos, en parte debido al paso de anticuerpos maternos y al nivel de hemoglobina fetal. Los niños de 3 meses a 2-5 años de edad tienen menos inmunidad específica contra las especies de malaria, y por este motivo sufren ataques anuales debilitantes que pueden llegar a ser fatales. Posteriormente se adquiere inmunidad y los casos de malaria grave son menos frecuentes. Las infecciones graves pueden producirse durante el embarazo y también durante una estancia larga fuera de la región endémica. En general, los organismos extracelulares de *Plasmodium* son la diana de los anticuerpos, mientras que los organismos intracelulares son atacados por la inmunidad celular como los linfocitos T, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares y bazo.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Durante la fase inicial, el período de incubación, los niños y los adultos permanecen asintomáticos. Los períodos de incubación habituales son: *P. falciparum*, 9-14 días; *P. vivax*, 12-17 días; *P. ovale*, 16-18 días y *P. malariae*, 18-40 días. El período de incubación puede prolongarse hasta 6-12 meses para *P. vivax* y puede prolongarse también en pacientes con inmunidad parcial o quimioprofilaxis incompleta. Algunos pacientes experimentan pródromos durante 2-3 días antes de detectar los parásitos en sangre. Los síntomas pródromicos incluyen cefalea, fatiga, anorexia, mialgias, febrícula y dolor torácico, abdominal o articular.

La presentación clásica de la malaria, rara vez observada en otras enfermedades infecciosas, consiste en paroxismos de fiebre que alternan con períodos de buen estado general, salvo por cierta fatiga. Los paroxismos febriles se caracterizan por fiebre elevada, tiritona, sudoración y cefalea, así como mialgias, dolor lumbar, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, palidez e ictericia. Los paroxismos coinciden con la rotura de los esquizontes, que se produce cada 48 horas con *P. vivax* y *P. ovale* y origina picos febriles en días alternos. Con *P. malariae*, la ruptura de los esquizontes se produce cada 72 horas y provoca los paroxismos febriles cada tercer o cuarto día. La periodicidad es menos aparente con *P. falciparum* y en las infecciones mixtas. Los pacientes con primoinfección, como los viajeros de regiones no endémicas, pueden presentar episodios sintomáticos irregulares durante 2-3 días hasta que comienzan los paroxismos. Los niños con malaria suelen tener características clínicas diferentes de las que presentan los adultos. Los niños no inmunes >2 meses de edad, presentan síntomas que varían ampliamente desde fiebre baja y cefalea hasta temperaturas superiores a 40 °C con cefalea, somnolencia, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, palidez, cianosis, esplenomegalia, hepatomegalia, anemia, trombocitopenia y recuentos leucocitarios normales o bajos, o cualquier combinación de estas manifestaciones. El paludismo grave, de alto riesgo, se caracteriza por un bajo nivel de conciencia, convulsiones, respiración irregular u obstrucción de la vía aérea, hipoxia, hipotensión, taquicardia, deshidratación, hipoglucemia, acidosis metabólica e hiperpotasemia.

Las recurrencias tras el ataque primario pueden producirse como resultado de la supervivencia de las formas eritrocitarias en la sangre. Las recidivas a largo plazo se deben a la liberación de merozoítos desde la forma exoeritrocitaria en el hígado, lo que ocurre con *P. vivax* y *P. ovale*, o desde formas persistentes en los eritrocitos, como sucede con *P. malariae*. El antecedente de síntomas típicos en un paciente que

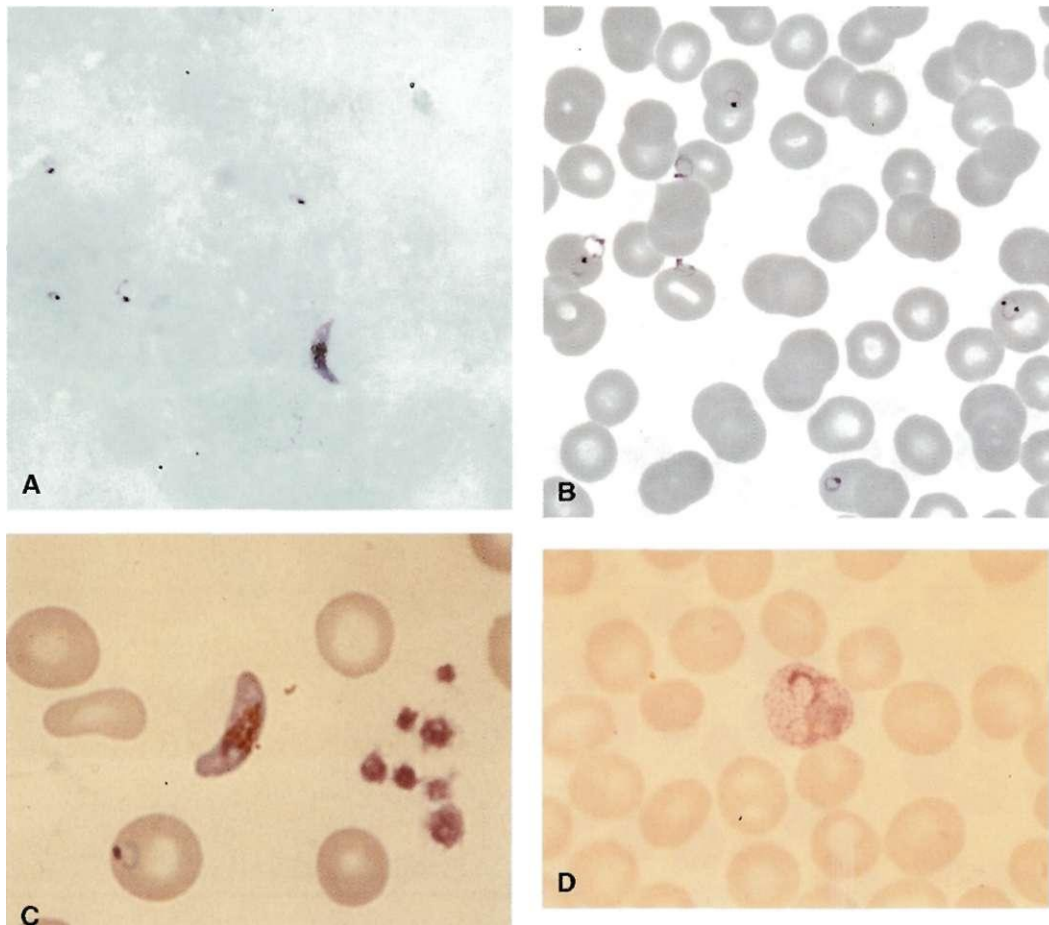


Figura 285-1. Frotis de sangre en gota gruesa (A) y en extensión fina (B-H) teñidos con Giemsa para el diagnóstico de paludismo y para la identificación de especies de *Plasmodium*. A, Se observan múltiples formas en anillo de sello correspondientes a trofozoitos de *Plasmodium falciparum* fuera de los eritrocitos. B, Eritrocito con infección múltiple que contiene trofozoitos en anillo de sello de *P. falciparum*, incluyendo una forma *accolée* situada contra la superficie interior de la membrana del eritrocito. C, Gametocito en forma de banana característico de *P. falciparum*. D, Trofozoito ameboide característico de *Plasmodium vivax*. Los eritrocitos infectados tanto por *P. vivax* como por *Plasmodium ovale* exhiben punteado de Schuffner y tienden a ser de mayor tamaño en comparación con los eritrocitos no infectados.

regresó de un área endémica varias semanas antes indica que se trata de una infección por *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae*.

La forma más grave de malaria es la causada por *P. falciparum* y se asocia con una parasitemia más intensa. El diagnóstico de paludismo por *P. falciparum* constituye una emergencia médica. Si no se instaura tratamiento rápidamente, la tasa de letalidad alcanza el 25% en los adultos no inmunes y el 30% en los niños no inmunes. En contraste con la malaria causada por *P. ovale*, *P. vivax* y *P. malariae* que suelen producir parasitemias inferiores al 2%, la provocada por *P. falciparum* puede llegar a >60% porque *P. falciparum* infecta tanto a los eritrocitos inmaduros como a los maduros mientras que *P. ovale* y *P. vivax* infectan sobre todo a los eritrocitos inmaduros, y *P. malariae* infecta únicamente a los maduros. *P. falciparum* se asocia con complicaciones graves, aunque también se producen infecciones leves o asintomáticas en los pacientes con inmunidad parcial.

La malaria por *P. vivax* en general es menos grave que la debida a *P. falciparum*, pero puede producir la muerte por rotura esplénica. Se pueden producir recidivas de *P. vivax* si no se administra tratamiento para la malaria hepática durante los 6 meses que siguen al ataque agudo, pero pueden tener lugar hasta 5 años después de la infección inicial. La forma más leve y crónica de malaria es la debida a *P. malariae*. Se han observado recidivas a los 30-50 años de la infección aguda. Aunque la parasitemia suele ser baja, la infección no tratada puede causar una enfermedad crónica además de la enfermedad febril aguda. El tipo de malaria menos frecuente es la debida a *P. ovale*. Es similar a la causada por *P. vivax* y se suele presentar junto con malaria por *P. falciparum*.

La malaria congénita se adquiere de la madre en el período prenatal o perinatal y constituye un problema grave en las áreas tropicales, pero casi no se ha declarado en Estados Unidos. En las áreas endémicas, la malaria congénita es una causa importante de abortos, niños nacidos muertos, partos prematuros, retraso del crecimiento intrauterino y muerte neonatal. La malaria congénita se produce en hijos de madres no inmunes infectadas con *P. vivax* o *P. malariae*, aunque puede observarse en cualquiera de las especies de malaria humana. El 1.<sup>o</sup> signo o síntoma se presenta habitualmente entre los 10 y los 30 días de edad (rango, 14 horas a varios meses de edad). Los signos y síntomas incluyen fiebre, inquietud, somnolencia, palidez, ictericia, problemas con la alimentación, vómitos, diarrea, cianosis y hepatoesplenomegalia. La malaria suele ser grave en el embarazo y producir efectos adversos en el feto o en el neonato por la enfermedad materna o por la infección placentaria, incluso sin producirse transmisión madre-hijo.

**DIAGNOSTICO.** Cualquier niño con fiebre o enfermedad sistémica no explicada que ha viajado o residido en áreas endémicas durante el último año tiene malaria hasta que se demuestre lo contrario. Se debe considerar este diagnóstico al margen de la toma de quimioprofilaxis. La aparición de síntomas antes de transcurrido 1 mes desde el regreso del área endémica, la parasitemia intensa (>2%), las formas en anillo con dos puntos de cromatina y los eritrocitos infectados por más de 1 parásito constituyen criterios que sugieren malaria por *P. falciparum*.



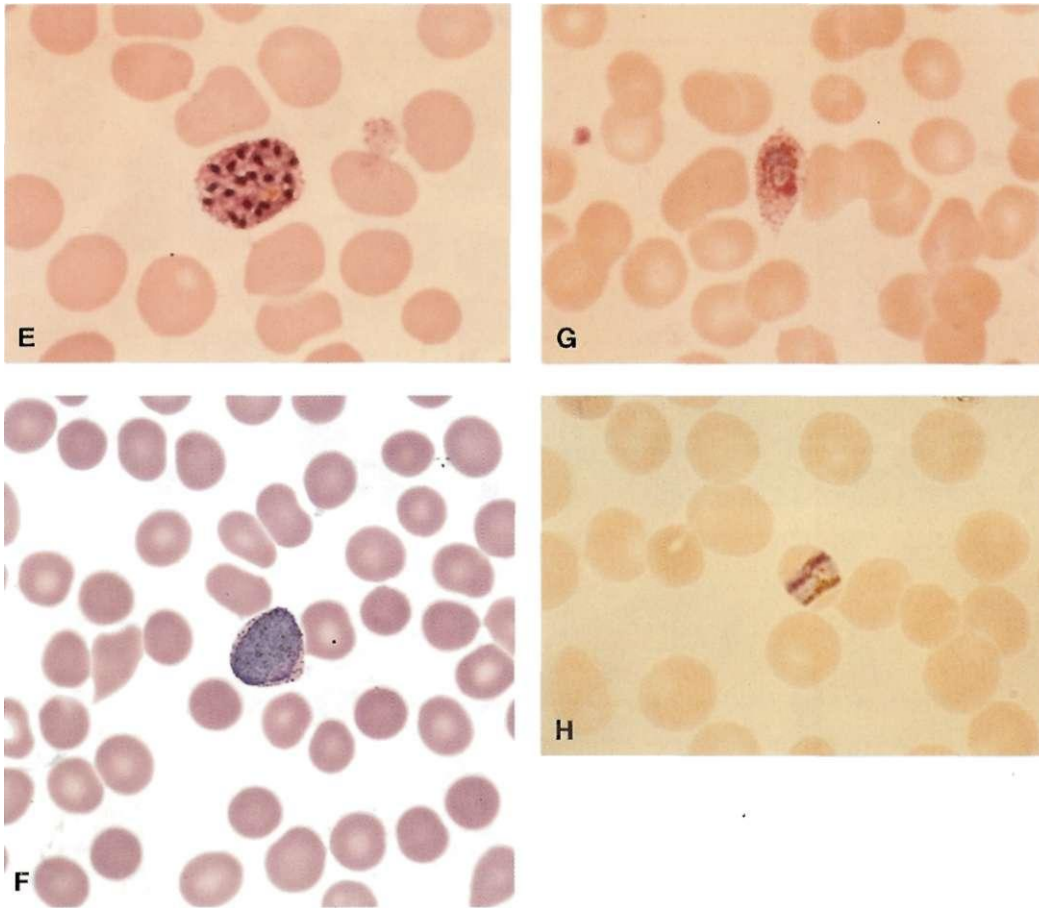


Figura 285-1, co>f. E, Esquizonte de *P. vivax*. Por contra, rara vez se observan formas maduras de *P. falciparum* en los frotis de sangre porque quedan secuestrados en los vasos capilares sistémicos. F, Gametocito esférico de *P. vivax*. G, Trofozoito de *P. ovale*. Observar el punteado de Schuffner y la forma oval del eritrocito infectado. H, característico trofozoito en banda de *Plasmodium malariae*, que contiene el pigmento intracelular denominado hemozina. (Las imágenes A, B, y P proporcionadas por cortesía de DPD X (website de los Centers for Disease Control and Prevention for parasitology identification) at [www.dpd.cdc.gov/dpdx/](http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/). Imágenes C, D, E, G, y F, contribución de David Wyler, Newton Centre, Massachusetts.)

El diagnóstico se establece con la identificación de los parásitos en un frotis de sangre periférica teñida con Giemsa (v. fig. 285-1). La tinción de Giemsa es mejor que la de Wright y la de Leishman. Se deben examinar tanto extensiones finas como gruesas. La concentración de eritrocitos en una extensión de gota gruesa es 20-40 veces la de una extensión fina y se emplea para observar rápidamente un gran número de eritrocitos. La extensión fina permite la identificación de la especie y determina el porcentaje de eritrocitos infectados. Esto último es útil en el seguimiento de la respuesta terapéutica. La identificación de la especie es llevada a cabo por un microscopista con experiencia, que la contrasta con láminas en color de las distintas especies de *Plasmodium* (v. fig. 285-1). Pese a que *P. falciparum* se identifica con más facilidad en la sangre inmediatamente después del paroxismo febril, el momento de obtención de sangre para el frotis es menos importante que su obtención varias veces al día durante 3 días consecutivos. Un único frotis negativo no excluye el diagnóstico; puede ser necesario repetir las extensiones incluso cada 4-6 horas al día para confirmar el diagnóstico. La mayoría de los pacientes sintomáticos presentará parásitos detectables en las extensiones de gota gruesa en 48 horas. Es importante recordar que en las personas no inmunes los síntomas suelen aparecer 1-2 días antes de que se puedan detectar los parásitos en la sangre. Un análisis que emplea anticuerpos monoclonales incorporados a una tira de prueba para sangre obtenida mediante un pinchazo en el dedo resulta igual de sensible en la detección de *P. falciparum* que el frotis grueso. La reacción en cadena de la polimerasa es incluso más sensible, pero es técnicamente más compleja.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.** El diagnóstico diferencial de la malaria es muy amplio e incluye infecciones virales como la gripe y la hepatitis, sepsis, neumonía, meningitis, encefalitis, endocarditis, gastroenteritis, pielonefritis, babesiosis, brucelosis, leptospirosis, tuberculosis, fiebre recurrente, fiebre tifoidea, fiebre amarilla, absceso hepático amebiano, enfermedad de Hodgkin y collagenopatías vasculares.

**TRATAMIENTO.** Los médicos al cuidado de pacientes con malaria o que viajen a áreas endémicas necesitan estar informados de toda la actualidad en torno a la malaria porque el problema de la resistencia a los antipalúdicos está cambiando y ha complicado mucho el tratamiento y la profilaxis. La mejor fuente de información actualizada es la del CDC Malaria Hotline, disponible para médicos las 24 horas del día (770-488-7788 desde 8:00 A.M. a 4:30 P.M. horario estándar de la costa este de EE.UU. (EST) y 770-488-7100 desde 4:30 P.M. a 8:00 A.M. EST los fines de semana y días festivos; solicitar al operador que localice a la persona de guardia en la Malaria Epidemiology Branch). Toda fiebre sin causa evidente en un enfermo no inmune que ha regresado de una zona endémica de *P. falciparum* dentro del período de incubación de 9-14 días debe considerarse una urgencia médica. Se deben obtener inmediatamente frotis de sangre en gota gruesa y en extensión fina y, si el resultado es positivo, el paciente debe ser hospitalizado y comenzarse el tratamiento. Si las extensiones son negativas, se deben repetir cada pocas horas; pero si el paciente está muy grave, se debe comenzar con el tratamiento antipalúdico inmediatamente.

**MALARIA POR *P. FALCIPARUM*.** Las regiones palúdicas consideradas sensibles a cloroquina incluyen Centroamérica al oeste del Canal de Panamá, Haití, República Dominicana, y la mayor parte de Oriente Medio excepto Irán, Omán, Arabia Saudita, y Yemen. La malaria adquirida en las zonas con *P. falciparum* resistente a cloroquina o cuando exista cualquier duda acerca de la sensibilidad a este fármaco tras consultar con el CDC, debe ser tratada con otros fármacos (tabla 285-1). A los enfermos con paludismo complicado, con disminución del nivel de consciencia, intensa anemia normocítica, fracaso renal, edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock circulatorio, coagulación intravascular diseminada, sangrado espontáneo, acidosis, hemoglobinuria, ictericia, convulsiones generalizadas de repetición, parasitemia >5%, o incapacidad para ingerir medicación oral por vómitos, se les debe administrar quinidina gluconato i.v. (o quinina fuera de EE.UU.). Dichos pacientes deben ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos para monitorización de complicaciones, determinación de niveles de quinidina en plasma y aparición de posibles efectos adversos durante la administración de quinidina. Durante la administración de quinidina, se debe controlar de forma continua la presión arterial para detectar hipotensión y el electrocardiograma para ampliación del complejo QRS o una prolongación del intervalo QTc; también debe controlarse periódicamente la cifra de glucosa en sangre para detectar la aparición de hipoglucemia. Los acontecimientos adversos cardíacos pueden requerir la interrupción temporal del fármaco o administrar la infusión intravenosa de forma más lenta. Este tratamiento parenteral debe mantenerse hasta que la parasitemia sea <1%, lo que ocurre habitualmente en las primeras 48 horas, y el enfermo pueda tolerar la medicación oral. El sulfato de quinina (25 mg de la base/kg/día o 30 mg de la sal/kg/día divididos en 3 dosis al día v.o.) se administra entonces durante un total de 3 días (África o Sudamérica) o 7 días (Sudeste de Asia) de tratamiento combinado quinidina/quinina, y se completa el tratamiento con doxiciclina (4mg/kg/día divididos en 2 dosis v.o. durante 7 días), tetraciclina (25 mg/kg/día divididos en 4 dosis al día v.o. durante 7 días), o clindamicina (20 mg/kg/día en 3 dosis durante 7 días). Para el tratamiento del paludismo grave puede sustituirse la quinina por artesunato parenteral (2,4 mg/kg en bolo i.m. o i.v. inst. seguidos por 1,2 mg/kg a las 12 y 24 horas y después por 2,4 mg/kg al día) o artemeter (3,2 mg/kg i.m. inst. seguidos por 1,6 mg/kg/día). También son eficaces los derivados de la artemisinina en su presentación oral o rectal, pero no están disponibles en Estados Unidos.

Los pacientes que presentan infección de leve a moderada, parasitemia de menos del 5% y dudas acerca de la sensibilidad a la cloroquina deben recibir sulfato de quinina oral (30 mg/kg/día en 3 dosis) durante 3-7 días junto con otro antipalúdico de entre los siguientes: doxiciclina (4 mg/kg/día v.o. dos veces al día durante 7 días), tetraciclina (25 mg/kg/día v.o. cuatro veces al día durante 7 días), o clindamicina (20 mg/kg/día v.o. tres veces al día durante 7 días). Otras alternativas son: mefloquina en 2 dosis separadas por 12 horas, o artesunato (4 mg/kg/día durante 3 días) y mefloquina (v. tabla 285-1). Una excepción a estos regímenes es el tratamiento con quinina durante 7 días consecutivos en los pacientes que adquieren *P. falciparum* en Tailandia. La mefloquina está contraindicada en los pacientes con hipersensibilidad conocida a este fármaco o con antecedentes de epilepsia o trastornos psiquiátricos graves. No se recomienda la mefloquina en personas con anomalías de la conducción cardíaca pero se puede administrar a pacientes que estén recibiendo (3-bloqueantes si no hay arritmias subyacentes. La quinina o la quinidina pueden exacerbar los efectos secundarios de la mefloquina. Se debe monitorizar a los pacientes que no responden al tratamiento o profilaxis con mefloquina si se tratan con quinina o quinidina.

Los pacientes con malaria no complicada por *P. falciparum* contraída en áreas sin resistencia a cloroquina deben recibir tratamiento oral con la sal fosfato de este fármaco. Sin embargo, si la parasitemia no desciende rápidamente (en 24-48 h) y se hace negativa en 4 días, se debe asumir que existe resistencia a la cloroquina y comenzar a tratar con otro régimen antipalúdico. El tratamiento de soporte es de vital importancia y comprende transfusiones de hemáties para mantener el hematocrito por encima del 20%, exanguinotransfusión en los casos graves con una parasitemia >5%, oxigenoterapia y soporte ventilatorio en el edema pulmonar o la malaria cerebral, rehidratación intravenosa en los casos graves, glucosa intravenosa en las hipoglucemias, anticonvulsivantes en las convulsiones por malaria cerebral y diálisis en la in-

suficiencia renal. No se recomiendan ya los corticoides en el tratamiento de la malaria cerebral.

**MALARIA POR *P. VIVAX*, *P. OVALE* O *P. MALARIAE*.** Para los casos de malaria adquiridos en áreas donde *P. falciparum* no es endémico, el tratamiento es la cloroquina, aunque se han descrito unos pocos casos de *P. vivax* resistente a este antipalúdico en Indonesia y Nueva Guinea. En los estados independientes de la antigua Unión Soviética se han observado casos de paludismo producidos de forma constante por *P. vivax* y pueden tratarse como sensibles a cloroquina. Se monitorizará la respuesta clínica al tratamiento y en los frotis sanguíneos. Si los vómitos impiden la administración oral, la cloroquina se administrará por sonda nasogástrica o, en algunos casos y con mucho cuidado, en inyección intramuscular. Se ha atribuido la muerte súbita en los niños a la administración parenteral de cloroquina. En los casos graves se administra quinina o quinidina intravenosas. Los pacientes con malaria por *P. vivax* o *P. ovale* deben recibir también primaquina 1 vez al día durante 14 días para prevenir las recaídas producidas por los hipnozoítos que permanecen latentes en el hígado. Algunas cepas requerirán 2 ciclos de primaquina. Antes de iniciar el tratamiento con este fármaco se deben realizar análisis adecuados para detectar a los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, ya que en ellos se puede producir una anemia hemolítica. Los pacientes con malaria de cualquier tipo necesitan ser monitorizados para detectar posibles recidivas con frotis sanguíneos repetidos al final del tratamiento, ya que las recidivas pueden producirse después de 90 días o más una vez concluido el tratamiento con organismos que presentan resistencia de bajo grado. Se debe recomendar a las madres residentes en áreas endémicas utilizar antipalúdicos para tratar la fiebre. Si el niño está muy enfermo debe recibir el mismo tratamiento que los niños no inmunes.

**COMPLICACIONES.** El paludismo cerebral es una complicación importante de la infección por *P. falciparum* y es más frecuente en los niños y adultos no inmunes. Suele desarrollarse tras varios días de enfermedad pero también puede iniciarse muy al principio del proceso. Se asocia con una tasa de letalidad del 20-40%, pero rara vez causa secuelas a largo plazo si se trata de manera adecuada. Al igual que otras complicaciones, el paludismo cerebral es más habitual en los pacientes con una parasitemia >5%. Los síntomas siempre incluyen disminución del nivel de consciencia y varían en gravedad desde somnolencia y cefalea intensa hasta confusión, delirio, alucinaciones o coma profundo. La exploración física puede ser normal o mostrar fiebre de 41-42 °C, convulsiones, fasciculaciones, movimientos rítmicos de la cabeza o extremidades, pupilas contraídas o desiguales, hemorragias retinianas, hemiplejía, reflejos tendinosos ausentes o exagerados y signo de Babinski positivo. La punción lumbar muestra un aumento de la presión y de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo con mínima o nula pleocitosis y concentración de glucosa normal. No hay hallazgos electroencefalográficos específicos en la malaria cerebral.

La insuficiencia renal es una complicación frecuente de la malaria grave por *P. falciparum* y se produce por depósito de hemoglobina en los túbulos renales, disminución del flujo renal y necrosis tubular aguda. La fiebre de las aguas negras es un síndrome clínico que consiste en hemólisis grave, hemoglobinuria e insuficiencia renal. Se trata de una complicación grave que se produce cuando la combinación de los anticuerpos dirigidos contra los eritrocitos cargados de parásitos y el complemento dan lugar a anemia hemolítica grave, hemoglobinuria, oliguria e ictericia. La insuficiencia renal suele requerir diálisis peritoneal o hemodiálisis.

El edema pulmonar puede presentarse varios días después del inicio del tratamiento y se asocia habitualmente con un exceso de medicación intravenosa. Puede desarrollarse con rapidez y causar la muerte. Por ello, es importante ser cuidadoso en la hidratación de los pacientes con malaria por *P. falciparum*.

La hipoglucemia es una complicación propia de los niños, de las embarazadas y de los pacientes tratados con quinina. Pueden presentar una disminución del nivel de consciencia que en ocasiones se confunde con paludismo cerebral. La hipoglucemia se asocia con mayor mortalidad y con secuelas neurológicas.

La **trionibocitopenia** es una complicación habitual de la malaria por *P. falciparum* y *P. vivax*. Aunque no es frecuente el sangrado significativo sin CID, las plaquetas pueden descender hasta 10.000-20.000/mm<sup>3</sup>.

**TABLA 285-1.** Directrices para el tratamiento del paludismo\*

| DIAGNOSTICO CLÍNICO/<br>ESPECIES DE <i>PLASMODIUM</i>  | REGION EN LA QUE SE ADQUIRIÓ<br>LA ENFERMEDAD  | FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA ( <i>U DOSIS</i><br><b>PEDIÁTRICA NUNCA DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO</b> )  | FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS <sup>†</sup>   |
|--|--|---|---|
| Malaria no complicada/<br><i>P. falciparum</i> o especie<br>no identificada (si<br>posteriormente se<br>identifica como <i>P. vivax</i> o<br><i>P. ovale</i> , tratar con<br>primaquina como se indica<br>más abajo) | Sensible a cioroquina (América<br>Central al oeste del Canal de<br>Panamá, Haití, República<br>Dominicana y la mayor parte de<br>Oriente Medio<br><br>Resistente a cioroquina o con<br>resistencia desconocida <sup>‡</sup><br>(todas las regiones con malaria<br>excepto las especificadas más<br>arriba como sensibles a<br>cioroquina. Entre los países de<br>oriente medio con <i>P. falciparum</i><br>resistente a cioroquina se incluyen<br>Irán, Omán, Arabia Saudita, y<br>Yemen. Hasta la fecha, los casos<br>de paludismo adquiridos en los<br>estados de la antigua Unión<br>Soviética y en Corea han estado<br>producidos uniformemente por<br><i>P. vivax</i> Y deben ser tratados como<br>sensibles a cioroquina | Cioroquina fosfato<br>10 mg base/kg v.o. inmediatamente y después 5 mg<br>base/kg v.o. a las 6, 24, y 48 horas: dosis total 25 mg<br>base/kg<br><br>A. Quinina sulfato <sup>‡</sup> más uno de los siguientes:<br>doxiciclina <sup>‡</sup> , tetraciclina <sup>‡</sup> o clindamicina<br><br>Quinina sulfato: 8,3 mg base/kg (10 mg sal/kg) v.o. tres<br>veces al día x 3-7 días<br>Doxiciclina: 4 mg/kg/día v.o. divididos en dos veces al día<br>x 7 días<br>Tetraciclina: 25 mg/kg/día v.o. divididos en cuatro veces<br>al día x 7 días<br>Clindamicina: 20 mg/kg/día v.o. divididos en tres veces al<br>día x 7 días<br>B. Atovacuona-proguanil <sup>‡</sup> (tableta pediátrica: 62,5 mg<br>atovacuona/25 mg proguanil. Tableta de adultos:<br>250 mg atovacuona/100 mg proguanil)<br>5-8 kg: 2 tabletas pediátricas v.o. al día x 3 días<br>9-10 kg: 3 tabletas pediátricas v.o. al día x 3 días<br>11-20 kg: 1 tableta de adultos v.o. al día x 3 días<br>21-30 kg: 2 tabletas de adultos v.o. al día x 3 días<br>31-40 kg: 3 tabletas de adultos v.o. al día x 3 días<br>>40 kg: 4 tabletas de adultos v.o. al día x 3 días<br>C. Mefloquina <sup>‡</sup><br>13,7 mg base/kg (15 mg sal/kg) v.o. dosis inicial y después<br>9,1 mg base/kg (10 mg sal/kg) v.o. administrados 6-12 h<br>tras la dosis inicial: dosis total 25 mg sal/kg<br>Cioroquina fosfato: Tratamiento igual que arriba | Cioroquina fosfato<br>600 mg base (1.000 mg sal) v.o. inmediatamente y<br>después 300 mg base (500 mg sal) v.o. a las 6, 24<br>y 48 horas; dosis total 1.500 mg base (2.500 mg<br>sal)<br>A. Quinina sulfato <sup>‡</sup> más 1 de los siguientes:<br>doxiciclina, tetraciclina, o clindamicina<br><br>Quinina sulfato: 542 mg base (650 mg sal) v.o. tres<br>veces al día x 3-7 días<br>Doxiciclina: 100 mg v.o. dos veces al día x 7 días<br>Tetraciclina: 250 mg v.o. cuatro veces al día x<br>7 días<br>Clindamicina: 20 mg/kg/día v.o. dividido en tres<br>veces al día x 7 días<br>B. Atovacuona-proguanil <sup>‡</sup> (tableta de adultos:<br>250 mg atovacuona/100 mg proguanil)<br>4 tabletas de adultos v.o. al día x 3 días<br><br>C. Mefloquina <sup>‡</sup><br>684 mg base (750 mg sal) v.o. dosis inicial y después<br>456 mg base (500 mg sal) v.o. administrados 6-12 h<br>tras la dosis inicial; dosis total 1.250 mg sal<br>Cioroquina fosfato: Tratamiento igual que arriba |
| Malaria no complicada/<br><i>P. malariae</i>   | Todas las regiones   | Cioroquina fosfato más primaquina fosfato <sup>‡</sup>  | Cioroquina fosfato más primaquina fosfato <sup>‡</sup>  |
| Malaria no complicada/<br><i>P. vivax</i> o <i>P. ovale</i>  | Todas las regiones <sup>‡</sup> (para <i>P. vivax</i> ,<br>con sospecha de resistencia a<br>cioroquina v. más abajo)   | Cioroquina fosfato: Tratamiento igual que arriba<br>Primaquina fosfato: 0,5 mg base/kg v.o. al día x 14 días<br>A. Quinina sulfato <sup>‡</sup> más uno de los dos siguientes:<br>doxiciclina <sup>‡</sup> o tetraciclina <sup>‡</sup> más primaquina<br>fosfato <sup>‡</sup><br>Quinina sulfato: Tratamiento igual que arriba<br>Doxiciclina o tetraciclina: Tratamiento igual que<br>arriba<br>Primaquina fosfato: Tratamiento igual que arriba<br>B. Mefloquina más primaquina fosfato <sup>‡</sup><br>Mefloquina: Tratamiento igual que arriba<br>Primaquina fosfato: Tratamiento igual que arriba<br>No aplicable  | Cioroquina fosfato: Tratamiento igual que arriba<br>Primaquina fosfato: 30 mg base v.o. al día x 14 días<br>A. Quinina sulfato <sup>‡</sup> más uno de los dos<br>siguientes: doxiciclina o tetraciclina más<br>primaquina fosfato <sup>‡</sup><br>Quinina sulfato: Tratamiento igual que arriba<br>Doxiciclina o tetraciclina: Tratamiento igual que<br>arriba<br>Primaquina fosfato: Tratamiento igual que arriba<br>B. Mefloquina más primaquina fosfato <sup>‡</sup><br>Mefloquina: Tratamiento igual que arriba<br>Primaquina fosfato: Tratamiento igual que arriba<br>Cioroquina fosfato: Tratamiento igual que arriba  |
| Malaria no complicada/<br><i>P. vivax</i>  | Resistente a cioroquina <sup>‡</sup> (Papua<br>Nueva Guinea e Indonesia)   | No aplicable  | Quinina sulfato <sup>‡</sup> más clindamicina<br>Quinina sulfato: Tratamiento igual que arriba<br>Clindamicina: Tratamiento igual que arriba  |
| Malaria no complicada:<br>alternativas para<br>mujeres embarazadas <sup>‡</sup>  | Sensible a cioroquina <sup>‡</sup><br>(v. secciones de malaria no<br>complicada más arriba para<br>especies de <i>Plasmodium</i> sensible<br>a cioroquina según regiones)<br><b><i>P. falciparum</i></b> resistente a<br>cioroquina <sup>‡</sup> (v. secciones de<br>malaria no complicada más arriba<br>para regiones con resistencia<br>conocida de <i>P. falciparum</i> a<br>cioroquina)<br><b><i>P. vivax</i></b> resistente a cioroquina <sup>‡</sup><br>(v. secciones de malaria no<br>complicada más arriba para<br>regiones con <i>P. vivax</i> resistente a<br>cioroquina)  | No aplicable  | Quinina sulfato: 650 mg sal v.o. tres veces al día x<br>7 días  |
| Malaria grave <sup>‡</sup>   | Todas las regiones   | Quinidina gluconato <sup>‡</sup> más 1 de los siguientes:<br>doxiciclina <sup>‡</sup> , tetraciclina <sup>‡</sup> , o clindamicina<br>Quinidina gluconato: 6,25 mg base/kg (10 mg sal/kg) dosis<br>de carga i.v. en 12 horas, después 0,0125 mg base/kg/min<br>(0,02 mg sal/kg/min) en infusión continua durante al menos<br>24 horas. Un régimen alternativo es 15 mg base/kg (24 mg<br>sal/kg) dosis de carga i.v. en infusión a lo largo de 4 horas,<br>y después 7,2 mg base/kg (12 mg sal/kg) en infusión a lo<br>largo de 4 horas cada 8 horas, empezando 8 horas tras la<br>dosis de carga. Cuando la parasitemia sea <1 % y el<br>enfermo pueda tomar medicación oral, completar el<br>tratamiento con quinidina por vía oral, a las dosis descritas<br>arriba. El curso de quinidina/quinina es de 7 días para las<br>infecciones adquiridas en el sudeste asiático, y de 3 días<br>para las infecciones adquiridas en África o en Sudamérica  | Quinidina gluconato <sup>‡</sup> más 1 de los siguientes:<br>doxiciclina, tetraciclina, o clindamicina<br>Quinidina gluconato: Misma dosis en mg/kg y<br>recomendaciones iguales que las indicadas para niños   |

**TABLA 285-1.** Directrices para el tratamiento del paludismo\* (*cont.*)

| DIAGNOSTICO CLINICO/<br>ESPECIES DE <i>PLASMODIUM</i> | REGION EN LA QUE SE ADQUIRIÓ<br>LA ENFERMEDAD | FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PEDIÁTRICA* ( <b>LA DOSIS PEDIÁTRICA NUNCA DEBE SOBREPASAR LA DOSIS DEL ADULTO</b> )  | FÁRMACO RECOMENDADO Y DOSIS PARA ADULTOS*  |
|---|---|---|--|
|   |   | Doxiciclina: Tratamiento igual que arriba. Si el enfermo no puede tomar medicación oral, se puede administrar i.v. En niños <45 kg, administrar 4 mg/kg i.v. cada 12 horas y después cambiar a doxiciclina oral (dosis como se indica arriba) tan pronto como el enfermo pueda tomar medicación oral. En niños >45 kg, utilizar la misma dosis que para los adultos. En uso i.v., evitar su administración rápida. La duración del tratamiento es de 7 días | Doxiciclina: Tratamiento igual que arriba. Si el enfermo no puede tomar medicación oral, administrar 100 mg i.v. cada 12 horas y después cambiar a doxiciclina oral (como se indica más arriba) tan pronto como el enfermo pueda tomar medicación oral. En uso i.v., evitar su administración rápida. La duración del tratamiento es de 7 días   |
|   |   | Tetraciclina: Tratamiento igual que arriba  | Tetraciclina: Tratamiento igual que arriba   |
|   |   | Clindamicina: Tratamiento igual que arriba. Si el enfermo no puede tomar medicación oral, administrar 10 mg/kg dosis de carga i.v. y después 5 mg base/kg i.v. cada 8 horas. Cambiar después a clindamicina oral (dosis por vía oral como se indica más arriba) tan pronto como el enfermo pueda tomar medicación por vía oral. En uso i.v., evitar su administración rápida. La duración del tratamiento es de 7 días                                      | Clindamicina: Tratamiento igual que arriba. Si el enfermo no puede tomar medicación oral, administrar 10 mg/kg dosis de carga i.v. y después 5 mg base/kg i.v. cada 8 horas. Cambiar después a clindamicina oral (dosis por vía oral como se indica más arriba) tan pronto como el enfermo pueda tomar medicación por vía oral. En uso i.v., evitar su administración rápida. La duración del tratamiento es de 7 días |

\* Malaria Hotline de los CDC: (770) 488-7788 lunes-viernes 8 a.m. a 4:30 p.m. horario de la costa este de EE.UU.; (770) 488-7100 por la noche, fines de semana, y festivos (solicitar al operador que localice a la persona de guardia).

Hay tres opciones (A, B, o C) disponibles para el tratamiento de la malaria no complicada producida por *P. falciparum* resistente a cioroquina. Las opciones A y B son igual de recomendables. Debido a la elevada tasa de reacciones neuropsiquiátricas graves que se observan con las dosis estándar de tratamiento, no se recomienda la opción C (mefloquina) a menos que no se puedan elegir las opciones A y B. En el caso de la opción A, y dado que existen más datos sobre la eficacia de quinina en combinación con doxiciclina o tetraciclina, se prefiere cualquiera de estas dos combinaciones en lugar de quinina más clindamicina.

Para infecciones adquiridas en el sudeste asiático, el tratamiento con quinina debe continuar durante 7 días. En las infecciones adquiridas en África y en Sudamérica el tratamiento con quinina debe continuar durante 3 días.

Doxiciclina y tetraciclina no están indicadas en niños <8 años de edad. En niños <8 años con *P. falciparum* resistente a cioroquina, las opciones de tratamiento son: quinina (administrada sola durante 7 días o en combinación con clindamicina) y atovaquona-proguanil; si no se dispone de otras opciones, se puede considerar el uso de mefloquina. En niños <8 años con *P. vivax* resistente a cioroquina, las opciones de tratamiento son: quinina (administrada sola durante 7 días) o mefloquina. Si no están disponibles ninguna de estas opciones de tratamiento o no está siendo tolerada su administración y siempre que los beneficios sean superiores a los riesgos, se puede administrar doxiciclina o tetraciclina a niños <8 años.

Administrar atovaquona-proguanil con alimentos. Si el enfermo vomita dentro de los 30 min después de ingerir la dosis, se debe repetir su administración.

Por la existencia de cepas resistentes, no se recomienda el tratamiento con mefloquina en pacientes que hayan adquirido la infección en el área del sudeste asiático que comprende Birmania, Tailandia, y Camboya. Primaquina se utiliza para erradicar los hipnozoítos que pudieran permanecer latentes en el hígado, y prevenir así recidivas, en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale*. Como la primaquina puede originar anemia hemolítica en personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), se deben realizar análisis adecuados para detectar dicho déficit antes de iniciar el tratamiento con este fármaco. En personas con déficit límite de G6PD, o como alternativa al régimen anterior, se puede administrar primaquina 45 mg oral 1 vez a la semana durante 8 semanas: si se opta por este régimen alternativo en pacientes con déficit de G6PD, se aconseja consultar con un experto en enfermedades infecciosas y/o medicina tropical. La primaquina no debe administrarse a mujeres embarazadas.

Existen dos opciones (A y B) para tratar la malaria no complicada producida por *P. vivax* resistente a cioroquina. Se han documentado elevadas tasas de fracaso terapéutico en casos de *P. vivax* resistente a cioroquina en Papua Nueva Guinea y en Indonesia. También se han documentado casos infrecuentes de *P. vivax* resistente a cioroquina en Birmania (fw/anmar), India, Centroamérica y Sudamérica. Los pacientes que adquieren infecciones por *P. vivax* fuera de Papua Nueva Guinea o de Indonesia deben empezar recibiendo cioroquina. Si no responde a este tratamiento, debe cambiarse a un régimen adecuado para *P. vivax* resistente a cioroquina e informar a los CDC a través de su Malaria Hotline. Para el tratamiento de las infecciones por *P. vivax* resistente a cioroquina, las opciones A y B son igual de recomendables.

Generalmente no está indicado el tratamiento con doxiciclina o tetraciclina en mujeres embarazadas con malaria no complicada producida por *P. falciparum* resistente a cioroquina o por *P. vivax* resistente a cioroquina. Sin embargo, pueden usarse estos dos fármacos en combinación con quinina (como se recomienda para adultos no gestantes) si no hay otras opciones disponibles, o no se toleran, y se juzga que el beneficio supera a los riesgos.

Como no hay todavía estudios adecuados bien controlados con atovaquona y/o proguanil clorhidrato en mujeres embarazadas, habitualmente no se recomienda atovaquona-proguanil durante la gestación. En mujeres embarazadas con malaria no complicada producida por *P. falciparum* resistente a cioroquina, se podría utilizar atovaquona-proguanil si no hay otras opciones disponibles, o no se toleran, y se juzga que el potencial beneficio supera a los posibles riesgos. No hay datos sobre la eficacia de atovaquona-proguanil para tratar infecciones por *P. vivax* resistente a cioroquina.

Debido a una posible asociación entre fetos nacidos muertos y el tratamiento con mefloquina durante el embarazo, por lo general no se recomienda el tratamiento con mefloquina en mujeres gestantes. Sin embargo, se podría utilizar mefloquina si fuera la única opción disponible y se juzga que el potencial beneficio supera a los posibles riesgos.

Primaquina fosfato no debe utilizarse para el tratamiento de erradicación de *P. vivax* y *P. ovale* durante el embarazo. Las gestantes con infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* deben ser mantenidas con profilaxis con cioroquina durante toda la gestación. La dosis quimioproláctica de cioroquina fosfato es 300 mg base (500 mg sal) por vía oral una vez a la semana. Tras el parto, las mujeres que no presenten déficit de G6PD se tratarán con primaquina.

Se considera que tienen manifestaciones de enfermedad grave los enfermos con frotis de sangre positivo O antecedentes recientes de posible exposición y sin otra patología identificada que presenten uno o más de los siguientes criterios clínicos: disminución del nivel de conciencia/coma, intensa anemia normocítica, fracaso renal, edema pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock circulatorio, coagulación intravascular diseminada, sangrado espontáneo, acidosis, hemoglobinuria, ictericia, convulsiones generalizadas de repetición, y/o parasitemia >5%. La malaria grave se debe prácticamente siempre a *P. falciparum*.

Los enfermos diagnosticados con malaria grave deben ser tratados de forma agresiva con antimaláricos parenterales. Una vez realizado el diagnóstico, debe iniciarse tratamiento con quinidina i.v. lo antes posible. Los enfermos con malaria grave deben recibir una dosis de carga de quinidina a menos que ya hayan recibido >40 mg/kg de quinina en las 48 horas previas o hayan recibido mefloquina en las 12 horas previas. Cuando se administre quinidina, se aconseja consultar con un cardiólogo y con un médico experimentado en el tratamiento de la malaria. Durante la administración de quinidina, se debe realizar monitorización continua de la tensión arterial (por hipotensión) y cardíaca (por ampliación del complejo QRS y/o alargamiento del intervalo QTc) y vigilar periódicamente las cifras de glucosa en sangre (por hipoglucemia). Si aparecen complicaciones cardíacas graves, podría estar justificado interrumpir temporalmente el fármaco o administrar la infusión intravenosa de forma más lenta.

Considerar la posibilidad de exanguinotransfusión cuando la parasitemia sea >10% o si el enfermo presenta alteración del estado de conciencia, edema pulmonar no relacionado con aumento del volumen, o complicaciones renales. La cifra de parasitemia puede estimarse examinando al microscopio con aceite de inmersión el frotis monocapa de eritrocitos de la extensión fina. La preparación debe examinarse por las zonas en las que los eritrocitos se encuentran serai confluentes (aproximadamente 400 eritrocitos por campo). La densidad de la parasitemia se estima a partir del porcentaje de eritrocitos infectados y debe vigilarse cada 12 horas. Se debe seguir la exanguinotransfusión hasta que la parasitemia sea <1% (habitualmente son necesarias 8-10 unidades). La administración i.v. de quinidina no debe retrasarse por esperar a la exanguinotransfusión y debe administrarse simultáneamente durante el tiempo que dure ésta.

Las mujeres embarazadas con malaria grave deben ser tratadas de forma agresiva con antimaláricos parenterales.

Adaptada de los Centers for Disease Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/malaria/pdf/treatmenttable.pdf>).

La **rotura esplénica** es una complicación rara que se puede producir con cualquier especie de malaria. Puede ser espontánea, pero en general se debe a un traumatismo, en el que se incluye una exploración física con una palpación abdominal vigorosa. Causa una hemorragia interna grave que puede conducir a la muerte si no se extirpa el bazo y se transfunde al paciente con rapidez.

La **malaria algida** es una forma rara de malaria por *P. falciparum* que se produce en las infecciones graves, con hipotensión, hipotermia, pulso débil acelerado, respiración superficial, palidez y colapso vascular. La muerte puede sobrevenir en pocas horas.

En niños en edad escolar que viven en áreas endémicas, los ataques palúdicos afectan de forma muy adversa a la consecución de sus metas

educativas. La prevención de esos ataques mejora significativamente su formación escolar.

**PREVENCIÓN.** La prevención de la malaria consiste en la reducción de la exposición a mosquitos infectados y en la quimiopprofilaxis. La información más precisa acerca de las regiones del mundo donde existe riesgo de contraer la enfermedad y sobre las resistencias se puede obtener en los departamentos de salud locales y estatales o en el CDC, o consultando la guía *Health Information for International Travel*, publicada por el Public Health Service de EE.UU.

Los que viajen a áreas endémicas deben permanecer en las zonas controladas desde el crepúsculo hasta el amanecer, cuando el riesgo de



**TABLA 285-2.** Quimiopprofilaxis de la malaria

| FARMACO   | DOSIS PARA ADULTOS                        | DOSIS PEDIATRICA   | PRECAUCIONES   |
|---|---|--|--|
| <b>P. VIVAK P. OVALE, P. MALARIAE, Y P. FALCIPARUM SENSIBLES A CLOROQUINA</b>   |   |  |  |
| Cloroquina fosfato<br><i>En forma de tabletas 500 mg sal 1300 mg base)</i>  | 500 mg (300 mg base) una vez por semana*  | 13 mg/kg (5 mg/kg base) una vez por semana, hasta la dosis para adultos de 300 mg base*  | La acumulación del fármaco por administración prolongada o por excesiva dosis diaria puede provocar retinopatía  |
| <b>P. FALCIPARUM RESISTENTE A CLOROQUINA</b>  |   |  |  |
| Mefloquina<br><i>En forma de tabletas de 250 mg sal (228 mg base)</i>   | 250 mg una vez por semana*                | Adecuar la dosis al peso corporal'<br><15 kg: 5 mg/kg una vez por semana<br>15-19 kg: 1/4 de tableta una vez por semana<br>20-30 kg: 1/2 tableta una vez por semana<br>31-45 kg: 3/4 de tableta una vez por semana                                       | No utilizar en personas con anomalías de la conducción cardíaca, antecedentes de convulsiones, o enfermedad psiquiátrica grave (p. ej. psicosis, depresión mayor). No utilizar simultáneamente con quinidina, quinina, o halofantrina. No utilizar en el primer trimestre del embarazo |
| <b>P. FALCIPARUM RESISTENTE A CLOROQUINA O MEFLUQUINA</b>   |   |  |  |
| Doxiciclina<br><i>En forma de tabletas de 100 mg</i>  | 100 mg una vez al día*                    | Para niños de 8-12 años: 2 mg/kg una vez al día, hasta la dosis de adultos de 100 mg   | No utilizar doxiciclina en niños <8 años ni en mujeres embarazadas   |
| Atovacuona más proguanil<br><i>En forma de tabletas de combinación fija con 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanil (tabletas de adultos) o 62,5 mg/25 mg (tabletas pediátricas)</i> | 250 mg/100 mg (1 tableta) una vez al día* | Para niños >13 años: 100 mg una vez al día*<br>Adecuar la dosis al peso corporal'<br>11-20 kg: 62,5 mg/25 mg una vez al día<br>21-30 kg: 125 mg/50 mg una vez al día<br>31-40 kg: 187,5 mg/75 mg una vez al día<br>>40 kg: 250 mg/100 mg una vez al día* | Categoría C en el embarazo   |

\*Empezando 1-2 semanas antes de iniciar el viaje y continuando semanalmente hasta cuatro semanas después de abandonar el área con riesgo de malaria.

\*Para viajeros que entrarán de forma inminente en un área con alto riesgo de malaria, una dosis de carga de mefloquina es habitualmente bien tolerada: 250 mg diarios durante 3 días consecutivos, seguidos después por la dosis semanal descrita más arriba.

\*Empezando 1-2 días antes de iniciar el viaje y continuando diariamente hasta cuatro semanas tras abandonar el área con riesgo de malaria.

\*Empezando 1-2 días antes de iniciar el viaje y continuando diariamente hasta 7 días tras abandonar el área con riesgo de malaria.

Regímenes farmacológicos adaptados de Advice for travelers. *Med Lett* 2002;1128:38-39.

De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8ª ed., Vol 2. Filadelfia, Elsevier, 2005, pág. 3137.

transmisión es más alto. Deben dormir bajo mosquiteras tratadas con permetrina y pulverizar insecticidas en el interior al anochecer. Durante el día deben vestir con ropa que cubra los brazos y las piernas, metiendo los pantalones por dentro de las botas o zapatos. Se debe aplicar repelente de mosquitos a la ropa lina y a la piel no cubierta por ropa a base de aplicaciones repetidas cada 1-2 horas. Los niños nunca deben salir al exterior desde el crepúsculo hasta el amanecer pero, si esto fuera inevitable, se debe aplicar dieliltoluamida (DEET) en solución al 10-15% en las áreas expuestas, excepto los ojos, la boca y las manos. Las manos se excluyen porque suelen llevarse a la boca. El DEET se lavará posteriormente de la piel del niño en cuanto éste entre en la vivienda. Los efectos secundarios del DEET son erupción cutánea, encefalopatía tóxica y convulsiones. Incluso con estas precauciones se debe llevar inmediatamente al niño al médico si enferma durante el viaje.

La quimiopprofilaxis es necesaria para todos los que viajan a los trópicos e incluso en los que nacieron allí pero no han vuelto al lugar desde la infancia (tabla 285-2). Los hijos de mujeres no inmunes deben recibir quimiopprofilaxis desde el nacimiento. La quimiopprofilaxis debe comenzarse 1-2 semanas antes de entrar en la zona endémica (excepto la doxiciclina, que se administra 1-2 días antes de partir) y se continuará hasta 4 semanas después de haber dejado la zona. Los profesionales sanitarios deben consultar la información más actualizada posible sobre patrones de resistencia antes de prescribir profilaxis a sus pacientes. Se administra cloroquina en las pocas áreas del mundo sin cepas resistentes a la cloroquina (República Dominicana, Haití, Centroamérica al oeste de la antigua Zona del Canal de Panamá, Egipto, y algunos países de Oriente Medio). En las áreas donde existe *P. falciparum* resistente a la cloroquina, la quimiopprofilaxis es más complicada. Los niños que viajan a estas zonas deben recibir mefloquina. Se administrará otro régimen profiláctico si tienen hipersensibilidad a este fármaco, si toman medicamentos cardíacos, en especial (5-bloqueantes, si tienen antecedentes de convulsiones o ciertos trastornos psiquiátricos o viajan a un área donde existe resistencia a mefloquina (en las zonas fronterizas de Tailandia con Birmania [Myanmar] y Camboya, en las provincias occidentales de Camboya, y en los estados orientales de Birmania [Myanmar]). Para la prevención de la malaria en esos niños se utilizara cloroquina o algún otro fármaco antimalárico alternativo. Además, si pesan más de 14 kg, deben llevar con ellos comprimidos de pirimetamina-sul-

fadoxina por si tienen fiebre y no pueden disponer de atención sanitaria en menos de 24 horas. Una combinación alternativa para los pacientes con intolerancia a las sulfamidas, >8 años, es la cloroquina y, en vez de pirimetamina-sulfadoxina, doxiciclina. Este fármaco es equivalente a la mefloquina en la profilaxis a corto plazo, pero no a largo plazo por los efectos secundarios asociados con su uso prolongado. Se ha informado de varios casos de resistencia tanto a mefloquina como a pirimetamina-sulfadoxina. Se ha aprobado el empleo de la combinación de atovacuona y proguanil en la profilaxis de la malaria en áreas donde hay resistencia a la cloroquina, aunque la dosis en los niños de menos de 14 kg aún es incierta. Finalmente, se han hecho grandes esfuerzos para encontrar una vacuna pero los resultados han sido desalentadores.

Aceng JR, Byarugaba JS, Tumwine JK: Rectal artemether versus intravenous quinine for the treatment of cerebral malaria in children in Uganda: Randomized clinical trial. *Br Med J* 2005;330:334-337.

Barennes H, Balima-Koussoubé T, Nagot N, et al: Safety and efficacy of rectal compared with intramuscular quinine for the early treatment of moderately severe malaria in children: Randomized clinical trial. *Br Med J* 2006; 332:1055-1057.

Barennes H, Balima-Koussoubé T, Nagot N, et al: Safety and efficacy of rectal compared with intramuscular quinine for the early treatment of moderately severe malaria in children: Randomized clinical trial. *Br Med J* 2006; 332:1055-1056.

Centers for Disease Control and Prevention: Congenital malaria as a result of *Plasmodium malariae*—North Carolina, 2000. *MMWR* 2002;51:164-165.

Centers for Disease Control and Prevention: Probable transfusion-transmitted malaria—Houston, Texas, 2003. *MMWR* 2003;52:1075-1076.

Centers for Disease Control and Prevention: Congenital malaria—Nassau County, New York, 2004. *MMWR* 2005;54:383-384.

Centers for Disease Control and Prevention: Malaria surveillance—United States, 2003. *MMWR* 2005;54(SS-2):25-39.

Centers for Disease Control and Prevention: Health Information for International Travel, 2005-2006. Atlanta, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2005-2006. Available at <http://www.cdc.gov/travel/yb/index.htm>

Centers for Disease Control and Prevention: Malaria in multiple family members—Chicago, Illinois, 2006. *MMWR* 2006;55:645-648.

- Chandramohan D, Ovvusu-Agyei S, Carneiro I, et al: (duster randomized trial of intermittent preventive treatment for malaria in infants in area of high, seasonal transmission in Ghana. *Br Med J* 2005;331:727-732.
- Chen LH, Wilson ME, Schlagcnhauf P: Prevention of malaria in long-term travelers. *JAMA* 2006;296:2234-2244.
- Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, et al: Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis* 2007;7:93-104.
- Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJM, Targett GAT: Malaria. *Lancet* 2005;365:1487-1498.
- Idro R, Jenkins NH, Newton CR: Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 2005;4:827-840.
- Kain KC, Harrington MA, Tennyson S, et al: Imported malaria: Prospective analysis of problems in diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 1998;27:142-149.
- Krause G, Schoneberg I, Altmann D, et al: Chemoprophylaxis and malaria death rates. *Emerg Infect Dis* 2006;12:447-451.
- Kremsner PG, Krishna S: Antimalarial combinations. *Lancet* 2004;364:285-294.
- Läuter IVIK, Thesing PC, Fddington ND, et al: Return of chloroquine anti-malarial efficacy in Malawi. *N Engl J Med* 2006;355:1959-1966.
- Maitland K, Nadel S, Pollard AJ, et al: Management of severe malaria in children: Proposed guidelines for the United Kingdom. *Br Med J* 2005;331:337-343.
- Malcnga G, Palmer A, Staedke S, et al: Antimalarial treatment with artemisinin combination therapy in Africa. *Br Med J* 2005;331:706-707.
- Maroushek SR, Aguilar FF, Stauffer W, et al: Malaria among refugee children at arrival in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:450-452.
- Ratcliff A, Siswantoro FI, Kcnangalem E, et al: Two fixed-dose artemisinin combinations for drug-resistant falciparum and vivax malaria in Papua, Indonesia: an open-label randomised comparison. *Lancet* 2007;369:757-765.
- Rcyburn H, Mbatia R, Drakeley C, et al: Association of transmission intensity and age with clinical manifestations and case fatality of severe *Plasmodium falciparum* malaria. *JAMA* 2005;293:1461-1470.
- Schapira A: DDT: A polluted debate in malaria control. *Lancet* 2006;368:2111-2113.
- South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial Group: Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: A randomized trial. *Lancet* 2005;366:717-724.
- Viani RM, Broinberg K: Pediatric imported malaria in New York: Delayed diagnosis. *Clin Pediatr* 1999;38:333-337.
- Zurovac D, Ndhlovu M, Rowe AK, et al: Treatment of paediatric malaria during a period of drug transition to artemether-lumefantrine in Zambia: Cross sectional study. *Br Med J* 2005;331:734-738.

## Capítulo 286 ■ Babesiosis (Babesia)

Peter J. Krause

La babesiosis es una enfermedad emergente semejante a la malaria, causada por un protozoo intraeritrocitario que se transmite por las garrapatas. Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad van desde una forma subclínica hasta una forma fulminante que lleva a la muerte.

**ETIOLOGÍA.** Existen >90 especies de *Babesiä* que infectan a una gran variedad de animales salvajes y domésticos por todo el mundo. Una especie de *Babesia*, *B. microti*, que también infecta a los ratones, es la causa más frecuente de babesiosis en humanos. El reservorio principal de *B. microti* es el ratón de patas blancas (*Peromyscus leucopus*) y el vector principal es la garrapata del ciervo (*Ixodes scapularis*). Las garrapatas del ciervo también transmiten el agente causal de la enfermedad de Lyme y de la criquetosis granulocítica humana y pueden transmitir simultáneamente los 3 microorganismos. El ciervo (*Odocoileus virginianus*) es el huésped sobre el cual se alimentan las garrapatas adultas, pero no es un reservorio competente.

Un parásito relacionado estrechamente con *Babesia gibsoni* (WA-1) parece infectar a humanos a lo largo de la costa del Pacífico, mientras que en Missouri se han detectado otros parásitos muy relacionados con *Babesia divergens* (MO-I).

**EPIDEMIOLOGÍA.** Se han descrito infecciones humanas producidas por *B. divergens*, una especie de *Babesia* del ganado vacuno, en muchos países de Europa, y se han identificado regiones endémicas de infección por *B. microti* en Europa y en el noreste y en la zona más al norte del Medio Oeste de Estados Unidos. También se han documentado casos de babesiosis humana en Asia y África. En raras ocasiones la babesiosis se adquiere por transfusiones sanguíneas o por transmisión transplacentaria.

En determinadas zonas y en ciertos años de elevada transmisión, la babesiosis constituye una importante carga de salud pública. Las lasas de infección asintomática y sintomática de babesiosis en Block Island, Rhode Island, totalizan 1.620 casos/100.000 habitantes, con tasas similares en algunas zonas del sudeste de Connecticut. En Nantucket Island se declararon 21 de estos casos en 1994, lo que traduce un índice de 280 casos/100.000 habitantes, y sitúa la carga de enfermedad de esta comunidad en una categoría calificada como «moderadamente frecuente», similar a la gonorrea.

**ETIOPATOGENIA.** La lisis eritrocitaria es la responsable de la mayor parte de las manifestaciones clínicas y de las complicaciones de esta enfermedad, incluidas la fiebre, la anemia hemolítica, la ictericia, la hemoglobinemia, la hemoglobinuria y la insuficiencia renal. La obstrucción de los vasos sanguíneos por eritrocitos parasitados causa isquemia y necrosis, que pueden dar lugar a esplenomegalia, hepatomomegalia, disfunción hepática y anomalías cerebrales. El bazo desempeña un importante papel en la eliminación de la parasitemia, además de las células T y B, los anticuerpos, el complemento, las citocinas, los macrófagos y los leucocitos polimorfonucleares.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La babesiosis presenta unas manifestaciones clínicas que van desde la infección subclínica hasta la infección fulminante fatal. En los casos clínicamente evidentes, los síntomas comienzan tras un período de incubación de 1-9 semanas desde la picadura de la garrapata o de 6-9 semanas después de la transfusión. Los síntomas característicos de la enfermedad moderada a grave comprenden fiebre intermitente, hasta 40 °C (104 °F), acompañada por una combinación variable de escalofríos, sudoración, mialgia, artralgias, náuseas y vómitos. Con menos frecuencia aparece labilidad emocional, hiperestesia, cefalea, dolor de garganta, dolor abdominal, inyección conjuntival, fotofobia, pérdida de peso y tos no productiva. Los hallazgos de la exploración física son mínimos; en general sólo se objetiva fiebre. En ocasiones hay esplenomegalia, hepatomegalia o ambas, pero rara vez aparecen erupciones cutáneas. Los hallazgos alterados en las pruebas complementarias incluyen anemia hemolítica moderadamente grave, aumento del recuento de reticulocitos, trombocitopenia, proteinuria y elevación de la urea y creatinina. El recuento leucocitario es normal o discretamente bajo, con aumento de las formas en banda. La babesiosis suele durar desde pocas semanas hasta varios meses, con un período de recuperación prolongado que en los casos graves llega hasta los 18 meses. Entre las complicaciones se incluyen fallo respiratorio, CID, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, fracaso hepático, y coma,

Entre los factores de riesgo de enfermedad grave se encuentra la infección por *B. divergens*, asplenia anatómica o funcional, fármacos inmunosupresores, edad >40 años e infección concomitante por VIH, tumores malignos o enfermedad de Lyme. La concurrencia de babesiosis y enfermedad de Lyme se produce en cerca de un 15% de los pacientes con esta última enfermedad en algunas regiones del sur de Nueva Inglaterra y da como resultado un trastorno más grave que ambas infecciones por separado. En los niños puede producirse una babesiosis de moderada a grave, pero generalmente la infección es menos grave que en los adultos. Se han descrito varios casos de babesiosis neonatal. Los neonatos suelen infectarse vía transfusión sanguínea y pueden desarrollar un cuadro clínico grave.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico de la infección por *B. microti* en los humanos se establece mediante la demostración microscópica del organismo utilizando extensiones finas teñidas con Giemsa. Las parasitemias pueden ser extremadamente escasas, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad. Se pueden examinar extensiones gruesas de sangre, pero los parásitos se ven como simples puntos cromatínicos y pueden confundirse con precipitados de la tinción o cuerpos de inclusión férricos. La reacción en cadena de la polimerasa es una prueba sensible y específica para la detección de ADN de *Babesia*. La subinoculación de la sangre en

hámsteres o jerbos o el cultivo in vitro son técnicas muy especializadas que sólo se realizan en laboratorios con experiencia. Las pruebas serológicas son útiles, en especial para el diagnóstico de la infección por *B. microti*. El análisis serológico con inmunofluorescencia indirecta (para anticuerpos IgG e IgM) es sensible y específico y puede confirmar con rapidez el diagnóstico cuando los parásitos son escasos o no se detectan.

**TRATAMIENTO.** La combinación de clindamicina (20-40 mg/kg/día dividido en tres tomas v.o.) y quinina (25 mg/kg/día dividido en tres tomas v.o.) durante 7-10 días es el tratamiento de elección de la babesiosis en los niños. Sin embargo, es frecuente la aparición de efectos secundarios, en especial los acúlenos y el dolor abdominal. Por otra parte, se han descrito fracasos terapéuticos, particularmente en personas con infección por VIH. Se ha observado que la combinación de atovaquona (40 mg/kg/día divididos en dos tomas v.o.) junto con azitromicina (12 mg/kg/día en dosis única v.o.) es tan eficaz, como la clindamicina y la quinina en adultos, pero con menos efectos secundarios. La atovaquona y la azitromicina se han utilizado con éxito para tratar babesiosis en lactantes y deben tomarse en consideración como tratamiento inicial en niños con infección leve a moderada. Las exanguinotransfusiones pueden hacer descender la parasitemia rápidamente y limpiar los productos tóxicos secundarios de la infección, y debe reservarse para pacientes con infecciones con riesgo vital.

**PRONÓSTICO.** En algunas áreas altamente endémicas se observa a menudo enfermedad moderada a grave. En un estudio retrospectivo de 136 casos en Nueva York se estimó un índice de mortalidad del 5%. A veces la inmunidad es incompleta, ya que existen bajos niveles de parasitemia hasta 26 meses después de la resolución de los síntomas, así como recrudescencia en huéspedes inmunodeficientes.

**PREVENCIÓN.** La babesiosis se puede prevenir evitando las áreas donde habitan garrapatas, ciervos y ratones. Se recomienda utilizar ropa que cubra la parte inferior del cuerpo impregnada con dietiltoluamida (DEET), dimetilftalato o permetrina a los que viajen a las zonas con abundante vegetación dentro de las áreas endémicas. Se deben buscar garrapatas en las personas y animales domésticos para retirarlas utilizando pinzas para apriar la boca de la garrapata sin comprimir su cuerpo. Los posibles donantes de sangre con antecedentes de babesiosis se excluyen de los programas de transfusión.

- Fox L, Wingenter S, Ahmed A, et al: Neonatal babesiosis: Case report and review of the literature. *J Pediatr Infect Dis J* 2006;25:169-173.
- Hatcher JC, Greenberg PD, Antigue J, et al: Severe babesiosis in Long Island. Review of 34 cases and their complications. *Clin Infect Dis* 2001;32:1117-1125.
- Horwaldt BL, McGovern PC, Gerwold MP, et al: Endemic babesiosis in another eastern state: New Jersey. *Emerg Infect Dis* 2003;9:184-188.
- Krause PJ, Lepore T, Sikand VK, et al: Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis. *N Engl J Med* 2000;343:1454-1458.
- Krause PJ, McKay K, Gadbaw J, et al: Increasing health burden of human babesiosis in endemic sites. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68:431-436.
- Krause PJ, Telford SR III, Pollack RJ, et al: Babesiosis: An underdiagnosed disease of children. *Pediatrics* 1992;89:1045-1048.
- Krause PJ, Telford SR III, Spielman A, et al: Concurrent Lyme disease and babesiosis: Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA* 1996;275:1657-1660.

plantado. En los niños inmunológicamente normales, la infección aguda adquirida puede ser asintomática, causar linfadenopatía o afectar a prácticamente cualquier órgano. Una vez adquiridos, los organismos latentes enquistados persisten durante toda la vida del huésped. En los niños o lactantes inmunocomprometidos, tanto la adquisición inicial como la reactivación de organismos latentes suele originar signos y síntomas relacionados con el sistema nervioso central (SNC). La infección congénita, si no se trata, causa a menudo signos o síntomas en el período perinatal o más adelante en la vida del niño, la mayor parte de las veces coriorreinitis y lesiones del SNC. No obstante, también pueden darse otras manifestaciones, como crecimiento intrauterino retardado, fiebre, adenopatías, erupciones cutáneas, pérdida de audición, neumonitis, hepatitis y trombocitopenia. La toxoplasmosis congénita en los niños con infección por VIH puede ser fulminante.

**ETIOLOGÍA.** *T. gondii* es un protozoo coccidio que se multiplica únicamente en células vivas. Los taquizoítos son ovales o con forma de media luna y miden 2-4 x 4-7 µm. Los quistes tisulares, que miden 10-100 µm de diámetro, pueden contener miles de parásitos y permanecer en los tejidos, especialmente en el SNC y el músculo esquelético y cardíaco, durante toda la vida del huésped. *Toxoplasma* puede multiplicarse en todos los tejidos de mamíferos y de aves.

Los gatos recién infectados y otras especies de felinos excretan ooquistes infecciosos de *Toxoplasma* en sus heces. *Toxoplasma* se transmite a los gatos mediante la ingesta de carne infectada que contiene bradizoítos enquistados o mediante la ingesta de ooquistes excretados por otros gatos recién infectados. Los parásitos se multiplican mediante ciclos esquizogónicos y gametogónicos en el epitelio del íleo distal del intestino del gato. Se excretan ooquistes que contienen dos esporozoítos, y en condiciones adecuadas de temperatura y humedad, cada esporozoíto madura para dar cuatro esporozoítos. Durante aproximadamente 2 semanas el gato excreta 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> ooquistes/día, los cuales, en un ambiente favorable, pueden ser viables durante >1 año. Los ooquistes esporulan 1-5 días tras la excreción, transformándose en infecciosos. Se destruyen con la desecación o la ebullición pero no con la exposición a la lejía. Se han aislado ooquistes en la tierra y en la arena frecuentada por gatos y se han asociado algunos brotes con contaminación acuática. Los ooquistes y los quistes tisulares son fuente de infección en animales y en humanos (fig. 287-1). Existen 3 tipos clonales y atípicos de *T. gondii* que tienen diferente virulencia en los ratones (y quizá en humanos) y que forman un número diferente de quistes en el cerebro de ratones exogámicos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La infección por *Toxoplasma* es ubicua en animales y es 1 de las infecciones latentes más frecuentes en humanos en todo el mundo. La incidencia varía considerablemente entre humanos y animales en las distintas áreas geográficas. En muchas regiones del mundo, aproximadamente un 3-35% del ganado porcino, 7-60% del bovino y 0-9% del vacuno contienen *T. gondii*. Se detectan títulos significativos de anticuerpos en un 50-80% de los residentes de algunas zonas geográficas como Francia, Brasil, y Centroamérica, y en <5% en otras áreas. Se observa una prevalencia de infección más alta en los climas cálidos y húmedos.

Los humanos adquieren la infección por vía oral al ingerir carne poco hecha o cruda que contiene quistes o alimentos u otros materiales contaminados con ooquistes procedentes de gatos con infección aguda. Al congelar la carne a -20 °C o calentarla hasta 66 °C los quistes dejan de ser infecciosos. Se han producido brotes de infección aguda en familias que han consumido el mismo alimento infectado. *Toxoplasma* no se transmite de persona a persona, excepto durante la infección transplacentaria de madre a feto y, rara vez, por trasplante de órganos o transfusión sanguínea.

Ha habido receptores de trasplantes seronegativos que al recibir un órgano o médula ósea de un donante seropositivo han experimentado una enfermedad con riesgo vital que ha requerido tratamiento. Los receptores seropositivos pueden presentar un aumento de los títulos serológicos sin enfermedad asociada.

**Toxoplasmosis congénita.** La transmisión al feto se produce cuando una madre inmunológicamente normal adquiere la infección durante la gestación. La transmisión congénita desde madres infectadas antes del embarazo es extremadamente rara, excepto en el caso de mujeres inmu-

## Capítulo 287 ■ Toxoplasmosis (*Toxoplasma*)

*Toxoplasma gondii* es un prolozoointracelular obligado, adquirido por vía oral, transplacentaria o, raras veces, por vía parenteral en un accidente de laboratorio, por vía transfusional o a partir de un órgano tras-



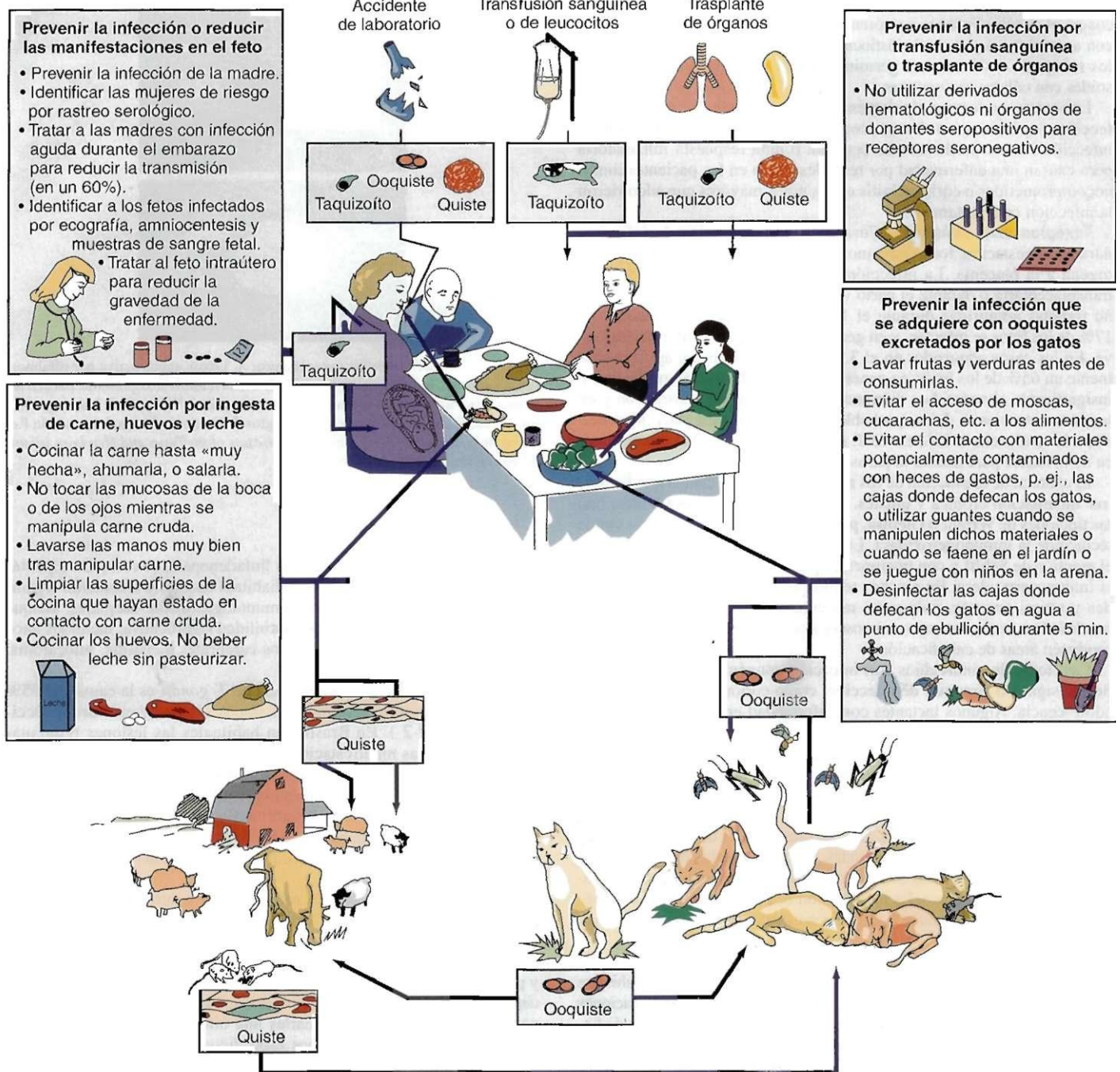


Figura 287-1, Ciclo de vida de *Toxoplasma gondii* y prevención de la toxoplasmosis por interrupción de la transmisión al hombre.

nocomprometidas crónicamente. En Estados Unidos, la incidencia de infección congénita varía desde 1/1.000 a 1/8.000 nacidos vivos. La incidencia de infección en una población de mujeres embarazadas depende del riesgo general de infección en esa localización específica y de la proporción de población que no estaba previamente infectada.

**ETIOPATOGENIA.** Los niños y los adultos adquieren *T. gondii* al ingerir alimentos que contienen quistes o que están contaminados con oocistos, en general debido a gatos con infección aguda. Los oocistos también pueden ser transportados hasta los alimentos por medio de las moscas y de las cucarachas. Cuando se ingiere el parásito, los quistes liberan los bradizoítos y los oocistos liberan esporozoítos. Posteriormente, estos organismos entran dentro de las células gastrointestinales, donde se

multiplican, rompen las células, infectan las células contiguas, penetran en los linfáticos y se diseminan por vía hematogénica en todo el cuerpo. Los taquizoítos proliferan, produciendo focos de necrosis rodeados por una reacción celular. Con el desarrollo de una respuesta inmunitaria normal (tanto humoral como celular), los taquizoítos desaparecen de los tejidos. En personas inmunológicamente deficientes y también en algunas inmunológicamente normales en apariencia, la infección aguda progresa y origina en ocasiones una enfermedad que puede llegar a ser fetal, como neumonitis, miocarditis o encefalitis.

Durante la infección aguda por *T. gondii* es habitual que se produzcan alteraciones de las poblaciones de linfocitos T, como linfocitosis, aumento de la cifra de CD8, y disminución del índice CD4:CD8. La ausencia de células CD4 en los enfermos con SIDA puede contribuir a



las manifestaciones graves de la toxoplasmosis. Los cambios característicos en el ganglio linfático comprenden una hiperplasia folicular reactiva con acúmulos irregulares de histiocitos epiteloides que invaden y borran los márgenes de los centros germinales, y distensión focal de los sinusoides con células monocíticas.

Los quistes se forman rápidamente, en apenas 7 días después de la infección, y permanecen durante toda la vida del huésped. Durante la infección latente producen una pequeña o nula respuesta inflamatoria pero causan una enfermedad por recrudescencia en los pacientes inmunocomprometidos o coriorretinitis en los niños mayores que adquirieron la infección congénitamente.

**Toxoplasmosis congénita.** Cuando la madre adquiere la infección durante la gestación, los organismos pueden diseminarse por vía hematógena a la placenta. La infección puede transmitirse al feto por vía transplacentaria o durante el parto vaginal. En las infecciones maternas no tratadas adquiridas durante el 1.º trimestre, aproximadamente un 17% de los fetos se infectan, y en general presentan una enfermedad grave. En los casos adquiridos en el 3.º trimestre se infectan aproximadamente un 65% de los fetos, en general con una enfermedad que es leve o insignificante al nacer. Las diferencias en las tasas de transmisión y en las consecuencias se deben probablemente al flujo sanguíneo placentario, a la virulencia, al inoculo de *T. gondii* y a la capacidad inmunológica de la madre para limitar la parasitemia.

El examen de la placenta de los recién nacidos infectados puede mostrar inflamación crónica y quistes. Se pueden observar taquizoítos con las tinciones de Wright o Giemsa, pero como mejor se detectan es con la técnica de la inmunoperoxidasa. Los quistes lisulares se tiñen bien con el reactivo de Schiff y con tinciones de plata, así como con la técnica de la inmunoperoxidasa. En muchos tejidos, especialmente el SNC, coroides y retina, corazón, pulmones, músculo esquelético, hígado y bazo, puede haber áreas extensas o microscópicas de necrosis. En el cerebro se producen áreas de calcificación.

Casi todos los individuos con infección congénita no tratada manifiestan signos o síntomas de infección, como coriorretinitis, antes de la adolescencia. Algunos lactantes con enfermedad grave parecen presentar anergia celular antígeno-específica frente a *Toxoplasma*, hecho que puede ser importante en la etiopatogenia de la enfermedad. No se ha conseguido explicar completamente la causa de la afectación predominante del SNC, coroides y retina en la infección congénita.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las manifestaciones de la infección primaria por *T. gondii* son muy variadas y están influidas principalmente por la inmunocompetencia del huésped. Puede no haber signos ni síntomas de enfermedad grave. La reactivación de una toxoplasmosis congénita previamente asintomática se suele poner de manifiesto como toxoplasmosis ocular.

**Toxoplasmosis adquirida.** Los niños inmunológicamente normales que adquieren la infección después del nacimiento no presentan generalmente ningún síntoma clínicamente reconocible. Cuando tienen manifestaciones clínicas, éstas pueden incluir prácticamente cualquier combinación de fiebre, rigidez de nuca, mialgias, altralgias, erupción maculopapular que respeta las palmas y las plantas, adenopatías localizadas o generalizadas, hepatomegala, hepatitis, linfocitosis reactiva, meningitis, absceso cerebral, encefalitis, confusión, malestar, neumonía, polimiositis, pericarditis, derrame pericárdico y miocarditis. La coriorretinitis, generalmente unilateral, se da en un 1% de los casos en Estados Unidos. La mitad de los casos de toxoplasmosis ocular en niños ingleses se debe a infección aguda adquirida; sus características no permiten distinguir infección congénita de infección aguda. Los síntomas pueden estar presentes unos pocos días o persistir durante meses. La manifestación más frecuente es el aumento de tamaño de 1 o de unos pocos ganglios linfáticos cervicales. Los casos de linfadenopatía toxoplásmica casi nunca se parecen a los de mononucleosis infecciosa (producida por virus Epstein-Barr o citomegalovirus), a los de enfermedad de Hodgkin o a otras linfadenopatías (v. cap. 490). En las niñas mayores y en las mujeres, en el área pectoral, los ganglios aumentados de tamaño pueden confundirse con cáncer de mama. Los ganglios linfáticos mediastínicos, mesentéricos y retroperitoneales pueden estar afectados. La afectación de los ganglios intraabdominales puede asociarse con fiebre y simular una apendicitis. Los ganglios pueden ser dolorosos pero no supuran. La linfadenopatía puede aumentar y disminuir durante un período de 1-2 años.

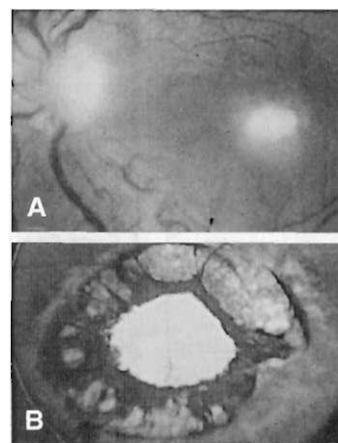


Figura 287-2. Coriorretinitis toxoplásmica. A, Lesión aguda activa por oftalmoscopia indirecta. B, Los focos ya curados de coriorretinitis toxoplásmica pueden ser semejantes a un coloboma (seudocoloboma macular). Ver también láminas en color. (B, adaptado de Desmonts G, Remington J: Congenital toxoplasmosis. In Remington JS, Klein JO [eds.]: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 5ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2001.)

La mayoría de los pacientes con linfadenopatía se recupera espontáneamente sin tratamiento. Es poco habitual encontrar afectación orgánica significativa en las personas inmunológicamente normales, aunque algunos pacientes han padecido morbilidad significativa, incluidos unos pocos casos de encefalitis, abscesos cerebrales, hepatitis, miocarditis, pericarditis y polimiositis.

**Toxoplasmosis ocular.** Se estima que *T. gondii* es la causa del 35% de los casos de coriorretinitis en Estados Unidos y en Europa Occidental (fig. 287-2). En Brasil, son habituales las lesiones retinianas por *T. gondii*. Las manifestaciones clínicas comprenden visión borrosa, miodesopsias, fotofobia, epifora y, si se afecta la mácula, pérdida de la visión central. Los signos oculares en la toxoplasmosis congénita también incluyen estrabismo, microftalmia, microcornea, cataratas, anisometropía, nistagmo, glaucoma, neuritis óptica y atrofia óptica. Son habituales los episodios recurrentes, pero no se han definido los factores precipitantes.

**Inmunocomprometidos.** En niños mayores inmunoeomprometidos por SIDA, neoplasias, tratamiento con citotóxicos o corticoides, o fármacos inmunosupresores administrados por trasplante de órganos, la infección diseminada por *T. gondii* afecta al SNC en un 50% de los casos y puede afectar también al corazón, pulmones y tubo digestivo. Los receptores de trasplante de células pluripotenciales presentan un problema particular: es difícil diagnosticarles una infección activa. Tras el trasplante, los títulos de anticuerpos específicos frente a *T. gondii* pueden mantenerse igual, disminuir o aumentar y hacerse incluso undetectables. La mayor parte de las veces se detectan anticuerpos correspondientes a inmunoglobulina G (IgG); por tanto, la toxoplasmosis en estos enfermos es casi siempre consecuencia del trasplante, desde un individuo seropositivo a un receptor seronegativo. La infección activa en general es fulminante y rápidamente fatal.

La infección congénita por *T. gondii* en lactantes infectados con VIH es rara y a menudo una enfermedad grave y fulminante con importante afectación del SNC, aunque en algunas ocasiones puede ser más indolente en su presentación, con déficit neurológicos focales o manifestaciones sistémicas como neumonitis.

Entre un 25 y un 50% de las personas con anticuerpos frente a *T. gondii* e infección por VIH experimenta en algún momento encefalitis toxoplásmica, que es mortal si no se trata. El tratamiento antirretroviral de alta actividad y la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol han disminuido la incidencia de toxoplasmosis en los pacientes con VIH, pero la encefalitis toxoplásmica sigue siendo una forma de presentación en un 20% de los pacientes adultos con SIDA. Los hallazgos típicos incluyen fiebre, cefalea, alteración del nivel de conciencia, psicosis, deterioro cognitivo, convulsiones y déficit neurológico.

gico focal, que incluye hemiparesia, afasia, ataxia, pérdida de visión, parálisis de pares craneales y disimetría o trastornos del movimiento. En los adultos con SIDA, las lesiones retinianas toxoplásmicas suelen ser grandes, con necrosis difusa y con muchos organismos pero poco infiltrado inflamatorio. El diagnóstico de una probable encefalitis toxoplásmica, basado en estudios neurorradiológicos, en un paciente con SIDA exige iniciar inmediatamente un tratamiento empírico contra *T. gondii*. La mejoría clínica a los 7-14 días y la mejoría en los signos neurorradiológicos dentro de las 3 semanas siguientes al inicio del tratamiento, apoyan de forma prácticamente definitiva el diagnóstico de presunción.

**Toxoplasmosis congénita.** Habitualmente, la toxoplasmosis congénita se produce cuando una mujer adquiere la infección por primera vez durante el embarazo. La mayor parte de las veces, la infección materna es asintomática o no presenta signos o síntomas específicos. Al igual que en otros adultos con toxoplasmosis aguda, la linfadenopatía es el síntoma más común, aunque sólo se observa en un pequeño subconjunto de madres de lactantes infectados por vía congénita en Estados Unidos.

En los gemelos monocigotos el patrón clínico casi siempre es similar, mientras que en los dicigotos las manifestaciones clínicas varían, con casos de infecciones congénitas en un solo gemelo. El gen DQ3 del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II parece ser más frecuente en personas infectadas con VIH y anticuerpos frente a *T. gondii* que desarrollan encefalitis toxoplásmica, y en niños con toxoplasmosis congénita que desarrollan hidrocefalia. Estos hallazgos sugieren que la presencia de HLA-DQ3 es un factor de riesgo en la gravedad de la toxoplasmosis.

La infección congénita puede presentarse como una enfermedad neonatal leve o grave que se inicia durante el primer mes de vida, o con secuelas o recaídas de una infección previa no diagnosticada, ni tratada, que aparece en la infancia o posteriormente. La infección congénita se presenta con una amplia variedad de manifestaciones que van desde anasarca fetal y muerte perinatal a feto de bajo peso para su edad gestacional, prematuridad, cicatrices retinianas periféricas, ictericia persistente, trombocitopenia leve, pleocitosis del LCR, y la tríada característica de coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales. Más de la mitad de los niños con infección congénita son considerados normales en el período perinatal, pero prácticamente todos ellos desarrollan afectación ocular más tarde durante su vida si no se tratan al inicio de la infancia. Los signos neurológicos, como las convulsiones, signo de la puesta de sol con desviación de la mirada hacia abajo, e hidrocefalia con aumento del perímetro craneal, pueden ir asociados con o sin daño cerebral importante, o con una relativamente leve inflamación que obstruye el acueducto de Silvio. Si se trata de manera precoz a los niños afectados, los signos y síntomas pueden resolverse y el desarrollo será normal.

En la tabla 287-1 se presentan el espectro y frecuencia de las manifestaciones neonatales de 210 neonatos con infección congénita por *Toxoplasma* identificada a través de un programa de rastreo serológico a mujeres embarazadas. En este estudio, el 10% presentaba una toxoplasmosis congénita grave con afectación del SNC, lesiones oculares y manifestaciones sistémicas generales; 34% tenía afectación leve con resultados normales en la exploración clínica, excepto la presencia de cicatrices retinianas o calcificaciones intracraneales aisladas; y 55% no presentaba manifestaciones detectables. Estas cifras representan una infraestimación de la incidencia de infección congénita grave, que se debe a varias razones: los casos más graves, entre ellos los pacientes que murieron, no están incluidos; con frecuencia se realizaba un aborto terapéutico cuando se diagnosticaba una infección aguda en las primeras etapas del embarazo; el tratamiento con espiramicina in utero puede haber disminuido la gravedad de la infección; sólo se realizó TC cerebral en 13 lactantes y en un 23% no se realizó examen de líquido cefalorraquídeo (LCR). Las exploraciones de rutina de los recién nacidos suelen ser normales en los niños con infección congénita, pero una evaluación más a fondo puede revelar anomalías significativas. En un estudio con 28 lactantes detectados por un programa estatal universal de detección selectiva serológica de IgM 72 ^orcr/t/-específica, 26 habían sido dados como normales en las exploraciones neonatales de rutina y en 14 de ellos se habían detectado anomalías significativas mediante una evaluación más detallada. Las anomalías incluían cicatrices retinianas

**TABLA 287-1.** Signos y síntomas en 210 lactantes con infección congénita probada por toxoplasma\*

| HALLAZGOS  | N.º DE EXAMINADOS | N.º DE POSITIVOS (%) |
|--|-------------------|----------------------|
| Prematuridad                                     | 210               |                      |
| Peso al nacer <2.500 g                           |                   | 8 (3,8)              |
| Peso al nacer 2.500-3.000 g                      |                   | 5 (7,1)              |
| Retraso del crecimiento intrauterino             |                   | 13 (6,2)             |
| Ictericia  | 201               | 20 (10)              |
| Hepatoesplenomegalia                             | 210               | 9 (4,2)              |
| Púrpura trombocitopénica                         | 210               | 3 (1,4)              |
| Recuento sanguíneo anómalo (anemia, eosinofilia) | 102               | 9 (4,4)              |
| Microcefalia                                     | 210               | 11 (5,2)             |
| Hidrocefalia                                     | 210               | 8 (3,8)              |
| Hipotonía  | 210               | 12 (5,7)             |
| Convulsiones                                     | 210               | 8 (3,8)              |
| Retraso psicomotor                               | 210               | 11 (5,2)             |
| Calcificaciones en la radiografía intracraneal   | 210               | 24 (11,4)            |
| En la ecografía                                  | 49                | 5 (10)               |
| En la TC   | 13                | 11 (84)              |
| Electroencefalograma anómalo                     | 191               | 18 (8,3)             |
| Líquido cefalorraquídeo anómalo                  | 163               | 56 (34,2)            |
| Microftalmia                                     | 210               | 6 (2,8)              |
| Estrabismo                                       | 210               | 111 (5,2)            |
| Coriorretinitis                                  | 210               |                      |
| Unilateral                                       |                   | 34 (16,1)            |
| Bilateral  |                   | 12 (5,7)             |

\*Los pacientes fueron identificados por estudios prospectivos de niños nacidos de mujeres que habían adquirido infección por *Toxoplasma gondii* durante el embarazo.

Datos adaptados de Couvreur J, Desmonts G, Tournier G, y cols.: A homogeneous series of 210 cases of congenital toxoplasmosis in 0-11 mo old infants detected prospectively. *Ann Pediatr Paris* 1984;31:815-819.

(7 lactantes), coriorretinitis activa (3 lactantes) y anomalías en el SNC (8 lactantes).

Hay también un espectro amplio de síntomas de toxoplasmosis congénita no tratada que aparece durante el 1.º año de vida (tabla 287-2). Más de un 80% de estos niños muestra puntuaciones del CI <70 y muchos presentan convulsiones y disminución importante de la visión.

**SIGNOS SISTÉMICOS.** Entre un 25 y >50% de los lactantes con enfermedad clínicamente evidente al nacer son prematuros. Puede producirse retraso en el crecimiento intrauterino, valores bajos del Apgar, e inestabilidad en la regulación de la temperatura. Otras manifestaciones sistémicas son la presencia de adenopatías, hepatoesplenomegalia, miocarditis, neumonitis, síndrome nefrótico, vómitos, diarrea y problemas en la alimentación. Pueden presentarse bandas radiolúcidas en las metafisis e irregularidad de la línea de calcificación provisional de las epífisis, sin reacción perióstica, en las costillas, fémures y vértebras. La toxoplasmosis congénita puede confundirse con eritroblastosis fetal por isosensibilización, aunque el resultado de la prueba de Coombs suele ser negativo en la infección congénita por *T. gondii*.

**Piel.** Entre las manifestaciones cutáneas de los lactantes con toxoplasmosis congénita se encuentran erupciones, Petequias, equimosis o grandes hemorragias secundarias a trombocitopenia. La erupción puede ser fina puntiforme, maculopapular difusa, lenticular, de color rojo oscuro, macular muy definida o papular azulada difusa. Se ha descrito erupción macular que afecta a todo el cuerpo, incluidas las palmas y las plantas, dermatitis exfoliativa y calcificaciones cutáneas. Puede presentarse ictericia con afectación hepática y/o hemólisis, cianosis debido a neumonitis intersticial por infección congénita, y edema secundario a miocarditis o síndrome nefrótico. La ictericia y la hiperbilirrubinemia conjugada pueden persistir durante meses.

**Alteraciones endocrinas.** Las alteraciones endocrinas pueden ser secundarias a la afectación hipotalámica o hipofisaria o a la afectación de las glándulas diana. Las endocrinopatías descritas incluyen el mixedema, la hipernatremia persistente con diabetes insípida sensible a la vasopresina sin poliuria ni polidipsia, precocidad sexual e hipopituitarismo parcial anterior.

**TABLA 287-2.** Signos y síntomas observados antes del diagnóstico o durante el curso de toxoplasmosis aguda congénita no tratada en 152 lactantes (A) y en 101 de estos mismos niños tras haber sido seguidos durante 4 años o más (B)

| SIGNOS Y SÍNTOMAS               | FRECUENCIA DE APARICIÓN EN ENFERMOS CON |                            |
|---------------------------------|---|----------------------------|
|                                 | Enfermedad «neurológica»*               | Enfermedad «generalizada»† |
| <b>A. LACTANTES</b>             | <b>108 ENFERMOS (%)</b>                 | <b>44 ENFERMOS (%)</b>     |
| Coriorretinitis                 | 102 (94)                                | 29 (66)                    |
| Líquido cefalorraquídeo anómalo | 59 (55)                                 | 37 (84)                    |
| Anemia                          | 55 (51)                                 | 34 (77)                    |
| Convulsiones                    | 54 (50)                                 | 8 (18)                     |
| Calcificación intracraneal      | 54 (50)                                 | 2 (4)                      |
| Ictericia                       | 31 (29)                                 | 35 (80)                    |
| Hidrocefalia                    | 30 (28)                                 | 0 (0)                      |
| Fiebre                          | 27 (25)                                 | 34 (77)                    |
| Esplenomegalia                  | 23 (21)                                 | 40 (90)                    |
| Linfadenopatía                  | 18 (17)                                 | 30 (68)                    |
| Hepatomegalia                   | 18 (17)                                 | 34 (77)                    |
| Vómitos                         | 17 (16)                                 | 21 (48)                    |
| Microcefalia                    | 14 (13)                                 | 0 (0)                      |
| Diarrea                         | 7 (6)                                   | 11 (25)                    |
| Cataratas                       | 5 (5)                                   | 0 (0)                      |
| Eosinofilia                     | 6 (4)                                   | 8 (18)                     |
| Sangrado anómalo                | 3 (3)                                   | 8 (18)                     |
| Hipotermia                      | 2 (2)                                   | 9 (20)                     |
| Glaucoma                        | 2 (2)                                   | 0 (0)                      |
| Atrofia óptica                  | 2 (2)                                   | 0 (0)                      |
| Microftalmia                    | 2 (2)                                   | 0 (0)                      |
| Exantema                        | 1 (1)                                   | 11 (25)                    |
| Neumonitis                      | 0 (0)                                   | 18 (41)                    |
| <b>B. NIÑOS ≥4 AÑOS DE EDAD</b> | <b>70 ENFERMOS (%)</b>                  | <b>31 ENFERMOS (%)</b>     |
| Retraso mental                  | 62 (89)                                 | 25 (81)                    |
| Convulsiones                    | 58 (83)                                 | 24 (77)                    |
| Espasticidad y parálisis        | 53 (76)                                 | 18 (58)                    |
| Visión gravemente afectada      | 48 (69)                                 | 13 (42)                    |
| Hidrocefalia o microcefalia     | 31 (44)                                 | 2 (6)                      |
| Sordera                         | 12 (17)                                 | 3 (10)                     |
| Normales                        | 6 (9)                                   | 5 (16)                     |

\*Pacientes con enfermedad del sistema nervioso central no diagnosticada en el 1.º año de vida.

†Pacientes con cualquier otra enfermedad no neurológica sin diagnosticar durante los 2 primeros meses de vida.

Adaptada de Eichenwald H: A study of congenital toxoplasmosis. In Slim JC (editor): *Human Toxoplasmosis*. Copenhagen, Munksgaard, 1960, pags. 41-49. Estudio realizado en 1947. Los enfermos ingresados con afectación más grave no fueron incluidos en el último estudio de 101 niños.

**Sistema nervioso central.** Las manifestaciones neurológicas de la toxoplasmosis congénita varían desde una encefalopatía aguda masiva hasta síndromes neurológicos sutiles. Se debe considerar la posibilidad de toxoplasmosis como causa potencial de cualquier trastorno neurológico no diagnosticado en un niño <1 año de edad, especialmente si presenta lesiones retinianas.

La hidrocefalia puede ser la única manifestación neurológica clínica de la toxoplasmosis congénita y puede ser compensada o requerir la colocación de una derivación. Puede presentarse en el período perinatal y progresar después del mismo o, con menos frecuencia, podría aparecer más adelante en la vida del niño. Los patrones de convulsiones son muy variados e incluyen crisis motoras focales, crisis tipo pequeño y gran mal, fasciculaciones, opistótonos e hipsarritmia, que puede curarse con corticotropina (ACTH). La afectación medular o bulbar puede ponerse de manifiesto por parálisis de las extremidades, dificultad para tragar y distrés respiratorio. La microcefalia suele ser reflejo de daño cerebral grave, pero algunos niños con microcefalia por toxoplasmosis congénita tratada presentan una función cognitiva normal o superior. La toxoplasmosis congénita, no tratada, sintomática durante el primer año de vida puede causar un deterioro sustancial de la función cognitiva y retraso en el desarrollo. También algunos niños con infección subclínica presentan alteraciones intelectuales, a pesar del tratamiento con pirimetamina y sulfonamidas. Pasado el período neonatal pueden aparecer convulsiones y déficit motores focales, incluso cuando la infección ha sido subclínica al nacer.

Al menos 1/3 de los niños con toxoplasmosis congénita presentan anomalías en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Una cifra de proteínas de >1 g/dl en el LCR es característica de toxoplasmosis grave del SNC, y va acompañada habitualmente con hidrocefalia. Se puede demostrar la producción local de anticuerpos específicos IgG e IgM antitoxoplasma en el LCR. La TC cerebral detecta las calcificaciones, determina el tamaño ventricular, y demuestra estructuras porencefálicas quísticas (fig. 287-3). Las calcificaciones pueden desarrollarse por todo el cerebro, pero existe una mayor propensión para el desarrollo de calcificaciones en el núcleo caudado y en los ganglios basales, plexo coroideo y en la región subependimaria. La RM y la TC con contraste del cerebro son útiles para detectar lesiones inflamatorias activas. La ecografía puede ser útil para realizar un seguimiento del tamaño ventricular.

**Ojos.** Casi todos los lactantes con infección congénita no tratada desarrollan lesiones coriorretinianas antes de la edad adulta, y aproximadamente un 50% tendrá alteraciones visuales graves. *T. gondii* causa una retinitis necrosante focal en las infecciones congénitas (v. fig. 287-2). Puede producirse un desprendimiento de retina. Cualquier parte de la retina puede verse afectada, bien sea unilateralmente o bilateralmente, incluida la mácula. El nervio óptico puede resultar dañado y las lesiones toxoplásmicas que afectan a las proyecciones de las vías visuales en el cerebro o en la corteza visual también pueden afectar la visión. En asociación con las lesiones retinianas y las vitritis, la uvea anterior puede estar muy inflamada, dando lugar a eritema del ojo externo. Otros hallazgos oculares son células y proteínas en la cámara anterior, grandes precipitados queratínicos, sinequias posteriores, nodulos en el iris y formaciones neovasculares en la superficie de éste, a veces con aumento de la presión intraocular y glaucoma. Los músculos extraoculares también pueden afectarse directamente. Otras manifestaciones comprenden estrabismo, nistagmo, alteraciones visuales y microftalmia. En ocasiones ha sido necesaria la enucleación de un ojo ya ciego, disminuido de tamaño y doloroso. El diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis ocular incluye el coloboma congénito y lesiones inflamatorias debidas a citomegalovirus, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis* o vasculitis. La toxoplasmosis ocular es una enfermedad recurrente y progresiva que requiere muchos ciclos de tratamiento. Algunos datos limitados sugieren que la aparición de lesiones en los primeros años de vida puede prevenirse instaurando tratamiento antimicrobiano con pirimetamina y sulfonamidas durante el primer año de vida y que el tratamiento del feto infectado in útero seguido de tratamiento durante el primer año con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorina reduce la incidencia y gravedad de la enfermedad retiniana.

**Oídos.** Puede producirse una pérdida auditiva neurosensorial tanto leve como grave. Se desconoce si se trata de un proceso estático o progresivo. La terapia durante el primer año de vida se asocia con una menor frecuencia de pérdida auditiva.

**DIAGNÓSTICO.** El diagnóstico de la infección aguda por *Toxoplasma* se establece por cultivo del parásito en la sangre o en líquidos corporales, identificación de taquizoítos en cortes o preparaciones de tejidos o líquidos corporales, identificación de quistes en la placenta o en tejidos del feto o del recién nacido, o de características histológicas típicas en un nódulo linfático. Las pruebas serológicas son muy útiles en el diagnóstico. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es también útil para establecer un diagnóstico definitivo por identificación del ADN de *T. gondii* en el LCR, líquido amniótico, sangre periférica en los lactantes, y orina.

**Cultivo.** Los parásitos se aíslan mediante inoculación de líquidos corporales, leucocitos o muestras de tejido en ratones o cultivos tisulares. Los líquidos corporales deben ser procesados e inoculados inmediatamente, pero *T. gondii* se ha aislado en tejidos y sangre que se han almacenado durante toda la noche o incluso durante 4-5 días a 4 °C. La congelación o el tratamiento de las muestras con formalina destruye a *T. gondii*. Entre 6 y 10 días tras la inoculación en ratones, o antes si éstos mueren, se debe buscar taquizoítos en el líquido peritoneal. Si los ratones inoculados sobreviven 6 semanas y presentan seroconversión, el diagnóstico definitivo se realiza visualizando los quistes de *Toxoplasma* en el cerebro del ratón. Si no se ven quistes, se llevan a cabo subinoculaciones de tejido del ratón en otros ratones.

El examen microscópico del cultivo de tejido inoculado con *T. gondii* muestra células necróticas densamente infectadas con numerosos taqui-



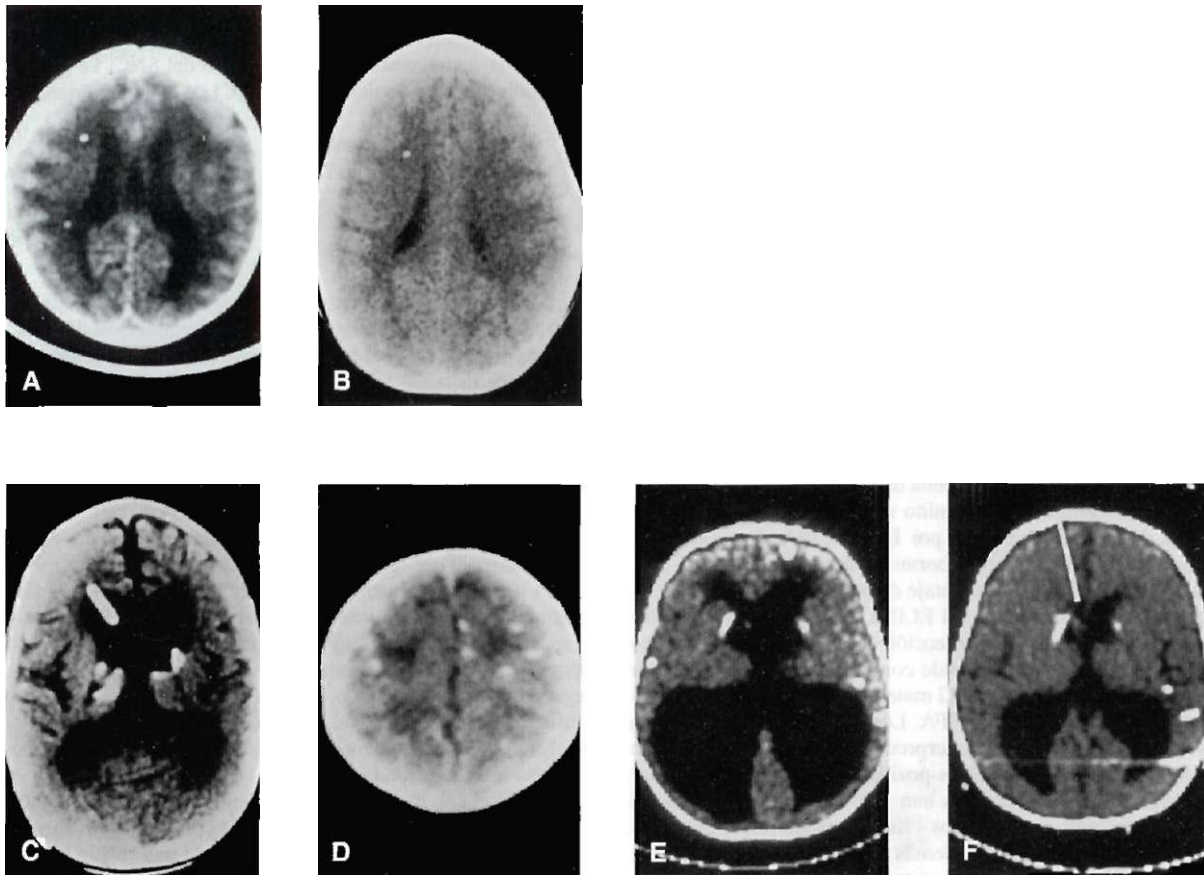


Figura 287-3. TC craneal de niños con toxoplasmosis congénita. A, TC al nacimiento que muestra áreas de hipolucencia, ventrículos ligeramente dilatados, y pequeñas calcificaciones. B, TC del mismo niño en el 1.º año de vida (después de tratamiento antimicrobiano durante 1 año). Esta TC es normal salvo la presencia de 2 pequeñas calcificaciones. El índice de Desarrollo Mental (IDM) de este niño en el 1.º año de vida fue de 140 según la Escala Bayley de Desarrollo del Lactante. C, TC de un lactante de 1 año de edad que fue normal al nacimiento. Su meningoencefalitis se hizo sintomática en las primeras semanas de vida pero no fue diagnosticada correctamente y permaneció sin tratamiento durante sus primeros 3 meses de vida. A los 3 meses de edad, el desarrollo de hidrocefalia y coriorretinitis macular bilateral llevó al diagnóstico de toxoplasmosis congénita, y se inició tratamiento antimicrobiano. Esta TC muestra significativa atrofia residual y calcificaciones. Este niño presentó una considerable disfunción motora, retraso del desarrollo, y deterioro de la función visual. D, TC obtenida durante el 1.º año de vida de un niño con microcefalia. Observar las numerosas calcificaciones. Las puntuaciones del CI de este niño con la Escala Stanford-Binet de Inteligencia para niños cuando tenía 3 años de edad y con la Escala Wechsler de Inteligencia para Primaria y Preescolar cuando tenía 5 años de edad fueron de 100 y 102, respectivamente. El niño recibió terapia antimicrobiana durante su 1.º año de vida. E, TC con hidrocefalia por estenosis del acueducto, antes de practicarse derivación. F, TC del mismo enfermo que en E, después de la derivación. Las puntuaciones del CI de este niño con la Escala Stanford-Binet de Inteligencia para niños fueron aproximadamente de 100 cuando tenía 3 y 6 años de edad. (Adaptada de McAuley J, Boyer K, Patel D, y cols.: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* 1994; 18:38-72.)

zoítos extracelulares. El aislamiento de *T. gondii* en la sangre o en los líquidos corporales refleja infección aguda. A excepción del feto y del neonato, no suele ser posible diferenciar la infección aguda de la crónica aislando 72 *gondii* de tejidos como músculo esquelético, pulmón, cerebro u ojo obtenidos por biopsia o autopsia.

La infección aguda puede diagnosticarse demostrando la presencia de taquizoítos en cortes (sitios de biopsias, en aspirados de médula ósea o en líquidos corporales como el LCR o el líquido amniótico. Pueden necesitarse técnicas de tinción con anticuerpos fluorescentes o inmunoperoxidasa porque habitualmente es difícil distinguir los taquizoítos utilizando tinciones normales. Los quistes tisulares son diagnósticos de infección, pero no diferencian entre infección aguda o crónica, aunque la presencia de numerosos quistes sugiere infección aguda reciente. Los quistes placentarios o en los tejidos del recién nacido establecen el diagnóstico de infección congénita. Las características histológicas típicas sugieren el diagnóstico de linfadenitis toxoplásmica.

**Pruebas serológicas.** Es posible que se necesiten múltiples pruebas serológicas para confirmar el diagnóstico de infección congénita o adquirida aguda. Cada laboratorio que emita resultados de pruebas serológicas debe establecer unos valores que diagnostiquen la infección en

contextos clínicos específicos, interpretar los resultados y asegurar un buen control de calidad antes de que se inicie un tratamiento en base a sus resultados serológicos. Los resultados serológicos en los que se basa el tratamiento deben ser confirmados por un laboratorio de referencia.

La prueba del colorante de Sabin-Feldman es sensible y específica. Mide principalmente anticuerpos IgG. Los resultados deben expresarse en unidades internacionales (UI/ml), basadas en sueros de referencia estándar internacionales disponibles en la Organización Mundial de la Salud.

La prueba de los anticuerpos fluorescentes indirectos IgG (IgG-IFA) mide los mismos anticuerpos que la prueba de la tinción, y los títulos tienden a ser paralelos. Estos anticuerpos suelen aparecer a las 1-2 semanas de la infección y alcanzar sus títulos más altos (>1:1.000) a las 6-8 semanas para descender a lo largo de meses o años. Habitualmente persisten títulos bajos (1:4-1:64) de por vida. El título de anticuerpos no se relaciona con la gravedad de la infección. Cerca de la mitad de los equipos de IFA comercializados no están correctamente estandarizados y pueden arrojar un número significativo de resultados falsos-positivos y falsos-negativos.



Una prueba de aglutinación comercializada en Europa emplea parásitos completos preservados en formalina para detectar anticuerpos IgM. Esta prueba es precisa, de ejecución simple y poco costosa.

La prueba de detección IgM-IFA es útil para el diagnóstico de infección aguda en los niños mayores, ya que los anticuerpos IgM aparecen antes, habitualmente 5 días tras la infección, y desaparecen antes que los anticuerpos IgG. En la mayoría de los casos, los anticuerpos IgM aumentan con rapidez (de 1:50 a <1:1.000) y a continuación descienden hasta títulos bajos (1:10 o 1:20) o desaparecen pasadas unas semanas o meses. Sin embargo, algunos pacientes siguen presentando resultados positivos de IgM con bajos títulos durante varios años. La prueba de IgM-IFA detecta IgM específica antitoxoplasma en apenas un 25% de los lactantes con infección congénita al nacer. Los anticuerpos IgM pueden no estar presentes en los inmunocomprometidos con toxoplasmosis aguda ni en pacientes con reactivación de una toxoplasmosis ocular. La prueba de IgM-IFA puede arrojar resultados falsos-positivos en presencia de factor reumaloide.

El ensayo de inmunoenzimático (IgM (IgM-ELISA) en doble sandwich es más sensible y específico que la prueba de IgM-IFA para detectar anticuerpos IgM antitoxoplasma. En el niño mayor, los anticuerpos IgM antitoxoplasma detectados en plasma por IgM-ELISA, de >2,0 (valor de I laboratorio de referencia; cada laboratorio debe establecer sus propios valores) indica con un alto porcentaje de probabilidad que la infección se ha adquirido recientemente. El ELISA IgM identifica alrededor de un 50-75% de los pacientes con infección congénita y evita tanto los falsos-positivos por el factor reumatoide como los falsos-negativos por los niveles elevados de anticuerpos IgG maternos transplacentarios pasivos, como puede ocurrir con el IgM-IFA. Los resultados obtenidos con los equipos comercializados deben interpretarse con cuidado porque no son infrecuentes las reacciones falsas-positivas. También se debe ser cauteloso y determinar si los equipos han sido estandarizados para el diagnóstico de infección en contextos clínicos específicos, como en el recién nacido. El ELISA IgA es además una prueba sensible para la detección de infección materna y congénita, con resultados que pueden ser positivos aunque no lo sean los de IgM-ELISA.

El análisis de aglutinación e inmovinabsorción (ISAGA) combina el atrapamiento de las IgM, IgA, o IgE del paciente en una superficie sólida y el empleo de organismos fijados en formalina o de partículas de látex reubiertas con antígeno. Se lee como un análisis de aglutinación. No hay falsos-positivos por factor reumatoide o por anticuerpos antinucleares. El ISAGA IgM es más sensible que el ELISA IgM y puede detectar anticuerpos IgM específicos antes y durante lapsos más largos que el ELISA IgM.

En la actualidad, el ISAGA IgM así como los IgA-ISAGA e IgA-ELISA son las mejores pruebas para el diagnóstico de infección congénita en el recién nacido. El ELISA IgE y el ISAGA IgE también son útiles a veces para el diagnóstico de la infección congénita o adquirida por *T. gondii*. La presencia de anticuerpos IgM en el niño mayor o en el adulto no puede ser utilizada por sí sola como diagnóstico de infección aguda adquirida.

El análisis de aglutinación diferencial (HS/AC) compara los títulos de anticuerpos obtenidos mediante taquizoitos fijados en formalina (antígeno HS) con los títulos obtenidos a través de taquizoitos fijados en acetona o metanol (antígeno AC) para diferenciar infecciones recientes o antiguas en adultos y niños mayores. Este método puede ser particularmente útil para diferenciar infecciones antiguas en embarazadas, porque los niveles de IgM o IgA detectables mediante ELISA o ISAGA pueden mantenerse elevados durante meses o años en adultos y niños mayores).

La prueba de avidez puede resultar útil para establecer el momento de la infección. Un resultado de avidez elevada indica que la infección comenzó >16 semanas antes, lo que resulta especialmente útil para determinar si la infección fue adquirida en las primeras o últimas 16 semanas de gestación. Un resultado de avidez baja puede persistir durante muchos meses y no es diagnóstico de adquisición reciente de la infección.

El análisis de hemaglutinación indirecta (IHA) mide la diferencia entre los anticuerpos contra 72 *gondii* determinados mediante IFA y con tinciones. Estos pueden persistir durante años. Aun así, no se debe utilizar el análisis IHA en los niños con sospecha de infección congénita ni como detección selectiva de infección adquirida durante el embarazo, ya que puede ser negativo durante un largo período al inicio de la infección.

Un nivel relativamente elevado de anticuerpos en el humor acuoso o en el líquido cefalorraquídeo demuestra producción local de anticuerpos durante la toxoplasmosis activa ocular o del SNC. Se realiza esta comparación y se calcula un coeficiente [C] de la siguiente manera:

$$C = \frac{\text{Título de anticuerpos en líquido corporal} \times \text{Concentración de IgG en suero}}{\text{Título de anticuerpos en suero} \times \text{Concentración de IgG en líquido corporal}}$$

Los coeficientes [C] significativos son >8 en la infección ocular, >4 en la infección del SNC congénita y >1 en la infección del SNC en los pacientes con SIDA. Si el título obtenido mediante la prueba del colorante en plasma es >300 UI/ml, lo más frecuente es que no sea posible demostrar producción de anticuerpos local significativa mediante esta fórmula, ya sea con la prueba de tinción o con IgM-IFA. Los anticuerpos IgM pueden detectarse en el LCR.

La comparación de las pruebas de inmunotransferencia Western immunoblot del plasma de madre e hijo puede detectar una infección congénita. Se sospecha infección cuando el plasma de la madre y del hijo contiene anticuerpos que reaccionan con distintos antígenos de *Toxoplasma*.

El análisis de inmunofiltración ligado a enzimas (ELIFA) con membranas microporosas permite el estudio simultáneo de anticuerpos específicos mediante inmunoprecipitación y caracterización de los isotipos de anticuerpos mediante inmunofiltración con anticuerpos marcados con enzimas. Este método es capaz de detectar un 85% de los casos de infección congénita en los 1.<sup>er</sup> días de vida.

La PCR se utiliza para amplificar el ADN de *T. gondii*, que después se detecta mediante sondas de ADN. La detección de un gen repetitivo de *T. gondii*, el gen *Bl*, en el líquido amniótico es el objetivo de la PCR para establecer el diagnóstico de infección congénita por *Toxoplasma* en el feto. La sensibilidad y especificidad de esta prueba con líquido amniótico obtenido para diagnosticar las infecciones adquiridas entre las semanas 17 y 21 de gestación son de aproximadamente el 95%. Antes y después de ese momento, la PCR es menos sensible para la detección de infección congénita. Se ha empleado la PCR en humor vítreo o en humor acuoso para diagnosticar la toxoplasmosis ocular. Se ha utilizado PCR de leucocitos en sangre periférica, del LCR y de la orina para detectar infección congénita.

Se utiliza la blastogénesis de linfocitos ante antígenos de *Toxoplasma* para diagnosticar la toxoplasmosis congénita cuando el diagnóstico es dudoso y otras pruebas resultan negativas. Sin embargo, un resultado negativo no excluye el diagnóstico ya que muchos neonatos infectados no responden a los antígenos de *T. gondii*.

**Toxoplasmosis adquirida.** La infección reciente se diagnostica por la seroconversión, desde un título negativo de anticuerpos IgG a un título positivo (en ausencia de transfusión); por un aumento en el título de IgG Tarop/iMvrvw-específico en 2 tubos seriados, obtenidos con una diferencia de 3 semanas y analizados en paralelo, o por la detección de anticuerpos IgM *Toxoplasma-específicos* junto con la positividad de otras pruebas, pero nunca de forma aislada.

**Toxoplasmosis ocular.** En los niños mayores con coriorretinitis activa por *Toxoplasma* son habituales los títulos de IgG de 1:4 a 1:64. El diagnóstico es muy probable con lesiones retinianas características y resultados serológicos positivos. La PCR del humor vítreo o del humor acuoso se ha empleado para el diagnóstico de toxoplasmosis ocular, pero no se realiza de manera rutinaria debido a los riesgos asociados con la obtención de estos humores del ojo.

**Inmunocomprometidos.** En receptores inmunocomprometidos por trasplante de células pluripotenciales, pero no por trasplante renal o cardíaco, los títulos de IgG pueden ser bajos y la IgM *Toxoplasma-específica* puede estar ausente. La demostración de antígenos o ADN de *Toxoplasma* en plasma, sangre o LCR puede identificar una infección diseminada en los inmunocomprometidos. En los pacientes con SIDA también ha sido útil para el diagnóstico de encefalitis por *Toxoplasma* la resolución de las lesiones del SNC durante un ensayo terapéutico con pirimetamina y sulfadiazina. Se realizan biopsias cerebrales para establecer el diagnóstico cuando no hay respuesta al ensayo terapéutico y para excluir otros probables diagnósticos como linfoma del SNC.

**Toxoplasmosis congénita.** Para el diagnóstico prenatal, se utiliza la exploración bisemanal del feto con ultrasonidos, empezando en el mo-

mentó del diagnóstico de infección aguda en la embarazada, y la PCR en el líquido amniótico. Se puede aislar *T. gondii* de la placenta en el momento del parto.

Las pruebas serológicas son también útiles a la hora de establecer el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. Un título persistente o en aumento en la prueba del colorante o en el IFA, así como un resultado positivo del ELISA IgM o del ISAGA IgM son diagnóstico de toxoplasmosis congénita. La semivida de la IgM es de unos 2 días, por lo que, si existen pérdidas placentarias, el nivel de IgM en el plasma del lactante disminuye significativamente, por lo general al cabo de 1 semana. Los anticuerpos IgG maternos transferidos de forma pasiva al feto tardan de varios meses a 1 año en desaparecer del plasma del niño, dependiendo de la magnitud del título original. Si el lactante no recibe tratamiento, se demuestra síntesis de anticuerpos anti-toxoplasma al 37° mes de vida. Si el lactante recibe tratamiento, la síntesis puede retrasarse hasta el 9.° mes y, en raras ocasiones, puede no producirse en absoluto. Cuando un lactante comienza a sintetizar anticuerpos IgG, la infección puede diagnosticarse serológicamente, incluso sin demostrarse elevación de IgM, por un aumento de la razón título de anticuerpo específico/IgG total, mientras que esta razón disminuye si el anticuerpo IgG específico se debe a transferencia pasiva desde la madre.

Los neonatos con sospecha de toxoplasmosis congénita, deben ser evaluados con exploración general, oftalmológica y neurológica, TC cerebral, aislamiento del parásito en la placenta y en los leucocitos del recién nacido mediante muestra de sangre umbilical y de la capa leucocitaria centrifugada, determinación de los anticuerpos IgG, IgM, IgA e IgE-70AY:/j/ii.s7?ii/-específicos y de la cantidad total de IgM e IgG, punción, lumbar con análisis de LCR para células, glucosa, proteínas, anticuerpos IgG e IgM-7aw/>/E/.?/ii«-específico.s y valor total de IgG, examen del LCR para *T. gondii* mediante PCR e inoculación en ratones. La presencia de IgM-r«Av:/a.y;nrt-específica en el LCR no contaminado con sangre o la producción local confirmada de anticuerpos IgG-Toxoplasma-j«-específicos en el LCR establecen el diagnóstico de toxoplasmosis congénita.

Muchas de las manifestaciones de la toxoplasmosis congénita aparecen también en otras infecciones perinatales, en particular la infección congénita por citomegalovirus. Ni la calcificación cerebral ni la coriorretinitis son patognomónicas. El cuadro clínico en el neonato puede ser también compatible con sepsis, meningitis aséptica, sífilis, o enfermedad hemolítica. Menos de un 50% de los niños <5 años cumplen los criterios serológicos de toxoplasmosis congénita, y algunos de estos se deben a una infección por *T. gondii* adquirida después del nacimiento. Se desconocen las causas de la mayoría del resto de los casos de coriorretinitis.

**TRATAMIENTO.** La pirimetamina, junto con la sulfadiazina, actúa sinérgicamente contra *Toxoplasma*, y el tratamiento combinado está indicado en la mayoría de las formas de toxoplasmosis. Sin embargo, durante el primer trimestre del embarazo la pirimetamina está contraindicada. La espiramicina se utiliza en un intento de prevenir la transmisión vertical al feto en las madres con infección aguda y para el tratamiento de la infección congénita. La pirimetamina inhibe la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), y por tanto también la síntesis de ácido fólico, produciendo una depresión de la médula ósea gradual, reversible, dosisdependiente, que origina trombocitopenia, leucopenia y anemia. La neutropenia reversible es el efecto adverso más frecuente en los niños. A todos los pacientes tratados con pirimetamina se les debe realizar un hemograma dos veces a la semana. La intoxicación con este fármaco puede producir convulsiones. Con el fin de evitar la supresión medular, siempre se debe administrar concomitantemente ácido fólico, en forma de folinato cálcico-leucovorín, con la pirimetamina y hasta una semana después de finalizar el tratamiento. Los efectos tóxicos potenciales de las sulfonamidas (p. ej., cristalluria, hematuria, erupciones cutáneas) deben ser monitorizados. Se producen reacciones de hipersensibilidad, especialmente en los pacientes con SIDA.

**Toxoplasmosis adquirida.** Los pacientes con toxoplasmosis adquirida y linfadenopatía no precisan tratamiento específico, a menos que presenten síntomas graves y persistentes o evidencia de lesión en órganos vitales. Si se da esta circunstancia, se inicia tratamiento con pi-

rimetamina, sulfadiazina y leucovorín. Los pacientes que parecen inmunocompetentes pero presentan síntomas graves y persistentes o lesión de órganos vitales (p. ej., coriorretinitis, miocarditis) precisan tratamiento específico hasta que se resuelvan estos síntomas, seguido de tratamiento durante 2 semanas más. Este tratamiento suele administrarse al menos 4-6 semanas. No se conoce la duración óptima. Los niños mayores reciben una dosis de carga de 2 mg/kg/día (máximo: 50 mg/día) que se da los 2 primeros días de tratamiento. La dosis de mantenimiento es de 1 mg/kg/día (máximo: 50 mg/día). Los niños >1 año de edad reciben sulfadiazina o trisulfapirimidina a dosis de 100 mg/kg/día (máximo: 4 g/día). El leucovorín se administra por vía oral a dosis de 5-20 mg tres veces a la semana (o incluso diariamente, dependiendo del recuento leucocitario).

**Toxoplasmosis ocular.** Los pacientes con toxoplasmosis ocular suelen tratarse con pirimetamina, sulfadiazina y leucovorín hasta aproximadamente 1 semana después de que la lesión desarrolle una apariencia quiescente (es decir, bordes bien definidos y resolución del infiltrado inflamatorio en el vítreo), lo que suele producirse a las 2-4 semanas. A los 7-10 días los bordes de las lesiones retinianas se definen y la agudeza visual vuelve a su estado previo a la lesión aguda. Se han administrado corticoides sistémicos concomitantemente al tratamiento antimicrobiano cuando las lesiones afectan a la mácula, la cabeza del nervio óptico o al paquete maculopapilar. La mayoría de las lesiones recientes son contiguas a las previas. Muy raramente es preciso retirar el cristalino y realizar vitrectomía para recuperar la agudeza visual.

**Inmunocomprometidos.** La evidencia serológica de infección aguda en un paciente inmunocomprometido, independientemente de la presencia de signos y síntomas o de la demostración de taquizoítos en los tejidos, es una indicación de tratamiento similar al descrito en los individuos inmunocompetentes con síntomas de lesión orgánica. Es importante establecer el diagnóstico lo más rápido posible e iniciar el tratamiento precozmente. En los inmunocomprometidos distintos de los afectados de SIDA se debe mantener el tratamiento al menos 4-6 semanas tras la resolución de los signos y síntomas de enfermedad activa. El seguimiento estrecho de estos pacientes es obligado, ya que pueden producirse recidivas que requieren la reinstauración rápida del tratamiento. Las recaídas son frecuentes en los pacientes con SIDA, y el tratamiento supresor con pirimetamina y sulfonamidas, o con sulfametoxazol-trimetoprima, tradicionalmente se continúa de por vida. Recientemente, se ha observado que es posible interrumpir el tratamiento de mantenimiento cuando el recuento de CD4 se mantiene en >200 células/Ll durante 4-6 meses y todas las lesiones se han resuelto. El tratamiento suele inducir una respuesta clínica beneficiosa pero no erradica los quistes. El tratamiento de los pacientes con SIDA y seropositividad para *T. gondii* se continúa siempre que los recuentos de CD4 sean <200 células/pl. El tratamiento profiláctico de la neumonía por *Pneumocystis carinii* con trimetoprima-sulfametoxazol reduce de forma significativa la incidencia de toxoplasmosis en los pacientes con SIDA.

**Toxoplasmosis congénita.** Se debe tratar a todos los recién nacidos infectados con *T. gondii*, tengan o no manifestaciones clínicas de la infección porque el tratamiento es eficaz en la interrupción de la infección aguda que daña órganos vitales en los lactantes con infección congénita. Los lactantes deben recibir tratamiento durante 1 año mediante una combinación de pirimetamina, sulfadiazina y leucovorín, de esta forma: pirimetamina, dosis de carga de 2 mg/kg/día durante 2 días, a continuación 1 mg/kg/día durante los primeros 2 o 6 meses y a continuación 1 mg/kg los lunes, miércoles y viernes, o incluso más a menudo, v.o., hasta completar 1 año de tratamiento; sulfadiazina 100 mg/kg/día v.o. en dos dosis diarias; y leucovorín 5-10 mg v.o. los lunes, miércoles y viernes. En el U.S. National Collaborative Study se está comparando la eficacia relativa a la llora de reducir las secuelas de la infección y la seguridad del tratamiento según se mantenga la dosis inicial más elevada de pirimetamina 2 o 6 meses. Información actualizada sobre este estudio y estos regímenes está disponible contactando con Dr. Rima McLeod (773-834-4131). La pirimetamina y la sulfadiazina están disponibles en forma de comprimidos y pueden prepararse en suspensión. Se ha empleado prednisona (1 mg/kg/día dividido en dos tomas v.o.) cuando la coriorretinitis afecta la mácula o amenaza la visión o cuando las proteínas en el LCR al nacimiento son de >1.000 mg/dl, pero su eficacia no está establecida.

**Embarazadas con infección por *T. gondii*.** La embarazada inmunológicamente normal que adquirió la infección antes de la concepción no precisa tratamiento para prevenir la infección congénita. Aunque no se dispone de datos en cuanto al intervalo de tiempo, si la infección se produce 6 meses antes de la concepción es razonable evaluar al feto por ecografía y por PCR en el líquido amniótico y tratarlo para prevenir la infección congénita de la misma forma que en la embarazada con infección aguda.

El tratamiento de la embarazada que contrae la infección en cualquier momento de la gestación reduce la posibilidad de infección congénita en el hijo. Para la profilaxis de la infección fetal cuando la madre desarrolla toxoplasmosis aguda durante el embarazo se recomienda la espiramicina (1 g cada 8 h v.o., sin alimentos). En Estados Unidos, la espiramicina está disponible a través de la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (301-796-1600, atn. Leo Chan) una vez confirmado el diagnóstico de infección aguda en un laboratorio de referencia (650-326-8120). Entre las reacciones secundarias, que son infrecuentes, se incluyen parestesias, erupciones cutáneas, náuseas, vómitos y diarrea. En la infección fetal, confirmada o probable, se recomienda el tratamiento con pirimetamina (50 mg una vez al día, v.o.), sulfadiazina (2 g dos veces al día v.o.), y leucovorín (10 mg una vez al día v.o.), excepto en el 1.º trimestre, cuando se recomienda espiramicina, ya que la pirimetamina es potencialmente teratogénica. El tratamiento de la madre de un feto infectado con pirimetamina y sulfadiazina reduce la infección en la placenta y la gravedad de la enfermedad en el recién nacido. El retraso en el tratamiento de la madre durante la gestación conduce a una mayor afectación cerebral y ocular en el hijo. La amniocentesis diagnóstica no se debe realizar antes de las 17-18 semanas de gestación en los embarazos que presenten un elevado índice de sospecha de infección fetal. La sensibilidad global de la PCR en el líquido amniótico es del 85% entre las semanas 17 y 21 de gestación. La sensibilidad de la PCR en el líquido amniótico es menor en las primeras y últimas fases de la gestación que en la mitad del embarazo.

El manejo de la toxoplasmosis congénita en Francia incluye la detección serológica sistemática de todas las mujeres en edad de concebir y de nuevo intraparto. Las madres con infección aguda son tratadas con espiramicina, que disminuye la transmisión del 60 al 23%. Para el diagnóstico fetal se emplea la ecografía y la amniocentesis para PCR a las 18 semanas de gestación, que tienen una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100%. Los intervalos de confianza para la sensibilidad son más elevados al inicio y al final de la gestación. La infección fetal se trata con pirimetamina y sulfadiazina o con la interrupción del embarazo. Esta estrategia tiene resultados excelentes y los niños se desarrollan normalmente. Apenas un 19% presenta signos de infección congénita, como calcificaciones intracraneales (13%) y cicatrices coriorretinianas (6%), aunque un 39% presenta cicatrices coriorretinianas que se detectan durante el seguimiento posterior.

Mujeres con infección crónica que se encuentran inmunodeprimidas han transmitido *T. gondii* al feto. Las embarazadas en estas circunstancias deben ser tratadas con espiramicina durante toda la gestación. No se conoce el mejor tratamiento para la prevención de la toxoplasmosis congénita de los fetos de madres con VIH e infección por *T. gondii* inactiva. Algunos investigadores sugieren que, si no se interrumpe el embarazo, se debe tratar a la madre con espiramicina durante las primeras 14 semanas de gestación y luego con pirimetamina y sulfadiazina hasta llegar a término. No hay directrices de tratamiento aceptadas. En un estudio de adultos con SIDA, la pirimetamina (75 mg una vez al día v.o.) combinada con clindamicina intravenosa a altas dosis (1.200 mg cada 6 h i.v.) presentaba la misma eficacia que la sulfadiazina y la pirimetamina para el tratamiento de la encefalitis toxoplásmica. Otros fármacos en experimentación son los macrólidos roxitromicina y azilomicina.

**PRONOSTICO.** El tratamiento hospitalario precoz de los niños con infección congénita suele curar las manifestaciones activas de la toxoplasmosis, incluida la coriorretinitis activa, la meningitis, la encefalitis, la hepatitis, la esplenomegalia y la trombocitopenia. En raras ocasiones puede desarrollarse hidrocefalia por obstrucción del acueducto o empeorar durante el tratamiento. Dicho tratamiento parece reducir la incidencia de secuelas, como el deterioro de las funciones cognitivas y motoras. Sin tratamiento, y también en algunos enfermos tratados, se

desarrolla a menudo coriorretinitis. Los niños con mucha afectación al nacimiento pueden tener un desarrollo normal posterior o presentar alteración de leve a moderada de la visión, del oído, de la función cognitiva o de otras funciones neurológicas. Se asocian con peor pronóstico el retraso en el diagnóstico y en el tratamiento, la hipoglucemia perinatal, la hipoxia, la hipotensión, las infecciones recurrentes de la derivación y la alteración grave de la visión. El pronóstico es reservado pero no necesariamente malo en los bebés infectados. El tratamiento con sulfadiazina y pirimetamina no erradica el parásito enquistado.

Estudios efectuados en Lyon, Francia, indican que el resultado de la toxoplasmosis fetal tratada, incluso cuando la infección se produjo al inicio de la gestación, es habitualmente favorable siempre que no se detecte hidrocefalia en la ecografía y que se haya iniciado con prontitud el tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina. El estudio Syricot en Europa indicó que el resultado es mejor cuando se acorta el tiempo entre el diagnóstico y el comienzo del tratamiento de la toxoplasmosis fetal. Un trabajo en Lyon, Francia, ha indicado una baja incidencia de enfermedad ocular recurrente en niños con toxoplasmosis congénita que habían sido tratados intraútero y en su 1.º año de vida, pero la mayor parte de esta cohorte de pacientes no ha llegado todavía a la adolescencia, momento en el que parecen aumentar las recidivas, por lo que no se dispone todavía de resultados a largo plazo. En el estudio NCCCTS (1981-2004) efectuado en Estados Unidos se observó que los resultados neurológicos, del desarrollo, auditivos, y oftalmológicos son considerablemente mejores para la mayoría de los niños, aunque no todos, que habían sido tratados durante su 1.º año de vida con pirimetamina y sulfadiazina (más leucovorín) en comparación con niños que, en décadas anteriores, no habían sido tratados o habían recibido tratamiento sólo durante 1 mes. La edad media de los niños en este estudio era de 10,8 años en el momento del análisis, y la mayoría no habían llegado todavía a la adolescencia, que es cuando puede aumentar la tasa de enfermedad recurrente.

**PREVENCIÓN.** Los consejos a la mujer embarazada acerca de los métodos de prevención de la infección (v. fig. 287-1) pueden reducir sustancialmente la adquisición de la misma durante la gestación. Las mujeres que no tienen anticuerpos específicos contra *T. gondii* antes del embarazo deben comer la carne muy cocida y evitar el contacto con los oóquitos excretados por los gatos. Los gatos que viven dentro de las casas, que comen comida preparada y no carne cruda no deberían entrar en contacto con oóquitos o quistes de *T. gondii*. La detección selectiva serológica, la monitorización con ecografía y el tratamiento de las embarazadas durante la gestación también reduce la incidencia y manifestaciones de la toxoplasmosis congénita. No se dispone de una vacuna protectora.

- Berrebi A, Bardou M, Bessieres V, et al: Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: A study of 36 cases. *Eur J Obstet Gynecol* 2006;doi 10.1016/j.ejogrb.2006.11.002.
- Boyer K, Holfels E, Roizen N, et al: Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:564-571.
- Brezin AP, Thulliez P, Couvreur J, et al: Ophthalmic outcomes after prenatal and postnatal treatment of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 2003;135(6):779-784.
- Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, et al: Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988;318:271-275.
- Desmonts G, Couvreur J: Natural history of congenital toxoplasmosis. *Ann Pediatr* 1984;31:799-802.
- Fouton W, Villena E, Stray-Pedersen B, et al: Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: A multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:410-415.
- Kodjikian L, Wallon JF, Fleury J, et al: Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006;244:14-21.
- Liesenfeld O, Montoya JG, Kenney S, et al: Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: Experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis* 2001;183:1248-1253.

- McAuley J, Boyer K, Patel D, et al: Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis. The Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* 1994;18:38-72.
- McLeod R, Boyer K, Harrison T, et al: Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: The national collaborative Chicago-based congenital toxoplasmosis study. *Clin Infect Dis* 2006;42:1383-1394.
- McLeod R, Boyer K, Roizen N, et al: The child with congenital toxoplasmosis. *Cure Clin Top Infect Dis* 2000;20:189-208.
- Mets MB, Holfels E, Boyer KM, et al: Eye manifestations of congenital toxoplasmosis. *Am J Ophthalmol* 1997;123:1-16.
- Montoya JG: Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002;185(Suppl):S73-S82.
- Montoya JG, Licsenfeld O: Toxoplasmosis. *Lancet* 2004;363:1965-1976.
- Remington JS, McLeod R, Thulliez P, et al: Toxoplasmosis. In Remington J, Klein J, Wilson C, Baker C (editors): *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2006. pp 947-1092.
- Remington JS, Thulliez P, Montoya JG: Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2004;42:941-945.
- Roberts F, Mets MB, Ferguson DJP, et al: Histopathological feature of ocular toxoplasmosis in the fetus and infant. *Arch Ophthalmol* 2001;119:1-58.
- Roizen N, Swisher C, Boyer K, et al: Developmental and neurologic outcome in congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 1995;95:11-20.
- Romand S, Wallon J, Franck J, et al: Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001;97:296-300.
- Stanford MR, Tan HK, Gilbert RE: Toxoplasmic retinochoroiditis presenting in childhood: clinical findings in a UK survey. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1464-1467.
- The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group: Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patient's data. *Lancet* 2007;369:115-122.
- Wallon M, Kodjikian L, Binguet C, et al: Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 2004;113:1567-1572.

## Sección 16 — Enfermedades por helmintos

### Capítulo 288 ■ Ascariasis (*Ascaris lumbricoides*) Arlene E. Dent y James W. Kazura

**ETIOLOGÍA.** La ascariasis se debe al nematodo, gusano redondo, *Ascaris lumbricoides*. Los gusanos adultos de *A. lumbricoides* habitan en la luz del intestino delgado y viven de 10 a 24 meses. El potencial reproductor de *Ascaris* es prodigioso; una hembra fecundada produce 200.000 huevos al día. Los huevos fértiles son ovalados, tienen un recubrimiento mamelado grueso y miden entre 45 y 70  $\mu\text{m}$  de longitud y entre 35 y 50  $\mu\text{m}$  de grosor (fig. 288-1). Después de ser expulsados con las heces, los huevos maduran y se hacen infecciosos en 5-10 días si las condiciones ambientales son favorables. Los gusanos adultos pueden vivir durante 12-18 meses (fig. 288-2).

**EPIDEMIOLOGÍA.** La ascariasis se da en todo el mundo y constituye la helmintiasis más prevalente en humanos. Es más frecuente en las áreas tropicales donde las condiciones medioambientales son óptimas para la maduración de los huevos en la tierra. Se estima que, aproximadamente, mil millones de personas están infectadas, y hay 4 millones de casos en Estados Unidos. Los factores clave relacionados con una prevalencia más alta de infección consisten en malas condiciones socioeconómicas, empleo de las heces humanas como fertilizantes y geofagia. Aunque la infección se puede presentar a cualquier edad, la tasa más alta sucede en niños en edad preescolar o escolar temprana. La transmisión es sobre todo por vía mano-boca, pero también puede deberse a la ingesta de fruta y vegetales crudos. Se ve potenciada por la elevada cantidad de huevos puestos por la hembra y por la resistencia de los mismos en el medio exterior. Los huevos de *Ascaris* permanecen viables a 5-10 °C hasta 2 años.

**ETIOPATOGENIA.** Una vez ingeridos, los huevos de *Ascaris* rompen en el intestino delgado del huésped humano. Las larvas son liberadas, penetran en la mucosa de la pared intestinal y migran hasta los pulmones a través de la circulación venosa. Los parásitos causan ascariasis pulmonar cuando entran en los alveolos y migran por los bronquios y la trá-

quea y a continuación son deglutidos y retornan a los intestinos, donde maduran dando lugar a gusanos adultos. Las hembras comienzan a poner huevos a las 8-10 semanas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La presentación clínica depende de la intensidad de la infección y de los órganos afectados. La mayoría de los individuos porta cantidades pequeñas o moderadas de gusanos y no presenta signos ni síntomas. Los problemas clínicos más frecuentes se deben a la enfermedad pulmonar y a la obstrucción intestinal o del tracto biliar. Las larvas que migran por estos tejidos pueden causar síntomas alérgicos, fiebre, urticaria y granulomatosis. Las manifestaciones pulmonares son similares a las del síndrome de Loeffler e incluyen síntomas respiratorios transitorios como tos y disnea, infiltrados pulmonares y eosinofilia periférica. En el esputo pueden observarse larvas. Las molestias abdominales inespecíficas se han atribuido a la presencia de gusanos adultos en el intestino delgado, aunque es difícil de determinar la contribución exacta del parásito a estos síntomas. Una complicación más grave se origina cuando una gran masa de gusanos causa una obstrucción intestinal aguda. Los niños con infecciones importantes pueden presentar vómitos, distensión abdominal y retortijones. En algunos casos, los gusanos pueden expulsarse con los vómitos o las heces. A veces, el gusano migra a través de los conductos biliar o pancreático, donde genera colecistitis o pancreatitis. La migración de los gusanos a través de la pared intestinal puede dar lugar a peritonitis. Los gusanos muertos pueden servir de nidos para la formación de cálculos. No se sabe con certeza si la infección por *A. lumbricoides* afecta al crecimiento y a la nutrición. Algunos estudios plantean que la cantidad de gusanos y el pobre crecimiento son independientes mientras que otros concluyen que los niños con infecciones importantes recurrentes tienen riesgo de desnutrición proteico-calórica.

**DIAGNOSTICO.** Se puede emplear el examen microscópico de extensiones de heces para el diagnóstico, ya que el número de huevos excretados por los gusanos hembras adultos es muy elevado (v. fig. 288-1). Para diagnosticar la ascariasis pulmonar o la obstrucción gastrointestinal se precisan fuertes sospechas en el contexto clínico adecuado.

**TRATAMIENTO.** Aunque muchos fármacos son eficaces contra la ascariasis, ninguno ha demostrado ser útil durante la fase pulmonar de la infección. Entre las opciones terapéuticas para la ascariasis gastrointestinal



Ascaris lumbricoides

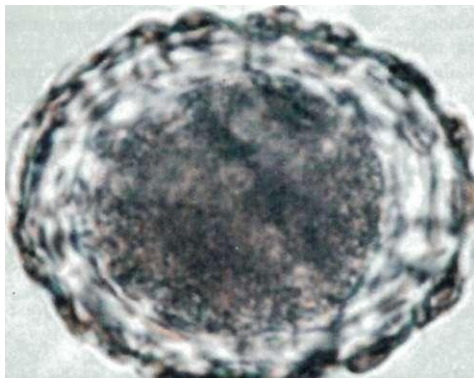


Figura 288-1. Huevos de helmintos transmitidos por el suelo. (De Bethony J, Brooker S, Albonico M, y cols.: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006;367:1521-1532.)

nal se incluyen el albendazol (400 mg en una dosis única por v.o., para todas las edades), el mebendazol (100 mg dos veces al día v.o., durante 3 días, o 500 mg vía oral en dosis única, para todas las edades), o el pamoato de pirantel (1 mg/kg v.o. en dosis única, máximo 1 g). El tratamiento de elección de la obstrucción intestinal o biliar es el citrato de piperazina (150 mg/kg v.o. al principio, seguido de 6 dosis de 65 mg/kg a intervalos de 12 h por v.o.), que provoca parálisis neuromuscular del parásito y una expulsión rápida de los gusanos, y se administra como jara-be por sonda nasogástrica. En los casos de obstrucción grave puede ser necesaria la cirugía. La nitazoxanida (100 mg dos veces al día v.o., durante 3 días para niños de 1-3 años de edad, 200 mg dos veces al día v.o., durante 3 días para niños de 4-11 años, y 500 mg dos veces al día v.o., durante 3 días para adolescentes y adultos) consigue tasas de cura-ción similares a las del albendazol en dosis única.

**PREVENCIÓN.** Aunque la ascariasis es la forma más prevalente de infec-ción por gusanos en el mundo, se ha prestado muy poca atención a su control por las controversias sobre su significado en salud pública y por la probabilidad de infecciones recidivantes en los enclaves epidemioló-gicos, donde hay altas tasas de transmisión. Las medidas de prevención a corto plazo incluyen la quimioterapia. Los programas de quimiotera-pia antihelmíntica pueden aplicarse de 3 maneras diferentes: 1) con la administración de tratamiento universal a todos los individuos que habi-

ten en un área de elevada endemia, 2) con tratamiento dirigido a los gru-pos con alta frecuencia de infección, como los niños de escuelas prima-rias, y 3) con tratamiento individual basado en la intensidad de la infec-ción actual o pasada. Las medidas más eficaces a largo plazo son la mejora de las condiciones sanitarias y de los servicios para tratar las aguas de desecho, el abandono del empleo de heces humanas como fer-tilizantes y la educación.

Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006;367:1521-1532.  
Cappello M: Global health impact of soil-transmitted nematodes. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:663-664.  
Crompton DW: *Ascaris* and ascariasis. *Adv Parasitol* 2001;48:285-375.  
Gilles HM, Hoffman PS. Treatment of intestinal parasitic infections: A review of nitazoxanide. *Trends Parasitol* 2002;18:95-97.

## Capítulo 289 ■ Uncinariasis (*Necator americanus* y *Ancylostoma* spp.)

Peter J. Hotez

**ETIOLOGÍA.** Existen dos géneros principales de uncinarias, nematodos o gusanos redondos que infectan a los humanos. *Necator americanus*, el único representante de su género, es una importante uncinaria antropofílica y la causa más frecuente de infección por uncinarias en el hombre. Las uncinarias del género *Ancylostoma* comprenden la uncinaria antro-pofílica principal *Ancylostoma duodenale*, que también causa infección clásica por uncinaria, y las especies zoonóticas menos frecuentes *A. cey-lanicum*, *A. caninum* y *A. braziliense*. La infección zoonótica humana por parte de la uncinaria del perro, *A. caninum*, se asocia con un sín-drome de enteritis eosinófila. El estado larvario de *A. braziliense*, cuyos huéspedes definitivos son los perros y los gatos, es la causa principal de la larva migrans cutánea.

Los estados larvarios infecciosos de las uncinarias antropofílicas vi-ven en tierra húmeda y templada, en un estado latente de desarrollo. Las larvas infectan a los humanos a través de la piel (*N. americanus* y *A. duodenale*) o al ser ingeridas (*A. duodenale*). Las que entran en el huésped humano mediante la penetración cutánea experimentan una mi-gración extraintestinal a través de la circulación venosa y los pulmones antes de ser deglutidas, mientras que las que entran por ingesta pueden experimentar esta migración o permanecer en el tubo gastrointestinal. Las larvas que regresan al intestino delgado sufren 2 mudas hasta convertirse en adultos sexualmente maduros, machos y hembras, que varían en longitud de 5 a 13 mm. La cápsula bucal del gusano adulto está dota-da de placas cortantes (*N. americanus*) o de dientes (*A. duodenale*) para facilitar la fijación a la mucosa y submucosa del intestino delgado. Las uncinarias pueden permanecer en el intestino entre 1 y 5 años, reprodu-ciéndose y poniendo huevos. Aunque se requieren más o menos 2 meses para que las larvas migren de forma extraintestinal y se desarrollen hasta ser adultos maduros, las de *A. duodenale* pueden permanecer aquiescentes durante muchos meses antes de finalizar su desarrollo en el intestino. Las hembras maduras de *A. duodenale* producen unos 30.000 huevos al día; la producción diaria de huevos de *N. americanus* es inferior a 10.000 (fig. 289-1). Los huevos poseen una cápsula fina y son ovalados, con una medida aproximada de 40-60 pm. Los depositados en la tierra en condi-ciones adecuadas de humedad y de sombra desarrollan en su interior lar-vas de primer estadio y eclosionan a continuación. En los días siguien-tes, y si se dan las condiciones adecuadas, las larvas mudan dos veces para llegar al estadio infectivo, y entonces quedan detenidas en un mo-mento del desarrollo y no se alimentan. Migran verticalmente en la tierra hasta que interceptan a un nuevo huésped o agotan sus reservas metabó-licas y lipídicas y mueren.

Ascaris lumbricoides

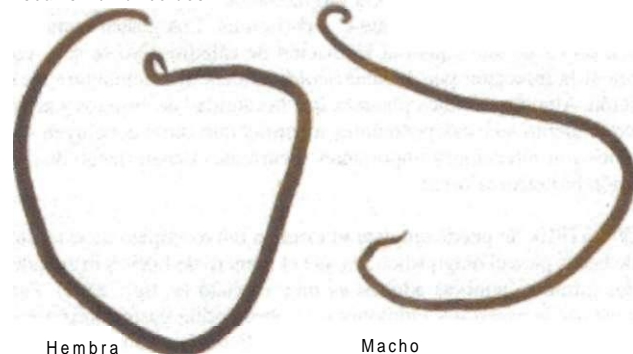


Figura 288-2. Macho y hembra adultos de helmintos transmitidos por el suelo. (De Bethony J, Brooker S, Albonico M, y cols.: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006;367:1521-1532.)

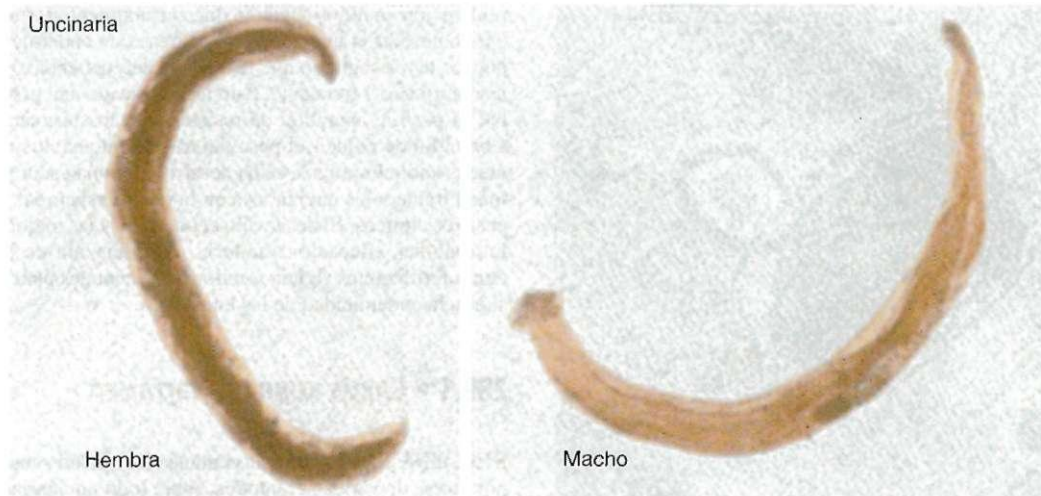


Figura 289-1. Macho y hembra adultos de helmintos transmitidos por el suelo. (De Bethony J, Brooker S, Albonico M, y cols.: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006;367:1521-1532.)

**EPIDEMIOLOGÍA.** La infección por uncinadas es una de las más prevalentes en humanos, y se estima que están afectadas 576 millones de personas en el mundo. Debido a los requerimientos de humedad, sombra y ambiente templado de la tierra, esta infección suele confinarse a las áreas rurales, sobre todo en aquellos lugares donde se emplean las heces humanas como fertilizantes o donde las condiciones higiénicas no son saludables. La infección por uncinadas se asocia a un bajo desarrollo económico y a pobreza, en las áreas tropicales y subtropicales. África subsahariana, este de Asia, y las regiones tropicales de ambas Américas presentan la prevalencia más elevada de infección por uncinadas. Las tasas elevadas de infección se asocian en gran medida al cultivo de ciertos productos agrícolas, como el té en India; la batata, el maíz, el algodón y las moreras en China; el café en América Central y del Sur; y el caucho en África. No es infrecuente encontrar infecciones mixtas por *A. americanus* y *A. duodenale*. *N. americanus* predomina en el centro y el sur de América, así como en el sur de China y en el sureste asiático, mientras que *A. duodenale* es más prevalente en el norte de África, en el norte de la India, al norte del río Yangtse en China, y entre las poblaciones aborígenes del oeste de Australia. La facilidad de *A. duodenale* de resistir en condiciones medioambientales y climáticas más duras, puede reflejar su capacidad para detener su desarrollo en los tejidos humanos. La infección por *A. ceylanicum* se produce en la India y en el sureste asiático.

La enteritis eosinofílica causada por *A. caninum* se describió por primera vez en Queensland, Australia, y ha habido 2 casos en Estados Unidos. Debido a su distribución global en los perros, se pensó anteriormente que en muchos lugares habría infecciones por *A. caninum* en humanos, pero esta previsión no se ha confirmado.

**ETIOPATOGENIA.** La morbilidad principal de las uncinadas es un resultado directo de las pérdidas sanguíneas intestinales. Los gusanos adultos se adhieren de forma tenaz a la mucosa y submucosa del intestino delgado proximal, para lo que usan sus placas cortantes o dientes y un esfago muscular que crea presión negativa en sus cápsulas bucales. En el punto de fijación, la respuesta inflamatoria del huésped se ve inhibida por la liberación de polipéptidos antiinflamatorios del parásito. La rotura de los capilares en la lámina propia va seguida de extravasación de sangre, parte de la cual es ingerida directamente por las uncinarias. Tras su ingestión, el gusano anticoagula la sangre, lisa los eritrocitos, y digiere la hemoglobina liberada. Cada gusano adulto de *A. duodenale* provoca la pérdida de unos 0,2 ml de sangre al día; la pérdida sanguínea es menor en el caso de *N. americanus*. Los individuos con infecciones leves sufren una pérdida muy pequeña de sangre y, en consecuencia, presentan infección por uncinarias y no enfermedad por uncinarias. Existe una correlación directa entre el número de uncinarias adultas en el intestino y la cuantía de la pérdida de sangre por las heces. La enfermedad

por uncinarias se produce sólo cuando los individuos con infecciones moderadas y graves sufren una pérdida sanguínea lo bastante importante como para desarrollar déficit de hierro y anemia. También puede producirse hipoalbuminemia con el consiguiente edema y anasarca por la pérdida de presión oncótica intravascular. Estas características dependen en gran medida de las reservas dietéticas del huésped.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Los niños infectados crónicamente con un número moderado a intenso de uncinarias sufren pérdidas sanguíneas intestinales que dan lugar a déficit de hierro, que a su vez puede producir anemia y desnutrición proteica. La insuficiencia de hierro prolongada asociada a las uncinarias puede causar un retraso en el crecimiento así como un déficit cognitivo e intelectual.

Las larvas de uncinaria antropofílicas en ocasiones producen una dermatitis conocida como picor de la tierra cuando penetran en la piel humana. Las vesículas y el edema del picor de la tierra se exacerban con infecciones repetidas. La infección por uncinaria zoonótica, sobre todo *A. braziliense*, puede originar una migración lateral de las larvas para producir los tractos cutáneos característicos de la larva migrans cutánea (v. cap. 289.1). En la infección por *A. duodenale* y *N. americanus* aparece tos cuando las larvas migran a través de los pulmones y causan laringotraqueobronquitis, por lo general 1 semana después de la exposición. También puede producirse faringitis.

La infección intestinal puede no acompañarse de síntomas gastrointestinales específicos, aunque se han atribuido dolor, anorexia y diarrea a la presencia de los gusanos. A menudo, la eosinofilia se detecta por primera vez durante la infestación gastrointestinal precoz. Las manifestaciones clínicas principales están relacionadas con las pérdidas sanguíneas. Los niños con infecciones graves muestran todos los signos y síntomas de anemia o falta de hierro y de desnutrición proteica. En algunos casos los niños con enfermedad crónica por uncinaria adquieren un tono amarillo-verdoso conocido como clorosis.

Se ha descrito una forma infantil de ancilostomiasis debida a la infección grave por *A. duodenale*. Los niños afectados sufren diarrea, melena, retraso en el crecimiento y anemia grave. La ancilostomiasis infantil tiene una mortalidad significativa.

La enteritis eosinofílica causada por *A. caninum* se asocia a dolores abdominales tipo cólico, que suelen exacerbarse después de las comidas y que comienzan en el epigastrio y se irradian hacia fuera. Los casos extremos pueden simular una apendicitis aguda.

**DIAGNOSTICO.** Los niños con uncinaria liberan huevos que pueden ser detectados con un examen directo de heces (fig. 289-2). Los métodos cuantitativos determinan si un niño tiene una gran cantidad de gusanos, que podría causar enfermedad uncinaria. Los huevos de *N. americanus*



Figura 289-2. Huevos de helmintos transmitidos por el suelo. (De Bethony J, Brooker S, Albonico M, y cols.: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006;367:1521-1532.)

y de *A. duodenale* son indistinguibles en su morfología. La identificación de la especie requiere que los huevos eclosionen y se diferencien en larvas infecciosas de 3.º estadio; se están desarrollando nuevos métodos que emplean la reacción en cadena de la polimerasa.

Por el contrario, los pacientes con enteritis eosinofílica por *A. caninum* no suelen presentar huevos en las heces. La enteritis eosinofílica se diagnostica al demostrar la existencia de úlceras ileales y colónicas mediante colonoscopia y la presencia de eosinofilia significativa en sangre. En ocasiones se puede encontrar una uncinaria canina adulta en la biopsia de colon. Los pacientes con este síndrome desarrollan respuestas serológicas IgG e IgE.

**TRATAMIENTO.** El objetivo de la desparasitación es la eliminación de los gusanos adultos con un fármaco antihelmíntico. Los antihelmínticos benzimidazoles, mebendazol y albendazol son eficaces para eliminar las uncinarias del intestino, aunque a veces es necesario administrar dosis repetidas. El albendazol (400 mg por v.o. en dosis única, para todas las edades) alcanza habitualmente elevadas tasas de curación, aunque las uncinarias adultas de *N. americanus* a veces son refractarias y requieren dosis adicionales. El mebendazol (100 mg dividido en 2 tomas al día por v.o., durante 3 días, para todas las edades) también es eficaz. En numerosos países en desarrollo, el mebendazol se administra en dosis única de 500 mg; con este régimen, las tasas de curación pueden no pasar del 20-30%. El mebendazol está recomendado en la enteritis eosinofílica asociada a *A. caninum*, aunque las recidivas son frecuentes. Se ha descrito embriotoxicidad y teratogenicidad en animales de laboratorio al emplear benzimidazoles, por lo que su seguridad durante el embarazo y en niños pequeños es un problema potencial y deben tenerse muy en cuenta los riesgos frente a los beneficios. La Organización Mundial de la Salud y otras organizaciones sanitarias internacionales apoyan en la actualidad el uso de los benzimidazoles en niños infectados >1 año de edad, pero con una dosis reducida en el grupo de edad de los más pequeños. El pamoato de pirantel (11 mg/kg por v.o., 1 vez al día, durante 3 días, máximo 1 g) se emplea en forma líquida y es una alternativa eficaz a los benzimidazoles. En los niños no suele ser necesario el tratamiento con sales de hierro para corregir la falta de hierro asociada a la infestación por uncinarias.

**PREVENCIÓN.** En 2001, la Asamblea de la Organización Mundial de la Salud urgió a sus estados miembros a que implementasen programas de desparasitación periódica con el fin de controlar la morbilidad de las uncinarias y de otras infestaciones producidas por helmintos transmitidos por el suelo. Sin embargo, aunque los fármacos antihelmínticos son eficaces en la eliminación de uncinarias del intestino, las elevadas tasas de

reinfección en niños sugieren que el tratamiento farmacológico no basta para controlar la uncinaria en las áreas con endemia elevada. Más aún, nuevos datos sugieren que la eficacia del mebendazol disminuye con su uso periódico y frecuente. Esto ha provocado una gran preocupación sobre la posible aparición de resistencia a los fármacos antihelmínticos. Con el fin de reducir el peso del tratamiento exclusivamente en los fármacos antihelmínticos, se ha desarrollado una vacuna recombinante humana frente a las uncinarias con la que se están realizando actualmente ensayos clínicos. El desarrollo económico y las mejoras asociadas en salud pública, educación sanitaria y eliminación de las heces humanas como fertilizantes siguen siendo fundamentales para reducir la transmisión y la endemidad de las uncinarias.

## 289.1 • LARVA MIGRANS CUTÁNEA

**ETIOLOGÍA.** La larva migrans cutánea (erupción serpiginosa) se origina por larvas de varios nematodos, sobre todo uncinarias, que no son parásitos habituales del hombre (tabla 289-1). La causa más frecuente es *A. braziliense*, una uncinaria de perros y gatos, pero también pueden producir la enfermedad otras uncinarias animales.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La larva migrans cutánea suele estar provocada por *A. braziliense*, que es endémica en el sureste de Estados Unidos y en Puerto Rico.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Una vez han penetrado en la piel, las larvas se localizan en la unión dermoepidérmica y migran en este plano a una velocidad de 1-2 cm al día. La respuesta al parásito se caracteriza por tractos serpiginosos, eritematosos y elevados, que en ocasiones forman ampollas (fig. 289-3). Las lesiones pueden ser únicas o numerosas y se localizan por lo general en una extremidad, aunque cualquier parte del cuerpo puede verse afectada. Según migra el organismo, aparecen nuevas áreas afectadas cada varios días. Las lesiones pueden asociarse a un prurito intenso localizado, sin síntomas sistémicos.

**DIAGNÓSTICO.** La larva migrans cutánea se diagnostica mediante la exploración de la piel. Los pacientes suelen recordar el momento exacto y la localización de la exposición porque las larvas producen un intenso picor en el lugar de penetración. Puede aparecer eosinofilia, pero es poco frecuente.

**TRATAMIENTO.** Sin tratamiento, las larvas mueren y el síndrome se resuelve al cabo de varias semanas o varios meses. El tratamiento con ivermectina (200 µg/kg cada día por v.o. durante 1-2 días), albendazol

**TABLA 289-1.** Agentes etiológicos del síndrome de larva migrans cutánea según su forma de presentación en la piel

| AGENTE CAUSAL  | SURCO CUTÁNEO  | OTROS SIGNOS CUTÁNEOS   |
|--|--|---|
| Uncinadas de los animales                                | 1-10 surcos, en los pies o las nalgas, de unos 3 mm de ancho y hasta 15-20 cm de largo, avance lento (2-5 cm/día), evolución crónica (semanas a meses) | Lesiones vesiculobullosas muy pruriginosas, impetiginización, folliculitis por uncinarias |
| <i>Peladiera strongyloides</i>                           | 10-100 surcos, en el abdomen o las nalgas, de 1-2 cm de largo, 2-3 mm de ancho, pueden persistir durante meses   | Prurito, pápulas y pústulas foliculares   |
| <i>Strongyloides stercoralis</i>                         | Habitualmente 1 surco, en el abdomen o las nalgas; sólo dura unas pocas horas, puede reaparecer, avance rápido (larva currens)                         | Prurito, urticaria  |
| <i>Gnathostoma species</i> [ <i>G. fiispidum</i> , etc.] | Habitualmente 1 surco localizado en cualquier parte, dura algunos días, avance medio-rápido  | Edema cutáneo migratorio (paniculitis eosinofílica), celulitis, pápulas, y nódulos        |

De Caumes E, Danis M: From creeping eruption to hookworm-related cutaneous larva migrans. *Lancet Infect Dis* 2004;4:659-660.





Figura 289-3. Erupción serpiginosa de larva migrans cutánea. (De Körting GW: *Hautkrankheiten bei Kindern und Jugendlichen*. Stuttgart, Alemania, FK Schattauer Verlag, 1969.)

(400 mg cada día por v.o. durante 3 días para todas las edades), o la aplicación tópica de tiabendazol aceleran la curación cuando los síntomas justifiquen un tratamiento. Las náuseas y los vómitos con frecuencia impiden la administración repetida de tiabendazol oral.

- Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006;367:1521-1532.
- Blackvvel V, Vega-Lopez F: Cutaneous larva migrans: Clinical features and management of 44 cases presenting in the returning traveler. *Br J Dermatol* 2001;145:434-437.
- Brooker S, Bethony J, Hotez PJ: Human hookworm infection in the 21st century. *Adv Parasitol* 2004;58:197-288.
- Canines E, Danis M: From creeping eruption to hookworm-related cutaneous larva migrans. *Lancet* 2004;4:659-660.
- Hotez PJ, Bethony J, Bottazzi ME, et al: Hookworm: "The great infection of mankind." *PLoS Med* 2005;2:e67.
- Hotez Pf, Brooker S, Bethony JM, et al: Hookworm infection. *N Engl J Med* 2004;351:799-807.

## Capítulo 290 ■ Tricuriasis (*Trichuris trichiura*) Arlene E. Dent y James W. Kazura

**ETIOLOGÍA.** La tricuriasis está producida por *Trichuris trichiura*, un nematodo o gusano redondo, con forma de látigo, que habita el ciego y el colon ascendente de los humanos. El huésped principal es el ser humano, que adquiere la infección al ingerir los huevos embrionados, en forma de tonel (fig. 290-1). Las larvas salen del cascarón en el intestino delgado superior y penetran en las vellosidades intestinales. Los gusanos suelen dirigirse despacio hacia el ciego donde las 3/4 partes proximales en forma de látigo permanecen en la mucosa superficial, mientras que la corta porción distal o posterior queda libre en la luz (fig. 290-2). En un plazo de 1 a 3 meses, la hembra adulta comienza a poner huevos, y produce unos 5.000-20.000 al día. Después de su excreción con las heces se produce el desarrollo embrionario en unas 2 o 4 semanas bajo condiciones óptimas de temperatura y suelo.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La tricuriasis aparece por todo el mundo y es mucho más frecuente en las comunidades rurales pobres con condiciones sanitarias inapropiadas y con suelos contaminados por heces animales o humanas. La tricuriasis es 1 de las helmintiasis humanas más prevalentes, y se estima que mil millones de individuos están infectados en todo el mundo. En muchos lugares donde la desnutrición proteico-calórica y la anemia son frecuentes, la prevalencia por infección de *T. trichiura* puede llegar hasta el 95%. Se cifran en 2,2 millones las personas infectadas en las áreas rurales del sureste de Estados Unidos. La mayor tasa de infección se produce en los niños entre 5 y 15 años de edad. La infección comienza después de ingerir huevos embrionados, por contaminación directa de las manos, de los alimentos (fruta y vegetales crudos fertilizados con heces humanas) o de la bebida. También puede haber una transmisión indirecta por medio de las moscas o de otros insectos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La mayoría de las personas porta cantidades pequeñas de gusanos y no presenta síntomas. Algunos individuos pueden tener antecedentes de dolor inespecífico en fosa ilíaca derecha o periumbilical. Los adultos de *Trichuris* succionan aproximadamente 0,005 ml de sangre por gusano al día. Los niños, que son los que tienen más probabilidad de contraer una infección grave, suelen padecer esta enfermedad. Las manifestaciones clínicas comprenden disentería crónica, prolapso rectal, anemia y retraso en el crecimiento, así como insuficiencia cognitiva y del desarrollo. No hay eosinofilia significativa a pesar de que una parte de los gusanos se encuentra dentro de la mucosa del intestino grueso.

**DIAGNOSTICO.** Debido a la elevada puesta de huevos, las extensiones de heces suelen mostrar los huevos característicos de *T. trichiura* en forma de tonel.

**TRATAMIENTO.** El mebendazol (100 mg dos veces al día por v.o. durante 3 días o 500 mg por v.o. en dosis única, para todas las edades) es un fármaco eficaz y seguro, en parte porque se absorbe mal en el tubo gastrointestinal. Reduce la puesta de huevos en un 90-99% y llega a tasas de curación del 70-90%. El albendazol (400 mg por v.o. en dosis única, para todas las edades) es una alternativa al mebendazol, pero en las infecciones graves la dosis diaria de aquél debe administrarse durante 3 días. Se ha observado que un nuevo fármaco autorizado para el tratamiento de las infecciones intestinales por protozoos, nitazoxanida (100 mg dos veces al día v.o. durante 3 días para niños de 1-3 años de edad, 200 mg dos veces al día v.o. durante 3 días para niños de 4-11 años, y 500 mg dos veces al día v.o. durante tres días para adolescentes y adultos) produce una tasa más elevada de curaciones que una dosis única de albendazol.

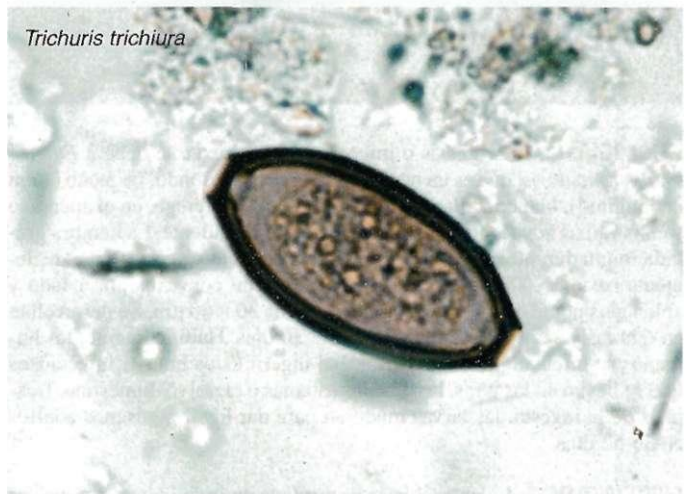


Figura 290-1. Huevos de helmintos transmitidos por el suelo. (De Bethony J, Brooker S, Albonico M, y cols.: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006;367:1521-1532.)





Figura 290-2. Macho y hembra adultos de helmintos transmitidos por el suelo. (De Bethony J, Brooker S, Albonico M, y cols.: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006;367:1521-1532.)

**PREVENCIÓN.** La enfermedad se puede prevenir con el cuidado de la higiene personal, la mejora de las condiciones sanitarias y evitando el uso de heces humanas como fertilizantes.

Bethony J, Brooker S, Albonico M, et al: Soil-transmitted helminth infections: Ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet* 2006;367:1521-1532.  
 Cappello M: Global health impact of soil-transmitted nematodes. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:663-664.  
 Gilles HM, Hoffman PS: Treatment of intestinal parasitic infections: A review of nitazoxanide. *Trends Parasitol* 2002;18:95-97.  
 Stephenson IS, Holland CV, Cooper TS: The public health significance of *Trichuris trichiura*. *Parasitology* 2000;121 (Suppl):S73-S95.

## Capítulo 291 ■ Enterobiasis (*Enterobius vermicularis*) Arlene E. Dent y James W. Kazura

**ETIOLOGÍA.** La enterobiasis o infección por oxiuros, se debe a *Enterobius vermicularis*, que es un nematodo, o gusano redondo, pequeño (1 cm de longitud), blanco y filamentosos que habita en el ciego, en el apéndice y en las áreas adyacentes del íleo y del colon ascendente. La hembra grávida migra durante la noche a las regiones perianal y perineal, donde deposita hasta 15.000 huevos. Dichos huevos son convexos por 1 lado y aplanados por el otro y tienen un diámetro de 30 x 60 µm. Se desarrollan en 6 horas y se mantienen viables hasta 20 días. Habitualmente, los humanos se infectan por vía fecal-oral al ingerir estos huevos infecciosos que se llevan en las uñas, la ropa, las sábanas o el polvo doméstico. Después de la ingesta, las larvas maduran para dar lugar a gusanos adultos en 36-53 días.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La enterobiasis se produce en individuos de todas las edades y niveles socioeconómicos. Es prevalente en las regiones con climas templados y es la infección por helmintos más frecuente en Estados Unidos. Infecta a un 30% de los niños en todo el mundo, y el hombre es

el único huésped conocido. Se da sobre todo en instituciones o familias con niños. La prevalencia es más alta en los niños de 5-14 años de edad. Es común en áreas donde los niños viven, juegan y duermen muy juntos unos de otros, lo que facilita la transmisión de los huevos. Debido al corto ciclo vital del gusano adulto, es probable que el parasitismo crónico sea consecuencia de reinfecciones. La autoinoculación puede suceder en los individuos que se llevan las manos a la boca.

**ETIOLOGÍA.** La infección por *Enterobius* puede causar síntomas por estimulación mecánica e irritación, por reacciones alérgicas y por la migración del gusano hacia localizaciones donde se convierte en patógeno.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La infección por *Enterobius* es inocua y rara vez causa problemas médicos graves. Las complicaciones más frecuentes pueden ser picor y sueño interrumpido debido al prurito perianal o perineal. La causa precisa y la incidencia del prurito se desconocen. Pueden estar relacionadas con la intensidad de la infección, con el perfil psicológico del individuo infectado y de su familia o con las reacciones alérgicas al parásito. En la mayoría de los casos no hay eosinofilia ya que no se produce invasión tisular. La migración aberrante a localizaciones ectópicas puede producir apendicitis, salpingitis crónica, enfermedad inflamatoria pélvica, peritonitis, hepatitis y lesiones ulcerosas en el intestino delgado o grueso.

**DIAGNÓSTICO.** Los antecedentes de prurito perianal nocturno en un niño son un fuerte indicio de enterobiasis. El diagnóstico definitivo se establece por la identificación de los huevos del parásito o los gusanos. El examen microscópico de un celofán adhesivo presionado contra la región perianal a primera hora de la mañana suele demostrar la presencia de huevos (fig. 291-1). Los exámenes repetidos aumentan la probabilidad de detectar huevos; un único examen detecta el 50% de las infecciones, 3 exámenes el 90%, y 5 exámenes el 99%. Los gusanos detectados en la región perianal deben ser retirados y preservados en alcohol etílico al 75% hasta que se realice el examen microscópico. Con el fin de obtener muestras para preparaciones húmedas, también se puede realizar una exploración digital rectal. Las muestras de heces de rutina no suelen mostrar huevos de *Enterobius*.

**TRATAMIENTO.** Se deben administrar fármacos antihelmínticos a los individuos infectados y a sus familiares. Una dosis oral única de mebendazol (100 mg por v.o. para todas las edades) repetida a las 2 semanas, consigue curar un 90-100% de los casos. Las otras pautas opcionales son una dosis oral única de albendazol (400 mg por v.o. para todas las eda-



Figura 291-1. Huevos de *Enterobius vermicularis* adheridos a una tira adhesiva de acetato de celulosa. (De Guerrant RL., Walker DH, Weller PF, y cols.: *Tropical Infections Diseases*. Filadelfia, Churchill Livingstone, 1999, pág. 949.)

des), repetida a las 2 semanas o una única dosis de pamoato de pirantel (11 mg/kg por v.o., máximo 1 g). El baño matutino elimina una gran cantidad de huevos. El cambio frecuente de ropa interior, pijamas y sábanas disminuye el número de huevos en el entorno y puede disminuir el riesgo de autoinfección.

**PREVENCIÓN.** Los contactos que habitan en la misma casa pueden ser tratados a la vez que los individuos infectados. En circunstancias de exposición repetida, como las de los niños institucionalizados, puede necesitarse un tratamiento repetido cada 3 o 4 meses. Una buena higiene de las manos es la medida más eficaz de prevención.

Area MJ, Gates RL, Groner JI, et al: Clinical manifestations of appendiceal pinworms in children: An institutional experience and a review of the literature. *Pediatr Surg Int* 2004;20:372-375.

Kucik CJ, Martin GL, Sortor BV: Common intestinal parasites. *Am Fam Physician* 2004;69:1161-1168.

Sizer AR, Nirmal DM, Shannon J, Davies NJ: A pelvic mass due to infestation of the fallopian tube with *Enterobius vermicularis*. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:462-463.

Tandan T, Pollard AJ, Money DM, et al: Pelvic inflammatory disease associated with *Enterobius vermicularis*. *Arch Dis Child* 2002;86:439-440.

Weller TFI, Sorensen CW: Enterobiasis: Its incidence and symptomatology in a group of 505 children. *N Engl J Med* 1941;224:143-146.

## Capítulo 292 ■ Estrongiloidiasis (*Strongyloides stercoralis*) Arlene E. Dent y James W. Kazura

**ETIOLOGÍA.** La estrongiloidiasis está causada por el nematodo, o gusano redondo, *Strongyloides stercoralis*. Sólo las hembras adultas habitan el intestino delgado humano. El nematodo se reproduce en el huésped humano mediante partenogénesis y libera a la luz intestinal huevos que contienen larvas maduras. Las larvas rabdiformes emergen de inmediato de los huevos y son excretadas con las heces, donde pueden visualizarse. Estas larvas pueden diferenciarse en gusanos adultos machos y hembras de vida libre, o bien sufrir una metamorfosis hacia la forma filariforme infecciosa. La reproducción sexual se produce sólo durante la

fase de vida libre. Los humanos suelen infectarse por el contacto de la piel con tierra contaminada con larvas infecciosas. Estas penetran en la piel, entran en la circulación venosa y pasan a los pulmones, donde perforan los espacios alveolares y migran por el árbol bronquial. Después son deglutidas y pasan al estómago. Los gusanos hembra adultos se desarrollan en el intestino delgado. La puesta de huevos comienza a los 28 días de la infección inicial.

El síndrome de hiperinfección se produce cuando grandes cantidades de larvas se transforman en organismos infecciosos durante su excreción por las heces y reinfectan (autoinfectan) al huésped por el tracto gastrointestinal inferior o la región perianal. Este ciclo puede acelerarse en los pacientes inmunocomprometidos, en particular los que sufren depresión de la inmunidad celular.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La infección por *S. stercoralis* es prevalente en regiones tropicales y subtropicales y endémica en varias áreas de Europa, en el sur de Estados Unidos y en Puerto Rico. La transmisión requiere condiciones medioambientales adecuadas, en especial una tierra templada y húmeda. Las malas condiciones de salud pública y el hacinamiento se relacionan con niveles altos de transmisión. Los perros y los gatos pueden actuar como reservorios. La prevalencia más elevada en Estados Unidos (4% de la población general afectada) se encuentra en las áreas pobres de Kentucky y Tennessee. La infección puede ser mucho más frecuente entre los residentes de instituciones psiquiátricas, los antiguos prisioneros de guerra en áreas endémicas y en los refugiados e inmigrantes. Como consecuencia de la autoinfección endógena, algunas personas pueden mantenerse infectadas durante décadas. Los individuos con neoplasias hematólogicas, enfermedades autoinmunitarias, malnutrición o inmunosupresión inducida por fármacos tienen más riesgo en cuanto al síndrome de hiperinfección. Los pacientes con SIDA pueden sufrir una evolución rápida de estrongiloidiasis diseminada con evolución mortal.

**ETIOLOGÍA.** La respuesta inicial del huésped a la infección es la producción de inmunoglobulina E (IgE) y de eosinofilia en la sangre y los tejidos, que de forma presumible previene la diseminación y la hiperinfección en el huésped inmunocompetente. Los gusanos adultos hembra pueden persistir en el tubo digestivo de individuos por lo demás sanos y asintomáticos durante años. Si las personas infectadas adquieren una inmunodepresión, la reducción de la inmunidad celular y humoral puede conducir a un aumento súbito y grave de la carga parasitaria con diseminación sistémica.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Más o menos 7% de los individuos infectados están asintomáticos. Los otros 93%, presentan síntomas que se correlacionan con los 3 grados de la infección: invasión de la piel, migración de las larvas a través de los pulmones y parasitación del intestino delgado por gusanos adultos. La larva *currens* es la manifestación de una reacción alérgica a las larvas filariformes que migran por la piel, donde dejan tractos urticariales, tortuosos y pruriginosos. Las lesiones, que pueden recurrir, suelen encontrarse en la pared abdominal inferior, las nalgas o los muslos, como consecuencia de la migración larvaria a partir de las deposiciones. Es poco frecuente la enfermedad pulmonar secundaria a la migración de las larvas por el pulmón. En tal caso simula un síndrome de Loeffler (tos, sibilancias, disnea e infiltrados pulmonares transitorios que se acompañan de eosinofilia). La estrongiloidiasis gastrointestinal se caracteriza por indigestión, un dolor abdominal como el de los retortijones, vómitos, diarrea, esteatorrea, enteropatía con pérdida de proteínas y pérdida de peso. En las radiografías se puede observar edema del duodeno con pliegues mucosos irregulares, úlceras y estenosis. La infestación conlleva eosinofilia.

La estrongiloidiasis es mortal en potencia debido a la capacidad del parásito de causar una hiperinfección fulminante en los pacientes inmunocomprometidos. El síndrome de hiperinfección se caracteriza por una exageración de la clínica típica en los individuos inmunocomprometidos sintomáticos. El inicio suele ser brusco, con dolor abdominal generalizado, distensión y fiebre. La diseminación masiva de larvas por todo el cuerpo y la introducción de flora intestinal pueden afectar a múltiples órganos, con un resultado de bacteriemia y septicemia. Las manifestaciones cutáneas pueden abarcar Petequias y púrpura. La tos, las sibilancias y la hemoptisis indican afectación pulmonar. Mientras que la



Figura 292-1. Larvas en la estrongiloidiasis intestinal.

eosinofilia es una característica predominante de la estrongiloidiasis en los pacientes inmunocompetentes, puede estar ausente en los inmunocomprometidos.

**DIAGNOSTICO.** La estrongiloidiasis intestinal se diagnostica con un examen de heces o de líquido duodenal para determinar la presencia de las larvas características (fig. 292-1). Se deben examinar varias muestras de heces, ya sea por extensión directa o por un método de concentración como el éter-formaldehído o la prueba de Baermann. Por otra parte, el líquido duodenal puede obtenerse mediante el método del hilo encapsulado (Entero-test) o por aspiración mediante endoscopia. En los niños con síndrome de hiperinfección se pueden encontrar larvas en el esputo, en el aspirado gástrico y, raras veces, en las biopsias de intestino delgado. Una prueba de inmunanálisis de absorción ligado a enzimas para anticuerpos IgE contra *Strongyloides* puede ser más sensible que los métodos parasitológicos en cuanto al diagnóstico de la infección intestinal en el huésped inmunocompetente. Pero en el diagnóstico de la infección en inmunocomprometidos con síndrome de hiperinfección la utilidad de este análisis está aún por determinar. Es habitual la existencia de eosinofilia.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento se dirige a la erradicación de la infección. La ivermectina (200 µg/kg/día una vez al día v.o., durante 1-2 días), es el fármaco de elección en la estrongiloidiasis no complicada, es igual de eficaz y se asocia a menos efectos secundarios que el tiabendazol (25 mg/kg/dosis dividido en dos veces al día v.o., durante 2 días; máximo 3 g/día), que es el tratamiento tradicional. Los pacientes con el síndrome de hiperinfección deben ser tratados con ivermectina durante 7-10 días, y pueden requerir ciclos repetidos. Resulta esencial reducir la dosis de los tratamientos inmunodepresores y tratar de forma concomitante las infecciones bacterianas para completar el tratamiento del síndrome de hiperinfección. Es preciso realizar un seguimiento estrecho con exámenes de heces repetidos para asegurar la completa eliminación del parásito.

**PREVENCIÓN.** Las medidas sanitarias para prevenir la transmisión por la tierra y de persona a persona son las más eficaces en el control de la enfermedad. El uso de zapatos es una estrategia preventiva de primer orden. Se puede conseguir disminuir la transmisión en las instituciones

con la reducción de la contaminación fecal del medioambiente, por ejemplo, con el empleo de ropa de cama limpia. Como la infección es poco frecuente en la mayoría de los entornos, es importante detectar los casos y tratarlos. Los individuos que vayan a recibir tratamiento inmunosupresor antes de un trasplante de órgano o de quimioterapia antineoplásica deben someterse a una detección selectiva de *S. stercoralis*. Si están infectados hay que tratarlos antes de la inducción de la inmunodepresión.

Burke JA: Strongyloidiasis in childhood. *Am J Dis Child* 1978;132:1130-1138.

Keiser PB, Nutman TB: Strongyloides stercoralis in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:208-217.

Mahmoud AA: Strongyloidiasis. *Clin Infect Dis* 1996;23:949-953.

Zaha O, Hirata T, Kinjo F: Strongyloidiasis—Progress in diagnosis and treatment. *Intern Med* 2000;39:695-700.

## Capítulo 293 ■ Filariasis linfática (*Brugia malayi*, *Brugia timori*, *Wuchereria bancrofti*) Arlene E. Dent y James W. Kazura

**ETIOLOGÍA.** Los gusanos *Brugia malayi* (filariasis malaya), *Brugia timori* y *Wuchereria bancrofti* (filariasis de bancrofti) son nematodos filiformes que causan infecciones similares. Las larvas infecciosas se introducen en el cuerpo humano durante la picadura del mosquito vector. Durante un período de entre 4 y 6 meses, las larvas se desarrollan hasta originar gusanos adultos. Una vez se ha acumulado un número adecuado de gusanos machos y hembras en los vasos linfáticos aferentes, las hembras adultas sexualmente maduras liberan gran cantidad de microfilarias que circulan por el torrente sanguíneo. El ciclo vital del parásito se completa cuando el mosquito ingiere las microfilarias durante la picadura y mudan para dar lugar a las formas infecciosas de larvas, al cabo de un período de 10 a 14 días.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Más de 120 millones de habitantes de África tropical, Asia y Latinoamérica están infectados; aproximadamente un 10-20% de estos individuos presenta morbilidad clínica significativa atribuible a la filariasis. *W. bancrofti* se transmite en África, Asia y Latinoamérica y supone el 90% de las filariasis linfáticas. *B. malayi* se localiza en el Pacífico Sur y el sureste asiático, y *B. timori* a su vez está restringida a varias islas de Indonesia. Es raro que los viajeros procedentes de áreas no endémicas que pasan poco tiempo en las áreas endémicas se infecten. Se ha planeado el objetivo de su eliminación global para el año 2020.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En las infecciones por *B. malayi*, *B. timori* y *W. bancrofti* son similares; las manifestaciones de infección aguda comprenden linfadenitis y linfangitis transitorias y recurrentes, mientras que la filariasis crónica se caracteriza por la obstrucción linfática con hidrocele y elefantiasis. Los signos y síntomas iniciales son fiebre episódica, linfangitis de una extremidad, linfadenitis (sobre todo en las áreas inguinal y axilar), cefaleas y mialgias que duran entre varios días y varias semanas. Estos síntomas están producidos por una respuesta inflamatoria aguda desencadenada por la muerte de los gusanos adultos. La lesión inicial a los vasos linfáticos puede permanecer subclínica durante años. El síndrome se observa con más frecuencia en las personas jóvenes, de 10 a 20 años de edad. Las manifestaciones de la filariasis linfática crónica, como el hidrocele y la elefantiasis, se dan en gran medida en los pacientes de 30 o más años y son el resultado de la



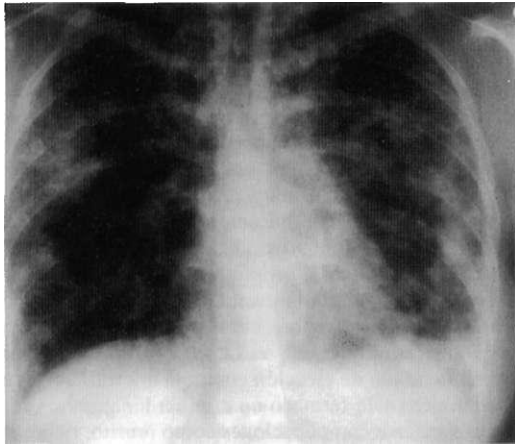


Figura 293-1. Radiografía de tórax de una mujer con eosinofilia tropical pulmonar. Se observan opacidades reticulonodulares diseminadas por ambos pulmones. (De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R [editores]: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 67 ed., Vol 2. Filadelfia, Elsevier, 2006, pág. 3274.)

obstrucción anatómica y funcional del flujo linfático. La elefantiasis puede afectar a 1 o a varios miembros, al escroto, a las mamas o a la vulva. Las sobreinfecciones bacterianas se asientan con más facilidad sobre la base de los linfáticos dañados y contribuyen a la morbilidad de esta enfermedad. No es habitual que los niños muestren signos evidentes de filariasis crónica.

**Eosinofilia tropical pulmonar.** La presencia de microfilarias en el cuerpo no tiene consecuencias patológicas aparentes, excepto en las personas con eosinofilia tropical pulmonar, un síndrome de etiología filarial en el que las microfilarias se encuentran en los pulmones y los nodulos linfáticos, pero no en el torrente sanguíneo. Se produce sólo en los individuos que han vivido durante años en áreas endémicas. Se ven afectados con más frecuencia los varones entre 20 y 30 años de edad, aunque en ocasiones también los niños. La presentación incluye tos nocturna paroxística con disnea, fiebre, pérdida de peso y fatiga. En la auscultación se escuchan ruidos crepitantes y roncus. Las radiografías pueden ser normales a veces, pero de forma habitual se observa aumento de la trama broncovascular, opacidades discretas en las regiones medias y basales del pulmón o lesiones miliarias difusas (fig. 293-1). Los episodios recidivantes pueden dar lugar a fibrosis intersticial y a insuficiencia respiratoria crónica en los individuos no tratados. Con frecuencia los niños presentan hepatoesplenomegalia y adenopatías generalizadas. El diagnóstico se presume por la residencia en un área endémica de filaria, a la eosinofilia ( $>2.000/\text{pl}$ ), a los síntomas clínicos y al aumento de IgE en plasma ( $>1.000 \text{ IU/ml}$ ), y a los elevados títulos de anticuerpos contra microfilarias en ausencia de microfilaremia. Aunque se pueden encontrar microfilarias en cortes de pulmones o en nodulos linfáticos, no se recomienda realizar biopsias de estos tejidos en la mayoría de los casos. El criterio diagnóstico final es la respuesta clínica a la dietilcarbamazina (2 mg/kg/dosis, tres veces al día v.o., durante 12-21 días); la mayoría de los pacientes mejora con este tratamiento. Si los síntomas reaparecen, se administra un 2.º ciclo de antihelmíntico. Es menos probable que los pacientes con síntomas crónicos muestren mejoría. No así los que han presentado una enfermedad de evolución corta.

**DIAGNOSTICO.** El diagnóstico se establece con la demostración de que existen microfilarias en la sangre. Como en la mayoría de los casos la microfilaremia es nocturna, las muestras de sangre deben obtenerse entre las 10 de la noche y 2 de la mañana. La sangre anticoagulada se pasa a través de un filtro Nuclepore que se tiñe y se observa al microscopio, en busca de microfilarias. En muestras tisulares obtenidas por biopsia pueden identificarse tanto las microfilarias como los gusanos adultos. La infección por *W. bancrofti* en ausencia de microfilarias en sangre puede diagnosticarse por la detección del antígeno parasitario en el suero.

**TRATAMIENTO.** El empleo de fármacos antifilariales para el tratamiento de la linfadenitis y linfangitis agudas es controvertido. No existen estudios controlados que demuestren que la administración de fármacos como la dietilcarbamazina modifique el curso de la linfangitis aguda. La dietilcarbamazina puede administrarse a los pacientes asintomáticos para disminuir la intensidad de la parasitemia. Este fármaco también destruye a una parte de los gusanos adultos. Pueden producirse complicaciones como prurito, fiebre, dolor generalizado, hipertensión e incluso la muerte, sobre todo con altos niveles de microfilarias. Por eso la dosis de dietilcarbamazina debe aumentarse de forma gradual (niños: 1 mg/kg por v.o. en dosis única el día 1; 1 mg/kg tres veces al día por v.o. el día 2; 1-2 mg/kg tres veces al día por v.o. el día 3, y 6 mg/kg/día dividido en tres veces v.o. en los días 4-14; adultos: 50 mg por v.o. el día 1; 50 mg tres veces al día por v.o. el día 2; 100 mg tres veces al día por v.o. el día 3, y 6 mg/kg/día dividido en tres veces v.o. en los días 4-14). En el caso de los pacientes sin microfilarias en la sangre, se puede administrar la dosis completa el día 1 (6 mg/kg/día dividido en tres veces por v.o.). Pueden necesitarse dosis repetidas para reducir la microfilaremia y destruir los parásitos adultos de los linfáticos. *W. bancrofti* es más sensible que *B. malayi* a la dietilcarbamazina.

Algunos programas globales dirigidos al control y finalmente a la erradicación de las filariasis linfáticas recomiendan en la actualidad una única dosis anual de dietilcarbamazina (6 mg/kg v.o. una vez), a menudo en combinación con albendazol (400 mg v.o. una vez) durante 5 años. Estudios recientes han mostrado que 4 rondas de tratamiento masivo disminuyeron sustancialmente la tasa de transmisión y los síntomas clínicos en Papua Nueva Guinea. En áreas coendémicas de filariasis y oncocercosis, se utilizan aplicaciones farmacológicas masivas con dosis únicas de ivermectina (150 µg/kg v.o. una vez) y albendazol, a causa de las graves reacciones adversas producidas por la dietilcarbamazina en individuos con oncocercosis.

- Bockarie MJ, Tisch DJ, Kastens W, et al: Mass treatment to eliminate filariasis in Papua New Guinea. *N Engl J Med* 2002;347:1841-1848.
- Brown KR, Ricci FM, Ottesen EA: Ivermectin: Effectiveness in lymphatic filariasis. *Parasitology* 2000;121(Suppl):S133-S146.
- Fischer P, Stipali T, Maizels RM: Lymphatic filariasis and *Brugia timori*: Prospects for elimination. *Trends Parasitol* 2004;20:351-355.
- Kazura JW, Bockarie MJ: Lymphatic filariasis in Papua New Guinea: Interdisciplinary research on a national health problem. *Trends Parasitol* 2003;19:260-263.
- Melrose WD, Durrheim DD, Burgess GW: Update on immunological tests for lymphatic filariasis. *Trends Parasitol* 2004;20:255-257.
- Molyneux DH: Elimination of transmission of lymphatic filariasis in Egypt. *Lancet* 2006;367:966-968.
- Molyneux DH, Bradley M, Hoerauf A, et al: Mass drug treatment for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trends Parasitol* 2003;19:516-522.
- Ramzy RMR, El Setouhy M, Helmy H, et al: Effect of yearly mass drug administration with diethylcarbamazine and albendazole on bancroftian filariasis in Egypt: A comprehensive assessment. *Lancet* 2006;367:992-999.
- Stolk WA, de Vlas SJ, Habbema JDF: Anti-Wolbachia treatment for lymphatic filariasis. *Lancet* 2005;365:2067-2068.

## Capítulo 294 ■ Otros nematodos tisulares

### Arlene E. Dent y James W. Kazura

**ONCOCERCOSIS (ONCHOCERCA VOLVULUS).** La infección por *Onchocerca volvulus* produce oncocercosis o ceguera de los ríos. La oncocercosis se da principalmente en el oeste de África pero también en África central y del este y es la 2.ª causa más importante de ceguera infecciosa en el mundo. Existen focos repartidos en América Central y del Sur. Las larvas de *O. volvulus* se transmiten a los humanos por la picadura de las moscas negras *Simulium* que se alimentan en las corrientes.



tes de aguas rápidas. Las larvas penetran en la piel y migran a través del tejido conjuntivo. Finalmente se desarrollan en gusanos adultos que forman una maraña dentro de un tejido fibroso. Los gusanos adultos pueden vivir en el cuerpo humano hasta 14 años. Las hembras producen una gran cantidad de microfilarias que migran a través de la piel y del tejido conjuntivo. La mayoría de los individuos infectados están asintomáticos. Los sujetos con infecciones graves presentan manifestaciones clínicas secundarias a las reacciones inflamatorias localizadas del huésped contra las microfilarias muertas o moribundas. Estas reacciones producen dermatitis pruriginosa, queratitis punctata, formación de panus corneal y coriorretinitis. Los gusanos adultos de los **nodulos subcutáneos** no son dolorosos y suelen desarrollarse sobre las prominencias óseas de la cadera. El diagnóstico puede establecerse con la obtención de porciones de la piel que cubre la escápula, las crestas ilíacas, las nalgas o las pantorrillas. La piel se sumerge en suero salino durante varias horas y se examina después al microscopio en busca de las microfilarias que habrán emergido en el líquido. También puede llegarse al diagnóstico si se evidencian microfilarias en la córnea o en la cámara anterior mediante la exploración con lámpara de hendidura, o con la detección de gusanos adultos en la biopsia de un nódulo. Antes de tratar las lesiones oculares se debe consultar al oftalmólogo. Una única dosis de ivermectina (150 pg/kg por v.o.) es el tratamiento de elección y elimina las microfilarias de la piel durante varios meses, pero no tiene efectos sobre el gusano adulto. El tratamiento con ivermectina debe repetirse en intervalos de 3 a 6 meses si continúan los síntomas o hay evidencia de infección ocular. Los efectos secundarios del tratamiento con ivermectina pueden ser fiebre, urticaria y prurito y son más frecuentes en los individuos no nacidos en áreas endémicas que adquieren la infección tras períodos de exposición intensa, como los voluntarios de Peace Corps. Los pacientes con loasis concurrente pueden desarrollar encefalopatía durante el tratamiento con ivermectina. La protección personal supone evitar las áreas donde estas moscas son numerosas, vestir ropa protectora y utilizar repelentes de insectos. En África se han desarrollado programas de control del vector y de distribución de ivermectina en masa, en un intento exitoso de reducir la prevalencia de la oncoercosis.

**LOASIS (LOA LOA).** La loasis se debe a la infección por el nematodo tisular *Loa loa*. El parásito se transmite a los humanos por las moscas (*Chrysops*) que pican durante el día y que viven en las selvas lluviosas del oeste y el centro de África. La migración de los gusanos adultos por la piel, los tejidos subcutáneos y la subconjuntiva puede originar episodios transitorios de prurito, eritema, edema localizado conocido como **edemas de Calabar**, (áreas no eritematosas de edema subcutá-

neo, de 10-20 cm de diámetro habitualmente localizados alrededor de las articulaciones, como la muñeca o la rodilla) (fig. 294-1), o dolor ocular. Se resuelven en un plazo de varios días o semanas y pueden recaer en la misma o en diferentes localizaciones. Aunque los que han residido largo tiempo en las regiones endémicas pueden tener microfilariaemia y eosinofilia, suelen estar asintomáticos. Por el contrario, los viajeros a regiones endémicas pueden presentar una respuesta hiperreactiva a la infección por *L. loa* con episodios recurrentes de inflamación, eosinofilia elevada, debilidad y complicaciones graves como glomerulonefritis y encefalitis. El diagnóstico suele establecerse por la clínica, ayudado con frecuencia por el propio paciente que relata haber visto un gusano cruzando por su conjuntiva. Las microfilarias pueden detectarse en frotis de sangre recogidos entre las 10 de la mañana y 2 de la tarde. Los gusanos adultos deben retirarse de forma quirúrgica cuando sea posible. El fármaco de elección contra la microfilariaemia es la dietilcarbamazina, pero este fármaco no elimina los gusanos adultos. Ya que pueden presentarse complicaciones como prurito, fiebre, dolor generalizado, hipertensión e incluso la muerte cuando los niveles de microfilarias son elevados, la dosis de dietilcarbamazina debe aumentarse de manera gradual (niños, 1 mg/kg v.o. el día 1, 1 mg/kg tres veces al día v.o. el día 2, 1-2 mg/kg tres veces al día v.o. el día 3, 6 mg/kg/día dividido en tres veces al día v.o. los días 4-21; adultos, 50 mg v.o. el día 1, 50 mg tres veces al día 3 v.o. el día 2, 100 mg tres veces al día v.o. el día 3, 6 mg/kg/día dividido en tres veces al día v.o. los días 4-21). En los pacientes sin microfilariaemia se puede empezar con dosis completas el día 1. Los individuos con infección concomitante por *O. volvulus* tienen más riesgo de desarrollar encefalopatía durante el tratamiento con ivermectina. Una dosis única de ivermectina (150 pg/kg) disminuye la densidad de microfilarias en sangre en las personas con alta densidad de microfilariaemia. También puede emplearse un ciclo de 3 semanas de albendazol para reducir despacio los niveles de microfilarias debido a su efecto embriofóxico en los gusanos adultos. Se pueden utilizar antihistamínicos o corticoides para limitar las reacciones alérgicas secundarias a la destrucción de las microfilarias. Las medidas personales protectoras son evitar las áreas donde habitan las moscas, vestir ropa protectora y utilizar repelentes de insectos. La dietilcarbamazina (300 mg por v.o. una vez a la semana) previene la infección en los viajeros que pasan largos períodos en las áreas endémicas.

**INFECCIONES POR FILARIAS ANIMALES.** Las infecciones zoonóticas por filarias más frecuentes son las que causan los miembros del género *Dirofilaria*. Los gusanos entran en los humanos por las picaduras de los mosquitos que contienen larvas de 3.º estadio. La zoonosis filarial más común en Estados Unidos es la *Dirofilaria tennisi*, un parásito de los mapaches. En Europa, África y sureste de Asia, el parásito canino *Dirofilaria repens* es el mayor causante de estas infecciones. El gusano cardíaco del perro, *Dirofilaria immitis*, es la 2.ª zoonosis por filarias más frecuente en el mundo. Otros géneros son los gusanos tipo *Dipetalonema*, *Onchocerca* y *Brugia*, pero no suelen provocar filariasis zoonótica.

Las filarias animales no tienen un desarrollo normal en el huésped humano. Las manifestaciones clínicas y los hallazgos patológicos se corresponden con el lugar anatómico de la infección y se clasifican en 4 grupos principales: subcutáneos, pulmonares, oculares y linfáticos. La anatomía patológica de los tejidos afectados muestra una reacción de cuerpo extraño en torno a un parásito muerto o moribundo. La lesión consiste en granulomas con eosinófilos, neutrófilos y necrosis tisular. *D. tenuis* no abandona los tejidos subcutáneos, mientras que *Brugia beaveri* finalmente se localiza en los ganglios linfáticos superficiales. Las infecciones pueden durar hasta varios meses. Las larvas de *D. immitis* migran durante este período en los tejidos subcutáneos y suelen dar lugar a una lesión bien circunscrita con forma de moneda en un único lóbulo del pulmón. La radiografía de tórax muestra un nódulo pulmonar solitario de entre 1 y 3 cm de diámetro. El diagnóstico definitivo y la curación dependen de la escisión quirúrgica y de la identificación del nematodo en la respuesta granulomatosa. Las infecciones por *B. tenuis* y *B. beaveri* se manifiestan como nódulos dolorosos, gomosos, de 1 a 5 cm en la piel del tronco, extremidades y alrededor de la órbita. Los pacientes suelen haber realizado actividades que predisponen a la exposición a mosquitos infectados, como la caza o el trabajo en áreas pantano-

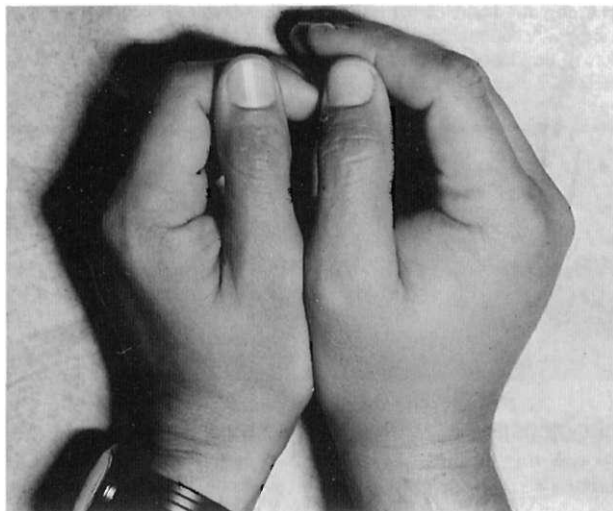


Figura 294-1. Edema de Calabar en la mano derecha. (De Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, y cols.: *Tropical Infectious Diseases*. Filadelfia, Churchill Livingstone, 1999, pag. 863.)

sas. El diagnóstico y el tratamiento se basan en la escisión quirúrgica. No se dispone de pruebas serológicas útiles para el diagnóstico de la difilariasis.

**ANGIOSTRONGYLUS CANTONENSIS.** *Angiostrongylus cantonensis*, el gusano pulmonar de la rata, es la causa más frecuente de meningitis eosinofílica en el mundo. Las ratas son el huésped definitivo. Los humanos se infectan al ingerir las larvas de 3.º estadio presentes en huéspedes intermediarios crudos o poco cocinados como caracoles y babosas, o las de huéspedes de transporte como las gambas de agua dulce, las ranas y los peces. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han descrito brotes, incluido el consumo de lechugas contaminadas con huéspedes intermediarios o de transporte. Aunque la mayoría de las infecciones se han descrito en el sureste asiático, el Pacífico Sur y Taiwán, los desplazamientos de las ratas infectadas en barcos han extendido el parásito a Madagascar, África, el Caribe y en los últimos tiempos, Australia y Norteamérica. Las larvas penetran en los vasos del tubo intestinal y migran hasta las meninges, donde suelen morir, pero inducen una meningitis eosinofílica aséptica. Los pacientes presentan, en un plazo de 2 a 35 días de la ingesta de las larvas, cefalea grave, nuchalgia o rigidez de nuca, hiperestésias y parestesias, disnea, fiebre, erupciones cutáneas, prurito, náuseas y vómitos. La afectación neurológica varía desde un cuadro asintomático hasta parestesias, dolor agudo, debilidad y focalidad neurológica, como en el caso de parálisis de pares craneales. Los síntomas, especialmente la cefalea prolongada, pueden durar desde semanas a meses. En raras ocasiones, infestaciones muy intensas pueden producir coma y muerte por hidrocefalia. En la exploración inicial no siempre aparece eosinofilia en sangre periférica, pero después hay un pico a las 5 semanas de la exposición, por lo general cuando los síntomas están mejorando. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) muestra pleocitosis con >10% de eosinófilos en más de la mitad de los pacientes, con niveles levemente elevados de proteínas, glucosa normal y elevada presión de salida. El diagnóstico se establece por la clínica junto con los antecedentes de viaje y de ingesta de alimentos probablemente contaminados. Se dispone de forma limitada de un ensayo inmunoenzimático (ELISA), sensible y específico, en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, para analizar el LCR o el suero. El tratamiento es principalmente de soporte, ya que la mayoría de las infecciones son leves y los pacientes suelen mejorar a los 2 meses sin secuelas neurológicas. Se deben dar analgésicos para la cefalea. Las punciones lumbares repetidas pueden mejorar la hidrocefalia. Los fármacos antihelmínticos no han demostrado mejorar los resultados y pueden exacerbar los síntomas neurológicos. El empleo de corticoides puede acortar la duración de dichos síntomas en los casos de cefaleas persistentes y graves. Hay una mayor incidencia de secuelas neurológicas permanentes y de mortalidad en los niños que en los adultos. La infección puede prevenirse al evitar ingerir cangrejos, gambas o caracoles crudos o poco cocinados.

**ANGIOSTRONGYLUS COSTARICENSIS.** *Angiostrongylus costaricensis* es un nematodo que infecta a varias especies de roedores y causa angiostrongiliasis abdominal, descrita sobre todo en Latinoamérica y en el Caribe. La forma de transmisión a humanos, que son huéspedes accidentales, se desconoce. Se especula que las larvas infecciosas presentes en un molusco, huésped intermediario como la babosa *Vaginulus pubeius*, contaminan el agua o los vegetales consumidos inadvertidamente por los humanos (cortados en ensaladas o en vegetales contaminados con sus secreciones mucosas). Aunque esta babosa no se encuentra en Estados Unidos, se ha detectado en flores y productos importados. Un estudio sobre 16 niños de Costa Rica con angiostrongiliasis abdominal demostraba que la enfermedad era el doble de frecuente en los hombres que en las mujeres, y que se producía en especial durante la estación lluviosa en los niños de 6 a 13 años de edad y de nivel socioeconómico más bien elevado. El período de incubación de la angiostrongiliasis abdominal se desconoce, pero los pocos datos disponibles sugieren que va desde 2 semanas hasta varios meses tras la ingesta de las larvas. Las larvas de tercer estadio migran del tubo gastrointestinal a las arterias mesentéricas donde maduran en formas adultas. Los huevos degeneran y provocan una reacción granulomatosa eosinofílica. Los hallazgos clínicos de la angiostrongiliasis abdominal simulan una apendicitis aunque los primeros son típicamente más

indolentes. Los niños pueden presentar fiebre, dolor en el cuadrante inferior derecho, una masa tumoral, rigidez abdominal y exploración rectal dolorosa. La mayoría de los pacientes muestra leucocitosis con eosinofilia. En la exploración radiológica puede observarse edema de pared intestinal, espasticidad o defectos de llenado en la región ileocecal y en el colon ascendente. El examen de las heces en busca de huevos y parásitos no es útil para *A. costaricensis* pero sí puede emplearse para evaluar si hay otros parásitos intestinales. Se dispone de forma limitada de un ELISA para el diagnóstico en los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades, pero su especificidad es baja y tiene reacciones cruzadas con *Toxocara*, *Strongyloides* y *Paragonimus*. Muchos pacientes son sometidos a laparotomías por sospecha de apendicitis, y entonces se encuentra una masa que va del íleo terminal al colon ascendente. No se conoce un tratamiento específico para la angiostrongiliasis abdominal. Aunque el empleo de fármacos antihelmínticos no se ha estudiado de forma sistemática, se ha sugerido el uso de tiabendazol o dietilcarbamazina. El pronóstico suele ser bueno. La mayoría de los casos son autolimitados, aunque algunos pacientes pueden requerir cirugía. Las bases de la prevención son evitar las babosas y la ingesta de alimentos crudos, y de agua que pueda estar contaminada con babosas imperceptibles o con sus secreciones. El control de las ratas también es importante para prevenir la diseminación de la infección.

**DRACUNCULIASIS (DRACUNCULUS MEDINENSIS).** La dracunculiasis se debe al gusano de Guinea *Dracunculus medinensis*. La Organización Mundial de la Salud ha identificado la dracunculiasis como objetivo de erradicación. En 2004, la transmisión de la infección había quedado confinada a 11 países de África, de los que Ghana y Sudán declaran cada uno aproximadamente 45% de los casos. Los humanos se infectan al beber aguas estancadas contaminadas que contienen formas inmaduras del parásito en el intestino de pequeños crustáceos (copépodos o pulgas de agua dulce). Las larvas son liberadas en el estómago, penetran en la mucosa, maduran y se reproducen. Al cabo de 1 año, la hembra adulta (de entre 1 y 2 mm de diámetro y hasta 1 m de largo) migra y emerge en parte a través de la piel, de forma habitual en las piernas. Cuando la parte del cuerpo afectada se sumerge en el agua se liberan miles de larvas inmaduras. El ciclo se completa cuando las formas larvianas son ingeridas por los crustáceos. Los humanos infectados no presentan síntomas hasta que el gusano llega al tejido subcutáneo, y causa una pápula de dolor punzante que puede acompañarse de urticaria, náuseas, vómitos, diarrea y disnea. La lesión se transforma en vesícula, se rompe y forma una úlcera dolorosa en la que se ve una parte del gusano. El diagnóstico es clínico. Las larvas pueden identificarse con el examen microscópico del fluido secretado. El metronidazol (25 mg/kg/día tres veces al día v.o. durante 10 días, dosis máxima 750 mg) disminuye la inflamación local. Aunque este fármaco no destruye al gusano, facilita su retirada. El gusano debe ser extraído enrollando poco a poco en un palo fino el largo parásito emergente de hasta 1 m, a lo largo de una semana. Los corticoides tópicos acortan el tiempo hasta la curación total y los antibióticos tópicos reducen el riesgo de infección bacteriana secundaria. La dracunculiasis se previene hirviendo o clorando el agua para beber o pasando el agua a través de un tejido antes de consumirla.

**GNATHOSTOMA SPINIGERUM.** *Gnathostoma spinigerum* es un nematodo propio de perros y gatos, endémico en el sureste asiático, Japón, China, Bangladesh y la India aunque también ha sido identificado en México y en algunas partes de Sudamérica. La infección se adquiere al ingerir los huéspedes intermediarios que contienen larvas del parásito, como peces de agua dulce, pollo, cerdo, caracoles o ranas poco cocinados o crudos. También se ha descrito la penetración en la piel de las larvas y la transmisión prenatal. A las 24-48 horas de la ingesta de *G. spinigerum* aparecen síntomas y signos no específicos, como malestar generalizado, fiebre, urticaria, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor epigástrico. Las larvas atraviesan la pared gástrica y migran a través de los tejidos blandos hasta 10 años. Puede producirse eosinofilia de moderada a grave. La gnatostomiasis cutánea se manifiesta en forma de episodios intermitentes de edema localizado, migratorio, sin fóvea asociados con dolor, prurito o eritema. La focalidad neurológica sugiere afectación del sistema nervioso central, que se manifiesta al principio como neuralgia

seguida a los pocos días de parálisis o cambios en el nivel de conciencia. Pueden afectarse múltiples pares craneales y el líquido cefalorraquídeo muestra típicamente pleocitosis eosinofílica. El diagnóstico de gnatostomiasis se basa en la presentación clínica y en el contexto epidemiológico. La TC o la RM pueden detectar lesiones en el encéfalo o en la médula espinal. Las pruebas serológicas varían en sensibilidad y especificidad y están disponibles a través de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. No existe un tratamiento eficaz bien documentado, aunque se ha sugerido la utilidad del albendazol (400 mg v.o. dos veces al día durante 21 días). Se han utilizado corticosteroides para aliviar los déficit neurológicos focales. El tratamiento principal y de elección es la resección quirúrgica del gnatostoma. No se recomienda la resección quirúrgica a ciegas de áreas subcutáneas de inflamación difusa, porque raras veces se puede localizar el parásito. Hay que poner énfasis en la prevención en individuos que viven o visitan áreas endémicas. Debe evitarse la ingesta de pescado, pollo o porcino crudo o poco cocinado.

#### Oncocercosis (*Onchocerca volvulus*)

Burnham G: Onchocerciasis. *Lancet* 1998;351:1341-1346.  
 Molyneux DEI, Bradley M, Hockrauf A, et al: Mass drug treatment for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trends Parasitol* 2003;19:516-522.  
 Renne JH: Research for control: The onchocerciasis experience. *Trap Med Health* 2004;9:243-254.  
 Sabrosá NA, Zajdenweber M: Nematode infections of the eye: Toxocariasis, onchocerciasis, diffuse unilateral subacute neuroretinitis, and cysticercosis. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:351-356.

#### Loasis (*Loa loa*)

Boussinesq M, Gardon J: Prevalence of *Loa loa* microfilaremia throughout the area endemic for the infection. *Ann Trop Med Parasitol* 1997;91:573-589.  
 Hayden MK, Trenholme GM: Photo quiz. Loiasis. *Clin Infect Dis* 1998;27:429, 634-635.  
 Piñón DS, Gardon J, Kamgno J, et al: Structure of the microfilarial reservoir of *Loa loa* in the human host and its implications for monitoring the programmes of Community-Directed Treatment with Ivermectin carried out in Africa. *Parasitology* 2004;129:613-626.

#### Infección por Alarias animales

Litwin CM: Pet-transmitted infections: Diagnosis by microbiologic and immunologic methods. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:768-777.  
 Orihel TC, Eberhard ME: Zoonotic filariasis. *Clin Microbiol Rev* 1998;11:366-377.  
 Pampiglione S, Rivasi E, Angeli G, et al: Dirofilariosis due to *Dirofilaria repens* in Italy, an emergent zoonosis: Report of 60 new cases. *Histopathology* 2001;38:344-354.

#### *Angiostrongylus cantonensis*

Chotmongkol V, Sawanyawisuth K, Ttiavornpirak Y: Corticosteroid treatment of eosinophilic meningitis. *Int J Parasitol* 2000;30:1295-1303.  
 Lo Re V 3rd, Gluckman SJ: Eosinophilic meningitis. *Am J Med* 2003;114:217-223.  
 Slom TJ, Crotese MM, Gierber SI, et al: An outbreak of eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis* in travelers returning from the Caribbean. *N Engl J Med* 2002;346:668-675.  
 Tsai EIC, Liu YC, Kunin CM, et al: Eosinophilic meningitis caused by *Angiostrongylus cantonensis*: Report of 17 cases. *Am J Med* 2001;111:109-114.

#### *Angiostrongylus costaricensis*

Elulbert TV, Larsen RA, Chandrasoma PT: Abdominal angiostrongyliasis mimicking acute appendicitis and Meckel's diverticulum: Report of a case in the United States and review. *Clin Infect Dis* 1992;14:836-840.  
 Kramer iVIH, Greer GJ, Quinonez JF, et al: First reported outbreak of abdominal angiostrongyliasis. *Clin Infect Dis* 1998;26:365-372.  
 Loria-Cortes R, Lobo-Sanahuja JF: Clinical abdominal angiostrongyliasis. A study of 116 children with intestinal granulomas caused by *Angiostrongylus costaricensis*. *Am J Trop Med Hyg* 1980;29:538-544.

#### Dracunculiasis (*Dracunculus mediterraneus*)

Dracunculiasis eradication. Global surveillance summary, 2004. *Wkly Epidemiol Rec* 2005;80:165-176.  
 Greenaway C: Dracunculiasis (guinea worm disease). *CMAJ* 2004;170:495-500.  
 Sing A, Wienert P, Sabisch P, et al: Photo quiz. Infection due to *Dracunculus medinensis*. *Clin Infect Dis* 1998;27:1361,1508-1509.

#### *Gnathostoma spinigerum*

Lo Re V 3rd, Gluckman SJ: Eosinophilic meningitis. *Am J Med* 2003;114:217-223.  
 Rusnak JM, Lucey DR: Clinical gnathostomiasis: Case report and review of the English-language literature. *Clin Infect Dis* 1993;16:33-50.

## Capítulo 295 ■ Toxocariasis (larva migrans ocular y visceral) Arlene E. Dent y James W. Kazura

### Capítulo 295 Toxocariasis (larva migrans ocular y visceral)

**ETIOLOGÍA.** La mayoría de los casos de toxocariasis humana se debe al gusano redondo del perro, *Toxocara canis*. Los gusanos hembras adultos de 77 *canis* viven en el tubo digestivo de los cachorros y de sus madres lactantes. En las heces de los perros se excreta gran cantidad de huevos que germinan en condiciones de suelo óptimas. Los huevos de *Toxocara* pueden sobrevivir en condiciones relativamente duras y son resistentes a la congelación y a los extremos de humedad y pH. Los humanos ingieren los huevos germinados a través de la tierra, las manos y otros fómites contaminados. Las larvas son liberadas y penetran en la pared intestinal, por donde viajan por la circulación hasta el hígado, los pulmones y otros tejidos. Los humanos no excretan huevos de 77 *canis* porque las larvas no pueden completar su maduración en gusanos adultos en el intestino. El gusano redondo del gato, *Toxocara cati*, es el responsable de muchos menos casos de larva migrans visceral (LMV) que *T. canis*. La ingesta de larvas infecciosas del ascárido del mapache, *Baylisascaris procyonis* rara vez produce LMV, pero puede dar lugar a larva migrans neurológica que conlleva meningitis eosinofílica. La ingesta de larvas del ascárido de la zarigüeya *Lagochilascaris minor* produce LMV en raras ocasiones.

**EPIDEMIOLOGÍA.** Las infecciones humanas por *T. canis* se han descrito en casi todo el mundo, sobre todo en las áreas templadas y tropicales donde los perros son animales domésticos habituales. Los niños pequeños son los que tienen más riesgo por sus hábitos de juego poco higiénicos y su tendencia a meterse los dedos en la boca. Otros comportamientos de riesgo son la pica, el contacto con la arena de los cachorros y la institucionalización. En Norteamérica, las prevalencias más altas se dan en el sureste de Estados Unidos y en Puerto Rico, en particular en los niños afroamericanos e hispanos de clases sociales bajas. En estudios serológicos realizados en Estados Unidos se observa que 4,6-7,3% de los niños está infectado. Si se asume la presencia de una población canina ilimitada y no tratada, la toxocariasis es prevalente en aquellos lugares donde son frecuentes las infecciones por otros geohelmintos como la ascariasis, tricuriasis y otras infecciones por nematodos.

**ETIOLOGÍA.** Las larvas de 77 *canis* secretan gran cantidad de proteínas glucosiladas inmunogénicas. Estos antígenos inducen respuestas inmunitarias que originan eosinofilia y producción policlonal de inmunoglobulina E (IgE) específica frente al antígeno. Las lesiones características son los granulomas que contienen eosinófilos, células gigantes multinucleadas (histiocitos) y colágeno. Los granulomas se suelen encontrar en el hígado, pero también pueden aparecer en los

**TABLA 295-1. Síndromes clínicos de toxocariasis humana**

| SÍNDROME                | SÍNTOMAS CLÍNICOS   | MEDIA DE EDAD                         | DOSIS INFECCIOSA      | PERÍODO DE INCUBACIÓN | HALLAZGOS DE LABORATORIO               | ELISA                   |
|-------------------------|---|---------------------------------------|-----------------------|-----------------------|--|-------------------------|
| Larva migrans visceral  | Fiebre, hepatomegalia, asma   | 5 años                                | Entre moderada y alta | Entre semanas y meses | Eosinofilia, leucocitosis, IgE elevada | Elevado ( $\geq 1:16$ ) |
| Larva migrans ocular    | Alteraciones visuales, granulomas retinianos, endoftalmítis, granulomas periféricos       | 12 años                               | Baja                  | Entre meses y años    | Habitualmente ninguno                  | Bajo ( $< 1:512$ )      |
| Toxocariasis encubierta | Dolor abdominal, síntomas gastrointestinales, debilidad, hepatomegalia, prurito, exantema | Desde la edad escolar hasta la adulta | Entre baja y moderada | Entre semanas y años  | $\pm$ Eosinofilia, $\pm$ IgE elevada   | Entre bajo y moderado   |

ELISA, Enzimoimmunoanálisis; IgE, inmunoglobulina;  $\pm$  con o sin.

Adaptada de Liu LX: Toxocariasis and larva migrans syndrome. En Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (eds.): *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens & Practice*. Filadelfia, Churchill-Livingstone, 1999, pág. 908.

pulmones, el sistema nervioso central y los tejidos oculares. Las manifestaciones clínicas reflejan la intensidad y cronicidad de la infección, la localización anatómica de las larvas y la respuesta granulomatosa del huésped.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Hay 3 síndromes clínicos principales asociados a la toxocariasis humana: LMV, larva migrans ocular (LMO) y toxocariasis encubierta (tabla 295-1). La presentación clásica de la LMV comprende eosinofilia, fiebre y hepatomegalia y suele producirse en los niños de entre 1 y 2 años con antecedentes de pica y de exposición a cachorros. Los síntomas incluyen fiebre, tos, sibilancias, bronconeumonía, anemia, hepatomegalia, leucocitosis, eosinofilia y serología positiva para *Toxocara*. La LMO tiende a aparecer en niños mayores sin signos ni síntomas de LMV. Los síntomas de presentación pueden ser la pérdida de visión unilateral, el dolor ocular, la leucocoria o el estrabismo, que se desarrolla en varias semanas. Los granulomas aparecen en el polo posterior de la retina y pueden confundirse con retinoblastomas. Las pruebas serológicas de *Toxocam* permiten identificar a los individuos con síntomas encubiertos o menos evidentes de infección. Estos niños pueden presentar síntomas no específicos que no constituyen ningún síndrome reconocible. La exploración física suele mostrar hepatomegalia, dolor abdominal, los, alteraciones del sueño, retraso del crecimiento y cefalea con títulos elevados de anticuerpos contra *Toxocara*. Tan sólo un 50-75% de los casos presenta eosinofilia. La prevalencia de serología positiva para *Toxocara* en la población general apoya la idea de que la mayoría de los niños con infección por 72 *canis* están asintomáticos y no desarrollarán después secuelas clínicas evidentes. También se ha descrito una correlación entre la serología positiva para *Toxocara* y el asma alérgico.

**DIAGNÓSTICO.** Se puede establecer un diagnóstico de presunción en un niño pequeño con eosinofilia ( $>20\%$ ), leucocitosis, hepatomegalia, fiebre, sibilancias y antecedentes de geofagia y exposición a cachorros y perros salvajes. Los datos de las pruebas de laboratorio que apoyan el diagnóstico son la hipergammaglobulinemia y títulos elevados de isohe-maglutininas para los antígenos de los grupos sanguíneos A y B. La mayoría de los pacientes con LMV tiene una cifra absoluta de eosinófilos de  $>500/\text{pl}$ . La eosinofilia es menos frecuente en los sujetos con LMO. La biopsia confirmar el diagnóstico. Cuando no pueden obtenerse biopsias, la prueba serológica estándar que confirma la toxocariasis es el enzimoimmunoanálisis con proteínas excretoras-secretoras obtenidas de larvas de 72 *canis* mantenidas in vitro. La sensibilidad es  $>91\%$  y la especificidad  $>86\%$ . El diagnóstico del LMO puede establecerse en pacientes con clínica típica de granuloma retiniano o del polo periférico o en los que tienen endoftalmítis con títulos de anticuerpos elevados. Los títulos de antitoxocara en el humor vítreo y acuoso son por lo general mayores a los obtenidos en plasma. Se debe considerar el diagnóstico de toxocariasis encubierta en los individuos con debilidad crónica, dolor

abdominal o signos de alergia con eosinofilia y elevación de IgE. En las regiones templadas del mundo, las causas no parasitarias de eosinofilia que hay que considerar en el diagnóstico diferencial son las alergias, la hipersensibilidad a fármacos, el linfoma, la vasculitis y el síndrome hipereosinófilo idiopático (v. cap. 128).

**TRATAMIENTO.** La mayoría de los casos no requiere tratamiento, ya que los signos y síntomas son leves y desaparecen en un período de entre semanas y meses. Se han empleado varios fármacos antihelmínticos para tratar los casos sintomáticos, a menudo con corticoides adyuvantes para limitar la respuesta inflamatoria como resultado de la liberación de antígenos por los parásitos moribundos. El albendazol (400 mg dos veces al día v.o. durante 5 días, para todas las edades) se ha demostrado eficaz tanto en niños como en adultos. También es útil el mebendazol (100-200 mg 2 veces al día v.o. durante 5 días, para todas las edades). Aunque no existen ensayos clínicos sobre el tratamiento de la LMO, se ha recomendado un ciclo oral de corticoides, como la prednisona (1 mg/kg/día v.o. durante 2-4 semanas) para inhibir la respuesta inflamatoria local al inicio del tratamiento con antihelmínticos.

**PREVENCIÓN.** La transmisión puede reducirse con medidas de salud pública que prevengan la contaminación del medio ambiente con heces caninas, por ejemplo, mantener a los perros atados e impedir que frecuenten las zonas de recreo de los niños. Se debe evitar que los niños se metan los dedos en la boca o que coman sin lavarse las manos. El recubrimiento con vinilo de las zonas de recreo de arena reduce la viabilidad de los huevos de 72 *canis*. El uso veterinario muy extendido de antihelmínticos de amplio espectro eficaces contra *Toxocara* puede reducir la transmisión del parásito a los humanos.

Gavin PJ, Shulman ST: Raccoon roundworm (*Baylisascaris procyonis*). *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:651-652.

Gillespie SH: Human toxocariasis. *Communicable Dis Rep CDR Rev* 1993;3:R140-R143.

Litwin CM: Pet-transmitted infections: Diagnosis by microbiologic and immunologic methods. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:768-777.

Mok CH: Visceral larva migrans: A discussion based on review of the literature. *Clin Pediatr* 1968;7:565-573.

Sabrosa NA, Zajdenweber M: Nematode infections of the eye: Toxocariasis, onchocerciasis, diffuse unilateral subacute neuroretinitis, and cysticercosis. *Ophthalmol Clin North Am* 2002;15:351-356.

Schantz PM, Glickman LT: Toxocaral visceral larva migrans. *N Engl J Med* 1978;298:436-439.

Sellman J, Bender J: Zoonotic infections in travelers to the tropics. *Prim Care* 2002;29:907-929.



## Capítulo 296 ■ Triquinosis (*Trichinella spiralis*) Arlene E. Dent y James W. Kazura

**ETIOLOGÍA.** La triquinosis humana (triquinelosis) está causada por el consunto de carne con larvas enquistadas de *Trichinella spiralis*, un nematodo tisular de distribución mundial. Después de la ingesta de carne cruda o no lo bastante cocinada con larvas viables de *Trichinella*, el organismo es liberado del quiste por la digestión de sus paredes con pepsina ácida y queda en la luz del estómago, para pasar después al intestino delgado. Las larvas invaden el epitelio columnar del intestino delgado a nivel de la base de las vellosidades y se desarrollan hasta ser gusanos adultos. La hembra adulta produce unas 500 larvas durante 2 semanas y después se elimina con las heces. Las larvas entran en el torrente sanguíneo y producen una siembra en el músculo estriado, abriéndose camino hasta fibras musculares individuales. Tras un período de 3 semanas se enrollan sobre sí mismas al crecer hasta 10 veces su longitud inicial y se transforman en larvas capaces de infectar a un nuevo huésped si son ingeridas. A veces pueden enquistarse y permanecer viables durante años.

**EPIDEMIOLOGÍA.** A pesar de los esfuerzos de salud pública veterinaria para controlar y erradicar el parásito, se ha observado el resurgimiento de la enfermedad en muchas áreas del mundo en los últimos 10-20 años. La triquinosis es más frecuente en Asia, Latinoamérica y Europa central. Los cerdos alimentados con desperdicios pueden infectarse al ingerir sobras triquinosas no cocinadas, sobre todo carne de cerdo, o cadáveres de animales infectados como las ratas. Las tasas de prevalencia de 72 *spiralis* en los cerdos domésticos van desde el 0,001% en Estados Unidos al >25% en China. El rebrote de la enfermedad puede atribuirse al traslado de las poblaciones animales, a los desplazamientos humanos y a la exportación de comida, así como a la ingesta de especies selváticas de *Trichinella* (*T. britovi*, *T. pseudospiralis* y *T. murrelli*) en carne de caza. Desde 1997 a 2001, la carne de caza salvaje (especialmente de oso) fue la fuente más habitual de infección en Estados Unidos. La mayoría de los brotes se debe al consumo de carne de cerdo infectada con *T. spiralis* (o de caballo en las áreas del mundo donde se come) obtenida de una única fuente.

**ETIOPATOGENIA.** Durante las 2-3 semanas siguientes a la infección, las reacciones patológicas se limitan al tubo digestivo e incluyen una atrofia leve, parcial de las vellosidades, junto a una infiltrado inflamatorio de neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y macrófagos en la mucosa y submucosa. Las hembras adultas liberan las larvas y éstas se diseminan durante varias semanas. El músculo esquelético muestra los cambios más llamativos con edema y degeneración basófila. La fibra muscular puede contener el gusano enrollado típico, la pared del quiste derivada de la célula huésped y el infiltrado linfocítico y eosinófilo circundante.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** El desarrollo de los síntomas depende del número de larvas viables ingeridas. La mayoría de las infecciones son asintomáticas o leves, y los niños presentan a menudo síntomas más leves que los adultos que han ingerido la misma cantidad de carne infectada. El síntoma más frecuente es la diarrea, que se corresponde con la maduración del gusano adulto en el tracto gastrointestinal, lo que se produce la primera o segunda semana después de la ingesta. Los pacientes pueden también presentar molestias abdominales y vómitos, y en los que tienen cargas elevadas de gusanos se puede desarrollar una enteritis fulminante. Los síntomas clásicos de edema facial y periorbitario, fiebre, debilidad, malestar general, y mialgia aparecen a las 2-3 semanas de la ingesta de la carne infectada, cuando las larvas se enquistan en el músculo. Puede producirse cefalea, tos, disnea, disfagia, hemorragias subconjuntivales y en astilla y erupción macular o petequeal. Los pacientes con alta densidad de infección pueden fallecer por miocarditis, encefalitis o neumonía. En los enfermos sintomáticos, la eosinofilia es habitual y puede ser muy elevada.

**DIAGNOSTICO.** Los criterios diagnósticos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades requieren una prueba serológica positiva o una biopsia muscular positiva para *Trichinella*, con 1 o más síntomas clínicos compatibles (eosinofilia, fiebre, mialgias, edema facial o periorbitario). Para declarar la existencia de un brote pequeño, al menos 1 persona debe presentar una serología o biopsia positiva para *Trichinella*. Los anticuerpos contra *Trichinella* se detectan a las 3 semanas de la infección. La afectación muscular grave provoca una elevación de los niveles de creatina fosfocinasa y de lactato deshidrogenasa en plasma. No suele necesitarse la biopsia muscular, pero en caso contrario, la muestra se debe obtener de un músculo doloroso inflamado. El antecedente de ingesta de comida poco cocinada apoya el diagnóstico.

**TRATAMIENTO.** Si el paciente ha ingerido carne contaminada en la última semana, el tratamiento recomendado de la triquinosis es mebendazol para erradicar los gusanos adultos (200-400 mg tres veces al día v.o. durante 3 días, luego 400-500 mg tres veces al día durante 10 días, para todas las edades). El albendazol es una alternativa (400 mg dos veces al día v.o. durante 8-14 días, para todas las edades). No hay consenso sobre el tratamiento de la fase muscular de la triquinosis. Los corticoides sistémicos pueden emplearse junto al mebendazol, aunque las pruebas de su eficacia son anecdóticas. El tiabendazol (25 mg/kg dos veces al día v.o. durante 10 días) y el mebendazol (200 mg dos veces al día v.o. durante 10 días) son eficaces contra las larvas musculares, aunque el mebendazol es menos activo y el tiabendazol se tolera peor.

**PREVENCIÓN.** Se pueden destruir las larvas de *Trichinella* si se cocina la carne (a >55 °C) hasta que no quede líquido rosado ni carne cruda, o por congelación (a -15 °C) durante 3 semanas o más. El método de congelación para destruir las larvas debe aplicarse sólo a la carne de cerdo, ya que la carne de caballo, de oso, o de venado puede mantener larvas viables incluso tras su congelación durante 4 semanas. Ahumar, salar y desecar la carne son métodos poco fiables para destruir la *Trichinella*. El seguimiento estricto de las medidas de salud pública, incluidas las normas de alimentación con restos, el control de roedores, la prevención de la exposición de cerdos y otro ganado a cadáveres de animales, la construcción de barreras de protección entre el ganado, los animales salvajes y los animales domésticos y el manejo adecuado de los cadáveres animales por parte de los cazadores puede reducir la infección por *Trichinella*. Las medidas vigentes de inspección cárnica para detección de triquinosis consisten en la visualización directa y tras digestión de las larvas enquistadas en muestras de carne. Las pruebas serológicas no tienen ninguna utilidad en la inspección cárnica.

Drugs for parasitic infections. *Med Lett Drugs Ther* 2004;44(1189): 1-12. Available at [www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

Kapel CM: Changes in the EU legislation on *Trichinella* inspection—New challenges in the epidemiology. *Vel Parasitol* 2005;132:189-194.

Murrell KD, Pozio E: Trichinellosis: The zoonosis that won't go quietly. *Int J Parasitol* 2000;30:1339-1349.

Ozdemir D, Ozkan H, Akkoc I, et al: Acute trichinellosis in children compared to adults. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:897-900.

Roy SL, Lopez AS, Schantz PM: Trichinellosis surveillance—United States, 1997-2001. *MMWR Surveill Summ* 2003;52:1-8.

Watt G, Saisorn S, Jongsakul K, et al: Blinded, placebo-controlled trial of anti-parasitic drugs for trichinosis myositis. *J Infect Dis* 2000;182:371-374.

## Capítulo 297 ■ Esquistosomiasis (*Schistosoma*) Charles H. King

**ETIOLOGÍA.** Los organismos *Schistosoma* son los tremátodos o duelas que parasitan la sangre. Existen cinco especies de esquistosoma que infectan al ser humano: *Schistosoma haematobium*, *S. monsoni*, *S. japonicum*,

*S. intercalatum* y *S. mekongi*. Los humanos se infectan por el contacto con agua contaminada con cercarías, la forma infecciosa de vida libre del parásito. Estos organismos móviles, de cola bifurcada, provienen de caracoles infectados y pueden penetrar la piel humana intacta. En el tejido subcutáneo, las cercarías pasan al siguiente estadio del desarrollo, la esquistosómula, y migran a los pulmones y finalmente al hígado. A medida que alcanzan la madurez sexual, los gusanos adultos migran a localizaciones anatómicas específicas, que son características de cada especie de esquistosoma: los adultos de *S. haematobium* se encuentran en los plexos venosos perivesicales y periuretrales, *S. mansoni* en las venas mesentéricas inferiores y *S. japonicum* en las venas mesentéricas superiores. *S. intercalatum* y *S. mekongi* se hallan habitualmente en los vasos mesentéricos. Los gusanos adultos de esquistosoma (de 1 a 2 em de largo) están claramente adaptados para la vida intravascular. Al contrario que las otras duelas, los organismos *Schistosoma* son digenéticos y cada sexo tiene un aspecto distinto. La hembra acompaña al macho en una ranura formada por los bordes laterales de su cuerpo. Tras la fertilización, las hembras comienzan a poner huevos en las pequeñas venas tributarias. Los huevos de las 3 especies principales de esquistosoma tienen características morfológicas diferentes: *S. luiematobium* tiene un espolón terminal, *S. mansoni* uno lateral y *S. japonicum* es más pequeño, con un espolón corto y curvado (fig. 297-1). Los huevos llegan a la luz del tracto urinario o intestinal y se expulsan al exterior, donde rompen si se depositan en agua dulce. Los miracidios móviles emergen, infectan caracoles específicos de agua dulce, que son los huéspedes intermedios, y se dividen asexualmente. En 4-12 semanas, las cercanías infecciosas son liberadas en el agua.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La esquistosomiasis afecta a >200 millones de personas en todo el mundo, sobre todo niños y adultos jóvenes. La prevalencia está aumentando en muchas áreas a medida que crece la densidad de población y que nuevos proyectos de irrigación proporcionan un hábitat más extenso para los caracoles vectores. Los humanos son los huéspedes definitivos para las 5 especies de esquistosoma con significación clínica, aunque *S. japonicum* puede infectar a algunos animales como perros y reses. *S. haematobium* es prevalente en África y en Oriente Medio; *S. mansoni* en África, Oriente Medio, el Caribe y Sudamérica; y *S. japonicum* en China, Filipinas e Indonesia, con algunos focos esporádicos en zonas del sureste asiático. Las otras 2 especies son menos prevalentes. *S. intercalatum* se encuentra en África Central y occidental y *S. mekongi* sólo en la zona alta del río Mekong en el Lejano Oriente.

La transmisión depende de la eliminación de los excrementos, de la presencia de los caracoles específicos y de los patrones de contacto con el agua y de hábitos sociales de la población (fig. 297-2). La distribución de la infección en las áreas endémicas muestra que la prevalencia aumenta con la edad y alcanza el máximo a los 10-20 años de edad. La medida de la intensidad de la infección (según la cantidad de huevos en orina o he-

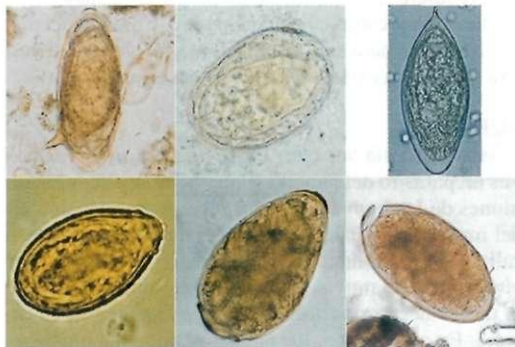


Figura 297-1. Huevos de tremátodos frecuentes en el hombre. En sentido de las agujas del reloj desde la esquina superior izquierda: *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum*, *Schistosoma haematobium*, *Clonorchis sinensis*, *Paragonimus westermani*, y *Fasciola hepática* (nótese el opérculo parcialmente abierto). (De DPDx, web para el diagnóstico de laboratorio de las enfermedades parasitarias en la Division of Parasitic Diseases, National Centers for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [http://Avwww.dpd.cdc.gov/DPDx/].)

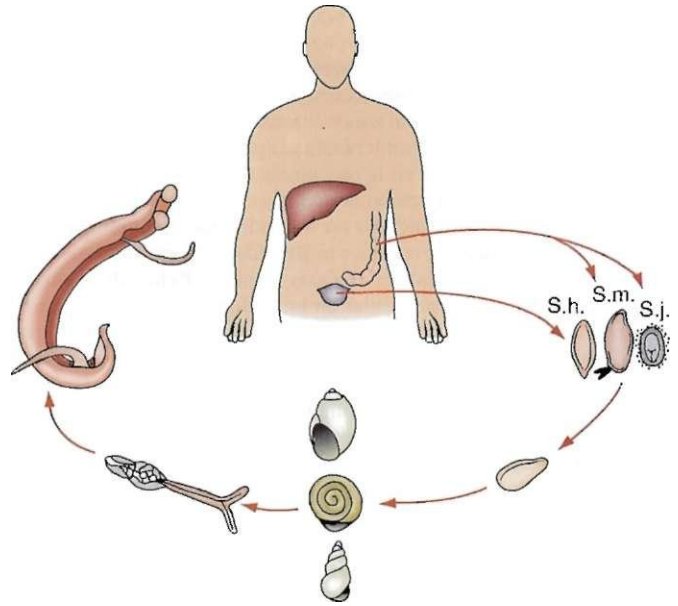


Figura 297-2. Ciclo vital de los esquistosomas. Los huevos se excretan por las heces en el caso de *Schistosoma mansoni* (S.m.) y *Schistosoma japonicum* (S.j.) y por la orina en el caso de *Schistosoma haematobium* (S.h.). Estos huevos eclosionan en agua dulce, los miracidios invaden un caracol específico, huésped intermediario, y en unas pocas semanas se liberan las cercarías de cola bifurcada. Estas formas infectantes penetran a través de la piel humana, pasan por una fase migratoria en el pulmón y el hígado, y finalmente llegan a su hábitat definitivo en el sistema venoso portal (S.m. y S.j.) o al plexo venoso de la vejiga urinaria (S.h.). Aunque con menor frecuencia, otras dos especies infectan al hombre. *Schistosoma intercalatum* produce huevos con espolón terminal que pueden ser encontrados en las heces, mientras que *Schistosoma mekongi* produce huevos similares aunque más pequeños que los de *S. japonicum*, que también pueden encontrarse en las heces. Estas 2 especies de esquistosomas tienen también caracoles específicos como huéspedes intermediarios. (De Mandell GL, Gennett JE, Dolin R [eds.]: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6.ª ed, Vol 2. Filadelfia, Elsevier, 2006, pág. 3278.)

ees) demuestra que las mayores cargas de gusanos se dan en los grupos de edad más jóvenes. La esquistosomiasis, por tanto, es más prevalente y grave en los niños y adultos jóvenes, que tienen el máximo riesgo de sufrir secuelas agudas y crónicas.

**ETIOPATOGENIA.** Las manifestaciones iniciales de la esquistosomiasis están mediadas por la respuesta inmunitaria. La esquistosomiasis aguda, conocida como fiebre de los caracoles o **fiebre de Katayama**, es un proceso febril que representa una enfermedad inmunitaria compleja asociada a una infección y puesta de huevos precoces. La principal patología de la infección aparece más tarde, con la esquistosomiasis crónica, en la que la retención de huevos en los tejidos del huésped se relaciona con una lesión granulomatosa crónica. Los huevos pueden quedar atrapados en los lugares de deposición (vejiga, uréteres e intestinos) o ser transportados por la sangre hacia otros órganos, a menudo el hígado y con menos frecuencia los pulmones y el sistema nervioso central. La respuesta del huésped a la siembra de huevos implica manifestaciones locales y sistémicas. La respuesta inmunitaria celular da lugar a granulomas compuestos por linfocitos, macrófagos y eosinófilos que rodean los huevos atrapados y contribuyen de forma significativa a la destrucción tisular. La formación de granulomas en la pared de la vejiga y en la unión ureterovesical origina las principales manifestaciones de la esquistosomiasis por *S. haematobium*: hematuria, disuria y uropatía obstructiva. Los granulomas intestinales y hepáticos subyacen bajo las secuelas patológicas de las otras infecciones por esquistosoma: úlceras y fibrosis de la pared intestinal, hepatoesplenomegalia e hipertensión portal debidas a la obstrucción presinusoidal del flujo sanguíneo. En algunos animales se ha demostrado la presencia de inmunidad contra esquistosoma, que también es posible en humanos.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** La mayoría de los individuos crónicamente infectados presenta sólo síntomas leves y quizás no buscan atención médica; los síntomas más graves de la esquistosomiasis se dan ante todo en los que sufren infecciones intensas. Además de la morbilidad organoespecífica, los enfermos infectados pueden mostrar anemia, dolor crónico, diarrea, intolerancia al ejercicio y desnutrición. La penetración de las cercarías en la piel puede originar un exantema papular pruriginoso conocido como dermatitis esquistosómica o prurito del bañista. Es más pronunciado en los individuos previamente expuestos y se caracteriza por edema e infiltrados celulares masivos en la dermis y epidermis. La esquistosomiasis aguda, o fiebre de Kata3'ama, puede producirse en particular en los individuos con infecciones intensas a las 4 u 8 semanas de la exposición. Se trata de un síndrome similar a la enfermedad del suero que se manifiesta como un cuadro agudo de fiebre, escalofríos, sudoración, adenopatías, hepatoesplenomegalia y eosinofilia. La esquistosomiasis aguda se suele presentar en los que visitan por 17 vez. un área endémica, que sufren la infección primaria a una edad tardía.

Los niños sintomáticos con esquistosomiasis por *S. haematobium* crónica presentan polaquiuria, disuria y hematuria. El examen de orina muestra eritrocitos, huevos del parásito y, ocasionalmente, eosinófilos en la orina. En las áreas endémicas se han demostrado lesiones entre moderadas y graves en el tracto urinario de un 20% de los niños infectados. La extensión de la enfermedad se correlaciona con la intensidad de la infección, pero es posible una morbilidad significativa incluso en niños con infecciones poco intensas. Las fases avanzadas de la infección por *S. haematobium* se caracterizan por insuficiencia renal crónica, infecciones secundarias y cáncer vesical.

Los niños con esquistosomiasis crónica por *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum* y *S. mekongi* pueden tener síntomas intestinales; los más frecuentes son el dolor abdominal cólico y la diarrea sanguinolenta. La fase intestinal puede, sin embargo, permanecer subclínica, y el cuadro tardío de hepatosplenomegalia, hipertensión portal, ascitis y hematemesis puede a veces ser la forma de presentación clínica. La enfermedad hepática se debe a la formación de granulomas y a la fibrosis subsiguiente; no se produce una lesión hepatocelular apreciable y la función hepática puede estar preservada durante mucho tiempo. Los huevos de esquistosoma pueden llegar a los pulmones, causando hipertensión pulmonar y cor pulmonale. Los gusanos de *S. japonicum* pueden migrar a la vasculatura cerebral y producir lesiones localizadas que provoquen convulsiones. En raras ocasiones se ha descrito mielitis transversa en niños y adultos jóvenes con infección tanto aguda como crónica por *S. haematobium* o *S. mansoni*.

**DIAGNOSTICO.** Los huevos de esquistosoma se pueden encontrar en los excrementos de los individuos infectados; se deben emplear métodos cuantitativos que proporcionen un índice de intensidad de la infección. Para establecer el diagnóstico de esquistosomiasis por *S. haematobium* se debe recoger un volumen de 10 ml de orina en torno a la mitad del día, cuando la excreción de huevos es máxima, y filtrarla para examen microscópico. El examen de heces con el procedimiento de la extensión gruesa de Kato es el método de elección para el diagnóstico y la cuantificación de otras infecciones por esquistosoma.

**TRATAMIENTO.** El tratamiento de los niños con esquistosomiasis se debe basar en la intensidad de la infección y en la extensión de la enfermedad. El tratamiento recomendado es el prazicuantel (40 mg/kg/día, dividido en dos tomas v.o. durante 1 día en la esquistosomiasis por *S. haematobium*, *S. mansoni* y *S. intercalatum*; 60 mg/kg/día dividido en tres veces v.o. durante 1 día en la esquistosomiasis por *S. japonicum* y *S. mekongi*). Para el tratamiento de la infección por *S. mansoni*, oxamniquina ha sido eficaz en algunas áreas en las que prazicuantel no había mostrado tanta eficacia.

**PREVENCIÓN.** La transmisión dentro de las áreas endémicas puede reducirse al disminuir la carga parasitaria en la población. La disponibilidad de fármacos eficaces orales y en dosis única puede contribuir a alcanzar este objetivo. Otras medidas útiles son la mejoría de las condiciones sanitarias y la aplicación local de molusquicidas. El control de la esquistosomiasis está muy relacionado con el desarrollo económico y social.

Case records of the Massachusetts General Hospital: Weekly clinicopathological exercises. Case 31-2000. A 32-year-old man with a lesion of the urinary bladder. *N Engl J Med* 2000;343:1105-1111.

Centers for Disease Control and Prevention: Schistosomiasis. Health Topics A to Z. Available at <http://www.cdc.gov/ncidod/dpd/parasites/schistosomiasis/default.htm>

Drugs for parasitic infections. *Med Lett Drugs Ther* 2004;44(1189):1-12. Available at [www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

Hatz CF: The use of ultrasound in schistosomiasis. *Adv Parasitol* 2001;48:225-284.

King CH, Dickman K, and Tisch DJ: Reassessment of the cost of chronic helminth infection: Meta-analysis of disability-related outcomes in endemic schistosomiasis. *Lancet* 2005;365:1561-1569.

Saconato H, Atallah A: Interventions for treating schistosomiasis mansoni. *Cochrane Database Syst Rev* 1999;CD000528.

Schistosoma japonicum: Modern tools for an ancient disease. *Lancet* 2004;363:180.

Squires N: Interventions for treating schistosomiasis haematobium. *Cochrane Database Syst. Rev* 1997;C'D000053.

Wynn TA, Thompson RW, Cheever AW, Mentink-Kane MM: Immunopathogenesis of schistosomiasis. *Immunol Rev* 2004;201:156-167.

## Capítulo 298 ■ Duelas (hepática, pulmonar e intestinal) Charles H. King

### Capítulo 298 Duelas (hepática, pulmonar e intestinal)

Existen varios tremátodos o duelas que pueden parasitar al ser humano y causar enfermedad. Las duelas son endémicas en el mundo entero, pero muestran más prevalencia en los lugares menos desarrollados. Entre ellas se encuentran *Schistosoma*, o duelas sanguíneas (v. cap. 297) y las especies de duela que causan infección en el árbol biliar humano, el tejido pulmonar y el tubo gastrointestinal. Estos últimos tremátodos se caracterizan por sus ciclos vitales complejos. La reproducción sexual de los gusanos adultos en el huésped definitivo da lugar a huevos que son eliminados con las heces. Las larvas, denominadas miracidios, se desarrollan en agua dulce. Estas a su vez infectan a ciertas especies de moluscos (caracoles o almejas), en los que la multiplicación asexual de las larvas del parásito produce las cercarías. Dichas cercarías buscan entonces un 2.º huésped intermediario, que puede ser un insecto, un crustáceo o un pez, o se adhieren a la vegetación para producir metacercarias infecciosas. Los humanos adquieren la infección hepática, intestinal y pulmonar al ingerir alimentos no cocinados o poco cocinados, especiados o ahumados, que contienen los quistes del parásito. La «alternancia de generaciones» requiere que las fasciolas parasiten a más de 1 huésped (generalmente 3) para completar su ciclo vital. Como dependen de estas especies no humanas para su transmisión, la infección por fasciolas en humanos va pareja a la existencia de estas especies.

#### DUELAS HEPÁTICAS

**Fasciolosis (*Fasciola hepática*).** *Fasciola hepática*, la duela hepática ovina, es un parásito del ganado ovino, bovino y de otros ungulados, y en ocasiones de los humanos. Se ha descrito la infección en muchos lugares del mundo, en particular en Sudamérica, Europa, África, China, Australia y Cuba. Aunque *F. hepática* es enzoótica en Norteamérica, se ha informado de muy pocos casos. Los humanos se infectan por la ingesta de metacercarias adheridas a la vegetación, en especial al berro salvaje. En el duodeno, los parásitos salen del quiste y penetran en la pared intestinal, la cápsula hepática y el parénquima. Allí permanecen unas semanas antes de entrar en los conductos biliares, donde maduran. El adulto de *F. hepática* (1-2,5 cm) comienza a poner huevos más o menos 12 semanas después de la infección; son huevos grandes (75-140  $\mu$ m) y operculados. Pasan al intestino con la bilis y salen del cuerpo con las heces (v. fig. 297-1). Al alcanzar agua dulce, los huevos maduran y rompen liberando los miracidios, que infectan a caracoles



específicos como huéspedes intermediarios, multiplicándose en numerosas cercanías. Éstas abandonan los caracoles y se enquistan en las plantas acuáticas.

Las manifestaciones clínicas suelen producirse durante la fase migratoria hepática del parásito o a su llegada a su hábitat final en los canalículos biliares. La 1.ª fase de la enfermedad se caracteriza por fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho y hepatoesplenomegalia. Suele haber una marcada eosinofilia en sangre periférica. A medida que los gusanos entran en los conductos biliares, la mayoría de los síntomas agudos mejora. En raras ocasiones, los pacientes pueden sufrir una ictericia obstructiva o una cirrosis biliar. La infección por *F. hepática* se diagnostica con la identificación de los huevos característicos en las extensiones de heces o en los aspirados duodenales.

El tratamiento recomendado de la fasciolosis es el triclabendazol (10 mg/kg una o dos veces al día v.o.) o el bitionol (30-50 mg/kg una vez al día v.o. en días alternos hasta un total de 10-15 dosis). En Estados Unidos, el bitionol está disponible a través de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (tel.: 404-639-3670). También puede emplearse el fármaco experimental triclabendazol (Ciba-Geigy) en dosis únicas de 10 mg/kg.

**Clonorchiasis** (*Clonorchis sinensis*). La infección de las vías biliares por *Clonorchis sinensis*, la duela hepática oriental o china, es endémica en China, otras partes de Asia Oriental y Japón. Los humanos adquieren la infección al ingerir peces de agua dulce crudos o poco cocinados, que contienen las metacercarias enquistadas del parásito bajo las escamas o la piel. Dichas metacercarias rompen los quistes en el duodeno y pasan por la ampolla de Vater hasta el conducto biliar principal y los capilares biliares, donde maduran para dar gusanos adultos hermafroditas (3-15 mm). Los gusanos de *C. sinensis* ponen huevos pequeños operculados (14-30 µm), liberados al intestino por los conductos biliares y más tarde excretados con las heces (v. fig. 297-1). Los huevos maduran y rompen fuera del cuerpo, liberando los miracidios móviles en las corrientes de agua dulce, ríos o lagos. Si penetran en los caracoles adecuados, se desarrollan en cercarias, que a su vez son liberadas por el caracol y pasan a enquistarse bajo la piel o escamas de los peces de agua dulce.

La mayoría de los individuos con infección por *C. sinensis*, en particular los que tienen pocos organismos, tiene poca sintomatología. En los individuos con infecciones graves, que tienden a ser mayores (>30 años de edad), la obstrucción localizada de los conductos biliares se debe al traumatismo local y a la inflamación repetidas. En estos casos, la colangitis y la colangiohepatitis pueden aumentar el tamaño hepático y provocar ictericia. En Hong Kong, Corea y otras partes de Asia, el colangiocarcinoma se asocia a la infección crónica por *C. sinensis*.

La clonorchiasis se diagnostica por la presencia de huevos del parásito en el examen de heces o en el aspirado duodenal. El tratamiento recomendado es el prazicuantel (75 mg/kg/día dividido en tres veces v.o. durante 1 día). Una alternativa empleada en adultos es el albendazol (10 mg/kg una vez al día por v.o. durante 7 días).

**Opistorquiasis** (*Opisthorchis*). Las infecciones por las especies de *Opisthorchis* son clínicamente similares a las originadas por *C. sinensis*. *Opisthorchis felinus* y *Opisthorchis viverrini* son duelas hepáticas de perros y gatos que infectan a los humanos por la ingesta de metacercarias presentes en peces de agua dulce. La infección por *O. felinus* es endémica en Europa del Este y en el sureste asiático y *O. viverrini* se encuentra sobre todo en Tailandia. La mayoría de los individuos están asintomáticos; los que sufren infecciones intensas pueden presentar aumento del tamaño hepático, colangitis recidivante e ictericia. El diagnóstico se establece al observar huevos en las muestras de heces o en los aspirados duodenales. El tratamiento recomendado es el prazicuantel (75 mg/kg/día dividido en tres veces v.o. durante 1 día).

## DUELAS PULMONARES

**Paragonimiasis** (*Paragonimus*). La infección en humanos por la duela pulmonar *Paragonimus westermani*, y con menor frecuencia por otras especies de *Paragonimus*, se encuentra en el Lejano Oriente, en áreas localizadas de África Occidental y en varias regiones del centro y del sur de América. La incidencia más alta de paragonimiasis se observa en los niños mayores y en los adolescentes de 11 a 15 años. Aunque *P. westermani* se encuentra en muchos carnívoros, los casos en hu-

manos son relativamente raros y parecen estar asociados a hábitos dietéticos específicos, como la ingesta de jaibas o cangrejos de agua dulce crudos. Estos crustáceos contienen las metacercarias infecciosas en sus tejidos. Tras la ingesta, las metacercarias salen del quiste en el duodeno, penetran en la pared intestinal y migran hacia su hábitat final en los pulmones. Los gusanos adultos (5-10 mm) se encapsulan en el parénquima pulmonar y depositan huevos marrones operculados (60-100 µm), que pasan a los bronquiolos y se expectoran con la tos (v. fig. 297-1). Los huevos se pueden detectar en el esputo o en las heces de los individuos infectados. Si llegan a agua dulce se rompen y experimentan una multiplicación asexual dentro de caracoles específicos. Las cercarias se enquistan en los músculos y vísceras de los crustáceos y de los cangrejos de agua dulce.

La mayoría de los individuos infectados por *P. westermani* portan cargas bajas o moderadas de gusanos y tiene poca sintomatología. Entre las manifestaciones clínicas se encuentran la tos, la producción de esputos herrumbrosos y la hemoptisis, que es el signo principal y se da en un 98% de los niños sintomáticos. No hay hallazgos físicos característicos, pero las pruebas de laboratorio suelen mostrar eosinofilia marcada. Las radiografías de tórax muestran a menudo infiltrados parcheados pequeños o zonas radiolúcidas en los campos pulmonares medios; sin embargo, la radiografía puede parecer normal en 1/5 de los pacientes. En raras circunstancias pueden desarrollarse abscesos pulmonares, derrames pleurales o bronquiectasias. Las localizaciones extrapulmonares de *P. westermani* en el cerebro, el peritoneo, los intestinos o la pleura son muy raras. La paragonimiasis cerebral ocurre sobre todo en los individuos con infecciones intensas que habitan en áreas de elevada endemicidad en el Lejano Oriente. La presentación clínica se asemeja a la de una epilepsia jacksoniana o a la sintomatología de los de tumores cerebrales.

El diagnóstico definitivo se establece al identificar los huevos en las extensiones de heces o de esputo. El tratamiento recomendado es el prazicuantel (75 mg/kg/día dividido en tres veces v.o. durante 2 días).

**DUELAS INTESTINALES.** Varias duelas intestinales de animales salvajes y domésticos, entre las que se incluyen *Fasciolopsis buski*, *Nanophyetus salmincola* y *Heterophyes heterophyes*, pueden infectar por accidente a los humanos. *F. buski* es endémica en el Lejano Oriente. Se infectan los humanos que ingieren metacercarias enquistadas en plantas acuáticas. Éstas se desarrollan para dar lugar a duelas grandes (1-5 cm), que viven en el duodeno y en el yeyuno. Los gusanos maduros producen huevos operculados que se excretan con las heces; el organismo completa su ciclo vital en un caracol específico que sirve de huésped intermediario. Los individuos con infección por *F. buski* suelen estar asintomáticos; los aquejados de infecciones intensas sufren dolor abdominal y diarrea y muestran signos de malabsorción. El diagnóstico de la fasciolopsiasis y de las otras infecciones por duelas intestinales se establece mediante el examen de heces y la identificación de los huevos (v. fig. 297-1). Como en otras infecciones por duelas, el prazicuantel es el fármaco de elección (75 mg/kg/día dividido en tres veces v.o. durante 1 día).

Drugs for parasitic infections. *Nied Lett Drugs Ther* 2004;44(1189):1-12. Available at [www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org).

King CH: Pulmonary flukes. In Mahmoud AA (editor): *Parasitic Lung Diseases*. New York, Marcel Dekker, 1997;157-169.

Liu LX, Llarinasuta KT: Liver and intestinal flukes. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:627-636.

Lun ZR, Gasser RB, Lai DH, et al: Clonorchiasis: A key foodborne zoonosis in China. *Lancet Infect Dis* 2005;5:31-41.

MacLean JD, Cross J, Mahanty S: Liver, lung and intestinal fluke infections. In Guerrant RL, Walker DH, Weller PF (editors): *Tropical Infectious Diseases, Principles, Pathogens and Practice*, 2nd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2006;1349-1369.

Millan JC, MuH R, Preise S, et al: The efficacy and tolerability of triclabendazole in Cuban patients with latent and chronic *Fasciola hepatica* infection. *Am J Trop Med Hyg* 2000;63:264-269.

Price TA, Tuazon CU, Simon GL: Fascioliasis: Case reports and review. *Clin Infect Dis* 1993;17:426-430.



Tshibwahwa ET, Richenberg JL, Aziz ZA: Lung radiology in the tropics. *Clin Chest Med* 2002;23:309-328.

Watanapa P, Watanapa WB: Liver fluke-associated cholangiocarcinoma. *Br J Surg* 2002;89:962-970.

## Capítulo 299 ■ Infecciones por gusanos planos adultos Ronald Blanton

Las infecciones por cestodos, o gusanos planos, son prevalentes en todos los continentes excepto en la Antártida. La clave biológica que subyace en la patología producida por estos gusanos es si el hombre está infectado con la fase adulta intestinal o con la fase intermedia invasora del parásito (tabla 299-1). No se puede atribuir con claridad ningún signo o síntoma a la infección por un cestodo adulto, excepto en el caso de *Diphyllobothrium latum*. Las etapas intermedias de algunos cestodos, como *Taenia solium* (v. cap. 300) y *Echinococcus* (v. cap. 301), son invasores y forman estructuras quísticas que lesionan los tejidos por efecto de masa o por reacciones inflamatorias. La infección por los gusanos adultos puede diagnosticarse fácilmente por la detección de huevos o de segmentos del gusano adulto en las heces, mientras que el estadio invasor del parásito no puede observarse en una muestra de fluido corporal que se pueda obtener fácilmente. La infección por las formas intermedias debe, por tanto, diagnosticarse con pruebas serológicas, de imagen o con procedimientos invasivos.

### TENIASIS (*TAENIA SAGINATA* Y *TAENIA SOLIUM*)

**Etiología.** La tenia bovina, *T. saginata* y la tenia porcina, *T. solium*, son parásitos grandes (de entre 4 y 10 m) denominadas así según sus huéspedes intermediarios. Las formas adultas sólo se encuentran en el intestino humano. El cuerpo del gusano adulto consiste en una serie de cientos o miles de segmentos aplanados (proglótides) cuyo segmento más anterior (escólex) ancla el parásito a la pared intestinal. Los segmentos nuevos surgen del extremo caudal del escólex seguidos de otros cada vez más maduros. Los segmentos terminales grávidos contienen cada uno entre 50.000 y 100.000 huevos y éstos o incluso los mismos proglótides intactos salen con las heces. Estas 2 tenias difieren de forma significativa en que el estadio intermediario de la tenia porcina (cisticerco) también puede infectar a los humanos y causar morbilidad significativa (v. cap. 300).

**Epidemiología.** Ambas especies de *Taenia* se encuentran en todo el mundo, con un mayor riesgo de infección en América Central, África, India, sureste asiático y China. La prevalencia en adultos puede no reflejar la que se da en niños pequeños, porque las prácticas culturales determinan cuánto se cocina la carne y qué cantidad se sirve a los niños.

**Etiopatogenia.** La infección no complicada por la tenia bovina o porcina adulta por sí misma no es una fuente frecuente de síntomas. Cuando los niños ingieren carne infectada cruda o poco cocida, el ácido gástrico y la bilis facilitan la liberación de los escólex inmaduros, que se adhieren a la luz del intestino delgado. El parásito adquiere nuevos segmentos y al cabo de 2 o 3 meses los segmentos terminales maduran, se hacen grávidos, y aparecen en las heces.

**Manifestaciones clínicas.** Las tenias adultas bovinas y porcinas causan muy poca morbilidad aparte de los síntomas abdominales inespecíficos. Las proglótides llaman mucho la atención, también son móviles y a veces pueden originar prurito anal. A menudo se puede sentir su salida con las heces, es fácil percatarse de ellas y cuando se descubren provocan una reacción emocional fuerte en los niños mayores y en los padres. Las tenias adultas porcinas y bovinas son causas raras de obstrucción intestinal, colangitis y apendicitis.

**Diagnóstico.** Se deben identificar las especies infecciosas de tenia. Los portadores de tenias porcinas adultas tienen más riesgo de transmitir huevos en la forma patogénica intermediaria (cisticerco) a ellos mismos o a otros, mientras que los niños con tenia bovina representan un riesgo sólo para el ganado. Como las proglótides se suelen excretar intactas, el examen visual en las heces de las que son grávidas es una prueba sensible. Estos segmentos pueden utilizarse para identificar la especie. Los huevos, por el contrario, no suelen encontrarse en las heces y no se puede distinguir con habilidad entre *T. saginata* y *T. solium* a partir de los mismos (fig. 299-1). Si el parásito se elimina por completo, el escólex de cada especie es diagnóstico. El escólex de *T. saginata* tiene sólo 4 ventosas anteriores, mientras que *T. solium* presenta una doble fila de ganchos además de las ventosas. Las proglótides de *T. saginata* tienen más de 20 ramas uterinas que surgen de una estructura uterina central, y las de *T. solium* tienen 10 o menos. Ante la duda se deben obtener más proglótides o enviar la muestra a un laboratorio con experiencia en parasitología.

**Diagnóstico diferencial.** El prurito anal puede simular los síntomas de la infección por *Enterobius vermicularis*. *D. latum* e incluso *Ascaris lumbricoides* pueden confundirse en las heces con *T. saginata* o *T. solium*.

**Tratamiento.** Todas las infecciones por tenias adultas responden al prazicuantel (5-10 mg/kg v.o., dosis única). Una alternativa para el tratamiento de las tenias es la niclosamida (50 mg/kg v.o., dosis única en niños, 2 g v.o., dosis única en adultos). El parásito suele expulsarse el mismo día de la administración.

**TABLA 299-1.** Parásitos cestodos comunes del hombre, vectores típicos, y síntomas habituales

| ESPECIE                                       | FASE DEL DESARROLLO ENCONTRADA EN HUMANOS | NOMBRE COMÚN                | FORMA DE TRANSMISIÓN   | SÍNTOMAS ASOCIADOS CON LA INFECCIÓN   |
|---|---|-----------------------------|--|---|
| <i>Diphyllobothrium latum</i>                 | Tenia intestinal                          | Tenia del pez               | Quistes plerocercoides en peces de agua dulce                  | Habitualmente mínimos; en las infecciones prolongadas o muy intensas, déficit de vitamina B <sub>12</sub>   |
| <i>Hymenolepis nana</i>                       | Tenia intestinal, cisticercos             | Tenia enana                 | Humanos infectados   | Moderadas molestias abdominales   |
| <i>Taenia saginata</i>                        | Tenia intestinal                          | Tenia de la vaca            | Quistes en carne de vacuno                                     | Molestias abdominales, migración de las proglótides   |
| <i>Taenia solium</i>                          | Tenia intestinal                          | Tenia del cerdo             | Cisticercos en carne de cerdo                                  | Mínimos   |
| <i>Taenia solium</i> (cysticercus cellulosae) | Cisticercos                               | Cisticercosis               | Huevos procedentes de humanos infectados                       | Inflamación local, efecto de masa; si ocurren en el SNC, convulsiones, hidrocefalia, aracnoiditis   |
| <i>Echinococcus granulosus</i>                | Quistes larvarios                         | Hidatidosis                 | Huevos procedentes de perros infectados                        | Efecto de masa que provoca dolor, obstrucción de los órganos adyacentes; con menor frecuencia infección bacteriana secundaria, diseminación distal de vesículas hijas |
| <i>Echinococcus multilocularis</i>            | Quistes larvarios                         | Quiste hidatídico alveolar  | Huevos procedentes de cánidos infectados                       | Invasión local y efecto de masa que provocan disfunción orgánica; posibles metástasis a distancia   |
| <i>Taenia multiceps</i>                       | Quistes larvarios                         | Coenurosis, tenia vesicular | Huevos procedentes de perros infectados                        | Inflamación local y efecto de masa  |
| <i>Spirometra mansonoides</i>                 | Quistes larvarios                         | Esparganosis                | Quistes procedentes de copépodos, ranas, serpientes infectados | Inflamación local y efecto de masa  |

SNC, Sistema nervioso central.

De Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6ª ed., Vol 2. Filadelfia, Elsevier, 2005, pág. 3286.

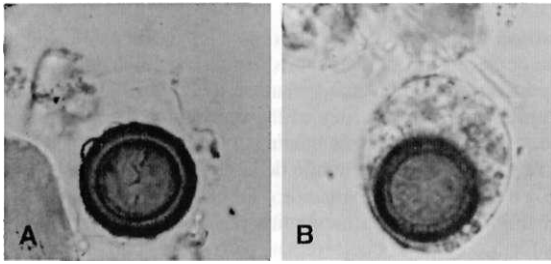


Figura 299-1. Huevos de *Taenia saginala* en heces (aumento original x400). Los huevos suelen estar teñidos de bilis, son oscuros y prismáticos. Ocasionalmente están rodeados por material celular de la proglótide en la que se ha desarrollado el huevo, más evidente en B que en A. Las larvas en el interior del huevo muestran tres pares de ganchos (A), que a veces pueden verse en movimiento.

**Prevención.** La congelación prolongada y la cocción completa de la carne de vacuno y de porcino destruyen al parásito. Una higiene humana adecuada puede interrumpir la transmisión al impedir la infección del ganado.

#### DIFILOBOTRIASIS (*DIPHYLLOBOTHRIUM LATUM*)

**Etiología.** La tenia del pez, *D. latum*, es el gusano plano más largo (10-20 m) y tiene una organización similar a la de los otros cestodos adultos. Un escólex alargado provisto de ranuras a cada lado (botrias), sin ventosas ni ganchos, va seguido por miles de segmentos enrollados en el intestino delgado. La proglótide terminal grávida se desprende periódicamente, pero tiende a desintegrarse antes de la expulsión, y libera así los huevos en las heces. Al contrario que en las otras tenias, el ciclo vital de *D. latum* requiere 2 huéspedes intermediarios. Unos pequeños crustáceos (copépodos) adquieren los embriones que provienen de la eclosión de los huevos del parásito en agua dulce. El parásito entra en la cadena alimentaria cuando pequeños peces ingieren los copépodos y son a su vez ingeridos por peces mayores. De esta forma, el parásito joven se concentra en el lucio, el salmón, la perca y peces similares. El consumo de estos peces crudos o poco cocinados produce infección en humanos.

**Epidemiología.** El esolodo del pez es más prevalente en los climas templados de Europa, América del Norte y Asia, pero puede encontrarse en lagos fríos y en zonas elevadas en Sudamérica y África. En Norteamérica, la prevalencia es mayor en Alaska, Canadá y el norte de Estados Unidos. El cestodo puede encontrarse en el pescado que proviene de esas áreas y se vende en los mercados de los EE.UU. continentales. Las personas que preparan pescado crudo para uso doméstico o comercial o que prueban el pescado antes de cocinarlo tienen más riesgo de infección.

**Etiopatogenia.** El gusano adulto consume vitamina B<sub>12</sub> para producir grandes cantidades de segmentos y casi 1 millón de huevos diarios. Como consecuencia, la difilobotriasis causa anemia megaloblástica en un porcentaje de las infecciones entre el 2 y el 9%. Los niños con otras causas de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> o de ácido fólico, como la diarrea infecciosa crónica, la enfermedad celíaca o la malabsorción congénita, tienen más probabilidades de desarrollar infección sintomática.

**Manifestaciones clínicas.** La infección es asintomática excepto en quienes desarrollan déficit de B<sub>12</sub> o de ácido fólico. La anemia megaloblástica con leucopenia, trombocitopenia, glositis y signos de degeneración de los cordones medulares posteriores (pérdida de la sensibilidad vibratoria, propiocepción y coordinación) evidencian un déficit nutricional avanzado debido a difilobotriasis. Los signos neurológicos y hematológicos pueden presentarse de manera independiente o en conjunto. Se debe recordar que existe una forma invasora de infección denominada esparganosis que se produce cuando se adquiere por vía subcutánea la fase intermediaria de esta tenia y de otros miembros de este grupo. Se han descrito casos de infestación en la piel, músculo, ojo y cerebro.

**Diagnóstico.** El examen parasitológico de las heces es útil, ya que los huevos son abundantes y tienen una morfología diferente a la de los otros cestodos. Los huevos son ovoides y presentan un opérculo que es una es-

tructura en forma de casco en un extremo, que se abre para liberar el embrión (fig. 299-2). El gusano en sí mismo tiene un escólex y una proglótide diferenciados; sin embargo, no es habitual que se excreten de forma espontánea.

**Diagnóstico diferencial.** Un segmento o una sección completa del gusano pueden confundirse con *Taenia* o *Ascaris* en las heces. La anemia perniciosa, las mielotoxinas y las deficiencias dietéticas pueden contribuir a causar una difilobotriasis o simularla.

**Tratamiento.** Todas las infecciones por cestodos adultos responden al prazicuantel (5-10 mg/kg v.o., dosis única), que es el tratamiento de elección en la difilobotriasis.

**Prevención.** El estadio intermediario se elimina fácilmente con la cocción o congelación prolongadas. Debido a que los humanos somos el mayor reservorio de gusanos adultos, la educación para la salud es 1 de las mejores herramientas para prevenir la transmisión, junto con las mejoras sanitarias.

**HIMENOLEPIASIS (*HYMENOLEPIS*).** La infección por *Hymenolepis nana*, la tenia enana, es muy frecuente en los países en vías de desarrollo. Es una causa mayor de eosinofilia, y aunque rara vez causa patología evidente, la presencia de sus huevos en las heces puede servir como marcador de exposición a malas condiciones higiénicas. La forma intermedia se desarrolla en varios huéspedes (como roedores, garrapatas y pulgas), y el ciclo vital puede completarse en los humanos. Así pues, es posible una hiperinfección con miles de pequeños gusanos adultos en un niño. Con menos frecuencia se puede producir una infección similar por la especie *H. diminuta*. En las heces se pueden encontrar huevos pero no segmentos. La infección por *H. nana* responde a prazicuantel (25 mg/kg v.o. en dosis única) o a niclosamida (50 mg/kg v.o., dosis única en niños; 2 g v.o., dosis única en adultos).

**DIPILIDIASIS (*DIPYLIDIUM CANINUM*).** *Dipylidium caninum* es un cestodo frecuente en los perros y gatos domésticos, aunque la infección en humanos es rara. No se produce una transmisión directa entre las mascotas y los humanos, de forma que la infección humana requiere la ingesta del huésped intermediario, la pulga del perro o del gato. Los lactantes y niños pequeños son más susceptibles por su grado de higiene, su contacto más íntimo con las mascotas, y sus actividades en áreas donde pueden encontrarse pulgas. Es posible la eosinofilia, pero no se derivan síntomas de la infección. A veces se ha asociado el prurito anal, las molestias abdominales inespecíficas y la diarrea a la dipilidiasis. Esta también puede confundirse con la infección por *E. vermicularis*. La dipilidiasis responde al tratamiento con prazicuantel (5-10 mg/kg por vía oral en dosis única), o a con niclosamida (50 mg/kg v.o., dosis única en niños; 2 g v.o., dosis única en adultos). Las medidas de prevención más eficaces son la desparasitación de las mascotas y el control de las pulgas.

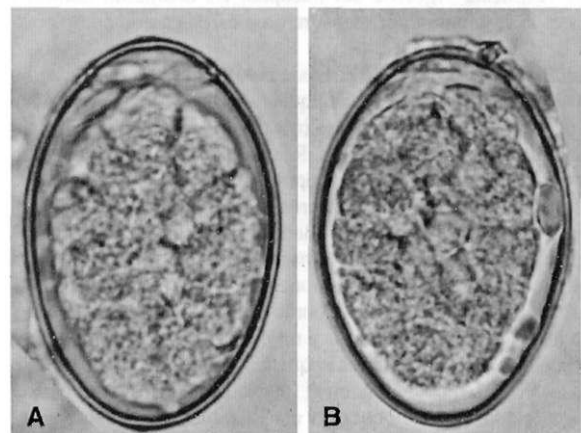


Figura 299-2. Huevos de *Dipyllobothrium latum*, tal como se ven en las heces (x400). Se observa un opérculo terminal en forma de casco en el extremo del huevo.

Schmitz PM: Tapeworms (cestodiasis). *Castroenteroi Clin North Am* 1996;25:637-653.  
 Weisse ME, Raszka WV Jr: Cestode infection in children. *Adv Pediatr Infect Dis* 1996;12:109-153.

## Capítulo 300 ■ Cisticercosis

### Ronald Blanton

**ETIOLOGÍA.** La cisticercosis, la infección parasitaria más frecuente y grave del sistema nervioso central (SNC), está producida por la infección con el estadio intermedio de *Taenia solium*, la tenia del cerdo. A diferencia de *Taenia saginata*, el estadio intermedio de *T. solium* es infeccioso para los humanos e invade de forma preferente el SNC, causando neurocisticercosis. La cisticercosis puede desarrollarse incluso en personas que no hayan ingerido carne de cerdo, ya que los humanos adquieren la forma intermedia con la ingestión de comida o agua contaminadas con huevos de *T. solium*. Por el contrario, el consumo de carne de cerdo infectada y poco cocinada produce infección intestinal con el gusano adulto (v. cap. 299). Sin embargo, las personas portadoras de un gusano adulto de *T. solium* también pueden autoinfectarse con los huevos por la ruta fecal-oral. Por otra parte, se ha implicado a la peristalsis inversa del intestino delgado como otro medio de autoinfección. El huevo libera una oncosfera que cruza la pared del intestino delgado y se disemina por vía hematógena a muchos tejidos, sobre todo al cerebro y al músculo. Allí donde se alojan los huevos producen unas vesículas pequeñas (de 0,2 a 0,5 cm), llenas de líquido y que contienen un único protoescoléx, forma juvenil del parásito.

**EPIDEMIOLOGÍA.** La tenia del cerdo se distribuye en las zonas del mundo donde se crían cerdos. Existe una intensa transmisión en América Central y del Sur, India, Indonesia, Corea y China, así como en algunas áreas de África. En estas zonas, entre el 20 y el 50% de los casos de epilepsia puede deberse a la cisticercosis. La mayoría de los casos en Estados Unidos son importados; la transmisión es infrecuente pero ocurre de vez en cuando.

**ETIOPATOGENIA.** Habitualmente, los estadios quísticos no provocan una respuesta inmunológica importante mientras están vivos e intactos. Los quistes viables de este tipo pueden asociarse a enfermedad cuando la invasión parasitaria inicial del cerebro es masiva o cuando obstruyen el flujo del líquido cefalorraquídeo (LCR). La viabilidad de los quistes dura entre 5 y 10 años, después empiezan a degenerar, con una consiguiente respuesta vigorosa del huésped. La evolución natural de los quistes es la resolución por reabsorción o calcificación completas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** Las convulsiones son el primer síntoma en >70% de los casos, aunque cualquier alteración cognitiva o neurológica, en un rango que va desde la psicosis hasta el infarto cerebral, puede ser una manifestación de cisticercosis. Resulta útil clasificar la neurocisticercosis en parenquimatosa, intraventricular, meníngea, medular o ocular, según la localización anatómica, la presentación clínica y la apariencia radiológica. El pronóstico y el tratamiento varían con la localización.

La neurocisticercosis parenquimatosa produce convulsiones y déficit neurológico focales. Las convulsiones son generalizadas en el 80% de los casos, pero suelen comenzar como convulsiones parciales simples o complejas. Raras veces se produce un infarto cerebral como consecuencia de la obstrucción de arterias pequeñas terminales o de una vasculitis. Con la enfermedad extendida en el lóbulo frontal, los síntomas de deterioro intelectual con demencia o parkinsonismo pueden dificultar el diagnóstico hasta que aparecen signos focales. También es posible una presentación fulminante similar a una encefalitis, con más frecuencia en niños que han tenido una infección masiva inicial. La neurocisticercosis

intraventricular (que representa el 5-10% de todos los casos), se asocia con hidrocefalia y con signos agudos, subagudos o intermitentes de aumento de la presión intracraneal sin signos localizadores. El 4.º ventrículo constituye el lugar más frecuente de obstrucción y síntomas; es menos probable que los quistes en los ventrículos laterales causen obstrucción. La neurocisticercosis meníngea se asocia a signos de irritación meníngea y también a un aumento de la presión intracraneal como consecuencia del edema, la inflamación o la presencia de un quiste que obstruye el flujo del LCR. La meningitis basilar crónica se relaciona con muchas formas de neurocisticercosis, pero sobre todo con las presentaciones meníngeas. La neurocisticercosis racemosa es una forma meníngea de enfermedad en la que aparecen en las cisternas basales quistes grandes y lobulados. La neurocisticercosis medular produce signos de compresión de la médula espinal, dolor radicular, mielitis transversa o meningitis. La neurocisticercosis ocular causa una disminución de la agudeza visual por los cisticercos que flotan en el humor vítreo, o por desprendimiento de retina, iridociclitis, o efecto de masa orbitaria. En el exterior del SNC, los quistes a veces pueden palparse por debajo de la piel, y las infecciones importantes del músculo esquelético o cardíaco pueden producir miositis o carditis.

**DIAGNOSTICO.** Debería sospecharse la existencia de neurocisticercosis en niños que empiezan a sufrir alguna alteración neurológica, cognitiva o trastorno de la personalidad y tienen antecedentes de residencia en una zona endémica o de contacto con un cuidador de una zona endémica. Las convulsiones, la hidrocefalia, la alteración visual unilateral o los síntomas de encefalitis son particularmente sospechosos. Sólo se observan proglótides (segmentos) o huevos en las heces en el 25% de los casos de neurocisticercosis; por ello, se requieren radiografías y pruebas serológicas para confirmar una sospecha clínica.

La RM craneal es el estudio diagnóstico más útil para la enfermedad parenquimatosa. La RM proporciona la mejor información sobre la viabilidad del quiste y sobre la inflamación circundante. A veces es posible observar el protoescoléx en el interior del quiste, lo que proporciona un signo patognomónico de cisticercosis (fig. 300-1A). La RM también detecta mejor la existencia de aracnoiditis basilar (fig. 300-1B), de quistes intraventriculares (fig. 300-1C), y de otros localizados en la médula espinal. La TC identifica mejor las calcificaciones. En los niños, un quiste parenquimatoso solitario, con o sin captación de contraste, y calcificaciones numerosas son los hallazgos más frecuentes (fig. 300-2). Las radiografías simples pueden mostrar calcificaciones compatibles con cisticercosis en el músculo o en el cerebro, pero en los niños no suelen ser diagnósticas.

El diagnóstico serológico mediante inmunotransferencia ligada a enzimas (EITB) está disponible en los EE.UU. comercialmente y a través de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. La determinación de anticuerpos tiene una sensibilidad y especificidad >90%, y no es preciso hacerla en LCR. Las personas con muchos quistes parenquimatosos suelen tener un resultado positivo en la EITB plasmática, mientras que en los casos con lesiones solitarias o enfermedad calcificada antigua quizá no se detecten anticuerpos. La neurocisticercosis es la causa más importante y frecuente de eosinofilia en el LCR, pero éste no es un hallazgo fiable y su ausencia no excluye el diagnóstico.

**DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.** La neurocisticercosis puede confundirse en la clínica con una encefalitis, un infarto cerebral, una meningitis y muchas otras enfermedades (tabla 300-1). La sospecha clínica se fundamenta en antecedentes de viajes o de contacto con un posible portador de una tenia adulta. En los estudios de imagen, los cisticercos pueden ser difíciles de distinguir de los tuberculomas, la histoplasmosis, la blastomycosis, la toxoplasmosis, la sarcoidosis, la vasculitis y los tumores.

**TRATAMIENTO.** La inclusión de fármacos antiparasitarios es controvertida. La mayoría de las convulsiones asociadas puede controlarse adecuadamente con anticonvulsivos estándar. Si las convulsiones son recidivantes o se asocian a lesiones calcificadas, el tratamiento debe continuar durante 2-3 años antes de intentar la retirada de los fármacos anticonvulsivos. Se deben buscar signos evidentes de hidrocefalia y, en ese caso, colocar una derivación ventricular. También deben investigarse y excluirse otras etiologías distintas de la cisticercosis, especialmente el tuberculoma (v. tabla 300-1).



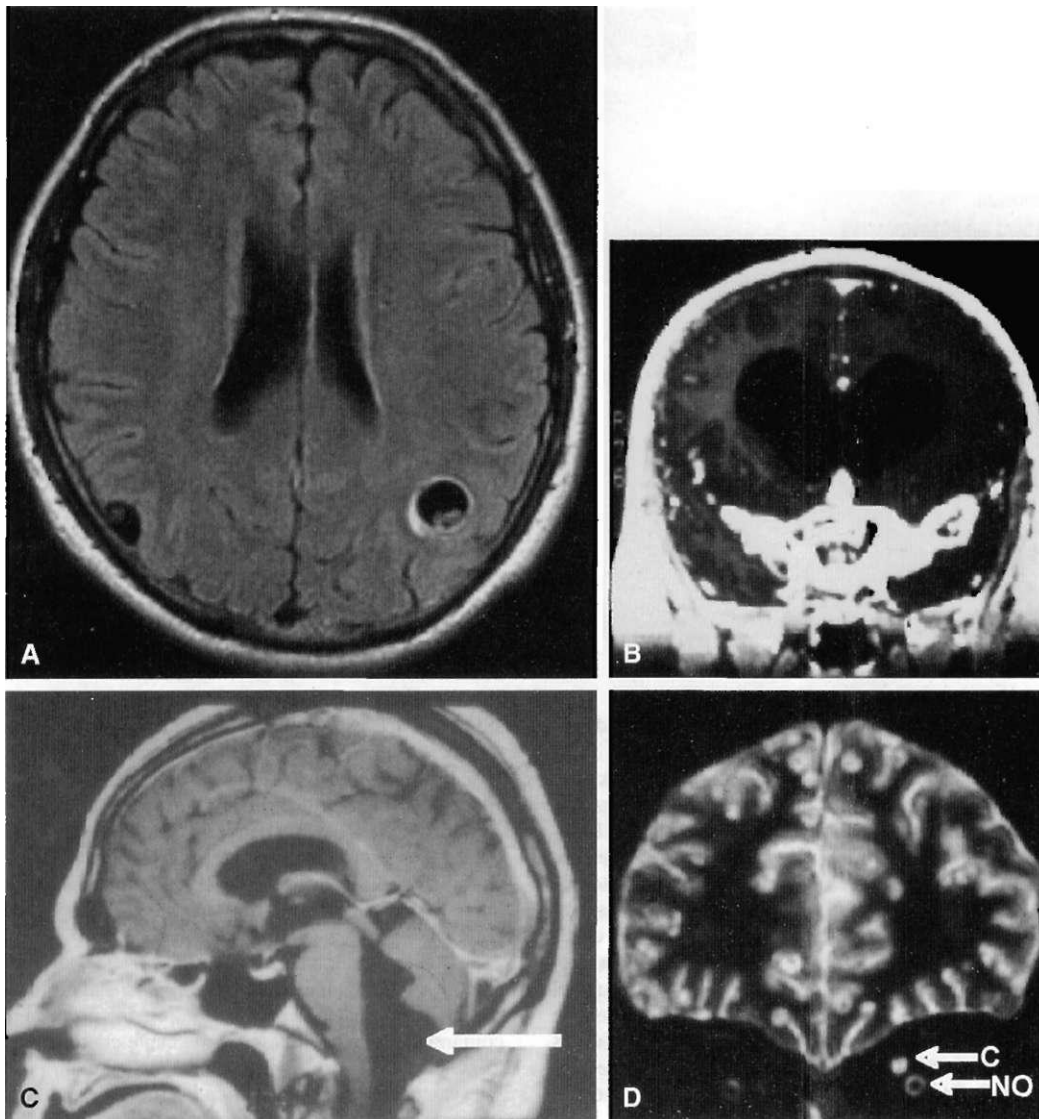


Figura 300-i. A, RM (en T1) en la que se muestra un quiste parenquimatoso con protoescólex. B, RM (en T1) de aracnoiditis basilar por cisticercosis. C, RM (en T1) en la que se observa un quiste bajo el 4.º ventrículo (flecha). D, RM (en T2) que muestra un cisticerco (C) encima del nervio óptico (NO).

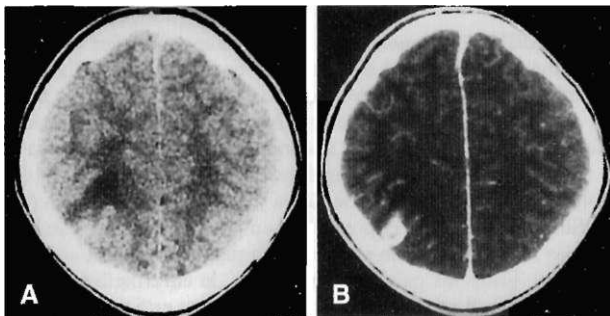


Figura 300-2. TC de una lesión solitaria de neurocisticercosis con (A) y sin (B) contraste, donde se observa intensificación tras el contraste. (Por cortesía de Dr. Wendy G. Mitchell y Dr. Marvin D. Nelson, Children's Hospital, Los Angeles.)

La tendencia natural de las lesiones parenquimatosas activas suele ser la resolución espontánea con o sin fármacos antiparasitarios. En la mayoría de los niños, la presentación es la de un quiste parenquimatoso solitario que se resuelve pronto, con o sin tratamiento. Son infrecuentes otras formas de presentación de la enfermedad. Por el contrario, es típica la observación de múltiples lesiones y presentaciones complejas en los adultos. Un estudio doble ciego, controlado con placebo ha demostrado una disminución significativa de las convulsiones generalizadas en adultos con cisticercosis tratados con fármacos antiparasitarios. El tratamiento antiparasitario puede tener algunas ventajas a largo plazo en niños con quistes múltiples o con enfermedad complicada. Los fármacos antiparasitarios administrados con dexametasona aumentan la resolución parcial o completa de las lesiones y reducen el riesgo de convulsiones recidivantes en niños que presentan 1-2 lesiones con intensificación del anillo circundante. Hay pocas evidencias que demuestren que los síntomas agudos mejoren con estos fármacos, y no están indicados cuando sólo existan lesiones calcificadas o en degeneración.

Sin tratamiento, la afectación subaracnoidea tiene mal pronóstico, pero el tratamiento con fármacos antiparasitarios se ha asociado con un mejor resultado en comparación con controles históricos. La cisticercosis ocular es una enfermedad fundamentalmente quirúrgica, aunque hay algunos informes de curación con el uso exclusivo de tratamiento médi-



**TABLA 300-1.** Diagnóstico diferencial de la neurocisticercosis por neurorradiología**LESIÓN QUÍSTICA ÚNICA SIN INTENSIFICACIÓN**

Hidatidosis  
Quistes aracnoideos  
Porencefalia  
Astrocitoma quístico  
Quiste coloide (tercer ventrículo)

**MÚLTIPLES LESIONES QUÍSTICAS SIN INTENSIFICACIÓN**

Metástasis múltiples  
Hidatidosis (infrecuente)

**LESIONES CON INTENSIFICACIÓN**

Tuberculosis  
Micosis  
Toxoplasmosis  
Abscesos  
Glioma en fase inicial  
Metástasis  
Malformación arteriovenosa

**CALCIFICACIONES**

Esclerosis tuberosa  
Tuberculosis  
Infección por citomegalovirus  
Toxoplasmosis

De García HH, González AE, Evans CAW, y cols.: *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet* 2003;361:547-558.

co. En la mayoría de los casos el resultado no es bueno y, a menudo, es necesaria la enucleación.

El albendazol es el fármaco antiparasitario de elección (15 mg/kg/día v.o. divididos en dos dosis al día durante 28 días; máximo 800 mg/día). Puede tomarse con una comida grasa para mejorar la absorción. El praziquantel es una alternativa (50-100 mg/kg/día v.o. divididos en tres dosis al día durante 28 días). Es posible un empeoramiento de los síntomas tras el uso de cualquiera de los dos fármacos, ya que el huésped responde a la muerte del parásito con un aumento de la inflamación. Los corticoides administrados 2-3 días antes y durante el tratamiento pueden mejorar estos efectos, pero también disminuir los niveles de praziquantel hasta un 50%. Cuando se utilizan praziquantel y corticoides a la vez se ha propuesto un aumento de praziquantel (hasta 100 mg/kg/día divididos en tres dosis v.o.) o la administración de cimetidina, un inhibidor del sistema del citocromo P450. Por el contrario, los niveles de albendazol aumentan en presencia de corticoides.

Sin embargo, si no se administran fármacos anticisticercosis es también necesario determinar si los enfermos son portadores de gusanos adultos, lo que plantea un riesgo para la salud pública. La niclosamida que se utiliza para el tratamiento de los gusanos adultos (v. cap. 299) no se absorbe y no provoca una respuesta inflamatoria de los cisticercos.

**PREVENCIÓN.** Todos los miembros de una familia con un caso índice de cisticercosis y las personas que manipulan su comida deben someterse a exploración en busca de signos de enfermedad o de tenias adultas. Para prevenir la ingesta de huevos hay que cuidar la higiene personal, los manipuladores de alimentos tienen que lavarse bien las manos y hay que evitar las frutas frescas y los vegetales en las áreas endémicas de *T. solium*. Todas las carnes de cerdo deben cocinarse por completo.

Carpio A: Neurocysticercosis: An update. *Lancet Infect Dis* 2002;2:751-762.

García HH, Evans CA, Nash TK, et al: Current consensus guidelines for treatment of neurocysticercosis. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:747-756.

García HIT, González AE, Evans CAW, et al: *Taenia solium* cysticercosis. *Lancet* 2003;361:547-558.

García HH, Pretell EJ, Gilman RH, et al: Cysticercosis Working Group in Peru: A trial of antiparasitic treatment to reduce the rate of seizures due to cerebral cysticercosis. *N Engl J Med* 2004;350:249-258.

[to A, Nakao M, Wandura T: Human taeniasis and cysticercosis in Asia. *Lancet* 2003;362:1918-1920.

Kalra V, Dua T, Kumar V: Efficacy of albendazole and short-course dexamethasone treatment in children with 1 or 2 ring-enhancing lesions of neurocysticercosis: A randomized controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:111-114.

Proano JV, Madrazo I, Avelar F, et al: Medical treatment for neurocysticercosis characterized by giant subarachnoid cysts. *N Engl J Med* 2001;345:879-885.

Singhi P, Singhi S: Neurocysticercosis in children. *J Child Neurol* 2004;19:482-492.

Sotelo J: Neurocysticercosis—Is the elimination of parasites beneficial? *N Engl J Med* 2004;350:280-282.

## Capítulo 301 ■ Equinococosis (*Echinococcus granulosus* y *Echinococcus multilocularis*) Ronald Blanton

**ETIOLOGÍA.** La equinococosis (enfermedad hidatídica o hidatidosis) es la infección humana por cestodos más grave y extendida en el mundo. Es una zoonosis transmitida desde diversos miembros de la familia canina, tanto domésticos como salvajes, a otros animales domésticos y salvajes a través de los huevos del parásito. Dos especies principales de *Echinococcus* son las responsables de las diferentes presentaciones clínicas: *E. granulosus* (hidatidosis o quiste hidatídico) y *E. multilocularis* (enfermedad hidatídica alveolar), una variante más maligna. El parásito adulto es un pequeño cestodo (entre 2 y 7 mm) con sólo 2-6 segmentos que habita el intestino de perros, lobos, dingos, chacales, coyotes, y zorros. Estos animales eliminan los huevos del parásito con las heces y contaminan la tierra, el pasto, y el agua, así como sus propias pieles.

Los animales domésticos como las ovejas, las cabras, el ganado y los camellos ingieren huevos de *E. granulosus* al pastar. Los humanos se infectan con el estadio intermedio del parásito al ingerir comida o agua contaminada con los huevos o mediante contacto directo con los perros infectados. Las formas intermedias eclosionan, penetran el intestino y los sistemas vascular o linfático las transportan hasta el hígado, los pulmones y con menos frecuencia hasta otros tejidos. En América del Norte y en Siberia hay también un ciclo salvaje menos prevalente de *E. granulosus* entre lobos y alces. El ciclo de transmisión de *E. multilocularis* es similar al de *E. granulosus*, pero esta especie es sobre todo salvaje y emplea pequeños roedores como huésped intermediario natural. Los roedores son ingeridos por los zorros, sus predadores naturales, y a veces por perros y gatos.

**EPIDEMIOLOGÍA.** *E. granulosus* se desarrolla en ambientes tan diversos como la tundra ártica y los desiertos del norte de África (fig. 301-1). Existe transmisión potencial de este parásito donde quiera que haya rebaños de animales pastoreados con ayuda de perros. En las áreas urbanas, los perros pueden infectarse al comer vísceras tras la matanza casera de animales domésticos. Se han detectado quistes hasta en el 10% de la población humana del norte de Kenia y de China Oriental. En América del Sur, la enfermedad es prevalente en las zonas ovejeras de los Andes, en las zonas de ganado vacuno de la pampa brasileña/argentina y en Uruguay. Entre los países desarrollados, la enfermedad se registra en Italia, Grecia, Portugal, España y Australia, y está volviendo a surgir en perros del Reino Unido. En cuanto a América del Norte, existe el ciclo salvaje de transmisión en Alaska, Canadá y la Isla Real en el Lago Superior, y focos del ciclo doméstico en las zonas de ganadería ovina del oeste de Estados Unidos.

La transmisión de *E. multilocularis* se produce sobre todo en climas templados del norte de Europa, Siberia, Turquía y China. La transmisión está disminuyendo en nativos de Alaska y Canadá, ya que los perros están siendo sustituidos por formas mecánicas de transporte. Una especie distinta, *Echinococcus vogeli*, causa una enfermedad poliquística similar a la hidatidosis alveolar en América del Sur.

**PATOGENIA.** En áreas endémicas de *E. granulosus*, el parásito se adquiere a menudo en la infancia, pero los quistes hepáticos tardan años en crecer hasta ser detectados o causar síntomas. En los niños, la localización más frecuente es en los pulmones, mientras que el 70% de los adultos tiene la enfermedad en el lóbulo derecho del hígado. También se desarrollan quistes en el hueso, el aparato genitourinario, el intestino, los tejidos subcutáneos y el cerebro. El huésped rodea el quiste primario con una cápsula dura, fibrosa. Dentro de ella, el parásito produce una gruesa capa laminar que sostiene otra delgada capa germinal de células. Estas son responsables de la producción de miles de parásitos en estadio juvenil (protoescolices), que permanecen adheridos a la pared o flotan libres en el líquido quístico. En la hidatidosis quística propia de la infección por *E. granulosus*, el quiste ya establecido puede producir pequeñas vesículas hijas, contenidas dentro de la cápsula quística primaria. El líquido en un quiste sano es incoloro, cristalino, y acuoso, pero después del tratamiento médico, o cuando se produce una infección bacteriana, puede espesarse y presentar un tinte bilioso.

La infección por *E. multilocularis* simula una neoplasia. Las unidades reproductoras secundarias brotan de forma externa y no se delimitan en una estructura única bien definida. Además, los tejidos quísticos están poco separados de los del huésped, por lo que estos quistes no se pueden resear quirúrgicamente. Los quistes secundarios también pueden metastatizar a distancia del parásito. La masa quística creciente sustituye al final una porción significativa del hígado y compromete los tejidos y las estructuras adyacentes.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS.** En el hígado, muchos quistes nunca llegan a ser sintomáticos e involucionan de manera espontánea o producen síntomas relativamente inespecíficos. Cuando algunos quistes empiezan a manifestarse, se produce un aumento del perímetro abdominal, hepatomegalia, una masa palpable, vómitos o dolor abdominal. Sin embargo, las complicaciones más graves resultan de la compresión de estructuras adyacentes, el escape de líquido quístico y la localización de los quistes en áreas sensibles como el aparato reproductor, el cerebro y el hueso. La rotura del quiste o el escape de líquido quístico de forma espontánea, por un traumatismo o durante la intervención quirúrgica puede causar anafixia.

En particular este escape también puede ser desastroso a largo plazo, ya que cada protoescolix es capaz de formar un nuevo quiste. La ictericia debida a la enfermedad por quiste hidatídico es rara.

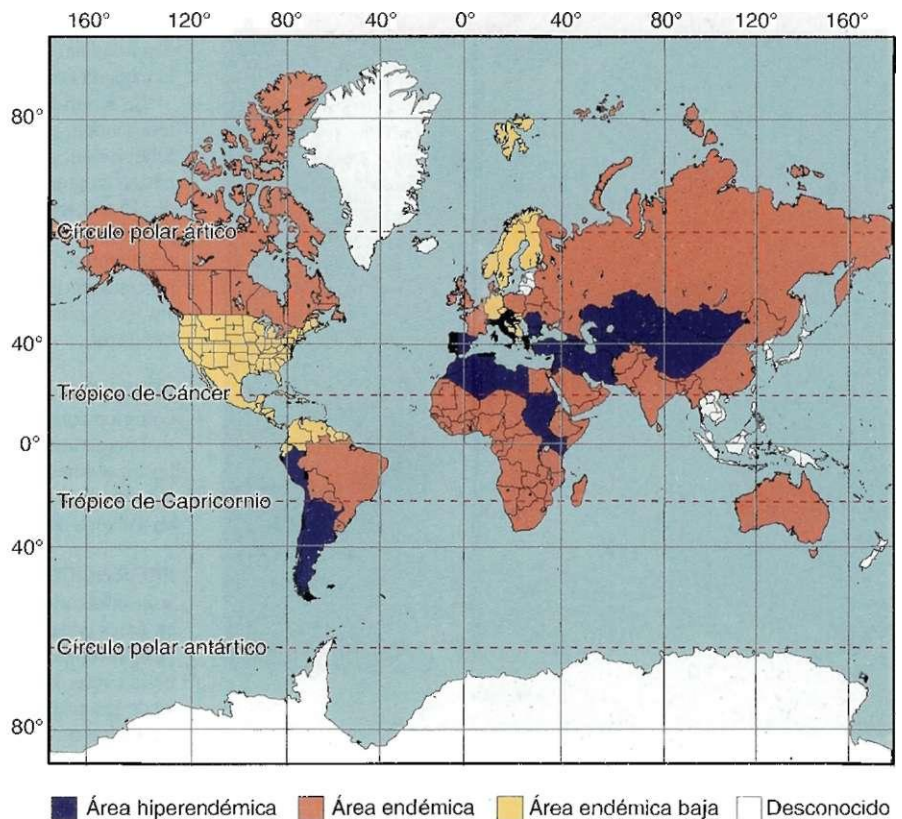
En el pulmón, los quistes provocan dolor torácico, tos o hemoptisis. Es posible que los quistes óseos causen fracturas patológicas y los localizados en el aparato genitourinario, hematuria e infertilidad.

En la enfermedad hidatídica alveolar, el tejido quístico continúa proliferando y puede separarse y metastatizar a distancia. La masa proliferante compromete el tejido hepático o el sistema biliar y provoca ictericia obstructiva progresiva e insuficiencia hepática. También se producen otros síntomas por la expansión de los focos extrahepáticos.

**DIAGNOSTICO.** En la exploración física pueden hallarse nodulos subcutáneos, hepatomegalia o una masa abdominal palpable. El parásito no puede recuperarse a partir de ningún líquido corporal accesible, a menos que se rompa un quiste pulmonar. En tal caso pueden verse por poco tiempo protoescolices en el esputo. La ecografía es la herramienta más valiosa, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento de la enfermedad hidatídica hepática. La presencia de membranas internas y material hidatídico ecogénico que se desplaza en el interior (arena hidatídica) y que pueden ser observados en tiempo real son de gran ayuda para el diagnóstico. La enfermedad alveolar tiene una apariencia menos quística y se parece a un tumor sólido difuso. Los hallazgos en la TC (fig. 301-2) son similares a los de la ecografía y a veces pueden ser útiles para distinguir entre la enfermedad hidatídica quística y alveolar en regiones geográficas donde se producen ambas. La TC o la RM son también importantes a la hora de planificar una intervención quirúrgica. Habitualmente, el quiste hidatídico pulmonar es visible en la radiografía simple de tórax (fig. 301-3).

Los estudios serológicos pueden ser útiles en la confirmación del diagnóstico de equinococosis, pero la tasa de falsos negativos puede ser de hasta el 50%. La mayoría de los pacientes con hidatidosis alveolar, sin embargo, desarrolla respuestas detectables de anticuerpos. Las pruebas actuales utilizan antígenos no modificados o purificados en parte que pueden presentar reacciones cruzadas en individuos infectados por otros parásitos, como la cisticercosis o la esquistosomiasis.

**Figura 301-1.** Distribución mundial de la equinococosis quística. (De McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB: Echinococcosis. *Lancet* 2003;362:1295-1304.)



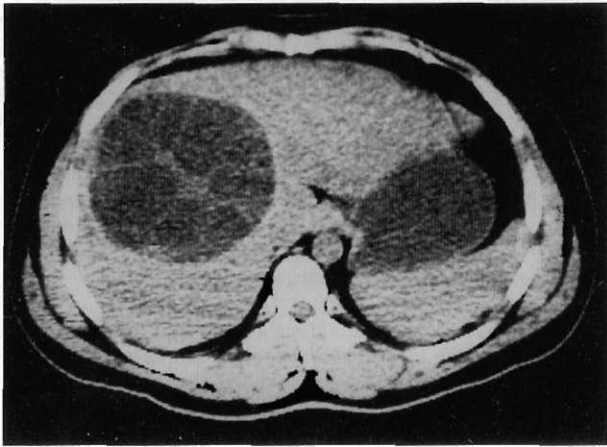


Figura 301-2. TC de un quiste hidatídico hepático producido por *Echinococcus granulosus*. Son visibles las membranas de múltiples vesículas hijas en el interior de la estructura quística primaria. (Cortesía de John R. Haaga, MD, University Hospitals, Cleveland, Ohio.)

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL** Los quistes hepáticos benignos son relativamente frecuentes pero pueden distinguirse por la ausencia de membranas internas o de arena hidatídica. La densidad de los abscesos bacterianos hepáticos es distinta a la del líquido quístico acuoso que es característico de la infección por *E. granulosus*, pero los quistes hidatídicos pueden complicarse por una infección bacteriana secundaria. Muchas veces la equinococosis alveolar se confunde con un hepatoma y con

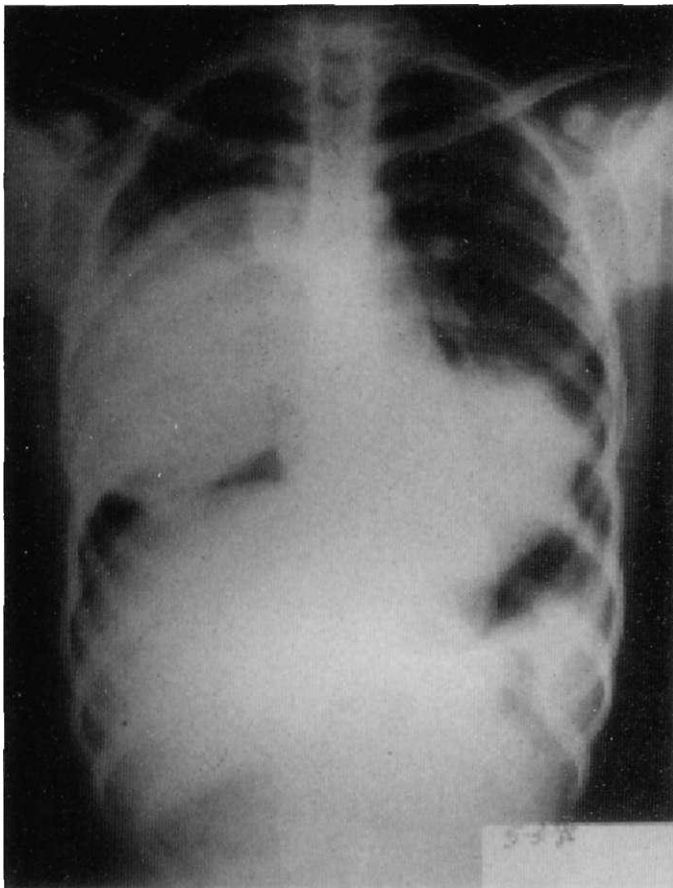


Figura 301-3. Radiografía simple de tórax de una mujer joven de Kenta con quistes hidatídicos bilaterales. La rotura brusca del quiste derecho provocó una aspiración masiva y dificultad respiratoria aguda.

cirrosis, o presenta características sugestivas de carcinoma pancreático, enfermedad metastásica hepática y colangitis.

**TRATAMIENTO.** Para los quistes simples y accesibles, el tratamiento de elección es la aspiración percutánea guiada por ecografía o por TC, con instilación de salino hipertónico o de otra sustancia escolicida seguido por reaspiración (**APIR**). En comparación con el tratamiento quirúrgico solo, la técnica APIR más albendazol produce una eliminación similar del quiste con menor número de acontecimientos adversos y menos días de ingreso hospitalario. En comparación con el albendazol solo, APIR con o sin albendazol proporciona una reducción del quiste significativamente mejor y un mayor alivio de los síntomas. Un posible escape con la técnica APIR es muy infrecuente, pero se administra tratamiento profiláctico con albendazol de forma rutinaria 4 horas o incluso hasta 1 semana antes de la APIR o de la cirugía, y se continúa después durante 1 mes. APIR está contraindicada durante el embarazo y para la resolución de quistes con tinte bilioso, en los que no debe inyectarse una sustancia escolicida porque aumenta el riesgo de complicaciones biliares.

En la cirugía convencional, la pared interna del quiste (capas laminar y germinativa) pueden separarse con facilidad de la capa fibrosa, y sólo hay que extirpar estas capas más internas. A continuación se debe esterilizar la cavidad tópicamente y después se cierra o bien se rellena con epiplón. Se debe tener especial cuidado en no derramar el contenido del quiste porque ese líquido contiene protoescolices viables, cada uno capaz de producir quistes secundarios allí donde se aloje. Un riesgo adicional es el desarrollo de anafilaxia frente a un posible escape del líquido quístico. Para evitar esta complicación se han desarrollado diversos procedimientos específicos, por lo que resulta muy útil que realice la operación un cirujano experimentado en estas técnicas.

Los pacientes no gestantes con quistes no tratables por APIR o cirugía, o que presenten alguna otra contraindicación, pueden ser tratados con albendazol (15 mg/kg/día dividido en dos dosis v.o. durante 1-6 meses, máximo 800 mg/día). Se observa una respuesta positiva en el 40-60% de los pacientes y pocos efectos adversos, excepto molestias gastrointestinales leves y elevación de las transaminasas con el uso prolongado. No es frecuente una respuesta inflamatoria mórbida secundaria al tratamiento farmacológico como sucede en la cisticercosis; por eso, los corticoides no están indicados, a menos que los pacientes muestren signos de hipersensibilidad inmediata. Los indicadores ecográficos de tratamiento satisfactorio son reducción del diámetro, un cambio en la forma, que pasa de ser esférica a elíptica o plana, un aumento progresivo de la ecogenicidad y densidad del líquido quístico, y el desprendimiento de las membranas de la cápsula (signo del nenúfar).

La hidatidosis alveolar suele ser incurable con cualquier modalidad terapéutica, pero una cirugía radical, como la hepatectomía parcial o la lobectomía, puede curar la enfermedad precoz limitada. El trasplante hepático es también una opción en caso de enfermedad confinada al hígado. El tratamiento médico con albendazol puede hacer más lenta la progresión de la hidatidosis alveolar pero, siempre que sea posible, la resección del tejido infectado proporciona los mejores resultados. Algunos enfermos han sido mantenidos a largo plazo con tratamiento supresor, pero por lo general la infección recidiva cuando se suspende el albendazol.

**PRONÓSTICO.** Los factores que predicen el éxito del tratamiento farmacológico son la edad del quiste (<2 años), su escasa complejidad interna y el pequeño tamaño. La localización no es importante, aunque los quistes en el hueso no responden bien. En el caso de la hidatidosis alveolar, si la resección quirúrgica no tiene éxito, la mortalidad media es del 92% en 10 años después del diagnóstico.

**PREVENCIÓN.** Las medidas importantes para interrumpir la transmisión son sobre todo el lavado de manos adecuado, evitar el contacto con perros en áreas endémicas, hervir o filtrar el agua en las acampadas, la eliminación apropiada de los cadáveres de animales y una adecuada inspección de la carne. Deben instituirse y seguirse normas estrictas para deshacerse de los animales rechazados en los mataderos de forma que los perros o carnívoros salvajes no accedan a las vísceras. Otras medidas útiles son el control o el tratamiento de la población de perros sin dueño y el tratamiento regular con prazicuantel de las mascotas y perros de trabajo en las áreas endémicas.

Buishi I, Waiters T, Guilda Z, et al: Reemergence of canine *Echinococcus granulosus* infection, Wales. *Emerg Infect Dis* 2005;11:568-571.

Eckert J, Deplazes P: Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev* 2004;17:107-135.

McManus DP, Zhang W, Li J, Hartley PB: Echinococcosis. *Lancet* 2003;362:1295-1304.

Nasser Moghaddam S, Abrishami A, Malekzadeh R: Percutaneous needle aspiration, injection, and reaspiration with or without benzimidazole cov-

erage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;19:CD003623.

Rausch RL: Cystic echinococcosis in the Arctic and sub-Arctic. *Parasitology* 2003;127(Suppl):S73-S85.

Sayek I, Tirnaksiz MB, Dogan R: Cystic hydatid disease: Current trends in diagnosis and management. *Surg Today* 2004;34:987-996.